

TEKMOVANJE RIS 2024

Krog 1: Klasifikacija bolnikov z malignim limfomom

1 Uvod

Osrednja tematika letošnjega tekmovanja so maligni limfomi. V prvem krogu tekmovanja je vaša naloga, da s pomočjo PET/CT slik pacientov poskušate naučiti računalnik, da avtomatsko napove, kateri izmed pacientov je dejansko diagnosticiran z malignim limfomom in kateri pacient je zdrav. Da se boste s problemom lažje spopadli, imate v nadaljevanju opisano medicinsko ozadje malignega limfoma, osnove PET in CT slikanja ter vse potrebne detajle glede podatkov in načina oddaje svojih rešitev. Želimo vam veliko sreče na tekmovanju!

2 Maligni limfom

2.1 Uvod

Izraz maligni limfom je za novotvorbe limfatičnega tkiva prvič uporabil Theodor Billroth leta 1871, ko je poročal o uspešnem zdravljenju bolnika z limfomom s pomočjo arzenika. že 39 let pred tem (leta 1832) pa je Thomas Hodgkin opisal primere sedmih bolnikov z močno povečanimi bezgavkami in vranico. Menil je, da gre za bolezen, ki se je pričela v bezgavkah ob velikih žilah na vratu, v prsnem košu ali trebuhu in ne za vnetje. Po njem so nekatere od novotvorb limfatičnega tkiva poimenovali Hodgkinova bolezen [1].

Maligni limfomi so novotvorbe limfatičnega tkiva. Limfatično tkivo vključuje primarne ali centralne limfatične organe in sekundarna oziroma periferna limfatična tkiva. Primarna limfatična organa sta kostni mozeg in priželjc. Pri odraslem človeku je aktivni kostni mozeg v lobanji, rebrih, vretencih, medeničnih kosteh, začetnih delih nadlahtnic in stegnenic. Priželjc leži v sprednjem medpljučju. V primarnih limfatičnih organih se nahajajo predstopnje limfatičnih celic, ki tu zorijo do stopnje, ko so sposobne izvrševati svojo funkcijo v odgovor na antigen. Antigen je delec (npr. virus, bakterija ...), ki sproži tvorbo protiteles, saj ga imunski sistem zazna kot tujek. Iz primarnih limfatičnih organov zrele limfatične celice prehajajo v sekundarna limfatična tkiva, kjer prepoznavajo različne antigene. K sekundarnim limfatičnim tkivom prištevamo bezgavke, vranico in limfatično tkivo, ki se nahaja v sluznicah žrela, prebavil ter dihal. Bezgavke so razporejene po celiem telesu, tako, da se vanje steka limfa, ki prinaša antigene iz vseh organov. Bezgavke so sestavljene iz ovojnice, skorje, sredice in sinusov. Vranica se nahaja v levem zgornjem delu trebuha in je sestavljena iz rdeče pulpe, ki deluje kot filter za antigene, krvne celice ter bele pulpe, ki ima podobno zgradbo kot bezgavke [1].

Osnovna naloga limfatičnega sistema je, da uničuje in odstranjuje tujke, kot so bakterije, glive in virusi. Je pomemben del našega imunskega sistema in nam pomaga v boju proti infekcijam.

2.2 Splošni podatki

Maligni limfomi so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi nenadzorovanega razraščanja limfatičnih celic. So kronske bolezni, ki nastanejo z maligno preobrazbo ene celice limfatične vrste B, T ali NK (naravnih celic ubijalk). Glede na izvor maligne celice, histološko sliko, klinično sliko, potek in prognozo delimo maligne limfome na:

- Hodgkinove limfome in
- NeHodgkinove limfome

Vzroki za nastanek limfomov ostajajo pri večini oblik neznani, vendar pri nekaterih podtipih obstaja vzročna povezava z virusnimi in bakterijskimi okužbami. Pogosteje se pojavljajo pri bolnikih s pomanjkljivo imunsko odzivnostjo [1].

