



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«Εφαρμογή Ραδιομικής Ανάλυσης στην Μαγνητική Τομογραφία του Καρκίνου
του Προστάτη»**

**«Application of Radiomic Analysis in Magnetic Resonance Imaging of Prostate
Cancer »**

υπό

ΔΕΔΙΚΟΥΣΗ ΧΡΗΣΤΟ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Φυσικές Αρχές Βιοϊατρικής Απεικόνισης και Ακτινοπροστασία»

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή
Τσούγκος Ιωάννης, Καθηγητής ΤΙ, ΠΘ
Βάσιου Κατερίνα, Καθηγήτρια ΤΙ, ΠΘ
Βλυχού Μαριάννα, Καθηγήτρια ΤΙ, ΠΘ

Λάρισα, 2025

Περιεχόμενα

Λίστα συντομογραφιών	4
Ευχαριστίες	5
Περίληψη	6
Abstract.....	7
Εισαγωγή	8
Κεφάλαιο 1: Καρκίνος του προστάτη	9
1.1 Ανατομία του προστάτη	11
1.1.1 Λειτουργία του προστάτη	12
1.2 Καρκίνος του προστάτη(Prostate Cancer-PCa)	13
1.2.1 Αιτίες.....	14
1.3 Διάγνωση του καρκίνου του προστάτη	14
1.3.1 Διορθική δακτυλική εξέταση (Digital Rectal Exam-DRE)	15
1.3.2 Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (Prostatic Serum Antigen-PSA)	15
1.3.3 Διορθικό υπερηχογράφημα του προστάτη (Trans Rectal Ultrasound-TRUS).....	16
1.3.4 Βιοψία του προστάτη	16
Κεφάλαιο 2: Μαγνητική τομογραφία του προστάτη	18
2.1 Απεικονιστικό πρωτόκολλο (Πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία- multiparametric Magnetic Resonance Imaging του προστάτη)	20
2.2 Διπαραμετρική μαγνητική τομογραφία του προστάτη (biparametric Magnetic Resonance Imaging-bpMRI)	23
2.3 PI-RADS	26
Κεφάλαιο 3: Ανάλυση εικόνας-Ραδιομική Ανάλυση (Radiomics).....	28
3.1 Απόκτηση της εικόνας (Image Acquisition)	29
3.2 Οριοθέτηση πηγή ενδιαφέροντος και Τμηματοποίηση (Region of Interest Delineation- Segmentation)	30
3.3 Εξαγωγή χαρακτηριστικών (Feature extraction).....	30
3.3.1 Μορφολογικά χαρακτηριστικά (Size and shape-based features)	32
3.3.2 Στατιστικά χαρακτηριστικά (Statistical-based features).....	32
3.3.3 Χαρακτηριστικά υφής (Texture features)	33
3.3.4 Φίλτραρισμένα χαρακτηριστικά (Transform-based features)	33
3.4 Μείωση διαστασιμότητας και Επιλογή χαρακτηριστικών (Feature Selection).....	35
3.4.1 Μείωση διαστασιμότητας (Dimensionality Reduction)	35
3.4.2 Επιλογή των χαρακτηριστικών (Feature Selection).....	36
3.5 Αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης για ταξινόμηση (classification)-Ανάπτυξη μοντέλου	38
3.6 Αξιολόγηση Μοντέλου-Ταξινόμησης (Measures for Evaluating Classification).....	40

3.6.1 Μετρήσεις που βασίζονται στις προβλεπόμενες κλάσεις (predicted classes)...	40
3.6.2 Μετρήσεις που βασίζονται στις πιθανότητες των κλάσεων	41
Κεφάλαιο 4: Μέθοδοι και υλικά	43
4.1 Δεδομένα μελέτης (Dataset)	43
4.2 Επεξεργασία Εικόνων	44
4.3 Εξαγωγή Χαρακτηριστικών Radiomics	45
4.4 Επιλογή των Χαρακτηριστικών (Feature Selection) και Μείωση Διαστασιμότητας	47
4.5 Ανάπτυξη του μοντέλου ταξινόμησης (Classification)	49
4.6 Αξιολόγηση του μοντέλου / Στατιστική ανάλυση και οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων	49
Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα	51
5.1 Επιδόσεις των μοντέλων	51
5.2 Στατιστική σύγκριση brMRI-mpMRI	52
5.3 Πίνακες CM.....	52
5.4 Κατανομή Επιλεγμένων Χαρακτηριστικών	53
Κεφάλαιο 6 : Συζήτηση και συμπεράσματα αποτελεσμάτων	54
6.1 Συζήτηση	54
6.2 Συμπεράσματα	57
6.3 Μελλοντική έρευνα	57
6.4 Περιορισμοί	58
Βιβλιογραφία	59

Λίστα συντομογραφιών

- **PCa:** Prostate Cancer
- **MRI:** Magnetic Resonance Imaging
- **DRE:** Digital Rectal Examination
- **PSA:** Prostate Specific Antigen
- **TRUS:** Trans Rectal Ultrasound
- **PZ:** Peripheral Zone
- **TZ:** Transitional Zone
- **CZ:** Central Zone
- **CAD:** Computer-Aided Diagnostic
- **csPCa:** clinically significant Prostate Cancer
- **cinsPCa:** clinically insignificant Prostate Cancer
- **mpMRI:** multiparametric Magnetic Resonance Imaging
- **bpMRI:** biparametric Magnetic Resonance Imaging
- **T2w:** T2-Weighted
- **T1w:** T1-Weighted
- **DWI:** Diffusion-Weighted Imaging
- **ADC:** Apparent Diffusion Coefficient
- **DCE:** Dynamic Contrast-Enhancement
- **ROI:** Region of Interest
- **AUC:** Area Under the Curve
- **ROC:** Receiver Operator Characteristic
- **CM:** Confusion Matrix
- **TP:** True Positive
- **TN:** True Negative
- **FN:** False Negative
- **FP:** False Positive
- **CV:** Cross-Validation
- **SVM:** Support Vector Machine
- **RFE:** Recursive Feature Elimination
- **mRMR:** minimum Redundancy-Maximum Relevance
- **PR:** Precision-Recall

Ευχαριστίες

Αποτελεί μεγάλη μου τιμή η ανάθεση της εργασίας αυτής και θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη προς τον επιβλέποντα μου, κο. Τσούγκο Ιωάννη, Καθηγητή του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την πολύτιμη επιστημονική έμπνευση και την εμπιστοσύνη που μου. Οι συμβουλές του υπήρξαν καθοριστικές για την δική μου προσωπική και επιστημονική ανάπτυξη.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα, κο. Δημήτρη Σαμαρά για την άποψη συνεργασία, την πολύτιμη καθοδήγηση και υποστήριξη που μου παρείχε καθ' όλη την διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας. Η προθυμία του να μοιραστεί τις γνώσεις και την εμπειρία του συνέβαλε σημαντικά στην πρόοδο και την ποιότητα της μελέτης.

Ευχαριστώ την κα. Βάσιου Κατερίνα και την κα. Βλυχού Μαριάννα, Καθηγήτριες στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την συμμετοχή τους στην τριμελή εξεταστική επιτροπή της διπλωματικής μου εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω την εκτίμησή μου και να ευχαριστήσω τους Καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος για τις πολύτιμες γνώσεις που μου παρείχαν καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών.

Ευχαριστώ πολύ την κα. Τσιβάκα Δήμητρα, για την πολύτιμη βοήθεια και πληροφορίες που παρείχε σε όλη την ακαδημαϊκή περίοδο.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου και τους φίλους μου, που δεν αμφέβαλαν ποτέ για μένα και για την αμέριστη πίστη και στήριξη που μου παρείχαν σε όλη την διάρκεια της πορείας αυτής.

Περίληψη

Η ραδιομική ανάλυση (radiomics) αποτελεί μία καινοτόμο προσέγγιση στην ιατρική απεικόνιση, επιτρέποντας την εξαγωγή ποσοτικών χαρακτηριστικών από τις ιατρικές εικόνες διαφόρων απεικονιστικών μεθόδων με σκοπό την βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας. Η παρούσα εργασία διερευνά την εφαρμογή της ραδιομικής ανάλυσης στην μαγνητική τομογραφία του προστάτη μέσω σύγκρισης δύο διαφορετικών απεικονιστικών προσεγγίσεων: της πολυπαραμετρικής MRI (multiparametric MRI-mpMRI) και της διπαραμετρικής MRI (biparametric MRI-bpMRI). Η μελέτη βασίστηκε σε δεδομένα από 92 εξεταζόμενους του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε mpMRI του προστάτη με την χρήση τριών διαφορετικών σαρωτών. Για κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκε χειροκίνητη τμηματοποίηση (segmentation) περιοχών ενδιαφέροντος (Regions Of Interest-ROIs) και εξαγωγή ραδιομικών χαρακτηριστικών από τις ακολουθίες T2-βαρύτητας, DWI, ADC και DCE. Τα δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση προγνωστικών μοντέλων που κατηγοριοποιούν την παρουσία κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη (clinical significant Prostate Cancer-csPCa). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το μοντέλο που βασίστηκε στην bpMRI πέτυχε $AUC-PR=0.870\pm0.074$, $AUC-ROC=0.585\pm0.183$, $F1=0.811\pm0.085$, ενώ η mpMRI κατέγραψε $AUC-PR=0.865\pm0.102$, $AUC-ROC=0.570\pm0.265$ και $F1=0.784\pm0.115$. Τα ευρήματα δείχνουν ότι η bpMRI προσφέρει παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια με την mpMRI, παρά την απουσία της ακολουθίας DCE. Αυτό υποδηλώνει ότι η διπαραμετρική προσέγγιση μπορεί να αποτελέσει μία εξίσου αξιόπιστη αλλά οικονομικότερη και ταχύτερη μέθοδο απεικόνισης, αποφεύγοντας παράλληλα τους πιθανούς κινδύνους από την χρήση σκιαγραφικού μέσου. Συνολικά, η εφαρμογή της ραδιομικής ανάλυσης έχει τις βλέψεις να αναδειχθεί ως ένα υποσχόμενο εργαλείο για την ακριβέστερη και πιο αποδοτική διάγνωση του καρκίνου του προστάτη.

Abstract

Radiomics represent an innovative approach in medical imaging, enabling the extraction of quantitative features from medical images data to enhance diagnostic accuracy and prognostic capability. This study investigates the application of radiomic analysis in prostate cancer diagnosis through a comparative evaluation of two imaging protocols: multiparametric MRI (mpMRI) and biparametric MRI (bpMRI). The dataset consisted of 92 patients from the University Hospital of Larissa who underwent mpMRI scans using three different MRI scanners. For each patient, regions of interest (ROIs) were manually segmented by an experienced radiologist and radiomic features were extracted from T2w, DWI, ADC and DCE sequences. These data were used to develop and evaluate predictive models for classifying clinically significant prostate cancer (csPCa). The bpMRI-based model achieved $AUC-PR=0.870\pm0.074$, $AUC-ROC=0.585\pm0.183$ and $F1=0.811\pm0.085$, while the mpMRI-based model yielded $AUC-PR=0.865\pm0.102$, $AUC-ROC=0.570\pm0.265$ and $F1=0.784\pm0.115$. The results indicate that bpMRI provides comparable diagnostic accuracy to mpMRI despite omitting the DCE sequence. This finding suggests that bpMRI could possibly serve as a reliable, faster and more cost-effective imaging alternative while also eliminating potential risks associated with contrast agent administration. Overall, radiomic analysis demonstrates strong potential as a powerful tool for improving the precision and efficiency of prostate cancer diagnosis.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του προστάτη (Prostate Cancer-PCa) είναι ο πιο συχνός καρκίνος στον ανδρικό πληθυσμό και αποτελεί την δεύτερη και τρίτη κύρια αιτία θανάτου που σχετίζεται με τον καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη αντίστοιχα(1). Η ακριβής ανίχνευση και ο εντοπισμός του βασίζεται σε μία σειρά διαγνωστικών μεθόδων όπως η δακτυλική εξέταση του ορθού(Digital Rectal Examination-DRE), η μέτρηση του ειδικού προστατικού αντιγόνου (Prostate Specific Antigen-PSA), το διορθικό υπερηχογράφημα (Transrectal Ultrasound-TRUS) και κυρίως η βιοψία του προστάτη. Η τελευταία σε συνδυασμό με την απόδοση ενός βαθμού Gleason score στα καρκινικά κύτταρα αποτελεί την κρίσιμη και τελική μέθοδο για την διάγνωση και την πρόγνωση του καρκίνου του προστάτη. Ωστόσο, οι παραπάνω μέθοδοι συχνά δεν παρέχουν επαρκείς πληροφορίες για τον σκοπό αυτό (2).

Η μαγνητική τομογραφία(Magnetic Resonance Imaging-MRI) από την πρώτη της κλινική εφαρμογή την δεκαετία του 1980 αποτέλεσε μία επαναστατική μέθοδο στην ιατρική απεικόνιση, επιτρέποντας τη μη επεμβατική και υψηλής ανάλυσης απεικόνιση ιστών και οργάνων του ανθρωπίνου σώματος (3). Στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη, η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (multiparametric Magnetic Resonance Imaging-mpMRI), η οποία συνδυάζει ακολουθίες T2-βαρύτητας, Μοριακής Διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging-DWI), από την οποία εξάγονται χάρτες φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient-ADC maps) και δυναμικής έγχυσης σκιαγραφικού (Dynamic Contrast Enhanced-DCE), έχει καθιερωθεί ως πολύτιμο εργαλείο στην διαγνωστική μέθοδο της νόσου. Η mpMRI παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς, όπως το υψηλότερο κόστος της, τον μεγαλύτερο χρόνο που απαιτείται για την ολοκλήρωση της εξέτασης και την χρήση σκιαγραφικών μέσων που επιβαρύνουν τον εξεταζόμενο. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια αναπτύχθηκε και η διπαραμετρική μαγνητική τομογραφία του προστάτη (biparametric Magnetic Resonance Imaging-bpMRI) η οποία αποτελεί μία πιο απλουστευμένη εκδοχή της μεθόδου mpMRI, χωρίς την χορήγηση σκιαγραφικού μέσου, δηλαδή χωρίς την εφαρμογή της DCE ακολουθίας (2).

Παράλληλα, η ραγδαία ανάπτυξη της τεχνητής νοημοσύνης και των μεθόδων μηχανικής μάθησης έφερε μία νέα διάσταση στην αξιοποίηση των απεικονιστικών δεδομένων. Η ραδιομική ανάλυση της μαγνητικής τομογραφίας(radiomics) επιτρέπει την εξαγωγή ενός μεγάλου πλήθους ποσοτικών χαρακτηριστικών από τις ιατρικές εικόνες, μετατρέποντάς τες έτσι από απλές οπτικές αναπαραστάσεις σε μεγάλα σύνολα δεδομένων υψηλής πληροφορίας που μπορούν να αξιολογηθούν και να αξιοποιηθούν με κύριο σκοπό την ενίσχυση της ακρίβειας της διάγνωσης, την πρόγνωση και την επιλογή κατάλληλης θεραπείας (4).

Σκοπός της εργασίας

Οι πρόσφατες εξελίξεις στην τεχνολογία και η εφαρμογή των απεικονιστικών βιοδεικτών μέσω ραδιομικής ανάλυσης (radiomics) θέτουν νέους δρόμους στην ακριβέστερη και πιο αξιόπιστη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, προσφέροντας την δυνατότητα εξαγωγής ποσοτικών χαρακτηριστικών από τις ιατρικές εικόνες της

Μαγνητικής Τομογραφίας. Η παρούσα εργασία διερευνά την μελέτη και την πραγματοποίηση μιας αναλυτικής σύγκρισης της απόδοσης δύο διαφορετικών προσεγγίσεων: της πολυπαραμετρικής Μαγνητικής Τομογραφίας (mpMRI), που αποτελείται από τις T2, DWI, ADC και DCE ακολουθίες και της διαπαραμετρικής Μαγνητικής τομογραφίας (bpMRI) που αποτελείται από τις ακολουθίες T2, DWI και ADC, στην διάγνωση του καρκίνου του προστάτη μέσω της ραδιομικής ανάλυσης δηλαδή την εξαγωγή ποσοτικών χαρακτηριστικών από τις ιατρικές εικόνες (radiomics). Μέσα από την ανάλυση χαρακτηριστικών, τις τεχνικές εξαγωγής δεδομένων και την αξιολόγηση προγνωστικών μοντέλων, επιδιώκεται η ανάδειξη των πλεονεκτημάτων και αδυναμιών κάθε μεθόδου. Τα αποτελέσματά μας ενδέχεται να προσφέρουν χρήσιμες ενδείξεις για την βελτιστοποίηση των διαγνωστικών πρακτικών, συμβάλλοντας παράλληλα στην μείωση του κόστους και του χρόνου της απεικόνισης, κρατώντας αναλλοίωτη την διαγνωστική ακρίβεια (4).

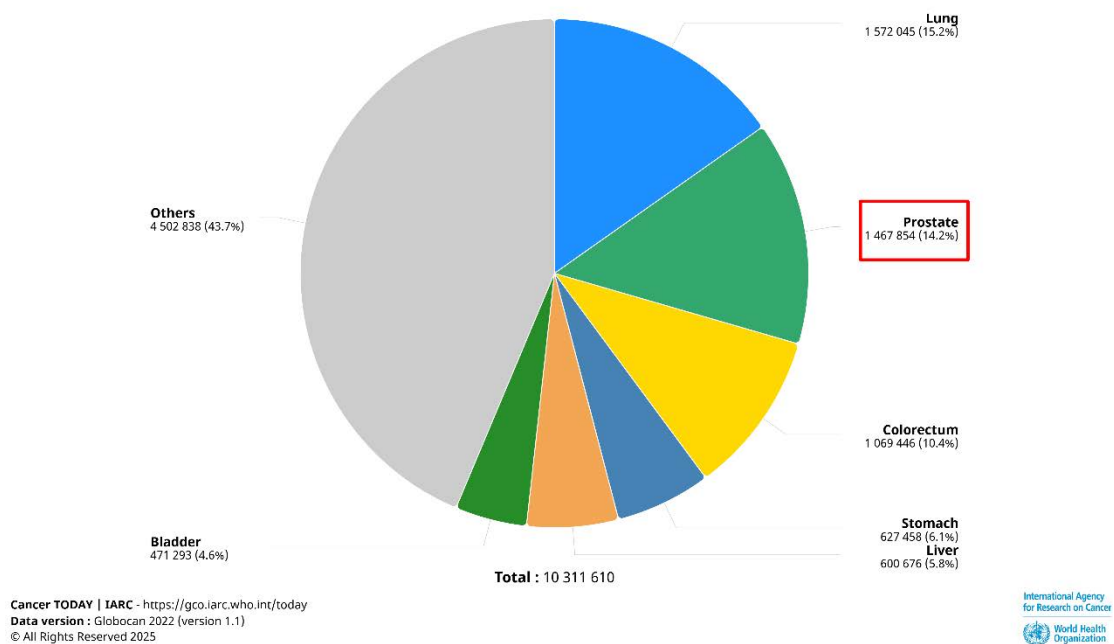
ΜΕΡΟΣ Α – Θεωρητικό υπόβαθρο

Κεφάλαιο 1: Καρκίνος του προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη (Prostate Cancer-PCa) αποτελεί τον πιο συχνό καρκίνο, μετά τον δερματικό καρκίνο, του Δυτικού κόσμου, επηρεάζοντας κυρίως τους άνδρες μέσης ηλικίας μεταξύ των 45 και 60 ετών, και την δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου από κακοήθεια στους άνδρες, μετά τον καρκίνο του πνεύμονα (5).

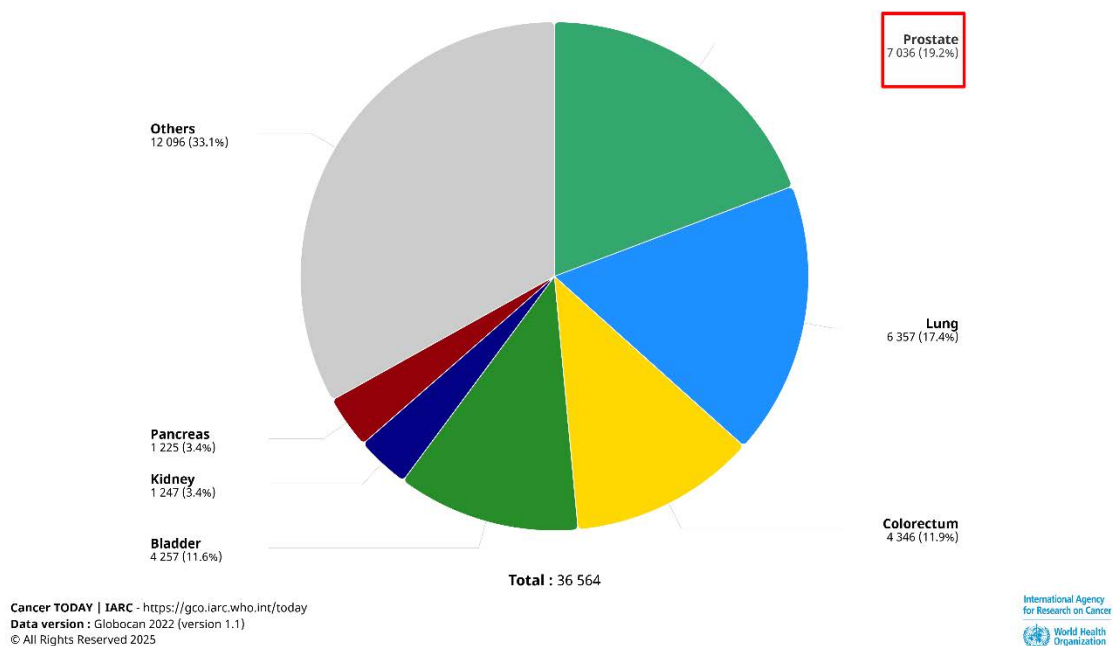
Στατιστικές μελέτες σε όλο τον κόσμο έχουν δείξει ότι ένας στους οχτώ άνδρες θα αναπτύξουν καρκίνο του προστάτη κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Συγκεκριμένα, αποτελέσματα ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί σε άνδρες των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής έδειξαν πως το 2024 περίπου 300.000 Αμερικάνοι διαγνώστηκαν από αυτό το είδος του καρκίνου και περισσότεροι από 35.000 πέθαναν από αυτόν (6), ενώ στην Ευρώπη, έχει την μεγαλύτερη συχνότητα διαγνωσμένου καρκίνου όσον αφορά τους άνδρες και αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου που σχετίζεται με καρκίνο στους άνδρες (7).

Το παρακάτω γράφημα απεικονίζει τους 9 συχνότερους καρκίνους στον ανδρικό πληθυσμό σε παγκόσμια κλίμακα, με τον καρκίνο του προστάτη να φτάνει σε ποσοστό 14,2% .



Εικόνα 1: Συχνότητα καρκίνου του προστάτη στον ανδρικό πληθυσμό παγκοσμίως(8)

Όσον αφορά την Ελλάδα, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το 2022 ο καρκίνος του προστάτη βρίσκεται στην πρώτη θέση σε συχνότητα με 19,2% ξεπερνώντας τον καρκίνο του πνεύμονα (17,4%) ο οποίος πριν λίγα χρόνια κατείχε το μεγαλύτερο ποσοστό. Επομένως, καθίσταται ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα που αντιμετωπίζει ο άνδρας (8).



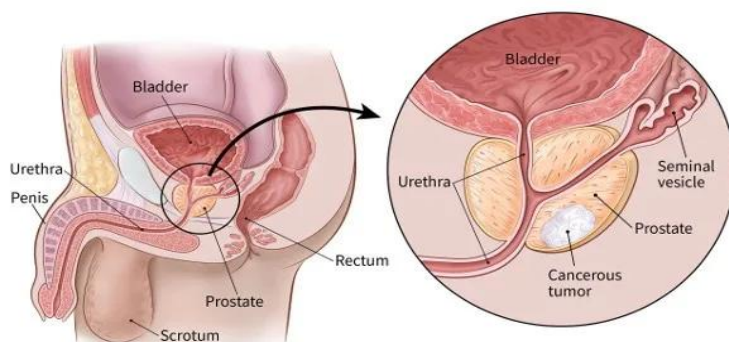
Εικόνα 2: Συχνότητα του καρκίνου του προστάτη στην Ελλάδα(8)

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί έναν από τους συχνότερους καρκίνους στους άνδρες παγκοσμίως και την πέμπτη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες, σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας(8). Η έγκαιρη διάγνωση αποτελεί κρίσιμο στοιχείο στην μείωση της θνησιμότητας και στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών. Η ανίχνευση του καρκίνου στα αρχικά του στάδια, όταν είναι ακόμη εντοπισμένος μόνο στον προστάτη και δεν έχει εμφανίσει μεταστατική διασπορά, επιτρέπει την εφαρμογή πιο αποτελεσματικών και λιγότερο επιθετικών θεραπειών. Επομένως, όχι μόνο αυξάνει την πιθανότητα πλήρους ίασης, αλλά περιορίζει και τις ανεπιθύμητες παρενέργειες από τυχόν θεραπείες, μέσω της καλύτερης ταξινόμησης του κινδύνου της νόσου. Αυτό αποτελεί ένα αρκετά σημαντικό γεγονός για την παρακολούθηση της νόσου αλλά και για ριζικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (9).

1.1 Ανατομία του προστάτη

Ο προστάτης αδένας αποτελεί μέρος του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος, ο οποίος αναπτύσσεται στην εφηβεία και συνεχίζει να αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της ζωής του άνδρα. Κύριος ρόλος του είναι η παραγωγή του σπέρματος, που περιέχει τα σπερματοζωάρια. Η λειτουργία του ρυθμίζεται από μία ανδρική ορμόνη που παράγεται κυρίως στους όρχεις, την τεστοστερόνη (10).

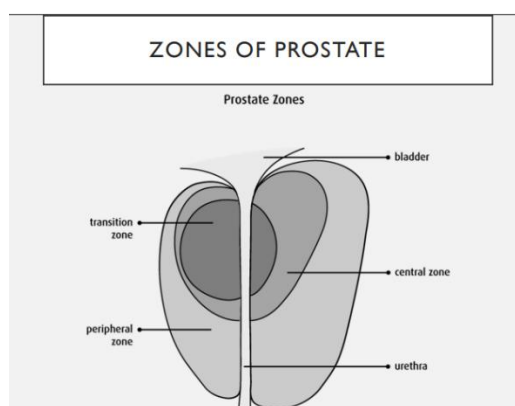
Ο προστάτης είναι ο μεγαλύτερος εξωκρινής αδένας του αναπαραγωγικού συστήματος του άνδρα, ο οποίος μπορεί να εντοπιστεί κάτω από την ουροδόχο κύστη, στην πυελική κοιλότητα του σώματος. Έχει σχήμα ανεστραμμένης πυραμίδας (σχηματικά μοιάζει με κάστανο) και περιβάλλει την προστατική ουρήθρα και τους αγωγούς εκσπερμάτωσης. Οι μέσες διαστάσεις του προστάτη στον ενήλικα άνδρα 4,1 εκατοστά πλάτος, 3,3 εκατοστά ύψος και 2,4 εκατοστά πάχος. (11), (12). Αποτελεί ένα ινομυώδες και αδενικό όργανο. Πιο συγκεκριμένα η μυϊκή μάζα του καταλαμβάνει το 30% του συνόλου της μάζας, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό συμπληρώνεται από αδενικό, επιθηλιακό στοιχείο. Το αδενικό στοιχείο εντοπίζεται στις οπίσθιες και πλευρικές περιοχές, σε αντίθεση με το ινομυώδες που περιορίζεται κατά κύριο λόγο στο πρόσθιο τμήμα του προστάτη. Το πραγματικό μέγεθος του προστάτη μπορεί να διαφέρει από άνδρα σε άνδρα και κυμαίνεται από το μέγεθος ενός καρυδιού έως το μέγεθος ενός μικρού μήλου. Ο αδένας του προστάτη περιβάλλεται από ένα στρώμα συνδετικού ιστού, την προστατική κάψα (13).



Εικόνα 3: Ανατομία του προστάτη (14)

Ο πρώτος που διαίρεσε τον προστάτη σε ανατομικούς λοβούς ήταν ο Lowsley (15). Αλλά, η πιο ευρέως αποδεκτή άποψη για τη μορφολογία και την ανατομική διαίρεση του προστάτη ήταν αυτή που ακολούθησε, του McNeal. Συγκεκριμένα, διατύπωσε ένα τρισδιάστατο μοντέλο του ανθρώπινου προστάτη όπου χωριζόταν σε τέσσερις βασικές ανατομικές προστατικές ζώνες, βάσει βιολογικών και ιστολογικών εννοιών. Αυτές οι περιοχές είναι η περιφερική ζώνη, η κεντρική ζώνη, η μεταβατική ζώνη καθώς και η περιουρηθρική ζώνη και το ινωμυώδες στρώμα (15).

