



Forord

Denne oppgaven er skrevet ved Institutt for matematiske realfag og teknologi ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU) våren 2015, og avslutter min mastergrad i Miljøfysikk og fornybar energi. Oppgaven er gjennomført i samarbeid med avdelingen Biofysikk ved Universitetet i Oslo.

Jeg ønsker å rette en stor takk til alle som har bidratt til denne oppgaven. Aller først vil jeg takke min hovedveileder, Cecilia Marie Futsæter, for god hjelp, støtte og oppfølging, og for muligheten til å skrive om et spennende tema. Tusen takk til Turid Torheim, for bearbeiding av datasettet, for hjelp med programmering og lån av Matlab-script, og for å hele tiden ha vært tilgjengelig for spørsmål. Takk til Knut Kvaal for gode innspill og programmeringshjelp, og til Murat Bagcioglu for hjelp med og lån av Matlab-skript.

Jeg må også få takke Eirik Malinen og Alexandr Kristian for å ha skaffet datasettet, og for hjelp med spørsmål rundt dette underveis i oppgaven.

En stor takk til familie og venner som har oppmuntret og støttet meg under arbeidet med oppgaven. Til slutt ønsker jeg å takke mine medstudenter for fem fine år på Ås, og for minner som aldri vil glemmes.

Ås, 15. mai 2015

Ingvild Skappel

Sammendrag

Denne masteroppgaven tar utgangspunkt i et studie hvor man har analysert bilder innhentet fra dynamisk PET (*Positron Emission Tomography*) av mus med implanterte menneskelige brystkreft-xenografter, utført ved Oslo Universitetssykehus i mars 2014. 2-deoksy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glukose (FDG), en glukoseanalog merket med radioaktivt fluor (¹⁸F), er benyttet som tracer. Ved dynamisk FDG PET avbildes aktiviteten av ¹⁸F i kroppsvevet av interesse ved flere tidspunkt etter injeksjon av tracer. I denne oppgaven er svulstene avbildet totalt 59 ganger, og siste avbildning er utført 57,5 minutter etter injeksjon av FDG. Fra PET-bildene har det blitt laget kurver som viser aktiviteten av FDG i hvert volumelement (voksel) som bildene består av, som funksjon av tid (tid-aktivitet-kurver). Tid-aktivitet-kurvene har blitt tilpasset til en farmakokinetisk tre-boks-modell («two-tissue compartment model»). Modellen reduserer tidsserien til vokslene ned til fire parametere, som beskriver hvordan traceren beveger seg gjennom kroppen.

Datasettet benyttet i denne oppgaven består av PET-bilder for svulster av tre ulike brystkrefttyper; HBCx34, HBCx39 og MAS9812. Musene er avbildet to ganger, med tre dagers mellomrom (dag 1 og dag 4). Datasettet består av 38 mus fra dag 1 og 46 mus fra dag 4. Fra dag 1 til dag 4 har enkelte av musene mottatt behandling i form av kjemoterapi. Enkelte mus har ikke fått behandling og opptrer som kontrollmus. Behandlingen er utført med tre ulike medikamenter; carboplatin, paclitaxel og doxorubicin. Analyser er utført av rådataene (normaliserte tid-aktivitet-kurver), av deskriptiv statistikk, som gjennomsnitt og standardavvik, av de farmakokinetiske parametere, og av parametere for tekstur, som homogenitet og kontrast, av de farmakokinetiske parametere. «Grey Level Co-occurrence Matrix» (GLCM) er benyttet for beregning av teksturparametere.

Målet med denne oppgaven er å undersøke om PET kan gi informasjon om forskjeller mellom svulsttypene og om effekten av behandling med kjemoterapi, samt å undersøke om den romlige fordelingen av vokselverdier (tekstur) gir mer informasjon om dette enn verdier som beskriver svulstene som helhet. Informasjon om behandlingsmetode og volumendring fra dag 1 til dag 4 er benyttet for å se etter forskjeller hos svulstene basert på slike egenskaper. I oppgaven er de to multivariate statistiske metodene prinsipalkomponentanalyse (PCA) og *partial least squares* (PLS) benyttet.

Prinsipalkomponentanalysene i denne oppgaven indikerer at svulster av typen MAS9812 har andre egenskaper enn svulster av typene HBCx34 og HBCx39 ved dag 1. Resultatene viser at svulster av typen MAS9812 har høyere aktivitet av FDG ved alle tidspunkter, består av større mengder blod og er noe mer heterogene når det gjelder fordelingen av blod i svulstene, enn svulster av typene HBCx34 og HBCx39.

Resultatene fra PCA indikerer at verken aktivitet- eller teksturegenskaper er veldig forskjellig blant de tre svulsttypene ved dag 4.

PCA av farmakokinetiske data for svulster av typene HBCx34 og HBCx39 indikerer at svulsttypenes egenskaper har endret seg fra dag 1 til dag 4, men at dette ikke er endringer av teksturegenskapene. Resultatene viser at svulster av de to typene har lavere fosforyleringsrater av FDG ved dag 4 enn ved dag 1. PCA av tid-aktivitet-kurver førte ikke til en inndeling av svulster av de to typene etter tidspunktet (dag) for utførelsen av PET-skanningene.

PCA av data for svulster av typen MAS9812 indikerer at svulstene har lavere aktivitet av FDG ved alle tidspunkter ved dag 4 enn ved dag 1. Analysene indikerer at svulstene har lavere overføringsrater av FDG fra blodplasma og inn i kroppsvev og motsatt, lavere fosforyleringsrater av FDG og består av

mindre blod ved dag 4, og at svulstene er mer homogene med tanke på disse egenskapene ved dag 4 sammenlignet med dag 1.

Resultater fra PLS viser ingen klare sammenhenger mellom svulstenes volumendring fra dag 1 til dag 4 og behandlingsmetode. Det virker ikke som om behandlingsmetode er korrelert med utfall av behandling.

Konklusjonen i denne oppgaven er at PET fanger egenskaper som kan benyttes til å skille MAS9812-svulster fra svulster av typene HBCx34 og HBCx39, og egenskaper som kan benyttes til å skille svulster fra dag 1 og dag 4 for alle tre svulsttyper. Ifølge analysene utført gir ikke den romlige variasjonen av vokselverdier mer informasjon om svulsttype eller om effekten av behandling med kjemoterapi enn verdier som beskriver svulstene som helhet. Svulstene benyttet i denne oppgaven er svært små, noe som kan ha påvirket resultatene fra teksturanalysene. Det anbefales derfor at teksturanalyser utføres på et sett med større svulster for å bekrefte eller avkrefte funnene gjort.

Resultatene viser at det ligger mer informasjon i de farmakokinetiske dataene enn i rådataene (tid-aktivitet-kurvene), da de farmakokinetiske dataene (deskriptiv statistikk) avdekker grupperinger av svulstene som tid-aktivitet-kurvene ikke klarer å vise. På grunn av manglende informasjon om behandlingsmetode og volumendring for mange av svulstene er det ikke mulig å trekke noen sikre konklusjoner fra analyser hvor slik informasjon er benyttet.

Abstract

This Master's thesis is based on a dynamic PET (*Positron Emission Tomography*) study of human breast cancer xenografts in mice, performed at the Oslo University Hospital in March 2014. 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose, a glucose analogue labeled with radioactive fluorine (¹⁸F), is the tracer used. The PET examination measures the activity of ¹⁸F in tissue. In dynamic PET the acquisition of data (imaging) starts when the tracer is injected. The tissue of interest is imaged at different time steps after the injection of tracer, and for this study, each tumor is imaged 59 times. The last image (nr. 59) is acquired 57.5 minutes after the injection of FDG. Curves showing the activity in each volume element (voxel) of the image as a function of time are extracted from the PET images (time activity curves). The time activity curves have been fitted to a pharmacokinetic model known as the «two-tissue compartment model» (three-compartment model). The model reduces the time series from each voxel to four parameters.

The dataset used in this study consists of PET images of three breast cancer types; HBCx34, HBCx39 and MAS9812. The mice are imaged twice, with three days in between the scans (day 1 and day 4). The dataset consists of 38 mice from day 1 and 46 mice from day 4. From day 1 to day 4, some of the mice have received chemotherapy. Some mice have not received any treatment, and serve as a control group. Treatment is carried out with three different chemotherapy drugs; carboplatin, paclitaxel and doxorubicin. The analyses are based on the raw data (normalized time activity curves), descriptive statistics, such as mean and standard deviation, of the pharmacokinetic parameters and texture parameters, such as homogeneity and contrast, of the pharmacokinetic parameters. The "Grey Level Co-occurrence Matrix" (GLCM) is used to calculate texture parameters.

The aim of this thesis is to examine whether PET can provide information about possible differences among the tumor types and about the effects of administered chemotherapy, and to investigate whether the spatial distribution of voxel values (texture) gives more information than values for the entire tumor. In addition, information about which drug is used for the mice and tumor volume change from day 1 to day 4 is used to investigate differences in the properties of the tumors. Principal Component Analysis (PCA) and Partial Least Squares (PLS), which are multivariate statistical methods, are the methods used in this thesis.

The results from PCA indicate that tumors of type MAS9812 have properties that differ from tumors of types HBCx34 and HBCx39 at day 1. The results show that the tumors of type MAS9812 have a higher activity of FDG at all time steps, consist of larger amounts of blood, and are somewhat more heterogeneous with regard to blood distribution, than tumors of the types HBCx34 and HBCx39.

The results from PCA indicate that neither activity properties nor texture characteristics are particularly different among tumors of the three different cancer types at day 4.

PCA of pharmacokinetic data for tumors of types HBCx34 and HBCx39 indicate a change in the properties of the tumors from day 1 to day 4. There are no changes of texture properties. The results show that the tumors have a lower rate of phosphorylation of FDG at day 4 compared to day 1. PCA of the time activity curves did not result in a classification of the tumors of the two types according to time (day) for the execution of the PET scan.

The analyses of the tumors of type MAS9812 show that the tumors have a lower activity of FDG at day 4 compared to day 1, for all time steps. The results indicate that the tumors have a lower transmission rate of FDG from blood plasma into tissue and conversely, a lower rate of

phosphorylation of FDG and consist of less blood at day 4 compared to day 1. The tumors are also more homogeneous with regard to these properties at day 4 compared to day 1.

The results from PLS indicate that there is no clear relation between tumor volume change and type of treatment. Treatment method does not appear to be correlated with the outcome of treatment.

The conclusion of this thesis is that PET captures characteristics that can be utilized to distinguish MAS9812 tumors from tumors of types HBCx34 and HBCx39. In addition, PET captures properties that can be used to distinguish tumors from day 1 and day 4, for the three tumor types. According to the analyses conducted, the spatial variation of voxel values does not provide more information about tumor type or about the effect of chemotherapy than whole-tumor values. The tumors studied are very small, which may have affected the results of the texture analyses. It is therefore recommended that texture analyses is performed on a set of larger tumors to confirm or refute the findings in this thesis.

The results show that there is more information in the pharmacokinetic data than in the raw data (time activity curves). Analyses of the pharmacokinetic data (descriptive statistics) reveals separations of the tumors, which the time activity curves fails to show. Several tumors lack information on tumor volume changes and treatment type. Therefore, it is not possible to draw any reliable conclusions from analyses where such information is applied.

Innhold

Forord.....	I
Sammendrag.....	III
Abstract.....	V
1 Innledning.....	1
2 Teori.....	3
2.1 PET.....	3
2.1.1 Annihilasjon.....	3
2.1.2 Koinsidens.....	4
2.1.3 Svekning og spredning.....	6
2.1.4 Detektor.....	7
2.1.5 Rekonstruering av bilder.....	7
2.1.6 Radionuklider benyttet i PET.....	7
2.1.7 Statisk og Dynamisk PET.....	9
2.1.8 Stråledose til pasient og personell.....	9
2.1.9 PET/CT.....	10
2.2 Kreftsvulsters karakteristikk og klinisk anvendelse av PET.....	11
2.3 Xenografter av menneskelige tumorer.....	12
2.4 Farmakokinetiske modeller.....	12
2.4.1 Tre-boks-modellen («two-tissue compartment model»).....	13
3 Materiale og metoder.....	17
3.1 Programvare.....	17
3.2 Datasett.....	17
3.3 Bearbeiding av data.....	18
3.3.1 Tid-aktivitet-kurver.....	18
3.3.2 Farmakokinetiske data.....	20
3.3.3 Validering.....	22
3.4 Teksturanalyse: «Grey Level Co-occurrence Matrix» (GLCM).....	22
3.5 Statistiske metoder.....	24
3.5.1 Prinsipalkomponentanalyse (PCA).....	24
3.5.2 Partial Least Squares (PLS).....	28
4 Resultater.....	31
4.1 Normaliserte tid-aktivitet-kurver.....	31
4.2 Prinsipalkomponentanalyse.....	33

4.2.1	Svulster av typene HBCx34, HBX39 og MAS9812 ved dag 1	34
4.2.2	Svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 ved dag 4.....	42
4.2.3	Sammenlikning av svulster ved dag 1 og dag 4	52
4.3	PLS	67
5	Diskusjon.....	73
5.1	Formål	73
5.2	Prinsipalkomponentanalyser	73
	<i>Svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 ved dag 1</i>	<i>73</i>
	<i>Svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 ved dag 4.....</i>	<i>73</i>
	<i>Sammenlikning av svulster ved dag 1 og dag 4</i>	<i>74</i>
	<i>Tekstur.....</i>	<i>75</i>
5.3	PLS	76
5.4	Vurdering av metoder	76
5.5	Begrensninger med datasettet.....	77
5.6	Fordeler og ulemper ved farmakokinetiske modeller.....	77
5.7	Videre analyser	78
6	Konklusjon.....	79
	Kildeliste.....	81
7	Vedlegg.....	85
7.1	Avvikende tid-aktivitet-kurver (normaliserte)	85
7.2	Uteliggere i skårplott	86
7.2.1	PCA av deskriptiv statistikk av de farmakokinetiske parameterne for svulster av typen MAS9812.....	86
7.3	Kalibrering og validering av PCA-modeller	87
7.3.1	Svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 ved dag 1.....	87
7.3.2	Svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 ved dag 4.....	89
7.3.3	Sammenlikning av svulster fra dag 1 og dag 4.....	90
7.4	Flere modeller.....	93
7.4.1	Svulster av typene HBCx34 og HBCx39 ved dag 1.....	93
7.4.2	Sammenlikning av svulster ved dag 1 og dag 4	99

1 Innledning

Brystkreft er kreftformen som forekommer hyppigst hos kvinner [1]. Kreftformen kan også ramme menn, men dette er svært sjeldent. I 2013 ble 3220 kvinner og 36 menn diagnostisert med brystkreft [2]. Sykdommen beskrives som ondartede forandringer i brystkjertelvevet [3]. Behandlingsformene for brystkreft er kirurgi, medikamentell behandling og stråleterapi. Hvilken metode som velges er avhengig av flere ulike faktorer, som størrelse på svulst og spredning [3]. Av andelen brystkreftdiagnostiserte blir i dag omtrent to tredjedeler av disse friske [4].

Biologiske egenskaper som kan påvirke behandlingsutfallet til en tumor, som blodgjennomstrømning og hypoksi (oksygenmangel), er ofte heterogene i kreftsvulster i brystet [5]. Resultater fra biopsi vil dermed ikke nødvendigvis være representative for hele tumoren [6]. Å velge behandlingsmetode i tilfeller med brystkreft er derfor krevende. Medisinske avbildningsteknikker kan gi informasjon om en tumors heterogenitet, og det er derfor ønskelig å benytte slike i sammenheng med tilfeller av brystkreft [6]. Dette øker muligheten til å tilby individualisert behandling, skreddersydd til den enkelte pasient og tumor [6].

Mammografi er i dag den mest brukte metoden for å avdekke kreftsvulster i brystet [7]. En svakhet med denne metoden er at den ikke nøyaktig klarer å skille mellom godartede (benigne) og ondartede (maligne) tumorer [7]. Positronemisjonstomografi (PET) er en avbildningsteknikk som også benyttes i kreftdiagnostikk, og teknikken utnytter desintegrasjonsprosessen til kortlivede, ustabile, positron-emitterende radionuklider [8] til å avbilde funksjonelle egenskaper til kroppsvev. Enkelte egenskaper vil være ulike hos kreftceller og friske celler, som gjør det mulig å skille disse vevstypene fra hverandre. PET er blant annet kjent for å kunne skille mellom benigne og maligne svulster, og avbildningsteknikken kan derfor potensielt forbedre avdekkingen av brystkreft ved å være et tillegg til mammografi [7].

^{18}F -FDG, fluorodeoksyglukose, er en glukoseanalog merket med radioaktivt fluor, ^{18}F [7]. ^{18}F -FDG utnyttes som tracer i PET da alle celler i kroppen benytter glukose. Analogene følger samme vei som vanlig glukose gjennom kroppen [7]. Forskjellen mellom de to er at ^{18}F -FDG vil fanges i celler, i motsetning til vanlig glukose som metaboliseres i cellene [9]. Glukose fungerer som et næringsstoff for celler, og på grunn av den høye formeringsraten til kreftceller vil disse ofte ha et høyere forbruk av glukose enn friskt vev [7]. Et bilde over akkumuleringen av ^{18}F -FDG i kroppsvev kan derfor benyttes som et diagnoseverktøy [9].

PET har vist seg å være et svært nyttig verktøy i forbindelse med krefttilfeller der metastase, spredning av kreftceller til andre typer vev og organer, mistenkes [7]. Hovedgrunnen til dette er muligheten til å skille mellom maligne og benigne svulster når andre teknikker ikke klarer det [9]. Ved undersøkelser av en tumors respons på behandling i tidlig fase er PET fordelaktig, da funksjonelle endringer kan ses tidligere enn anatomiske endringer [7]. Graden av malignitet til gjenværende tumorvev etter behandling gjenspeiles i aktiviteten av FDG i vevet, og har blant annet vist seg å synke betraktelig i tidlig fase etter fungerende kjemoterapi [7, 10].

Dynamisk PET skiller seg fra statisk (konvensjonell) PET ved å gi informasjon om fordelingen av radionukliden i vevet i både rom og tid [9]. Kroppsvevet av interesse avbildes ved flere tidspunkt etter injeksjon av tracer [9]. Fra PET-bildene kan det lages kurver som viser aktiviteten i hvert volumelement (voksel) som bildene består av som funksjon av tid (tid-aktivitet-kurver). Tid-aktivitet-kurvene kan tilpasses til farmakokinetiske modeller, som beskriver legemidlers passasje gjennom kroppen [11]. Slike modeller reduserer datamengden fra PET til kun et par parametere for hver

voksel, som kan knyttes til kroppsvevets fysiologiske funksjoner [12]. I denne oppgaven er tid-aktivitet-kurvene fra PET-undersøkelsene tilpasset en farmakokinetisk tre-boks-modell («two-tissue compartment model») beskrevet av Røe et al., [13], og Kamasak et al., [12], og fire parametere trekkes ut for hver voksel i hver tumor. Informasjon om kroppsvevets fysiologiske funksjoner kan man ikke få innblikk i ved statisk PET [14]. Dynamisk PET benyttes sjeldent i kliniske undersøkelser i dag, mye på grunn av en mer tidkrevende skanning og bruk av modeller med økt kompleksitet enn hva som er tilfellet ved statisk PET [9].

Tidligere studier har vist sammenhenger mellom tumorers fysiologiske funksjoner og farmakokinetiske parametere innhentet fra dynamisk PET, og informasjon om en tumors blodgjennomstrømning og metabolisme kan blant annet trekkes ut [15, 16]. Disse egenskapene har klinisk nytteverdi ved å kunne predikere utfallet av en gitt behandlingsmetode [16]. Dersom aggressiviteten til en tumor og dens respons til behandling skal bestemmes, kan derfor farmakokinetiske parametere fra PET være viktige [14].

Denne oppgaven tar utgangspunkt i et studie hvor man også har analysert bilder av mus med implanterte menneskelige brystkreft-xenografter innhentet fra dynamisk PET, [17]. Datasettet som er benyttet i det tidligere studiet [17] er forskjellig fra det som brukes i denne oppgaven, og inkluderer to typer av brystkreft; MAS9812 og MAS9806. I studiet er dataene tilpasset en farmakokinetisk tre-boks-modell, og analyser av farmakokinetiske parametere har blitt utført. Resultatene fra studiet indikerer en signifikant forskjell mellom de to typene av brystkreft i form av de farmakokinetiske parameterne. Det ble funnet flere korrelasjoner mellom de farmakokinetiske parameterne og underliggende fysiologiske egenskaper til tumortypene, som blant annet proliferasjon, det vil si vekstaktiviteten til kreftcellene.

I denne oppgaven undersøkes tre typer av brystkreft; HBCx34, HBCx39 og MAS9812. Hver mus har to PET- bilder, tatt med tre dagers mellomrom (dag 1 og dag 4), og fra dag 1 til dag 4 har enkelte av musene fått behandling i form av kjemoterapi. Analyser er utført av rådata (tid-aktivitet-kurver) og av farmakokinetiske parametere, og både romlig fordeling av vokselverdier og verdier for hele tumor er benyttet i analysene. Målet er å undersøke om PET kan gi informasjon om forskjeller mellom svulsttypene og om effekten av behandling med kjemoterapi, samt å undersøke om den romlige fordelingen av vokselverdier (tekstur) gir mer informasjon om dette enn verdier som beskriver svulstene som helhet. Informasjon om behandlingsmetode og volumendring er også benyttet for å se etter forskjeller hos svulstene basert på slike egenskaper. I oppgaven er de to multivariate statistiske metodene prinsipalkomponentanalyse (PCA) og *partial least squares* (PLS) benyttet.

I kapittel 2 i denne oppgaven beskrives den grunnleggende teorien bak PET. Kreftsvulsters typiske trekk beskrives, og PET knyttes opp mot sin nytteverdi i krefttilfeller. Til slutt gis en forklaring av farmakokinetiske modeller benyttet i sammenheng med PET, med hovedvekt på tre-boks-modellen («two-tissue compartment model»).

I kapittel 3 presenteres analysemetodene benyttet i oppgaven. Informasjon om datasett og programvare benyttet fremkommer også i dette kapitlet.

Resultatene av analysene presenteres i kapittel 4 i form av ulike typer plott. Resultatene diskuteres i kapittel 5, og oppsummeres i konklusjonen i kapittel 6. Muligheter for videre arbeid fremkommer i diskusjonen.

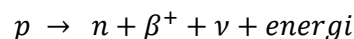
2 Teori

2.1 PET

PET står for *Positron Emission Tomography*, på norsk positronemisjonstomografi, og er en ikke-invasiv avbildningsteknikk som kan gi informasjon om fysiologiske funksjoner hos mennesker og dyr [7]. I dag benyttes PET hovedsakelig i sammenheng med lokalisering og behandling av krefttilfeller [7]. Avbildningsteknikken baserer seg på kortlivede, ustabile, positron-emitterende radionuklider [8].

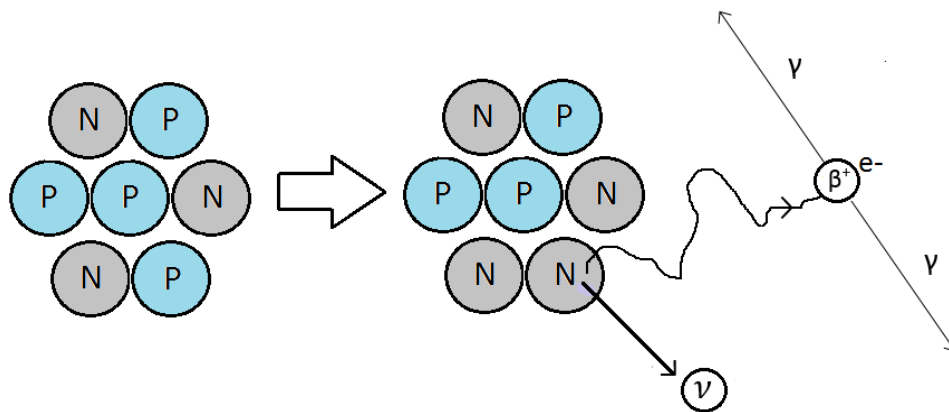
2.1.1 Annihilasjon

En atomkjerne består av nøytroner og protoner, som felles kalles for nukleoner [7]. Disse utsettes for to typer krefter. Den sterke kjernekräften, som virker mellom nukleonene og holder disse sammen, og den elektromagnetiske frastøtningskraften (Coulomb) som virker mellom de positivt ladde protonene. De to kreftene balanserer hverandre og sørger for at kjernen opprettholdes [18]. Dersom en kjerne har et overskudd av enten protoner eller nøytroner, vil den være ustabil [19]. Slike kjerner vil desintegreere for å oppnå en mer stabil tilstand, og i PET utnyttes desintegrasjonsprosessen til protonrike kjerner [7]. I prosessen omdannes et proton (p) i kjernen til et nøytron (n), samtidig som det sendes ut et nøytrino (ν) og et positron (β^+) [7]. Energi frigjøres i prosessen, gitt som



Den kinetiske energien som frigjøres i desintegrasjonsprosessen fordeles mellom nøytrinoet og positronet [7]. Positronets energi vil således være mellom null og all energi frigjort i prosessen. Dette betyr at positronet har et kontinuerlig energispektrum [7].

Positronet vil bevege seg en avstand fra radionukliden det ble emittert av, avhengig av dets energi, før det stopper opp og interagerer med et nærliggende elektron [9]. Elektronet og positronet inngår i en prosess kalt *annihilasjon*, hvor hvilemassen til de to partiklene omdannes til elektromagnetisk energi i form av to gammafotoner [9, 18], se Figur 1. De to fotonene emitteres i motsatt retning, omtrent 180 grader i forhold til hverandre [9]. Dette for bevaring av bevegelsesmengde. Positronet og elektronet vil ha kinetiske energier tilnærmet lik null når annihilasjonsprosessen finner sted, og energien som frigjøres kommer hovedsakelig fra partiklenes masse [18]. Energien til hver av de to gammafotonene kan derfor beregnes ut ifra Einsteins masseenergilov, og vil være lik 511 keV [9].



Figur 1: En ustabil, protonrik kjerne (venstre) desintegrerer ved å omdanne et proton (p) til et nøytron (n) i kjernen, samtidig som et nøytrino (ν) og et positron (β^+) emitteres. Positronet beveger seg en gitt avstand før det interagerer med et elektron (e^-). De to partiklene annihilerer, og deres hvilemasser omdannes til energi i form av to 511 keV gammafotoner (γ). De to gammafotonene emitteres i motsatt retning, omtrent 180 grader i forhold til hverandre. Gjengitt fra [9].

Avstanden positronet beveger seg før det interagerer med et elektron kan være alt fra en brøkdel av en millimeter til flere millimeter [9]. Dette betyr at annihilasjonsprosessen og desintegrasjonsprosessen ikke finner sted ved nøyaktig samme punkt, som igjen betyr at radionuklidens posisjon i objektet ikke kan bestemmes helt nøyaktig. Elektronet og positronet som annihilerer vil ikke være helt i ro når prosessen finner sted, og den lille bevegelsesmengden partiklene har gjør at gammafotonene som dannes ikke går nøyaktig 180° i forhold til hverandre [18]. Disse to faktorene bidrar til å begrense den romlige oppløsningen for PET [7].

2.1.2 Koinsidens

Fotonene detekteres som regel av flere ringer av detektorelementer, der objektet som undersøkes er plassert i midten av disse ringene [9], se Figur 2. Det antas at to gammafotoner ble dannet av samme annihilasjonsprosess dersom de detekteres i koinsidens, det vil si innenfor et svært kort tidsrom i forhold til hverandre [7]. Dette tidsintervallet kalles for koinsidensvinduet, og har typisk en verdi mellom 6 og 20 ns [7]. Annihilasjonsprosessen finner ikke nødvendigvis sted midt mellom detektorene, og det er blant annet derfor det benyttes et koinsidensvindu i sammenheng med PET [8].

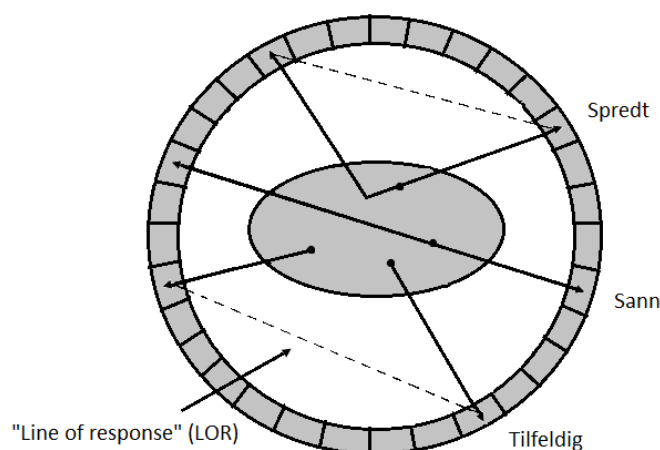
For to fotoner i koinsidens, må den opprinnelige desintegrasjonen ha funnet sted langs med eller nær den rette linjen mellom de to deteksjonspunktene («line of response», LOR) [9]. Dette betyr at posisjonen til den opprinnelige radionukliden må være langs med eller nær denne linjen. Ved å registrere et stort antall par av treffpunkter, altså fotoner i koinsidens, kan et bilde over fordelingen av radionukliden i objektet rekonstrueres [9]. Par av gammafotoner registreres altså for å kunne bestemme både mengden og lokasjonen til radionukliden i objektet [7].



Figur 2: En PET-skanner består som regel av flere ringer av detektorelementer, som omringer pasienten. Detektorelementene registrerer treffpunkter til fotonpar i koinsidens, for å kunne bestemme mengden og lokasjonen til radionukliden i objektet. Bildet er benyttet med tillatelse av illustratør Griff Wason, [20].

Treffpunkter til fotoner som detekteres i koinsidens registreres, mens treffpunkter til fotoner som ikke tilfredsstillt dette kravet forkastes [7]. Det er likevel ikke alltid slik at to fotoner som registreres i koinsidens ble dannet i samme annihilasjonsprosess. På bakgrunn av dette er det definert tre ulike former for koinsidens; «sann», «tilfeldig» og «spredt» [9].

Dersom to fotoner som registreres i koinsidens ble dannet i samme annihilasjonsprosess er dette hendelsen «sann» [7]. Dersom to fotoner dannet i ulike annihilasjonsprosesser blir registrert i koinsidens, er dette kjent som hendelsen «tilfeldig» [7]. Registrering av slike treffpunkter er grunnet koinsidensvinduet, som tillater en viss tidsforsinkelse mellom to fotoner. Koinsidenshendelsen «spredt» er tilfellet der én eller begge gammafotonene dannet i samme annihilasjonsprosess spres før de når detektorene og registreres. For koinsidenshendelsen «sann» vil posisjonen til den opprinnelige radionukliden være langs med eller nær den rette linjen mellom de to detektorpunktene (LOR), mens for de to andre formene for koinsidens vil dette ikke være tilfellet [9], se Figur 3. Registrerte treffpunkter av hendelsene «tilfeldig» og «spredt» er kilder til støy, og vil redusere bildekvaliteten [7]. Av totalt antall registrerte treffpunkter i en PET-undersøkelse kan disse utgjøre opptil 75 % [9].



Figur 3: Ulike typer hendelser for koinsidens; «sann», «tilfeldig» og «spredt». For koinsidenshendelsen «sann» vil posisjonen til den opprinnelige radionuklidene være langs med eller nær den rette linjen mellom de to detektorpunktene («Line of response», LOR), mens for de to andre formene for koinsidens vil dette ikke være tilfellet. Gjengitt fra [9].

Detektoren klarer ikke å skille mellom de ulike formene for koinsidens [7]. Det er de sanne treffpunktene som er ønskelige, og øvrige registreringer bør fjernes. Dette kan gjøres ved estimering eller måling og fjerning av treffpunktene tilknyttet hendelsene «tilfeldig» og «spredt» [7]. For å skille ut fotoner som har blitt spredt i objektet før deteksjon og dermed har mistet noe av sin energi, kan man for eksempel benytte et energivindu med sentrum lik 511 keV [7, 8]. Antallet av tilfeldige koinsidenshendelser er blant annet proporsjonal med størrelsen på koinsidensvinduet, og slike treffpunkter kan derfor reduseres ved å gjøre dette vinduet så lite som mulig [7].

2.1.3 Svekning og spredning

Det vil alltid være fotoner dannet i annihilasjonsprosesser som ikke når den eksterne ringen av detektorelementer. Enkelte fotoner vil vekselvirke med kroppsvev, og for 511 keV fotoner er det Comptonspredning som er den dominerende prosessen [9]. I en slik prosess kolliderer et foton med et løst bundet elektron og mister noe av sin energi [7]. Fotonets bane blir også endret, og informasjon om den opprinnelige radionuklidens posisjon tapes. Enkelte fotoner vil også kunne absorberes fullstendig i kroppsvevet i en prosess kalt fotoelektrisk absorpsjon, og på denne måten ikke nå frem til detektorene [7]. Fotoners vekselvirkning med kroppsvev fører til at antallet av disse som ellers ville nådd detektorene og blitt registrert i sann koinsidens reduseres [7]. Dette kaller vi for svekning [7], og bør korrigeres for i en PET-skanning. Dette er nødvendig for mer nøyaktige avbildninger av fordelingen av radionuklidene i kroppen [21]. Uten korrigering vil det blant annet kunne ses en forhøyet aktivitet i hudoverflaten i forhold til aktiviteten i dypere kroppsvev, på grunn av en sterkere svekningseffekt i dypere vev [21].

Korreksjonsfaktoren for svekning er uavhengig av radionuklidens posisjon langs med LOR [9]. Faktoren kan derfor måles direkte ved å sammenligne antall treffpunkter registrert av en ekstern radioaktiv kilde med og uten pasient i skanneren.

2.1.4 Detektor

Ved PET benyttes det som tidligere nevnt ofte flere ringer av detektorelementer omgitt rundt objektet som undersøkes. Detektoren er den viktigste delen av en PET-skanner, og en god detektor må tilfredsstillere flere krav. For det første bør detektorene ha en høy effektivitet for deteksjon av 511 keV fotoner [9]. Detektoren bør ha en høy energioppløsning, slik at treffpunkter av spredte fotoner med lavere energi kan forkastes. Detektoren bør også ha en høy romlig oppløsning, for en mest mulig nøyaktig lokalisering av den opprinnelige radionukliden i kroppsvevet [9]. For en klinisk PET-skanning av hele kroppen vil den romlige oppløsningen typisk være mellom 5 mm og 10 mm [9]. Detektoren bør til slutt ha en høy tidsmessig oppløsning, slik at antallet av tilfeldige treffpunkter minimaliseres.

2.1.5 Rekonstruering av bilder

Rådataene fra en PET-skanning lagres som regel i en to-dimensjonal matrise, som kalles for et sinogram [18]. Hvert element i matrisen tilsvarer et par av detektorer, og antallet av treffpunkter for et gitt detektorpar registreres [18]. Sinogrammet prosesseres og rekonstrueres til et bilde som viser fordelingen av radionukliden i objektet [8].

Ved bilderekonstruering er målet som regel å danne et bilde som viser aktiviteten til radionukliden i kroppsvevet så nøyaktig som mulig [9]. Det finnes flere metoder for bilderekonstruering, og i all hovedsak er rekonstruksjonsmetodene enten basert på analytiske eller statistiske algoritmer. Iterativ rekonstruksjon er en mye brukt statistisk metode, som tar hensyn til statistisk støy i dataene i motsetning til analytiske metoder [9]. Metoden går ut på at et første estimat av det ukjente bildet dannes, og de resulterende estimerte projeksjonsdata sammenlignes med målte data [9]. Estimeringen av det ukjente bildet gjentas helt til forskjellen mellom de estimerte og målte dataene minimaliseres [9]. Det er da mulig å danne et nøyaktig bilde av aktiviteten til radionukliden i kroppsvevet.

2.1.6 Radionuklider benyttet i PET

De mest vanlige positron-emitterende radionuklidene som benyttes i sammenheng med PET er ^{15}O , ^{11}C , ^{13}N og ^{18}F [9]. Et molekyl som benyttes i en biologisk prosess i organer eller celler av interesse kan merkes med en slik positronemitterende isotop og danne en radioaktiv tracer [9]. Radionuklidene produseres i en partikkelakselerator, der stabile kjerner bombarderes med protoner (^1H) eller deutroner (^2H) [9]. Det er viktig at radionukliden som benyttes i kliniske anvendelser har en fysisk halveringstid som tillater forberedelser av traceren samt utføring av selve skanningen [9]. Samtidig er det ønskelig at halveringstiden er såpass kort at radioaktive doser til pasient og personell holdes så lave som mulig [9]. En liste over viktige egenskaper til de mest vanlige radionuklidene som benyttes i sammenheng med PET er gitt i Tabell 1 [8, 9]. Alle har fysiske halveringstider på under to timer. Radioaktivt fluor (^{18}F) fremtrer som en svært attraktiv radionuklide da den har en halveringstid som holder de to nevnte krav for bruk i kliniske undersøkelser, i tillegg til at positronet beveger seg en kort avstand fra den opprinnelige radionukliden før det annihilerer. Det betyr at radionuklidens posisjon kan bestemmes mer nøyaktig.

Tabell 1: En oversikt over egenskaper til de vanligste radionuklidene benyttet i sammenheng med PET. E_{MAX} er den maksimale energien til positronet som emitteres fra den gitte radionukliden. I hvilke sammenhenger de ulike radionuklidene benyttes fremkommer i tabellen. Hentet fra Granov et al. [8] og Ott et al. [9].

Radio-nuklide	Halverings-tid	E_{MAX} (MeV)	Lineær avstand positronet beveger seg før annihilasjon (mm)		Bruk
			Maksimal	Midlere	
^{15}O	2,03 min	1,72	8,2	1,5	Oksygenmetabolisme, blodstrøm, blodvolum
^{11}C	20,4 min	0,96	5,0	0,3	Merker et stort antall molekyler benyttet i kroppen
^{13}N	9,96 min	1,19	5,4	1,4	Myokardperfusjon
^{18}F	109,7 min	0,64	2,4	0,2	Glukosemetabolisme

Den radioaktive forbindelsen som oftest benyttes i forbindelse med kliniske anvendelser av PET er 2-deoksy-2- ^{18}F fluoro-D-glukose (FDG, fluorodeoksyglukose), [9, 17]. FDG er en glukoseanalog merket med radioaktivt fluor (^{18}F). Glukose fungerer som et næringsstoff for alle celler i kroppen, og dette utnyttes i PET. FDG vil følge samme vei som vanlig glukose i kroppen, og transporteres fra blodplasma og inn i cellene. Det første steget i nedbrytning av glukose i cellene, fosforylering av enzymet heksokinase, omgjør vanlig glukose til glukose-6-fosfat og FDG til FDG-6-fosfat (FDG-6- PO_4) [22]. Forskjellen mellom vanlig glukose og FDG er veien videre herfra; glukose-6-fosfat vil metaboliseres videre, mens FDG-6-fosfat ikke er et substrat for videre metabolisme. FDG-6- PO_4 vil ikke kunne diffundere ut av cellen da molekylet er ladet, og defosforyleringsraten av FDG-6- PO_4 er svært lav [7]. FDG-6- PO_4 fanges derfor inne i cellen, og aktiviteten av ^{18}F kan kobles til cellens glukoseopptak.

Glukoseforbruket i sykdomsbegjært vev er ofte ulikt fra forbruket i friskt vev, og et bilde over akkumuleringen av FDG i kroppsvev kan derfor benyttes som et diagnoseverktøy [9]. Blant annet har ondartede tumorer ofte et høyt forbruk av glukose på grunn av den høye vekstraten [7]. FDG vil kun fanges i kroppsvev som metaboliserer glukose, og et bilde over fordelingen av fanget FDG kan derfor kobles til den metabolske aktiviteten til en tumor [9].

Et forhøyet opptak av FDG i kroppsvev er ikke nødvendigvis knyttet til kreft. Enkelte organer har høy metabolsk aktivitet, og vil på grunn av dette ta opp høye verdier av injisert FDG. Dette gjelder blant annet enkelte deler av hjernen [7]. Blæren vil også ha et høyt opptak av FDG da traceren skilles ut via urinveiene [7]. Dersom det mistenkes kreft i blære og urinveier eller i organer med en generell høy metabolsk aktivitet bør det vurderes å benytte andre tracere enn FDG.

2.1.7 Statisk og Dynamisk PET

En PET skanning kan utføres på to ulike måter; statisk (konvensjonell) eller dynamisk. Hva slags type informasjon det er ønskelig å trekke ut av bildene bestemmer hvilken metode som benyttes. Ved statisk PET gjøres det én enkelt skanning av kroppsvevet av interesse 30 - 90 minutter etter injeksjon av tracer [9]. Bildet som rekonstrueres fra en slik skanning viser aktiviteten til traceren i kroppsvevet ved tiden skanningen ble utført, og kan benyttes til å sammenligne aktiviteten i ulike kroppsvev og organer.

Ved dynamisk PET gjøres det flere skanninger av kroppsvevet av interesse over en gitt tidsperiode, og innhenting av data starter allerede fra injeksjon av tracer [9]. På denne måten gir dynamisk PET informasjon om fordelingen av tracer i både rom og tid fra injeksjon [9]. Fra dataene kan det hentes ut kurver som viser tracerens aktivitet i kroppsvevet som funksjon av tid (tid-aktivitet-kurver). Tid-aktivitet-kurvene kan tilpasses en farmakokinetisk modell (se kapittel 2.4), og parametere som kan knyttes til kroppsvevets fysiologiske funksjoner kan trekkes ut [12]. Eksempler på fysiologiske parametere man kan få informasjon om ved dynamisk PET er blodgjennomstrømning, metabolsk rate og blodmengden i kroppsvevet [7]. Man kan ikke få informasjon om slike fysiologiske funksjoner fra statisk PET [14].

Standardisert opptaksverdi (SUV) benyttes oftest i sammenheng med kliniske undersøkelser for å beskrive opptaket av FDG i kroppsvev. Denne verdien er knyttet til statisk PET, og er definert som aktivitet i tumor (MBq/mL) dividert med injisert aktivitet per kroppsvekt (MBq/g) [9]. Denne verdien vil derimot kunne variere mye fra pasient til pasient. Det finnes flere kilder til variabilitet som vil kunne påvirke verdien [23]. Et eksempel er kroppssammensetning, da fett tar opp betydelig mindre FDG enn annet kroppsvev. Siden SUV blir normalisert i henhold til kroppsvekt, vil verdien for ulike organer variere svært for personer med ulik vekt. SUV kan benyttes til å predikere behandlingsutfall, men variabiliteten tilknyttet verdien kan også føre til feiltolkning.

Farmakokinetisk modellering av data fra dynamisk PET er mye mer komplisert og tidkrevende enn beregning av SUV, men vil kunne gi bedre og mer nøyaktig informasjon om kroppsvevet som avbildes [7]. Dynamisk PET benyttes i dag oftest i sammenheng med kliniske forskningsstudier, der man blant annet forsøker å måle fysiologiske parametere i absolutte enheter, som for eksempel blodgjennomstrømning i $\text{mL min}^{-1} \text{g}^{-1}$ [9].

2.1.8 Stråledose til pasient og personell

Da PET innebærer bruk av radioaktive nuklider, er spørsmålet om stråledose til pasient og personell svært aktuelt. Radionuklidene som benyttes har kort fysisk halveringstid, som regel under 2 timer, noe som resulterer i at traceren befinner seg i kroppen i en kort tidsperiode. Estimert effektiv dose fra en PET-skanning med FDG som tracer ligger i området 0,021 – 0,029 mSv per MBq injisert aktivitet [7]. Hvor stor mengde aktivitet som injiseres er blant annet avhengig av pasientens vekt, men ligger typisk i området 185 – 370 MBq [24]. Pasienter som gjennomgår en PET-skanning vil derfor normalt motta en effektiv stråledose på mellom 4 mSv og 10 mSv.

Den målte effektive dosen til en pasient vil ikke være lik den estimerte effektive dosen [7]. Grunnen til dette er at den injiserte radioaktive nukliden ikke fordeler seg uniformt i kroppen, noe som betyr at enkelte organer vil motta høyere doser enn andre. Dette gjelder særlig for blæren, som typisk

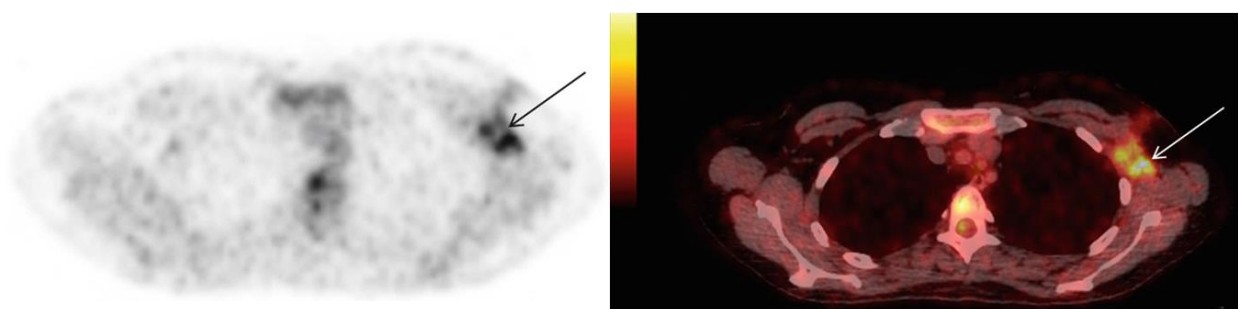
mottar en høyere dose enn annet kroppsvev da FDG skiller ut via urin [7]. Ifølge ICRP, *The International Commission on Radiological Protection*, er den absorberte dosen per injisert aktivitet for en voksen person høyest og lik 0,16 mGy/MBq for blæren [25]. Hjertet og hjernen mottar også normalt høyere doser enn andre organer, med verdier for absorbert dose per injisert aktivitet på henholdsvis 0,062 mGy/MBq og 0,028 mGy/MBq [25]. De fleste andre organer har verdier i området 0,01-0,02 mGy/MBq [25].

Personell vil også utsettes for stråling, særlig i forbindelse med forberedelse av tracer og ved nærvær til pasient ved og etter injeksjon av tracer [26]. Den effektive stråledosen til personell per pasient vil være betydelig lavere enn den årlige stråledosen mottatt av naturlig bakgrunnsstråling.

2.1.9 PET/CT

Medisinske avbildningsteknikker defineres som enten funksjonelle eller anatomiske, avhengig av hva slags type informasjon som kan trekkes ut av bildet. PET er som tidligere nevnt en funksjonell avbildningsteknikk, og kan gi informasjon om fysiologiske funksjoner i kroppsvev. Anatomiske avbildningsteknikker, som computertomografi (CT) og magnetresonanstomografi (MRI), gir informasjon om strukturer i kroppen, og avbilder blant annet organer, bein og bløtvev. I dag består de fleste installasjoner av PET-skannere i kombinerte PET/CT systemer. En stor fordel med et kombinert PET/CT system er muligheten til å nøyaktig lokalisere økt aktivitet av FDG til spesifikke anatomiske lokasjoner, som er vanskelig ved bruk av PET alene [27], se Figur 4.

Å erstatte CT med MRI for et kombinert PET/MRI system har også vært en tanke, da MRI gir bilder med høy kontrast mellom ulike typer vev (friskt og sykdomsbeğjært) [7]. Ved å kombinere PET og MRI blir i tillegg ikke pasienten utsatt for ekstra stråledose, som ved PET/CT. Brix et al. har estimert at én PET/CT skanning av hele kroppen i gjennomsnitt fører til en effektiv dose på 25 mSv til pasient [28]. Identifikasjon av tilfeller der PET/MRI gir klare fordeler i forhold til systemer som allerede er i bruk er nødvendig, og er en av flere viktige utfordringer tilknyttet PET/MRI [7, 29].



Figur 4: PET- (venstre) og PET/CT-bilde (høyre) av en pasient med brystkreft. Økt aktivitet av FDG kan ses i lymfeknuter ved venstre armhule i begge bilder (se pil). Kombinert PET/CT gjør lokalisering av forhøyet FDG til strukturer i kroppen mulig. Hentet fra Granov et al. [8].

2.2 Kreftsvulsters karakteristikk og klinisk anvendelse av PET

Tumorer kan klassifiseres som enten benigne (godartede) eller maligne (ondartede) [30]. Benigne svulster vokser ofte sakte, og vil ikke spres til andre deler av kroppen [30]. Slike svulster vokser ikke inn i organer og vev, men kan være farlige dersom de presser mot nærliggende organer eller vev. Maligne svulster vokser raskt, og vil kunne spres til andre organer eller kroppsvæv og danne nye svulster [30]. Maligne svulster vokser inn i og kan ødelegge organer og vev, og defineres som kreftsvulster [30].

