

Dynamisk kontrastforsterket MRI av pasienter med livmorhalskreft. Korrelasjonsanalyse av bildeparametre mot langtidsoverlevelse etter stråleterapi.

Erlend Kristoffer Frivold Andersen

Masteroppgave

2. juni 2009



Gruppen for biofysikk og medisinsk fysikk
Fysisk institutt
Universitetet i Oslo

Forord

Denne Masteroppgaven er utført ved gruppen for Biofysikk og medisinsk fysikk, Fysisk institutt, Universitetet i Oslo og ved fagområde Medisinsk fysikk ved Radiumhospitalet.

Jeg vil takke min veileder Eirik Malinen for superb veiledning gjennom året. Fra hans side har det aldri manglet gode idéer eller nyttige tips. Takk også til Heidi Lyng ved Radiumhospitalet, som har skaffet det unike datagrunnlaget som oppgaven bygger på, og for nyttige statistikk-tips.

En stor takk til radiologene Kjerst Vassmo Lund og Hans Henrik Lien som har brukt mange timer til å tegne tumorkonturene i alle pasientene.

Jeg vil også takke familie og venner og spesielt Veronica for masse støtte under arbeidet med oppgaven, ikke minst i slutfasen.

Det Norske Radiumhospitalet, Oslo, Juni 2009

Erlend Kristoffer Frivold Andersen

Sammendrag

Stråleterapi er en vanlig behandlingsmetode av pasienter med kreft. Behandlingen utføres ved å bestråle områder i pasienten hvor det er kreftsykdom, og på den måten drepe kreftcellene. For at behandlingen skal være vellykket må alle kreftcellene i pasienten fjernes.

En vellykket behandling er avhengig av flere faktorer. Blandt annet hvilken krefttype pasienten har, hvilket stadie sykdommen er i, og størrelsen på svulsten. Men det har også vist seg at sjansen for en vellykket behandling også er avhengig av det biologiske miljøet i kreftsvulsten. Årsaken til dette er blandt annet kreftcellenes tilgang til oksygen. Mangel på oksygen fører til at kreftcellene blir mindre strålefølsom. I tillegg kan oksygenmangelen føre til at kreften blir mer aggressiv og sprer seg lettere til andre organer.

Dynamisk kontrastforsterket MRI er en avbildningsmetode hvor kontrastmiddel injiseres i pasienten under avbildningen. Kontrastmiddelet transporteres til svulsten via karnettverket og vil endre bildekontrasten. MR-avbildningen består av flere bilder som blir tatt over et tidsintervall slik at konsentrasjonen av kontrastmiddel kan følges over tid. Dermed kan karnettverket i svulsten karakteriseres av den relative signalendringen i bildet under MR-opptaket.

I denne oppgaven er det analysert dynamisk kontrastforsterkede MR-bilder av 88 pasienter med livmorhalskreft. Alle pasientene har fått behandling med stråleterapi og avbildningen er utført før behandlingen startet. MR-avbildningen gjør det mulig å observere konsentrasjonsforløpet av kontrastmiddelet i pasientenes tumor over tid. Egenskaper som blodgjennomstrømning, blodkarenes lekkhet er estimert i hver del av tumor ved bruk av matematisk modellering av konsentrasjonsendringen. I tillegg er kontrastmiddelopptaket beskevet mer indirekte ved å benytte deskriptive parametre.

Til modelleringen av karnettverkets egenskaper er det benyttet en modell som beskriver den totale mengden av kontrastmiddel i voxelen (A), overføringsraten av kontrastmiddel over blodkarveggene (k_{ep}) og utvaskingsraten av kontrastmiddel fra voxelen (k_{el}). I tillegg er kontrastmiddeloppladningen beskrevet med en annen modell som benytter kontrastmiddelopptaket i muskel som referansevev.

I den deskriptive beskrivelsen er det benyttet den relative signaløkningen (RSI) direkte i analysen. I tillegg er det benyttet arealet under signalkurven (AUC), arealet mellom RSI og den relative signaløkningen i muskel (ABC) og ABC normalisert til kontrastmiddelopptaket i muskel (nABC).

Til å analysere kontrastmiddelopptaket i svulsten mot overlevelse etter stråleterapi er det anvendt overlevelsesstatistikk. Det er i tillegg utviklet en metode for å anvende fordelingen av parameterverdiene i hver kreftsvulst i

statistikken. Bildeparametrene er evaluert mot både sykdomsfri overlevelse og lokalt tilbakefall av kreft i bekkenet. Sistnevnte inkluderer ikke tilbakefall av kreft i pasienten som skyldes metastasering (spredning).

Det er funnet at pasienter med høye verdier av amplituden har statistisk signifikant større sannsynlighet for sykdomsfri overlevelse etter behandling . Dersom korrelasjonen mellom amplituden og risikoen for tilbakefall korrigeres for både tumorvolum og FIGO-stadie er ikke sammenhengen statistisk signifikant. Men, det er indikasjoner på at det er en relasjon mellom lav amplitudeverdi og risiko for tilbakefall. Parametrene k_{el} og ABC korrelerte signifikant med behandlingsutfallet, tilsvarende som for amplituden svarte høye parameterverdier til økt sannsynlighet for kurasjon for begge parametrene. Ingen av disse parametrene viste en statistisk signifikant sammenheng med overlevelse dersom relasjonen mellom risiko og parameterverdiene ble korrigert for tumorvolumet.

I tillegg til å korrelere med sykdomsfri overlevelse uten korreksjon av tumorvolum, korrelerte k_{el} med lokal kurasjon. Pasienter med høye verdier av k_{el} viste en lavere risiko for lokalt tilbakefall av sykdommen. Det var ingen sammenheng mellom tumorvolum og sannsynligheten for lokal tumorkontroll i analysen. Men, risikoen for lokalt tilbakefall er svært korrelert med stadie. Dersom sammenhengen mellom risiko og parameterverdien av k_{el} korrigeres for stadieinndelingen er det ingen signifikant relasjon mellom risiko og parameterverdi. Men, den statistiske analysen indikerer en sammenheng mellom utvaskingsraten og risiko for lokalt tilbakefall. Videre er nABC den eneste parameteren som signifikant korrelerte med lokal tumorkontroll. Selv etter korreksjon for FIGO-stadie er sammenhengen statistisk signifikant. Analysen viste i tillegg at det er en direkte lineær sammenheng mellom nABC verdi og sannsynlighet for lokal kurasjon av sykdommen.

Resultatene viser at DCE-MRI-avbildning ikke gir diagnostisk informasjon om sannsynligheten for sykdomsfri overlevelse etter behandling. Men DCE-MRI kan være nyttig til å identifisere pasienter med høy risiko for lokalt tilbakefall av kreft.

Innhold

1	Introduksjon	8
2	Bakgrunn	12
2.1	Strålebiologi	12
2.2	Angiogenese og karnettverket i tumor	14
2.3	Livmorhalskreft	16
2.4	Stråleterapi av livmorhalskreft	18
2.5	Magnetisk resonansavbildning og kontrastmidler	19
2.5.1	Grunnleggende MRI	19
2.5.2	Relaksasjon og signalutlesning	20
2.5.3	Gadoliniumbasert kontrastmiddel og T1 relaksasjon	21
2.5.4	Bildekontrast og kontrastmiddelkonsentrasjon	22
2.6	Dynamisk kontrastforsterket T1 vektet MRI	23
2.6.1	Kontrastmiddelkonsentrasjon og signalintensitet i bildet	23
2.6.2	Fordeling av kontrastmiddel i tumor	24
2.7	Deskriptiv beskrivelse av kontrastopptak	25
3	Farmakokinetisk teori	26
3.1	Overføringskonstanter mellom blodplasma og EES	26
3.2	Generalisert farmakokinetisk to-roms modell	27
3.3	Brixmodellen	28
3.4	RR modellen	31
4	Materialer og metoder	33
4.1	Pasient og billedgrunnlag	33
4.2	Definisjon av tumorvolum	34
4.3	Beregning av deskriptive parametre	36
4.4	Farmakokinetiske kurvetilpasninger	38
4.5	Statistiske metoder	39
4.5.1	Estimering av risiko med Kaplan-Meier estimatoren	39
4.5.2	log-rank-test mellom to pasientgrupper	40
4.5.3	Cox-regresjon	41
4.5.4	Histogrammer og notasjon	43
4.5.5	Statistisk test av persentilverdier mot behandlingsutfall	45
5	Resultater	47
5.1	Definisjon av tumor og kalkulering av tumorvolum	47
5.2	Kalkulering av relativ signaløkning	48
5.3	Beregning av deskriptive parametre	52

5.3.1	Deskriptive parameterfordelinger over en tumor	52
5.3.2	Deskriptive parameterfordelinger over pasientpopulasjonen	55
5.4	Brixmodellen	57
5.4.1	Parameterestimer i en tumor	58
5.4.2	Parameterestimer over pasientpopulasjonen	64
5.5	RRmodellen	67
5.5.1	Parameterestimer for en tumor	68
5.5.2	Parameterestimer i RRmodellen over pasientpopulasjonen	68
5.6	Korrelasjoner mellom parametre i de farmakokinetiske modellene	73
6	Statistisk analyse av DCE-MRI parametre mot behandlingsutfall	77
6.1	Ekskluderte pasienter fra analysen	77
6.2	Analyse av tumorvolum og FIGO-stadie mot behandlingsutfall	78
6.3	Farmakokinetiske parametre	81
6.3.1	A-parameteren i Brixmodellen	81
6.3.2	Ratekonstanten mellom EES og blodplasma i Brixmodellen	84
6.3.3	Utvaskingsraten av kontrastmiddel i Brixmodellen	86
6.3.4	Parametrene fra RRmodellen	89
6.4	Deskriptive parametre	89
6.5	Cox-regresjon med flere variable	95
7	Diskusjon	98
7.1	Bildematerialet	98
7.1.1	Begrensninger i opptakssekvensen	98
7.1.2	Biologiske bergensninger	101
7.2	Statistiske metoder	102
7.3	Deskriptiv beskrivelse av signaløkningen	104
7.3.1	Sykdomsfri overlevelse som endepunkt	105
7.3.2	Lokalt tilbakefall som endepunkt	106
7.4	Farmakokinetiske modeller	107
7.4.1	Brixmodellen	108
7.4.2	Parameterestimer fra Brixmodellen mot sykdomsfri overlevelse	109
7.4.3	Utvaskingsraten mot behandlingsutfall med lokalt tilbakefall som endepunkt.	111
7.4.4	RRmodellen	111

7.5	Klinisk betydning av DCE-MRI av livmorhalskreft før stråleterapi	112
7.5.1	DCE-MRI og sykdomsfri overlevelse	112
7.5.2	DCE-MRI og lokal kontroll	114
7.6	Betydning av DCE-MRI avbildning av livmorhalskreft	116
7.7	Forslag til videre arbeid	117
A	Program prosedyrer	126
A.1	Innlesning av DCE-MRI bilder og definisjon av tumor	126
A.1.1	Funksjon for å lese inn og sortere DCE-MRI bilder	126
A.1.2	Funksjon for importering av RT-struktur	127
A.1.3	Prosedyre for beregning av RSI og lagring av tumorin- formasjon	128
A.1.4	Prosedyre for avmerking av muskel	129
A.2	Kalkulering av deskriptive parametre	130
A.2.1	Prosedyre for beregning offset-tiden ved hjelp av tilpasning til Brixmodellen	130
A.2.2	Prosedyre for beregning av deskriptive parametre	131
A.3	Tilpasning av farmakokinetiske modeller til RSI	133
A.3.1	Funksjon til å midle RSI over fire nabovoxler	133
A.3.2	Funksjon til indeksere det reduserte midlede bildet	133
A.3.3	Prosedyre til å tilpasse Brixmodellen til RSI	134
A.3.4	Prosedyre til å tilpasse RRmodellen til RSI	135
A.4	Statistiske prosedyrer og funksjoner	138
A.4.1	Prosedyre for å beregne KM-estimatoren	138
A.4.2	Funksjon for å beregne NA-estimatoren	138
A.4.3	Funksjon for å utføre en log-rank test og beregne relativ risiko	139
A.4.4	Funksjon til å finne persentiler over en fordeling	139
A.4.5	Prosedyre for å finne p-verdier for hver persentil av parameterfordelingene fra de farmakokinetiske modellene	140
A.4.6	Prosedyre for å utføre log-rank test for hver persentil av parameterfordelingen av de deskriptive parametrene	142
A.4.7	Funksjon for å danne prekontrastbildet overlatt med RSI	145
B	Statistiske plott	147
B.1	Statistiske plott	147

1 Introduksjon

Kreft er en av de vanligste dødsårsakene i verden. Dødeligheten er spesielt høy i lav og middelinntekstland hvor over 70% av alle dødsfall er forbundet med kreft, [15]. I Norge er kreft den vanligste dødsårsaken etter hjerte og karsykdommer og omlag en tredjedel av befolkningen vil få en kreftdiagnose før fylte 75 år [1]. Kreft er ikke en spesifikk sykdom i seg selv men en samlebetegnelse for en rekke sykdommer som karakteriseres av ukontrollert celledeling i kroppen. Det er stor variasjon i behandlingsutfallet mellom ulike krefttyper, men for de mest vanlige typene kureres over halvparten av pasientene i Norge.

Selv om prognosen mellom de ulike kreftformene varierer øker sjansen generelt for helbredelse hvis sykdommen oppdages i et tidlig stadie. Dette har ført til blandt annet nasjonal screening av brystkreft og livmorhalskreft av alle kvinner over 40 år. I behandlingen benyttes vanligvis kirurgisk fjerning av kreftsvulsten, stråleterapi eller kjemisk behandling (kjemoterapi), men behandlingsformen er svært avhengig av krefttypen og utviklingsstadiet. Dette gjør behandlingsmetoden for hver pasient svært individualisert og stiller store krav til diagnostiseringen. Medisinske avildningsmetoder til bruk i diagnostikken er svært avgjørende for å oppdage sykdom og er essensielle verktøy til rettledning av kreftbehandlingen.

Omlag halvparten av alle kreftpasienter vil ha nytte av stråleterapi som kurativ eller pallativ¹ behandling. Ved stråleterapi vil pasientens kreftsvulst (tumor) bli bestrålt med ioniserende stråling som dreper, eller inaktiverer, kreftcellene. Bestrålingen kan utføres fra en ekstern strålekilde med høyenergetisk røntgenstråling, elektroner eller ioner. I tillegg kan bestrålingen utføres med brachyterapi hvor radioaktive kilder føres inn i kroppens hulrom eller settes inn med nåler.

Erfaring fra stråleterapi har vist at strålefølsomheten til kreftsvulster varierer. En av årsakene til dette er trolig kreftcellenes manglende tilgang til oksygen, [18]. Lav oksygentilgang vil redusere virkningen av stråling på cellen, slik at kreftceller i oksygenfattige omgivelser er mer stråleresistente. I tillegg kan oksygenmangel føre til en seleksjon av aggressive kreftceller som er bedre tilpasset oksygenfattige omgivelser, [27]. Celler i oksygenfattige omgivelser refereres til som hypoksiske, og de fleste kreftsvulster har en andel av hypoksiske celler. Det finnes i dag ingen ikke-invasive metoder til å anslå andelen av hypoksi i en kreftsvulst. Hypoksi inngår derfor ikke i bestemmelse av behandlingsform selv om det kan ha betydning for behandlingsutfallet.

I normalt vev transporteres oksygen til cellene via blodkarnettverket. I

¹Behandling som gis for smertelindrende formål.

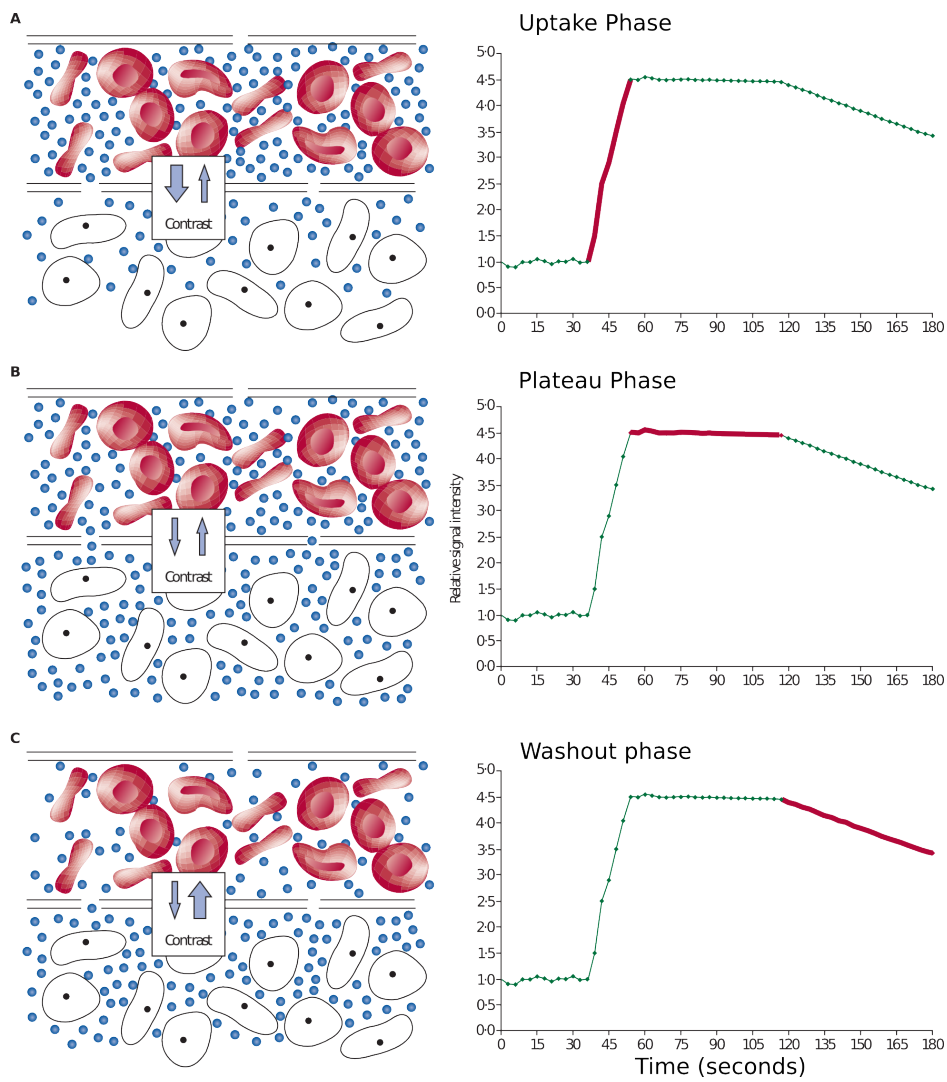
en kreftsvulst er det også et karnettverk men nettverket er svært dårlig organisert. Spesielt er blodkarene svært lekk og har ujevn blodgjennomstrøming. Dette gjør at tilgangen på oksygen i kreftsvulsten varierer, og kan gi opphav til hypoksiske områder i svulsten.

Dynamisk kontrastforsterket MRI (DCE-MRI) er en avbildningsmetode hvor et kontrastmiddel injiseres i pasienten under avbildningen. Tilstedeværelse av kontrastmiddel vil øke bildekontrasten slik at områder med kontrastmiddel vil skille seg ut. Ved å injisere kontrastmiddelet i blodbanen vil karnettverket frakte kontrastmiddelet igjennom svulstens kappilærnettverk. Bildekontrasten i tumor vil da reflektere kontrastmiddelkonsentrasjonen i det aktuelle området. Dersom molekylene er små nok til å diffundere igjennom karveggene vil kontrastmiddelet lekke ut i rommet mellom cellene. Ettersom kontrastmiddelet passerer igjennom karnettverket vil det gradvis vaskes ut av kroppen via nyrene. Kontrastmiddelet som befinner seg utenfor karnettverket vil deretter skylles tilbake når konsentrasjonen i karnettverket blir mindre.

DCE-MRI utføres ved å registrere flere MR-bilder over et tidsintervall, samtidig som kontrastmiddelet injiseres. Hvert bilde vil være et øyeblikksbilde av kontrastmiddelmengden i kroppen. Ved å registrere flere MR-bilder etter injeksjonen kan kontrastmiddelkonsentrasjonen følges i vevet over tid. Figur 1 illustrerer endringen i bildekontrasten over tid som følge av kontrastmiddelinjeksjonen. Konsentrasjonsforløpet kan deles inn i tre faser: Opptaksfasen hvor kontrastmiddelet diffunderer fra karnettverket og inn mellom cellene. Platå eller likevektsfasen hvor konsentrasjonen av kontrastmiddel er lik innenfor og utenfor karnettverket. Og, utvaskingsfasen hvor kontrastmiddelet diffunderer inn til karnettverket og skylles ut via nyrene.

Siden kontrastmiddelet transporteres via karnettverket vil endringen i bildekontrast over tid reflektere egenskapene til blodkarene. Ved å analysere DCE-MRI-bildene kan blodgjennomstrømningen og lekkheten til blodkarene estimeres i hver del av tumor. Blodgjennomstrømning og lekkhet vil indirekte karakterisere oksygenkonsentrasjonen i tumor. Siden oksygenkonsentrasjonen i tumor kan ha betydning for pasientens behandlingsutfall er det plausibelt av DCE-MRI kan benyttes som en avbildningsmetode av hypoksi.

I denne oppgaven foreligger DCE-MRI-bilder av 88 pasienter med livmorkreft. Alle pasientene er blitt behandlet med stråleterapi og avbildningen er utført før behandling. Etter behandling er pasientene fulgt opp med regelmessige undersøkelser etter tilbakefall av sykdommen. Det skilles mellom lokalt tilbakefall og tilbakefall i form av spredning til andre organer. DCE-MRI-bildene av hver pasient skal analyseres med matematisk modellering og deskriptiv beskrivelse av kontrastmiddelopptaket. Ved matematisk modellering skal egenskaper som karnettverkets lekkhet og blodgjennomstrømning estimeres i hver del av pasientens tumor. I den deskriptive beskrivelsen av



Figur 1: Illustrasjon av kontrastmiddelforløpet i tumor. Kurvene til høyre viser den relative økningen av bildekontrasten over tid som følge av kontrastmiddelkonsentrasjonen. Ved hvert datapunkt er det tatt et MR-bilde. Figuren er hentet fra *M. A. Zahra et al.* [50]

kontrastmiddelopptaket benyttes kontrastoppladningen direkte i analysen, uten noen form for pre-prosessering av bildeinformasjonen. Bildeparametrene skal evalueres mot pasientenes behandlingsutfall ved å benytte risikoanalyse for tilbakefall av kreft i pasientene. I analysen skal parametrene evalueres mot både lokalt tilbakefall og tilbakefall i form av spredning. En eventuell sammenheng mellom en bildeparameter og risiko for tilbakefall vil indikere at DCE-MRI kan benyttes som en diagnostisk avbildningsmetode.

2 Bakgrunn

2.1 Strålebiologi

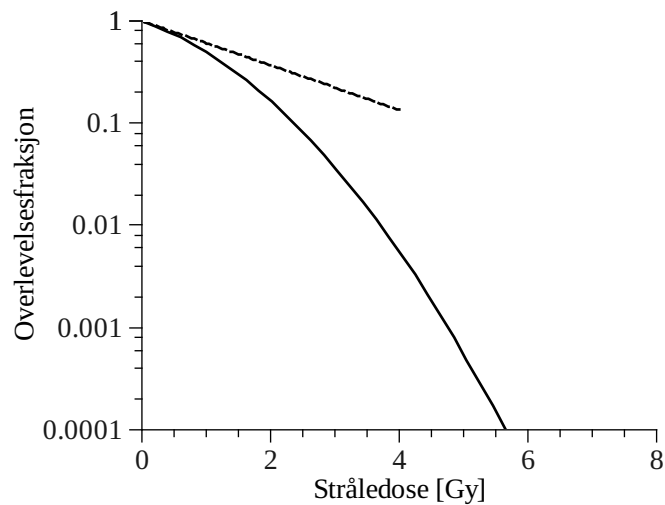
Den første til å bruke røntgenstråling i terapeutisk sammenheng var kirurgen Leopold Freund, som i 1896 fjernet en hårete føflekk ved bestråling, [18]. I dag blir slik ioniserende stråling hovedsakelig benyttet i medisinsk avbildning og i kreftbehandling². Ioniserende stråling er stråling med stor nok energi til å ionisere atomer og bryte kjemiske bånd i molekyler. Den biologiske effekten av ioniserende stråling på celler skyldes primært skader på arvematerialet DNA. Selve DNA-molekylet er en dobbel helix bestående av to kjeder med sukkerfosfatgrupper bundet sammen med basepar. Skadene kan forårsakes av absorpsjon av strålingen som ioniserer eller eksiterer atomer i DNA-molekylet. Alternativt kan bestråling av omliggende molekyler føre til dannelse av radikaler som videre reagerer med DNA-molekylet. Skader i DNA-molekylet kan føre til endringer i molekylstrukturen og gi opphav til trådbrudd i sukkerfosfatkjedene. DNA-trådbrudd er kritiske for cellen og kan føre til død eller mutasjoner om ikke bruddene repareres fullstendig. Reperasjonsprosessen er svært avhengig av om det er oppstått et enkelttrådbrudd eller brudd i begge sukkerfosfatkjedene samtidig. Strukturen til DNA legger til rette for en rask reperasjon av enkelttrådbrudd ved å speile basene på den motstående sukkerfosfatkjeden. Reperasjon av dobbeltrådbrudd er imidlertid mer kompleks og svært tidskrevende sammenlignet med reperasjon av enkelttrådbrudd.

Fraksjonen av celler som dør etter en stråledose har vist seg å kunne beskrives med en eksponensialfunksjon, [35]:

$$SF(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1)$$

hvor SF er celleoverlevelsesfraksjonen, D er stråledosen og α og β er spesifikke for celletypen og type stråling. Overlevelsesfraksjon som funksjon av stråledoser er illustrert i figur 2. En vanlig tolkning av modellen er å relatere α -leddet til dobbeltrådbrudd og β -leddet til enkelttrådbrudd i cellens DNA. Siden enkelttrådbrudd kan repareres svært raskt er det kun dobbeltrådbrudd som regnes som fatale for cellen. For store stråledoser vil det oppstå svært mange enkelttrådbrudd over et kort tidsrom i DNA-molekylet. Dersom cellen ikke klarer å reparere enkelttrådbruddene raskt nok, kan flere enkelttrådbrudd føre til dobbeltrådbrudd. β -leddet vil derfor dominere for høye stråledoser, som fører til at overlevelsesfraksjonen av celler er svært lav for høye doser. Ved lave stråledoser vil cellen reparere

²Røntgenstråling kan benyttes til å fjerne arrvev etter sår.

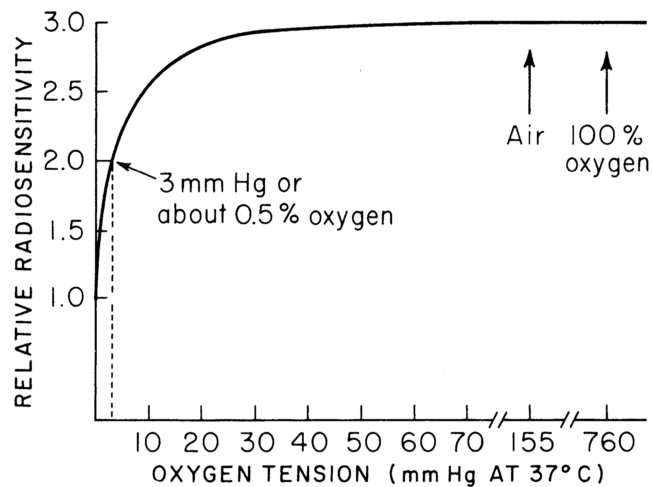


Figur 2: Celleoverlevelsesfraksjon etter bestråling som beskrevet i den lineærkvadratiske modellen. Bidraget fra α -leddet er vist som en stiplet linje.

enkeltrådbruddene før flere enkeltbrudd fører til et dobbelttrådbrudd. Overlevelsesfraksjonen vil dermed være dominert av α -leddet ved lave stråledoser. Bidraget fra α -leddet er illustrert i figur 2 som en stiplet linje.

Siden α og β er forskjellige for ulike celletyper vil α - og β -verdiene karakterisere strålefølsomheten til celletypen. Ofte vil α -leddet være høyere for kreftceller enn for normale celler. Det innebærer at overlevelsesfraksjonen av kreftceller er mindre enn for normale celler ved lave stråledoser. Dette blir benyttet klinisk i stråleterapi av kreft ved å levere stråledosen til tumor over flere uker. Ved hver fraksjon blir det gitt en lav dose til tumor slik at kun bidraget α -leddet dominerer celleoverlevelsen. Ved hver behandlingsfraksjon vil andelen av kreftceller som overlever være mindre enn andelen av normale celler som overlever. På den måten kan bivirkninger som følge av stråleskader på normalvev reduseres under behandlingen.

Oksygen er en svært reaktiv gass og tilstedeværelse av oksygen har vist seg å være betydningsfull under bestråling av celler. Oksygeneffekten kan forklares med fikseringshypotesen, hvor oksygenet reagerer med et ionisert eller eksitert DNA-molekyl. Reaksjonen med oksygen gjør at oksygenet vil fikse skaden i DNA-molekylet. Tilstedeværelse av oksygen vil derfor øke andelen av DNA-skader, celler i et veloksigenert miljø er dermed mer strålefølsomme enn celler i et oksygenfattig miljø. Det er gjort flere undersøkelser på hvordan oksygen endrer strålefølsomheten til blandt annet planter, bakterier og mammalske celler kulturer. En idealisert representasjon



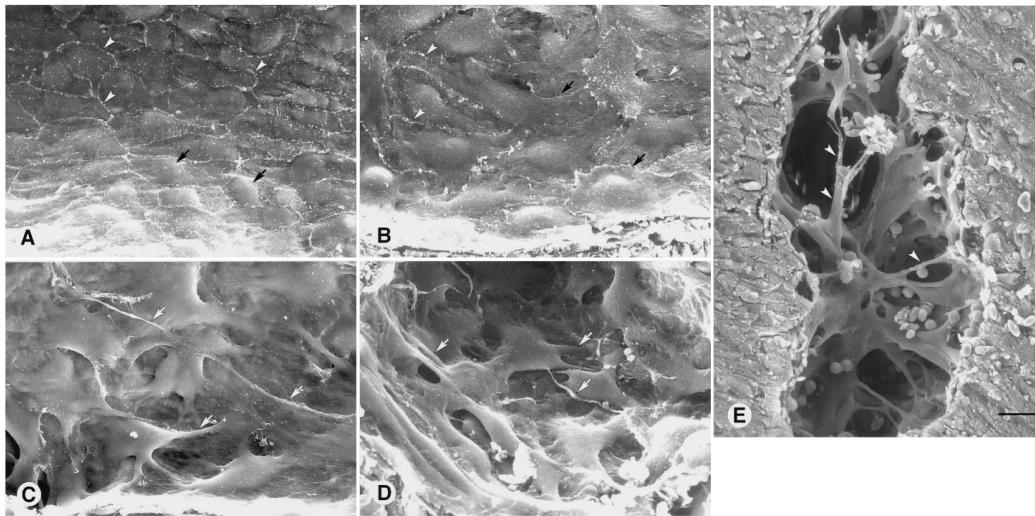
Figur 3: Strålefølsomhet som funksjon av partielt oksygentrykk under bestråling av celler med røntgenstråling. Figuren er en idealisert representasjon og er hentet fra *Halls* bok, [18].

er vist i figur 3. Figuren viser hvordan strålefølsomheten endrer seg med oksygenkonsentrasjonen i cellene. For eksempel vil strålefølsomheten doubles dersom det partielle oksygentrykket økes fra 0 til 3mmHg. Endringen i strålefølsomheten som følge av lav oksygenkonsentrasjon er betydelig dersom det partielle oksygentrykket er under 5mmHg. Celler i et miljø hvor det partielle oksygentrykket er under 5mmHg blir betegnet som hypoksiske.

2.2 Angiogenese og karnettverket i tumor

Kreftceller såvel som normale celler forbruker oksygen i sin metabolisme. Når en kreftsvulst vokser vil den fortrenge vevet og karnettverket som transporterer oksygen og næringsstoffer til cellene. Mangelen på næringsstoffer vil hindre svulsten i å vokse til en størrelse over 1-2mm som er diffusjonslengden til næringsstoffer og avfallsprodukter fra kappilærene. Dannelsen av nye blodkar til transport av oksygen og næringsstoffer er derfor helt nødvendig for svulstens vekst, [14]. Nye blodkar dannes i en prosess kaldt angiogenese som er en naturlig prosess i kroppen under fosterutviklingen, dannelse av arr-vev etter sår og også under vektøkning. Angiogenese er en reaksjon balansert av en rekke kontrollstoffer i kroppen. Det derfor nødvendig for en kreftsvulst å uttrykke angiogenesefremmende stoffer for å fremme vekst av karnettverket inn i svulsten.

Dannelsen av blodkar skjer når forgreininger fra allerede eksisterende



Figur 4: Elektronmikroskopibilde av normale endotelceller rundt blodkar sammenliknet med abnormale endotelceller i kreftvev. **A:** Normale endotelceller er stort sett like i størrelse og form og er flate untatt ved cellekjernen som er markert med piler. **B:** Abnormale endotelceller rundt blodkar i kreftvev har mer variert størrelse og form og viser større tendens til å overlappes hverandre. Pilene viser områder med synlig avgrensninger mellom hver celle. **C** og **D:** Endotelcelle i kreftvev som viser enda større grad av deformasjon, cellene overlappes hverandre og er uvanlig store, pilene viser hvor cellene har unormale utgreininger. **E:** Bilde av en abnormal karvegg i kreftvev, pilene viser unormale utgreininger inn i blodkaret. Figuren er laget av *Hashizume et al.* [19]

blodkar vokser inn i svulsten. De nye blodkarene vil være svært lekk som skyldes manglende beskyttelsesmekanismer i kreftvevet, [7]. Figur 4 illustrerer forskjellen i endotellaget som danner blodkarene i normalvev og tumorvev. I en tumor kan også karveggene være kledd med en mosaikk av kreftceller og endotelceller i stedet for et kontinuerlig lag av endotelceller. Lekkheden av karnettverket kan i tillegg gi opphav til metastaser hvis kreftceller fraktes med blodårene til annet vev eller organer i kroppen. Så mange som $2 \cdot 10^6$ kreftceller kan entre sirkulasjonssystemet fra en 1cm^3 tumor hver dag, [7, 51]. Uttrykket av angiogenesefremmende stoffer kan være forskjellig i ulike deler av tumor som fører til en kaotisk intern fordeling av karnettverket. I tillegg vil blodkarene ha mange utgreininger og store variasjoner i diameter, som gjør blodgjennomstrømmingen svært variabel med stor geometrisk motstand i svulsten. Den geometriske heterogeniteten sammen med lekkheden gi karnettverket en variabel evne til å transportere oksygen til kreftcellene. Dette kan gi opphav til hypoksiske og nekrotiske områder i svulsten.

I tillegg til å redusere strålefølsomheten og fremme vekst av karnettverket kan hypoksi endre både cellulære og molekulære prosesser i cellene. For eksempel vil aerob produksjon av adenintrifosfat (ATP) bli redusert hvis det partielle oksygentrykket er under 10mmHg , [24]. Det vil føre til en reduksjon i cellens metabolisme og vil påvirke en rekke cellulærefunksjoner. Videre reduksjon av partielt oksygentrykk kan også redusere stabiliteten til cellens genom og føre til økt intensitet av mutasjoner, [5]. Via cellulære endringer som følge av lav oksygenkonsentrasjon kan hypoksi gjøre kreftcellene mer aggressive, og øke svulstens potensial til å metastasere og invadere omliggende vev, [27].

2.3 Livmorhalskreft

Hvert år rammes omtrent 300 norske kvinner av livmorhalskreft. Sykdommen rammer stort sett kvinner som er seksuelt aktive, og infeksjon av viruset Human Pappiloma virus (HPV) er en viktig faktor for kreftutviklingen, [26]. Prognosen til pasienten er svært avhengig av sykdommens stadie. Et vanlig spredningsmønster til en avansert tumor er infiltrasjon igjennom perimetrium, som er den ytre delen av veggen som omgir livmoren, og videre inn i blæreveggen eller rektum. Kreften kan også spres via blodkar eller lymfekar og gi opphav til metastaser i andre deler av kroppen. Spesielt er lymfeknutene ved bekkenveggene utsatt for metastaser.

Alvorlighetsgraden av livmorhalskreft deles inn i fem stadier i henhold til FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) og er en klinisk inndeling som baseres på funn ved avbildning og gynekologiske

Tabell 1: Stadielinndeling av livmorhalskreft i henhold til FIGO med beskrivelse av stadiet. Grad av livmorhalskreft deles inn i fem stadier (0–IV) og deretter to understadier for I til IV. Tabellen er hentet fra Oncolex [26].

Stadie	Beskrivelse
0	Karsinom in situ, det vil si at svulsten ikke har invadert omliggende vev.
I	Tumor er bregenset til livmorhalsen.
Ia	Tumor er kun mikroskopisk påvisbar med største horisontal utbredelse 7mm.
Ib	Tumor er makroskopisk påvisbar med største diameter under 4cm.
II	Tumor er utenfor livmorhalsen men når ikke bekkenveggen eller mer enn 1/3 av vagina.
IIa	Ikke infiltrasjon i perimetriene men i vagina.
IIb	Infiltrasjon i perimetriene.
III	Tumor når ut til ytre 1/3 av vagina eller ut til bekkenveggen.
IIIa	Ikke infiltrasjon til bekkenvegg, men til ytre 1/3 av vagina.
IIIb	Infiltrasjon til bekkenvegg.
IV	Infiltrasjon i blære eller rektum eller direkte tumorvekst utenfor bekkenet eller fjernmetastaser.
IVa	Infiltrasjon i naboorganer.
IVb	Fjernmetastaser.

undersøkelser. Funn av metastaser til lymfeknuter inngår imidlertid ikke i bestemmelsen av stadie, men benyttes til å avgjøre behandlingsform. Stadieinndelingen er beskrevet i tabell 1 og det er vanlig å inkludere stråleterapi i behandlingen for krefttilfeller som er diagnostisert til stadium IIb eller høyere. Det vil si tumores som ikke lenger er begrenset til livmorhalsen. Pasienter med stadie I behandles vanligvis med kirurgi. Men, dersom det er funnet metastaser til lymfeknuter i bekkenet er det aktuelt med stråleterapi etter det kirurgiske inngrepet.

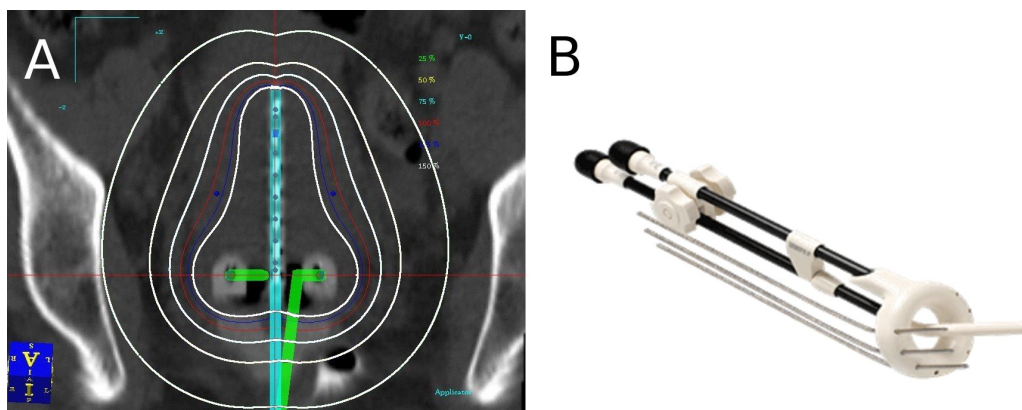
2.4 Stråleterapi av livmorhalskreft

Stråleterapi er primært behandlingsmetoden til pasienter med livmorhalskreft i stadie IIb–IVa og blir gitt i kombinasjon med kjemoterapi. Strålebehandlingen er individuelt tilpasset hver pasient og utføres både med ekstern bestråling og brachyterapi. Før behandlingen starter kartlegges tumor med MR- og CT-avbildning. I avbildningen inkluderes hele bekkenet for å påvise eventuelle metastaser i lymfeknutene.

Ekstern bestråling av tumor utføres med høyenergetisk røntgenstråling levert av en lineærakselerator. For å hindre unødig bestråling av normalvev rundt tumor bestråles pasienten fra flere retninger og strålefeltene formes etter tumorvolumet. Planleggingen av bestrålingen utføres på CT-bilder av pasienten og stråledosefordelingen blir beregnet for å sikre at tumor mottar en tilstrekkelig stråledose og for at dosen til normalvev ikke blir for høy. Den eksterne delen av behandlingen leveres i 25 fraksjoner med 2Gy per fraksjon til tumor, og 1.8Gy per fraksjon til hele bekkenet. Dersom det er påvist metastaser i lymfeknutene blir det gitt en tilleggsdose til det aktuelle området.

I tillegg til ekstern behandling får pasienten fem til seks brachybehandlinger som leveres en gang i uken fra fjerde behandlingsuke. Ved brachyterapi blir tumor bestrålt lokalt ved å føre radioaktive kilder inn i kroppen. Brachybehandling av livmorhalskreft utføres ved en CT-enhet, der en applikator føres inn i vagina og opp mot livmorhalsen. Etter plasseringen av applikatoren simuleres dosefordelingen fra kildene på CT-bildene slik at behandlingsplanen kan justeres for å unngå store stråledoser til normalvev. En simulert dosefordeling er illustrert i figur 5 sammen med et bilde av en applikator. Bestrålingen foregår ved en automatisert innføring av radioaktive kilder i applikatoren.

Etter fullført behandling blir pasienten regelmessig fulgt opp med gynekologiske undersøkelser og røntgen- og MR-avbildning av thorax og bekkenet for å undersøke pasienten for lokalt tilbakefall og metastaser. Spesielt undersøkes pasienten for metastaser i lunge og lever.



Figur 5: **A:** Illustrasjon av stråledosefordelingen rundt livmorhalsen i brachyterapi. Hvite linjer representerer isodoser. Selve applikatoren er farget med blått og grønt hvor den blå delen ligger opp i livmorhalsen og den grønne delen ligger inntil åpningen til livmorhalsen. **B:** Foto av en brachyterapiapplikator som brukes til å innføre radioaktive kilder inn mot livmorhalsen.

2.5 Magnetisk resonansavbildning og kontrastmidler

Magnetisk resonansavbildning (MRI) er en avbildningsmetode som utnytter hydrogenatomkjernens magnetiske egenskaper til å lage en bilderepresentasjon av en pasient. MR-bildene er bygget opp av voxler som tilsammen utgjør bildet av pasienten. Hovedkomponentene i en MR-maskin er et sterkt magnetisk felt satt opp av en spole, en radiosender og en mottakerspole som legges rundt område som skal avbildes.

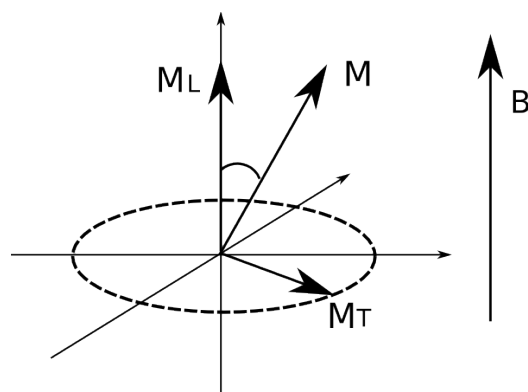
For å bedre kontrasten i MR-bildet kan det benyttes kontrastmidler som øker eller reduserer bildeintensiteten. Kontrastmidler brukes spesielt i angiografi til avbildning av blodårer, og i dynamisk avbildning til å estimere blodgjennomstrøming og lekkheten til blodkarene.

2.5.1 Grunnleggende MRI

Teorien bak MRI er svært omfattende og kun noen hovedelementer som er relevante for bildeanalysen og den dynamiske avbildningen blir presentert her. En langt mer detaljert beskrivelse finnes i boken *Magnetic Resonance Imaging* av *Vlaardingerbroek* og *den Boer*, [46].

I et eksternt magnetfelt satt opp av MR-maskinen vil atomkjernene anta flere diskrete energitilstander avhengig av kjernespinnet. Hydrogenkjernen³

³I MRI blir hydrogenkjernen brukt som avbildningskjerne på grunn av den store andelen



Figur 6: Magnetiseringsvektoren etter en eksitasjonspuls. Magnetiseringen (\mathbf{M}) er parallell med magnetfeltet (\mathbf{B}) i en likevektssituasjon og kan etter en eksitasjon av en radiopuls deles opp i en longitudinal retning (\mathbf{M}_L) og en transversal retning (\mathbf{M}_T)

har spinn en halv og vil kunne anta to energitilstander i et magnetfelt. En liten ansamling av hydrogenkjerner sees på som en stavmagnet i magnetfeltet. I en likevektssituasjon vil stavmagnetene peke langs det ytre magnetfeltet og gi opphav til en magnetiseringsvektor. I denne situasjonen er det ikke mulig å lese ut informasjon fra magnetiseringen. Ved å anvende en radiopuls kan magnetiseringsvektoren vippes eller eksiteres ut fra likevektsposisjonen og vil rotere rundt en akse parallellt med det eksterne magnetfeltet som vist i figur 6. Rotasjonsfrekvensen er proporsjonal med styrken på det eksterne magnetfeltet og er døpt Larmorfrekvensen. Videre er det hensiktsmessig å dele magnetiseringsvektoren i en longitudinal komponent langs magnetfeltretningen og en transversal komponent normalt på magnetfeltet. Plasseres en mottakerspole i det transversale planet kan et signal som er proporsjonal med magnetiseringen leses ut.