- Η περιφερική ζώνη (peripheral zone-PZ), είναι η περιοχή του προστάτη που βρίσκεται πιο κοντά στον ορθό, η οποία σε έναν υγιή αδένα καταλαμβάνει το 65% του όγκου του προστάτη ενώ στην ζώνη αυτή εμφανίζονται η πλειοψηφία των καρκίνων (ποσοστό γύρω στο 70%). Η συγκεκριμένη περιοχή γίνεται αισθητή από τον ιατρό κατά τη διάρκεια της δακτυλικής εξέτασης.
- Η κεντρική ζώνη (central zone-CZ), καταλαμβάνει το 25% ενός υγιούς προστάτη. Η περιοχή αυτή περιβάλλει τους εκσπερματικούς πόρους, οι οποίοι μεταφέρουν το σπερματικό υγρό προς την ουρήθρα, ενώ μόνο το 1-5% των καρκίνων εμφανίζονται στην κεντρική ζώνη. Σε αυτή την περιοχή οι καρκίνοι δεν μπορούν να γίνουν αισθητοί με δακτυλική εξέταση από τον ιατρό.
- Τη μεταβατική ζώνη (transition zone-TZ), είναι η περιοχή μεταξύ της περιφερικής και κεντρικής ζώνης και περιβάλλει την ουρήθρα. Καταλαμβάνει το 5-10% του όγκου του προστατικού αδένα, ενώ το 25% των καρκίνων παρουσιάζεται στην περιοχή αυτή. Στην ζώνη αυτή εμφανίζονται κυρίως καλοήθεις προστατικές υπερπλασίες.
- Το ινομυώδες στρώμα, το οποίο καλύπτει την πρόσθια επιφάνεια του προστάτη. Το ινομυώδες στρώμα μπορεί να αποτελέσει μέχρι και το 1/3 της προστατικής μάζας. Σε αυτήν την περιοχή η εμφάνιση καρκίνου είναι σπάνια (15)



Εικόνα 4: Ανατομικές ζώνες του προστάτη (16)

1.1.1 Λειτουργία του προστάτη

Ο κύριος ρόλος του προστάτη έχει σχέση με τη γονιμότητα. Ο προστάτης εκκρίνει ένα λευκό μίγμα το οποίο μαζί με αυτό των σπερματοδόχων κύστεων αποτελούν το

μεγαλύτερο μέρος του σπερματικού υγρού μέσα στο οποίο θα αναμειχθούν τα σπερματοζωάρια που παράγονται στους όρχεις (17).

Αυτό το γαλακτώδες μίγμα αποτελείται κυρίως από σάκχαρα (φρουκτόζη και λακτόζη), ένζυμα και αλκαλικά στοιχεία. Το υγρό αυτό τρέφει και προστατεύει το σπέρμα. Επίσης, ο προστάτης περιέχει τον αγωγό εκσπερμάτωσης που απελευθερώνει το σπέρμα, ο οποίος ανοίγει για να επιτρέψει το σπέρμα να περάσει από μέσα του και στη συνέχεια εντός της ουρήθρας και τελικά έξω από το σώμα. Κατά την σεξουαλική διέγερση παράγονται μεγαλύτερες ποσότητες αυτού του υγρού (13).

Ο προστάτης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην φυσιολογική λειτουργία της ούρησης, καθώς περιβάλλει ένα τμήμα της ουρήθρας, γνωστό ως προστατική μοίρα. Εκκρίματα που παράγονται συνεχώς από τον προστάτη αποβάλλονται κατά την ούρηση μέσω της ουρήθρας. Το προστατικό αυτό έκκριμα ρυθμίζεται κυρίως από την δράση ανδρογόνων ορμονών και από νευρικά ερεθίσματα. Οι ορμόνες αυτές μπορεί να είναι : η τεστοστερόνη, ανδρογόνα, προλακτίνη κ.α (18).

1.2 Καρκίνος του προστάτη(Prostate Cancer-PCa)

Ο καρκίνος αποτελεί μία από τις βασικές αιτίες θνησιμότητας ή νοσηρότητας παγκοσμίως. Καρκίνος είναι ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των κυττάρων. Η φυσιολογική διαδικασία που συμβαίνει με τα κύτταρά μας στο σώμα μας είναι ότι διαιρούνται, πολλαπλασιάζονται και στη συνέχεια πεθαίνουν με έναν ελεγχόμενο τρόπο. Αυτή η διαδικασία διαφέρει στα καρκινικά κύτταρα τα οποία διαιρούνται ανεξέλεγκτα (19).

Γενικά, ο καρκίνος θεωρείται μια γενετική ασθένεια, την οποία την προκαλεί μία γονιδιακή μετάλλαξη. Αυτή η μετάλλαξη μπορεί να οφείλεται σε περιβαλλοντικούς καρκινογόνους παράγοντες, οι οποίοι στη συνέχεια ενεργοποιούν ορισμένους μεταβολίτες. Εάν αυτοί οι μεταβολίτες που έχουν προσβληθεί δεν επιδιορθωθούν πριν από την αναπαραγωγή των κυττάρων, τότε αυτή η μετάλλαξη πραγματοποιείται και μεταφέρεται και στα επόμενα κύτταρα (20).

Η ανάπτυξη μιας μάζας καρκινικών κυττάρων ονομάζεται όγκος. Οι όγκοι χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, στους καλοήθεις και στους κακοήθεις.

Καλοήθης υπερπλασία προστάτη ονομάζεται ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών και επιθηλιακών κυττάρων που βρίσκονται στην μεταβατική ζώνη του προστάτη. Αυτό το γεγονός έχει ως αποτέλεσμα την διόγκωση του προστάτη αδένος και, κατά συνέπεια, την απόφραξη της εξόδου της ουροδόχου κύστεως. Είναι η πιο συχνή μορφή για τον ανδρικό πληθυσμό με συχνότητα 70% των ανδρών να εμφανίζουν υπερπλασία σε ηλικία άνω των 70 ετών (21).

Ο καρκίνος του προστάτη, είναι ένα κακοήθες νεόπλασμα που συναντάται σε άνδρες ηλικίας άνω των 45 ετών, με μέσο όρο εμφάνισης τα 68 έτη. Στις ανεπτυγμένες χώρες του δυτικού κόσμου είναι η πρώτη σε συχνότητα κακοήθεια στους άνδρες και η δεύτερη αιτία θανάτου μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να οδηγήσουν σε μεταστάσεις στα γύρω όργανα (ορθός, κύστη) (22). Επιπλέον, μπορούν να διηθήσουν στα αιμοφόρα αγγεία και έτσι να μεταφερθούν και σε

απομακρυσμένες περιοχές του σώματος, όπως τα οστά της σπονδυλικής στήλης. Τέλος, μπορούν να μεταφερθούν μέσω των λεμφοφόρων αγγείων, προκαλώντας καρκινικές μεταστάσεις και στους λεμφαδένες (23).

1.2.1 Αιτίες

Οι παράγοντες και οι αιτίες που καθορίζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη δεν είναι πλήρως γνωστοί και παραμένουν αντικείμενο εκτεταμένης επιστημονικής έρευνας. Όμως παρόλα αυτά έχουν εντοπιστεί ορισμένα χαρακτηριστικά τα οποία θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Τα κυριότερα είναι τα εξής (24):

- Η ηλικία: Αποτελεί τον υψηλότερης επικινδυνότητας παράγοντα, με τις πιθανότητες ανάπτυξης του καρκίνου να αυξάνονται καθώς μεγαλώνει σε ηλικία. Η εμφάνισή του σε άνδρες ηλικίας κάτω των 40 ετών είναι πολύ σπάνια ενώ ο κίνδυνος αυξάνεται ραγδαία μετά από την ηλικία των 50 ετών με κορύφωση τα 70 έτη (14).
- Η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού της νόσου: Η γενετική προδιάθεση για καρκίνο του προστάτη αυξάνεται όταν στις οικογένειες υπάρχει αυξημένος αριθμός περιστατικών αυτού του καρκίνου. Οι άνδρες με έναν αδελφό ή πατέρα που πάσχει από τη νόσο διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης και οι ίδιοι (25).
- Η εθνικότητα: Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη παρουσιάζει σημαντικές γεωγραφικές διαφοροποιήσεις. Είναι υψηλότερη στις ανεπτυγμένες χώρες της Βόρειας Αμερικής και της Δυτικής Ευρώπης, ενώ χαμηλότερα ποσοστά καταγράφονται στις ασιατικές χώρες (26).
- Διατροφή: Έρευνες έχουν δείξει πως άτομα που καταναλώνουν τροφές πλούσιες σε λίπος καθώς και κόκκινο κρέας παρουσίαζαν μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης καρκίνου του προστάτη από άτομα που δεν εμπεριεχόταν στην διατροφή τους αυτά (27).
- Ορμονικοί παράγοντες : Κάποιες ανδρικές ορμόνες ,όπως η τεστοστερόνη, λειτουργούν διεγερτικά για την ανάπτυξη των υγιών προστατικών κυττάρων καθώς και των καρκινικών κυττάρων. Παρόλο τα δυνατά έμμεσα στοιχεία που δείχνουν αυτό το γεγονός να τονισθεί ότι δεν υπάρχει ακόμα μεγάλος αριθμός ερευνών και αποδείξεων ότι η μεγάλη συγκέντρωση ανδρογόνων ορμονών (όπως η τεστοστερόνη) στο αίμα αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη (28).

1.3 Διάγνωση του καρκίνου του προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη, όταν βρίσκεται στα αρχικά του στάδια συχνά παραμένει ασυμπτωματικός. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι περισσότερες διαγνώσεις του γίνονται όταν η νόσος έχει φτάσει σε προχωρημένο στάδιο και τις τυχόν αποτυχίες όσον αφορά τη θεραπεία του, οδηγούν σε αυξημένο βαθμό θνησιμότητας. Η έγκαιρη διάγνωσή του κυριολεκτικά σώζει ζωές, εφόσον διαγνωστεί στα πρώιμα στάδια της νόσου, μπορεί να ιανθεί σε μεγάλο ποσοστό (29).

Η διάγνωση του καρκίνου του προστάτη προκύπτει από τα αποτελέσματα των ακόλουθων εξετάσεων.

1.3.1 Διορθική δακτυλική εξέταση (Digital Rectal Exam-DRE)

Η διορθική δακτυλική εξέταση αποτελεί μία πολύ βασική εξέταση για τη διάγνωση του PCa. Πρόκειται για μία απλή, μη επεμβατική εξέταση, καθώς επίσης δεν αποτελεί κανένα κίνδυνο νοσηρότητας για τον εξεταζόμενο. Η DRE είναι μία τεχνική για τον έλεγχο του προστάτη για τυχόν ανωμαλίες μέσω της δακτυλικής ψηλάφησης του ορθού. Με αυτόν τον τρόπο, γίνονται αισθητές οποιεσδήποτε σκληρές ή ακανόνιστες περιοχές και εξετάζεται αν το μέγεθος του προστάτη κρίνεται μεγαλύτερο από το αναμενόμενο φυσιολογικό για μια συγκεκριμένη ηλικία. Μέσω της ψηλάφησης αυτής, μπορεί πέρα από το μέγεθος, να διαπιστωθούν τυχόν ανωμαλίες στο σχήμα ή στην υφή του προστάτη, γεγονός που μπορεί να προκληθεί από την εμφάνιση του καρκίνου (30). Η δακτυλική εξέταση μέσω του ορθού ενώ πρόκειται για μια βασική εξέταση πρώιμης ανίχνευσης, μπορεί να εμφανίσει κάποια λάθος αποτελέσματα. Τα ψευδώς θετικά ευρήματα που τυχόν θα προκύψουν, μπορεί να οφείλονται σε καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (31). Σε αυτήν την εξέταση πρέπει να υπόκεινται όλοι οι άνδρες που εμφανίζουν παθήσεις του προστάτη και ιδιαίτερα σε αυτού με ηλικία άνω των 50 ετών ετησίως (32).

1.3.2 Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (Prostatic Serum Antigen-PSA)

Το PSA είναι μία γλυκοπρωτεΐνη με ενζυμική δράση, που εκκρίνεται από το εκκριτικό επιθήλιο του προστάτη και από τα σπερματικά κυστίδια. Βρίσκεται στο σπερματικό πλάσμα σε μεγαλύτερη ποσότητα από τις άλλες πρωτεΐνες. Η λειτουργία του PSA είναι να μειώνει χημικά και να διασπά τις μεγαλύτερες πρωτεΐνες που βρίσκονται στο σπέρμα σε μικρότερα μόρια. Αυτό το γεγονός έχει ως αποτέλεσμα να μειώνει το σπερματικό ιξώδες, διευκολύνοντας έτσι την κινητικότητα του σπέρματος και τελικά βελτιώνοντας τη γονιμότητα (33).

Η καθιέρωση του PSA στην κλινική πράξη υπήρξε καθοριστικής σημασίας, καθώς αποτελεί θεμελιώδες εργαλείο στην διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Εύρεση αυξημένων επιπέδων PSA αποτελούν πολύ καλό προγνωστικό δείκτη σε συνδυασμό με τυχόν ύποπτα ευρήματα από την δακτυλική εξέταση.

Το PSA μπορεί να εκτιμηθεί εύκολα με μία απλή εξέταση αίματος. Τα αυξημένα επίπεδα PSA έχουν από καιρό συσχετιστεί με κακοήθεια του προστάτη και αποτελούν το βασικό στοιχείο στον προ-συμπτωματικό έλεγχο, αν και οι υψηλές τιμές του PSA δεν είναι πάντα ειδικά για τον καρκίνο του προστάτη (34). Ως διαγνωστικό όριο για το PSA έχει καθιερωθεί η τιμή των 4 g/ml, αν και καρκίνος του προστάτη μπορεί να ανιχνευθεί και σε χαμηλότερες τιμές, ακόμη και από τα 2,5 ng/ml. Στη λεγόμενη «γκρίζα ζώνη» των 2,5-4 ng/ml, συστήνεται συχνά ο προσδιορισμός του ελεύθερου PSA (Free PSA), του οποίου η αναλογία με το ολικό PSA συμβάλλει στην βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας: χαμηλή αναλογία σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα καρκίνου, ενώ υψηλή αναλογία συχνότερα υποδηλώνει καλοήγη υπερπλασία. Επιπλέον, σημαντική προγνωστική αξία έχει και η μέτρηση της πυκνότητας PSA(PSA

density-PSAD), η οποία προκύπτει από την διαίρεση του ολικού PSA με τον όγκο του προστάτη. Τιμές PSAD>0,15 ng/ml/cm³ θεωρούνται ενδεικτικές αυξημένου κινδύνου για τον καρκίνο του προστάτη (34).

Εν κατακλείδι, για την διάκριση του καρκίνου του προστάτη από τυχόν καλοήθεις υπερπλασίες χρησιμοποιείται επί το πλείστον η έννοια του ελεύθερου PSA (Free PSA) προς τον συνολικό λόγο PSA. Έτσι προκύπτει το εξής για τις τιμές του PSA: (35)

- Για 0,5-4ng/ml , κρίνεται φυσιολογική
- Για 4-10ng/ml , υπάρχει 20% πιθανότητα καρκίνου
- Για >10 ng/ml , υπάρχει 50% και πλέον πιθανότητα καρκίνου
- Για αύξηση των τιμών >20% ανά έτος , κρίνεται άμεση η ανάγκη για βιοψία του προστάτη

1.3.3 Διορθικό υπερηχογράφημα του προστάτη (Trans Rectal Ultrasound-TRUS)

Το διορθικό υπερηχογράφημα του προστάτη αποτελεί μία μέθοδο εξέτασης του προστάτη που χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί το μέγεθος και η δομή του. Πρόκειται για την πιο συχνή και διαδεδομένη μέθοδο απεικόνισης του προστάτη καθώς είναι φθηνή και απλή στην χρήση της με πολύ καλή απεικονιστική ικανότητα των προστατικών ζωνών και τυχόν ύποπτων περιοχών που δεν γίνονται αισθητές με την DRE.

Το διορθωτικό υπερηχογράφημα (TRUS) είναι μία διαδικασία που χρησιμοποιεί ηχητικά κύματα για να δημιουργήσει μια εικόνα του προστάτη και του περιβάλλοντα ιστού. Αρχικά, εισάγεται ένας καθετήρας υπερήχων στον ορθό του εξεταζόμενου. Έπειτα, ο ανιχνευτής στέλνει και δέχεται ηχητικά κύματα δια μέσου του ορθικού τοιχώματος στον προστάτη που βρίσκεται μπροστά από τον ορθό. Έτσι, υπολογίζεται με ακρίβεια το μέγεθος του προστάτη και εντοπίζονται πιθανές ύποπτες υποηχογενείς εστίες ή περιοχές που έχουν δεχτεί διαταραχή στην αγγείωσή τους μέσα στο προστατικό παρέγχυμα. Συνήθως, αυτές οι περιοχές , οι οποίες δεν μπορούν να ψηλαφηθούν με την DRE, είναι ενδεικτικές κακοήθειας (36).

Επιπλέον, το TRUS μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να βοηθήσει τον ιατρό στην διαδικασία της βιοψίας του προστάτη, όπου μέσω του υπερηχογραφήματος συλλέγεται ένα δείγμα κυττάρων ή ιστών από μία περιοχή του προστάτη προκειμένου να εξεταστούν στο μικροσκόπιο (37). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το υπερηχογράφημα προστάτη είναι μία ανώδυνη ιατρική εξέταση, αλλά όπως συμβαίνει με κάθε είδος ιατρικής διαδικασίας, υπάρχει πάντα η πιθανότητα παρενεργειών. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν την μικρή ποσότητα αιμορραγίας από τον ορθό μετά τη σάρωση με το υπερηχογράφημα, πόνο στην περιοχή της βιοψίας και ίσως την εμφάνιση αίματος στα ούρα, στα κόπρανα και στο σπέρμα για αρκετές βδομάδες μετά την εξέταση (38).

1.3.4 Βιοψία του προστάτη

Σε περίπτωση που παρατηρηθούν τιμές του PSA που κρίνονται μη φυσιολογικές ή εντοπιστούν ύποπτες περιοχές στον προστάτη, τότε αυξάνεται

η πιθανότητα για εμφάνιση κακοήθειας και κρίνεται επιτακτική η ανάγκη για βιοψία.

Η βιοψία του προστάτη αποτελεί την βασική διαγνωστική μέθοδο για την οριστική επιβεβαίωση ή απόρριψη της υποψίας καρκίνου. Κατά την διαδικασία, συλλέγονται δείγματα ύποπτου ιστού από τον προστάτη αδένα με την χρήση λεπτής βελόνας βιοψίας. Η πράξη αυτή πραγματοποιείται συνήθως υπό τοπική αναισθησία, ώστε να ελαχιστοποιείται η δυσφορία του ασθενούς (38). Ο προστάτης εντοπίζεται με την βοήθεια του TRUS, μέσω ειδικής κυλινδρικής κεφαλής υπερήχων (TRUS probe), η οποία εισάγεται στον ορθό με κατάλληλο λιπαντικό που περιέχει αναισθητική ουσία. Με την καθοδήγηση του TRUS, η βελόνα βιοψίας που προσαρμόζεται σε ειδικό εργαλείο (πιστόλι βιοψίας-biopsy gun), επιτρέπει την λήψη πολλαπλών δειγμάτων από διαφορετικές περιοχές του προστάτη, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα εντοπισμού καρκινικών κυττάρων (39).

Μετά την συλλογή των δειγμάτων από τον προστάτη, κάθε δείγμα τοποθετείται σε ξεχωριστό φιαλίδιο και αποστέλλεται στο παθολογο-ανατομικό εργαστήριο για ανάλυση. Τα αποτελέσματα της βιοψίας μπορεί να είναι: (α) φυσιολογικά, (β) θετικά για καρκίνο, (γ) αρνητικά για καρκίνο με ανεύρεση καλοήθους υπερπλασίας ή (δ) να δείξουν άτυπες προ-καρκινικές αλλοιώσεις (40).

Στις περιπτώσεις όπου διαπιστώνεται καρκίνος, η ιστολογική εξέταση συνοδεύεται από τον προσδιορισμό του Gleason score, ενός συστήματος βαθμολόγησης που βασίζεται στην αρχιτεκτονική διαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων. Ο δείκτης αυτός αποτελεί θεμελιώδες προγνωστικό εργαλείο, καθώς καθορίζει την επιθετικότητα του όγκου και συμβάλλει καθοριστικά στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής (29).

Gleason score

Η αξιολόγηση των δειγμάτων που συλλέχθηκαν πραγματοποιείται συνήθως με το σύστημα Gleason, το πλέον διαδεδομένο δείκτη για την εκτίμηση της επιθετικότητας του καρκίνου του προστάτη (41). Το σύστημα βασίζεται στην αρχιτεκτονική δομή των αδένων και στην ομοιότητά τους με φυσιολογικούς ιστούς: χαμηλοί βαθμοί υποδηλώνουν καλά διαφοροποιημένα και λιγότερα επιθετικά κύτταρα, ενώ υψηλοί βαθμοί αντιστοιχούν σε κακοήθεις, επιθετικούς όγκους (42). Το όνομα «Gleason» προέρχεται από τον Αμερικανό παθολογοανατόμο Donald F. Gleason (1920-2008), ο οποίος ανέπτυξε το σύστημα αυτό τη δεκαετία του 1960 (43).

Κάθε δείγμα βαθμολογείται με δύο αριθμούς, που αντιπροσωπεύουν τις δύο επικρατέστερες μορφές του όγκου και το άθροισμα τους (Gleason Score-GS) κυμαίνεται από 2 έως 10. Η κλινική σημασία του καρκίνου συνδέεται με την βαθμολογία GS. Ο όρος «κλινικά σημαντικός» καρκίνος χρησιμοποιείται ευρέως για τη διαφοροποίηση του καρκίνου του προστάτη που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία του ασθενή ή μέχρι και θάνατο, από τύπους καρκίνου στην ίδια περιοχή που σπάνια προκαλούν. Αυτή η διάκριση είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς αν δεν γίνει, διατρέχεται υψηλός κίνδυνος να υποστούν οι ασθενείς περιττές διαδικασίες (βιοψία, χειρουργείο) ρισκάροντας τυχόν επιβλαβείς παρενέργειες (44).

Grade Group	Gleason score	Σημασία
1	6 ή λιγότερο	Χαμηλού κινδύνου
2	7 (3+4)	Μέτριου κινδύνου
3	7(4+3)	Μέτριου προς υψηλού κινδύνου
4	8	Υψηλού κινδύνου
5	9-10	Πολύ υψηλού κινδύνου

Οι όγκοι με $GS < 7$ θεωρούνται συνήθως κλινικά μη σημαντικοί καρκίνοι, με χαμηλή πιθανότητα ανάπτυξης, ενώ οι όγκοι με $GS = 7$ ενδέχεται να είναι κλινικά σημαντικοί και παρουσιάζουν μεσαία πιθανότητα ανάπτυξης. Οι όγκοι με $GS > 7$, ειδικά οι καρκίνοι με 4+3 ή υψηλότερους βαθμούς, θεωρούνται κλινικά σημαντικοί, με υψηλή πιθανότητα επιθετικής εξέλιξης και μετάστασης. Η διάκριση αυτή είναι καθοριστική για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής και για την αποφυγή περιττών παρεμβάσεων (44,45).

Μετά την αρχική αξιολόγηση του εξεταζόμενου μέσω ψηλάφησης (DRE), εργαστηριακών δεικτών όπως το PSA και απεικονιστικών μεθόδων όπως το TRUS, καθώς και την λήψη βιοψίας για ιστολογική επιβεβαίωση, η μαγνητική τομογραφία έχει καθιερωθεί ως μια κρίσιμη συμπληρωματική μέθοδος διάγνωσης (46).

Κεφάλαιο 2: Μαγνητική τομογραφία του προστάτη

Στο επόμενο κεφάλαιο θα παρουσιαστεί η λειτουργία της μαγνητικής τομογραφίας, οι βασικές ακολουθίες που χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση του προστάτη καθώς και οι τρόποι με τους οποίους οι εικόνες αξιοποιούνται για την ανίχνευση και την εκτίμηση της σοβαρότητας του καρκίνου.

Η μαγνητική τομογραφία του προστάτη έχει εξελιχθεί σε βασικό εργαλείο για την διάγνωση και την σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη. Αποτελεί μία μη επεμβατική μέθοδο υψηλής ακρίβειας, ικανή να απεικονίσει με λεπτομέρεια την ανατομία του αδένα και να εντοπίσει ύποπτες βλάβες (47). Σύμφωνα με τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες, κάθε άντρας στην υποψία καρκίνου του προστάτη καλό θα ήταν να υποβληθεί σε εξέταση Μαγνητικής Τομογραφίας του προστάτη, πριν γίνει η βιοψία του (48). Αυτό χρησιμεύει προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν διάφορες επιπλοκές που μπορεί να τύχουν μετά την βιοψία, όπως τα συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, αιμορραγία και η προσωρινή στυτική δυσλειτουργία. Επιπλέον, ο αριθμός των βιοψιών που πραγματοποιούνται συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών όπως αιμορραγία από τον ορθό και οξεία κατακράτηση ούρων (49). Θεωρείται ιδιαίτερα αξιόπιστη και χρήσιμη απεικονιστική μέθοδος για τον καρκίνο του προστάτη διότι παρέχει λεπτομερείς εικόνες της ανατομίας του και των γύρω ιστών, επιτρέποντας την ακριβή εντόπιση ύποπτων βλαβών (50). Συνδυάζει ανατομικές και λειτουργικές ακολουθίες καθιστώντας δυνατή την διαφοροποίηση μεταξύ καλοήθων υπερπλασιών και ύποπτων κακοήθων περιοχών. Τέλος, επιτρέπει την εκτίμηση της έκτασης του όγκου, γεγονός που είναι σημαντικό για τον σχεδιασμό της θεραπείας (46).

Αν και ο προ-συμπτωματικός έλεγχος του PSA έχει συμβάλει στην βελτίωση της έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου του προστάτη (51), η περιορισμένη ειδικότητά του έχει οδηγήσει σε περιττές βιοψίες και θεραπείες. Αυτό έχει προκαλέσει την ανάγκη για νέες μεθόδους προ-συμπτωματικού ελέγχου που μπορούν να βελτιώσουν περισσότερο την ανίχνευση και την αξιολόγηση κινδύνου με μεγαλύτερη ακρίβεια. Συνεπώς, πιο πρόσφατα, η μαγνητική τομογραφία αναδείχθηκε ως μια πολλά υποσχόμενη προσθήκη στη διαδικασία ανίχνευσης, ιδιαίτερα μέσω της χρήσης της πολυπαραμετρικής μαγνητικής τομογραφίας (multiparametric Magnetic Resonance Imaging- mpMRI) (52). Συνδυάζοντας διάφορες τεχνικές απεικόνισης, η mpMRI παρέχει καλύτερη απεικόνιση του προστάτη και έχει τη δυνατότητα να ενισχύσει την αξιοπιστία του προ-συμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του προστάτη, της ανίχνευσης και της αξιολόγησης του κινδύνου του. Επιπλέον, κυρίως λόγω του γεγονότος ότι δεν χρησιμοποιεί ιοντίζουσα ακτινοβολία καθώς και της αυξημένης διακριτικής ικανότητας, κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος στη διάγνωση των ασθενών με καρκίνο του προστάτη (53).

Στην κλινική απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, η δυνατότητα απεικόνισης διαφορετικών ιστών ή οργάνων βασίζεται κυρίως στην αντίθεση της εικόνας. Ως αντίθεση ορίζεται η διαφορά στα σήματα που ανιχνεύονται από διαφορετικές χωρικές θέσεις, η οποία εκφράζεται με διαφορετικά επίπεδα φωτεινότητας και έντασης στην εικόνα (54).

Όσον αφορά την μαγνητική τομογραφία στην κλινική απεικόνιση, αυτό που επιτρέπει την απεικόνιση των διαφόρων ιστών ή παθολογιών είναι η αντίθεση στην εικόνα. Η αντίθεση ορίζεται ως η διαφορά των λαμβανόμενων μεγεθών των σημάτων που προέρχονται από διαφορετικές χωρικές θέσεις, οι οποίες θα έχουν ως αποτέλεσμα διαφορετικά επίπεδα φωτεινότητας και έντασης. Επιπλέον, συχνά χρησιμοποιείται ως μηχανισμός αντίθεσης η διαφορά στους χρόνους χαλάρωσης T1 και T2, καθώς διαφορετικοί βιολογικοί ιστοί παρουσιάζουν και διαφορετικούς χρόνους χαλάρωσης (55). Επιπρόσθετα, με τη χρήση διαφορετικών παλμών ραδιοσυχνοτήτων (Radiofrequency pulses-RF), ενισχύονται και διαφορετικές αντιθέσεις στις εικόνες που θα ληφθούν. Αυτό το γεγονός μπορεί να επιτευχθεί με τον χειρισμό κάποιων άλλων παραμέτρων, όπως το πλάτος του παλμού των ραδιοσυχνοτήτων, τον χρόνο επανάληψης (Repetition Time-TR) ή το χρόνο ηχούς (Echo Time-TE).

Ο χρόνος επανάληψης TR (Repetition Time), είναι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ δύο διαδοχικών παλμών διέγερσης ραδιοσυχνοτήτων RF, που εφαρμόζονται σε μια ακολουθία παλμών. Ουσιαστικά, καθορίζει το πόσο συχνά πρόκειται να γίνει η διέγερση των πρωτονίων επηρεάζοντας έτσι την αντίθεση της εικόνας. Ενώ ο χρόνος ηχούς TE (Echo Time) είναι ο χρόνος μεταξύ του παλμού διέγερσης RF και της καταγραφής του σήματος της ηχούς (54).

