



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

KLASIFIKACE STUPNĚ GLIOMŮ V MR DATECH MOZKU

CLASSIFICATION OF GLIOMA GRADING IN BRAIN MRI

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Kristína Olešová

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Jiří Chmelík

BRNO 2020

Diplomová práce

magisterský navazující studijní program **Biomedicínské inženýrství a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

Studentka: Bc. Kristína Olešová

ID: 185953

Ročník: 2

Akademický rok: 2019/20

NÁZEV TÉMATU:

Klasifikace stupně gliomů v MR datech mozku

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte literární rešerši metod zpracování obrazů používaných pro klasifikaci objektů v obrazech, nastudujte a popište problematiku akvizice obrazových dat s využitím magnetické rezonance a problematiku určování stupně gliomů v MR datech mozku. 2) Navrhněte metodu vhodnou pro klasifikaci stupně gliomů mozku. 3) Navrženou metodu implementujte ve zvoleném programovacím jazyce a otestujte na dostupných datech. 4) Optimalizujte navrženou metodu z hlediska zvýšení klasifikační úspěšnosti. 5) Porovnejte výsledky dosažené navrženou metodou s dostupnými publikacemi ostatních autorů. 6) Dosažené výsledky zhodnoťte a vhodně diskutujte.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] MOHAN, G. a M. M. SUBASHINI. MRI based medical image analysis: Survey on brain tumor grade classification. Biomedical Signal Processing and Control. 2018, 39, 139-161. DOI: 10.1016/j.bspc.2017.07.007. ISSN 17468094.

[2] CHO, H., S. LEE, J. KIM a H. PARK. Classification of the glioma grading using radiomics analysis. PeerJ. 2018, 6(5982), 1-17. DOI: 10.7717/peerj.5982. ISSN 2167-8359.

Termín zadání: 3.2.2020

Termín odevzdání: 29.5.2020

Vedoucí práce: Ing. Jiří Chmelík

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.
předseda rady studijního programu

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

Abstrakt

Táto práca sa zaoberá klasifikáciou mozgových gliómových nádorov na nízko a vysoko agresívne nádory a predikciou doby prežitia pacientov po úplnej resekcii nádoru na základe obrazových dát dostupných z magnetickej rezonancie. Použité obrazy pochádzajú z výzvy BRATS challenge 2019 a každý súbor dát obsahoval informáciu zo štyroch váhovacích sekvencií. Práca je implementovaná v jazyku PYTHON a programovom prostredí *Jupyter Notebooks*. Pri výpočte obrazových príznakov bola použitá knižnica *PyRadiomics*. Cieľom práce bolo zistiť, z ktorej oblasti nádoru a váhovacej sekvencie je najvýhodnejšie počítať príznaky a následne nájsť súbor príznakov s ktorým by bola získaná najvyššia úspešnosť klasifikácie a predikcie prežitia. V práci sa nachádza aj vyhodnotenie predikcie prežitia na základe štatistických metód analýzy prežitia, konkrétne Coxovou regresiou.

Kľúčové slová

MRI, mozgové nádory, predikcia doby prežitia, radiomika, výber príznakov, strojové učenie, Náhodné lesy, Coxova regresia.

Abstract

This thesis deals with a classification of glioma grade in high and low aggressive tumours and overall survival prediction based on magnetic resonance imaging. Data used in this work is from BRATS challenge 2019 and each set contains information from 4 weighting sequences of MRI. Thesis is implemented in PYTHON programming language and *Jupyter Notebooks* environment. Software *PyRadiomics* is used for calculation of image features. Goal of this work is to determine best tumour region and weighting sequence for calculation of image features and consequently select set of features that are the best ones for classification of tumour grade and survival prediction. Part of thesis is dedicated to survival prediction using set of statistical tests, specifically Cox regression.

Keywords

MRI, brain tumours, overall survival prediction, radiomics, feature selection, machine learning, random forest, Cox regression

OLEŠOVÁ, Kristína. *Klasifikace stupně gliomů v MR datech mozku* [online]. Brno, 2020 [cit. 2020-05-26]. Dostupné z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/126843>. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Jiří Chmelík.

Prohlášení

„Prohlašuji, že svou závěrečnou práci na téma Klasifikace stupně gliomů v MRI datech jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené závěrečné práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této závěrečné práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědomá následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

V Brně dne 29. května 2020

.....

podpis autora

Pod'akovanie

Ďakujem vedúcemu diplomovej práce Ing. Jiřímu Chmelíkovi za odbornú pomoc, cenné rady a čas poskytnutý pri spracovaní mojej diplomovej práce.

Zároveň ďakujem aj mojím rodičom za ich podporu počas celého môjho vysokoškolského štúdia a ich trpezlivosť a konštruktívnu kritiku pri čítaní tejto práce.

V Brně dne 29. května 2020

.....

podpis autorky

Obsah

Úvod	1
1. Mozgové nádory	2
1.1 Klasifikácia nádorov	2
1.2 Diagnostikovanie nádorov	3
1.3 Predikcia doby prežitia	3
1.4 Zobrazovanie mozgových tkanív v MRI	4
1.5 Dostupné dáta	6
2 Radiomika	8
2.1 Obrazové príznaky	8
2.2 Dopad akvizície a rekonštrukcie obrazu	11
2.3 Nástroj "PyRadiomics"	11
3 Strojové učenie	13
3.1 Metódy výberu príznakov	13
3.2 Klasifikačné algoritmy	15
3.3 Algoritmy pre stanovenie doby prežitia	18
3.4 Vyhodnotenie úspešnosti vytvoreného modelu	20
4 Prehľad publikovaných metód	25
4.1 Klasifikovanie stupňa nádoru založené na radiomickej analýze	25
4.2 Klasifikovanie nádorového tkaniva pomocou vlnkovej transformácie a LBP príznakov	26
4.3 Klasifikovanie nádorového tkaniva na základe PCA-ANN (Principal Component Analysis – Artificial Neural Network)	26
4.4 Metódy používané k predikcii doby prežitia	27
5 Vlastné riešenie	28
5.1 Filtrácia obrazu	30
5.2 Používané príznaky	32
5.3 Vlastné príznaky	35
5.4 Výber príznakov	36
6 Výsledky a diskusia	38
6.1 Aplikácia filtrov	38
6.2 Vyhodnotenie klasifikácie pre všetky oblasti záujmu	40
6.3 Vyhodnotenie klasifikácie pre použité váhové sekvencie	40

6.4	Výber a vyhodnotenie použitých príznakov	41
6.5	Výsledné vyhodnotenie klasifikácie	43
6.6	Predikcia doby prežitia	44
Záver	52
Bibliografie	54
Zoznam symbolov, veličín a skratiek	60
Zoznam príloh	62

Zoznam obrázkov

Obrázok 1 Distribúcia pacientov na základe doby prežitia po úplnej resekcii GTR	4
Obrázok 2 Vplyv vybranej sekvencie na 100. rez z mozgu HG00015.	5
Obrázok 3 Ukážka nevhodne anotovaného nádoru.	7
Obrázok 4 Príklad výpočtu smerovej GLCM	8
Obrázok 5 Príklad výpočtu GLRLM.....	9
Obrázok 6 Príklad výpočtu GLSZM	9
Obrázok 7 Príklad výpočtu NGTDM.....	10
Obrázok 8 Príklad výpočtu GLDM.....	10
Obrázok 9 Znázornenie nadroviny a šírky okraju	16
Obrázok 10 Schéma algoritmu Náhodných lesov.	17
Obrázok 11 Príklad lineárnej regresie v závislosti na príznaku veku pacienta	18
Obrázok 12 Ukážka algoritmu k-násobnej krížovej validácie.	21
Obrázok 13 Ukážka AUC krivky	23
Obrázok 14 Jednotlivé oblasti záujmu.	28
Obrázok 15 Postup práce a vyhodnotenia pre klasifikáciu stupňa gliómov.....	29
Obrázok 16 Aplikácia filtru Gausovského Laplaciánu	30
Obrázok 17 Vlnková funkcia <i>coiflet 1</i>	31
Obrázok 18 Vlnkové funkcie <i>bior 1.5</i> a <i>bior 3.1</i>	31
Obrázok 19 Ukážka dekompozície obrazu pomocou 2D vlnkovej transformácie.....	32
Obrázok 20 Porovnanie intenzitných hodnôt v postupujúcom (svetlom) a nepostupujúcom (tmavom) nádorovom tkanive	33
Obrázok 21 Porovnanie tvaru modelu nádoru.....	34
Obrázok 22 Vizualne porovnanie objemu patologických tkanív	35
Obrázok 23 Porovnanie veľkosti opuchu okolo pevného nádorového jadra	36
Obrázok 24 Pravdepodobnosť prežitia v závislosti na veku pacienta.....	50
Obrázok 25 Pravdepodobnosť prežitia v závislosti na textúrnom príznaku klasterový tieň....	51

Zoznam tabuliek

Tabuľka 1 Matica zámen (<i>confusion matrix</i>)	21
Tabuľka 2 Vybrané príznaky pre učenie klasifikátora	26
Tabuľka 3 Vyhodnotenie presnosti klasifikácie pre rozdielne typy filtrácie	39
Tabuľka 4 Vyhodnotenie presnosti klasifikácie pre všetky oblasti záujmu	40
Tabuľka 5 Vyhodnotenie úspešnosti klasifikácie pre použité váhovacie sekvencie.....	41
Tabuľka 6 Vyhodnotenie úspešnosti klasifikácie pre vybrané skupiny príznakov.....	42
Tabuľka 7 Výsledky klasifikácie nádorov do dvoch tried z predchádzajúcich BRATS výziev	44
Tabuľka 8 Vybrané príznaky pre predikciu doby prežitia pomocou testu ANOVA	44
Tabuľka 9 Výsledky predikcie prežitia pri klasifikácii subjektov troch tried.....	45
Tabuľka 10 Výsledky predikcie doby prežitia v rámci dní	45
Tabuľka 11 Výsledky predikcie prežitia pre výzvy konané v predchádzajúcich 2 rokoch.....	47

Úvod

Stanovenie správneho typu nádoru je najdôležitejší krok pri diagnostike a liečbe rakoviny, pretože je na tom založené nastavenie liečby a výber vhodných liekov, ktoré zlepšia pacientove šance na uzdravenie. Za zlatý štandard v prípade určovania typu nádoru je považovaná biopsia. Biopsia je invazívna technika, ktorá so sebou nesie isté riziká pre pacienta a navyše podlieha vzorkovacej chybe. To znamená, že v malom kúsku odobratého tkaniva nemusia byť prítomné bunky, ktoré správne stanovia typ nádoru. Tento fakt zvyšuje snahu o zavedenie neinvazívnych metód analýzy nádorov, ktoré ušetria pacientovi čas, spresnia a zjednodušia diagnostiku a ušetria pacienta výraznej záťaže spôsobenej biopsiou.

V práci sa zaoberám stanovením stupňa intrakraniálnych nádorov na základe analýzy MRI snímok mozgu. Tento spôsob diagnostiky je pre pacienta výhodný, keďže je vždy nútený absolvovať CT alebo MRI vyšetrenie pri základnej diagnostike nádoru ako je jeho prítomnosť a poloha. MRI vyšetrenie je uprednostňované pred CT vyšetrením, pretože nepoužíva ionizujúce žiarenie a vďaka zobrazovaniu vo viacerých modalitách poskytuje komplexnejšiu informáciu o tumore. Práca sa venuje aj predikcii doby prežitia pacientov s vysokoagresívnym typom nádoru, ktorý podstúpili úplnú resekciu nádoru. Táto predikcia bola rovnako ako klasifikácia založená primárne na obrazových príznakoch a klinických príznakoch, ako je napríklad vek.

Pri stanovení typu nádoru biopsiou sa používajú rôzne biomarkre, ktorých hodnoty sa získavajú vyšetrením odobraného tkaniva. Obvykle je stanovená prahová hodnota, ktorá rozdeľuje fyziologické hodnoty od patologických. Z obrazovej informácie takúto informáciu nemôžeme zistiť, preto je snaha o nájdenie obrazových biomarkrov, ktoré umožnia analyzovať obrazovú informáciu o patologickom tkanive. Tejto problematike sa venuje disciplína nazývaná radiomika a je založená na predpoklade, že správne zvolené príznaky nám umožnia nájsť vlastnosti tkaniva, ktoré bežnému oku pozorovateľa zostávajú skryté.

Radiomika sa dá využiť aj pri predikcii doby prežitia pacientov. Samozrejme, prežitie pacienta nezávisí len na agresivite alebo polohe nádoru, ale aj na celkovom stave pacienta pred operáciou a výsledku operácie. Avšak snahou je nájsť najmä ďalšie obrazové príznaky, ktoré by pomohli spresniť prognózu pacienta. Preto je súčasťou práce aj predikcia doby prežitia pacientov na základe metód strojového učenia ale aj štatistických testov, ako je napríklad Coxova regresia .

Prvá kapitola tejto práce je určená na oboznámenie čitateľa so špecifikami klasifikácie intrakraniálnych nádorov a analýzy týchto tkanív dostupnými metódami. Súčasťou kapitoly je aj krátky prehľad používaných dát pri klasifikácii nádorov a predikcii prežitia. V druhej kapitole sa venujem radiomike a stručnému priblíženiu počítaných príznakov. Tretia kapitola obsahuje prehľad používaných algoritmov pri zadaných úlohách a vo štvrtej kapitole je uvedený prehľad publikovaných metód na dané témy. Piata a šiesta kapitola sú venované návrhu vlastného riešenia a vyhodnoteniu a diskusii dosiahnutých výsledkov.

1. Mozgové nádory

Mozgový nádor, označovaný aj ako intrakraniálny nádor je abnormálny zhuk tkaniva v ktorom bunky nekontrolovateľne narastajú a delia sa. Je zdokumentovaných viac ako 150 rozličných mozgových nádorov. Základné delenie mozgových nádorov je do dvoch skupín a to sú primárne a metastatické nádory.

Za primárne nádory označujeme tie nádory, ktoré vznikli z mozgového tkaniva alebo z jeho priameho okolia. Tieto nádory následne delíme na gliómy a ostatné nádory (ktoré vznikli z iných mozgových štruktúr, napríklad nervy, krv alebo žľazy). Toto delenie je z dôvodu, že viac ako 78% primárnych nádorov vzniká z gliomových buniek.[1]

Za metastatické nádory považujeme nádory, ktoré vznikli v niektorom inom orgáne a migrovali do mozgu, obvykle využitím krvného obehu. Takmer každému štvrtému človeku trpiacemu na rakovinu sa neskôr vytvorí aj metastatický nádor v mozgu. V prípade rakoviny pľúc je táto pravdepodobnosť až 40%. [1]

1.1 Klasifikácia nádorov

Klasifikovanie mozgových nádorov je veľmi odlišné od klasifikácie ostatných nádorov v tele. Tumory v pľúcach, konečníku alebo v prsníku sú klasifikované na základe ich lokality v tele, účasti lymfatických uzlín, veľkosti a možnosti rozšírenia. Mozgové nádory sú klasifikované na základe toho, ako agresívne sa chovajú ich bunky pod mikroskopom.[2]

Nádory sú delené do kategórií 1–4 na základe ich správania, napríklad rýchlosť rastu a pravdepodobnosť rozšírenia do iných častí v mozgu. Postupom času sa kategória nádoru môže zmeniť na vyššiu kategóriu. Pôvodne sa tieto nádory delili na benígne a malígne, avšak v súčasnosti sa toto delenie používa menej. Dôvodom je chápanie benígneho nádoru ako život neohrozujúceho, prognosticky sú všetky mozgové nádory malígne, aj v prípade, že nie sú schopné metastázovať, pretože môžu priamo poškodzovať alebo utláčať zdravé mozgové tkanivo pevne uzavreté v lebke a tým spôsobovať epilepsiu, parézy prípadne poruchy zorného poľa. Môže dôjsť aj k zablokovaniu prietoku mozgomiešneho moku, ktorý vyživuje a chráni mozog a nepriechodnosť spôsobí vnútrolebečnú hypertenziu.

Napriek deleniu do 4 kategórií, obecné sa zachováva rozdelenie nádorov do 2 skupín a tie sú:

- 1) **Nízkoagresívne nádory:** Do tejto skupiny patria nádory kategórie 1 – 2 a vyznačujú sa pomalým rastom, nízkou pravdepodobnosťou možnosti rozšírenia sa do okolitých tkanív alebo opätovného rastu po odstránení. Obvykle bývajú ohraničené jasnými hranami.
- 2) **Vysokoagresívne nádory:** Do tejto skupiny patria nádory kategórie 3 – 4 a vyznačujú sa rýchlym rastom, vyššou pravdepodobnosťou možnosti rozšírenia sa do okolitých tkanív alebo opätovného rastu po odstránení. Na ich liečenie nestačí len operácia samotná, je nutné pristúpiť aj na rádioterapiu a chemoterapiu.

1.2 Diagnostikovanie nádorov

Prítomnosť nádoru v mozgu sa diagnostikuje pomocou magnetickej rezonancie alebo CT vyšetrením. K základnému vyšetreniu patrí aj odobratie vzorky krvi na vyšetrenie hladiny hormónov. Na určenie vážnosti nádoru a jeho rýchlosti rastu, čiže stupňa nádoru, slúžia ostatné testy.[2] Tieto testy môžu byť:

- PET (Pozitronová emisná tomografia)
- Lumbárna punkcia ktorá slúži na odobratie mozgomiešneho moku
- Biopsia – odobratie malého kúska mozgového tkaniva pod narkózou
- angiogram – vyšetrenie prekrvenia v zobrazovanej oblasti. Používa sa najmä v prípade nádoru lokalizovaného hlboko v mozgu.

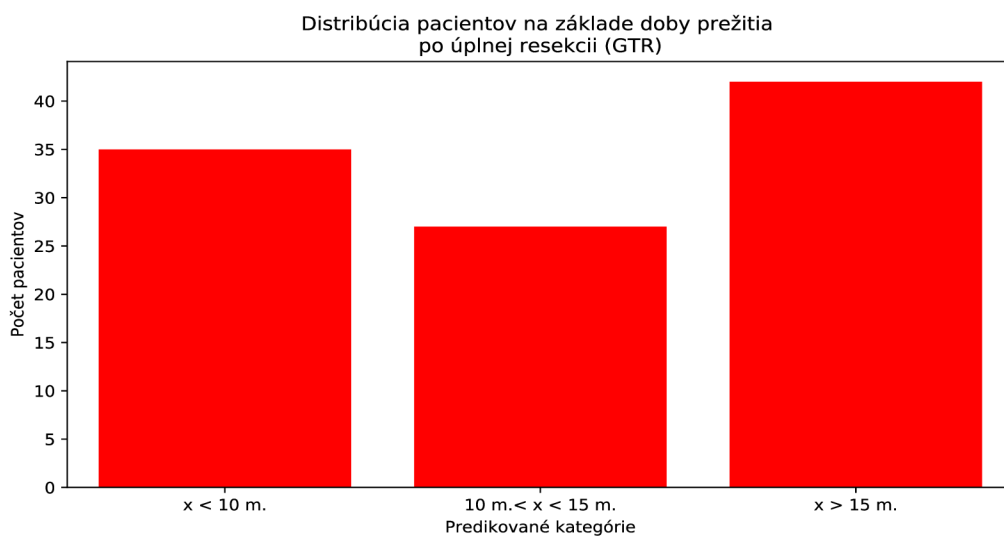
Medzi najčastejšie používané testy na stanovenie stupňa nádoru sú biopsia a lumbárna punkcia, ktoré sú invazívne a nesú pre pacienta riziko. Preto je vyvíjaná veľká snaha o nájdenie metódy, ktorá automaticky analyzuje mozog a v prípade pozitívneho nálezu stanoví stupeň nádoru. Je snaha o vyvinutie takejto metódy zo zobrazovania magnetickej rezonanciou. Tento proces je zložitý, pretože patologické tkanivo je definované cez intenzitné zmeny, ktoré sú relatívne k okolitému nenádorovému tkanivu. Aj manuálna segmentácia nálezov je extrémne náročná z dôvodu artefaktov spôsobených MRI ako je *bias* a *partial volume effect*. Ďalším faktorom je vysoká medzipacientská variabilita ohľadom veľkosti, rozšírenia a pozície nádoru, takže je nemožné použiť apriórne znalosti, ako je tvar alebo lokalita, ktoré sa používajú pri segmentácii patologických tkanív v iných častiach tela [3].

1.3 Predikcia doby prežitia

Predikcia prežitia na základe multimodálnych MRI snímok mozgu je zložitý problém, pretože nezávisí len na radiomických príznakoch odvodených z preoperačných skenov, ale aj na výsledku operácie, ktorý závisí na skúsenosti chirurga a kvality medicínskeho zariadenia. Obecné je doba prežitia pri vysokoagresívnych mozgových nádorov typu GBM (*Glioblastoma multiforme*) veľmi nízka, len 5,6% pacientov sa zvykne dožiť viac ako 5 rokov.

Napriek tomu sa od roku 2017 stalo súčasťou výzvy MICCAI [3] okrem segmentácie mozgových nádorov aj predikcia doby prežitia pacientov s GBM. Cieľom výzvy je nájsť radiomické príznaky, ktoré poskytujú nejakú dodatočnú informáciu ohľadom šance pacienta prežiť dlhší život. Vyhodnotenie presnosti sa stanovuje na základe predikcie počtu dní prežitia a aj na základe klasifikácie do troch vopred určených skupín. Tieto jednotlivé skupiny predstavujú subjekty, ktorí sa dožili menej ako 10 mesiacov, 10 až 15 mesiacov a posledná, tretia, skupina je tvorená subjektmi, ktorí sa dožili viac ako 15 mesiacov, prípadne sú ešte stále nažive. Prahy oddeľujúce tieto skupiny boli stanovené na základe distribúcie preživších v celom datasete. Bol stanovený medián doby prežitia 12,5 mesiaca a prahey boli zvolené ako rovnaké kvantily od tejto mediánovej hodnoty, aby sa zabránilo biasu vzhľadom

na niektorú zo skupín prežívších.[3] K poskytnutým informáciám o subjektoch patrí aj vek pacientov a status resekcie. Vo výzve boli súťažne vyhodnocované len predikované hodnoty pre pacientov so statusom GTR (*Gross Total resection*) [3]. Obrázok 1 zobrazuje distribúciu pacientov s týmto statusom v použítom datasete. Ako môžeme vidieť, rozloženie nie je úplne rovnomerné, najvyšší počet pacientov je v poslednej skupine s najdlhšou dobou prežitia. Počet subjektov v tejto skupine prevyšuje počet subjektov v skupine s najmenším počtom približne o štvrtinu, čo sa datasete tvorenom len 104 subjektmi môže prejaviť pri trénovaní klasifikátora. Z dôvodu porovnateľnosti výsledkov s inými štúdiami bolo ponechané toto rozdelenie a pri výpočte úspešnosti klasifikácie sa ako mierka používa klasická aj váhovaná presnosť.



Obrázok 1 Distribúcia pacientov na základe doby prežitia po úplnej resekcii GTR

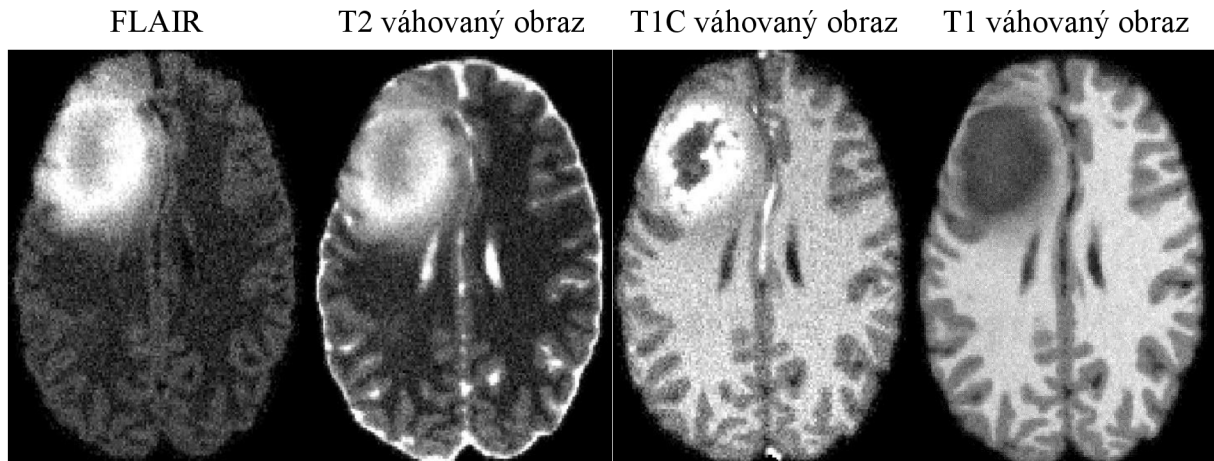
1.4 Zobrazovanie mozgových tkanív v MRI

Samotné zobrazovanie magnetickou rezonanciou nie je predmetom tejto práce a z tohto dôvodu sa budem venovať len praktickým dôsledkom, ktoré táto metóda má na zobrazené tkanivo. Obrázok 2 zobrazuje 4 váhovacie sekvencie, ktoré boli použité v mojej práci. Tieto sekvencie sú:

- T1 – Jedna zo základných sekvencií demonštruje rozdiely v čase pozdĺžnej relaxácii protónov tvoriacich zobrazované tkanivo. Túto hodnotu relaxácie majú najkratšiu tuky a preto sa na výslednom obraze prejavujú vyššou intenzitou ako má napríklad voda, ktorá má čas pozdĺžnej relaxácie dlhší.
- T2 – Ďalšia zo základných sekvencií demonštruje rozdiely v čase priečnej relaxácie protónov. Túto hodnotu majú najvyššiu tekutiny a preto ich môžeme vidieť vo výslednom obraze svetlé.
- T1C – Umožňuje nám zobrazovať tie štruktúry, ktoré by nebolo možné pri bežnom vyšetrení odlíšiť. Využíva sa fakt, že kontrastná látka neprechádza hemoencefalickou

membránou, takže sú viditeľné jej porušenia. Rovnako sa kontrastná látka vychytáva vo vaskularizovaných častiach nádoru, čo nám od seba umožňuje odlíšiť edém a nádor, čo je pri T1 váhovaní bez kontrastu nemožné.