Kreftsvulster er som nevnt karakterisert ved en høy vekstrate, og kreftceller krever derfor mer energi enn normale celler. Normale celler produserer energi gjennom prosessene glykolyse og respirasjon, der sistnevnte prosess dominerer ved normale oksygenforhold [31]. Kreftceller produserer derimot energi hovedsakelig gjennom glykolyse, selv ved gode oksygenforhold, og vil ta opp betydelige større mengder glukose enn friske celler for å møte det store energibehovet [31].

Kreftsvulster har et svært kaotisk karnettverk, som består av forgreininger og blindveier [32]. Blodstrømningen gjennom kreftsvulster er ofte svak og uregelmessig, noe som fører til redusert transport av blant annet oksygen til kreftceller. Dette kan resultere i hypoksiske områder i tumor, det vil si områder med mangel på oksygen [32]. Normale celler vil ikke overleve under ekstreme hypoksiske tilstander, mens kreftceller vil kunne tilpasse seg og leve godt. For lokale, velutviklede og solide tumorer er områder med oksygenmangel ofte tilstede. Hypoksiske tumorer regnes som aggressive, og assosieres ofte med en dårlig prognose [32].

Når det skal velges behandlingsmetode ved et krefttilfelle er det viktig å ha informasjon om de egenskapene en tumor har som kan påvirke utfallet av behandlingen. Vaskularisering, det vil si mengden av blodårer i vevet, hypoksi og proliferasjon, kreftcellenes «vekstaktivitet», er eksempler på slike egenskaper [33]. Disse egenskapene er ikke uniforme i en tumor, noe som gjør det vanskelig å velge behandlingsmetode basert på utført biopsi av en mindre del av tumoren. Avbildningsteknikker som PET kan gi informasjon om en tumors heterogenitet, og det er derfor svært ønskelig å benytte slike teknikker i sammenheng med kreftsvulster og valg av behandlingsstrategi.

MRI og CT er avbildningsteknikker i tillegg til PET som benyttes ved krefttilfeller. Den romlige oppløsningen til MRI og CT er begrenset til henholdsvis 1 mm og 0,4 mm [34]. PET er en overlegen teknikk i forhold til disse i forbindelse med krefttilfeller der metastase, spredning av kreftceller til andre typer vev og organer, mistenkes [7]. En viktig grunn til dette er muligheten til å skille mellom maligne og benigne svulster når andre teknikker ikke har mulighet til dette. PET vil mer nøyaktig kunne skille mellom maligne og benigne tumorer da benigne svulster ofte tar opp mindre glukose enn maligne svulster, på grunn av en tregere vekstrate [9]. Av samme grunn er PET nyttig når stadiet til en svulst skal bestemmes, det vil si en kartlegging av hvor alvorlig krefttilfellet er [9]. PET er et bedre verktøy enn anatomiske avbildningsteknikker ved undersøkelser av en tumors respons på en gitt behandling, dette fordi svulstens størrelse og form må synlig endres før behandlingsrespons kan bestemmes av anatomiske teknikker [7]. Funksjonelle endringer vil kunne ses tidligere.

2.3 Xenografter av menneskelige tumorer

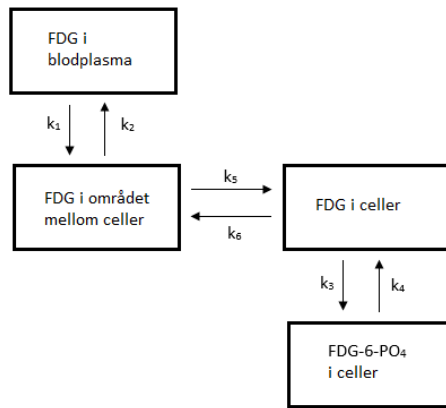
Celler, vev eller organer som er overført fra en art til en annen kalles for xenografter, for eksempel overføring av vev fra menneske til dyr [35]. Innenfor kreftforskning har blant annet menneskelige tumorer blitt transplantert inn i forsøksdyr, for å studere årsakene til kreft og for å undersøke effekten av ulike behandlingsmetoder. Forsøksdyrene som benyttes har et sterkt redusert immunforsvar, dette for at xenograftet ikke skal avstøtes fra dyret [35]. I de fleste forskningsstudier innen kreft er mus benyttet som forsøksdyr.

Xenografter implantert i mus vil opprettholde flere av karakteristikkene til den opprinnelige menneskelige tumoren [35]. Det er derfor en fordel å benytte xenografter overfor tumorer opprinnelig fra mus når det skal forskes på potensielle kreftmedisiner eller ved studier av tumorers biologi [36]. Likevel vil det være flere ulemper knyttet til menneskelige xenografter implantert i mus. Selv om dyrene har et sterkt redusert immunforsvar, vil det likevel kunne foregå en viss avstøtning av tumoren [35]. Menneskelige tumorer har også en tendens til å vokse mye raskere i mus, og økt respons bør derfor forventes av enkelte typer behandlingsmetoder [35]. Når det gjelder tumorens histologiske karakteristikk vil disse stort sett opprettholdes i xenograftet, men omkringliggende vev vil tilhøre forsøksdyret. I studier der blodtilførsel er viktig er derfor ikke menneskelige tumorer noe bedre valg enn tumorer opprinnelig fra mus [35].

2.4 Farmakokinetiske modeller

Farmakokinetikk beskriver hvordan legemidler passerer igjennom kroppen over tid [11]. Farmakokinetiske boksmodeller benyttes ofte til å beskrive bevegelsen til radioaktive tracere gjennom kroppen. Mer presist beskrives tracerens bevegelse mellom spesifikke «bokser», der en boks representerer en fysisk eller biokjemisk tilstand [12]. Datamengden fra dynamisk PET kan ved hjelp av farmakokinetiske modeller reduseres til et par kinetiske parametere som kan gi informasjon om fysiologiske funksjoner til det avbildede kroppsvevet [12]. Modellene som beskrives i dette kapittelet er tilpasset FDG som radioaktiv tracer.

^{18}F -FDG vil kunne oppholde seg i blodplasma, i celler og i området mellom cellene (det interstitielle rom) i kroppen [37]. FDG vil også kunne finnes i to ulike kjemiske tilstander i kroppen, som fritt FDG eller som fanget FDG-6-PO_4 . Figur 5 viser en fire-boks-modell der FDG benyttes som tracer. Modellen består av fysiske bokser (blodplasma, celler og det interstitielle rom) og bokser som representerer kjemiske tilstander av FDG. Utgangspunktet for modellen er antakelsen om at konsentrasjonen av FDG i kroppsvev (tumor), C_T , kan deles i en fri (ikke-metabolisert) og i en bundet (metabolisert) komponent, henholdsvis C_f og C_b [12]. Ikke-metabolisert FDG vil kunne oppholde seg i celler og i det interstitielle rom, mens metabolisert FDG kun finnes i cellene [37]. Dette fordi fosforyleringsprosessen kun foregår i cellene. Parameterne k_1 , k_2 , k_5 og k_6 beskriver overføringsraten av FDG mellom de fysiske boksene. Parameterne k_3 og k_4 beskriver derimot raten av fosforylering og defosforylering av henholdsvis FDG og FDG-6-PO_4 .



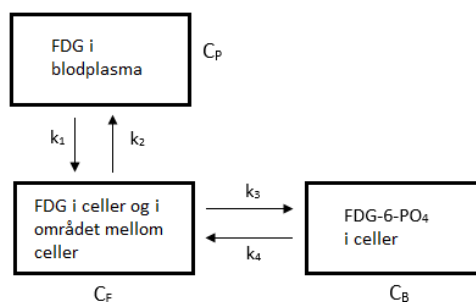
Figur 5: Farmakokinetisk fire-boks-modell benyttet i sammenheng med dynamisk PET og bruk av FDG som tracer. Modellen består av de seks farmakokinetiske parameterne k_1 , k_2 , k_3 , k_4 , k_5 og k_6 . Gjengitt fra Nelissen et al., [37].

Konsentrasjonsforholdet av fritt FDG i celler og i området mellom cellene er omtrent i likevekt til enhver tid [37]. Med andre ord vil ratekonstantene k_5 og k_6 være like store og oppheve hverandre. Det er derfor mulig å gjøre om disse to boksene til én enkelt boks, som representerer fritt FDG i både cellene og i det interstitielle rom [37]. Dette leder oss til den velkjente tre-boks-modellen, også kjent som «two-tissue compartment model», som er en svært vanlig farmakokinetisk modell benyttet i sammenheng med dynamisk PET og bruk av FDG som tracer. Modellen er vist i Figur 6.

Dersom en tumor er homogen i forhold til opptaket av FDG, kan ett enkelt sett av farmakokinetiske parametere beskrive bevegelsen og fordelingen av FDG i vevet. For heterogene svulster vil en få bedre resultater dersom en beregner de kinetiske parameterne for hvert volumelement (voksel) det rekonstruerte bildet består av [12].

2.4.1 Tre-boks-modellen («two-tissue compartment model»)

Tre-boks-modellen er en forenkling av fire-boks-modellen beskrevet i avsnittet over, og er illustrert i Figur 6. Den første boksen i tre-boks-modellen representerer konsentrasjonen av FDG i blodplasma, og de to øvrige boksene representerer henholdsvis fritt FDG i kroppsvev og bundet FDG-6-PO₄ i kroppsvev. En oversikt over de ulike parameterne som inngår i modellen er gitt i Tabell 2.



Figur 6: Tre-boks-modellen, også kjent som «two-tissue compartment model», er en svært vanlig modell benyttet i sammenheng med dynamisk PET og bruk av FDG som tracer. Modellen består av de fire farmakokinetiske parameterne k_1 , k_2 , k_3 , og k_4 . Konsentrasjonen av FDG i blodplasma er gitt ved C_p , konsentrasjonen av fri (ikke-metabolisert) FDG i kroppsvev er gitt ved C_f og konsentrasjonen av bundet FDG-6-PO₄ i celler er gitt ved C_b . Gjengitt fra Kamasak et al., [12].

Tabell 2: Størrelser som inngår i tre-boks-modellen. Hentet fra [12] og [13].

Variabel	Enhet	Beskrivelse
k_1	min^{-1}	Ratekonstant for overføring av FDG fra blodplasma til kroppsvev som fritt FDG
k_2	min^{-1}	Ratekonstant for utvasking av fritt FDG til blodplasma
k_3	min^{-1}	Intracellulær ratekonstant for fosforylering av FDG til FDG-6-PO ₄
k_4	min^{-1}	Ratekonstant for defosforylering av bundet FDG-6-PO ₄ til fritt FDG
v_B	-	Andelen av vokselens volum som består av blod
C_T	pmol/ml	Konsentrasjon av FDG i tumor
C_B	pmol/ml	Konsentrasjon av bundet (metabolisert) FDG i celler
C_F	pmol/ml	Konsentrasjon av fri (ikke-metabolisert) FDG i celler og området mellom celler
C_P	pmol/ml	Konsentrasjon av FDG i blodplasma
C_{WB}	pmol/ml	Konsentrasjonen av FDG i alle komponenter blodet består av (blodplasma, blodceller, m.m.)

Det antas at alle områder som avbildes mottar samme mengde FDG når tre-boks-modellen benyttes på samtlige vokslar [12]. Dette betyr at konsentrasjonen av FDG i blodplasma, C_P , ikke er en funksjon av vokselposisjon, s [12]. C_P antas også å være kjent, og kan blant annet estimeres ut i fra avbildninger av områder som kun består av blod [12].

Endringen i konsentrasjon av både fritt (C_F) og bundet (C_B) FDG for en voksel ved posisjon s og tiden t kan beskrives ved følgende ordinære differensiallikninger (Kamasak et al., [12]),

$$\frac{dC_F(s, t)}{dt} = k_{1s}C_P(t) - (k_{2s} + k_{3s})C_F(s, t) + k_{4s}C_B(s, t) \quad (1)$$

$$\frac{dC_B(s, t)}{dt} = k_{3s}C_F(s, t) - k_{4s}C_B(s, t) \quad (2)$$

hvor de ulike variablene er beskrevet i Tabell 2.

Løsningene til de to differensiallikningene er gitt ved (Røe et al., [13]),

$$C_F(s, t) = \left\{ \frac{k_{1s}}{a_2 - a_1} [(k_{4s} - a_1)e^{-a_1 t} + (a_2 - k_{4s})e^{-a_2 t}] \right\} \otimes C_P(t) \quad (3)$$

$$C_B(s, t) = \left\{ \frac{k_{1s}k_{3s}}{a_2 - a_1} [e^{-a_1 t} + e^{-a_2 t}] \right\} \otimes C_P(t) \quad (4)$$

der \otimes er konvolusjonsoperatoren og a_1 og a_2 er konstanter gitt ved (Røe et al., [13]),

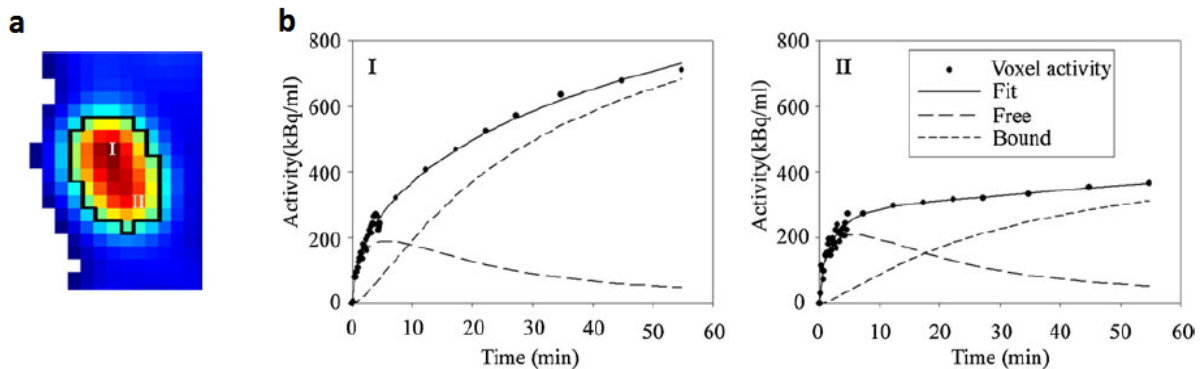
$$a_1(s), a_2(s) = \frac{(k_{2s} + k_{3s} + k_{4s})}{2} \pm \frac{\sqrt{(k_{2s} + k_{3s} + k_{4s})^2 - 4k_{2s}k_{4s}}}{2} \quad (5)$$

PET-skanneren klarer ikke å skille aktiviteten av ^{18}F fra fritt FDG og fra bundet FDG-6- PO_4 . Den totale konsentrasjonen av FDG, $C_T(s, t)$, for en voksel ved posisjon s og tid t er gitt ved

$$C_T(s, t) = C_F(s, t) + C_B(s, t) + v_B C_{WB}(t) \quad (6)$$

der v_B er andelen av vokselens volum som består av blod og C_{WB} er konsentrasjonen av FDG i alle komponenter blodet består av (blodplasma, blodceller, m.m.).

I dette uttrykket kan uttrykkene for $C_F(s, t)$ og $C_B(s, t)$, gitt i likningene (3) og (4), settes inn. Da vil den totale konsentrasjonen av FDG for hver voksel, $C_T(s, t)$, uttrykkes ved de fem farmakokinetiske parameterne k_1, k_2, k_3, k_4 og v_B .



Figur 7: Aktivitet av FDG i en tumor omrisset i svart er vist i a). Fargen rød indikerer høy aktivitet. Det fremkommer en tydelig heterogenitet når det gjelder aktiviteten av FDG i tumoren. Tidsmålinger av aktivitet (datapunkter) innhentet ved dynamisk PET samt tilpassede kurver (heltrukne linjer) fra farmakokinetisk modellering er vist i b) for to vokslar med ulik aktivitet av FDG. Stiplede kurver representerer henholdsvis fri og bundet komponent av FDG. Hentet fra Alexandr et al., [17].

Ved dynamisk PET måles aktiviteten av FDG eller tracer i kroppsvevet per tidsenhet, og tid-aktivitet-kurver kan innhentes for hver voksel som det rekonstruerte bildet består av. Tid-aktivitet-kurvene kan så tilpasses til tre-boks-modellen, representert ved likning (6), og estimerer av de farmakokinetiske parameterne k_1 , k_2 , k_3 , k_4 og v_B for hver voksel kan hentes ut. Figur 7b illustrerer resultatet av en slik tilpasning for to vokslar med ulik aktivitet av FDG, se Figur 7a. Parameteren k_4 , som beskriver defosforyleringsraten av FDG-6-PO₄ i celler, blir ofte satt til null ved skannetider på under en time. Dette på grunn av at defosforyleringsraten er svært lav innenfor denne tidsperioden, og estimerer vil innebære store usikkerheter [22].

De kinetiske parameterne kan som tidligere nevnt potensielt gi informasjon om tilstanden til det avbildede kroppsvevet, ved at de knyttes til vevets fysiologiske funksjoner. Flere studier har blitt utført for å avdekke slike sammenhenger, og blant annet er det funnet en positiv korrelasjon mellom parameteren k_1 , som beskriver overføringsraten av fritt FDG fra blodplasma til kroppsvev, og blodgjennomstrømning [15, 16]. Dette betyr at k_1 muligens kan benyttes til å beskrive en tumors vaskulatur. Det er også funnet en signifikant assosiasjon mellom parameteren k_3 , som beskriver fosforyleringsraten av FDG, og nivået av hexokinase 2, som er et enzym som fosforylerer FDG, samt Ki-67, som er en markør for proliferasjon [17].

3 Materiale og metoder

3.1 Programvare

Matlab (versjon R2014b, The Mathworks Ink., Natick, Massachusetts, USA) med tilleggspakken Statistics Toolbox (versjon 9.1) benyttes i sammenheng med beregning av deskriptiv statistikk. Matlab med tilleggspakken PLS_Toolbox (versjon 7.9.3, Eigenvector Research Ink., Wenatchee, Washington, USA) er benyttet ved de multivariate analysene. Skriptene som er benyttet er lånt av Turid Torheim og Murat Bagcioglu.

3.2 Datasett

Datagrunnlaget for analysene utført er bilder innhentet fra dynamisk PET av mus med implanterte menneskelige brystkreft-xenografter. Bildene består av volumelementer, vokslar, av størrelsen 0,87 mm x 0,87 mm x 0,80 mm. FDG er benyttet som tracer i undersøkelsene. Svulstene er avbildet totalt 59 ganger, ved ulike tidspunkter etter injeksjon av FDG (se Tabell 3). Tidsintervallene mellom avbildningene varierer, og er kortest ved start (rett etter injeksjon av tracer) og blir lengre mot slutten av skannetiden. Tidsintervallene benyttet er 10 sekunder (første 4 minutter), 20 sekunder (4-9 minutter etter injeksjon av tracer) 60 sekunder (9-20 minutter etter injeksjon) og 300 s (fra 20 minutter etter injeksjon og ut skannetiden). Den første registreringen av aktivitet av FDG er utført 5 sekunder etter injeksjon av tracer, og den siste 57,5 minutter etter injeksjon. Av PET-bildene er det laget kurver som viser aktivitet av FDG som funksjon av tid (tid-aktivitet-kurver).

Hver mus har to svulster (en i hvert bryst) og er avbildet med PET to ganger, med tre dagers mellomrom (referert til som dag 1 og dag 4). Fra dag 1 til dag 4 har enkelte av musene mottatt behandling i form av kjemoterapi. Enkelte mus har ikke fått behandling og opptrer som kontrollmus. Behandlingen av musene er utført med tre ulike medikamenter; paclitaxel, carboplatin og doxorubicin. Dette er medikamenter som allerede er prøvd ut og som blant annet benyttes for pasienter med brystkreft. Hvilken behandlingsmetode (medikament) som er benyttet er kun kjent for enkelte mus i datasettet. Svulstene som tilhører disse musene har også i de aller fleste tilfeller kjent volumendring fra dag 1 til dag 4. Svulstenes volum er målt ved hjelp av CT-bilder (antall vokslar ganget med vokselvolum).

Svulster av tre ulike brystkrefttyper er studert, og inkluderer typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 [38]. HBC står for «Hereditary Breast Cancer», og svulsttypene HBCx34 og HBCx39 er derfor arvelige. MAS9812 og HBCx39 er begge basal-liknende former av brystkreft, mens HBCx34 er en krefttype av formen luminal B (tabell 1 fra [39]). Basal-liknende tumorer regnes som aggressive, og har dårligere prognose enn tumorer av typen luminal [40].

Det opprinnelige datasettet bestod av til sammen 59 mus (101 svulster) ved dag 1 og dag 4. Av ulike årsaker (se avsnitt 3.3.1 og 3.3.2) er flere svulster fjernet, og datasettene (tid-aktivitet-kurver og farmakokinetiske data) som er benyttet består av totalt 38 mus (68 svulster) ved dag 1 og 46 mus (75 svulster) ved dag 4. I enkelte tilfeller er det i tillegg fjernet svulster som opptrer som uteliggere i skårplott. Dette er nevnt dersom dette er tilfellet (se avsnitt 7.2 i vedlegg for plott med uteliggere inkludert).

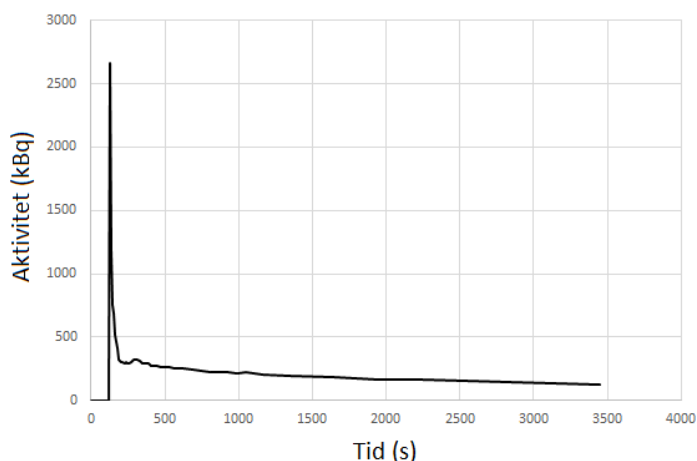
Tabell 3: Viser sammenhengen mellom nummer på måling (1-59) og tid (sekunder) etter injeksjon av FDG at avbildning ble utført. Tidsintervallene mellom registreringene varierer, og er kortest ved start (rett etter injeksjon av tracer) og blir lengre mot slutten av skannetiden.

Nummer på måling	Tid etter injeksjon (s)	Nummer på måling	Tid etter injeksjon (s)	Nummer på måling	Tid etter injeksjon (s)
1	5	21	205	41	570
2	15	22	215	42	630
3	25	23	225	43	690
4	35	24	235	44	750
5	45	25	245	45	810
6	55	26	255	46	870
7	65	27	270	47	930
8	75	28	290	48	990
9	85	29	310	49	1050
10	95	30	330	50	1110
11	105	31	350	51	1170
12	115	32	370	52	1350
13	125	33	390	53	1650
14	135	34	410	54	1950
15	145	35	430	55	2250
16	155	36	450	56	2550
17	165	37	470	57	2850
18	175	38	490	58	3150
19	185	39	510	59	3450
20	195	40	530	-	-

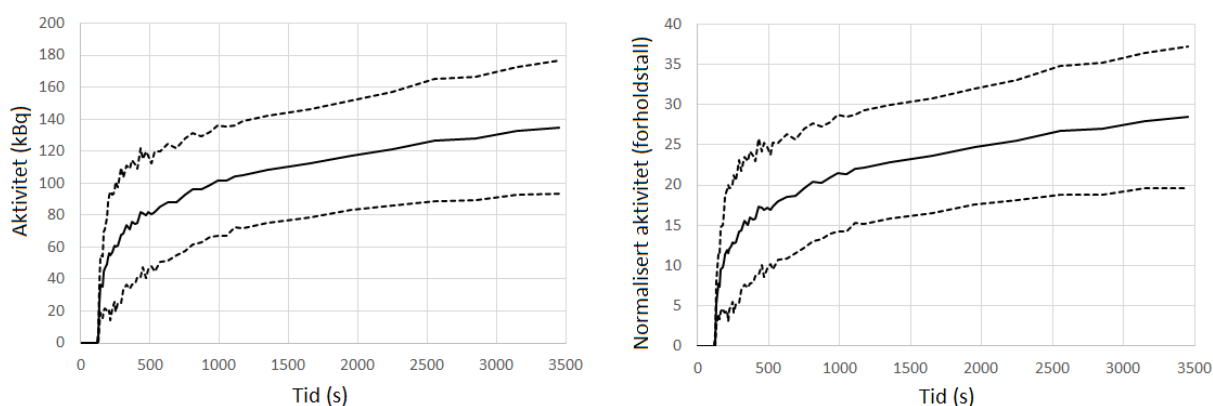
3.3 Bearbeiding av data

3.3.1 Tid-aktivitet-kurver

Tid-aktivitet-kurvene er normalisert i henhold til arteriell inputfunksjon (AIF), eller med andre ord etter gjennomsnittlig mengde FDG som passerer hjertet til hver mus. Et eksempel på en AIF-kurve er vist i Figur 8. AIF-kurvene ble hentet ut ved PET-skanning av hjertet, utført samtidig som svulstene ble avbildet. Gjennomsnittlig aktivitet av FDG er beregnet fra hjertevokslene til hver enkelt mus, for å få en representativ AIF for hver mus. AIF beskriver hvor mye FDG som er tilgjengelig for opptak i celler [37]. Ved å normalisere tid-aktivitet-kurvene (se Figur 9) i henhold til tilhørende AIF-kurve tas det hensyn til ulike mengder injisert FDG i musene [13]. Normaliseringen av tid-aktivitet-kurvene ble utført ved å dividere hver tidsmåling med det totale arealet under tilhørende AIF-kurve. Arealet under AIF-kurvene er dividert med tidsintervallet kurvene strekker seg over (3450 s for kurven i Figur 8) før verdiene er benyttet til normalisering, for å ta hensyn til ulike kurvelengder.



Figur 8: Arteriell inputfunksjon (AIF) for en svulst av typen HBCx34. Kurven beskriver gjennomsnittlig aktivitet av FDG (kBq) i hjertet til musen som funksjon av tid (sekund). Laget i Excel.



Figur 9: Ikke-normalisert (til venstre) og normalisert (til høyre) tid-aktivitet-kurve for én svulst av typen HBCx34. Heltrukne kurver beskriver gjennomsnittlig aktivitet av FDG i svulsten (gjennomsnittskurve), mens de stiplede linjene representerer et standardavvik unna gjennomsnittskurven (nedre og øvre kurve). Kun normaliserte kurver er benyttet i analyser. Laget i Excel.

For å kunne sammenligne svulster i analyser er den gjennomsnittlige aktiviteten av FDG for hvert tidssteg i hver enkelt svulst beregnet. Dette gir en gjennomsnittlig tid-aktivitet-kurve for hver svulst. En øvre og en nedre kurve ett standardavvik unna gjennomsnittskurven er også beregnet for hver svulst (se eksempel i Figur 9). Dette fanger opp noe av spredningen i datasettet. I analysene utført av tid-aktivitet-kurvene har altså hver svulst en gjennomsnittskurve, og en nedre og en øvre kurve. I datamatriksen X er det én rad per svulst og én kolonne per variabel (tidssteg), som vist nedenfor. Dataene (normaliserte tid-aktivitet-kurver) er sentrert (*mean center*) før de er analysert ved hjelp av PCA og PLS.

	Gjennomsnittskurve				Nedre kurve				Øvre kurve			
	1	2	3	...	1	2	3	...	1	2	3	...
$X =$
Mus 1 svulst 1
Mus 1 svulst 2
Mus 2 svulst 1
...

Flere mus hadde ikke tilhørende arteriell inputfunksjon (AIF), og tid-aktivitet-kurvene til svulster tilhørende slike mus kunne derfor ikke normaliseres. Svulster uten tilhørende AIF er derfor fjernet fra datasettet. Enkelte svulster hadde avvikende tid-aktivitet-kurver, som blant annet kan komme av at musen har beveget seg under selve skanningen, se Figur 54 i vedlegg (avsnitt 7.1). Disse svulstene er også fjernet fra datasettet.

3.3.2 Farmakokinetiske data

De normaliserte tid-aktivitet-kurvene for hver voksel er tilpasset til en farmakokinetisk tre-boks-modell, gitt i likning (6) og vist i Figur 6 i avsnitt 2.4.1. Dette gir verdier for de kinetiske parameterne k_1 , k_2 , k_3 og v_B for hver voksel. k_4 ble antatt å være lav og satt til 0 i alle tilfeller. Se Figur 7 i avsnitt 2.4.1 for et eksempel på en tilpasning av tid-aktivitet-kurver til den farmakokinetiske tre-boks-modellen. Svulster med korrelasjonskoeffisient, r^2 , lavere enn 0,9 er fjernet fra datasettet. Dette gjaldt imidlertid kun svulster med svært avvikende tid-aktivitet-kurver, som allerede er fjernet.

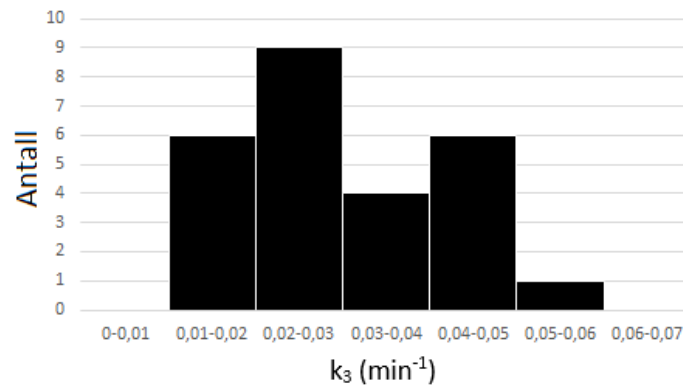
Deskriptive statistiske parametere, som gjennomsnitt og standardavvik, for de farmakokinetiske parameterne k_1 , k_2 , k_3 og v_B ble beregnet for hver svulst. Dette ble gjort for å lettere kunne sammenligne svulstene samt for å gjøre det enklere å tolke resultatene. De statistiske parameterne benyttet er listet i Tabell 4 og er beregnet ved hjelp av et skript i Matlab, laget av Turid Torheim. I datamatriksen X er det én rad per svulst og én kolonne per variabel, som vist nedenfor.

$$X = \begin{bmatrix} & k1\ mean & k1\ median & \dots & k2\ mean & \dots \\ \text{Mus 1 svulst 1} & \cdot & \cdot & \dots & \cdot & \dots \\ \text{Mus 1 svulst 2} & \cdot & \cdot & \dots & \cdot & \dots \\ \text{Mus 2 svulst 1} & \cdot & \cdot & \dots & \cdot & \dots \\ \dots & \cdot & \cdot & \dots & \cdot & \dots \end{bmatrix}$$

Tabell 4: Deskriptive statistiske parametere beregnet for de kinetiske parameterne k_1 , k_2 , k_3 og v_B for hver svulst.

Statistisk parameter	Forklaring
<i>mean</i>	Gjennomsnittsverdi
<i>median</i>	Medianverdi (midterste verdi når data er sortert etter stigende eller synkende verdi)
<i>mode</i>	Vanligste verdi
<i>min</i>	Minste verdi
<i>max</i>	Største verdi
<i>std</i>	Standardavvik
<i>skew</i>	Skeivhet. Beskriver hvor symmetrisk dataene ligger rundt gjennomsnittsverdien.
<i>kurt</i>	Kurtose. Beskriver formen til en fordeling (spiss eller flat) i forhold til en normalfordeling.
<i>p10, p20, p25, p30, p40, p50, p60, p70, p75, p80, p90</i>	Persentiler
<i>p75-25</i>	Differansen mellom 75%- og 25%-persentilen
<i>p90-20</i>	Differansen mellom 90%- og 10%-persentilen

Statistiske parametere som gir både senter for data (gjennomsnitt, median og vanligste verdi) og spredningen i dataene (standardavvik og persentiler) er tatt med i analysen. I tillegg er formen til fordelingen av vokselverdiene beskrevet av parameterne skeivhet og kurtose. Figur 10 viser et eksempel på fordelingen av verdiene til den farmakokinetiske parameteren k_3 for én svulst.



Figur 10: Fordeling av verdiene til den farmakokinetiske parameteren k_3 for én svulst av typen HBCx34.

Skeivhet angir hvor symmetrisk, eller asymmetrisk, dataene ligger rundt gjennomsnittsverdien, og defineres som [41],

$$skew = \frac{E(x_i - \mu)^3}{\sigma^3}$$

der x_i er målinger av variabel x , μ er gjennomsnittsverdien av x , σ er standardavviket til x og $E(x-\mu)^3$ er forventningsverdien til $(x-\mu)^3$. En normalfordeling vil ha en skeivhet lik null. Dersom dataene er mest spredt til venstre for gjennomsnittsverdien, har fordelingen en negativ skeivhet. En fordeling har positiv skeivhet dersom dataene er mest spredt til høyre for gjennomsnittsverdien.

Kurtose er et mål på formen til en fordeling, og defineres i Matlab som [42],

$$kurt = \frac{E(x - \mu)^4}{\sigma^4}$$

En normalfordeling vil ha en verdi for kurtose lik 3. Dersom en fordeling har en høyere verdi for kurtose enn 3, er fordelingen spissere enn en normalfordeling, mens fordelingen er flatere enn en normalfordeling dersom den har en verdi lavere enn 3.

Det er også utført analyser av parametere som beskriver teksturen til svulstene. Fire GLCM-parametere (homogenitet, energi, kontrast og korrelasjon) er beregnet for k_1 , k_2 , k_3 og v_B for hver svulst. GLCM-parametere er beregnet for snittet av PET-bildene som tilsvarende medianen av hver svulst. I datamatriksen X er det én rad per svulst og én kolonne per variabel, som vist nedenfor. GLCM-parametere benyttet er beskrevet i kapittel 3.4.

$$X = \begin{bmatrix} & \text{k1 Contrast} & \text{k1 Homogeneity} & \dots & \text{k2 Contrast} & \dots \\ \text{Mus 1 svulst 1} & \cdot & \cdot & \dots & \cdot & \dots \\ \text{Mus 1 svulst 2} & \cdot & \cdot & \dots & \cdot & \dots \\ \text{Mus 2 svulst 1} & \cdot & \cdot & \dots & \cdot & \dots \\ \dots & \cdot & \cdot & \dots & \cdot & \dots \end{bmatrix}$$

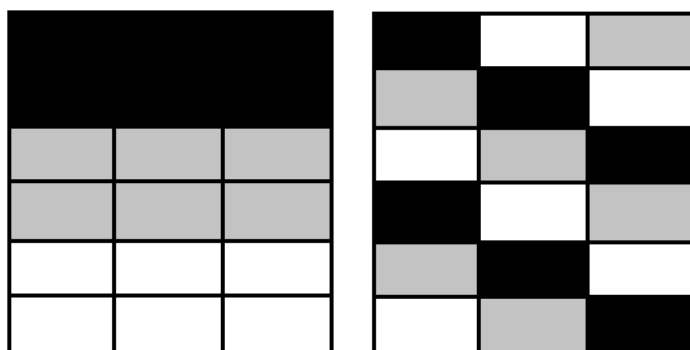
De farmakokinetiske dataene (deskriptiv statistikk og parametere for tekstur) er skalert og sentrert (*autoscale*) før de er analysert ved hjelp av PCA.

3.3.3 Validering

Kryssvalidering er utført ved hjelp av en egendefinert vektor, som sørger for å holde svulster tilhørende samme mus innenfor samme sett (enten i kalibreringssett eller i valideringssett). Full kryssvalidering er benyttet, der én og én mus fjernes fra datasettet og benyttes til validering, mens resten av observasjonene benyttes til kalibrering av modellen. I analyser hvor svulster ved dag 1 og dag 4 sammenlignes, er kryssvalideringen utført med en egendefinert vektor som sørger for å holde svulster fra samme mus, ved dag 1 og dag 4, innenfor samme sett.

3.4 Teksturanalyse: «Grey Level Co-occurrence Matrix» (GLCM)

Begrepet tekstur har flere definisjoner. Når det gjelder teksturer i bilder, kan begrepet defineres som en funksjon av den romlige fordelingen av intensitet (gråtone) blant piksler (voksler), se Figur 11 [43]. I analyser av tekstur undersøker man romlige sammenhenger mellom voksler i et bilde, og parameterne som trekkes ut beskriver hvordan vokslene opptrer i forhold til hverandre [43, 44]. I bilder tatt i medisinsk tilknytning beskriver tekturen den indre strukturen til organer eller kroppsvev [45]. Parametere for tekstur kan for eksempel benyttes til å undersøke heterogeniteten inne i en enkelt kreftsvulst, men kan også benyttes til å klassifisere tumorer ved å studere heterogeniteten mellom kreftsvulster [46].



Figur 11: To objekter med ulik tekstur, men med likt antall voksler av de tre gråtonene (svart, lys grå og hvit). Første-ordens statistiske parametere, som inkluderer blant annet gjennomsnitt, minimum og maksimum intensitet, skeivskap og kurtose, vil ikke kunne skille de to objektene. Parametere av andre orden, som beskriver den romlige variasjonen i objekter, vil derimot kunne skille de to objektene fra hverandre.

I et PET-bilde vil gråtonen gjenspeile konsentrasjonen av tracer i kroppsvevet som er avbildet [9], og ulike metoder for teksturanalyse innebærer å studere denne gråtonen blant vokslene. Slike analyser beskriver forholdet mellom gråtonen til vokslar og deres posisjon i bildet [47]. En metode som ofte benyttes for å beregne andre ordens statistiske parametere for tekstur, som beskriver romlig variasjon, er «Grey Level Co-occurrence Matrix» (GLCM) [43, 48]. GLCM er en matrise som beregnes ut ifra det originale bildet, og har en størrelse lik med antallet av gråtoner i dette bildet [43]. GLCM teller opp og registrerer hvor mange ganger $P(i, j)$ en voksel med gråtone i har en nabovoksel med gråtone j i bildet [46].

I denne oppgaven er GLCM-matrisene normalisert før parametere for tekstur er beregnet. Dette er gjort ved å dividere hvert element i GLCM med summen av alle elementer. Hvert element i den normaliserte matrisen beskriver på denne måten den relative frekvensen $p(i, j)$ for hvert voksel-par.

Haralick *et al.* [47] har tatt utgangspunkt i GLCM-matrisen og foreslått 14 parametere som kan benyttes til å beskrive teksturen i et bilde. I de aller fleste analyser benyttes kun et fåtall av disse [48], da flere av parametere er sterkt korrelert med hverandre [47]. I denne oppgaven benyttes fire parametere; kontrast, homogenitet, energi og korrelasjon.

Kontrast, K , defineres som

$$K = \sum_{i,j} (i - j)^2 p(i, j) \quad (7)$$

Denne parameteren beskriver den lokale variasjonen av gråtoner blant vokslene, og vil være høy for grove overflater og lav for glatte overflater. K har verdier mellom 0 og $(G-1)^2$, der G er antall gråtoner i bildet. En verdi på 0 betyr at bildet er konstant.

Homogenitet, H , defineres som

$$H = \sum_{i,j} \frac{p(i, j)}{1 + |i - j|} \quad (8)$$

Homogeniteten til en overflate er høy dersom bildet består av mange vokslar med veldig like gråtoner, altså dersom det er lite variasjon i bildet. Dersom det er store variasjoner i gråtone blant vokslene vil bildet ha en lav homogenitet. H har verdier mellom 0 og 1 i et bilde, der verdien 1 betyr at alle vokslar har lik gråtone som nabovoksel.

Energi, E , defineres som

$$E = \sum_{i,j} p(i, j)^2 \quad (9)$$

Energi E er et mål for lokal homogenitet, og forteller hvor uniformt et bilde er. Parameteren har verdier mellom 0 og 1, der verdien 1 beskriver et bilde uten variasjon i gråtone (et konstant bilde).

Korrelasjon, R , defineres som

$$R = \sum_{i,j} \frac{(i - \mu_i)(j - \mu_j)p(i,j)}{\sigma_i\sigma_j} \quad (10)$$

Denne parameteren beskriver korrelasjonen av gråtoner mellom naboliggende voksler [46]. μ_i er gjennomsnittet av rad i og μ_j er gjennomsnittet av kolonne j i matrisen GLCM. σ_i er standardavviket for rad i og σ_j er standardavviket for kolonne j i GLCM. R har verdier mellom -1 og 1. De to ytterpunktene representerer bilder med henholdsvis perfekt negativ og positiv korrelasjon.

Bilder som skal benyttes i teksturanalyser må skaleres til et visst antall gråtoner før matrisen GLCM kan beregnes. Jo flere gråtoner som benyttes, jo mer detaljert blir beskrivelsen av intensiteten i bildet [49]. Samtidig er muligheten større for å få med mye støy [49]. Steg-lengde, det vil si avstanden mellom to voksler som regnes som et par, må også bestemmes før GLCM beregnes. Dersom detaljer er viktig, bør det benyttes en kort steg-lengde. Hvis det derimot er de større mønstrene eller grove teksturene som er mest interessante, bør en større steg-lengde benyttes.

Det finnes flere analysemetoder for tekstur i tillegg til GLCM, se for eksempel Prats-Montalbán et al., [43], og Szczypiński et al., [45], for en oversikt og korte beskrivelser av flere metoder, samt for mer utfyllende informasjon om teksturanalyse.

3.5 Statistiske metoder

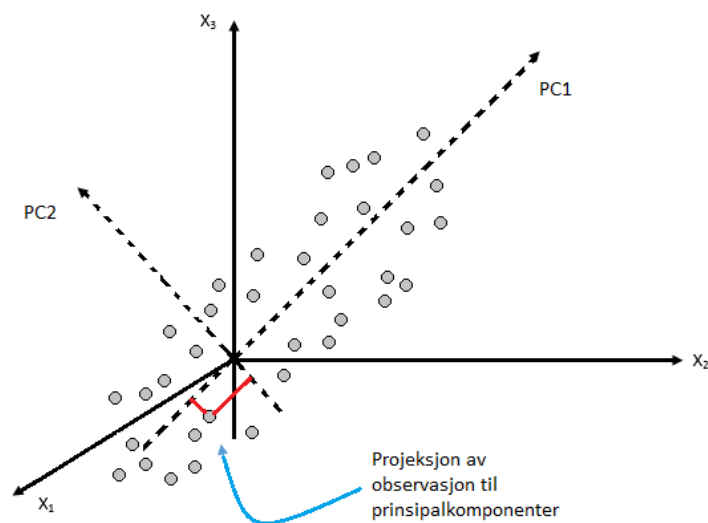
Analysemetodene benyttet i denne oppgaven er såkalte multivariate metoder. Slike metoder er egnet ved analyse av datasett som består av mange variabler, akkurat som datasettene som studeres i denne oppgaven. Prinsipalkomponentanalyse (PCA) og *Partial Least Squares* (PLS) er metodene som er benyttet, og presenteres i følgende delkapitler.

3.5.1 Prinsipalkomponentanalyse (PCA)

Prinsipalkomponentanalyse (PCA) innebærer en erstatning av forklaringsvariablene i et datasett med et fåtall av lineærkombinasjoner av disse [50]. Lineærkombinasjonene kalles for prinsipalkomponenter (PC). For å beskrive den totale variansen i et datasett er alle de opprinnelige variablene nødvendige. Likevel er det ofte slik at et fåtall av prinsipalkomponenter kan forklare den største delen av variabiliteten. Dette betyr at informasjon kan trekkes ut av et datasett ved hjelp av betydelig færre prinsipalkomponenter enn opprinnelige variabler [51].

Før en prinsipalkomponentanalyse utføres blir dataene ofte forbehandlet. Forbehandlingen innebærer ofte skalering og sentrering av dataene, men det finnes en rekke flere metoder som kan benyttes [52]. Ved skalering dividerer man hver variabel med tilhørende standardavvik, slik at alle variablene får en varians lik 1 [52]. Dette gjøres ofte når et datasett består av variabler med ulike enheter og tallintervall. Ved sentrering beregnes gjennomsnittsverdien til hver variabel, som så trekkes fra dataene. Alle verdier i datasettet vil da ha en forventningsverdi lik null [52]. Skalering og sentrering av dataene setter alle variablene på lik linje i analysen, og gir muligheten til å sammenlikne variabler uten at tallverdi og varians for de enkelte variablene skal spille inn.

Prinsipalkkomponentene kan enklest betraktes som et nytt koordinatsystem, se Figur 12. For en matrise X med n observasjoner (rader) og k variabler (kolonner) kan et rom med k dimensjoner dannes, det vil si at hver variabel representerer en akse i et koordinatsystem [52]. Observasjonene kan så plasseres inn i dette rommet. Etter forbehandling av dataene kan den første prinsipalkkomponenten beregnes, dette ved minste kvadraters tilpasning av en linje til dataene [52]. Alle prinsipalkkomponenter som beregnes representerer en linje i det k -dimensjonale rommet, og er ortogonale i forhold til hverandre [52]. Retningen til disse linjene er slik at de beskriver den største variasjonen i dataene [53]. Observasjonene kan projiseres til disse linjene (prinsipalkkomponentene), og få nye koordinatverdier kjent som «skårer» [52].

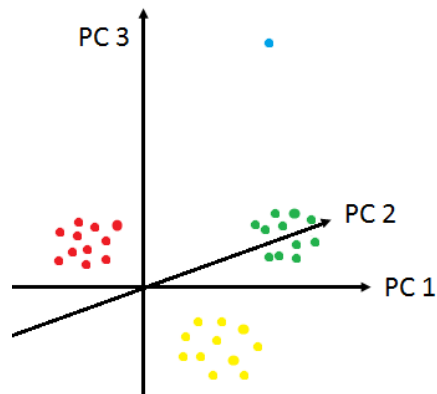


Figur 12: For et datasett med tre opprinnelige variabler, x_1 , x_2 og x_3 , kan observasjonene plasseres inn i det tre-dimensjonale rommet utgjort av variablene. Den første prinsipalkkomponenten (PC-1) beskriver retningen til den største variasjonen i dataene. Den andre prinsipalkkomponenten (PC-2) beskriver retningen til den nest største variasjonen i dataene, og er ortogonal til PC-1. Observasjonene kan få tilegnet nye koordinatverdier i henhold til koordinatsystemet utgjort av PC-1 og PC-2, såkalte «skårer». Gjengitt fra [52].

PCA innebærer mer formelt en dekomponering av matrisen X , datasettet, til tre matriser T , P og E (Esbensen, [53]),

$$X = TP^T + E \quad (11)$$

Matrisen T inneholder skårverdier, og matrisen P (transponert) inneholder ladningsverdier. E er residualmatrisen, og representerer støy i dataene. Ladningsverdiene kan forstås som vekten av hver opprinnelige variabel ved beregning av den aktuelle prinsipalkomponent. Med andre ord beskriver ladningene forholdet mellom de opprinnelige variablene og prinsipalkomponentene [53], og de gir også informasjon om korrelasjonen mellom de ulike variablene [52]. Resultatene fra PCA kan studeres gjennom skår- og ladningsplott, og ved å sammenligne disse plottene.