2.5.2 Relaksasjon og signalutlesning

Etter eksitasjonen vil to prosesser påvirke magnetiseringsvektoren, disse er kalt spinn-gitter og spinn-spinn relaksasjon.

Spinn-gitter relaksasjon skyldes energioverføring fra eksiterte hydrogenkjerner til termisk energi (gitteret), stimulert av mikroskopiske flukturerende magnetiske felt satt opp av nabomolekyler. Denne prosessen vil kun påvirke den longitudinale magnetiseringen og fører til at magnetiseringsvektoren

av hydrogen (H_2O) i kroppen.

gradvis vil returnere til likevektsposisjonen med en rate $1/T_1$. For at en energiovergang mellom hydrogenkjernen og gitteret skal forekomme må frekvensen til det fluktuerende magnetfeltet som induserer overgangen være nær Larmorfrekvensen til hydrogenkjernen. Spinn-gitter relaksasjon kalles ofte kun T_1 -relaksasjon.

Spinn-spinn relaksasjon beskriver oppførselen til den transverselle magnetiseringsvektoren etter en eksitasjon. Mikroskopiske variasjoner i det ytre magnetfeltet forårsaket av ørsmå magnetfelt satt opp av nabomolekyler fører til en spedning av Larmorfrekvensene til stavmagnetene. Denne defasingen fører til en reduksjon av den transverselle magnetiseringen med en rate $1/T_2$. I tillegg vil inhomogeniteter i det eksterne magnetfeltet også forårsake en defasing av transversalkomponenten. Begge bidragene fører til en reduksjon av signalet med en rate $1/T_2^*$. Spinn-spinn relaksasjon kalles også ofte kun T_2 - eller T_2^* -relaksasjon.

Spinn-gitter og spinn-spinn relaksasjonstidene (T_1 og T_2) vil variere for ulike typer vev og gir grunnlag for kontrasten i MR-bildet. For å danne et bilde må den romlige informasjonen i magnetiseringen leses ut ved hjelp av en serie eksitasjonspulser og magnetfeltgradienter kalt pulssekvenser. Det finnes utallige varianter av pulssekvenser og de tekniske detaljene blir ikke gjennomgått her. Hovedtrekkene i nesten alle pulssekvenser er en rekke eksitasjonspulser etter et tidsintervall som kalles repitisjonstid (TR). Etter hver eksitasjon leses et signal ut etter en tid kalt ekkotid (TE). Signalintensiteten i en voxel for en gruppe sekvenser kalt spolert gradientekko er gitt som, [46]:

$$S_i \propto M_0 \sin \alpha \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - e^{-TR/T_1} \cos \alpha} e^{-TE/T_2^*} \quad (2)$$

hvor M_0 er lengden av magnetiseringsvektoren, α er vippvinkelen fra likevektsposisjonen og TR og TE er henholdsvis repitisjonstid og ekkotid. Ved å variere vippvinkelen, ekko- og repitisjonstiden kan signalintensiteten vektet til å oppnå bildekontrast basert på spinn-gitter eller spinn-spinn relaksasjonstiden til vevet.

2.5.3 Gadoliniumbasert kontrastmiddel og T1 relaksasjon

De vanligste kontrastmidler i MRI benytter paramagnetiske metallioner, som er metaller med ett eller flere uparede elektroner i ytterskallet. Gadolinium (Gd^{3+}) har åtte uparede elektroner og er svært godt egnet som kontrastmiddel i MRI. Gadolinium er i seg selv giftig og må bindes til et ligand for å gjøres biokompatibelt. En slik type konfigurasjon kalles Gd-DTPA (gadolinium-diethylenetriamine penta-acetic acid). I denne

konfigurasjonen opptar ligandet syv av de åtte uparede elektronene til Gadoliniumet.

Et uparet elektron i et magnetfelt gir opphav til en magnetisk dipol som skaper flukturende magnetiske felt. Dette feltet vil redusere T_1 - og T_2 -tidene til hydrogenkjernene i omliggende vannmolekyler som binder seg til Gd-DTPA komplekset.

Endringen i spinn-gitter relaskasjonstidene til vannmolekylene vil påvirke signalintensiteten i MR-bildet. Det er derfor påvirkningen av kontrastmiddelet på vannmolekyler og ikke kontrastmiddelet i seg selv som fører til endring i bildeintensiteten. En antakelse som må tas høyde for er at alle vannmolekylene har lik tilgang til kontrastmiddelet. Dette refereres til som *fast exchange* og er nødvendigvis ikke oppfylt nær kappilærveggene eller i voxler som inneholder mange rom avdelt av membraner. Endringen i spinn-gitter relaksjonstiden er lineær hvis betingelsene for *fast exchange* er oppfylt og kan uttrykkes som [46]:

$$\frac{1}{T_{1,CM}} = \frac{1}{T_{1,0}} + \frac{C}{\tau_1} \quad (3)$$

hvor $T_{1,CM}$ er relaksasjonstiden med kontrastmiddel, C er konsentrasjonen og $1/\tau_1$ er spinn-gitter relaksasjonsraten til kontrastmiddelet.

2.5.4 Bildekontrast og kontrastmiddelkonsentrasjon

For å kvantitativt estimere konsentrasjonen eller relativ mengde av kontrastmiddel i en voxel er det nødvendig å etablere en sammenheng mellom konsentrasjon og signalintensitet. Signalintensiteten som funksjon av konsentrasjon kan finnes ved å sette uttrykket for $T_{1,CM}$ i ligning 3 inn for T_1 i ligning 2. Dette gir imidlertid et komplisert uttrykk for signalintensiteten som også er noe feilaktig, siden effekter av kontrastmiddelet på spinn-spinn relaksjonstiden er neglisjert.

Sammenhengen mellom konsentrasjon og signalintensitet kan forenkles ved å innføre noen betingelser på opptaksparametrene. Velges det korte ekkog og repitisjonstider og en vippvinkel på 90° kan signalintensiteten approksimeres til en lineær funksjon av spinn-gitter relaksjonstiden. Dersom ekkotiden er liten i forhold til spinn-spinn relaksjonstiden, det vil si $TE \ll T_2^*$, vil avhengigheten av ekkotiden og spinn-spinn relaksjonstiden falle bort. Signalintensiteten vil da være en monoeksponensiell funksjon av repitisjonstiden og kan approksimeres til en lineær funksjon for små repitisjonstider. Signalintensiteten i en voxel kan da tilnærmes til:

$$S_i \tilde{\propto} M_0 \frac{TR}{T_1} \quad (4)$$

som er en enkel relasjon mellom signalintensitet og spinn-gitter relaksasjonstiden.

En approksimasjon til sammenhengen mellom signalintensitet og kontrastmiddelkonsentrasjon i en voxel kan finnes ved å sette inn uttrykket for spinn-gitter relaksasjonstiden i ligning 3 inn i det forenklete uttrykket for signalintensitet, ligning 4:

$$S_i \tilde{\propto} M_0 TR \left(\frac{1}{T_{1,0}} + \frac{C}{\tau_1} \right) \quad (5)$$

Tilnærmingen som er gjort i ligning 5 vil være gyldig når repitsisjonstiden er liten i forhold til spinn-gitter relaksasjonstiden med tilstedeværelse av kontrastmiddel, det vil si $TR \ll T_{1,CM}$. Ved svært høye konsentrasjoner av kontrastmiddel vil spinn-gitter relaksasjonstiden øke og signalintensiteten kan ikke tilnærmes til en lineær funksjon. Dette er et problem hvis signaløkningen skal analyseres siden sammenhengen mellom signalintensitet og kontrastmiddelkonsentrasjon ikke lenger kan tilnærmes til en lineær funksjon.

2.6 Dynamisk kontrastforsterket T1 vektet MRI

I dynamisk kontrastforsterket MRI brukes kontrastmidler i MR avbildningen til å følge kontrastmiddelkonsentrasjonen i vevet over tid. Til denne anvendelsen brukes kontrastmiddelet Gd-DTPA som injiseres i blodbanen og fraktes med karnettverket til vevet som avbildes. Gd-DTPA er et lite molekyl som kan diffundere igjennom kappilæråveggene og inn i rommet mellom cellene, drevet av konsentrasjonsforskjellen over kappilæråveggene. Cellemembranen er generelt tett for kontrastmiddelet slik at Gd-DTPA ikke blir tatt opp av cellene. Kontrastmiddelet vil dermed utelukkende befinne seg i det ekstravaskulære ekstracellulære rommet (EES). Når det injiserte kontrastmiddelet passerer kappilærårenettverket i vevet vil kontrastmiddelet som befinner seg utenfor kappilærårene vil gradvis lekke tilbake til blodbanen og skilles ut av kroppen via nyrene. Diffusjonsraten over åreveggen er avhengig av åreveggenes permeabilitet (lekkhet), flatearealet og blodstrømmingen igjennom kappilæren. Dette gjør kontrastmiddeloppladningen i vevet svært avhengig av organiseringen til karnettverket.

2.6.1 Kontrastmiddelkonsentrasjon og signalintensitet i bildet

Ved å registrere flere MR-bilder før og etter injeksjonen av kontrastmiddel kan kontrastmiddeloppladningen i vevet følges over tid. Før injeksjonen tas et prekontrastbilde som brukes som referanse. Oppladningsforløpet kan

deretter observeres ved å registrere flere MR-bilder etter kontrastmiddelinjeksjonen med et tidsintervall mellom hvert bilde. Kontrastoppladningen kan dermed monitoreres over tid i hver del av vevet ved å se endringen av signalintensiteten i hver voxel i forhold til prekontrastbildet. I normalt bløtvev vil blodvolumet være mye mindre enn det ekstravaskulære volumet slik at endringen i bildeintensiteten skyldes kontrastmiddel som har diffundert ut av kappilærnettverket. For å kvantifisere endringen i signalintensiteten i hver voxel er det hensiktsmessig å benytte den relative signaløkningen (RSI) som defineres:

$$RSI_i(t_n) = \frac{S_i(t_n) - S_i(t_0)}{S_i(t_0)} \quad (6)$$

hvor $S_i(t_n)$ er signalintensiteten til voxel i ved tiden t_n etter kontrastmiddelinjeksjonen. t_0 er tiden hvor prekontrastbildet blir tatt. Kontrastoppladningen i vevet som følge av en injeksjon av kontrastmiddel er illustrert i innledningen i figur 1, og viser diffusjonsprosessen over kappilærårene sammen med den relative signaløkningen i en voxel over tid.

Ved å bruke en spolert gradientekko sekvens med tilstrekkelig kort repetisjonstid til MR-avbildningen kan RSI uttrykkes med kontrastmiddelkonsentrasjonen ved å sette inn ligning 5 for signalintensiteten:

$$RSI_i(t_n) = \frac{C_i(t_n)}{\tau_1} T_{1,0} \quad (7)$$

Den relative signalintensiteten i hver voxel vil være direkte proporsjonal med produktet av kontrastmiddelkonsentrasjonen og T_1 -tiden til vevet i voxelen.

2.6.2 Fordeling av kontrastmiddel i tumor

Den relative signaløkningen vil være et kvantitativt mål på konsentrasjonen av kontrastmiddel i vevet. Riktignok kan ikke den absolutte konsentrasjonen av kontrastmiddel estimeres uten kjennskap til spinn-gitter relaksasjonstiden til vevet. Men, hvis T_1 -tiden er tilnærmet homogen over vevet som avbildes vil RSI være direkte proporsjonal med konsentrasjonen. Under denne forutsetningen kan den relative konsentrasjonen av kontrastmiddel estimeres i hver voxel fra den relative signaløkningen. Ved å beregne RSI ved flere tidspunkt etter injeksjonen av kontrastmiddelet kan konsentrasjonen av kontrastmiddel følges over tid i hver voxel.

I en tumor vil kontrastmiddelkonsentrasjonen være avhengig av egenskapene til karnettverket. Under forutsetningen at RSI er direkte proporsjonal med konsentrasjonen vil den relative signaløkningen i en voxel karakterisere egenskapene til karnettverket i voxelen. Faktorer som opptaksraten,

platånivået og utvaskingsraten av kontrastmiddel vil følgelig variere over tumor.

2.7 Deskriptiv beskrivelse av kontrastopptak

Kontrastopptaket i en tumor kan kvantitativt beskrives av den relative signaløkningen eller parametre som direkte kan avledes fra RSI, [41, 13]. Den relative signaløkningen over tid vil indirekte karakterisere karnettverkets egenskaper som perfusjon og blodgjennomstrøming og er en deskriptiv måte å beskrive kontrastopptaket over tumor, uten å eksplisitt estimere perfusjon og blodgjennomstrømingen. RSI kan beregnes fra bildeserien ved hvert bildetidspunkt fra ligning 6.

Den relative signaløkningen ved et tidspunkt er kun et øyeblikksbilde av kontrastmiddelkonsentrasjonen i tumoren. Arealet under RSI-kurven (Area Under Curve; AUC) kan benyttes til å ta hensyn til kontrastopptaksforløpet over tid. AUC kan beregnes for hver bildevoxel ved hvert tidspunkt ved å integrere RSI-kurven:

$$AUC_i(t_n) = \int_0^{t_n} RSI_i(t) dt \quad (8)$$

Integrasjonen over tidsforløpet vil i tillegg gjøre AUC mindre følsom ovenfor tilfeldig støy i bildet.

De initielle stigningen til RSI og også AUC vil til en hvis grad være avhengig av infusjonsraten av kontrastmiddel inn i blodbanen til pasienten. Sammenlikningen av deskriptive parametre mellom pasienter kan gi en skjev fordeling som ikke kan forklares med fysiologiske forskjeller dersom infusjonsraten varierer mellom pasientene. Variasjoner i infusjonsraten kan korrigeres ved å beregne differansen mellom kontrastmiddelopptaket i tumor og et referansevev som for eksempel muskel. Arealet mellom opptaket i tumor og muskel (Area Between Curves; ABC) kan finnes ved:

$$ABC_i(t_n) = AUC_i(t_n) - AUC_{muskel}(t_n) \quad (9)$$

for hver voxel og til hvert tidspunkt.

Den deskriptive parameteren ABC kan også korrigeres for den totale mengden kontrastmiddel injisert i pasienten. Korreksjonen utføres ved å normere ABC til arealet under kurven i et referansevev. Dersom muskel brukes som referansevev kan det normaliserte arealet mellom kurvene (nABC) beregnes ved:

$$nABC_i(t_n) = \frac{ABC_i(t_n)}{AUC_{muskel}(t_n)} \quad (10)$$

3 Farmakokinetisk teori

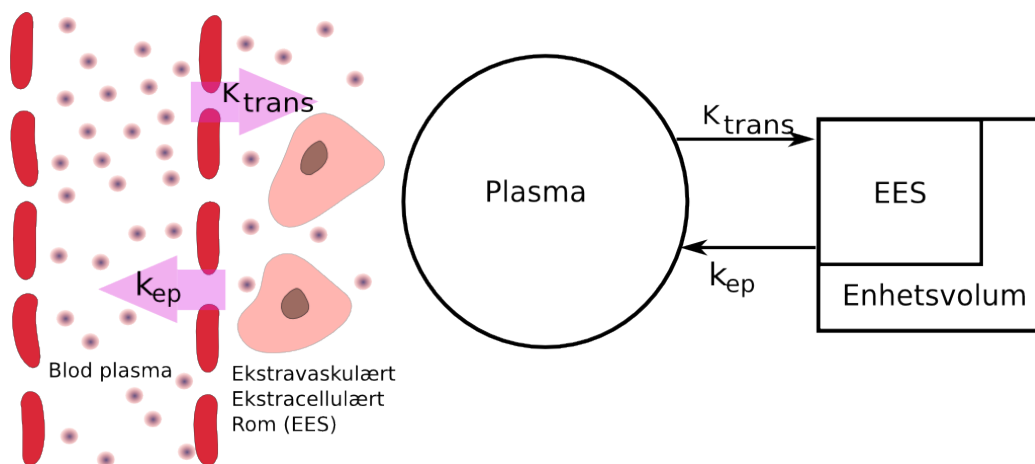
Farmakokinetikk er kvantitativ beskrivelse av bevegelsen av sporstoff i vev basert på matematisk modellering. Hensikten med modellering er å beskrive transport av sporstoff for å benytte observasjoner til å estimere modellparametre. Kontrastmiddelopptaket i tumor kan beskrives med en matematisk modell, og DCE-MRI-avbildningen kan brukes til å estimere blodgjennomstrømning og perfusjon til karnettverket i tumor. Dersom Gd-DTPA er benyttet i avbildningen er kontrastmiddelet lite nok til å lekke igjennom karveggene. Modellen må derfor ta hensyn til kontrastmiddelkonsentrasjonen i både karnettverket og det ekstravaskulære ekstracellulære rommet (EES). MR-avbildningen kan kun representere kontrastmiddelkonsentrasjonen i en voxel som består av både blodvolumet, EES og det totale intracellulære rommet. Modellen må derfor beskrive kontrastmiddelkonsentrasjonen i hele vevsvolumet og ikke være begrenset til EES-fraksjonen av volumet.

En god tilnærming til å beskrive kontrastmiddelopptaket i en del av tumor er å betrakte delvolumet som to adskilte rom som utveksler kontrastmiddel, henholdsvis blodplasma og EES. I hvert av rommene blir det antatt at konsentrasjonen av kontrastmiddel er homogen til enhver tid, og at *fast exchange* tilnærmingen er oppfylt. Videre er det hensiktsmessig å definere et enhetsvolum som består av blodvolumet, EES og det intracellulære volumet til et delvolum av tumor. Den absolutte mengden av kontrastmiddel i blodvolumet vil være neglisjerbar i forhold til mengden i enhetsvolumet, slik at bidraget til kontrastmiddelkonsentrasjonen i enhetsvolumet vil kun være fra EES. Blodplasma kan betraktes som et reservoar hvor konsentrasjonen varierer over tid som følge av kontrastmiddeltransporten igjennom karnettverket.

Ved å dele inn tumor i flere enhetsvolumer kan karnettverket modelleres i hver del av tumor, og gi en spatsiell informasjon om karnettverkets egenskaper. Det blir da antatt at enhetsvolumene kun utveksler kontrastmiddel med blodplasmareservoaret, og ingen diffusjon skjer mellom enhetsvolumene. I dette kapitlet presenteres og utledes to modeller, Brixmodellen og RRmodellen som begge beskriver kontrastmiddeltransporten mellom blodplasmareservoaret og enhetsvolumet.

3.1 Overføringskonstanter mellom blodplasma og EES

I den matematiske modelleringen blir det antatt at fluksen av kontrastmiddel mellom plasmarommet og EES følger en enkel rate som er lik i begge retninger. Siden modellen beskriver kontrastmiddelkonsentrasjonen i et



Figur 7: To-roms modell for transport av kontrastmiddel mellom blodplasma og ekstravaskulært ekstracellulært rom (EES) i et enhetsvolum.

enhetsvolum er det hensiktsmessig å benytte en volumbeskrivelse av overføringskonstanten. Volumoverføringskonstanten noteres som K_{trans} og er definert som overføringsraten fra blodplasma til EES per enhetsvolum av vev med enhet per minutt.

For å bestemme volumoverføringskonstanten er det nødvendig å kjenne den absolutte kontrastmiddelkonsentrasjonen i EES. Forholdet mellom kontrastmiddelkonsentrasjonen i EES og enhetsvolumet kan avledes med volumfraksjonen mellom volumene ved: $C_t = C_e \nu_e$ hvor C_t og C_e er konsentrasjonen i henholdsvis enhetsvolumet og EES. Volumfraksjonen ν_e er forholdet mellom volumet av EES og enhetsvolumet og er en dimensjonsløs parameter. Siden bestemmelsen av K_{trans} krever kjennskap til volumfraksjonen er det hensiktsmessig å også definere en overføringskonstant mellom blodplasma og EES per volumfraksjon av EES, k_{ep} . Sammenhengen mellom K_{trans} og k_{ep} er:

$$K_{trans} = k_{ep} \nu_e \quad (11)$$

Dersom det ikke finnes celler i enhetsvolumet vil $\nu_e = 1$, slik at $K_{trans} = k_{ep}$.

3.2 Generalisert farmakokinetisk to-roms modell

En generalisert to-roms modell for opptak av sporstoff i vev ble utviklet av Kety i 1951 for modellering av gasstransport i lungene, [29]. Modellen er senere blitt tilpasset til bruk i DCE-MRI av en rekke forfattere, [6, 28, 39, 11]. Modellen antar en konstant overføringsrate mellom blodplasma og EES som

er lik i begge retninger. Kontrastmiddelkonsentrasjonen i enhetsvolumet kan da beskrives med differensialligningen, [45]:

$$\frac{dC_t}{dt} = K_{trans} (C_p - C_e) = K_{trans}C_p - k_{ep}C_t \quad (12)$$

hvor C_p , C_e og C_t er konsentrasjon av kontrastmiddel i henholdsvis blodplasma, EES og enhetsvolumet. I det siste leddet av ligningen er relasjonen $C_t = C_e\nu_e$ og ligning 11 brukt, modellen er illustrert i figur 7.

Transportligningen 12 er en enkel differensialligning med løsning, [3]:

$$C_t(t) = e^{-k_{ep}t} \int_0^t K_{trans}C_p(t')e^{k_{ep}t'} dt' \quad (13)$$

$$= K_{trans} \int_0^t C_p(t')e^{-k_{ep}(t-t')} dt' \quad (14)$$

hvis konsentrasjonen i vevet er null ved tid lik null. Ligning 14 er identisk med et konvolusjonsintegral og konsentrasjonen i vevet kan sees på som en responsfunksjon til konsentrasjonen i plasma.

3.3 Brixmodellen

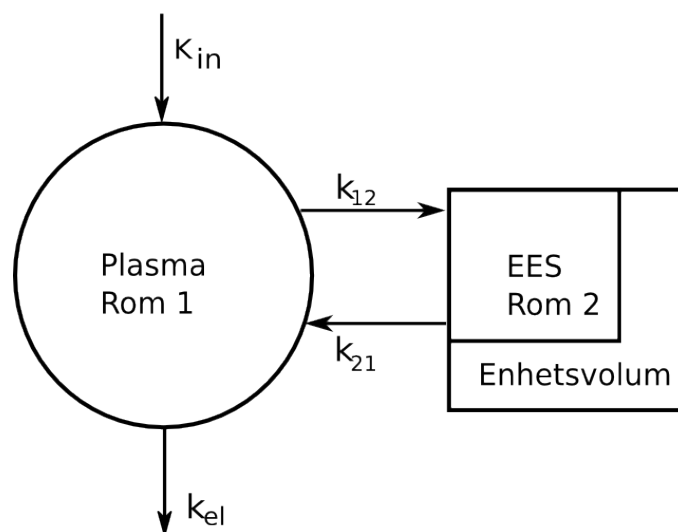
Den generaliserte to-roms modellen beskriver ikke kontrastforløpet i blodplasma som er nødvendig for å estimere perfusjonsparametrene fra den relative signaløkningen. *Brix et al* [6] utviklet en metode for å parameterisere konsentrasjonsforløpet i blodplasma fra RSI. Modellen ble opprinnelig utviklet for DCE-MRI opptak med lang infusjonstid av kontrastmiddelet men kan modifiseres til å beskrive en bolusinjeksjon. For å være konsistent med Brix' utledning vil modellen beskrives for bruk med lang infusjonstid, for å så modifiseres til bruk med bolusinjeksjon.

Brix ser på hele blodplasmavolumet som et stort reservoar som fylles konstant med kontrastmiddel under injeksjonen. Kontrastmiddelet i reservoaret vil deretter gradvis dreneres med en eliminasjonsrate k_{el} . På grunn av organiseringen, eller snarere mangel på organisering av karnettverket, i tumor vil reservoaret til ulike voxler ha ulike egenskaper. Eliminasjonsraten k_{el} vil derfor være ulik over tumor og må estimeres i hvert enhetsvolum. Modellen er illustrert i figur 8.

Kontrastmiddel konsentrasjonen i reservoaret og et enhetsvolum av vev kan beskrives med ligningene:

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{K_{in}}{V_p} - (k_{12} + k_{el}) C_p + k_{21} \frac{V_e}{V_p} C_e \quad (15)$$

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{12} \frac{V_p}{V_e} C_p - k_{21} C_e \quad (16)$$



Figur 8: To romsmodell av kontrastoppladningen i et enhetsvolum, blodplasmaresevoaret kan sees på som et reservoar hvor kontrastmiddelkonsentrasjonen er veldefinert og avhengig av infusjonskonstanten K_{in} og eliminasjonsraten k_{el} . Hvert enhetsvolum vil utveksle kontrastmiddel med plasmaresevoaret uavhengig av omliggende volumer.

hvor V_p og V_e er volumet til henholdsvis blodplasmaresevoaret og EES i enhetsvolumet. K_{in} er infusjonsraten av kontrastmiddel, med enhet per minutt, og er en step funksjon som er konstant i under infusjonstiden og null ellers. Antas volumet til blodplasmaresevoaret å være mye større enn enhetsvolumet vil transport av kontrastmiddel til og fra enhetsvolumet endre konsentrasjonen i reservoaret minimalt slik at bidragene $k_{12}C_p$ og $k_{21}V_e/V_pC_e$ i ligning 15 kan neglisjeres.

Dersom rateoverføringskonstantene er like over kappilærveggene, det vil si at permeabiliteten er lik i begge retninger, kan det etableres et avhengighetsforhold mellom ratekonstantene:

$$k_{12} = \frac{V_e}{V_p} k_{21} \quad (17)$$

k_{21} er overføringskonstanten fra EES til reservoaret per EES volum og er identisk med k_{ep} som er beskrevet i den generelle farmakokinetiske modellen. Ligningen for kontrastmiddelkonsentrasjonen i blodplasma og vevet kan

derfor skrives som:

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{K_{in}}{V_p} - k_{el}C_p \quad (18)$$

$$\frac{dC_t}{dt} = k_{ep}\nu_e C_p - k_{ep}C_t \quad (19)$$

Hvor det i ligning 19 er brukt relasjonen $C_t = \nu_e C_e$ hvor ν_e er volumfraksjonen av EES til enhetsvolumet til å beskrive konsentrasjonen i enhetsvolumet og ikke i EES.

Ligningssettet har løsningen, [6]:

$$C_p(t) = \frac{K_{in}}{V_p k_{el}} (e^{k_{el}t_{in}} - 1) e^{-k_{el}t} \quad (20)$$

$$C_t(t) = \frac{K_{in}\nu_e}{V_p} \frac{k_{ep}}{k_{ep} - k_{el}} \left(\frac{e^{k_{el}t_{in}} - 1}{k_{el}} e^{-k_{el}t} - \frac{e^{k_{ep}t_{in}} - 1}{k_{ep}} e^{-k_{ep}t} \right) \quad (21)$$

som er gyldig for tiden etter kontrastmiddelinjeksjonen. t_{in} er injeksjonstiden.

Ligning 21 beskriver kontrastforløpet i et voxel når kontrastmiddelet injiseres med en konstant rate over ett tidsintervall, $(0, t_{in})$. Modellen kan modifiseres til bruk ved en bolusinjeksjon av kontrastmiddel ved å la infusjonstiden gå mot null: $t_{in} \rightarrow 0$. Ved veldig kort infusjonstid vil approksimasjonen:

$$e^{k_{ep}t_{in}} \approx 1 + k_{ep}t_{in} \quad \text{og} \quad (22)$$

$$e^{k_{el}t_{in}} \approx 1 + k_{el}t_{in} \quad (23)$$

være gyldig, som gir den endelige løsningen av transportligningen:

$$C_p(t) = \frac{t_{in}K_{in}}{V_p} e^{-k_{el}t} \quad (24)$$

$$C_t(t) = \frac{t_{in}K_{in}\nu_e}{V_p} \frac{k_{ep}}{k_{ep} - k_{el}} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_{ep}t}) \quad (25)$$

Løsningen er identisk med løsningen av transportligningen i den generelle farmakokinetiske modellen dersom ligning 24 settes inn for kontrastmiddelkonsentrasjonen i plasma.

Kontrastmiddelkonsentrasjonen i enhetsvolumet kan knyttes til RSI ved ligning 7 dersom DCE-MRI-bildene er tatt med en gradientekko sekvens med tilstrekkelig kort repetisjonstid:

$$RSI(t) = \frac{T_{1,0}}{\tau_1} \frac{t_{in}K_{in}\nu_e}{V_p} \frac{k_{ep}}{k_{ep} - k_{el}} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_{ep}t}) \quad (26)$$

$$= \frac{A k_{ep}}{k_{ep} - k_{el}} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_{ep}t}) \quad (27)$$

Parametrene A , k_{ep} og k_{el} vil beskrive kontrastfoløpet i enhetsvolumet og kan estimeres fra RSI ved hjelp av ikke-lineære kurvetilpasninger. Parameteren A refereres til som amplituden og inneholder informasjon om konsentrasjon av kontrastmiddel i reservoaret ($t_{in}K_{in}/V_p$), MR parametre som spinn-gitter ralaksasjonstiden til vevet i enhetsvolumet og til kontrastmiddelet, og også informasjon om størrelsen på volumfraksjonen av EES. k_{el} er utvaskingsraten av kontrastmiddel fra reservoaret og k_{ep} er overføringsraten mellom reservoaret og EES.

3.4 RR modellen

Brixmodellen parameteriserte konsentrasjonsforløpet i blodplasma for å løse den generelle farmakokinetiske to-romsmodellen. En annen metode er å benytte konsentrasjonen i blodplasma fra et referansevev. Modellen er utviklet av *T. E. Yankeelov et al.*, [49]. Med utgangspunkt i Kety-ligningen kan konsentrasjonen i tumorvevet og referansevevet uttrykkes som:

$$\frac{dC_t}{dt} = K_{trans,t}C_p - k_tC_t \quad (28)$$

$$\frac{dC_r}{dt} = K_{trans,r}C_p - k_rC_r \quad (29)$$

Hvor C_t og C_r er konsentrasjonen i henholdsvis tumorvevet og referansevevet. For å unngå forvirring i notasjonen er ratekontantene mellom blodplasma og EES beskrevet som k_t og k_r i henholdsvis tumor og referansevevet. Den fysiologiske tolknigen av parametrene er imidlertid den samme. Ligning 29 kan løses med hensyn på konsentrasjonen i blodplasma:

$$C_p = \frac{1}{K_{trans,r}} \frac{dC_r}{dt} + \frac{k_r}{K_{trans,r}} C_r \quad (30)$$

Konsentrasjonen av kontrastmiddel i tumor kan gjøres uavhengig av plasmakonsentrasjonen ved å substituere uttrykket for C_p inn i ligning 28. Substitusjonen vil være gyldig dersom plasmakonsentrasjonen i tumorvevet og referansevevet er like over tid. Konsentrasjonen av kontrastmiddel i vevet kan da uttrykkes med referansevevet:

$$\frac{dC_t}{dt} + k_tC_t = \frac{K_{trans,t}}{K_{trans,r}} \frac{dC_r}{dt} + k_rC_r \quad (31)$$

og er uavhengig av konsentrasjonen i blodplasma. Denne ligningen kan løses ved å benytte integrasjonsfaktor I :

$$I \equiv e^{k_t t} \quad (32)$$

Via vanlig derivasjon av produktet av to funksjoner vil:

$$\frac{d}{dt}(C_t I) = I \left(\frac{dC_t}{dt} + k_t C_t \right) \quad (33)$$

som er identisk med venstre side av ligning 31 multiplisert med I . Ligning 31 kan da skrives som:

$$\frac{d}{dt}(C_t I) = \frac{K_{trans,t}}{K_{trans,r}} \frac{dC_r}{dt} I + k_r C_r I \quad (34)$$

og er en eksakt ligning som kan integreres direkte, løsningen er:

$$C_t I = \frac{K_{trans,t}}{K_{trans,r}} \int_0^T \frac{dC_r}{dt} I dt + k_r \int_0^T C_r I dt \quad (35)$$

$$= \frac{K_{trans,t}}{K_{trans,r}} C_r I + \left(k_r - \frac{K_{trans,t}}{K_{trans,r}} k_t \right) \int_0^T C_r I dt \quad (36)$$

hvor det er benyttet delvis integrasjon av $\int dC_r/dt I dt$. Uttrykket for konsentrasjonen av kontrastmiddel i et enhetsvolum finnes ved å multiplisere ut I :

$$C_t(t) = \frac{K_{trans,t}}{K_{trans,r}} C_r(t) + \left(k_r - \frac{K_{trans,t}}{K_{trans,r}} k_t \right) \int_0^t C_r(t') e^{k_t(t'-t)} dt' \quad (37)$$

som avviker noe fra uttrykket til Yankeelov⁴.

Konsentrasjonen av kontrastmiddel i hvert enhetsvolum kan, som for Brixmodellen, knyttes til relativ signaløkning i bildet med ligning 7:

$$RSI_t(t) = \frac{C_t(t)}{\tau_1} T_{1,0} \quad , \quad RSI_r(t) = \frac{C_r(t)}{\tau_1} T_{1,0} \quad (38)$$

Dersom T_1 -tidene for tumorvevet og referansevevet, uten tilstedeværelse av kontrastmiddel, er tilnærmet like.

Ved ikke-lineære kurvetilpasninger kan k_t , k_r og $K_{trans,t}/K_{trans,r}$ estimeres i hvert enhetsvolum. Til sammenlikning med Brixmodellen vil RR modellen gi en mer detaljert beskrivelse av kontrastmiddeltransporten mellom blod-plasma og EES siden både k_t og forholdet $K_{trans,t}/K_{trans,r}$ kan estimeres. Ved relasjonen mellom K_{trans} og k_{ep} i ligning 11 kan også forholdet mellom EES volumfraksjonen i tumorvevet og referansevevet beregnes:

$$\frac{K_{trans,t}}{K_{trans,r}} \frac{k_r}{k_t} = \frac{\nu_{e,t}}{\nu_{e,r}} \quad (39)$$

Det er viktig å understreke at RR modellen forutsetter at plasmakonsentrasjonen i tumorvevet og referansevevet er like og kan være en feilkilde til parameterestimaten fra modellen.

⁴Yankeelov skriver parantesen i ligning 37 som: $(k_r - k_t) K_{trans,t}/K_{trans,r}$.

4 Materialer og metoder

I denne studien er det som mål å knytte informasjon fra DCE-MRI-avbildning av livmorhalskreft mot behandlingsutfall etter stråleterapi.

For å knytte kontrastmiddelopptaket i tumor til pasientenes behandlingsutfall er det essensielt å ta høyde for heterogeniteten av opptaket. Kontrastmiddelopptaket må derfor kvantitativt beskrives i hver del av pasientens tumor. Av den grunn er de deskriptive og farmakokinetiske parameterne estimert voxelvis eller tilnærmet voxelvis.

Ved bruk av statistiske metoder skal effekten av en bildeparameter mot behandlingsutfall karakteriseres. Effekten av en parameter vil være den prediktive styrken til å forutsi behandlingsutfallet etter stråleterapi. Siden parametrene estimeres i hver del av tumor må de statistiske metodene også ta høyde for en heterogen fordeling av parameterverdier. Det er derfor utviklet en statistisk metode basert på den ulike fordelingen av parameterverdier for å estimere effekten parametrene mot behandlingsutfall.

Bildebehandlingen og den statistiske analysen med unntak av Cox-regresjon er utført i IDL (Interactive Data Language, version 6.0; ITT Visual Information Solutions, USA). Cox-regresjonen, se kapittel 4.5.3, er utført i SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 16.0; USA).

4.1 Pasient og billedgrunnlag

DCE-MRI-bilder fra 88 pasienter med livmorhalskreft i stadie Ib eller høyere er analysert. Alle pasientene har undergått kurativ behandling med stråleterapi, og de fleste pasientene er også behandlet med Cisplatin (kjemoterapi). Etter fullført behandling er pasientene regelmessig fulgt opp med legeundersøkelser for å finne tilbakefall av sykdommen. Behandlingsutfallet karakteriseres av to endepunkt: lokalt tilbakefall og tilbakefall. Median oppfølgingstid etter behandling for sykdomsfri overlevelse er 46 måneder med minste og største oppfølgingstid henholdsvis 4 og 71 måneder. For lokal tumorkontroll er median oppfølgingstid 14 måneder med minste og største oppfølgingstid: 5 og 67 måneder. Pasientgrunnlaget er oppsummert i tabell 2.

Før stråleterapi er det utført MRI-undersøkelse av alle pasientene. Avbildningen ble utført på en 1.5 Tesla MR-maskin fra GE Medical Systems. Det er utført både en aksial dynamisk kontrastforsterket bildeserie og aksial T_2 -vektet serie av bekkenet med en mottakerspole for bekken. T_2 -serien er utført med en Fast-Spinn-Echo (FSE) sekvens. Den dynamiske serien er utført med en Fast-Spoiled-Gradient-Recalled (FSPGR) sekvens med 90° vippvinkel. Kontrastmiddelet Gd-DTPA ble injisert som en rask bolus injeksjon

Tabell 2: Oppsummering av pasientgrunnlaget, for en av de 88 pasientene er ikke stadieninndeling tilgjengelig.

	Lokalt tilbakefall	Tilbakefall	Ingen tilbakefall	
Antall:	16	35	37	
	Stadie I	Stadie II	Stadie III	Stadie IV
Antall:	3	46	31	7

etterfulgt av en saltvannsinjeksjon. Mengden av kontrastmiddel er normert til pasientenes kroppsvekt. I DCE-MRI-avbildningen er det registrert et dynamisk bilde hvert 15 sekund i tre minutter etter injeksjon av kontrastmiddel, i tillegg er det registrert to dynamiske bilder med et minuts intervall etter tre minutter. Bildeparametrene til begge opptakssekvensene er oppsummert i tabell 3. Avstanden mellom snittene for begge avbildningssekvensene er 6mm.

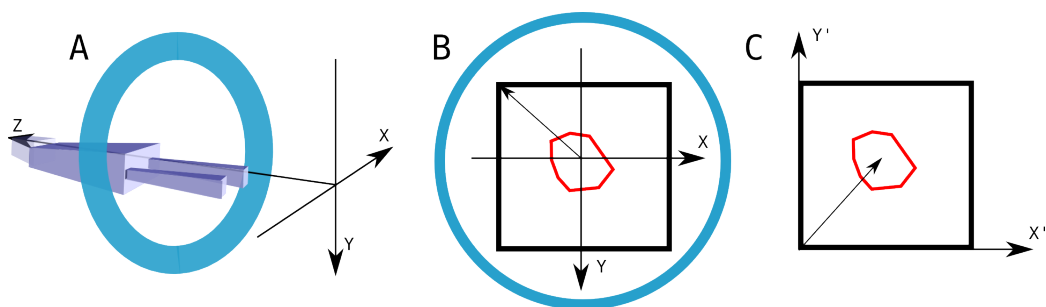
MR-bildene er lagret i et filformat kalt Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) som inneholder informasjon om pasienten, bildeparametre, tidspunktet bildet er tatt og tekniske spesifikasjoner til MR-maskinen og MR-sekvensen som er benyttet i tillegg til selve bildet. Tidspunktet mellom postkontrastbildene og prekontrastbildet er kalkulert fra tidsdifferansen mellom bildetidene oppgitt i DICOM-filene. I tillegg inneholder DICOM-formatet informasjon om posisjonering av bildet i tomografen i form av en posisjonsvektor fra sentrum til øvre venstre hjørnet av avbildningsområde og planet som bildet ligger i. Det gjør det mulig å relatere et område i pasienten til ulike bildeopptak.

Tabell 3: Oppsummering av bildeparametre for FSPGR og FSE sekvensen brukt i MRI undersøkelsen av pasientene.

	TR [ms]	TE [ms]	matrise $n_x/n_y/n_z$	voxelstørrelse [mm]
FSPGR	80	3.6	256/256/9	0.78/0.78/5.00
FSE	4220	85	512/512/20	0.40/0.40/5.00

4.2 Definisjon av tumorvolum

En farmakokinetisk analyse av tumor krever et veldefinert tumorvolum for å hindre bidrag fra normalvev i analysen. Tumorvolumet er derfor definert av en radiolog på den T_2 -vektede bildeserien til hver pasient. Det er fordelaktig å bruke T_2 -bildene som definisjonsgrunnlag på grunn av den gode kontrasten mellom bløtvev sammenliknet med den T_1 -vektede dynamiske



Figur 9: Illustrasjon av MR maskinens og bildematrixens koordinatsystem. **A)** viser koordinatsystemet til MR tomografen i tre dimensjonen med z -aksen parallelt med lengderetningen til pasienten og magnetfeltet satt opp av spolen som ligger rundt pasienten. Spolen er illustrert som en blå torus. **B)** viser et snittbilde av pasienten med tumorinntegning markert med rødt. Kvadratet illustrerer bildeopptaksområde til MR-maskinen. Posisjonsvektoren fra origo til øvre venstre hjørnet som er lagret i hvert bilde er også tegnet inn. **C)** illustrerer bildekoordinatsystemet sammen med posisjonsvektoren til origo, kvadratet tilsvarer bildeopptaksområde som i delfigur B.

serien. Tumorvolumet må deretter overføres til den kontrastforsterkede bildeserien.

For å tegne inn tumor i T_2 -serien må tegneprogrammet være avansert nok til å gi radiologen tilstrekkelig frihet til å manipulere bildet for å best mulig skille tumorvev fra normalvev. I tillegg må programmet gjøre det mulig å relatere tumorvolumet til den kontrastforsterkede bildeserien. På bakgrunn av disse kriteriene ble doseplanprogrammet Oncentra MasterPlan (Nucletron, USA), som normalt er benyttet i planlegging av stråleterapi, brukt som plattform til å definere tumorvolumet. Masterplan lagrer tumorvolumet i en DICOM-RT-struktur som definerer tumorvolumet i et kartesisk koordinatsystem benyttet av MR-maskinen. RT-strukturen beskriver tumorinntegningen i hvert snitt som et polygon, og det er koordinatene til polygonhjørnene som lagres i strukturen. På denne måten knyttes ikke volumet til T_2 -bildene, men til posisjoner i MR-tomografen. På denne måten kan tumorvolumet kan overføres til den dynamiske serien ved hjelp av posisjonsinformasjonen i DICOM-bildene.

En illustrasjon av koordinatsystemet i MR-maskinen er illustrert i figur 9A og 9B med z -aksen parallelt med hovedmagnetfeltet, origo er definert som isosenter av MR-tomografen. Tumorvolumet er beskrevet i RT-strukturen som et polygon og inneholder posisjonsvektoren til hvert polygonhjørne beskrevet i MR-koordinatsystemet. Bildekoordinatsystemet i

IDL definerer origo som nedre venstre hjørnet av bildet og er illustrert i figur 9C. Til sammenlikning er MR-maskinens koordinatsystem høyreorientert i motsetning til bildekoordinatene som er venstreorientert. Beskrivelsen av tumorvolumet i bildekoordinater vil være en lineær transformasjon gitt av en speiling om x-aksen og translasjon og skalering til voxelstørrelsen i alle dimensjoner. Matematisk kan transformasjonen uttrykkes med homogene koordinater, [31]:

$$\vec{u}' = T\vec{u} \quad \text{med} \quad T = \begin{pmatrix} \frac{1}{s_x} & 0 & 0 & \frac{-p_x}{s_x} \\ 0 & \frac{-1}{s_y} & 0 & \frac{p_y}{s_y} + n_y \\ 0 & 0 & \frac{1}{s_x} & \frac{-p_z}{s_x} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (40)$$

hvor $\vec{u} = [u_x, u_y, u_z, 1]$ beskriver posisjonen til polygonhjørnet i x , y og z retning i MR koordinatsystemet, s_i er voxelstørrelsen til den dynamiske bildeserien. p_i er translasjonen av origo i tre retninger sammen med en ekstra translasjon i y retning (n_y) siden posisjonsvektoren i DICOM-bildet er definert til øvre venstre hjørne.

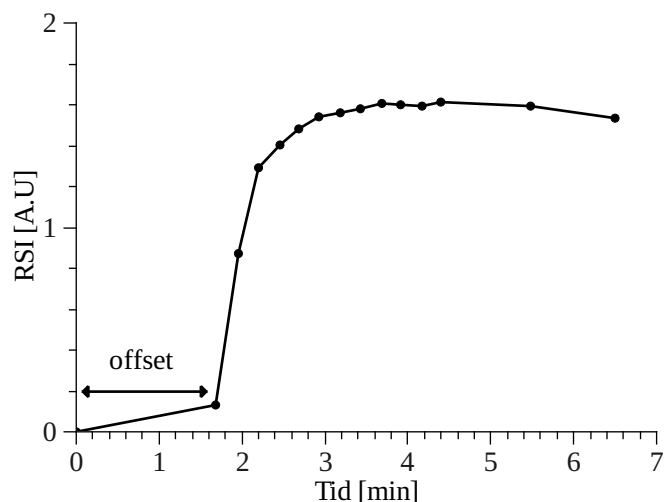
Pasientenes tumorvolum kan beregnes fra RT-strukturen ved å benytte polygonhjørnene. I hvert snitt av pasienten vil et to-dimensjonalt polygon beskrive tumorinntegningen,. Tumorvolumet i ett snitt vil være arealet av det to-dimensjonale polygonet multiplisert med snittykkelsen. Arealet av et todimensjonalt polygon beregnes ved ligningen:

$$A = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^N (x_i y_{i+1} - x_{i+1} y_i) \quad (41)$$

hvor x_i og y_i er koordinatene til polygonhjørne nummer i og N er antall hjørner. Hele tumorvolumet for en pasient finnes ved å legge sammen volumene i alle bildesnittene.