- FLAIR – (Fluid Attenuated Inversion Recovery) – slúži na potlačenie signálu mozgomiešneho moku. Praktické využitie nachádza pri vyšetovaní sklerózy alebo poranení mozgu.



Obrázok 2 Vplyv vybranej sekvencie na 100. rez z mozgu HG00015.

Prevzaté z [3]

Aj pri zbežnom pohľade na ten istý nádor vyobrazený rozdielnymi sekvenciami je zrejmé, že veľký problém pri segmentácii a aj pri klasifikácii nádorov je rozdielna veľkosť a hodnoty intenzity vyobrazeného nádoru pre rozdielne sekvencie. Keďže nádor sa skladá z rozdielnych častí, ktoré treba rozlíšiť, vytvoril sa protokol, ktorý určuje ktoré tkanivá sa anotujú z príslušnej sekvencie a ako. Tento protokol je rovnaký pre všetky stupne gliómov a je nasledovný:

- 1) Opuch sa segmentuje primárne z T2 sekvencie. FLAIR sa používa na krížovú validáciu rozšírenia opuchu a jeho diskrimináciu voči mozgovým komorám a ostatným štruktúram obsahujúcich tekutiny. Keďže takto vysegmentovaná oblasť obsahuje aj ostatné nádorové tkanivá v ďalších krokoch je nutná ďalšia segmentácia.
- 2) Ďalšie nádorové podštruktúry sú nekrotizovaný región a hrubé nádorové jadro ktoré obsahuje postupujúce a nepostupujúce nádorové štruktúry. Hrubé nádorové jadro sa segmentuje vyhodnocovaním hyperintenzít v T1C a nehomogénnymi hypointenzitnými regiónmi viditeľnými v T1.
- 3) Postupujúci nádor sa následne segmentuje prahovaním T1C intenzít v rámci hrubého jadra. Tento prah sa obvykle stanovuje vizuálne.
- 4) Nekrotická oblasť sa definuje ako kľukaté, nízko intenzitné štruktúry ohraničené postupujúcim nádorom viditeľným v T1C. Označujú sa takto aj prípady hemoragie.

- 5) Nepostupujúci nádor je definovaný ako zvyšná, neoznačená časť hrubého tumorového jadra.

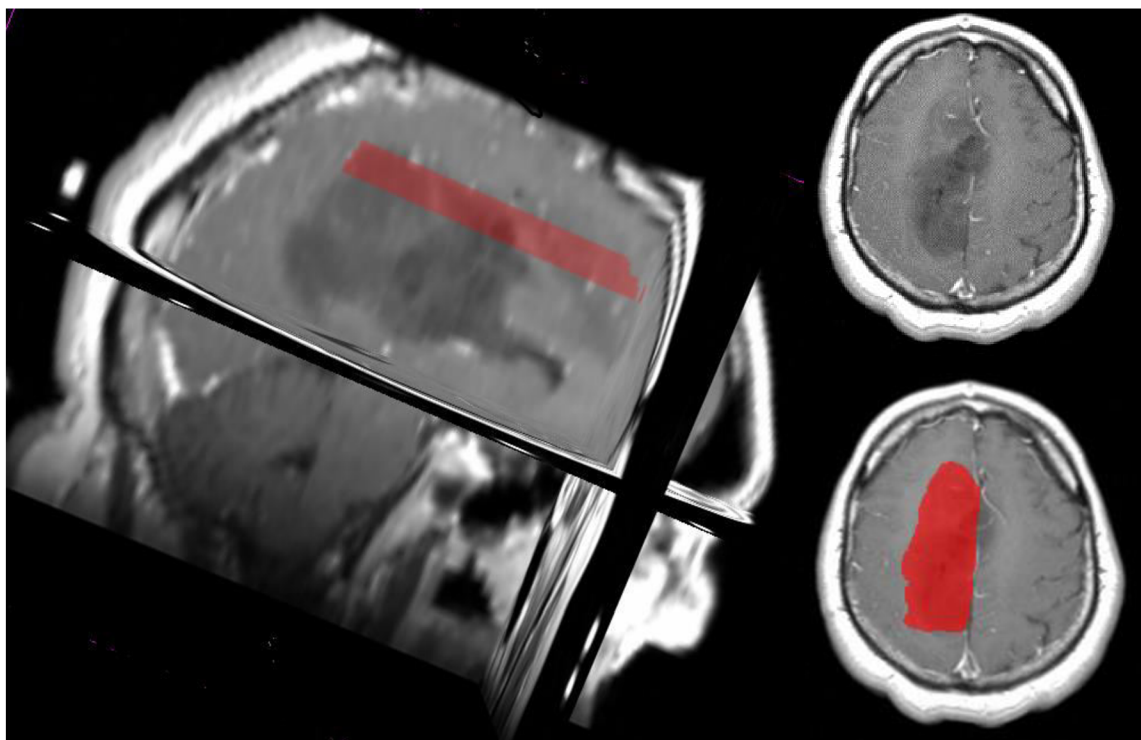
Celý tento protokol je uvedený v mojej práci z dôvodu počítania radiomických parametrov z rozdielnych štruktúr nádoru a preto je výhodné vedieť, na ktorých váhovacích sekvenciách sa jednotlivé štruktúry považujú za rozlíšiteľné [3].

Z týchto dôvodov je nutné na segmentáciu týchto tkanív vybrať vhodnú váhovaciu sekvenciu, prípadne použiť kombináciu viacerých váhovacích sekvencií.

1.5 Dostupné dáta

Pri vytváraní a hodnotení presnosti akéhokoľvek algoritmu je nutné mať vhodné a konzistentné dáta. Za aktuálne najkvalitnejšie obrazové dáta sú považované dáta z BRATS challenge, ktorá sa koná od roku 2012. Tento dataset je každý rok rozširovaný o nové snímky z rôznych inštitúcií a tieto dáta sú anotované na základe vyššie zmieneného protokolu.[3] Keďže snímky sú vytvárané v rôznych inštitúciách, sú používané MRI prístroje o rozdielnej sile (1,5T a 3T) a s rozdielnymi rekonštrukčnými algoritmi [4]. V práci bol použitý dataset BRATS 2019, ktorý pozostáva zo 335 subjektov postihnutých gliomovým mozgovým nádorom. Počet subjektov s vysokoagresívnym nádorom typu GBM je 260 a počet subjektov s nízkoagresívnym nádorom je 75. Okrem obrazových dát z MRI obsahuje dataset aj dáta potrebné pre stanovenie doby prežitia jednotlivých subjektov postihnutých nádorom typu GBM. Tieto dodatočné dáta pozostávajú z veku subjektov a typu resekcie, ktorú podstúpili pri následnej operácii [3].

Z dôvodu rozdielneho počtu subjektov s vysokoagresívnymi a nízkoagresívnymi nádorami v datasete bola snaha rozšíriť dataset nízkoagresívnymi nádorami o ďalšie snímky. Väčšina voľne dostupných datasetov ale neobsahuje tie isté váhovacie sekvencie ako dataset BRATS. Čo sa ukázalo ako ešte väčší problém bolo nepoužívanie rovnakého protokolu na anotovanie dát. Obrázok 3 zobrazuje príklad nevhodne anotovaného datasetu ktorý mal slúžiť na rozšírenie triedy nízkoagresívnymi nádorami. Je voľne dostupný na stránke *Cancer Imaging Archive*. [5] Aj pre laika je viditeľné, že nádor nie je vhodne anotovaný pre účely výpočtu príznakov z celého objemu a nie sú ani rozlíšené jednotlivé časti nádoru. Preto je tento dataset nepoužiteľný spolu s datasetom BRATS 2019.



Obrázok 3 Ukážka nevhodne anotovaného nádoru. Vľavo ukážka objemu nízkoagresívneho nádoru LG 343 (Oligoastrocytoma) z datasetu LGG-1p19qDeletion [6], voľne dostupného z cancerimagingarchive [5]. Vpravo je ukážka axiálnych rezov tým istým nádorom. Maska sa vytvára len v reze s najväčším priemerom nádoru a v reze nad po pod týmto rezom. Ostatné rezy ostávajú bez anotácie

Tento dataset je avšak zaujímavý tým, že ponúka informáciu o dôležitom patognomickom biomarkeri, označovanom ako *1p19qDeletion*. Táto mutácia je molekulárny podpis nízkoagresívnych gliomových nádorov typu oligodendrogiloma a pri klasifikácii gliomových nádorov ako trieda II alebo III sa požaduje prítomnosť tejto mutácie v tkanive [8]. Táto mutácia patrí aj medzi 3 typy mutácií, ktoré sa sledujú na základe špecifického delenia gliomových nádorov do 5 skupín, ktoré sa používa od roku 2016 a postupne sa stáva čoraz obľúbenejším.[9] Tento biomarker sa tiež často používa pri predikcii doby prežitia, pretože je dokázané, že ju pozitívne ovplyvňuje [8].

2 Radiomika

Radiomika je metóda, ktorá extrahuje veľké množstvo atribútov z radiografických zobrazovacích metód využívajúc data-charakterizačné algoritmy. Tieto atribúty majú potenciál odhaliť vlastnosti patológií, ktoré človek nie je schopný vidieť alebo si uvedomiť. Využíva sa hlavne v personálnej medicíne, kedy sa používa na stanovenie prognózy alebo terapeutickú odpoveď na rozličné liečby. V posledných rokoch sa začala používať aj na kvalifikovanie nádorov neinvazívnym spôsobom a výsledky radiomiky sa dajú použiť aj ako obrazové biomarkre na podporu klinických rozhodnutí.[10]

2.1 Obrazové príznaky

Z obrazov môžeme získať množstvo rozdielnych príznakov. Kvalitatívne sémantické príznaky sa obvykle používajú v rádiologických lexikónoch na opis rôznych lézií. Kvantitatívne príznaky sú deskriptory, ktoré sú z obrazu extrahované cez matematické algoritmy. Predstavujú rozličné levely komplexnosti. Deskriptory primárneho levelu opisujú tvar histogramu patologických tkanív, deskriptory sekundárne opisujú priestorové usporiadanie intenzitných hodnôt na voxelovom levely (textúra). Môžu sa extrahovať buď priamo z natívnych obrazov alebo po aplikácii niektorých transformácií či filtrov.[10]

Pre výpočty niektorých príznakov je nutné vypočítať nasledujúce matice

GLCM (Gray-Level Co-Occurrence Matrix) – matica ktorá vyjadruje, ako sú kombinácie odtieňov šedi zo susedných pixelov distribuované pozdĺž vybraného smeru v obraze. Obvykle sa stanovuje vzdialenosť δ pixelov pod uhlom θ . Obrázok 4 zobrazuje príklad výpočtu matice pre obraz s 5 odtieňmi šedi. Počítajú sa 2 typy smerových a jedna nesmerová, symetrická, GLCM matica, všetky so vzdialenosťou δ 1 a uhlom θ 0°. To znamená, že pre GLCM počítanú z pravej strany sa berie do úvahy pixel, ktorý je hneď napravo od aktuálneho pixelu. Môžeme vybrať z akého množstva susedných pixelov sa bude hodnota v matici počítat'. V 3D priestore sa obvykle počíta z 26 pixelov. Symetrická GLCM, ktorá sa počíta ako sumy nesymetrických smerových GLCM matíc sa často nepoužíva, neobsahuje informáciu o distribúcii pixelov pozdĺž vybraného smeru.[11]

<table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>3</td></tr> <tr><td>1</td><td>2</td><td>5</td><td>3</td></tr> <tr><td>5</td><td>2</td><td>4</td><td>1</td></tr> <tr><td>4</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr> </table>	1	2	2	3	1	2	5	3	5	2	4	1	4	1	2	3	<table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><th></th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th></tr> <tr><th>1</th><td>0</td><td>3</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><th>2</th><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><th>3</th><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><th>4</th><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><th>5</th><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> </table>		1	2	3	4	5	1	0	3	0	0	0	2	0	1	2	1	1	3	0	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	5	0	1	1	0	0	<table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><th></th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th></tr> <tr><th>1</th><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><th>2</th><td>3</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><th>3</th><td>0</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><th>4</th><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><th>5</th><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> </table>		1	2	3	4	5	1	0	0	0	2	0	2	3	1	0	0	1	3	0	2	0	0	1	4	0	1	0	0	0	5	0	1	0	0	0	<table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><th></th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th></tr> <tr><th>1</th><td>0</td><td>3</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><th>2</th><td>3</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr><th>3</th><td>0</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><th>4</th><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><th>5</th><td>0</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr> </table>		1	2	3	4	5	1	0	3	0	2	0	2	3	2	2	1	2	3	0	2	0	0	1	4	2	1	0	0	0	5	0	2	1	0	0
1	2	2	3																																																																																																																												
1	2	5	3																																																																																																																												
5	2	4	1																																																																																																																												
4	1	2	3																																																																																																																												
	1	2	3	4	5																																																																																																																										
1	0	3	0	0	0																																																																																																																										
2	0	1	2	1	1																																																																																																																										
3	0	0	0	0	0																																																																																																																										
4	2	0	0	0	0																																																																																																																										
5	0	1	1	0	0																																																																																																																										
	1	2	3	4	5																																																																																																																										
1	0	0	0	2	0																																																																																																																										
2	3	1	0	0	1																																																																																																																										
3	0	2	0	0	1																																																																																																																										
4	0	1	0	0	0																																																																																																																										
5	0	1	0	0	0																																																																																																																										
	1	2	3	4	5																																																																																																																										
1	0	3	0	2	0																																																																																																																										
2	3	2	2	1	2																																																																																																																										
3	0	2	0	0	1																																																																																																																										
4	2	1	0	0	0																																																																																																																										
5	0	2	1	0	0																																																																																																																										
Matica intenzít jasu	GLCM sprava	GLCM zľava	Symetrická GLCM																																																																																																																												

Obrázok 4 Príklad výpočtu smerovej GLCM pre 2 rozdielne smery a symetrickej GLCM

$$s_i = \sum_{k=1}^{n_i} |i - xp_i| \quad (1)$$

$$s_2 = |2 - 15/5| + |2 - 9/3| = 2 \quad (2)$$

$$p_2 = \frac{n_i}{\sum_{i=1}^d n_i} \quad (3)$$

$$p_2 = 2/16 = 0,125 \quad (4)$$

1	2	5	2
3	5	1	3
1	3	5	5
3	1	1	1

→

i	n _i	p _i	s _i
1	6	0,375	13,35
2	2	0,125	2
3	4	0,25	2,63
4	0	0	0
5	4	0,25	10,075
	16	1	

Obrázok 7 Príklad výpočtu NGTDM pre obraz o šírke 4 px a s 5 odtieňmi šedi

GLDM (Gray-Level Dependence Matrix)— kvantifikuje závislosť odtieňov šedi v obraze. Je definovaná ako počet spojených voxelov vo vzdialenosti δ ktoré sú závislé na centrálnom voxelu. Susedný voxel s levelom šedi j je závislý od centrálného voxelu s odtieňom šedi i v prípade, že spĺňa podmienku $|i - j| \leq \alpha$. V GLDM matici prvok s indexom i, j udáva počet voxelov so stupňom šedi i s j závislými voxelmi. Obrázok 8 znázorňuje výpočet GLDM matice pre vzdialenosť $\delta = 1$ a $\alpha = 0$. To znamená, že za závislý pixel sa považuje pixel s tou istou hodnotou ako centrálny pixel.[11]

5	2	5	4	4
3	3	3	1	3
2	1	1	1	3
4	2	2	2	3
3	5	3	3	2

→

	0	1	2	3
1	0	1	2	1
2	1	2	3	0
3	1	4	4	0
4	1	2	0	0
5	3	0	0	0
	počet závislých odtieňov			

Obrázok 8 Príklad výpočtu GLDM pre obraz o šírke 5 px a s 5 odtieňmi šedi

Z týchto matíc sa počítajú kvantitatívne príznaky, ktoré patria do podskupiny *štatistických príznakov druhého rádu*. Sú to všetky textúrne príznaky ktoré získavame výpočtom štatistických vlastností medzi susednými voxelmi a určujú mieru intra-léznej heterogenity. Patrí sem napríklad kontrast počítaný z GLCM matice, prípadne rôzne ďalšie miery závislosti a entropie (LAE, SRE).[10]

Ďalšie podskupiny kvantitatívnych príznakov sú:

- 1) *Tvarové príznaky*: Opisujú tvar analyzovanej oblasti a jej geometrické vlastnosti ako objem, maximálny priemer cez rozličné ortogonálne smery, maximálny povrch, kompaktnosť tumoru a sfericita. Napríklad, pomer povrchu ku objemu (SVR) bude mať vyššie hodnoty pre špicatý tumor ako pre guľový tumor s tým istým objemom.[10]
- 2) *Štatistické príznaky prvého rádu*: Opisujú distribúciu jednotlivých voxelových hodnôt bez ohľadu na priestorové vzťahy. Sú to vlastnosti založené na histograme. Patrí tam priemerná, maximálna alebo minimálna intenzita jasú v obraze. Rovnako sem patrí aj asymetria, plochosť, uniformnosť a entropia.[10]
- 3) *Štatistické príznaky vyššieho rádu*: Získavajú sa štatistickými metódami po aplikovaní filtrov alebo matematických transformácií na vstupný obraz. Obyčajne býva cieľom identifikovať repetitívnosť vzoru, potlačiť šum alebo zvýrazniť detaily. Patrí k nim fraktálna analýza, vlnková transformácia a Laplacián filtrovaného obrazu, ktorý môže extrahovať hrubé textúrne vzory.[10]

2.2 Dopad akvizície a rekonštrukcie obrazu

Rutinné klinické zobrazovacie techniky vykazujú vysokú variabilitu v akvizičných parametroch ako je napríklad priestorové rozlíšenie, podávanie kontrastu, typ váhovacej sekvencie a množstvo ďalších parametrov, hlavne pre MRI. Treba upozorniť, že rôzni predajcovia používajú rôzne rekonštrukčné algoritmy. Všetky tieto vyššie zmienené faktory ovplyvňujú textúru obrazu a následne aj hodnoty radiomických príznakov.[10]

Aj keď budeme vyšetrovať rovnakého pacienta, v rovnakej pozícii a rovnakým prístrojom tak intenzita signálu sa môže meniť, pričom kontrast v tkanive zostane nezmenený. Bez korekcie pre tento efekt je porovnávanie radiomických príznakov medzi pacientmi nezmyselné, pretože závisí na numerickej hodnote intenzity jasú. Jednou z možností korekcie je fokusovanie textúrnej analýzy na radiomické príznaky kvantifikovaním vzťahu medzi intenzitami voxelov, kde numericke hodnoty nezávisia na individuálnych voxelových intenzitách. Ďalšia z možností je normalizácia intenzít pred analýzou.[10]

2.3 Nástroj "PyRadiomics"

PyRadiomics je open source Python knižnica, ktorá slúži na extrakciu radiomických príznakov z medicínskych obrazových dát. Jej cieľom je vytvorenie referenčného štandardu

a poskytovanie testovanej a udržiavanej platformy pre jednoduchú a reprodukovateľnú radiomickú analýzu.[12]

Predtým, ako začne samotná extrakcia príznakov, je potrebné predspracovať obraz. Základné kroky predspracovania, ktoré si môže užívateľ v knižnici nastaviť sú:

- 1) *Normalizácia obrazu* – počíta sa centrováním obrazu vypočítaním priemernej jasovej hodnoty a štandardnej odchýlky obrazu. Normalizácia je vypočítaná zo všetkých jasových hodnôt v obraze, nie len v segmentovanej oblasti.[13]
2. *Typ obrazu* – Na počítanie príznakov je možné použiť pôvodný nefiltrovaný obraz. Knižnica ponúka 9 rozličných filtrov na úpravu obrazu, medzi ktorými je aj vlnková transformácia, Laplacián Gaussianu na zvýraznenie hrán v obraze alebo LBP (*Local binary patterns*) na popísanie textúry.[13]
3. *Výpočet histogramu* – Vzhľadom na veľký počet príznakov sa nepredpokladá, že sa bude používať plný rozsah histogramu. Preto sú parametre histogramu zadané buď pomocou počtu stĺpcov alebo šírky stĺpcov. Histogram sa počíta len z oblasti masky, nie z celého obrazu, a ako interval sa berie minimálna a maximálna hodnota vysegmentovanej časti obrazu.[13]
4. *Prevzorkovanie obrazu* – knižnica umožňuje aj prevzorkovanie obrazu a následne niekoľko rôznych možností interpolácie. V práci táto možnosť nebola využitá.[13]

Knižnica *PyRadiomics* umožňuje extrahovať tisíce príznakov. Obvykle nemá zmysel počítať takéto množstvo príznakov, pretože je mnoho z nich korelovaných. Veľkou výhodou softvéru je rozlišovanie medzi korelovanými a nekorelovanými príznakmi. Pri defaultnom nastavení programu na výpočet všetkých príznakov v skutočnosti nie sú počítané všetky príznaky, ale len tie, ktoré sú označené ako nekorelované pre danú kategóriu. Jedným z príkladov je tvarový deskriptor *sphericity*, ktorý je korelovaný so sférickou disproporciou a kompaktnosťou. Z tohto dôvodu sa pri defaultnom nastavení bude počítať iba príznak *sphericity* a zvyšné korelované príznaky je nutné špecificky povoľovať.

3 Strojové učenie

Strojové učenie je súbor algoritmov a štatistických modelov ktoré umožňujú počítačovému systému vykonávať špecifickú úlohu bez použitia explicitných inštrukcií. Na základe vzorov a odvodení získaných z dát vytvárajú matematický model, ktorý dokáže správne klasifikovať objekty alebo predvídať hodnoty. Táto práca sa venuje klasifikácii gliómov a predikcii doby prežitia a ďalej v kapitole sa spomínajú len algoritmy, ktoré sa najčastejšie používajú pri implementáciách týchto úloh.

Klasifikačný algoritmus je vo všeobecnosti funkcia, ktorá váhuje vstupné príznaky tak, aby bolo možné výstup rozdeliť do želaných tried. Trénovanie klasifikátoru slúži na identifikovanie váh, ktoré zaručia najlepšie rozdelenie. Obyčajne býva výpočtovo veľmi náročné, pretože prebieha optimalizovaním niektorej hodnotovej funkcie ako napríklad MSE (*Mean Square Error*) alebo ML (*Maximal Likelihood*). Preto sa obvykle pred trénovaním klasifikátoru používajú metódy, ktoré dokážu výpočtovú náročnosť znížiť selekciou najdôležitejších príznakov. Medzi takéto metódy patrí napríklad štatistický test ANOVA, výber príznakov pomocou Náhodných lesov a iné. Úspešnosť klasifikátoru sa obvykle vyhodnocuje pomocou krížovej validácie.[14]

Predikcia doby prežitia je veľmi špeciálna úloha v rámci strojového učenia. Môže sa vnímať ako klasifikačný problém, ktorý rozdeľuje preživších do niekoľkých určených tried ale aj ako regresný problém pri ktorom sa snažíme predikovať deň, mesiac alebo rok úmrtia subjektu [3]. Pri predikcii doby prežitia sa často používa aj set štatistických testov označovaných ako Analýza prežitia (*Survival Analysis*). Tieto testy boli špeciálne vytvorené na úlohu predikcie prežitia, aj keď svoje uplatnenie nájdu aj v iných odvetviach ako zdravotníctvo. Cieľom týchto štatistických testov je odpovedať na otázku, ako dlho bude trvať, kým nastane určitá udalosť (smrť subjektu). Výsledkom analýzy nie je konkrétna hodnota, ako trieda alebo deň úmrtia, ale skôr pravdepodobnosť a interval, v ktorom sa predpokladá smrť pacienta.[15]

3.1 Metódy výberu príznakov

Výber príznakov je jeden zo základných konceptov v strojovom učení a výrazne ovplyvňuje úspešnosť modelu. Obvykle sa dataset skladá z niekoľkých stoviek až tisícok príznakov pričom mnohé z nich môžu len veľmi málo prispievať k správnenému zaradeniu vzorky do triedy alebo dokonca môžu poskytovať zavádzajúcu informáciu. Preto je vždy vhodné zistiť, ktoré príznaky najlepšie popisujú variabilitu v datasete a správne popisujú jednotlivé triedy. Vďaka výberu správnych príznakov môžeme zabrániť preučeniu modelu, zlepšiť presnosť a znížiť čas potrebný na trénovanie. Pretože existuje niekoľko rozličných metód výberu príznakov, v podkapitole sa budeme venovať len metódam, ktoré boli otestované pri výbere príznakov v tejto práci.

ANOVA (Analysis of variance – Analýza rozptylu)

Je parametrická štatistická metóda vytvorená na vzájomné porovnávanie dvoch a viacerých skupín. Cieľom analýzy je zistiť, či priemer niektorého príznaku sa významne líši od priemerov ostatných príznakov a rozptyl hodnôt v rámci triedy dostatočne malý. [17] Obecné je možné povedať, že ANOVA porovnáva vnútroskupinovú variabilitu s medziskupinovou variabilitou. Ohodnotenie príznakov je založené na definovaní nulovej hypotézy a výpočtu p - hodnoty. P - hodnota je pravdepodobnosť, že získame hodnotu testovacej štatistiky, ktorá je väčšia alebo rovnaká ako skutočne získaná hodnota za predpokladu, že je nulová hypotéza pravdivá. Nulová hypotéza je, že variabilita príznaku sa významne nelíši od ostatných príznakov a príznak nie je schopný oddeliť triedy. Táto hypotéza je prijatá v prípade, že p - hodnota je vyššia ako 0,05. Alternatívnu hypotézu, príznak je schopný oddeliť triedy, prijmeme v prípade, že je hodnota p nižšia ako 0,05. Výber príznakov je následne možný niekoľkými spôsobmi, buď ako výber n príznakov s najnižšou hodnotou p , alebo výber všetkých príznakov ktoré boli označené ako štatisticky významné. Výber všetkých štatisticky významných príznakov je vhodný najmä na predspracovanie dát, kedy je možné následne použiť tieto príznaky na vstup do iného algoritmu, ktorý je výpočtovo náročnejší a dokáže nám presnejšie ohodnotiť najvýznamnejšie príznaky [17].

Výber príznakov založený na výpočte nečistoty (*gini impurity*) v stromových klasifikátoroch

Stromový klasifikátor je jednoduchý klasifikátor ktorý pozostáva z uzlov a listov. Uzol predstavuje podmienku z jedného vybraného príznaku, vďaka ktorej môžeme rozdeliť súbor dát do dvoch listov tak, aby podobné hodnoty skončili v jednom liste.