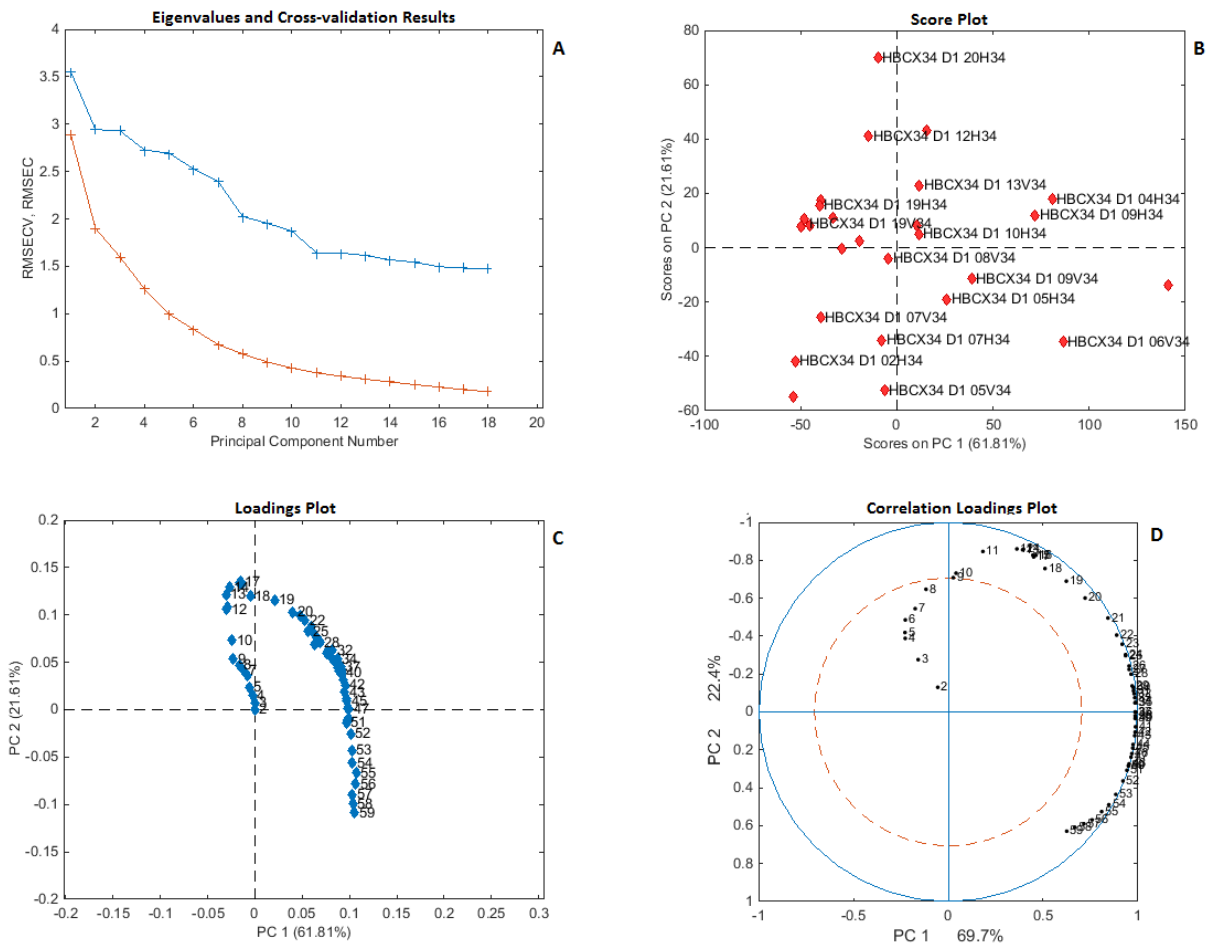


Figur 13: Observasjonene i et skårplott kan legge seg i grupper, her i tre grupper for et skårplott av de tre første prinsipalkomponentene. Observasjoner i samme gruppe har like egenskaper i forhold til prinsipalkomponentene de er plottet for, mens observasjoner i ulik gruppe vil ha ulike egenskaper. Skårplott kan også benyttes til å identifisere uteliggere, som er adskilte fra resten av observasjonene. Observasjonen i fargen blå i plottet kan ses å avvike fra resten av observasjonene. Laget i Paint.

Et skårplott viser observasjonene i et koordinatsystem hvor prinsipalkomponentene opptrer som akser [53]. Gjennom et slikt plott kan man blant annet identifisere grupper, det vil si observasjoner som er like hverandre i henhold til prinsipalkomponentene som utgjør aksene i plottet. Et eksempel på hvordan observasjonene kan legge seg i grupper er vist i Figur 13. Observasjoner som ligger nærme hverandre har like egenskaper, mens observasjoner som ligger langt fra hverandre har ulike egenskaper i forhold til prinsipalkomponentene de er plottet for [52]. Et skårplott kan også benyttes til å identifisere uteliggere, det vil si observasjoner som er atskilte fra resten av observasjonene [53], se Figur 13. Slike observasjoner kan påvirke en PCA-modell i stor grad, og bør undersøkes og muligens fjernes fra datasettet [53]. Et eksempel på et skårplott er vist i Figur 14B, der de røde punktene representerer tid-aktivitet-kurver for svulster av typen HBCx34.

Et ladningsplott viser hvordan de ulike variablene er relatert til hverandre [51]. Plottet kan benyttes til å finne likheter blant variablene ved identifisering av grupper på samme måte som for observasjoner i skårplottet. Et eksempel på et ladningsplott er vist i Figur 14C, og punktene i plottet representerer tidsstegene av aktivitet av FDG.

Sammenligning av et skårplott med et ladningsplott er spesielt nyttig. En kan da undersøke hvilke variabler som er årsaken til mønstrene sett blant observasjonene [52]. Dersom plasseringen til en observasjon i skårplottet samsvarer med plasseringen til en variabel i ladningsplottet, betyr dette at observasjonen har en høy verdi av denne variabelen. Dersom plasseringen av observasjonen og variabelen er motsatt av hverandre i de to plottene, har observasjonen en lav verdi av denne variabelen [53]. På denne måten kan en bestemme hvilke variabler som er årsaken til plasseringen til en observasjon eller en gruppe observasjoner i skårplottet [51].



Figur 14: Resultater fra PCA. Plott A viser «root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (rød kurve) og kryssvalidering (blå kurve) av modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. B viser et skårplott og C et ladningsplott. D viser et såkalt «Correlation Loadings Plot». Plottene er laget med et utvalg av dataene som analyseres i oppgaven. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

I et såkalt «Correlation Loadings Plot» plottes korrelasjonene mellom de opprinnelige variablene og skårene [54]. Et eksempel på et slikt plott er vist i Figur 14D. Dersom en variabel befinner seg nær den ytre blå sirkelen, som representerer 100 % forklart varians, betyr dette at verdiene til denne variabelen kan predikeres fra skårverdiene [54]. Slike variabler forklares godt av de to prinsipalkomponentene som utgjør aksene i plottet. Verdiene til en variabel som befinner seg nær origo kan ikke godt predikeres fra skårverdiene. Den røde, stiplede sirkelen representerer 50 % forklart varians, noe som betyr at mindre enn 50 % av variansen til variabler innenfor denne sirkelen forklares av de to prinsipalkomponentene i plottet [54]. Variabler som befinner seg innenfor den røde, stiplede sirkelen regnes som mindre viktige for en modell, og skal i prinsippet kunne fjernes uten at dette påvirker modellen i stor grad. To variabler som er plassert nærme hverandre og den ytre blå sirkelen er sterkt positivt korrelert, mens to variabler som er plassert nærme den blå sirkelen i motsatt ende av hverandre er sterkt negativt korrelert [54]. Et «Correlation Loadings Plot» bør studeres sammen med et skårplott for å kunne trekke ut mest mulig informasjon. I plottet i Figur 14D representerer punktene tidsstegene av aktivitet av FDG. I tillegg til «Correlation Loadings Plot» kan det også lages plott som viser prosentvis variasjon av de originale variablene som forklares av de ulike prinsipalkomponentene, noe som også kan benyttes til å bestemme hvilke variabler som er viktigst for PCA-modellen, se Wise et al., [51].

Det finnes flere metoder for å bestemme det optimale antallet av prinsipalkomponenter i en modell. En slik metode er kryssvalidering, som forteller oss hvor god en modell er [52]. Ved kryssvalidering holdes deler av et datasett utenfor under selve modelleringen [52]. Det lages flere modeller av det reduserte datasettet, og hver modell predikerer så verdiene til de utelatte data [52]. Predikerte verdier sammenlignes med faktiske verdier, og plott som viser feilmarginen mot antall prinsipalkomponenter benyttet kan hentes ut [52]. Feilmarginen presenteres ofte i form av verdien «root-mean-square error» for kryssvalidering, og vil synke når prinsipalkomponenter som beskriver store deler av variansen i et datasett legges til modellen og øke dersom komponenter som kun beskriver støy legges til modellen [51].

Et plott som viser kalibreringsfeil (rød kurve) og kryssvalideringsfeil (blå kurve) er gitt i Figur 14A. Dersom valideringskurven følger kalibreringskurven godt, tyder dette på en god validering av modellen. Dette er viktig dersom modellen skal benyttes på nye datasett.

3.5.2 Partial Least Squares (PLS)

Partial Least Squares (PLS) er en metode for multivariat datamodellering [53], og er en utvidelse av prinsipalkomponentanalyse (PCA) [52]. Ved PCA lager man en modell basert på én matrise bestående av forklaringsvariabler (X) [53]. I en PLS-analyse benytter man derimot to matriser, X og Y , og prøver å knytte informasjonen i de to matrisene til hverandre [52]. PLS finner forholdet mellom matrisene som

$$Y = f(X) + E \quad (12)$$

der Y er en matrise bestående av responsvariabler, X er en matrise bestående av forklaringsvariabler, $f(X)$ er en lineær- eller polynomfunksjon og E er residualmatrisen [52]. Dersom det finnes sammenhenger mellom variablene i to datasett X og Y , betyr dette at det kun er nødvendig å innhente matrisen X for å bestemme Y -verdier ved senere anledninger [53]. Dette gjøres ofte i situasjoner der det er mye enklere, billigere eller mer praktisk å innhente datasettet X .

En PLS-analyse kan forenklet ses på som to prinsipalkomponentanalyser som utføres samtidig, en for hver av de to datasettene X og Y [53]. Dette er derimot ikke helt korrekt, da de to analysene ikke utføres individuelt og uavhengig av hverandre [53]. Modellene som tilpasses til dataene justeres i forhold til hverandre mens de dannes. Målet er å maksimere korrelasjonen mellom X og Y [52]. Matrisene X og Y dekomponeres på liknende måte som ved PCA,

$$X = \sum TP^T + E \quad (13)$$

$$Y = \sum UQ^T + F \quad (14)$$

der T og U er skårmatrisene, P og Q er ladningsmatrisene (transponert), og E og F er residualmatrisene til henholdsvis matrise X og Y [53].

PLS-analysen starter med at en variabel i matrisen Y velges som et første estimat for \mathbf{u}_1 , som er den første skårvektoren for matrisen Y [51]. Variabelen (kolonnen) med størst varians blir ofte valgt [51]. Skårvektoren \mathbf{u}_1 benyttes for å beregne den første skårvektoren for matrisen X , \mathbf{t}_1 . Denne \mathbf{t}_1 blir

benyttet til å beregne et nytt estimat av u_1 . Estimatet av t_1 blir sjekket mot estimatet av samme variabel ved forrige iterasjon. Dersom de to estimatene ikke konvergerer benyttes siste estimat av u_1 til å estimere en ny verdi for t_1 , og dette gjøres helt til estimatene konvergerer [51]. Deretter følger samme prosess for estimering av skårvektorene u_2 og t_2 .

Resultater fra PLS tolkes på en nokså lik måte som det gjøres ved PCA, gjennom ulike typer plott. Se for eksempel Esbensen, [53], for mer informasjon om tolkning av resultater fra PLS.

4 Resultater

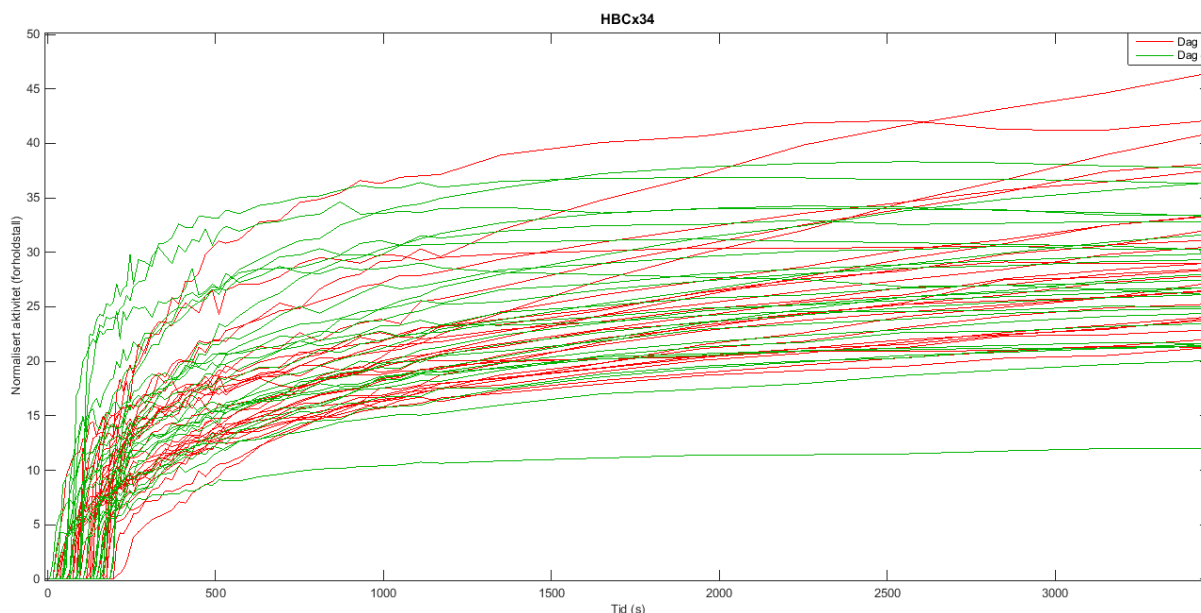
4.1 Normaliserte tid-aktivitet-kurver

Normaliserte tid-aktivitet-kurver for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 er vist i henholdsvis Figur 15, Figur 16 og Figur 17. De røde kurvene representerer svulster ved dag 1, mens de grønne kurvene representerer svulstene tre dager etter senere (dag 4). I figurene vises gjennomsnittskurvene til svulstene. De nedre og øvre kurvene ett standardavvik unna gjennomsnittskurvene er ikke vist, selv om disse er med i analysene som utføres av tid-aktivitet-kurvene. Dette er gjort for å enklere kunne se formene til kurvene. Kurver med avvikende form er allerede fjernet fra datasettet (se Figur 54 i avsnitt 7.1 i vedlegg for plott med avvikende kurver inkludert).

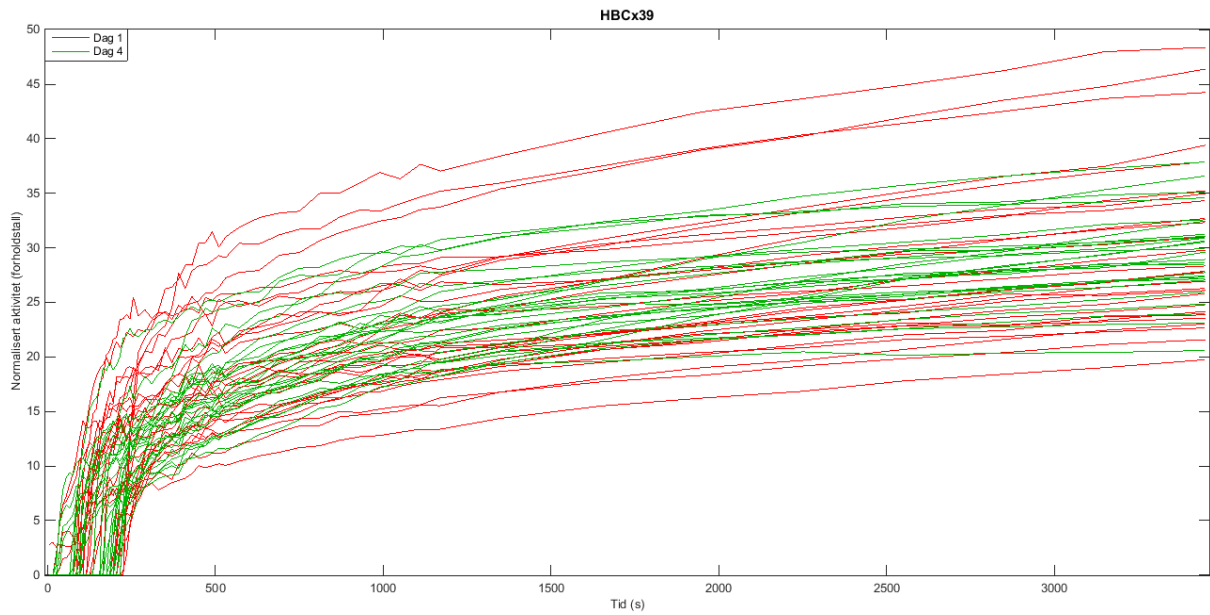
Fra Figur 15, som viser kurver for svulster av typen HBCx34, kan det ses at kurvene fra dag 1 og dag 4 overlapper hverandre relativt godt, og det er ingen klar forskjell mellom kurver fra de ulike dagene. Kurvene ved dag 1 ser ut til å stige for de sene tidsstegene og være noe brattere enn kurvene ved dag 4. Kurvene ved dag 4 tenderer mot å flate ut etter omtrent 800 sekunder (13-14 minutter).

For svulster av typen HBCx39 er tid-aktivitet-kurvene ved dag 1 mer spredt enn kurvene ved dag 4, se Figur 16. Kurvene fra dag 1 og dag 4 overlapper hverandre relativt godt, og det er ingen stor forskjell mellom kurvene fra de ulike dagene.

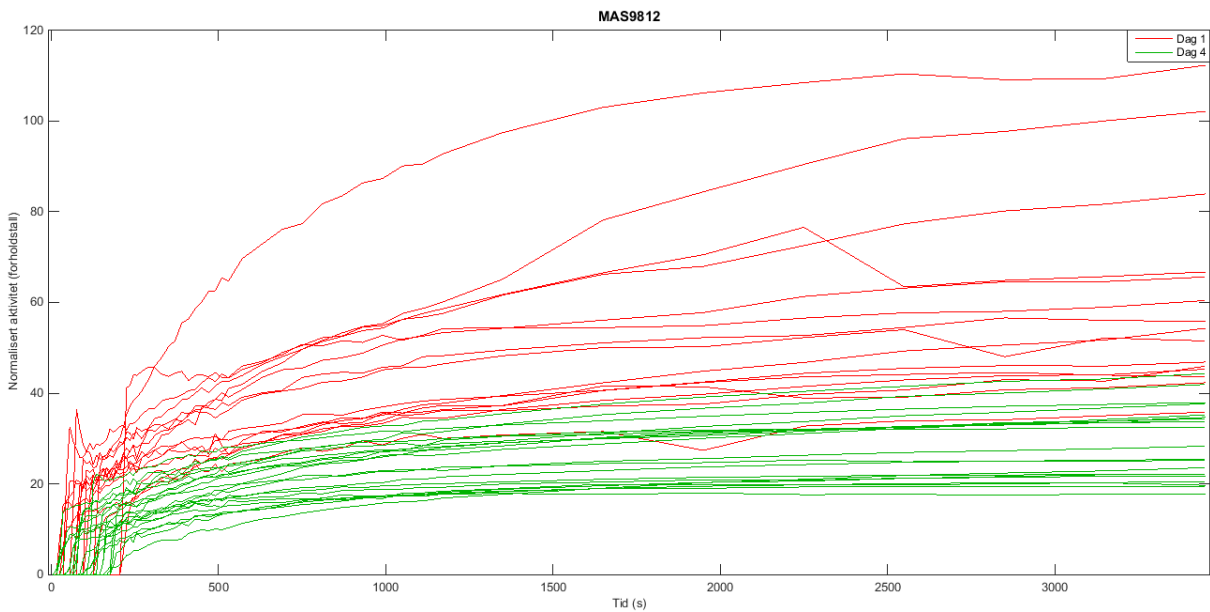
Det er en tydelig forskjell mellom kurver fra dag 1 og dag 4 for svulster av typen MAS9812, se Figur 17. Jevnt over har svulstene av denne typen en lavere aktivitet ved dag 4. Det kan også se ut som om svulster av typen MAS9812 har høy aktivitet av FDG i forhold til svulster av typene HBCx34 og HBCx39 ved dag 1, men at aktiviteten er mer lik for alle tre typer ved dag 4.



Figur 15: Normaliserte tid-aktivitet-kurver for svulster av typen HBCx34. Gjennomsnittskurven for hver svulst er vist. Nedre og øvre kurver ett standardavvik unna vises ikke, selv om disse er med i analysene som utføres av tid-aktivitet-kurvene. De røde kurvene representerer svulster ved dag 1, mens de grønne kurvene representerer svulster ved dag 4. Laget i Matlab.



Figur 16: Normaliserte tid-aktivitet-kurver for svulster av typen HBCx39. Gjennomsnittskurven for hver svulst er vist. Nedre og øvre kurver ett standardavvik unna vises ikke, selv om disse er med i analysene som utføres av tid-aktivitet-kurvene. De røde kurvene representerer svulster ved dag 1, mens de grønne kurvene representerer svulster ved dag 4. Laget i Matlab.



Figur 17: Normaliserte tid-aktivitet-kurver for svulster av typen MAS9812. Gjennomsnittskurven for hver svulst er vist. Nedre og øvre kurver ett standardavvik unna vises ikke, selv om disse er med i analysene som utføres av tid-aktivitet-kurvene. De røde kurvene representerer svulster ved dag 1, mens de grønne kurvene representerer svulster ved dag 4. Laget i Matlab.

4.2 Prinsipalkomponentanalyse

Prinsipalkomponentanalyser av normaliserte tid-aktivitet-kurver, og av deskriptiv statistikk og teksturparametere av de farmakokinetiske parameterne k_1 , k_2 , k_3 og v_B ble utført som beskrevet i kapittel 3.5.1. Valideringene av de ulike modellene er utført som beskrevet i kapittel 3.3.3. Plott som viser «root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering og validering av PCA-modellene mot antall prinsipalkomponenter er vist i vedlegg (avsnitt 7.3). Valideringen av de ulike modellene er ikke alltid like god, og dette gjelder spesielt for modeller av de farmakokinetiske dataene, både av deskriptiv statistikk og parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 og v_B . Kurver som viser samlet forklart varians mot antall komponenter for de ulike PCA-modellene er også vist i vedlegg (avsnitt 7.3).

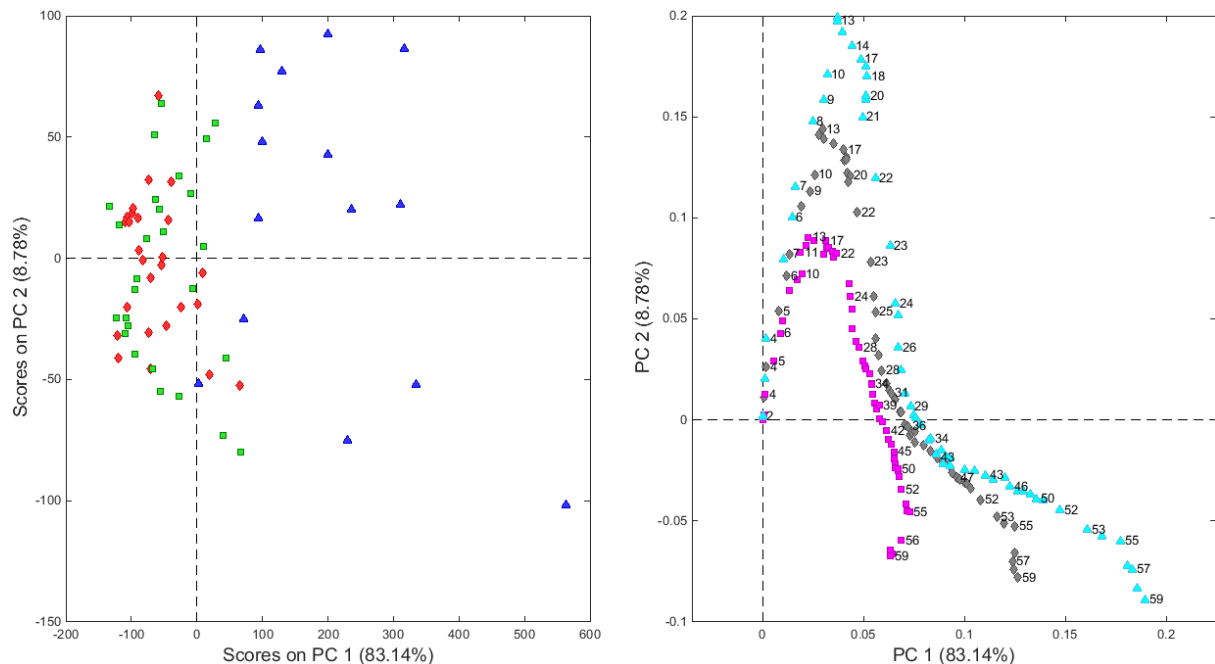
Analyser er utført på datasett fra dag 1 (før behandling) og dag 4 (tre dager etter at enkelte mus har fått behandling i form av kjemoterapi) for de tre svulsttypene HBCx34, HBCx39 og MAS9812. I tillegg er det utført analyser av hver enkelt svulsttype ved å benytte data fra dag 1 og dag 4.

For de ulike datasettene analysert presenteres resultater funnet ved PCA av tid-aktivitet-kurver først, etterfulgt av resultater funnet ved analyser av deskriptiv statistikk av k_1 , k_2 , k_3 og v_B og avsluttes med resultater fra analyser av parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 og v_B .

4.2.1 Svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 ved dag 1

PCA av normaliserte tid-aktivitet-kurver

Resultater fra prinsippkomponentanalyse av datasett bestående av tid-aktivitet-kurver for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 1) er gitt i figurene 18-21. I PCA-modellen forklarer den første prinsippkomponenten (PC-1) hele 83 % av den totale variansen i datasettet, mens den andre komponenten (PC-2) forklarer 9 % (se Figur 18).



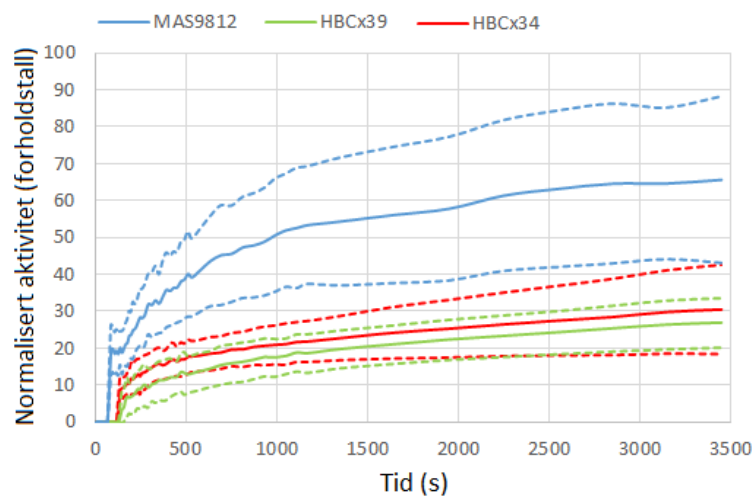
Figur 18: Skårer (venstre) og ladninger (høyre) for PC-1 og PC-2. PCA-modell av tid-aktivitet-kurver for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 1). De røde, grønne og blå punktene i skårplottet representerer skårer for svulster av henholdsvis type HBCx34, HBCx39 og MAS9812. Punktene i ladningsplottet representerer tidsmålinger av aktivitet av FDG, der 1 tilsvarer første måling og 59 siste måling. De lilla, grå og turkise punktene representerer variabler for henholdsvis nedre kurve (ett standardavvik lavere enn gjennomsnittskurve), gjennomsnittskurve og øvre kurve (ett standardavvik høyere enn gjennomsnittskurve). Laget i Matlab med PLS_toolbox.

Figur 18 viser skår- og ladningsplott for de to første prinsippkomponentene i PCA-modellen. I skårplottet (venstre) er objektene, det vil si svulstene, markert som røde, grønne og blå, og representerer svulster av henholdsvis type HBCx34, HBCx39 og MAS9812. I plottet deles svulstene inn i to grupper, som skiller av den første prinsippkomponenten. Svulster av typen MAS9812 danner en gruppe ved positiv akse av PC-1, mens svulster av de to andre typene danner en gruppe ved negativ akse av PC-1. Svulster av typene HBCx34 og HBCx39 skiller ikke fra hverandre. Modellen indikerer en klar forskjell i egenskaper for svulster av typen MAS9812 og svulster av typene HBCx34 og HBCx39. Høyere prinsippkomponenter fører ikke til inndelinger av svulster etter type, og plott av høyere komponenter er derfor ikke vist.

Punktene i ladningsplottet til høyre i Figur 18 representerer tidsmålinger av aktivitet av FDG, der 1 tilsvarer første måling, utført fem sekunder etter injeksjon av FDG, og 59 siste måling, utført 57,5 minutter etter injeksjon. De lilla, grå og turkise punktene representerer variabler for henholdsvis

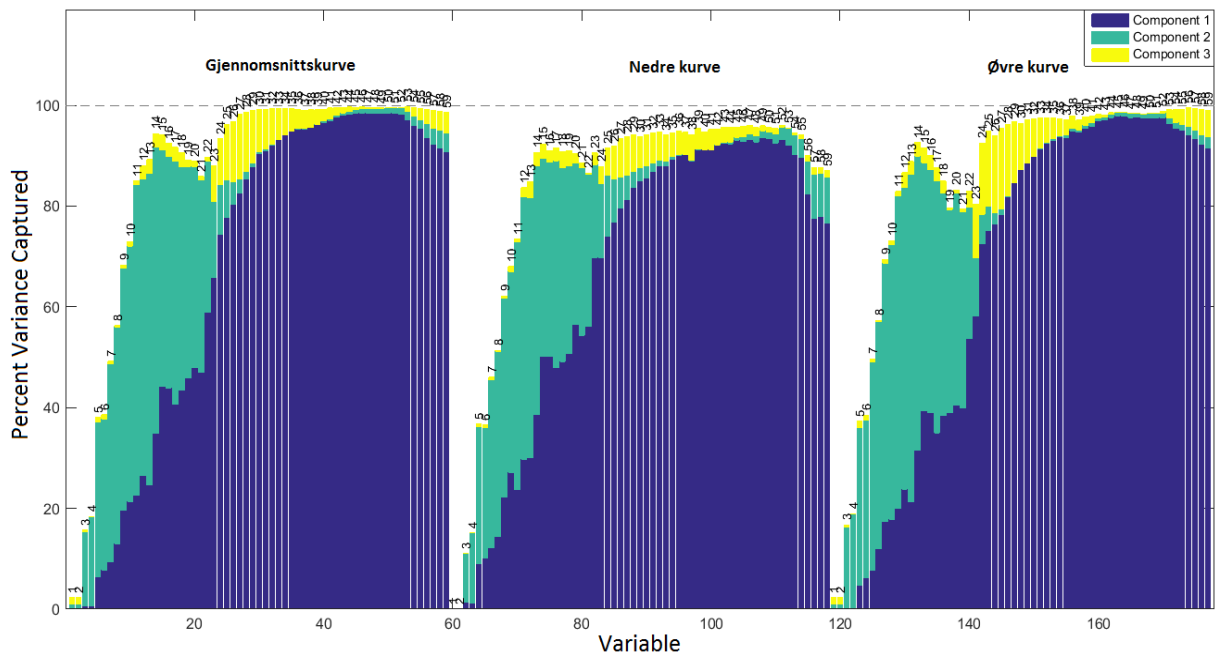
nedre kurve, gjennomsnittskurve og øvre kurve. De 59 variablene for hver av de tre kurvene har alle positive verdier av PC-1. PC-1 ser ut til å styres av de midtre og høye variablene, som ligger lengre ute til høyre i plottet. De laveste variablene, det vil si tidspunktene rett etter injeksjon av tracer, ligger i og nærme origo og påvirker ikke modellen stort. Variablene 5-25, som representerer en tid etter injeksjon av tracer på rundt 1-4 minutter, forklares i stor grad av PC-2 og bidrar derfor ikke stort til de to grupperingene av svulstene. De høyeste variablene forklares av både PC-1 og PC-2.

Ved å sammenligne skår- og ladningsplott kan det konkluderes med at svulster av typen MAS9812 har et høyere aktivitetsnivå av FDG for alle tidssteg sammenlignet med svulster av typene HBCx34 og HBCx39. Dette kan ses i Figur 19, som viser hvordan tid-aktivitet-kurvene til svulster av de ulike typene typisk ser ut ved dag 1. I plottet vises tid-aktivitet-kurver for én svulst av hver av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812. Fra figuren kan det også ses at svulstene av typene HBCx34 og HBCx39 har relativt like egenskaper med tanke på aktivitetsnivået av FDG.



Figur 19: Normaliserte tid-aktivitet-kurver (dag 1) for én svulst av typen HBCx34 (rød), én svulst av typen HBCx39 (grønn) og én svulst av typen MAS9812 (blå). Plottet viser normalisert aktivitet (forholdstall) av FDG i svulstene per tidsenhet (sekund). Alle gjennomsnittskurver (heltrukne) har tilhørende nedre og øvre kurver ett standardavvik unna (stiplede). Laget i Excel.

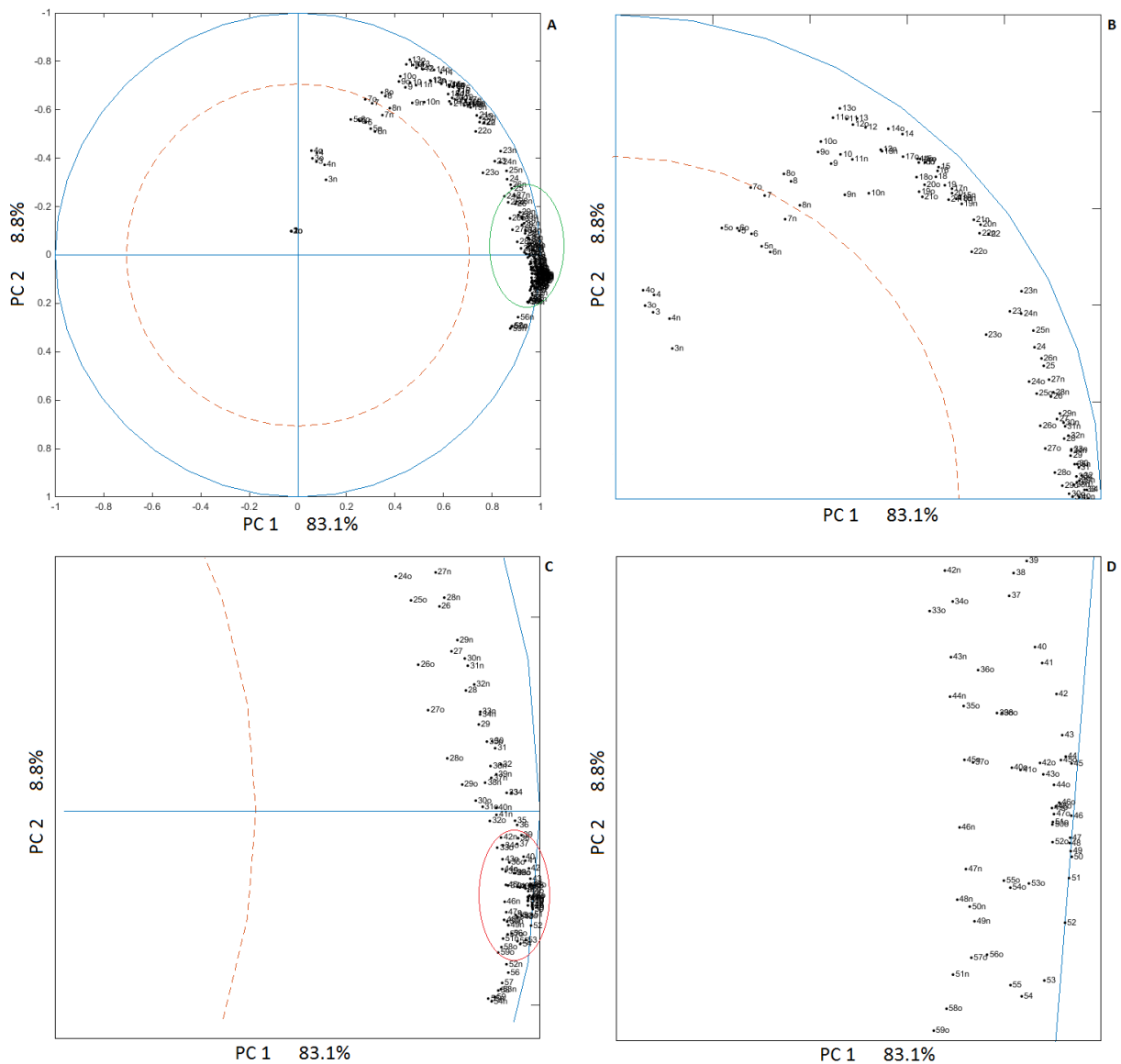
Hvilke tidsmålinger som er viktige for PCA-modellen kan ses i Figur 20, som viser hvilke variabler som forklares av de ulike prinsipalkomponentene. I figuren er kun forklart varians av de tre første prinsipalkomponentene vist, som til sammen forklarer 95 % av den totale variansen i datasettet.



Figur 20: Prosentvis varians av variablene forklart av de tre første prinsipalkomponentene. PCA-modell av tid-aktivitet-kurver for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 1). De 59 første variablene tilhører gjennomsnittlig tid-aktivitet-kurve, de 59 midtre variablene tilhører nedre kurve (ett standardavvik lavere enn gjennomsnittskurve) og de 59 siste variablene tilhører øvre kurve (ett standardavvik høyere enn gjennomsnittskurve). Fargene blå, grønn og gul tilsvarer henholdsvis første, andre og tredje prinsipalkomponent. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

De 59 første variablene i plottet i Figur 20 tilhører gjennomsnittlig tid-aktivitet-kurve, de 59 midtre variablene tilhører nedre kurve og de 59 siste variablene tilhører øvre kurve. Fargene blå, grønn og gul tilsvarer henholdsvis første, andre og tredje prinsipalkomponent. Figuren viser at over 90 % av variansen til variablene 35-55 for nedre, øvre og gjennomsnittskurve forklares av den første prinsipalkomponenten, som tilsvarer 7-28 minutter etter injeksjon av FDG. Komponentene forklarer over 80 % av variansen til variablene 28-56 (tilsvarer rundt 5-43 minutter etter injeksjon) for nedre, øvre og gjennomsnittskurve. De lave variablene (tidlige tidspunkter) forklares i stor grad av PC-2, og PC-3 forklarer små forskjeller blant variablene. Det er PC-1 som skiller svulstene av typen MAS9812 fra svulster av de to andre typene i skårplottet, og det kommer tydelig frem av Figur 20 at denne separasjonen skyldes de midtre og sene tidsmålingene. Dette indikerer et betydelig høyere aktivitetsnivå av FDG blant MAS9812-svulstene i forhold til svulster av typene HBCx34 og HBCx39 ved disse tidsmålingene.

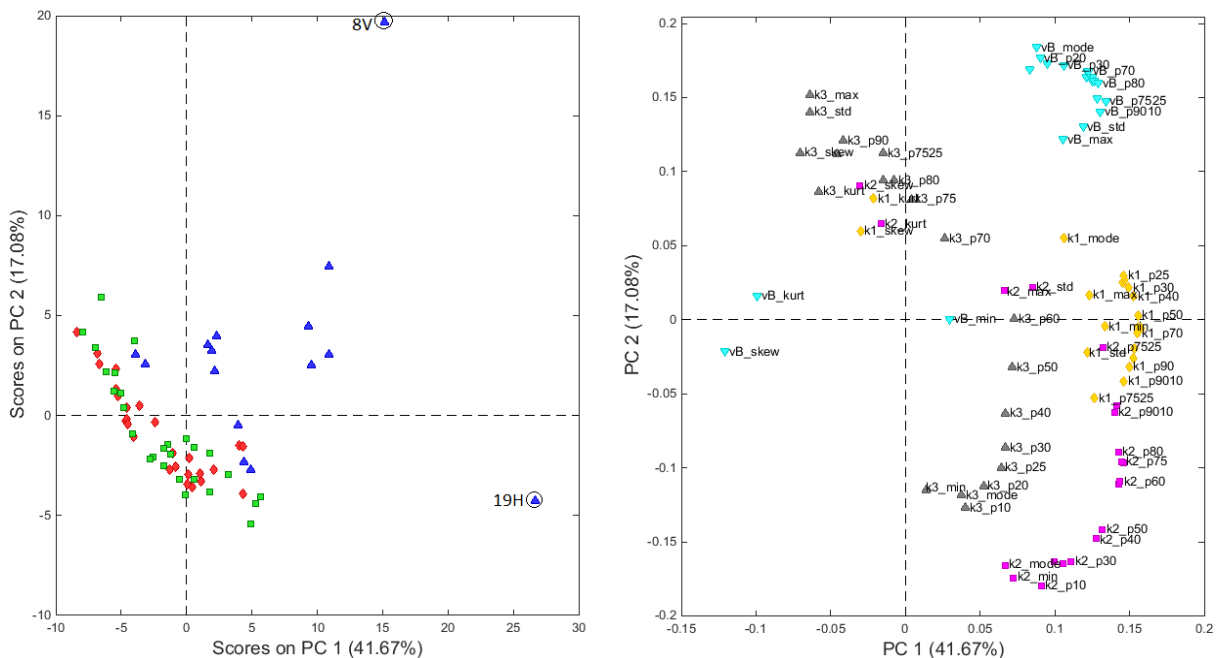
Figur 21 viser et «Correlation Loadings Plot» for PC-1 og PC-2. Variablene 1-7 (0-65 sekunder etter injeksjon av FDG) ligger innenfor den røde stiplede sirkelen, som representerer 50 % forklart varians, og er derfor mindre viktige for PCA-modellen sett av PC-1 og PC-2. Det er PC-1 som skiller svulster av typen MAS9812 fra de to andre svulsttypene, og variablene som ligger ute til høyre og nærme den blå sirkelen, som representerer 100 % forklart varians, er spesielt viktige for modellen. Dette kan ses å være variablene i området 40-50 (tilsvarer rundt 10-20 minutter etter injeksjon av FDG). De aller viktigste variablene for PCA-modellen ser ut til å være 46-52, som ligger helt ved den ytre blå sirkelen til høyre i plottet, se Figur 21D. Disse variablene tilsvarer en tid etter injeksjon av tracer på rundt 15-23 minutter.



Figur 21: «Correlation Loadings Plot» for PC-1 og PC-2. PCA-modell av tid-aktivitet-kurver for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 1). Variablene tilsvarer tidsstegene etter injeksjon av FDG. Variabler tilhørende nedre kurve er merket med «n» og variabler tilhørende øvre kurve er merket med «o». Umerkede variabler tilhører gjennomsnittskurven. A viser figuren i sin helhet, mens B, C og D er forstørrelser. B er en forstørrelse av første kvadrant i A, mens C er en forstørrelse av den grønne ellipsen inntegnet i A. D er en forstørrelse av den røde ellipsen inntegnet i C. Den blå, heltrukne sirkelen representerer 100 % forklart varians, mens den røde, stiplede sirkelen representerer 50 % forklart varians. Laget i Matlab med et skript lånt av Murat Bagcioglu, redigert av Turid Torheim.

PCA av tid-aktivitet-kurver for svulster av typene HBCx34 og HBCx39 ble utført for å undersøke om svulstene delte seg inn i disse to kategoriene dersom svulster av typen MAS9812 ble ekskludert fra analysen. Ingen prinsipalkomponenter klarte imidlertid å skille svulstene fra de to tumortypene fra hverandre. Se skår- og ladningsplott for PCA-modellen i vedlegg (avsnitt 7.4.1).

Resultater fra prinsippkomponentanalyse av datasett bestående av deskriptiv statistikk av de farmakokinetiske parameterne k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 1), er vist ved skår- og ladningsplott for de to første prinsippkomponentene i Figur 22. I denne PCA-modellen forklarer første og andre prinsippkomponent henholdsvis 42 % og 17 % av den totale variansen i datasettet. For å forklare over 90 % av den totale variansen i datasettet trengs det åtte prinsippkomponenter.



Figur 22: Skårer (venstre) og ladninger (høyre) for PC-1 og PC-2. PCA-modell av statistiske parametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B , for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 1). De røde, grønne og blå punktene i skårplottene representerer skårer for svulster av henholdsvis type HBCx34, HBCx39 og MAS9812. De gule, lilla, grå og turkise punktene i ladningsplottene representerer statistiske parametere av henholdsvis k_1 , k_2 , k_3 og v_B . To potensielle uteliggere er merket i skårplottet. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

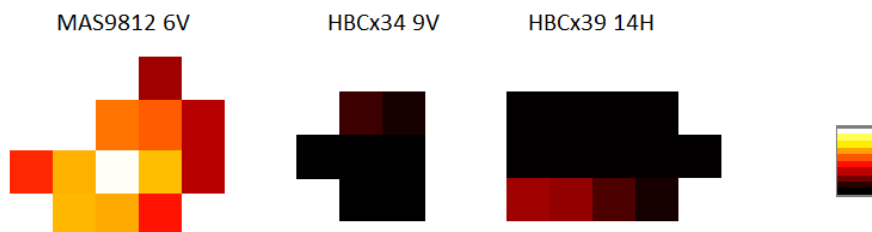
I skårplottet av PC-1 og PC-2 til venstre i Figur 22 deles svulstene inn i to grupper. Svulster av typen MAS9812 (blå punkter) utgjør den ene gruppen, mens svulster av typene HBCx34 (rød) og HBCx39 (grønn) utgjør den andre. PC-1 skiller gruppene relativt godt, men det kan se ut som en kombinasjon av de to første komponentene skiller de to gruppene best. Svulster av typen MAS9812 har generelt høye verdier av begge komponentene, mens svulster av de to andre typene generelt har negative verdier av PC-1 og PC-2. Resultatene indikerer en klar forskjell i egenskaper for svulster av typen MAS9812 og svulster av typene HBCx34 og HBCx39, og støtter funnene gjort ved PCA av tid-aktivitet-kurvene. Høyere komponenter deler ikke inn svulstene i grupper etter type, og plott av høyere komponenter er derfor ikke vist.

I ladningsplottet til høyre i Figur 22 er variablene markert som gule, lilla, grå og turkise, og representerer statistiske parametere av henholdsvis k_1 , k_2 , k_3 og v_B . Ved å sammenligne ladningsplottet med tilhørende skårplott kan det observeres at svulster av typen MAS9812 har høye verdier av alle parametere av v_B , bortsett fra $v_{B\text{ skew}}$, $v_{B\text{ kurt}}$ og $v_{B\text{ min}}$. Svulstene har høye verdier av de

lave persentilene til k_1 og av $k_{1\text{ mode}}$. Svulster av typene HBCx34 og HBCx39 har blant annet høye verdier av kurtose og skeivhet av v_B , og lave verdier av resten av parameterne av v_B .

Det virker som om parametere av v_B er hovedårsaken til at svulstene av typen MAS9812 skiller fra svulster av de to andre typene i skårplottet av PC-1 og PC-2. Resultatene indikerer at MAS9812-svulstene består av større mengder blod enn svulster av typene HBCx34 og HBCx39. Dette kan ses i Figur 23, som viser typiske bilder av parameteren v_B for de tre svulsttypene.

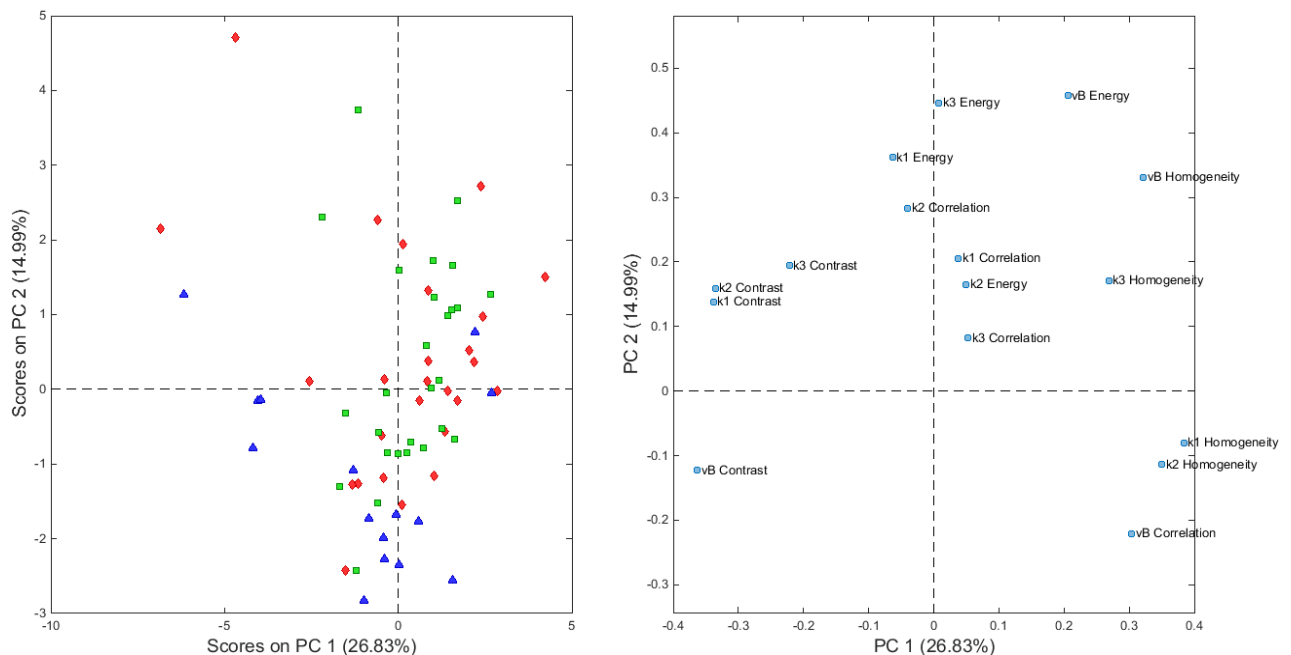
I skårplottet i Figur 22 er det to svulster av typen MAS9812 som skiller seg vesentlig fra resten, og disse er merket (8V og 19H). Svulst 19H har svært høye verdier av parametere av k_1 og k_2 i forhold til de andre svulstene. Svulst 8V har blant annet høye verdier av $k_{3\text{ max}}$, $k_{3\text{ std}}$, og av høye persentiler av v_B . Dette er funnet ut ved å studere datasettet nøyere, men kan også ses ved å sammenligne skårplottet med tilhørende ladningsplott. Dersom de merkede svulstene fjernes fra datasettet fører ikke dette til betydelige endringer, og konklusjonene vil være de samme.