4.3 Beregning av deskriptive parametre

Deskriptive parametre er en enkel beskrivelse av kontrastopptaket over tid. For at parametrene skal være sammenlignbare mellom pasientene må tidsintervallet mellom bildene for alle pasientene være like. På grunn av varierende tid som er brukt til å injisere kontrastmiddelet er tidsintervallet mellom prekontrastbildet og det første postkontrastbildet forskjellig over pasientmaterialet, selv om samme MRI-sekvens og opptakstid er benyttet. Tidsintervallet må derfor korrigeres med en offset-parameter til hver pasient som korrigerer for tiden som er brukt til å forberede og sette injeksjonen. En illustrasjon av RSI som funksjon av tid uten korreksjon er vist i figur 10.



Figur 10: Den relative signaløkningen som funksjon av tid uten korreksjon av tiden for å injisere kontrastmiddelet.

Offset-tiden kan estimeres ved å benytte ikkelineære kurvetilpasninger av medianverdien til RSI i hvert postkontrastbilde over tumor. Siden RSI kan beskrives med en vilkårlig eksponensial funksjon som når et platå kan Brix modellen med en ekstra tilpasningsparameter til offset-tiden brukes som modell. Ikke lineære kurvetilpasninger er beskrevet i delkappitlet 4.4 og offset-tiden er implementert som en forskyvning i tidspunktet til postkontrastbildene relativt til prekontrastbildet.

Selv etter en korreksjon for tiden som er brukt til å sette injeksjonen varierer tidsintervallet mellom hvert bilde over pasientene på grunn av variasjoner i opptakstid. For å være sikker på at parametrene blir sammenlignbare er RSI i hver tumorvoxel interpolert over en fast tidsvektor som er identisk for alle pasientene. Den interpolerte relative signaløkningen refereres til som RSI_{int} og er en av de deskriptive parametrene benyttet til å kvantisere kontrastopptaket i tumor.

De deskriptive parametrene AUC, ABC og nABC som er definert i kapittel 2.7 er kalkulert ved integrasjon av RSI_{int} opp til hvert tidspunkt til den faste tidsvektoren. Integrasjonen er utført numerisk med standard Riemannsummer. RSI for muskel er ekstrahert fra et område i setemusklene i tre bildesnitt sentralt i opptaksvolumet. Som muskelkurve brukes medianverdien til muskelopptakskurvene ved hvert tidspunkt. På tilsvarende måte som RSI for tumorvev er også RSI i muskel interpolert over den faste tidsvektoren. RSI er interpolert ved hvert 15'ende sekund fra null til to minutter. Deretter er interpolasjonen utført i tidspunktene 2.5, 3.0 og 4.0 minutter etter

injeksjonen.

4.4 Farmakokinetiske kurvetilpasninger

Parametrene i Brix- og RRmodellen kan estimeres ved å tilpasse modellen til den relative signaløkningen i enhetsvolumet. Tidsforskyvningen mellom prekontrastbildet og det første postkontrastbildet er estimert på samme måte som for deskriptive parametre. Interpolasjonen over en fast tidsakse er ikke nødvendig siden parametrene ikke er tidsavhengige. Den beste kurvetilpasningen gir parameterestimaterne og finnes ved minste kvadraters metode.

Modelltilpasningen er utført med prosedyren *mpfit* for IDL laget av *Craig B. Markwardt*, [34]. Prosedyren vist seg å være mer robust enn innebygde IDL rutiner for kurvetilpasninger. Det var svært vanskelig å finne en algoritme som sikret konvergens i tilpasningene. De innebygde IDL rutinene som er utprøvd inkluderte blandt annet en gradient-ekspansjonsalgoritme og simplex-minimering uten tilfredsstillende resultater, [37]. *Mpfit* gir muligheten til å vekte datapunktene ulikt med tanke på støy og kan sette øvre og nedre grenser for parameterestimaterne. *Mpfit* itererer seg til beste tilpasning med en Levenberg-Marquardt algoritme og returnerer tilpasningsparametrene sammen med informasjon om hvorvidt tilpasningen konvergente.

For hver pasient er kurvetilpasningene utført voxelvis ved å binde fire og fire voxler i bildeplanet for å så tilpasse middelveiden av RSI til modellen. På denne måten vil tilfeldig støy i datasettet reduseres med en faktor to, som går på bekostning av den romlige oppløsningen. Standaravviket til de bundne voxelene er brukt som vektning av hvert datapunkt, og modelltilpasningen finnes ved å minimere de vektete kvadratene:

$$SS_{res} = \text{MIN} \left(\sum_i [\overline{RSI}(t_i) - f(t_i)]^2 / w_i(t_i)^2 \right) \quad (42)$$

hHvor w_i er standardavviket til RSI over fire nabovoxler og $f(t_i)$ er funksjonsverdien til modellen.

Kvaliteten på modelltilpasningen kan evalueres av den multiple korrelasjonskoeffisienten som tar hensyn til antall tidspunkt i tilpasningen og antall parametre i modellen. Dermed kan tilpasningskvaliteten sammenliknes mellom pasientene og mellom Brix- og referansevevsmodellen. Korrelasjonskoeffisienten beregnes ved, [4]:

$$R^2 = 1 - \frac{SS_{res}(n-1)}{SS_{tot}(n-p-1)} \quad (43)$$

med

$$SS_{tot} = \sum_i [\overline{RSI}(t_i) - \text{MEAN}(RSI)]^2 / w_i(t_i)^2$$

hvor $\text{MEAN}(RSI)$ er middelveien av RSI over alle tidspunkt, n er antall tidspunkt og p er antall frie tilpasningsparametre.

Brixmodellen i ligning 27 ble tilpasset til hvert enhetsvolum i tumor bestående av fire og fire voxler av tumor. Fra utledingen av Brixmodellen er tilpasningsparametrene A , k_{ep} og k_{el} positive per definisjon og null ble satt som nedre grense til alle parameterverdiene.

På tilsvarende måte som Brixmodellen er RRmodellen i ligning 38 tilpasset fire voxler av gangen. Muskel er brukt som referansevev under antagelsen at plasmakonsentrasjonen og T_1 -tiden er tilnærmet like som i tumorvevet. Overføringsraten av kontrastmiddel mellom blodplasma og det ekstravaskulære ekstracellulære rommet i muskel, k_r , er estimert for hver pasient. Til å bestemme k_r er medianverdien av RSI i tumor tilpasset RRmodellen. Verdien av k_r er videre benyttet som en konstant i modellen under tilpasningen i hvert enhetsvolum i tumor. Integralleddet i RRmodellen er numerisk evaluert over produktet av RSI for muskel og eksponensialleddet opp til hvert tidspunkt. Parameterestimaterne av R og k_t er, som for Brixmodellen, begrenset til positive verdier.

4.5 Statistiske metoder

Ved bruk av statistiske metoder skal det avgjøres om informasjonen i DCE-MRI bildene kan knyttes opp til behandlingsutfallet til pasientene. Essensielt er tiden fra behandlingen til behandlingsutfallet kan bestemmes. For pasientene hvor kreft gjenoppdages lokalt eller i form av metastaser går det ulik tid fra behandling til tilbakefall av sykdommen. I tillegg vil observasjonstiden til pasientene som ikke viser noen form for tilbakefall være ulik. For å ta hensyn til den ulike oppfølgingstiden til pasientene må statistikken beskrive sannsynligheten eller risiko for tilbakefall.

4.5.1 Estimering av risiko med Kaplan-Meier estimatoren

Kaplan-Meier (KM) estimatoren er en statistisk beskrivelse av overlevelsesfraksjonen i en pasientgruppe over tid. Overlevelse er nødvendigvis ikke pasientoverlevelse rent formelt, men beskriver en hendelse som kun skjer en gang. KM-estimatoren tar utgangspunkt i sannsynligheten for at en hendelse skal skje i et tidspunkt t_j etter behandling. t_j er oppfølgingstiden til pasient nummer j , og er enten tiden fra behandling til tilbakefall eller tiden pasienten

er observert. Sannsynligheten for en hendelse blir estimert av antall hendelser ved tiden t_j delt på antall pasienter som observeres og kan oppleve en hendelse ved tiden t_j . KM-estimatoren ved tiden t er dermed et estimat for sannsynligheten til å være i live ved tid t . Formelt skrives KM-estimatoren som [4]:

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_j \leq t} \left(1 - \frac{m_j}{Y(t_j)} \right) \quad (44)$$

hvor m_j er antall hendelser ved tid t_j og $Y(t_j)$ er antall observerte pasienter rett før t_j . Hvis en pasient trekker seg fra studien eller faller bort av andre årsaker som ikke oppfyller kravet til en hendelse blir pasienten sensurert. Dersom en pasient sensureres ved tiden t_j vil $Y(t_j) = Y(t_{j-1}) - 1$ selv om det ikke skjer en hendelse ved tiden t_j . På den måten inkluderer KM-estimatoren pasientene som ikke opplever en hendelse til estimering av sannsynligheten for sykdomstilbakefall.

I sin enkle form kan KM-estimatoren ikke brukes til å evaluere en parameter mot sannsynligheten for tilbakefall. Men kan brukes til å visualisere sannsynligheten for tilbakefall.

4.5.2 log-rank-test mellom to pasientgrupper

Deles pasientene inn i to grupper kan KM-estimatoren beregnes for begge gruppene og sannsynligheten for tilbakefall kan visualiseres. Men en kvalitativ sammenlikning av KM-estimatoren er ikke tilstrekkelig for å avgjøre om det er reell forskjell i sannsynligheten for tilbakefall mellom gruppene. En enkel statistisk test basert på risikoestimer kan kvantitativt sammenlikne sannsynligheten for tilbakefall i gruppene. Teststatistikken sammenlikner observerte antall hendelser mot forventede antall hendelser om risikoen i gruppene er like. Testen er døpt med navnet log-rank-test og evaluerer sannsynligheten for at nullhypotesen er sann. Nullhypotesen er ikke annet enn at risikoen i de to pasientgruppene er like. Formelt skrives teststatistikken som [43]:

$$X = \frac{\sum_i [m_{1,i} - m_i Y_1(t_i)/Y(t_i)]}{V} \quad (45)$$

med:

$$V = \sum_i \frac{Y_1(t_i) Y_2(t_i) m_i (Y(t_i) - m_i)}{Y(t_i)^2 (Y(t_i) - 1)}$$

Hvor $m_{1,i}$ er antall hendelser i gruppe en ved tiden t_i og m_i er totalt antall hendelser i begge gruppene ved tiden t_i . $Y_1(t_i)$ og $Y(t_i)$ er henholdsvis antall observerte pasienter i gruppe en og totalt i begge gruppene rett før tiden

t_i . Under nullhypotesen vil teststatistikken være tilnærmet normalfordelt, $X \sim N(0, 1)$, og nullhypotesen forkastes dersom X er utenfor et 95% standardavvik av normalfordelingen. Det vil si hvis $|X| > 1.96$. Fra teststatistikken kan sannsynligheten for at risikoen i gruppene er like beregnes, og refereres til som p-verdien. P-verdien er dermed sannsynligheten for at nullhypotesen er oppfylt, nullhypotesen forkastes dersom p-verdien er under 5%.

Fra log-rank-teststatistikken kan også risikoforholdet mellom gruppene, også kalt risikorate, estimeres. Estimatet av risikoraten mellom to grupper beregnes ved [2]:

$$\hat{r}\hat{r} = e^{\sqrt{X}} \quad (46)$$

med tilhørende 95% konfidensintervall:

$$\left[e^{\sqrt{X}-1.96/\sqrt{V}}, e^{\sqrt{X}+1.96/\sqrt{V}} \right]$$

Risikoraten kan tolkes som forholdet mellom risikoen i gruppene dersom risikoen er konstant gjennom tidsforløpet.

Log-rank-testen er en enkel test som kun estimerer sannsynligheten for at risikoen i gruppene er like. Testen kan benyttes til å evaluere bildeinformasjonen i DCE-MRI-bildene mot behandlingsutfall. Ved å dele pasientene inn i to grupper basert på en bildeparameter kan testen avgjøre om risikoen i gruppene er like. log-rank-testen avgjør imidlertid kun om risikoen i gruppene er like eller ulike.

4.5.3 Cox-regresjon

En langt mer raffinert metode til å evaluere parametre mot behandlingsutfall er Cox-regresjon. Cox-regresjonen estimerer effekten av en parameterverdi mot behandlingsutfall ved hjelp av lineær regresjon. En forutsetning for regresjonen er at parameterverdien er proporsjonal med risikoen for en hendelse. Det vil si at risikoen for at en pasient skal oppleve en hendelse kan skrives som:

$$\lambda_i(t) = k_i \lambda_0(t) \quad (47)$$

hvor $\lambda_0(t)$ er en underliggende risikofunksjon som er lik for alle pasientene. k_i er en konstant som er knyttet til parameterverdien og $\lambda_i(t)$ er risikofunksjonen for pasient nummer i . Ligning 47 kan også uttrykkes med den kumulative risikoen ved å integrere ligningen over tid. Siden k_i kun er avhengig av parameterverdien er den uavhengig tiden, integrasjonen gir:

$$\Lambda_i(t) = k_i \Lambda_0(t) \quad (48)$$

med Λ som den kumulative risikoen, det vil si sansynligheten for å oppleve en hendelse i tids intervallet $(0, t)$. Proporsjonalitetskonstanten k_i antas å kunne skrives som, [4]:

$$k_i = e^{\beta x_i} \quad (49)$$

hvor x_i er parameterverdien til pasient nummer i . β er regresjonskoeffisienten som estimeres av den lineære regresjonen. Dersom risikoen er proporsjonal med parameterverdien vil de kumulative risikofunksjonene til pasientene være parallelle under en logaritmisk skala, det vil si:

$$\ln [\Lambda_i(t)] = \ln [\Lambda_0(t)] + \beta x_i \quad (50)$$

For å tilpasse Cox-modellen må det tas hensyn til til den underliggende risikoen. En metode for å eliminere den underliggende risikofunksjonen er å betrakte den relative sannsynligheten for at pasient nummer i skal oppleve en hendelse ved tiden t_k . Sannsynligheten kan uttrykkes ved:

$$P(i, t_k) = \frac{\lambda_0(t_k) e^{\beta x_i}}{\sum_{j \in R_k} \lambda_0(t_k) e^{\beta x_j}} \quad (51)$$

hvor R_k er alle pasientene som kan oppleve en hendelse ved t_k . I $P(i, t_k)$ vil den underliggende risikofunksjonen kansellere og regresjonskoeffisienten med standardavvik kan estimeres ved å maksimere $\prod_i [P(i, t_k)]$. Regresjonskoeffisienten kan testes for å være ulik null med en statistisk Wald-test. Teststatistikken skrives som:

$$z = \hat{\beta} / \left(\text{stddev}(\hat{\beta}) \right)^2$$

som er χ^2 -fordelt. Hvis regresjonskoeffisienten er signifikant forskjellig fra null finnes det en lineær relasjon mellom parameteren og pasientenes risiko.

En svært nyttig anvendelse av Cox-regresjonen er at den ikke er begrenset til en parameter. I tilfellet for flere parametre antas risikofunksjonen for en pasient å kunne skrives som:

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) e^{\beta_1 x_{1,i} + \dots + \beta_n x_{n,i}} \quad (52)$$

Estimering av regresjonskoeffisientene vil være ekvivalent som i tilfellet for en parameter. Ved å estimere effekten av flere parametre mot risiko kan et samspill mellom parametrene avsløres. En metode er å utføre Cox-regresjonen med alle parametrene. Deretter fjernes parameteren som forklarer minst av variasjonen i datamaterialet fra modellen. Cox-regresjonen utføres så på ny med en parameter mindre og prosedyren gjentas. Prosedyren fortsetter til det ikke er mulig å fjerne noen parametre uten en betydelig og signifikant endring i modellens evne til å beskrive datamaterialet. Resultatet er den

modellen som best beskriver variasjonen i datamaterialet når det er en lineær sammenheng mellom risiko og parameterverdiene.

Som presisert er Cox-regresjonen avhengig av en lineær sammenheng mellom risiko og parameterverdiene. Siden den underliggende risikofunksjonen $\lambda_0(t)$ ikke er kjent, finnes det ingen metoder til å verifisere en lineær sammenheng mellom parameterverdien og risiko. Derimot kan den kumulative risikoen i en pasientgruppe estimeres ved Nelson-Aalen (NA) estimatoren, [4]:

$$\hat{\Lambda}(t) = \sum_{t_j \leq t} \frac{m_j}{Y(t_j)} \quad (53)$$

Dersom Nelson-Aalen estimatoren for to grupper er parallelle under en logaritmisk skala vil det indikere at at risikoen mellom gruppene er proporsjonale og oppfyller betingelsene for Cox-regresjon. Ved å visualisere NA-estimatoren for to grupper av pasienter kan hver av gruppens kumulative risiko i tiden etter behandling kvalitativt inspiseres. Det er viktig å presisere at dersom NA-estimatoren for to grupper er proporsjonale indikerer det kun at risikoen mellom gruppene er proporsjonale. Risikoen i en pasientgruppe kan sees på som den midlere risikoen kan sees på som middelat av hver pasients risiko i gruppen. Det er dermed ikke gitt at risikoen mellom pasientene er proporsjonale dersom risikoen er proporsjonal mellom pasientgruppene.

4.5.4 Histogrammer og notasjon

DCE-MRI bildparametrene til pasientene er estimert enten voxelvis eller i fire nabovoxler av gangen. Hver pasient har dermed en fordeling av parameterverdier over tumor. Fordelingen kan representeres ved å danne et histogram over parameterverdiene. Formen på histogrammet vil karakterisere den ulike fordelingen av parameterverdier over tumor. Fordelingen av parameterverdier over pasientenes tumor kan derfor sammenliknes ved å sammenlikne histogrammene.

Den numeriske måten å danne et histogram over parameterverdiene er å spesifisere et verdiintervall og et antall delintervaller. Antall delintervaller vil spesifisere oppløsningen til intervallet. Det vil si, hvis verdiintervallet er $[0, 10]$ og antall delintervaller er 10 vil delintervallene i histogrammet være: $[0, 1]$, $[1, 2]$ og videre. For hvert delintervall vil antall parameterverdier i intervallet spesifisere intensiteten i histogrammet. Antall parameterverdier som estimeres vil være avhengig av antall voxler i tumoren, derav vil den totale intensiteten i histogrammet være avhengig av tumorvolumet. Histogrammet kan normaliseres ved å dele intensiteten på det totale antall parameterestimer. Intensiteten i de normaliserte histogrammene vil da

beskrive den relative andelen av parameterestimater i hvert delintervall og summen av intensitetene blir én. Videre må verdiintervallet og antall delintervaller være like for alle pasientene. Verdiintervallet og antall delintervaller må derfor bestemmes for den aktuelle parameteren over hele pasientpopulasjonen. Antall delintervaller må være mange nok til å gi en god representasjon av fordelingen, og i tillegg må antallet være lite nok til at et tilstrekkelig antall parameterestimater kan allokeres til delintervallene. Flere metoder til å estimere et anbefalt antall delintervaller er foreslått av *He* og *Meeden*, [21].

For å unngå problemet med å bestemme antall delintervaller for hele pasientpopulasjonen kan fordelingen av parameterverdier beskrives med et kumulativt eller summert histogram. Det kumulative histogrammet kan betraktes som arealet under det normerte histogrammet. Videre kan fordelingen av parameterverdier beskrives med persentilverdier. For eksempel er 50 persentilen parameterverdien når arealet under det normaliserte histogrammet er 0.50. På tilsvarende måte kan 20 og 80 persentilverdiene kalkuleres fra parameterfordelingen. Persentilverdiene fra 0 til 100 persentilen vil da gi en fullverdig beskrivelse av parameterfordelingen over tumoren.

Til hver pasient kan persentilverdiene til en parameterfordeling over tumor kalkuleres. For å eksplisitt presisere at persentilverdien til en parameter er kalkulert over en pasients tumor brukes notasjonen: $p_x^{vox}(par)$. Hvor x er persentilverdien og par er parameterverdien. Fordelingen av en parameter over pasientpopulasjonen kan på tilsvarende måte også beskrives med persentilverdier. For eksempel kan fordelingen av pasientenes tumorvolum beskrives med persentilverdiene over populasjonen. Dersom en persentilverdi av en parameter er tatt over pasientpopulasjonen benyttes notasjonen: $p_x^{pat}(par)$. Ved å benytte denne notasjonen kan fordelingen over populasjonen av persentilverdier av en parameterfordeling over tumor beskrives som: $p_y^{pat}(p_x^{vox}(par))$. For eksempel vil 50 persentilverdien av 30 persentilverdien til en parameter over tumor noteres med følgende hieroglyf: $p_{50}^{pat}(p_{30}^{vox}(par))$.

De kumulative histogrammene over parametrene gir en presis representasjon av fordelingen uavhengig av verdiintervallet og antall parameterverdier. Sammenliknet med vanlige histogrammer over parametrene kan de kumulative histogrammene være vanskelige å tolke visuelt. Parameterfordelingene kan best visualiseres med vanlige histogrammer, men den numeriske behandlingen av fordelingen er mer presis med kumulative histogrammer. I representasjonen av parameterfordelingene i resultat kapittelet er det i hovedsak benyttet vanlige histogrammer.

For å visualisere parameterfordelingene til pasientene over pasientpopulasjonen kan persentil histogrammer benyttes. For hver pasient dannes det

normerte histogrammet over parameterverdiene. I hvert delintervall av histogrammet vil da være en fordeling av intensitetsverdier over pasientpopulasjonen. Det kan da dannes et 50 persentilhistogram ved å finne 50 persentilintensiteten i hvert delintervall. Tilsvarende kan også 20 og 80 persentilintensitetene finnes. Avstanden mellom 20, 50 og 80 persentilhistogrammene vil representere variasjonen over av parameterfordelingene over pasientpopulasjonen. Variasjonen over pasientpopulasjonen kan illustreres på tilsvarende måte ved å benytte de kumulative histogrammene.

4.5.5 Statistisk test av persentilverdier mot behandlingsutfall

De deskriptive parametrene og de farmakokinetiske modellene vil kvantitativt beskrive kontrastopptaket i pasientenes tumor over tid. Ved å danne kumulative histogrammer over parameterverdiene i tumor kan parameterfordelingen beskrives for hver pasient. Siden parameterfordelingene representerer den ulike kontrastoppladningen i pasientenes tumor er det ønskelig å teste hver del av fordelingen mot behandlingsutfall.

En test av hver del av parameterfordelingen kan utføres ved å benytte persentilverdiene fra 1 til 99 persentilen til parameterfordelingen. For alle pasientene kan $p_1^{vox}(par)$ kalkuleres. Pasientene kan deretter deles inn i to like store grupper basert på 50 persentilen over populasjonen. Det vil si at pasientene med høy 1 persentilverdi i en gruppe og pasientene med lav 1 persentilverdi i den andre gruppen. Ved å bruke den innførte notasjonen vil pasientene hvor $p_1^{vox}(par) > p_{50}^{pop}(p_1^{vox}(par))$ settes i en gruppe og de resterende pasientene i den andre. For de to gruppene kan en log-rank-test utføres og sannsynligheten for at risikoen i gruppene er like kan regnes ut. Videre kan igjen pasientene deles inn i to like store grupper basert på 2 persentilverdien av parameterfordelingene. En log-rank-test kan igjen beregne sannsynligheten for at risikoen i gruppene er like. Pasientene kan følgelig deles inn i to like store grupper for hver persentil fra 0 til 100. Og for hver gruppeinndeling kan sannsynligheten for at gruppenes risiko er like beregnes.

Risikoen i gruppene vil være statistisk signifikant forskjellige dersom p-verdien fra log-rank-testen er mindre enn 0.05. Dersom p-verdien fra log-rank-testen for gruppeinndelingen basert på 20 persentilverdien er signifikant forskjellig vil risikoen i gruppene være ulike. Det er da en sammenheng mellom risiko og 20 persentilen i parameterfordelingene dersom pasientene deles i to grupper.

Log-rank-testen gir, som nevnt tidligere, kun informasjon om sannsynligheten for at risikoen i to grupper er like. Ved å benytte Cox-regresjon kan sammenheng mellom persentilverdi og risikoen til hver pasient undersøkes

mer utførlig. Som kontinuerlig variabel i regresjonen kan persentilverdiene fra en persentil til hver pasient settes inn for x_i i ligning 51. Alternativt kan også middelværdien av persentilverdiene i et persentilintervall benyttes som kontinuerlig variabel i regresjonen. Middelværdien vil være mer robust siden det er mindre sjans for at pasientinndelingen er tilfeldig. Cox-regresjonen kan også utføres med kategoriske variabler, det vil si at regresjonen utføres på to eller flere pasientgrupper. For to grupper vil $x_i = 0$ for en gruppe og $x_i = 1$ for den andre gruppen. Regresjonskoeffisienten β , eller mer nøyaktig e^β , kan da tolkes som risikorate mellom gruppene under antagelsen at risikoene er proporsjonale.

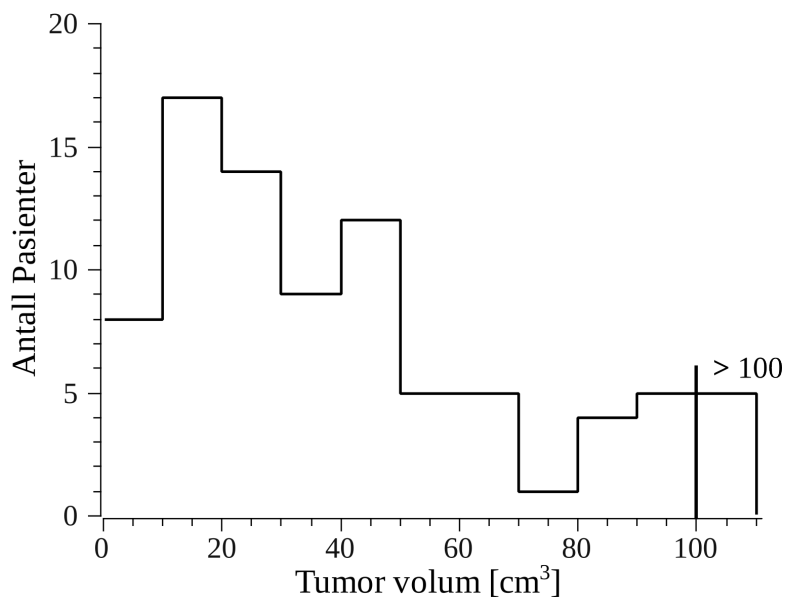
5 Resultater

5.1 Definisjon av tumor og kalkulering av tumorvolum

Tumorvolumet til hver pasient er tegnet inn på den T_2 -vektede bildeserien av to radiologer. Inntegningen er utført i doseplanprogrammet MasterPlan og RT-strukturen som beskriver volumet ble eksportert fra programmet.

For tre pasienter var det ikke mulig for radiologen å tegne inn tumorvolumet. For en av pasientene var det ikke tumor synlig tumor på T_2 -bildet. For den andre pasienten var den kontrastforsterkede bildeserien tatt saggittalt og ikke aksialt. Den siste pasienten ble ikke inntegnet på grunn av to ulike kreftsykdommer i bekkenet. Disse pasientene er ekskludert fra den videre analysen.

Tumorvolumet er kalkulert fra radiologenes inntegninger ved å benytte RT-strukturen eksportert fra MasterPlan. Et histogram over pasientenes tumorvolum er vist i figur 11. Intensitetsfordelingen viser at 60 pasienter har et tumorvolum under 50cm^3 . I tillegg har fem av pasientene har et tumorvolum større enn 100cm^3 . Tre pasienter skiller seg ut fra populasjonen



Figur 11: Histogram over pasientenes tumorvolum beregnet fra tumorinntegninger på T_2 -bildeserien til hver av pasientene. Fem pasienter har et tumorvolum større enn 100cm^3 med tumorvolumer på henholdsvis 101, 114, 135, 158 og 160cm^3 .

ved å ha et betydelig stort tumorvolum på henholdsvis 135, 158 og 160 cm³.

Tumorinntegningen til hver pasient er overført til den kontrastforsterkede bildeserien ved å bruke RT-strukturen fra MasterPlan. For å kartlegge tumorvolumet i de kontrastforsterkede bildene er koordinattransformasjonen beskrevet i kapittel 4.2 benyttet på polygonhjørnene. De transformerte polygonene vil dermed rekonstruere tumor i den kontrastforsterkede bildeserien. Tre eksempler på volumoverføringen er illustrert i figur 12,. Figuren viser det inntegnede tumorvolumet i et bildesnitt av den T_2 -vektede serien og det overførte tumorvolumet i det samme bildesnittet til den kontrastforsterkede serien. I tillegg er markeringen av muskelområde i den dynamiske serien illustrert.

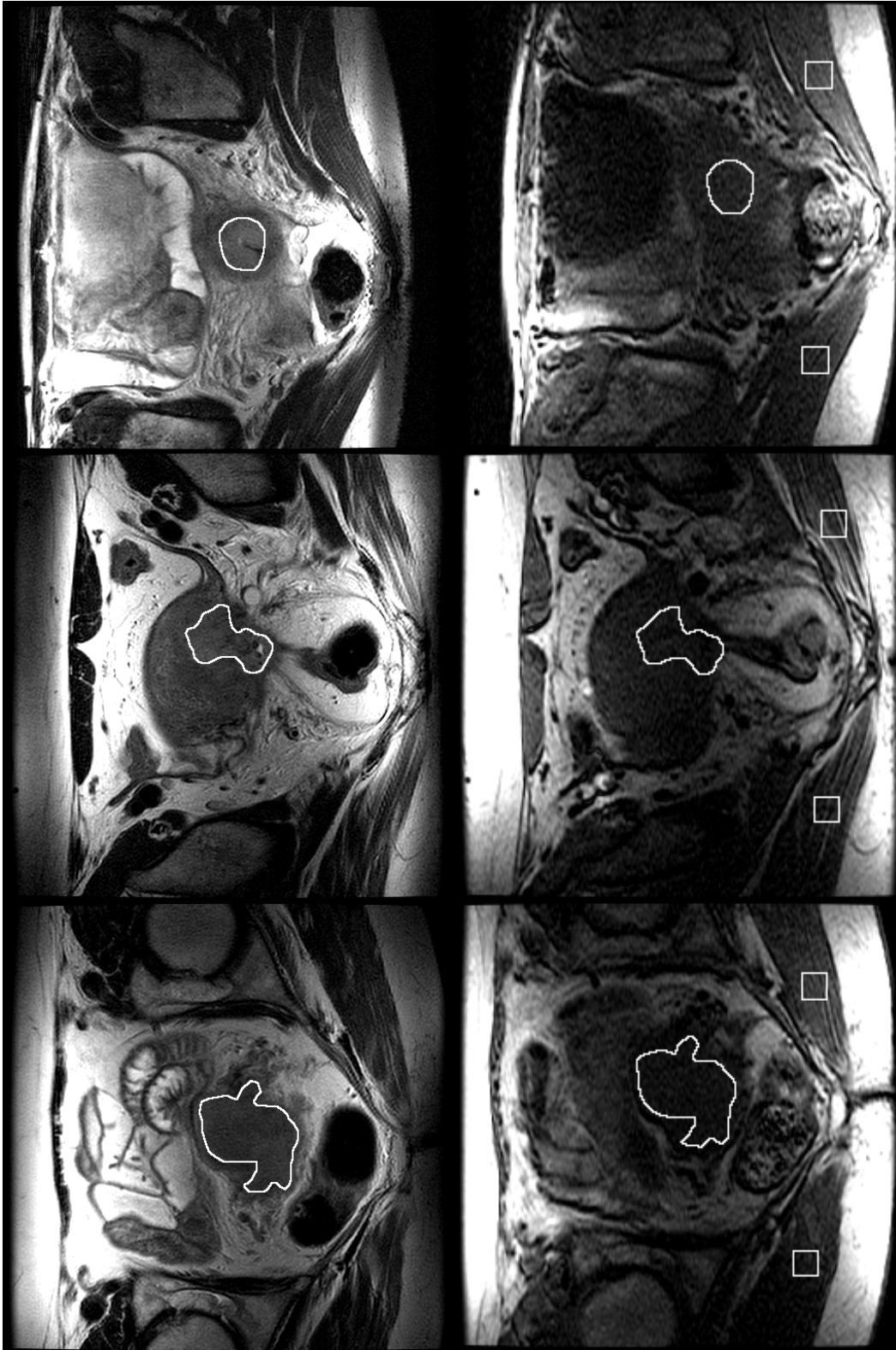
5.2 Kalkulering av relativ signaløkning

Fra den kontrastforsterkede bildeserien er den relative signaløkningen beregnet for hver voxel ved å bruke uttrykket fra RSI i ligning 6. I tilfeller hvor bildeintensiteten i prekontrastbildet er null vil RSI gå mot uendelig. For å unngå slike ikke reelle tallverdier er intensiteten i prekontrastbildet satt til én hvor bildeintensiteten opprinnelig er null.

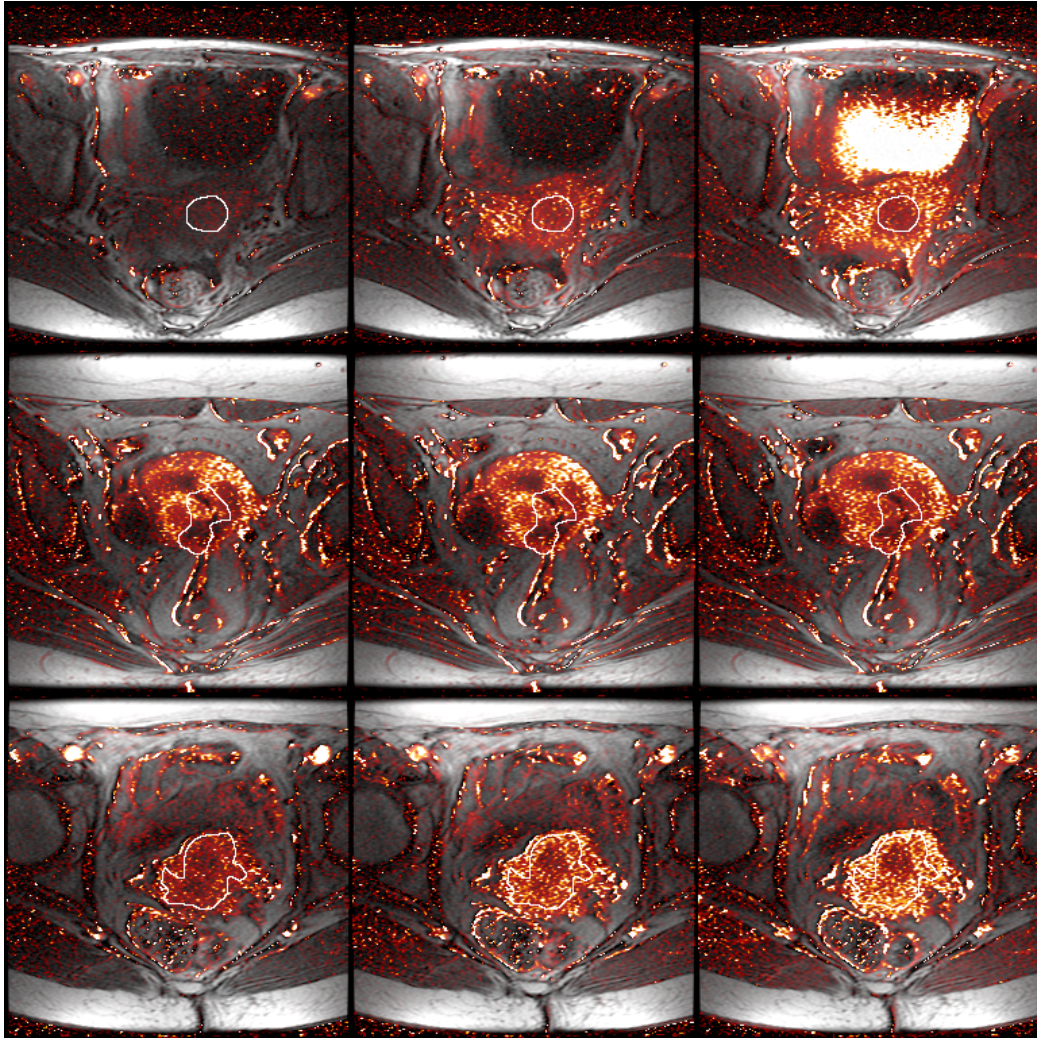
På grunn av tidsforsinkelsen mellom prekontrastbildet og det første postkontrastbildet må bildetidene til postkontrastbildene korrigeres. Korreksjonen er utført ved å tilpasse Brixmodellen til den midlede relative signaløkningen i tumor med en ekstra tidsforskyvningsparameter.

Den relative signaløkningen er kalkulert ved hvert tidspunkt og er tilnærmet proporsjonal med kontrastmiddelkonsentrasjonen. Figur 13 viser prekontrastbildet sammensmeltet med RSI ved tre tidspunkt for tre pasienter. Den relative signaløkningen er fargelagt med rødt som går mot hvit for høye verdier. De sammensmeltede bildene viser RSI ved 30 sekunder, 2 minutter og 4 minutter etter injeksjonen av kontrastmiddel. Pasientene viser ulik grad av signalintensitetsoppbygging i vevet. Spesielt er det variasjoner i det initielle kontrastmiddelopptaket 30 sekunder etter injeksjonen. I figuren er det tydelig at den øverste pasienten har svært lavt initielt kontrastmiddelopptak, men kontrastmiddeloppladningen blir gradvis høyere 2 og 4 minutter etter injeksjonen. Etter 4 minutter er det også svært høy kontrastmiddeloppladning i pasientens blære som skyldes utvasking av kontrastmiddelet via nyrene. Pasienten i midten har det høyeste initielle kontrastopptaket av pasientene i figuren og opptaket varierer svært lite over det viste tidsrommet. Den nederste pasienten i figuren viser en mer gradvis økning av kontrastoppladningen over tid enn pasientene over.

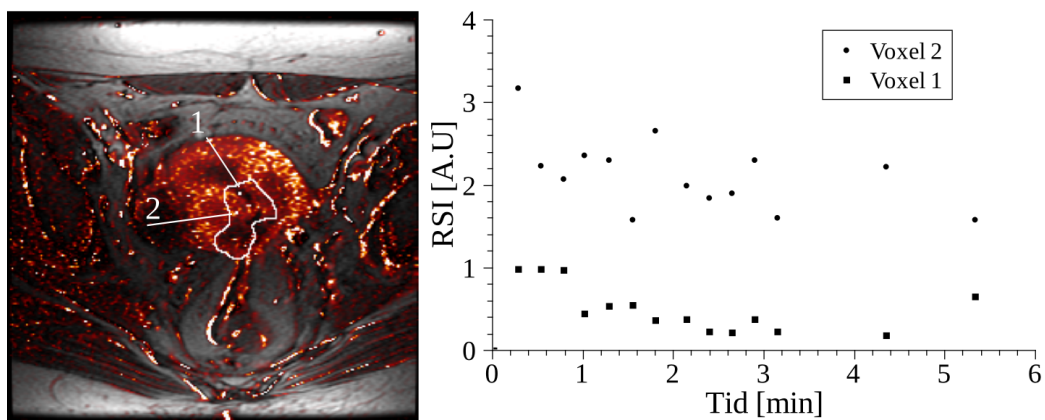
Figur 13 viser at det er stor variasjon av kontrastoppladning i tumorvevet mellom pasientene. Det kan også være også stor variasjon i signalintensiteten



Figur 12: **Øverst:** Eksempel på tumorinntegninger i et T_2 -vektet MR bilde for tre pasienter. Inntegningen er utført i MasterPlan av en radiolog. De viste bildesnittene er hentet sentralt fra pasientenes tumor. **Nederst:** Eksempler på tumorvolumet som er overført til prekontrastbildene i den kontrastforsterkede bildeserien ved koordinattransformasjon. De hvite boksene viser det avmerkede muskelområdet i pasientene.



Figur 13: Eksempler på prekontrastbilder sammensmeltet med RSI i ett snitt for tre tidspunkt og tre pasienter (øverst til nederst). Bildene viser prekontrastbildet og RSI ved tidspunktene 30 sekunder, 2 minutter og 4 minutter for pasientene etter kontrastmiddeleinjeksjonen. Den hvite konturen indikerer pasientenes tumor i snittene.



Figur 14: **Venstre:** Prekontrastbildet sammensmeltet med den relative signaløkningen i vevet etter 2 minutter for en pasient. To voxler i tumor er avmerket med hvite punkter (1 og 2), et punkt hvor signaløkningen er høy og et punkt med lavere relativ signaløkning. **Høyre:** Plot av RSI forløp over tid for hver av de to voxelene i tumor. Voxel 1 i området med lav kontrastoppbygging viser en betydelig lavere signaløkning enn voxel 2 i tumorområdet med høy RSI.

innad i pasientens tumor, både romlig og tidsmessig. Spesielt er det stor romlig variasjon av kontrastmiddelopptaket i den midterste pasienten, og det er klare forskjeller i intensiteten mellom områder i tumor for de viste tidspunktene. I motsetning er det svært lite variasjon i kontrastmiddelopptaket i den øverste pasienten, som viser en homogen intensitet over hele tumor. For den nederste pasienten er fordelingen av kontrastopptaket i tumor svært homogen både 30 sekunder og 2 minutter etter injeksjonen. Etter 4 minutter viser det seg et område i sentrum av tumor med lavt kontrastmiddelopptak. For de viste pasientene er det betydelig kontrastmiddeloplading i livmorhalsen også utenfor tumor. Det illustrerer viktigheten av å kun inkludere tumor i bildeanalysen for å unngå bidrag fra normalvev. Kontrastmiddelet injiseres i pasientenes arterie, og arteriene kommer derfor fram i bildene. Spesielt er arteriene svært godt synlige i bilde nederst til venstre i figuren, hvor arteriene lyser opp som to flekker øverst i bildet.

Figur 13 illustrerer kompleksiteten i den dynamiske avbildningen med hensyn til variasjoner i kontrastmiddelopladingen mellom pasientene, og den ulike fordelingen av kontrastmiddelet i rom og tid i én tumor. Et illustrert eksempel på to opptakskurver hentet fra en tumor er vist i figur 14. Samensmeltiningsbildet til venstre i figuren viser voxelene i tumor hvor opptakskurvene er hentet fra. Voxel nummer 1 er i et område med lav

kontrastmiddeloppladning, mens voxel 2 er hentet fra et område med høy oppladning. Den relative signalintensiteten som funksjon av tid for voxelene er plottet i grafen til høyre. Det karakteristiske tidsforløpet til RSI viser en rask innvaskingsfase av kontrastmiddel fra null til maksimalt signal, og en tregere utvaskingsfase hvor kontrastmiddelet gradvis skylles ut. Voxel 1 har et betydelig lavere maksimumsnivå enn voxel 2, selv om innvaskingsfasene er av samme størrelsesorden. Plottet av RSI indikerer også at voxel 2 har en tregere utvasking enn voxel 1, hvor utvasking er nær komplett etter 3 minutter.

5.3 Beregning av deskriptive parametre

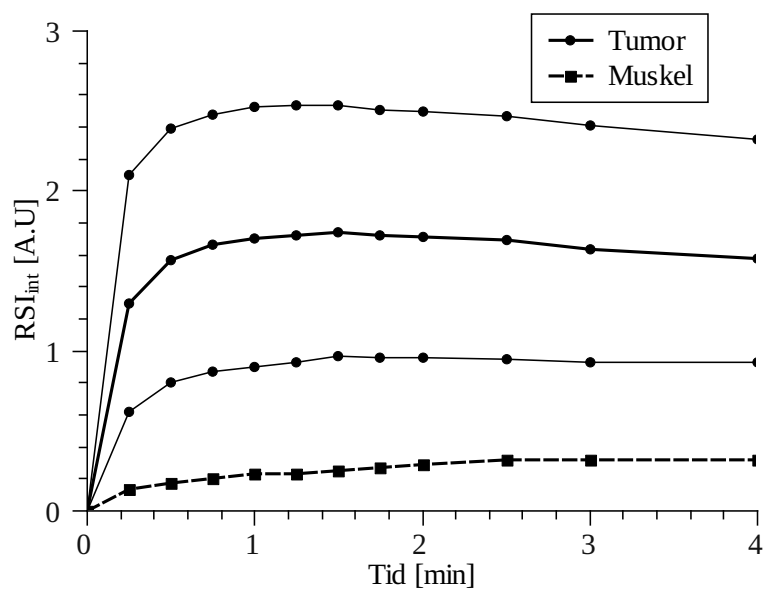
For hver pasient er de deskriptive parametrene beregnet for alle voxelene i tumorvolumet. For å sikre at parameterestimaterne er sammenlignbare mellom pasientene er den relative signalintensiteten i tumor og muskel lineært interpolert over et fast tidsintervall. Tilsvarende er de deskriptive parametrene, AUC og ABC, som avledes av RSI kalkulert ved å bruke den interpolerte relative signaløkningen (RSI_{int}).