Miera nazývaná nečistota G (*gini impurity*) popisuje, ktorá podmienka je považovaná za dôležitú. Stanovuje pravdepodobnosť nesprávnej klasifikácie novej vzorky v prípade, že by táto nová vzorka bola náhodne klasifikovaná na základe distribúcie tried v datasete [19]. Jej výpočet je uvedený v rovnici (5).

$$G(k) = \sum_{y \in Y} P(y) \cdot (1 - P(y)) \quad (5)$$

Kde $P(y)$ je pravdepodobnosť určitej klasifikácie na základe príznaku y . Takže pri tréovaní stromu môžeme vypočítať ako veľmi jednotlivé príznaky znižujú váhovanú nečistotu v strome.

Spojením viacerých stromových klasifikátorov do jedného, vzniká silný klasifikátor označovaný ako Náhodný les, kde pokles nečistoty z každého príznaku môže byť priemerovaný a výsledné príznaky sú vyhodnotené na základe tohto priemeru.

Pri interpretovaní výsledkov treba myslieť na to, že pokiaľ má dataset viac korelovaných príznakov, tak z pohľadu modelu akýkoľvek z týchto príznakov môže byť použitý pri vytvorení klasifikátoru. Keď je vybraný jeden z korelovaných príznakov, tak dôležitosť zvyšných príznakov významne klesá, pretože väčšinu nečistoty, ktorú mohli odstrániť, odstránil vybraný prvý príznak, takže tieto príznaky budú mať nižšiu hodnotu dôležitosti. Keď spojíme viac stromových klasifikátorov do Náhodného lesa, tak v dôsledku náhodného výberu príznakov a priemerovania, majú korelované príznaky rovnakú váhu. To môže spôsobiť, že budú vybrané iba silno korelované príznaky.[20]

Korelačná analýza

V niektorých prípadoch je výhodná vizualizácia korelačnej matice. Tá býva obvykle vizualizovaná pomocou heatmapy, kde sú osy matice tvorené jednotlivými príznakmi a farba a saturácia poľa udáva koeficient korelácie. Heatmapa je obvykle symetrická takže najvyššie hodnoty korelácie a teda najviac farebne saturované polia, sú vždy na hlavnej diagonále. Obvykle platí, že čím viac je pole saturované, tým je korelačný koeficient vyšší. Heatmapa ideálnych príznakov by mala mať teda čo najsvetlejšie farby. Takáto vizualizácia nám môže pomôcť vyhodnotiť jednotlivé skupiny príznakov a vzťahy medzi nimi, napríklad, či textúrne príznaky v jednotlivých váhovacích sekvenciách MRI sú korelované alebo nie. Tiež môže slúžiť ako kontrolný krok pri výbere príznakov. Pokiaľ vidíme, že vybrané príznaky majú vysoký korelačný koeficient, určite nie sú vybrané správne. Ukážku heatmapy spolu s korelačnými koeficientami obsahuje Príloha A.

3.2 Klasifikačné algoritmy

Existuje niekoľko rozdielnych klasifikačných algoritmov. Pri ich výbere sa riadime kompromisom medzi požadovanou presnosťou, výpočtovým časom a možnosťami nášho datasetu. Niektoré klasifikátory, ako napríklad logistická regresia alebo SVM sú bez použitia kernelových funkcií schopné deliť dataset len rovnými plochami, čo značne obmedzuje ich využitie.[21] Neurónové siete sú naopak schopné rozdeliť dataset akýmkoľvek spôsobom, ale na ich tréning je potrebné množstvo vzoriek a proces učenia a vybavovania môže byť veľmi náročný. Všetky spomínané metódy sa navyše zvyknú ľahko preučiť a potom je výsledkom klasifikácie veľká chyba. Keďže je klasifikačných algoritmov veľké množstvo, v práci je spomínaných len niekoľko z nich. Sú to tie, ktoré sa najčastejšie používajú pri klasifikácii gliómov.

Logistická regresia

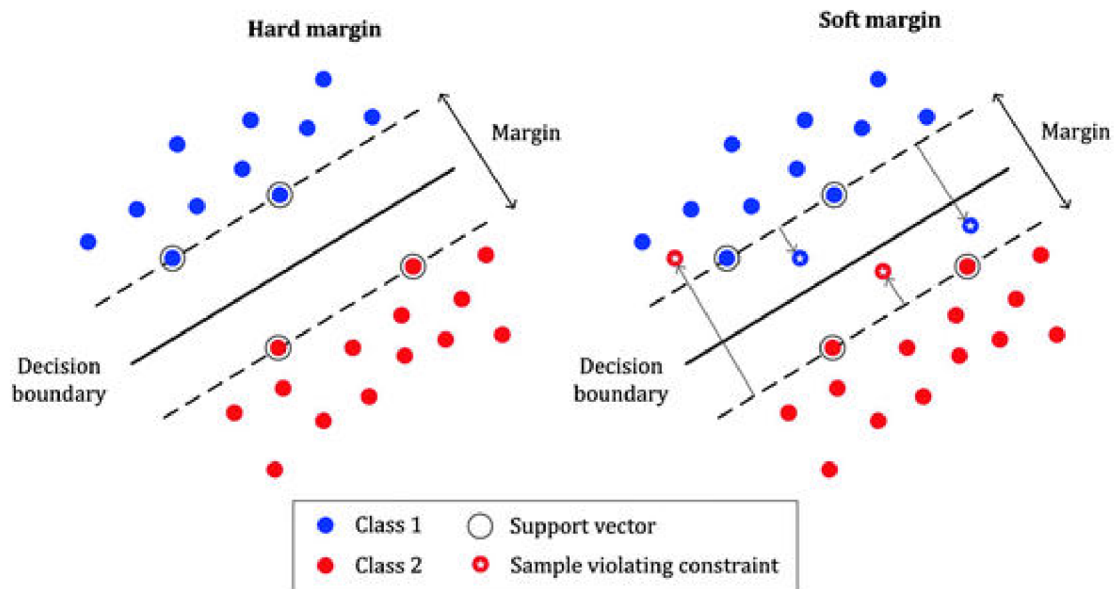
Logistická regresia je štatistický model, ktorý používa sigmoidálnu funkciu σ na modelovanie binárne závislej premennej. Táto premenná sa teda môže nachádzať v dvoch stavoch 0 alebo 1. V praxi to znamená, že logistická regresia sa nepoužíva na predikovanie hodnôt samotných ale ako kvalifikátor.[21]

Cieľom logistickej regresie je stanovenie triedy, do ktorej vzorka x patrí vypočítaním pravdepodobnosti tohto javu. V procese učenia sa optimalizuje parameter w , ktorý udáva tvar deliacej krivky tak, že sa maximalizuje hodnota vierohodnosti L ako pravdepodobnosť P , že pozorované dáta pochádzajú zo špecifického modelu s parametrom w .

Support Vector machines

SVM je metóda učenia s učiteľom a využíva sa na klasifikovanie objektov. Spočíva v nájdení priestoru (okrajovej zóny), ktorý najlepšie oddeľuje 2 triedy s následným vytvorením nadroviny, ktorá prechádza týmto priestorom tak, že minimálna vzdialenosť bodov od nadroviny je čo najväčšia. Obrázok 9 zobrazuje takýto priestor pre dva prípady rozloženia dát. Vľavo je prípad, kedy sú triedy úplne oddeliteľné a okrajová zóna je prázdna. Vpravo je prípad, ktorý nastáva častejšie. V okrajovej zóne sa nachádza niekoľko vzoriek, ktorých maximálny možný počet sa nastavuje alebo je optimalizovaný v algoritme.[21]

Na popis nadroviny oddeľujúcej triedy stačia iba body ležiace na okraji zóny a tieto body nazývame podporné vektory (*support vectors*), pretože po ich odstránení by sa pozícia okraju zmenila. SVM je sama o sebe schopná oddeliť príznaky len lineárne a preto sa často používa v kombinácii s kernelovou transformáciou, ktorá príznaky transformuje do vyššej dimenzie, aby ich bolo možné v pôvodnom priestore nelineárne rozdeliť.



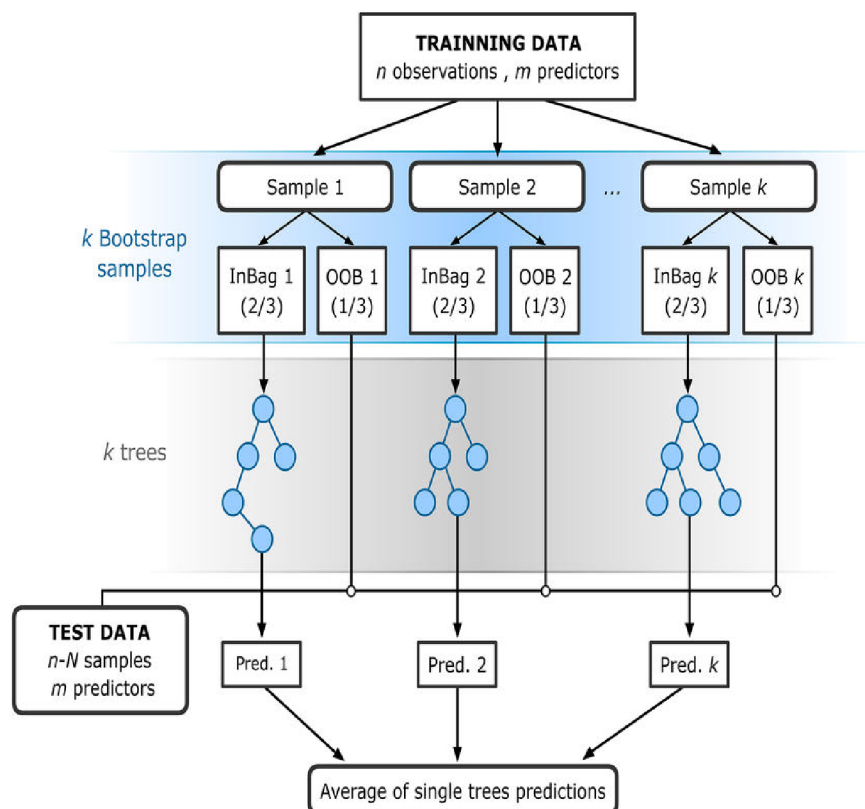
Obrázok 9 Znáznornenie nadroviny a šírky okraju pre úplne separovateľné dáta a prekrývajúce sa triedy. Prevzaté z [23]

Náhodný les

Metóda učenia s učiteľom pre úlohu klasifikácie vytvorí v procese učenia viacero dekorelovaných rozhodovacích stromov s následným vydaním modusu triedy vybranej jednotlivými stromami. Obrázok 10 zobrazuje schému algoritmu. Princíp algoritmu je založený na bootstrapovej agregácii. Z pôvodného datasetu n sa vytvorí nový dataset n' tak, že niektoré vzorky z pôvodného datasetu budú chýbať a iné sa budú opakovať. Takto sa vytvorí k datasetov n' , pričom k odpovedá počtu stromov ktoré chceme vytvoriť. Keďže predpokladáme, že žiadny z datasetov nie je rovnaký a vetvenie v stromoch sa tvorí na základe náhodného výberu príznakov môžeme predpokladať že:

- Väčšina stromov dokáže určiť korektnu triedu ku väčšine dát.
- Chyby v rozhodovacích stromoch sú na rozdielnych miestach.

Testovanie prebieha tak, že sa postupne prechádzajú všetky vzorky v pôvodnom datasete n . Tie vzorky, ktoré sa nachádzajú v datasete n a aj n' , nazývame *InBag* vzorky na ktorých prebieha učenie algoritmu. Zvyšné vzorky, ktorých je obvykle $1/3$ pôvodného datasetu, nazývame *OOB (Out Of Bag)* vzorky a na tých prebieha testovanie pre konkrétny strom. Určenie triedy je spracovaním výstupnej hodnoty len z tých stromov, ktoré daný vzor nemali v tréningovom datasete n' . Výhodou algoritmu je schopnosť vytvárať dobré klasifikátory aj s malým datasetom.[24]



Obrázok 10 Schéma algoritmu Náhodných lesov. Prevzaté z [25]

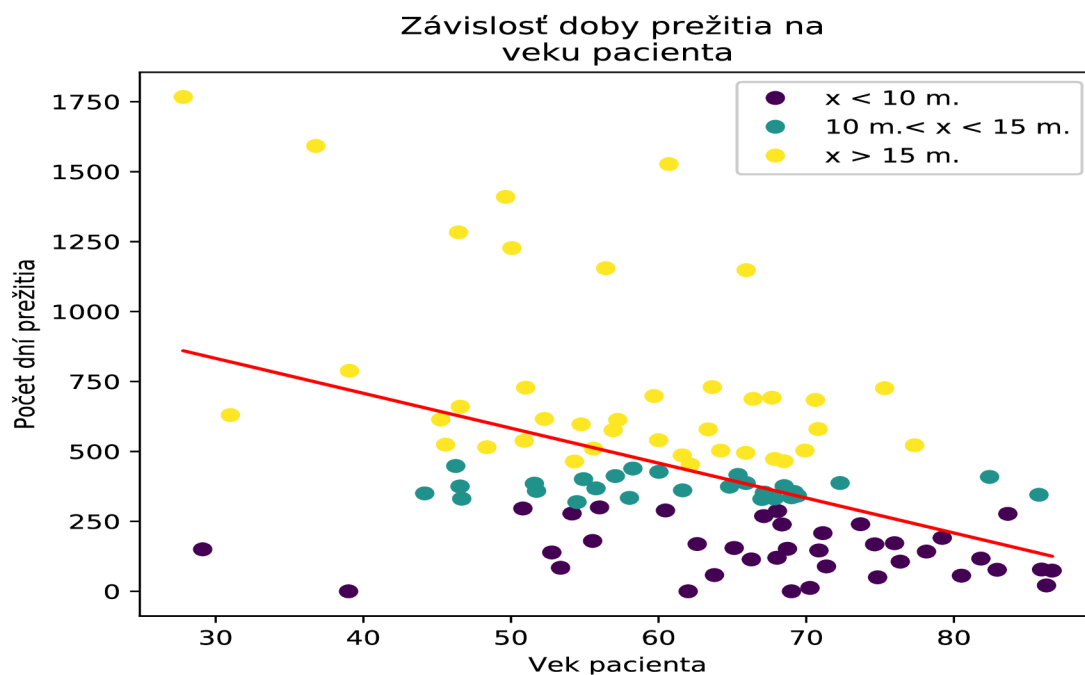
3.3 Algoritmy pre stanovenie doby prežitia

Ako už bolo spomínané, stanovenie doby prežitia je pomerne špecifickou úlohou či už v rámci klasifikačných aj regresných algoritmov. Doba prežitia totižto nezávisí len na samotnej agresivite nádoru, teda príznakov, ktoré je možné extrahovať z obrazu, ale aj zo štádia nádoru pri diagnostikovaní, dostupnosti lekárskej starostlivosti danému subjektu, úspechu operácie a pridružených zdravotných diagnózach. K tomu je nutné brať do úvahy aj fakt, že jasne definované a vlastnosťami špecifické triedy na klasifikáciu preživších neexistujú a rozdiel v dobe prežitia v jednej triede sa môže líšiť od pár mesiacov až k jednému roku. Pokiaľ je úloha predikcie doby prežitia definovaná ako klasifikácia, používa sa najčastejšie Náhodný les alebo SVM. Pokiaľ je úloha definovaná ako regresný problém, používa sa lineárna regresia alebo Náhodný les. Pokiaľ je vyhovujúce predpovedať dobu prežitia skôr ako interval, používajú sa štatistické metódy.

Lineárna regresia

Medzi najčastejšie používané algoritmy v predikcii doby prežitia patrí lineárna regresia [38][39][40]. Jej veľkou výhodou je, že je jednoduchá, nezvykne sa preučiť a preto dokáže poskytovať stabilné výsledky aj keď s nízkou presnosťou. Hodnoty sa obvykle predikujú na základe jedného až troch príznakov. Môže sa kombinovať s niektorými reguláciami, napríklad *Ridge* alebo *Lasso*, ktoré dokážu do istej miery nahradiť výber príznakov a v prípade veľmi malého tréningového datasetu, znížiť chybu pri predikcii hodnôt.

Obrázok 11 zobrazuje závislosť doby prežitia na veku pacienta aj s regresovanou lineárnou priamkou.



Obrázok 11 Príklad lineárnej regresie v závislosti na príznaku veku pacienta

Pri zobrazenom grafe môžeme vidieť, že rozdeľovať preživších do troch skupín je náročné nielen ohľadom hľadania príznakov, ale aj z praktických dôvodov, pretože väčšina subjektov sa nachádza vo veľmi úzkom priestore okolo mediánu, ktorý slúžil na stanovenie prahov pre klasifikáciu. Klasifikačná chyba teda môže vyjsť veľmi vysoká aj keď by rozdiel vo výsledku lineárnej regresie mohol byť len pár dní.

Analýza prežitia

Analýza prežitia je súbor štatistických nástrojov, ktoré sa zaoberajú otázkou, koľko času uplynie, dokým nenastane určitá udalosť. Slúži hlavne na porovnávanie rôznych klinických procedúr, napríklad rozdiel v pravdepodobnosti prežitia pacientov liečených s typom lieku A alebo B. Pri analýze prežitia predpokladáme, že máme kladnú spojitú, náhodnú premennú T , ktorá predstavuje čas od diagnózy (alebo operácie) až po smrť pacienta.[15]

V prípade takejto premennej môžeme použiť kumulatívnu distribučnú funkciu $F(t)$ a hustotu pravdepodobnosti $f(t)$ na charakterizáciu ich distribúcie. Z týchto distribúcií môžeme odvodiť dve základné funkcie v analýze prežitia. Prvá je funkcia prežitia $S(t)$ ktorá nám popisuje pravdepodobnosť, že udalosť nenastala skôr ako v čase t . Počíta sa pomocou funkcie hustoty pravdepodobnosti $f(t)$ na základe vzťahu (6)

$$S(t) = 1 - F(t) = \int_t^{\infty} f(t)dt \quad (6)$$

Druhou funkciou, ktorá definuje tento matematický model, je funkcia hazardu $h(t)$. Udáva rýchlosť s akou jednotlivé udalosti nastávajú. Z medicínskeho hľadiska je definovaná ako rýchlosť umierania subjektov v intervale dt , ktorí ešte žili v čase t . Zo vzťahu (7) môžeme vidieť, že jej definícia má 2 časti.

$$h(t) = \frac{\frac{S(t) - S(t + dt)}{dt}}{S(t)} \quad (7)$$

Čitateľ v rovnici (7) predstavuje okamžitú rýchlosť udalostí. Predstavuje sklon krivky prežitia v akomkoľvek okamihu t . Menovateľ v rovnici udáva proporciu prežitia v čase t . Môžeme teda povedať, že funkcia hazardu je miera risku, že umrie človek, ktorý ešte žil v čase t . Funkcia hazardu nie je ani hustota ani pravdepodobnosť. Môžeme však o nej premýšľať ako o pravdepodobnosti neúspechu v nekonečne malom časovom intervale dt . Čím je väčší hazard medzi časom t_1 a t_2 , tým je vyššia miera neúspechu v tomto časovom intervale.[15]

Problémom metódy je ale odhad funkcie prežitia $S(t)$. Keďže nie je presne stanovená, je nutné ju odhadnúť z dostupných dát. Pre tento účel slúži neparametrická metóda nazývaná *Kaplan-Meier estimátor*, ktorej vzťah je uvedený v rovnici (8). Interval i predstavuje nami

zvolený interval, v ktorom analyzujeme jednotlivé udalosti, n je populácia v ohrození pred okamžikom t_i a d je definovaná ako počet udalostí v okamžiku t_i .

$$\hat{S}(t) = \prod_{i:t_i < t} \frac{n_i - d_i}{n_i} \quad (8)$$

Výhodou tejto metódy je možnosť rátať aj s prípadom, že daná udalosť nenastala, v predikcii prežitia teda udalosť, že pacient neumrel v čase trvania merania. To je obrovská výhoda oproti klasifikačným alebo regresným algoritmom strojového učenia, ktoré s touto udalosťou nie sú schopné korektne pracovať. Nevýhodou metódy ale je nemožnosť počítať s akýmkoľvek príznakmi, ktoré by mohli ovplyvňovať dobu prežitia, teda vek, agresivita nádoru, typ resekcie a podobne. Preto sa v týchto prípadoch používa iná neparametrická metóda odhadu označovaná ako *Coxov proporcionálny model hazardu*. Tento model predpokladá, že definované príznaky, ktoré majú vplyv na dobu prežitia majú lineárny multiplikačný efekt na funkciu hazardu $h(t)$ a ich efekt sa nemení v čase. Vzťah pre túto funkciu je uvedený v rovnici (9), kde h_0 predstavuje základnú funkciu hazardu, x je vektor hodnôt príznakov pre jeden subjekt a β je vektor váh príznakov, ktoré určujú dopad jednotlivých príznakov na výslednú krivku prežitia.[15]

$$h(t|X = x) = h_0(t) \cdot e^{(x^t \cdot \beta)} \quad (9)$$

3.4 Vyhodnotenie úspešnosti vytvoreného modelu

Úspešnosť modelu musí byť testovaná na inom datasete, na akom bol trénovaný. Obvyklým spôsobom je rozdeliť dataset na trénujúcu a testujúcu časť. Problémom je, že viac trénovacích dát dokáže vytvoriť obecnější model a viac testujúcich dát dá lepší odhad klasifikačnej chyby. Aby sa nemusel hľadať kompromis používa sa algoritmus k -násobnej krížovej validácie.

Obrázok 12 názorne zobrazuje tento algoritmus pre dve triedy, ktoré sú reprezentované červenými a zelenými guľčkami. Dataset je náhodne rozdelený do k zhlukov ktoré majú rovnakú veľkosť a rovnakú distribúciu tried. Klasifikátor je trénovaný k -krát, v každej iterácii s iným zhlukom trénovacieho a testovacieho datasetu. Výsledná úspešnosť klasifikátoru je priemer presností z jednotlivých iterácií validácie.[21] Výsledok krížovej validácie ale môže byť výrazne skreslený v prípade, že dataset neobsahuje rovnaký počet vzoriek v triedach. V tom prípade sa používa stratifikovaná krížová validácia, ktorá používa proporčné zastúpenie tried v jednotlivých sadách. Tým pádom je v trénovacom aj testovacom datasete rovnaký pomer tried, ako je v pôvodnom datasete a výsledky klasifikácie sú reprezentatívnejšie. Napriek tomu je pri práci s takýmto datasetom nutné použiť metriku úspešnosti klasifikácie, ktorá dokáže zohľadniť nerovnomerné zastúpenie tried.



Obrázok 12 Ukážka algoritmu k-násobnej krížovej validácie. Prevzaté z [26]

Pri krížovej validácii môžeme použiť viacero rozličných typov metrík pre stanovenie úspešnosti klasifikátora, prípadne prediktoru. Pri úlohách klasifikácie je prvým krokom výpočtu akejkoľvek matricy definovanie matice zámien (*confusion matrix*). Tabuľka 1 je názorná ukážka takejto matice, kde premenné v bunkách matice obsahujú četnosti toho, koľkokrát došlo na skúmanej dátovej množine k danej kombinácii skutočnej a predpovedanej hodnoty. Prípady na hlavnej diagonále matice, teda skutočne pozitívny (*True positive - TP*) a skutočne negatívny (*True negative - TN*) sú klasifikované správne. V bunkách mimo hlavnú diagonálu sa jedná o chyby klasifikácie, teda falošne pozitívny (*False positive - FP*) a falošne negatívny (*False negative - FN*). Tabuľka 1 obsahuje aj odvodenú základnú metriku z tejto matice. Jedná sa o správnosť (*precision*), FOR (*False omission rate*), sensitivitu a špecifitu.[22] Tieto metriky sa samy o sebe nepoužívajú často, pretože nie sú schopné komplexne popísať chovanie klasifikátora, ale slúžia ako základ pre odvodenie zložitejších metrík, ktoré sa budú používať v nasledovnej kapitole.

Tabuľka 1 Matica zámien (*confusion matrix*) spolu so základnými odvodenými metrikami

		Predpovedaná hodnota		
		Pozitívny	Negatívny	
Skutočná hodnota	Pozitívny	TP	FN	$Správnosť = \frac{TP}{TP + FN}$
	Negatívny	FP	TN	$FOR = \frac{FP}{FP + TN}$
		$Sensitivita = \frac{TP}{TP + FP}$	$Specifita = \frac{TN}{TN + FN}$	

Pri klasifikácii sa najčastejšie používa presnosť (*accuracy*), ktorá udáva počet správne klasifikovaných subjektov zo všetkých subjektov. Rovnica (10) zobrazuje vzťah pre výpočet tejto metriky.

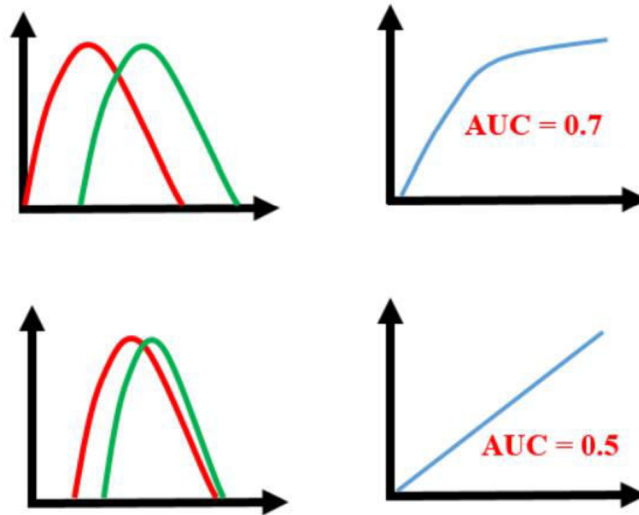
$$Presnosť = \frac{TN + TP}{TN + TP + FN + FP} \quad (10)$$

V prípade datasetu, ktorý má výrazne odlišný počet subjektov v jednotlivých triedach môže táto hodnota udávať veľmi skreslené výsledky, pretože nedokáže adekvátne ohodnotiť prípad, kedy je v menej početnej skupine oveľa viac nesprávne klasifikovaných subjektov ako vo väčšej skupine. Preto sa používa váhovaná presnosť (*balanced accuracy*), ktorej príklad výpočtu sa nachádza v rovnici (11).

$$Váhovaná\ presnosť = 0,5 \cdot \left(\frac{TP}{TP + FN} + \frac{TN}{TN + FP} \right) \quad (11)$$

Počet správne klasifikovaných vzoriek je váhovaný počtom vzoriek, ktoré boli použité pri testovaní v jednotlivých triedach. Môže pomôcť odhaliť problémy, pokiaľ je klasifikátor nastavený preferovať viac početnejšiu triedu.