Figur 23: Vokselverdier av parameteren v_B er illustrert for én svulst av typen MAS9812 (venstre), én svulst av typen HBCx34 (midten) og én svulst av typen HBCx39 (høyre). Intensitetsskalaen går fra fargen svart ($v_B = 0$) til hvit (høy verdi av v_B), og er vist helt til høyre. Laget i Matlab.

PCA av deskriptiv statistikk av k_1 , k_2 , k_3 , og v_B for svulster av typene HBCx34 og HBCx39 ble utført for å undersøke om svulstene delte seg inn i disse to kategoriene dersom svulster av typen MAS9812 ikke ble inkludert i analysen. Ingen prinsipalkomponenter klarte imidlertid å skille svulstene fra de to tumortypene fra hverandre. Se skår- og ladningsplott for PCA-modellen i vedlegg (avsnitt 7.4.1).

Resultater fra prinsipalkomponentanalyse av datasett bestående av parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 1), er vist ved skår- og ladningsplott for de to første prinsipalkomponentene i Figur 24. Første og andre komponent forklarer henholdsvis 27 % og 15 % av den totale variansen i datasettet, og for å forklare over 90 % trengs det åtte prinsipalkomponenter.



Figur 24: Skårer (venstre) og ladninger (høyre) for PC-1 og PC-2. PCA-modell av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 1). De røde, grønne og blå punktene i skårplottet representerer skårer for svulster av henholdsvis type HBCx34, HBCx39 og MAS9812. Punktene i ladningsplottet representerer parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 og v_B . Laget i Matlab med PLS_toolbox.

I skårplottet av PC-1 og PC-2 til venstre i Figur 24 kan det se ut som om svulster av typen MAS9812 (blå punkter) skiller seg noe fra svulster av typene HBCx34 (rød) og HBCx39 (grønn) ved å være trukket ned mot tredje kvadrant. Dette er den eneste antydningen til gruppeinndeling som finnes for PCA-modellen, og plott av høyere komponenter er derfor ikke vist.

Punktene i ladningsplottet til høyre i Figur 24 representerer teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B . Ved å sammenligne dette plottet med tilhørende skårplott kan det observeres at svulster av typen MAS9812 har høy verdi av v_B Contrast og lave verdier av energi og homogenitet av v_B . Svulster av typen MAS9812 virker å være noe mer heterogene når det gjelder fordelingen av blod i svulstene enn svulster av typene HBCx34 og HBCx39. Dette kan blant annet ses i Figur 23, som viser typiske bilder av parameteren v_B for de tre svulsttypene.

Ved å undersøke datasettet nærmere kan det ses at de to svulstene av typen MAS9812 som ligger sammen med svulster av typene HBCx34 og HBCx39 i første kvadrant i skårplottet i Figur 24, er svulstene av denne typen med lavest verdi av v_B Contrast. I tillegg har disse svulstene svært lave verdier av v_B Correlation. Svulstene ser ikke ut til å ha spesielt høye verdier av variabler som ligger i første kvadrant i ladningsplottet av PC-1 og PC-2. De to svulstene av typen HBCx34 som ligger relativt langt

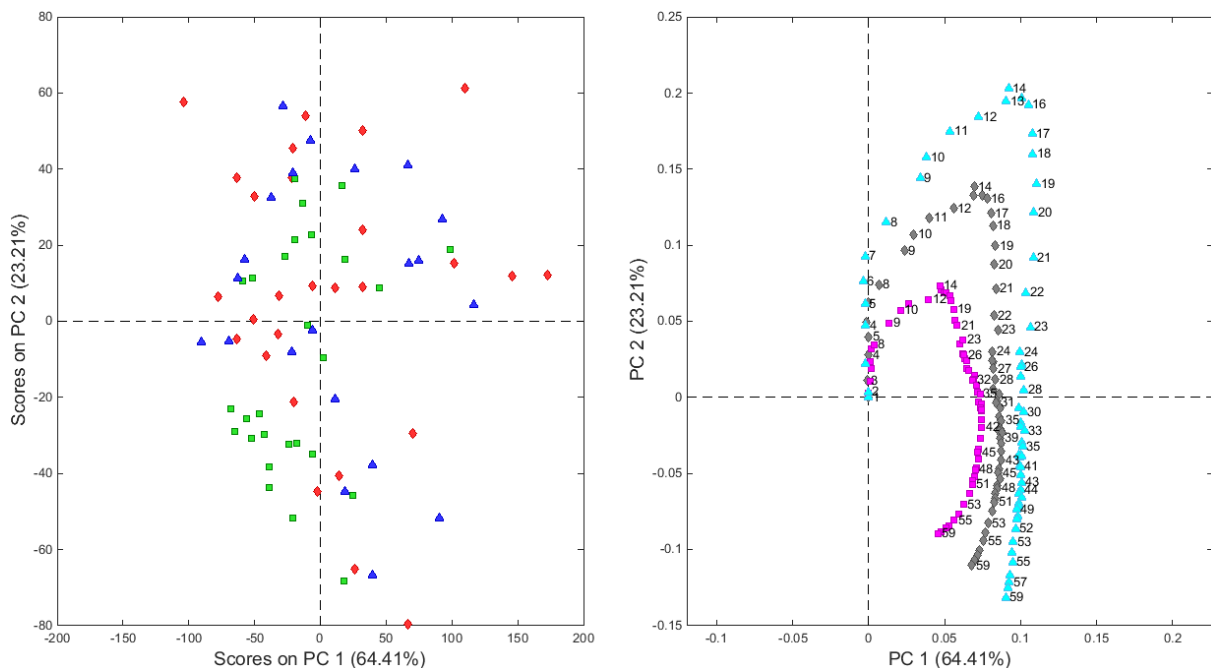
unna resten av svulstene av denne typen i andre kvadrant i skårplottet, har blant annet svært høye verdier av kontrast av k_3 og v_B , og relativt høye verdier av energi av k_1 , k_2 , og k_3 .

PCA av parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 , og v_B for svulster av typene HBCx34 og HBCx39 ble utført for å undersøke om svulstene delte seg inn i disse to kategoriene dersom svulster av typen MAS9812 ble ekskludert fra analysen. Ingen prinsipalkomponenter klarte imidlertid å skille svulstene fra de to tumortypene fra hverandre. Se skår- og ladningsplott for PCA-modellen i vedlegg (avsnitt 7.4.1).

4.2.2 Svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 ved dag 4

PCA av normaliserte tid-aktivitet-kurver

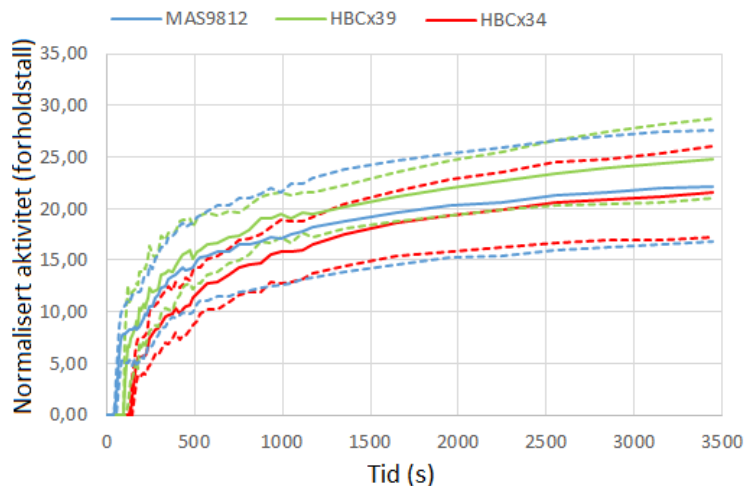
Resultater fra prinsippkomponentanalyse av datasett bestående av tid-aktivitet-kurver for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 4), er gitt i figurene 25-27. I PCA-modellen forklarer den første og andre prinsippkomponenten henholdsvis 64 % og 23 % av den totale variansen i datasettet (se Figur 25). For å forklare over 90 % trengs det kun tre komponenter.



Figur 25: Skårer (venstre) og ladninger (høyre) for PC-1 og PC-2. PCA-modell av tid-aktivitet-kurver for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 4). De røde, grønne og blå punktene i skårplottene representerer skårer for svulster av henholdsvis type HBCx34, HBCx39 og MAS9812. Punktene i ladningsplottene representerer tidsmålinger av aktivitet av FDG, der 1 tilsvarer første måling og 59 siste måling. De lilla, grå og turkise punktene representerer variabler for henholdsvis nedre kurve (ett standardavvik lavere enn gjennomsnittskurve), gjennomsnittskurve og øvre kurve (ett standardavvik høyere enn gjennomsnittskurve). Laget i Matlab med PLS_toolbox.

Figur 25 viser skår- og ladningsplott for de to første prinsippkomponentene i PCA-modellen. I skårplottet (venstre) kan det observeres at verken PC-1 eller PC-2 deler inn svulstene etter svulsttype. Det samme gjelder for høyere prinsippkomponenter, og plott av høyere komponenter er derfor ikke vist.

Skårplottet av PC-1 og PC-2 skiller seg svært fra plottet av de samme komponentene hentet inn fra PCA av tid-aktivitet-kurver ved dag 1, se Figur 18. Det er tydelig at svulstene har endret seg fra dag 1 til dag 4, da svulster av typen MAS9812 (blå punkter) tydelig skilte seg fra svulster av typene HBCx34 (rød) og HBCx39 (grønn) ved dag 1. Aktivitetsegenskapene til svulster av typen MAS9812 har endret seg og ligner mer på egenskapene til svulster av typene HBCx34 og HBCx39 ved dag 4. Dette kan ses i Figur 26, som viser hvordan tid-aktivitet-kurvene til svulster av de ulike typene typisk ser ut ved dag 4. Figuren viser aktivitet av FDG per tidsenhet for de samme svulstene som i Figur 19, bare her ved dag 4.



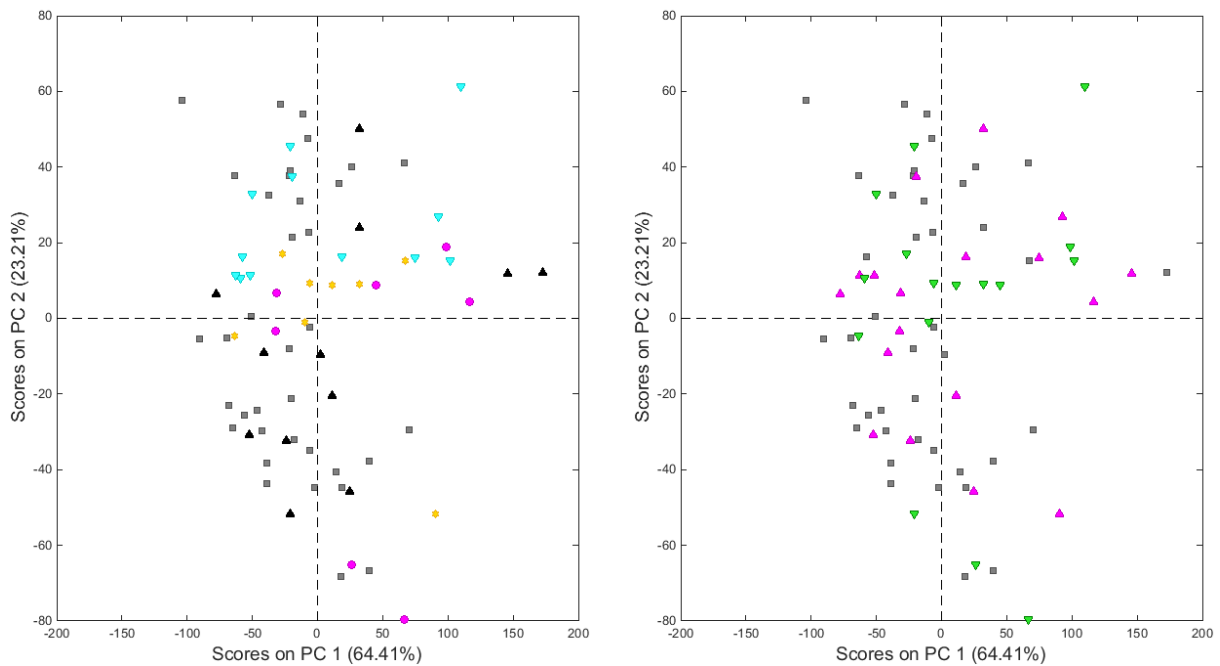
Figur 26: Normaliserte tid-aktivitet-kurver (dag 4) for én svulst av typen HBCx34 (rød), én svulst av typen HBCx39 (grønn) og én svulst av typen MAS9812 (blå). Tid-aktivitet-kurvene for de samme svulstene ved dag 1 er vist i figur 19. Plottet viser normalisert aktivitet (forholdstall) av FDG i svulstene per tidsenhet (sekund). Alle gjennomsnittskurver (heltrukne) har tilhørende nedre og øvre kurver ett standardavvik unna (stiplede). Laget i Excel.

Det er undersøkt om svulstene deles inn i grupper basert på andre egenskaper enn svulsttype. Skårplottene i Figur 27 tilsvarer skårplottet i Figur 25, men i Figur 27 er svulstene fargelagt etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet (venstre) og etter om svulstene har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4 (høyre).

I skårplottet til venstre i Figur 27 representerer de lilla, gule og turkise punktene svulster som har blitt behandlet med kjemoterapi, henholdsvis i form av medikamentene paclitaxel, doxorubicin og carboplatin, og de svarte punktene representerer svulster som ikke har fått behandling (kontroll). De grå punktene representerer svulster med ukjent behandlingsmetode. Fra plottet kan det ses at de aller fleste svulstene som har fått behandling legger seg ved positiv akse av PC-2, mens svulstene som tilhører kontrollmusene i større grad legger seg ved negativ akse av PC-2. Det kan hende at svulstene deles inn i grupper avhengig av om de har fått behandling eller ikke, men det er ikke mulig å si noe sikkert da mange svulster har ukjent behandlingsmetode. Høyere prinsipalkomponenter gir ingen indikasjoner på at svulstene deles inn i grupper, og plott av høyere komponenter er derfor ikke vist.

Ved å sammenligne skårplottet til venstre i Figur 27 med ladningsplottet til høyre i Figur 25 kan det observeres at svulster som har fått behandling, og som ligger ved positiv akse av PC-2, blant annet har høye verdier av variablene 13, 14, 15 og 16, og lave verdier av de høyeste variablene. Disse svulstene har altså et høyt opptak av FDG i tidlig fase (rundt 2-3 minutter etter injeksjon av tracer), men et lavt aktivitetsnivå av FDG for de sene tidsmålingene. Svulstene som ligger ved negativ akse av PC-2 har høye verdier av de høyeste variablene, og dermed en høy aktivitet av FDG ved sene tidsmålinger.

I skårplottet til høyre i Figur 27 representerer de lilla og grønne punktene svulster som henholdsvis har vokst og krympet fra dag 1 til dag 4. De grå punktene representerer svulster med ukjent volumendring. Fra plottet ser det ikke ut til at svulstene deles inn i grupper avhengig av om de har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4. Det samme gjelder for høyere prinsipalkomponenter, og plott av høyere komponenter er derfor ikke vist. Det er ikke mulig å trekke sikre konklusjoner på grunn av mangelfull informasjon om svulstenes volumendring.



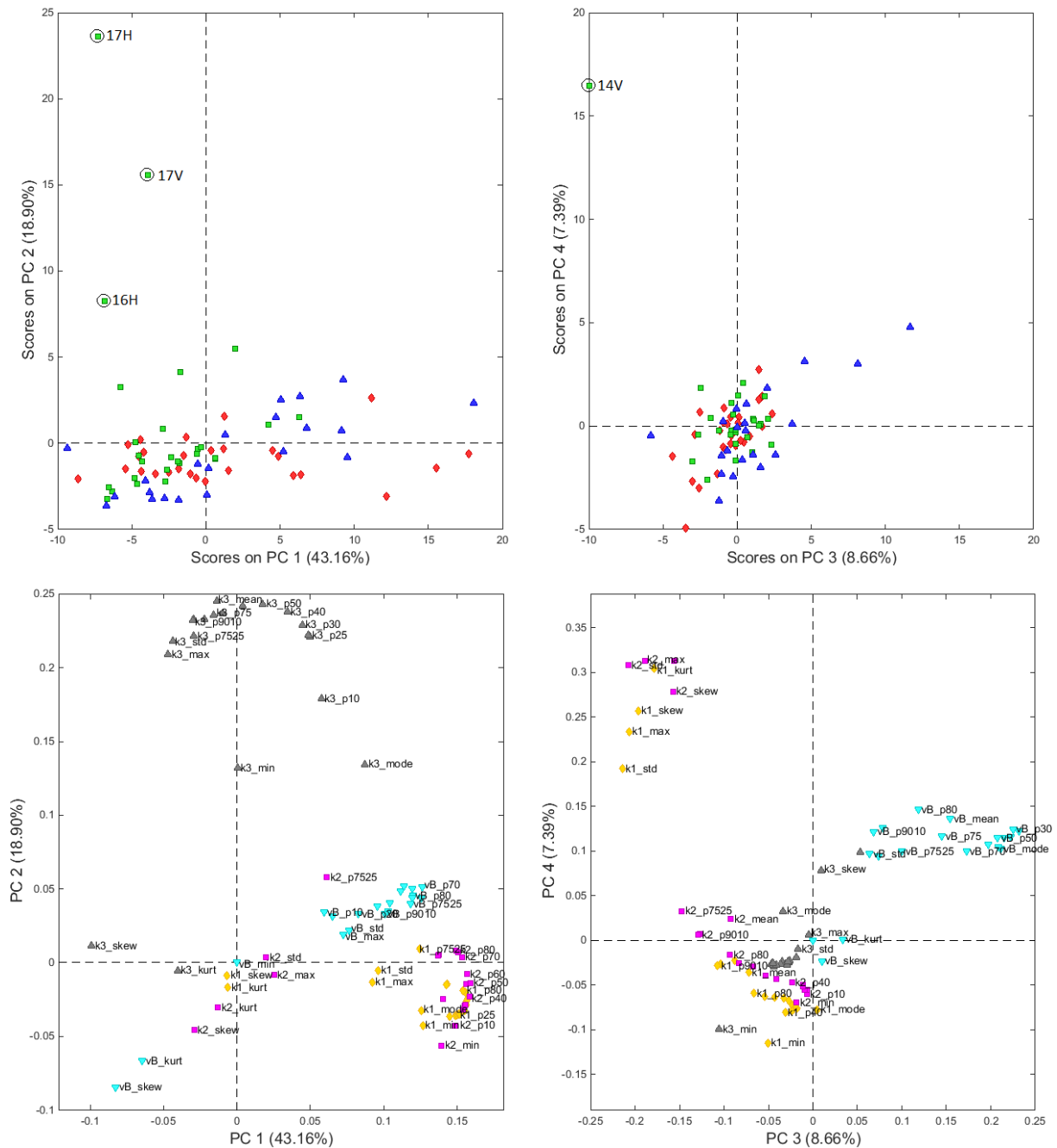
Figur 27: Skårplott for de to første prinsipalkomponentene. PCA-modell av tid-aktivitet-kurver for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 4). I plottet til venstre er svulstene fargelagt etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet, mens i plottet til høyre er svulstene fargelagt etter om de har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4. I begge plottene representerer de grå punktene svulster uten kjent behandlingsmetode/volumendring. De lilla, gule og turkise punktene i plottet til venstre representerer svulster behandlet med kjemoterapi, henholdsvis i form av medikamentene paclitaxel, doxorubicin, og carboplatin, og de svarte punktene representerer svulster som ikke har fått behandling (kontroll). I plottet til høyre representerer de lilla og grønne punktene svulster som henholdsvis har vokst og krympet fra dag 1 til dag 4. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

Resultater fra prinsipalkomponentanalyse av datasett bestående av deskriptiv statistikk av de farmakokinetiske parameterne k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 4), er vist ved skår- og ladningsplott for de fire første prinsipalkomponentene i Figur 28. I denne PCA-modellen forklarer den første prinsipalkomponenten 43 % av den totale variansen i datasettet, og den andre 19 %. For å forklare over 90 % av den totale variansen i datasettet trengs det åtte prinsipalkomponenter.

Fra skårplottene øverst i Figur 28 kan det ses at verken PC-1, PC-2, PC-3 eller PC-4 deler inn svulstene etter svulsttype. Høyere prinsipalkomponenter gir heller ingen inndelinger, og plott av høyere komponenter er derfor ikke vist. I skårplottet av PC-1 og PC-2 er det tre svulster av typen HBCx39 (grønn) som skiller seg vesentlig fra resten, og disse er merket (17H, 17V og 16H). I skårplottet av PC-3 og PC-4 er det én observasjon som er adskilt fra resten, og denne er også merket (14V).

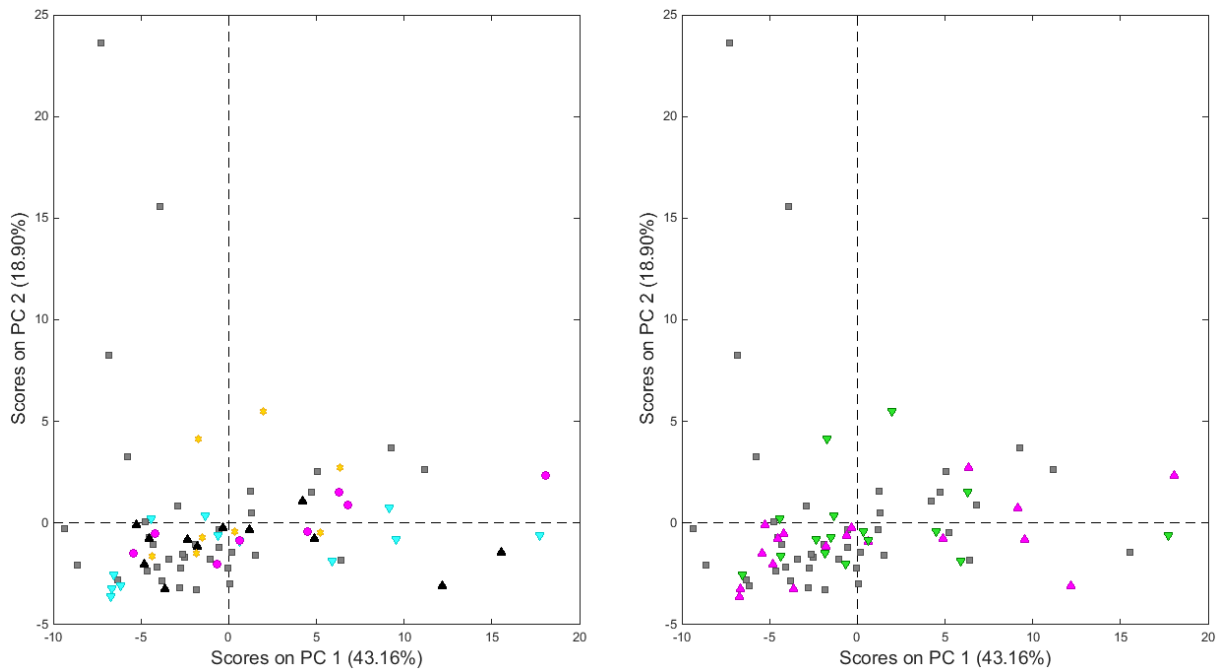
Svulstene 17H og 17V tilhører samme mus, og har svært høye verdier av parametere av k_3 (grå punkter) sammenlignet med andre svulster. De to svulstene har lave verdier av $v_{B\text{ skew}}$ og $v_{B\text{ kurt}}$ (turkis) i forhold til de andre svulstene. Svulst 16H har også relativt høye verdier for parametere av k_3 , men ikke spesielt lave verdier av kurtose og skeivhet av v_B . Svulst 14V har veldig høye verdier av kurtose, skeivhet og maksimalverdi av k_1 (gul) og k_2 (lilla). Alle funnene er gjort ved å studere datasettet, men kan også ses ved å sammenligne skår- og ladningsplott i Figur 28.

Dersom de markerte svulstene i skårplottene i Figur 28 fjernes fra datasettet, fører ikke dette til store endringer. Skårplottene endres svært lite, og ingen grupperinger som ikke allerede er sett kommer til syne. Parametere for k_3 vil flytte seg noe mot høyre i ladningsplottet av PC-1 og PC-2, og blir mer viktige for svulstene til høyre i skårplottet av PC-1 og PC-2.



Figur 28: Skårer (øverst) og ladninger (nederst) for PC-1 og PC-2 (venstre) og PC-3 og PC-4 (høyre). PCA-modell av statistiske parametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 4). De røde, grønne og blå punktene i skårplottene representerer skårer for svulster av henholdsvis type HBCx34, HBCx39 og MAS9812. De gule, lilla, grå og turkise punktene i ladningsplottene representerer statistiske parametere av henholdsvis k_1 , k_2 , k_3 og v_B . Fire potensielle uteliggere er merket i skårplottene. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

I skårplottet av PC-1 og PC-2 øverst til venstre i Figur 28 deles svulstene tilsynelatende inn i to grupper, uavhengig av svulsttype. Det er undersøkt om denne inndelingen skyldes andre egenskaper ved svulstene. Skårplottene i Figur 29 tilsvarer skårplottet av PC-1 og PC-2 i Figur 28, men i Figur 29 er svulstene fargelagt etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet (venstre) og etter om svulstene har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4 (høyre).



Figur 29: Skårplott for de to første prinsipalkomponentene. PCA-modell av statistiske parametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 4). I plottet til venstre er svulstene fargelagt etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet, mens i plottet til høyre er svulstene fargelagt etter om de har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4. I begge plottene representerer de grå punktene svulster uten kjent behandlingsmetode/volumendring. De lilla, gule og turkise punktene i plottet til venstre representerer svulster behandlet med kjemoterapi, henholdsvis i form av medikamentene paclitaxel, doxorubicin, og carboplatin, og de svarte punktene representerer svulster som ikke har fått behandling (kontroll). I plottet til høyre representerer de lilla og grønne punktene svulster som henholdsvis har vokst og krympet fra dag 1 til dag 4. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

I skårplottet til venstre i Figur 29 kan det ses at svulster som har blitt behandlet med medikamentene paclitaxel (lilla), doxorubicin (gul) og carboplatin (turkis) ligger spredt i de to gruppene observert. Det samme gjelder svulstene som ikke har fått behandling (svart). Svulstene grupperes tilsynelatende ikke etter behandlingsmetode, eller etter om de har fått behandling eller ikke. Dette gjelder også for høyere prinsipalkomponenter, og også dersom svulstene 17H, 17V, 16H og 14V fjernes fra datasettet. Det er vanskelig å skille svulster som ikke har fått behandling fra svulster som har fått behandling, og å skille svulstene basert på hvilket medikament de har blitt behandlet med. Det er mange svulster som ikke har kjent behandlingsmetode (grå), og det er derfor ikke mulig å trekke sikre konklusjoner.

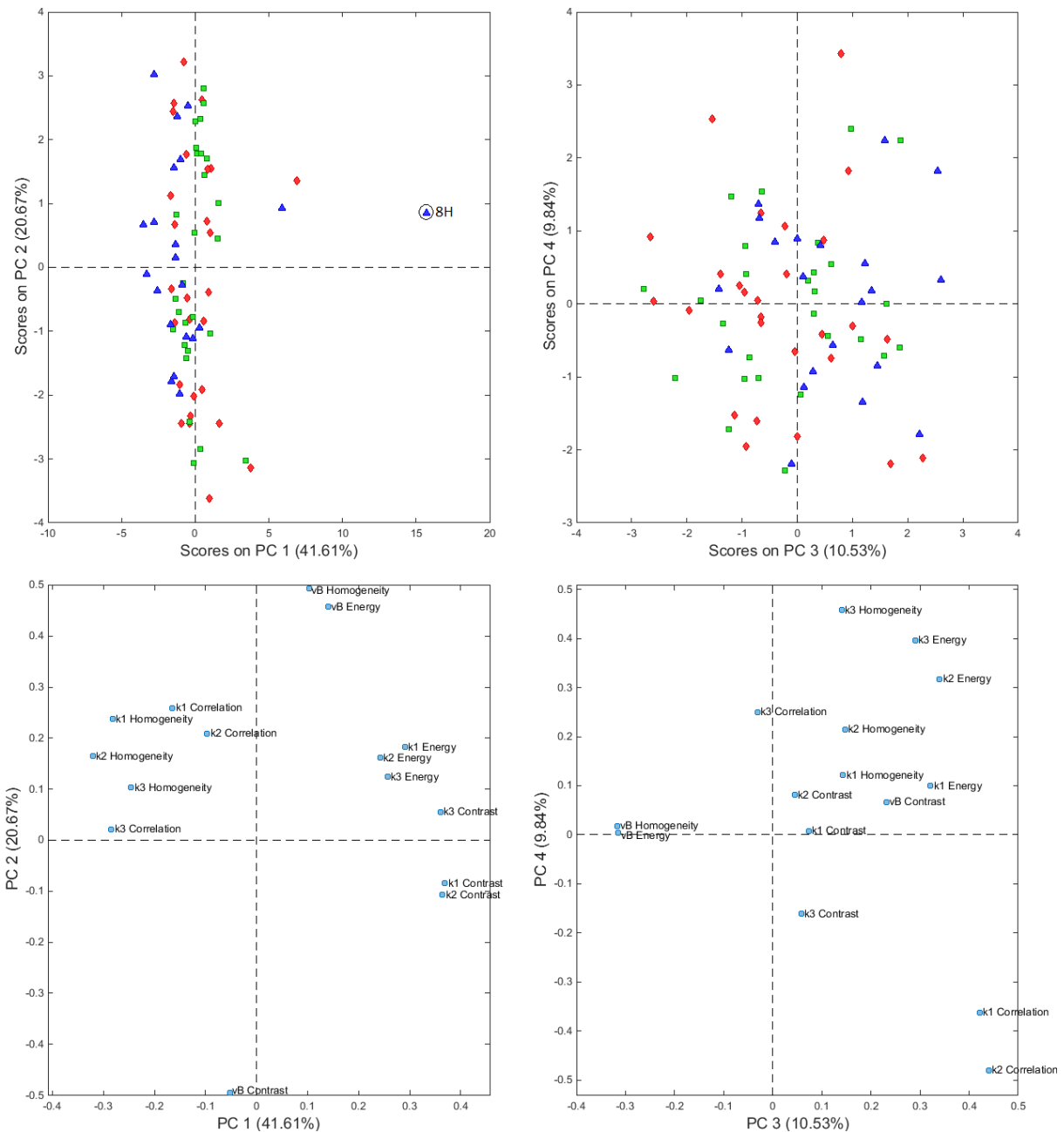
I skårplottet til høyre i Figur 29 kan det observeres at svulster som har vokst (lilla) og krympet (grønn) fra dag 1 til dag 4 ligger spredt i de to gruppene. Svulstene deles tilsynelatende ikke inn i de to kategoriene for høyere prinsipalkomponenter, og heller ikke dersom svulstene 17H, 17V, 16H og 14V fjernes fra datasettet. Det er vanskelig å se ulikheter blant svulster som har vokst og svulster som har krympet fra dag 1 til dag 4. Mange av svulstene har ukjent volumendring (grå), noe som gjør det vanskelig å trekke konklusjoner.

Resultater fra prinsipalkomponentanalyse av datasett bestående av parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 4), er vist ved skår- og ladningsplott for de fire første prinsipalkomponentene i Figur 30. Første og andre prinsipalkomponent i PCA-modellen forklarer henholdsvis 42 % og 21 % av den totale variansen i datasettet, og for å forklare over 90 % trengs det seks komponenter.

I skårplottene øverst i Figur 30 kan det ses at svulstene ikke deles inn i grupper etter type. Høyere prinsipalkomponenter fører heller ikke til slike inndelinger av svulstene, og plott av høyere komponenter er derfor ikke vist. I skårplottet av PC-1 og PC-2 kan det observeres at svulster av typen MAS9812 (blå punkter) i overvekt legger seg ved negativ akse av PC-1. Én svulst av typen MAS9812 avviker fra resten av svulstene i skårplottet av PC-1 og PC-2, og er merket (8H).

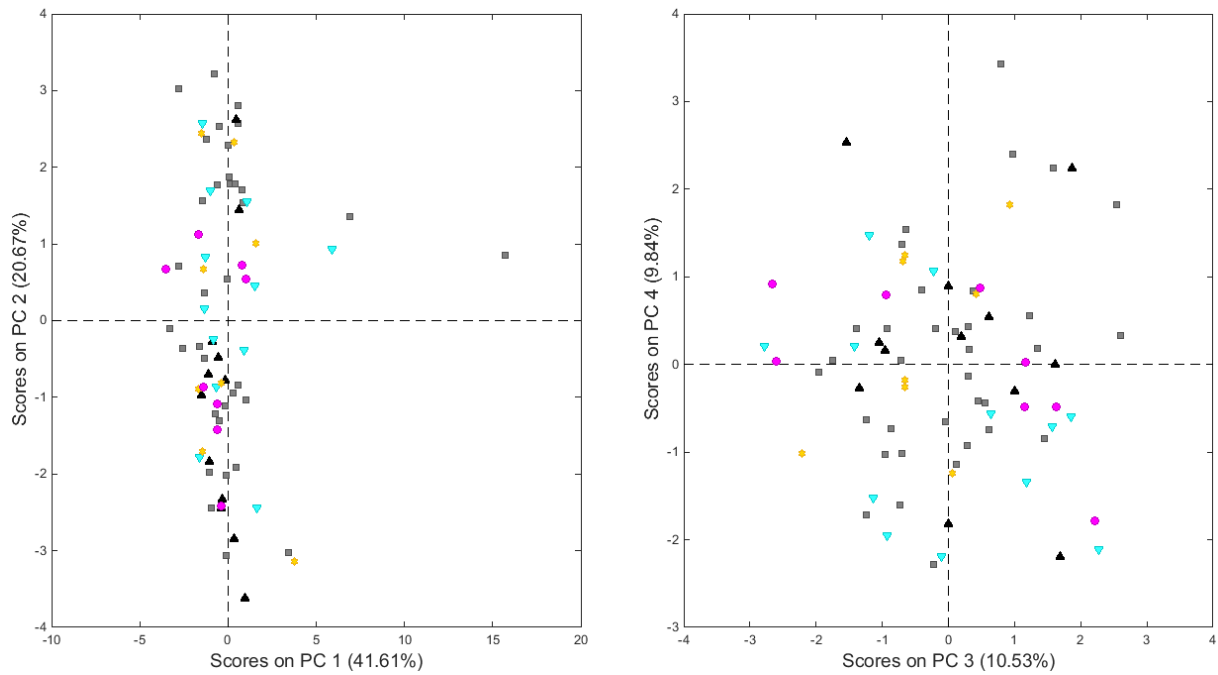
Ved å sammenligne skår- og ladningsplottet av PC-1 og PC-2 til venstre i Figur 30 kan det observeres at svulster av typen MAS9812, som legger seg til venstre i skårplottet, har høye verdier av blant annet homogenitet av k_1 , k_2 og k_3 . Svulsten av typen MAS9812 som avviker fra resten av svulstene i skårplottet av PC-1 og PC-2, 8H, har høye verdier av kontrast og energi av k_1 , k_2 og k_3 og av energi og homogenitet av v_B . Svulsten har lave verdier av homogenitet av k_1 , k_2 og k_3 . Dette er funnet ved å studere datasettet, men kan også ses ved å sammenligne skår- og ladningsplottet av PC-1 og PC-2.

Dersom svulst 8H fjernes fra datasettet fører ikke dette til store endringer. Skårplottet av PC-1 og PC-2 endres ikke betydelig, men det blir enklere å se at svulster av typen MAS9812 legger seg mer mot venstre i plottet enn svulster av typene HBCx34 og HBCx39. I ladningsplottet av PC-1 og PC-2 er den eneste endringen at variablene $k_{1 \text{ Energy}}$, $k_{2 \text{ Energy}}$ og $k_{3 \text{ Energy}}$ flyttes mot venstre og nærmere akse av PC-1. Ingen grupperinger som ikke allerede er sett kommer til syne, og konklusjonene vil være de samme.

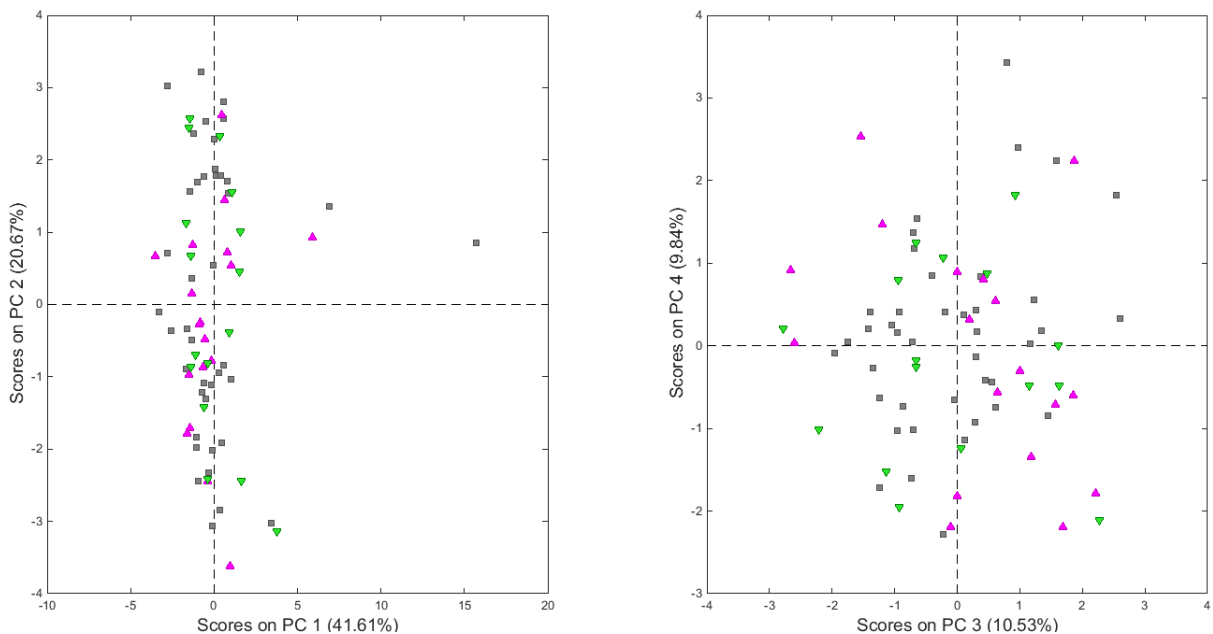


Figur 30: Skårer (øverst) og ladninger (nederst) for PC-1 og PC-2 (venstre) og PC-3 og PC-4 (høyre). PCA-modell av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 4). De røde, grønne og blå punktene i skårplottene representerer skårer for svulster av henholdsvis type HBCx34, HBCx39 og MAS9812. Punktene i ladningsplottene representerer parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 og v_B . Én svulst som avviker fra resten er merket i skårplottet av PC-1 og PC-2. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

Det er undersøkt om svulstene deles inn i grupper basert på andre egenskaper enn svulsttype. I Figur 31 og Figur 32 er svulstene i skårplottene av PC-1 og PC-2, og PC-3 og PC-4 fargelagt etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet (Figur 31) og etter om svulstene har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4 (Figur 32).



Figur 31: Skårplott for de fire første prinsipalkomponentene. PCA-modell av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 4). De lilla, gule og turkise punktene representerer svulster behandlet med kjemoterapi, henholdsvis i form av medikamentene paclitaxel, doxorubicin, og carboplatin, og de svarte punktene representerer svulster som ikke har fått behandling (kontroll). De grå punktene representerer svulster uten kjent behandlingsmetode. Laget i Matlab med PLS_toolbox.



Figur 32: Skårplott for de fire første prinsipalkomponentene. PCA-modell av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 4). De lilla og grønne punktene representerer svulster som henholdsvis har vokst og krympet fra dag 1 til dag 4. De grå punktene representerer svulster uten kjent volumendring. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

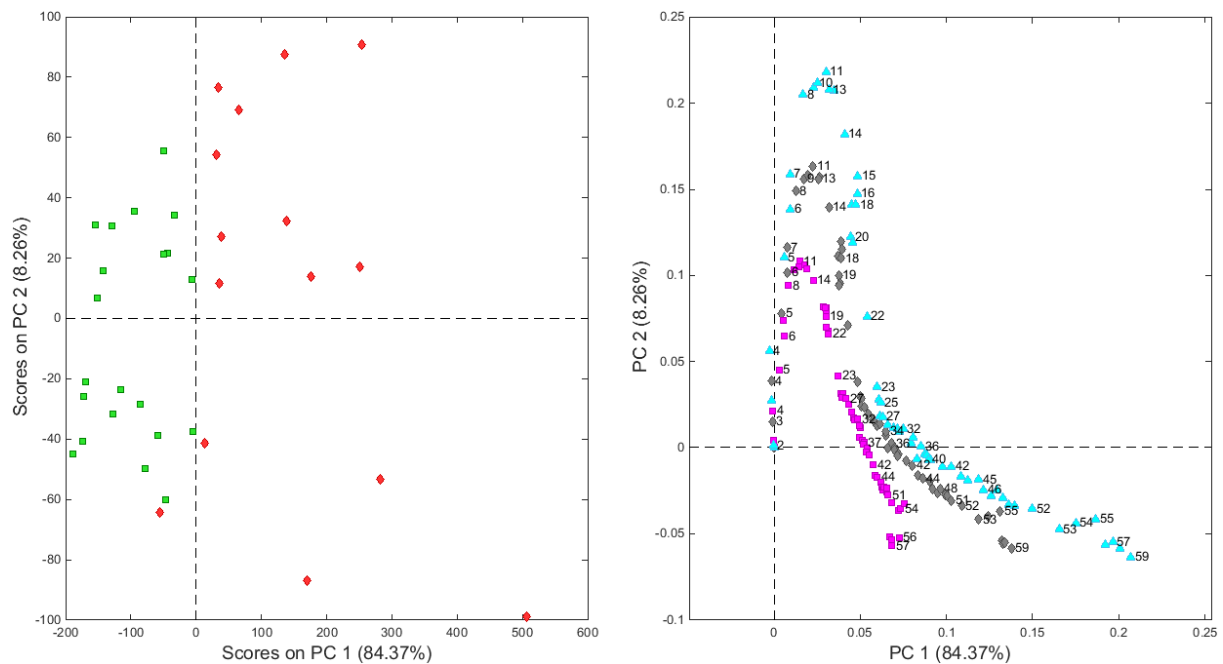
I skårplottene i Figur 31 kan det ses at svulster som har blitt behandlet med medikamentene paclitaxel (lilla), doxorubicin (gul) og carboplatin (turkis) ligger spredt i begge plottene. Svulstene som ikke har fått behandling (svart) tenderer mot å legge seg ved negativ akse av PC-2 i skårplottet av PC-1 og PC-2, og ved positiv akse av PC-4 i skårplottet av PC-3 og PC-4. Svulstene grupperes tilsynelatende verken etter behandlingsmetode, eller etter om de har fått behandling eller ikke. Dette gjelder også for høyere prinsipalkomponenter, og også dersom svulst 8H fjernes fra datasettet. Det er vanskelig å skille svulster som ikke har fått behandling fra svulster som har fått behandling, og å skille svulstene basert på hvilket medikament de har blitt behandlet med. Det er mange svulster som ikke har kjent behandlingsmetode (grå), og det er derfor ikke mulig å trekke sikre konklusjoner.

I skårplottene i Figur 32 kan det observeres at svulster som har krympet (grønn) fra dag 1 til dag 4 ligger spredt i begge plottene. Svulster som har vokst (lilla) fra dag 1 til dag 4 ligger spredt i plottet av PC-1 og PC-2, men ser ut til å ligge i overvekt ved positiv akse av PC-3 i skårplottet av PC-3 og PC-4. Svulstene deles tilsynelatende ikke inn i grupper avhengig av om de har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4, og dette gjelder også for høyere prinsipalkomponenter. Dersom svulst 8H fjernes fra datasettet deles svulstene tilsynelatende heller ikke inn i de to kategoriene. Det er vanskelig å se ulikheter blant svulster som har vokst og svulster som har krympet. Mange av svulstene har ukjent volumendring (grå), noe som gjør det vanskelig å trekke konklusjoner.

4.2.3 Sammenlikning av svulster ved dag 1 og dag 4

PCA av normaliserte tid-aktivitet-kurver for svulster av typen MAS9812

Resultater fra prinsippkomponentanalyse av datasett bestående av tid-aktivitet-kurver for svulster av typen MAS9812 (dag 1 og dag 4) er gitt i figurene 33-36. I PCA-modellen forklarer den første prinsippkomponenten hele 84 % av den totale variansen i datasettet, og den andre 8 % (se Figur 33).

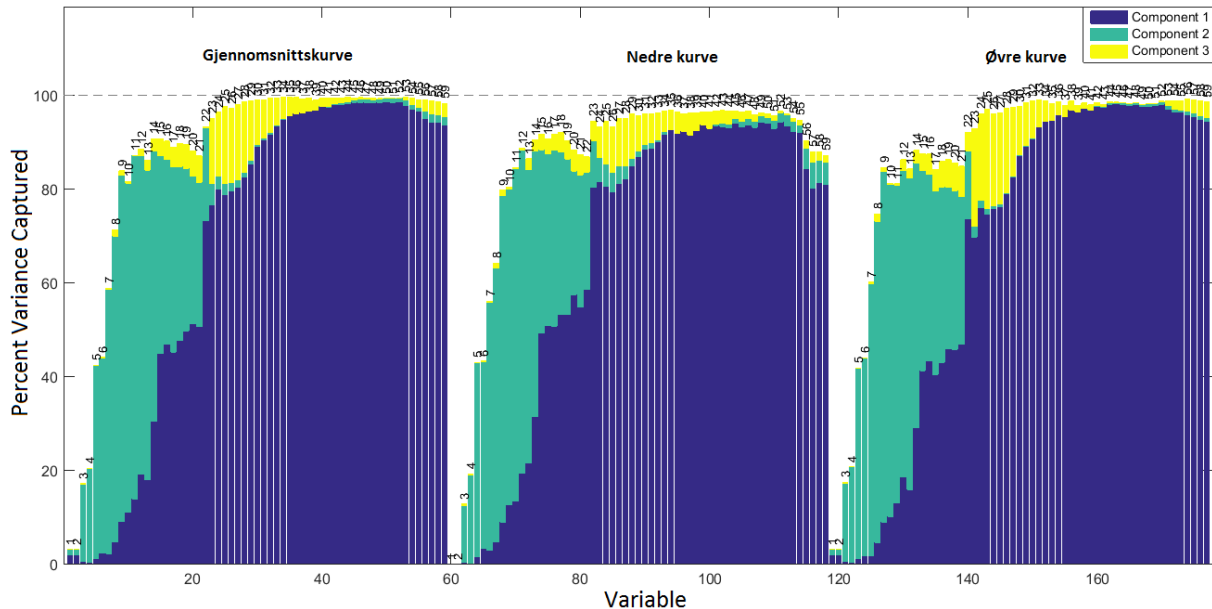


Figur 33: Skårer (venstre) og ladninger (høyre) for PC-1 og PC-2. PCA-modell av tid-aktivitet-kurver for svulster av typen MAS9812. De røde og grønne punktene i skårplottet representerer henholdsvis skårer for svulstene ved dag 1 og dag 4. Punktene i ladningsplottet representerer tidsmålinger av aktivitet av FDG, der 1 tilsvarer første måling og 59 siste måling. De lilla, grå og turkise punktene representerer variabler for henholdsvis nedre kurve (ett standardavvik lavere enn gjennomsnittskurve), gjennomsnittskurve og øvre kurve (ett standardavvik høyere enn gjennomsnittskurve). Laget i Matlab med PLS_toolbox.