Den interpolerte relative signalintensiteten for en pasient er vist i figur 15. Plottet viser medianverdien av RSI_{int} over tumor og muskel i hvert tidspunkt. Benyttet notasjonen introdusert i kapittel 4.5 er det i figuren plottet $p_{20}^{vox}(RSI_{int})$, $p_{50}^{vox}(RSI_{int})$ og $p_{80}^{vox}(RSI_{int})$ for tumor og $p_{50}^{vox}(RSI_{int})$ for muskel. Avstanden mellom $p_{20}^{vox}(RSI_{int})$ og $p_{80}^{vox}(RSI_{int})$ illustrerer variasjonen av kontrastmiddeloppladningen over tumor.

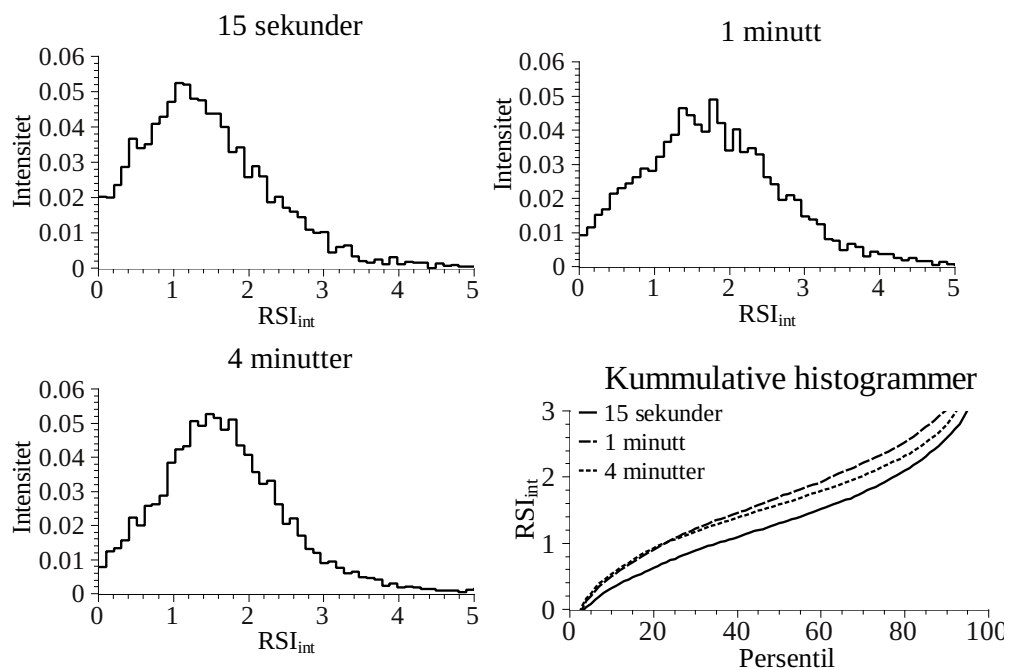
5.3.1 Deskriptive parameterfordelinger over en tumor

Fordelingen av RSI_{int} for pasienten i figur 15 er vist i form av historammer for tre tidspunkt etter kontrastmiddelinjeksjonen i figur 16. Histogrammene er normalisert til det totale antallet voxeler i pasienten slik at summen over histogrammet blir en. Ved det første tidspunktet, 15 sekunder etter injeksjonen, viser histogrammet en intensitetstopp ved RSI_{int} verdien 1.5. Intensitetstoppen vil omtrent sammenfalle med 50 persentilen (medianverdien) til histogrammet, slik at verdien til RSI_{int} ved toppunktet kan finnes igjen i figur 15. De tilsvarende verdiene for 20 og 80 persentilene kan finnes igjen i figur 16 ved å integrere opp histogrammet til persentilene. Tilsvarende vil toppunktet i histogrammet sammenfalle med 50 persentilen av RSI_{int} for både 1 og 4 minutter etter injeksjonen.

Histogrammet 1 minutt etter injeksjonen viser en bredere fordeling av RSI_{int} -verdier enn det initelle opptaket 15 sekunder etter injeksjonen. Den bredere fordelingen illustreres også av avstanden mellom 20 og 80 persentilen



Figur 15: Plot av den interpolerte relative signalintensiteten (RSI_{int}) for en pasient. De heltrukne linjene viser henholdsvis 80, 50 og 20 percentilen, fra øverst til nederst, av RSI_{int} for tumor. Den stiplede linjen viser 50 percentilen (medianverdien) av RSI_{int} for muskel i den samme pasienten.



Figur 16: Histogrammer over RSI_{int} i tumor for en pasient ved tidspunktene 15 sekunder, 1 minutt og 4 minutter etter kontrastmiddelinjeksjonen. Histogrammene er normalisert til det totale antall voxler i tumor. Nederst til høyre vises de kummulative histogrammene over RSI_{int} ved de tre tidspunktene.

i plottet av RSI_{int} , som er noe større 1 minutt etter injeksjonen i forhold til etter 15 sekunder. 4 minutter etter injeksjonen er igjen fordelingen smalere og mer konsentrert om toppunktet for pasienten.

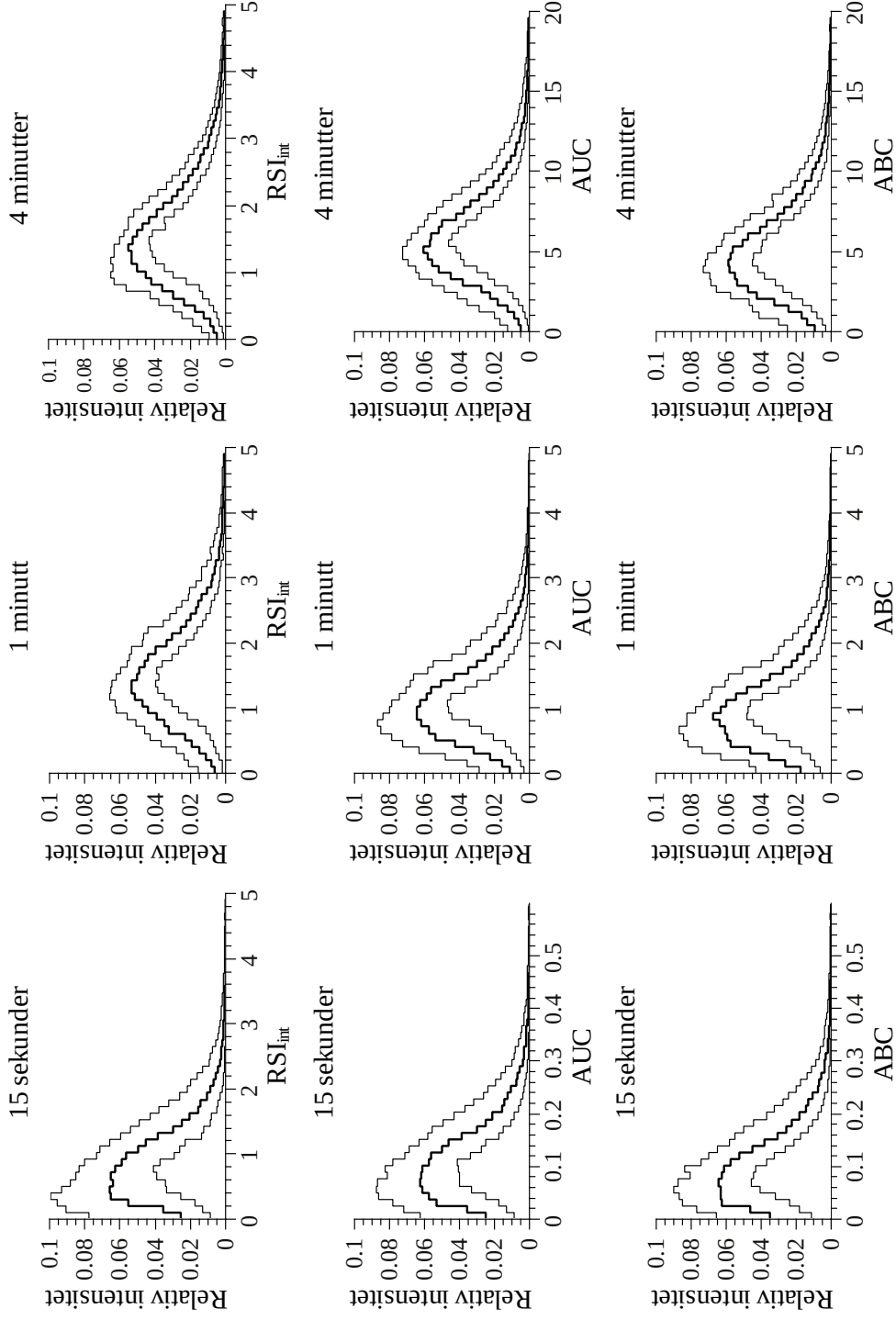
En ekvivalent representasjon av parameterfordelingene over tumor er det kumulative histogrammet over parametrene. De kumulative histogrammene av RSI_{int} for de tre tidspunktene er vist nederst til høyre i figuren.

5.3.2 Deskriptive parameterfordelinger over pasientpopulasjonen

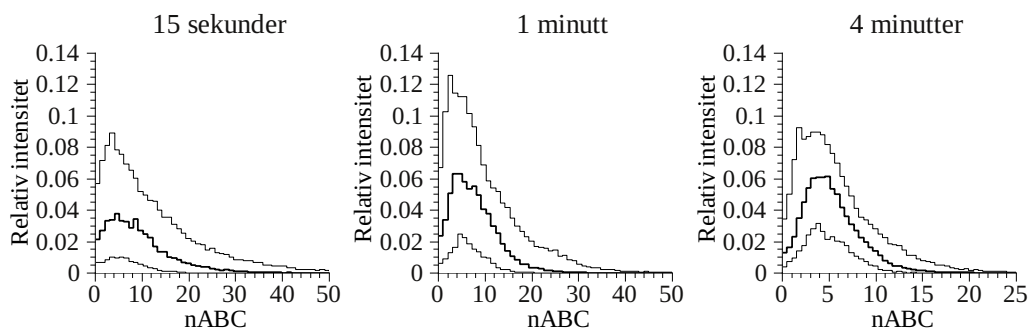
Fra å betrakte fordelingen av RSI_{int} for én tumor kan parameterfordelingene til pasientpopulasjonen visualiseres med persentilhistogrammer over pasientpopulasjonen. Persentilhistogrammet lages ved å finne persentilen av histogramintensitetene til pasientenes normerte histogrammer i hvert histogramintervall. 20, 50 og 80 persentilhistogrammet er benyttet til å illustrere parameterfordelingene til pasientene over populasjonen.

Parameterfordelingene av RSI_{int} , AUC og ABC over pasientpopulasjonen er vist i figur 17 for tre tidspunkt. Øverst i figuren er 20, 50 og 80 persentilhistogrammet vist for tidspunktene 15 sekunder, 1 minutt og 4 minutter etter injeksjonen av kontrastmiddel. Den initiale fordelingen av RSI_{int} -verdier etter 15 sekunder viser en skjev fordeling mot lavere RSI_{int} -verdier. Skjevheten i fordelingen reflekterer den store andelen av voxler med lav kontrastoppladning etter 15 sekunder. For lave RSI_{int} -verdier er det relativt stor avstand mellom kurvene, som indikerer en større variasjonen i pasientenes histogrammer. Etter 1 minutt er parameterfordelingen mer symmetrisk og bredden indikerer en større spredning av RSI_{int} -verdier i pasientene. Avstanden mellom kurvene er mindre etter 1 minutt i forhold til etter 15 sekunder, og indikerer mindre variasjon i histogrammene til pasientene. Fra 1 minutt til 4 minutter etter injeksjonen er histogrammene tilnærmet identiske og det ingen endring i RSI_{int} -fordelingen over pasientpopulasjonen.

Fordelingen av AUC-verdier over pasientpopulasjonen er vist i midten av figur 17. 15 sekunder etter injeksjonen viser fordelingen av AUC-verdier svært like karakteristikk som fordelingen av RSI_{int} ved samme tid. Likheten kommer av interpoleringstiden 15 sekunder som er det første tidspunktet etter injeksjonen hvor de deskriptive parametrene kalkuleres. Siden RSI_{int} integreres til AUC (ved Riemannsummer) vil histogrammene over RSI_{int} og AUC etter 15 sekunder være svært like. Denne likheten mellom RSI_{int} og AUC finnes imidlertid kun ved det første interpoleringstidspunktet. Etter 1 minutt er fordelingen av AUC-verdier forskjøvet mot høyere verdier. Histogrammet er også strukket over et langt større parameterintervall, som indikerer en stor spredning av AUC verdier etter 1 minutt. 4 minutter etter



Figur 17: Histogrammer av RSI_{int}, AUC og ABC over pasientpopulasjonen ved tidspunktene 15 sekunder, 1 minutt og 4 minutter etter kontrastmiddeleinjeksjonen. For hver parameter og hvert tidspunkt er det vist 20, 50 og 80 persentilene av intensiteten til pasientenes parameterhistogrammer. Medianhistogrammet (50 persentilen) av parameterhistogrammene er markert med tykkere linjer.



Figur 18: Histogrammer av nABC over pasientpopulasjonen ved tidspunktene 15 sekunder, 1 minutt og 4 minutter etter kontrastmiddelinjeksjonen. Delfigurene viser 20, 50 og 80 persentilhistogrammene over pasientpopulasjonen. 50 persentilhistogrammet er markert med større linjetykkelse.

injeksjonen er parameterintervallet igjen større med en stor variasjon av AUC over pasientenes tumor. Avstanden mellom persentilhistogrammene er mindre i forhold til 1 minutt etter injeksjonen, som viser at variasjonen mellom pasientenes parameterhistogrammer er mindre etter 4 minutter.

Histogrammene over ABC er vist nederst i figuren og er svært like parameterfordelingene av AUC. ABC beregnes ved å trekke arealet under muskelkurven fra AUC. På grunn av den lave kontrastmiddeloppbyggingen i muskel vil det være liten forskjell mellom AUC og ABC bortsett fra ved lave AUC-verdier. Ved lave AUC verdier vil kontrastoppladningen i svulsten og muskel være av samme størrelsesorden, slik at forskjellen mellom ABC og AUC er større. Ved 1 og 4 minutter er avstanden mellom persentilene større for små parameterverdier. Det reflekterer en større variasjon i intensitet over pasientenes ABC-histogrammer sammenliknet med AUC.

Figur 18 viser tilsvarende plott av 20, 50 og 80 persentilhistogrammene for histogramintensitetene av nABC. Persentilhistogrammene av nABC utmerker seg ved at toppunktet går mot lavere verdier fra 15 sekunder til og med 4 minutter etter kontrastmiddelinjeksjonen. Dette kan forklares med den lave kontrastmiddeloppbyggingen i muskel sammenliknet med tumorvevet. Siden nABC er ABC delt på AUC til muskel vil en initiell lav kontrastmiddelkonsentrasjon i muskel resultere i høye nABC verdier. Variasjonen mellom pasientene er størst etter ett minutt i de viste plottene.

5.4 Brixmodellen

Brixmodellen er tilpasset til den relative signaløkningen i tumor for hver pasient. Parametrene A , k_{ep} og k_{el} er estimert for middelverdien av fire og

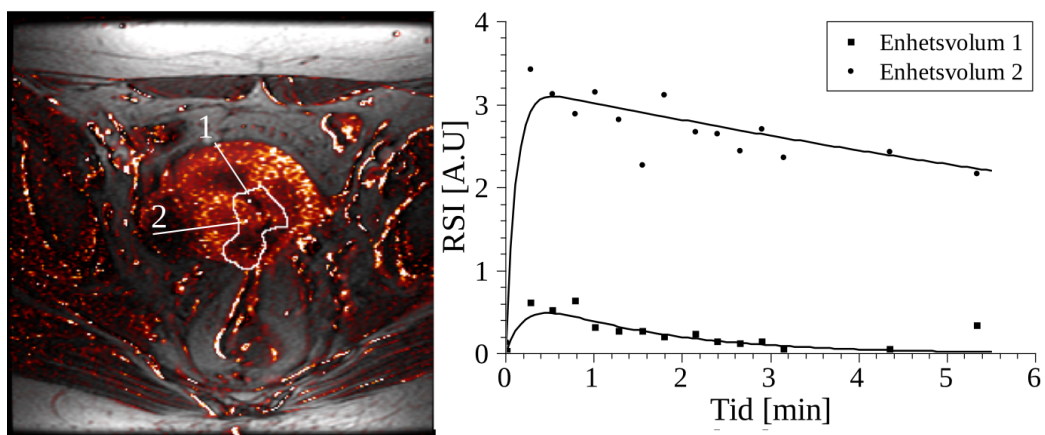
fire nabovoxler med Levenberg-Marquardt algoritmen *mpfit*.

5.4.1 Parameterestimater i en tumor

Et illustrativt eksempel av to kurvetilpasninger i en pasient er vist i figur 19. Figuren viser datapunktene og kurvetilpasningen i enhetsvolumene bestående av fire voxler som tilsvarer voxel 1 og 2 i figur 14 sammen med tre nabovoxler. Plottet til høyre i figur 19 viser den relative signalintensiteten i enhetsvolumene. En kvalitativ sammenlikning av plottet i 14 og 19 illustrerer støyreduksjonen i datapunktene som følge av signalmidlingen over voxlene. De heltrukne kurvene er den tilpassede Brixmodellen i enhetsvolumene, og parameterestimaterne er gjengitt i tabellen under figuren. Parameterestimaterne til kurvetilpasningen karakteriserer det ulike kontrastmiddelopptaket i områdene. Amplituden er direkte knyttet til maksimalutslaget til RSI og er følgelig høyere i område 2. Raten k_{ep} , som beskriver transporten av kontrastmiddel over kappilærveggene, er et mål på stigningsgraden av RSI til maksimalt signal. I enhetsvolum 2 er stigningsgraden større som gir en høyere verdi av k_{ep} . Eliminerasjonsraten k_{el} er høyere i volum 1. Utvaskingen av kontrastmiddel er nesten komplett etter 3 minutter og er betydelig høyere enn utvaskingsraten i volum 2. Korrelasjonskoeffisienten til tilpasningene viser at modellen beskriver nær 95% av variasjonen i RSI.

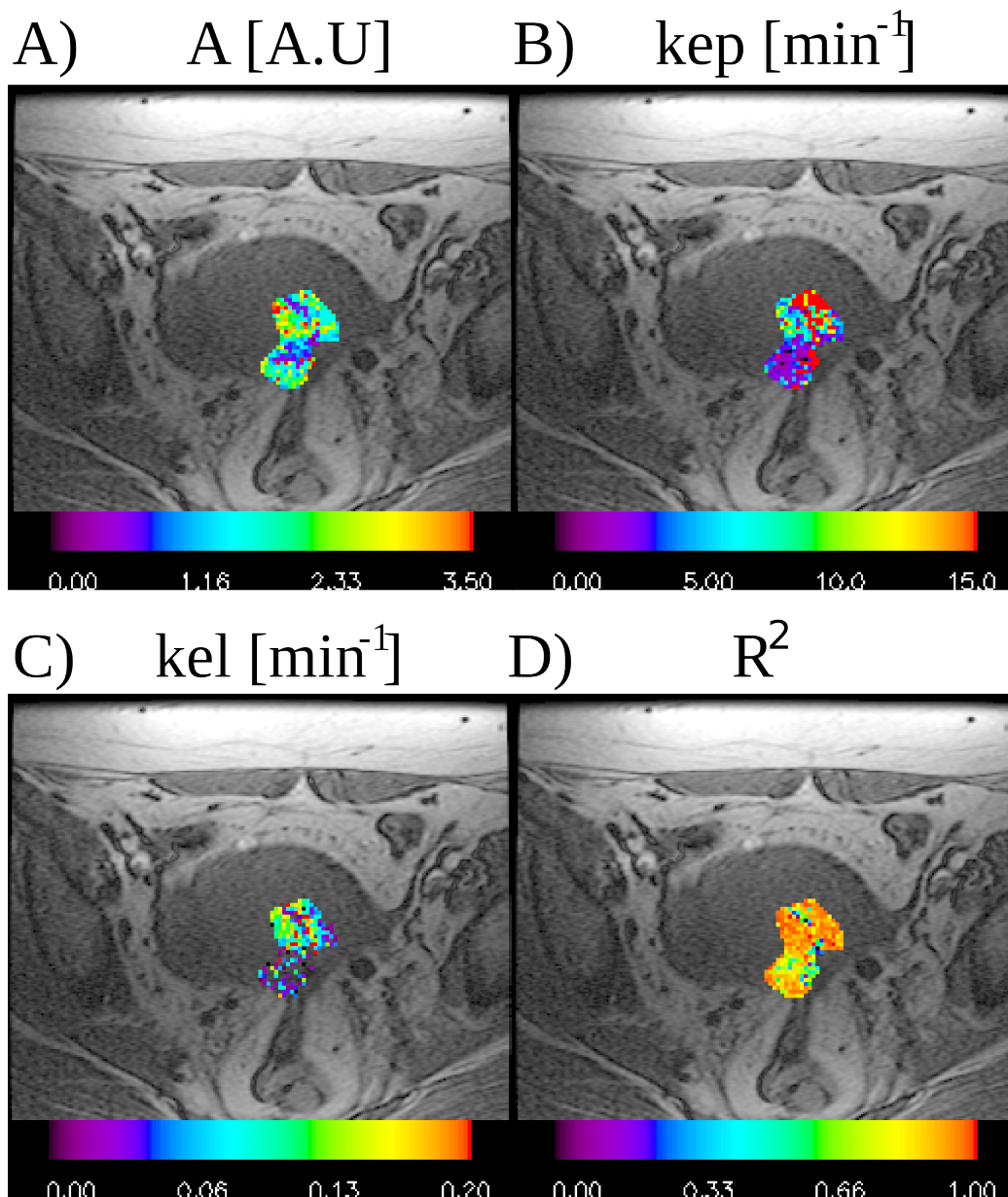
Kart over parameterestimaterne til samme pasient og i samme snitt er vist i figur 20. Figuren viser den romlige fordelingen av parameterestimaterne fra Brixmodellen og korrelasjonskoeffisienten til tilpasningen over tumoren. Parameterkartet over amplituden viser en stor romlig heterogenitet. Spesielt tydelig er et område med lave A -verdier (blå). Kartet over k_{ep} viser samme grad av heterogenitet; to områder med lav og høy verdi fremkommer spesielt i nedre og øvre del av tumor. Parameterkartet over utvaskingsraten k_{el} for pasienten viser en mindre sammensatt fordeling av estimatene. Tumor kan nærmest deles inn i to deler, en med høye verdier og en med svært lave verdier. Kartet over korrelasjonskoeffisienten er vist for pasienten i delfigur D. En stor andel av tumor er i kartet farget med rødt som indikerer god tilpasningskvalitet. I områder med lav signalintensitet vil den relative støyen i RSI være høyere. Siden variasjonen i datasettet forårsaket av støy ikke kan forklares av modellen vil det gi lavere verdier av R^2 . Sammenliknes kartet over amplituden og R^2 vil områdene med lav verdi av amplituden stort sett sammenfalle med områdene med lave R^2 -verdier.

Fordelingen av parameterverdiene til samme pasient er illustrert i figur 21. Figuren viser histogrammene over parameterestimaterne og korrelasjonskoeffisienten til pasientens tumor. Fordelingen til estimatene av A og k_{ep} viser

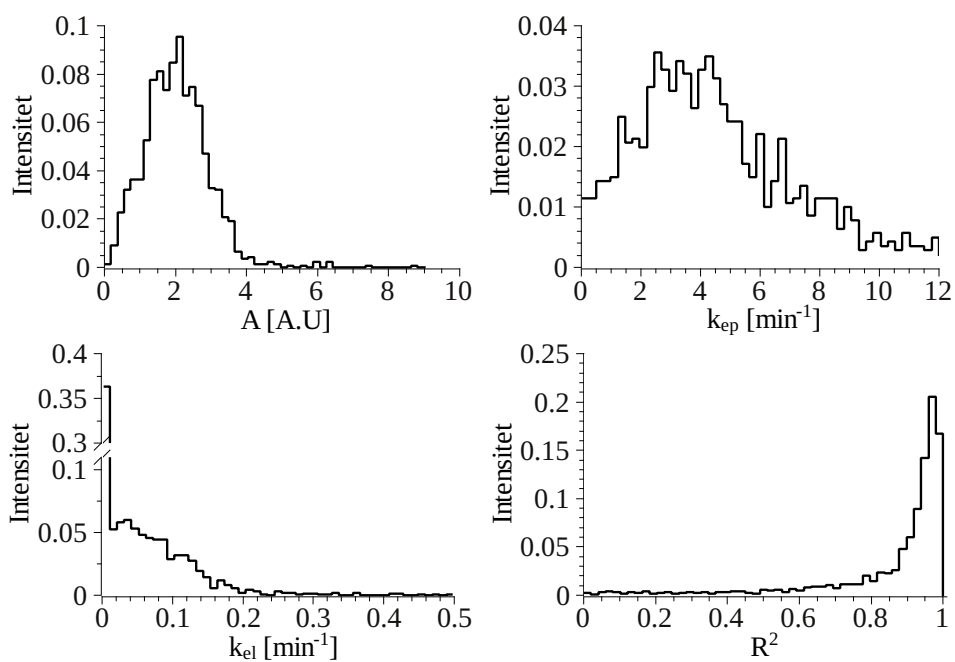


Figur 19: **Venstre:** Sammensmeltingsbilde av RSI og prekontrastbildet av samme pasient som vist i figur 14. Enhetsvolum 1 og 2 er avmerket på bildet og refererer til fire nabovoxler. En av voxelene i hvert volum er henholdsvis voxel 1 og 2 i figur 14. **Høyre:** Plot av den relative signalintensiteten i de to enhetsvolumene. Signalintensiteten er midlet over nabovoxlene i hvert område som reduserer støy. De heltrukne kurvene viser Brixmodellen tilpasset til signalintensiteten og parameterestimaterne er gjengitt i tabellen under.

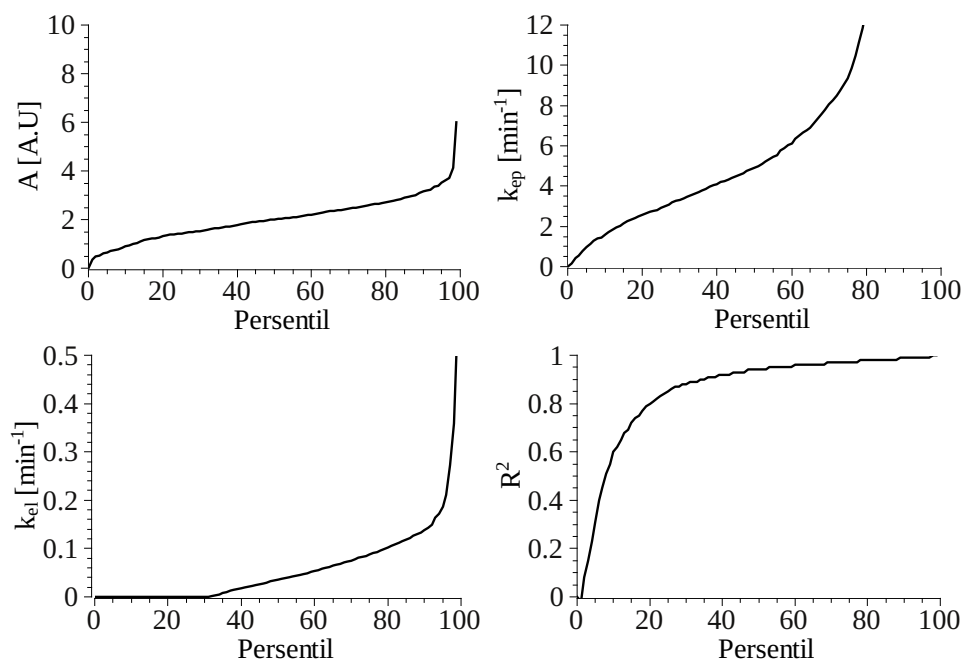
	A [A.U]	k_{ep} [min^{-1}]	k_{el} [min^{-1}]	R^2
Enhetsvol. 1	0.673	4.93	0.683	0.945
Enhetsvol. 2	3.22	9.07	0.079	0.947



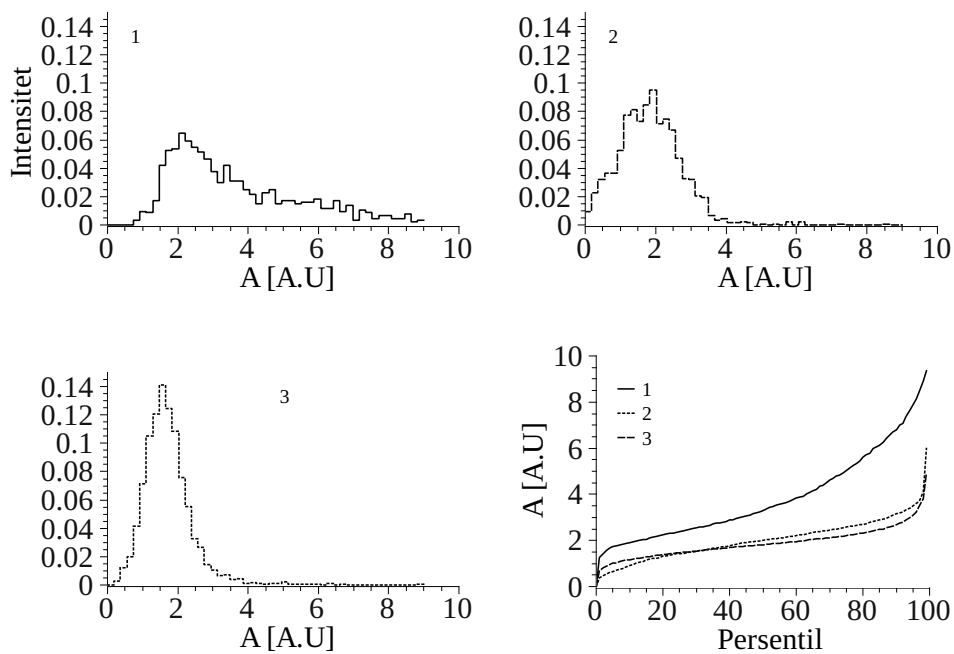
Figur 20: Kart over parameterestimaten i tumor for en pasient i ett snitt. Kartene er lagt over prekontrastbildet til pasienten for å lettere illustrere lokalisjonen. Kartet over estimatene av amplituden er vist i delfigur A) og ratene k_{ep} og k_{el} i henholdsvis B) og C). Delfigur D) viser det tilsvarende kartet over korrelasjonskoeffisienten til modelltilpasningen. Fargepaletten i hver delfigur viser fargekodingen til parameterv verdiene.



Figur 21: Histogrammer over parameterestimaten og korrelasjonskoeffisienten i tumor for en pasient. Histogrammene er normert til det totale antall volumelementer som er tilpasset i pasienten.



Figur 22: De tilsvarende kumulative histogrammene over parameterestimaterne fra samme pasient som vist i figur 21.



Figur 23: Histogrammer over parameterestimater av amplituden i tumor for tre pasienter er vist øverst og nederst til venstre. Histogrammene er normert til antall tilpassede volumelementer slik at arealet under histogrammet er én. Det kumulative histogrammet til alle tre fordelingene er vist nederst til høyre.

svært ulike karakteristikk. Fordelingen av amplituden er svært symmetrisk og har et klart toppunkt rundt verdien 2. k_{ep} -fordelingen er bredere og dermed større variasjoner i parameterestimaterne over tumor. I motsetning til amplituden har k_{ep} -fordelingen en skjevhet mot lavere verdier. Histogrammet over utvaskingsraten k_{el} utmerker seg ved å ha høy intensitet ved null og avtagende intensitet ved høyere verdier. Den store andelen av nullestimer reflekteres av parameterkartet i figur 20 som en stor volumandel med lave verdier. Histogrammet over korrelasjonskoeffisienten har svært høy intensitet rundt 0.95 og svært få volumelementer har R^2 verdi under 0.8. Den store andelen av volumelementer med høy verdi av korrelasjonskoeffisienten viser at Brixmodellen gir en god beskrivelse av RSI for pasientens tumor.

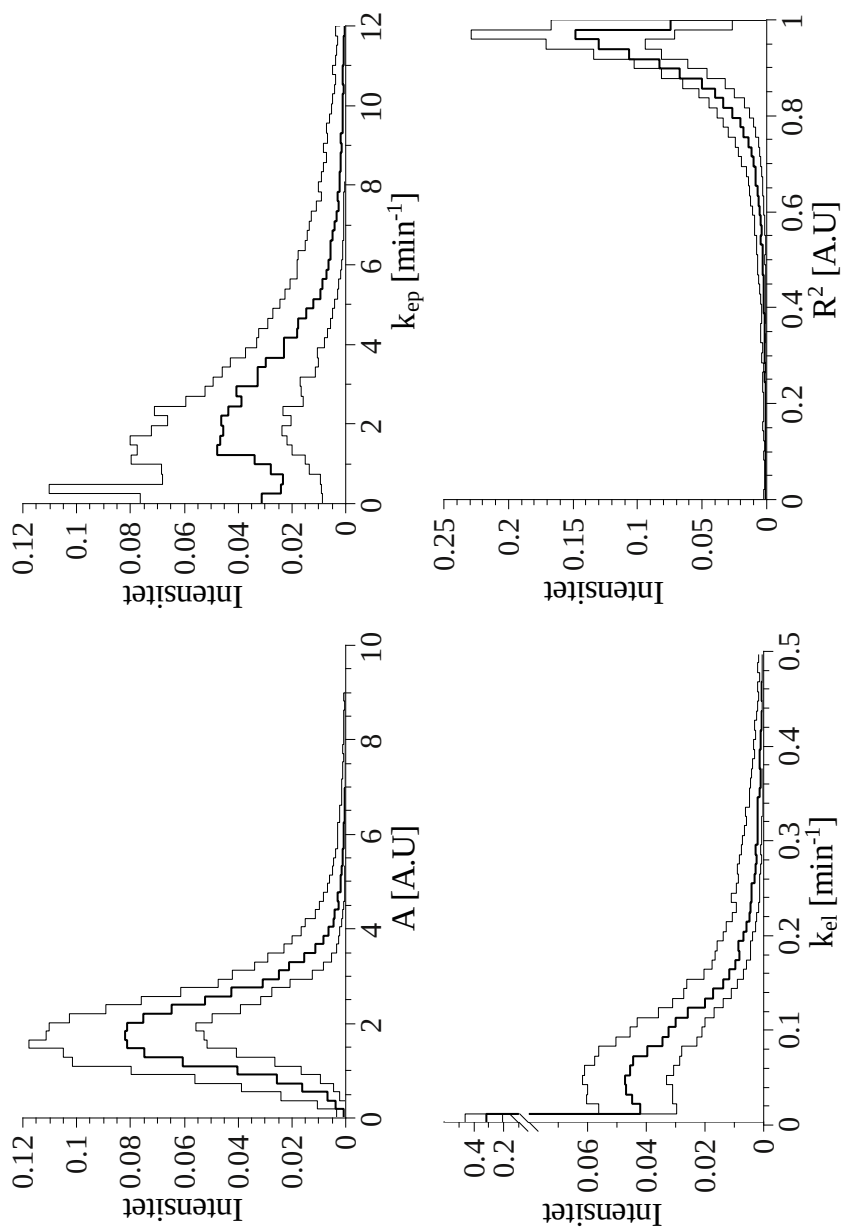
Figur 22 viser de tilvarende kumulative histogrammene over parameterestimaterne. De kumulative histogrammene er en ekvivalent representasjon av parameterfordelingen som de ordinære histogrammene.

5.4.2 Parameterestimer over pasientpopulasjonen

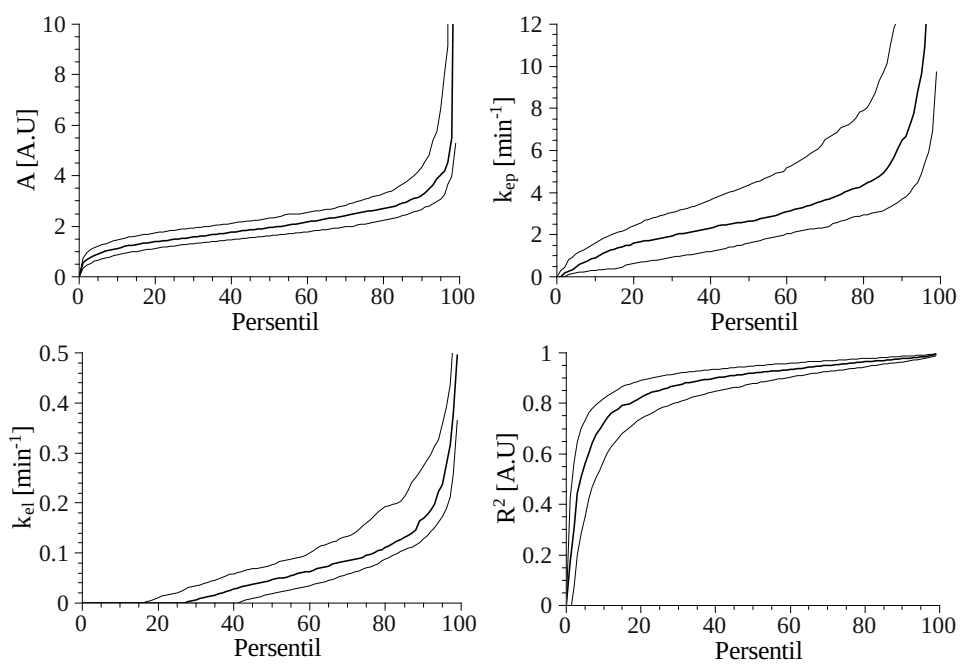
Variasjonen i fordelingen av parameterverdier mellom tre pasienter er illustrert i figur 23. Figuren viser histogrammet over amplituden for de tre pasientene i figur 12. Formen på histogrammene demonstrerer den ulike fordelingen av parameterestimer mellom pasientene. Fordelingen er spesielt ulik mellom histogrammet øverst og nederst til venstre, både i skjevhet og bredde om toppunktet. Spesielt er histogrammet øverst til venstre forskjøvet mot høye amplitudeverdier. De kumulative histogrammene over A -parameteren pasientene er vist nederst til høyre i figuren. Den ulike karakteristikk mellom pasientene øverst og nederst til venstre illustreres ved at pasienten øverst har gjennomgående høyere persentilverdier av amplituden.

Fordelingen av parameterverdiene over pasientpopulasjonen er illustrert i figur 24. Delfigurene viser 20, 50 og 80 persentilhistogrammet over pasientpopulasjonen for parametrene A , k_{ep} og k_{el} , og korrelasjonskoeffisienten. De tilsvarende kumulative persentilhistogrammene over populasjonen er vist i figur 25.

For amplituden viser persentilhistogrammene en symmetrisk fordeling av parameterverdier rundt toppunktet. Avstanden mellom 20, 50 og 80 persentilhistogrammene visualiserer variasjonen mellom pasientenes histogramintensiteter. Variasjonen er størst rundt toppunktet, og mindre ved lave og høye verdier av A . De kumulative histogramintensitetene over amplituden viser en svært liten spredning av persentilverdier fra 0 til 80 persentilen over populasjonen. Det vil si at histogramformen varierer i liten grad mellom pasientene, siden det er en direkte sammenheng mellom persentilverdi og



Figur 24: Persentilhistogrammer av de farmakokinetiske parametrene i Brixmodellen over pasientpopulasjonen. Delfigurene viser 20, 50 og 80 persentilhistogrammene over amplituden (venstre øverst), k_{ep} (høyre øverst), k_{el} (venstre nederst) og korrelasjonskoeffisienten (høyre nederst).



Figur 25: Kumulative persentilhistogrammer av parametrene i Brixmodellen over pasientpopulasjonen. Delfigurene viser 20, 50 og 80 persentilen av de kumulative histogrammene.

formen på histogrammet.

Histogrammene over ratekonstanten k_{ep} har høy intensitet ved lave verdier og faller tilnærmet eksponensielt for rateverdier over 2 min^{-1} . For k_{ep} -verdier under 1 min^{-1} er det stor avstand mellom 50 og 80 persentilhistogrammet. Det indikerer høy grad av variasjon i histogramintensitetene til pasientene med verdier over medianintensiteten. For høyere verdier av k_{ep} blir avstanden mellom kurvene gradvis mindre, og variasjonen mellom pasientenes histogrammer er mindre. Det kumulative histogrammet over k_{ep} viser også en stor variasjon av persentilverdiene. Det indikerer at formen på pasientenes histogrammer varierer fra pasient til pasient. Over 40 persentilen er det større avstand mellom de kumulative 80 og 50 persentilhistogrammene sammenliknet med 20 og 50 persentilhistogrammene.

Fordelingen av estimatene til utvaskingsraten k_{el} har lik karakteristikk som fordelingen av k_{ep} med unntak av den høye intensiteten av nullestimer til k_{el} . Variasjonen mellom pasientenes histogrammer er størst ved lave verdier og blir gradvis mindre parallellt med parameterverdien. De kumulative histogrammene over utvaskingsraten illustrerer den store andelen av nullestimer av k_{el} . For 40 persentilen er det kumulative 20 persentilhistogrammet null. Det vil si at for 20% av pasientene er: $p_{40}^{vox}(k_{el}) = 0$. Tilsvarende har 80% av pasientene en 20 persentilverdi større enn null. Antall nullestimer av k_{el} for pasientpopulasjonen varierer hovedsakelig mellom 20 og 40% av det totale antall tilpasninger i pasientene.

Persentilhistogrammene over korrelasjonskoeffisienten viser at svært liten del av tilpasningene har en R^2 -verdi under 0.8. Det er også liten variasjon mellom pasientene under en R^2 -verdi på 0.95. Det indikerer at Brixmodellen gir en god beskrivelse av tidsforløpet til RSI over pasientpopulasjonen. Det kumulative 20 persentilhistogrammet over R^2 viser at 80% av pasientene har en 50 persentilverdi over 0.85. Det vil si at $p_{50}^{vox}(R^2) > 0.85$ og at modellen beskriver 85% av variasjonen i RSI i 50% av tilpasningene.

5.5 RRmodellen

RRmodellen er, som Brixmodellen, tilpasset til den relative signaløkningen i tumor. I tilpasningen er kontrastopptaket i muskel brukt som referanse og modellen estimerer parametrene R og k_t . Overføringsraten av kontrastmiddel mellom blodplasma og EES i muskel er estimert for hver pasient ved å tilpasse modellen til medianverdien av RSI i tumor. Den estimerte verdien av k_r blir holdt konstant under tilpasningen av RRmodellen til RSI i enhetsvolumene. R er forholdet av K_{trans} mellom tumor- og muskelvev, k_t er overføringsraten av kontrastmiddel over kappilærveggene. I hvert bildesnitt er modellen tilpasset til et enhetsvolum bestående fire og fire voxler i tumor

for å redusere bildestøyen.

5.5.1 Parameterestimerer for en tumor

To eksempler på tilpasning av RRmodellen er vist i figur 26. Figuren viser den relative signaløkningen i enhetsvolumene og den tilpassede modellen. Muskel er benyttet som referansevev og den relative signaløkningen for muskel er vist som en stiplet linje. Enhetsvolumene er de samme som er illustrert for Brixmodellen i figur 19.

I motsetning til Brixmodellen er ikke den tilpassede og parameteriserte kurven glatt i RRmodellen. Dette kommer muskelkurven som er eksperimentell og inneholder støy. Kvalitativt avviker modelltilpasningen til RRmodellen mer fra den eksperimentelle relative signaløkningen sammenliknet med tilpasningen av Brixmodellen. Spesielt gir ikke RRmodellen en adekvat beskrivelse av den initielle stigningen til RSI i de to enhetsvolumene. Korrelasjonskoeffisienten til tilpasningen i volumene er også mindre sammenliknet med Brixmodellen, som viser at RRmodellen gir en dårligere beskrivelse av RSI i enhetsvolumene.

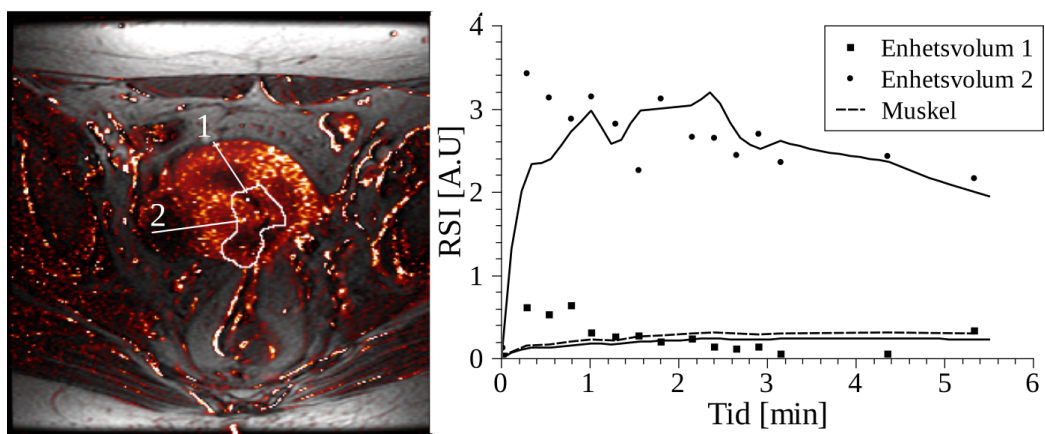
Den romlige fordelingen av parameterestimatene i ett snitt av pasientens tumor er illustrert i figur 27. Parameterkartene er laget fra samme pasient og i samme snitt som kartene illustrert for Brixmodellen i figur 20. Sammenliknes kartet over korrelasjonskoeffisienten mellom modellene indikerer fargekoden en jevnt over lavere verdi av R^2 i tilpasningen til RRmodellen.