Η απεικόνιση και η εμφάνιση διάφορων ιστών στην μαγνητική τομογραφία διαφέρουν μεταξύ τους. Οι σκληροί ιστοί, όπως τα κόκαλα, και οι περιοχές με αέρα παρέχουν χαμηλά σήματα καθώς το νερό είναι πρακτικά ακινητοποιημένο ή απουσιάζει στο εσωτερικό του. Το γεγονός αυτό, είναι υπεύθυνο για την απεικόνιση αυτών των ιστών ως σκούρες περιοχές στις εικόνες μαγνητικής τομογραφίας σε σύγκριση με τους μαλακούς ιστούς ή τα υγρά. Αντίθετα τώρα, οι μαλακοί ιστοί και τα υγρά μπορούν να

αναπαρασταθούν με διαφορετικές αντιθέσεις ανάλογα με τη ενίσχυση (T1 ή T2) επιλέγεται κάθε φορά (55).

Οι εικόνες T1-βαρύτητας προκύπτουν με την χρήση μικρότερων χρόνων επανάληψης και ηχούς (TR και TE). Τέτοιες εικόνες χρησιμοποιούνται καλύτερα για τον προσδιορισμό της ανατομίας, καθώς απεικονίζουν με καλύτερη σαφήνεια τα όρια μεταξύ διαφορετικών ιστών. Η εικόνα T1-βαρύτητας είναι άμεσα συνδεδεμένη και ανάλογη με την απελευθέρωση ενέργειας μέσα στον πυρήνα υδρογόνου. Για παράδειγμα, τα υγρά έχουν μεγαλύτερο χρόνο χαλάρωσης T1, διότι η αντίστοιχη ενέργεια θα απελευθερωθεί πιο αργά και έτσι εμφανίζονται πιο σκούρα στις εικόνες μαγνητικής τομογραφίας. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σκιαγραφικό υλικό (όπως το γαδολίνιο), το οποίο μεταβάλλει τις εντάσεις του σήματος μειώνοντας έτσι το χρόνο T1 καθιστώντας έτσι ευδιάκριτες κάποιες βλάβες που δεν ήταν ορατές πριν. Σε τέτοιες εικόνες, T1-βαρύτητας με έγχυση σκιαγραφικού, ορισμένοι παθολογικοί ιστοί, όπως όγκοι ή περιοχές με φλεγμονή θα εμφανίζονται φωτεινότεροι από τον ιστό που τους περιβάλλει, λόγω της συσσώρευσης σκιαγραφικού υλικού (56).

Οι εικόνες T2-βαρύτητας παράγονται με την χρήση μεγαλύτερων χρόνων επανάληψης και ηχούς (TR και TE). Χρησιμοποιούνται καλύτερα για την ανίχνευση παθολογικών περιοχών και όχι τόσο ανατομίας, διότι οι περιοχές αυτές έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα σε νερό. Έτσι ως αποτέλεσμα, τα υγρά παρουσιάζουν μεγαλύτερο χρόνο χαλάρωσης T2 και εμφανίζονται φωτεινότερα στις εικόνες μαγνητικής τομογραφίας (56).

Στην σύγχρονη μαγνητική τομογραφία, πέρα από τις κλασικές ακολουθίες T1 και T2 βαρύτητας, χρησιμοποιούνται και εξειδικευμένες λειτουργικές ακολουθίες για την αξιολόγηση των ιστών. Η απεικόνιση μοριακής διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging-DWI) αξιοποιεί τις τυχαίες κινήσεις των μορίων του νερού για να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την δομή των ιστών. Περιορισμένη διάχυση υποδηλώνει αυξημένη κυτταρική πυκνότητα, χαρακτηριστικό πολλών όγκων (57). Η απεικόνιση με δυναμική έγχυση σκιαγραφικού (Dynamic Contrast Enhanced-DCE) αξιοποιεί την φαρμακοκινητική των σκιαγραφικών παραγόντων για την εκτίμηση των χαρακτηριστικών των ιστών και της αιμάτωσής τους (58). Επιπλέον, οι χάρτες φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient-ADC maps) υπολογίζονται από τις εικόνες DWI και παρέχουν ποσοτική πληροφορία για τον βαθμό περιορισμού της διάχυσης των μορίων του νερού προσφέροντας σημαντικές πληροφορίες για την διάκριση καλοηθών και κακοήθων βλαβών (59).

2.1 Απεικονιστικό πρωτόκολλο (Πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία-multiparametric Magnetic Resonance Imaging του προστάτη)

Η ως τώρα υπάρχουσα πρακτική στην κλινική εφαρμογή για την απεικόνιση του προστάτη είναι η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (multiparametric Magnetic Resonance Imaging-mpMRI). Η πρώτη ακολουθία που χρησιμοποιείται για την διάγνωση του καρκίνου του προστάτη είναι η T2-βαρύτητας (T2 weighted Imaging-T2w). Πρόκειται για μία από τις βασικές ακολουθίες στην Μαγνητική Τομογραφία. Οι εικόνες T2w προσφέρουν απεικονίσεις με εξαιρετική αντίθεση μεταξύ των μαλακών ιστών και της ανατομίας των ζωνών του προστάτη. Ο φυσιολογικός ιστός της περιφερειακής ζώνης PZ είναι πλούσιος σε νερό και έτσι στις εικόνες T2w

απεικονίζεται φωτεινός, δηλαδή με υψηλής έντασης σήμα. Αντίθετα, ο καρκίνος του προστάτη στην PZ ζώνη εμφανίζεται με σήμα χαμηλής έντασης, επομένως έρχεται σε αντίθεση με τις φωτεινές περιοχές του υγιή ιστού (60). Στην κεντρική ζώνη CZ, ο καρκίνος είναι δύσκολο να εντοπιστεί διότι και ο υγιής ιστός αλλά και ο κακοήθης έχουν σήμα χαμηλής έντασης και το γεγονός αυτό δεν διευκολύνει την διάκρισή τους (61). Το ίδιο περίπου ισχύει και στην μεταβατική ζώνη TZ του προστάτη, όπου εκεί ο φυσιολογικός ιστός έχει μικρή περιεκτικότητα σε νερό και συνεπώς εμφανίζεται πιο σκούρος όπως επίσης και ο καρκίνος εμφανίζεται ως χαμηλής έντασης σήμα σε εκείνη την ζώνη (60).

Μία άλλη ακολουθία που χρησιμοποιείται είναι η απεικόνιση μέσω Δυναμικής Έγχυσης σκιαγραφικής ουσίας (Dynamic Contrast Enhanced-DCE). Πρόκειται για μία τεχνική απεικόνισης που αξιοποιεί τα αγγειακά χαρακτηριστικά των ιστών (62). Η βασική αρχή της ακολουθίας DCE περιλαμβάνει την λήψη διαδοχικών εικόνων T1-βαρύτητας για μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Ο σκιαγραφικός παράγοντας ενισχύει την αντίθεση στις εικόνες αυτές, μειώνοντας τον χρόνο χαλάρωσης T1. Αποκτούνται εικόνες T1-βαρύτητας πριν, κατά την διάρκεια και μετά της έγχυσης σκιαγραφικής ουσίας (συνήθως γαδολινίου) που διαχέεται στον εξω-αγγειακό και εξωκυττάριο χώρο (63). Ο κύριος στόχος είναι η ανάλυση της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς του σκιαγραφικού υλικού μέσα στους ιστούς του προστάτη. Η ανάλυση των εικόνων γίνεται σε δύο διαστάσεις. Πρώτον, χωρικά, όπου αναλύεται κάθε εικονοστοιχείο (pixel) ξεχωριστά και δεύτερον, χρονικά, όπου αναλύεται μια σειρά διαδοχικών εικόνων μαγνητικής τομογραφίας. Αυτή η διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα την ανίχνευση του σήματος που προκύπτει από την σκιαγραφική ουσία, από κάθε χωρική θέση του προστάτη (64). Ο καρκίνος του προστάτη συνήθως χαρακτηρίζεται από ένα σήμα με γρήγορη ενίσχυση (62). Προκειμένου να εξεταστεί αν αυτά τα σήματα που λαμβάνονται πρόκειται για φυσιολογικούς ή κακοήθης ιστούς, ακολουθούνται τρεις διαφορετικές προσεγγίσεις. Μία ποιοτική προσέγγιση, στην οποία αξιολογείται το σχήμα του σήματος, μία ποσοτική όπου συμπεραίνονται κάποιες τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων και μία ημιποσοτική μέθοδος, που μέσω μαθηματικών μοντέλων χαρακτηρίζεται το σχήμα και πραγματοποιείται η εξαγωγή παραμέτρων (63,65). Ο συνδυασμός της DCE απεικόνισης μαζί με αυτήν της T2w έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει την ευαισθησία σε σχέση με το αν χρησιμοποιούσαμε την ακολουθία T2w μόνη της (66). Παρόλα αυτά, η μαγνητική τομογραφία με ακολουθία DCE παρουσιάζει και κάποιους περιορισμούς. Η δυναμική διαδικασία της έγχυσης του σκιαγραφικού μπορεί να οδηγήσει σε κακή χωρική κατανομή του που θα περάσει και στην εικόνα, λόγω κάποιας κίνησης του ασθενή όταν πραγματοποιείται η λήψη της εικόνας. Επιπλέον, λόγω της παρόμοιας εμφάνισης της προστατίτιδας στην περιφερική ζώνη (PZ) και του κακοήθη όγκου, καθώς και της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, κρίνεται αρκετά δύσκολο να διαφοροποιηθούν (62).

Η επόμενη ακολουθία που χρησιμοποιείται για την διάγνωση και τον εντοπισμό του καρκίνου του προστάτη είναι η απεικόνιση Μοριακής Διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging-DWI). Πρόκειται για μία λειτουργική τεχνική που εκμεταλλεύεται τις τυχαίες κινήσεις (Μπράουν) των μορίων του νερού μέσα σε διαφορετικούς ιστούς. Η κίνηση αυτή είναι άρρηκτα συνδεδεμένη και με το σήμα της εικόνας της DWI. Μία ελεύθερη κίνηση των μορίων του νερού προς όλες τις κατευθύνσεις (ισοτροπική διάχυση) θα

παράγει ένα δυνατό και έντονο σήμα, ενώ μία περιορισμένη κίνηση των μορίων (ανισοτροπική διάχυση) θα παρουσιάζει ασθενέστερο σήμα, κάτι το οποίο μπορεί να υποδηλώνει ορισμένες παθολογίες ή κάποιους συγκεκριμένους ιστούς (67). Στην DWI ακολουθία ο καρκίνος του προστάτη εμφανίζεται ως μια περιοχή σήματος υψηλής έντασης σε σχέση με τους υγιείς ιστούς, στην περιφερειακή και κεντρική ζώνη. Όμως χρειάζεται αρκετή προσοχή το γεγονός ότι στην κεντρική ζώνη, κάποιοι υγιείς ιστοί μπορεί να εμφανίζουν υψηλής έντασης σήμα και λανθασμένα να θεωρηθούν ως κακοήθειες. Η χρήση της συγκεκριμένης απεικόνισης σε συνδυασμό με την T2 ακολουθία έχει συμβάλλει αξιοσημείωτα στην ανίχνευση και στην διάγνωση του καρκίνου του προστάτη σε σύγκριση με τη χρήση μόνο της απεικόνισης T2w. Όμως παρόλα αυτά, παρουσιάζει και κάποια μειονεκτήματα, καθώς έχει έλλειψη χωρικής ανάλυσης και χαρακτηρίζεται από τον πιθανό κίνδυνο παραμόρφωσης της εικόνας λόγω τυχόν αιμορραγίας μετά την βιοψία, η οποία οδηγεί σε ανομοιογένεια του μαγνητικού πεδίου (68).

Προκειμένου να αντιμετωπιστούν τα ζητήματα που ίσως προκύψουν, εξάγονται ποσοτικοί χάρτες μοριακής διάχυσης (DWI), οι οποίοι ονομάζονται χάρτες φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient-ADC maps). Η ακριβής δημιουργία ενός χάρτη ADC απαιτεί πολλαπλές λήψεις DWI με διαφορετικές τιμές b-value και εφαρμογή ημιλογαριθμικής γραμμικής προσαρμογής στην ένταση της διάχυσης.

Η παράμετρος b-value (με μονάδα μέτρησης s/mm^2), που αναφέρθηκε παραπάνω, είναι μία ιδιαίτερη κρίσιμη παράμετρος στην ακολουθία DWI, επηρεάζοντας άμεσα την ποιότητα καθώς και την ακρίβεια της απεικόνισης του καρκίνου του προστάτη, μέσω του χάρτη ADC. Αυτή η μεταβλητή εκφράζει ουσιαστικά την ευαισθησία της απεικόνισης της τυχαίας κίνησης (διάχυσης) των μορίων του νερού μέσα σε έναν ιστό. Οι παράμετροι που μπορεί να την καθορίσουν είναι κυρίως το μαγνητικό πεδίο και οι ακολουθίες των παλμών της μαγνητικής τομογραφίας. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή της b-value, τόσο πιο μεγάλη μπορεί να είναι η ευαισθησία στην διάχυση του νερού(69).

Υπολογίζεται από την σχέση:

$$b=\gamma^2G^2\delta^2(\Delta-\delta/3)$$

όπου γ = γυρομαγνητικός λόγος του πρωτονίου , G = ένταση του μαγνητικού πεδίου , δ = διάρκεια της παλμικής ακολουθίας , Δ = το χρονικό διάστημα μεταξύ των παλμών.

Οι τιμές που κρίνονται πιο χρήσιμες διαφέρουν και χρησιμοποιούνται πολλαπλές αναλόγως την περίπτωση για την βέλτιστη ανάλυση του καρκίνου του προστάτη. Συνήθως χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες. Στην χαμηλή τιμή b-value με τιμές από 0 έως $50 s/mm^2$, που χρησιμοποιείται κυρίως για δομική απεικόνιση, χωρίς κάποια ιδιαίτερα σημαντική πληροφορία για την διάχυση. Στην μεσαία τιμή από $400-800 s/mm^2$, η οποία κρίνεται αρκετά χρήσιμη στην μεταβατική και περιφερική ζώνη για την αξιολόγηση του προστάτη καθώς και συστήνεται ως ελάχιστη τιμή για την ανίχνευση κλινικά σημαντικών όγκων (70). Αυτές που θεωρούνται ιδανικότερες για την υψηλή ευαισθησία στον καρκίνο του προστάτη είναι οι τιμές υψηλού b-value , για τιμές

μεγαλύτερες από 1000 έως και 2000 s/mm² . Εκεί αυξάνεται αρκετά η αντίθεση μεταξύ κακοήθων και φυσιολογικών ιστών (71).

Ο δείκτης ADC υπολογίζεται από την σχέση:

$$S(b)=S_0 \cdot e^{-b \cdot ADC}$$

Όπου S(b) είναι η ένταση του σήματος σε μια εικόνα DWI με συντελεστή b , S₀ είναι η ένταση του σήματος χωρίς την διάχυση , b-value είναι μία παράμετρος η οποία καθορίζει την ευαισθησία στην διάχυση και ADC είναι ο συντελεστής διάχυσης ο οποίος μετριέται σε mm²/s.

Για κάθε ογκοστοιχείο (voxel), δημιουργείται ένας χάρτης που δείχνει την ταχύτητα διάχυσης του νερού μέσα σε κάθε περιοχή.

Σε έναν χάρτη ADC, το σήμα του καρκίνου και γενικότερα ενός κακοήθους ιστού, αυξάνεται αισθητά με την ένταση στην DWI απεικόνιση. Οι περισσότεροι κλινικά σημαντικοί καρκίνοι παρουσιάζουν περιορισμένη διάχυση σε σχέση με τους φυσιολογικούς ιστούς και εμφανίζονται στους χάρτες ADC ως γκρι περιοχές. Γενικά, η διάχυση (DWI) αποτελεί μία πάρα πολύ καλή επιλογή για την απεικόνιση του καρκίνου του προστάτη διότι καθώς ποσοτικοποιεί τον βαθμό της διάχυσης του νερού στον ιστό, εφαρμόζεται σωστά στους κακοήθεις ιστούς του προστάτη που λόγω των πολλών ενδοκυτταρικών και διακυτταρικών μεμβρανών του περιορίζει την διάχυση. Επιπλέον, στους χάρτες ADC ο καρκίνος του προστάτη εμφανίζει χαμηλότερης έντασης σήμα από ότι οι γειτονικοί υγιείς αδένες (59,72). Οι φυσιολογικοί ιστοί παρουσιάζουν υψηλές τιμές ADC, λόγω της πιο ελεύθερης κίνησης του νερού (στην μεταβατική ζώνη-TZ έχουμε ελαφρώς χαμηλότερες τιμές λόγω μεγαλύτερης κυτταρικής πυκνότητας). Όσον αφορά τους καρκινικούς ιστούς, εκεί παρουσιάζονται χαμηλές τιμές ADC με τους πιο επιθετικούς όγκους να εμφανίζουν ακόμη χαμηλότερες τιμές. Μία χαμηλή τιμή ADC σχετίζεται και με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου στην εκάστοτε περιοχή. Επιπλέον, κάποιες άλλες περιπτώσεις όπου μπορεί να έχουμε και εκεί χαμηλές τιμές αλλά δεν αποτελούν κίνδυνο ανησυχίας, είναι σε κάποιες φλεγμονές και πιθανότητα προστατίτιδας καθώς και στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (73).

Να σημειωθεί ότι σύμφωνα με έρευνες που έχουν διεξαχθεί, η χρήση ενός χάρτη ADC σε συνδυασμό με μία T2 ακολουθία έχουν επιδείξει τεράστια βελτίωση στον εντοπισμό του καρκίνου του προστάτη σε σχέση με την χρήση μόνο της T2 (74).

2.2 Διπαραμετρική μαγνητική τομογραφία του προστάτη (biparametric Magnetic Resonance Imaging-bpMRI)

Η mpMRI με τις ακολουθίες που χρησιμοποιεί συχνά παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς όπως το υψηλό κόστος της, την μεγαλύτερη χρονική διάρκεια ολοκλήρωσης της εξέτασης καθώς και την επιβάρυνση με ακτινοβολία του ασθενή καθώς χρησιμοποιεί σκιαγραφικό υλικό με βάση το γαδολίνιο στην DCE ακολουθία. Δεδομένου του τελευταίου περιορισμού που αναφέρθηκε παραπάνω, υπάρχει τελευταία ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για την διενέργεια της μαγνητικής τομογραφίας του προστάτη χωρίς να συμπεριληφθεί η DCE ακολουθία. Η διπαραμετρική μαγνητική

τομογραφία (biparametric Magnetic Resonance Imaging-bpMRI) συνδυάζει τόσο την μορφολογική T2 απεικόνιση καθώς και την απεικόνιση με διάχυση DWI και τους χάρτες ADC και αναδύεται ως μία εναλλακτική για την mpMRI για τον εντοπισμό, την ανίχνευση καθώς και την καθοδήγηση της στοχευμένης βιοψίας του προστάτη σε ασθενείς που κρίνονται ύποπτοι για καρκίνο του προστάτη (2). Το γεγονός να παραληφθεί η DCE, προσφέρει αρκετά δυνητικά οφέλη όπως η μείωση του χρόνου και του κόστους της διαδικασίας της μαγνητικής τομογραφίας καθώς και την αποφυγή ανεπιθύμητων παρενεργειών που μπορεί να έχουν τα σκιαγραφικά υλικά. Σύμφωνα με μία μελέτη έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της bpMRI στην ανίχνευση κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη (clinical significant Prostate Cancer-csPCa) σε άνδρες που δεν έχουν ακόμα υποβληθεί σε βιοψία αλλά και σε αυτούς με προηγούμενη αρνητική βιοψία (75). Επομένως, κρίνεται το ερώτημα αν είναι όντως απαραίτητη η διενέργεια της μαγνητικής τομογραφίας με την δυναμική έγχυση σκιαγραφικού υλικού ή είναι δυνατόν να έχουμε τα ίδια αποτελέσματα χωρίς αυτή να συμπεριληφθεί.

Η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (mpMRI) αποτελεί ένα καλά καθιερωμένο εργαλείο για την διαχείριση ασθενών με υποψία για καρκίνο του προστάτη. Στην πραγματικότητα, η τελευταία κατευθυντήρια γραμμή της Ευρωπαϊκής Ένωσης Ουρολογίας (European Association of Urology-EAU)(76) συνιστά mpMRI πριν από την βιοψία του προστάτη σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε αυτήν ακόμη αλλά και σε ασθενείς με προηγούμενη αρνητική βιοψία. Στην περίπτωση μιας θετικής mpMRI, δηλαδή PI-RADS $\geq$ 4, η κατευθυντήρια γραμμή της EAU προτείνουν μία στοχευμένη βιοψία σε συνδυασμό με δειγματοληψία γύρω από την περιοχή του όγκου (perilesional sampling). Αντίθετα, όταν το αποτέλεσμα της mpMRI είναι αδιευκρίνιστο, δηλαδή PI-RADS=3 και η υποψία για καρκίνο του προστάτη είναι χαμηλή (PSA<0,10 ng/ml, αρνητικά ευρήματα κατά την δακτυλική εξέταση, μη ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού) τότε η EAU συνιστά να παραλειφθεί η βιοψία και να γίνει παρακολούθηση του PSA. Διαφορετικά, μία στοχευμένη βιοψία με δειγματοληψία από τις γύρω περιοχές θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Αυτό το «μονοπάτι» που προτείνεται από την EAU, έχει μειώσει αρκετά τον κίνδυνο υπερδιάγνωσης κατά το ήμισυ, με κόστος την καθυστέρηση της ανίχνευσης καρκίνων ενδιάμεσου κινδύνου σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών. Επιπλέον, η mpMRI, η οποία ενσωματώνει εικόνες T2w, εικόνες διάχυσης DWI και με δυναμική έγχυση σκιαγραφικού ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας DCE, αυξάνει την ακρίβεια ανίχνευσης καρκίνου του προστάτη και θα μπορούσε να καθοδηγήσει τη στοχευμένη βιοψία σε ύποπτες περιοχές, μειώνοντας παράλληλα τον κίνδυνο περιττών διαδικασιών ή ψευδών αποτελεσμάτων (76).

Το 2012, το Αμερικάνικο Κολέγιο Ακτινολογίας (American College of Radiology) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ουρογεννητικών Ακτινολογίας (European Society of Urogenital Radiology) εισήγαγαν το σύστημα δεδομένων απεικόνισης και αναφοράς του προστάτη (PI-RADS) για να εγκυροποιήσουν την απόκτηση της εικόνας, την ερμηνεία της και την αναφορά της για την πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία mpMRI. Αυτό το σύστημα επικαιροποιήθηκε στη συνέχεια με την δεύτερή του έκδοση (v2) και το 2015 ξανά με την έκδοση 2.1(v2.1) το 2019 (75).

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της τελευταίας έκδοσης του PI-RADS v2.1, η απεικόνιση με δυναμική έγχυση σκιαγραφικού δεν συνεισφέρει στην αξιολόγηση της μεταβατικής ζώνης (transition zone-TZ) και θεωρείται πλέον μόνο αξιοποιήσιμη για περιπτώσεις που δεν μπορούμε να προσδιορίσουμε την βλάβη στην περιφερική ζώνη (peripheral zone-PZ). Επομένως, με υψηλής ποιότητας ακολουθίες T2-βαρύτητας και DWI, η μαγνητική απεικόνιση με έγχυση σκιαγραφικού(DCE) είναι συχνά περιττή (77).

Δεδομένου του περιορισμένου ρόλου της DCE-MRI, υπάρχει τελευταία ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη διενέργεια της μαγνητικής τομογραφίας του προστάτη χωρίς να συμπεριληφθεί και αυτή, γνωστή ως «διπαραμετρική μαγνητική τομογραφία» (bpMRI). Το γεγονός να παραληφθεί η DCE, προσφέρει αρκετά δυνητικά οφέλη όπως η μείωση του χρόνου και του κόστους της διαδικασίας της μαγνητικής τομογραφίας καθώς και την αποφυγή ανεπιθύμητων παρενεργειών που μπορεί να έχουν τα σκιαγραφικά υλικά. Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα της bpMRI στην ανίχνευση κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη (clinical significant Prostate Cancer-csPCa) σε άνδρες που δεν έχουν ακόμα υποβληθεί σε βιοψία αλλά και σε αυτούς με προηγούμενη αρνητική βιοψία (75).

Όμως, παρά την περιορισμένη επιρροή της DCE που αναφέρθηκε προηγουμένως στην συνολική αξιολόγηση PI-RADS, στοιχεία δείχνουν ότι σε ορισμένες περιπτώσεις, η απεικόνιση με δυναμική έγχυση σκιαγραφικού μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη τόσο στην περιφερική όσο και στη μεταβατική ζώνη. Στην κλινική πρακτική, η χρήση της θεωρείται ενίοτε ως «δίχτυ ασφαλείας», ιδίως όταν οι εικόνες της DWI και T2w είναι σύνθετες. Επιπρόσθετα, η ακολουθία DCE μπορεί να φανεί ιδιαίτερα πολύτιμη σε ακτινολόγους με λιγότερη εμπειρία (78).

Η διπαραμετρική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού του προστάτη (bpMRI) συνδυάζοντας τόσο την μορφολογική T2 απεικόνιση όσο και την απεικόνιση με διάχυση DWI, αναδύεται ως μια εναλλακτική για την mpMRI για τον εντοπισμό, την ανίχνευση καθώς και την καθοδήγηση της στοχευμένης βιοψίας του προστάτη σε ασθενείς που κρίνονται ύποπτοι για καρκίνο του προστάτη. Ξεπερνά κάποιους ορισμένους περιορισμούς της mpMRI, με τους σημαντικότερους να είναι το κόστος της εξέτασης, ο χρόνος που απαιτείται για την εκτέλεση της και η χρήση σκιαγραφικών ουσιών με βάση το γαδολίνιο (79).

Η διπαραμετρική μαγνητική τομογραφία του προστάτη (Biparametric MRI-bpMRI) είναι μία τεχνική που χρησιμοποιεί δύο παραμέτρους απεικόνισης σε σχέση με την κλασική πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (Multiparametric MRI-mpMRI), η οποία χρησιμοποιεί τρεις. Πιο συγκεκριμένα, η bpMRI αποτελείται από:

- Μία ακολουθία T2w, η οποία όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως παρέχει σημαντικές ανατομικές και μορφολογικές πληροφορίες που απεικονίζουν την ανατομία του προστάτη και των οποιοδήποτε γύρω ύποπτων περιοχών. Επιτρέπει την μέτρηση του όγκου τόσο του προστάτη όσο και του όγκου της βλάβης, εντοπίζοντας την περιοχή με καρκίνο του προστάτη καθοδηγώντας έτσι την στοχευμένη βιοψία. Παρέχει υψηλή ανάλυση και αντίθεση μεταξύ των διαφορετικών ιστών, με τον κανονικό υγιή ιστό να εμφανίζεται με σήμα υψηλής

έντασης (φωτεινός) ενώ οι παθολογικές περιοχές εμφανίζονται συχνά με σήμα χαμηλότερης έντασης ως σκούρες περιοχές.

- Μία ακολουθία DWI και ενός χάρτη συντελεστή φαινομενικής διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient map-ADC map).

Αυτή η ακολουθία αναλύει και αξιολογεί τις τυχαίες κινήσεις των μορίων του νερού (διάχυση) μέσα στον ιστό, καθιστώντας την ιδιαίτερα πολύτιμη για τον εντοπισμό κακοήθων βλαβών.

Οι καρκινικοί ιστοί εμφανίζουν περιορισμένη διάχυση των μορίων του νερού, λόγω του γεγονότος ότι τέτοιοι ιστοί εμφανίζουν υψηλή κυτταρική πυκνότητα και λόγω των λιγοστών εξωκυττάρων χώρων, εμποδίζουν την ελεύθερη κίνηση του νερού. Ως αποτέλεσμα, αυτή η περιορισμένη διάχυση μεταφράζεται ως υψηλό σήμα στις εικόνες DWI.

Αυτή η τυχαία κίνηση των μορίων του νερού μέσα στους ιστούς απεικονίζεται ποσοτικά μέσω του χάρτη Συντελεστή Φαινομενικής Διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient map-ADC map), αποτελώντας βασικό εργαλείο στην bPMRI του προστάτη.

Ο χάρτης ADC είναι ένας μαθηματικά επεξεργασμένος χάρτης που παράγεται από τις εικόνες DWI. Εδώ, αντί να εμφανίζεται απλά η ένταση του σήματος, όπως στην προηγούμενη ακολουθία, τώρα πραγματοποιείται η ποσοτικοποίηση του βαθμού διάχυσης του νερού μέσα στους ιστούς.

Σε κανονικούς υγιείς ιστούς το νερό κινείται ελεύθερα χωρίς περιορισμούς, επομένως παρουσιάζει υψηλές τιμές ADC, σε αντίθεση με περιοχές με υψηλή κυτταρική πυκνότητα όπως καρκινικούς όγκους, όπου η διάχυση είναι περιορισμένη και άρα έχουν χαμηλές τιμές ADC.

Ο χάρτης ADC καθώς και η επιλογή της b-value είναι βασικοί και κρίσιμοι για την διάγνωση του καρκίνου του προστάτη στην bPMRI, καθώς επιτρέπουν μία μη επεμβατική διάγνωση χωρίς την χρήση σκιαγραφικού. Με σωστή ανάλυση και επεξεργασία, μπορεί να συμβάλλουν στην ταξινόμηση των όγκων (69).