Figur 33 viser skår- og ladningsplott for de to første prinsippkomponentene i PCA-modellen. I skårplottet (venstre) er objektene (svulstene) markert som røde og grønne, og representerer svulstene ved dag 1 og dag 4. Den første prinsippkomponenten deler svulstene inn i disse to kategoriene, og er også den eneste komponenten som fører til en slik inndeling. Plott for høyere prinsippkomponenter er derfor ikke vist. Modellen indikerer en forskjell i egenskaper hos svulstene ved dag 1 og dag 4.

I ladningsplottet til høyre i Figur 33 kan det observeres at alle variabler har positive verdier av den første prinsippkomponenten. PC-1 ser ut til å styres av de midtre og sene tidsmålingene, som ligger lengre ute til høyre i plottet. De laveste variablene, det vil si tidspunktene rett etter injeksjon av tracer, ligger i og nærme origo og påvirker ikke modellen i stor grad. Variablene i området 5-20, som tilsvarer omtrent 1-3 minutter etter injeksjon av tracer, forklares i stor grad av PC-2 og bidrar ikke stort til grupperingen av svulstene. De høyeste variablene forklares av både PC-1 og PC-2.

Ved å sammenligne skår- og ladningsplottet av PC-1 og PC-2 i Figur 33 kan det konkluderes med at svulstene av typen MAS9812 har høyere aktivitet av FDG for alle tidssteg ved dag 1 sammenlignet med dag 4, noe som også kan ses ganske tydelig av tid-aktivitet-kurvene vist i Figur 17. Hvilke tidsmålinger som er viktige for PCA-modellen kan ses i Figur 34, som viser hvilke variabler som forklares av de ulike prinsipalkomponentene. I figuren er kun forklart varians av de tre første prinsipalkomponentene vist, som til sammen forklarer 96 % av den totale variansen i datasettet.

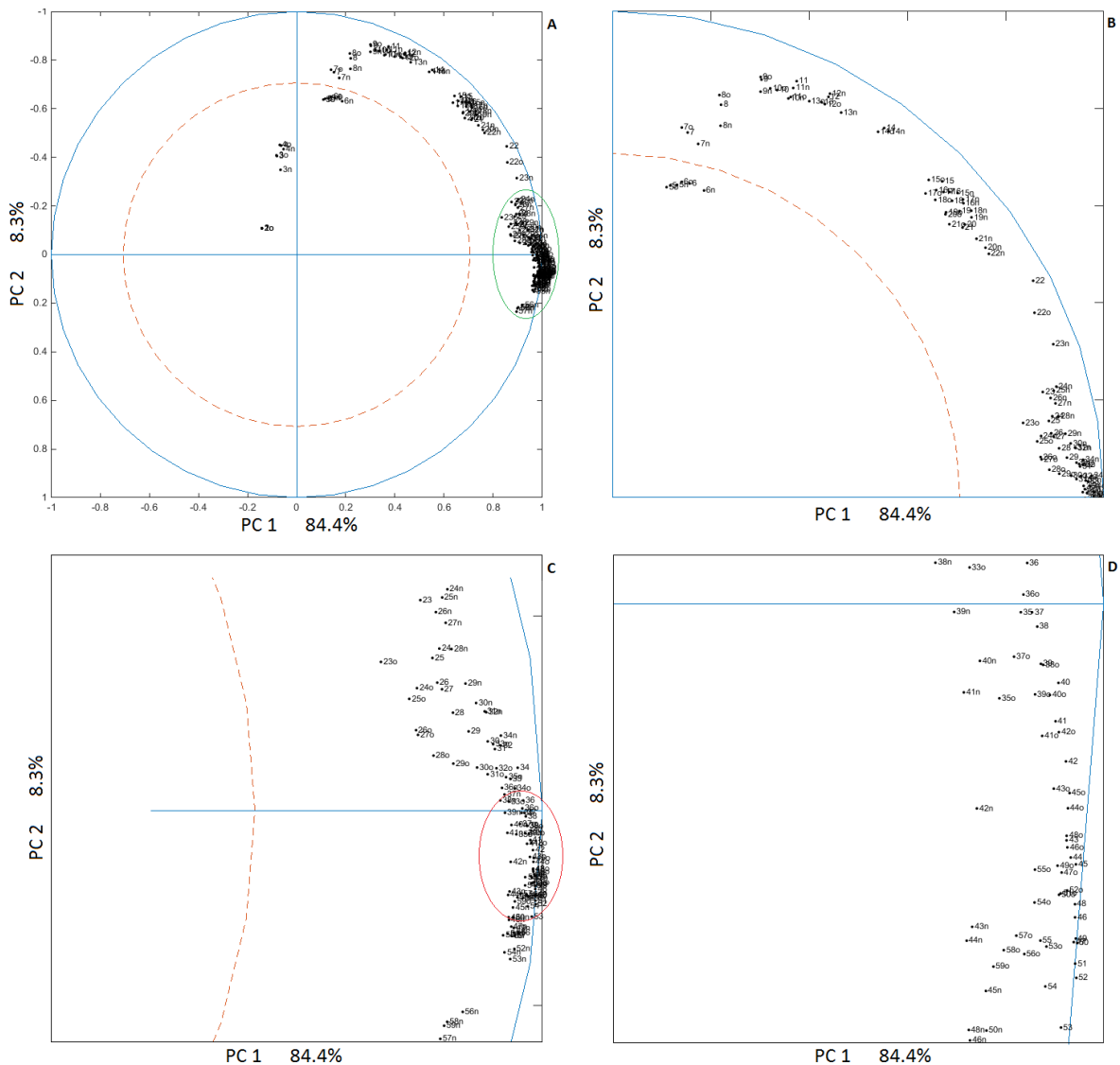


Figur 34: Prosentvis varians av variablene forklart av de tre første prinsipalkomponentene. PCA-modell av tid-aktivitet-kurver (dag 1 og dag 4) for svulster av typen MAS9812. De 59 første variablene tilhører gjennomsnittlig tid-aktivitet-kurve, de 59 midtre variablene tilhører nedre kurve og de 59 siste variablene tilhører øvre kurve. Fargene blå, grønn og gul tilsvarer henholdsvis første, andre og tredje prinsipalkomponent. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

De 59 første variablene i plottet i Figur 34 tilhører gjennomsnittlig tid-aktivitet-kurve, de 59 midtre variablene tilhører nedre kurve og de 59 siste variablene tilhører øvre kurve. Fargene blå, grønn og gul tilsvarer henholdsvis første, andre og tredje prinsipalkomponent. Figuren viser at over 90 % av variansen til variablene 33-55 for nedre, øvre og gjennomsnittskurve forklares av den første prinsipalkomponenten, som tilsvarer rundt 7-38 minutter etter injeksjon av tracer. Komponentene forklarer over 80 % av variansen til variablene 29-59 (tilsvarende 5-57,5 minutter etter injeksjon) for nedre, øvre og gjennomsnittskurve. De lave variablene (tidlige tidspunkter) forklares i stor grad av PC-2. PC-3 forklarer små forskjeller blant variablene. Det er PC-1 som skiller svulstene etter tidspunktet (dag) for utførelsen av PET-skanningene, og fra figuren kan dette ses å være grunnet de midtre og sene tidsmålingene. Resultatene indikerer at svulstene har et betydelig høyere aktivitetsnivå av FDG for de midtre og sene tidsmålingene ved dag 1 enn ved dag 4.

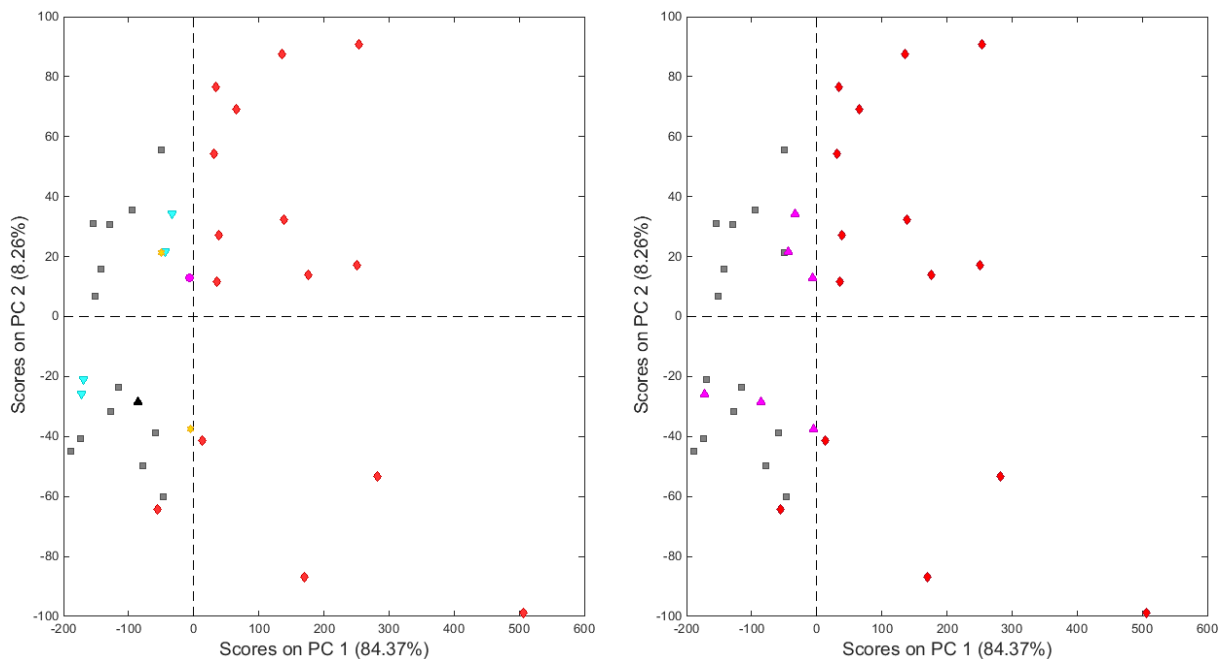
Figur 35 viser et «Correlation Loadings Plot» (PC-1 og PC-2) for PCA-modellen. Variablene 1-6 (0-55 sekunder etter injeksjon av FDG) ligger innenfor den røde stiplede sirkelen, som representerer 50 % forklart varians, og er derfor mindre viktige for PCA-modellen sett av PC-1 og PC-2. Svulstene fra de ulike dagene skiller av PC-1, og variablene som ligger ute til høyre og nærme den blå sirkelen, som representerer 100 % forklart varians, er derfor spesielt viktige for modellen. Dette kan ses å være variablene i området 40-50 (tilsvarende rundt 10-20 minutter etter injeksjon av FDG). De aller viktigste

variablene ser ut til å være 46-52, da disse ligger helt ved den ytre blå sirkelen til høyre i plottet, se Figur 35D. Disse variablene tilsvarer en tid etter injeksjon av tracer på rundt 15-23 minutter.



Figur 35: «Correlation Loading Plot» for PC-1 og PC-2. PCA-modell av tid-aktivitet-kurver (dag 1 og dag 4) for svulster av typen MAS9812. Variablene tilsvarer tidsstegene etter injeksjon av FDG. Variabler tilhørende nedre kurve er merket med «n» og variabler tilhørende øvre kurve er merket med «o». Umerkede variabler tilhører gjennomsnittskurve. A viser figuren i sin helhet, mens B, C og D er forstørrelser. B er en forstørrelse av første kvadrant i A, mens C er en forstørrelse av den grønne ellipsen inntegnet i A. D er en forstørrelse av den røde ellipsen inntegnet i C. Den blå, heltrukne sirkelen representerer 100 % forklart varians, mens den røde, stiplede sirkelen representerer 50 % forklart varians. Laget i Matlab med et script lånt av Murat Bagcioglu, redigert av Turid Torheim.

Skårplottene i Figur 36 tilsvarer skårplottet som er vist til venstre i Figur 33. Forskjellen er at svulstene fra dag 4 i Figur 36 er fargelagt etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet (venstre) og etter om svulstene har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4 (høyre). Kun skårplottet av PC-1 og PC-2 er undersøkt, da PC-2 er den eneste komponenten som viser en endring av svulstene fra dag 1 til dag 4.

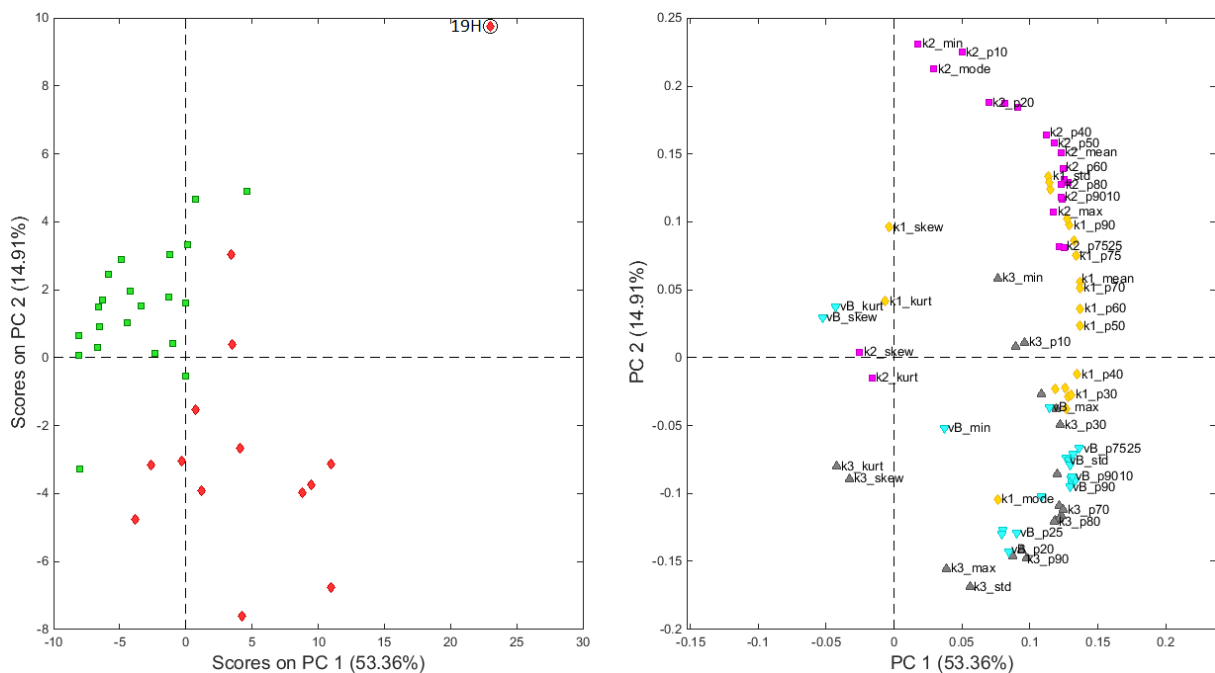


Figur 36: Skårplott (PC-1 og PC-2) for PCA-modell av tid-aktivitet-kurver for svulster av typen MAS9812. I plottet til venstre er svulstene fra dag 4 fargelagt etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet. I plottet til høyre er svulstene fra dag 4 fargelagt etter om de har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4. I begge plottene representerer de røde punktene svulster fra dag 1, og de grå punktene svulster fra dag 4 uten kjent behandlingsmetode/volumendring. De lilla, gule og turkise punktene i plottet til venstre representerer svulster behandlet med kjemoterapi, henholdsvis i form av medikamentene paclitaxel, doxorubicin, og carboplatin, og de svarte punktene representerer svulster som ikke har fått noen form for behandling (kontroll). I plottet til høyre representerer de lilla og grønne punktene svulster som henholdsvis har vokst og krympet fra dag 1 til dag 4. Ingen av svulstene med kjent volumendring har krympet fra dag 1 til dag 4. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

I skårplottet til venstre i Figur 36 kan det ses at kontrollsvulstene (svarte punkter) ligger samlet med svulstene som har fått behandling (lilla, gul og turkis). Endringen hos svulstene fra dag 1 til dag 4 virker derfor ikke å være grunnet behandlingen. Ved å kun undersøke svulster fra dag 4 ser det heller ikke ut til at svulstene grupperes etter metode, og dette gjelder for alle prinsipalkomponenter. Mange svulster har ukjent behandlingsmetode (grå), og det er ikke mulig å trekke sikre konklusjoner.

I plottet til høyre i Figur 36 kan det ses at alle svulstene med kjent volumendring har vokst (lilla punkter) fra dag 1 til dag 4. Det kan derfor hende at endringen sett hos svulstene fra dag 1 til dag 4 er grunnet deres størrelse, og at de har vokst fra dag 1 til dag 4. Mange svulster har ukjent volumendring (grå), og det er derfor ikke mulig å trekke en sikker konklusjon. Resultatene indikerer at medikamentene benyttet på flere av svulstene ikke har fungert, da svulstene har vokst fra dag 1 til dag 4.

Resultater fra prinsipalkomponentanalyse av datasett bestående av deskriptiv statistikk av de farmakokinetiske parameterne k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen MAS9812 (dag 1 og dag 4) er vist ved skår- og ladningsplott for de to første prinsipalkomponentene i Figur 37. Én svulst er fjernet fra datasettet da den opptrådte som uteligger i skårplottet av PC-1 og PC-2, og påvirket modellen i stor grad (se Figur 55 i avsnitt 7.2.1 i vedlegg). I PCA-modellen forklarer den første prinsipalkomponenten 53 % av den totale variansen i datasettet, og den andre 15 %. For å forklare over 90 % av den totale variansen i datasettet trengs det sju komponenter.



Figur 37: Skårer (venstre) og ladninger (høyre) for PC-1 og PC-2. PCA-modell av statistiske parameterer av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen MAS9812. De røde og grønne punktene i skårplottet representerer henholdsvis skårer for svulstene ved dag 1 og dag 4. De gule, lilla, grå og turkise punktene i ladningsplottet representerer statistiske parameterer av henholdsvis k_1 , k_2 , k_3 og v_B . Én potensiell uteligger er merket i skårplottet. Laget i Matlab med PLS-toolbox.

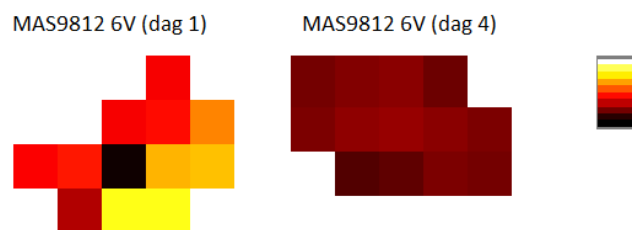
I skårplottet til venstre i Figur 37 kan det ses at første og andre prinsipalkomponent deler svulstene inn etter tidspunktet (dag) for utførelsen av PET-skanningene. Resultatene indikerer at svulstenes egenskaper har endret seg fra dag 1 (røde punkter) til dag 4 (grønn), og støtter resultatene funnet ved PCA av tid-aktivitet-kurvene. Høyere prinsipalkomponenter fører ikke til inndelinger av svulster etter dag, og plott for høyere komponenter er derfor ikke vist.

Ved å sammenligne skårplottet med tilhørende ladningsplott til høyre i Figur 37 kan det observeres at svulstene har høye verdier av så og si alle parameterer, bortsett fra av kurtose og skeivhet, for k_1 (gule punkter), k_2 (lilla), k_3 (grå) og v_B (turkis) ved dag 1. Svulstene har en høyere overføringsrate av FDG fra blodplasma og inn i kroppsvev (k_1) og motsatt (k_2), en høyere fosforyleringsrate av FDG (k_3) og består av større mengder blod (v_B) ved dag 1 enn ved dag 4.

Én svulst, 19H, opptrer som en potensiell uteligger i skårplottet, og er merket. Svulst 19H har høye verdier av høye persentiler av k_1 og av de fleste parameterne av k_2 i forhold til resten av svulstene.

Dette kan ses i datasettet og ved å sammenligne skår- og ladningsplottet i Figur 37. Dersom svulst 19H fjernes fra datasettet fører ikke dette til store endringer, og konklusjonene vil være de samme.

I Figur 38 er én svulst av typen MAS9812 avbildet med hensyn til parameteren k_3 ved dag 1 og dag 4. Svulsten som er avbildet er vilkårlig, men viser hvordan k_3 typisk endres i svulstene fra dag 1 til dag 4. Intensitetsskalaen for bildene går fra svart ($k_3 = 0$) til hvit (høy verdi av k_3), og er vist helt til høyre i figuren. Det kan ses at svulsten har lavere vokselverdier av k_3 ved dag 4.

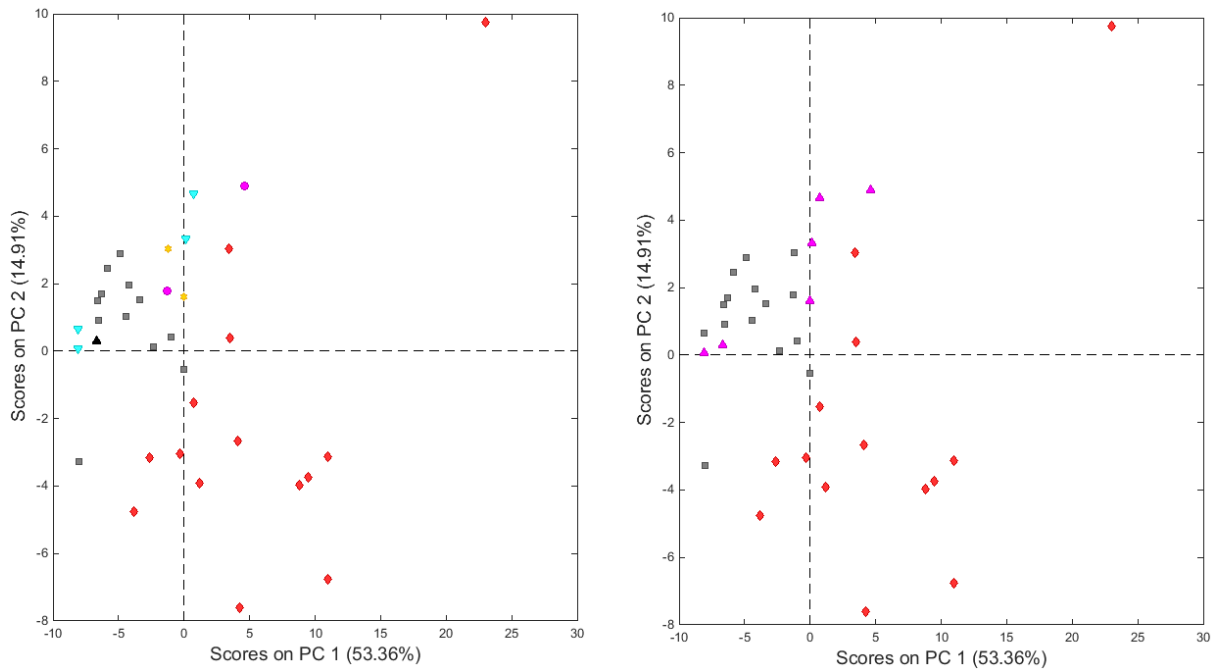


Figur 38: Vokselverdier av parameteren k_3 er illustrert for en vilkårlig svulst av typen MAS9812 ved dag 1 (venstre) og dag 4 (høyre). Intensitetsskalaen går fra svart ($k_3 = 0$) til hvit (høy verdi av k_3). Laget i Matlab.

Skårplottene i Figur 39 tilsvarer skårplottet som er vist til venstre i Figur 37, men i Figur 39 er svulstene fra dag 4 fargelagt etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet (venstre) og etter om svulstene har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4 (høyre). Kun skårplottet av PC-1 og PC-2 er undersøkt, da disse to komponentene er de eneste som viser en endring av svulstene fra dag 1 til dag 4.

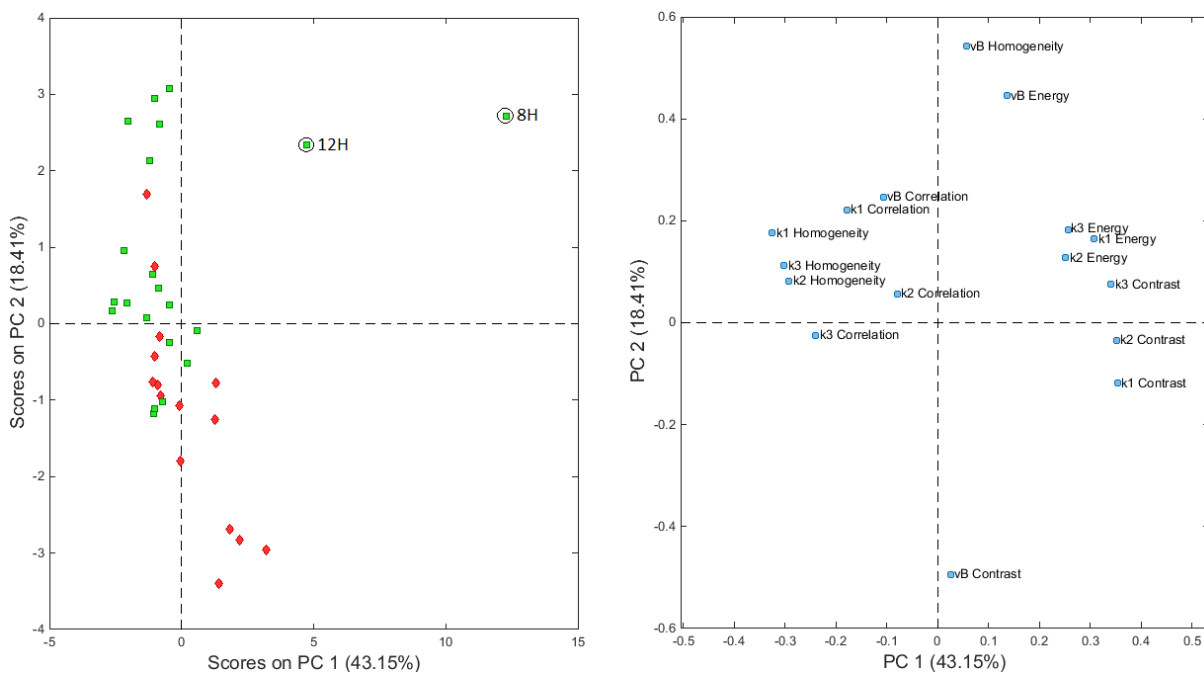
Igjen indikerer resultatene at endringen sett hos svulstene fra dag 1 til dag 4 ikke er grunnet behandlingen, da kontrollsvulstene (svarte punkter) ligger samlet med svulstene som har fått behandling (lilla, gul og turkis) i plottet til venstre i Figur 39. Ved å kun undersøke svulster fra dag 4 ser det heller ikke ut til at svulstene grupperes etter metode, og dette gjelder for alle prinsipalkomponenter. Mange svulster har ukjent behandlingsmetode (grå), og det er ikke mulig å trekke en sikker konklusjon.

Ved å studere plottet til høyre i Figur 39 kan det ses at alle svulstene med kjent volumendring har vokst (lilla punkter) fra dag 1 til dag 4. Det er mulig at endringen sett hos svulstene fra dag 1 til dag 4 er grunnet deres størrelse, og at de har vokst fra dag 1 til dag 4. Mange svulster har ukjent volumendring (grå), og det er derfor ikke mulig å trekke en sikker konklusjon. Resultatene samsvarer med de funnet ved PCA av tid-aktivitet-kurvene.



Figur 39: Skårplott (PC-1 og PC-2) for PCA-modell av statistiske parametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen MAS9812. I plottet til venstre er svulstene fra dag 4 fargelagt etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet. I plottet til høyre er svulstene fra dag 4 fargelagt etter om de har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4. I begge plottene representerer de røde punktene svulster fra dag 1, og de grå punktene svulster fra dag 4 uten kjent behandlingsmetode/volumendring. De lilla, gule og turkise punktene i plottet til venstre representerer svulster behandlet med kjemoterapi i form av medikamentene paclitaxel, doxorubicin, og carboplatin, og de svarte punktene representerer svulster som ikke har fått noen form for behandling (kontroll). I plottet til høyre representerer de lilla og grønne punktene svulster som henholdsvis har vokst og krympet fra dag 1 til dag 4. Ingen av svulstene med kjent volumendring har krympet fra dag 1 til dag 4. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

Resultater fra prinsipalkomponentanalyse av datasett bestående av parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen MAS9812 (dag 1 og dag 4) er vist ved skår- og ladningsplott for de to første prinsipalkomponentene i Figur 40. I denne modellen forklarer den første og andre komponenten henholdsvis 43 % og 18 % av den totale variansen i datasettet, og for å forklare over 90 % trengs det sju prinsipalkomponenter.



Figur 40: Skårer (venstre) og ladninger (høyre) for PC-1 og PC-2. PCA-modell av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen MAS9812. De røde og grønne punktene i skårplottet representerer henholdsvis skårer for svulstene ved dag 1 og dag 4. Punktene i ladningsplottet representerer parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 og v_B . To svulster som avviker fra resten av observasjonene er merket i skårplottet. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

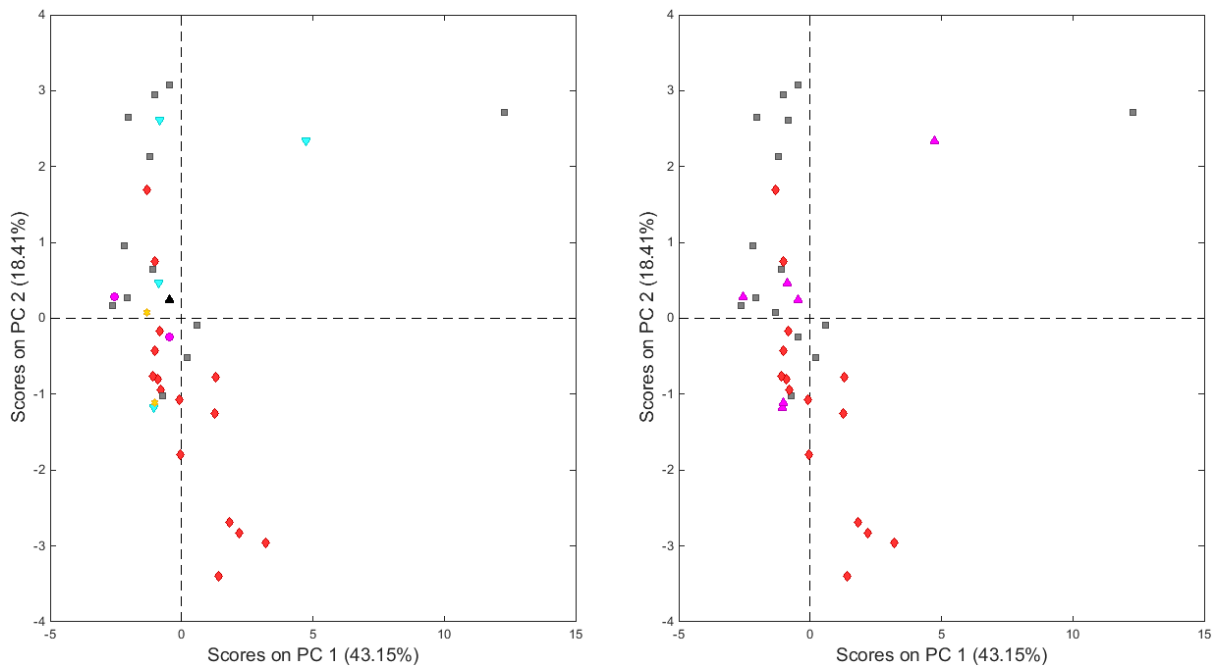
I skårplottet til venstre i Figur 40 kan det observeres at den andre prinsipalkomponenten deler svulstene inn etter tidspunktet (dag) for utførelsen av PET-skanningene. Resultatene indikerer at svulstenes teksturegenskaper har endret seg fra dag 1 (røde punkter) til dag 4 (grønn). Høyere prinsipalkomponenter fører ikke til grupperinger av svulstene etter dag, og plott av høyere komponenter er derfor ikke vist.

Ved å sammenligne skårplottet med tilhørende ladningsplott til høyre i Figur 40 kan det ses at svulstene har høye verdier av kontrast av de fire farmakokinetiske parameterne, særlig av v_B Contrast, ved dag 1. Svulstene har høye verdier av homogenitet og korrelasjon av k_1 , k_2 , k_3 og v_B ved dag 4. Resultatene indikerer at svulstene er mer homogene med tanke på parameterne k_1 , k_2 , k_3 og spesielt v_B ved dag 4. Det kan ses at svulsten som er avbildet i henhold til parameteren k_3 Figur 38 er mer homogen i forhold til denne parameteren ved dag 4.

I skårplottet i Figur 40 er to svulster markert (8H og 12H), da de opptrer som potensielle uteliggere. Disse svulstene skiller seg fra resten ved å ha svært høye verdier av kontrast av k_1 , k_2 , og k_3 . Svulstene har også høye verdier av energi av k_1 , k_2 , k_3 og særlig v_B . De har høy verdi av v_B Homogeneity, men lave verdier av homogenitet av de tre resterende farmakokinetiske parameterne. Alle funnene er gjort

ved å undersøke datasettet nærmere, men kan også ses ved å sammenligne skår- og ladningsplottet i Figur 40. Dersom svulstene 8H og 12H fjernes fra datasettet fører ikke dette til betydelige endringer, og de samme konklusjonene vil trekkes.

Skårplottene i Figur 41 tilsvarer skårplottet som er vist til venstre i Figur 40, men i Figur 41 er svulstene fra dag 4 fargelagt etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet (venstre) og etter om svulstene har vokst eller krympt fra dag 1 til dag 4 (høyre). Kun skårplottet av PC-1 og PC-2 er undersøkt, da PC-2 er den eneste komponenten som viser en endring av svulstene fra dag 1 til dag 4.



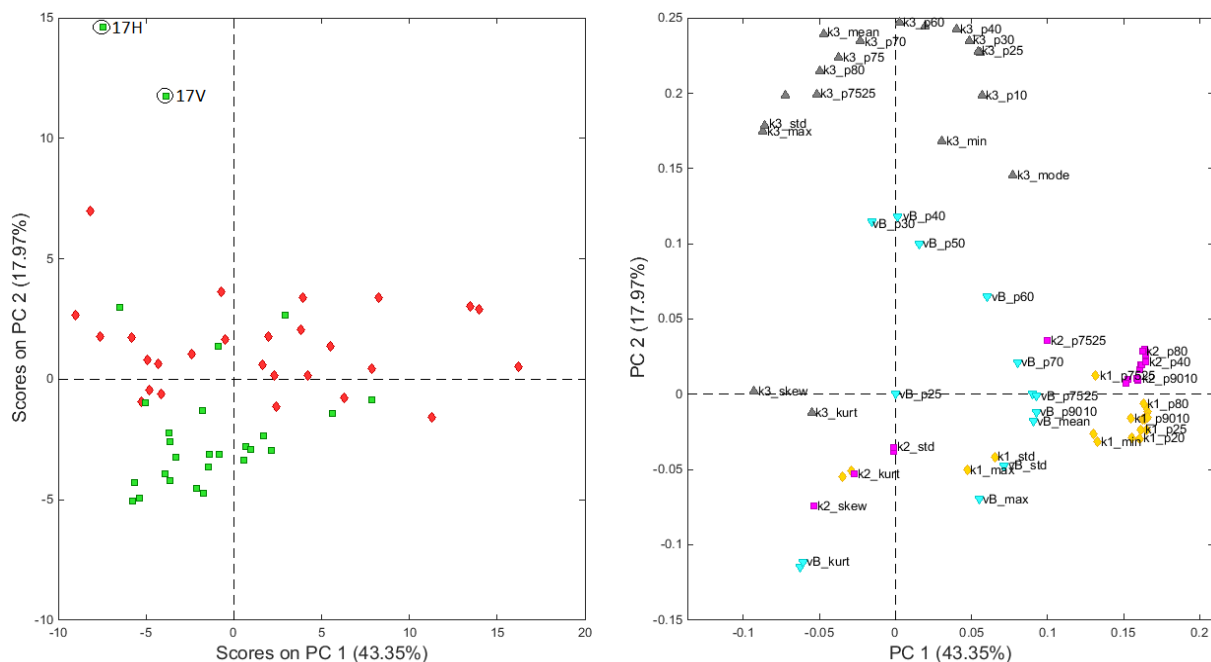
Figur 41: Skårplott (PC-1 og PC-2) for PCA-modell av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen MAS9812. I plottet til venstre er svulstene fra dag 4 fargelagt etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet. I plottet til høyre er svulstene fra dag 4 fargelagt etter om de har vokst eller krympt fra dag 1 til dag 4. I begge plottene representerer de røde punktene svulster fra dag 1, og de grå punktene svulster fra dag 4 uten kjent behandlingsmetode/volumendring. De lilla, gule og turkise punktene i plottet til venstre representerer svulster behandlet med kjemoterapi, henholdsvis i form av medikamentene paclitaxel, doxorubicin, og carboplatin, og de svarte punktene representerer svulster som ikke har fått noen form for behandling (kontroll). I plottet til høyre representerer de lilla og grønne punktene svulster som henholdsvis har vokst og krympt fra dag 1 til dag 4. Ingen av svulstene med kjent volumendring har krympt fra dag 1 til dag 4. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

I skårplottet til venstre i Figur 41 kan det ses at svulstene som har fått behandling (lilla, turkise og gule punkter) ligger spredt i plottet. Kontrollsvulsten (svart) ligger midt i mellom alle behandlede svulster. Det virker ikke som om endringen sett hos svulstene fra dag 1 til dag 4 er grunnet behandlingen. Ved å kun undersøke svulster fra dag 4 ser det heller ikke ut til at svulstene grupperes etter metode, og dette gjelder for alle prinsipalkomponenter. Mange svulster har ukjent behandlingsmetode (grå), noe som gjør det vanskelig å trekke noen konklusjoner.

Alle svulstene med kjent volumendring har vokst (lilla punkter) fra dag 1 til dag 4, og ligger spredt i skårplottet til høyre i Figur 41. Det er vanskelig å se om svulststørrelsen er årsaken til at svulstene ved de ulike dagene skilles, da mange svulster har ukjent volumendring (grå).

PCA av deskriptiv statistikk av de farmakokinetiske parameterne for svulster av typen HBCx39

PCA av datasett bestående av tid-aktivitet-kurver for svulster av typen HBCx39 (dag 1 og dag 4) førte ikke til en inndeling av svulstene etter tidspunktet (dag) for utførelsen av PET-skanningene, se vedlegg (avsnitt 7.4.2) for skår- og ladningsplott for modellen. Ved PCA av deskriptiv statistikk av de farmakokinetiske parameterne k_1 , k_2 , k_3 og v_B for de samme svulstene ble det derimot observert to grupper, og skår- og ladningsplott for de to første prinsipalkomponentene er vist i Figur 42. I PCA-modellen forklarer den første og andre prinsipalkomponenten henholdsvis 43 % og 18 % av den totale variansen i datasettet, og for å forklare over 90 % trengs det åtte komponenter.



Figur 42: Skårer (venstre) og ladninger (høyre) for PC-1 og PC-2. PCA-modell av statistiske parameterne av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen HBCx39. De røde og grønne punktene i skårplottet representerer henholdsvis skårer for svulstene ved dag 1 og dag 4. De gule, lilla, grå og turkise punktene i ladningsplottet representerer statistiske parameterne av henholdsvis k_1 , k_2 , k_3 og v_B . To svulster som avviker fra resten er merket i skårplottet. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

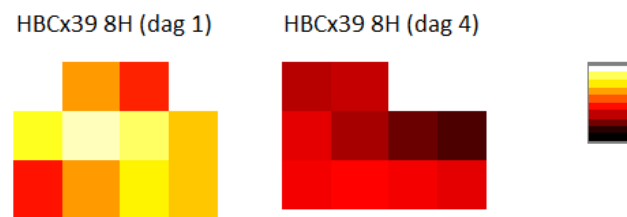
I skårplottet til venstre i Figur 42 kan det ses at den andre prinsipalkomponenten deler svulstene inn etter tidspunktet (dag) for utførelsen av PET-skanningene, og er også den eneste komponenten som fører til en slik inndeling av svulstene. Plott av høyere prinsipalkomponenter er derfor ikke vist. Resultatene indikerer at svulstenes egenskaper har endret seg fra dag 1 (røde punkter) til dag 4 (grønn). I skårplottet av PC-1 og PC-2 er fem svulster fra dag 4 plassert sammen med svulstene fra dag 1, og to av disse er markert (17H og 17V) da de avviker relativt mye fra resten av observasjonene.

Ved å sammenligne skår- og ladningsplottet i Figur 42 kan det observeres at svulstene har høye verdier av alle parameterne av k_3 (grå punkter), bortsett fra av kurtose og skeivhet, ved dag 1. Svulstene har høye verdier av kurtose og skeivhet av k_1 (gul), k_2 (lilla), k_3 og v_B (turkis) ved dag 4. Resultatene indikerer at svulstene har høyere fosforyleringsrater av FDG (k_3) ved dag 1 enn ved dag 4.

De to merkede svulstene i skårplottet, 17H og 17V, skiller seg fra resten av svulstene ved å ha svært høye verdier av flere parameterne av k_3 , blant annet av k_3 mean. Dette kan ses både i datasettet og ved å

sammenligne skår- og ladningsplottet i Figur 42. Skårplottet av PC-1 og PC-2 endres ikke betydelig dersom svulstene 17H og 17V fjernes. Svulst 17V har høyest verdi av 30%-, 40%-, 50%- og 60%-persentilen til v_B , og denne svulsten trekker derfor disse variablene opp i ladningsplottet av PC-1 og PC-2. Dersom svulst 17V fjernes fra datasettet vil parameterne av v_B som ligger ved positiv akse av PC-2 i ladningsplottet trekkes nedover og bli mer viktige for svulstene ved dag 4. Dersom svulst 17H fjernes fra datasettet endres ikke ladningsplottet av PC-1 og PC-2 betydelig.

I Figur 43 er én svulst av typen HBCx39 avbildet med hensyn til parameteren k_3 ved dag 1 og dag 4. Svulsten som er avbildet er vilkårlig, men viser hvordan k_3 typisk endres i svulstene fra dag 1 til dag 4. Intensitetsskalaen for bildene går fra svart ($k_3 = 0$) til hvit (høy verdi av k_3), og er vist helt til høyre i figuren. Det kan observeres at svulsten har lavere verdier av k_3 ved dag 4.

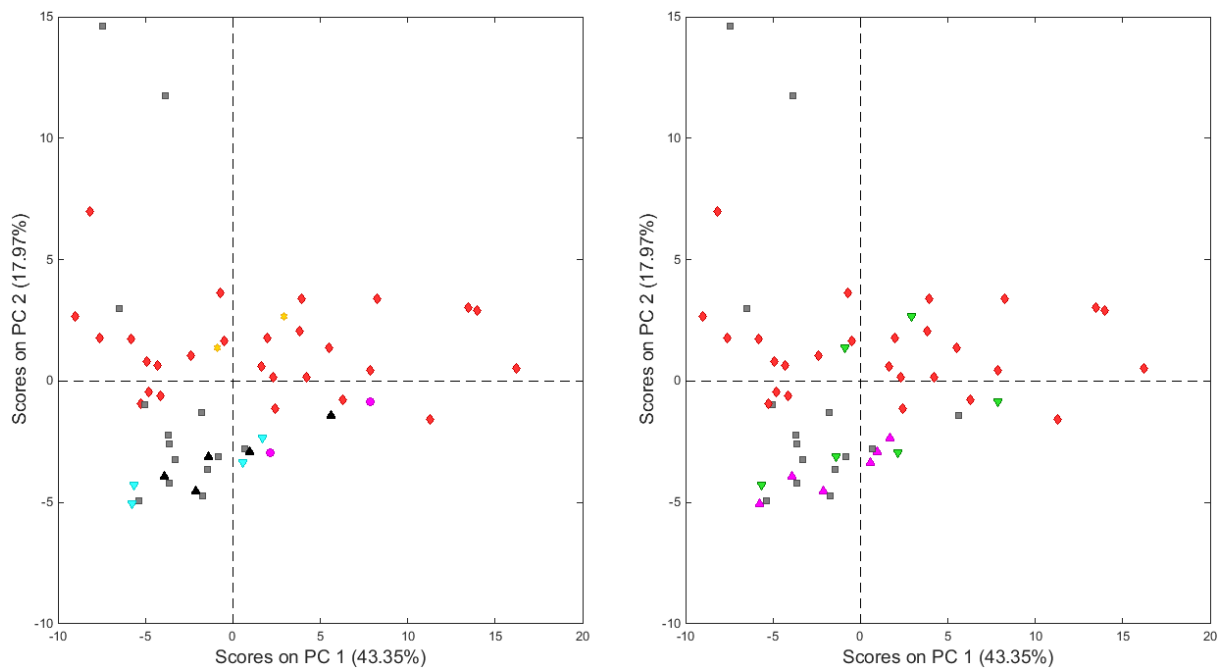


Figur 43: Vokselverdier av parameteren k_3 er illustrert for en vilkårlig svulst av typen HBCx39 ved dag 1 (venstre) og dag 4 (høyre). Intensitetsskalaen går fra svart ($k_3 = 0$) til hvit (høy verdi av k_3). Laget i Matlab.

Skårplottene i Figur 44 tilsvarer skårplottet som er vist til venstre i Figur 42. Forskjellen er at svulstene fra dag 4 i Figur 44 er fargelagt etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet (venstre) og etter om svulstene har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4 (høyre). Kun skårplottet av PC-1 og PC-2 er undersøkt med slik fargelegging, da PC-2 er den eneste komponenten som viser at svulstenes egenskaper har endret seg fra dag 1 til dag 4.

I skårplottet til venstre i Figur 44 kan det ses at kontrollsvulstene (svarte punkter) og svulster som har fått behandling i form av medikamentene carboplatin (turkis) og paclitaxel (lilla) ligger samlet. Svulster som er behandlet med medikamentet doxorubicin (gul) ligger ved positiv akse av PC-2, motsatt av kontrollsvulstene. Endringen sett hos svulstene fra dag 1 til dag 4 virker ikke å være grunnet behandlingen, da kontrollmusene ligger samlet med flere av svulstene som har fått behandling. Ved å kun undersøke svulster fra dag 4 ser det heller ikke ut til at svulstene grupperes etter metode. Det er vanskelig å se ulikheter blant kontrollsvulster og svulster som har fått behandling, og å se ulikheter blant svulster behandlet med ulike medikamenter. Mange svulster har ukjent behandlingsmetode (grå), og det er ikke mulig å trekke noen sikre konklusjoner.

I plottet til høyre i Figur 44 kan det observeres at flere av svulstene som har krympet fra dag 1 til dag 4 (grønne punkter) ligger sammen med svulstene som har vokst (lilla). Likevel grupperes svulstene etter dag for utførelsen av PET-skanningene. Det virker ikke som om inndelingen av svulstene er grunnet deres størrelse. Ved å kun undersøke svulster fra dag 4 ser det ikke ut til at svulstene deles inn i grupper avhengig av om de har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4. Det er vanskelig å skille svulstene som har krympet (positiv respons) fra de som har vokst (negativ respons). Det er ikke mulig å trekke sikre konklusjoner da flere av svulstene har ukjent volumendring (grå).