Histogrammene over parameterestimatene i tumoren er vist i figur 28. Histogrammet over R viser en bredere fordeling av verdier sammenliknet med k_t histogrammet, og indikerer større variasjon i parameterestimatene. Histogrammet over korrelasjonskoeffisienten er vist til høyre i figuren og en stor del av enhetsvolumene har en R^2 -verdi over 0.65. Figur 29 viser de kumulative histogrammene over parameterestimatene.

5.5.2 Parameterestimerer i RRmodellen over pasientpopulasjonen

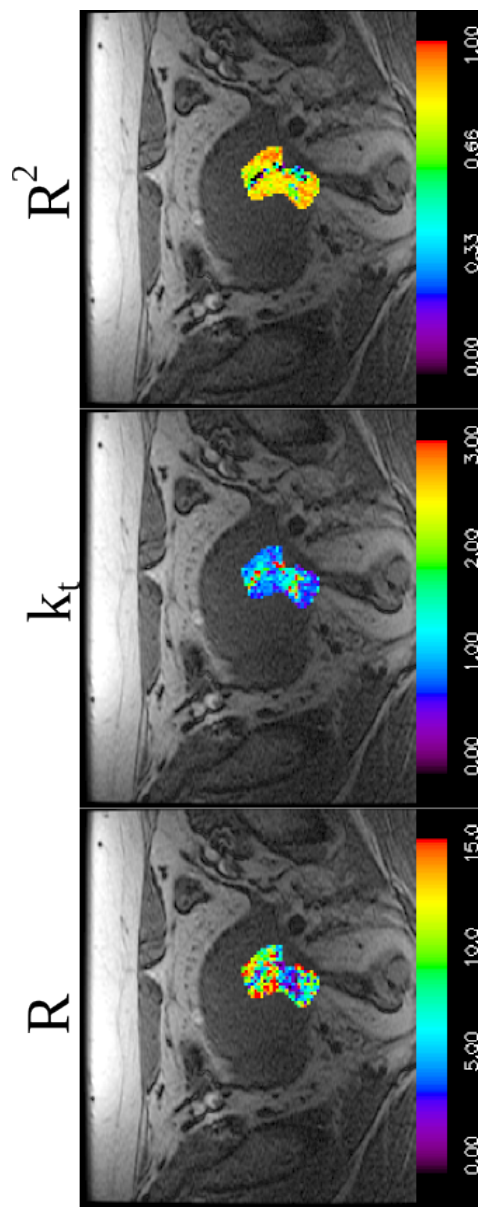
For hver pasient blir verdien av k_r estimert ved å tilpasse RRmodellen med tre frie parametre til medianverdien av RSI i tumor. Et histogram over de estimerte verdiene av k_r over pasientpopulasjonen er vist i figur 30. I histogrammet skiller tre pasienter seg ut med verdier av k_r over 3min^{-1} . For de resterende 82 pasientene er k_r estimert til mellom 0 og 2.3min^{-1} med størst intensitet rundt 1min^{-1} .

Fordelingen av parameterestimatene i RRmodellen over pasientpopulasjonen er illustrert ved å bruke 20, 50 og 80 persentilhistogrammene over



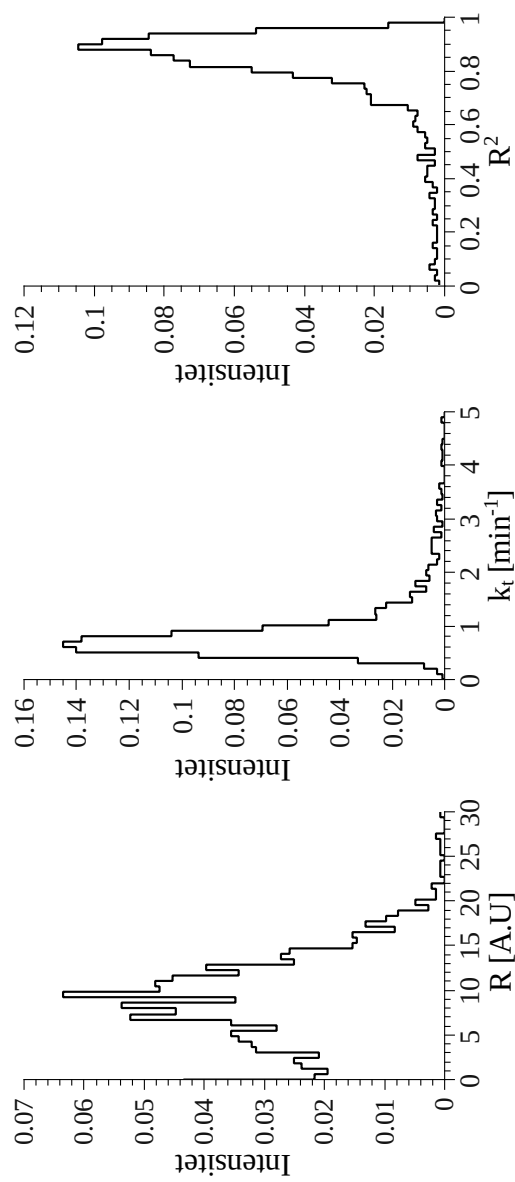
Figur 26: Tilpasningen av RRmodellen i to enhetsvolumer. Figuren viser den relative signaløkningen i to enhetsvolumer og tilpasningen av RRmodellen som er vist ved de heltrukne linjene. Den relative signaløkningen i muskel som er brukt som referanse er vist som stiplet linje. Parameterestimatenes i enhetsvolumene er vist i tabellen under.

	R [A.U]	k_t [min^{-1}]	k_r [min^{-1}]	R^2
Enhetsvol. 1	0.971	5.62	4.34	0.790
Enhetsvol. 2	16.4	0.684	4.34	0.829

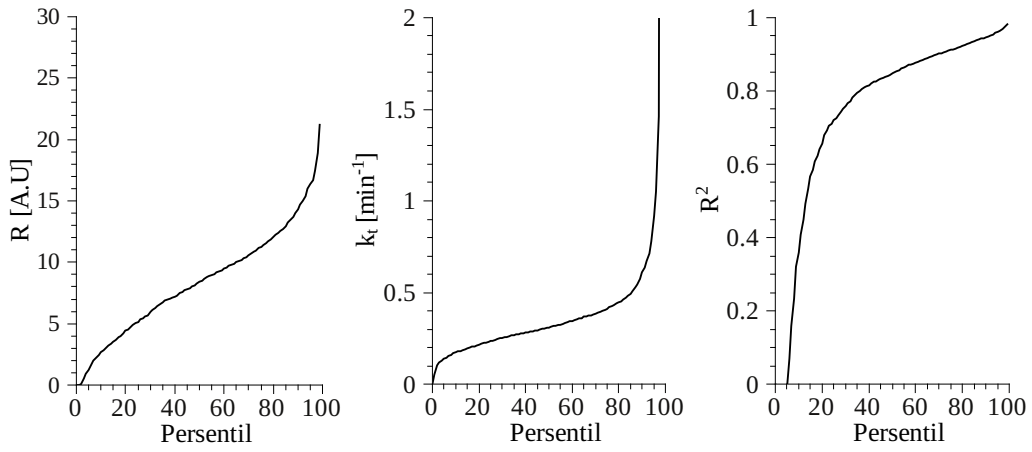


Figur 27: Kart over parameterestimaterne for RR modellen for en pasient i ett snitt. Kartene viser estimatene av R og k_t henholdsvis til venstre og i midten. Kartet over korrelasjonskoeffisienten er vist til høyre. Fargepaletten illustreret parameterverdiene i hver delfigur.

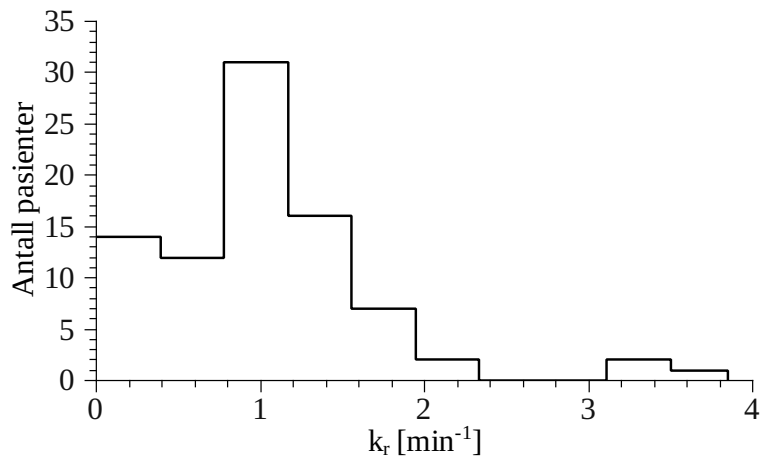
70



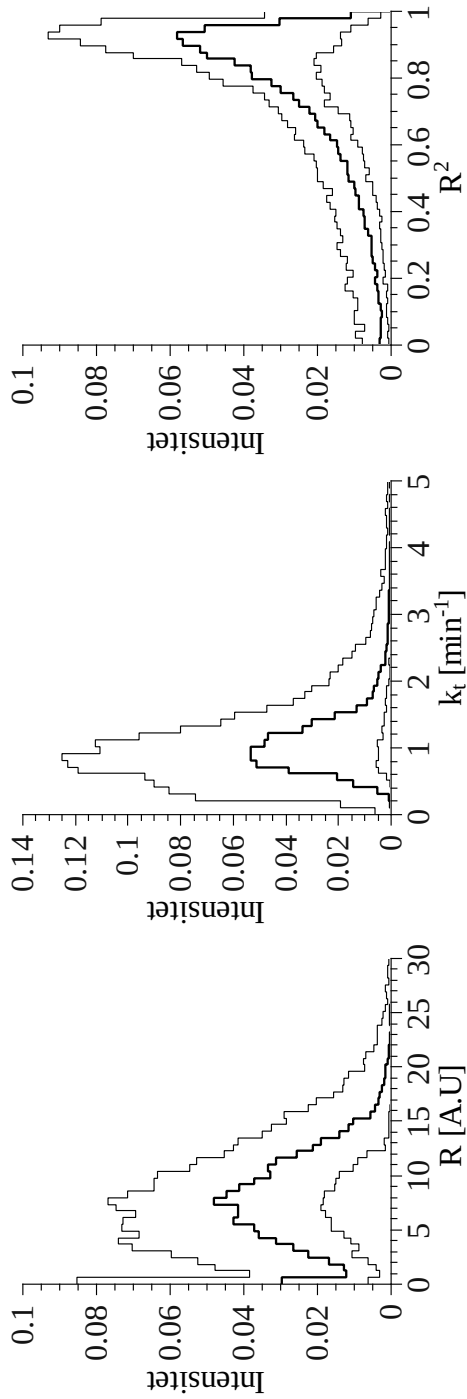
Figur 28: Histogrammer over parameterestimaterne av R og k_t , og korrelasjonskoeffisienten for en pasient. Histogrammene er normert til det totale antall enhetsvolum i tumor.



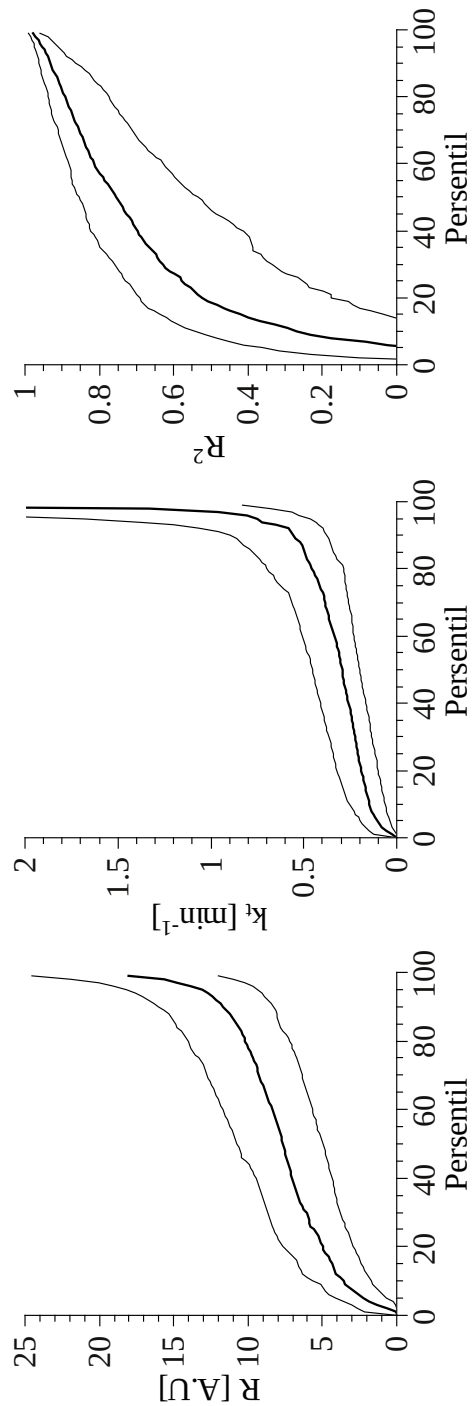
Figur 29: De kumulative histogrammene over parametrene og korrelasjonskoeffisienten for av fordelingene illustrert i figur 28.



Figur 30: Histogram over estimatene av k_r i RRmodellen over pasientpopulasjonen.



Figur 31: Percentilhistogrammer av 20, 50 og 80 percentilen over pasientpopulasjonen av parameterestimaterne i RRmodellen. Percentilhistogrammene over R og k_t er vist til venstre og i midten. Delfiguren til høyre viser percentilhistogrammene over korrelasjonskoeffisienten til tilpasningen.



Figur 32: Kumulative percentilhistogrammer over parameterestimaterne og korrelasjonskoeffisienten fra RRmodellen. Hver delfigur viser 20, 50 og 80 percentilen av de kumulative histogrammene over pasientpopulasjonen.

populasjonen. Persentilhistogrammene av parameterestimatene og korrelasjonskoeffisienten er vist i figur 31. I tillegg er de kumulative persentilhistogrammene vist i figur 32.

Persentilhistogrammene over estimatene av R og k_r er vist til venstre og i midten av figuren. Sammenfallende for begge parametrene er den store variasjonen i histogramintensitetene over pasientpopulasjonen. Fra lave verdier av R til toppunktet av 50 persentilhistogrammet øker variasjonen i histogramintensitetene mellom pasientene. Samme karakteristikk finnes også i k_t som viser en tilsvarende variasjon i intensitet fra lave verdier og til toppunktet av 50 persentilhistogrammet. Variasjonen blir imidlertid mindre ved k_t verdier større enn toppunktet til 50 persentilhistogrammet. Persentilhistogrammene over korrelasjonskoeffisienten viser en gradvis oppbygging av intensitet fra 0 til 0.6, og en liten grad av variasjon over populasjonen. Etter 0.6 blir variasjonen mellom pasientene større og både 50 og 80 persentilhistogrammet viser en stor økning i intensitet. Variasjonen av intensitet ved høye verdier av korrelasjonskoeffisienten indikerer at RRmodellen beskriver den relative signalintensiteten i tumor i variabel grad, og er svært ulik mellom pasientene. Dette illustreres også i det kumulative persentilhistogrammet over korrelasjonskoeffisienten. Ved 50 persentilen viser det kumulative 20 persentilhistogrammet at 20% av pasientene har en R^2 verdi under 0.5. Det vil si at i 50% av tilpasningene forklarer RRmodellen mindre enn 50% av variasjonen i RSI. Tilsvarende forklarer RRmodellen over 80% av variasjonen i RSI i 20% av pasientene med beste tilpasninger ved 50 persentilen.

5.6 Korrelasjoner mellom parametre i de farmakokinetiske modellene

I begge farmakokinetiske modellene er parametrene modellene estimerer antatt uavhengige av hverandre. Under tilpasningsprosedyren av modellene til den relativesignaløkningen kan det forekomme samspill mellom parametrene. For eksempel kan det finnes et samspill mellom parametrene k_{ep} og k_{el} i Brixmodellen. Da vil en endring av k_{ep} under tilpasningsiterasjonen føre til en tilsvarende endring av k_{el} i neste iterasjon uten en reduksjon i korrelasjonskoeffisienten. Samspill mellom parametre vil føre til at estimatene blir korrelerte slik at en parameter kan forklares med den andre og omvendt. Et enkelt mål på korrelasjon mellom parametre er Pearsons korrelasjonskoeffisient. Pearsons korrelasjonskoeffisient beskriver den lineære sammenhengen mellom to parametre. Hvis to parametre er fullstendig korrelerte vil absoluttverdien av korrelasjonen være omtrent én. En korrelasjon mellom to parametre på 0.5 eller -0.5 indikerer at 50% av variasjonen kan forklares med den motstående

parameteren.

Pearsons korrelasjonskoeffisient er imidlertid svært følsom for ekstreme (og ikkefysiske) parameterverdier. For å unngå at ekstreme verdier forårsaker skjevhet i korrelasjonen mellom pasientene, korreleres kun et utvalg av parameterfordelingen mot hverandre. Korrelasjonen er utført ved å kun korrelere parametrene (X og Y) over enhetsvolumene som oppfyller følgende betingelser:

$$p_5^{vox}(X) < X_i < p_{95}^{vox}(X) \quad \text{og} \quad p_5^{vox}(Y) < Y_i < p_{95}^{vox}(Y)$$

hvor X_i og Y_i er parameterverdiene i enhetsvolum i . Dersom parameterverdiene i enhetsvolumet ikke oppfyller betingelsene blir estimatene i volumet utelatt fra korrelasjonen.

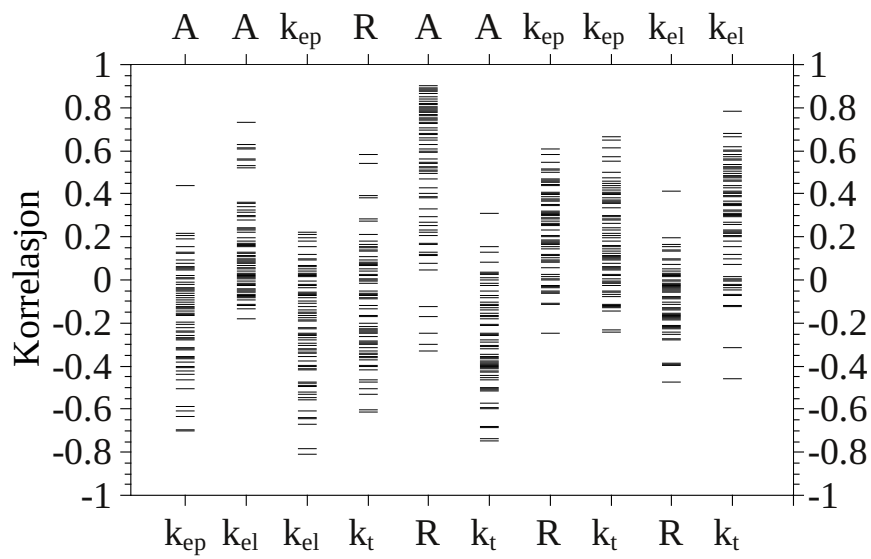
Korrelasjonen mellom to parametre kan også variere mellom pasientene. Korrelasjonen mellom parametrene i Brix- og RRmodeller er derfor plottet for alle pasientene og alle parametrene i figur 33. Som figuren viser er parametrene lite korrelerte med hverandre over pasientpopulasjonen. Ett unntak peker seg imidlertid ut, det ser ut til å være en posetiv korrelasjon mellom A og R . Overraskende nok er det tilsynelatende ingen eller kun svak korrelasjon mellom parametrene k_{ep} og k_t som har samme fysiologisk tolkning i modellene.

Sammenlikning av korrelasjonskoeffisientene mellom pasientene kan gjøres mer kvantitativt ved å konstruere en statistisk test. Teststatistikken skal bedømme hvorvidt middelverdien av korrelasjonen mellom to parametre er forskjellig fra null. At det er absoluttverdien av korrelasjonen som testes gjør uttrykket for p-verdien noe mer komplisert i forhold til en tradisjonell t-test. Nullhypotesen blir derfor $H_0 : |\overline{\text{cor}}(X_n, Y_n)| = 0$, hvor $\text{cor}(X_n, Y_n)$ er Pearsons korrelasjonskoeffisient mellom parametrene X og Y for n pasienter. Teststatistikken skives som:

$$t = \frac{|\overline{\text{cor}}(X_n, Y_n)|}{\text{stddev}(\text{cor}(X_n, Y_n))} \quad (54)$$

hvor stddev er standardavviket. Teststatistikken vil være t-fordelt med $n - 1$ frihetsgrader. P-verdien for statistikken beregnes fra t-fordelingen med $p = 2(1 - P(T > t))$, hvor $P(T > t)$ kan beregnes nummerisk eller slås opp i en statistisk tabell. P-verdien er sannsynligheten for at absoluttverdien av gjennomsnittet av korrelasjonskoeffisientene er lik null. For p-verdier under 0.05 kan H_0 forkastes og det er en signifikant korrelasjon mellom parametrene over pasientpopulasjonen.

Resultatet av teststatistikken er vist i tabell 4. P-verdiene viser at nullhypotesen ikke kan forkastes for alle parameterkorrelasjonene. Kun



Figur 33: Korrelasjoner mellom parameterestimatene fra Brix- og RRmodellen. Parameterne langs den øvre aksene er korrelert mot parametrene langs den nedre aksene. Korrelasjonen mellom parametrene er utført over alle enhetsvolumene i hver pasient. Hver horisontale strek i figuren tilsvarer en pasient.

Tabell 4: P-verdier av den statistiske testen om korrelasjonen mellom parametrene over pasientpopulasjoenen er lik null. Parametrene som korreleres er vist i øvre og nedre linje av tabellen, og p-verdien er vist i den midtre linjen. Signifikansnivået er 0.05 og korrelasjonen mellom parametrene over populasjoenen er signifikant forskjellig fra null dersom $p < 0.05$.

A	A	k_{ep}	R	A	A	k_{ep}	k_{ep}	k_{el}	k_{el}
0.499	0.499	0.363	0.660	0.077	0.187	0.182	0.373	0.618	0.196
k_{ep}	k_{el}	k_{el}	k_t	R	k_t	R	k_t	R	k_t

korrelasjonen mellom A og R er nesten signifikant med en p-verdi på 0.07. Det er derfor ingen statistisk signifikant korrelasjon mellom de farmakokinetiske parametrene over pasientpopulasjonen.

P-verdien av korrelasjonen over populasjoenen sier imidlertid ingenting om størrelsen av korrelasjonen mellom parametrene. I tilfellet for A og R hvor korrelasjonen nesten er signifikant forskjellig fra null er den midlere korrelasjonskoeffisienten 0.55. Så selv om korrelasjonen ikke er signifikant ulik null over pasientpopulasjonen er det for en stor del av pasientene en lineær relasjon mellom A og R .

6 Statistisk analyse av DCE-MRI parametre mot behandlingsutfall

I den statistiske analysen av DCE-MRI parametre skal det undersøkes om det finnes en relasjon mellom bildeinformasjonen og behandlingsutfallet.

Til mål på behandlingsutfallet er det benyttet både sykdomsfri overlevelse og lokal kontroll. DCE-MRI-bildeparametrene såvel som tumorvolum og FIGO-stadie er statistisk testet mot både risiko for tilbakefall og lokalt tilbakefall.

DCE-MRI-parametrene er evaluert mot behandlingsutfallet ved å dele pasientene inn i to like store grupper med hensyn på parameteren. Sannsynligheten for at risikoen i gruppene er like beregnes med en log-rank-test. I log-rank-testen er en hendelse karakterisert som tilbakefall eller lokalt tilbakefall. Dersom risikoen til gruppene er signifikant forskjellig vil det indikere at parameteren inneholder informasjon om behandlingsutfallet. For hver persentil av parameterfordelingene til pasientene vil det være en gruppeinndeling og sannsynligheten for at risikoen i gruppene er like kan beregnes.

Dersom risikoen mellom pasientgruppene er signifikant forskjellige kan det gjøres en mer utførlig risikoanalyse ved hjelp av Cox-regresjon. Til sist kan også parametre som viser en signifikant relasjon mot behandlingsutfall korrigeres for samspill ved å utføre regresjonen med flere variable.

6.1 Ekskluderte pasienter fra analysen

Kvaliteten av DCE-MRI-avbildningen er svært følsom for bevegelse under opptaket. Både organbevegelse og pasientbevegelse under opptaket kan føre til bevegelsesartefakter i bildene. Dette er spesielt uheldig hvis beregning av DCE-MRI-parametre utføres voxelvis. Da kan bevegelser føre til at et området i pasienten allokeres til forskjellige voxler gjennom avbildningen. De farmakokinetiske modellene er mer følsomme for bevegelsesartefakter, sammenliknet med den deskriptive beskrivelsen, siden hele tidsforløpet til RSI i voxelene brukes til å estimere parametrene.

Kun pasienter som oppfylder kravet $p_{50}^{vox}(R_{Brix}^2) > 0.75$ er inkludert i analysen. Det vil si at Brixmodellen forklarer mer enn 75% av variasjonen i RSI i minst halvparten av volumelementene i tumor. For fem pasienter er ikke dette kravet oppfylt og disse pasientene er ekskludert fra den videre analysen.

Fra pasientgrunlaget på 88 pasienter er det ekskludert tre pasienter under inntegningen av tumor, og ytterligere fem er ekskludert på grunn av dårlig

bildekvalitet.

6.2 Analyse av tumorvolum og FIGO-stadie mot behandlingsutfall

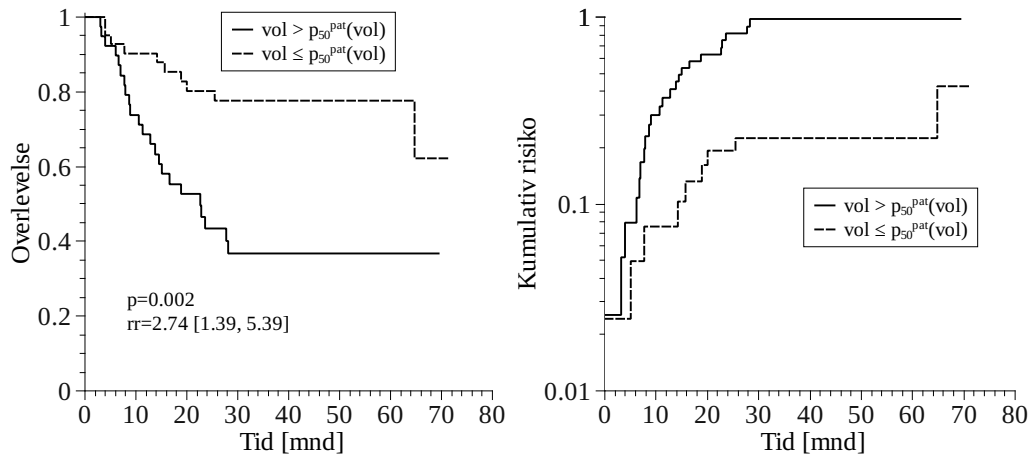
Pasientene er delt inn i to like store grupper basert på størrelsen av tumorvolumet. Gruppene består av pasienter med tumorvolum henholdsvis større og mindre enn medianvolumet. En log-rank-test er utført mellom gruppene med både lokal kontroll og sykdomsfri overlevelse som endepunkt.

Kaplan-Meier-estimatoren og den kumulative risikoen til gruppene med sykdomsfri overlevelse som behandlingsendepunkt er vist i figur 34. KM-estimatorene til venstre i figuren viser sannsynligheten for tilbakefall som funksjon av tid i gruppene. Det er tydelig at det er mindre sannsynlighet for tilbakefall i pasientgruppen med lite tumorvolum. En log-rank-test mellom gruppene gir en p-verdi på 0.002, og det er signifikant ulik risiko mellom gruppene. Risikoforholdet på 2.74 kan tolkes som risikoen til pasienter med stort tumorvolum relativt til de som har lite volum, dersom risikoen er konstant over tid.

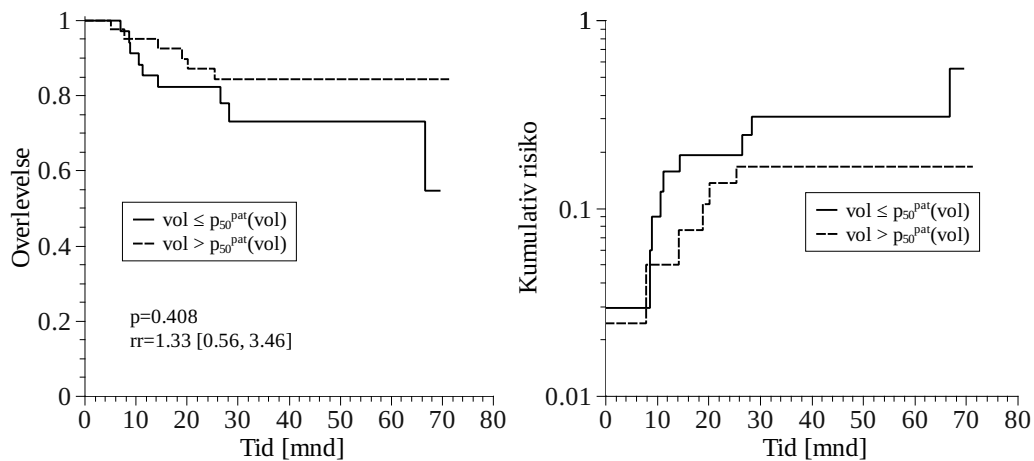
Den kumulative risikoen for de samme pasientgruppene er vist til høyre i figuren. Kumulativ risiko er plottet langs en logaritmisk akse, og risikoen til gruppene være proporsjonale dersom kurvene er parallelle. I tilfellet for tumorvolum med lokalt kontroll som behandlingsutfall er kurvene tilnærmet parallelle etter 15 måneder. Dersom kurvene er parallelle er betingelsen for Cox-regresjon mellom gruppene oppfylt og impliserer at en Cox-regresjon med tumorvolum som kontinuerlig parameter kan utføres. Cox-regresjonen med tumorvolum som kontinuerlig parameter gir en regresjonskoeffisient $\beta = 0.024$ som i tillegg er signifikant forskjellig fra null. e^β kan tolkes som økningen i risiko per kubikkcentimeter tumor. For hver kubikkcentimeter tumor øker risikoen med $e^\beta = 1.024$ eller 2.4% for lokalt tilbakefall.

Figur 35 viser tilsvarende plot for de to gruppene med lokalt tilbakefall som endepunkt. Log-rank-testen viser at det ikke er signifikant forskjellig risiko mellom gruppene. Det vil si at tumorvolumet har ingen eller svært lite betydning for behandlingsutfallet når lokalt tilbakefall er endepunkt.

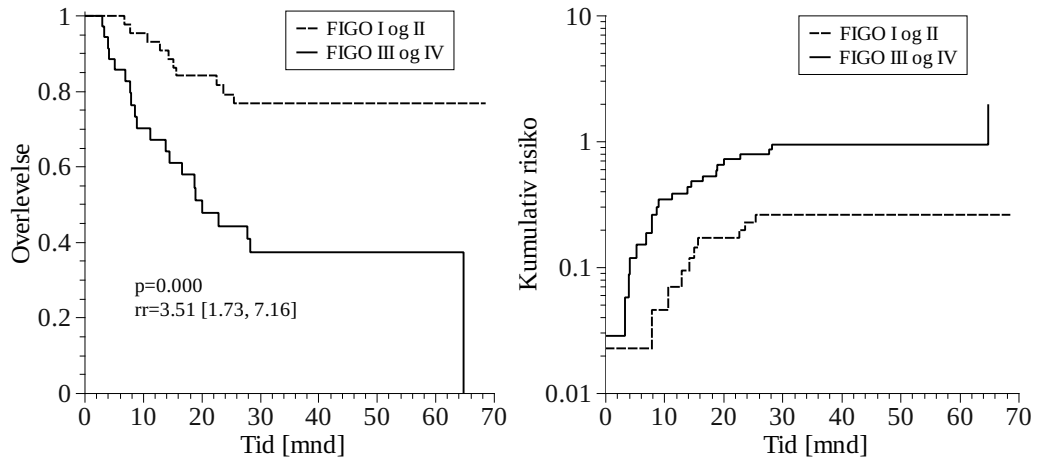
Pasientene er delt inn i to grupper på bakgrunn av FIGO-stadiet. Pasientgruppene består av pasientene med FIGO -stadie I og II i den ene gruppen og stadie II og IV i den andre. Figur 36 viser KM-estimatorene og den kumulative risikoen til gruppene med sykdomsfri overlevelse som endepunkt. Log-rank-testen mellom gruppene viser at risikoen til gruppene er signifikant forskjellige med en risikorate 3.51 mellom pasientene med stadie III eller IV i forhold til pasientene med stadie I eller II.



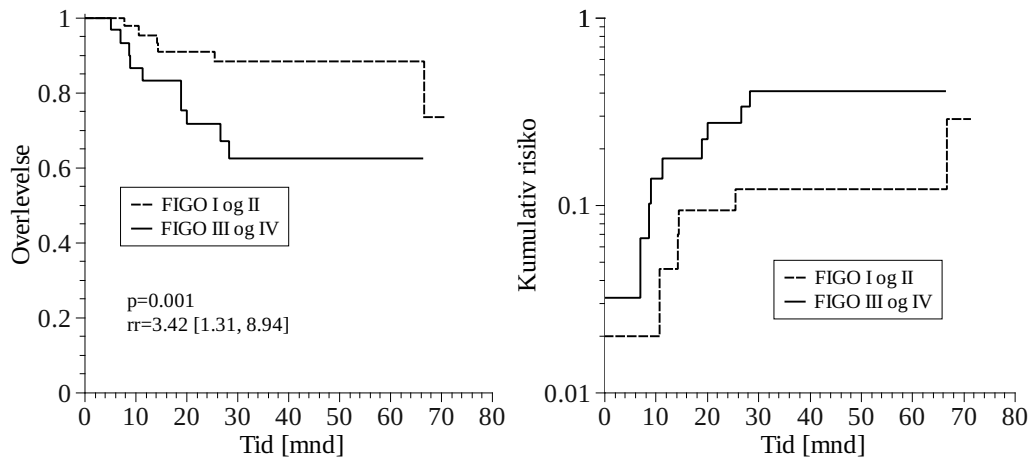
Figur 34: Kaplan-Meier estimatoren og den kumulative risikoen plottet for to pasientgrupper med henholdsvis stort og lite tumorvolum. Behandlingsutfallets endepunkt er sykdomsfri overlevelse. P-verdien til log-rank-testen mellom KM-estimatorene er vist sammen med risikoforholdet i plottet til venstre.



Figur 35: Plott av KM-estimatorene og kumulativ risiko for pasientene delt inn to grupper basert på tumorvolumet. Behandlingsutfallets endepunkt er lokal kontroll.



Figur 36: KM-estimatorene og kumulativ risiko for sykdomsfri overlevelse som endepunkt for pasienter med FIGO-stadie I og II og pasienter med stadie III og IV.



Figur 37: KM-estimatorer og kumulativ risiko med lokal kontroll som endepunkt for pasienter med stadie I og II og med stadie III og IV.

Tilsvarende er plottet av KM-estimatoren og kumulativ risiko med lokal kontroll som endepunkt vist i figur 37. Også for lokalt tilbakefall er det en signifikant ulik risiko med en risikorate 3.42 i de to gruppene.

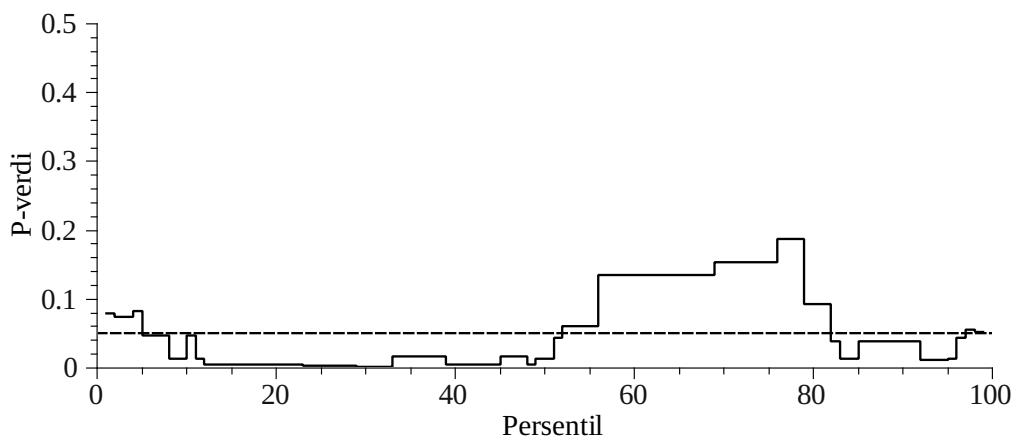
6.3 Farmakokinetiske parametre

For å gjøre en log-rank-test mellom to grupper for de farmakokinetiske parametrene er pasientene deles inn i to grupper basert på parameteren. Siden hver pasient har en fordeling av farmakokinetiske parametre over tumor, er det nødvendig å hente ut en verdi som representerer fordelingen. For eksempel kan 50 persentilen (medianen) til en farmakokinetisk parameter finnes for hver pasient, og pasientene kan deles inn i to like store grupper. En log-rank-test kan gjøres mellom gruppene og sannsynligheten for at risikoen i gruppene er like kan regnes ut. Tilsvarende kan også pasientene deles inn i grupper basert på andre persentilverdier, for eksempel på 25 persentilen. P-verdiene fra gruppeinndelingen basert på 50 og 25 persentilen vil reflektere forskjellen i risiko mellom pasientinndelingen basert på to ulike deler av parameterfordelingen. Videre kan pasientene deles inn i to like store grupper basert på hver persentil, fra 1 til 99 persentilen, av parameterfordelingen. En log-rank-test kan så utføres ved hver persentil, og sannsynligheten for at risikoen i gruppene er like kan beregnes for hver del av parameterfordelingen.

Brixmodellen gir parameterestimer av amplituden, overføringsraten av kontrastmiddel fra EES til blodplasma og utvaskingsraten av kontrastmiddel fra enhetsvolumet. For hver parameter er pasientene delt inn i to like store grupper basert på persentilverdiene.

6.3.1 A-parameteren i Brixmodellen

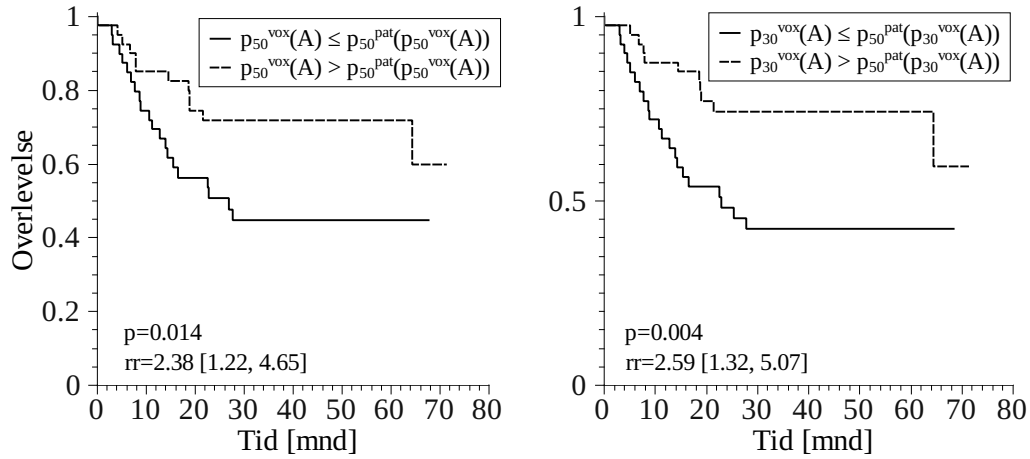
Figur 38 viser et plot av p-verdien med sykdomsfri overlevelse som endepunkt som funksjon av persentilverdiene til fordelingen av amplituden. Plottet illustrerer hvordan p-verdien endrer seg ettersom hvilken persentil av parameterfordelingen som benyttes til dele pasientene inn i to grupper. I figuren er også signifikansnivået på 0.05 illustrert som en stiplet linje. For p-verdier under 0.05 vil risikoen være signifikant forskjellig mellom pasientgruppene. Figuren viser at fra 7 til 56 persentilen av amplituden er det signifikant ulik risiko mellom gruppene. I tillegg er det et mindre intervall av persentilverdier fra 83 til 92 persentilen som skiller signifikant mellom gruppene. Risikoforholdet mellom gruppene over alle persentilene er ikke vist men er aldri mindre enn én, (se vedlegget). Det betyr at der hvor amplituden skiller signifikant mellom gruppene er risikoen lavere for pasienter med høy persentilverdi av amplituden.



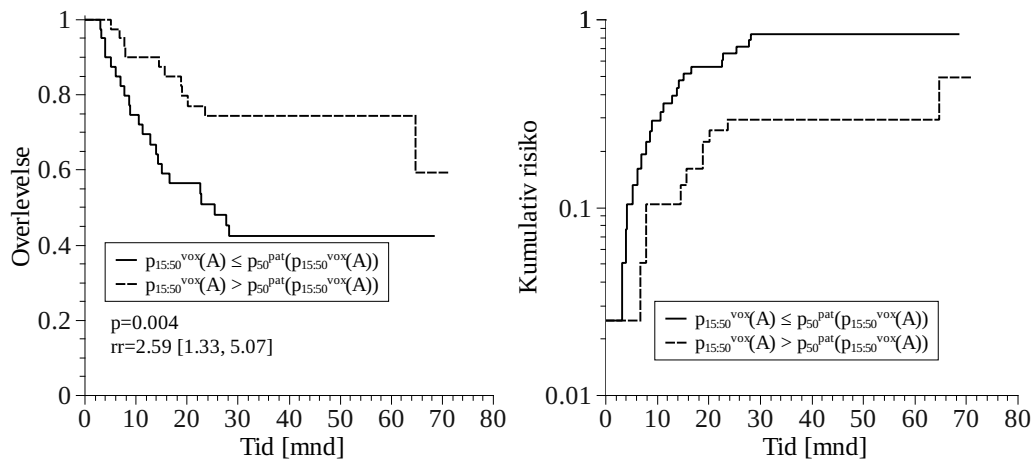
Figur 38: P-verdier fra log-rank-tester med sykdomsfri overlevelse som endepunkt mellom pasientene delt inn i to like store grupper. Gruppeinndelingen er basert på persentilverdier av fordelingen over amplituden i Brixmodellen. For hver pasient er $p_x^{vox}(A)$, hvor x er persentilen kalkulert. Pasientene er så delt inn i to grupper Pasientene med lav persentilverdi under medianen i en gruppe, og de resterende i den andre. Signifikansnivået på 0.05 er vist som en stiplet linje.

Figur 39 illustrerer KM-estimatorene til pasientgruppene hvor inndelingen er basert på 30 og 50 persentilverdien til amplituden. Inndelingen basert på 50 persentilen tilsvarer gruppeinndelingen basert på medianverdien av parameterfordelingene. Ved 30 persentilen er sannsynligheten for at risikoen mellom gruppene minst. P-verdien fra log-rank-testen mellom gruppene er også vist i figuren sammen med risikoraten. Ved inndelingen basert på 30 persentilen er risikoraten på 2.59 som indikerer at pasienter med lav 30 persentilverdi har to og en halv ganger så høy risiko for tilbakefall sammenlignet med pasientgruppen med høy persentilverdi. Høy persentilverdie er dermed assosiert med høyere overlevelse.

Figur 40 viser KM-estimatoren og den kumulative risikoen når pasientene er delt inn i to grupper basert på middelveien av persentilverdiene i persentilintervallet (15, 50). I dette intervallet er det signifikant ulik risiko mellom gruppene. Den kumulative risikoen til pasientgruppene i figur 40 er tilnærmet parallelle langs en logaritmisk akse etter 15 måneder. Det indikerer at betingelsen for Cox-regresjon er tilfredstilt for pasientgruppene. En Cox-regresjon med amplituden som kontinuerlig parameter er utført over pasientpopulasjonen med sykdomsfri overlevelse som endepunkt. Siden det er ønskelig å estimere betydningen av amplituden mot behandlingsutfall er middelveien av persentilverdiene fra 15 til 50 persentilen benyttet i Cox-



Figur 39: **Venstre:** KM-estimatoren med sykdomsfri overlevelse som endepunkt for pasientgruppene delt inn på bakgrunn av 50 persentilverdien av amplitudeestimatene fra Brixmodellen. Sannsynligheten for at risikoen mellom gruppene er like er 0.014. **Høyre:** KM-estimatoren for pasientgruppene delt inn på bakgrunn av 30 persentilen. Log-rank-testen mellom gruppene gir en p-verdi 0.004.