Ďalšou často používanou metrikou klasifikácie je ROC krivka (*receiver operating characteristic curve*) čo je graf, ktorý zobrazuje správanie klasifikátora na všetkých jeho prahoch. Takýto spôsob stanovenia úspešnosti klasifikácie by bol veľmi náročný a preto sa častejšie používa z tejto krivky odvodená metrika ROC - AUC (*Area under the ROC curve*) ktorá, ako už z názvu vyplýva, počíta plochu pod ROC krivkou pomocou integrálu.[27] AUC môžeme interpretovať ako pravdepodobnosť, že model klasifikuje vyššou hodnotou náhodnú pozitívnu vzorku ako náhodnú negatívnu vzorku. Môžeme o nej povedať, že je invariantná ku škále, to znamená, že nám jej hodnota hovorí o tom ako dobre sú predikcie označené, ale nie ich skutočné hodnoty. Obrázok 13 zobrazuje interpretáciu výsledku AUC krivky. Na ľavej strane môžeme vidieť distribúciu vypočítaných hodnôt na základe dvoch príznakov, ktoré sú reprezentované osami x a y. Na pravej strane zase môže vidieť graf AUC krivky, kde na ose x je obrátená hodnota špecifity a na ose y je sensitivita klasifikátora. V prípade ideálneho klasifikátora je hodnota AUC rovná 1 a spodná časť krivky by bola kolmá na jej vrchnú časť. V tom prípade by boli distribúcie hodnôt príznakov úplne oddeliteľné. Distribúcie na obrázku ale túto podmienku nespĺňajú, takže ich hodnota AUC nemôže byť rovná jednej. V prípade úplného prekrytia distribúcií sú hodnoty klasifikované náhodne a hodnota AUC je teda 0,5.



Obrázok 13 Ukážka AUC krivky pre zadané distribúcie dát. Na ľavej strane je reprezentácia rozloženia dát dvoch tried a na pravej strane odvodená AUC krivka. Prevzaté z [27]

Všetky vyššie spomínané metriky sú škálované tak, aby maximálna úspešnosť klasifikácie bola 1 a minimálna 0. Pri prihliadaní na výsledky klasifikácie ale treba prihliadať aj na počet tried. Za obecné najhorší výstup klasifikátora sa považuje náhodné klasifikovanie. Pri klasifikovaní do dvoch tried sa táto hodnota rovná 0,50, pri klasifikovaní do troch tried je to 0,33. Preto v prípade, že úspešnosť klasifikátora pri dvoch triedach je rovná 0, môže to označovať veľmi presný klasifikátor, len treba vymeniť triedy. V praxi ale táto možnosť nie je obvyklá.

Pri predikcii sa používajú odlišné metriky a to sú metriky na stanovenie chyby predikovanej hodnoty od aktuálnej hodnoty. V prípade perfektného prediktora je táto hodnota nulová. Horný limit nie je stanovený, ale stanovuje sa v použítom rozsahu pri tréovaní. To znamená, že ak sa regresujú hodnoty v dňoch, hodnota chyby je v dňoch a podobne. Aj v prípade regresie poznáme rozličné mierky na stanovenie presnosti regresie. Najčastejšie sa používajú najmä 2 metriky a to RMSE a MAE.

RMSE (*Root Mean Square Error*) popisuje odmocninu z priemernej kvadratickej chyby. Táto metrika je pomerne citlivá na extrémne a odľahlé hodnoty. Vzťah pre jej výpočet je uvedený v rovnici (12).

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\text{Predikovaná hodnota}_i - \text{Aktuálna hodnota}_i)^2}{\text{Počet vzoriek}}} \quad (12)$$

MAE (*Mean Absolute Error*) popisuje priemernú absolútnu chybu. Túto metriku extrémne alebo odľahlé hodnoty až tak neovplyvňujú. Vzťah pre jej výpočet je uvedený v rovnici (13).

$$MAE = \frac{1}{\text{Počet hodnôt}} \cdot \sum_{i=1}^N |\text{Predikovaná hodnota}_i - \text{Aktuálna hodnota}_i| \quad (13)$$

Keď sa výsledky pre MAE a RMSE líšia, dá sa predpokladať, že v datasete sú odľahlé hodnoty, ktorých chyba pri predikovaní je veľmi vysoká.

4 Prehľad publikovaných metód

Všetky používané metódy na stanovenie stupňa nádoru majú podobný princíp ktorý zahŕňa výpočet príznakov, selekciu alebo dimenzionálnu redukciu príznakov a následné trénovanie klasifikačného algoritmu. Obvykle sa používa menej ako 10 príznakov a medzi najčastejšie používané patria príznaky počítané z matice GLCM a GLRLM. Často sa používajú aj príznaky vypočítané z obrazov transformovaných či už vlnkovou transformáciou alebo LoG.

Aktuálne sa väčšina metód venuje hlavne predikcii doby prežitia pri vysokoagresívnych nádoroch, najmä typu GBM. Najčastejší postup je založený na výpočte radiomických príznakov a nájdení vhodného klasifikátora alebo regresora [3]. Tieto metódy sa najľahšie vyhodnocujú a je na nich možné najjednoduchšie porovnávať vhodnosť vybraných príznakov napriek tomu, že odhady doby prežitia nie sú veľmi presné, napríklad pre BRATS challenge nepresahujú 65% presnosť. V prípade nutnosti komplexnejšej a presnejšej metódy, ktorej účelom je stanovenie liečby alebo vyhodnotenie testov sa používajú štatistické testy označované ako Analýza prežitia.[15]

Pri vyhodnocovaní výsledkov či už predikcii prežitia alebo klasifikácie nádorov je nutné byť opatrný, pretože existuje široké spektrum rôznych mozgových nádorov a tie sa delia do niekoľkých podtried. Aj pri základnom delení na nádory nízko a vysokoagresívne je nutné sledovať, ktoré triedy nádorov sa nachádzali v datasete, aké boli použité váhové sekvencie a kvalita MRI.[28][29]

V nasledujúcej sekcii sú uvedené výsledky niektorých publikovaných metód.

4.1 Klasifikovanie stupňa nádoru založené na radiomickej analýze

Princíp tejto metódy je veľmi priamočiary. Najprv je nutné vytvoriť niekoľko oblastí záujmu, ROI, z ktorých sa budú extrahovať radiomické príznaky. Prvá oblasť záujmu, ROI I, bola vytvorená spojením tkaniva označeného ako nepostupujúci tumor a nekroza. Druhá oblasť záujmu, ROI II, bola vytvorená pridaním postupujúceho tumoru k oblasti vytvorenej v ROI I. Tretia oblasť, ROI III, kombinovala ROI II s opuchom. Radiomické dáta sa počítali pre všetky oblasti záujmu a aj pre všetky váhové sekvencie, takže to vychádzalo na 12 setov radiomických príznakov na jedného pacienta. K výpočtu radiomických príznakov bol použitý open source software *PyRadiomics*. [30]

Táto metóda bola aplikovaná na BRATS dataset 2017, ktorý obsahoval len 285 subjektov, ale jej výsledky a vybrané príznaky je napriek tomu možné porovnať z výsledkami z tejto práce. Rovnako ako v aktuálnom datasete použitom v tejto práci sa jednalo o nevyvážený dataset a vyhodnotenie úspešnosti klasifikácie prebehlo využitím 5-křížovej validácie, kde bolo zaistené rovnaké zastúpenie HGG a LGG nádorov v trénovej aj testovacej množine ako v pôvodnom datasete. Miera úspešnosti klasifikácie bola 0,888 a AUC malo hodnotu 0,921.

Tabuľka 2 Vybrané príznaky pre učenie klasifikátoru. Hodnoty prevzaté z [30]

Príznak	Modalita	Kategória	ROI
Sférická disproporcía	tvar	Tvar	1
Kontrast	T1c	GLCM	2
Kompaktnosť	tvar	Tvar	2
Autokorelácia	FLAIR	GLCM	2

4.2 Klasifikovanie nádorového tkaniva pomocou vlnkovej transformácie a LBP príznakov

V tejto štúdií je použitý dataset z BRATS challenge 2012 a gliómy sú klasifikované do dvoch tried na nízko a vysokoagresívne nádory. Obraz vysegmentovaného nádoru z T2 váhovaného obrazu je rozložený pomocou jednoúrovňovej DWT (*Discrete Wavelet transform*) na 4 podpásma. Nízkofrekvenčná informácia je uložená v jednom pásme a vysokofrekvenčná informácia, teda detaily, sú uložené v zostávajúcich troch pásmach. Následne je na každé pásmo aplikovaná LPB ktorej výsledkom je získanie transformovaného obrazu pre každý jeden rez obrazu a to pre všetky 4 podpásma. Z týchto transformovaných obrazov sa následne počítajú 3 príznaky šikmosť (*skewness*), špicatosť (*kurtosis*) a entropia (*entropy*). Okrem LPB príznakov sa zo segmentovaného nádoru počítali aj tvarové príznaky, konkrétne konvexita.[32]

Autor dosiahol hodnotu Dice 0,78 pri testovaní algoritmu na 50 obrazoch [32]. Je nutné brať do úvahy, že v tomto prípade bol algoritmus testovaný na dátach, ktoré boli vysegmentované autormi štúdie, nie na klinicky označených dátach [32].

4.3 Klasifikovanie nádorového tkaniva na základe PCA-ANN (Principal Component Analysis – Artificial Neural Network)

Táto štúdia bola zameraná na klasifikovanie nádorov do šiestich skupín. Prvé delenie bolo rozdelenie na mozgy bez nálezů a s nálezom. Následne sa mozgy s nálezom delia na primárne a sekundárne nádory. Primárne nádory sa delia na gliomové nádory (Astrocytomy – v datasete len nízkoagresívne a glioblastomy – vysokoagresívne – stupeň 4) Medulloblastomy a Meningiomy. Výpočet príznakov prebiehal z T1C váhovaného obrazu a autori extrahovali 218 príznakov. Patrili tam napríklad príznaky počítané z GLCM, Gaborove textúrne príznaky alebo LBP príznaky vypočítané transformovaného obrazu [33].

Následne bola dimenzia príznakov zredukovaná využitím PCA na 49 dimenzií. Na klasifikáciu bola použitá artifičná neurónová sieť typu MLP (*Multilayer perceptron*), ktorá mala v jedinej skrytej vrstve 18 neurónov [33].

Autori touto metódou dosiahli celkovú presnosť (*accuracy*) 91,97%, pričom najpresnejšie boli klasifikované metastázové nádory s presnosťou 96,67%. Dataset obsahoval snímky 55 pacientov [33].

4.4 Metódy používané k predikcii doby prežitia

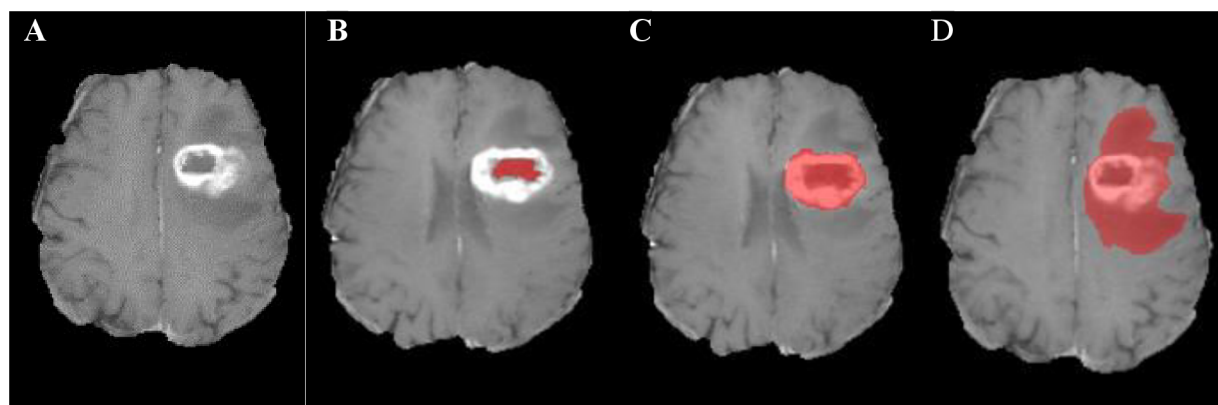
Ako už bolo spomínané, vyhodnocovanie úspešnosti predikcie doby prežitia je zložitý problém. Každá klinika si stanovuje vlastné prahy v prípade klasifikácie preživších do tried a tieto triedy nie sú žiadnym spôsobom prirodzene oddelené. Obecné je úspešnosť predikcie doby prežitia veľmi nízka. Pre BRATS dataset nedosahuje maximálna dosiahnutá presnosť 65% [37]. Je to však spôsobené celkovou nevhodnosťou metód strojového učenia k tejto úlohe, pretože nedokážu prirodzene pracovať s prípadom, že subjekt počas trvania pozorovania neumrel. Najčastejším príznakom používaným pri tejto úlohe je vek pacienta [37]. Lineárna regresia založená na odhade doby prežitia len na základe veku, získala tretie miesto v BRATS challenge 2018 s presnosťou 0,53. Ďalšími často používanými príznakmi sú tvarové deskriptory ako povrch alebo objem, či už jednotlivých nádorových tkanív alebo nádoru ako celku. Táto kombinácia príznakov však nie je veľmi spoľahlivá. Víťaz BRATS challenge 2018 v oblasti predikcii prežitia mal použitím lineárnej regresie a kombináciou príznakov ako vek subjektu, objemu a povrchu nádoru presnosť na poskytnutom validačnom datasete 0,32 ale nakoniec vyhral výzvu s presnosťou 0,63 na testovacom datasete [37] [40].

Za jednu z úspešnejších štúdií v oblasti predikcie doby prežitia je považovaná štúdia, ktorá sa venovala extrakcii príznakov z váhovacej sekvencie TIC a FLAIR.[41] Na poskytnuté obrázky bola aplikovaná vlnková transformácia a z nádorového tkaniva boli extrahované príznaky tvaru a textúry. Pre výber najvýznamnejších príznakov bola použitá obmena klasickej PCA analýzy, metóda SPC (*supervised principal components*). Táto metóda sa používa v prípade, že počet počítaných príznakov je väčší ako počet subjektov. V tom prípade teda metóda vyberie n príznakov, ktoré sú najviac korelované s výslednou triedou a až z tohto podvýberu sa počítajú nové hlavné komponenty [44]. Ako najvýznamnejšie príznaky boli označené príznaky z váhovacej sekvencie FLAIR popisujúce textúru, pochádzajúce z matíc GLCM a GLRLM. Za úplne najpodstatnejší parameter sa ukázal parameter *Energie*. Tento parameter vyšiel ako významný pre všetky rozklady vlnkovou transformáciou. Na samotnú predikciu doby prežitia bola použitá Coxova regresia.[44]

5 Vlastné riešenie

V tejto práci boli segmentované dáta z BRATS challenge 2019, ktoré obsahovali gliomové nádory delené na nízko a vysokoagresívne. Vzhľadom na to, že práca je zameraná najmä na extrakciu radiomických príznakov, bola na výpočet príznakov použitá knižnica *PyRadiomics* a následne aplikovaný algoritmus na selekciu najdôležitejších príznakov. V práci boli použité dáta od 335 subjektov a pracovalo sa so 4 váhovacími sekvenciami T1, T1C, T2 a FLAIR.

Najprv bolo nutné vytvoriť niekoľko oblastí záujmu z ktorých sa budú extrahovať radiomické príznaky. Obrázok 14 vyobrazuje jednotlivé oblasti záujmu spolu s natívnou snímkou. Prvý región ROI I je vytvorený spojením tkaniva označeného ako nepostupujúci tumor a nekróza. Druhý región ROI II bol vytvorený pridaním postupujúceho tumoru k regiónu vytvoreného v ROI I. A tretí región, ROI III, kombinoval ROI II s opuchom. Radiomické dáta sa počítali pre všetky regióny ROI a aj pre všetky váhovacie sekvencie, takže v celku 12 setov radiomických príznakov na jedného pacienta.



Obrázok 14 Jednotlivé oblasti záujmu. Natívny snímok A, oblasť záujmu ROI I B, oblasť záujmu ROI II C, oblasť záujmu ROI III D

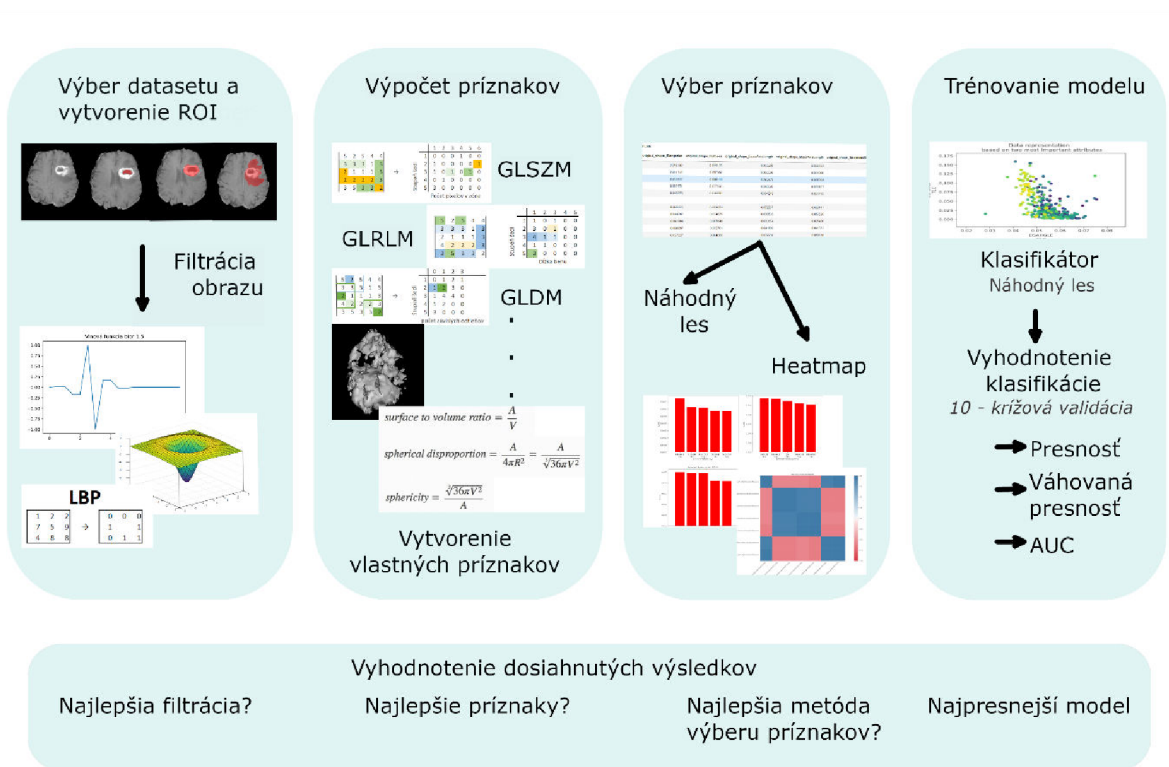
Ďalším dôležitým krokom v práci je filtrácia obrazu. Tej sa bližšie budeme venovať v nasledujúcej kapitole. Intenzity jasu z filtrovaných obrazov boli prerozdelené na 128 hodnôt (binov) a z takto upraveného obrazu boli počítané vybrané príznaky, napríklad príznaky prvého rádu ako medián, odchýlka alebo maximálna hodnota intenzity jasu. Ďalej boli počítané tvarové deskriptory ako sfericita či maximálny priemer. Textúrne príznaky boli počítané využitím matic nesymetrickej GLCM, GLRLM, GLSZM, NGTDM a GLDM. Z dôvodu už použitého prebinovania obrazov boli parametre matic ako vzdialenosť δ alebo prah α nastavené na hodnotu 1.

Počet počítaných príznakov pre jednu váhovaciu sekvenciu závisel od použitej filtrácie, priemerne sa počítalo cez 1000 príznakov pre jeden obraz. Jedným z cieľov práce bolo vyhodnotiť úspešnosť jednotlivých filtrácií pri klasifikácii a stanoviť či dodávajú nejakú dodatočnú informáciu k natívnemu obrazu, prípadne dosiahnuť čo najlepší výsledok využitím

príznakov z rozličných filtrácií, pokiaľ by sa ukázalo, že obsahujú odlišnú informáciu. Obrázok 15 zobrazuje postup práce aj s obecným určením cieľov. V práci bol použitý aj výpočet vlastných príznakov, ktorý bol možný vďaka využitiu viacerých oblastí záujmu. Presnejší popis vlastných príznakov je uvedený v osobitnej kapitole.

Ďalším dôležitým krokom bola metóda výberu príznakov, nakoľko počítaných príznakov bolo veľké množstvo. Prízny boli vyberané najmä na základe algoritmu Náhodného lesu, korelačnej analýzy a tiež štatistickými testami ako ANOVA alebo výpočtom vzájomnej informácie.

Posledným krokom práce bolo vytvorenie klasifikačného modelu. Keďže sa už v spomínaných štúdiách Náhodný les prejavoval ako najlepší klasifikátor, bol použitý pre klasifikáciu príznakov do dvoch tried. Vyhodnotenie úspešnosti klasifikácie prebehlo pomocou stratifikovanej 10 - križovej validácie a na zistenie najpresnejšieho modelu klasifikácie boli stanovené 3 mierky a to presnosť, váhovaná presnosť a plocha pod ROC krivkou (ROC - AUC). Váhovaná presnosť bola použitá z dôvodu rozdielného zastúpenia vysoko a nízko agresívnych nádorov v datasete



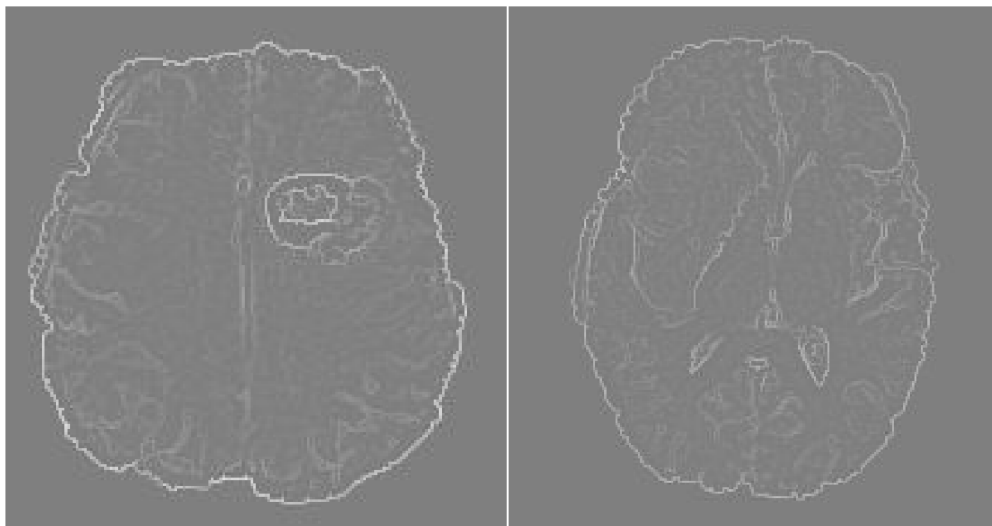
Obrázok 15 Postup práce a vyhodnotenia pre klasifikáciu stupňa gliómov. V postupe práce sú pre ľahšie pochopenie uvedené grafické ukážky len niektorých krokov

Súčasťou práce je aj analýza doby prežitia jednotlivých subjektov. Táto analýza sa týka len subjektov postihnutých vysokoagresívnym nádorom, konkrétne typom GBM, ktorí boli po resekcii typu GTR (*Gross total resection*). Počet subjektov v tejto kategórii je 104. Postup práce bol obdobný ako pri klasifikácii gliomových nádorov. Jediný rozdiel bol v počte klasifikačných tried, ktoré boli 3 a ku vyhodnoteniu úspešnosti modelu bola využitá aj regresia. Bližšie detaily k predikcii doby prežitia sú v ďalších kapitolách.

5.1 Filtrácia obrazu

V práci boli otestované viaceré možné typy filtrácie. Z dôvodu čo najobjektívnejšieho porovnania použitých filtrácií bola vyhodnocovaná presnosť klasifikácie bez výberu príznakov a len pre jednu oblasť záujmu, konkrétne ROI I, ktorá sa ukazovala ako najvýznamnejšia pri klasifikácií. Celkové hodnotenie úspešnosti použitia filtrov spolu s diskusiou sa nachádza v osobitnej kapitole.

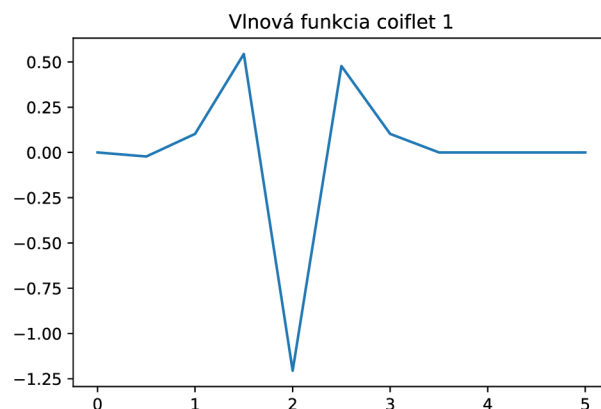
Obrázok 16 zobrazuje hranovú detekciu po aplikácii LoG filtru s hodnotou δ rovnou 0,9. Tento filter slúži na odstránenie náhodného šumu, ktorého hodnotu odchýlky odhadujeme parametrom δ a následnej detekcii hrán Laplaceovým operátorom. Posledným krokom je sčítanie pôvodného obrazu s vypočítanou hranovou detekciou. Výsledkom je obraz so zvýraznenými hranami. Na zobrazenej hranovej detekcii je viditeľné, že hrany pri vysokoagresívnom nádorom tkanive sú výraznejšie z dôvodu hromadenia kontrastnej látky pri obvoде postupujúceho nádorového tkaniva. Cieľom filtrácie bolo zvýraznenie tejto vlastnosti nádoru.