2.3 PI-RADS

Ένας σημαντικός στόχος της εξέτασης με μαγνητική τομογραφία είναι η εντόπιση ανωμαλιών που αντιστοιχούν σε κλινικά σημαντικό καρκίνο. Η πολυπαραμετρική και η διπαραμετρική μαγνητική τομογραφία είναι σε θέση να ανιχνεύσει καρκίνους ενδιάμεσου έως υψηλού βαθμού με όγκο <5mm, ανάλογα με την θέση και τον ιστό υποβάθρου εντός του αδένα του προστάτη (80).

Το 2012, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ουρογεννητικής Ακτινολογίας (ESUR) εισήγαγε την ταξινόμηση συστήματος PI-RADS για την βέλτιστη και πιο δομημένη ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μαγνητικής τομογραφίας. Αποτελεί το πρώτο και πιο ευρέως αποδεκτό σύστημα βαθμολόγησης παγκοσμίως. Στην PI-RADS, κάθε ύποπτη περιοχή βαθμολογείται σε μία κλίμακα 5 σημείων για κάθε ακολουθία, όπου το 1 αντιστοιχεί σε περίπτωση καλοήθους όγκου ενώ το 5 κρίνεται ύποπτο για κακοήθεια (81).

Έτσι, το γεγονός ότι η μαγνητική τομογραφία παρέχει και ένα σύστημα βαθμολόγησης που αξιολογεί την πιθανότητα ύπαρξης καρκίνου, δίνοντας πληροφορίες για την επιθετικότητά του, την καθιστά μια αρκετά κατάλληλη μέθοδο για την απεικόνιση και τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Οι αλλοιώσεις που αναγνωρίζονται στην mpMRI περιγράφονται και ταξινομούνται σύμφωνα με το σύστημα PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) (75) . Το PI-RADS είναι ένα διεθνώς αναγνωρισμένο σύστημα το οποίο χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του καρκίνου του προστάτη. Ένας συνδυασμός των ευρημάτων απεικόνισης μέσω της T2, DWI και της DCE προβλέπει την πιθανότητα ενός καρκίνου να είναι κλινικά σημαντικός. Σε κάθε βλάβη του προστάτη εκχωρείται βαθμολογία από το 1 έως το 5 ανάλογα με την πιθανότητα σημαντικότητάς του. Σύμφωνα με το PI-RADS, οι ασθενείς με τιμές από 1 έως 2 εμφανίζουν ελάχιστη πιθανότητα να έχουν κλινικά σημαντικό καρκίνο του προστάτη. Στην κατηγορία 3, το γεγονός ότι το σήμα της διάχυσης εμφανίζεται ενδιάμεσο προς υψηλό καθιστά την πιθανότητα ύπαρξης καρκίνου αμφιλεγόμενη. Συνεπώς, είναι στην κρίση του ιατρού αν η συγκεκριμένη κατηγορία χρειάζεται να μεταβεί σε βιοψία. Η κατηγορία PI-RADS 4 και 5 παρουσιάζει πολύ υψηλή πιθανότητα για κλινικά σημαντικό καρκίνο και πρέπει να λαμβάνεται σημαντικά υπόψη η υποχρεωτική βιοψία (81).

Εν συντομία:

- PI-RADS 1: πολύ χαμηλή (εξαιρετικά απίθανο να υπάρχει κλινικά σημαντικός καρκίνος)
- PI-RADS 2: χαμηλή (απίθανο να υπάρχει κλινικά σημαντικός καρκίνος)
- PI-RADS 3:ενδιάμεση (η παρουσία κλινικά σημαντικού καρκίνου είναι αμφίβολη)
- PI-RADS 4:υψηλή (πιθανό να υπάρχει κλινικά σημαντικός καρκίνος)
- PI-RADS 5:πολύ υψηλή (πολύ πιθανό να υπάρχει κλινικά σημαντικός καρκίνος)

Συμπερασματικά, η διπαραμετρική και η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία του προστάτη αποτελούν δύο κρίσιμες και μεγάλης σημασίας διαδικασίες προκειμένου να γίνει η σωστή διάγνωση και η έγκαιρη πρόληψη του καρκίνου του προστάτη. Με την ειδοποιό διαφορά τους να αποτελεί την χρήση ή μη της δυναμικής έγχυσης σκιαγραφικής ουσίας DCE (συνήθως γαδολινίου) , δημιουργούνται άμεσα και κάποιες διαφορές μεταξύ τους.

Αρχικά, η mpMRI λόγω του ότι χρησιμοποιεί μία παραπάνω ακολουθία, η εξέταση έχει μεγαλύτερη διάρκεια σε σχέση με την bpMRI, κάτι το οποίο μπορεί να μην είναι ανεκτό από κάποιους ασθενείς (82). Επιπλέον, η παράλειψη της έγχυσης σκιαγραφικής ουσίας μπορεί να απαλλάξει τους ασθενείς από κινδύνους που σχετίζονται με τυχόν αλλεργίες που μπορεί να προκύψουν από το γαδολίνιο ή για ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια. Παράλληλα, το κόστος της διενέργειας της εξέτασης καθίσταται χαμηλότερο, επιβαρύνοντας λιγότερο έτσι τους ασθενείς και τα συστήματα υγείας. Όμως, αν και σύμφωνα με έρευνες η bpMRI παρέχει αρκετά υψηλή ακρίβεια για διάγνωση κλινικά σημαντικού καρκίνου, υπάρχει μία πιθανότητα να μην αξιολογεί

πλήρως τις περιπτώσεις για PI-RADS 3-4 οδηγώντας τυχόν σε υποδιάγνωση, κάτι το οποίο στην mpMRI δεν υπάρχει (83).

Ένα από τα προσδοκώμενα αποτελέσματα αυτής της εργασίας είναι να προσδιοριστεί κατά πόσο η brMRI μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί της mpMRI χρησιμοποιώντας την κατάλληλη προσέγγιση βλέποντας και κάποια οφέλη αλλά και μειονεκτήματα. Δεδομένου ότι η brMRI είναι χαμηλότερη σε κόστος και έχει μικρότερη διάρκεια, πρέπει να δούμε και τους τυχόν περιορισμούς της στην διαχείριση του καρκίνου του προστάτη ώστε να καταλάβουμε αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί πλήρως κλινικά, χωρίς όμως να παραλείπει σημαντικές παθολογικές πληροφορίες.

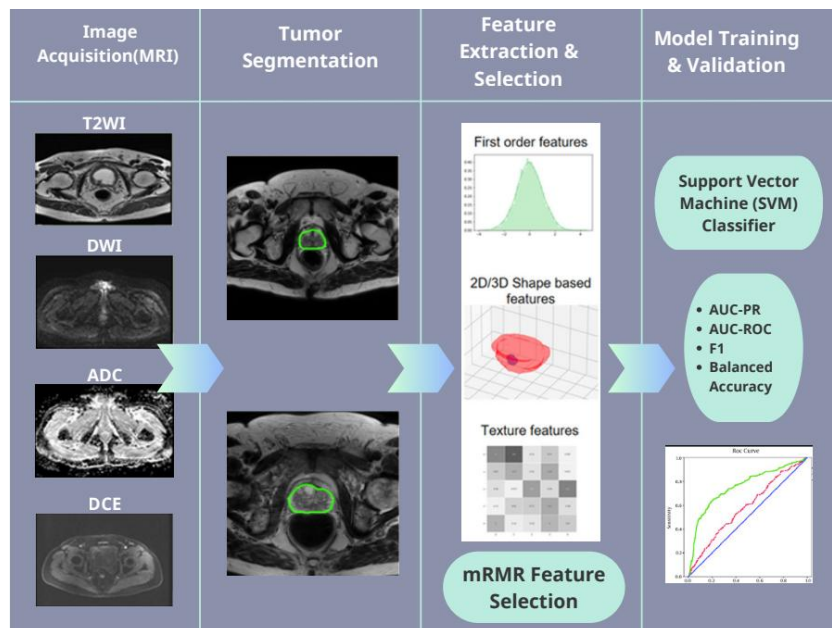
Κεφάλαιο 3: Ανάλυση εικόνας-Ραδιομική Ανάλυση (Radiomics)

Οι ιατρικές εικόνες είναι κάτι παραπάνω από απλές εικόνες. Διαθέτουν άφθονες ανεξερεύνητες πολύτιμες πληροφορίες που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση κάποιων ασθενειών (84). Οι πληροφορίες που αντλείς από αυτές τις εικόνες είναι ικανές να αντανακλούν διάφορες παθοφυσιολογικές πτυχές ενός ιστού.

Για την ανάλυση, την επεξεργασία και για την αξιοποίηση αυτών των πληροφοριών, την τελευταία δεκαετία έχει προκύψει ένας νέος πολλά υποσχόμενος τομέας η ραδιομική (Radiomics). Τα radiomics είναι μια νέα έννοια που περιλαμβάνει διάφορους ανεξάρτητους ερευνητικούς τομείς με κοινό στόχο την εξαγωγή όσο το δυνατόν περισσότερα ποσοτικά χαρακτηριστικά από τις ιατρικές εικόνες, που μπορεί να σχετίζονται με την υφή, το χρώμα ή το σχήμα. Ως εκ τούτου, οι ιατρικές εικόνες μετατρέπονται σε πολυδιάστατα ποσοτικά δεδομένα με κύριο σκοπό την αύξηση της ισχύς της απόφασης των υποστηρικτικών εργαλείων, συνδυάζοντας αυτά τα δεδομένα με άλλα κλινικά χαρακτηριστικά. Η ανάλυση των radiomics έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί πολύτιμη πηγή πληροφοριών για την βελτίωση της ακρίβειας της διάγνωσης, την αξιολόγηση της πρόγνωσης ή την πρόβλεψη της θεραπευτικής διαδικασίας, κυρίως στην έρευνα για τον καρκίνο αλλά και σε άλλες ασθένειες (84).

Όλη η βάση πίσω από την ανάλυση των radiomics βασίζεται στην υπόθεση ότι οι ιατρικές εικόνες περιέχουν σημαντικές πληροφορίες σε επίπεδο ιστού/οργάνου (μακροσκοπικό επίπεδο) που αντικατοπτρίζει την υποκείμενη παθοφυσιολογία του ιστού (μικροσκοπικό επίπεδο) και ότι αυτή η σχέση μεταξύ αυτών των δύο επιπέδων μπορεί να αποκαλυφθεί μέσω ποσοτικών απεικονιστικών χαρακτηριστικών. Επιπρόσθετα, αυτά τα χαρακτηριστικά μπορούν να συνδυαστούν στατιστικά ή να συσχετιστούν και με άλλα δεδομένα διαφορετικής φύσεως προκειμένου να επιτευχθεί ένας με μεγαλύτερη ακρίβεια προσδιορισμός της νόσου (85).

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζονται τα στάδια της ροής εργασίας στην εφαρμογή ραδιομικής ανάλυσης (radiomics).



Εικόνα 5: Βήματα της διαδικασίας των radiomics

3.1 Απόκτηση της εικόνας (Image Acquisition)

Το πρώτο βήμα στην διαδικασία των radiomics είναι η απόκτηση της εικόνας. Αυτή η διαδικασία αναφέρεται στην λήψη των ιατρικών εικόνων από τις οποίες θα εξαχθούν τα χαρακτηριστικά για την ανάλυση και την πρόβλεψη των κλινικών αποτελεσμάτων. Πρόκειται για μία διαδικασία θεμελιώδους σημασίας για την σωστή εφαρμογή των radiomics, καθώς η ποιότητα των εικόνων επηρεάζει άμεσα την ακρίβεια των χαρακτηριστικών που εξάγονται καθώς και τις τελικές αποφάσεις που μπορεί να προκύψουν από την ανάλυση (86).

Οι εικόνες που χρησιμοποιούνται μπορεί να προέρχονται από διάφορες απεικονιστικές μεθόδους όπως η αξονική τομογραφία (Computed Tomography-CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI), η πυρηνική ιατρική (PET, SPECT) και το υπερηχογράφημα (Ultrasound).

Για την παρούσα εργασία, όσον αφορά την απόκτηση της εικόνας, η μαγνητική τομογραφία παρέχει υψηλής αντίθεσης δομικές και λειτουργικές πληροφορίες για τον χαρακτηρισμό των μαλακών ιστών. Η προσέγγιση της ακολουθίας, δηλαδή η πολυπαραμετρική και η διπαραμετρική μαγνητική τομογραφία περιλαμβάνουν τις ακολουθίες T2, DWI και DCE μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μεροληψίας από χαρακτηριστικά που εξάγονται μόνο από μία ακολουθία. Στη συνέχεια, υπολογίζεται και ο χάρτης ADC από τις εικόνες διάχυσης (DWI). Οι εικόνες DWI αποκτώνται με διαφορετικές τιμές b-value και στη συνέχεια η μείωση της έντασης του σήματος σε συνάρτηση με την αύξηση των τιμών b-value προσαρμόζεται σε μία μαθηματική εκθετική σχέση μέσα από την οποία εξάγεται ο χάρτης ADC (87).

Η απόκτηση της εικόνας αποτελεί το πρώτο και το κρισιμότερο βήμα, καθώς η ποιότητά της είναι αυτή που θα καθορίσει τα χαρακτηριστικά που θα εξαχθούν στην συνέχεια. Οποιοσδήποτε ατέλειες ή ανακρίβειες στην εικόνα μπορούν να οδηγήσουν σε ανακρίβειες στην ανάλυσή της.

3.2 Οριοθέτηση πηγή ενδιαφέροντος και Τμηματοποίηση (Region of Interest Delineation- Segmentation)

Η εξαγωγή των χαρακτηριστικών θα μπορούσε να γίνει από ολόκληρη την εικόνα που θα αποκτήσουμε. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση μπορεί να παρουσιάσει ορισμένα σημαντικά ζητήματα, όπως ασήμαντες πληροφορίες ετερογένειας μπορεί να αλλοιώσουν το πραγματικό προφίλ του συγκεκριμένου ιστού ή οργάνου που βρίσκεται υπό ανάλυση. Ως εκ τούτου, τα χαρακτηριστικά συνήθως εξάγονται από προκαθορισμένες περιοχές ενδιαφέροντος (Region of Interest-ROI) ή από όγκους ενδιαφέροντος (Volume of Interest-VOI) , στην περίπτωση της τρισδιάστατης ανάλυσης, που περιέχουν τον ιστό ή το όργανο υπό ανάλυση προκειμένου να οριοθετήσουμε και να χαρακτηρίσουμε μόνο ορισμένες δομές που υπάρχουν στην εικόνα. Οι εν λόγω ROI και VOI ορίζονται με διαφορετικούς τρόπους και δεν υπάρχει συγκεκριμένη συμφωνία σχετικά με την καλύτερη πρακτική δεδομένου ότι διαφορετικές εφαρμογές μπορεί να απαιτούν διαφορετικές προσεγγίσεις (88).

Η διαδικασία της τμηματοποίησης της περιοχής ενδιαφέροντος αποτελεί ένα από τα πιο κρίσιμα και προκλητικά στοιχεία της μελέτης των radiomics. Είναι κρίσιμη διότι από τους τμηματοποιημένους όγκους θα δημιουργηθούν μετέπειτα τα δεδομένα των χαρακτηριστικών που θα εξαχθούν. Αποτελεί μία πρόκληση επειδή πολλοί όγκοι έχουν δυσδιάκριτα όρια (87). Η τμηματοποίηση είναι το σημείο όπου οι περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) προσδιορίζονται. Μπορεί να πραγματοποιηθεί χειροκίνητα από έναν ακτινολόγο ή άλλον εμπειρογνώμονα απεικόνισης, ή ημι-αυτόματα ή με πλήρως αυτοματοποιημένο τρόπο (89). Παρά τις προόδους στον τομέα της αυτόματης και ημιαυτόματης τμηματοποίησης και τα πλεονεκτήματά τους, η χειροκίνητη οριοθέτηση των περιοχών ενδιαφέροντος (ROI,VOI) από ειδικούς ακτινολόγους εξακολουθεί να παραμένει η προτιμώμενη επιλογή στις περισσότερες μελέτες, δεδομένου ότι ορισμένοι ιστοί ή όργανα είναι δύσκολο να τμηματοποιηθούν σωστά χωρίς την επίβλεψη κάποιου ειδικού. Ωστόσο, η προσέγγιση με χειροκίνητη τμηματοποίηση μπορεί να έχει ορισμένα μειονεκτήματα. Πρώτον, μπορεί να αποτελέσει μία χρονοβόρα διαδικασία που δεν μπορεί να εφαρμοστεί στην κλινική πρακτική, ιδίως όταν πρόκειται για ογκομετρικές περιοχές ή για μεγάλα σύνολα δεδομένων απεικόνισης. Δεύτερον, πρόκειται για μία διαδικασία που μπορεί να είναι επιρρεπής σε υψηλή παρατηρητική μεταβλητότητα μεταξύ των ακτινολόγων. Κατά συνέπεια, κατά την επιλογή μιας τέτοιας προσέγγισης, είναι σημαντικό να διασφαλιστεί η αναπαραγωγιμότητα και η επαναληψιμότητα της τμηματοποίησης και των αντίστοιχων εξαγόμενων χαρακτηριστικών, διότι διαφορετικοί παρατηρητές μπορούν να τμηματοποιήσουν ορισμένες περιοχές διαφορετικά, όπως σε περιπτώσεις όγκων όπου τα όρια της βλάβης μπορεί να είναι πολύπλοκα, οδηγώντας έτσι σε διαφορετικές τιμές των χαρακτηριστικών ειδικά αν πρόκειται και για μικρές περιοχές (90)(91).

3.3 Εξαγωγή χαρακτηριστικών (Feature extraction)

Το βασικότερο στάδιο στην διαδικασία των radiomics είναι η εξαγωγή δεδομένων χαρακτηριστικών υψηλής διάστασης με σκοπό την ποσοτική περιγραφή χαρακτηριστικών της περιοχής ή του όγκου ενδιαφέροντος (84).

Ιδιαίτερης σημασίας στην ροή εργασίας της ραδιομικής ανάλυσης αποτελεί η διαδικασία της τμηματοποίησης (segmentation), καθώς μέσω αυτής οριοθετούνται οι περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) από τις οποίες στη συνέχεια πραγματοποιείται η εξαγωγή των χαρακτηριστικών. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει τον μετασχηματισμό εικόνων χαμηλότερου επιπέδου δεδομένων εικονοστοιχείων (pixels) σε πιο εξελιγμένες αναπαραστάσεις υψηλότερου επιπέδου (84). Από αυτές τις βελτιωμένες αναπαραστάσεις, συλλέγονται πολύτιμες πληροφορίες μέσω των εξαγόμενων χαρακτηριστικών, τα οποία χρησιμεύουν για την ενίσχυση των δεδομένων που είναι διαθέσιμα στους ιατρούς. Αυτή η εξαγωγή πληθώρας ποσοτικών χαρακτηριστικών από ιατρικές εικόνες, καθιστά τα radiomics να αποτελούν βασική προσέγγιση στην σύγχρονη ιατρική απεικόνιση (92).

Έχουν γίνει αρκετές χρήσιμες μελέτες σχετικά με τις μεθόδους εξαγωγής χαρακτηριστικών τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο, το 2016 μία μεγάλη ομάδα ερευνητών από όλο τον κόσμο αποφάσισε να δημιουργήσει το Image Biomarker Standardisation Initiative (IBSI) (93), μια ανεξάρτητη διεθνή συνεργασία που εργάζεται προς την κατεύθυνση της τυποποίησης των απεικονιστικών ακτινολογικών βιοδεικτών με σκοπό την υψηλή απόδοση της ποσοτικής ανάλυσης της ιατρικής εικόνας. Στο πλαίσιο αυτής της πρωτοβουλίας, καταρτίστηκε ένα εγχειρίδιο αναφοράς για την παροχή κοινής ονοματολογίας και ορισμού για τις παραμέτρους των radiomics, καθώς και κατευθυντήριες γραμμές αναφοράς για την σωστή εκτέλεση των αναλύσεων. Ως εκ τούτου, αυτή η συνεχώς επικαιροποιούμενη ανασκόπηση θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εγχειρίδιο αναφοράς για τις μεθόδους εξαγωγής των χαρακτηριστικών, δεδομένου ότι ένας από τους κύριους στόχους της πρακτικής των radiomics είναι η καθιέρωση ενός κοινού πλαισίου για τη χρήση αναπαραγώγιμων και επικυρωμένων βιοδεικτών (94).

Το εγχειρίδιο αναφοράς IBSI παρέχει τις εξισώσεις και τους τύπους για τον υπολογισμό όλων των χαρακτηριστικών που θα χρειαστεί κάποιος για την ανάλυσή του. Αρκετά χρήσιμα πακέτα λογισμικού είναι επί του παρόντος διαθέσιμα για την διεξαγωγή της ανάλυσης. Τα πακέτα ανοιχτού κώδικα που χρησιμοποιούνται πιο συχνά με περιβάλλον κωδικοποίησης MATLAB είναι το Radiomics, το IBEX, ενώ πακέτα που δεν χρησιμοποιούν το MATLAB είναι το πακέτο MaZda. Άλλο ένα πακέτο διάσημο προς την χρήση του είναι το pyRadiomics σε περιβάλλον κωδικοποίησης python, ενώ συχνά χρησιμοποιείται και το LIFEx (95). Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή των χαρακτηριστικών το pyRadiomics.

Τα χαρακτηριστικά που θα εξαχθούν συνήθως δίνουν πληροφορίες που περιγράφουν την γεωμετρία, την υφή και τις στατιστικές ιδιότητες της περιοχής ενδιαφέροντος. Παρακάτω παρατίθενται οι πιο συχνές κατηγορίες απεικονιστικών βιοδεικτών που είναι εγκεκριμένοι πάντα από το IBSI (87). Τα χαρακτηριστικά που εξάγονται μπορούν να χωριστούν στις εξής κατηγορίες: α) στα μορφολογικά χαρακτηριστικά (size and shape-based features), β) στα στατιστικά χαρακτηριστικά πρώτης τάξεως (first order-statistical), γ) στα χαρακτηριστικά υφής- δεύτερης τάξεως στατιστικά χαρακτηριστικά (texture features) και δ) στα φιλτραρισμένα χαρακτηριστικά (transformed-based features)

3.3.1 Μορφολογικά χαρακτηριστικά (Size and shape-based features)

Τα χαρακτηριστικά που βασίζονται στο σχήμα περιγράφουν τις γεωμετρικές ιδιότητες των περιοχών ενδιαφέροντος. Πολλά χαρακτηριστικά με βάση το σχήμα είναι εννοιολογικά πολύ πιο απλούστερα από άλλα ακτινολογικά χαρακτηριστικά, όπως οι 2D και 3D διάμετροι, οι άξονες και οι αναλογίες τους (96). Οι προσεγγίσεις με βάση την επιφάνεια και τον όγκο που βασίζονται στην χρήση πλεγμάτων (μικρά πολύγωνα όπως τρίγωνα και τετράγωνα) είναι πιο πολύπλοκες. Τα χαρακτηριστικά που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνουν την compactness, την σφαιρικότητα (sphericity), τα οποία περιγράφουν τον τρόπο με τον οποίο το σχήμα της περιοχής ενδιαφέροντος διαφέρει από έναν κύκλο (για 2D αναλύσεις) ή από μία σφαίρα (για 3D αναλύσεις) και την πυκνότητα (density) η οποία βασίζεται στην κατασκευή ενός μικρού οριοθετημένου κουτιού που περικλείει την περιοχή ενδιαφέροντος (94). Επιπλέον, να σημειωθεί ότι τα μορφολογικά χαρακτηριστικά είναι ανεξάρτητα από την κατανομή της έντασης των αποχρώσεων του γκρι στην εικόνα. Συνεπώς, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά βασίζονται ξεκάθαρα στην γεωμετρία και υπολογίζονται απευθείας από την τμηματοποιημένη ιατρική εικόνα. Άλλες μορφολογικές παράμετροι είναι ο όγκος, η επιφάνεια, ο λόγος της επιφάνειας προς τον όγκο, η σφαιρική δυσαναλογία, η μέγιστη 2D διάμετρος, η μέγιστη 3D διάμετρος κ.α. (97).

3.3.2 Στατιστικά χαρακτηριστικά (Statistical-based features)

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τα στατιστικά χαρακτηριστικά αναπαριστούν την υφή ποσοτικοποιώντας άμεσα τις σχέσεις και τις κατανομές μεταξύ των αποχρώσεων του γκρι μιας εικόνας με διαφορετικούς τρόπους. Οι στατιστικές μέθοδοι είναι οι πιο δημοφιλείς μέθοδοι ανάλυσης υφής λόγω της απλότητας και της αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητάς τους για την επίτευξη υψηλότερης ακρίβειας στην διάκριση. Επιπλέον, παρέχουν πιο ερμηνεύσιμες πληροφορίες που μπορούν να συσχετιστούν με τις παθολογικές ιδιότητες των ιστών(96).

Οι στατιστικές μέθοδοι μπορούν να ταξινομηθούν σε διάφορες υποομάδες ανάλογα με τον αριθμό των εικονοστοιχείων/ογκοστοιχείων (pixels/voxels) που εμπλέκονται στον υπολογισμό.

- Στατιστικά πρώτης τάξης (First-order statistics): περιγράφουν την κατανομή συχνότητας των αποχρώσεων του γκρι εντός της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) και εξαρτώνται από μόνο μία τιμή εικονοστοιχείου/ογκοστοιχείου παρά από την αλληλεπίδρασή της με γειτονικά εικονοστοιχεία/ογκοστοιχεία. Υπολογίζονται μέσω ανάλυσης ιστογράμματος και περιλαμβάνουν μετρικές όπως ο μέσος όρος (mean), το ελάχιστο και το μέγιστο (minimum and maximum), η τυπική απόκλιση (standard deviation), η ασυμμετρία (skewness) και η κύρτωση (kurtosis)(94).
- Στατιστικά δεύτερης τάξης (Second-order statistics): εξετάζουν την σχέση μεταξύ ενός ζεύγους εικονοστοιχείων/ογκοστοιχείων σε όλη την περιοχή ενδιαφέροντος μετρώντας την πιθανότητα εύρεσης ενός ζεύγους αποχρώσεων του γκρι σε τυχαίες αποστάσεις και προσανατολισμούς κατά μήκος της περιοχής της εικόνας(98).
- Στατιστικά ανώτερης τάξης (High-order statistics): ερευνούν την χωρική σχέση μεταξύ τριών ή περισσότερων εικονοστοιχείων/ογκοστοιχείων(98).

3.3.3 Χαρακτηριστικά υφής (Texture features)

Κάποιες από τις στατιστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται ευρέως για την εξαγωγή των χαρακτηριστικών λόγω της δημοτικότητάς και της αποτελεσματικότητάς του είναι οι παρακάτω που ακολουθούν:

- **Gray-Level Co-occurrence Matrix (GLCM)**

Ο πίνακας GLCM είναι μία δεύτερης τάξης στατιστική μέθοδος ανάλυσης υφής που προτάθηκε για πρώτη φορά το 1973 από τον Haralick για να περιγράψει πληροφορίες τοπικής ετερογένειας. Καταγράφει τις χωρικές σχέσεις ζευγαριών εικονοστοιχείων ή ογκοστοιχείων με προκαθορισμένες εντάσεις αποχρώσεων του γκρι προς διαφορετικές κατευθύνσεις (οριζόντια, κάθετα ή διαγώνια για ανάλυση 2D ή 13 κατευθύνσεις για 3D ανάλυση) και με προκαθορισμένη απόσταση μεταξύ τους. Διάφορα στατιστικά στοιχεία μπορούν να υπολογιστούν μαθηματικά από το GLCM προκειμένου να ποσοτικοποιηθεί η ομοιογένεια ή η ετερογένεια μιας περιοχής της εικόνας (99).

- **Gray-Level Run-Length Matrix (GLRLM)**

Ο πίνακας GLRLM είναι μία ανώτερης τάξης στατιστική μέθοδος ανάλυσης υφής που περιγράφει πληροφορίες περιφερειακής ετερογένειας και προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Galloway το 1975. Εξετάζει τις φορές που εμφανίζεται κάθε τιμή μία απόχρωσης του γκρι διαδοχικά σε μια εικόνα σε μια προκαθορισμένη κατεύθυνση. Το GLRLM είναι κατασκευασμένο να ανιχνεύει και να μετρά τις ακολουθίες διαδοχικών εικονοστοιχείων με την ίδια απόχρωση του γκρι κατά μήκος μιας εικόνας. Κάθε σειρά του πίνακα αυτού αντιπροσωπεύει μία απόχρωση του γκρι και κάθε στήλη ένα συγκεκριμένο μήκος (100).

- **Gray-Level Size Zone Matrix (GLSZM)**

Ο πίνακας GLSZM είναι μία ανώτερης τάξης στατιστική μέθοδος ανάλυσης υφής που παρουσιάστηκε από τον Thibault το 2009, που περιγράφει την περιφερειακή ετερογένεια με παρόμοιο τρόπο με τον πίνακα GLRLM. Η έννοια του GLSZM βασίζεται στην επέκταση των ακολουθιών διαδοχικών εικονοστοιχείων με ίδια απόχρωση του γκρι σε άλλες περιοχές ή όγκους. Με αυτόν τον τρόπο μετράει τον αριθμό των ομάδων εικονοστοιχείων ή ογκοστοιχείων που συνδέονται μεταξύ τους με την ίδια απόχρωση, κατά μήκος ολόκληρης της εικόνας (100).