2.3 Bolezenski znaki

V večini primerov je prvi znak bolezni povečanje obodnih bezgavk (bodisi na vratu ali v nadključničnih kotanjah, v pazduhah ali dimljah). Na otip so bezgavke neboleče, čvrsto-elastične in premakljive. Povečajo se lahko tudi bezgavke v medpljučju, kar se kaže kot oteženo dihanje, suh dražeč kašelj ali z motenim pretokom krvi v zgornji votli veni. V tem primeru se bolezenska slika izrazi z oteklino obraza, vratu, zgornjih okončin in zgornjega dela prsnega koša ter razširjenimi podkožnimi žilami na teh področjih. V primeru, da so prizadete bezgavke v trebuhi, lahko te povzročajo bolečine, v hujših primerih pa celo motnje v odtoku seča iz ledvic in v prehodu blata v črevesju ali pa otekanje spodnjih okončin. Relativno pogosto je bolezensko spremenjena vranica, redkeje pa jetra – bolnik bo ob tem navajal bolečine pod levim rebrnim lokom v primeru povečane vranice ali pod desnim rebrnim lokom v primeru povečanih jeter, kjer si bo morda že sam tudi otiral povečani organ, ali pa bo to ugotovil zdravnik. Prizadetost kostnega mozga povzroči lahko le povečanje števila belih krvničk – limfomskih celic, ki krožijo po krvi, ali pa limfomske celice izpodrinejo zdrave celice v kostnem mozgu, kar se kaže kot zmanjšanje števila nekaterih belih krvničk – normalnih oz. nelimfomskih v periferni krvi, zmanjšanje števila rdečih krvničk ali zmanjšanje števila krvnih ploščic v periferni krvi. Posledica zmanjšanja števila nekaterih belih krvničk (nevtrofilnih granulocitov) je izrazita nagnjenost k okužbam, posledica zmanjšanja rdečih krvničk je slabokrvnost, posledica zmanjšanja števila krvnih ploščic pa je nagnjenost k krvavitvam. Redkeje so bolezensko spremenjena pljuča, kar se kaže v težkem dihanju, kašlu ipd., ter drugi nelimfatični organi ali tkiva, kot so ledvice, možgani, kosti, poprsnica, potrebušna mrena, osrčnik, moda, jajčniki, ščitnica, koža ... Zlasti NeHodgkinovi limfomi pa lahko prizadenejo tudi mandlje, žrelo, obnosni votlini, želodec, redkeje pa tanko ali debelo črevo [1].

2.4 Diagnostični postopki

Sum na maligni limfom lahko pri bolniku postavimo z aspiracijsko biopsijo, s tanko iglo povečanih bezgavk ali drugih tkiv (npr. povečanega mandlja, tumorja v trebuhi, spremembe v vranici ...). Za dokončno potrditev diagnoze in opredelitev tipa limfoma (po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije) pa je nujna histopatološka preiskava v celoti odstranjene bezgavke oz. reprezentativnega vzorca obolelega organa, ki jo mora opraviti izkušeni hematopatolog. Presejalnih preiskav na področju malignih limfomov, z izjemo že omenjene diagnostične aspiracijske biopsije s tanko iglo, ni.

Po tem, ko pri bolniku potrdimo in opredelimo limfom oz. že hkrati s tem, moramo ugotoviti tudi to, kako razširjena je bolezen. Razširjenost bolezni opišemo s pomočjo stadija bolezni. Poleg natančne anamneze (podatki o prejšnjih boleznih in sedanjih težavah) in kliničnega pregleda so potrebne tudi krvne, izotopne, citopatološke, histopatološke, molekularne in pa predvsem slikovne preiskave. Ker je rdeča-nit prvega kroga tekmovanja ravno v slikovnih preiskavah, si bomo bolj podrobno ogledali PET/CT slikanje [1].

3 PET/CT Slikanje

PET/CT (pozitronska emisijska tomografija / računalniška tomografija) je diagnostična nuklearno medicinska preiskava, ki se je v zadnjem desetletju v svetu in tudi v Sloveniji močno razširila. K temu je največ prispeval razvoj kvalitetnejših PET naprav v kombinaciji z računalniškim tomografom in lažja dostopnost do radiofarmakov. Prav PET/CT slikanje velja za najboljšo slikovno metodo za diagnosticiranje malignega limfoma. Sestoji iz dveh tipov slik, in sicer slike z računalniško tomografijo (CT, ang. *Computed Tomography*) in pa slike pridobljene s pomočjo pozitronske emisijske tomografije (PET). Pri PET slikanju malignega limfoma se kot radiofarmak uporabi molekula ^{18}F -FDG, zato lahko bolj natančno napišemo: ^{18}F -FDG-PET/CT slikanje.