Obrázok 16 Aplikácia filtru Gausovského Laplaciánu so δ o hodnote 0,9 na nádorové tkanivo. Najsvetlejšou farbou sú zobrazené najostrejšie hrany.

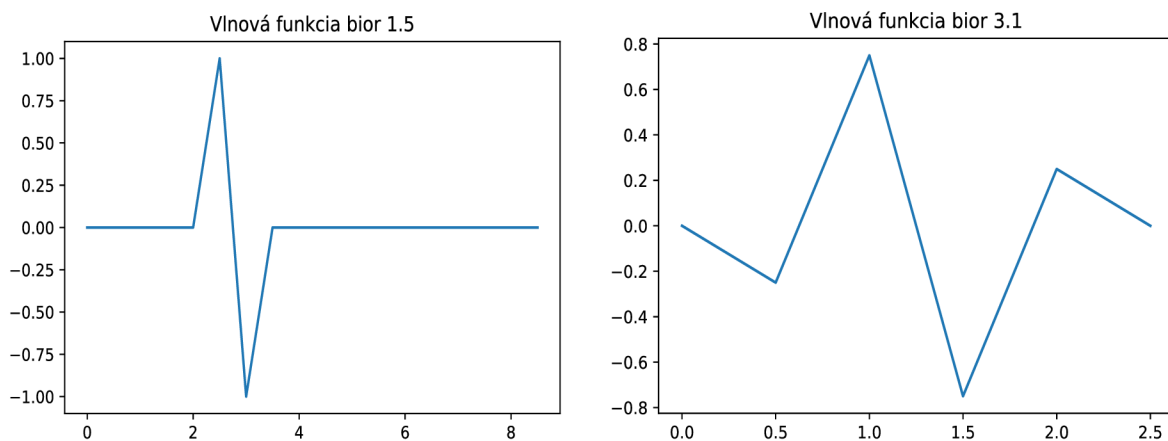
Ďalšia odskúšaná filtrácia bola 3D vlnková transformácia. Pri tomto type filtrácie sú dôležité najmä 2 parametre, typ materskej vlnky a počet levelov dekompozície. Dekompozícia prebehla len pre jeden level, takže bolo získaných 7 podoobrázok. Materských vlniek bolo

použitých niekoľko. Ako prvá bola použitá vlnka *coiflet 1*, ktorá je aj defaultná materská vlnka v knižnici *PyRadiomics*. Obrázok 17 zobrazuje koeficienty tejto materskej vlnky.



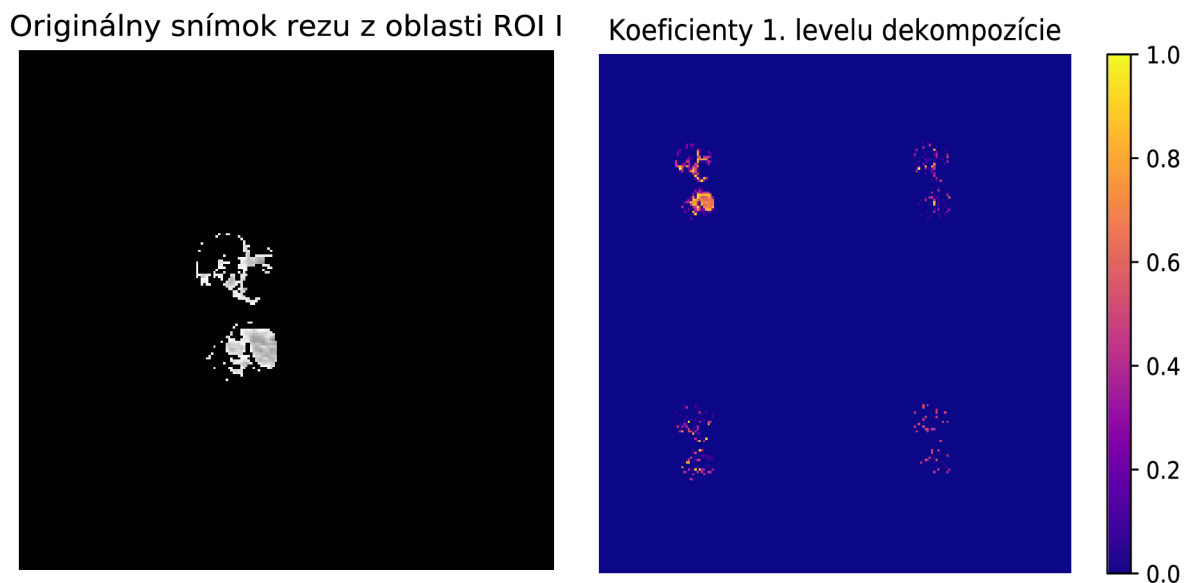
Obrázok 17 Vlnková funkcia coiflet 1

Ďalšie použité vlnky pochádzali z bioortogónalnej rodiny. To znamená, že tieto vlnky nie sú ortogónálne a ich tvar pri dekonštrukcii a rekonštrukcii obrazu sa mierne líši. Obrázok 18 zobrazuje vlnkové funkcie z použitej bioortogónalnej rodiny, konkrétne vlnky *bior 1.5* a *bior 3.1*. Tieto vlnky boli vybrané z dôvodu docielenia čo najväčšieho rozdielu v tvaroch použitých vlniek.



Obrázok 18 Vlnkové funkcie *bior 1.5* a *bior 3.1* použité pri vlnkovej dekonštrukcii obrazu

Obrázok 19 zobrazuje dekompozíciu obrazu pomocou tejto vlnkovej transformácie. Príznamy boli počítané z každého typu obrazu, takže pre jednu váhovaciu sekvenciu to bolo 711 príznakov a pre všetky 4 váhovacie sekvencie dohromady 2844 príznakov.



Obrázok 19 Ukážka dekompozície obrazu pomocou 2D vlnkovej transformácie na prvý level. Keďže sa jedná o 2D dekompozíciu, vytvorených podobrazov je 4, nie 7

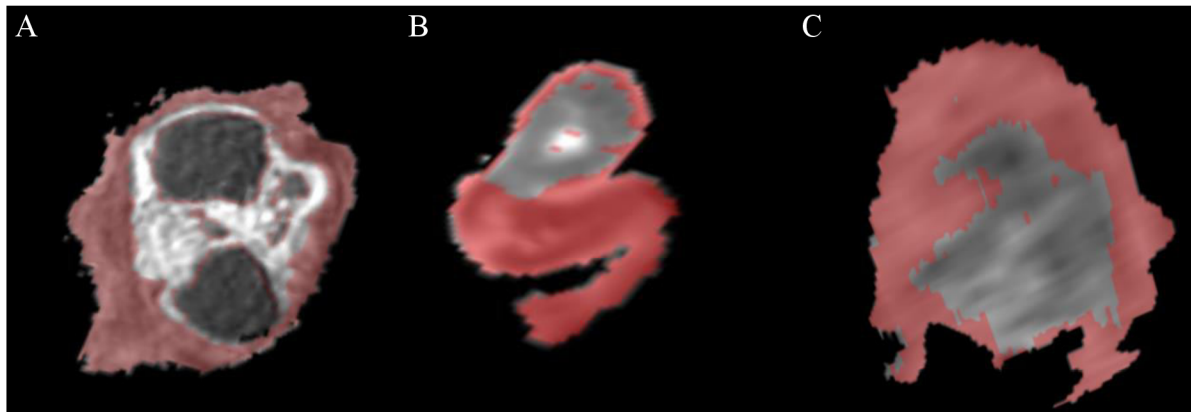
Ako posledná bola použitá filtrácia pomocou 3D LBP. Táto obmena klasickej LBP dokáže pracovať s 3D obrazmi a využíva na to sférické harmonické funkcie. Výsledkom filtrácie je matica tvorená nulami a jednotkami, ktorá sa používa najmä na rozlišovanie textúry. Cieľom tejto filtrácie bolo zvýrazniť niektoré textúrne vlastnosti nádorov, ako entropia alebo heterogenita. Výsledok filtrácie závisí na 3 parametroch a to počtu harmonických funkcií, ktoré boli nastavené na hodnotu 3, veľkosti okolia a počtu vzoriek v okolí, ktoré boli nastavené na hodnotu 2.

5.2 Používané príznaky

Dobre rozlíšiť nádory nám umožnia iba príznaky, ktoré reálne popisujú ich odlišné vlastnosti. Jednou z vlastností vysokoagresívnych nádorov je vytváranie prominentných mikrovaskulárnych proliferácií a oblastí s vysokou vaskulárnou denzitou. Naopak, nízkoagresívne nádory bývajú stredne prekrvené.[31] Tieto vlastnosti sa prejavujú rozličnými hodnotami intenzity jas v obraze a sú opísané najmä príznakmi prvého rádu.[29]

Obrázok 20 zobrazuje 3 nádory, na ktorých sú viditeľné tieto rozdielne intenzitné vlastnosti, najmä pri porovnaní postupujúceho a nepostupujúceho nádorového tkaniva. Okrem toho je na obrázku viditeľné, že na TIC váhovaných obrazoch je rozlíšiteľný agresívny nádor od menej agresívneho aj vďaka tomu, že hrany nádoru sa javia jasnejšie, pretože v oblasti postupujúceho nádoru sa akumuluje kontrastný agent z dôvodu poškodenia bariéry medzi krvou a mozgom.[31] Tento fakt bolo vidieť aj na obrázku hranovej detekcie v predchádzajúcej podkapitole, viz Obrázok 16. Môžeme teda ľahko určiť nekrotizovanú časť, ktorá býva prítomná iba u vysokoagresívnych nádoroch [29]. Pri pohľade na obrázok môžeme vidieť, že medzi nízkoagresívnymi nádormi B a C je veľký rozdiel v intenzitných hodnotách, pretože

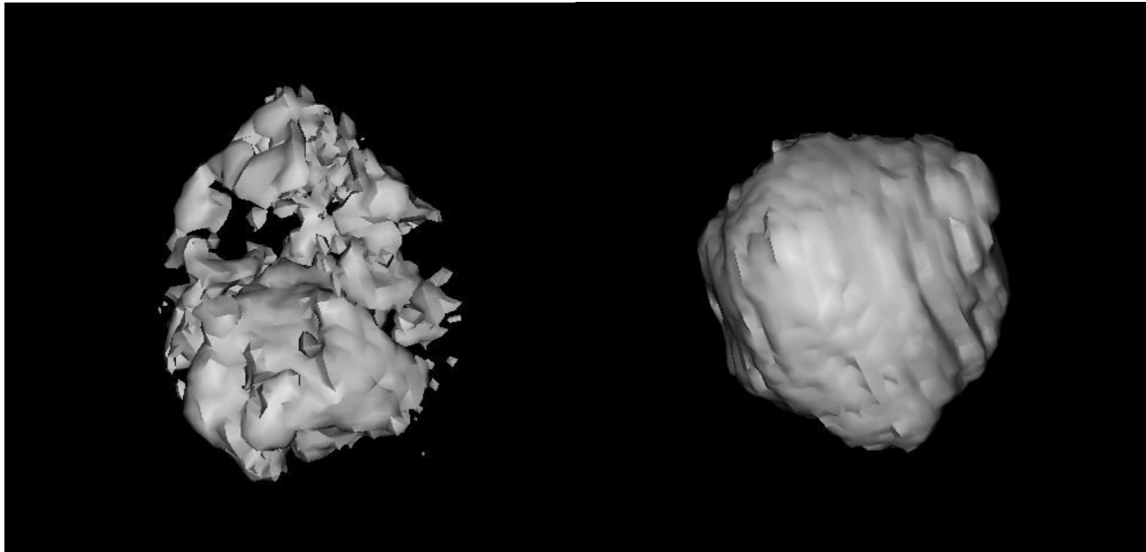
nádor C vôbec postupujúcu časť nádorového tkaniva neobsahuje. Obecne sa svojimi vlastnosťami LG nádory vzájomne líšia v datasete viac ako HG nádory, pretože tie obsahujú iba posledný 4 stupeň nádoru, označovaný ako GBM, kým nízkoagresívne nádory obsahujú viac subtypov gliómov v rôznych triedach.



Obrázok 20 Porovnanie intenzitných hodnôt v postupujúcom (svetlom) a nepostupujúcom (tmavom) nádorovom tkanive medzi vysokoagresívnym nádorom A) a nízkoagresívnym nádormi B) a C). Snímok pochádza z TIC váhovanej sekvencie. Edém je vyobrazený červenou farbou, pretože jeho intenzitné hodnoty nie sú dôležité pri klasifikácii nádorov

Okrem intenzitných hodnôt môže pomôcť rozlíšiť nádory aj miera opuchu okolo nádoru. Nízkoagresívne nádory zvyknú mať menší opuch okolo svojho jadra, pretože rastú pomalšie [31]. To ale nie je nevyhnutné, nakoľko miera opuchu závisí aj na časti mozgu, v ktorej sa nádor nachádza. Obecne je pozorovateľné, že vysokoagresívne nádory sú výrazne heterogénnejšie. Majú nejasné a nepravidelné hrany zapríčinené ich vysokou invazívnosťou. Tieto vlastnosti sa prejavujú najmä u tvarových deskriptorov alebo textúrnych deskriptorov [33]. Obrázok 21 zobrazuje model dvoch nádorov patriacich do rozličných tried. Kompaktný model nízkoagresívneho nádoru s hladkými hranami (vpravo) sa výrazne líši od modelu vysokoagresívneho nádoru (vľavo), ktorý pôsobí neuceleným dojmom s množstvom výrastkov rôzneho tvaru a veľkosti. Nízkoagresívny tumor vľavo ma tiež výrazný sférický tvar. Táto charakteristika je ale typická len pre nízkoagresívne nádory prvého stupňa, s rastúcim stupňom nádoru sa jeho sféricnosť postupne vytráca.[31]

Najčastejšie používané príznaky pri klasifikácii gliómov sú napriek tomuto faktoru tvarové deskriptory [34][32], ako je napríklad sféricita, povrch alebo kompaktnosť. K tomuto typu príznakov sa pridávajú aj príznaky prvého rádu akými sú hodnoty rozptylu, priemeru energie alebo entropie. Z príznakov druhého rádu sa často používajú príznaky počítané z GLCM matice ako je korelácia, klasterová prominencia (*cluster prominence*), klasterový tieň (*cluster shade*) alebo homogenita (*IDN*) [34].



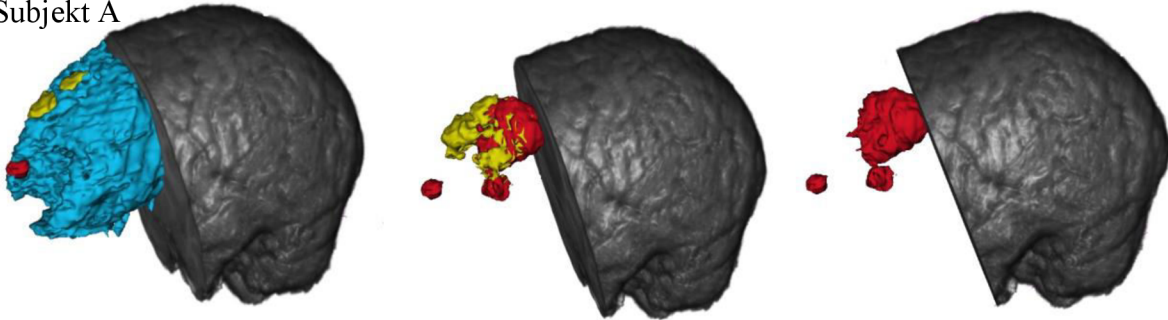
Obrázok 21 Porovnanie tvaru modelu nádoru vysokoagresívneho (vľavo) a nízkoagresívneho (vpravo). Vytvorené z prvej oblasti záujmu (ROI I)

V prípade predikcie doby prežitia sú oproti klasifikácii nádorov menej podstatné príznaky prvého rádu a tiež tvarové deskriptory. Tieto príznaky zvyknú mať všetky HG nádory podobné, preto nie je vhodné ich používať pri tejto úlohe. Z prehľadu publikovaných metód uvedeného v predchádzajúcej kapitole vieme, že najčastejšie používanými deskriptormi v prípade predikcie doby prežitia sú vek a objem nádoru, prípadne jeho povrch.

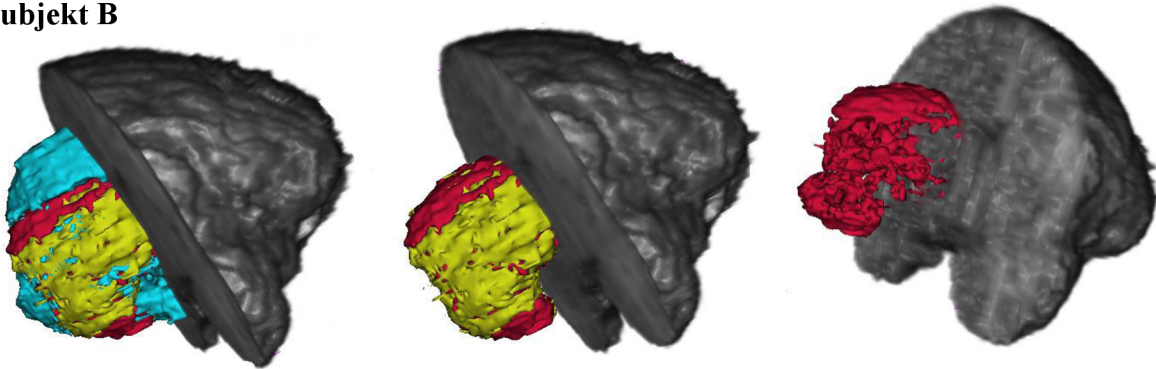
Obrázok 22 zobrazuje modely celého patologického tkaniva nádoru u dvoch subjektov A a B, ktorý mali podobný vek 27 a 29 rokov. Tieto subjekty boli vybrané z dôvodu nižšej pravdepodobnosti, že nádor v mozgu vznikol ako metastáza z iného nádoru, prípadne že subjekty mali nejaké pridružené zdravotné problémy, ako to u pacientov v pokročilom veku býva. Napriek tomu, že oba subjekty podstúpili rovnaký typ resekcie, mali podobný objem patologického tkaniva a mali veľmi podobný vek, subjekt A žil ďalších 5 rokov od operácie, kým subjekt B umrel po necelých 4 mesiacoch. Dôvodov pre tak rozdielny výsledok operácie môže byť mnoho. Jedným z nich môže byť, že nádor subjektu B bol určite ťažšie operovateľný a mohol zasiahnuť aj pre život dôležitejšie funkcie, keďže sa nachádza bližšie mozgového kmeňa ako nádor subjektu A.

V tomto konkrétnom prípade by presnejšia predikcia doby prežitia mohla byť dosiahnutá aj príznakom objemu postupujúceho a nepostupujúceho nádoru, keďže je z obrázkov viditeľné, že subjekt B mal výrazne viac tkanív tohto typu. Ďalšou charakteristikou ktorá pozitívne prispieva k dobe prežitia je kompaktnosť jadra a najmä postupujúceho nádorového tkaniva, kde z obrázkov môžeme vidieť, že postupujúce tkanivo subjektu A je tvarovo kompaktnejšie.

Subjekt A



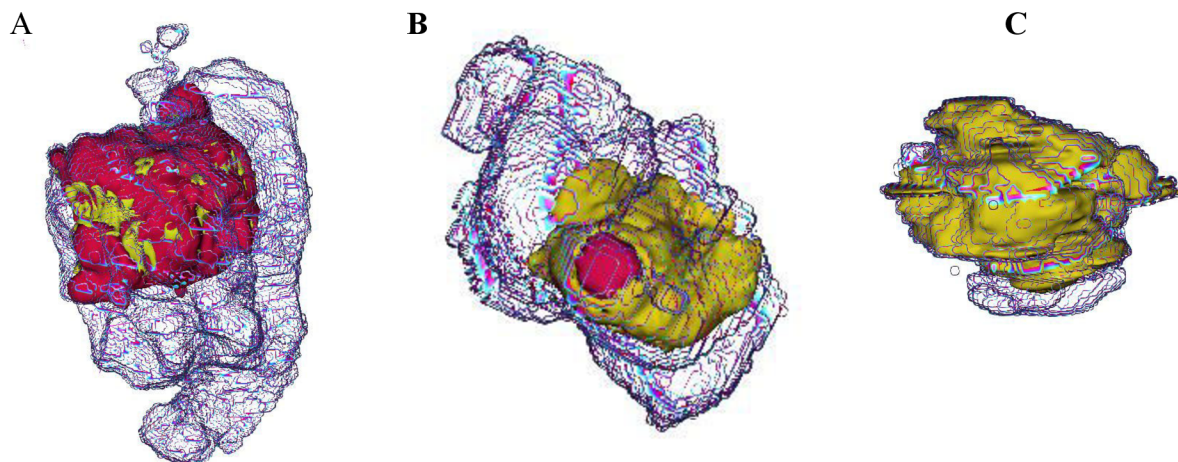
Subjekt B



Obrázok 22 Vizuálne porovnanie objemu patologických tkanív u dvoch subjektov A a B, ktorý mali približne rovnaký vek (27 a 29 rokov) ale výrazne odlišnú dobu dožitia (5 rokov vs. 4 mesiace) Modrou je v modeli znázornený opuch, červenou postupujúce nádorové tkanivo a žltou nepostupujúce nádorové tkanivo.

5.3 Vlastné príznaky

Vzhľadom na to, že softvér *PyRadiomics* dokáže spočítať pravdepodobne všetky obrazové príznaky, nebolo nutné počítať žiadne ďalšie tvarové alebo textúrne príznaky. Avšak použitím viacerých oblastí záujmu, bolo možné využiť znalosti fyziológie mozgových nádorov a nové príznaky odvodiť na základe týchto znalostí. Ako už v práci bolo spomínané, vysokoagresívne nádory zvyknú byť obklopené výraznejším opuchom okolo svojho pevného jadra ako nízkoagresívne nádory.[31] Aj pomer medzi postupujúcim nádorom (*enhancing*) a nepostupujúcim (*non-enhancing*) zvykne byť rozdielny. Obrázok 23 zobrazuje 3 modely mozgov postihnutých nádormi. Tieto modely boli vytvorené v softvéri *3D Slicer*. Model A je model vysokoagresívneho nádoru, ktorý má vo svojom okolí výrazný opuch a jeho jadro je tvorené z veľkého objemu postupujúceho nádorového tkaniva (na obrázku červenou farbou). Model B je model nízkoagresívneho nádoru, ktorý je v rovnakej miere obklopený opuchom ako nádor na modeli A, ale podiel postupujúceho nádorového tkaniva je výrazne menší. Model C predstavuje tiež nízkoagresívny nádor, ktorý nie je takmer vôbec obklopený opuchom a tiež neobsahuje žiadne postupujúce nádorové tkanivo.



Obrázok 23 Porovnanie veľkosti opuchu okolo pevného nádorového jadra pre HG (A) a LG (B a C) nádory. Opuch je zobrazený priehľadnou sieťovanou textúrou. Postupujúce nádorové tkanivo je zobrazené červenou a nepostupujúce žltou farbou

Aj napriek už spomínaným úskaliam týchto príznakov boli v práci vytvorené nové príznaky odvodené z vlastností viditeľných na obrázku. Prvý príznak bol pomer objemu nepostupujúceho nádoru (ROI I) a celkového objemu patologického tkaniva (ROI III). Keďže pre nízkoagresívny nádor bola predpokladaná nízka hodnota opuchu a aj postupujúceho tkaniva, tento príznak sa ukázal ako spoľahlivejší pri trénovaní modelu, ako porovnávanie jadra nádoru (postupujúce aj nepostupujúce tkanivo) a opuchu. Ďalším použitým príznakom bol rozdiel maximálneho priemeru celého objemu patologického tkaniva (ROI III) a opäť nepostupujúceho nádoru (ROI I). Maximálny priemer nádoru bol používaný v iných štúdiách ako príznak pri predikcii prežitia. V práci sa však rozdiel tohto parametru pre vyššie zmienené tkanivá ukázal ako významný pri klasifikácii.

5.4 Výber príznakov

Zo začiatku boli príznaky vyberané na základe algoritmu Náhodných lesov počítaním *Gini impurity*, lenže výsledky úspešnosti klasifikácie sa po výbere príznakov zhoršili. Zmeny parametrov algoritmu Náhodných lesov, ako počet klasifikačných stromov alebo maximálna hĺbka stromu sa na výsledkoch veľmi neprejavovali a preto sa ukázala ako vhodnejšia cesta kombinácia viacerých metód pre výber príznakov. Prvým krokom selekcie príznakov bola redukcia príznakov z niekoľko tisíc na 300 príznakov použitím štatistického testu ANOVA, ktorý odstránil príznaky s nulovou variabilitou a zároveň vybral príznaky, ktoré mali najväčšiu relevantnosť k jednej z tried. Tieto príznaky boli použité ako vstup do algoritmu Náhodných lesov, ktorý z nich vybral 30 príznakov, ktoré považoval za najdôležitejšie pre klasifikáciu. Pretože algoritmus často vyberal silno korelované príznaky, tieto príznaky boli následne skontrolované pomocou korelačnej analýzy a namiesto takýchto príznakov boli použité príznaky, ktoré mali veľmi nízku p hodnotu a neboli s ostatnými korelované. Ďalej boli do vytváraného súboru príznakov pridané vlastné príznaky. Nasledovalo už len vyhodnocovanie

úspešnosti klasifikácie pre rôzne skupiny príznakov, ktoré mali niektoré spoločné základné vlastnosti, napríklad oblasť záujmu z ktorej boli počítané, prípadne typ filtrácie a podobne.

Konkrétny prehľad vybraných príznakov a ich úspešnosť pri klasifikácii nádorov sa nachádza v nasledujúcej kapitole.