Figur 40: KM-estimatoren og kumulativ risiko for pasientgruppene når inndelingen er basert på middelveien av persentilverdiene i intervallet fra 15 til 50 persentilen.

regresjonen. På den måten estimeres ikke kun effekten av amplituden for en persentil men en stor del av parameterfordelingen for hver pasient. Cox-regresjonen estimerer regresjonskoeffisienten til: $\beta = -0.847$ og en p-verdi på 0.056 som sannsynligheten for at β er null. Med regresjonskoeffisient på -0.847 vil risikoen for tilbakefall reduseres med en faktor $e^\beta = 0.429$ dersom amplituden øker fra 1 til 2. En p-verdi på 0.056 er ikke statistisk signifikant men indikerer en sammenheng mellom amplituden og risiko for tilbakefall.

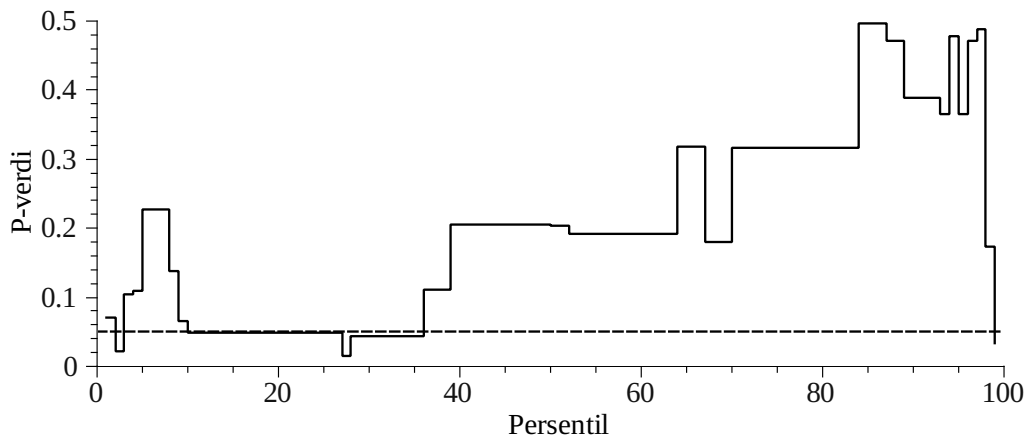
Tilsvarende er det utført en log-rank-test mellom pasientgruppene med lokal kontroll som endepunkt. Ingen av persentilene viste å skille signifikant mellom risikoen i gruppene og plottet er derfor ikke vist.

6.3.2 Ratekonstanten mellom EES og blodplasma i Brixmodellen

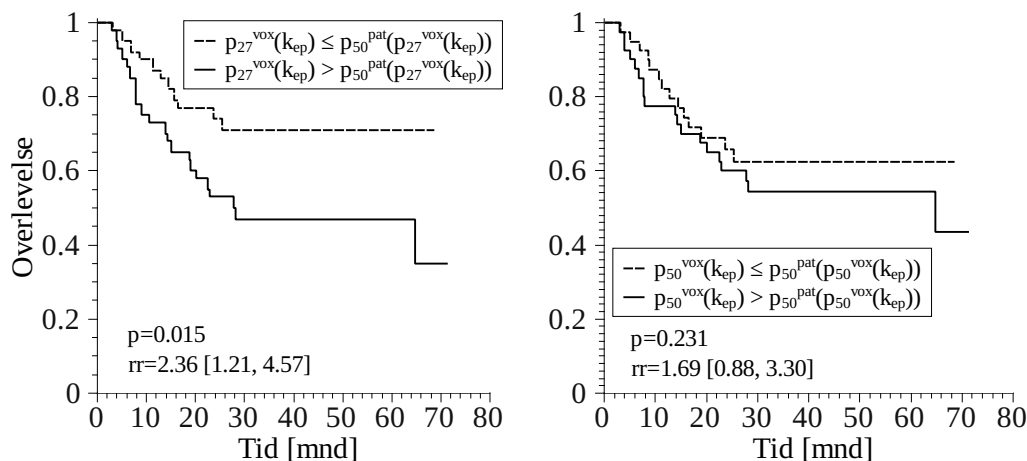
Figur 41 viser p-verdien fra log-rank-testene med sykdomsfri overlevelse som endepunkt når pasientene deles inn i to like store grupper basert på k_{ep} -parameteren i Brixmodellen. For hver persentil er gruppeinndelingen basert på høy og lav persentilverdi av k_{ep} . For persentilintervallet 10 til 36 er risikoen i gruppene signifikant forskjellig. Risikorateen mellom gruppene for de signifikante persentilene er ikke vist men er alle over én når risikorateen regnes som forholdet i risiko mellom høy mot lav persentilverdi av k_{ep} .

KM-estimatorene med sykdomsfri overlevelse som endepunkt er vist for pasientgruppene i figur 42 når inndelingen er basert på 27 og 50 persentilen av k_{ep} . Ved 50 persentilen er det ikke signifikant ulik risiko mellom gruppene. Gruppeinndelingen ved 27 persentilen gir den minste sannsynligheten for at risikoen i gruppene er like. Log-rank-testen mellom gruppene gir en p-verdi på 0.015 som er statistisk signifikant. Som vist i figur 41 gir 27 persentilen den laveste p-verdien mellom gruppene, men det er kun i et lite intervall. Benyttes middelverdien av persentilverdiene i intervallet (10, 35) til å skille mellom gruppene er p-verdien 0.19. Det vil si at det ikke er signifikant ulik risiko mellom gruppene når inndelingen er basert på persentilintervallet fra 10 til 35. Figur 43 viser KM-estimatorene og den kumulative risikoen til pasientgruppene når inndelingen er basert på persentilintervallet. Siden p-verdien er over 0.05 er det ikke utført en Cox-regresjon med k_{ep} som variabel.

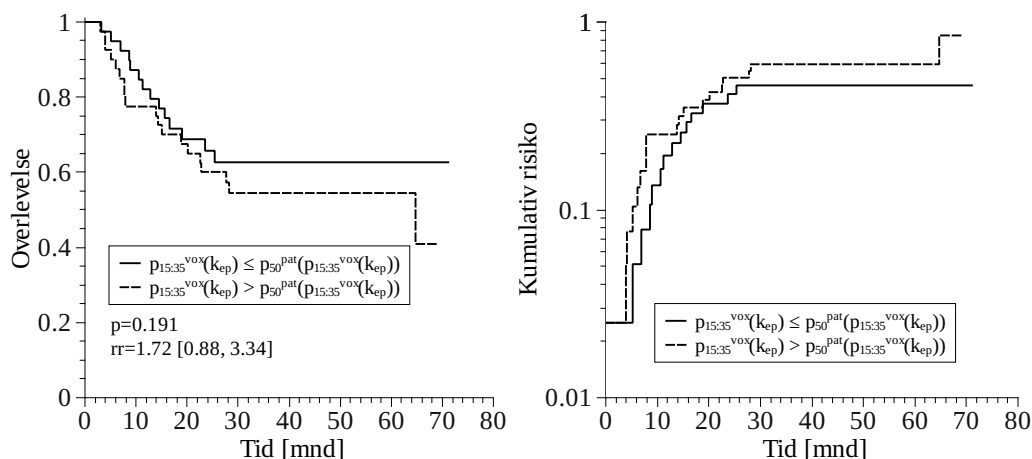
Med lokal kontroll som endepunkt er utført en log-rank-test mellom pasientgruppene med lav og høy persentilverdi av k_{ep} . Det er kun et lite intervall av persentiler som signifikant skiller mellom risikoen i gruppene. Intervallet er fra 84 til 87 persentilen av k_{ep} , og er for lite til å ha relevant betydning for behandlingsutfallet.



Figur 41: P-verdier fra log-rank-tester med sykdomsfri overlevelse som endepunkt når pasientene er delt inn i to like store grupper. Gruppeinndelingen er basert på persentilverdier av k_{ep} fordelingen til hver pasient. Pasientene er delt inn i to grupper, pasientene med lav persentilverdi: $p_x^{vox}(k_{ep}) \leq p_{50}^{pat}(p_x^{vox}(k_{ep}))$, i en gruppe og de resterende i den andre. Signifikansnivået på 0.05 er vist som en stiplet linje.



Figur 42: KM-estimatorene med sykdomsfri overlevelse som endepunkt for pasientgruppene delt inn på bakgrunn av 27 og 50 persentilverdien av k_{ep} fordelingen til hver pasient. Risikorateen er forholdet i risiko mellom pasientene med høy og lav persentilverdi dersom risikoen er konstant over gruppene.

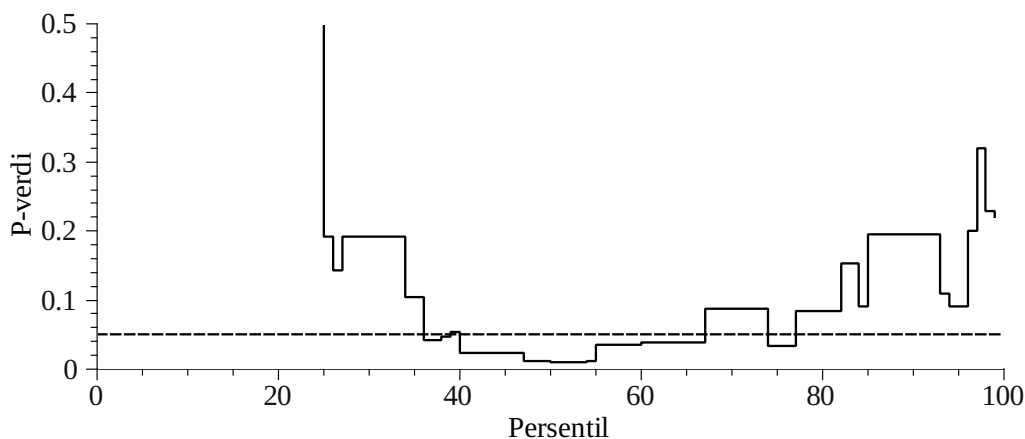


Figur 43: KM-estimatoren og kumulativ risiko med sykdomsfri overlevelse som endepunkt for pasientgruppene delt inn på bakgrunn middeleverdien av persentilverdiene i intervallet (15, 35). Risikoraten er forholdet i risiko mellom pasientene med høy og lav midlet persentilverdi dersom risikoen er konstant over gruppene

6.3.3 Utvaskingsraten av kontrastmiddel i Brixmodellen

På samme måte som A - og k_{ep} -parameteren er pasientene delt inn i to like store grupper på bakgrunn av persentilverdien til k_{el} fordelingen. Figur 44 viser p-verdien av log-rank-testen med sykdomsfri overlevelse som endepunkt for hver persentil. I tilpasningen av Brixmodellen til RSI er k_{el} estimert til null i flere enhetsvolumer. På grunn av det store antallet av nullestimater er det ikke mulig å dele pasientene inn i to grupper i persentilintervallet 1 til 24. For persentilintervallet (34, 67) er det signifikant ulik risiko i pasientgruppene. I tillegg er det et lite intervall rundt 75 persentilen som også skiller signifikant mellom gruppene. Dette intervallet betraktes som for lite til å være interessant med hensyn på behandlingsutfallet. Risikoraten regnes som risikoen til pasientgruppen med lav persentilverdi av k_{el} i forhold til gruppen med høy verdi dersom risikoen er konstant over tid. For alle persentilverdier som skiller signifikant mellom gruppene er risikoraten større enn én. Det indikerer at gruppen med lave persentilverdier har større risiko for alle de relevante persentilene. Det vil si at treg utvasking er forbundet med økt risiko for tilbakefall.

Figur 45 viser KM-estimatorene og den kumulative risikoen til gruppene når pasientinndelingen er basert på 50 persentilen. Log-rank-testen mellom gruppene gir en p-verdi på 0.010 og risikoraten mellom gruppene er 2.81. Benyttes middeleverdien av persentilverdiene i intervallet (34, 67) er det

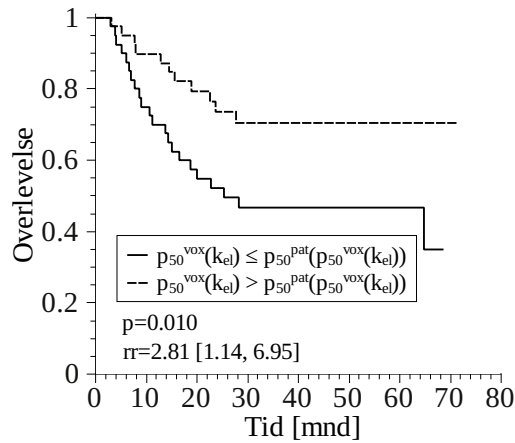


Figur 44: P-verdier fra log-rank-tester med sykdomsfri overlevelse som endepunkt når pasientene er delt inn i to like store grupper. Gruppene består henholdsvis av pasienter med høy og lav persentilverdi av k_{el} . Pasientene med $p_x^{vox}(k_{el}) \leq p_{50}^{pat}(p_x^{vox}(k_{el}))$, i en gruppe og de resterende i den andre. Signifikansnivået på 0.05 er vist som en stiplet linje.

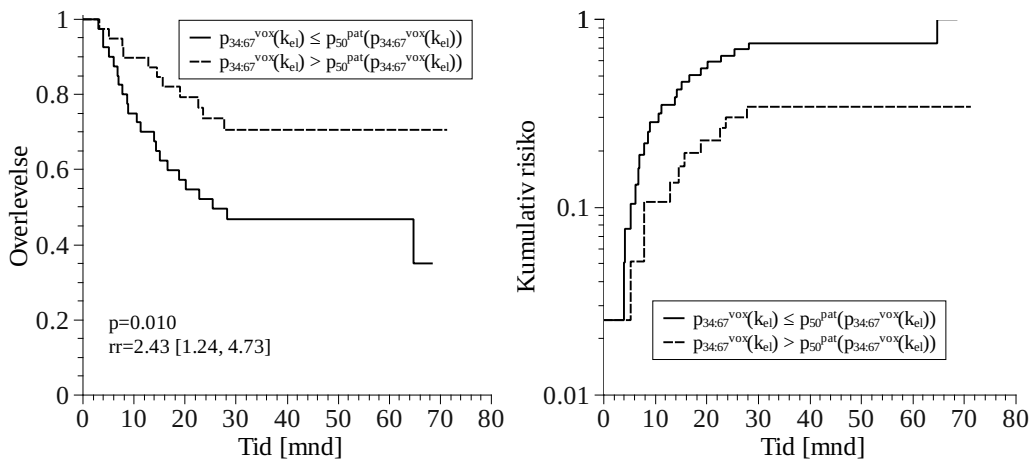
ingen endring i p-verdien. KM-estimatorene og den kumulative risikoen til gruppene er vist i figur 46. Fra 15 måneder etter behandling er den kumulative risikoen til de to gruppene proporsjonale. Det er derfor utført en Cox-regresjon med middelverdien av persentilverdien til k_{el} i intervallet 34 til 67 som kontinuerlig variabel. Regresjonen gir en koeffisient $\beta = -7.91$, og en p-verdi på 0.144 for at β er ulik null. P-verdien er ikke statistisk signifikant men indikerer en svak lineær relasjon mellom persentilverdien av k_{el} og sannsynligheten for sykdomsfri overlevelse.

Sannsynligheten for at risikoen mellom pasientgruppene er like er også kalkulert med lokalt tilbakefall som endepunkt. Figur 47 illustrerer p-verdien fra log-rank-testen som funksjon av persentil. Pasientene er igjen delt inn i to like grupper basert på persentilverdien av k_{el} fordelingene. Risikoen til gruppene er signifikant forskjellige i persentilintervallet 34 til 67. Risikorateen er også større enn én for alle gruppeninndelingene som skiller signifikant mellom gruppene. Det vil si at pasientgruppen med høy verdi av k_{el} har lavere risiko for lokalt tilbakefall.

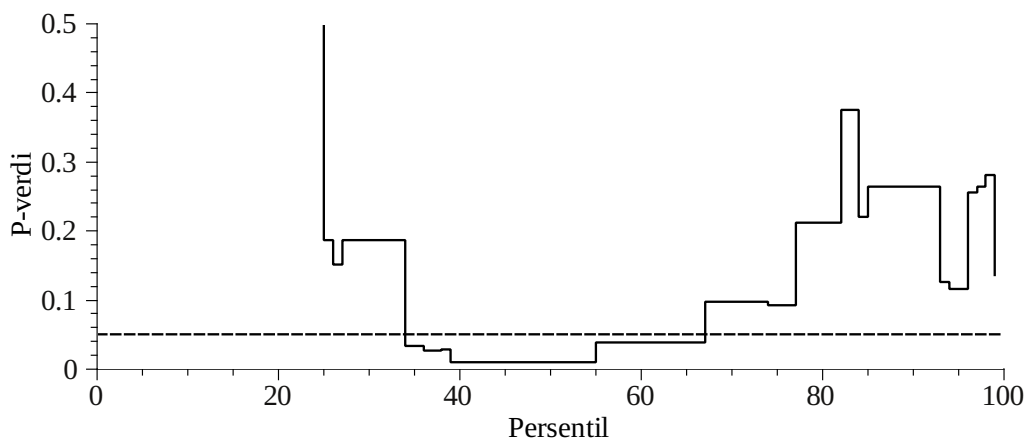
KM-estimatorene og den kumulative risikoen for gruppeinndelingen basert på middelverdien av persentilverdiene i intervallet (34, 67) er illustrert i figur 47. Kurvene er i liten grad parallelle og impliserer at gruppenes risiko ikke er proporsjonale. Det er derfor lite trolig at det finnes en lineær sammenheng mellom persentilverdien av k_{el} og risiko for lokalt tilbakefall for pasientene. Likevel er en Cox-regresjon med middelverdien av



Figur 45: KM-estimatorene med sykdomsfri overlevelse som endepunkt når pasientene er delt inn i to grupper basert på 50 persentilverdien av k_{el} .



Figur 46: KM-estimatorene og kumulativ risiko med sykdomsfri overlevelse som endepunkt når pasientene er delt inn i to grupper basert på middelverdien av persentilverdiene i intervallet (34, 67).



Figur 47: P-verdier fra log-rank-tester med lokalt tilbakefall som endepunkt. Pasientene er delt inn i to like store grupper basert på persentilverdien av k_{el} . Signifikansnivået på 0.05 er vist som en stiplet linje.

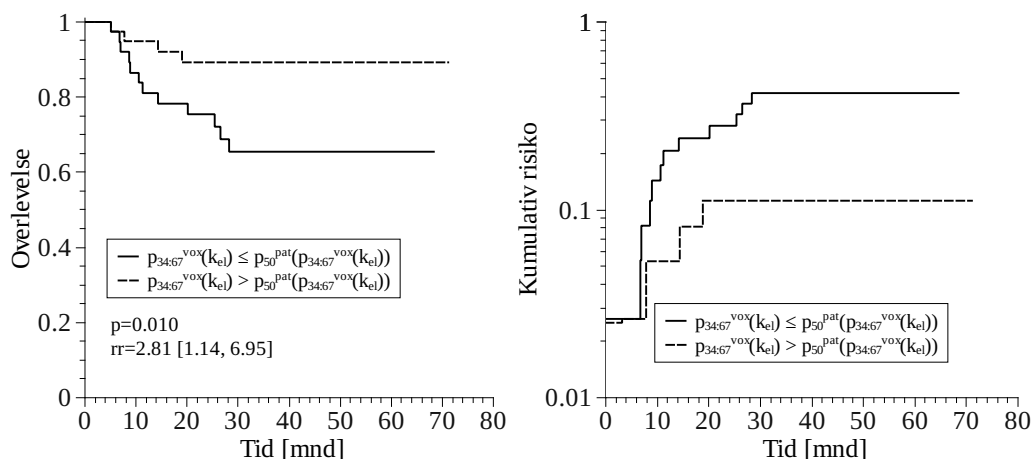
k_{el} persentilverdien over persentilintervallet fra 34 til 67 som kontinuerlig parameter utført. Regresjonskoeffisienten estimeres til $\beta = -13.3$ med 0.133 sannsynlighet for at koeffisienten er null. P-verdien på 0.133 er ikke statistisk signifikant men indikerer en svak lineær relasjon mellom persentilverdien i intervallet og risiko for lokalt tilbakefall.

6.3.4 Parametrene fra RRmodellen

Som for Brixmodellen er en log-rank-test mellom to pasientgrupper utført for hver persentil av parameterestimatene av R og k_t i RRmodellen. Både tilbakefall og lokalt tilbakefall er benyttet som behandlingsendepunkt i den statistiske testen. For begge parametrene er det ikke funnet noen relevant sammenheng mellom persentilverdien og risikoforholdet mellom gruppene. Kun et svært lite persentilintervall av parametrene gav en signifikant ulik risiko mellom pasientgruppene. Intervallene er imidlertid betraktet så små at en videre evaluering av parameteren mot risiko ikke er interessant. Resultatet av testene er ikke vist men finnes i vedlegget for den svært interesserte leser.

6.4 Deskriptive parametre

De deskriptive parametrene er evaluert mot behandlingsutfall ved å dele pasientene inn i to like store grupper basert på en parameter. Hver pasient har en fordeling av parameterverdier til hvert tidspunkt over tumor. Siden de deskriptive parametrene er kalkulert for 11 tidspunkt etter

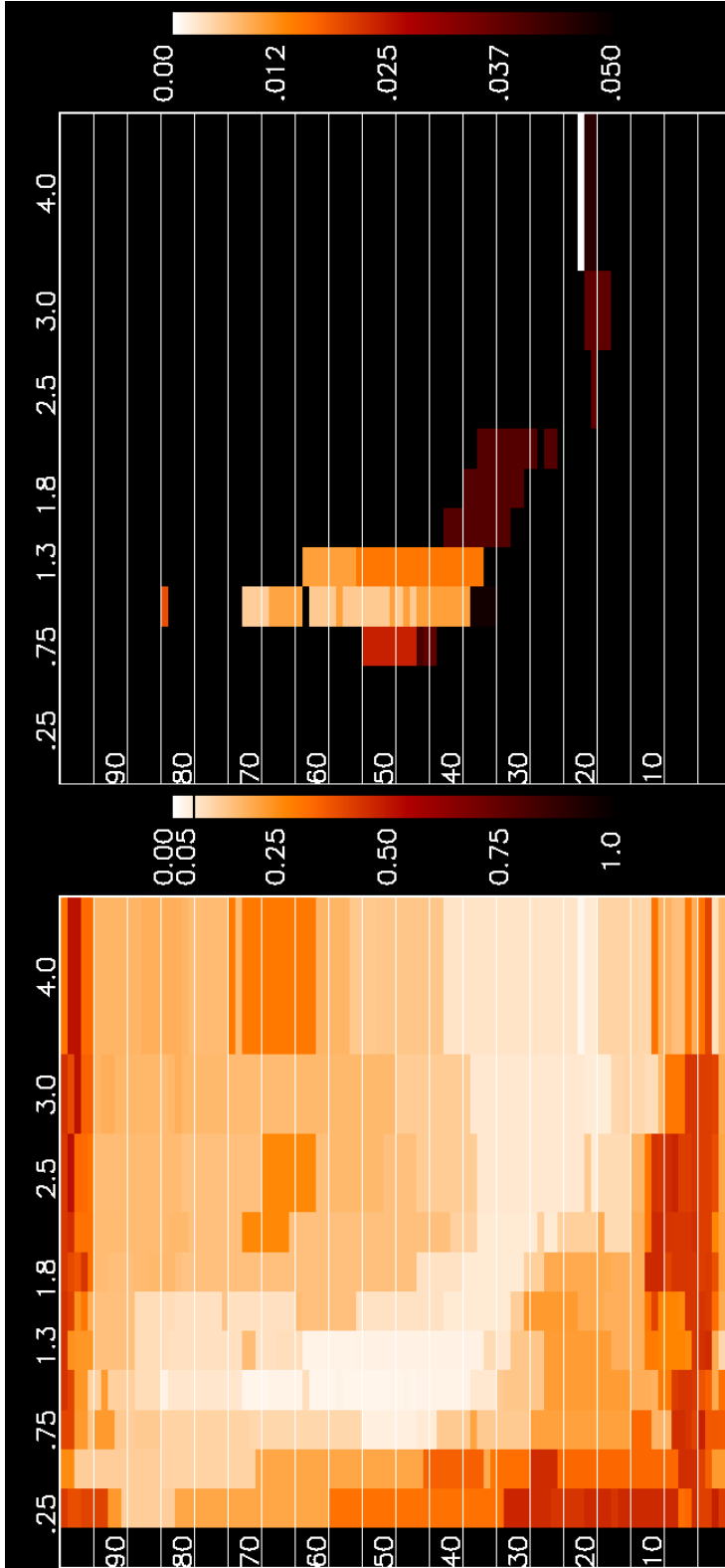


Figur 48: KM-estimatoren og den kumulative risikoen med lokalt tilbakefall som endepunkt når pasientene er delt inn i to grupper basert på middelverdien av persentilverdiene i intervallet (34, 67) av k_{el} .

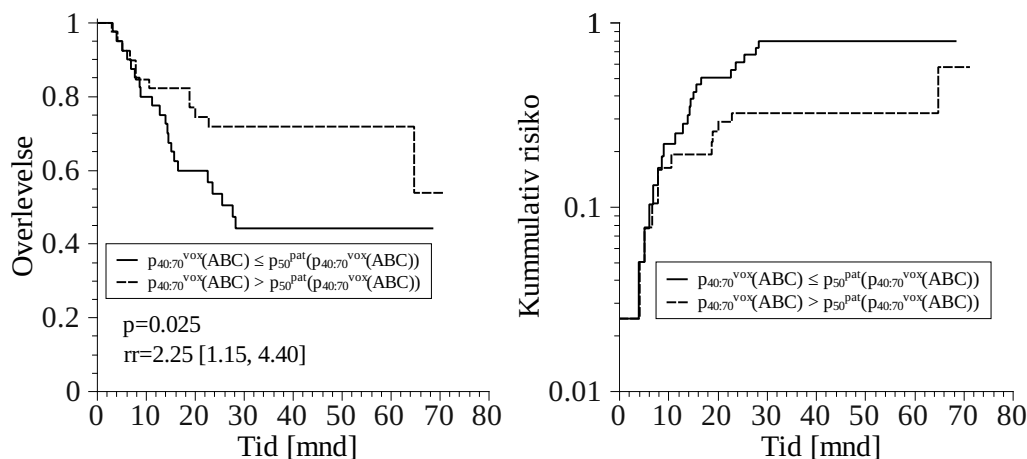
kontrastmiddelinjeksjonen er det 11 parameterfordelinger over tumor per parameter. Til hvert tidspunkt kan persentilverdiene kalkuleres og pasientene kan deles inn i to like store grupper basert på persentilverdiene.

For hver av de deskriptive parametrene er pasientene delt inn i to grupper basert på persentilverdien av 1-99 persentilen ved hvert tidspunkt parametrene er kalkulert for. Log-rank-tester med sykdomsfri overlevelse og lokal kontroll er utført til hver gruppeinndeling for å beregne sannsynligheten for at risikoen i gruppene er like. P-verdiene fra log-rank-testene over ABC-parameteren er visualisert i figur 49. Til venstre i figuren er p-verdiene fremstilt som et to-dimensjonalt fargekart. I kartet er tidspunktene parameteren er beregnet til langs den horisontale aksene, og persentilene 1-99 er vist langs den vertikale aksene. Rødfargen er proporsjonal med p-verdien slik at en hvit farge indikerer en lav p-verdi. I kartet er det spesielt et område fra 1 til 1.3 minutter i persentilintervallet (40, 70) som viser markant lave p-verdier. Områder med p-verdier under 0.05 er illustrert til høyre i figuren. Her er kun statistisk signifikante p-verdier vist. Foruten ved 1 og 1.3 minutter etter kontrastmiddelinjeksjonen er det ulik risiko mellom gruppene for et lite persentilintervall ved henholdsvis 0.75, 1.5, 1.8 og 2 minutter etter injeksjonen.

Risikorateen mellom pasientgruppene regnes som risikoen til gruppen med lave persentilverdier mot risikoen til gruppen med høye verdier. For alle gruppeinndelinger hvor det er signifikant ulik risiko mellom gruppene er risikorateen større enn én. Det vil si at pasienter med lave persentilverdier



Figur 49: Visualisering av p-verdier fra en log-rank-test med sykdomsfri overlevelse som endepunkt mellom to pasientgrupper. Pasientene er delt inn i to like store grupper basert på ABC persentilverdiene ved tidspunktene. Den horisontale aksene viser tidspunktene i minutter hvor ABC er kalkulert og langs den vertikale aksene er persentilene. Fargen i illustrasjonen er proporsjonal med p-verdien fra log-rank-testen. En hvitere farge indikerer en lavere p-verdi. **Venstre:** Visualisering av sannsynligheten for at risikoen i gruppene er like for alle tidspunkt og persentiler. **Høyre:** Kun signifikante p-verdier fra log-rank-testen.



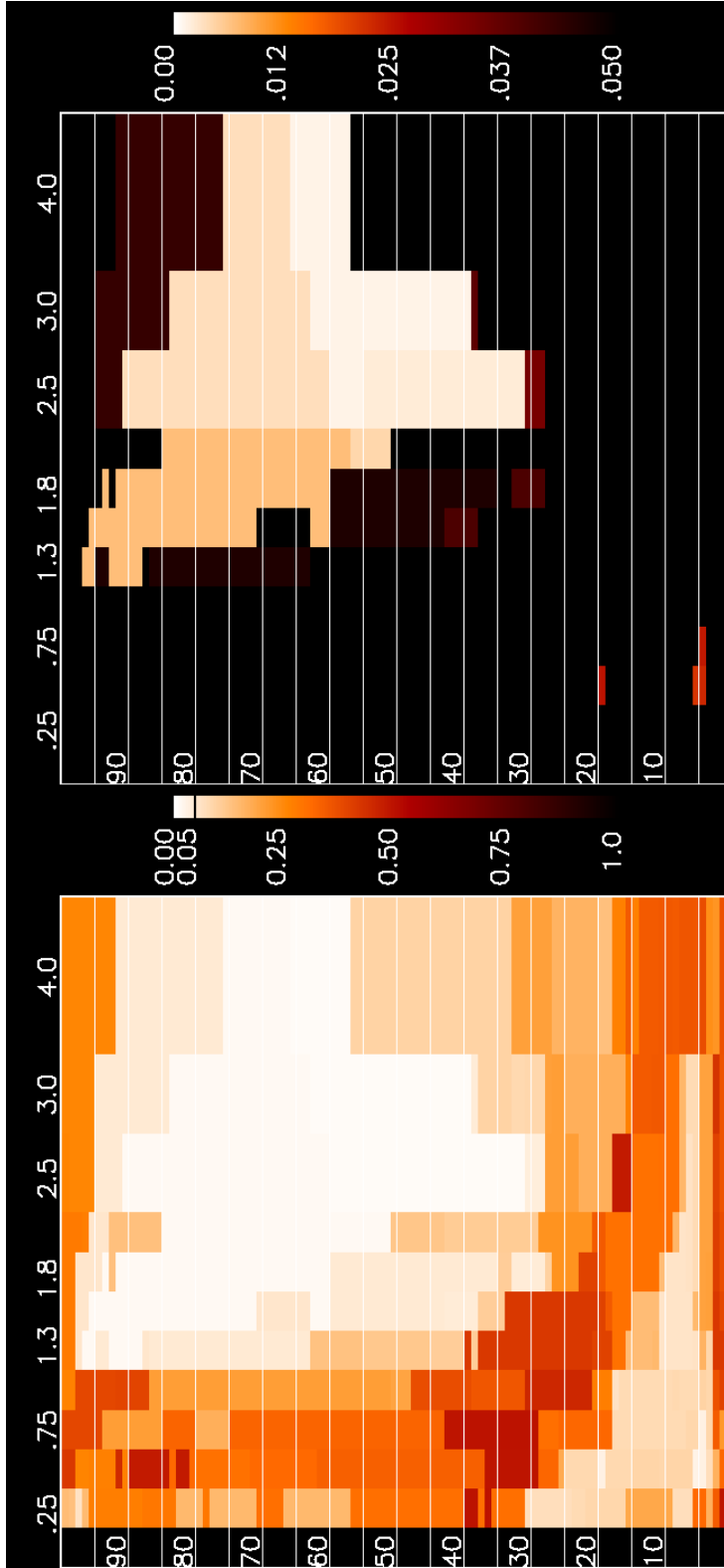
Figur 50: KM-estimatoren og den kumulative risikoen med sykdomsfri overlevelse som endepunkt når pasientene er delt inn i to grupper basert på middelverdien av persentilverdiene av ABC etter 1 minutt i intervallet (40, 70).

av ABC har større risiko for tilbakefall av kreft.

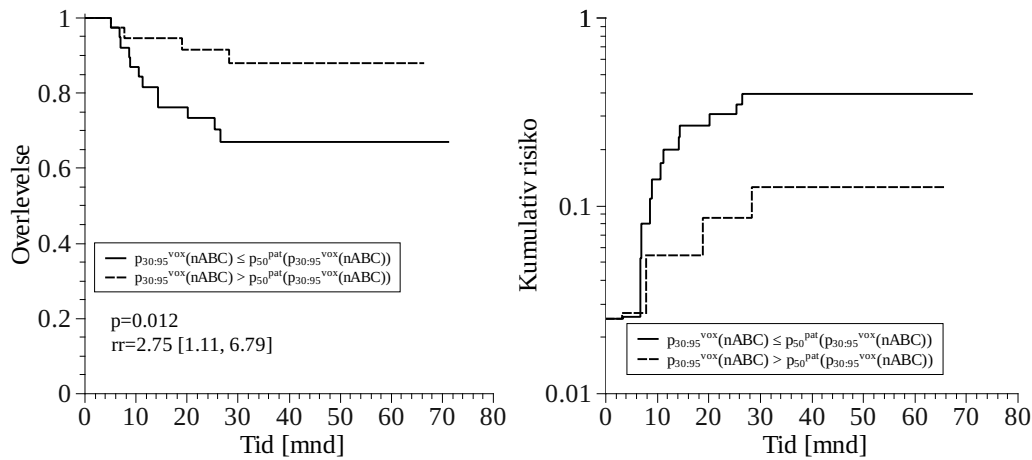
Figur 50 viser KM-estimatorene og den kumulative risikoen når pasientene er delt inn i to grupper basert på den midlede persentilverdien over intervallet (40, 70) ved 1 minutt. Siden ABC-verdiene varierer over de ulike tidspunktene parameteren er beregnet er det ikke hensiktsmessig å midle verdien over tid. P-verdien fra log-rank-testen mellom gruppene er: 0.025 og risikoen mellom gruppene er signifikant forskjellig. Selv om den kumulative risikoen til gruppene i liten grad er proporsjonal er det utført en Cox-regresjon med middelverdien av persentilverdiene i intervallet som kontinuerlig parameter. Regresjonen gir en tilpasningskoeffisient $\beta = -0.390$ med p-verdi 0.47. P-verdien er ikke signifikant og det er ingen lineær relasjon mellom ABC midlepersentilverdi og risiko for tilbakefall.

Parametrene RSI_{int} , AUC og nABC viste ingen relevant forskjell i risiko mellom pasientgruppene med sykdomsfri overlevelse som endepunkt. P-verdikartene er vist i vedlegget.

Med lokalkontroll som endepunkt er det kun nABC-parameteren som viser en relevant forskjell i risiko mellom pasientgruppene. Resultatet av log-rank-testene over pasientene er illustrert i figur 51. Til høyre i figuren er de signifikante p-verdiene fra log-rank-testene mellom gruppene illustrert. Spesielt er det signifikante p-verdier over persentilintervallet fra 30 til 95, 2.5 minutter etter kontrastmiddelinjeksjonen. Etter 3 minutter er persentilintervallet av signifikante p-verdier redusert til (40, 95). Ved senere



Figur 51: Visualisering av p-verdiene fra log-rank-testen med lokalkontroll som endepunkt mellom to like store pasientgrupper. Pasientinndelingen er basert på percentilverdier til fordelingen av nABC-parameteren over tumor. Hvitere farge indikerer en lavere p-verdi. Resultatet fra testene ved alle percentiler og tidspunkt er vist i delfiguren til venstre. Høyre viser kun de statistisk signifikante p-verdiene.



Figur 52: KM-estimatoren og den kumulative risikoen med lokal kontroll som endepunkt når pasientene er delt inn i to grupper basert på middelverdien av persentilverdiene av nABC etter 12.5 minutter i intervallet (30, 95).

tidspunkt er persentilintervallet med signifikante p-verdier videre forskjøvet mot høyere persentiler.

Dersom risikorateen regnes som risikoen til pasientgruppen med lave persentilverdier mot gruppen med høye verdier er risikorateen større enn én, for alle signifikante gruppeinndelinger. Det betyr at pasienter med lav persentilverdi av nABC har større risiko for lokalt tilbakefall for de tilfellene det er signifikant ulik risiko mellom gruppene.

2.5 minutter etter kontrastmiddelinjeksjonen gir log-rank-testen signifikante p-verdier i persentilintervallet fra 30 til 95 persentilen. Figur 52 viser KM-estimatorene og den kumulative risikoen med lokalt tilbakefall som endepunkt når pasientene deles inn i to grupper basert på middelpersentilverdien over intervallet. Sannsynligheten for at risikoen i gruppene er like er 0.012 som er signifikant. Cox-regresjonen med middelpersentilverdien som kontinuerlig parameter gir regresjonskoeffisienten: $\beta = -0.128$. Sannsynligheten for at β er ulik null er 0.118, som ikke er signifikant. Det er da ingen statistisk signifikant lineær relasjon mellom middelpersentilverdi av nABC og risiko for lokalt tilbakefall. Men, p-verdien indikerer en lineær relasjon mellom nABC persentilverdi og risiko for lokalt tilbakefall.

De deskriptive parametrene RSI_{int} , AUC og ABC viser ingen statistisk signifikant ulik risiko med lokalt tilbakefall som endepunkt i pasientgruppene.

6.5 Cox-regresjon med flere variable

Cox-regresjonen kan utføres med flere variable mot behandlingsutfall for korrigere et eventuelt samspill mellom variablene. Under en Cox-regresjon med flere variable er målet å finne modellen som gir den beste beskrivelsen av datamaterialet. En vanlig strategi er å først utføre regresjonen med alle parametre. Deretter fjernes parameteren som gir den minste ikke signifikante endring i modelltilpasningen. I Cox-regresjonen kan parametrene være både kontinuerlige og kategoriske. For kontinuerlige parametre er kravet om lineæritet mellom risiko og parameterverdien strengere, siden kravet stilles til hver pasient og ikke en pasientgruppe.

I regresjonen med flere kontinuerlige variable benyttes kun parametre som har en signifikant effekt mot behandlingsutfall under en Cox-regresjon med en variabel. På grunn av det strenge kravet til lineæritet inkluderes alle parametre med en regresjonskoeffisient ulik null med et signifikansnivå på $p = 0.10$. For kontinuerlige variable er kun tumorvolum og amplituden som oppfyller dette kravet. En multivariabel Cox-regresjon med tumorvolum og amplitude som variable og sykdomsfri overlevelse som endepunkt gir p-verdiene: $p = 0.30$ for amplituden og $p = 0.00$ for tumorvolum. P-verdien til amplituden er ikke signifikant som viser at det ikke er en lineær sammenheng mellom risiko for tilbakefall og amplitude når det korrigeres for tumorvolum.

På tilsvarende måte kan en multivariabel Cox-regresjon med kategoriske variable korrigere effekten av variablene mot hverandre. Signifikansnivået for å ekskludere variable fra analysen med kategoriske variable er en p-verdi over 0.05 for at regresjonskoeffisienten er ulik null. Initielt inkluderer modellen alle parametre som skiller signifikant mellom to pasientgrupper. Det vil si parametrene tumorvolum, A , k_{el} og ABC etter 1 minutt når skdomsfri overlevelse er endepunktet. Variablene er beskrevet i modellen som $x_i = 0$ for lave middelpersentilverdier og $x_i = 1$ for høye verdier. I Cox-regresjonen er middelverdien av persentilverdiene i persentilintervallet hvor det er signifikant ulik risiko mellom gruppene benyttet som variabler. For å også inkludere FIGO-stadie er det utført en tilsvarende Cox-regresjon hvor stadie også er inkludert i regresjonen. FIGO-stadie er beskrevet i modellen ved å gruppere stadie I og II, og stadie II og IV. Det vil si at $x_i = 0$ hvis pasienten har FIGO-stadie I eller II, og $x_i = 1$ for stadie III og IV. For en pasient er ikke FIGO-stadie tilgjengelig og denne er ekskludert fra regresjonen. Resultatene fra Cox-regresjonen er oppsummert i tabell 5.

Med kategoriske variabler uten å inkludere FIGO-stadie i modellen er kun tumorvolum og persentilverdiene til amplituden signifikante. Regresjonskoeffisientene indikerer at den relative risikoen mellom pasientgruppen med høy middelpersentilverdi av A er 0.471 sammenliknet med pasientgruppen med

lav persentilverdi, når risikorateen er korrigert for tumorvolum. Tilsvarende er risikoen for tilbakefall tre ganger så høy for pasientene med stort tumorvolum når bidraget til tumorvolumet er korrigert for persentilverdien av amplituden.

Dersom FIGO-stadiet inkluderes i modellen er det kun stadiet og tumorvolum som er signifikante. Det vil si at ingen av bildeparametrene gir enkeltvis informasjon om behandlingsutfallet når parametrene korrigeres for tumorvolum og FIGO-stadie. En Cox-regresjon med A -parameteren og tumorvolum alene gir et signifikant bidrag fra amplituden. Tilsvarende er bidraget fra A -parameteren signifikant dersom kun amplituden og FIGO-stadiet inkluderes i modellen. Dersom modellen inkluderer tumorvolum, FIGO-stadie og amplituden gir ikke amplituden et signifikant bidrag til modellen. Det indikerer at amplituden inneholder samme informasjon som tumorvolum og FIGO-stadiet, men at den prognostiske verdier er lavere.

En Cox-regresjon med lokal kontroll som endepunkt er utført med parametrene k_{el} , nABC og FIGO-stadie som kategoriske variabler. For nABC er det benyttet middelveidien av de signifikante persentilene 2.5 minutter etter kontrastmiddelinjeksjonen. Resultatet fra regresjonen er vist i tabell 6. FIGO-stadiet og nABC er statistisk signifikant, men k_{el} gir ikke et signifikant bidrag til modellen. Regresjonskoeffisienten til FIGO-stadiet viser at risikoen for lokalt tilbakefall er mer enn fire ganger større for pasientgruppen med stadie III eller IV i forhold til gruppen med stadie I og II. Tilsvarende er risikoen tre ganger så lav for pasientene med høy persentilverdi av nABC.

For å også undersøke k_{el} korrigert for FIGO-stadie er en Cox-regresjon også utført med stadiet og utvaskingsrate som kategoriske variabler. k_{el} er nesten signifikant med en p -verdi: 0.061. Regresjonskoeffisientene viser at risikoen for lokalt tilbakefall tredobles hvis pasienten har FIGO-stadiet III eller IV sammenliknet med stadie I eller II. Tilsvarende tredobles risikoen dersom pasientene har en lav middelpersentilverdi av k_{el} sammenliknet med pasienter som har høy middelpersentilverdi. Selv om k_{el} -parameteren ikke er signifikant når den korrigeres for FIGO-stadiet indikerer den lave p -verdien at det er en sammenheng mellom risiko for lokalt tilbakefall og lav k_{el} verdi.

En multivariabel Cox-regresjon kan også utføres med kontinuerlige variabler. Med lokal kontroll som endepunkt er det utført en Cox-regresjon med nABC og FIGO-stadie som variabler. nABC er kontinuerlig over pasientpopulasjonen, mens FIGO-stadiet er stratisifisert til fire grupper. I regresjonen vil da $x = 0$ for stadie I, $x = 1$ for stadie II og så videre. Regresjonskoeffisientene med p -verdi er oppsummert i tabell 7. I regresjonen er begge variablene statistisk signifikante. Det vil si middelpersentilverdien av nABC er proporsjonal med risiko for lokalt tilbakefall, dersom det korrigeres for FIGO-stadie. Regresjonskoeffisienten viser at risikoen øker proporsjonalt med stadiet, i tillegg reduseres risikoen lineært med persentilverdien til nABC.

Tabell 5: Resultatet av Cox-regresjon med sykdomsfri overlevelse som endepunkt. To regresjoner er utført, en modell uten å inkludere FIGO-stadie og en modell med stadie inndeling. Videre er også samspillet mellom amplituden, FIGO-stadie og tumorvolum mer utførlig undersøkt. Variablene er kategoriske og regresjonskoeffisientene er risikoen til pasientene med høye verdier i forhold til lave verdier. P-verdier høyere enn 0.1 er utelatt fra tabellen

Modell	Ekskluderte	Signifikante	e^β	p-verdi
Tum. vol.		Tum. vol.	3.22	0.003
A		A	0.471	0.045
k_{el}	k_{el}			
ABC_{1min}	ABC_{1min}			
Tum. vol.		Tum. vol.	2.98	0.004
A		FIGO	3.65	0.001
k_{el}	k_{el}			
ABC_{1min}	ABC_{1min}			
FIGO	A			
Tum. vol.		Tum. vol.	3.22	0.003
A		A	0.471	0.045
FIGO		FIGO	3.84	0.001
A		A	0.476	0.049
Tum. vol.		Tum. vol.	2.98	0.006
FIGO		FIGO	3.65	0.001
A	A			

Tabell 6: Cox-regresjon med lokal kontroll som endepunkt. Modellen inkluderer FIGO-stadie, utvaksingsraten i Brixmodellen og nABC. Variablene er kategoriske og risikoen er estimert som forholdet i risiko mellom pasientgruppen med høye mot lave parameterverdier. P-verdier høyere enn 0.1 er utelatt fra tabellen.