CT slika nam služi kot atlas organov, medtem ko nam PET slika pokaže metabolne spremembe na območjih, ki so povezana z malignim limfomom, preden se strukturne spremembe sploh opazijo [2].

3.1 CT slikanje

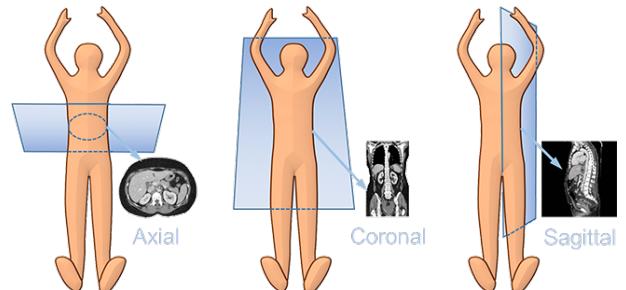
Tomografija je skupno ime za slikovne metode, pri katerih prikažemo le določen prerez človeškega telesa; *tomo* (grška beseda za rezino) in *graphos* (grška beseda za sliko).

Med tomografske metode prištevamo klasično oz. geometrijsko tomografijo, tomosintezo in računalniško tomografijo (ang. Computed Tomography - CT) (Slika 1a).

Računalniška tomografija (CT) je posebna vrsta preiskave z rentgensko svetlobo, pri kateri se indirektno meri oslabitev oziroma atenuacija rentgenske svetlobe na različnih področjih okoli preiskovanca. Večina CT rezov je orientiranih vertikalno na pacientovo os. Običajno jih imenujemo aksialni ali transverzalni prerezi. Za vsako rezino rentgenska cev obkroži pacienta in s tem pridobi podatke o rezini z vnaprej določeno debelino. Večina CT naprav uporablja način neprekinjene rotacije rentgenske cevi okoli pacienta, katere snop svetlobe ima obliko pahljače. Tako se rentgenska cev in sprejemnik sočasno vrtita okoli polja slikanja, medtem ko rentgensko svetlobo zazna sprejemnik. Torej rentgenska svetloba, ki je prišla skozi pacienta, doseže sprejemnik na nasprotni strani cevi [3].



(a) CT naprava Siemens.



(b) Aksialna, koronarna in sagitalna ravnine.

Slika 1: Prikaz CT naprave (a) in treh standardnih ravnin pri pregledovanju slik (b). Povzeto iz [6, 7].

3.2 Proces pridobivanja slike

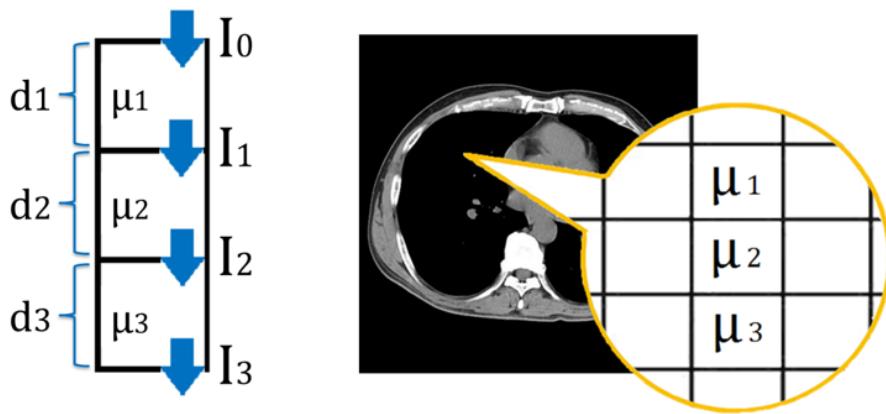
Predstavljammo si, da imamo zaprto škatlo. Obsevamo jo iz večih strani in izmerimo, kaj pride skoznjo. Slikano področje razdelimo na kocke z enako prostornino, ki jih imenujemo vokslji (osnovni prostorninski element). Cilj je ugotoviti atenuacijske koeficiente po vseh vokslih. Ko sevanje prehaja skozi snov prihaja do atenuacije. Po prehodu snovi debeline $h = d_1 + d_2 + d_3$ (Slika 2), se začetna jakost sevanja I_0 oslabi na $I = I_0 e^{-uh}$, kar izmerimo z detektorjem na drugi strani. Če stolpec višine h razdelimo na enake dele ($d_1 = d_2 = d_3 = d$), lahko zapišemo $I = I_0 e^{-(u_1+u_2+u_3)d}$. Za rešitev danega preprostega sistema potrebujemo vsaj 3 enačbe [4].