- **Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix (NGTDM)**

Ο πίνακας NGTDM είναι μία ανώτερης τάξης στατιστική μέθοδος ανάλυσης υφής που περιγράφει την τοπική ετερογένεια της εικόνας. Όπως περιγράφεται από τους Sun και Wee, ο NGTDM βασίζεται επίσης στη σχέση μεταξύ ενός εικονοστοιχείου μιας συγκεκριμένης απόχρωσης του γκρι με τα γειτονικά του. Σε αυτή την μέθοδο, ένα γειτονικό εικονοστοιχείο μέσα σε μία προκαθορισμένη απόσταση θεωρείται ότι σχετίζεται με το κεντρικό εικονοστοιχείο εάν πληρεί το κριτήριο να βρίσκεται μέσα σε ένα συγκεκριμένο εύρος απόχρωσης του γκρι (101).

3.3.4 Φιλτραρισμένα χαρακτηριστικά (Transform-based features)

Προκύπτουν έπειτα από εφαρμογή φίλτρων ή μαθηματικών μετασχηματισμών, όπως Wavelet transform, Laplacian of Gaussian (Log), σχήματα φίλτρων Gabor. Αναλύουν

μοτίβα των αποχρώσεων του γκρι και αναδυνκνείουν λεπτομέρειες ή μοτίβα που δεν είναι εμφανή στην αρχική εικόνα (102). Η χρήση τέτοιων μετασχηματισμών εμπλουτίζει την ραδιομική ανάλυση με πολυδιάστατη πληροφορία, ενισχύοντας την ικανότητα διαφοροποίησης ιστών και την προβλεπτική ισχύ των μοντέλων μηχανικής μάθησης. Αυξάνουν δραστικά τον αριθμό των παραγόμενων χαρακτηριστικών και συνήθως προηγούνται της εξαγωγής στατιστικών χαρακτηριστικών (92). Ωστόσο, η αυξημένη παραγωγή δεδομένων καθιστά απαραίτητη την εφαρμογή τεχνικών επιλογής χαρακτηριστικών, ώστε να αποφευχθεί η υπερπροσαρμογή (overfitting) και να διασφαλιστεί η αναπαραγωγιμότητα των αποτελεσμάτων (93).

- **Wavelet Transform**

Αυτή η μέθοδος είναι δυνατή εφαρμόζοντας ένα ζεύγος φίλτρου, το high-pass και το low-pass. Το πρώτο φίλτρο αναδεικνύει τις αλλαγές στις αποχρώσεις του γκρι και τονίζει έτσι τις λεπτομέρειες της εικόνας, ενώ το δεύτερο φίλτρο εξομαλύνει την εικόνα ως προς την απόχρωσή της αφαιρώντας έτσι λεπτομέρειές της. Μετά από αυτήν την διαδικασία, ένα σύνολο χωρικών καναλιών συχνότητας είναι διαθέσιμα, τα οποία περιγράφουν την τοπική μεταβλητότητα της εικόνας. Οι ενέργειες μέσα σε αυτά τα κανάλια συχνότητων που προκύπτουν χρησιμοποιούνται ως χαρακτηριστικά της εικόνας. Επιπλέον, η Wavelet transform μπορεί να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο για την δημιουργία ακτινοδιαγνωστικών χαρακτηριστικών αλλά και για την τμηματοποίηση της εικόνας(segmentation) ως ένα στάδιο προ-επεξεργασίας πριν την ανάλυση της υφής (103).

Κανονικοποίηση χαρακτηριστικών(Normalization)

Η διαδικασία της προ-επεξεργασίας της εικόνας για τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά αποσκοπεί κυρίως στον καθαρισμό των δεδομένων και στην ενίσχυση της καταλληλότητάς τους για μετέπειτα επεξεργασία (104).

Αναπόσπαστο μέρος αυτής της διαδικασίας ονομάζεται κανονικοποίηση (normalization). Λόγω της ποικιλομορφίας των χαρακτηριστικών που θα εξαχθούν από την απεικόνιση, τα οποία περιλαμβάνουν μορφολογικά χαρακτηριστικά, χαρακτηριστικά έντασης και χαρακτηριστικά υφής καθώς επίσης και η απόκτησή τους από διαφορετικά μηχανήματα μαγνητικού τομογράφου, δεν αναμένεται να είναι σε παρόμοιες κλίμακες. Ωστόσο, η παρουσία χαρακτηριστικών σε διαφορετικές θα μπορούσε να εισάγει μεροληψία, δεδομένου ότι χαρακτηριστικά με μεγαλύτερες τιμές ενδέχεται να ασκήσουν μεγαλύτερη και πιο ουσιαστική επίδραση σε σχέση με τα χαρακτηριστικά με μικρότερες τιμές κατά την διάρκεια των επόμενων βημάτων της διαδικασίας των radiomics, της εξαγωγής και επιλογής των χαρακτηριστικών καθώς και της ταξινόμησής τους. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στο γεγονός να δοθεί μεγαλύτερο βάρος λανθασμένα σε χαρακτηριστικά με μεγαλύτερες τιμές. Επιπρόσθετα, μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές κατά τη διάρκεια εκπαίδευσης του ταξινομητή μετέπειτα, καθώς η επιλογή χαρακτηριστικών και οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης συχνά κάνουν σιωπηρές υποθέσεις σχετικά με τα δεδομένα. (105)

Μία από τις πιο γνωστές μεθόδους κανονικοποίησης χαρακτηριστικών για μελέτες radiomics είναι η z-score normalization. Η z-score normalization, γνωστή και ως

τυποποίηση (standardization), μετασχηματίζει τις τιμές των εικονοστοιχείων (ή των χαρακτηριστικών radiomics) έτσι ώστε να έχουν μέσο όρο 0 και τυπική απόκλιση 1. Η διαδικασία αυτή γίνεται μέσω του τύπου:

$$X' = \frac{X - \mu}{\sigma}$$

,όπου X' είναι η κανονικοποιημένη τιμή, X η αρχική τιμή, μ ο μέσος όρος των τιμών στην εικόνα ή στο σύνολο των δεδομένων και σ είναι η τυπική απόκλιση των τιμών. Σε αυτήν την διαδικασία υπολογίζεται ο μέσος όρος (μ) και η τυπική απόκλιση (σ) από τα δεδομένα της εικόνας. Έπειτα, αφαιρείται από κάθε τιμή ο μέσος όρος και διαιρείται το αποτέλεσμα με την τυπική απόκλιση (93).

Αυτή η τεχνική βοηθά στην μείωση της διασποράς και φέρνει τα δεδομένα σε μία κοινή κλίμακα.

3.4 Μείωση διαστασιμότητας και Επιλογή χαρακτηριστικών (Feature Selection)

3.4.1 Μείωση διαστασιμότητας (Dimensionality Reduction)

Η ανάλυση των radiomics αποσκοπεί στην εξαγωγή πληθώρας ποσοτικών χαρακτηριστικών από ιατρικές εικόνες, μετατρέποντας αυτές τις εικόνες σε υψηλής διαστασιμότητας (high dimensionality) δεδομένα, με κύριο σκοπό την κατασκευή προγνωστικών και διαγνωστικών μοντέλων. Ωστόσο, παρόλο που αυτή η υψηλή διαστασιμότητα προσφέρει μεγάλο πλούτο πληροφοριών παράλληλα είναι ικανή να δημιουργήσει και καινούργια προβλήματα. Επομένως, κρίνεται απαραίτητο να «φέρουμε» αυτήν την υψηλή διαστασιμότητα σε μία χαμηλότερη ώστε να βελτιστοποιήσουμε την επίδοση του ταξινομητή (classifier) στη συνέχεια. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται μείωση διαστασιμότητας (dimensionality reduction) (106).

Η εξαγωγή αυτή μπορεί να παράγει εκατοντάδες ή χιλιάδες χαρακτηριστικά από κάθε εικόνα. Το μοντέλο που θα δημιουργηθεί μαθαίνει υπερβολικά καλά τα δεδομένα εκπαίδευσης και έτσι αποτυγχάνει στη γενίκευση. Το πρόβλημα αυτό είναι γνωστό ως overfitting. Επιπλέον, πολλά χαρακτηριστικά είναι περιττά ή πολύ ισχυρά συσχετισμένα μεταξύ τους (collinearity) οδηγώντας σε έναν πλεονασμό δεδομένων (redundancy). Η μείωση της διαστασιμότητας είναι μία κρίσιμη φάση στην διαδικασία των radiomics, με στόχο την μείωση του κινδύνου του overfitting στο προγνωστικό μοντέλο. Το overfitting μπορεί να οδηγήσει σε μοντέλα που αποδίδουν εξαιρετικά σε δεδομένα εκπαίδευσης, αλλά αποτυγχάνουν σε νέα καινούργια δεδομένα (107). Κάποιες από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες προσεγγίσεις για την μείωση της διαστασιμότητας είναι η variance threshold, η Pearson Correlation και η mRMR.

Η μέθοδος κατωφλίου διακύμανσης (variance threshold) είναι μία τεχνική επιλογής χαρακτηριστικών η οποία λειτουργεί αφαιρώντας χαρακτηριστικά με χαμηλή διακύμανση από ένα σύνολο δεδομένων, με βάση το γεγονός ότι αυτά τα χαρακτηριστικά θα μεταφέρουν λίγες πληροφορίες και μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την απόδοση και την αποτελεσματικότητα του μοντέλου. Με τον καθορισμό ενός συγκεκριμένου ορίου, τα χαρακτηριστικά των οποίων οι τιμές δεν διαφέρουν πολύ μεταξύ των δειγμάτων εξαλείφονται, μειώνοντας έτσι τη διαστασιμότητα του συνόλου των δεδομένων και αποφεύγεται το overfitting. Επιπλέον, προετοιμάζει το σύνολο των

δεδομένων μας για πιο σύνθετες τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών, όπως το mRMR (108).

Η ανάλυση της συσχέτισης (collinearity analysis) είναι ένας τρόπος μείωσης της διαστασιμότητας, επειδή ένας πολύ μεγάλος αριθμός των χαρακτηριστικών έχουν παρόμοιες πληροφορίες. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για αυτό είναι η Pearson's Correlation Coefficient. Παίρνει τιμές από -1 έως 1. Αν το $r=1$ έχουν τέλεια θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ τους, αν $r=-1$ έχουν τέλεια αρνητική γραμμική συσχέτιση, ενώ αν $r=0$ δεν έχουν καμία συσχέτιση μεταξύ τους τα χαρακτηριστικά. Αν ένα ζεύγος χαρακτηριστικών παρουσιάζει υψηλή συσχέτιση, αυτό που έχει την μεγαλύτερη συσχέτιση με τα άλλα θα πρέπει να αποκλειστεί από την ανάλυση (106).

Η μέθοδος mRMR αποτελεί μία μέθοδο επιλογής χαρακτηριστικών η οποία προτιμάει εκείνα τα χαρακτηριστικά τα οποία παρουσιάζουν μέγιστη σχέση (maximum relevance) με τον στόχο αλλά ασθενή σχέση μεταξύ τους (minimum redundancy). Η mRMR αφού εξετάσει και υπολογίσει για κάθε χαρακτηριστικό μία μέτρηση συνάφειας με την έκβαση και μία μέτρηση πλεοναστικότητας με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά, στη συνέχεια αποδίδει σε κάθε χαρακτηριστικό ένα βαθμό σημαντικότητας. Τα χαρακτηριστικά με τον υψηλότερο βαθμό επιλέγονται για το τελικό σύνολο χαρακτηριστικών. Η διαδικασία αυτού του αλγορίθμου είναι επαναληπτική και επαναλαμβάνεται μέχρι να επιτευχθεί ο προκαθορισμένος αριθμός χαρακτηριστικών που θα επιλεγεί (109).

3.4.2 Επιλογή των χαρακτηριστικών (Feature Selection)

Η σωστή μελέτη και ανάλυση των χαρακτηριστικών που έχουν εξαχθεί είναι μία πολύ σημαντική διαδικασία, διότι το πως αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους μπορεί να έχει διαφορετικά αποτελέσματα στα αποτελέσματα της ταξινόμησης. Επομένως κρίνεται αναγκαία η ανάλυση της σχέσης των χαρακτηριστικών μεταξύ τους, πόσο μάλλον στην περίπτωση των δεδομένων υψηλής διαστασιμότητας όπου έχουμε τεράστιο αριθμό χαρακτηριστικών και συνδυάζονται με μοντέλα μηχανικής μάθησης. Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των χαρακτηριστικών τόσο πιο πολύπλοκη γίνεται η διαδικασία, διότι πολλά από αυτά μπορεί να συσχετίζονται έντονα μεταξύ τους ή ακόμα και να περιέχουν άσχετη πληροφορία, πράγματα που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την κατασκευή του μοντέλου ταξινόμησης (110).

Η επιλογή των χαρακτηριστικών είναι η διαδικασία που επιτρέπει τη διαχείριση της επιλογής του κατάλληλου υποσυνόλου χαρακτηριστικών που μεγιστοποιεί την ακρίβεια ταξινόμησης. Οι περισσότερες τεχνικές επιλογής χρησιμοποιούν στατιστικές τεχνικές ή αλγόριθμους αναζήτησης προκειμένου να δημιουργήσουν μία κατάταξη χαρακτηριστικών που υποδεικνύει ποια είναι τα πιο σημαντικά και ποια τα περιττά χαρακτηριστικά. Έτσι μπορεί να επιλεγεί ο καταλληλότερος συνδυασμός χαρακτηριστικών για μία συγκεκριμένη εργασία. Αντίθετα, ορισμένοι μηχανισμοί επιλογής δεν δημιουργούν κατάταξη με τα καλύτερα χαρακτηριστικά, αλλά αναζητούν και επιλέγουν αυτόματα το καταλληλότερο υποσύνολο χαρακτηριστικών χωρίς την αλληλεπίδραση με τον χρήστη. Η μέθοδος της επιλογής χαρακτηριστικών στην διαδικασία της ταξινόμησης επιτρέπει τη μείωση της διαστασιμότητας, επιταχύνει την ταξινόμηση νέων δεδομένων και αυξάνει σημαντικά την ακρίβεια του μοντέλου πρόβλεψης στις περισσότερες περιπτώσεις (111)(112).

Οι μέθοδοι επιλογής χαρακτηριστικών διαφέρουν από τις άλλες τεχνικές που αναφέραμε προηγουμένως για το dimensionality reduction (όπως η Principal Component Analysis-PCA). Αυτές έχουν σαν κύριο στόχο να μειώσουν την διάσταση των χαρακτηριστικών μεταβάλλοντας την αρχική αναπαράσταση όλων των χαρακτηριστικών, ενώ οι μέθοδοι επιλογής χαρακτηριστικών επιλέγουν ένα βέλτιστο υποσύνολο από όλα τα χαρακτηριστικά, διατηρώντας έτσι την σημασία τους και αποφεύγοντας την απώλεια ερμηνευσιμότητας (113).

Οι μέθοδοι επιλογής χαρακτηριστικών μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις κύριες ομάδες ανάλογα με τον τρόπο που συνδυάζουν την διαδικασία επιλογής των χαρακτηριστικών με την κατασκευή του μοντέλου πρόγνωσης: τις filter methods, wrapper και embedded methods.

- Filter methods: Οι μέθοδοι επιλογής χαρακτηριστικών filter χρησιμοποιούν μια συγκεκριμένη μετρική για την κατάταξη και την αξιολόγηση της διακριτικής ικανότητας κάθε χαρακτηριστικού ξεχωριστά, χωρίς να λαμβάνουν υπόψη την αλληλεπίδραση με τον ταξινομητή. Αυτό το γεγονός οδηγεί σε ένα σημαντικό πλεονέκτημα, μπορούν να προσαρμοστούν σε όλες τις τεχνικές ταξινόμησης και είναι σχετικά εύκολες για δεδομένα υψηλής διάστασης καθώς και υπολογιστικά απλές. Επιπλέον, οι μέθοδοι αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μία προκαταρκτική ανάλυση για την μέτρηση της σημαντικότητας των χαρακτηριστικών για την επίτευξη συγκεκριμένης εργασίας ταξινόμησης (113).
- Wrapper methods: Οι μέθοδοι επιλογής χαρακτηριστικών που ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία χρησιμοποιούν αλγόριθμους αναζήτησης σε συνδυασμό με πολλαπλούς ταξινομητές για την αξιολόγηση της προβλεπτικής ικανότητας των χαρακτηριστικών σε ομάδες και προσδιορίζουν το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών. Το κύριο πλεονέκτημα αυτών των μεθόδων είναι ότι αναλύουν την αλληλεπίδραση μεταξύ των χαρακτηριστικών, έτσι ώστε το βέλτιστο υποσύνολο να περιλαμβάνει εκείνα τα χαρακτηριστικά που μαζί παρέχουν την καλύτερη ακρίβεια ταξινόμησης (113).
- Embedded methods: Οι ενσωματωμένες (embedded) μέθοδοι επιλογής χαρακτηριστικών είναι σχετικά παρόμοιες με τις wrapper methods προσεγγίσεις, αλλά σε αυτή την περίπτωση η διαδικασία επιλογής του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών πραγματοποιείται από προεπιλογή στην κατασκευή ορισμένων μοντέλων ταξινόμησης. Ως εκ τούτου, οι μέθοδοι αυτές μοιράζονται τα ίδια πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα με τις μεθόδους wrapper, μόνο που σε αυτή την περίπτωση η υπολογιστική πολυπλοκότητα είναι καλύτερη (113).

Στην παρούσα μελέτη για την επιλογή των χαρακτηριστικών χρησιμοποιήθηκε μία wrapper-based μέθοδος η Recursive Feature Elimination (RFE). Σκοπός της RFE είναι να βρει το καλύτερο υποσύνολο χαρακτηριστικών που προσφέρει την μέγιστη απόδοση σε ένα μοντέλο. Χρησιμοποιεί ένα μοντέλο (π.χ. SVM, RF) για να υπολογίσει τη σημασία των χαρακτηριστικών και αφαιρεί το λιγότερο σημαντικό χαρακτηριστικό, επαναλαμβάνοντας αυτή τη διαδικασία μέχρι να φτάσει στο επιθυμητό αριθμό χαρακτηριστικών. Πρόκειται για μία σχετικά εύκολη μέθοδο στην εφαρμογή της και δίνει αποδοτικά σύνολα χαρακτηριστικών. Όμως, μπορεί να είναι υπολογιστικά

απαιτητική ειδικά με μεγάλα σύνολα και δεν λαμβάνει υπόψη αλληλεπιδράσεις μεταξύ των χαρακτηριστικών (114).

3.5 Αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης για ταξινόμηση (classification)-Ανάπτυξη μοντέλου

Η μηχανική μάθηση αναφέρεται στον κλάδο του πεδίου της τεχνητής νοημοσύνης που χρησιμοποιεί εξελιγμένους στατιστικούς αλγορίθμους για να δώσει στα συστήματα υπολογιστών (δηλαδή τις μηχανές) την δύναμη και την ικανότητα να μαθαίνουν από πλήθος ποσοτικών δεδομένων, με σκοπό την αυτόματη αναγνώριση μοτίβων και στη συνέχεια τη δημιουργία προγνωστικών μοντέλων ικανών να κατανοήσουν νέα δεδομένα που δεν τα έχουν ξαναδεί και να επιλύουν διάφορα πρακτικά θέματα.

Η μηχανική μάθηση χάρη στην δύναμη και την αποτελεσματικότητά της έχει εισχωρήσει σε πολλούς τομείς και τις τελευταίες δεκαετίες έχει αποδείξει τις αυξανόμενες δυνατότητές της και στον τομέα της ιατρικής απεικόνισης. Με την πρόοδο της τεχνολογίας των υπολογιστών έχουν δημιουργηθεί νέες εφαρμογές κυρίως στους τομείς της ανίχνευσης και διάγνωσης με την βοήθεια υπολογιστών (Computer-aided detection and diagnosis-CAD) υποστηρίζοντας σημαντικά κλινικές αποφάσεις. Η εφαρμογή αλγορίθμων μηχανικής μάθησης βοηθούν τους ιατρούς να ερμηνεύσουν καλύτερα και καταλληλότερα τις ιατρικές απεικονίσεις καθώς και να μειώσουν τους χρόνους ερμηνείας αυτών (115)(116).

Η μηχανική μάθηση μπορεί να χωριστεί σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τον κύριο σκοπό του προβλήματος που πρέπει να λυθεί:

- α. Επιβλεπόμενη μάθηση (supervised learning): σε αυτήν την κατηγορία βασική προϋπόθεση είναι ότι το κάθε δείγμα αποτελείται από ένα σύνολο δεδομένων εισόδου και ένα σύνολο δεδομένων εξόδου. Ο κύριος στόχος της είναι η πρόβλεψη, δηλαδή η εξαγωγή μιας σχέσης μεταξύ των δεδομένων εκπαίδευσης (εισόδου) που γενικεύεται καλά στα δεδομένα δοκιμής (εξόδου) ώστε να προβλεφθεί η κλάση τους.
- β. Μη επιβλεπόμενη μάθηση (unsupervised learning): σε αυτήν την κατηγορία κάθε δείγμα αντιπροσωπεύεται μόνο από ένα σύνολο δεδομένων εισόδου και δεν παρέχεται τώρα το σύνολο παρατηρήσεων εξόδου. Ο κύριος στόχος είναι η περιγραφή, δηλαδή η ανακάλυψη συσχετίσεων ή μοτίβων μεταξύ των δειγμάτων και να αποκαλύψει στην συνέχεια την κλάση των χαρακτηριστικών.

Στην παρούσα εργασία θα ασχοληθούμε με προβλήματα ταξινόμησης επιβλεπόμενης μάθησης, διότι τα δείγματά μας αποτελούνται και από ένα σύνολο δεδομένων εξόδου καθώς γνωρίζουμε το αποτέλεσμα της εξόδου σε κάθε περίπτωση και κύριος στόχος μας είναι η σωστή πρόβλεψη και η αξιολόγηση της κατηγοριοποίησης αυτών των δειγμάτων. Άρα, πρέπει να γίνει η καταλληλότερη επιλογή των μοντέλων ταξινόμησης προκειμένου να επιτευχθεί το βέλτιστο αποτέλεσμα. Η παρουσίαση των μοντέλων ταξινόμησης και η επιλογή της καταλληλότερης τεχνικής προκειμένου να επιλεγεί αυτό που προσφέρει τα καλύτερα αποτελέσματα θα αναλυθεί παρακάτω.

Η μηχανική μάθηση είναι μία επαναληπτική διαδικασία στην οποία δεν εφαρμόζεται μόνο ένας αλγόριθμος. Η ανάπτυξη του βέλτιστου μοντέλου πρόβλεψης προϋποθέτει την επιλογή της καταλληλότερης τεχνικής. Αυτό δεν προκύπτει άμεσα. Πρέπει να

εφαρμοστούν και να δοκιμαστούν πολλά μοντέλα και να επιλεγεί αυτό που προσφέρει τα καλύτερα αποτελέσματα, όσον αφορά την ακρίβεια, την ερμηνευσιμότητα και την γενίκευση (117).

Στα προβλήματα ταξινόμησης με επιβλεπόμενη μάθηση (στην εργασία μας θα ασχοληθούμε με αυτά διότι έχουμε όλα τα δείγματά μας επισημειωμένα) κύριος στόχος είναι η αξιολόγηση της κατηγοριοποίησης αυτών των δειγμάτων σε διάφορες ομάδες ή κλάσεις. Ως εκ τούτου, πρέπει να γίνει η επιλογή των καταλληλότερων μοντέλων ταξινόμησης (classifiers) προκειμένου να πραγματοποιηθεί η ανάλυση και η σύγκριση των επιδόσεών τους.

Το μοντέλο ταξινόμησης που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία είναι η Μηχανή Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machine-SVM). Η SVM είναι ένας αλγόριθμος επιβλεπόμενης μηχανικής μάθησης, ένα προηγμένο μοντέλο ταξινόμησης με υψηλή δημοτικότητα λόγω της ανθεκτικότητας, της ευελιξίας και της αποτελεσματικότητάς του σε πολλές και διάφορες εφαρμογές (118). Η συμβολή αυτού του μοντέλου ιδίως στα συστήματα CAD στην ακτινολογία είναι τεράστια. Είναι κατάλληλος για δεδομένα υψηλής διαστασιμότητας όπως τα χαρακτηριστικά radiomics. Αρχικά, αναπτύχθηκε για την επίλυση προβλημάτων δυαδικής ταξινόμησης αλλά πλέον χρησιμοποιείται και σε πολυκατηγορικές εργασίες με μεγάλη αποτελεσματικότητα (119). Σε ένα έργο δυαδικής ταξινόμησης (π.χ. καλοήθης και κακοήθης όγκος) η λειτουργία του είναι να μεγιστοποιήσει την απόσταση περιθωρίου (margin) μεταξύ του ορίου ταξινόμησης (δηλαδή του υπερεπίπεδου-hyperplane) και των κοντινότερων δειγμάτων και των δύο τάξεων (120). Το υπερεπίπεδο είναι μια γραμμή (για δύο διαστάσεις), επίπεδο (για τρεις διαστάσεις) ή γενικά ένα n -διάστατο επίπεδο που χωρίζει τα σημεία των δύο τάξεων. Το καλύτερο υπερεπίπεδο είναι αυτό που μεγιστοποιεί το περιθώριο μεταξύ των διανυσμάτων υποστήριξης (support vectors). Το περιθώριο αυτό λέγεται σκληρό περιθώριο (hard margin) και διασφαλίζει την βέλτιστη ταξινόμηση για νέα δεδομένα. Όταν οι τάξεις δεν είναι απόλυτα διαχωρίσιμες, η SVM κατασκευάζει ένα υπερεπίπεδο με μαλακό περιθώριο (soft margin) το οποίο και αυτό διαχωρίζει τις δύο τάξεις, αλλά με κύρια διαφορά τώρα ότι επιτρέπει ορισμένα μη ταξινομημένα δεδομένα με σκοπό την καλύτερη απόδοση κατά την ομαδοποίηση των υπόλοιπων δεδομένων (118). Η ισορροπία μεταξύ λανθασμένης ταξινόμησης και μεγέθους του soft margin ελέγχεται μέσω της παραμέτρου C , γνωστής και ως κόστος, κατά την διαδικασία της εκπαίδευσης (121). Όλα αυτά που αναφέραμε παραπάνω αφορούν ταξινόμηση γραμμικών διαχωρίσιμων δεδομένων. Για μη γραμμικά διαχωρίσιμα δεδομένα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν πυρήνες (kernel functions) όπως Γκαουσιανές ή πολυωνυμικές, οι οποίες επιτρέπουν πιο ευέλικτα όρια ταξινόμησης (121).

Η ανάπτυξη ενός αξιόπιστου μοντέλου ταξινόμησης στην ραδιομική ανάλυση απαιτεί προσεκτική εκπαίδευση και αξιολόγηση προκειμένου να διασφαλιστεί η αποφυγή υπερπροσαρμογής (overfitting). Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιείται συνήθως η διασταυρούμενη επικύρωση (cross validation-CV), μία στατιστική μέθοδος που επιτρέπει την εκτίμηση της απόδοσης του μοντέλου σε ανεξάρτητα υποσύνολα των δεδομένων (122). Η πιο διαδεδομένη μορφή είναι η k -fold CV, όπου τα δεδομένα χωρίζονται σε k ίσα μέρη. Το μοντέλο εκπαιδεύεται $k-1$ φορές και δοκιμάζεται κάθε φορά στο υπολειπόμενο τμήμα, επιτρέποντας μία πιο σταθερή εκτίμηση της ακρίβειας

και της γενικής συμπεριφοράς του ταξινομητή (123). Η εφαρμογή cross validation είναι ιδιαίτερα σημαντική στην ραδιομική ανάλυση, καθώς τα σύνολα δεδομένων είναι υψηλής διαστασιμότητας και συχνά περιορισμένα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε overfitting. Μέσω αυτής της μεθόδου, διασφαλίζεται ότι η απόδοση του μοντέλου δεν εξαρτάται από ένα σύνολο δεδομένων αλλά αντανακλά την πραγματική του ικανότητα ταξινόμησης σε νέες περιπτώσεις (94,124).

3.6 Αξιολόγηση Μοντέλου-Ταξινόμησης (Measures for Evaluating Classification)

Εφόσον έχει γίνει η κατασκευή του μοντέλου, επόμενο βήμα είναι η αξιολόγησή του ίδιου αλλά και των αποτελεσμάτων που έχει εξάγει.

Για τον σκοπό της αξιολόγησης της ποιότητας ενός προγνωστικού μοντέλου καθώς και για την απόρριψη μοντέλων που δεν είναι αρκετά βέλτιστα για την εκτέλεση μιας εργασίας ταξινόμησης, διάφορες μέθοδοι όπως οι μετρικές ή οι γραφικές παραστάσεις χρησιμοποιούνται προκειμένου να ερμηνεύσουν τα αποτελέσματα. Αυτές οι μέθοδοι αναπαριστούν την απόδοση της ταξινόμησης του μοντέλου όταν εφαρμόζεται σε ένα σύνολο δοκιμών (test set) και οι αντίστοιχες μετρήσεις μπορούν να βασιστούν στις προβλεπόμενες κλάσεις (διακριτές τιμές) ή στις πιθανότητες των κλάσεων(συνεχείς τιμές) (110).