Modell	Ekskluderte	Signifikante	e^β	p-verdi
FIGO		FIGO	4.37	0.008
$nABC_{2.5min}$		$nABC_{2.5min}$	0.31	0.023
k_{el}	k_{el}			
FIGO		FIGO	4.37	0.008
$nABC_{2.5min}$		$nABC_{2.5min}$	0.31	0.023
FIGO		FIGO	3.21	0.034
k_{el}	k_{el}		0.338	0.061

Tabell 7: Cox-regresjon med lokal kontroll som endepunkt. Modellen inkluderer FIGO-stadie fra I til IV og nABC. nABC er kontinuerlig og endring i risiko er proporsjonal med parameterverdien.

Modell	Ekskluderte	Signifikante	e^β	p-verdi
FIGO		FIGO	3.53	0.002
nABC _{2.5min}		nABC _{2.5min}	0.815	0.040

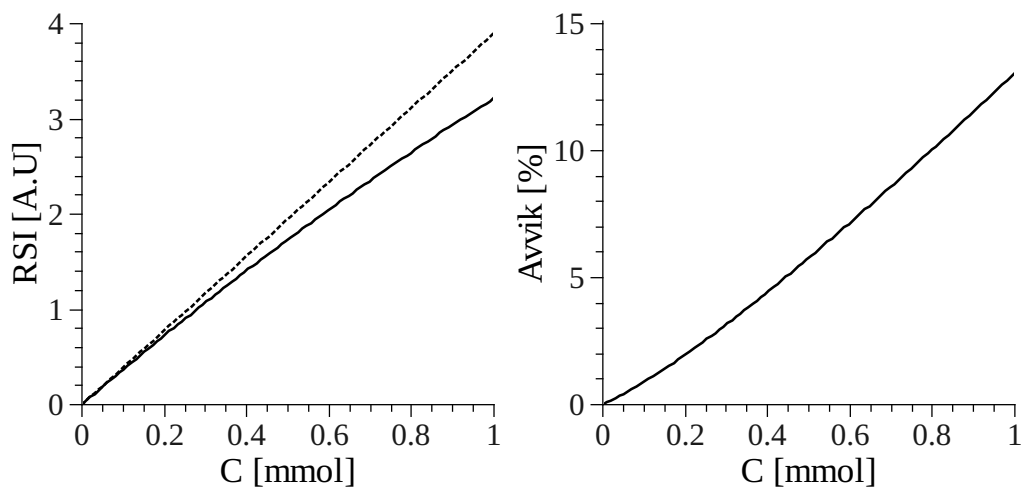
7 Diskusjon

7.1 Bildematerialet

Bildematerialet analysen baserer seg på er hovedsakelig DCE-MRI-bilder av pasientene. I MR-avbildning er bildekvaliteten et kompromiss mellom signal/støy, romlig oppløsning og avbildningstid. DCE-MRI-bildene er tatt med en MRI-sekvens som er optimalisert til rask bildedannelse. Under bildebehandlingen er det funnet at bildekvaliteten ikke er så god som ønsket. Spesielt gir den temporale oppløsningen begrensninger i analysen siden den initielle innvaskingsfasen av kontrastmiddel svært rask i pasientene, som er illustrert i figur 14. For den viste pasienten er innvaskingsfasen for raskt til at avbildningen kan gi en adekvat beskrivelse av innvaskingen, spesielt siden det kun er ett datapunkt før maksimal RSI er nådd. Dette problemet er gjennomgående for mange av pasientene og er spesielt problematisk i den matematiske modelleringen når innvaskingsraten estimeres.

7.1.1 Begrensninger i opptakssekvensen

DCE-MRI-bildene er benyttet til å kvantitativt beskrive opptaket av Gd-DTPA i pasientens vev som den relative signaløkningen. Kontrastmiddelet vil, etter injeksjonen, følge blodbanen og lekke ut fra kappilærårene. I vevet vil kontrastmiddelet befinne seg både i det vaskulære rommet og det ekstracellulære rommet. Tilstedeværelse av kontrastmiddel i vevet vil endre signalintensiteten i MR-bildet. Som nevnt i kapittel 2.5.3 er det ikke kontrastmiddelet, men effekten av kontrastmiddelet på hydrogenkjernene i vann som fører til en endring i signalintensiteten. I analysen av kontrastmiddel-opptaket er det antatt at det er en lineær relasjon mellom kontrastmiddel-konsentrasjon og spinn-gitter relaksasjonstid, ligning 3. Denne antagelsen er gyldig dersom *fast exchange* mellom kontrastmiddelet og hydrogenkjernene er oppfylt. I vevet vil kontrastmiddelet påvirke relaksasjonstidene til hydrogenkjernene som befinner seg i det vaskulære rommet og EES. I tillegg er



Figur 53: **Venstre:** Plot av relativ signaløkning som funksjon av konsentrasjon av Gd-DTPA ved bruk av SPGR-sekvens. TR og $T_{1,0}$ tidene er henholdsvis 80ms og 1000ms. Den stiplede linjen er en lineær approksimasjon til signaløkningen som funksjon av konsentrasjon. **Høyre:** Det prosentvise avviket mellom den lineære approksimasjonen og det eksakte uttrykket for RSI.

cellemembranen svært lekk for vannmolekyler slik at Gd-DTPA også kan endre relaksasjonstidene til hydrogenkjerner som lekker inn og ut av cellene. En studie utført av *Donahue et. al.*, viser elegant at intracellulære og EES hydrogenkjerner er i *fast exchange*, [10]. Det betyr at det er en lineær relasjon mellom kontrastmiddelkonsentrasjon og spinn-gitter relaksasjonstid selv om det ekstravaskulære rommet er avdelt av cellemembranene. Den samme studien viser også at *fast exchange* nødvendigvis ikke er oppfylt mellom det vaskulære rommet og EES. Dette er ikke et problem så lenge konsentrasjonen i det vaskulære rommet og EES er i likevekt. På grunn av kappilærårenes lekkhet for kontrastmiddelet vil transporten av vann over kappilærveggene ikke påvirke MR-signalet når en realistisk dose av kontrastmiddel injiseres, [30]. *Fast exchange* tilnærmingen er derfor gyldig i DCE-MRI avbildningen av pasientene.

Den relative signaløkningen er benyttet til å beskrive kontrastmiddelopp-taket i tumor. Det er antatt at det er en lineær relasjon mellom kontrastmid-delkonsentrasjon og RSI. Approksimasjonen er kun gyldig dersom repitisijsjonstiden er mye mindre enn spinn-gitter relaksasjonstiden med tilstedeværelse av kontrastmiddel. Endringen i relaksasjonstiden som følge av kontrastmiddelet er lineær og er uttrykt i ligning 3. Spinn-gitter relaksasjonstiden til Gd-DTPA er $3.9 \pm 0.2 \text{s}^{-1} \text{mmol}^{-1}$ for en MR-tomograf med stasjonært megnetfeltstyrke

på 1.5T, [40]. Den lineære approksimasjonen er illustrert til venstre i figur 53. Figuren viser RSI som funksjon av kontrastmiddelkonsentrasjon i et vev med spinn-gitter relaksasjonstid på 1000ms. 1000ms er en representativ relaksasjonstid for bløtvev og er brukt som illustrasjon. Den relative signaløkningen er vist som en heltrukket linje og den lineære approksimasjonen som en stiplet linje. Dersom spinn-gitter relaksasjonstidene kan måles i vevet er det mulig å bruke det eksakte uttrykket for RSI. Spinn-gitter relaksasjonstidene i vevet kan estimeres ved spesielle MRI-sekvenser, men krever et eget opptak med bruk av forskjellige repetisjonstider. Det er imidlertid ikke utført et slikt MR-opptak av pasientene som er analysert og derfor ikke mulig å finne en eksakt relasjon mellom RSI og konsentrasjon. Som illustrert i figuren er avviket mellom approksimasjonen og det eksakte uttrykket svært liten for lave konsentrasjoner og opp til 0.5mmol. Ved 1.0mmol kontrastmiddelkonsentrasjon er avviket i RSI fra det eksakte uttrykket omlag 13% og øker for større konsentrasjoner av Gd-DTPA. Ved høye konsentrasjoner vil RSI systematisk underestimeres. Under en forutsetning at spinn-gitter relaksasjonstidene til tumorvevet og at den injiserte mengden av kontrastmiddel ikke varierer mellom pasientene er ikke dette et problem for analysen siden feilen er systematisk. Det vil simpelthen innebære at histogrammet over RSI systematisk vil forskyves mot lavere verdier.

Kontrastmiddelet kan som nevnt ikke diffundere gjennom cellemembranen og vil befinne seg intravaskulært eller i EES. Kontrastmiddelet vil diffundere gjennom kappilæveggene og inn til EES til det er konsentrasjonslikevekt i rommene. Mengden av kontrastmiddel i en voxel er da avhengig av konsentrasjonen intravaskulært og volumet som kontrastmiddelet kan befinne seg i. Det vil si at konsentrasjonen av kontrastmiddel i en voxel er avhengig av både konsentrasjonen i kappilærene og størrelsen av EES. Det relative signaløkningen er følgelig avhengig av karnettverkets evne til å transportere kontrastmiddel og celletettheten i voxelen.

Under opptaket av DCE-MRI-bildeserien er det første bildet et prekontrastbilde. Etter prekontrastbildet følger injeksjonen av kontrastmiddel før postkontrastavbildningen. Som følge av kontrastmiddelinjeksjonen er det ulikt tidsintervall mellom prekontrastbildet og det første postkontrastbildet for pasientene. Dette er korrigert for ved å estimere tidsintervallet fra prekontrastbildet og til kontrastmiddelet når tumor. Tidskorrekasjonen er funnet for hver pasient ved å tilpasse medianverdien av RSI til Brixmodellen med en tidsforskyvningsparameter. Ved å bruke samme modell til estimering av tidsforskyvningen og farmakokinetiske parametre risikerer parametrene å bli korrelerte med tidsforskyvningen. Alternativt kan tidsforskyvningen estimeres av lineær regresjon av innvaskingsfasen i tumor som kan tilnærmes til en rett linje. Men på grunn av den raske kontrastoppladningen i tumorvevet vil-

le antall datapunkter i regresjonen være begrenset til to eller tre. I tillegg vil estimatet av tidsskorreksjonen være svært følsom for den lineære antagelsen siden metoden krever minst to datapunkter i innvaskingsfasen. En kvalitativ sammenlikning av metodene viste at Brixmodellen gav mer fysiologisk fornuftige estimater. Den lineære regresjonen gav i noen tilfeller negative eller svært høye estimater av tidsskorreksjonen og tyder på en stor usikkerhet i metoden. Brixmodellen er derfor betraktet som den beste metoden til å estimere tidsskorreksjonen siden alle datapunktene etter injeksjonen brukes i estimatet.

7.1.2 Biologiske bergensninger

Ved injeksjon av kontrastmiddel i pasientene vil både tumor og normalvev vise en oppladning av kontrastmiddel. Dette illustreres for de tre pasientene i figur 13. For alle pasientene er det betydelig oppladning av kontrastmiddel i normalvevet rundt tumor. Det er i tillegg stor variasjon av andelen av normalvev som har kontrastmiddeloppladning rundt tumor. Spesielt er det stor forskjell mellom pasientene øverst og nederst i figuren i de viste bildesnittene. For den øverste pasienten er tumor kun en fraksjon av vevet som har betydelig kontrastmiddeloppladning. I motsetning er det omtrent kun tumorvev i den nederste pasienten som viser oppladning av kontrastmiddel. På grunn av variasjonen av normalvev som lader kontrastmiddel er det nødvendig å ekskludere normalvevet fra analysen. To radiologer tegnet inn tumorkonturen i hver pasient på bakgrunn av de T_2 -vektede transversale MR-bildene. Analysen av kontrastmiddelopptaket er videre kun utført i voxler som befinner seg inne i tumorkonturen.

Siden analysen av kontrastmiddelopptaket er utført voxelvis vil den være svært følsom for bevegelse. Feil som følge av bevegelse kan deles inn i to kilder: pasientbevegelse og organbevegelse. Dersom pasienten skifter stilling under MR-undersøkelsen kan det føre til at tumor endrer posisjonen betraktelig i bildet. Under DCE-MRI opptaket kan dette føre til at samme område i pasienten relateres til ulike voxler i bildet. Tatt i betraktning at det dynamiske opptaket tar omlag syv til åtte minutter er det ikke usannsynlig at pasientbevegelse skjer, spesielt hvis pasienten opplever ubehag ved å ligge i tomografen. Inntegning av tumor er som nevnt utført på det T_2 -vektede bildet. Pasientbevegelse mellom opptakene av T_2 -bildet og de dynamiske bildene kan føre til at noe normalvev inkluderes i analysen og tilsvarende tumorvev utelates. Overføringen av tumorvolumet mellom MR-bildeseriene er kvalitativt innsisert og det er ikke funnet store pasientbevegelser mellom opptakene. I tillegg til pasientbevegelse kan organbevegelse føre til endring av posisjonen til tumor under det dynamiske

opptaket. Organbevegelse kommer hovedsakelig fra volumendringer i tarm eller blære. Det er mulig å korrigere for pasientbevegelse og organbevegelse under DCE-MRI opptaket ved bruk av markører i bildene. Markørene kan være enten anatomiske områder i nærheten av livmorhalsen som lett lar seg kjenne igjen i bildene eller innopererte markører av metall. Siden DCE-MRI opptaket er optimalisert for rask avbildning og i tillegg er T_1 -vektet er bløtvevskontrasten ikke god nok til å lokalisere anatomiske landemerker med tilstrekkelig god presisjon. Bevegelseskorreksjon av livmorhalsen vil kun være hensiktsmessig dersom bevegelsen er stor sammenliknet med voxelstørrelsen i bildene. *Chan et. al.* har undersøkt bevegelse av åpningen til livmorhalsen i 20 pasienter i et tidsrom over 35 minutter, bevegelsen i hver pasient er undersøkt fem ganger under behandling med stråleterapi. Det ble funnet at den midlere intraavbildningsbevegelsen var av størrelsesorden 1cm, [8]. Et estimat av organbevegelsen i tidsrommet 8 minutter kan beregnes ved $\sqrt{8/35}\text{cm} \approx 5\text{mm}$. Sammenliknet med voxelstørrelsen i DCE-MRI avbildningen (0.78/0.78/5.00mm) tilsvarer 5mm forskyvning av livmorhalsen i overkant av seks voxler i det transversale planet. Det indikerer at bevegelseskorreksjon kan være hensiktsmessig, spesielt i tumores som viser en svært heterogen kontrastoppladning. De farmakokinetiske modellene er spesielt følsomme for bevegelsesartefakter, siden hele tidsforløpet til RSI i voxelene benyttes til å estimere parametrene. En bevegelsesartefakt vil dermed føre til en gjennomgående reduksjon av korrelasjonskoeffisienten i tilpasningen. Korrelasjonskoeffisienten kan derfor brukes som et kvantitativt mål på bildekvalitet. R^2 verdiene fra tilpasningen av RSI til Brixmodellen er benyttet som mål på bildekvalitet. Brixmodellen er valgt framfor RRmodellen siden tilpasningene er ikke avhengige av den målte relative signaløkningen i muskel.

7.2 Statistiske metoder

To statistiske metoder er benyttet til å analysere DCE-MRI-bildene mot behandlingsutfall, henholdsvis persentilttesting av risikorateen mellom to grupper og Cox-regresjon.

For å undersøke hvilken deler av parameterfordelingene som kan betraktes som relevante å undersøke videre er risikoen mellom to grupper testet med en log-rank-test for hver persentil av fordelingen. Gruppeinndelingen av pasientene er basert på persentilverdiene til hver pasients parameterfordeling. For hver persentil utføres det en log-rank-test mellom gruppene og nullhypotesen forkastes for en p-verdi under 0.05. Siden det utføres en test for hver persentil vil statistisk sett fem av 100 nullhypoteser forkastes feilaktig dersom testene er uavhengige. Sannsynligheten for å forkaste minst k av n

nullhypoteser er binominalfordelt og kan skives som:

$$p(k, n) = \sum_{i=k}^n \binom{n}{i} 0.05^i (1 - 0.05)^{n-i} \quad (55)$$

med $n = 100$ vil sannsynligheten for å forkaste minst ni nullhypoteser være: $p(9, 100) = 0.063$. Tilsvarende vil sannsynligheten for å forkaste minst ti nullhypoteser være: $p(10, 100) = 0.028$. Sett fra et statistisk synspunkt vil det da være liten sannsynlighet (p-verdi under 0.05) for å forkaste mer enn ti av 100 nullhypoteser ved tilfeldighet. Det vil si, for at en persentiltesting av fordelingen av en parameter over pasientpopulasjonen skal være hensiktsmessig må minst ti av p-verdiene fra log-rank-testen være signifikante.

Alternativt kan relevansen av log-rank-tester ved hver persentil betraktes fra et biologisk synspunkt. I resultatkapittelet kan nullhypotesen som regel forkastes i et persentilintervall. Per definisjon vil bredden på intervallet være direkte assosiert til prosentdelen av parameterfordelingen til hver pasient som skiller pasientgruppene. Det vil si, dersom intervallet av signifikante persentilverdier strekker seg over ti persentiler vil gruppeinndelingen basert på ti prosent av parameterestimater i hver tumor gi signifikant ulik risiko mellom gruppene. Som nevnt tidligere vil DCE-MRI-avbildningen vil reflektere vaskulariteten til tumor. Kontrastmiddelopptaket kan dermed forsøksvis knyttes til hypoksisk cellefraksjon i livmorhalskreft, [9, 32], og i muse-xenografter, [12, 11]. En forståelse av at DCE-MRI kan identifisere en underpopulasjon av tumorceller som har påvirkning på behandlingsutfallet, motiverer til å undersøke den prognostiske verdien til persentilintervallet. Et signifikant persentilintervall kan da betraktes som en fraksjon av tumor som kan påvirke behandlingsutfallet.

For at et signifikant persentilintervall skal betraktes som relevant med tanke på å finne en relasjon mellom parameterfordelingen og behandlingsutfallet, må bredden av intervallet være stort nok av to grunner. For det første må bredden være tilstrekkelig stor til at ikke p-verdiene er signifikante ved tilfeldighet, det vil si at persentilintervallet må strekke seg over ti persentiler. I tillegg må intervallet være bredt nok slik at det er hensiktsmessig å betrakte bredden som en tumorfraksjon for alle pasientene. Derfor er signifikante persentilintervaller som strekker seg over et intervall mindre enn 15 persentiler ikke betraktet som robuste nok til å knyttes til behandlingsutfallet.

I Cox-regresjonen er middelveiden av de signifikante persentilverdiene benyttet som variable. I et signifikant persentilintervall vil p-verdiene variere som indikerer at gruppeinndeelingene for persentilene ikke er like. Det vil si at to eller flere pasienter bytter gruppe mellom persentilene og indikerer

at disse pasientene er vanskelige å klassifisere til en gruppe. Ved å benytte middelet av persentilverdiene i intervallet kan denne effekten reduseres og gi en mer robust pasientinndeling.

Cox-regresjonen er utført både med kontinuerlige og kategoriske variabler. Regresjonen vil som nevnt estimere den lineære sammenhengen mellom risiko og parameterverdi. Med variable som er middelet av persentilverdiene over et intervall beskriver variabelen parameterverdien til en volumfraksjon i tumor som skiller risikoen mellom to pasientgrupper. Det vil si en volumfraksjon som ikke er direkte relatert til fysiologiske egenskaper til tumoren, men til en volumfraksjon hvor variasjon i middelveien kan knyttes til behandlingsutfallet. Det er dermed ingen grunn til at middelveien skal ha en lineær sammenheng med risikoen til hver pasient. For å omgå det lineære kravet i Cox-regresjonen kan pasientene deles inn i to grupper. Kravet om lineæritet mellom risiko og parameterverdi til hver pasient er dermed redusert til et lineært krav mellom gruppene. Lineæriteten mellom to grupper vil i større grad være bevart selv om den underliggende sammenhengen mellom risiko og parameterverdi for hver pasient ikke er lineær. Dette er illustrert av de kumulative risikoplottene for i blandt annet figur 40 og 46, hvor de kumulative risikofunksjonene er tilnærmet parallelle selv om Cox-regresjonen med kontinuerlige variabler ikke gir signifikante regresjonskoeffisienter.

7.3 Deskriptiv beskrivelse av signaløkningen

Den relative økningen i signalintensitet er deskriptivt beskrevet ved RSI_{int} , AUC, ABC og nABC. De deskriptive parametrene, med unntak av RSI_{int} , har ingen innlysende fysiologisk tolkning. Arealet under kurven (AUC) vil korrespondere til den totale mengden av kontrastmiddel som vaskes inn i det ekstravaskulære ekstracellulære rommet. AUC er derfor en kombinasjon av konsentrasjonen i blodplasma og overføringsraten mellom blodplasma og EES, [47, 17].

Sammenliknet med RSI_{int} vil AUC være mindre følsom ovenfor støy i bildene siden integralet midler bildestøyen over tidspunktene. I tillegg vil AUC være mindre følsom for bevegelse av tumor under DCE-MRI opptaket også på grunn av midlingen av signalet over tid, [13]. Integralet under opptakskurven kan korrigeres for variasjoner i kontrastmiddelinjeksjonen, både med tanke på mengde og injeksjonsrate, ved normalisere til et referansevev. Som korreksjon er kontrastmiddelopptaket i gluteal(rumpe)-muskel benyttet. Som første korreksjon er arealet mellom opptakskurvene i muskel og tumorvev beregnet i hver voxel. ABC kan tolkes som differansen i den totale mengden av kontrastmiddel som vaskes inn i EES mellom tumor og normalvev. Mellom pasientene vil ABC redusere variasjonen i

AUC som følge av ulik kontrastmiddelmengde som injiseres og variasjoner i injeksjonsraten. ABC kan også korrigeres for interpasientvariasjoner i kontrastmiddelinjeksjonen ved å normalisere ABC til arealet under muskelkurven, [13]. nABC kan løst tolkes som den totale mengden av kontrastmiddel som vaskes inn i tumor EES relativt til mengden i muskel.

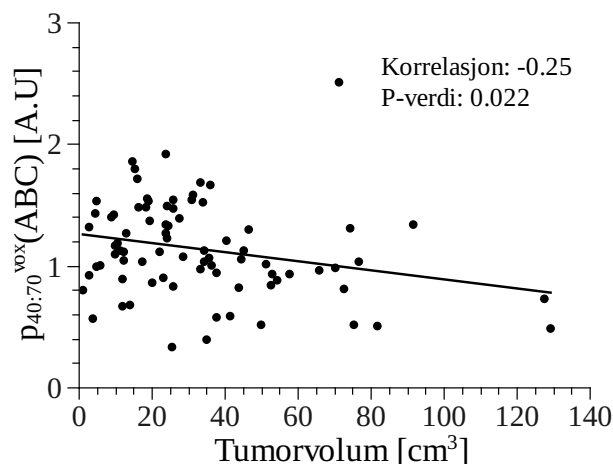
Parametrene er evaluert mot progresjonsfri overlevelse og lokal kontroll ved å dele pasientene inn i to grupper basert på persentilverdien til hver persentil. Risikoen mellom gruppene ble så sammenliket med en log-rank-test.

7.3.1 Sykdomsfri overlevelse som endepunkt

Kun ABC viste å signifikant skille mellom pasientgruppene med progresjonsfri overlevelse som endepunkt. Pasientene med høy ABC persentilverdi viste å ha større sannsynlighet for sykdomsfri overlevelse. For tidspunktene 0.75 til 2 minutter etter kontrastmiddelinjeksjonen skilte et persentilintervall signifikant mellom risikoen til pasientgruppene (figur 49). Bredden på intervallet vil indikere hvor stor prosentandel av parameterestimatene i tumorene som bidrar til å skille mellom pasientgruppene. Kun intervallene i tidspunktene 1 og 1.3 minutter kan betraktes som robuste nok til å være klinisk relevante. Det betyr at ABC har en klinisk nytteverdi til å skille risikoen mellom to pasientgrupper dersom parameteren evalueres etter 1 til 1.3 minutter. En Cox-regresjon med middelverdien av de signifikante ABC persentilene etter 1 minutt som kontinuerlig parameter gav ingen signifikant lineær relasjon mellom risiko og ABC verdi. Det betyr at det ikke er en lineær relasjon mellom ABC verdi og sjansen for progresjonsfri overlevelse for de enkelte pasientene. Men, at ABC kan brukes til å dele pasientene inn i en høyrisiko- og lavrisikogruppe.

ABC beregnes ved å finne differansen mellom arealet under opptakskurven i tumor og muskelvev. I motsetning til ABC viste log-rank-testene av risikorateen mellom gruppeinndelingen basert på AUC ingen robuste persentilintervaller. Det illustrerer at det er hensiktsmessig å korrigere AUC med arealet under muskelkurven dersom parameteren skal benyttes til å forutsi behandlingsutfallet før stråleterapi.

Resultatene fra en Cox-regresjon med ABC, FIGO-stadie og tumorvolum som kategoriske parametre er vist i tabell 5. Effekten av ABC mot sykdomsfri overlevelse er da ikke signifikant når parameteren korrigeres for stadie og tumorvolum. Det betyr at stadie og tumorvolum er bedre parametre til å forutsi behandlingsutfallet med sykdomsfri overlevelse som endepunkt, sammenliknet med ABC. Korrelasjonen mellom middelpersentilverdi av ABC og tumorvolum er vist i figur 54.



Figur 54: Korrelasjon mellom tumorvolum og persentilverdien til ABC. P-verdien for at korrelasjonen er ulik null er 0.022 som er signifikant.

7.3.2 Lokalt tilbakefall som endepunkt

Med lokalt tilbakefall som behandlingsendepunkt er nABC den eneste av de deskriptive parametrene som skilte signifikant mellom to pasientgrupper. Resultatet fra log-rank-testene ved hver persentil av fordelingen for hvert tidspunkt er illustrert i figur 51. For alle tidspunktene fra og med 1.3 minutter etter kontrastmiddelinjeksjonen finnes det signifikante persentilintervaller som strekker seg over 15 persentiler. For disse tidspunktene er det signifikant mindre risiko for lokalt tilbakefall i pasientgruppen med høye persentilverdier. Persentilintervallet etter 2.5 minutter er det bredeste signifikante intervallet og er videre benyttet i Cox-analysen. Selv om middelerdien av persentilverdiene over det signifikante intervallet gav signifikant ulik risiko mellom to pasientgrupper, viste en Cox-regresjonen ingen signifikant lineær sammenheng mellom risiko og nABC verdi.

En Cox-regresjon med nABC og FIGO-stadie som kategoriske variabler er utført for å korrigere effekten av nABC for stadieinndelingen. Resultatet er vist i tabell 6. Både stadie og nABC er statistisk signifikante når de korrigeres for hverandre. Det betyr at både FIGO-stadiet og nABC vil inneholde informasjon om risikoen for lokalt tilbakefall. For pasienter med høy nABC persentilverdi er risikoen omlag en tredjedel sammenlignet med pasientgruppen med lav nABC verdi, uavhengig av FIGO-stadie til pasientene.

Det er i tillegg også utført en Cox-regresjon med stadieinndeling fra I til IV og nABC middelpersentilverdi som kontinuerlig parameter. Resultatet er vist i tabell 7, og begge regresjonskoeffisienten er signifikant forskjellig fra

null. Det vil si at det er en lineær relasjon mellom risiko for lokalt tilbakefall og nABC dersom nABC korrigeres for FIGO-stadiet til pasienten.

Resultatet fra Cox-regresjonen og at persentilttestingen viser signifikante intervaller fra 1.3 minutter etter injeksjonen indikerer at nABC er en klinisk relevant parameter til å estimere sannsynligheten for lokalt tilbakefall i kombinasjon med FIGO-stadie.

7.4 Farmakokinetiske modeller

Den relative kontrastoppadningen i vevet er modellert med to modeller, Brix-modellen og RRmodellen. Begge modellene baserer seg på antagelsen at kontrastmiddelet kun kan befinne seg i to rom; det intravaskulære rommet og EES. I tillegg er begge modellene en løsning av den generelle farmakokinetiske modellen i ligning 14. Forskjellen er imidlertid beskrivelsen av konsentrasjonsforløpet i blodplasma, $C_p(t)$. Brixmodellen beskriver konsentrasjonsforløpet i plasma i hvert enhetsvolum ved å anta at $C_p(t)$ kan skives som en enkel eksponensialfunksjon, ligning 24. Siden konsentrasjonsforløpet i plasma estimeres i hvert enhetsvolum er det ikke mulig å entydig estimere volumfraksjonen av EES til enhetsvolumet. Det vil si at ratekonstanten (K_{trans}) mellom enhetsvolumet og blodplasma ikke kan estimeres. RRmodellen beskriver konsentrasjonen av kontrastmiddel i plasma med et annet utgangspunkt. Det antas at konsentrasjonsforløpet i det vaskulære rommet kan beskrives med en arteriell-inputfunksjon. Det vil si at konsentrasjonsforløpet i det vaskulære rommet er identisk med konsentrasjonsforløpet i arterien som transporterer kontrastmiddelet til vevet. Prinsipielt kunne den arterielle-inputfunksjonen blitt estimert direkte ved å måle den relative signaløkningen i en arterie. Dette er en metode som er vanlig og bruke, men forutsetter at den temporale oppløsningen er høy nok til å gi en adekvat beskrivelse av konsentrasjonsforløpet, [33]. I tillegg er metoden svært følsom for effekten av ikkelineæritet mellom signalintensitet og konsentrasjon siden kontrastmiddelkonsentrasjonen er svært høy i arterien, [44] Den temporale oppløsningen i de analyserte bildene er betraktet som for dårlig til å benytte konsentrasjonen i arterien til å benytte arteriekonsentrasjonen direkte. RRmodellen benytter et referansevev til å beskrive den arterielle inputfunksjonen. RRmodellen kan da gi estimater av forholdet av K_{trans} mellom tumorvev og muskel og et estimat av overføringsraten mellom plasma og EES volumet, k_t .

I tilpasningen av begge modellene er den relative signalintensiteten midlet over fire nabovoxler for å redusere støy i RSI. Midlingen over voxlene gir også anledning til å estimere støyen i bildet som standardavviket til RSI i voxlene. Støyestimatene brukes til å vekte datapunktene i tilpasningen som gjør parameterestimatene mer robuste.

7.4.1 Brixmodellen

Brixmodellen estimerer parametrene: Amplituden, overføringsraten av kontrastmiddel mellom det vaskulære rommet og EES og utvaskingsraten av kontrastmiddel fra det vaskulære rommet. Fra modellen kan amplituden tolkes som den initielle kontrastmiddelkonsentrasjonen i det vaskulære rommet. Det vil si den maksimale mengden av kontrastmiddel som kan diffundere inn til EES. Fra dette perspektivet vil amplituden beskrive karnettverkets evne til å transportere blod inn til enhetsvolumet. Utvaskingsraten k_{el} kan tolkes som dreneringen av kontrastmiddel fra enhetsvolumet. Siden parametrene estimeres over hele tumor er det plausibelt at A og k_{el} verdiene er avhengig av den romlige fordelingen av karnettverket. A er avhengig av karnettverkets evne til å transportere kontrastmiddel inn til enhetsvolumet, og er dermed ikke kun en egenskap til kappilærene i enhetsvolumet, men snarere en egenskap til hele karnettverkets evne til å transportere kontrastmiddelet til enhetsvolumet. Tilsvarende vil k_{el} være avhengig av utvaskingsraten til nabo-områder dersom kontrastmiddelet fra disse områdene vaskes ut til enhetsvolumet. Overføringsraten mellom det vaskulære rommet og EES beskriver i motsetning kun en egenskap til karnettverket i det aktuelle enhetsvolumet.

Fra utledningen av Brixmodellen er det klart at amplituden er en sammensatt parameter. Spesielt avhenger den av spinn-gitterrelaksasjonsraten til vevet og kontrastmiddelet. Spinn-gitter relaksasjonsraten til kontrastmiddelet kan antas å være konstant over hele tumor. Det er i tillegg i analysen antatt at spinn-gitter relaksasjonsraten ikke varierer over tumoren. At T_1 -tiden ikke varierer kan kvalitativt illustreres i figur 12 ved at gråtonen i prekontrastbildene ikke varierer over tumor. Amplituden er i tillegg avhengig av volumfraksjonen av EES til enhetsvolumet. A kan derfor knyttes direkte til mengden av kontrastmiddel i enhetsvolumet, og ikke til konsentrasjonen i EES.

k_{ep} estimeres som overføringsraten fra det vaskulære rommet og inn til EES. Det betyr at den initielle stigningen til RSI primært bidrar til å estimere parameteren. Følgelig blir k_{ep} estimatene svært følsomme for støy i den initielle opptaksfasen. Dette gir spesielt utslag dersom tidsoppløsningen er for lav til å karakterisere opptaksfasen tilstrekkelig. *Hoffmann et. al.* har vist at tidsoppløsningen er svært avgjørende for robuste estimater av k_{ep} , [25]. For å oppnå en god representasjon av kontrastmiddelopptaket i konkluderer *Hoffmann* med at tidsoppløsningen burde være minst 32 bilder tatt over ti minutter. Til sammenligning er DCE-MRI-bildene benyttet i analysen tatt over et tidsrom på fem til syv minutter, med omtrent 14 bilder over intervallet. Tidsoppløsningen i avbildningen er dermed ikke tilstrekkelig god til å gi en fullverdig beskrivelse av kontrastmiddelopptaket, noe som spesielt

går utover estimatene av k_{ep} .

Estimatene av utvaskingsraten er dermed avhengig av en tilstrekkelig god beskrivelse av utvaskingsfasen. Opptakstiden må derfor være tilstrekkelig lang til å gi en adekvat beskrivelse av utvaskingen. Dersom opptakstiden er for kort og det ikke observeres en utvaskingsfase under avbildningen vil k_{el} estimeres til null i modellen. Ingen utvaskingsrate er en ufysisk verdi siden kontrastmiddelet vil skylles ut fra kroppen over tid. Andelen av nullestimer er illustrert i det kumulative histogrammet av k_{el} over pasientpopulasjonen i figur 25. For pasientene varierer andelen av nullestimer i fra omlag 15 til 40%. Det vil si at i en stor andel av tumor er avbildningstiden for kort til å gi en tilstrekkelig god beskrivelse av utvaskingsfasen. Det betyr at angivelig lave k_{el} verdier settes til null i modelltilpasningen.

Effekten av ikkelinearitet mellom RSI og kontrastmiddelkonsentrasjonen vil også ha en betydning for parameterestimatene i Brixmodellen. *Heilmann et. al.* har vist at dersom det ikke korrigeres for ikkelinearitet kan estimatene av A underestimeres med opptil 30% og at k_{ep} kan overestimeres med 60%, [22]. Det ble imidlertid ikke diskutert avhengighet av k_{el} mot ikkelinearitet i artikkelen, men det er trolig at k_{el} vil underestimeres siden parameteren beskriver utvaskingen fra et høyt til lavt nivå av kontrastmiddelkonsentrasjon. Selv om feilestimatene vil være systematiske over pasientpopulasjonen dersom lik kontrastmiddelmengde i forhold til kroppsvekt er injisert, kan det føre til at parameterestimatene ikke blir sammenlignbare mellom ulike MR-sekvenser og magnetfeltstyrker.

7.4.2 Parameterestimer fra Brixmodellen mot sykdomsfri overlevelse

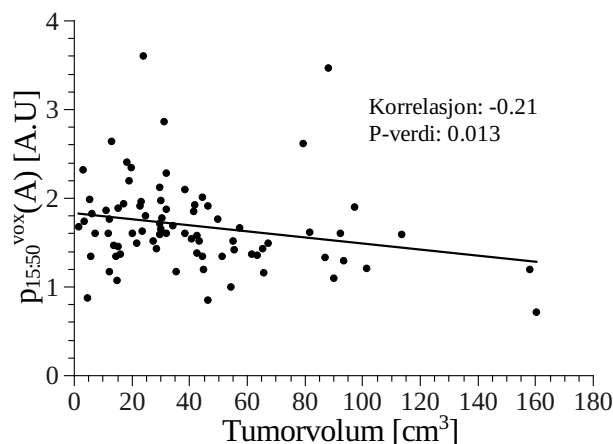
Med sykdomsfri overlevelse som behandlingsendepunkt viste alle parametrene i Brixmodellen et signifikant persentilintervall over 15 persentiler under log-rank persentiltesten. Dersom middelet av persentilverdien over det signifikante intervallet ble benyttet til å dele pasientene i to grupper, viste kun A og k_{el} å signifikant skille mellom risikoen i gruppene. Det indikerer at k_{ep} kan i mindre grad vise at risikoen mellom to pasientgrupper ikke er like, og skyldes trolig at flere pasienter bytter gruppe over persentilintervallet.

Deles pasientene inn i to grupper basert på amplituden viser log-rank persentiltesten et sammenhengende signifikant persentilintervall fra 15 til 50 persentilen. Pasientene med høy middelpersentilverdi av A har større sannsynlighet for sykdomsfri overlevelse etter behandling. En Cox-regresjon med middelet av persentilene som kontinuerlig variabel gav imidlertid ingen statistisk signifikant regresjonskoeffisient med 0.056 som p-verdi. Men, p-verdien indikerer at det er en lineær sammenheng mellom risiko og

amplitudeverdi. Korrigeres persentilverdien til amplituden for tumorvolum er det imidlertid ingen relasjon mellom parameterverdi og risiko. Det viser at persentilverdiene av amplituden ikke har en prognostisk verdi som ikke kan forklares med tumorvolumet. Korrelasjonen mellom tumorvolum og persentilverdien til A er vist i figur 55. Det er en signifikant negativ korrelasjon mellom volumet og parameterverdien. Det vil si at pasienter med stort tumorvolum har en lavere amplitude i volumfraksjonen hvor amplitudeverdien har betydning for pasientens progresjonsfrie overlevelse.

Utvaskingsparameteren k_{el} viser en signifikant ulik risiko mellom gruppene når pasientene er inndelt på bakgrunn av 34 til 67 persentilen. Pasientene med høy persentilverdi har igjen større sannsynlighet for sykdomsfri overlevelse etter behandling. Cox-regresjonen med middelet av persentilintervallet som kontinuerlig parameter viste imidlertid ingen signifikant lineær relasjon mellom parameterverdi og risiko. Sammenlignes det kumulative histogrammet over k_{el} i figur 25 med det signifikante persentilintervallet i figur 44, sammenfaller den laveste signifikante persentilen omtrent hvor 50% av pasientene har en k_{el} persentilverdi større enn null. Det indikerer at den laveste persentilen av parameterfordelingen som skiller signifikant mellom risikoen til gruppene er begrenset til nullestimatene av k_{el} . Dersom DCE-MRI-avbildningen var utført over et større tidsintervall er det plusibelt at utvaskingsraten ville korrelert bedre mot sykdomsfri overlevelse etter behandling.

Som nevnt tidligere kan det lineære kravet i Cox-regresjonen unngås ved å benytte kategoriske variabler. For å estimere effekten av hver parameter mot risiko er det utført en Cox-regresjon med tumorvolum og middelveidien av A og k_{el} persentilverdiene i de respektive intervallene. Resultatet fra regresjonen er vist i tabell 5. Både A og tumorvolum er signifikante og indikerer at det er ulik risiko mellom pasientgruppene med høy og lav persentilverdi av A selv når parameteren korrigeres for bidraget fra tumorvolum. Utvaskingsparameteren er imidlertid ikke signifikant når parameteren korrigeres for amplituden og tumorvolumet. Dersom amplituden også korrigeres for FIGO-stadiet til pasienten er det ikke en relasjon mellom persentilverdi av amplituden og risiko. En Cox-regresjon med amplitude og FIGO-stadie alene gir en signifikant relasjon mellom risiko og persentilverdi til amplituden. Det indikerer at A -parameteren ikke inneholder noen prognostisk informasjon som ikke kan forklares med både FIGO-stadie og tumorvolumet til pasienten.



Figur 55: Korrelasjon mellom tumorvolum og persentilverdien til amplituden. P-verdien for at korrelasjonen er ulik null er 0.013 som er signifikant. Linjen viser en lineær regresjon mellom ABC og tumorvolum.

7.4.3 Utvaskingsraten mot behandlingsutfall med lokalt tilbakefall som endepunkt.

Med lokalt tilbakefall som behandlingsendepunkt er utvaskingsraten den eneste parameteren i Brixmodellen som viser et signifikant persentilintervall. Det signifikante intervallet er fra 34 til 67 persentilen som vist i figur 47. Benyttes middelverdien av persentilintervallet i en Cox-regresjon er imidlertid p-verdien ikke signifikant, det indikerer at det ikke er en lineær relasjon mellom middelpersentilverdi av k_{el} og risiko for lokalt tilbakefall. Som nevnt er det en mulighet for at den relativt store andelen av nullestimater av k_{el} reduserer den prediktive styrken i parameteren.

Cox-regresjon med kategoriske variabler er benyttet til å unngå kravet om lineæritet mellom parameterverdien og risiko for de enkelte pasientene. Dersom både FIGO-stadie og utvaskingsraten benyttes i modellen er kun stadie statistisk signifikant. Utvaskingsraten er nesten signifikant med en p-verdi: 0.061, som gir en indikasjon på at risikoen mellom gruppene med høy og lav utvaskingsrate ikke er lik, selv når parameteren korrigeres for FIGO-stadie.

7.4.4 RRmodellen

RRmodellen estimerer forholdet av K_{trans} mellom tumorvev og et referansevev. I tillegg estimeres også overføringsraten mellom det vaskulære rommet og EES som har en identisk tolkning som k_{ep} i Brixmodellen. For de ana-

lyserte pasientene er muskelvev benyttet som referanse. Muskel var synlig i bildet for alle pasientene og er i tillegg svært lett å identifisere.

RRmodellen er en alternativ metode til å estimere K_{trans} og k_t ved hjelp av en arteriell inputfunksjon, uten å bestemme selve kontrastmiddelkonsentrasjonen i arterien. *Yankeelov et. al.* har sammenliknet RRmodellen med den generelle farmakokinetiske modellen når den arterielle inputfunksjonen benyttes direkte til løse ligning 14, [48]. De konkluderer med at estimatene av k_t ikke er sammenlignbare, men at K_{trans} er signifikant reproducerbar mellom modellene. Effekten av de svake estimatene av k_t er illustrert i figur 33. Siden k_t og k_{ep} har samme fysiologisk tolkning i modellene burde de være korrelerte over pasientpopulasjonen. Det er imidlertid vanskelig å avgjøre om det er k_t eller k_{ep} som er nærmest den fysiologiske verdien til overføringsraten mellom EES og blodplasma.

Parameterestimatene i RRmodellen viste ingen signifikante persentiler når pasientene er delt inn i to grupper på bakgrunn av persentilverdiene. Det kan være to grunner til at RRmodellen ikke kan skille mellom pasientenes risiko. Enten er parameterestimatene så usikre at det ikke er mulig å skille risikoen mellom to grupper delt inn på bakgrunn estimatene. Eller, så inneholder ikke overføringsraten mellom det vaskulære rommet og EES en prognostisk verdi når den testes persentilvis.

7.5 Klinisk betydning av DCE-MRI av livmorhalskreft før stråleterapi

7.5.1 DCE-MRI og sykdomsfri overlevelse

Analysen av den relative signaløkningen i pasientenes tumor viser at parametrene ABC, A og k_{el} er korrelerte med sykdomsfri overlevelse. Felles for alle variablene er at høy persentilverdi er assosiert til større grad av overlevelse. Imidlertid er både ABC og k_{el} ikke signifikante i en multivariabel Cox-analyse med tumorvolum, selv ved kategoriske variabler. Med progresjonsfri overlevelse som endepunkt er det dermed ingen informasjon om behandlingsutfallet i ABC og k_{el} som ikke er gitt av tumorvolumet til pasienten. Amplituden er en signifikant parameter i en multivariabel Cox-regresjon med kategoriske parametre dersom enten FIGO-stadie eller tumorvolumet utelates fra regresjonen. Både Cox-regresjonen og den svake men signifikante korrelasjonen mellom tumorvolum og A impliserer at amplituden inneholder informasjon om tumorvolum og FIGO-stadie.

Fysiologisk vil amplituden beskrive mengden av kontrastmiddel som kan diffundere inn til EES i det aktuelle enhetsvolumet. I tillegg kan amplituden være proposjonalt med mengden av bevegelig blod i enhetsvolumet.