Ideja je torej v tem, da iz dovolj velikega števila projekcij dobimo dovolj enačb (Slika 3), rešitev katerih so vrednosti atenuacijskih koeficientov po vseh vokslih.

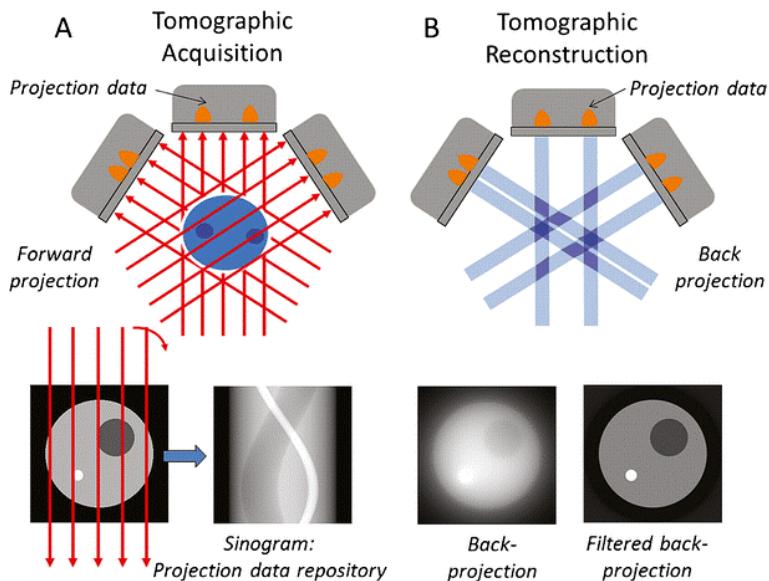
3.3 CT števila

Vsakemu prostorninskemu elementu priredimo vrednost CT števila, ki ustrezai linearnemu oslabitvenemu koeficientu posameznega prostorninskega elementa. Za predstavitev CT števil se v medicini uporabljajo Hounsfieldove enote, in sicer

$$HU = 1000 \cdot \frac{\mu - \mu_{voda}}{\mu_{voda} - \mu_{zrak}}, \quad (1)$$



Slika 2: Atenuacijski koeficienti pri prehajanju rezin. Povzeto iz [8].

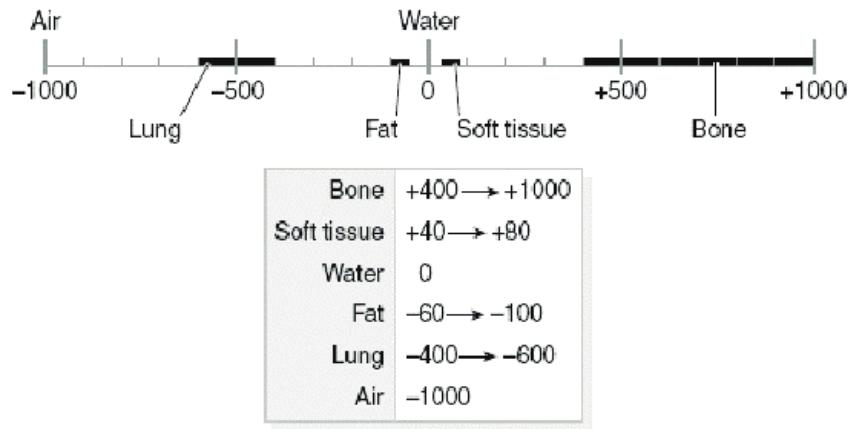


Slika 3: Predstavitev ideje poteka računalniške tomografije. Povzeto iz [8].