3.6.1 Μετρήσεις που βασίζονται στις προβλεπόμενες κλάσεις (predicted classes)

Η πιο συνηθισμένη και απλούστερη μέθοδος για την αξιολόγηση και την περιγραφή της απόδοσης ενός ταξινομητή με βάση τις προβλεπόμενες κλάσεις είναι ο πίνακας σύγχυσης (confusion matrix-CM). Ο CM είναι ένας διασταυρούμενος πίνακας των παρατηρήσιμων τάξεων και των προβλεπόμενων σε μία ταξινόμηση. Τα διαγώνια κελιά του πίνακα αντιπροσωπεύουν τον αριθμό των δειγμάτων που ταξινομήθηκαν σωστά σε κάθε κλάση, ενώ τα εκτός διαγώνιου κελιά αντιπροσωπεύουν τον αριθμό των δειγμάτων που ταξινομήθηκαν λανθασμένα σε άλλη κλάση. Αν θεωρήσουμε μία ταξινόμηση με δύο κλάσεις, τα στοιχεία του πίνακα θα οριστούν ως εξής. Η πρώτη γραμμή του πίνακα περιέχει τα αληθώς θετικά (true positive-TP) στοιχεία στα αριστερά, δηλαδή τον αριθμό των θετικών δειγμάτων που ταξινομήθηκαν σωστά ως θετικά, και τα ψευδώς αρνητικά (false negative-FN) στοιχεία στα δεξιά, δηλαδή τον αριθμό των αρνητικών δειγμάτων που ταξινομήθηκαν λανθασμένα ως θετικά. Η δεύτερη γραμμή του πίνακα περιέχει τα ψευδώς θετικά (false positive-FP) στοιχεία στα αριστερά, δηλαδή τον αριθμό των θετικών δειγμάτων που χαρακτηρίστηκαν λανθασμένα ως αρνητικά, και τα αληθώς αρνητικά (true negative-TN) στοιχεία στα δεξιά, δηλαδή τον αριθμό των αρνητικών δειγμάτων που ταξινομήθηκαν σωστά ως αρνητικά.

	Predicted Positive	Predicted Negative
Actual Positive	TP	FN
Actual Negative	FP	TN

Εικόνα 6: Πίνακας Confusion Matrix-CM

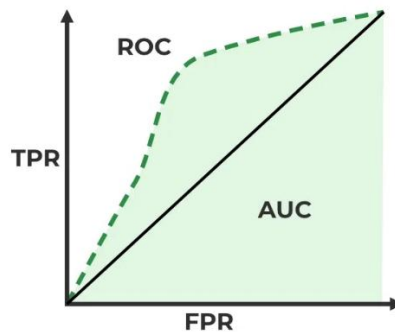
3.6.2 Μετρήσεις που βασίζονται στις πιθανότητες των κλάσεων

Στην αξιολόγηση μοντέλων ταξινόμησης, ιδιαίτερα σε προβλήματα ιατρικής διάγνωσης (όπως ο καρκίνος του προστάτη), η συνολική ακρίβεια (overall accuracy) συχνά δεν είναι αρκετή. Για τον λόγο αυτό, χρησιμοποιούνται πιο σύνθετοι δείκτες απόδοσης που δίνουν καλύτερη εικόνα της συμπεριφοράς του μοντέλου. Οι πιο σημαντικοί που θα αναλυθούν παρακάτω είναι το AUC, η Precision-Recall Curve (PR Curve), η Εξισορροπημένη Ακρίβεια (Balanced Accuracy) και το F1 score.

Εκτός από το να παρέχουν μία προβλεπόμενη κλάση για κάθε δείγμα, πολλοί ταξινομητές επίσης παράγουν συνεχείς προβλέψεις κατά την αξιολόγηση του μοντέλου με το σύνολο δοκιμών (test set) σε μία μορφή πιθανότητας για κάθε κλάση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτές οι πιθανότητες που λαμβάνονται για κάθε προβλεπόμενη τιμή μπορεί να προσφέρουν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου. Σε ένα έργο δυαδικής ταξινόμησης με θετικές και αρνητικές κλάσεις μπορεί να καθοριστεί μία τιμή κατώφλιου πιθανότητας για το διάνυσμα των πιθανοτήτων της θετικής κλάσης για να οριστεί ένα όριο μεταξύ των κλάσεων, έτσι ώστε οι πιθανότητες πάνω από αυτό το κατώφλι να ταξινομούνται ως θετικές και οι πιθανότητες κάτω από αυτό το κατώφλι να ταξινομούνται ως αρνητικές. Πολλά μοντέλα ταξινόμησης λαμβάνουν συνήθως την πιθανότητα 0,5 ως κατώφλι αλλά σε ορισμένες εφαρμογές μπορεί να οριστεί διαφορετική τιμή.

- Η πιο συνηθισμένη μέθοδος για την γραφική αξιολόγηση της ακρίβειας του μοντέλου ταξινόμησης με πιθανότητες κλάσεων είναι η χαρακτηριστική καμπύλη δέκτη λειτουργίας (receiver operating characteristic-ROC). Κατασκευάζεται με την αξιολόγηση των πιθανοτήτων κλάσης σε διαφορετικά κατώτατα όρια και επαναυπολογίζει τις αντίστοιχες προβλεπόμενες κλάσεις. Για κάθε κατώφλι, η TPR (ευαισθησία) και η FPR (1-ειδικότητα) υπολογίζονται και απεικονίζονται μεταξύ τους, με αποτέλεσμα να προκύπτει μία καμπύλη που αντικατοπτρίζει τις μεταβολές που παρουσιάζουν η ευαισθησία και η ειδικότητα ανάλογα με το επιλεγμένο κατώφλι. Επομένως, μπορούμε να επιλέξουμε ένα συγκεκριμένο κατώφλι (συχνά αναφέρεται ως σημείο αποκοπής-cutoff point) ώστε να επιτευχθεί καλύτερη ευαισθησία ή ειδικότητα ανάλογα με τον σκοπό της εφαρμογής, αν και προτιμότερο θα ήταν η επιλογή

του κατωφλίου να μεγιστοποιεί και τις δύο. Στο παρακάτω σχήμα απεικονίζεται ένα παράδειγμα ROC καμπύλης .



Εικόνα 7:Χαρακτηριστική καμπύλη δέκτη λειτουργίας(receiver operating characteristic-ROC)(125)

- Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under the curve-AUC) είναι ένας τρόπος να εξηγήσουμε και να αξιολογήσουμε την καμπύλη ROC με έναν αριθμό που θα αντιπροσωπεύει την συνολική αναμενόμενη απόδοση του ταξινομητή. Σε όρους πιθανοτήτων, η AUC περιγράφει την πιθανότητα ότι ο ταξινομητής θα κατατάξει ένα τυχαία επιλεγμένο θετικό παράδειγμα υψηλότερα από ένα τυχαία επιλεγμένο αρνητικό παράδειγμα. Ένας τέλειος ταξινομητής θα έχει $AUC=1$ ενώ ένας αναποτελεσματικός ταξινομητής θα έχει $AUC=0,5$, η οποία τιμή απεικονίζεται στο διάγραμμα ως μία διαγώνιος γραμμή. Η καμπύλη ROC έχει το πλεονέκτημα να μην επηρεάζεται από την ανισορροπία των τάξεων αφού είναι συνάρτηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας, επομένως ειδικά όταν εργαζόμαστε με μη ισορροπημένα σύνολα δεδομένων, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούμε ως αναφορά των αποτελεσμάτων την AUC επειδή η ακρίβειά της επηρεάζεται κυρίως από την τάξη που βρίσκεται σε πλειοψηφία (110).
- Η Precision-Recall Curve (PR Curve) απεικονίζει τη σχέση μεταξύ της Θετικής προβλεπτικής αξίας (Precision) και της Ευαισθησίας (Recall) για διάφορα κατώφλια. Η χρήση της είναι ιδιαίτερα συχνή σε περιπτώσεις που έχουμε ανισορροπία κλάσεων, δηλαδή όταν τα θετικά παραδείγματα είναι πολύ λιγότερα από τα αρνητικά.

$$Precision = \frac{TP}{TP+FP}$$

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

- Η περιοχή κάτω από την PR curve (AUC-PR) μπορεί να δώσει πιο χρήσιμες πληροφορίες από το AUC-ROC σε τέτοιες περιπτώσεις, καθώς εστιάζει στην ποιότητα ανίχνευσης των θετικών κρουσμάτων (125).
- Άλλος ένας σημαντικός δείκτης απόδοσης είναι το F1-score. Το F1-score είναι ο αρμονικός μέσος της precision και της recall.

$$F1=2 \times \frac{Precision \times Recall}{Precision+Recall}$$

Είναι ένας δείκτης που δίνει μια ισορροπημένη μέτρηση, μεγάλης χρησιμότητας ειδικά όταν χρειάζεται να βρεθεί μία συμβιβαστική λύση μεταξύ precision και recall. Κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικός όταν έχουμε ανισορροπημένα δεδομένα και θέλουμε να μειώσουμε τόσο τα false positives-FP όσο και τα false negatives-FN (126).

- Η Εξισορροπημένη ακρίβεια (Balanced accuracy) είναι ένας δείκτης μέτρησης απόδοσης που χρησιμοποιείται σε προβλήματα δυαδικής ταξινόμησης. Πρόκειται για μία πιο εξελιγμένη μορφή του δείκτη της κλασικής ακρίβειας (accuracy) που αναφέρθηκε παραπάνω. Το πρόβλημα που κάποιες φορές δημιουργείται στην κλασική ακρίβεια είναι ότι όταν οι κλάσεις είναι άνισες μεταξύ τους (π.χ. 90%αρνητικά και 10%θετικά), ένα μοντέλο που προβλέπει τα πάντα ως αρνητικά μπορεί να παρουσιάσει ακρίβεια 90%, χωρίς να εντοπίζει κανένα θετικό. Το πρόβλημα αυτό διορθώνεται με τον υπολογισμό της Balanced accuracy, η οποία λαμβάνει υπόψη τον μέσο όρο της ευαισθησίας (sensitivity,recall) και της ειδικότητας (specificity).

$$Balanced\ Accuracy = \frac{Sensitivity+Specificity}{2}$$

Επομένως, ο υπολογισμός αυτός ισορροπεί την απόδοση μεταξύ των δύο κλάσεων, δίνοντας ίση βαρύτητα στην ικανότητα του μοντέλου να εντοπίζει σωστά και τα θετικά και τα αρνητικά (127).

ΜΕΡΟΣ Β – Πειραματικό μέρος

Κεφάλαιο 4: Μέθοδοι και υλικά

4.1 Δεδομένα μελέτης (Dataset)

Η παρούσα μελέτη βασίστηκε σε δεδομένα από 92 εξεταζόμενους του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας που υποβλήθηκαν σε πολυπαραμετρική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (mpMRI) του προστάτη στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας. Χρησιμοποιήθηκαν τρεις διαφορετικοί σαρωτές MRI. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν ένας σαρωτής GE Signa HDxt (3.0T, b-values 0 και 800s/mm², TR=5050ms, TE=71.6ms) για 38 ασθενείς, ένας Siemens Magnetom Vida (3.0T, b-values 50 και 800s/mm², TR=6360ms, TE=71.6ms) για 23 ασθενείς και ένας Siemens Avanto (1.5T, b-values 0 και 800s/mm², TR=4000ms, TE=60ms) για 31 ασθενείς. Από τους εξεταζόμενους οι 72 ήταν διαγνωσμένοι με κλινικά σημαντικό καρκίνο του προστάτη ενώ οι 20 με μη κλινικά σημαντικό. Για κάθε έναν ασθενή

συλλέχθηκαν οι ακολουθίες ADC, T2w και DCE, ενώ για κάθε περίπτωση δημιουργήθηκαν αντίστοιχες περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) με χειροκίνητη τμηματοποίηση από έμπειρο ακτινολόγο. Ως κλινική ετικέτα (tag) χρησιμοποιήθηκε η παρουσία ή μη κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη (csPCa-cinsPCa). Η περίπτωση για μη σημαντικό καρκίνο σημειώθηκε με 0 και για σημαντικό με 1, σύμφωνα με κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Η κατηγοριοποίηση αυτή αποτέλεσε την βάση για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση του μοντέλου πρόγνωσης Radiomics.

Κατηγορία διάγνωσης	Αριθμός ασθενών (n)	Ποσοστό (%)
Κλινικά σημαντικός καρκίνος του προστάτη	72	78.30%
Μη κλινικά σημαντικός καρκίνος του προστάτη	20	21.7%
Σύνολο	92	100%

Εικόνα 8: Δεδομένα ασθενών που υποβλήθηκαν σε απεικονιστικό και ιστοπαθολογικό έλεγχο στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.

Σύστημα απεικόνισης	Ασθενείς	Κατασκευαστής	Μοντέλο	Ένταση πεδίου	Τιμές b-value, s/mm ²	TR, ms	TE, ms
1	38	GE	Signa HDxt	3.0T	800	5050	71.6
2	23	Siemens	Magnetom Vida	1.5T	50,800	6360	58
3	31	Siemens	Avanto	1.5T	800	4000	60

Εικόνα 9 : Δεδομένα μαγνητικών τομογράφων που χρησιμοποιήθηκαν

4.2 Επεξεργασία Εικόνων

Οι εικόνες MRI που αποκτήθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν περιλάμβαναν τρεις ακολουθίες: ADC, T2w και DCE. Για τις εικόνες T2w εφαρμόστηκε η μέθοδος N4 Bias Field Correction, η οποία είναι ένας αλγόριθμος διόρθωσης της ανομοιομορφίας της έντασης που χρησιμοποιείται ευρέως στην μαγνητική τομογραφία. Πρόκειται για μία μέθοδο που έχει ως στόχο την διόρθωση ανομοιομορφιών φωτεινότητας και την βελτίωση της ομοιογένειας των δεδομένων. Η βασική της λειτουργία είναι να διορθώνει τις αργά μεταβαλλόμενες μεταβολές της έντασης που παρατηρούνται στις εικόνες μαγνητικής τομογραφίας και δεν οφείλονται στους ίδιους τους ιστούς αλλά σε φυσικούς και τεχνικούς παράγοντες. Αυτές οι ανομοιομορφίες (Bias Field) προκαλούνται από μη ομοιόμορφη κατανομή του μαγνητικού πεδίου ή και από αλληλεπιδράσεις μεταξύ ιστών με διαφορετική αγωγιμότητα (128). Δηλαδή, ιστοί με ίδια φυσιολογικά χαρακτηριστικά μπορεί να εμφανίζονται με διαφορετική φωτεινότητα στην ίδια εικόνα. Η χρήση της μάσκας (mask) στο script μας επέτρεψε να περιορίσουμε την διόρθωση μόνο στην περιοχή ενδιαφέροντος (ROI), μειώνοντας έτσι τον υπολογιστικό χρόνο και αποφεύγοντας διορθώσεις εκτός του οργάνου του προστάτη. (128) Οι μάσκες ROI υποβλήθηκαν σε επαναδειγματοποίηση μέσω της βιβλιοθήκης SimpleITK ώστε να αντιστοιχούν χωρικά με τις εικόνες.

Στις περιπτώσεις για τις εικόνες DCE, όπου υπήρχαν τυχόν τετραδιάστατα δεδομένα, επιλέχθηκε το πρώτο χρονικό frame και μετατράπηκε σε τύπο float32 για συμβατότητα με το λογισμικό εξαγωγής χαρακτηριστικών.

4.3 Εξαγωγή Χαρακτηριστικών Radiomics

Για την εξαγωγή των χαρακτηριστικών πραγματοποιήθηκε χρήση της βιβλιοθήκης PyRadiomics χρησιμοποιώντας παραμετροποιημένο αρχείο ρυθμίσεων σε μορφή yaml (129).

```
# ##### Extracted using PyRadiomics version: <version> #####

imageType:
  original: {}
  wavelet: {}
  gradient: {}
  log:
    sigma: [2.0, 3.0, 4.0, 5.0]

featureClass:
  firstorder: {}
  glcm: {}
  glrlm: {}
  glszm: {}
  gldm: {}
  shape: {}

setting:
  normalize: true
  normalizeScale: 100
  resampledPixelSpacing: [1, 1, 1]
  interpolator: 'sitkBSpline'
  padDistance: 2
  minimumROIDimensions: 2
  #voxelArrayShift: 300
  resegmentMode: 'sigma'
  binwidth: 20
  removeOutliers: 3
```

Εικόνα 10: Παραμετροποιημένο αρχείο ρυθμίσεων που καθορίζουν πώς θα εξαχθούν τα χαρακτηριστικά radiomics

Στην ενότητα *imageType* καθορίζεται τι εικόνες θα παραχθούν πριν την εξαγωγή των χαρακτηριστικών. Η παράμετρος *Original* χρησιμοποιεί την αρχική εικόνα, το *Wavelet* δημιουργεί εικόνες από wavelet φίλτρα για διαφορετικές συχνότητες, το *Gradient* υπολογίζει την αλλαγή έντασης της εικόνας και το *LoG* (Laplacian of Gauss) τονίζει τις ακμές της εικόνας σε διαφορετικές κλίμακες λεπτομέρειας με τιμές sigma 2, 3, 4 και 5.

Στην ενότητα *featureClass*, καθορίζεται ποιες ομάδες χαρακτηριστικών θα εξαχθούν. Τα *firstorder* είναι στατιστικά πρώτης τάξεως, το *glcm* περιγράφει την υφή βάση συσχετισμών γειτονικών voxel, το *glrlm* χρησιμοποιεί τις σειρές ίδιας έντασης, το *glszm* τις ζώνες ομοιογενούς έντασης, το *gldm* τις εξαρτήσεις voxel από άλλα γειτονικά και το *shape* περιλαμβάνει γεωμετρικά χαρακτηριστικά του όγκου όπως η επιφάνεια, σφαιρικότητα, όγκος.

Η ενότητα *setting* περιλαμβάνει τις παραμέτρους προ-επεξεργασίας και εξαγωγής των χαρακτηριστικών. Η *normalize: true* κανονικοποιεί τις τιμές έντασης της εικόνας, ενώ το *normalizeScale: 100* φέρνει τις τιμές σε κλίμακα περίπου 0-100. Το *resampledPixelSpacing: [1, 1, 1]* επαναδειγματοληπτεί την εικόνα σε ισοτροπικά voxels 1x1x1 mm. Το *padDistance: 2* προσθέτει 2 voxels γύρω από την περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) και το *minimumROIDimensions: 2* ορίζει το ελάχιστο μέγεθος του ROI σε 2 voxels. Η *resegmentMode: sigma* κρατάει voxels κοντά στον μέσο όρο εντάσεων βάση

τυπικής απόκλισης, ενώ το *binWidth*: 20 καθορίζει το πλάτος των διαστημάτων (bins) για την ποσοτικοποίηση (quantization) των τιμών έντασης. Τέλος, η παράμετρος *removeOutliers*: 3 αφαιρεί voxels που βρίσκονται ± 3 τυπικών αποκλίσεων από τον μέσο όρο.

Από τις πολυπαραμετρικές μαγνητικές εικόνες του προστάτη εξήχθησαν ραδιομικά χαρακτηριστικά που ανήκουν σε έξι κύριες κατηγορίες: μορφολογικά (Shape), πρώτης τάξης (First Order), υφής (GLCM, GLRLM, GLSZM, GLDM). Για κάθε απεικονιστική ακολουθία (modality) εξήχθησαν: 14 χαρακτηριστικά Shape, 18 χαρακτηριστικά First Order, 24 χαρακτηριστικά GLCM, 16 χαρακτηριστικά GLRLM, 16 χαρακτηριστικά GLSZM και 14 χαρακτηριστικά GLDM. Συνολικά κάθε modality παρήγαγε 106 χαρακτηριστικά, οδηγώντας σε 318 βασικά ραδιομικά χαρακτηριστικά πριν την εφαρμογή φίλτρων, wavelet μετασχηματισμών ή log-sigma φίλτρων. Μετά την εξαγωγή των φίλτρων, το συνολικό πλήθος των χαρακτηριστικών αυξήθηκε σε 3.738.

Έπειτα, πραγματοποιήσαμε μία διαδικασία μηχανικής μάθησης με χρήση διασταυρωμένης επικύρωσης (cross-validation) και κανονικοποίησης (normalization) των δεδομένων. Αρχικά, από τα δεδομένα αφαιρέσαμε τις στήλες “CaseID” και “tag”, ώστε να δημιουργηθεί το σύνολο των χαρακτηριστικών X, δηλαδή τα δεδομένα που θα χρησιμοποιηθούν για να εκπαιδευτεί το μοντέλο. Η στήλη “tag” αποθηκεύεται χωριστά στο y και αντιπροσωπεύει την ετικέτα (κλάση) κάθε δείγματος, αυτό δηλαδή που θέλουμε να προβλέψουμε (κλινικά ή μη κλινικά σημαντικός καρκίνος).

Στη συνέχεια, χρησιμοποιήσαμε την τεχνική Stratified K-Fold Cross Validation με $n_splits=10$. Αυτό σημαίνει ότι το σύνολο δεδομένων χωρίζεται σε 10 ίσα μέρη (folds). Σε κάθε επανάληψη, 9 από αυτά τα folds χρησιμοποιούνται για εκπαίδευση (training) και 1 fold χρησιμοποιείται για έλεγχο (testing). Στην Stratified K-Fold Cross Validation κάθε fold διατηρεί την ίδια αναλογία θετικών και αρνητικών περιπτώσεων όπως το αρχικό σύνολο δεδομένων, ώστε η αξιολόγηση να είναι δίκαιη. Επιπλέον, η παράμετρος *shuffle=True* ανακατεύει τα δεδομένα πριν τον χωρισμό, ενώ το *random_state=42* εξασφαλίζει ότι το αποτέλεσμα θα είναι αναπαραγωγίμο (ίδιο κάθε φορά που τρέχει ο κώδικας).

Πριν την εκπαίδευση του μοντέλου, γίνεται προεπεξεργασία των δεδομένων με Z-score normalization. Υπολογίζεται για κάθε χαρακτηριστικό ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση του χρησιμοποιώντας μόνο τα δεδομένα εκπαίδευσης. Στη συνέχεια, κάθε τιμή του χαρακτηριστικού μετατρέπεται σε τιμή Z-score με τον τύπο:
$$Z = \frac{x - \text{μέσος όρος}}{\text{τυπική απόκλιση}}$$
 Αυτό έχει ως αποτέλεσμα όλα τα χαρακτηριστικά να έχουν μέσο όρο 0 και τυπική απόκλιση 1.

Έπειτα, εφαρμόζεται η ίδια μετατροπή με την μέθοδο transform και στα δεδομένα ελέγχου (test δεδομένα). Είναι σημαντικό να γίνει αυτό, διότι έτσι εξασφαλίζεται ότι το μοντέλο δεν «βλέπει» πληροφορίες από τα δεδομένα ελέγχου, κάτι που θα προκαλούσε διαρροή δεδομένων (data leakage).

```

def run_experiment(modalities, df):
    X = df.drop(columns=["CaseID", "tag"])
    y = df["tag"].values

    skf = StratifiedKFold(n_splits=10, shuffle=True, random_state=42)

    metrics = defaultdict(list)
    agg_cm = np.zeros((2,2), dtype=int)
    feature_counts = Counter()

    for tr_idx, te_idx in skf.split(X, y):
        X_tr, X_te = X.iloc[tr_idx], X.iloc[te_idx]
        y_tr, y_te = y[tr_idx], y[te_idx]

        # --- Z-score normalization (fit on training only) ---
        scaler = StandardScaler()
        X_tr = pd.DataFrame(scaler.fit_transform(X_tr), columns=X.columns)
        X_te = pd.DataFrame(scaler.transform(X_te), columns=X.columns)

```

Εικόνα 11: Stratified 10-fold Cross Validation και Z-score normalization

4.4 Επιλογή των Χαρακτηριστικών (Feature Selection) και Μείωση Διαστασιμότητας

Η διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών που υλοποιείται μέσω της κλάσης *PerSequenceReducer* έχει σχεδιαστεί ώστε να επιλέγει τα πιο αντιπροσωπευτικά χαρακτηριστικά από κάθε ακολουθία και έπειτα εφαρμόζονται τρία στάδια φιλτραρίσματος. Στο πρώτο στάδιο, χρησιμοποιείται η *VarianceThresholding* ώστε να απορριφθούν χαρακτηριστικά με χαμηλή διακύμανση τα οποία δεν παρέχουν κάποια διακριτή πληροφορία. Στο δεύτερο στάδιο, εφαρμόζεται *correlation filtering*, απομακρύνοντας χαρακτηριστικά με υψηλή συσχέτιση μεταξύ τους (άνω του ορίου $\text{corr_thresh}=0.9$), ώστε να μειωθεί η πλεονάζουσα πληροφορία. Τέλος, στο τρίτο στάδιο, εφαρμόζεται ο αλγόριθμος *mRMR* (minimum Redundancy Maximum Relevance), ο οποίος επιλέγει τα πλέον πληροφοριακά και μη πλεονάζοντα χαρακτηριστικά ως προς την μεταβλητή-στόχο. Ο αριθμός των χαρακτηριστικών που διατηρούνται από κάθε ακολουθία καθορίζεται από την παράμετρο *n_features*, η οποία έχει τιμή 100. Έτσι, επιλέγονται το πολύ 100 χαρακτηριστικά για κάθε ακολουθία. Η προσέγγιση αυτή διασφαλίζει ότι κάθε ακολουθία συνεισφέρει με ισορροπημένο και αντιπροσωπευτικό τρόπο στο τελικό σύνολο δεδομένων, ενισχύοντας την σταθερότητα του μοντέλου (109).

```

# Per-sequence reducer
# -----
class PerSequenceReducer(BaseEstimator, TransformerMixin):
    def __init__(self, seq_prefixes, n_features=100, var_thresh=0.01, corr_thresh=0.9):
        self.seq_prefixes = seq_prefixes
        self.n_features = n_features
        self.var_thresh = var_thresh
        self.corr_thresh = corr_thresh

    # 1. Variance threshold
    vt = VarianceThreshold(self.var_thresh)
    X_vt = vt.fit_transform(X_seq)
    kept = [c for c, keep in zip(cols, vt.get_support()) if keep]
    if len(kept) == 0:
        continue
    X_vt = pd.DataFrame(X_vt, columns=kept)

    # 2. Correlation filter
    corr = X_vt.corr().abs()
    upper = corr.where(np.triu(np.ones(corr.shape), k=1).astype(bool))
    drop = [c for c in upper.columns if any(upper[c] > self.corr_thresh)]
    kept = [c for c in kept if c not in drop]
    if len(kept) == 0:
        continue
    X_corr = X_vt[kept]

    # 3. mRMR
    idx = mrmr_sklearn(X_corr.values, y, k=min(self.n_features, X_corr.shape[1]))
    final = [X_corr.columns[i] for i in idx]
    selected.extend(final)

```

Εικόνα 12: Επιλογή χαρακτηριστικών (Variance threshold, Correlation filter, mRMR)

Αφού ολοκληρωθεί η επιλογή των χαρακτηριστικών, εφαρμόζεται κανονικοποίηση τύπου Z-score μέσω του μετασχηματιστή *StandardScaler*, όπως έχει αναφερθεί παραπάνω. Αυτό το βήμα είναι απαραίτητο καθώς αλγόριθμοι όπως ο Support Vector Machine (SVM) είναι ευαίσθητοι στη διαφορά μεγέθους ή κλίμακας των χαρακτηριστικών και η κανονικοποίηση διασφαλίζει ότι όλα τα χαρακτηριστικά συνεισφέρουν ισότιμα στην εκπαίδευση του μοντέλου.