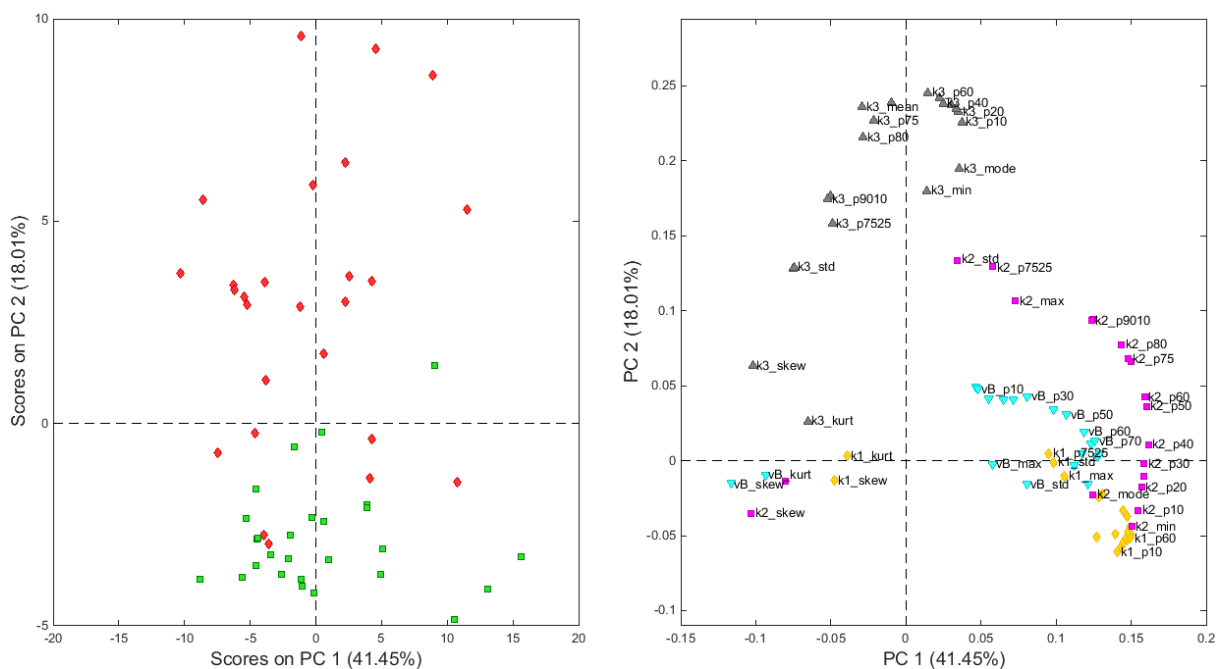


Figur 44: Skårplott av PC-1 og PC-2 for PCA-modell av statistiske parametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen HBCx39. I plottet til venstre er svulstene fra dag 4 fargelagt etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet. I plottet til høyre er svulstene fra dag 4 fargelagt etter om de har vokst eller krympt fra dag 1 til dag 4. I begge plottene representerer de røde punktene svulster fra dag 1, og de grå punktene svulster fra dag 4 uten kjent behandlingsmetode/volumendring. De lilla, gule og turkise punktene i plottet til venstre representerer svulster behandlet med kjemoterapi, henholdsvis i form av medikamentene paclitaxel, doxorubicin, og carboplatin, og de svarte punktene representerer svulster som ikke har fått behandling (kontroll). I plottet til høyre representerer de lilla og grønne punktene svulster som henholdsvis har vokst og krympt fra dag 1 til dag 4. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

Dersom de to skårplottene i Figur 44 sammenlignes, kan det ses at de fleste svulstene som har blitt behandlet med medikamentet carboplatin har vokst fra dag 1 til dag 4, noe som kan tyde på at medikamentet ikke har fungert på svulstene. Svulstene som har blitt behandlet med medikamentene paclitaxel og doxorubicin har krympt fra dag 1 til dag 4, og dette kan tyde på at disse medikamentene har fungert på svulstene. Svulstene som ikke har fått behandling (kontroll) har i de fleste tilfeller vokst fra dag 1 til dag 4.

PCA av parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen HBCx39 ga ingen inndelinger av svulster etter tidspunktet (dag) for utførelsen av PET-skanningene. Se skår- og ladningsplott for PCA-modellen i vedlegg (avsnitt 7.4.2).

PCA av datasett bestående av tid-aktivitet-kurver for svulster av typen HBCx34 (dag 1 og dag 4) førte ikke til en inndeling av svulstene etter tidspunktet for utførelsen av PET-skanningene. Se vedlegg (avsnitt 7.4.2) for skår- og ladningsplott for modellen. En inndeling av svulstene ble derimot observert ved PCA av deskriptiv statistikk av de farmakokinetiske parameterne k_1 , k_2 , k_3 og v_B for de samme svulstene, og skår- og ladningsplott for de to første prinsipalkomponentene er gitt i Figur 45. I PCA-modellen forklarer den første og andre prinsipalkomponenten henholdsvis 41 % og 18 % av den totale variansen i datasettet, og for å forklare over 90 % trengs det sju komponenter.



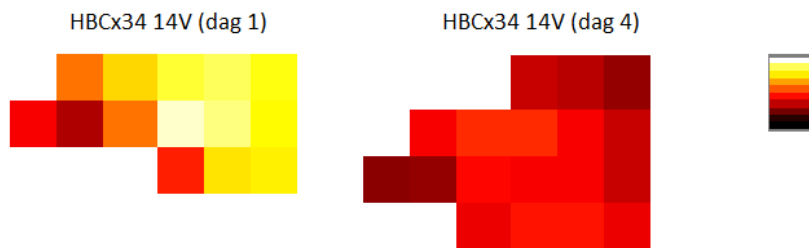
Figur 45: Skårer (venstre) og ladninger (høyre) for PC-1 og PC-2. PCA-modell av statistiske parameterne av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen HBCx34. De røde og grønne punktene i skårplottet representerer henholdsvis skårer for svulstene ved dag 1 og dag 4. De gule, lilla, grå og turkise punktene i ladningsplottet representerer statistiske parameterne av henholdsvis k_1 , k_2 , k_3 og v_B . Laget i Matlab med PLS_toolbox.

I skårplottet til venstre i Figur 45 kan det observeres at PC-2 deler svulstene inn etter tidspunktet (dag) for utførelsen av PET-skanningene, og dette er også den eneste komponenten som fører til en slik inndeling av svulstene. Plott av høyere komponenter er derfor ikke vist. Resultatene indikerer at svulstenes egenskaper har endret seg fra dag 1 (røde punkter) til dag 4 (grønn).

Dersom skår- og ladningsplottet i Figur 45 sammenlignes, kan det ses at svulstene har høyere verdier av omtrent alle parameterne av k_3 (grå punkter) ved dag 1 sammenlignet med dag 4, særlig av persentilene til k_3 og av $k_{3\text{ mean}}$. Resultatene indikerer at svulstene har en høyere fosforlyringsrate av FDG (k_3) ved dag 1 enn ved dag 4.

Svulsten fra dag 4 som ligger sammen med svulstene fra dag 1 i første kvadrant i skårplottet i Figur 45 har høyere verdier av parameterne av k_3 enn resten av svulstene fra dag 4. De to svulstene fra dag 1 som ligger lengst ned i tredje kvadrant sammen med svulster fra dag 4 tilhører samme mus, og har generelt lave verdier av parameterne av k_3 i forhold til resten av svulstene ved dag 1.

I Figur 46 er én svulst av typen HBCx34 avbildet med hensyn til parameteren k_3 ved dag 1 og dag 4. Svulsten som er valgt er vilkårlig, men viser hvordan k_3 typisk endres i svulstene fra dag 1 til dag 4. Intensitetsskalaen i bildene går fra svart ($k_3 = 0$) til hvit (høy verdi av k_3), og er vist helt til høyre i figuren. Det kan ses at svulsten har lavere vokselverdier av k_3 ved dag 4.

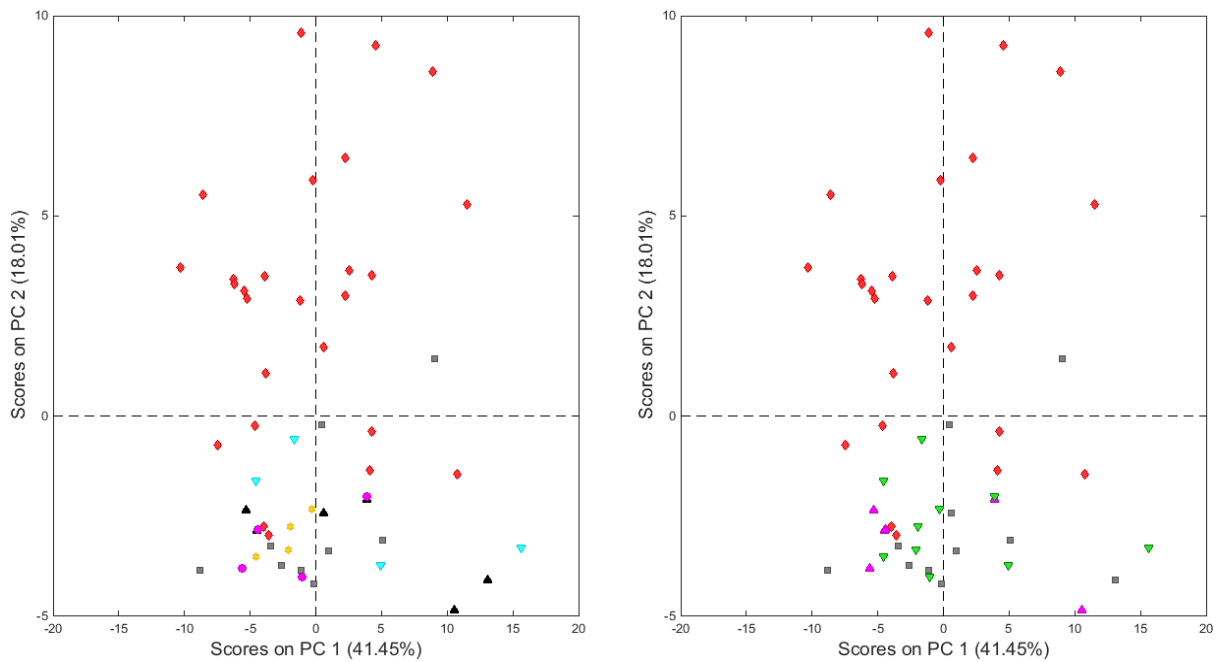


Figur 46: Vokselverdier av parameteren k_3 er illustrert for én svulst av typen HBCx34 ved dag 1 (venstre) og dag 4 (høyre). Intensitetsskalaen går fra svart ($k_3 = 0$) til hvit (høy verdi av k_3). Laget i Matlab.

Skårplottene i Figur 47 tilsvarer skårplottet som er vist til venstre i Figur 45, men i Figur 47 er svulstene fra dag 4 fargelagt etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet (venstre) og etter om svulstene har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4 (høyre). Kun skårplottet av PC-1 og PC-2 er undersøkt med slik fargelegging, da PC-2 er den eneste komponenten som viser en endring av svulstene fra dag 1 til dag 4.

I skårplottet til venstre i Figur 47 kan det observeres at kontrollsvulstene (svarte punkter) ligger samlet med svulstene som har fått behandling (lilla, turkis og gul), og endringen sett hos svulstene fra dag 1 til dag 4 virker derfor ikke å være grunnet behandlingen. Ved å kun undersøke svulster fra dag 4 ser det heller ikke ut til at svulstene grupperes etter metode. Det er vanskelig å se ulikheter blant svulster behandlet med ulike medikamenter, og å se ulikheter blant svulster som har og ikke har fått behandling. Mange svulster har ukjent behandlingsmetode (grå punkter), og det er ikke mulig å trekke sikre konklusjoner.

I skårplottet til høyre i Figur 47 kan det ses at svulster som har vokst fra dag 1 til dag 4 (lilla punkter) ligger sammen med svulstene som har krympet (grønne punkter). Dette indikerer at svulstene fra dag 1 og dag 4 skilles av andre grunner enn deres størrelse. Ved å kun undersøke svulster fra dag 4 ser det ikke ut til at svulstene deles inn i grupper avhengig av om de har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4. Det er vanskelig å skille svulstene som har krympet (positiv respons) fra de som har vokst (negativ respons). Det er ikke mulig å trekke noen sikre konklusjoner da flere av svulstene har ukjent volumendring (grå punkter).



Figur 47: Skårplott av PC-1 og PC-2 for PCA-modell av statistiske parametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen HBCx34. I plottet til venstre er svulstene fra dag 4 fargelagt etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet. I plottet til høyre er svulstene fra dag 4 fargelagt etter om svulstene har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4. I begge plottene representerer de røde punktene svulster fra dag 1, og de grå punktene svulster fra dag 4 uten kjent behandlingsmetode/volumendring. De lilla, gule og turkise punktene i plottet til venstre representerer svulster behandlet med kjemoterapi, henholdsvis i form av medikamentene paclitaxel, doxorubicin, og carboplatin, og de svarte punktene representerer svulster som ikke har fått behandling (kontroll). I plottet til høyre representerer de lilla og grønne punktene svulster som henholdsvis har vokst og krympet fra dag 1 til dag 4. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

Ved å sammenligne de to skårplottene i Figur 47 kan det observeres at de fleste svulstene som har fått behandling har krympet fra dag 1 til dag 4, noe som kan tyde på at behandlingen har fungert. Kontrollmusene med kjent volumendring har vokst fra dag 1 til dag 4.

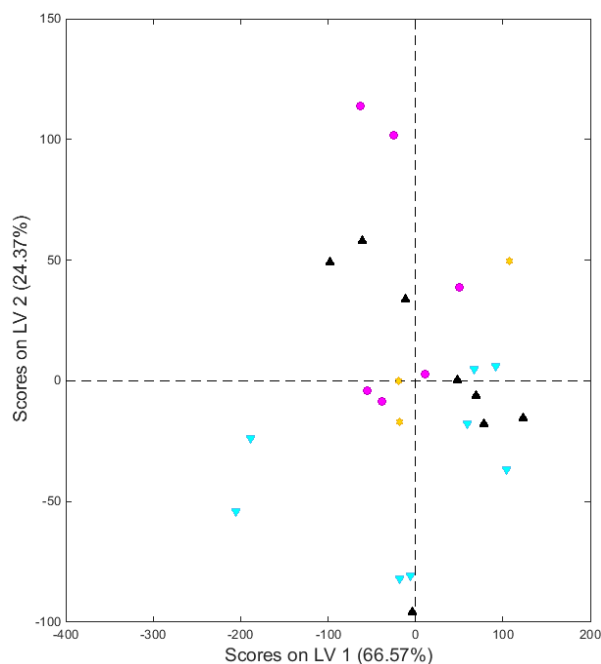
PCA av parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen HBCx34 ga ingen inndelinger av svulstene etter tidspunktet (dag) for utførelsen av PET-skanningene. Se skår- og ladningsplott for PCA-modellen i vedlegg (avsnitt 7.4.2).

4.3 PLS

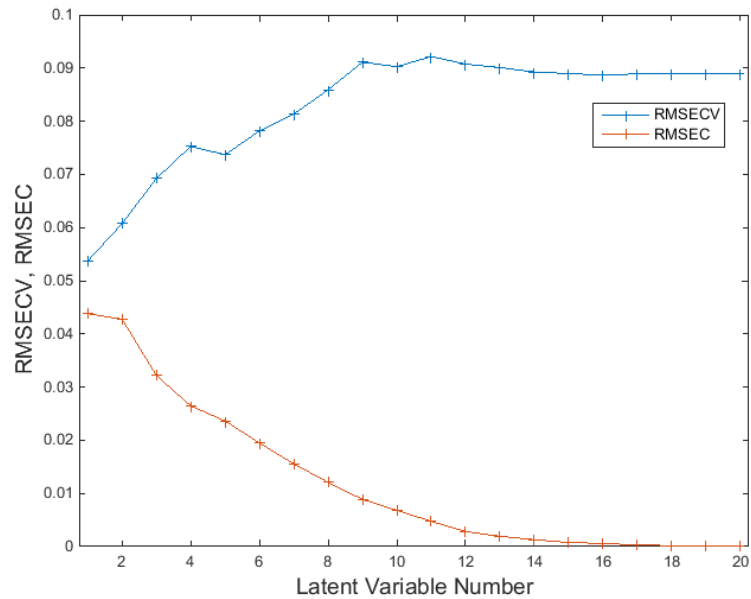
Det har blitt laget tre PLS-modeller med volumendring (dag 1 til dag 4) som responsvariabel. I analysene er svulster av typene HBCx34 og HBCx39 benyttet, og kun svulster med kjent behandlingsmetode er inkludert. På grunn av manglende data var det svært få svulster av typen MAS9812 som kunne inkluderes i analysene, og disse ble derfor holdt utenfor.

I den første modellen er forskjellen i aktivitet av FDG i svulstene fra dag 1 til dag 4 (tid-aktivitet-kurvene fra dag 1 er trukket fra tid-aktivitet-kurvene fra dag 4) benyttet som forklaringsvariabler. PLS-modellen skiller ikke svulstene etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet. Modellen skiller heller ikke svulstene som har fått behandling (lilla, gule og turkise punkter) fra de som ikke har fått behandling (svarte punkter). Se Figur 48, som viser et skårplott av de to første komponentene i modellen. Høyere komponenter deler ikke svulstene inn i grupper etter behandlingsmetode, og plott av høyere komponenter er derfor ikke vist. Det virker ikke som om behandlingsmetode er korrelert med utfall av behandling, det vil si om svulstene krymper (positiv respons) eller vokser (negativ respons) tre dager etter behandling (fra dag 1 til dag 4). Svulstenes størrelse har ikke endret seg mye fra dag 1 til dag 4, det vil si at svulstenes volumendring er relativt liten over de tre dagene.

I Figur 49 vises «root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (rød kurve) og kryssvalidering (blå kurve) for PLS-modellen plottet mot antall komponenter. Det kan ses at modellen har en svak validering, og ikke kan benyttes til å predikere nye data. Flere av komponentene bidrar ikke positivt til modellens prediksjonsevne.

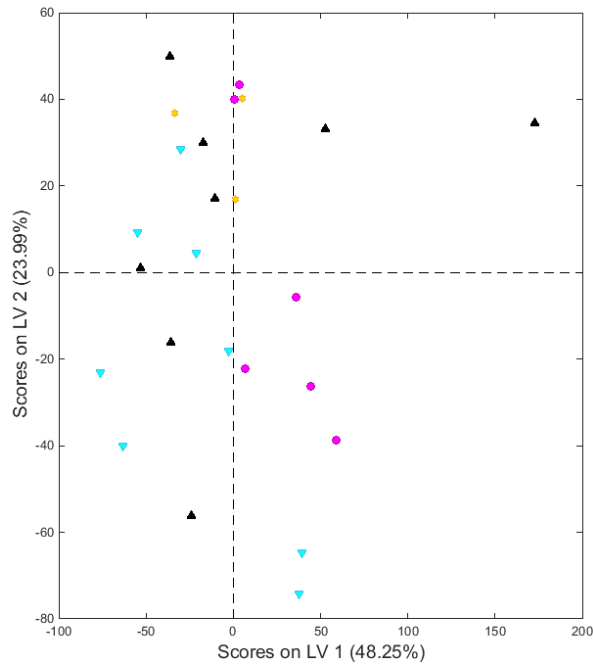


Figur 48: Skårplott for de to første komponentene. PLS-modell med forskjell i aktivitet av FDG i svulstene fra dag 1 til dag 4 som forklaringsvariabler (tid-aktivitet-kurver fra dag 1 er trukket fra tid-aktivitet-kurver fra dag 4), og svulstenes volumendring fra dag 1 til dag 4 som responsvariabel. Svulster av typene HBCx34 og HBCx39 er inkludert i analysen. De lilla, gule og turkise punktene i plottet representerer svulster behandlet med kjemoterapi, henholdsvis i form av medikamentene paclitaxel, doxorubicin, og carboplatin, og de svarte punktene representerer svulster som ikke har fått behandling (kontroll). Laget i Matlab med PLS_toolbox.

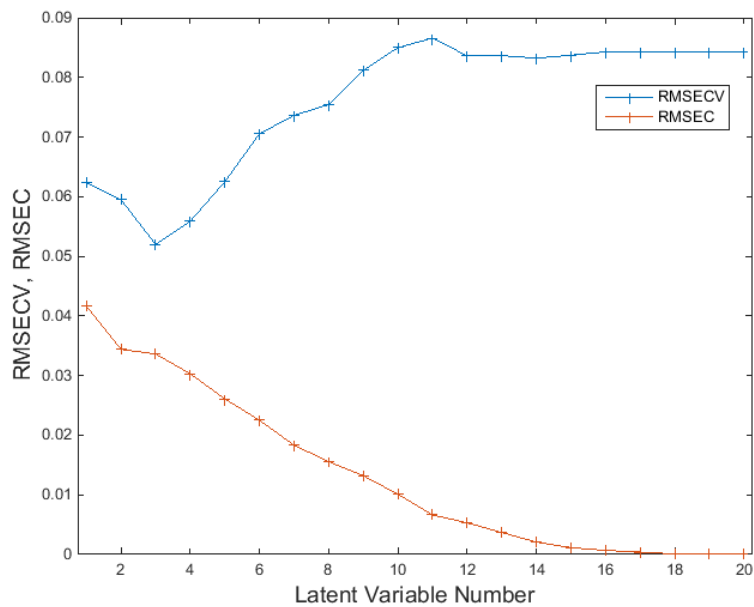


Figur 49: «Root-mean-square error» for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PLS-modell plottet mot antall komponenter. PLS-modell med forskjell i aktivitet av FDG i svulstene fra dag 1 til dag 4 som forklaringsvariabler (tid-aktivitet-kurver fra dag 1 er trukket fra tid-aktivitet-kurver fra dag 4), og svulstenes volumendring fra dag 1 til dag 4 som responsvariabel. Svulster av typene HBCx34 og HBCx39 er inkludert i analysen. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

I den andre PLS-modellen er tid-aktivitet-kurvene fra dag 4 benyttet som forklaringsvariabler, og skårplottet for de to første komponentene er vist i Figur 50. Det kan ses at svulstene ikke skiller etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet, og heller ikke etter om svulstene har blitt behandlet (lilla, gule og turkise punkter) eller ikke (svarte punkter). Høyere komponenter gir heller ingen inndelinger av svulstene, og plott av høyere komponenter er derfor ikke vist. Igjen virker det ikke som om behandlingsmetode er korrelert med utfall av behandling. I Figur 51 vises «root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (rød kurve) og kryssvalidering (blå kurve) for PLS-modellen plottet mot antall komponenter. Det kan ses at valideringen er mindre god, og at flere av komponentene ikke bidrar positivt til modellens prediksjonsevne.

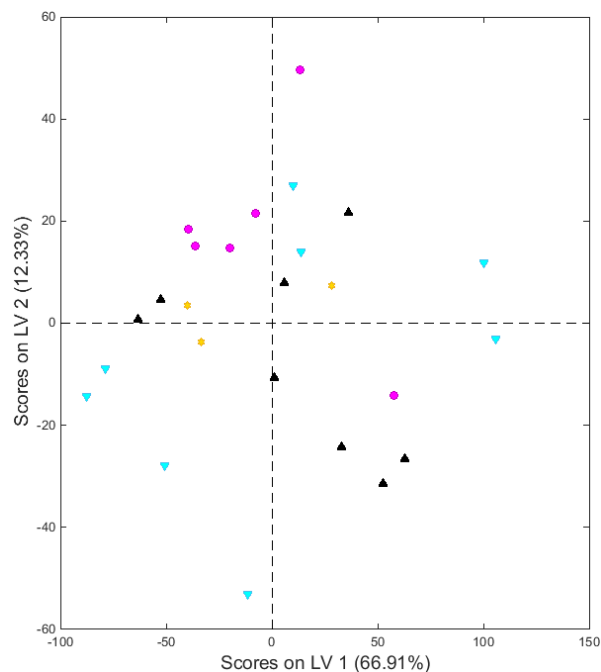


Figur 50: Skårplott for de to første komponentene. PLS-modell med tid-aktivitet-kurvene fra dag 4 som forklaringsvariabler, og svulstenes volumendring fra dag 1 til dag 4 som responsvariabel. Svulster av typene HBCx34 og HBCx39 er inkludert i analysen. De lilla, gule og turkise punktene i plottet representerer svulster behandlet med kjemoterapi, henholdsvis i form av medikamentene paclitaxel, doxorubicin, og carboplatin, og de svarte punktene representerer svulster som ikke har fått behandling (kontroll). Laget i Matlab med PLS_toolbox.

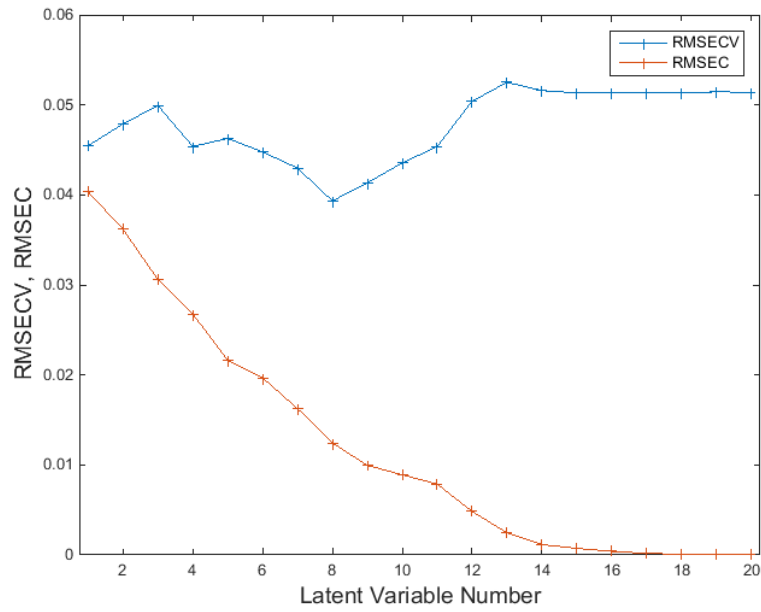


Figur 51: «Root-mean-square error» for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PLS-modell plottet mot antall komponenter. PLS-modell med tid-aktivitet-kurvene fra dag 4 som forklaringsvariabler, og svulstenes volumendring fra dag 1 til dag 4 som responsvariabel. Svulster av typene HBCx34 og HBCx39 er inkludert i analysen. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

I den tredje PLS-modellen er tid-aktivitet-kurvene fra dag 1 benyttet som forklaringsvariabler. I skårplottet for de to første komponentene vist i Figur 52 kan det ses at svulstene verken deles inn etter behandlingsmetode, eller etter om svulstene har fått behandling (lilla, gule og turkise punkter) eller ikke (svarte punkter). Høyere komponenter fører heller ikke til slike inndelinger av svulstene, og plott av høyere komponenter er derfor ikke vist. Resultatene indikerer at det ikke er mulig å predikere utfallet av de ulike behandlingene ved å studere opptaket av FDG i svulstene før behandling (dag 1). I Figur 53 vises «root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (rød kurve) og kryssvalidering (blå kurve) for PLS-modellen plottet mot antall komponenter. Det kan ses at valideringen av modellen er mindre god, og at flere av komponentene ikke bidrar positivt til modellens prediksjonsevne.



Figur 52: Skårplott for de to første komponentene. PLS-modell med tid-aktivitet-kurvene fra dag 1 som forklaringsvariabler, og svulstenes volumendring fra dag 1 til dag 4 som responsvariabel. Svulster av typene HBCx34 og HBCx39 er inkludert i analysen. De lilla, gule og turkise punktene i plottet representerer svulster behandlet med kjemoterapi, henholdsvis i form av medikamentene paclitaxel, doxorubicin, og carboplatin, og de svarte punktene representerer svulster som ikke har fått behandling (kontroll). Laget i Matlab med PLS_toolbox.



Figur 53: «Root-mean-square error» for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PLS-modell plottet mot antall komponenter. PLS-modell med tid-aktivitet-kurvene fra dag 1 som forklaringsvariabler, og svulstenes volumendring fra dag 1 til dag 4 som responsvariabel. Svulster av typene HBCx34 og HBCx39 er inkludert i analysen. Laget i Matlab med PLS_toolbox.

5 Diskusjon

5.1 Formål

I denne oppgaven er data innhentet fra dynamisk PET av tre menneskelige brystkreft-xenografter implantert i mus studert ved hjelp av prinsipalkomponentanalyse og PLS. Målet med de ulike analysene har vært å undersøke om PET kan gi informasjon om forskjeller mellom svulsttypene og om effekten av behandling med kjemoterapi, samt å undersøke om den romlige fordelingen av vokselverdier gir mer informasjon om dette enn verdier som beskriver svulstene som helhet. Informasjon om behandlingsmetode og volumendring fra dag 1 til dag 4 er også benyttet for å se etter forskjeller hos svulstene basert på slike egenskaper.

5.2 Prinsipalkomponentanalyser

Svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 ved dag 1

Resultatene fra prinsipalkomponentanalyse av data for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 ved dag 1 indikerer at svulster av typen MAS9812 har andre egenskaper enn svulster av de to andre typene. Av analysen av tid-aktivitet-kurver kan det konkluderes med at MAS9812-svulstene har høyere aktivitet av FDG for alle tidspunkter enn svulster av typene HBCx34 og HBCx39. Det er de midtre og sene tidsmålingene som er hovedårsaken til grupperingene, og variablene 46-52, som tilsvarer målinger rundt 15-23 minutter etter injeksjon av tracer, ser ut til å være aller viktigst for PCA-modellen. Variablene 1-7 (0-65 sekunder etter injeksjon av FDG) er uvesentlige for modellen, og dersom liknende analyser skal utføres ved en senere anledning kan starten av den dynamiske PET-skanningen utsettes til rundt ett minutt etter injeksjon av tracer. Dersom tid-aktivitet-kurvene skal tilpasses til en farmakokinetisk modell, er det derimot nødvendig å avbilde svulstene rett etter injeksjon av tracer og innenfor det første minuttet.

Analysen av statistiske parametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B indikerer at parametere av v_B , som beskriver andelen av blod i svulstene, er årsaken til de to grupperingene, og at svulster av typen MAS9812 består av større mengder blod enn svulster av typene HBCx34 og HBCx39. Dette samsvarer med det høye opptaket av FDG sett av tid-aktivitet-kurvene for svulster av typen MAS9812, da FDG fraktes i blodet. En stor mengde blod i svulsten betyr store mengder FDG tilgjengelig for opptak.

Analysen av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B ga ingen klare grupperinger, men resultatene indikerer at kontrast, homogenitet og energi av v_B er viktige variabler som fører til at svulstene av typen MAS9812 skiller seg noe fra svulster av typene HBCx34 og HBCx39. Resultatene indikerer at svulstene av typen MAS9812 er noe mer heterogene når det gjelder fordelingen av blod i svulstene enn svulster av de to andre typene.

Svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 ved dag 4

Prinsipalkomponentanalyse av data for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 ved dag 4 ga ingen inndelinger av svulster etter type, verken ved bruk av tid-aktivitet-kurver, deskriptiv statistikk eller teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B . Resultatene indikerer at verken aktivitet- eller teksturegenskaper er veldig forskjellig blant svulstene av de ulike typene ved dag 4.

Resultatene fra PCA av tid-aktivitet-kurvene viser at det er en mulighet for at svulstene deles inn i grupper avhengig av om de har fått behandling eller ikke. Analysene indikerer at svulster som har blitt behandlet har et høyt opptak av FDG i tidlig fase (rundt 2-3 minutter etter injeksjon av tracer), men et lavt aktivitetsnivå av FDG for de sene tidsmålingene. Svulstene som ikke har blitt behandlet har i større grad høye verdier av de høyeste variablene, og dermed et høyt aktivitetsnivå av FDG ved sene tidsmålinger. Resultatene fra PCA av deskriptiv statistikk og teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B indikerer ikke en inndeling av svulstene etter behandlingsmetode. Svulstene deles tilsynelatende ikke inn i grupper avhengig av om de har vokst eller krympet fra dag 1 til dag 4 for noen av datasettene ved bruk av PCA.

Sammenligning av svulster ved dag 1 og dag 4

Prinsipalkomponentanalyse av deskriptiv statistikk av de farmakokinetiske parameterne k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen HBCx34 førte til en inndeling av svulstene etter tidspunktet (dag) for utførelsen av PET-skanningene. Verken PCA av tid-aktivitet-kurver eller av parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 og v_B ga en slik inndeling. Resultatene indikerer at svulstenes egenskaper har endret seg fra dag 1 til dag 4, men at endringene ikke er av svulstenes teksturegenskaper. Analysen viser at endringene i stor grad kan forklares av parametere av k_3 , som beskriver fosforyleringsraten av FDG i cellene. Resultatene indikerer at svulstene har en lavere fosforyleringsrate ved dag 4 enn ved dag 1.

Kristian et al., [17], har blant annet funnet en positiv korrelasjon mellom parameteren k_3 og enzymet hexokinase 2, som omdanner FDG til FDG-6-PO₄. k_3 kan derfor knyttes opp mot en tumors metabolisme. I samme studie ble det funnet en positiv korrelasjon mellom parameteren k_3 og Ki-67, en markør for proliferasjon [17], og resultatene indikerer derfor en redusert vekstrate hos svulstene ved dag 4. Resultatene antyder altså at glukosemetabolismen og tumorveksten har avtatt fra dag 1 til dag 4. Samme resultater er funnet i liknende studier, se for eksempel Tseng et al., [15].

Resultatene fra prinsipalkomponentanalyse av data for svulster av typen HBCx39 er like de funnet for svulster av typen HBCx34. Kun PCA av deskriptiv statistikk av k_1 , k_2 , k_3 og v_B førte til en inndeling av svulstene etter tidspunktet (dag) for utførelsen av PET-skanningene. Resultatene indikerer en endring av svulstenes egenskaper fra dag 1 til dag 4. Denne endringen er ikke av svulstenes teksturegenskaper. Analysen viser at parametere av k_3 er hovedårsaken til de to grupperingene sett, og at svulstene har en lavere fosforyleringsrate av FDG (k_3) ved dag 4 sammenlignet med dag 1.

Resultatene fra prinsipalkomponentanalyse av data for svulster av typen MAS9812 indikerer at svulstenes egenskaper har endret seg fra dag 1 til dag 4. Av analysen av tid-aktivitet-kurver kan det konkluderes med at svulstene har et høyere aktivitetsnivå av FDG for alle tidspunkt ved dag 1. Resultatene indikerer at de midtre og høye variablene er viktige for inndelingen av svulstene etter tidspunktet (dag) for utførelsen av PET-skanningene, og variablene 46-52, som tilsvarer målinger rundt 15-23 minutter etter injeksjon av tracer, ser ut til å være aller viktigst for PCA-modellen. Variablene 1-6 (0-55 sekunder etter injeksjon) er uvesentlige for modellen. Dersom liknende analyser skal utføres ved en senere anledning kan starten av den dynamiske PET-skanningen utsettes til rundt ett minutt etter injeksjon av tracer hvis farmakokinetisk modellering ikke skal utføres. Analysen av de statistiske parameterne av k_1 , k_2 , k_3 og v_B viser at svulstene har høyere verdier av så og si alle parametere, bortsett fra av kurtose og skeivhet, av k_1 , k_2 , k_3 og v_B ved dag 1 sammenlignet med dag 4. Resultatene indikerer at svulstene har en lavere overføringsrate av FDG fra blodplasma og inn i kroppsvev (k_1) og motsatt (k_2), en lavere fosforyleringsrate av FDG i celler (k_3) og består av mindre blod (v_B) ved dag 4. Analysen av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B viser at svulstene har høye

verdier av kontrast av de fire farmakokinetiske parameterne, særlig av v_B *Contrast*, ved dag 1. Svulstene har høye verdier av homogenitet og korrelasjon av k_1 , k_2 , k_3 og v_B ved dag 4. Resultatene indikerer at svulstene av typen MAS9812 er mer homogene med tanke på de fire farmakokinetiske parameterne ved dag 4 sammenlignet med dag 1.

Tseng et al., [15], har blant annet funnet en positiv korrelasjon mellom parameteren k_1 og blodgjennomstrømning. Dette kan bety at blodgjennomstrømningen i svulstene av typen MAS9812 er svekket fra dag 1 til dag 4. Dette kan forklare at v_B , som beskriver andelen av blod i svulsten, også har blitt redusert fra dag 1 til dag 4 for svulster av denne typen.

Endringen sett hos svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 fra dag 1 til dag 4 virker ikke å være grunnet behandlingen, da det er vanskelig å se ulikheter blant kontrollmus og mus som har fått behandling. Resultatene viser at det er en mulighet for at endringen sett hos svulster av typen MAS9812 er grunnet deres størrelse, og at de har vokst fra dag 1 til dag 4. Svulstene av typene HBCx34 og HBCx39 deles inn etter tidspunktet (dag) for utførelsen av PET-skanningene, men resultatene viser at enkelte av svulstene har vokst og enkelte har krympet fra dag 1 til dag 4. Endringen sett blant svulster av disse to typene virker derfor ikke å være grunnet deres størrelse.

Aktivitetsnivået i svulstene av typen MAS9812 har avtatt fra dag 1 til dag 4, samtidig som flere av svulstene har vokst fra dag 1 til dag 4. Det reduserte opptaket av FDG kan skyldes variasjoner i omgivelsene til musene, som for eksempel inntak av mat og drikke, eller stress [38]. Når det gjelder svulstene som har fått behandling, kan det hente at kun en andel av tumorcellene har blitt inaktivert og at disse inaktiverte tumorcellene fortsatt er tilstede ved dag 4 [38]. Tumorummet kan derfor ha økt, mens antallet av viable celler har blitt redusert. Opptaket av FDG gjenspeiler i større grad de viable cellene, og vil gå ned [38].

Tekstur

Resultatene indikerer at data for tekstur ikke gir mer informasjon om forskjeller mellom svulsttypene HBCx34, HBCx39 og MAS9812, eller om svulsttypenes endringer fra dag 1 til dag 4, enn verdier som beskriver svulstene som helhet. Svulstene som er benyttet i denne oppgaven er svært små, og består av få vokslar. Dette kan ha påvirket resultatene fra analysene av teksturparameterne. Tidligere studier har blant annet vist at teksturanalyse gir svært usikre resultater dersom volumet til svulsten er mindre enn 45 cm^3 [55], og datasettet som er benyttet i denne oppgaven består av svulster som er mindre enn dette.

El Naqa et al., [56], har undersøkt verdien av teksturanalyse i sammenheng med PET og kreftsvulster, og har funnet at informasjon om en tumors tekstur kan være nyttig ved vurderinger av behandlingsutfall. Teksturparametere kan benyttes til å undersøke tumorens opptaksegenskaper (FDG), og potensielt til å bestemme områder i tumor som er mer resistente mot behandling [56].

Tixier et al., [57], foreslår at en kombinasjon av ulike teksturparametere kan være knyttet til underliggende fysiologiske funksjoner, som for eksempel vaskularisering, hypoksi eller tumorens aggressivitet. Disse fysiologiske funksjonene er relatert til behandlingsutfall, og det er derfor en mulighet for at teksturparametere kan predikere utfallet av behandling [57]. For eksempel er det grunn til å tro at svulster som er heterogene med tanke på opptaket av FDG responderer dårligere på en uniform stråledose enn svulster som er homogene med tanke på opptaket av FDG [57].

5.3 PLS

Det har blitt laget tre PLS-modeller med volumendring (dag 1 til dag 4) som responsvariabel. På grunn av manglende data var det svært få svulster av typen MAS9812 som kunne inkluderes i analysene, og derfor ble kun svulster av typene HBCx34 og HBCx39 inkludert i analysene. I den første modellen er forskjellen i aktivitet av FDG i svulstene fra dag 1 til dag 4 benyttet som forklaringsvariabler, og i andre og tredje modell er tid-aktivitet-kurvene fra henholdsvis dag 1 og dag 4 benyttet som forklaringsvariabler.

Ingen av modellene deler svulstene inn i grupper etter hvilken behandlingsmetode som er benyttet, eller etter om svulstene har fått behandling eller ikke. Det virker ikke som om behandlingsmetode er korrelert med utfall av behandling, det vil si om svulstene krymper (positiv respons) eller vokser (negativ respons) fra dag 1 til dag 4. Opptaket av FDG i svulstene før behandling (dag 1) kan ikke benyttes til å predikere utfallet av de ulike behandlingsmetodene. Alle de tre PLS-modellene har svak validering, og flere av komponentene bidrar ikke positivt til modellenes prediksjonsevner.

5.4 Vurdering av metoder

I denne oppgaven er prinsipalkomponentanalyse og PLS benyttet for klassifisering av svulster. PCA deler inn svulstene i grupper i flere tilfeller, og for de aller fleste analysene er tilfellet at en stor del av variansen i variablene kan forklares av få prinsipalkomponenter. PLS-modellene laget fører ikke til inndelinger av svulster i grupper. PCA og PLS er lineære analysemetoder, og dersom dataene som benyttes er ikke-lineære, vil PCA og PLS være mindre gode metoder for klassifisering. I de tilfellene PCA og PLS ikke grupperer svulstene kan derfor dette skyldes at dataene ikke er lineære, og ikke-lineære analysemetoder burde testes ut for disse tilfellene. Eksempler på ikke-lineære metoder er SVM (*Support Vector Machines*) og BPM (*Back Propagation with Momentum*) [58].

Valideringen av de ulike PCA-modellene er ikke alltid like god, og dette gjelder spesielt for modeller av de farmakokinetiske dataene, både av deskriptiv statistikk og parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 og v_B . De tre PLS-modellene som ble laget har også mindre god validering. Dette indikerer at modellene ikke generaliserer, og derfor ikke kan benyttes til å predikere nye data.

Det finnes mye informasjon om datasettet som er benyttet i denne oppgaven. For hver svulst finnes det informasjon om hvilken mus den tilhører, svulsttype og om PET-bildet er tatt ved dag 1 eller dag 4. Noen svulster har i tillegg kjent behandlingsmetode og volumendring fra dag 1 til dag 4. Det er derfor gunstig å benytte overvåkede analysemetoder på datasettet. Eksempler på andre multivariate metoder som kunne ha blitt benyttet er diskriminant analyse [50], SIMCA (*Soft Independent Modeling of Class Analogy*) [53], SVM og BPM. Alle disse metodene kan benyttes til klassifisering av objekter, og er overvåkede metoder.

5.5 Begrensninger med datasettet

Datasettet som er benyttet i oppgaven inneholder relativt få observasjoner, noe som kan ha påvirket resultatene. Det er mulig at observasjonene ikke fullt ut er representative for de ulike populasjonene. Antallet av variabler er derimot stort, og i flere tilfeller er antallet av variabler større enn antallet av observasjoner.

Flere av svulstene i datasettet har ikke kjent behandlingsmetode eller volumendring (dag 1 til dag 4). Det er derfor ikke mulig å trekke noen sikre konklusjoner fra analyser hvor slik informasjon er benyttet.

Mus er små dyr, og tumorer som vokser i mus vil derfor være små. Den romlige oppløsningen til PET er blant annet begrenset av positronets rekkevidde i kroppsvev, [59], en begrensning som ikke kan løses med ytterligere optimalisering av PET-skanneren i seg selv. PET-skannere for små dyr, som mus, har romlige oppløsninger på rundt 1-2 mm [59]. Størrelsen på svulstene analysert i denne oppgaven varierer, men kan for eksempel være så små som 10-15 mm³. Dette betyr at PET-bildene av svulstene består av svært få vokslar, noe som kan ha påvirket resultatene fra teksturanalysene utført.

5.6 Fordeler og ulemper ved farmakokinetiske modeller

Rådata fra dynamisk PET, det vil si tid-aktivitet-kurver, tilpasses ofte til farmakokinetiske modeller for å redusere antallet av variabler til kun et par parametere for hver voksel [12]. Modellene som benyttes i sammenheng med PET er ofte svært forenklete, da den faktiske modellen i de fleste tilfeller er for komplisert til å kunne identifiseres [22]. Til tross for forenklingene viser resultatene fra analysene utført i denne oppgaven at de farmakokinetiske dataene inneholder mer informasjon om svulstene enn tid-aktivitet-kurvene. Analysene av de farmakokinetiske dataene (deskriptiv statistikk) avdekker flere grupperinger av svulstene, som tid-aktivitet-kurvene ikke klarer å vise.

Det er funnet, for de tilfellene der PCA av tid-aktivitet-kurver gir inndelinger av svulster i grupper, at de aller tidligste tidsstegene ikke er viktige for PCA-modellene. Resultatene indikerer at starten av den dynamiske PET-skanningen kan utsettes til minst ett minutt etter injeksjon av tracer og fortsatt gi gode klassifiseringer. Dersom tid-aktivitet-kurvene skal tilpasses til en farmakokinetisk modell, er det derimot nødvendig å avbilde svulstene rett etter injeksjon av tracer og innenfor det første minuttet.

Det er fare for å gjøre antakelser som ikke er helt sanne når rådataene fra en dynamisk PET-skanning tilpasses til en farmakokinetisk modell. Et eksempel er estimeringen av parameteren k_4 , som beskriver defosforilyringsraten av FDG-6-PO₄ i celler. Denne parameteren blir ofte satt til null ved skannetider på under en time da defosforilyringsraten er svært lav innenfor denne tidsperioden, og estimater vil innebære store usikkerheter. Dette er derimot ikke helt sant for alle typer organer, som for eksempel leveren [22].

Fordelene med farmakokinetisk modellering av data fra dynamisk PET er at man kan trekke ut parametere som kan knyttes til kroppsvevets fysiologiske funksjoner. Dette kan gjøre det enklere å tolke resultatene fra ulike analyser enn å kun studere rådataene (tid-aktivitet-kurvene). Kristian et al., [17], har funnet flere sammenhenger mellom de farmakokinetiske parameterne og tumorers fysiologiske funksjoner, som for eksempel proliferasjon og blodgjennomstrømning. Disse egenskapene kan påvirke behandlingsutfallet, og er derfor viktige ved bestemmelse av behandlingsmetode.

5.7 Videre analyser

Det er flere muligheter for videre analyse av datasettet som er benyttet i denne oppgaven.

Datasettet er kun undersøkt ved hjelp av prinsipalkomponentanalyse og PLS. PCA og PLS er lineære analysemetoder, og det kunne derfor ha vært interessant å undersøke datasettet med ikke-lineære metoder. SVM og BPM er eksempler på ikke-lineære multivariate analysemetoder som kan testes ut på datasettet [58].

Ved å innhente fullstendig informasjon om hvilke behandlingsmetoder som er benyttet på de ulike musene og fullstendig informasjon om de ulike svulstenes volumendring fra dag 1 til dag 4, kan slik informasjon benyttes i PCA for å se etter grupperinger. Nye PLS-undersøkelser med volumendring som responsvariabel og tid-aktivitet-kurver eller farmakokinetiske data som forklaringsvariabler kan utføres. Det kunne også vært interessant å undersøke eventuelle endringer hos svulstene flere enn tre dager etter dag 1, dagen da enkelte av musene får behandling. Det er mulig at forskjeller mellom de ulike behandlingsmetodene kommer tydeligere frem for eksempel ti dager etter dag 1, enn tre dager etter.

De fleste teksturanalysene som er utført per dags dato er kun i snitt av tumorer, som i denne oppgaven, og ikke av hele volumet til tumoren [60]. Heterogeniteten vil sannsynligvis være større i hele tumoren enn i et lite snitt av den [60]. Undersøkelser av hele svulstvolum er derfor noe som kunne vært interessant.

Analysene av teksturparametere er i denne oppgaven utført på svulster som er veldig små og som består av få vokslar, noe som kan ha påvirket resultatene. Teksturanalyser av datasett bestående av tumorer med større volum bør derfor undersøkes for å bekrefte eller avkrefte resultatene funnet i denne oppgaven.

Datasettet som er benyttet i denne oppgaven består av relativt få observasjoner (svulster). For å få et bedre og mer sikkert resultat bør forsøket gjentas, og nye analyser bør utføres.

6 Konklusjon

PET fanger egenskaper som kan benyttes til å skille MAS9812-svulster fra svulster av typene HBCx34 og HBCx39, og egenskaper som kan benyttes til å skille svulster fra dag 1 og dag 4 for alle de tre svulsttypene.

PCA av data for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 ved dag 1 viser at svulster av typen MAS9812 har høyere aktivitet av FDG ved alle tidspunkter, består av større mengder blod og er noe mer heterogene når det kommer til fordelingen av blod i svulstene, enn svulster av typene HBCx34 og HBCx39.

Resultatene fra PCA av data for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 ved dag 4 indikerer at verken aktivitet- eller teksturegenskaper er veldig forskjellig blant svulsttypene ved dag 4.

PCA av farmakokinetiske data for svulster av typene HBCx34 og HBCx39 indikerer at svulsttypenes egenskaper har endret seg fra dag 1 til dag 4, men at dette ikke er endringer av teksturegenskapene. Resultatene viser at svulstene av de to typene har lavere fosforyleringsrater av FDG ved dag 4 enn ved dag 1. PCA av tid-aktivitet-kurver førte ikke til en inndeling av svulster av de to typene etter tidspunktet (dag) for utførelsen av PET-skanningene.

PCA av data for svulster av typen MAS9812 viser at svulstene har lavere aktivitet av FDG ved alle tidspunkter ved dag 4 enn ved dag 1. Resultatene indikerer at svulstene har lavere overføringsrater av FDG fra blodplasma og inn i kroppsvev og motsatt, lavere fosforyleringsrater av FDG og består av mindre blod ved dag 4, og at svulstene er mer homogene med tanke på disse egenskapene ved dag 4 sammenlignet med dag 1.

Tidsintervallet 15-23 minutter etter injeksjon av FDG ser ut til å være aller viktigst for PCA-modellene av tid-aktivitet-kurver som førte til grupperinger. De tidligste tidspunktene viste seg å være uvesentlige for modellene, og dersom liknende analyser av svulsttypene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (i mus) skal utføres ved en senere anledning indikerer resultatene at starten av den dynamiske PET-skanningen kan utsettes til rundt ett minutt etter injeksjon av tracer. Dersom tid-aktivitet-kurvene skal tilpasses til en farmakokinetisk modell er det derimot nødvendig å avbilde svulstene rett etter injeksjon av tracer og innenfor det første minuttet.