pri čemer je μ atenuacijski koeficient za izbrano tkivo, μ_{voda} in μ_{zrak} pa zaporedoma atenuacijska koeficiente vode in zraka. V medicinsko obarvani literaturi se velikokrat atenuacijskega koeficiente za zrak ne piše (vrednost skoraj nič), tako da je referenčna vrednost HU enot kar atenuacija vode. Tkiva, katerih atenuacijski koeficient je večji od atenuacijskega koeficiente vode imajo pozitivna CT števila, tkiva z manjšim pa negativna [5]. Radiološke preiskave z računalniško tomografijo navadno potekajo pri visokih napetostih na rentgenski cevi (120 kV). Pri teh energijah fotonov v mehkih tkivih nad fotoefektom prevlada Comptonski pojav, kjer je atenuacijski koeficient določen predvsem z gostoto tkiva. Atenuacija je v tem primeru torej odvisna pretežno od gostote snovi, zato CT slika prikazuje gostoto tkiv (Slika 4).

3.4 Predstavitev zbranih podatkov

Zvezo med CT števili in svetlostjo površinskih elementov na ekranu določa izbrano okno (ang. windowing), ki ga izbere izvajalec posega. Ta predstavlja interval CT števil, ki bodo zajele celotno skalo črnitve. S spremenjanjem najvišjih in najnižjih vrednosti CT števil okna kontroliramo raven kontrasta. Majhno okno bo predstavljal velik kontrast, saj bodo majhne spremembe v CT številih predstavljene z večjimi spremembami črnitev. Veliko okno bo pomenilo nizek kontrast, hkrati pa bo omogočalo vidnost tkiv z velikimi razlikami v CT številih. Tkiva, ki imajo CT števila nižja od spodnje meje bodo



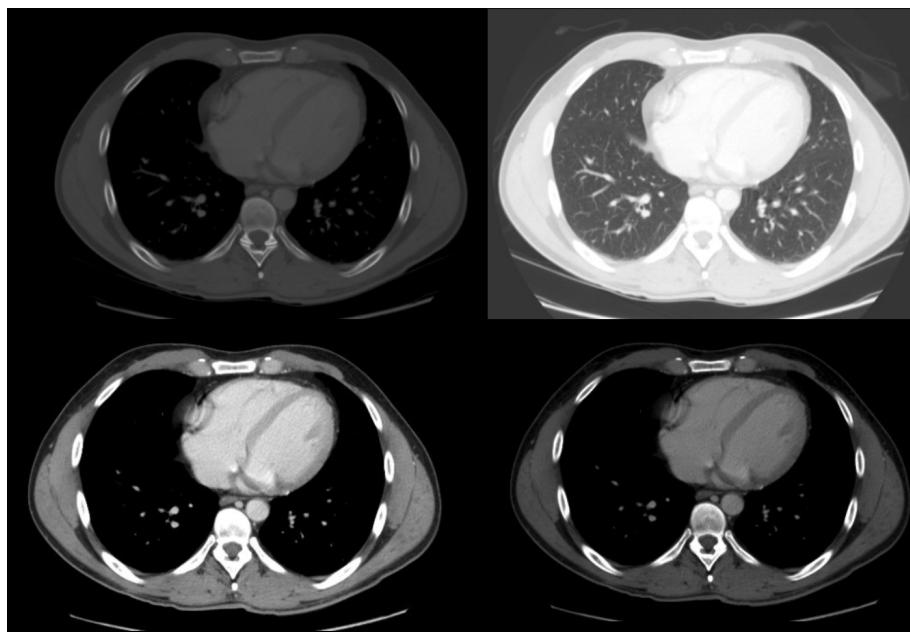
Slika 4: CT števila za različna tkiva. Povzeto iz [7].

na sliki črna, tista z višjimi vrednostmi od zgornje meje pa bela. Tkiva s CT števili med zgornjo in spodnjo mejo bodo imela različne odtenke sive [5].

Za analizo različnih telesnih struktur se uporablajo različna okna - W (ang. window) in nivoji - L (ang. level) sivine. Primer:

- Možgani: $(W, L) = (80, 40)$
- Pljuča: $(W, L) = (1500, -600)$ (Slika 8 desno zgoraj.)
- Kosti: $(W, L) = (1800, 400)$
- Jetra: $(W, L) = (150, 30)$

Različni nivoji sivine so tako omejeni na interval $(L - W/2, L + W/2)$.