Τέλος, εφαρμόστηκε η μέθοδος Recursive Feature Elimination (RFE) σε συνδυασμό με γραμμικό SVM. Η RFE είναι μία επαναληπτική μέθοδος επιλογής χαρακτηριστικών η οποία εκπαιδεύει ένα μοντέλο σε όλα τα διαθέσιμα χαρακτηριστικά, αφαιρεί σταδιακά αυτά με τη μικρότερη συνεισφορά και επαναλαμβάνει την διαδικασία μέχρι να παραμείνει ο επιθυμητός αριθμός χαρακτηριστικών. Στον συγκεκριμένο κώδικα, ορίστηκε *n_features_to_select=10*, επομένως στο τέλος παρέμειναν 10 τελικά χαρακτηριστικά από κάθε ακολουθία (T2, ADC και DCE) που ήταν τα πιο αντιπροσωπευτικά. Τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά καταγράφονται και επίσης καταγράφεται και το πόσες φορές επιλέχθηκε κάθε χαρακτηριστικό μέσα από τα διαφορετικά folds της διαδικασίας του cross-validation. Έτσι, αξιολογείται η σταθερότητα (stability) των χαρακτηριστικών.

```

# RFE + SVM
base_svm = SVC(kernel="linear", probability=True, random_state=42)
rfe = RFE(base_svm, n_features_to_select=10)
X_tr_rfe = rfe.fit_transform(X_tr, y_tr)
X_te_rfe = rfe.transform(X_te)

# Save selected features
sel_features = [red.selected_cols_[i] for i, keep in enumerate(rfe.support_) if keep]
feature_counts.update(sel_features)

```

Εικόνα 13: Επιλογή χαρακτηριστικών (RFE, SVM)

4.5 Ανάπτυξη του μοντέλου ταξινόμησης (Classification)

Σε αυτό το στάδιο, εφαρμόζεται για την ανάπτυξη του μοντέλου ταξινόμησης ο αλγόριθμος Support Vector Machine (SVM), χρησιμοποιώντας ως είσοδο τα δέκα επιλεγμένα χαρακτηριστικά που προέκυψαν από τα προηγούμενα στάδια μείωσης και επιλογής χαρακτηριστικών (RFE και mRMR). Ο συγκεκριμένος αλγόριθμος επιλέχθηκε λόγω της ικανότητάς του να διαχειρίζεται δεδομένα υψηλών διαστάσεων και μη γραμμικούς διαχωρισμούς. Το μοντέλο ορίζεται με Radial Basis Function (RBF) kernel, το οποίο επιτρέπει τη μη γραμμική ταξινόμηση.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε η βελτιστοποίηση υπερπαραμέτρων (Hyperparameter Tuning). Για τη βελτίωση της απόδοσης, εφαρμόζεται αναζήτηση πλέγματος (*Grid Search*) σε δύο βασικές υπερπαραμέτρους του SVM. Η υπερπαραμέτρος C (Regularization parameter) ελέγχει τον συμβιβασμό (trade-off) μεταξύ μέγιστου περιθωρίου και σφαλμάτων ταξινόμησης και η υπερπαραμέτρος γ (Gamma) η οποία καθορίζει την εμβέλεια επιρροής κάθε δείγματος στον πυρήνα ακτινικής βάσης (Radial Basis Function kernel-RBF kernel)(120). Για την C χρησιμοποιήσαμε 3 διαφορετικές τιμές, 0.1, 1 και 10 (για ισχυρή, μέτρια και αδύναμη κανονικοποίηση αντίστοιχα), ενώ για την γ χρησιμοποιήσαμε 2 τιμές “scale” και “auto”. Δηλαδή, ο αλγόριθμος θα εκπαιδεύσει και θα αξιολογήσει το SVM τρεις φορές για κάθε τιμή του C (0.1, 1, 10) και επίσης θα συνδυάσει κάθε τιμή του C με κάθε επιλογή της γ (Gamma). Συνολικά, θα δοκιμάσει $3 \times 2 = 6$ διαφορετικούς συνδυασμούς παραμέτρων για να βρει ποιος έχει την καλύτερη απόδοση. Η επιλογή της βέλτιστης παραμετροποίησης γίνεται μέσω 3-fold cross validation στα δεδομένα ελέγχου (training set), ενώ ως μετρική βελτιστοποίησης χρησιμοποιείται η μέση ακρίβεια κάτω από την καμπύλη Precision-Recall (average precision-AUC-PR).

```
# SVM with tuning
svm = SVC(kernel="rbf", probability=True, class_weight="balanced", random_state=42)
param_grid = {"C": [0.1, 1, 10], "gamma": ["scale", "auto"]}
clf = GridSearchCV(svm, param_grid, cv=3, scoring="average_precision", n_jobs=-1)
clf.fit(X_tr_rfe, y_tr)
```

Εικόνα 14: Ορισμός του μοντέλου SVM και Βελτιστοποίηση υπερπαραμέτρων (Hyperparameter Tuning)

4.6 Αξιολόγηση του μοντέλου / Στατιστική ανάλυση και οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων

Για να αξιολογηθεί η ικανότητα του μοντέλου ταξινόμησης (SVM) να διακρίνει σωστά μεταξύ των δύο κλάσεων (κλινικά σημαντικός καρκίνος του προστάτη και μη κλινικά σημαντικός καρκίνος του προστάτη) υπολογίστηκαν ένα σύνολο μετρικών (metrics) απόδοσης. Χρησιμοποιήθηκαν μετρικές που βασίζονται τόσο στις πιθανότητες πρόβλεψης (probabilistic metrics) όσο και μετρικές που βασίζονται στις κατηγορίες (discrete classification metrics).

Ως κύριο κριτήριο χρησιμοποιήθηκε η μετρική AUC-PR (Area Under the Curve-Precision Recall), η οποία επικεντρώνεται στην απόδοση του μοντέλου στην ανίχνευση θετικών περιπτώσεων, παρέχοντας μία πιο ρεαλιστική εκτίμηση σε περιπτώσεις ανισορροπίας κλάσεων (130). Επιπλέον, υπολογίστηκε η μετρική AUC-ROC η οποία αποτίμησε την συνολική ικανότητα διαχωρισμού μεταξύ θετικών και αρνητικών

δειγμάτων. Οι μετρικές που αναφέρθηκαν υπολογίστηκαν από τις πιθανότητες πρόβλεψης και αντικατοπτρίζουν την διακριτική ικανότητα του μοντέλου. Στη συνέχεια, υπολογίστηκαν οι μετρικές Precision, Recall, F1-score και Balanced Accuracy, προκειμένου να αποτιμηθεί η ακρίβεια, η ευαισθησία και η εξισορροπημένη ακρίβεια του μοντέλου ως προς τις δύο κλάσεις.

Όλες οι μετρικές υπολογίστηκαν για κάθε fold του cross-validation και στη συνέχεια συνοψίστηκαν ως μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις, εξασφαλίζοντας έτσι μία στατιστικά αξιόπιστη εκτίμηση της συνολικής απόδοσης του ταξινομητή.

```
# Metrics
metrics["AUC-PR"].append(average_precision_score(y_te, y_prob))
metrics["AUC-ROC"].append(roc_auc_score(y_te, y_prob))
metrics["F1"].append(f1_score(y_te, y_pred))
metrics["Precision"].append(precision_score(y_te, y_pred))
metrics["Recall"].append(recall_score(y_te, y_pred))
metrics["BalancedAcc"].append(balanced_accuracy_score(y_te, y_pred))
```

Εικόνα 15: Μετρικές που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του μοντέλου ταξινόμησης

Το στάδιο της στατιστικής ανάλυσης και οπτικοποίησης των αποτελεσμάτων, έχει ως αντικείμενό του να συγκρίνει την απόδοση των δύο διαφορετικών προσεγγίσεων (bpMRI και mpMRI) ως προς την ικανότητα ταξινόμησης, να παρουσιάσει τους πίνακες/μήτρες σύγχυσης (confusion matrices-CM) και να εξετάσει τη συχνότητα εμφάνισης και τον τύπο των επιλεγμένων χαρακτηριστικών.

Για την σύγκριση της απόδοσης μεταξύ των δύο προσεγγίσεων ως προς την AUC-PR, χρησιμοποιείται ο μη παραμετρικός έλεγχος Wilcoxon signed-rank test. Αυτός ο έλεγχος εφαρμόζεται σε ζευγάρια εξαρτημένων δειγμάτων, δηλαδή στις επιμέρους τιμές AUC-PR που προέκυψαν από τα folds του cross-validation για κάθε μέθοδο. Ελέγχει αν οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων έχουν μη μηδενική διάμεσο, δηλαδή αν υπάρχει στατιστικά σημαντική υπεροχή της μία μεθόδου έναντι της άλλης. Η έξοδος του ελέγχου είναι το p-value (p), το οποίο αν είναι μικρότερο από 0.05 δηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά στην απόδοση μεταξύ bpMRI και mpMRI.

```
# Statistical test (AUC-PR)
stat, p = wilcoxon(bp_res["AUC-PR"][0], mp_res["AUC-PR"][0])
print(f"\nWilcoxon bpMRI vs mpMRI (AUC-PR): p={p:.4f}")
```

Εικόνα 16: Wilcoxon signed-rank test

Για κάθε σύνολο δεδομένων (bpMRI και mpMRI), δημιουργείται μήτρα σύγχυσης (confusion matrix-CM), η οποία απεικονίζει τις σωστές και λανθασμένες ταξινομήσεις του μοντέλου. Η απεικόνιση γίνεται με χρήση heatmap, όπου οι γραμμές αντιπροσωπεύουν τις πραγματικές κλάσεις (cinsPCa, csPCa), οι στήλες αντιστοιχούν στις προβλεπόμενες κλάσεις και οι διαγώνιες τιμές δείχνουν τις σωστές ταξινομήσεις, ενώ οι εκτός της διαγώνιου αντιπροσωπεύουν τα σφάλματα ταξινόμησης (false positives/false negatives).

```
# Confusion matrices
for name, cm in [("bpMRI", bp_cm), ("mpMRI", mp_cm)]:
    sns.heatmap(cm, annot=True, fmt="d", cmap="Blues",
                xticklabels=["cinsPCa", "csPCa"],
                yticklabels=["cinsPCa", "csPCa"])
    plt.title(f"Confusion Matrix ({name})")
    plt.show()
```

Εικόνα 17: Δημιουργία μητρών σύγχυσης (confusion matrices-CM)

Τέλος, υλοποιείται η ποσοτική ανάλυση των επιλεγμένων χαρακτηριστικών. Για κάθε modality (bpMRI ή mpMRI), καταγράφεται πόσο συχνά επιλέχθηκε κάθε χαρακτηριστικό κατά την διάρκεια του cross-validation. Τα χαρακτηριστικά ταξινομήθηκαν βάσει δύο κριτηρίων: του Transform, ο τύπος επεξεργασίας του σήματος από όπου προέρχεται (π.χ. Original, Wavelet, LoG) και του Class, η κατηγορία του χαρακτηριστικού (π.χ. first-order statistics, GLCM, GLRLM, GLSZM). Στη συνέχεια, αφού έχει συγκεντρωθεί η συχνότητα κάθε συνδυασμού (Transform-Class) απεικονίζεται μέσω ραβδογράμματος. Αυτή η απεικόνιση δείχνει ποιες κατηγορίες χαρακτηριστικών συνέβαλαν περισσότερο στην διάκριση μεταξύ csPCa και cinsPCa και πως διαφοροποιούνται οι κατανομές μεταξύ bpMRI και mpMRI.

```
# Feature frequency analysis
for name, feats in [("bpMRI", bp_feats), ("mpMRI", mp_feats)]:
    cat_counts = defaultdict(int)
    for f,n in feats.items():
        transform, fclass = categorize_feature(f)
        cat_counts[(transform,fclass)] += n

cat_df = pd.DataFrame([{"transform":t,"class":c,"count":n} for (t,c),n in cat_counts.items()])
plt.figure(figsize=(10,5))
sns.barplot(data=cat_df, x="transform", y="count", hue="class")
plt.title(f"Feature Category Distribution ({name})")
plt.show()
```

Εικόνα 18: Ποσοτική ανάλυση συχνότητας επιλεγμένων χαρακτηριστικών

Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα

5.1 Επιδόσεις των μοντέλων

Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε τόσο για την bpMRI (συνδυασμός ADC και T2w) όσο και για την mpMRI (συνδυασμός ADC, T2w και DCE). Οι μετρικές που χρησιμοποιήθηκαν περιλάμβαναν τον AUC-PR ως πρωτεύον κριτήριο αξιολόγησης, καθώς και τα AUC-ROC, F1-score, Precision, Recall και Balanced Accuracy.

Για την bpMRI, το μοντέλο πέτυχε:

- **AUC-PR: 0.870 ± 0.074**
- AUC-ROC: 0.585 ± 0.183
- F1: 0.811 ± 0.085 , με Precision: 0.813 ± 0.081 και Recall: 0.820 ± 0.127
- Balanced Accuracy: 0.560 ± 0.175

Αντίστοιχα, για την mpMRI καταγράφηκε:

- **AUC-PR: 0.865 ± 0.102**
- AUC-ROC: 0.570 ± 0.265
- F1: 0.784 ± 0.115 με Precision: 0.793 ± 0.102 και Recall: 0.791 ± 0.166

- Balanced Accuracy: 0.521 ± 0.184

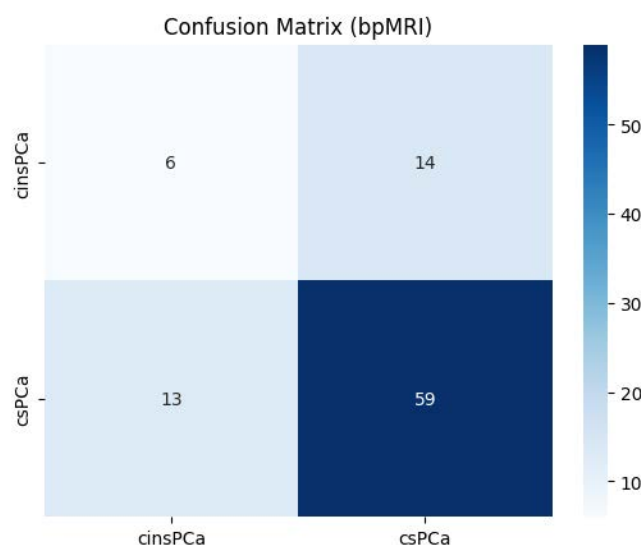
Τα αποτελέσματα αυτά καταδεικνύουν ότι και τα δύο μοντέλα εμφάνισαν υψηλή απόδοση ως προς το AUC-PR και το F1-score, στοιχεία που υποδηλώνουν αποτελεσματική ταξινόμηση. Ωστόσο, οι τιμές του AUC-ROC και του Balanced Accuracy ήταν σχετικές χαμηλότερες, γεγονός που ενδεχομένως να σχετίζεται με την ανισορροπία τάξεων στο σύνολο δεδομένων (dataset).

5.2 Στατιστική σύγκριση bpMRI-mpMRI

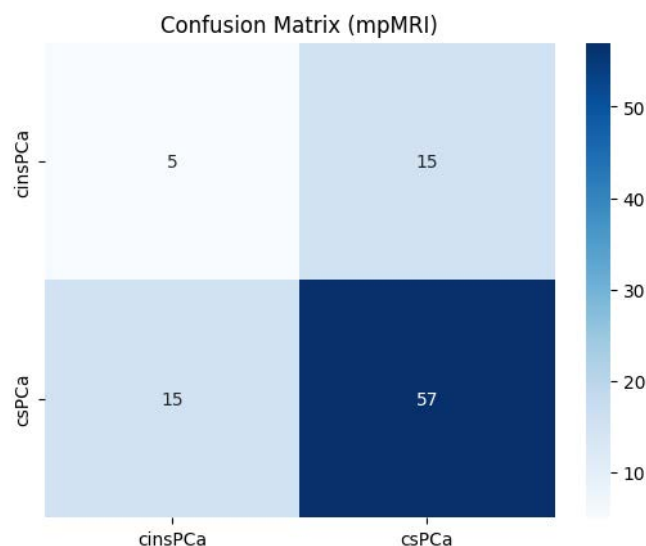
Προκειμένου να εξετασθεί αν η προσθήκη της DCE ακολουθίας στην mpMRI βελτιώνει την απόδοση του μοντέλου, πραγματοποιήθηκε έλεγχος Wilcoxon για το AUC-PR. Η ανάλυση έδειξε το αποτέλεσμα : *Wilcoxon bpMRI vs mpMRI (AUC-PR): $p=1.0$* , γεγονός που υποδηλώνει ότι η bpMRI είναι επαρκής για την πρόβλεψη κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη, χωρίς την ανάγκη ένταξης της DCE ακολουθίας.

5.3 Πίνακες CM

Στα παρακάτω σχήματα παρουσιάζονται οι συγκεντρωτικοί πίνακες τόσο για το μοντέλο της bpMRI όσο και για το μοντέλο της mpMRI. Παρατηρείται ότι και τα δύο μοντέλα καταγράφουν υψηλά ποσοστά True Positives, με μικρή διαφοροποίηση ως προς τα False Positives και False Negatives. Το γεγονός αυτό ενισχύει τα ευρήματα ότι η προγνωστική ικανότητα των δύο προσεγγίσεων είναι συγκρίσιμη



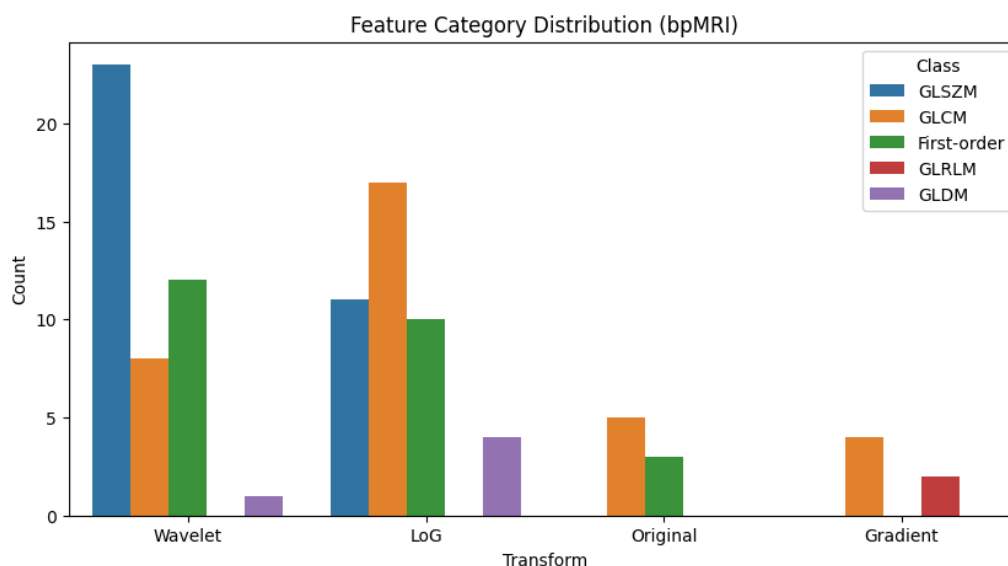
Εικόνα 19: Πίνακας Confusion Matrix-bpMRI



Εικόνα 20: Πίνακας Confusion Matrix (mpMRI)

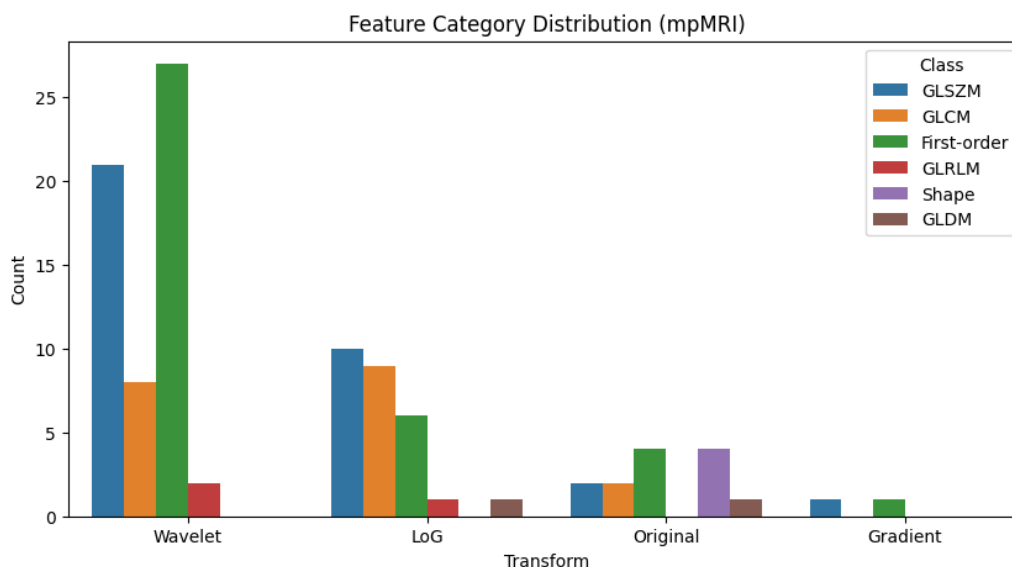
5.4 Κατανομή Επιλεγμένων Χαρακτηριστικών

Προκειμένου να διερευνηθεί η συνεισφορά διαφορετικών κατηγοριών χαρακτηριστικών, δημιουργήθηκαν διαγράμματα που απεικονίζουν την συχνότητα επιλογής χαρακτηριστικών ανά κατηγορία (First-order, Shape, GLCM, GLRLM, GLSZM, GLDM) και ανά φίλτρο εικόνας (Original, Wavelet, LoG,) τόσο για την bpMRI όσο και για την mpMRI που απεικονίζονται παρακάτω:



Εικόνα 21: Διάγραμμα κατανομής χαρακτηριστικών (bpMRI)

Τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά στην bpMRI βλέπουμε ότι είναι τα GLSZM (Wavelet) και GLCM (LoG), σημαντικά χαρακτηριστικά είναι τα First-order (Wavelet, LoG) ενώ λιγότερα σημαντικά είναι τα GLRLM (Gradient) και GLDM (LoG).



Εικόνα 22: Διάγραμμα κατανομής χαρακτηριστικών (mpMRI)

Τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά στην mpMRI είναι τα First-order (Wavelet) και GLSZM (Wavelet), λιγότερα σημαντικά είναι τα GLCM και GLSZM σε μετασχηματισμό LoG, ενώ μοναδική κατηγορία που εμφανίζονται εδώ είναι τα χαρακτηριστικά σχήματος (Shape) στις αρχικές εικόνες (Original), κάτι που είναι αναμενόμενο για το mpMRI που έχει πλήρεις πληροφορίες.

ΜΕΡΟΣ Γ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κεφάλαιο 6 : Συζήτηση και συμπεράσματα αποτελεσμάτων

6.1 Συζήτηση

Το κίνητρο της μελέτης μας ήταν να διερευνήσουμε τον βαθμό στον οποίο η γνώση πάνω στην τυπική πολυπαραμετρική μέθοδο θα μπορούσε να ωφεληθεί την μετάβαση στην διπαραμετρική μέθοδο, χωρίς να επηρεαστεί καθόλου η διαγνωστική ακρίβεια. Ήταν ουσιαστικό να εγγραφεί η αξιοπιστία των εξετάσεων που πραγματοποιούνται χωρίς την βοήθεια σκιαγραφικών μέσων.

Σε αυτήν την άμεση σύγκριση της brMRI και της mpMRI για την διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, πραγματοποιήθηκε αντίστοιχα και για τις δύο ακολουθίες η αξιολόγηση της απόδοσης των μοντέλων ταξινόμησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η brMRI είχε AUC-PR: 0.870 ± 0.074 , F1: 0.811 ± 0.085 , Precision: 0.813 ± 0.081 και Recall: 0.820 ± 0.127 , ενώ η mpMRI εμφάνισε AUC-PR: 0.865 ± 0.102 , F1= 0.784 ± 0.115 , Precision= 0.793 ± 0.102 και Recall= 0.791 ± 0.166 . Αν και οι τιμές του AUC-ROC και της Balanced Accuracy ήταν σχετικά χαμηλότερες (0.585 και 0.570 αντίστοιχα), τα αποτελέσματα αυτά συνδέονται συνήθως με προβλήματα ανισορροπίας τάξεων και δεν αναιρούν την ικανότητα και την αξιοπιστία των μοντέλων να αναγνωρίζουν αποτελεσματικά τις θετικές περιπτώσεις.

Η σύγκριση με τον έλεγχο Wilcoxon κατέδειξε ότι δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πρωτοκόλλων ($p=1.0$), γεγονός που υποδεικνύει

ότι η προσθήκη της DCE ακολουθίας δεν βελτιώνει ουσιαστικά την απόδοση του μοντέλου. Η παρατήρηση αυτή είναι εξαιρετικά σημαντική καθώς η DCE ακολουθία προϋποθέτει την χορήγηση ενός σκιαγραφικού μέσου επιμηκύνοντας έτσι τον χρόνο εξέτασης και παράλληλα αυξάνοντας το κόστος της. Η διεθνής βιβλιογραφία έχει καταγράψει αντίστοιχα ευρήματα με αρκετές μελέτες να αναφέρουν ότι η bpMRI αποτελεί αξιόπιστη εναλλακτική της mpMRI ακολουθίας, με δυνατότητα μείωσης του κόστους, του χρόνου και πιθανών ανεπιθύμητων παρενεργειών. Επιπλέον, σε πρόσφατες μελέτες σύγκρισης των δύο αυτών πρωτοκόλλων δεν παρουσιάζεται σημαντική υστέρηση της bpMRI έναντι της mpMRI, γεγονός που υποστηρίζει την υιοθέτηση πιο σύντομων πρωτοκόλλων στην κλινική πράξη, χωρίς την υποβάθμιση της ποιότητας της διάγνωσης (4,131).

Οι πίνακες CM που δημιουργήθηκαν (Εικόνα 19 και 20) έδειξαν ότι και τα δύο μοντέλα είχαν πολύ καλή προγνωστική αξία και διατηρούν υψηλή ευαισθησία και ταξινομούν σωστά τις περιπτώσεις csPCa και cinsPCa και για τις δύο προσεγγίσεις (bpMRI και mpMRI).

Αποτελέσματα των πινάκων σύγχυσης (Confusion Matrices)

Κατηγορία	mpMRI	bpMRI
Αληθώς Θετικά (True Positives-TP)- Σωστή ανίχνευση csPCa	57	59
Αληθώς Αρνητικά (True Negatives-TN)- Σωστή ανίχνευση cinsPCa	5	6
Ψευδώς Θετικά (False Positive-FP)-Λανθασμένη διάγνωση csPCa	15	14
Ψευδώς Αρνητικά (False Negatives-FN)-Λανθασμένη διάγνωση cinsPCa	15	13
Συνολικές περιπτώσεις	92	92

Για να ερμηνεύσουμε και να συγκρίνουμε την διαγνωστική απόδοση, υπολογίσαμε βασικές μετρικές:

Μετρική	Τύπος	mpMRI	bpMRI
Ακρίβεια (Accuracy)	$\frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN}$	$\approx 67.4\%$	$\approx 70.7\%$
Ευαισθησία (Sensitivity)	$TP / (TP+FN)$	$\approx 79.2\%$	$\approx 81.9\%$
Ειδικότητα (Specificity)	$TN / (TN+FP)$	$\approx 25.0\%$	$\approx 30.0\%$
Ψευδώς Αρνητικά (FN)	csPCa ταξινομήθηκε ως cinsPCa	15	13

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το μοντέλο της διπαραμετρικής μαγνητικής τομογραφίας (bpMRI) με ραδιομική ανάλυση-radiomics παρέχει παρόμοια ή ελαφρώς καλύτερη διαγνωστική απόδοση για την διάκριση του csPCa από cinsPCa σε σχέση με την πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία(mpMRI) με ραδιομική ανάλυση-radiomics. Συγκεκριμένα, το bpMRI παρουσίασε υψηλότερη ακρίβεια, υψηλότερη ευαισθησία και ευψηλότερη ειδικότητα, καθώς εμφάνισε λιγότερα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε σχέση με το mpMRI (13 έναντι 15).

Επίσης, τα διαγράμματα κατανομής χαρακτηριστικών(*Εικόνα 21 και 22*) έδειξαν ότι και τα δύο μοντέλα βασίζονται κυρίως σε χαρακτηριστικά υφής και έντασης που προκύπτουν από φίλτρα (Wavelet, LoG). Το mpMRI δίνει την μεγαλύτερη έμφαση στα First-order/Wavelet και GLSZM/Wavelet χαρακτηριστικά ενώ το bpMRI στα GLSZM/Wavelet και GLCM/LoG χαρακτηριστικά.

Η κυριαρχία των χαρακτηριστικών Wavelet και LoG και στις δύο μεθόδους υπογραμμίζει ότι η κλινικά σημαντική πληροφορία για τον καρκίνο του προστάτη δεν βρίσκεται μόνο στις αρχικές εικόνες (Original), αλλά και στις λεπτές αλλαγές υφής που αποκαλύπτονται από την ανάλυση σε πολλαπλές κλίμακες (Wavelet) και την τόνιση των άκρων/ορίων (LoG). Τα αποτελέσματα αυτά είναι συνεπή και με ευρήματα άλλων μελετών πάνω στα radiomics στη διεθνή βιβλιογραφία, όπου έχει επιβεβαιωθεί ότι τα χαρακτηριστικά υφής που εξάγονται μέσω της ραδιομικής ανάλυσης παίζουν καθοριστικό ρόλο στην διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων προστατικών αλλοιώσεων. Η πληροφορία υφής, ειδικά όταν προέρχεται από μετασχηματισμούς Wavelet και LoG, αποτυπώνει την ετερογένεια του ιστού κάτι που σχετίζεται στενά με την βιολογική επιθετικότητα του καρκίνου του προστάτη (4,132,133). Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι παράμετροι GLCM, GLSZM και GLRLM είναι μεταξύ των πιο διακριτών χαρακτηριστικών για την ταξινόμηση του csPCa από cinsPCa, επιβεβαιώνοντας την σημασία των δεικτών υφής ως απεικονιστικούς βιοδείκτες στην ραδιομική ανάλυση (134,135).

Συνολικά, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συνηγορούν υπέρ της χρησιμότητας της bpMRI ως ενός πιο απλού, με μεγαλύτερη ταχύτητα και οικονομικότερου πρωτοκόλλου, χωρίς να υποβαθμίζεται η διαγνωστική ικανότητά του σε σύγκριση με την mpMRI. Επιπλέον, πολύ σημαντικό αποτελεί το εύρημα της απουσίας σημαντικής στατιστικής βελτίωσης με την προσθήκη της DCE ακολουθίας, αναδεικνύοντας ίσως έτσι την πιθανότητα επαναπροσδιορισμού των κλινικών πρωτοκόλλων προς όφελος τόσο των ασθενών όσο και των συστημάτων υγείας.