6 Výsledky a diskusia

Cieľom práce bolo vytvoriť čo najvhodnejší model na klasifikáciu gliómov do dvoch skupín a nájsť príznaky, ktoré dokážu čo najpresnejšie predikovať dobu prežitia pacienta. Aby to bolo možné, bolo nutné samostatne vyhodnocovať jednotlivé kroky v práci a postupne vytvárať komplexnejší model. Jedným z prvých krokov bolo vytvorenie 3 oblastí záujmu a aplikácia filtrov na obrazové dáta. Cieľom bolo zistiť, či existuje filter, ktorý dokáže lepšie zvýrazniť dôležité príznaky či už pre klasifikáciu nádorov alebo predikciu doby prežitia. Ďalej bolo tiež potrebné vyhodnotiť jednotlivé oblasti záujmu a zistiť, či počítanie príznakov zo všetkých týchto oblastí má zmysel.

Ďalšie kroky práce boli komplexnejšie. Jednalo sa o výber najvhodnejších príznakov. Celkový počet počítaných príznakov dohromady prekonával 30 000 príznakov. Výber príznakov neprebíhal naraz pre všetky filtrácie, ale bolo snahou nájsť filtrácie, u ktorých bola pravdepodobnosť, že zvýrazňujú rozdielne vlastnosti nádorov a tie následne skombinovať. Preto do algoritmu výberu príznakov obvykle vstupovali sady príznakov z minimálne dvoch filtrácií naraz.

Použitý dataset pochádza z výzvy BRATS challenge 2019. Napriek tomu, že súčasťou výzvy nie je klasifikácia gliómov, existuje mnoho publikácií ktoré sa venujú tejto tematike a využívajú na validáciu výsledkov niektorý z datasetov poskytnutých touto organizáciou. Je možné objektívne porovnanie výsledkov, ktoré nie je ovplyvnené rôznymi použitými váhovacími sekvenciami alebo rôznymi anotovacími protokolmi.

Súčasťou práce je aj predikcia doby prežitia. Tá je súčasťou výzvy od roku 2017. Výsledok predikcie sa obvykle vyhodnocuje úspešnosťou klasifikácie preživších do troch vopred stanovených tried. Tieto predikcie obvykle nemávajú veľkú presnosť a preto je súčasťou práce aj predikcia prežitia na základe analýzy prežitia pomocou Coxovej regresie.

Výsledky úspešnosti klasifikácie alebo predikcie boli vyhodnocované pomocou 10 - násobnej stratifikovanej krížovej validácie pri ktorej testovanie prebiehalo na tretine vzoriek.

6.1 Aplikácia filtrov

Na vyhodnotenie filtrácie boli použité príznaky len z oblasti nepostupujúceho tumoru. Príznaky boli vypočítané pre všetky 4 váhovacie sekvencie a následne vstúpili do klasifikačného algoritmu Náhodný les, ktorý bol tvorený 500 stromami s maximálnou hĺbkou 9 uzlov. Klasifikácii nepredchádzala žiadna selekcia najdôležitejších príznakov. Tabuľka 3 zobrazuje výsledky úspešnosti klasifikácie pre použité filtrácie. Na porovnanie výsledkov sú pri každej filtrácii uvedené 3 rozdielne metriky vyhodnotenia úspešnosti klasifikácie.

Ako prvé boli vyhodnotené príznaky pre originálnu oblasť spolu s tvarovými deskriptormi. Presnosť klasifikácie vyšla 0,901, váhovaná presnosť vyšla 0,824 a plocha pod ROC krivkou vyšla 0,929. Tieto hodnoty budú slúžiť ako základ na porovnanie úspešnosti ostatných filtrácií.

Prvou filtráciou, ktorá bola aplikovaná na poskytnuté obrazové dáta bola filtrácii LoG operátorom. Cieľom tejto operácie je potlačiť šum a zvýrazniť hrany v obraze. Operátor bol aplikovaný s dvomi rozdielnymi hodnotami δ 0,5 a 0,9, ale nepriniesol požadované zlepšenie. Aplikácia LoG operátoru s hodnotou δ rovnou 0,9 výsledok prakticky nezmenila, presnosť zostala po zaokrúhlení rovnaká ako v originálnej oblasti 0,90. Hodnota plochy pod krivkou bola mierne zhoršená na 0,90. Aplikácia operátoru s hodnotou δ rovnou 0,5 výslednú presnosť dokonca mierne zhoršila na hodnotu 0,88. Lepší výsledok by bol pravdepodobne dosiahnutý s vyššou hodnotou δ , ale vzhľadom na fakt, že pri klasifikácii na rozdiel od originálnej oblasti neboli použité tvarové deskriptory, ktoré sú často označované ako veľmi významné, tento výsledok nebol považovaný za neúspech ale ďalej bolo uprednostnené filtrovanie vlnkovou transformáciou, ktorá ma podobné vlastnosti ako LoG.

Na obraz boli aplikované 3 rôzne druhy vlnkových transformácií. Vlnka *coif 1*, ktorá je v knižnici *PyRadiomics* nastavená ako defaultná, sa ukázala ako výrazne nevhodná pre tento typ filtrácii. Výslednú presnosť zhoršila na hodnotu 0,87 a váhovanú presnosť dokonca až na 0,76, čo bol najhorší výsledok spomedzi aplikovaných filtrácií. Rovnako dopadla aj bioortogónna vlnka *bior3.1*, ktorej výsledná presnosť bola tiež 0,87.

Až použitím vlnky *bior1.5* boli dosiahnuté rovnaké výsledky ako v originálnej oblasti, ale bez použitia tvarových deskriptorov. Ďalšie prekvapivé zlepšenie nastalo aplikáciou lokálnych binárnych znakov (LBP). Táto filtrácia dokázala mierne zlepšiť všetky vyhodnocovacie metriky.

Tabuľka 3 Vyhodnotenie presnosti klasifikácie pre rozdielne typy filtrácie obrazu.

Vyhodnotenie je spravené len pre oblasť záujmu ROI I bez výberu príznakov

<i>Parametre</i>	Originálna oblasť	LOG		Vlnková transformácia			LBP
		0.5	0.9	<i>coif 1</i>	<i>bior1.5</i>	<i>bior3.1</i>	
<i>Presnosť</i>	0.901	0.877	0.898	0.866	0.901	0.868	0.901
<i>Váhovaná presnosť</i>	0.824	0.786	0.812	0.764	0.823	0.780	0.837
<i>ROC-AUC</i>	0.929	0.901	0.914	0.902	0.927	0.914	0.931

Po zhrnutí výsledkov môžeme povedať, že najlepšie výsledky dávala transformácia obrazu pomocou LBP. Táto transformácia dokonca mierne zlepšila výsledky klasifikácie v originálnej oblasti, ktoré boli vyhodnocované spolu s tvarovými deskriptormi. Ako potenciálne užitočnými sa ukázali pri filtrácii aj operátor LoG s hodnotou δ rovnou 0,9 a vlnková transformácia pomocou vlnky *bior1.5*.

Keďže vlnková transformácia dosahuje v odstraňovaní šumu a zachovávaní hrán lepšie výsledky ako operátor LoG, bola táto transformácia v ďalších vyhodnoteniach uprednostnená pred LoG, ktorá je svojou nižšou výpočtovou náročnosťou do praxe vhodnejšia.

6.2 Vyhodnotenie klasifikácie pre všetky oblasti záujmu

Nádor sa skladá z niekoľkých rozličných tkanív, ktoré obvykle vykazujú rozličné obrazové vlastnosti. Keďže nádor môže byť pomerne objemný, je dôležité zistiť, či je naozaj nevyhnutné počítať príznaky zo všetkých tkanív. Obecne sa na výpočet radiomických príznakov používa najmä tvrdé jadro nádoru (ROI II), ktoré obsahuje postupujúce aj nepostupujúce nádorové tkanivo. V prípade nízkoagresívnych nádorov sa môže stať, že postupujúce tkanivo vôbec neobsahujú. Naopak, vysokoagresívne nádory môžu obsahovať pomerne malú časť nepostupujúceho tkaniva, a veľkú časť postupujúceho nádoru. Nastáva teda situácia, kedy sú porovnávané príznaky z dvoch vlastnosťami výrazne rozdielnych patologických tkanív, ktorá môže negatívne ovplyvniť výsledok klasifikácie. Tabuľka 4 obsahuje vyhodnotenie úspešnosti klasifikácie pre všetky 3 oblasti záujmu. Klasifikácia prebiehala na kombinácii príznakov vypočítaných z originálnej oblasti ale aj z príznakov vypočítaných po aplikácii vlnkovej transformácie a LBP.

Z tabuľky môžeme vidieť, že najvyššiu hodnotu presnosti, 0,92 a váhovanej presnosti, 0,915 dosiahla klasifikácia na základe príznakov z ROI I. Obdobné výsledky dosiahla aj klasifikácia na základe príznakov z ROI II. Táto oblasť záujmu obsahuje tú istú informáciu o nepostupujúcom tkanive ako ROI I a ešte k tomu aj informáciu o postupujúcom tkanive. Väčšie množstvo informácie sa však neprinieslo požadované zlepšenie, presnosť po zaokrúhlení zostala rovnaká ako pre ROI I, s hodnotou 0,92.

Najhoršie dopadla klasifikácia na základe príznakov z celého patologického tkaniva - 0,89. Je to pravdepodobne z dôvodu, že textúra opuchu je identická pre obidva typy nádorov a táto oblasť záujmu nebola schopná priniesť novú informáciu.

Tabuľka 4 Vyhodnotenie presnosti klasifikácie pre všetky oblasti záujmu použitím príznakov z originálnej oblasti, LBP a vlnkovej transformácie

Oblasť záujmu	Presnosť	Váhovaná presnosť	ROC-AUC
ROI I	0,922	0,915	0,961
ROI II	0,917	0,915	0,966
ROI III	0,892	0,883	0,949

6.3 Vyhodnotenie klasifikácie pre použité váhové sekvencie

Výhodou magnetickej rezonancie je používanie rôznych váhovacích sekvencií, ktoré nám dokážu poskytnúť rôznu informáciu o zobrazovanom tkanive. Pri zobrazovaní mozgu sa najčastejšie používa 5 váhovacích sekvencií a to FLAIR, T1, T1C, T2 a DWI (*Diffusion*

weighted image). Posledná spomínaná sekvencia sa nenachádza v BRATS datasete, preto nie je možné vyhodnotiť jej vplyv pri klasifikácii nádoru. Obecne je za najdôležitejšiu sekvenciu pri rozlišovaní vysoko a nízko agresívneho nádoru považovaná T1C sekvencia [31], pretože vďaka kontrastu je zrejmy výrazný rozdiel medzi postupujúcim a nepostupujúcim tumorom, a tiež opuchom. Tabuľka 5 zobrazuje výsledky úspešnosti klasifikácie pre 4 použité zobrazovacie sekvencie. Príznaky boli extrahované zo všetkých oblastí záujmu. Môžeme vidieť, že vo všetkých metrikách dosiahla T1C sekvencia najvyššiu úspešnosť a ako jediná presiahla hranicu 90% presnosti aj váhovanej presnosti.

Najnižšie hodnoty presnosti dosiahla FLAIR sekvencia. Hodnota presnosti bola 0,87 a plochy pod ROC krivkou 0,923.

Tabuľka 5 Vyhodnotenie úspešnosti klasifikácie pre použité váhovacie sekvencie použitím príznakov z originálnej oblasti, LBP a vlnkovej transformácie

Váhovacia sekvencia	Presnosť	Váhovaná presnosť	ROC-AUC
FLAIR	0,872	0,859	0,923
T1	0,881	0,864	0,935
T1C	0,925	0,914	0,959
T2	0,880	0,868	0,921

Napriek tomu, že FLAIR sekvencia sa môže javiť ako najmenej užitočná spomedzi všetkých použitých váhovacích sekvencií, jej príznaky sú najmenej korelované s príznakmi ostatných váhovacích sekvencií, takže je schopná poskytnúť odlišnú informáciu o nádore.

6.4 Výber a vyhodnotenie použitých príznakov

Výpočet veľkého množstva príznakov z veľkej oblasti a veľkého množstva váhovacích sekvencií je veľmi nepraktický. Výpočtovo je veľmi náročný, väčšina príznakov je silno korelovaná a klasifikačný model sa môže ľahko preučiť pretože je málo obecný.

Preto bolo cieľom práce vybrať skupinu najvhodnejších príznakov, ktoré budú použité na tréning výsledného modelu. Ako najpriamočiarejšou metódou sa javil výber príznakov pomocou niektorého z algoritmov na túto úlohu určených. V práci bol použitý štatistický test ANOVA na hrubú selekciu príznakov a následne Náhodný les na výber konkrétneho počtu najdôležitejších príznakov. Po porovnaní úspešnosti klasifikácie s jednotlivými oblasťami záujmu bez výberu príznakov nastal problém. Po výbere príznakov sa úspešnosť klasifikácie pre ROI I zhoršila, pre ROI II zostala rovnaká a pre ROI III sa zlepšila.

Po vyskúšaní rôznych parametrov nastavovania algoritmov sa ukázalo ako najjednoduchšie vytvoriť súbory príznakov na základe už publikovaných metód, obecných vedomostí, výsledkov selekcie príznakov a postupne vyhodnotiť, ktoré kombinácie príznakov budú dávať najlepšie výsledky. Pre vybrané príznaky bola vypočítaná korelačná analýza, ktorá

je reprezentovaná heatmapou v prílohe A. Táto analýza pomáhala určiť, či vybrané príznaky nie sú významne korelované.

Tabuľka 6 obsahuje vyhodnotenie úspešnosti klasifikácie pre vybrané skupiny príznakov. Maximálny počet príznakov obsahovala skupina *Hyperset*. Táto skupina obsahovala príznaky z ROI I, z ROI II, z originálnej oblasti, vlnkovej a LBP transformácie, z váhovacích sekvencií T1C, T2 a FLAIR. Príznaky z vlnkovej transformácie boli vypočítané pomocou materskej vlnky *bior3.1*, pretože tá nakoniec dávala pri klasifikácii lepšie výsledky, ako vlnka *bior1.5*. Konkrétny zoznam použitých príznakov je uvedený v prílohe B.

Prekvapením bolo, že celkovo najhoršie sa umiestnili príznaky počítané len z ROI I, s presnosťou 0,88 zaostali za víťazným súborom príznakov v priemere o 5 percentných bodov. V priebehu vyhodnocovania práce a selekcie príznakov Náhodným lesom sa totižto príznaky počítané z tejto oblasti záujmu predpokladali za najdôležitejšie.

O trochu lepšie dopadli príznaky počítané len z ROI II. Tieto súbory dosahovali presnosť 0,895. Medzi tieto príznaky patrili dva tvarové deskriptory, sfericita a pomer povrchu k objemu, 2 textúrne deskriptory počítané z matice GLRLM a GLSZM a príznaky prvého rádu ako medián apod.

Hranicu 90% presnosti sa podarilo prekonať trom skupinám príznakov. Príznaky počítané z originálnych obrazov obsahovali textúrne a tvarové príznaky z ROI I a štatistické príznaky prvého rádu z ROI III. V súbore sa nachádzali aj 2 vlastné príznaky, ktorých samotné použitie pri trénovaní klasifikátora dosiahlo presnosť 0,89. Môžeme teda povedať, že pridanie ďalších príznakov do súboru dokázalo zvýšiť presnosť klasifikácie na 0,92.

Najlepšie dopadla skupina príznakov počítaná z originálnej oblasti a z LBP transformácie. Táto skupina príznakov dokázala presiahnuť presnosť 93%. Ukázalo sa, že pridanie ďalších príznakov z vlnkovej transformácie výslednú klasifikáciu len zhoršilo na hodnotu presnosti 91% .

Tabuľka 6 Vyhodnotenie úspešnosti klasifikácie pre vybrané skupiny príznakov. Skupiny v tabuľke sú zoradené podľa počtu príznakov, ktoré ich tvoria. Konkrétny list vybraných príznakov v jednotlivých skupinách je uvedený v prílohe B

Počet príznakov	Súbor príznakov	Presnosť	Váhovaná presnosť	ROC – AUC
2	<i>Vlastné príznaky</i>	0,890	0,882	0,855
8	<i>Príznaky z ROI II</i>	0,895	0,882	0,938
9	<i>Originálna oblasť</i>	0,922	0,926	0,925
9	<i>Príznaky z ROI I</i>	0,880	0,855	0,927
19	<i>Príznaky z originálnej oblasti a LBP</i>	0,932	0,936	0,961
23	<i>Hyperset</i>	0,919	0,912	0,958

Z vyhodnotenia príznakov je zrejmé, že najlepšie výsledky klasifikácie naozaj dosahovala kombinácia viacerých oblastí záujmu a viacerých váhovacích sekvencií. Jediná váhovacia sekvencia, ktorá sa javila pri klasifikácii redundantne bola T1 sekvencia.

Textúrne alebo tvarové príznaky pochádzajúce z ROI III, celého patologického tkaniva, sa ukázali ako nepoužiteľné pri klasifikácii nádoru. Avšak štatistické príznaky prvého rádu boli naopak pre výsledok klasifikácie veľmi významné a dosahovali najnižšiu mieru korelácie s ostatnými príznakmi, viz Príloha A a B.

Súbor s najvyššou hodnotou presnosti klasifikácie neobsahoval ani jeden príznak počítaný z transformovaného obrazu pomocou vlnkovej transformácie. Dôvodom nemusí byť horšia kvalita príznakov ako pri LBP, ale neschopnosť selekčných algoritmov vybrať dôležité príznaky.

Je zložité presne stanoviť poradie skupín príznakov, ktoré dávali najlepšie výsledky, pretože presnosť klasifikácie sa môže v rámci jedného percenta ľubovoľne meniť. Skupiny príznakov, ktoré skórovali nad 93% sa javili ako stabilné a žiadne pridávanie alebo uberanie iných príznakov ich presnosť výrazne nemenilo.

6.5 Výsledné vyhodnotenie klasifikácie

Pre objektívne vyhodnotenie úspešnosti klasifikácie je nutné aj porovnanie s ostatnými štúdiami, vyhodnotenými na podobných dátach. Aj keď môžeme uvažovať, že BRATS dataset sa medzi rokmi 2015 a 2019 výrazne zmenil, dáta sú anotované rovnakými protokolmi a obsahujú rovnaké váhovacie sekvencie.[37]

Tabuľka 7 obsahuje porovnanie úspešnosti klasifikácie pre vybrané algoritmy. Z tabuľky vidíme, že v práci dosiahnutá presnosť 0,932 je druhý najlepší výsledok v tabuľke. Prekonala ju len neurónová sieť *VolumeNet*, ktorá bola autormi štúdie natrénovaná od základu na dátach z výzvy z roku 2017. Táto sieť dosiahla presnosť 0,95. Ostatné neurónové siete v tabuľke, ako *VGG* a *ResNet*, boli predtrénované a stačilo len dotrénovať niekoľko posledných vrstiev siete. Tieto predtrénované neurónové siete nepresiahli presnosť 0,75, takže na danú úlohu neboli pravdepodobne vhodné.

Výpočet radiomických príznakov a natrénovanie jednoduchého klasifikátora použili autori štúdie pri metódach, ktoré aj keď boli aplikované na rozdielne datasey dosiahli rovnakú presnosť 0,88. Autori na obrazy neaplikovali žiadnu transformáciu obrazu a nízka presnosť môže byť odôvodnená použitím malého, alebo naopak príliš veľkého množstva príznakov. Náhodný les bol v poslednej publikácii trénovaný len na piatich príznakoch z toho ani jeden príznak nepochádzal z oblasti záujmu ROI III alebo z váhovacej sekvencie T2.

Tabuľka 7 Výsledky klasifikácie nádorov do dvoch tried z predchádzajúcich BRATS výziev

BRATS	Citácia	Metóda	Presnosť
2015	[35]	Logistická regresia -radiomické príznaky	0,898
2017	[36]	Hĺbkové učenie - VolumeNet	0,950
2017	[36]	Pretrénované siete -VGGNet	0,680
2017	[36]	Pretrénované siete -ResNet	0,720
2017	[30]	Náhodný les – radiomické príznaky	0,887
2019	-	Náhodný les – radiomické príznaky	0,932

Z porovnania je zrejmé, že pretrénované neurónové siete pravdepodobne nie sú najvhodnejším adeptom na klasifikáciu gliomových nádorov. To sa nedá povedať o nenatrénovaných sieťach typu VolumeNet, ale je ťažké odhadnúť, ako sa budú správať na nových dátach.

6.6 Predikcia doby prežitia

Predikcia doby prežitia sa dá vyhodnotiť pomocou niekoľkých metód. Vo výzve BRATS sa úspešnosť algoritmov vyhodnocuje na základe klasifikácie do troch vopred určených tried, ktoré sú rozdelené dvomi prahmi - 10 a 15 mesiacov prežitia. Organizátori často požadujú aj dodatočnú regresiu dní prežitia, ktorá nie je vyhodnocovaná súťažne.

Prvým krokom vytvorenia predikčného modelu bola filtrácia dostupných obrazov vlnkovou transformáciou s vlnkou *bior 1.5* a pomocou Lokálnych binárnych príznakov (LBP). Tieto filtrácie vychádzali ako najúspešnejšie pri klasifikácii nádorov a preto boli použité aj v tejto úlohe. Ďalej boli vypočítané radiomické príznaky a pomocou štatistického testu ANOVA bolo vybraných niekoľko príznakov, ktoré sa javili ako najdôležitejšie. Na základe empirického testovania sa preukázalo ako najdôležitejších 5 príznakov, medzi ktorými mal výrazne najnižšiu *p*-hodnotu príznak veku. Tabuľka 8 obsahuje konkrétne vybrané príznaky spolu s váhovou sekvenciou a použitou filtráciou.

Tabuľka 8 Vybrané príznaky pre predikciu doby prežitia pomocou testu ANOVA

Zdroje príznakov	Filtrácia	Príznak
Údaje pacienta		Vek
FLAIR	Vlnková transformácia HLH	GLCM – Klasterový tieň
	LBP	Rozsah hodnôt jasu
T2	Vlnková transformácia LLL	Šikmosť
	Vlnková transformácia LLL	GLCM – Klasterový tieň

Vybrané príznaky sú obdobné príznakom vybraným v niekoľkých štúdiách [41] [42]. V týchto citovaných štúdiách boli obrazy filtrované vlnkovou transformáciou a na predikciu doby prežitia bola použitá najmä sekvencia FLAIR. Tabuľka 9 zobrazuje dosiahnuté výsledky presnosti a váhovanej presnosti pre dva typy klasifikátorov. Úspešnosť klasifikácie bola vyhodnotená pomocou 10 - násobnej stratifikovanej krížovej validácie a pri tréningu klasifikátorov boli použité rovnaké príznaky. Z tabuľky môžeme vidieť, že klasifikácia pomocou Náhodného lesu dopadla výrazne lepšie ako klasifikácia pomocou lineárnej regresie, keďže Náhodný les dokázal klasifikovať správne dvojnásobne viac vzoriek. Hodnota presnosti lineárnej regresie sa pohybuje na úrovni náhodného delenia - 0,40. Hodnota presnosti Náhodného lesu je 0,63, pričom váhovaná presnosť je 0,69. Rozdiely v týchto hodnotách sú spôsobené nerovnomerným rozložením datasetu a uprednostňovaním strednej triedy na klasifikáciu doby prežitia. V tejto triede bol však najnižší počet vzoriek čo sa na výsledku váhovanej presnosti prejavilo pozitívne.

Tabuľka 9 Výsledky predikcie prežitia pri klasifikácii subjektov troch tried

Klasifikátor	Presnosť	Váhovaná presnosť
Náhodný les	0,637	0,689
Lineárna regresia	0,407	0,511

Keďže súčasťou výzvy je aj odhad počtu dní dožitia, boli tieto hodnoty regresované použitím regresoru Náhodných lesov a lineárnej regresie s reguláciou Lasso s parametrom α nastaveným na hodnotu 0,5. Tabuľka 10 zobrazuje výsledky predikcie na základe počtu dní. Je možné vidieť, že výsledky sú veľmi podobné pre oba regresori, jediná rozdielna hodnota je MSE. Keďže výsledky pre MAE a RMSE sa navzájom od seba líšia približne o 100 dní, je možné predpokladať, že v datasete boli niektoré výrazne odľahlé hodnoty, ktoré zásadne ovplyvnili výslednú chybu. Obecne výsledná chyba veľmi závisela na vybraných subjektoch v datasete, pretože rozdiel v hodnotách RMSE pre jednotlivé testovacie datasety pri krížovej validácii bol v rádoch niekoľkých stoviek dní.

Tabuľka 10 Výsledky predikcie doby prežitia v rámci dní použitím Lasso regresie a Náhodného lesu

	MSE [deň]	MAE [deň]	RMSE [deň]
Regresor Náhodného lesu	306 113	431	539
Lasso regresia	305 784	431	539

V BRATS výzve sa predikcia doby prežitia vyhodnocuje na niekoľkých datasetoch. Prvým datasetom, na ktorom je možné vyhodnotenie je tzv. tréningový dataset. Tento dataset je

voľne dostupný, funguje na tréovanie klasifikátora a vyhodnocovanie priebežnej presnosti pomocou krížovej validácie. Vo výzve BRATS 2019 obsahoval 104 subjektov. Druhým datasetom používaným vo výzve je tzv. validačný dataset. Tento dataset je obvykle menší, obsahuje okolo 40 - 50 subjektov a je síce voľne dostupný, ale bez správnych výsledkov, takže v práci ho nebolo možné použiť. Tento dataset slúži len pre účastníkov výzvy na zlepšenie výsledku klasifikátora. Posledným datasetom, na základe ktorého sa určujú víťazné algoritmy a poradie účastníkov je testovací dataset. Tento dataset obsahuje obvykle najviac subjektov - 100 až 150, ale nie je voľne dostupný a ani samotní účastníci výzvy k nemu nemajú prístup. Výsledky presnosti medzi validačným a testovacím datasetom sa môžu diametrálne líšiť z dôvodu malých datasetov a ľahkého preučenia klasifikátora. Tabuľka 11 zobrazuje prehľad najúspešnejších algoritmov v posledných dvoch BRATS výzvach (2019 a 2018). V tabuľke sa nachádza odkaz na daný článok, použitý klasifikátor a výsledky presnosti pre jednotlivé datasety. Výsledky pre tréovací dataset sú zvýraznené hrubým písmom. Tento dataset ako jediný mohol byť použitý v práci, keďže sú voľne dostupné natívne aj anotované dáta. Vyhodnotenie výzvy pre rok 2019 stále nie je publikované, zverejnené je len poradie účastníkov bez výslednej dosiahnutej presnosti na testovacom datasete. Preto v publikovaných článkoch k tomuto roku sa nachádza vyhodnotenie len pre tréovací a validačný dataset. Z výzvy v roku 2018 sú výsledky práce uverejnené v zborníku, ten však obsahuje vyhodnotenie len pre validačný a testovací dataset.