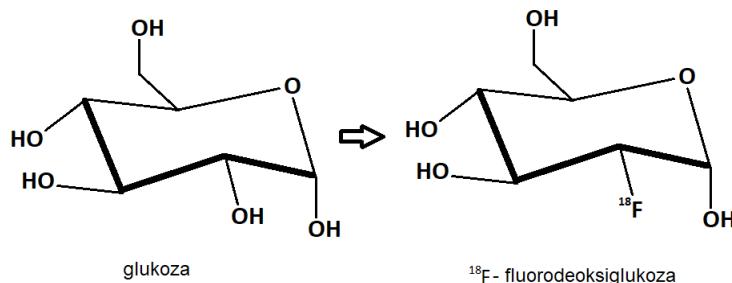
Slika 5: Različna okna in nivoji sivine za aksialni prerez pljuč. Povzeto iz [9].

3.5 FDG-PET Slikanje

Slikanje z FDG-PET je funkcionalno slikanje, kjer z radioaktivnim označevalcem spremljamo porazdelitev presnove glukoze v telesu. Bolniku vbrizgamo v žilo označevalcev FDG, ki je analog glukoze in se porazdeli po telesu sorazmerno z njeno porabo. ^{18}F je radionuklid, ki predstavlja radioaktivni del FDG, ki ob svojem razpadu izseva pozitrone, ti pa se v bližnji okolici anihilirajo z elektroni. Pri anihilaciji nastane par anihilacijskih fotonov, ki odletita v nasprotnih smereh, pod kotom 180° in ju zaznamo s pomočjo detektorja PET. Iz podatkov o mestu detekcije obeh fotonov, ki ju zaznamo ob približno istem času, lahko omejimo lego razpadlega jedra na črto odziva, ki povezuje legi interakcij. Na podlagi izmerjenih razlik časov pa tudi to, kje vzdolž črte je anihilacija potekla. Iz zajema podatkov večjega števila dogodkov lahko rekonstruiramo gostotno porazdelitev označenih molekul FDG v tkivu [2].

3.5.1 Izvor signala

Kot izvor signala za zajem slike v detektorju PET uporabimo radiofarmak ^{18}F -FDG, ki je analog glukoze. Sestavljen je iz farmaka - molekule glukoze in pa radionuklida ^{18}F , ki razpada z β^+ razpadom. Molekula je prikazana na sliki 6. Farmak določa fiziološko pot molekule v telesu, radionuklid pa služi



Slika 6: FDG molekula, ki nastane z dodatkom radionuklidnega označevalca ^{18}F na molekulo glukoze.

kot izvor signala, ko razpada v stabilne elemente.

Glukoza se v možganih porablja na območjih, kjer poteka presnovna aktivnost. Ker molekula FDG sledi gibanju neoznačene glukoze, bo tudi njena koncentracija večja na presnovno aktivnejših področjih možganov in manjša na presnovno manj aktivnih področjih.

^{18}F razpada z β^+ razpadom z razpolovnim časom 109,7 minut. Pri razpadu nastaneta pozitron, neutrino in stabilen element ^{18}O .

$$^{18}\text{F}^- \rightarrow ^{18}\text{O} + e^+ + \nu_e \quad (2)$$

Nastali kisik imenujemo tudi težki kisik, ki je kemijsko enakovreden izotopu ^{16}O in omogoča, da molekula sodeluje pri procesih na isti način kot običajna glukoza, ter razpade v končne produkte, ki niso radioaktivni. ^{18}F , ki ni razpadel, se izloči z urinom in nima škodljivih posledic na zdravje. Nastali neutrino v telesu ne povzroči nobene škode in ga tudi ne detektiramo.

Nastali pozitron, ki ima maksimalno energijo 635 keV, se v bližnjem tkivu anihilira z elektronom. Pri tem nastaneta dva fotona z energijama 511 keV, ki zaradi zakona o ohranitvi gibalne količine odletita v nasprotnih smereh, pod kotom 180° .

$$e^+ + e^- \rightarrow 2\gamma \quad (3)$$

Nastala žarka γ detektiramo z detektorjem PET.

Obe približno istočasni mesti dogodka, kjer žarka γ trčita v detektor, povežemo z navidezno črto, ki ji

pravimo črta odziva (ang. *line of response*, LOR) in s tem lego razpadlega jedra omejimo na to črto. Na podlagi izmerjenih razlik časov med zaznanimi dogodki na detektorju določimo kje na LOR se je zgodila anihilacija [2].