Endringen sett hos svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 fra dag 1 til dag 4 virker ikke å være grunnet behandlingen, da det er vanskelig å se ulikheter blant kontrollmus og mus som har fått behandling. Resultatene viser at det er en mulighet for at endringen sett hos svulster av typen MAS9812 er grunnet deres størrelse, og at de har vokst fra dag 1 til dag 4. Dette virker ikke å være tilfellet for svulster av typene HBCx34 og HBCx39.

Resultater fra PLS viser ingen klare sammenhenger mellom svulstenes volumendring fra dag 1 til dag 4 og behandlingsmetode. Det virker ikke som om behandlingsmetode er korrelert med utfall av behandling, det vil si om svulstene krymper (positiv respons) eller vokser (negativ respons) fra dag 1 til dag 4.

Resultatene viser at det ligger mer informasjon i de farmakokinetiske dataene enn i rådataene (tid-aktivitet-kurvene). PCA av de farmakokinetiske dataene (deskriptiv statistikk) avdekker flere grupperinger av svulstene, som tid-aktivitet-kurvene ikke klarer å vise.

Ifølge analysene utført i denne oppgaven gir ikke den romlige fordelingen av vokselverdier (tekstur) mer informasjon om forskjeller mellom svulsttypene HBCx34, HBCx39 og MAS9812, eller om

svulsttypenes endringer fra dag 1 til dag 4, enn verdier som beskriver svulstene som helhet. Svulstene som er benyttet i denne oppgaven er små og består av svært få vokslar, noe som kan ha påvirket resultatene fra analysene av teksturparametere. Teksturanalyser av et sett med større svulster bør derfor utføres for å bekrefte eller avkrefte funnene gjort i denne oppgaven.

På grunn av manglende informasjon om både behandlingsmetode og volumendring for mange av svulstene er det ikke mulig å trekke noen sikre konklusjoner fra analyser hvor slik informasjon er benyttet. Analyser med full informasjon om hvilken behandlingsmetode som er benyttet for de ulike musene og om svulstenes volumendring bør utføres for å bekrefte eller avkrefte indikasjonene funnet av analysene utført i denne oppgaven.

Kildeliste

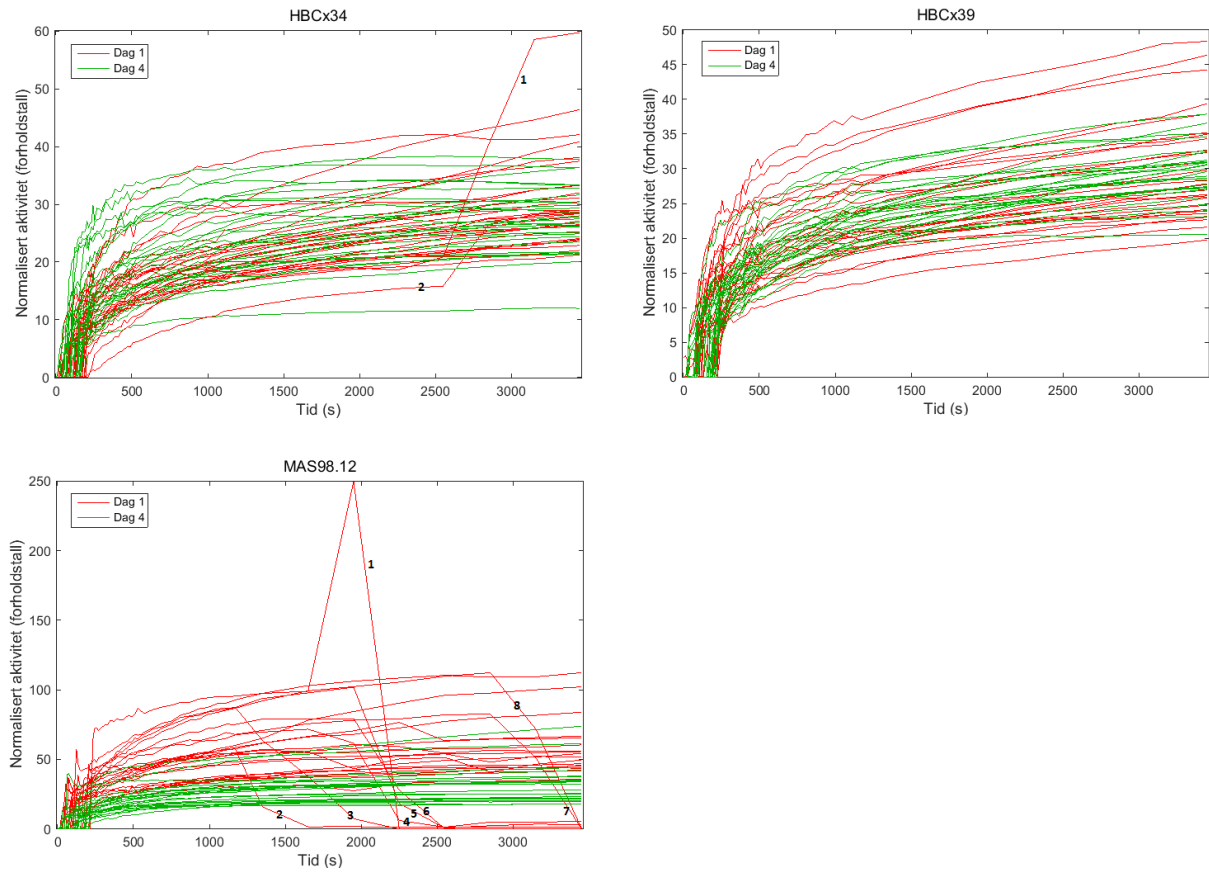
1. Oslo Universitetssykehus HF. *Brystkreft*. 2014 [Sisert 08.01 2015]; Tilgjengelig fra: <http://www.oncolex.no/no/Bryst.aspx>
2. Kreftregisteret. *Brystkreft*. 2015 [Sisert 29.04 2015]; Tilgjengelig fra: <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Brystkreft-Alt2/>.
3. Oslo universitetssykehus HF. *Brystkreft*. 2013 [Sisert 08.01 2015]; Tilgjengelig fra: <http://www.oslo-universitetssykehus.no/pasient/diagnoser-og-sykdommer/brystkreft>.
4. Oslo Universitetssykehus HF. *Prognose for brystkreft*. 2014 [Sisert 08.01 2015]; Tilgjengelig fra: <http://www.oncolex.no/no/Bryst/Bakgrunn/Prognose.aspx>.
5. Polyak, K., *Heterogeneity in breast cancer*. The Journal of Clinical Investigation, 2011. **121**(10): 3786-3788.
6. Bedard, P.L., et al., *Tumour heterogeneity in the clinic (Report)*. Nature, 2013. **501**(7467): 355-364.
7. Kim, E.E., et al., *Clinical PET and PET/CT: Principles and Applications*. 2013, Springer-Verlag: New York.
8. Granov, A., Tiutin, L., og Schwarz, T., *Positron Emission Tomography*. 2013, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg.
9. Ott, R.J., et al., *Radioisotope Imaging*, i *Webb's Physics of Medical Imaging*. 2012, Taylor & Francis Group. s. 168-322.
10. Kostakoglu, L. og Goldsmith, S.J., *¹⁸F-FDG PET Evaluation of the Response to Therapy for Lymphoma and for Breast, Lung, and Colorectal Carcinoma*. The Journal of Nuclear Medicine 2003. **44**(2): 224-239.
11. Flatberg, P. og Lunde, P.K.M., *Legemidler og bruken av dem: Lærebok i farmakologi og farmakoterapi for sykepleiere*. 1994, Ad Notam Gyldendal: Oslo, Norge.
12. Kamasak, M.E., et al., *Reconstruction of Kinetic Parameter Images Directly from Dynamic PET Sinograms*, i *Medical Imaging 2005: Image Processing*. 2005, SPIE: San Diego. s. 400-411.
13. Røe, K., et al., *Preclinical dynamic ¹⁸F-FDG PET - tumor characterization and radiotherapy response assessment by kinetic compartment analysis*. Acta Oncologica, 2010. **49**(7): 914-921.
14. Dunnwald, L.K., et al., *PET Tumor Metabolism in Locally Advanced Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy: Value of Static versus Kinetic Measures of Fluorodeoxyglucose Uptake*. Clinical Cancer Research, 2011. **17**(8): 2400-2409.
15. Tseng, J., et al., *¹⁸F-FDG Kinetics in Locally Advanced Breast Cancer: Correlation with Tumor Blood Flow and Changes in Response to Neoadjuvant Chemotherapy*. Journal of Nuclear Medicine, 2004. **45**: 1829-1837.
16. Kumar, R., Sharma, P., og Malhotra, A., *PET-CT in Management of Breast Cancer*, i *Diagnostic Radiology: Musculoskeletal and Breast Imaging*. 2012, Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd. s. 525-537.
17. Kristian, A., et al., *Dynamic ¹⁸F-FDG PET for Assessment of Tumor Physiology in Two Breast Carcinoma Xenografts*. Nuclear Medicine And Molecular Imaging, 2013. **47**: 173-180.
18. Phelps, M.E., *PET: Molecular Imaging and Its Biological Applications*. 2004, New York: Springer.
19. Lilley, J., *Nuclear Physics: Principles and Applications*. 2001: John Wiley & Sons Ltd.
20. Wason, G., *PET - Positronic Emission Scanner - Sectioned and Ghosted cutaway*. 2013: griffwason.com.
21. Soriano, A., et al., *Attenuation correction without transmission scan for the MAMMI breast PET*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 2011. **648**: 75-78.
22. Kotasidis, F.A., Tsoumpas, C., og Rahmim, A., *Advanced kinetic modelling strategies: towards adoption in clinical PET imaging*. Clinical and Translational Imaging, 2014. **2**(3): 219-237.

23. Keyes, J.W., *SUV: Standard Uptake or Silly Useless Value?* The Journal of Nuclear Medicine, 1995. **36**(10): 1836-1839.
24. Oehr, P., Biersack, H.J., og Coleman, R.E., *Radiopharmaceutical Production and Safety of [¹⁸F]FDG*, i *PET and PET-CT in Oncology*. 2004, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg. s. 45-47.
25. ICRP, *Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals (Addendum to ICRP Publication 53)*. ICRP Publication 80. Ann. ICRP **28**(3), 1998.
26. Statens Strålevern, Saxebøl, G., og Olerud, H.M., *Strålebruk i Norge. Nyttig bruk og godt strålevern for samfunn, menneske og miljø*. 2014. s. 46-49.
27. Kapoor, V., McCook, B.M., og Torok, F.S., *An Introduction to PET-CT Imaging*. RadioGraphics, 2004. **24**(2): 523-543.
28. Brix, G., et al., *Radiation Exposure of Patients Undergoing Whole-Body Dual-Modality ¹⁸F-FDG PET/CT Examinations*. The Journal of Nuclear Medicine, 2005. **46**(4): 608–613.
29. Nensa, F., et al., *Clinical applications of PET/MRI: current status and future perspectives*. Diagnostic and Interventional Radiology, 2014. **20**(5): 438-447.
30. Roald, B., Sauer, T., og Klepp, O. *Kreft*. Store medisinske leksikon. 2014 [Sitert 80.03 2015]; Tilgjengelig fra: <https://sml.sn.no/kreft>.
31. Dakubo, G.D., *The Warburg Phenomenon and Other Metabolic Alterations of Cancer Cells*, i *Mitochondrial Genetics and Cancer*. 2010, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg. s. 39-66.
32. Vaupel, P., *The Role of Hypoxia-Induced Factors in Tumor Progression*. The Oncologist, 2004. **9**(5): 10-17.
33. Tredan, O., et al., *Drug Resistance and the Solid Tumor Microenvironment*. Journal of the National Cancer Institute, 2007. **99**(19): 1441-1454.
34. Bucholz, R.W., et al., *Rockwood and Green's Fractures in Adults*. 7 utg. Vol. 2. 2010: Lippincott Williams & Wilkins.
35. Hall, E.J. og Giaccia, A.J., *Radiobiology for the Radiologist*. 6 utg. 2006, Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
36. Fiebig, H.H. og Burger, A.M., *Human Tumor Xenografts and Explants*, i *Tumor Models in Cancer Research*. 2002, Humana Press. s. 113-137.
37. Nelissen, N., Warwick, J., og Dupont, P., *Kinetic Modelling in Human Brain Imaging*, i *Positron Emission Tomography - Current Clinical and Research Aspects*. 2012, InTech. s. 65-73.
38. Professor Eirik Malinen, *Personlig kommunikasjon*. 2015, Fysisk Institutt, Universitetet i Oslo: Oslo, Norge.
39. Grinde, M.T., et al., *Interplay of choline metabolites and genes in patient-derived breast cancer xenografts*. Breast Cancer Research, 2014. **16**(1): R5.
40. Eroles, P., et al., *Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways*. Cancer Treatment Reviews, 2012. **38**(6): 698-707.
41. MathWorks. *Skewness*. [Sitert 12.04 2015]; Tilgjengelig fra: <http://se.mathworks.com/help/stats/skewness.html>.
42. MathWorks. *Kurtosis*. [Sitert 12.04 2015]; Tilgjengelig fra: <http://se.mathworks.com/help/stats/kurtosis.html;jsessionid=e071cec7d8173abe3db71cd3a7a5?refresh=true>.
43. Prats-Montalbán, J.M., de Juan, A., og Ferrer, A., *Multivariate image analysis: A review with applications*. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 2011. **107**(1): 1-23.
44. Chicklore, S., et al., *Quantifying tumour heterogeneity in ¹⁸F-FDG PET/CT imaging by texture analysis*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013. **40**(1): 133-140.
45. Szczypiński, P.M., et al., *MaZda—A software package for image texture analysis*. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2009. **94**(1): 66-76.
46. Torheim, T., et al., *Classification of Dynamic Contrast Enhanced MR Images of Cervical Cancers Using Texture Analysis and Support Vector Machines*. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2014. **33**(8): 1648-1656.

47. Haralick, R.M., Shanmuga, K., og Dinstein, I., *Textural Features for Image Classification*. IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics, 1973. **SMC-3**(6): 610-621.
48. Bharati, M.H., Liu, J.J., og MacGregor, J.F., *Image texture analysis: methods and comparisons*. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 2004. **72**(1): 57-71.
49. Clausi, D.A., *An analysis of co-occurrence texture statistics as a function of grey level quantization*. Canadian Journal of Remote Sensing, 2002. **28**(1): 45-62.
50. Johnson, R.A. og Wichern, D.W., *Applied Multivariate Statistical Analysis*. 6 utg. 2007, Upper Saddle River, N.J: Pearson Prentice Hall.
51. Wise, B.M., et al., *Chemometrics Tutorial for PLS_Toolbox and Solo*. 2006, Eigenvector Research, Inc.: Wenatchee, USA.
52. Eriksson, L., et al., *Multi- and Megavariate Data Analysis: Basic Principles and Applications*. 2006, Umetrics AB.
53. Esbensen, K.H., *Multivariate Data Analysis in Practice*. 2009, Camo Software: Oslo, Norge.
54. Kohler, A., et al., *Interpreting Several Types of Measurements in Bioscience*, i *Biomedical Vibrational Spectroscopy*. 2008, John Wiley & Sons, Inc. s. 333-356.
55. Brooks, F.J. og Grigsby, P.W., *The Effect of Small Tumor Volumes on Studies of Intratumoral Heterogeneity of Tracer Uptake*. Journal of Nuclear Medicine, 2014. **55**(1): 37-42.
56. Naqa, I.E., et al., *Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes*. Pattern Recognition, 2009. **42**(6): 1162-1171.
57. Tixier, F., et al., *Intratumor Heterogeneity Characterized by Textural Features on Baseline ¹⁸F-FDG PET Images Predicts Response to Concomitant Radiochemotherapy in Esophageal Cancer*. Journal of Nuclear Medicine, 2011. **52**(3): 369-378.
58. Theodoridis, S. og Koutroumbas, K., *Pattern Recognition*. 4 utg. 2009: Elsevier Inc.
59. Sánchez-Crespo, A., Andreo, P., og Larsson, S., *Positron flight in human tissues and its influence on PET image spatial resolution*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2004. **31**(1): 44-51.
60. Davnall, F., et al., *Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? Insights into Imaging*, 2012. **3**(6): 573-589.

7 Vedlegg

7.1 Avvikende tid-aktivitet-kurver (normaliserte)

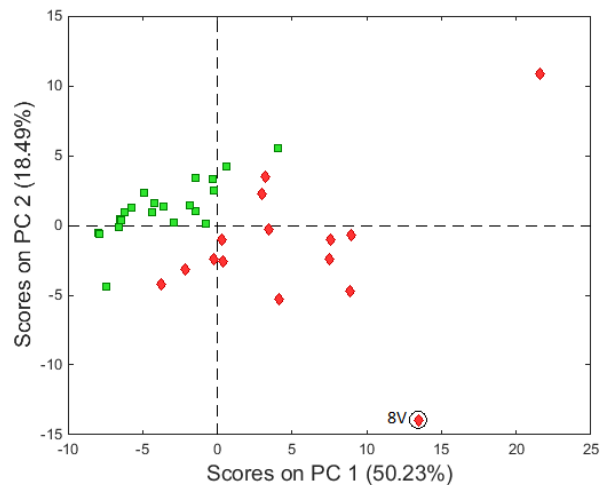


Figur 54: Normaliserte tid-aktivitet-kurver for svislster av typene HBCx34 (oppe til venstre), HBCx39 (oppe til høyre) og MAS9812 (nede). Kun kurver for gjennomsnitt er vist, og ikke nedre og øvre kurver ett standardavvik unna. De røde kurvene representerer svislster ved dag 1, mens de grønne kurvene representerer svislster ved dag 4. Avvikende kurver er merket i figurene, og disse er fjernet fra datasettet før analyser er kjørt. Laget i Matlab.

7.2 Uteliggere i skårplott

Observasjoner (svulster) som er fjernet fra enkelte datasett er merket i skårplott for de PCA-modellene dette gjelder.

7.2.1 PCA av deskriptiv statistikk av de farmakokinetiske parameterne for svulster av typen MAS9812



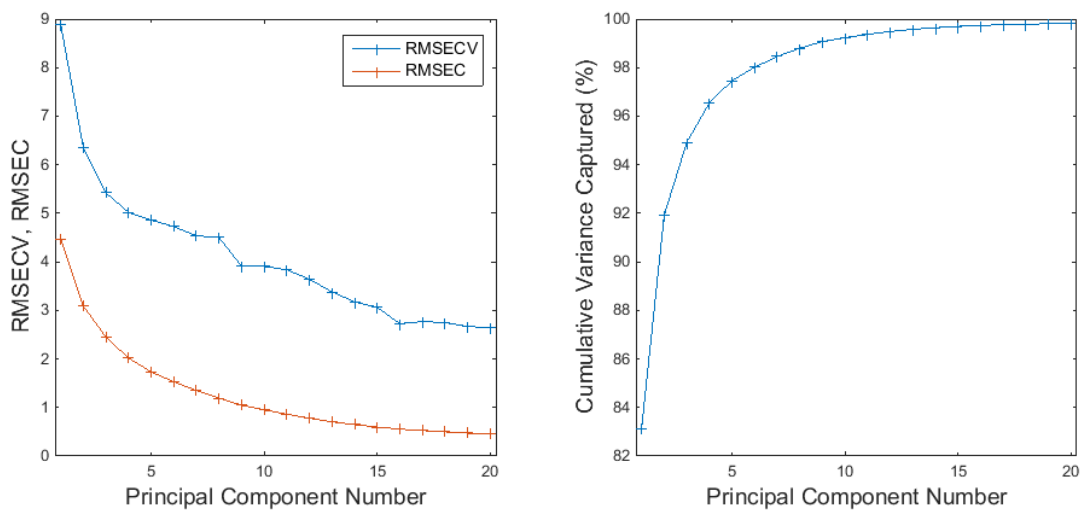
Figur 55: Skårplott for de to første prinsipalkomponentene. PCA-modell av statistiske parametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen MAS9812. De røde og grønne punktene i skårplottene representerer henholdsvis skårer for svulster ved dag 1 og dag 4. Svulsten som er merket (8V) er fjernet fra datasettet da den påvirket PCA-modellen i større grad. Laget i Matlab med PLS-toolbox.

7.3 Kalibrering og validering av PCA-modeller

For alle PCA-modeller presentert i kapittel 4 (resultater) vises «root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (rød kurve) og kryssvalidering (blå kurve) av modell plottet mot antall prinsipalkomponenter, og samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter.

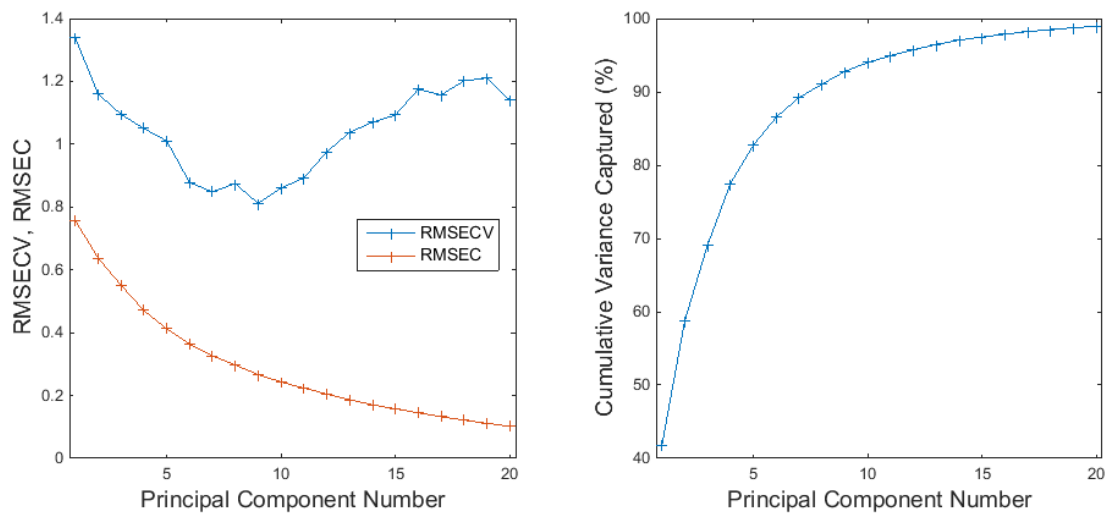
7.3.1 Svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 ved dag 1

PCA av normaliserte tid-aktivitet-kurver



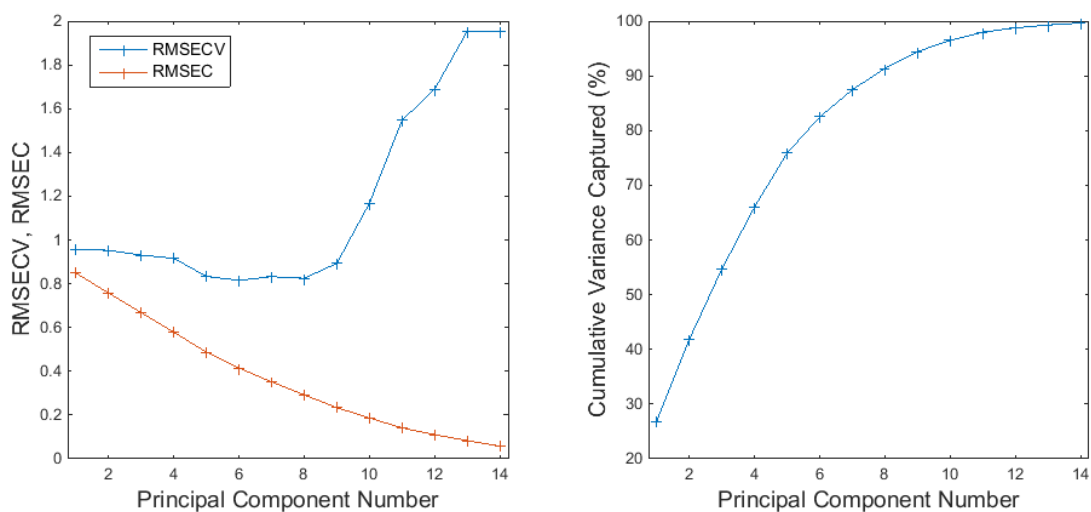
Figur 56: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av tid-aktivitet-kurver for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 1). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

PCA av deskriptiv statistikk av de farmakokinetiske parameterne



Figur 57: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av deskriptiv statistikk av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 1). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

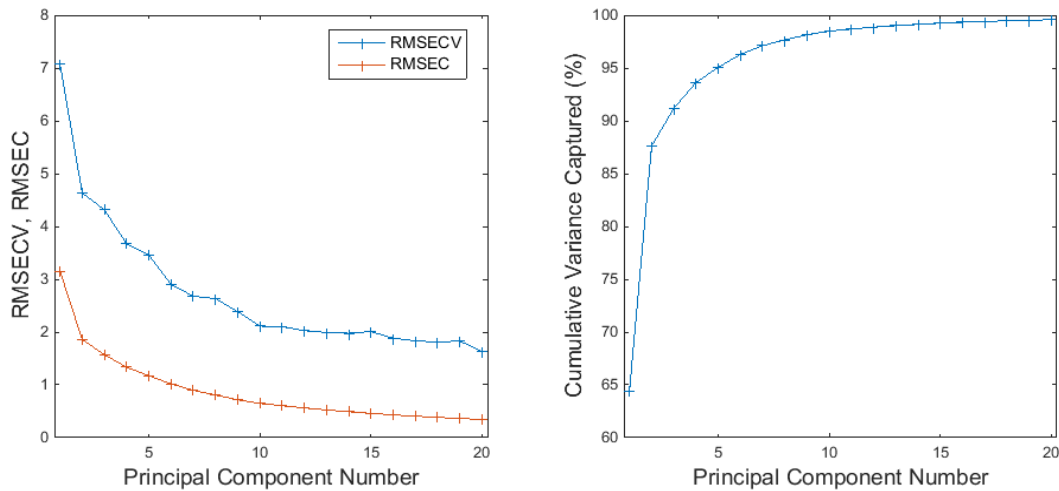
PCA av teksturparametere av de farmakokinetiske parameterne



Figur 58: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 1). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

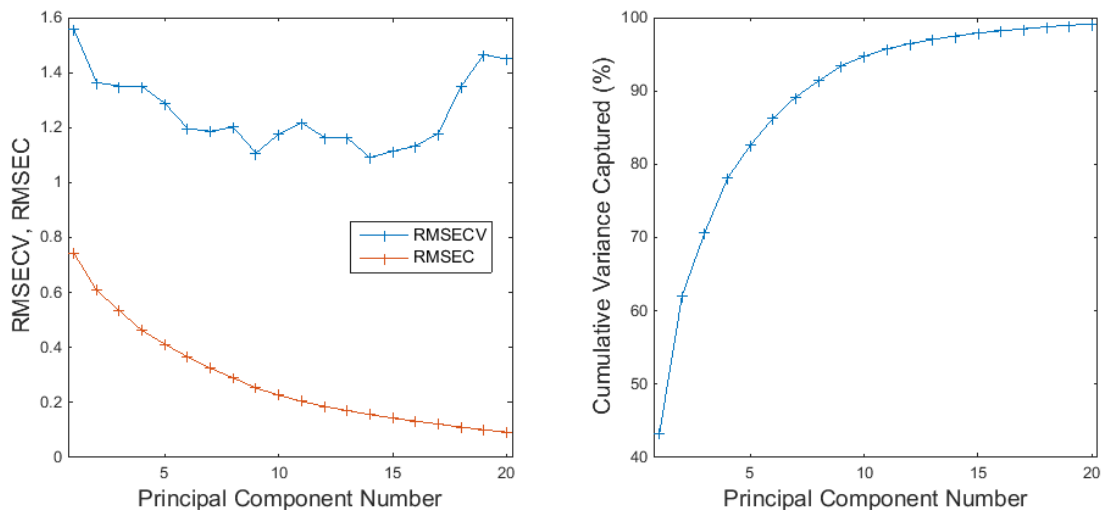
7.3.2 Svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 ved dag 4

PCA av normaliserte tid-aktivitet-kurver



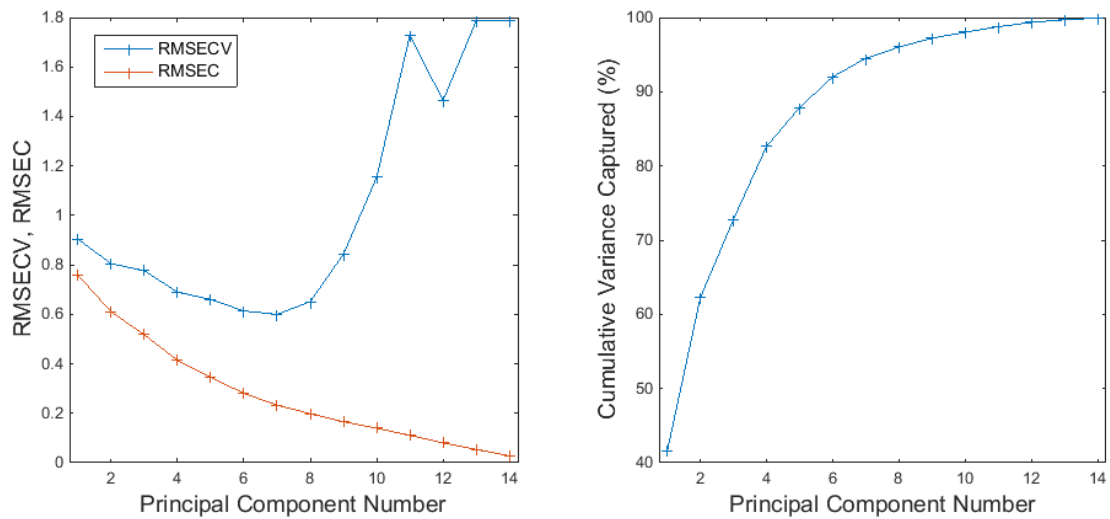
Figur 59: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av tid-aktivitet-kurver for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 4). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

PCA av deskriptiv statistikk av de farmakokinetiske parameterne



Figur 60: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av deskriptiv statistikk av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 4). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

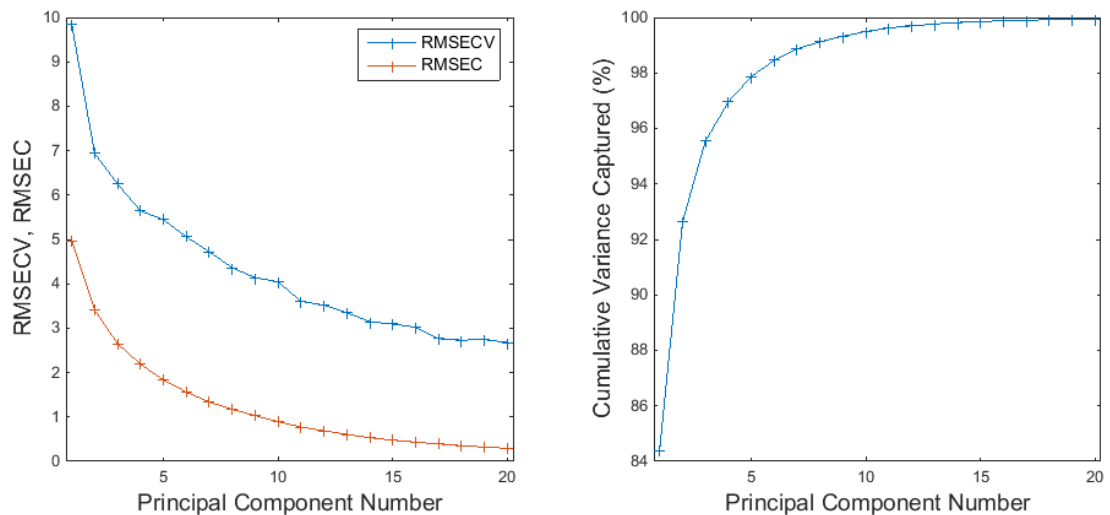
PCA av teksturparametere av de farmakokinetiske parameterne



Figur 61: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34, HBCx39 og MAS9812 (dag 4). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

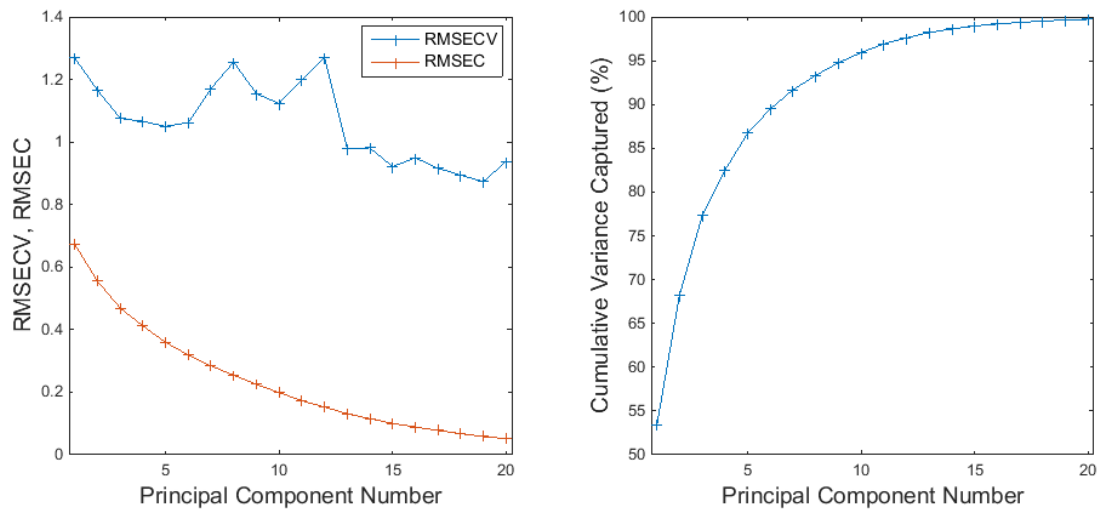
7.3.3 Sammenlikning av svulster fra dag 1 og dag 4

PCA av normaliserte tid-aktivitet-kurver for svulster av typen MAS9812



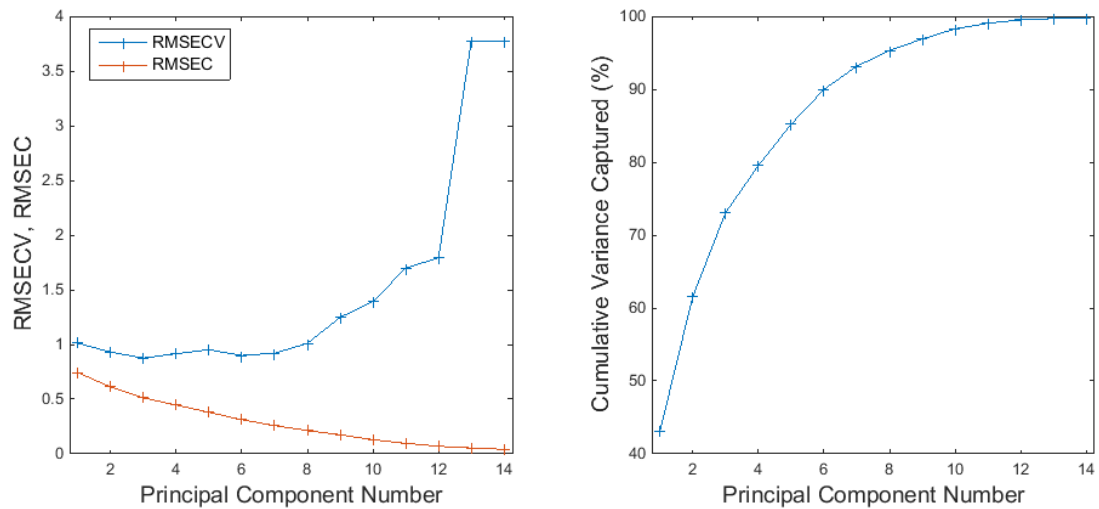
Figur 62: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av tid-aktivitet-kurver for svulster av typen MAS9812 (dag 1 og dag 4). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

PCA av deskriptiv statistikk av de farmakokinetiske parameterne for svulster av typen MAS9812



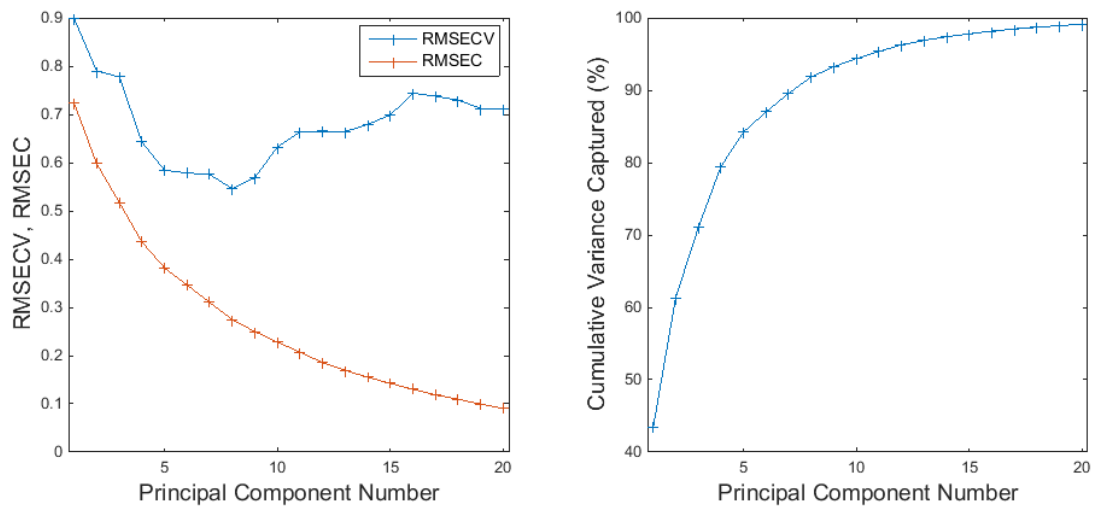
Figur 63: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av deskriptiv statistikk av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen MAS9812 (dag 1 og dag 4). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

PCA av teksturparametere av de farmakokinetiske parameterne for svulster av typen MAS9812



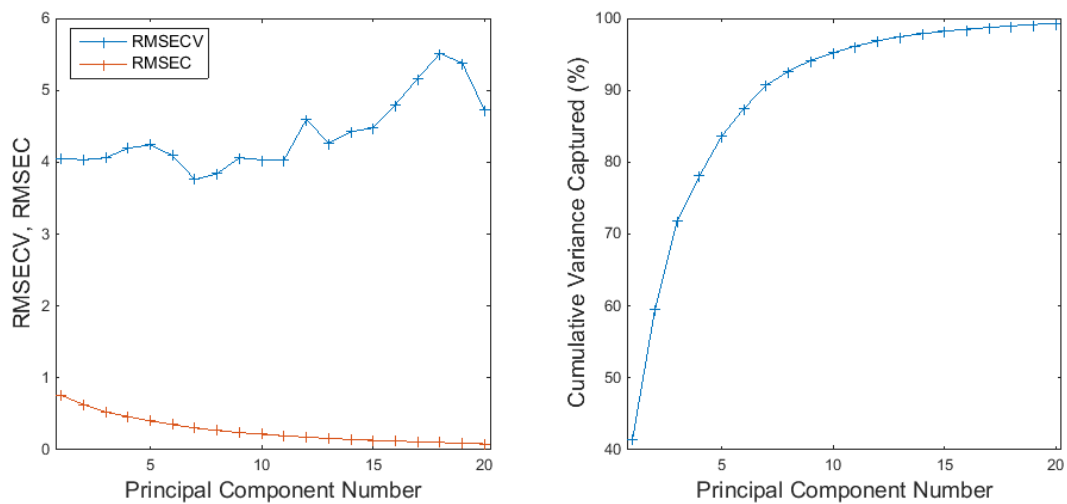
Figur 64: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen MAS9812 (dag 1 og dag 4). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

PCA av deskriptiv statistikk av de farmakokinetiske parameterne for svulster av typen HBCx39



Figur 65: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av deskriptiv statistikk av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen HBCx39 (dag 1 og dag 4). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

PCA av deskriptiv statistikk av de farmakokinetiske parameterne for svulster av typen HBCx34

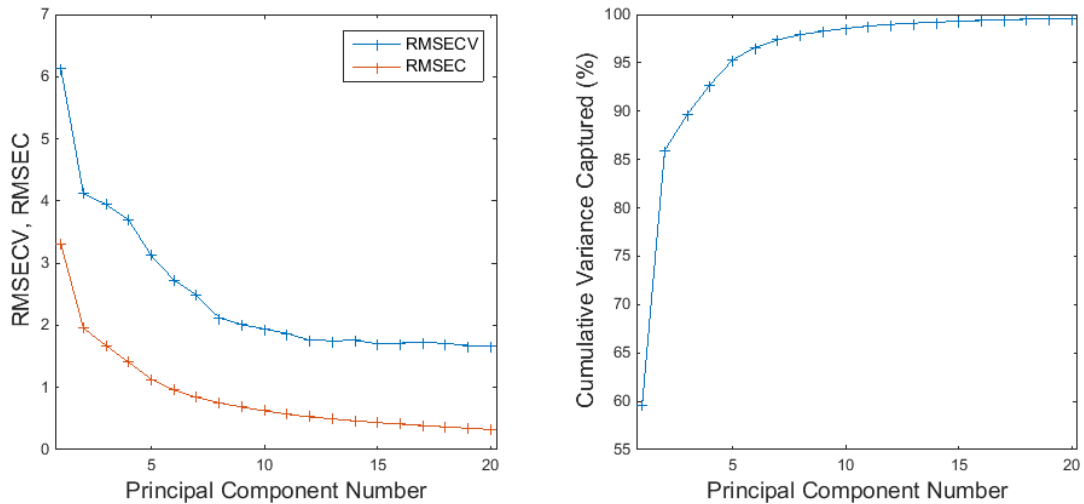


Figur 66: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av deskriptiv statistikk av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen HBCx34 (dag 1 og dag 4). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

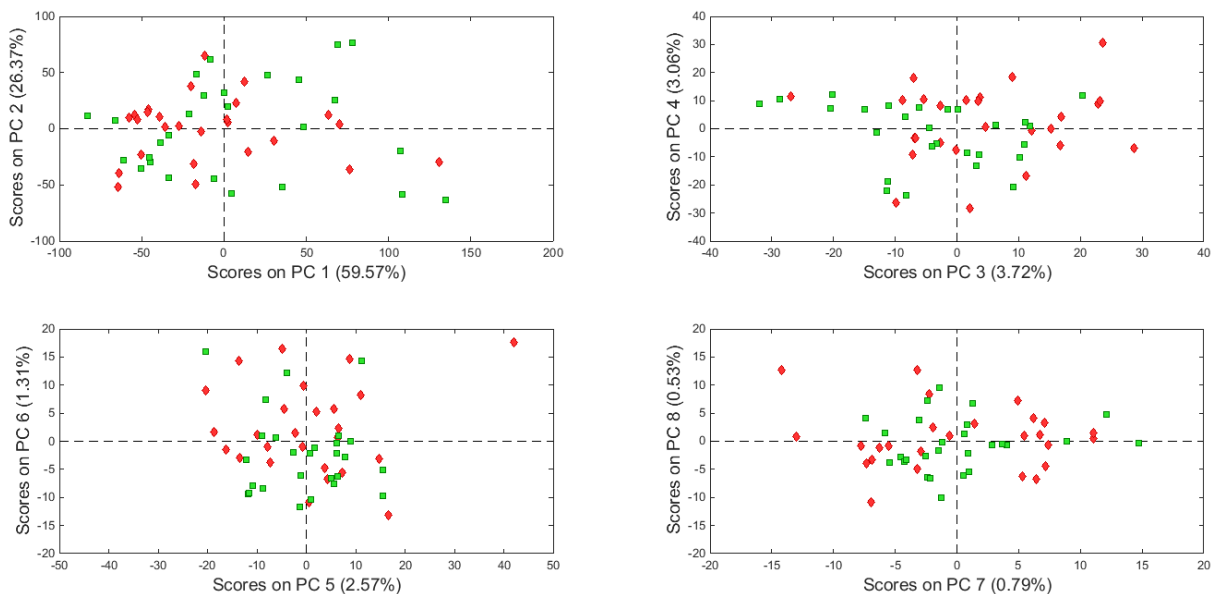
7.4 Flere modeller

7.4.1 Svulster av typene HBCx34 og HBCx39 ved dag 1

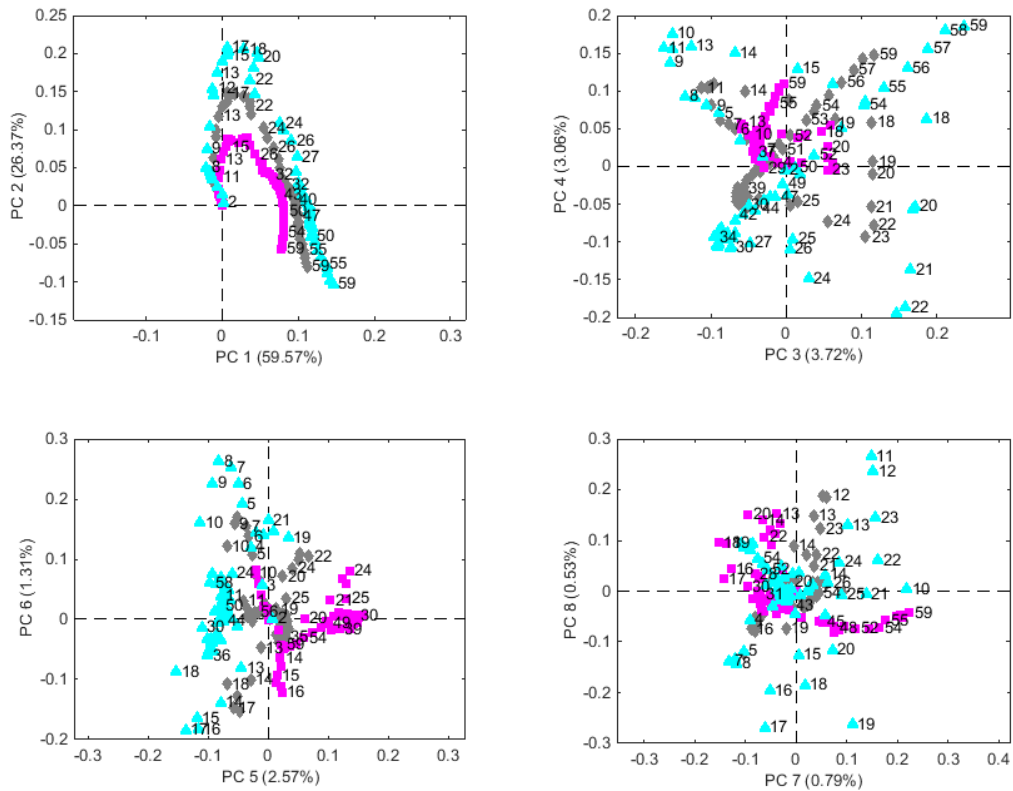
PCA av normaliserte tid-aktivitet-kurver



Figur 67: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av tid-aktivitet-kurver for svulster av typene HBCx34 og HBCx39 (dag 1). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

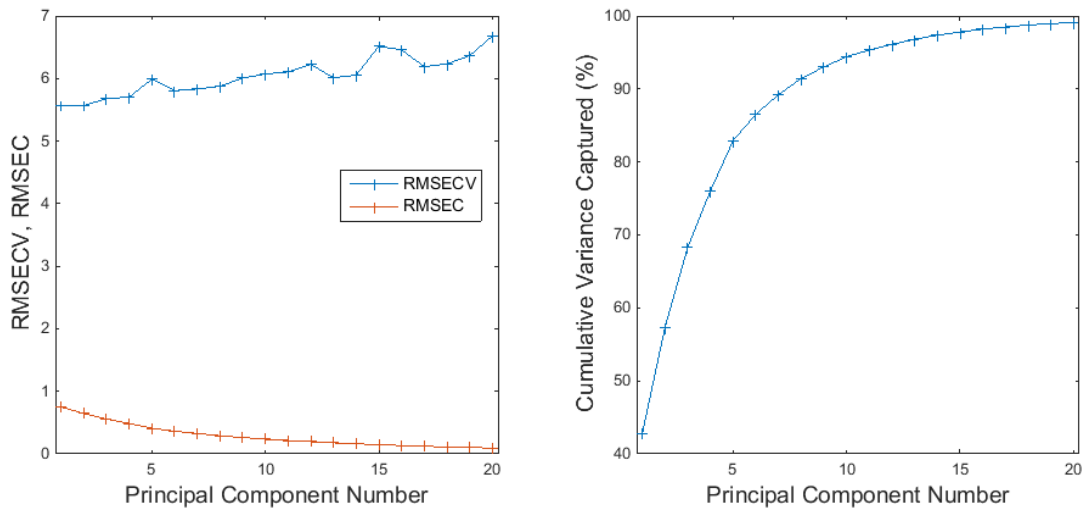


Figur 68: Skårplott for PCA-modell av tid-aktivitet-kurver for svulster av typene HBCx34 og HBCx39 (dag 1). Skårer for PC-1 og PC-2 (oppe til venstre), PC-3 og PC-4 (oppe til høyre), PC-5 og PC-6 (nede til venstre) og PC-7 og PC-8 (nede til høyre). De røde og grønne punktene representerer skårer for svulster av henholdsvis type HBCx34 og HBCx39. Laget i Matlab med PLS-toolbox.