V praxi použitie viacerých datasetov znamená, že dosiahnuté presnosti na tréovacom datasete (alebo validačnom datasete) nemusia byť najvyššie dosiahnuté presnosti v rámci výzvy celkovo, pretože poradie sa vyhodnocuje len na testujúcom datasete. Ukážkou toho, ako veľmi sa môžu výsledky presnosti pre jednotlivé datasety líšiť, je prípad algoritmu lineárnej regresie z výzvy v roku 2018, ktorý sa nachádza v tabuľke 9 na prvom riadku. Ten mal presnosť na validačnom datasete na hrane náhodnej klasifikácie - 0,321, ale výzvu nakoniec vyhral s výslednou presnosťou 0,63.

Tabuľka 11 obsahuje aj informáciu o použitých algoritmoch pri klasifikácii, kde môžeme vidieť, že najčastejšie používaný a aj najúspešnejší algoritmus pri predikcii doby prežitia je Náhodný les. Ten bol zo 6 víťazných algoritmov použitý 3 krát. Aj v tejto práci sa preukázalo, že na tých istých príznakoch dával pri klasifikácii výrazne lepšie výsledky, ako jednoduchá lineárna regresia, viz Tabuľka 9.

Tabuľka 11 Výsledky predikcie prežitia pre výzvy konané v predchádzajúcich 2 rokoch. Zverejnené sú len prvé 3 najlepšie metódy na základe výsledkov presnosti z testovacieho datasetu. Vhodné je porovnávať len hodnoty presnosti, ktoré sú hrubým písmom. Pochádzajú z identických datasetov.

BRATS	Citácia	Metóda	Trénovací / Validačný dataset		Testovací dataset
			Presnosť	MSE [deň]	Presnosť
2018	[40]	Lineárna regresia	- / 0,321	99115	0,63
	[43]	Náhodný les	- / 0,540	-	0,61
	[42]	Náhodný les	- / 0,464	-	0,61
2019	[45]	Náhodný les	0,517 / 0,554	121 803	-
	[46]	SVM	0,590 / 0,5	89 724	-
	[47]	FCNN	0,448 / 0,515	100 000	-
Výsledky		Náhodný les	0,637 / -	306 113	-

Ako už bolo v práci niekoľkokrát spomínané, obecné sú hodnoty presnosti klasifikácie relatívne nízke a u dobrých algoritmov sa pohybujú v rozsahu od 0,5 do 0,65. Náš algoritmus, s presnosťou 0,637 bol najúspešnejší spomedzi výherných algoritmov na tréningovom datasete, ale nevyhnutne to neznamená, že by si podobne viedol aj na testovacom datasete.

Hodnota MSE nášho algoritmu je spomedzi vyhodnocovaných algoritmov najvyššia. Dôvodov môže byť niekoľko, jedným z nich je, že pri vyhodnocovaní chyby boli v našom prípade započítavaní aj pacienti, ktorí ešte žili. To mohlo výrazne navýšiť odhadovanú MSE, pretože sa jednalo o pacientov v dôchodkovom veku. Navyše výsledné hodnoty MSE sa pre jednotlivé súbory dát v krížovej validácii značne líšili, a pokiaľ bol použitý medián hodnôt, výsledná MSE algoritmu sa pohybovala v hodnotách okolo 200 000.

Častým dôvodom zlyhania algoritmu na validačných a testovacích datasetoch je pretrénovanie klasifikátoru. Z dôvodu malého datasetu sú na tento prípad špeciálne citlivé neurónové siete, preto vo víťazných algoritmoch môžeme nájsť len jednu neurónovú sieť a aj to len veľmi jednoduchú.[46] Jednalo sa o plne prepojenú neurónovú sieť (FCNN) s dvomi skrytými vrstvami, pričom v každej bolo 64 neurónov. Pri tréningu bolo použitých 7 príznakov. Konkrétne pomer jednotlivých patologických častí k celému objemu mozgu, gradientná aproximácia jednotlivých patologických častí a vek. Radiomické príznaky neboli počítané. Tento algoritmus dosiahol presnosť na tréningovom datasete 0,448, ale na validačnom datasete sa jeho presnosť zvýšila na 0,515. Tento výsledok je však o viac ako 10 percentných bodov nižšie ako náš výsledok klasifikácie.

Vo viacerých algoritmoch boli uprednostnené len tvarové príznaky [40][43][46][47]. Jedným z takýchto algoritmov bol aj víťazný algoritmus z roku 2018 kde bol použitý lineárny

regresor založený na 7 príznakoch. Tieto príznaky boli hodnoty objemu a povrchu pre nepostupujúci nádor, postupujúci nádor a opuch a tiež klinický príznak veku. Napriek tomu, že tento algoritmus pohorel na trénujúcom datasete s presnosťou 0,32, nakoniec výzvu vyhral s presnosťou 0,63.[40]

Ani algoritmus, ktorý sa umiestnil hneď za výherným algoritmom v tom istom roku nepoužíval radiomické príznaky.[43] Ako klasifikátor bol použitý Náhodný les a na trénovanie bolo použitých 10 príznakov. Okrem veku pacienta a pomeru objemu jednotlivých patologických tkanív k celkovému objemu mozgu, bola použitá aj pozícia centroidov jednotlivých patologických tkanív v mozgu. Účastníci výzvy vytvorili jednoduchý atlas ľudskeho mozgu, ktorý pozostával z desiatich častí (frontálny lalok, parietálny lalok atď.) a centroidy jednotlivých nádorových tkanív boli do nich zaraďované. Napriek tomu, že tento algoritmus bral do úvahy všetky ľahko interpretovateľné a priamo spojitelné príznaky z odhadom doby prežitia, ako sú vek, veľkosť nádoru a poloha nádoru, dosiahol presnosť na validačnom datasete iba 0,54.

To, že pri predikcii doby prežitia je dôležitá jednoduchosť algoritmu znova dokázal výherný algoritmus z roku 2019 [45]. Ako klasifikátor bol použitý Náhodný les, ktorý bol trénovaný na príznakoch ako objem celkového nádoru, nekrózy, postupujúceho nádoru a veku. Ďalej sa z objemu celého patologického tkaniva (v našom ponímaní ROI III) počítali aj príznaky z knižnice *PyRadiomics* - sfericita, povrch, dĺžka menšej a väčšej osy.

Publikácia [46], ktorá sa umiestnila druhá v danom roku je zaujímavá vyhodnotením a porovnaním viacerých modelov na predikciu doby prežitia. Prvý model pozostával z lineárnej regresie použitím veku ako jediného príznaku. Na vytvorenie druhého modelu boli použité radiomické príznaky a na vytvorenie tretieho modelu bol použitý regresor SVM (SVR) použitím dvoch príznakov a to veku a invazívnosti. Za parameter invazívnosti bol považovaný pomer pevného nádorového jadra a celého objemu patologického tkaniva. Ako najstabilnejší sa ukázal posledný model, ktorý dával stabilné výsledky pri trénuvacom aj validačnom datasete a to konkrétne hodnoty presnosti 0,59 a 0,5.

Algoritmus vytvorený v tejto práci sa najviac podobal algoritmu, ktorý sa vo výzve BRATS 2018 umiestnil tretí [41]. Ako klasifikátor bol použitý Náhodný les a na trénovanie bolo použitých 11 radiomických príznakov extrahovaných z FLAIR a T1C sekvencie, ktorá bola predtým filtrovaná vlnkovou transformáciou a LoG transformáciou. Ako najvýznamnejšie príznaky označili aj klasterový tieň a šikmosť, ktoré boli použité aj v práci vytvorenom algoritme, viz Tabuľka 8. Medzi ďalšie použité príznaky v algoritme [41] patrila aj združená entropia, autokorelácia apod.

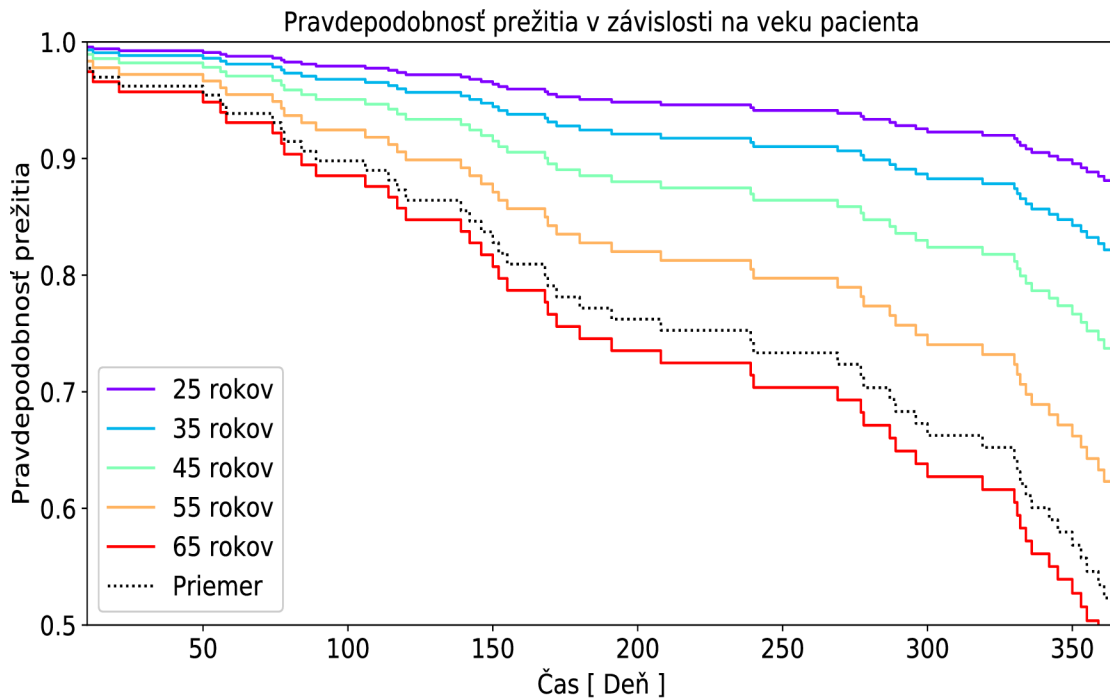
Na rozdiel od algoritmu použitého v práci bola presnosť posledného spomínaného algoritmu na trénujúcom datasete pomerne nízka – 0,464. Nakoniec sa však umiestnil v prvej trojici s druhou najlepšou presnosťou a to 0,61.

Coxova regresia v rámci analýzy prežitia

Ako už bolo v práci spomínané, hlavnou úlohou predikcie doby prežitia nie je čo najpresnejšie predpovedať deň, keď pacient zomrie, ale skôr na týchto dátach vyhodnotiť úspešnosť liečby alebo klinického zákroku, odhaliť rizikové skupiny prípadne analyzovať vybrané príznaky, ktoré nám pri stanovovaní liečby môžu pomôcť. Najmä z posledných dvoch prípadov na záver práce uvediem veľmi stručné ukážky, nakoľko sú metódy analýzy prežitia veľmi komplexná téma.

Pokiaľ chceme vyhodnotiť úspešnosť liečby alebo odhaliť rizikové skupiny, musíme si najprv stanoviť metriku, ktorou tento jav môžeme zmerať. Ako úplne najzákladnejšia a zároveň aj najprirodzenejšia metrika je na základe získaných údajov vypočítať pravdepodobnosť, že daný subjekt sa v danej skupine alebo po danej liečbe dožije nejaký počet dní. Pokiaľ vidíme, že pacienti po absolvovaní konkrétnej liečby alebo operácie majú výrazne vyššiu pravdepodobnosť dožitia sa istého časového úseku (napr. 1 rok) ako iní pacienti, môžeme uvažovať že liečba je úspešná. Naopak, pokiaľ vidíme, že skupina subjektov, ktorých spája rasová príslušnosť, vek alebo iné ďalšie diagnózy má výrazne zníženú pravdepodobnosť dožitia sa tejto udalosti, môžeme uvažovať o ich klasifikácii ako rizikovej skupiny.

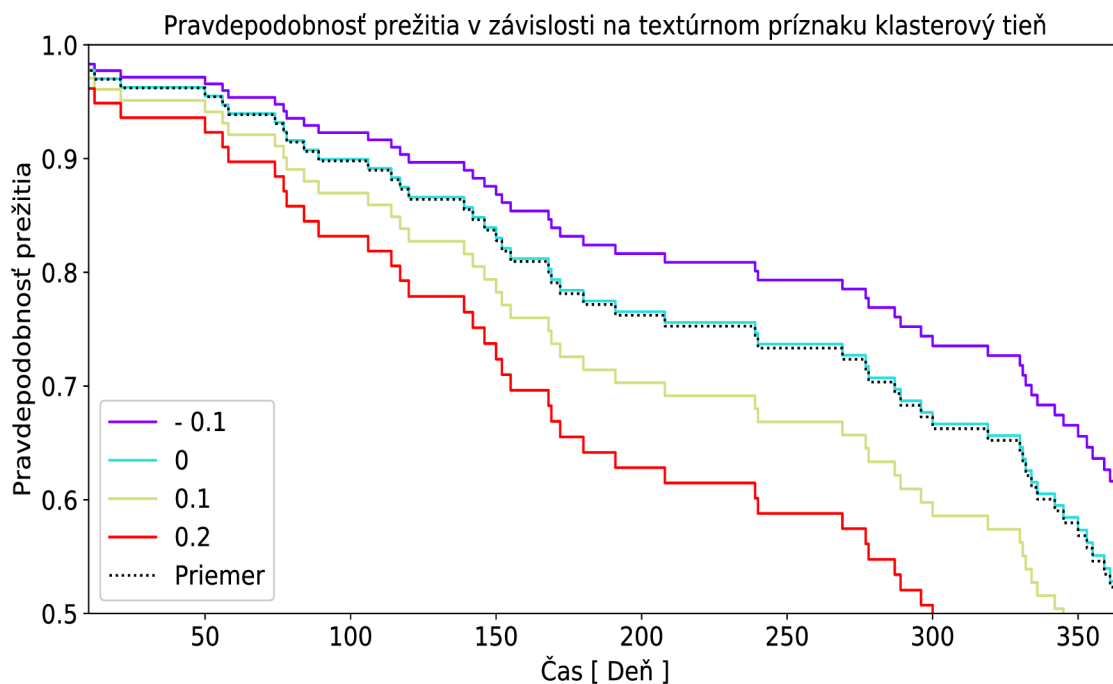
Obrázok 24 predstavuje predikciu doby prežitia Coxovou regresiou na základe veku pacienta. Tento model bol vytvorený tak, že boli pri regresii použité rovnaké príznaky ako pri tréningu klasifikátoru a následne sa vytvorila analýza kovariant. Kovariant je pojem, ktorý v analýze prežitia popisuje príznak o ktorom predpokladáme, že má vplyv na dobu prežitia. Analýza kovariant prebieha tak, že sa ponechá natrénovaný model a pozoruje sa, ako sa bude meniť pri zmenách jednej z kovariant, pokiaľ ostatné budú ponechané nezmenené. Z obrázku môžeme vidieť, že vek mal výrazný vplyv na dobu prežitia pacientov. Pravdepodobnosť, že sa 25 ročný subjekt dožije jedného roku je viac ako 90%, u subjektov nad 65 rokov je táto pravdepodobnosť pod 50 %. Môžeme teda jednoznačne potvrdiť, že vyšší vek je jednoznačne rizikový faktor.



Obrázok 24 Pravdepodobnosť prežitia v závislosti na veku pacienta v prvom roku po operácií

Analýza prežitia sa môže použiť aj na vyhodnotenie niektorých radiomických príznakov. Pokiaľ príznak nemá žiaden vplyv na dobu prežitia v analýze kovariant by sa mal prejaviť len veľmi malou zmenou tvaru krivky. Obrázok 25 zobrazuje analýzu kovariant pre textúrny príznak z GLCM matice označovaný ako klasterový tieň. Tento príznak má pomerne malý rozsah, po normalizácii od -0,1 po 0,2, ale v publikáciách sa často objavoval ako významný príznak v predikcii prežitia. Tento príznak bol extrahovaný z váhovacej sekvencie FLAIR. Na obrázku môžeme pozorovať, že doby prežitia sa výrazne líšia. Pre subjekty, ktorý majú maximálnu hodnotu klasterového tieňa je pravdepodobnosť dožitia 10 mesiacov len 50%, kým subjekty s minimálnou hodnotou majú túto pravdepodobnosť 75%. Pri interpretácii týchto kriviek ale treba byť opatrný, neberú do úvahy koreláciu príznakov a tiež reálnu priemernú hodnotu. Z vedenia priemernej krivky (*baseline*) môžeme predpokladať, že červená krivka pravdepodobne patrí skôr okrajovej hodnote.

Obece teda z tvaru krivky môžeme vyčítať, že sa jedná o jednoznačne slabší príznak ako vek, pretože rozdiely pravdepodobnosti nie sú až také veľké, ale mal by to byť príznak, ktorý je schopný dodať nejakú dodatočnú informáciu k predikcii prežitia



Obrázok 25 Pravdepodobnosť prežitia v závislosti na textúrnom príznaku klasterový tieň z váhovacej sekvencie FLAIR

Z kriviek predikcie doby prežitia je možné vyčítať aj trend zomierania. Obrázok 24 a aj Obrázok 25 zobrazujú podobný jav, kedy môžeme vidieť, že zo začiatku je pravdepodobnosť prežitia približne rovnaká pre všetky skupiny. Výrazná zmena trendu krivky nastáva pre skupinu najstarších obyvateľov medzi druhým a tretím mesiacom, kedy im výrazne klesá pravdepodobnosť prežitia. Ďalej je trend krivky pomerne konštantný pre všetky skupiny, ďalšia výrazná zmena nastáva až približne v 10 mesiaci, kedy je na oboch grafoch vo všetkých skupinách zrejmy strmý pokles pravdepodobnosti prežitia. Je samozrejme otázne, čo môže byť za tak výrazným poklesom, ale pravdepodobne to môže byť recidíva nádorového tkaniva.

Záver

Cieľom tejto práce bolo naštudovanie problematiky klasifikácie gliomových nádorov na vysoko a nízko agresívne, predikcie doby prežitia a vytvorenie literárnej rešerše, ktorá zhrňuje teoretické poznatky o daných metódach a aj výsledky ich praktického použitia na ľubovoľné datasety. Tejto tematike sa venujú najmä kapitoly tri a štyri. Na základe získaných informácií bol ako vhodný klasifikačný algoritmus zvolený Náhodný les a výpočet radiomických príznakov pomocou knižnice *PyRadiomics*. Práca bola implementovaná v programovacom jazyku Python a prostredí *Jupyter Notebooks*.

Prvým krokom práce bolo vytvorenie troch oblastí záujmu, označovaných ako ROI. Prvá oblasť záujmu, ROI I, obsahovala informáciu len z nepostupujúceho nádorového tkaniva. Druhá oblasť záujmu ROI II, obsahovala informáciu z celého tvrdého jadra nádoru a tretia oblasť záujmu ROI III, obsahovala informáciu z celého objemu patologického tkaniva, teda aj opuchu. Pre každú oblasť záujmu sa osobitne počítali radiomické príznaky.

Ďalším krokom práce bol výber vhodnej filtrácie, ktorá by dokázala zlepšiť klasifikačný výsledok. Z jednotlivých filtrovaných obrazov boli počítané radiomické príznaky a následne bola vyhodnotená úspešnosť klasifikácie. Po aplikácii niekoľkých filtrácií sa ako najvhodnejšie transformácie javili filtrácie pomocou LoG operátora a vlnková transformácia.

Počet príznakov použitých pri klasifikácii nádorového tkaniva presahoval 40 000. Pri takomto počte je zrejmé, že mnohé príznaky musia poskytovať rovnakú informáciu a nie sú schopné zvyšovať presnosť klasifikácie. Navyše trénovanie modelu a vyhodnocovanie klasifikácie je pri takomto objeme príznakov veľmi výpočtovo náročné. Preto boli príznaky najprv redukované pomocou štatistického testu ANOVA a následne výberom niekoľkých najdôležitejších príznakov Náhodným lesom. Výsledky klasifikácie po selekcii príznakov neboli postačujúce. Preto bol empiricky vytvorený súbor príznakov, ktorý obsahoval príznaky vybrané Náhodným lesom, ale aj príznaky vybrané na základe rozdielnych publikácií, testu ANOVA a pod. Súčasťou súboru príznakov boli aj príznaky vytvorené špeciálne pre účely práce, ktoré dokázali vyhodnotiť zmenu vlastností tkaniva medzi jednotlivými oblasťami záujmu. Výsledné príznaky v súbore boli analyzované pomocou korelačnej analýzy, aby súbor neobsahoval silno korelované príznaky.

Výsledný súbor obsahoval 23 príznakov. Obsahoval príznaky počítané zo všetkých oblastí záujmu a všetkých váhovacích sekvencií, okrem T1. Táto sekvencia sa javila ako redundantná aj pri klasifikácii aj pri predikcii doby prežitia. Tento veľký súbor príznakov bol rozdelený na niekoľko menších súborov na základe charakteru vybraných príznakov. Príznaky v jednotlivých súboroch sa prekrývali. Najvyššia dosiahnutá presnosť klasifikácie bola 0,931. Táto presnosť bola dosiahnutá pre súbor 19 príznakov, ktoré boli počítané z originálneho obrazu a z obrazu transformovaného pomocou LBP. Klasifikácia gliomových nádorov na základe príznakov počítaných len z originálnej oblasti dosiahla presnosť 0,922.

Po porovnaní výsledkov s niektorými inými štúdiami je možné konštatovať, že výsledky klasifikácie sú uspokojivé. Algoritmy používajúce podobný postup dosiahli maximálnu

presnosť 0,88 a náš algoritmus bol prekonaný len neurónovou sieťou VolumeNet, ktorú autori štúdie celú natrénovali na dátach z BRATS datasetu.

Ďalšou úlohou v práci bola predikcia doby prežitia pacientov s vysokoagresívnym typom nádoru. Vyhodnotenie úlohy prebiehalo na základe klasifikácie preživších do troch tried podľa počtu mesiacov dožitia. Postup výpočtu a selekcie príznakov bol obdobný ako pri klasifikácii nádorov. Nakoniec bolo na trénovanie klasifikátora použitých 5 príznakov, z ktorých ako najvýznamnejší sa javil príznak veku pacienta. Obecne tento spôsob predikcie doby prežitia nedosahuje veľmi presné výsledky, dosiahnutá presnosť v práci bola 0,64. Aj napriek relatívne nízkej presnosti algoritmus dosiahol najvyššiu presnosť spomedzi tohtoročných víťazných algoritmov na trénujúcom datasete. Výsledky výzvy boli ale vyhodnocované na testujúcom datasete, ktorý nie je voľne dostupný a výsledky úspešnosti súťažiacich zatiaľ nie sú zverejnené.

Obecne sa predikcia doby prežitia nepoužíva na presné odhadnutie dňa úmrtia pacienta, ale na vyhodnotenie úspešnosti liečby, odhalenie rizikových skupín a podobne. Na tieto účely sa využíva súbor štatistických metód označovaný ako Analýza prežitia. V práci je zmienený len krátky úvod do tejto problematiky využitím Coxovej regresie na vytvorenie krivky prežitia a analýzu kovariant, čo umožňuje sledovať vplyv veku na pravdepodobnosť dlhšieho dožitia, alebo sledovať trend umierania.

Výsledky práce je možné v mnohom zlepšiť. Skupina príznakov, ktorá dosiahla najvyššiu presnosť pri klasifikácii určite nie je unikátna skupina príznakov, ktorá mohla získať danú presnosť. Možno existuje aj skupina príznakov, ktorých kombináciou by sme získali presnosť vyššiu ako 93%. Bohužiaľ, výber príznakov je výpočtovo veľmi náročný a špeciálne pre radiomické príznaky aj veľmi zložitý, pretože zvyknú byť výrazne korelované a sú ohodnocované veľmi malými hodnotami dôležitosti.

Cieľom predikcie doby prežitia v BRATS challenge je najmä nájdenie príznaku, ktorý by dokázal poskytnúť dodatočnú významnú informáciu ohľadom prognózy pacienta. Napriek tomu, že príznak klasterového tieňu sa javil ako významný, je náročné naozaj určiť, či sa jedná o spoľahlivý príznak, najmä z dôvodu jeho malého rozsahu hodnôt.