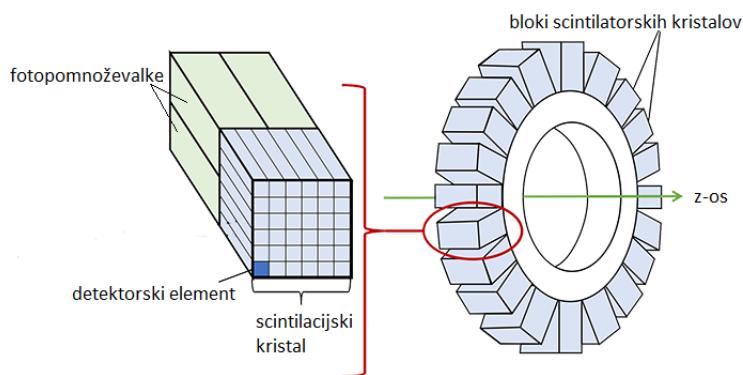
3.5.2 Detektor PET

Detektor PET je prikazan na sliki 7. Sestavljen je iz manjših detektorskih elementov, ki so razporejeni v obroče. Več rezin obročev tvori valj s premerom 50 do 80 cm.

Detektorski elementi so segmentirani detektorji s scintilacijskimi kristali velikosti nekaj milimetrov ter debeline med 20 in 30 mm. Najpogostejsa materiala za detektorje PET sta $L(Y)SO(Lu_{2-x}Y_xSiO_5)$ in BGO ($Bi_4Ge_3O_{12}$).

Energijsko fotonov, ki se absorbira v scintilacijskih celicah detektorji pretvorijo v scintigrafsko svetljivo, katero zaznajo fotopomnoževalke in jo pretvorijo v električni tok.

S pomočjo električnega toka so na koincidenčni enoti prepoznani pari zaznanih fotonov, ki ustrezajo istemu razpadu radionuklida [2].



Slika 7: Sestava detektorja PET. Vsak modul v obroču sestavlja scintilatorski kristal, ki je razdeljen na več detektorskih elementov. Na vsak detektor so dodane tudi fotopomnoževalke, ki zbirajo signal.

4 Navodilo

Na razpolago imate 527 ^{18}F -FDG-PET/CT slik pacientov, pri čemer je 117 pacientom bil diagnostiран maligni limfom, preostalih 410 pacientov pa je zdravih kontrol. Za vsakega pacienta imate na voljo sledeče slike (vse so shranjene z .gz kompresijo):

- PET slika, shranjena v PET.nii
- CT slika, shranjena v CT.nii in resamplirana na resolucijo slike PET
- Segmentacijska maska lezij, shranjena v MASK.nii in resamplirana na resolucijo slike PET

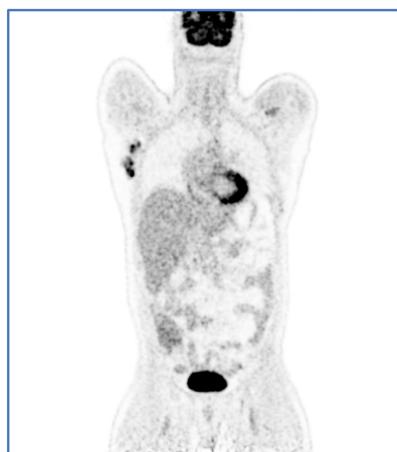
Za paciente z limfomom imate na razpolago tudi segmentacije lezij, medtem ko zdravi pacienti lezij nimajo.

- **Rakavi pacienti:** Diagnosticirani z limfomom, na slikah MASK.nii je prisotna vsaj ena lezija.
- **Zdravi pacienti:** Zdravi, brez lezij (MASK.nii je prazen)

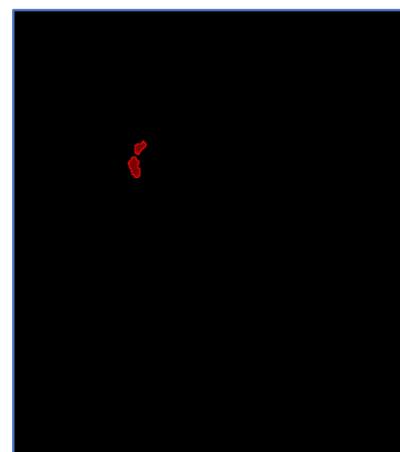
Vaša naloga je, da s pomočjo označenih slik ustvarite model, ki bo čim bolje napovedal, ali gre za pacienta z limfomom ali pa pacienta, ki je zdrav. Z drugimi besedami, ukvarjali se boste z binarno klasifikacijo med razredoma zdravih in rakavih bolnikov.