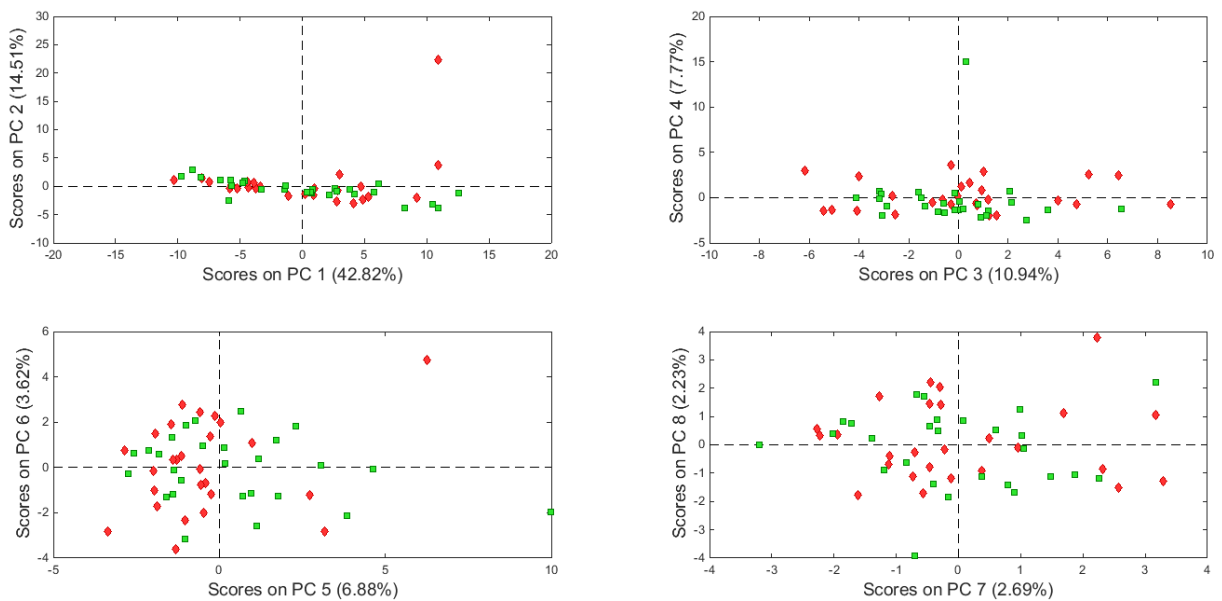


Figur 69: Ladningsplott for PCA-modell av tid-aktivitet-kurver for svulster av typene HBCx34 og HBCx39 (dag 1). PC-1 mot PC-2 (øverst til venstre), PC-3 mot PC-4 (øverst til høyre), PC-5 mot PC-6 (nederst til venstre) og PC-7 og PC-8 (nederst til høyre). Punktene i plottene representerer tidsmålinger av aktivitet av FDG, der 1 tilsvarer første måling og 59 siste måling. De lilla, grå og turkise punktene representerer variabler for henholdsvis nedre kurve (ett standardavvik lavere enn gjennomsnittskurve), gjennomsnittskurve og øvre kurve (ett standardavvik høyere enn gjennomsnittskurve). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

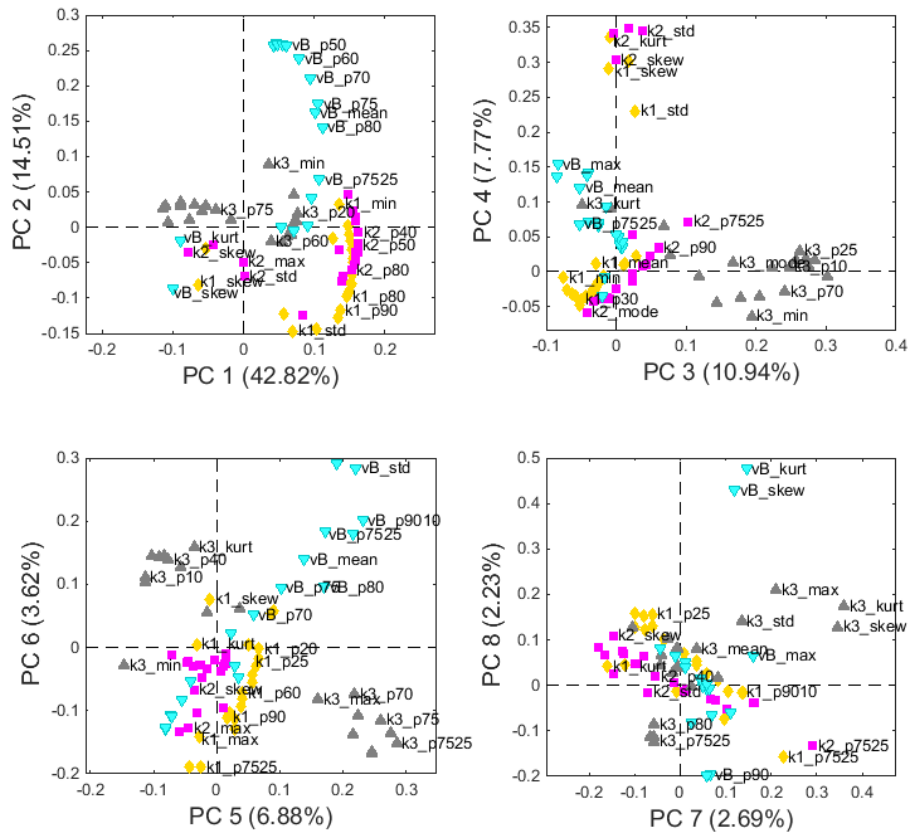
PCA av deskriptiv statistikk av de farmakokinetiske parameterne



Figur 70: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av deskriptiv statistikk av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34 og HBCx39 (dag 1). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

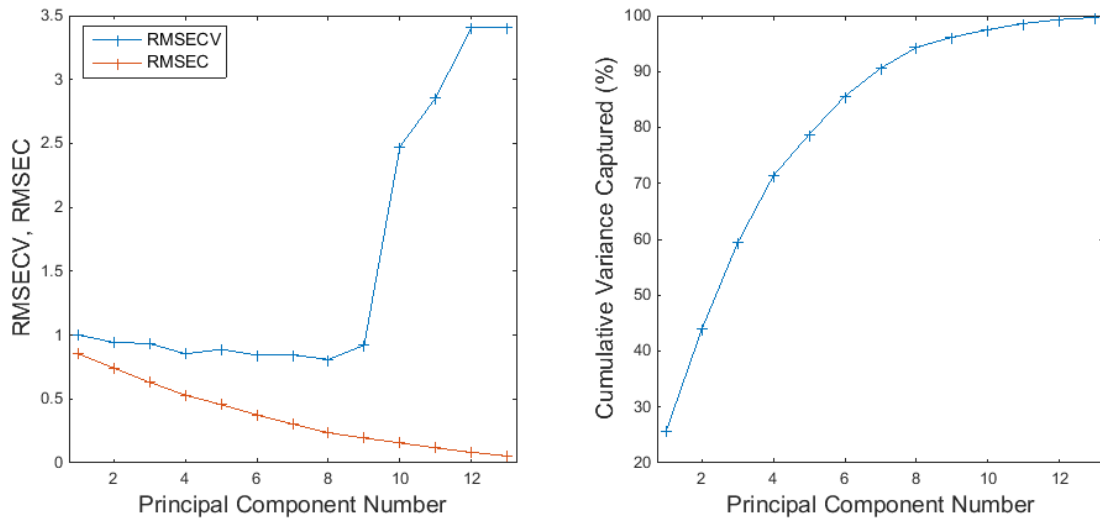


Figur 71: Skårplott for PCA-modell av statistiske parametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34 og HBCx39 (dag 1). Skårer for PC-1 og PC-2 (oppe til venstre), PC-3 og PC-4 (oppe til høyre), PC-5 og PC-6 (nede til venstre) og PC-7 og PC-8 (nede til høyre). De røde og grønne punktene representerer skårer for svulster av henholdsvis type HBCx34 og HBCx39. Dersom observasjoner som avviker fra resten fjernes fra datasettet fører ikke dette til betydelige endringer. Laget i Matlab med PLS-toolbox.

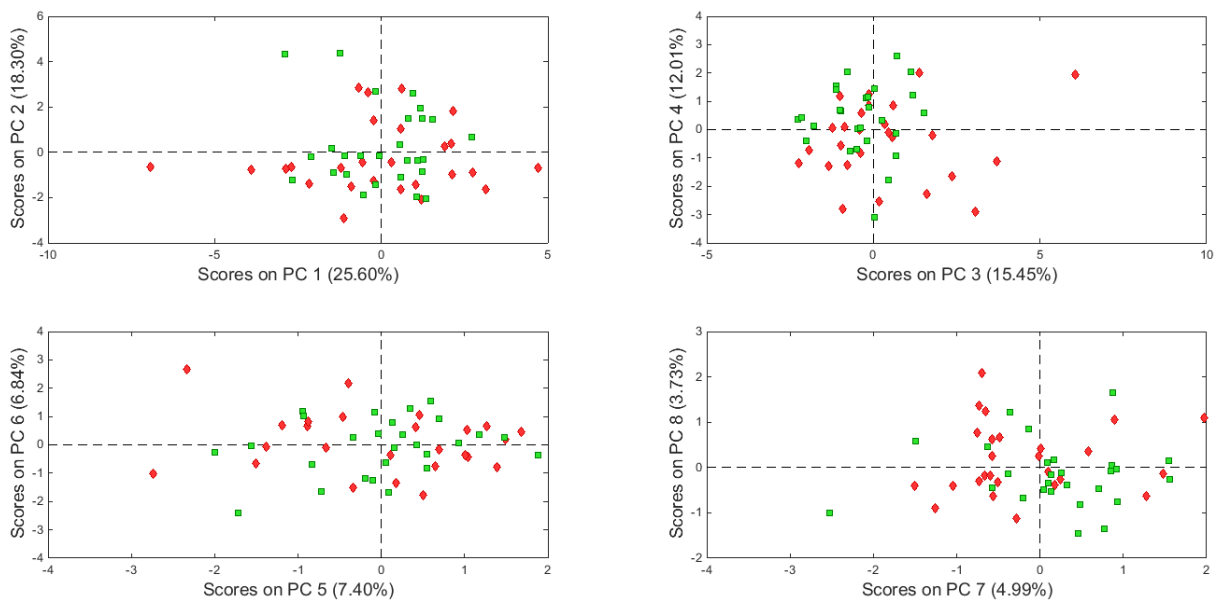


Figur 72: Ladningsplott for PCA-modell av statistiske parametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B , for svulster av typene HBCx34 og HBCx39 (dag 1). PC-1 mot PC-2 (øverst til venstre), PC-3 mot PC-4 (øverst til høyre), PC-5 mot PC-6 (nederst til venstre) og PC-7 og PC-8 (nederst til høyre). De gule, rosa, grå og turkise punktene representerer statistiske parametere av henholdsvis k_1 , k_2 , k_3 og v_B . Laget i Matlab med PLS-toolbox.

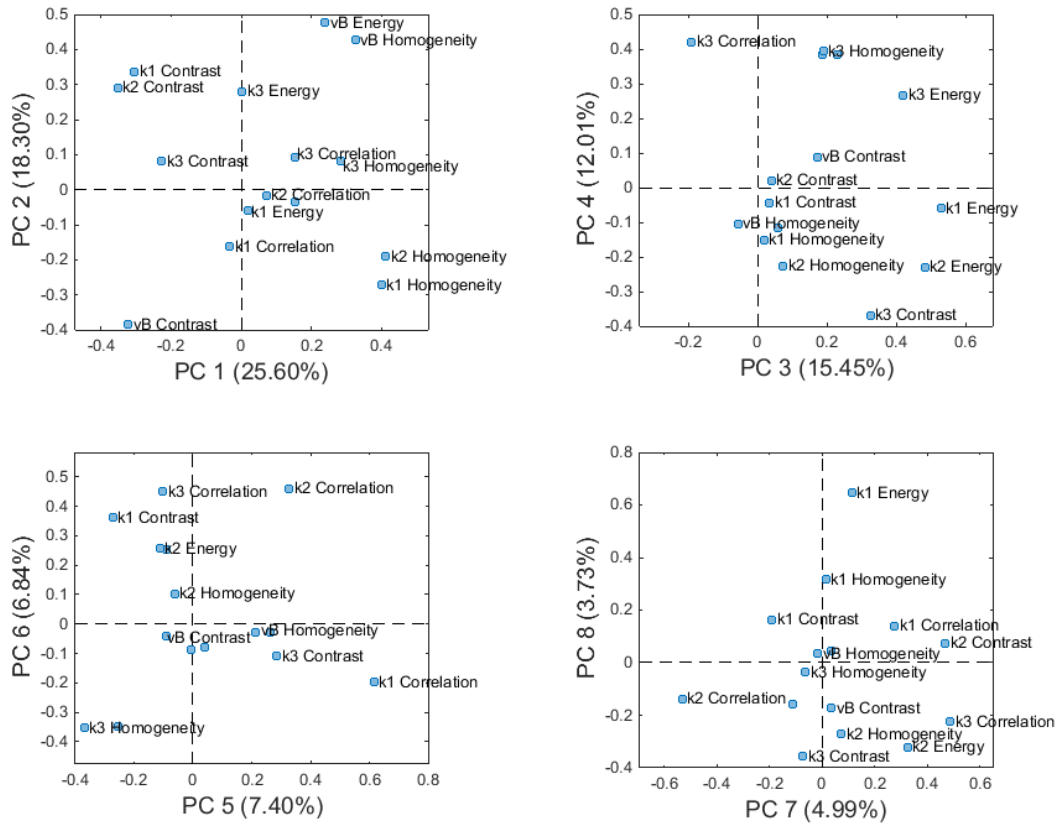
PCA av teksturparametere av de farmakokinetiske parameterne



Figur 73: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34 og HBCx39 (dag 1). Laget i Matlab med PLS-toolbox.



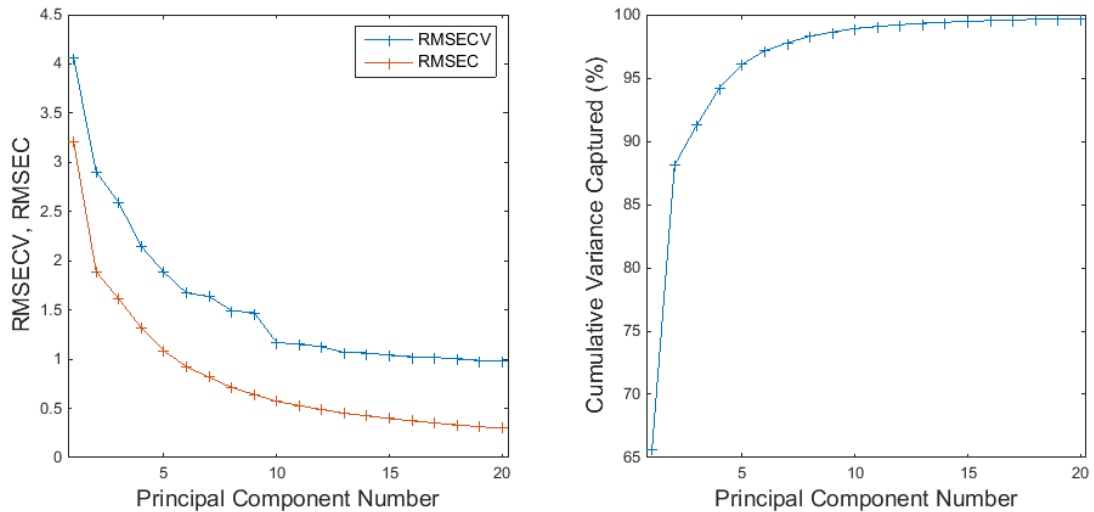
Figur 74: Skårplott for PCA-modell av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34 og HBCx39 (dag 1). Skårer for PC-1 og PC-2 (oppe til venstre), PC-3 og PC-4 (oppe til høyre), PC-5 og PC-6 (nede til venstre) og PC-7 og PC-8 (nede til høyre). De røde og grønne punktene representerer skårer for svulster av henholdsvis type HBCx34 og HBCx39. Laget i Matlab med PLS-toolbox.



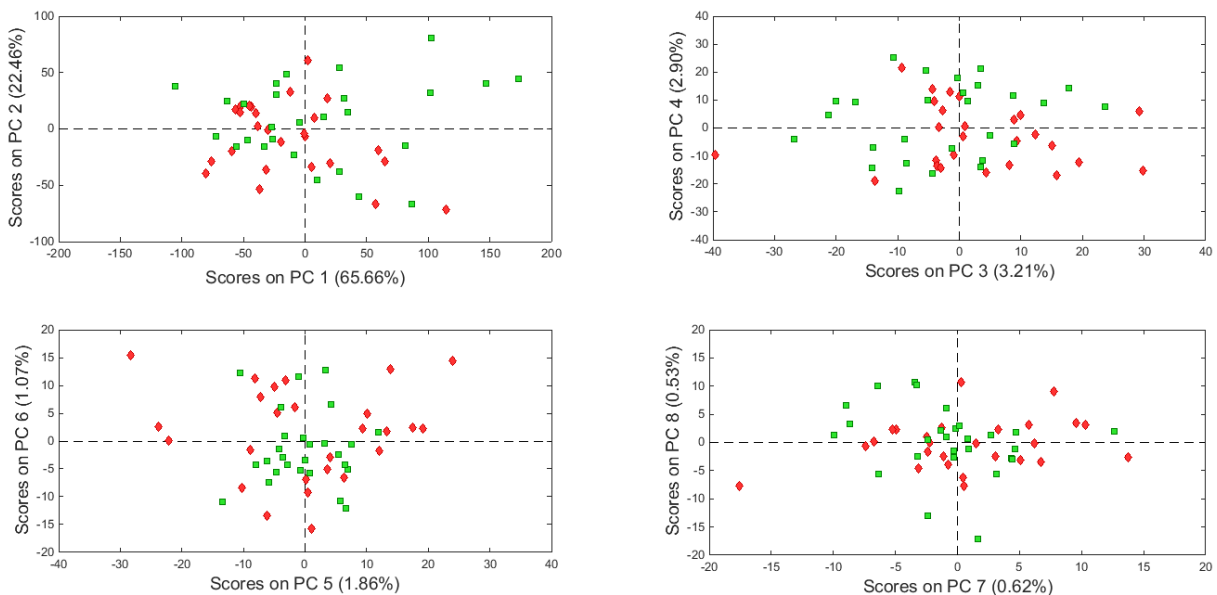
Figur 75: Ladningsplott for PCA-modell av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typene HBCx34 og HBCx39 (dag 1). PC-1 mot PC-2 (øverst til venstre), PC-3 mot PC-4 (øverst til høyre), PC-5 mot PC-6 (nederst til venstre) og PC-7 og PC-8 (nederst til høyre). Punktene i plottene representerer parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 og v_B . Laget i Matlab med PLS_toolbox.

7.4.2 Sammenlikning av svulster ved dag 1 og dag 4

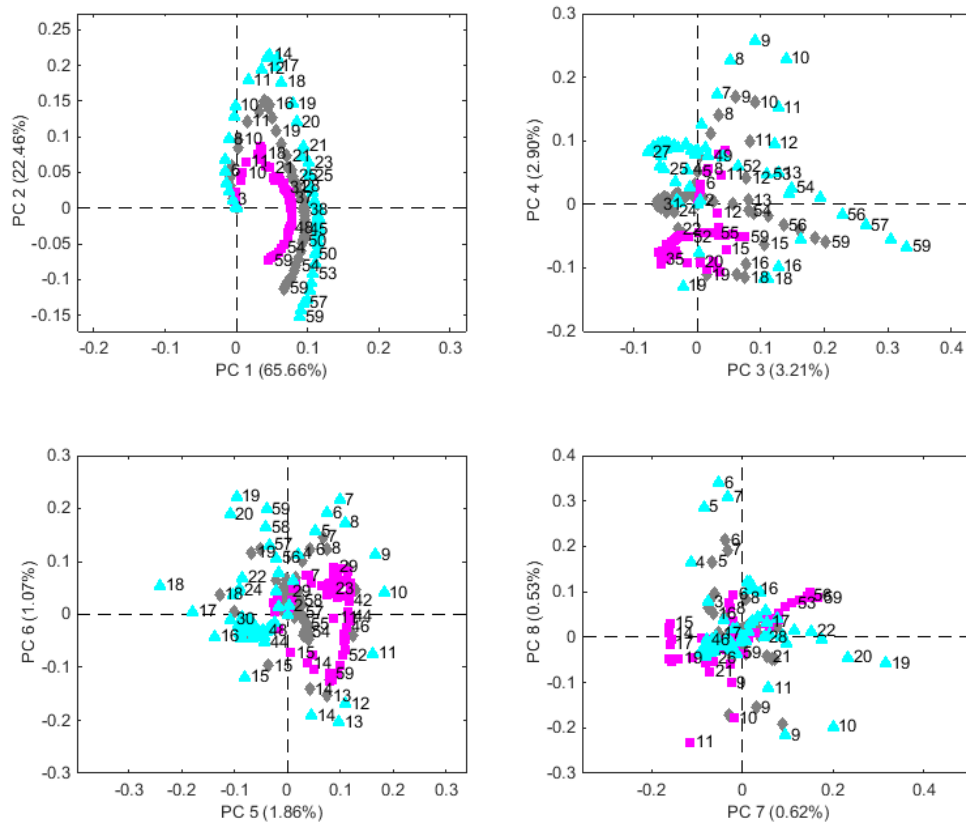
PCA av normaliserte tid-aktivitet-kurver for svulster av typen HBCx34



Figur 76: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av tid-aktivitet-kurver for svulster av typen HBCx34 (dag 1 og dag 4). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

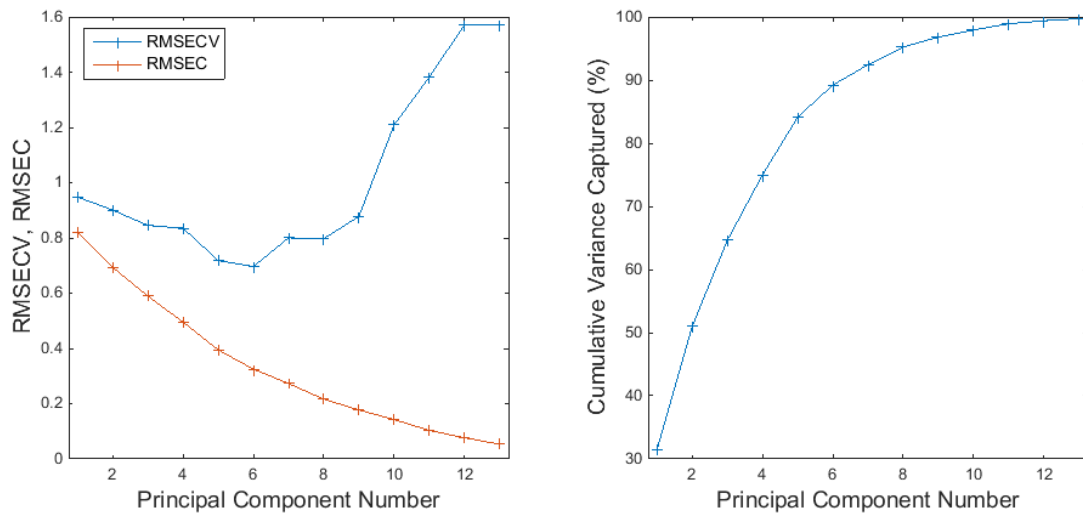


Figur 77: Skårplott for PCA-modell av tid-aktivitet-kurver for svulster av typen HBCx34. Skårer for PC-1 og PC-2 (oppe til venstre), PC-3 og PC-4 (oppe til høyre), PC-5 og PC-6 (nede til venstre) og PC-7 og PC-8 (nede til høyre). De røde og grønne punktene representerer henholdsvis skårer for svulstene ved dag 1 og dag 4. Laget i Matlab med PLS-toolbox.

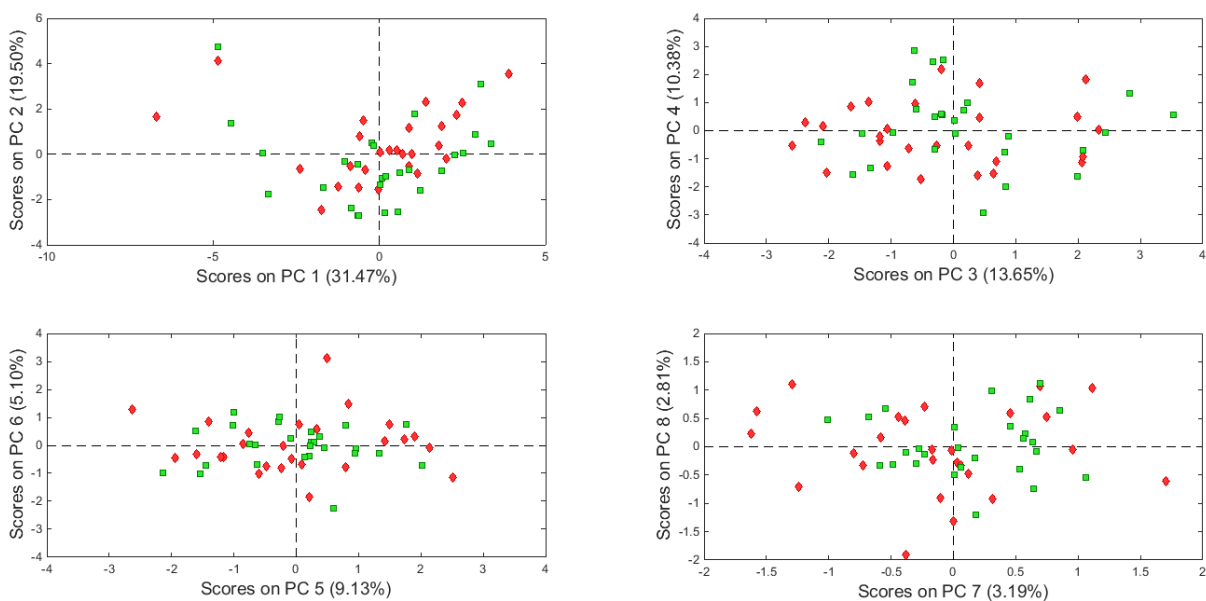


Figur 78: Ladningsplott for PCA-modell av tid-aktivitet-kurver for svulster av typen HBCx34 (dag 1 og dag 4). PC-1 og PC-2 (oppe til venstre), PC-3 og PC-4 (oppe til høyre), PC-5 og PC-6 (nede til venstre) og PC-7 og PC-8 (nede til høyre). Punktene i plottet representerer tidsmålinger av aktivitet av FDG, der 1 tilsvarer første måling og 59 siste måling. De lilla, grå og turkise punktene representerer variabler for henholdsvis nedre kurve (ett standardavvik lavere enn gjennomsnittskurve), gjennomsnittskurve og øvre kurve (ett standardavvik høyere enn gjennomsnittskurve). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

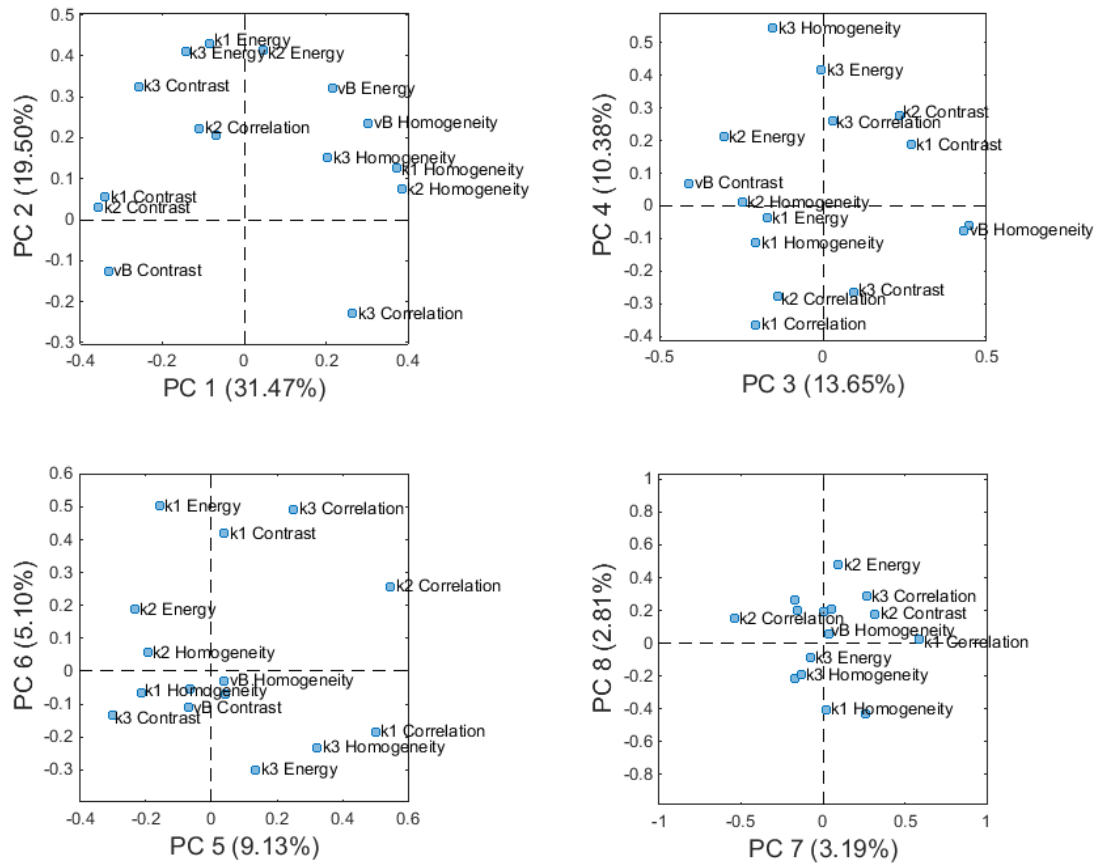
PCA av teksturparametere av de farmakokinetiske parameterne for svulster av typen HBCx34



Figur 79: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen HBCx34 (dag 1 og dag 4). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

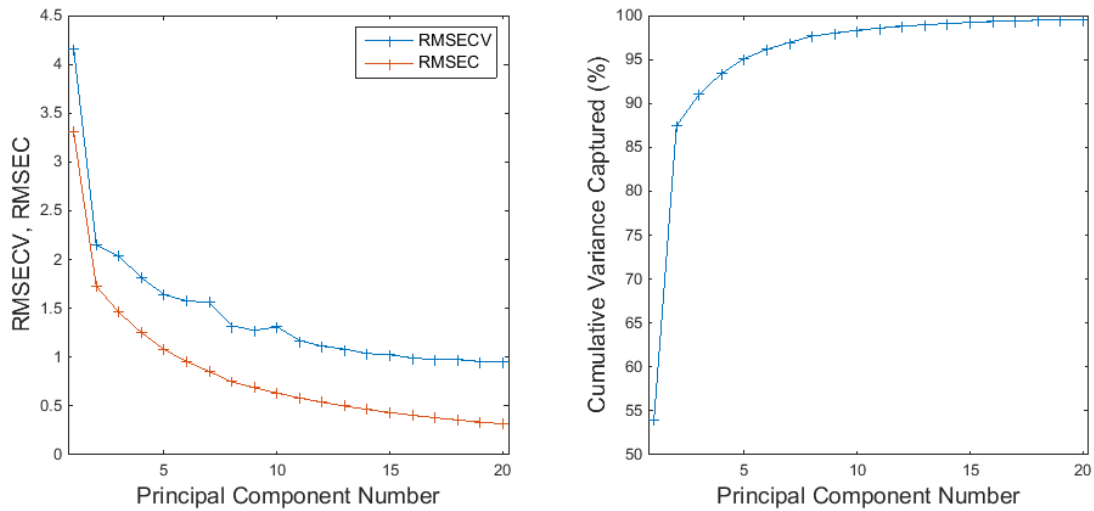


Figur 80: Skårplott for PCA-modell av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen HBCx34. Skårer for PC-1 og PC-2 (oppe til venstre), PC-3 og PC-4 (oppe til høyre), PC-5 og PC-6 (nede til venstre) og PC-7 og PC-8 (nede til høyre). De røde og grønne punktene representerer henholdsvis skårer for svulstene ved dag 1 og dag 4. Laget i Matlab med PLS-toolbox.

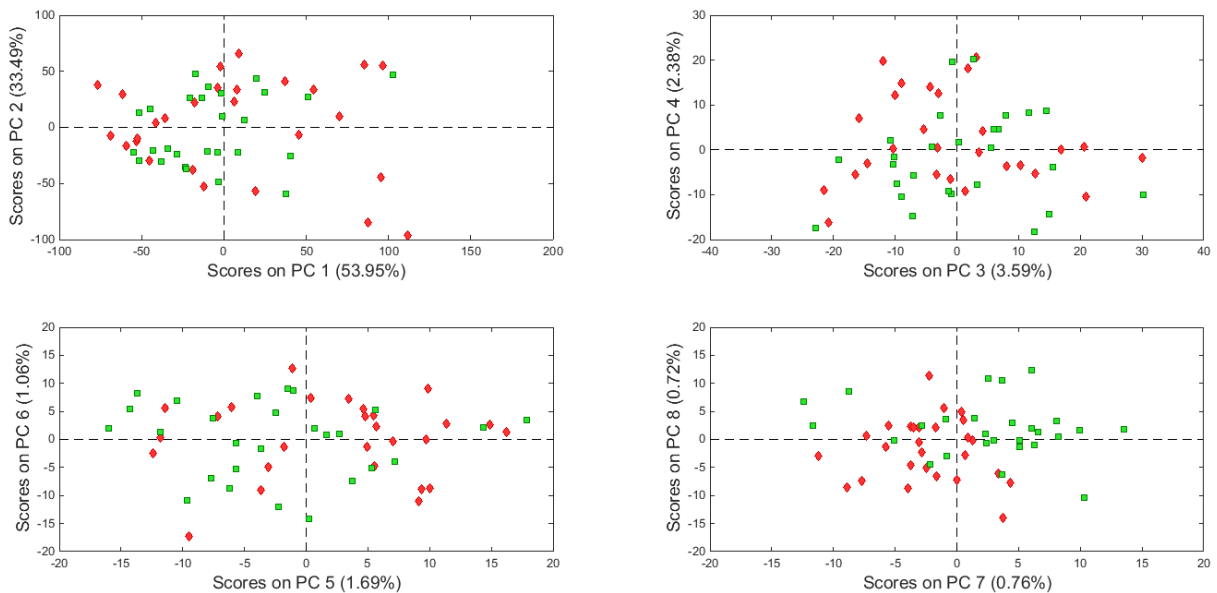


Figur 81: Ladningsplott for PCA-modell av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen HBCx34 (dag 1 og dag 4). PC-1 mot PC-2 (øverst til venstre), PC-3 mot PC-4 (øverst til høyre), PC-5 mot PC-6 (nederst til venstre) og PC-7 og PC-8 (nederst til høyre). Punktene i plottene representerer parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 og v_B . Laget i Matlab med PLS_toolbox.

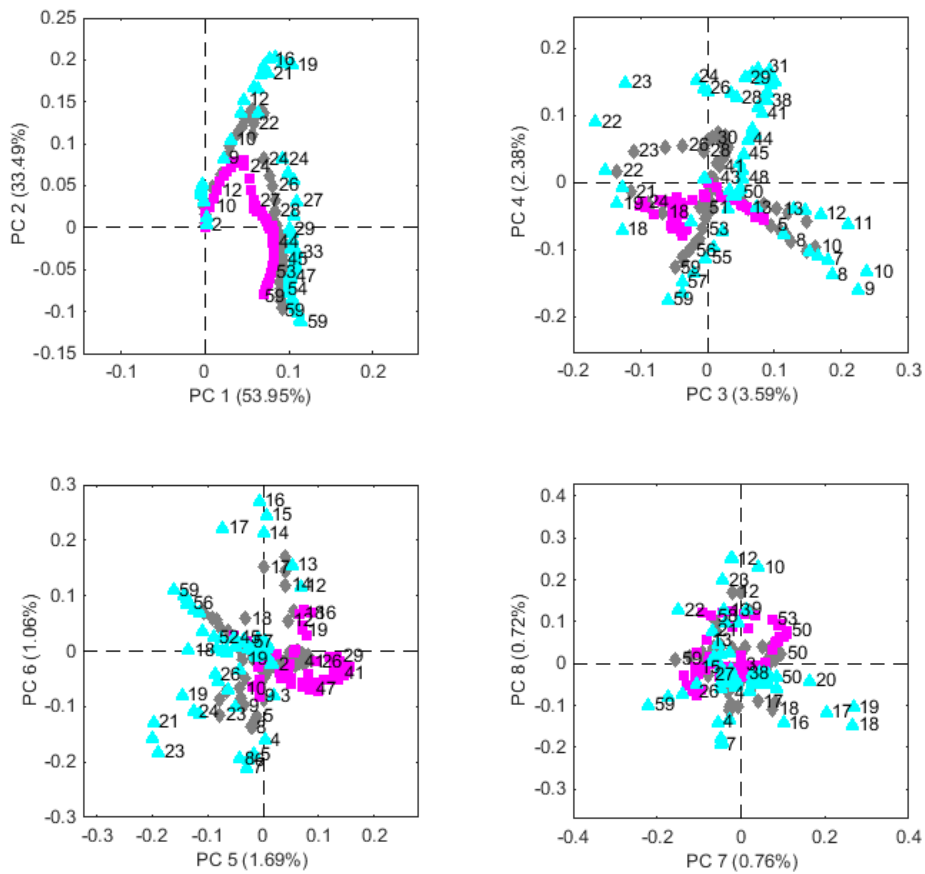
PCA av normaliserte tid-aktivitet-kurver for svulster av typen HBCx39



Figur 82: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modellen er laget på grunnlag av tid-aktivitet-kurver for svulster av typen HBCx39 (dag 1 og dag 4). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

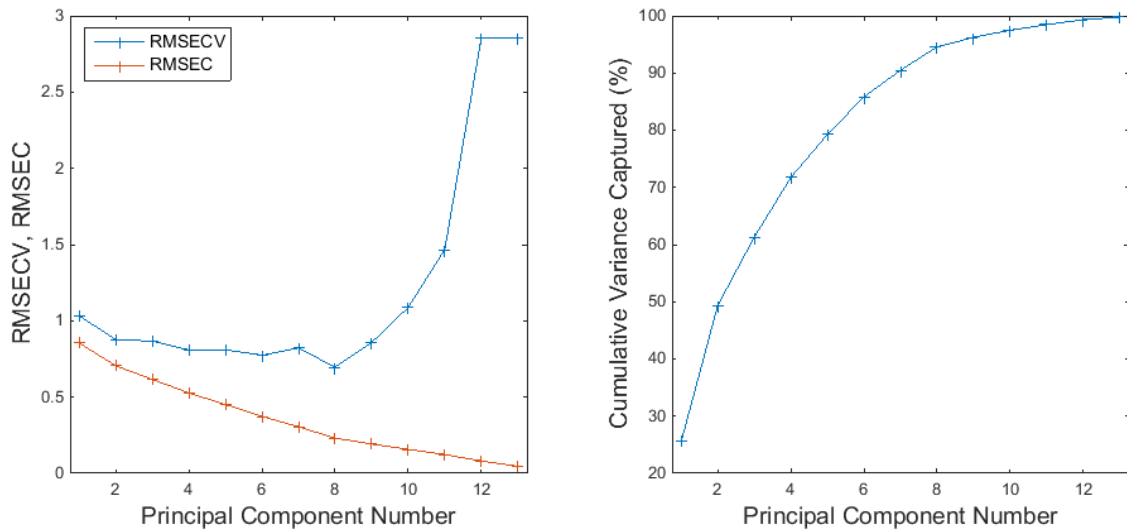


Figur 83: Skårplott for PCA-modell av tid-aktivitet-kurver for svulster av typen HBCx39. Skårer for PC-1 og PC-2 (oppe til venstre), PC-3 og PC-4 (oppe til høyre), PC-5 og PC-6 (nede til venstre) og PC-7 og PC-8 (nede til høyre). De røde og grønne punktene representerer henholdsvis skårer for svulstene ved dag 1 og dag 4. Laget i Matlab med PLS-toolbox.

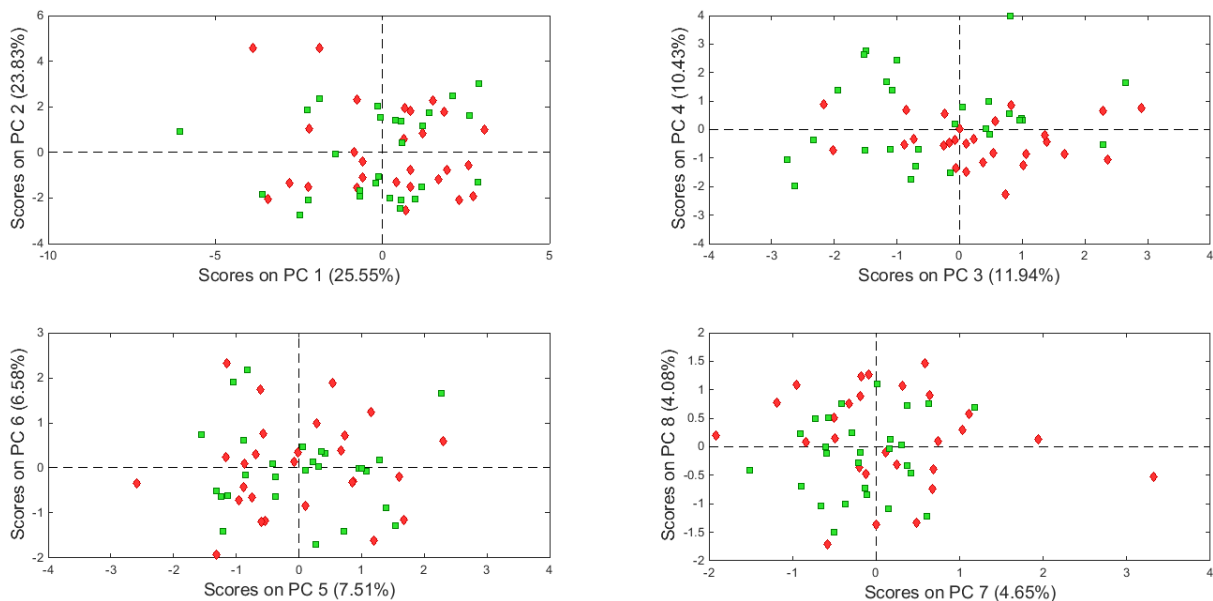


Figur 84: Ladningsplott for PCA-modell av tid-aktivitet-kurver for svulster av typen HBCx39 (dag 1 og dag 4). PC-1 og PC-2 (oppe til venstre), PC-3 og PC-4 (oppe til høyre), PC-5 og PC-6 (nede til venstre) og PC-7 og PC-8 (nede til høyre). Punktene i plottet representerer tidsmålinger av aktivitet av FDG, der 1 tilsvarer første måling og 59 siste måling. De lilla, grå og turkise punktene representerer variabler for henholdsvis nedre kurve (ett standardavvik lavere enn gjennomsnittskurve), gjennomsnittskurve og øvre kurve (ett standardavvik høyere enn gjennomsnittskurve). Laget i Matlab med PLS-toolbox.

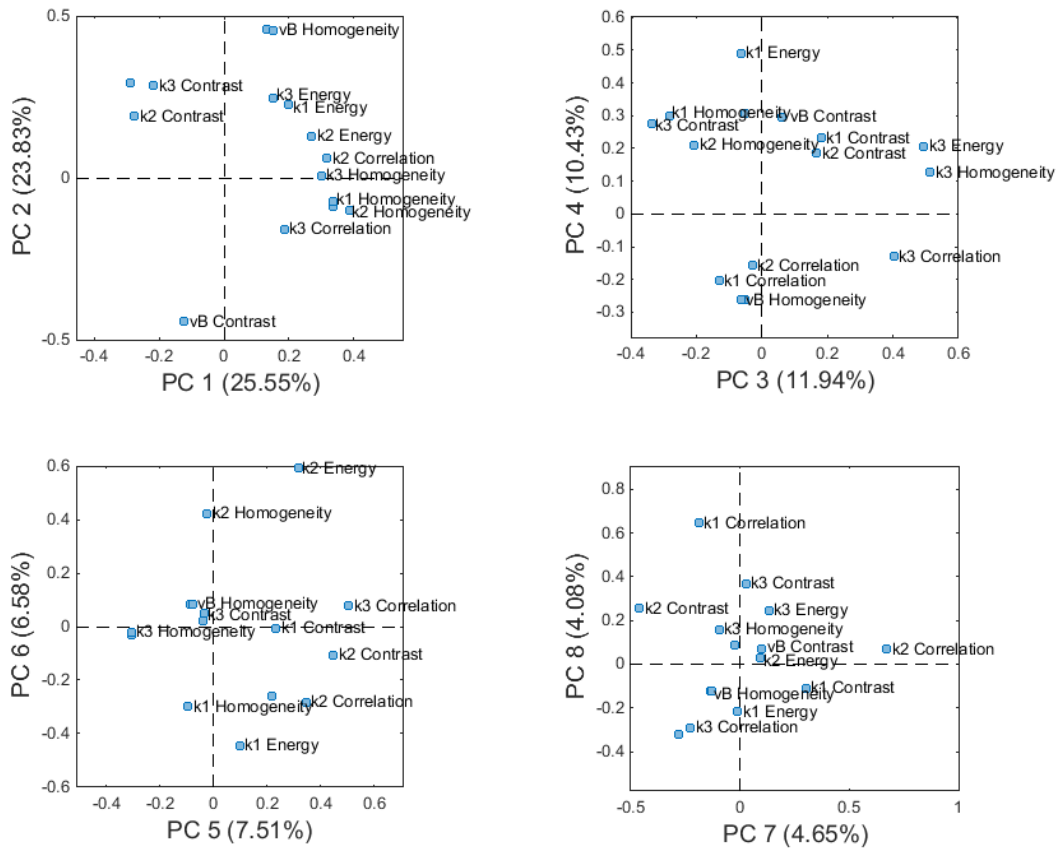
PCA av teksturparametere av de farmakokinetiske parameterne for svulster av typen HBCx39



Figur 85: Til venstre: «Root-mean-square error» (RMSE) for kalibrering (RMSEC, rød kurve) og kryssvalidering (RMSECV, blå kurve) av PCA-modell plottet mot antall prinsipalkomponenter. Til høyre: samlet forklart varians plottet mot antall prinsipalkomponenter. PCA-modell av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen HBCx39 (dag 1 og dag 4). Laget i Matlab med PLS-toolbox.



Figur 86: Skårplott for PCA-modell av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen HBCx39. Skårer for PC-1 og PC-2 (oppe til venstre), PC-3 og PC-4 (oppe til høyre), PC-5 og PC-6 (nede til venstre) og PC-7 og PC-8 (nede til høyre). De røde og grønne punktene representerer henholdsvis skårer for svulstene ved dag 1 og dag 4. Laget i Matlab med PLS-toolbox.



Figur 87: Ladningsplott for PCA-modell av teksturparametere av k_1 , k_2 , k_3 og v_B for svulster av typen HBCx39 (dag 1 og dag 4). PC-1 mot PC-2 (øverst til venstre), PC-3 mot PC-4 (øverst til høyre), PC-5 mot PC-6 (nederst til venstre) og PC-7 og PC-8 (nederst til høyre). Punktene i ladningsplottet representerer parametere for tekstur av k_1 , k_2 , k_3 og v_B . Laget i Matlab med PLS_toolbox.



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Postboks 5003
NO-1432 Ås
67 23 00 00
www.nmbu.no