Bibliografie

- [1] *American Association of Neurological Surgeons* [online]. Rolling Meadows, IL: AANS, ©2019 [cit. 2019-11-18]. Dostupné z: <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Brain-Tumors>
- [2] *The brain tumour charity* [online]. Farnborough: charity, 2019 [cit. 2019-11-18]. Dostupné z: <https://www.thebraintumourcharity.org>
- [3] BAKAS, S., et al. Identifying the best machine learning algorithms for brain tumor segmentation, progression assessment, and overall survival prediction in the BRATS challenge. *CoRR abs/1811.02629* (2018). 1811.
- [4] MENZE, Bjoern H., Andras JAKAB, Stefan BAUER, et al. The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS). *IEEE Transactions on Medical Imaging* [online]. 2015, **34**(10), 1993-2024 [cit. 2020-04-12]. DOI: 10.1109/TMI.2014.2377694. ISSN 0278-0062. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6975210/>
- [5] *Cancer Imaging Archive* [online]. University of Arkansas: Frederick Nat. Lab for Cancer Research., 2020 [cit. 2020-04-12]. Dostupné z: <https://www.cancerimagingarchive.net/>
- [6] LGG-1p19qDeletion. *Cancer imaging archive* [online]. University of Arkansas: Frederick Nat. Lab for Cancer Research, 2020, Mar 31, 2020 [cit. 2020-04-12]. Dostupné z: <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/LGG-1p19qDeletion>
- [7] FARAHNI K., M. Reyes, B. Menze, E. Gerstner, J. Kirby a J. Kalpathy-Cramer. *NCI-MICCAI 2013 Challenge on Multimodal Brain Tumor Segmentation* (<http://martinos.org/qtim/miccai2013/index.html>)<http://>
- [8] IDBAIH, Ahmed a Mehdi TOUAT. 1p/19q Co-deletion in Glioma: ESMO Biomarker Factsheet. *Oncology// PRO* [online]. Paris: ESMO, 2016 [cit. 2020-05-04]. Dostupné z: <https://oncologypro.esmo.org/education-library/factsheets-on-biomarkers/1p-19q-co-deletion-in-glioma>
- [9] LABRECHE, Karim, Ben KINNERSLEY, Giulia BERZERO, et al. Diffuse gliomas classified by 1p/19q co-deletion, TERT promoter and IDH mutation status are associated with specific genetic risk loci. *Acta Neuropathologica* [online]. 2018, **135**(5), 743-755 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1007/s00401-018-1825-z. ISSN 0001-6322. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-018-1825-z>
- [10] RIZZO, Stefania, Francesca BOTTA, Sara RAIMONDI, Daniela ORIGGI, Cristiana FANCIULLO, Alessio Giuseppe MORGANTI a Massimo BELLOMI. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *European Radiology Experimental* [online]. 2018, **2**(1), 8 [cit. 2019-11-18]. DOI: 10.1186/s41747-018-0068-z. ISSN 2509-9280. Dostupné z: <https://eurradiolexp.springeropen.com/articles/10.1186/s41747-018-0068->
- [11] ZWANENBURG A, Leger S, VALLIERES M, LOCK S. Image biomarker standardisation initiative. arXiv preprint arXiv:1612.07003

- [12] VAN GRIETHUYSEN, Joost J.M., Andriy FEDOROV, Chintan PARMAR, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Research* [online]. 2017, 77(21), e104-e107 [cit. 2019-11-18]. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0339. ISSN 0008-5472. Dostupné z: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/0008-5472.CAN-17-0339>
- [13] *PyRadiomics* community [online]. PyRadiomics, ©2016 [cit. 2019-11-18]. Dostupné z: <https://PyRadiomics.readthedocs.io>
- [14] GERON, Aurelien. *Hands-On Machine Learning with Scikit-Learn, Keras, and TensorFlow: Concepts, Tools, and Techniques to Build Intelligent Systems*. OReilly Media, Incorporated, 2019.
- [15] PANDEY, Anurag. Survival Analysis: Intuition & Implementation in Python. *Towards Data Science* [online]. USA: Medium, 2018, 06.01.2019 [cit. 2020-05-02]. Dostupné z: <https://towardsdatascience.com/survival-analysis-intuition-implementation-in-python-504fde4fcf8e>
- [16] KOLÁŘ, Radim. *02_MLR_Dimensionality_reduction_UPDATED2.pdf*. Brno, 2019. Prednáška. Vysoké Učení Technické v Brně.
- [17] BLACHNIK, Marcin. Comparison of Various Feature Selection Methods in Application to Prototype Best Rules. KURZYNSKI, Marek a Michal WOZNIAK, ed. *Computer Recognition Systems 3* [online]. 3. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009, 2009, s. 257-264 [cit. 2020-05-01]. Advances in Intelligent and Soft Computing. DOI: 10.1007/978-3-540-93905-4_31. ISBN 978-3-540-93904-7. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-93905-4_31
- [18] BERRENDERO, J.R., A. CUEVAS a J.L. TORRECILLA. The mRMR variable selection method: a comparative study for functional data. *Journal of Statistical Computation and Simulation* [online]. 2015, 86(5), 891-907 [cit. 2019-11-18]. DOI: 10.1080/00949655.2015.1042378. ISSN 0094-9655. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00949655.2015.1042378>
- [19] ZHOU, Victor. A Simple Explanation of Gini Impurity. <https://victorzhou.com> [online]. Salt Like City: victorzhou, 2019 [cit. 2019-12-13]. Dostupné z: <https://victorzhou.com/blog/gini-impurity/>
- [20] DUBEY, Akash. Feature Selection Using Random forest. *Towards data science*. [online]. USA: towardsdatascience, 2018 [cit. 2019-12-13]. Dostupné z: <https://towardsdatascience.com/feature-selection-using-random-forest-26d7b747597f>
- [21] KOLÁŘ, Radim. *04_MLR_Linear_classification.pdf*. Brno, 2019. Prednáška. Vysoké Učení Technické v Brně
- [22] KOLÁŘ, Radim. *01_MLR_Introduction.pdf*. Brno, 2019. Prednáška. Vysoké Učení Technické v Brně
- [23] MLMath.io. Math behind SVM(Support Vector Machine). *Medium* [online]. San Francisco: medium, 2019 [cit. 2019-11-18]. Dostupné z:

<https://medium.com/@ankitnitjsr13/math-behind-svm-support-vector-machine-864e58977fdb>

- [24] CHMELÍK, Jiří. *02_MLR_Trees.pdf*. Brno, 2019. Prednáška. Vysoké Učení Technické v Brně.
- [25] RODRIGUEZ-GALIANO, Victor F., Manuel SANCHEZ-CASTILLO, Jadunandan DASH, Peter M. ATKINSON a Jose OJEDA-ZUJAR. Modelling interannual variation in the spring and autumn land surface phenology of the European forest. *Biogeosciences* [online]. 2016, **13**(11), 3305-3317 [cit. 2019-11-18]. DOI: 10.5194/bg-13-3305-2016. ISSN 1726-4189. Dostupné z: <https://www.biogeosciences.net/13/3305/2016/>
- [26] Cross-validation (statistics). *Wikipedia* [online]. San Francisco: Wikipedie, 2019, 2019 [cit. 2019-11-18]. Dostupné z: [https://en.wikipedia.org/wiki/Cross-validation_\(statistics\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Cross-validation_(statistics))
- [27] D'SOUZA, Jocelyn. Let's learn about AUC ROC Curve! *GreyAtom* [online]. Medium, 2018, 15.03.2018 [cit. 2020-05-01]. Dostupné z: <https://medium.com/greyatom/lets-learn-about-auc-roc-curve-4a94b4d88152>
- [28] BAUER, Stefan, Roland WIEST, Lutz-P NOLTE a Mauricio REYES. A survey of MRI-based medical image analysis for brain tumor studies. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2013, **58**(13), R97-R129 [cit. 2019-12-28]. DOI: 10.1088/0031-9155/58/13/R97. ISSN 0031-9155. Dostupné z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/58/i=13/a=R97?key=crossref.f5d87890e52190a8b3681035112ecdafa>
- [29] MOHAN, Geethu a M. Monica SUBASHINI. MRI based medical image analysis: Survey on brain tumor grade classification. *Biomedical Signal Processing and Control* [online]. 2018, **39**(1), 139-161 [cit. 2019-11-18]. DOI: 10.1016/j.bspc.2017.07.007. ISSN 17468094. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1746809417301398>
- [30] CHO, Hwan-ho, Seung-hak LEE, Jonghoon KIM a Hyunjin PARK. Classification of the glioma grading using radiomics analysis. *PeerJ* [online]. 2018, **6**(5982), 17 [cit. 2019-11-18]. DOI: 10.7717/peerj.5982. ISSN 2167-8359. Dostupné z: <https://peerj.com/articles/5982>
- [31] NEWTON, Herbert B., ed. *Handbook of brain tumor chemotherapy, molecular therapeutics, and immunotherapy*. Second edition. London: Elsevier, [2018]. ISBN 978-0-12-812100-9.
- [32] GUPTA, Manu, Venkateswaran RAJAGOPALAN a B. V. V. S. N. Prabhakar RAO. Glioma grade classification using wavelet transform-local binary pattern based statistical texture features and geometric measures extracted from MRI. *Journal of Experimental & Theoretical Artificial Intelligence* [online]. 2018, **31**(1), 57-76 [cit. 2019-12-13]. DOI: 10.1080/0952813X.2018.1518997. ISSN 0952-813X. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0952813X.2018.1518997>
- [33] KUMAR, Vinod, Jainy SACHDEVA, Indra GUPTA, Niranjan KHANDELWAL a Chirag Kamal AHUJA. Classification of brain tumors using PCA-ANN. In: *2011 World Congress on Information and Communication Technologies* [online]. IEEE, 2011, 2011, s.

- 1079-1083 [cit. 2019-12-13]. DOI: 10.1109/WICT.2011.6141398. ISBN 978-1-4673-0126-8. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6141398/>
- [34] SAMAN, Sangeetha a Swathi JAMJALA NARAYANAN. Survey on brain tumor segmentation and feature extraction of MR images. *International Journal of Multimedia Information Retrieval* [online]. 2019, **8**(2), 79-99 [cit. 2019-12-28]. DOI: 10.1007/s13735-018-0162-2. ISSN 2192-6611. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s13735-018-0162-2>
- [35] CHO, Hwan-ho a Hyunjin PARK. Classification of low-grade and high-grade glioma using multi-modal image radiomics features. In: *2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* [online]. IEEE, 2017, 2017, s. 3081-3084 [cit. 2020-05-15]. DOI: 10.1109/EMBC.2017.8037508. ISBN 978-1-5090-2809-2. Dostupné z: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8037508/>
- [36] BANERJEE, Subhashis, et al. Deep Radiomics for Brain Tumor Detection and Classification from Multi-Sequence MRI. *arXiv preprint arXiv:1903.09240*, 2019
- [37] B. H. Menze, A. Jakab, S. Bauer, J. Kalpathy-Cramer, K. Farahani, J. Kirby, et al. "The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS)", *IEEE Transactions on Medical Imaging* 34(10), 1993-2024 (2015) DOI: 10.1109/TMI.2014.2377694
- [38] SUTER, Yannick, et al. Deep learning versus classical regression for brain tumor patient survival prediction. In: *International MICCAI Brainlesion Workshop*. Springer, Cham, 2018. p. 429-440.
- [39] WENINGER, Leon, Christoph HAARBURGER a Dorit MERHOF. Robustness of Radiomics for Survival Prediction of Brain Tumor Patients Depending on Resection Status. *Frontiers in Computational Neuroscience* [online]. 2019, **13**(73), 11 [cit. 2020-04-10]. DOI: 10.3389/fncom.2019.00073. ISSN 1662-5188. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncom.2019.00073/full>
- [40] FENG, Xue, Nicholas TUSTISON a Craig MEYER. Brain Tumor Segmentation Using an Ensemble of 3D U-Nets and Overall Survival Prediction Using Radiomic Features. CRIMI, Alessandro, Spyridon BAKAS, Hugo KUIJF, Farahani KEYVAN, Mauricio REYES a Theo VAN WALSUM, ed. *Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries* [online]. 11384. Cham: Springer International Publishing, 2019, 2019-01-26, s. 279-288 [cit. 2020-02-05]. Lecture Notes in Computer Science. DOI: 10.1007/978-3-030-11726-9_25. ISBN 978-3-030-11725-2. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-11726-9_25
- [41] KICKINGEREDER, Philipp, Sina BURTH, Antje WICK, et al. Radiomic Profiling of Glioblastoma: Identifying an Imaging Predictor of Patient Survival with Improved Performance over Established Clinical and Radiologic Risk Models. *Radiology* [online]. 2016, **280**(3), 880-889 [cit. 2020-05-02]. DOI: 10.1148/radiol.2016160845. ISSN 0033-8419. Dostupné z: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2016160845>

- [42] SUN, Li, Songtao ZHANG a Lin LUO. Tumor Segmentation and Survival Prediction in Glioma with Deep Learning. CRIMI, Alessandro, Spyridon BAKAS, Hugo KUIJF, Farahani KEYVAN, Mauricio REYES a Theo VAN WALSUM, ed. *Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries* [online]. 11384. Cham: Springer International Publishing, 2019, 2019-01-26, s. 83-93 [cit. 2020-02-05]. Lecture Notes in Computer Science. DOI: 10.1007/978-3-030-11726-9_8. ISBN 978-3-030-11725-2. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-11726-9_8
- [43] PUYBAREAU, Elodie, Guillaume TOCHON, Joseph CHAZALON a Jonathan FABRIZIO. Segmentation of Gliomas and Prediction of Patient Overall Survival: A Simple and Fast Procedure. CRIMI, Alessandro, Spyridon BAKAS, Hugo KUIJF, Farahani KEYVAN, Mauricio REYES a Theo VAN WALSUM, ed. *Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries* [online]. 10.1007/978-3-030-11726-9_18. Cham: Springer International Publishing, 2019, 2019-01-26, s. 199-209 [cit. 2020-02-05]. Lecture Notes in Computer Science. DOI: 10.1007/978-3-030-11726-9_18. ISBN 978-3-030-11725-2. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-11726-9_18
- [44] BAIR, Eric, Trevor HASTIE, Debashis PAUL a Robert TIBSHIRANI. Prediction by Supervised Principal Components. *Journal of the American Statistical Association* [online]. 2006, **101**(473), 119-137 [cit. 2020-05-02]. DOI: 10.1198/016214505000000628. ISSN 0162-1459. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1198/016214505000000628>
- [45] AGRAVAT, Rupal R.; RAVAL, Mehul S. Brain Tumor Segmentation and Survival Prediction. In: *Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries: 5th International Workshop, BrainLes 2019, Held in Conjunction with MICCAI 2019, Shenzhen, China, October 17, 2019, Revised Selected Papers, Part I 5*. Springer International Publishing, 2020. p. 338-348.
- [46] WANG, Shuo, et al. Automatic Brain Tumour Segmentation and Biophysics-Guided Survival Prediction. *arXiv preprint arXiv:1911.08483*, 2019
- [47] WANG, Feifan, et al. 3D U-Net Based Brain Tumor Segmentation and Survival Days Prediction. In: *International MICCAI Brainlesion Workshop*. Springer, Cham, 2019. p. 131-141
- [48] AGRAVAT, Rupal R.; RAVAL, Mehul S. Prediction of overall survival of brain tumor patients. In: *TENCON 2019-2019 IEEE Region 10 Conference (TENCON)*. IEEE, 2019. p. 31-35.
- [49] BAKAS, Spyridon, Hamed AKBARI, Aristeidis SOTIRAS, et al. Advancing The Cancer Genome Atlas glioma MRI collections with expert segmentation labels and radiomic features. *Scientific Data* [online]. 2017, **4**(1) [cit. 2020-05-24]. DOI: 10.1038/sdata.2017.117. ISSN 2052-4463. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/sdata2017117>

- [50] BAKAS, S., et al. Identifying the best machine learning algorithms for brain tumor segmentation, progression assessment, and overall survival prediction in the BRATS challenge. CoRR abs/1811.02629 (2018). 1811.
- [51] BAKAS, Spyridon, et al. Segmentation labels and radiomic features for the pre-operative scans of the TCGA-GBM collection. The Cancer Imaging Archive. 2017.
- [52] BAKAS, Spyridon, et al. Segmentation labels and radiomic features for the pre-operative scans of the TCGA-LGG collection. *The Cancer Imaging Archive*, 2017, 286.

Zoznam symbolov, veličín a skratiek

ANOVA – Analysis of Variance
AUC – Area Under Curve
CT – Computed Tomography
FCNN – Fully Connected Neural Network
FLAIR – Fluid Attenuated Inversion Recovery Time
FN – False Negative
FOR – False Omission rate
FP – False Positive
GBM – Glioblastoma Multiforme
GLCM - Gray-Level Co-Occurrence Matrix
GLRLM – Gray-Level Run Length Matrix
GLSZM – Gray-Level Size Zone Matrix
GLDM – Gray-Level Dependence Matrix
GTR – Gross Total Resection
HG – High glioma
HLH – High – Low – High
LAE – Large Area Emphasis
LBP – Local Binary Patterns
LoG- Laplacian of Gaussian
LG – Low glioma
LLL – Low – Low – Low
ML – Maximal Likelihood
MRI – Magnetic Resonance Imaging
MRMR – Minimal redundancy Maximal relevance
MSE – Mean Square error
MAE – Mean Absolute error
NGTDM - Neighborhood Grey Tone Difference Matrix
OOB – Out of bag
PCA – Principal component analysis
PET - Positron emission tomography
Px – pixel
RMSE – Root Mean Square Absolute error
ROC – receiver operating characteristic curve
ROI – Region of interest
SPC – Supervised principal components
SRE – Short Run Emphasis

SVM – Support Vector Machine
SVR – Support Vector Regression
TN – True Negative
TP – True Positive
Vs – Versus

Zoznam príloh

- A. Korelačná analýza reprezentovaná heatmapov výsledného výberu príznakov označeného ako *Hyperset*
- B. Zoznam príznakov
 - B1. Tabuľka vybraných príznakov Hypersetu
 - B2. Tabuľka odvodených podskupín príznakov
- C. Poskytnuté datasety

Príloha A Korelačná analýza reprezentovaná heatmapov výsledného výberu príznakov označeného ako *Hyperset*

Korelačná analýza reprezentovaná heatmapov výsledného výberu príznakov označovaného ako *Hyperset*. Hodnoty v poliach heatmapy reprezentujú výsledok korelačnej analýzy a indexy na osách heatmapy odkazujú ku jednotlivým indexom v tabuľke vybraných príznakov v prílohe B.

0	1	0.24	0.14	-0.041	-0.064	-0.13	0.16	0.2	0.19	-0.16	-0.12	-0.17	-0.17	0.5	-0.3	-0.29	0.32	-0.26	-0.24	-0.24	0.071	0.0091
1	0.24	1	0.43	-0.068	-0.099	-0.35	0.32	0.4	-0.021	-0.38	-0.3	-0.3	-0.38	0.2	-0.41	-0.4	0.12	-0.34	-0.33	-0.38	-0.084	0.26
2	0.14	0.43	1	-0.14	-0.13	-0.35	0.31	0.37	0.033	-0.41	-0.32	-0.33	-0.41	0.25	-0.49	-0.5	0.21	-0.44	-0.43	-0.46	-0.24	0.16
3	-0.041	-0.068	-0.14	1	0.81	0.17	-0.16	-0.19	-0.074	0.17	0.17	0.093	0.18	-0.069	0.068	0.076	-0.025	0.098	0.1	0.061	0.12	-0.0037
4	-0.064	-0.099	-0.13	0.81	1	0.16	-0.1	-0.15	-0.091	0.16	0.13	0.1	0.16	-0.099	0.084	0.11	-0.14	0.11	0.11	0.062	0.13	0.051
5	-0.13	-0.35	-0.35	0.17	0.16	1	-0.48	-0.75	0.011	0.91	0.89	0.79	0.92	-0.32	0.43	0.43	-0.32	0.38	0.35	0.38	0.25	-0.18
6	0.16	0.32	0.31	-0.16	-0.1	-0.48	1	0.49	-0.034	-0.5	-0.42	-0.32	-0.51	0.13	-0.39	-0.38	0.047	-0.34	-0.34	-0.39	-0.32	0.12
7	0.2	0.4	0.37	-0.19	-0.15	-0.75	0.49	1	-0.035	-0.73	-0.74	-0.62	-0.73	0.4	-0.53	-0.52	0.32	-0.49	-0.48	-0.47	-0.34	0.15
8	0.19	-0.021	0.033	-0.074	-0.091	0.011	-0.034	-0.035	1	-0.031	-0.011	-0.011	-0.039	0.33	-0.12	-0.11	0.15	-0.12	-0.11	-0.11	-0.11	-0.094
9	-0.16	-0.38	-0.41	0.17	0.16	0.91	-0.5	-0.73	-0.031	1	0.89	0.77	0.99	-0.39	0.55	0.54	-0.4	0.49	0.46	0.49	0.31	-0.16
10	-0.12	-0.3	-0.32	0.17	0.13	0.89	-0.42	-0.74	-0.011	0.89	1	0.76	0.9	-0.3	0.41	0.4	-0.32	0.38	0.35	0.34	0.24	-0.14
11	-0.17	-0.3	-0.33	0.093	0.1	0.79	-0.32	-0.62	-0.011	0.77	0.76	1	0.8	-0.34	0.44	0.44	-0.52	0.41	0.36	0.33	0.043	-0.15
12	-0.17	-0.38	-0.41	0.18	0.16	0.92	-0.51	-0.73	-0.039	0.99	0.9	0.8	1	-0.39	0.54	0.53	-0.4	0.48	0.45	0.48	0.29	-0.18
13	0.5	0.2	0.25	-0.069	-0.099	-0.32	0.13	0.4	0.33	-0.39	-0.3	-0.34	-0.39	1	-0.55	-0.53	0.45	-0.46	-0.44	-0.48	-0.42	0.016
14	-0.3	-0.41	-0.49	0.068	0.084	0.43	-0.39	-0.53	-0.12	0.55	0.41	0.44	0.54	-0.55	1	0.99	-0.56	0.93	0.92	0.91	0.38	-0.066
15	-0.29	-0.4	-0.5	0.076	0.11	0.43	-0.38	-0.52	-0.11	0.54	0.4	0.44	0.53	-0.53	0.99	1	-0.6	0.93	0.92	0.88	0.39	-0.021
16	0.32	0.12	0.21	-0.025	-0.14	-0.32	0.047	0.32	0.15	-0.4	-0.32	-0.52	-0.4	0.45	-0.56	-0.6	1	-0.55	-0.49	-0.35	-0.048	-0.34
17	-0.26	-0.34	-0.44	0.098	0.11	0.38	-0.34	-0.49	-0.12	0.49	0.38	0.41	0.48	-0.46	0.93	0.93	-0.55	1	0.98	0.89	0.35	-0.0015
18	-0.24	-0.33	-0.43	0.1	0.11	0.35	-0.34	-0.48	-0.11	0.46	0.35	0.36	0.45	-0.44	0.92	0.92	-0.49	0.98	1	0.92	0.39	-0.00093
19	-0.24	-0.38	-0.46	0.061	0.062	0.38	-0.39	-0.47	-0.11	0.49	0.34	0.33	0.48	-0.48	0.91	0.88	-0.35	0.89	0.92	1	0.39	-0.14
20	0.071	-0.084	-0.24	0.12	0.13	0.25	-0.32	-0.34	-0.11	0.31	0.24	0.043	0.29	-0.42	0.38	0.39	-0.048	0.35	0.39	0.39	1	0.25
21	0.0091	0.26	0.16	-0.0037	0.051	-0.18	0.12	0.15	-0.094	-0.16	-0.14	-0.15	-0.18	0.016	-0.066	-0.021	-0.34	-0.0015	-0.00093	-0.14	0.25	1
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21

Príloha B Zoznam príznakov

B 1 Tabuľka vybraného súboru príznakov. Obsahuje všetky príznaky v súbore Hyperset. Ďalšie podsúbory príznakov boli vytvorené selekciou vybraných príznakov z tohto súboru. Tabuľka vytvorených skupín spolu s indexami vybraných príznakov, ktoré ich tvoria sa nachádza v prílohe B 2

Index v tabuľke skupín	Oblasť záujmu	Váhovacia selvencia	Typ filtrácie	Kategória príznaku	Príznak
0	-	-	original	shape	ROI III Volume/ ROI I Volume
1	-	-	original	shape	ROI III Maximum3DDiameter/ ROI I Maximum3DDiameter
2	ROI_III	T1C	original	firstorder	Skewness
3	ROI_III	T1C	original	firstorder	Median
4	ROI_III	T1C	original	firstorder	MeanAbsoluteDeviation
5	ROI I	FLAIR	lbp-3D-k	firstorder	Energy
6	ROI I	T1C	lbp-3D-m2	glszm	HighGrayLevelZoneEmphasis
7	ROI_I	T2	wavelet-LHL	glrlm	RunLengthNonUniformityNormalized
8	ROI_I	T1C	wavelet-HLL	glrlm	GrayLevelNonUniformity
9	ROI I	T2	lbp-3D-m1	glrlm	GrayLevelNonUniformity
10	ROI_I	T2	wavelet-HHL	glrlm	GrayLevelNonUniformity
11	ROI II	T2	wavelet-LLL	glrlm	GrayLevelNonUniformity
12	ROI_I	T2	lbp-3D-m2	gldm	GrayLevelNonUniformity
13	ROI I	-	original	shape	SurfaceVolumeRatio
14	ROI II	T1C	lbp-3D-m1	firstorder	Mean
15	ROI II	T1C	lbp-3D-m1	firstorder	Median
16	ROI II	-	original	shape	SurfaceVolumeRatio
17	ROI II	T1C	lbp-3D-m2	firstorder	RootMeanSquared'
18	ROI II	T1C	lbp-3D-m2	glrlm	HighGrayLevelRunEmphasis
19	ROI II	T1C	lbp-3D-m2	glszm	SmallAreaHighGrayLevelEmphasis
20	ROI II	T1C	lbp-3D-m3	firstorder	Mean
21	ROI I	-	original	shape	Sphericity
22	ROI II	-	original	shape	Sphericity

B 2 Tabuľka odvodených podskupín príznakov

Súbor príznakov	Index z tabuľky príznakov
<i>Vlastné príznaky</i>	0,1
<i>Príznaky z ROI II</i>	11,14,15,16,17,18,19,20,21,22
<i>Vlastne príznaky a originálna oblasť</i>	0,1,2,3,13,16,22
<i>Príznaky z ROI I</i>	5,6,7,8,9,10,12,13,21
<i>LBP príznaky</i>	0,1,2,3,4,5,6,9,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22
<i>Hyperset</i>	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22

Príloha C Poskytnuté dáta

V práci boli použité dáta z BRATS challenge 2019 ktoré sú voľne dostupné na stránke: <https://ipp.cbica.upenn.edu/>

K ich stiahnutiu je nutné najprv sa zaregistrovať na danom portáli podľa nasledujúcich pokynov:

<https://www.med.upenn.edu/cbica/brats2019/registration.html>

Vypočítané radiomické príznaky z týchto dát je možné nájsť na stránke:

<https://github.com/koles289/MTS-Radiomics-dataset.git>

Tieto dáta obsahujú niekoľko rôznych radiomických datasetov spolu s parametrickými súborami, (.yaml) ktoré boli použité pri ich vytvorení. Pred prácou s týmito datasetmi je odporúčané prečítať dokument *README.pdf* ktorý obsahuje pokyny pre prácu s dátami a programami

K práci je priložená aj príloha s názvom *source code*. Obsahuje hlavný skript programu, *Master thesis.pynb*, ktorý je implementovaný v programovom prostredí *Jupyter Notebooks*. Ďalej obsahuje dva python skripty, *Dclr_of_class_variables.py* a *Dclr_of_functions.py*. Bližšie informácie k implementácii programu a jednotlivým skriptom je možné nájsť v súbore *README.pdf* ktorý je tiež súčasťou prílohy.