Τα αποτελέσματα συμφωνούν με προηγούμενες δημοσιευμένες εργασίες, οι οποίες έχουν δείξει ότι η bpMRI παρουσιάζει διαγνωστική ακρίβεια συγκρίσιμη με την mpMRI στην ανίχνευση κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη. Αναφέρουν ότι η bpMRI επιτυγχάνει παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα με την mpMRI, ενώ ταυτόχρονα μειώνει τον χρόνο εξέτασης και το κόστος της, χωρίς σημαντική απώλεια της διαγνωστικής απόδοσης (136–140). Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την αυξανόμενη τάση της χρήσης της bpMRI ως μία αποτελεσματική και πιο αποδοτική εναλλακτική του κλασικού πρωτοκόλλου που χρησιμοποιεί την mpMRI.

6.2 Συμπεράσματα

Η εφαρμογή ραδιομικής ανάλυσης στην μαγνητική τομογραφία του προστάτη (Radiomics) μπορεί να προσφέρει μία αξιόπιστη πρόγνωση για τον κλινικά σημαντικό καρκίνο χρησιμοποιώντας δεδομένα από την brMRI, η οποία δείχνει πως είναι ένα πολύτιμο απεικονιστικό εργαλείο για την διαχείριση του καρκίνου του προστάτη με παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια με την mpMRI. Το γεγονός ότι στην ανάλυσή μας η mpMRI δεν έδωσε καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την brMRI, πρακτικά σημαίνει ότι η προσθήκη της ακολουθίας DCE δεν βελτίωσε την απόδοση του μοντέλου. Η κλινική σημασία αυτού του γεγονότος μεταφράζεται στο ότι η διπαραμετρική ακολουθία είναι πιο απλή, μειώνει το κόστος της εξέτασης καθώς και τον χρόνο κατά έναν σημαντικό παράγοντα. Επιπλέον, αποφεύγονται τελείως πιθανοί κίνδυνοι και παρενέργειες στον εξεταζόμενο, που μπορεί να οφείλονται στην χρήση σκιαγραφικού μέσου που χορηγείται κατά την ακολουθία DCE.

6.3 Μελλοντική έρευνα

Οι εφαρμογές της ραδιομικής ανάλυσης έχουν δείξει αυξημένο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια και οι λόγοι πίσω από αυτό φαίνονται προφανείς. Οι εγγενείς πληροφορίες που παρέχουν οι ιατρικές εικόνες έχουν παραλειφθεί για πολύ καιρό. Όμως πλέον, η συνεχώς αυξανόμενη εξέλιξη στην τεχνολογία για την απόκτηση εικόνων και για την επεξεργασία αυτών των πληροφοριών μπορούν να επιτρέψουν την αξιοποίηση αυτών των «κρυφών» δεδομένων, οδηγώντας σε νέες καινοτομίες στον τομέα της ακτινολογίας.

Μελλοντικές έρευνες θα μπορούσαν να επικεντρωθούν στην βελτίωση και την γενίκευση των μοντέλων radiomics για την διάκριση του κλινικά σημαντικού καρκίνου του προστάτη, αξιοποιώντας μεγαλύτερα δείγματα δεδομένων. Η ποιότητα των μοντέλων ταξινόμησης περιορίζεται από το μέγεθος των συνόλων δεδομένων που χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευσή τους. Ακόμη και αν ένα ερευνητικό κέντρο καταγράψει όλα τα δεδομένα, θα χρειαστούν χρόνια μέχρι να συγκεντρωθεί επαρκής στατιστική ισχύς για την δημιουργία αξιόπιστων μοντέλων. Σε συνδυασμό και με το γεγονός της συνεχής εξέλιξης στις τεχνικές απεικόνισης και ανακατασκευής ιατρικών εικόνων, επηρεάζεται η σύγκριση και η ενοποίηση των συνόλων δεδομένων. Όλα αυτά, πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την εξόρυξη ποσοτικών χαρακτηριστικών εικόνα, γεγονός που αυξάνει σημαντικά το μέγεθος των δεδομένων που απαιτείται για την δημιουργία ενός αξιόπιστου μοντέλου. Μία λύση για την αντιμετώπιση αυτών των περιορισμών θα ήταν η δημιουργία διεθνών συνεργατικών δικτύων που θα μοιράζονται τα δεδομένα τους έτσι ώστε να γίνει δυνατή η ανάπτυξη πιο γενικεύσιμων μοντέλων ραδιομικής ανάλυσης (84).

Η ενσωμάτωση κλινικών δεικτών (π.χ. PSA, Gleason score) και γονιδιακοί βιοδείκτες σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικά radiomics θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο ακριβή και εξατομικευμένα μοντέλα πρόγνωσης (141). Τέλος, μελλοντικές έρευνες θα μπορούσαν να διερευνήσουν την δυνατότητα αντικατάστασης του mpMRI με βελτιστοποιημένα brMRI πρωτόκολλα σε συνδυασμό με χρήση μηχανικής μάθησης και χαρακτηριστικών radiomics, ώστε να μειωθεί ο χρόνος εξέτασης και το κόστος, διατηρώντας παράλληλα υψηλή διαγνωστική ακρίβεια (139,140).

6.4 Περιορισμοί

Οι μελέτες ραδιομικής ανάλυσης παρουσιάζουν ορισμένους περιορισμούς που σχετίζονται με την διαδικασία εξαγωγής και ανάλυσης των χαρακτηριστικών. Η ετερογένεια στα πρωτόκολλα απεικόνισης και η απουσία τυποποίησης στις μεθόδους επεξεργασίας μπορούν να επηρεάσουν την σταθερότητα και την αναπαραγωγικότητα των χαρακτηριστικών radiomics (93). Επιπλέον, η έλλειψη εξωτερικής επικύρωσης (external validation) περιορίζει την δυνατότητα γενίκευσης των μοντέλων σε διαφορετικούς πληθυσμούς ή απεικονιστικά κέντρα (92).

Σημαντικό ρόλο αποτελεί και το μέγεθος του δείγματος. Η ανάπτυξη μοντέλων radiomics βασισμένων σε μικρό αριθμό περιστατικών ενέχει αυξημένο κίνδυνο overfitting και μειώνει την στατιστική ισχύ των ευρημάτων. Στη συγκεκριμένη μελέτη, το σχετικό μικρό δείγμα ενδέχεται να επηρεάσει την σταθερότητα των αποτελεσμάτων. Τέλος, για την εφαρμογή μεθόδων βαθιάς μάθησης (Deep Learning-DL), υπάρχει ανάγκη για μεγάλα και ετερογενή σύνολα δεδομένων, καθώς υπάρχει περιορισμένη ερμηνευσιμότητα (interpretability) των χαρακτηριστικών που τα DL μοντέλα μαθαίνουν αυτόματα, γεγονός που δυσκολεύει την κατανόηση της βάσης των προβλέψεών τους και περιορίζει την κλινική αξιοποίησή τους (84).

Βιβλιογραφία

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013 Jan;63(1):11–30.
2. Scialpi M, D’Andrea A, Martorana E, Malaspina CM, Aisa MC, Napoletano M, et al. Biparametric MRI of the prostate. Vol. 43, *Turkish Journal of Urology. AVES*; 2017. p. 401–9.
3. Poon PY, Ronald McCallum MW, Henkelman MM, Bronskill MJ, Sutcliffe SB, Michael S Jewett MA, et al. Magnetic Resonance Imaging of the.
4. Ferro M, de Cobelli O, Musi G, del Giudice F, Carrieri G, Busetto GM, et al. Radiomics in prostate cancer: an up-to-date review. Vol. 14, *Therapeutic Advances in Urology. SAGE Publications Inc.*; 2022.
5. Horner MJ. sect_23_prostate. 2009;
6. Cancer stat facts: Prostate cancer. National Cancer Institute. 2024. . <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>. 2024.
7. Culp MBB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. Vol. 77, *European Urology. Elsevier B.V.*; 2020. p. 38–52.
8. GLOBOCAN. 2022.
9. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan;72(1):7–33.
10. Sharp VJ, Takacs EB, Powell CR. Prostatitis: Diagnosis and Treatment [Internet]. 2010. Available from: www.aafp.org/afp.
11. Fornage BD. Oclinical Supplement NORMAL US ANATOMY OF THE PROSTATE. Vol. 12, *Ultrasound in Med. & Biol.* 1986.
12. Ellis H. Anatomy of the urinary bladder, prostate and male urethra. 2005;
13. Martini FH. Human Anatomy [Internet]. 2017. Available from: www.masteringaandp.com
14. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006 Jan 1;56(1):11–25.
15. Selman SH. The McNeal prostate: A review. Vol. 78, *Urology.* 2011. p. 1224–8.
16. PROSTATE INTRO ANATOMY.
17. <http://urology.med.uth.gr/gia-astheneis/chrisimes-plirofories/pathiseis-toy-prostati/>.
18. Απόστολος Γ. Ρεμπελάκος. Η αντιμετώπιση τού εντοπισμένου καρκίνου τού προστάτη με βραχυθεραπεία Απόστολος Γ. Ρεμπελάκος. 2010.
19. Hausman DM. What is cancer? *Perspect Biol Med.* 2019 Sep 1;62(4):778–84.
20. Campbell TC. Cancer Prevention and Treatment by Wholistic Nutrition.

21. Hutchison A, Farmer R, Chapple C, Berges R, Pientka L, Teillac P, et al. Characteristics of Patients Presenting with LUTS/BPH in Six European Countries. *Eur Urol*. 2006 Sep;50(3):555–62.
22. Δρεβελέγκας Α. Δρεβελέγκας Α., 2012. Κλινική Ακτινολογία. Κωνσταντάρας Ιατρικές Εκδόσεις. 2012;
23. <https://poulakis-urology.com/article/pathiseis-prostati-eisagogi/pos-epekteinetai-o-karkinos-tou-prostati/>.
24. Satariano. Satariano WA, Ragland KE, Van Den Eeden SK. Cause of death in men diagnosed with prostate carcinoma. *Cancer*. 1998 Sep 15;83(6):1180-8. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980915)83:6<1180::aid-cncr18>3.0.co;2-1. PMID: 9740084. 1998;
25. Aul P, Ichtenstein L, Olm IVH, Erkasalo IK V, Nastasia A, Liadou I, et al. The New England Journal of Medicine ENVIRONMENTAL AND HERITABLE FACTORS IN THE CAUSATION OF CANCER Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland A BSTRACT Background The contribution of hereditary factors. Vol. 343, J U L Y. 2000.
26. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. Vol. 27, *Molecules*. MDPI; 2022.
27. Laurence N. Laurence N. Kolonel, Diet: Fat, Meat, and Prostate Cancer, *Epidemiologic Reviews*, Volume 23, Issue 1, 2001, Pages 72–81, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a000798>. 2001;
28. Kaaks R, Lukanova A, Rinaldi S, Biessy C, Sö Derberg S, Olsson T, et al. Interrelationships between plasma testosterone, SHBG, IGF-I, insulin and leptin in prostate cancer cases and controls. *European Journal of Cancer Prevention*. 2003;12:309–15.
29. Mottet N, Van Den Bergh RCN, Briers E, Van Den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
30. Ratlife William J Catalona TL, Kavoussi LR, Ahmann FR, Dalkin BL, Hudson LA, Bedford Waters W, et al. Cali-Submitted. Vol. 42. Hybritech Inc; 1993.
31. Yilmaz Ö, Kurul Ö, Ates F, Soydan H, Aktas Z. Does an asymmetric lobe in digital rectal examination include any risk for prostate cancer? Results of 1495 biopsies. *International Braz J Urol*. 2016;42(4):704–9.
32. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1117–20.
33. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Scott Lucia M, Parnes HL, et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen

- Level ≤ 4.0 ng per Milliliter [Internet]. Vol. 22, n engl j med. 2004. Available from: www.nejm.org
34. McGarty TP. THE PSA CONTROVERSY: DETAILS, MODELS, ANALYSIS AND RECOMMENDATIONS. 2010; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/315363580>
 35. Adhyam M, Gupta AK. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. Vol. 3, Indian Journal of Surgical Oncology. Springer; 2012. p. 120–9.
 36. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL, Craig Hall M, Faith by. Transrectal Ultrasound and Biopsy in the Early Diagnosis of Prostate Cancer. Vol. 8, Cancer Control.
 37. Ching CB, Moussa AS, Li J, Lane BR, Zippe C, Jones JS. Does Transrectal Ultrasound Probe Configuration Really Matter? End Fire Versus Side Fire Probe Prostate Cancer Detection Rates. Journal of Urology. 2009 May;181(5):2077–83.
 38. Rj Bott S, Keng F, Ng L. Prostate Cancer.
 39. Sarkar S, Das S. A Review of Imaging Methods for Prostate Cancer Detection. Biomed Eng Comput Biol. 2016 Jan;7s1:BECB.S34255.
 40. Grypari M, Pomoni A, Tzelepi V. Intraductal carcinoma of the prostate: A comprehensive literature review focused on grading challenges and controversies Authors: Ioanna. Available from: <http://www.hh.um.es/Instructions.htm>
 41. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005 Sep;29(9):1228–42.
 42. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Modern Pathology. 2004 Mar;17(3):292–306.
 43. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol. 1974 Jan;111(1):58–64.
 44. Moyer VA. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2012 Jul 17;157(2):120–34.
 45. Sauter G, Steurer S, Clauditz TS, Krech T, Wittmer C, Lutz F, et al. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. Eur Urol. 2016 Apr;69(4):592–8.
 46. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol. 2012 Apr 10;22(4):746–57.
 47. Ghai S, Haider MA. Multiparametric-MRI in diagnosis of prostate cancer. Indian J Urol. 2015;31(3):194–201.

48. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*. 2015 Mar 1;75(4):390–8.
49. Woodfield CA, Tung GA, Grand DJ, Pezzullo JA, MacHan JT, Renzulli JF. Diffusion-weighted MRI of peripheral zone prostate cancer: Comparison of tumor apparent diffusion coefficient with gleason score and percentage of tumor on core biopsy. *American Journal of Roentgenology*. 2010 Apr;194(4).
50. de Rooij M, Hamoen EHJ, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Multiparametric MRI for Prostate Cancer Detection: A Meta-Analysis. *American Journal of Roentgenology*. 2014 Feb;202(2):343–51.
51. Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, et al. Screening for Prostate Cancer: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. 2011. Available from: www.annals.org
52. Turkbey B, Choyke PL. Multiparametric MRI and prostate cancer diagnosis and risk stratification. Vol. 22, *Current Opinion in Urology*. 2012. p. 310–5.
53. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, et al. Suspected Local Recurrence after Radical Prostatectomy: Endorectal Coil MR Imaging. *Radiology*. 2004 May;231(2):379–85.
54. Carlyle Bushong ScD FAAPM FACR S, Clarke G. *Magnetic Resonance Imaging: Physical and Biological Principles*. Magnetic Resonance Imaging. 2015.
55. Tsougos I. *Advanced MR Neuroimaging*. Boca Raton, FL : CRC Press, Taylor & Francis Group, [2018] |: CRC Press; 2017.
56. Μαρής Θ. ΓΕΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ Απο τον Θωμά Γ. Μαρή Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής Πανεπιστήμιο Κρήτης.
57. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Apr;13(4):534–46.
58. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med*. 1991 Feb 18;17(2):357–67.
59. Jeoung HK, Jeong KK, Park BW, Kim N, Cho KS. Apparent diffusion coefficient: Prostate cancer versus noncancerous tissue according to anatomical region. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2008 Nov;28(5):1173–9.
60. Bhavsar A, Verma S. *Anatomic Imaging of the Prostate*. Vol. 2014, BioMed Research International. Hindawi Publishing Corporation; 2014.
61. Hricak1 H, Doms2 GC, Mcneal3 JE, Mark1 AS, Tanagho4 EA. MR Imaging of the Prostate Gland: Normal Anatomy Miljenko Marotti1 Anthony Avallone4 Mark Pelzer1 Evelyn C. Proctor1 [Internet]. 1987. Available from: www.ajronline.org

62. Verma S, Turkbey B, Muradyan N, Rajesh A, Cornud F, Haider MA, et al. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. Vol. 198, American Journal of Roentgenology. 2012. p. 1277–88.
63. Sarkar S, Das S. A Review of Imaging Methods for Prostate Cancer Detection. Biomed Eng Comput Biol. 2016 Jan;7s1:BECB.S34255.
64. Paul S Tofts. T1-weighted DCE imaging concepts: modelling, acquisition and analysis. 2010;
65. Hoeks CMA, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SWTPJ, et al. Prostate cancer: Multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. Vol. 261, Radiology. 2011. p. 46–66.
66. Kim JK, Hong SS, Choi YJ, Park SH, Ahn H, Kim CS, et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: Usefulness for prostate cancer detection and localization. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2005 Nov;22(5):639–46.
67. Huisman TAGM. Diffusion-weighted imaging: Basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. Eur Radiol. 2003 Oct 1;13(10):2283–97.
68. Young JC, Jeong KK, Kim N, Kyoung WK, Choi EK, Cho KS. Functional MR imaging of prostate cancer. Vol. 27, Radiographics. 2007. p. 63–75.
69. Godley KC, Syer TJ, Toms AP, Smith TO, Johnson G, Cameron D, et al. Accuracy of high b-value diffusion-weighted MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. Acta Radiol. 2018 Jan;59(1):105–13.
70. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol. 2012;22(4):746–57.
71. Agarwal HK, Mertan F V., Sankineni S, Bernardo M, Senegas J, Keupp J, et al. Optimal high b-value for diffusion weighted MRI in diagnosing high risk prostate cancers in the peripheral zone. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2017 Jan 1;45(1):125–31.
72. Haider MA, Van Der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi AT, Lockwood G, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. American Journal of Roentgenology. 2007 Aug;189(2):323–8.
73. Katahira K, Takahara T, Kwee TC, Oda S, Suzuki Y, Morishita S, et al. Ultra-high-b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation in 201 cases with histopathological correlation. Eur Radiol. 2011 Jan;21(1):188–96.
74. Doo KW, Sung DJ, Park BJ, Kim MJ, Cho SB, Oh YW, et al. Detectability of low and intermediate or high risk prostate cancer with combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI. Eur Radiol. 2012 Aug;22(8):1812–9.
75. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. Vol. 76, European Urology. Elsevier B.V.; 2019. p. 340–51.

76. Del Popolo G, Groen J, Hamid R, Karsenty G, Kessler TM, Musco S, et al. Neuro-Urology EAU Guidelines on. 2025.
77. Stabile A, Giganti F, Rosenkrantz AB, Taneja SS, Villeirs G, Gill IS, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: current status and future directions. Vol. 17, *Nature Reviews Urology*. Nature Research; 2020. p. 41–61.
78. Zawaideh JP, Sala E, Shaida N, Koo B, Warren AY, Carmisciano L, et al. Diagnostic accuracy of biparametric versus multiparametric prostate MRI: assessment of contrast benefit in clinical practice. *Eur Radiol*. 2020 Jul 1;30(7):4039–49.
79. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH, Moon MH. Head-to-head comparison between biparametric and multiparametric MRI for the diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 211, *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society; 2018. p. W226–41.
80. PI-RADS® v2.1 PI-RADS® Prostate Imaging-Reporting and Data System 2019 Version 2.1 PI-RADS® Prostate Imaging-Reporting and Data System 2019 Version 2.1.
81. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016 Jan 1;69(1):16–40.
82. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH, Moon MH. Head-to-head comparison between biparametric and multiparametric MRI for the diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 211, *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society; 2018. p. W226–41.
83. Bertelli E, Vizzi M, Marzi C, Pastacaldi S, Cinelli A, Legato M, et al. Biparametric vs. Multiparametric MRI in the Detection of Cancer in Transperineal Targeted-Biopsy-Proven Peripheral Prostate Cancer Lesions Classified as PI-RADS Score 3 or 3+1: The Added Value of ADC Quantification. *Diagnostics*. 2024 Aug 1;14(15).
84. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016 Feb 1;278(2):563–77.
85. Singh G, Manjila S, Sakla N, True A, Wardeh AH, Beig N, et al. Radiomics and radiogenomics in gliomas: a contemporary update. Vol. 125, *British Journal of Cancer*. Springer Nature; 2021. p. 641–57.
86. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, Van Stiphout RGPM, Granton P, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(4):441–6.
87. Schick U, lUciA Fra, DiSSAUx Gur, viSvikiS D, BADic B, MASSon inGRiD, et al. MRi-derived radiomics: methodology and clinical applications in the field of pelvic oncology 1,2,3 [Internet]. 2019. Available from: <http://www>.
88. Florez E, Fatemi A, Howard-Claudio C. SM Journal of Clinical and Medical Imaging Gr up SM [Internet]. Vol. 4, *SM J Clin. Med. Imaging*. 2018. Available from: www.science.gov

89. Elmahdy M, Sebro R. Radiomics analysis in medical imaging research. Vol. 70, Journal of Medical Radiation Sciences. John Wiley and Sons Ltd; 2023. p. 3–7.
90. Larue RTHM, Defraene G, De Ruyscher D, Lambin P, Van Elmpt W. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: A review of technology and methodological procedures. Vol. 90, British Journal of Radiology. British Institute of Radiology; 2017.
91. Balagurunathan Y, Gu Y, Wang H, Kumar V, Grove O, Hawkins S, et al. Reproducibility and prognosis of quantitative features extracted from CT images. *Transl Oncol*. 2014;7(1):72–87.
92. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, et al. Radiomics: The process and the challenges. *Magn Reson Imaging*. 2012 Nov;30(9):1234–48.
93. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The image biomarker standardization initiative: Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology*. 2020 May 1;295(2):328–38.
94. Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, Löck S. Image biomarker standardisation initiative. 2016 Dec 21; Available from: <http://arxiv.org/abs/1612.07003>
95. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res*. 2017 Nov 1;77(21):e104–7.
96. Cuocolo R, Stanzione A, Ponsiglione A, Romeo V, Verde F, Creta M, et al. Clinically significant prostate cancer detection on MRI: A radiomic shape features study. *Eur J Radiol*. 2019 Jul;116:144–9.
97. Florez E, Fatemi A, Howard-Claudio C. SM Journal of Clinical and Medical Imaging Gr up SM [Internet]. Vol. 4, SM J Clin. Med. Imaging. 2018. Available from: www.science.gov
98. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. 1973 Nov;SMC-3(6):610–21.
99. TexturalFeatures haralick.
100. Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. *Computer Graphics and Image Processing*. 1975 Jun;4(2):172–9.
101. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. 1989;19(5):1264–74.
102. Collewet G, Strzelecki M, Mariette F. Influence of MRI acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification. *Magn Reson Imaging*. 2004 Jan;22(1):81–91.
103. Materka A. Texture analysis methodologies for magnetic resonance imaging. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004 Jun;6(2):243–50.

104. Duboue Pablo. The art of feature engineering : essentials for machine learning. Cambridge University Press; 2020.
105. Demircioğlu A. The effect of feature normalization methods in radiomics. *Insights Imaging*. 2024 Dec 1;15(1).
106. Koçak B, Durmaz EŞ, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: A practical guide for beginners. Vol. 25, *Diagnostic and Interventional Radiology*. AVES; 2019. p. 485–95.
107. Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJWL. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Sci Rep*. 2015 Aug 17;5.
108. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The image biomarker standardization initiative: Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology*. 2020 May 1;295(2):328–38.
109. Peng H, Long F, Ding C. Feature Selection Based on Mutual Information: Criteria of Max-Dependency, Max-Relevance, and Min-Redundancy.
110. Kuhn M, Johnson K. Applied predictive modeling. *Applied Predictive Modeling*. Springer New York; 2013. 1–600 p.
111. Guyon I, De AM. An Introduction to Variable and Feature Selection André Elisseeff. Vol. 3, *Journal of Machine Learning Research*. 2003.
112. Hira ZM, Gillies DF. A review of feature selection and feature extraction methods applied on microarray data. *Adv Bioinformatics*. 2015;2015.
113. Saeys Y, Inza I, Larrañaga P. A review of feature selection techniques in bioinformatics. Vol. 23, *Bioinformatics*. Oxford University Press; 2007. p. 2507–17.
114. Guyon I, Weston J, Barnhill S. Gene Selection for Cancer Classification using Support Vector Machines. Vol. 46. 2002.
115. Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine learning for medical imaging. *Radiographics*. 2017 Mar 1;37(2):505–15.
116. Wernick M, Yang Y, Brankov J, Yourganov G, Strother S. Machine learning in medical imaging. In: *IEEE Signal Processing Magazine*. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2010. p. 25–38.
117. Palmer A, Jiménez R, Gervilla E. Data Mining: Machine Learning and Statistical Techniques [Internet]. Available from: www.intechopen.com
118. Cristianini N, Shawe-Taylor J. An Introduction to Support Vector Machines and Other Kernel-based Learning Methods. Cambridge University Press; 2000.
119. Kuhn M, Johnson K. Applied Predictive Modeling.
120. Cortes C, Vapnik V. Support-vector networks. *Mach Learn*. 1995 Sep;20(3):273–97.

121. Bishop CM. Pattern recognition and machine learning. Springer Science + Business Media; 2009. 738 p.
122. Kohavi R. A Study of Cross-Validation and Bootstrap for Accuracy Estimation and Model Selection [Internet]. Available from: [http://roboticsStanfordedu/"](http://roboticsStanfordedu/)ronnyk
123. Arlot S, Celisse A. A survey of cross-validation procedures for model selection. *Stat Surv.* 2010 Jan 1;4(none).
124. Parmar C, Barry JD, Hosny A, Quackenbush J, Aerts HJWL. Data Analysis Strategies in Medical Imaging. *Clinical Cancer Research.* 2018 Aug 1;24(15):3492–9.
125. Saito T, Rehmsmeier M. The precision-recall plot is more informative than the ROC plot when evaluating binary classifiers on imbalanced datasets. *PLoS One.* 2015 Mar 4;10(3).
126. Chicco D, Jurman G. The advantages of the Matthews correlation coefficient (MCC) over F1 score and accuracy in binary classification evaluation. *BMC Genomics.* 2020 Jan 2;21(1).
127. Brodersen KH, Ong CS, Stephan KE, Buhmann JM. The balanced accuracy and its posterior distribution. In: *Proceedings - International Conference on Pattern Recognition.* 2010. p. 3121–4.
128. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Zheng Y, Egan A, Yushkevich PA, et al. N4ITK: Improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging.* 2010 Jun;29(6):1310–20.
129. Van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Res.* 2017 Nov 1;77(21):e104–7.
130. Samaras D, Agrotis G, Vamvakas A, Vakalopoulou M, Vlychou M, Vassiou K, et al. Beyond Radiomics Alone: Enhancing Prostate Cancer Classification with ADC Ratio in a Multicenter Benchmarking Study. *Diagnostics.* 2025 Oct 9;15(19):2546.
131. Chaddad A, Kucharczyk MJ, Cheddad A, Clarke SE, Hassan L, Ding S, et al. Magnetic resonance imaging based radiomic models of prostate cancer: A narrative review. Vol. 13, *Cancers.* MDPI AG; 2021. p. 1–22.
132. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun.* 2014 Jun 3;5(1):4006.
133. Özer H, Koplay M, Baytok A, Seher N, Demir LS, Kılınçer A, et al. Texture analysis of multiparametric magnetic resonance imaging for differentiating clinically significant prostate cancer in the peripheral zone. *Turk J Med Sci.* 2023 Jun;53(3):701–11.
134. Ginsburg SB, Algohary A, Pahwa S, Gulani V, Ponsky L, Aronen HJ, et al. Radiomic features for prostate cancer detection on MRI differ between the transition and peripheral zones: Preliminary findings from a multi-institutional study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2017 Jul 19;46(1):184–93.

135. Zamboglou C, Carles M, Fechter T, Kiefer S, Reichel K, Fassbender TF, et al. Radiomic features from PSMA PET for non-invasive intraprostatic tumor discrimination and characterization in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer - a comparison study with histology reference. *Theranostics*. 2019;9(9):2595–605.
136. Bertelli E, Vizzi M, Marzi C, Pastacaldi S, Cinelli A, Legato M, et al. Biparametric vs. Multiparametric MRI in the Detection of Cancer in Transperineal Targeted-Biopsy-Proven Peripheral Prostate Cancer Lesions Classified as PI-RADS Score 3 or 3+1: The Added Value of ADC Quantification. *Diagnostics*. 2024 Jul 25;14(15):1608.
137. Efiloglu O, Gunduz N, Iplikci A, Dogan MB, Cakici MC, Turan T, et al. Comparison of Biparametric and Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging in Predicting Oncologic Outcomes After Radical Prostatectomy. *Medeni Med J*. 2022 Dec 28;37(4):313–9.
138. Zawaideh JP, Sala E, Shaida N, Koo B, Warren AY, Carmisciano L, et al. Diagnostic accuracy of biparametric versus multiparametric prostate MRI: assessment of contrast benefit in clinical practice. *Eur Radiol*. 2020 Jul 12;30(7):4039–49.
139. Tamada T, Kido A, Yamamoto A, Takeuchi M, Miyaji Y, Moriya T, et al. Comparison of Biparametric and Multiparametric <scp>MRI</scp> for Clinically Significant Prostate Cancer Detection With <scp>PI-RADS</scp> Version 2.1. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2021 Jan 2;53(1):283–91.
140. Feng X, Chen X, Peng P, Zhou H, Hong Y, Zhu C, et al. Values of multiparametric and biparametric MRI in diagnosing clinically significant prostate cancer: a multivariate analysis. *BMC Urol*. 2024 Feb 16;24(1):40.
141. Min K, Lin Q, Qiu D. Precision medicine in prostate cancer: individualized treatment through radiomics, genomics, and biomarkers. *Cancer Imaging*. 2025 Sep 29;25(1):116.