CT slika



PET slika



Segmentacijska maska

Slika 8: Slike, ki so na voljo za vsakega pacienta. Zdravi pacienti imajo prazno segmentacijsko masko.

Vaš model mora biti povsem avtomatiziran, kar pomeni, da na vhodu prejme eno ali več slik (vaša odločitev) od izbranega pacienta, na izhodu pa poda verjetnost za pripadnost določenemu razredu (interval [0,1]). Pri tem npr. verjetnost 0.005 predstavlja, da je pacient z veliko gotovostjo zdrav, verjetnost 0.995 pa, da obstaja zelo velika verjetnost, da gre za pacienta z limfomom.

V sklopu tekmovanja ne postavljamo omejitev glede uporabljenega programskega jezika, prosto dostopnih kod, javno dostopnih baz ipd. Edina zahteva je v avtomatiziranem delovanju modela (ročno ocenjevanje slik za namene oddaje ni dovoljeno).

Povezava do podatkov: <https://labkey-public.fmf.uni-lj.si/labkey/RIS/project-begin.view?>

5 Ocenjevanje in oddaja

Vaši modeli bodo ocenjeni na testni množici, ki bo objavljena **29.3.2024 ob 15:00**. Za vsakega izmed pacientov tako podajte verjetnost iz zvezne porazdelitve za pripadnost določenemu razredu. Za razvrstitev ekip se bo uporabila metrika AUC. Primer oddaje v tekstovni datoteki (.txt, .csv, ...), kjer so imena in napovedi ločene z vejico (vrstni red pacientov ni pomemben):

patient_495, 0.945

patient_12, 0.004

patient_245, 0.543

Pomembno: za vsakega pacienta boste imeli na voljo 2 slike (CT in ^{18}F -FDG-PET), vendar nas ne zanima, ali obe slike zares uporabite. Vaša napoved lahko sloni zgolj na eni sliki. Zanima nas le napoved za pacienta. V testni množici segmentacijskih mask seveda ne boste imeli na voljo, te vam služijo zgolj pri učenju vaših modelov.

Svoje rezultate oddajte v oblak ustvarjen za vašo ekipo, pri čemer **vaša tekstovna datoteka mora obvezno vsebovati ime vaše ekipe** (primer: napovedi-ImeEkipe.txt oz. napovedi-ImeEkipe.csv)!

V oblak še oddajte vso pripadajočo kodo, s katero lahko reproduciramo vaše napovedi.

Literatura

- [1] Jezeršek Novaković, Barbara. Maligni limfomi: knjižica za bolnike in svojce. Onkološki inštitut, 2013.
- [2] Rebec, Eva. Identifikacija značilnih presnovnih možganskih vzorcev pri multipli sistemski atrofiji in progresivni supranuklearni paralizi s PET. Diss. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za matematiko in fiziko, 2019.
- [3] Harrison H. Barrett, William Swindell, Radiological imaging: the theory of image formation, detection and processing, Academic Press; (September 1996), 708pp. ISBN: 0120796031
- [4] William R. Hendee, E. Russell Ritenour, Medical Imaging Physics, John Wiley and Sons, 4th edition, (Junij 2002) 536pp, ISBN: 0471382264
- [5] Jerrold T. Bushberg, J. Anthony Seibert, Edvin M. Leidholdt, John M. Boone, The essential physics of medical imaging, Lippincott Williams and Wilkins Publishers; 2nd edition (December, 2001), 933pp. ISBN: 0683301187
- [6] Prikaz CT naprave. www.siemens.com (22.11.2020).
- [7] Prikaz CT ravnin. <https://www.radiologycafe.com/> (22.11.2020).
- [8] Rekonstrukcija CT slike. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00247-014-3102-1> (22.11.2020).
- [9] Prikaz CT značilk. www.sl.wikipedia.org/wiki/Tkivo (22.11.2020).