Amplituden kan derfor tolkes som proporsjonal med den totale mengden av oksygen som kan befinne seg i EES. Selv om det nødvendigvis ikke er en direkte sammenheng mellom A og partielt oksygentrykk (pO_2) på grunn av metabolisme av O_2 og ikke Gd-DTPA. *Loncaster et. al* har vist at medianverdien til amplituden i Brixmodellen er positivt korrelert med median pO_2 i livmorhalskreft, med en korrelasjon 0.44. Tilsvarende var det en negativ korrelasjon (-0.45) mellom median pO_2 og overføringsraten k_{ep} , [32]. Studien inkluderte 35 pasienter og pO_2 målinger er utført med Eppendorf prober. Amplituden i arbeidet til *Loncaster* korrelerte imidlertid ikke med tumorvolumet, det er i motsetning til resultatene vist i figur 55. Korrelasjonen er imidlertid svak og antageligvis ikke signifikant dersom pasientantallet reduseres til rundt 35.

Det er ikke funnet noen sammenheng mellom k_{ep} og behandlingsutfall. Det er imidlertid vist av *Hawighorst et. al.* at både k_{ep} og A korrelerer med binding av MVD (kartetthetsmarkører) i livmorhalskreft, [20]. MVD er en kjemisk markør som benyttes til å estimere tettheten av blodkar i vevsbiopsier. Til forskjell fra analysen i oppgaven er den farmakokinetiske analysen utført av *Hawighorst* foretatt med lang infusjonstid av kontrastmiddel. Parameterne A og k_{ep} vil være reproducerbare uavhengig av infusjonstid, men estimatene av k_{ep} vil være mer robuste under en lang infusjonstid, [25].

Det er allment akseptert at hypoksi har betydning for stråleterapi av kreft, [18, 27]. Hypoksi i en kreftsvulst kan føre til økt metastasering og har dermed betydning for ikke bare strålefølsomheten til tumor men også spredning til andre organer. Hypoksi kan derfor ha betydning for ikke bare lokal tumorkontroll men også sykdomsfri overlevelse. Men, det er avvikende resultater for betydningen av hypoksi i livmorhalskreft for behandlingsutfallet etter stråleterapi. Oksygenkonsentrasjonsmålinger utført med Eppendorf prober i livmorhalskreft har vist seg å korrelere med sykdomsfri overlevelse i noe studier, [16, 23]. Men, viser motstridende resultater i andre studier, både for lokal kontroll, [38, 42], og sykdomsfri overlevelse, [38, 32, 42]. Det viser at selv om det er en korrelasjon mellom DCE-MRI parametre og hypoksisk fraksjon i tumor betyr det ikke at DCE-MRI nødvendigvis er en metode til å estimere pasientenes behandlingsutfall.

Likevel har DCE-MRI parametre vist seg å korrelere med sykdomsfri overlevelse etter stråleterapi i litteraturen. *Loncaster et. al.* viser at medianverdien av amplituden skiller signifikant mellom risikoen i to grupper med sykdomsfri overlevelse som endepunkt. Pasienter med høy medianverdi av amplituden har i studien større sannsynlighet for sykdomsfri overlevelse. Dette korresponderer til resultatet i figur 39 hvor 50 persentilen skiller signifikant mellom pasientgruppene. Tilsvarende viser *Loncaster et. al.* at tumorvolum sammen med amplituden korrelerer med sykdomsfri overlevelse.

Imidlertid er det ikke korrigert for FIGO-stadie i analysen og effekten av å inkludere stadie er dermed uvisst.

7.5.2 DCE-MRI og lokal kontroll

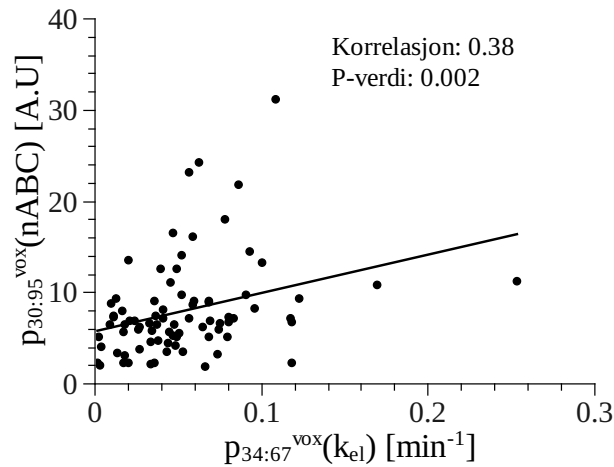
Tumorvolum viste ingen signifikant korrelasjon mot lokal kontroll etter behandling, (figur 34).

Både utvaskingsraten i Brixmodellen og nABC skilte begge signifikant mellom risikoen til pasientgruppene med lokalt tilbakefall som endepunkt. Begge parametrene indikerte at en høy middelpersentilverdi er assosiert til større grad av lokal tumorkontroll etter stråleterapi. Det er tidligere ikke vist at k_{el} -parameteren eller nABC korrelerer med lokal tumorkontroll, og beskrivelsen av parametrene i litteraturen er mangelfulle.

k_{el} tolkes som blodgjennomstrømningen i enhetsvolumet. Høy blodgjennomstrømning kan assosieres til økt tilgang til oksygen i enhetsvolumet. Selv om det er avvikende resultater mellom oksygenkonsentrasjon og lokal tumor kontroll er det plusibelt at økt blodgjennomstrømning øker sannsynligheten for lokal kurasjon. Som kategorisk variabel er k_{el} ikke statistisk signifikant proposjonal med risiko for lokalt tilbakefall etter korreksjon med FIGO-stadie. Men analysen indikerer en relasjon mellom parameteren og sannsynligheten for lokal kontroll. nABC persentilverdien er signifikant proposjonal med risiko for lokalt tilbakefall, selv om parameteren korrigeres for FIGO-stadie. Korrelasjonen mellom k_{el} og nABC etter 2.5 minutter er vist i figur 56. Figuren illustrerer en svak men signifikant korrelasjon mellom parametrene. Med tanke på at estimatene av k_{el} er preget av usikkerheter på grunn av den korte avbildningstiden er det plausibelt at nABC kan beskrive blodgjennomstrømningen i de enkelte voxelene i tumor.

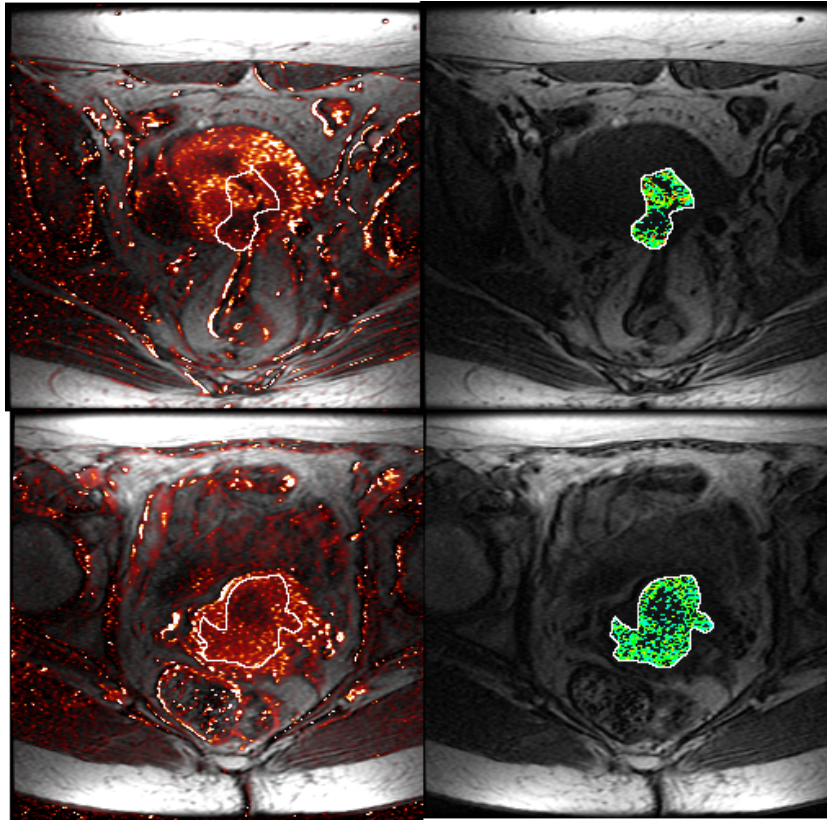
nABC persentilverdiene i det aktuelle persentilintervallet er statistisk sett knyttet til risiko for lokalt tilbakefall i dette pasientgrunnlaget. Tatt i betraktning at nABC viser signifikante persentilintervaller over relativt stort tidsintervall i figur 51, indikerer det at parameteren er svært robust. På bakgrunn av nABC persentilverdiene og FIGO-stadiet til en pasient kan det være aktuelt å evaluere behandlingsopplegget dersom pasienten har lav sannsynlighet for lokal tumorkontroll. Lokalt tilbakefall inkluderer også metastaser i lymfeknuter i bekkenet. For å øke sannsynligheten for lokal kontroll kan det være aktuelt å undersøke pasienter for lymfemetastaser dersom pasienten har lave nABC persentilverdier. Det kan også vurderes om det skal gis økt stråledose til lymfeknutene i bekkenet. Siden det ikke er noen sammenheng mellom risiko og tumorvolum vil det antageligvis ikke være hensiktsmessig å øke dosen til tumor lokalt.

Persentilintervallet, hvor middelverdien av nABC verdiene er proposjonal



Figur 56: Korrelasjon mellom persentilverdiene til k_{el} i Brixmodellen og nABC.

med risiko, vil beskrive et volumfraksjon av tumor som skiller mellom pasientene. Persentilintervallet er fra 30 til 95 persentilen og indikerer at nABC verdier under 30 persentilen ikke differansierer pasientene. Lave verdier kan assosieres med lite tilstedeværelse av kontrastmiddel og derav lav transport av oksygen. Lav oksygenkonsentrasjon er i tillegg forbundet med stråleresistente celler. Men, disse verdiene er ikke assosiert til økt risiko for lokalt tilbakefall mellom pasientene. Det betyr imidlertid ikke at disse områdene ikke kan assosieres med økt risiko. Men, at områdene ikke har betydning for risikoen mellom pasientene. Det kan komme av for mye støy i datamaterialet for lave parameterverdier eller fordi pasientenes risiko er uavhengig av parameterverdien for disse verdiene. Likefullt vil parameterverdien volumfraksjonen i tumor mellom 30 og 95 persentilen av nABC fordelingen være assosiert med risiko over pasientpopulasjonen. Økt dose til en pasient med lav sannsynlighet for lokal kontroll i dette område kan da redusere sannsynligheten for lokalt tilbakefall etter behandling. Dersom manglende lokal kontroll skyldes tilbakefall i primærtumoren. Figur 57 illustrer risikoområdet for i to pasienter. Pasienten øverst har lokal tumorkontroll etter behandling, mens pasienten nederst er mangler lokal kontroll etter behandling. Den nederste pasienten kan muligens øke sannsynligheten for lokal kontroll ved å øke dosen til det avmerkede området. Det må kommenteres at en klinisk anvendelse av persentilintervallet på denne måten er høyst kritikkverdig uten detaljerte videre undersøkelser.



Figur 57: Verdiene av nABC i persentilintervallet (30, 95) illustrert for to pasienter. Pasienten øverst oppnår lokal tumorkontroll etter behandling, mens pasienten neders mangler lokal kontroll etter fullført behandling.

7.6 Betydning av DCE-MRI avbildning av livmorhalskreft

I denne analysen av DCE-MRI bilder av livmorhalskreft etter strålebehandling er det funnet at parametrene: A , k_{el} og ABC er assosiert til sannsynligheten for sykdomsfri overlevelse. I analysen er pasientenes parameterfordelinger benyttet til å analysere parametrene mot overlevelse. Imidlertid er det ikke en signifikant relasjon mellom parameterverdiene og risiko dersom bidraget korrigeres for tumorvolum og FIGO-stadie. De nevnte parametrene beskriver egenskapene til karnettverket i tumor som impliserer at karnettverkets egenskaper kan knyttes både til tumorvolum og FIGO-stadie.

Tilsvarende er det funnet at k_{el} og nABC kan relateres til risikoen for lokalt tilbakefall etter behandling. k_{el} var ikke signifikant dersom bidraget fra parameteren til risikoen korrigeres for stadielinndelingen. nABC gir

imidlertid et signifikant bidrag i risikoanalysen selv etter korreksjon av stadieinndeling. Korrelasjonen mellom k_{el} og nABC impliserer at nABC beskriver utvaskingsraten i noen grad og kan assosieres til økt sannsynlighet for lokal kontroll.

Den totale analysen viser at parametre som beskriver blodgjennomstrøming i karnettverket kan assosieres til risiko for tilbakefall av sykdommen lokalt eller som metastaser. Det er gjennomgående i analysen at det er høy vaskularitet og høy blodgjennomstrøming som øker sannsynligheten for vellykket behandling.

Til å analysere kontrastmiddelopptaket over pasientenes tumor er det benyttet persentilanalyse av bildeparametrene. På den måten kan hver del av parameterfordelingene evalueres mot behandlingsutfallet. I litteraturen er ofte medianen (50 persentilen) av en bildeparameter benyttet til å evaluere DCE-MRI-bilder mot behandlingsutfall. Som illustrert i oppgaven kan medianen være representativ for parameterfordelingen, siden alle signifikante persentilintervall inkluderer 50 persentilen. Et unntak er imidlertid k_{ep} , men denne parameteren viste ikke å være signifikant dersom middelet av intervallverdiene ble benyttet i analysen. Det er imidlertid ikke mulig å avgjøre fra dette arbeidet om medianen generelt er representativ for parameterfordelingen i overlevelsesanalyse av DCE-MRI-bildeparametre. Til min kjennskap er det ikke benyttet annet enn 50 persentilen i analyse av bildeparametre mot behandlingsutfall i litteraturen, med ett unntak. *Nina Mayr* har benyttet log-rank-test, med lokalt tilbakefall som endepunkt, mellom to pasientgrupper delt inn på bakgrunn av 10 persentilen av RSI, [36]. Det er imidlertid ikke presentert flere persentiler i arbeidet.

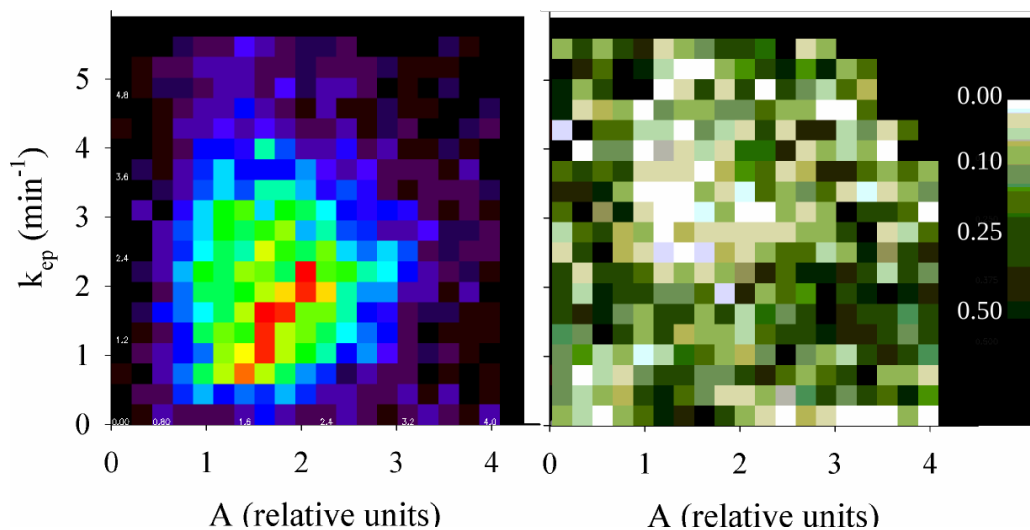
Den relative kontrastoppladningen i svulsten er kvantitativt beskrevet på to måter; ved deskriptive parametre og matematisk modellering. Begge metodene gav interessante resultater og det er ikke grunnlag for å foretrekke matematisk modellering framfor deskriptiv beskrivelse i denne sammenheng. Det er også konkludert med at matematisk modellering stiller strengere krav til avbildningen, spesielt med tanke på tidsopløsningen for å estimere innvaskingsraten og den totale opptakstiden for å karakterisere utvaskingsfasen.

7.7 Forslag til videre arbeid

I denne oppgaven er det benyttet histogramanalyse til å undersøke DCE-MRI avbildningsparametre mot pasientoverlevelse. Hver bildeparameter er undersøkt enkeltvis ved å benytte parameterfordelingen over pasientenes tumor. Siden parametrene evalueres enkeltvis vil det ikke fremkomme et eventuelt samspill av parameterverdier som kan ha betydning for overlevelse

i analysen. Det kan tenkes at pasienter med en stor andel av voxler som både har høy verdi av A og k_{el} har høyere sannsynlighet for sykdomsfri overlevelse. Et forslag til videre utvikling av metoden er å benytte flere parametre simultant i analysen. En mulighet er å lage to-dimensjonale histogrammer over parameterfordelingene til hver pasient. Videre kan pasientene deles inn i to grupper basert på intensiteten i hvert delintervall av histogrammet. En log-rank-test kan så avgjøre om risikoen i pasientgruppene er like. På den måten kan to bildeparametre evalueres simultant mot overlevelse. Tilsvarende kan det lages tre-dimensjonale histogrammer over fordelingen av tre parametre i hver pasient. Som nevnt er det knyttet noen tekniske vanskeligheter ved å benytte intensitetshistogrammer direkte i analysen. Det er spesielt viktig at delintervallene blir valgt på bakgrunn av hele pasientgrunnlaget for å gi en robust beskrivelse av parameterfordelingene.

Et eksempel på et to-dimensjonalt histogram over parametrene A og k_{ep} for en pasient er illustrert til venstre i figur 58. I histogrammet vil fargeskalaen indikere det relative antall voxler som faller inn under hvert delintervall. Ved å konstruere to-dimensjonale histogrammer for alle pasientene og utføre en log-rank-test i hvert intervall, kan det lages et p-verdikart. Kartet vil vise hvilke parameterverdier som i kombinasjon viser at det er ulik risiko mellom pasientgruppene. Til høyre i figur 58 er det illustrert et p-verdikart laget ved å danne to-dimensjonale histogrammer for alle pasientene og utføre log-rank-testen i hvert intervall. I kartet vil lyse områder vil korrespondere til lave p-verdier. Dersom det kan identifiseres et intervall i histogrammet med lave p-verdier vil det indikere at andelen av parameterestimer i dette intervallet har betydning for pasientens behandlingsutfall.



Figur 58: **Venstre:** To-dimensjonalt histogram over parameterfordelingene av A og k_{cp} . Fargeskalaen er proporsjonal med intensiteten i histogrammet, rød og blå fage indikerer henholdsvis høy og lav intensitet. **Høyre:** P-verdikart laget ved å dele pasientene i to grupper basert på intensiteten i hvert histogramintervall og utføre en log-rank-test. Den statistiske testen er i dette eksempelet basert på risikoen for generell tilbakekomst av kreft.

Referanser

- [1] Cancer in norway 2007 - cancer incidence, mortality, survival and prevalence in norway.
Cancer registry of Norway, 2008.
- [2] Douglas G. Altman.
Practical statistic for medical research.
Chapman & Hall, 2-6 Bondary Row, London, UK, 1 edition, 1991.
- [3] Mary L. Boas.
Mathematical Methods in the Physical Sciences.
Jhon Wiley & Sons, 3. edition edition, 2006.
- [4] E Bølviken and E Skovlund.
Lectures in applied statistics.
Department of Mathematics, University of Oslo, 1994.
- [5] Robert G Bristow and Richard P Hill.
Hypoxia and metabolism. hypoxia, dna repair and genetic instability.
Nat Rev Cancer, 8(3):180–92, March 2008.

- [6] Gunnar Brix, Wolfhard Semmler, Rüdiger Port, Lothar R. Shad, Günter Layer, and Walter J. Lorenz.
Pharmacokinetic parameters in cns gd-dtpa enhanced mr imaging.
Computer Assisted Tomography, 15:621–628, 1991.
- [7] Peter Carmeliet and Rakesh K. Jain.
Angiogenesis in cancer and other diseases.
Nature, 407:249–257, September 2000.
- [8] Philip Chan, Robert Dinniwell, Masoom A Haider, Young-Bin Cho, David Jaffray, Gina Lockwood, Wilfred Levin, Lee Manchul, Anthony Fyles, and Michael Milosevic.
Inter- and intrafractional tumor and organ movement in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy: a cinematic-mri point-of-interest study.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 70(5):1507–15, April 2008.
- [9] Rachel A. Cooper, Bernadette M. Carrington, Juliette A. Loncaster, Susan M. Todd, Susan E. Davidson, John P. Lague, Asha D. Luthra, Andrew P. Jones, Ian Stratford, Robert D. Hunter, and Catharine M. L. West.
Tumor oxygenation levels correlate with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging parameters in carcinoma of the cervix.
Radiotherapy and Oncology, 57:53–59, 2000.
- [10] K M Donahue, D Burstein, W J Manning, and M L Gray.
Studies of gd-dtpa relaxivity and proton exchange rates in tissue.
Magn Reson Med, 32(1):66–76, July 1994.
- [11] Tormod A M Egeland, Jon-Vidar Gaustad, Ilana C Benjaminsen, Kristin Hedalen, Berit Mathiesen, and Einar K Rofstad.
Assessment of fraction of hypoxic cells in human tumor xenografts with necrotic regions by dynamic contrast-enhanced mri.
Radiat Res, 169(6):689–99, June 2008.
- [12] Christine Ellingsen, Tormod A M Egeland, Kristine Gulliksrud, Jon-Vidar Gaustad, Berit Mathiesen, and Einar K Rofstad.
Assessment of hypoxia in human cervical carcinoma xenografts by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 73(3):838–45, March 2009.
- [13] J L Evelhoch.
Key factors in the acquisition of contrast kinetic data for oncology.
J Magn Reson Imaging, 10(3):254–9, September 1999.

- [14] J. Folkman, M. Bach, J. W. Rowe, F. Davidoff, P. Lambert, C. Hirsch, A. Goldberg, H. H. Hiatt, J. Glass, and E. Henshaw. Tumor angiogenesis—therapeutic implications. *New England Journal of Medicine*, 285(21):1182, 1971.
- [15] International Agency for Research on Cancer World Health Organization. World cancer report 2008, 2008.
- [16] A W Fyles, M Milosevic, R Wong, M C Kavanagh, M Pintilie, A Sun, W Chapman, W Levin, L Manchul, T J Keane, and R P Hill. Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. *Radiother Oncol*, 48(2):149–56, August 1998.
- [17] Masoom A Haider, Igor Sitartchouk, Timothy P L Roberts, Anthony Fyles, Ali T Hashmi, and Michael Milosevic. Correlations between dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging-derived measures of tumor microvasculature and interstitial fluid pressure in patients with cervical cancer. *J Magn Reson Imaging*, 25(1):153–9, January 2007.
- [18] Eric J. Hall and Amato J. Giaccia. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippencott Williams & Wilkins, 2006.
- [19] Hiroya Hashizume, Peter Baluk, Shunichi Morikawa, Jhon W. McLean, Gavin Thurston, Sylvie Roberge, Rakesh K. Jain, and Donald M. McDonald. Openings between defensive endothelial cells explain tumor vessel leakiness. *American Journal of Pathology*, 156(4):1363–1378, 2000.
- [20] Hans Hawighorst, Wolfgang Weikel, Paul G. Knapstein, Michael V. Knopp, Ivan Zuna, Stefan O. Schönberg, Peter Vaupel, and Gerard van Kaick. Angiogenetic activity of cervical carcinoma: Assessment by functional magnetic resonance imaging-based parameters and a histomorphological approach in correlation with disease outcome. *Clinical Cancer Research*, 4:2305–2312, October 1998.
- [21] K He and G Meeden. Selecting the number of bins in a histogram: A decision theoretic approach. *Journal of statistical planning and inference*, 61(1):49–59, 1997.

- [22] Melanie Heilmann, Fabian Kiessling, Marta Enderlin, and Lothar R Schad.
Determination of pharmacokinetic parameters in dce mri: Consequence of nonlinearity between contrast agent concentration and signal intensity.
Invest Radiol, 41(6):536–43, June 2006.
- [23] M Hockel, K Schlenger, B Aral, M Mitze, U Schaffer, and P Vaupel.
Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix.
Cancer Res, 56(19):4509–15, October 1996.
- [24] M Höckel and P Vaupel.
Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects.
J Natl Cancer Inst, 93(4):266–76, February 2001.
- [25] U Hoffmann, G Brix, M V Knopp, T Hess, and W J Lorenz.
Pharmacokinetic mapping of the breast: a new method for dynamic mr mammography.
Magn Reson Med, 33(4):506–14, April 1995.
- [26] <http://oncolex.no/Livmorhals.aspx>.
Oppslagsverk for diagnostikk og behandling av kreft, Desember 2008.
- [27] M Joiner and A Kogel.
Basic Clinical Radiobiology.
Hoddon Arnold, Great Britain, 4 edition, 2009.
- [28] Paul S. Tofts Allan G. Kermode.
Mesurments of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic mr imging.1. fundamental concepts.
Magnetic Resonance in Medicine, 17:357–367, 1991.
- [29] S S KETY.
The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues.
Pharmacol Rev, 3(1):1–41, March 1951.
- [30] H B Larsson, S Rosenbaum, and T Fritz-Hansen.
Quantification of the effect of water exchange in dynamic contrast mri perfusion measurements in the brain and heart.
Magn Reson Med, 46(2):272–81, August 2001.
- [31] David C. Lay.
Linear Algebra and its applications.
Pearson Education International, 3 edition, 2003.

- [32] Juliette A Loncaster, Bernadette M Carrington, Johnathan R Sykes, Andrew P Jones, Susan M Todd, Rachel Cooper, David L Buckley, Susan E Davidson, John P Logue, Robin D Hunter, and Catharine M L West.
Prediction of radiotherapy outcome using dynamic contrast enhanced mri of carcinoma of the cervix.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 54(3):759–67, November 2002.
- [33] Richard G P Lopata, Walter H Backes, Paul P J van den Bosch, and Natal A W van Riel.
On the identifiability of pharmacokinetic parameters in dynamic contrast-enhanced imaging.
Magn Reson Med, 58(2):425–9, August 2007.
- [34] Craig B. Markwardt.
Non-linear least square fitting in idl with mpfit.
Astronomical Data Analysis Software and Systems, Unpublished, February 2009.
- [35] Philip Mayles, Alan Nahum, and Jean-Claude Rosenwald.
Handbook of radiotherapy physics.
Tayler & Francis Group, LLC, 2007.
- [36] N A Mayr, W T Yuh, J C Arnholt, J C Ehrhardt, J I Sorosky, V A Magnotta, K S Berbaum, W Zhen, A C Paulino, L W Oberley, A K Sood, and J M Buatti.
Pixel analysis of mr perfusion imaging in predicting radiation therapy outcome in cervical cancer.
J Magn Reson Imaging, 12(6):1027–33, December 2000.
- [37] R. Mead and JA Nelder.
A simplex method for function minimization.
Computer Journal, 7(4):308–313, 1965.
- [38] Marianne Nordmark, Julie Loncaster, Christina Aquino-Parsons, Shu-Chuan Chou, Val Gebiski, Catharine West, Jacob C Lindegaard, Hanne Havsteen, Susan E Davidson, Robin Hunter, James A Raleigh, and Jens Overgaard.
The prognostic value of pimonidazole and tumour po2 in human cervix carcinomas after radiation therapy: a prospective international multi-center study.
Radiother Oncol, 80(2):123–31, August 2006.
- [39] H. B. W. Larsson M. Stubgaard J. L. Frederiksen M. Jensen O. Henriksen O. B. Paulson.

- Quantitation of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-dtpa in patients with multiple sclerosis and brain tumors.
Magnetic Resonance Imaging in Medicine, 16:117–131, 1990.
- [40] Jörg Pintaske, Petros Martirosian, Hansjörg Graf, Gunter Erb, Klaus-Peter Lodemann, Claus D Claussen, and Fritz Schick.
 Relaxivity of gadopentetate dimeglumine (magnevist), gadobutrol (gadovist), and gadobenate dimeglumine (multihance) in human blood plasma at 0.2, 1.5, and 3 tesla.
Invest Radiol, 41(3):213–21, March 2006.
- [41] Kathrine Røe, Ludvig P Muren, Jarle Rørvik, Dag R Olsen, Olav Dahl, August Bakke, and Eirik Malinen.
 Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of bladder cancer and implications for biological image-adapted radiotherapy.
Acta Oncol, 47(7):1257–64, 2008.
- [42] E K Rofstad, K Sundfør, H Lyng, and C G Tropé.
 Hypoxia-induced treatment failure in advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix is primarily due to hypoxia-induced radiation resistance rather than hypoxia-induced metastasis.
Br J Cancer, 83(3):354–9, August 2000.
- [43] S. Sawyer.
 Lecture notes: Nonparametric survival analysis, cox-mantel tests and permutation tests, 2005.
- [44] Matthias C Schabel and Dennis L Parker.
 Uncertainty and bias in contrast concentration measurements using spoiled gradient echo pulse sequences.
Phys Med Biol, 53(9):2345–73, May 2008.
- [45] P S Tofts, G Brix, D L Buckley, J L Evelhoch, E Henderson, M V Knopp, H B Larsson, T Y Lee, N A Mayr, G J Parker, R E Port, J Taylor, and R M Weisskoff.
 Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t(1)-weighted mri of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols.
J Magn Reson Imaging, 10(3):223–32, September 1999.
- [46] M. T. Vlaadingerbroek and J. A. den Boer.
Magnetic Resonance Imaging.
 Springer Verlag, 3 edition, 2004.
- [47] S Walker-Samuel, M O Leach, and D J Collins.

- Evaluation of response to treatment using dce-mri: the relationship between initial area under the gadolinium curve (iaugc) and quantitative pharmacokinetic analysis.
Phys Med Biol, 51(14):3593–602, July 2006.
- [48] Thomas E Yankeelov, Greg O Cron, Christina L Addison, Julia C Wallace, Ruth C Wilkins, Bruce A Pappas, Giles E Santyr, and John C Gore.
Comparison of a reference region model with direct measurement of an aif in the analysis of dce-mri data.
Magn Reson Med, 57(2):353–61, February 2007.
- [49] Thomas E. Yankeelov, J. J. Luci, M. Lepage, R. Li, L. Debusk, C. Lin, R. R. Price, and J. C. Gore.
Quantitative pharmacokinetic analysis of dce-mri data without an arterial input function: a reference region model.
Magnetic Resonance Imaging, 23:519–529, 2005.
- [50] Mark A Zahra, Kieren G Hollingsworth, Evis Sala, David J Lomas, and Li T Tan.
Dynamic contrast-enhanced mri as a predictor of tumour response to radiotherapy.
Lancet Oncol, 8(1):63–74, January 2007.
- [51] B R Zetter.
Angiogenesis and tumor metastasis.
Annu Rev Med, 49:407–24, 1998.

A Program prosedyrer

A.1 Innlesning av DCE–MRI bilder og definisjon av tumor

A.1.1 Funksjon for å lese inn og sortere DCE-MRI bilder

```
;Funksjon som leser inn og sorterer alle bildene i en mappe.  
;Bildene blir sortert etter snitt og tidspunkt i en 4D-matrise.  
;Funksjonen er beregnet for MRI opptak med transversale snitt,  
;og returnerer en struktur bestående av bildematriksen,  
;tidsvektoren for bildene dersom mappen inneholder en tidsserie  
;og filnavnet til det første sorterte bildet.
```

```
function imsort, dir_ce  
cd,dir_ce  
files=file_search('*') ;finner filnavn  
nfiles=n_elements(files)  
imtime=lonarr(nfiles)  
slizelok=fltarr(nfiles)  
  
obj = OBJ_NEW('IDLffDICOM')  
fil=obj ->read(files(0))  
x=obj -> getvalue('0028'x,'0010'x)  
y=obj -> getvalue('0028'x,'0011'x)  
dat=fltarr(*x[0],*y[0],nfiles)  
sdate=obj->Getvalue('0008'X,'0020'x)  
  
for i =0,nfiles-1 do begin ;leser inn bilder  
fil=obj ->read(files(i))  
imtimeptr=obj -> getvalue('0008'x,'0033'x)  
slizelokptr=obj -> getvalue('0020'x,'1041'x)  
imtime(i)=*imtimeptr[0]  
slizelok(i)=*slizelokptr[0]  
bilde =read_dicom(files(i))  
bilde =reverse(bilde,2)  
dat(*,*,i)=bilde(*,*)  
ptr_free,slizelokptr,imtimeptr  
endfor  
  
;sorterer bilder etter snitt og tid  
lok=slizelok(uniq(slizelok,sort(slizelok)))  
indz=where(slizelok eq lok(0),nindt)  
  
IF nindt gt 1 THEN BEGIN ;tester om serien er en tidsserie  
bilder=fltarr(*x[0],*y[0],n_elements(lok),nindt)  
ptr_free,x,y  
obj_destroy,obj  
for i =0,nfiles-1 do begin  
k=where(lok eq slizelok(i))  
cslize=where(slizelok eq lok[k[0]])  
t=where(imtime(cslize) eq imtime(i))  
simtime=sort(imtime(cslize))  
t=where(simtime eq t[0])  
bilder(*,*,k[0],t[0])=dat(*,*,i)  
endfor  
  
;finner bildetid  
time=fltarr(nindt)
```

```

ind =where(slizelok eq lok[0])
time=imtime(ind)
time=time(sort(time))
hrs=float(strmid(string(time),6,2))*60.0
minn=float(strmid(string(time),8,2))
sec=float(strmid(string(time),10,2))/60.0
time=hrs+minn+sec
time=(time-time[0])
ENDIF ELSE BEGIN
bilder=fltarr(*x[0],*y[0],n_elements(lok))
ptr_free,x,y
obj_destroy,obj
for i =0,nfiles-1 do begin
k=where(lok eq slizelok(i))
cslize=where(slizelok eq lok[k[0]])
bilder(*,*,k[0])=dat(*,*,i)
endfor
time=0.0
ENDELSE

fim=where(slizelok eq min(slizelok))

stk={bilder:bilder,time:time,first_im:files(fim[0]),slizelok:lok}
return,stk
end

```

A.1.2 Funksjon for importering av RT-struktur

```

;Funksjon for å lese RT-struktur fra MasterPlan og returnerer
;polygonet som beskriver volumet.
;Polygonet er beskrevet ved hjelp av vektorposisjonene til
;polygonhjørnene og funksjonen returnerer en liste av vektorkoordinater
;i MR-maskinens koordinatsystem. Enheten til vektorposisjonene
;er i millimeter.

```

```

;For å lese en RT-struktur kall funksjonen med mappeadressen til RT-
;strukturen og filnavnet til RT-strukturen

```

```

function RTread,dir,file

;tester for at filnavnet ikke er ''
if strcmp(file,'') eq 1 then return,-1

;leser RT-strukturen
cd,dir
obj = OBJ_NEW('IDLffDICOM')
fil=obj ->read(file)
cslize=obj->Getgroup('3006'x,'0048'x)
nslize=n_elements(cslize)
npolyptr=ptrarr(n_elements(cslize))
npolyptr(*)=obj->Getvalue('3006'X,'0046'x)
polyptr=ptrarr(n_elements(cslize))
polyptr(*) = obj->Getvalue('3006'X,'0050'x)
sdate=obj->Getvalue('0008'X,'0020'x)

npoly=lonarr(nslize)
for i =0,nslize-1 do npoly(i)=*npolyptr(i)

npolytot=total(npoly)
poly=fltarr(3,npolytot)
for i=0,nslize-1 do begin

```

```

        if i ne 0 then lind=total(npoly(0:i-1))*3 else lind=0
        hind=total(npoly(0:i))*3 -1
        mat=strarr(npoly(i)*3)
        mat(*)=strsplit(*polyptr(i),'\',/extract)
        poly(lind:hind)=double(mat(*))
    endfor

ptr_free,polyptr,npolyptr ;frigjør pekere
obj_destroy,obj

return,poly
end

```

A.1.3 Prosedyre for beregning av RSI og lagring av tumorinformasjon

```

;Prosedyre for lagring av RSI og tumordata for en pasient.
;Kall prosedyren med pasientnavn, mappe til datalagring og adresse til
;pasientens bilder.

pro Tumordef,name,dir,dir_ce
device,decomposed=0
;leser inn bilder
dat=imsort(dir_ce)

;finner RT struktur når strukturen er lagret i datamappen
cd,dir
RTfil=file_search('*.*dcm')

;finner polygonhjørner
poly=RTread(dir,RTfil[0])
dim=size(dat.bilder,/dimensions) ;bilde størrelse
size_xy=dim[0] & size_z=dim[2] & size_t=dim[3]
;finner bilde info
cd,dir_ce
obj = OBJ_NEW('IDLffDICOM')
filt1=obj ->read(dat.first_im)
origoptr=obj->Getvalue('0020'x,'0032'x)
origo=dblarr(3)
origo(*)=double(strsplit(*origoptr[0],'\',/extract))
dim_xy=obj->Getvalue('0028'x,'0030'x) ;voxel dimensjoner
dim_z=obj->Getvalue('0018'x,'0088'x) ;avstand mellom hvert snitt
dim=[double(strsplit(*dim_xy[0],'\',/extract)),double(*dim_z[0])]
ptr_free,origoptr,dim_xy,dim_z
obj_destroy,obj

;;;finner transformasjonsmatrise
MAPT=IDENTITY(4,/double)
MAPT(3,0:3)=[-origo,0]+[0,-size_xy*dim[1],0,0]
MAPR=IDENTITY(4,/double)
MAPR(1,1)=-1D
MAPR[3,3]=0
MAPS=dblarr(4,4)
for i=0,2 do MAPS[i,i]=1D/dim[i]
MAP=MAPS ## (MAPR ## MAPT)
npoly=size(poly,/dimensions)

;Definerer tumorvolumet fra RT-strukturen i DCE-bildene
poly_ce=dblarr(4,npoly[1])
for i = 0,npoly[1]-1 do poly_ce(*,i)=transpose(MAP ## [poly(*,i),1D])

```



```

;sjekker om snittene ligger over hverandre og danner polygon
slizelok_poly=fltarr(npoly[1])
slizelok_poly[*]=poly[2,*]
slizelok_poly=slizelok_poly[uniq(slizelok_poly,sort(slizelok_poly))]
if n_elements(slizelok_poly) ne 1 then slizelok_poly=reform(slizelok_poly)
ind=intarr(n_elements(slizelok_poly))
vol=fltarr(size_xy,size_xy,n_elements(slizelok_poly))
for i =0,n_elements(slizelok_poly)-1 do begin
    ind[i]=where(slizelok_poly[i] eq dat.slizelok)
    if (slizelok_poly[i] gt max(dat.slizelok)) or $
(slizelok_poly[i] lt min(dat.slizelok)) then ind[i]=-2
endfor
if n_elements(ind) gt 1 then mismatch=where(ind eq -1,n_mismatch) $
else n_mismatch = ind eq -1

if n_mismatch eq 0 then begin
    poly_ind=intarr(3,npoly[1])
    poly_ind(*,*)=round(poly_ce(0:2,*))

    ROI=fltarr(size_xy,size_xy,size_z)
    for i =0,size_z-1 do begin
        slize=where(transpose(poly_ind(2,*)) eq i,npolslize)
        if npolslize ne 0 then begin
            dumslize=fltarr(size_xy,size_xy)
            slizeenclosed=POLYFILLV( transpose(poly_ind(0,slize)), $
transpose(poly_ind(1,slize)), size_xy, size_xy)
            if slizeenclosed[0] ne -1 then dumslize(slizeenclosed)=1
            ROI(*,*,i)=dumslize(*,*)
        endif
    endfor
endif else begin
    print,'error'
    print,slizelok_poly
    print,dat.slizelok
    ROI=-1
endelse
ind_tum=where(ROI eq 1)

;lager RSI
bilder =dat.bilder
prekon=fltarr(size_xy,size_xy,size_z,size_t)
ivar=fltarr(size_xy,size_xy,size_z,size_t)
for i =0,size_t-1 do prekon(*,*,*,i)=bilder(*,*,*,0)
ivar(where(prekon eq 0.0))=1.0
RSI=(bilder-prekon)/(prekon+ivar)

;Lagrer pasientinformasjon
cd,dir
info={ind_tum_T2:ind_tum, size_xy:size_xy,size_z:size_z, $ size_t:size_t,time:dat.time,RSI:RSI}

save,info,filename='info.str'
END

```

A.1.4 Prosedyre for avmerking av muskel

```

;Lagrer posisjonen til muskel i tre sentrale snitt i
;informasjonsstrukturen
pro TumorDefinisjonMuskel,dir,dir_ce
device,decomposed=0
cd, dir

```

```

restore,'info.str'

dat=imsort(dir_ce)
dim=size(info.rsi,/dimensions)
bilde_s=dat.bilder[*,*,*,0]

size_z=dim[2]
size_xy=dim[0]

muscle=fltarr(dim[0:2])
NXY=30
display=512
roi = intarr(display,display)
print,'definer ROI:'
for i=round(size_z/2.0)-1, round(size_z/2.0)+1 do begin
    dum=fltarr(size_xy,size_xy)
    n='n'
    while n eq 'n' do begin
        Window,2, XSize=512, YSize=512
        tv, rebin(bilde_s(*,*,i),512,512,/sample)
        BOX_CURSOR, X0, Y0, NXY, NXY , /FIXED_SIZE
        roi(X0:X0+NXY, Y0:Y0+NXY)=1
        read, prompt='Fornøyd(j/n)?', n
    endwhile
    n='n'

    while n eq 'n' do begin
        Window,2, XSize=512, YSize=512
        tv, rebin(bilde_s(*,*,i),512,512,/sample)
        BOX_CURSOR, X0, Y0, NXY, NXY , /FIXED_SIZE
        roi(X0:X0+NXY, Y0:Y0+NXY)=1
        read, prompt='Fornøyd(j/n)?', n
    endwhile
    dum=rebin(roi,size_xy,size_xy,/sample)
    muscle(*,*,i)=dum(*,*)
    roi=roi*0.0
endfor

ind_mu=where(muscle eq 1,nmu)

info=create_struct('ind_mu',ind_mu,info)
cd,dir
save,info,'info.str'
end

```

A.2 Kalkulering av deskriptive parametre

A.2.1 Prosedyre for beregning offset-tiden ved hjelp av tilpasning til Brixmodellen

```

FUNCTION BrixMPtoff, X, a
Ap=a(0)
kep=a(1)
kel=a(2)
toff=a[3]
YMOD=Ap*kep*(exp(-kep*(X-toff))-exp(-kel*(X-toff)))/(kel-kep)
return,YMOD
END

```

```

FUNCTION BrixTilpasningtoff,rsi,time,tum

dim=size(rsi,/dimensions)
rsi_med=fltarr(n_elements(time))
rsi_dev=fltarr(n_elements(time))

time=(time-time[0]) > 0.0

if n_elements(dim) eq 2 then rsi_med(*)=median(rsi,dimension=1) else begin
  dum=fltarr(dim[0],dim[1],dim[2])
  for i=1,n_elements(time)-1 do begin
    dum(*,*,*)=rsi(*,*,*,i)
    rsi_dev[i]=mean(prank(dum(tum),65)+prank(dum(tum),65))
    rsi_med[i]=median(dum(tum))
  endfor
endelse
rsi_med =rsi_med > 0.0

;Brix modell toff
I=[1.0D,1.10D,0.01D,3.0]
parinfo=replicate({value:0D,limited:[0,0],limits:[0D,0D],relstep:0D},4)
parinfo[0].limited[0]=1
parinfo[0].limits[0]=0D
parinfo[1].limited[0]=1
parinfo[1].limits[0]=0D
parinfo[2].limited[0]=1
parinfo[2].limits[0]=0D
parinfo[3].limited[0]=1
parinfo[3].limits[0]=0D
parinfo[3].relstep=0
parinfo[*].value = I
ind=where(rsi_med gt 0)

if ind[0] eq -1 then begin
  print,'Klarte ikke å finne toff'
  return,-100.0
endif

F=mpfitfun('BrixMPtoff',time[1:*],rsi_med[1:*],rsi_dev[1:],parinfo=parinfo $
,status=status,bestnorm=sresid,/nan,yfit=yfit,/quiet,maxiter=500)
toff=f[3]

return,toff[0]
END

```

A.2.2 Prosedyre for beregning av deskriptive parametre

I prosedyren for kalkulering av deskriptive parametre er beregningen utført for alle pasientene i en kjøring. Det er antatt at pasientdatamaterialet er organisert i mapper på følgende måte: data/navn/. og at DCE-MRI bildene ligger i mappen data/navn/SE1.

```

function samp,ind_tum,rsi,time,toff,timeadj

if n_elements(time) eq 1 then print,'ERROR med tid'

ntime=n_elements(timeadj)
ntum=n_elements(ind_tum)

```

```

time =(time -toff[0]) > 0.0

dum=fltarr(ntum,ntime,2)
ind=array_indices(rsi(*,*,*,0),ind_tum)

rint=fltarr(ntime)
tint=timeadj[1:ntime-1]-timeadj[0:ntime-2]
for i=0L,ntum-1 do begin
rint=interpol(reform(rsi(ind[0,i],ind[1,i],ind[2,i],*)),time,timeadj)
dum[i,*,0]=rint[*]
rsl=total(rint[0:ntime-2]*tint ,/nan,/cumulative)
rsr=total(rint[1:ntime-1]*tint ,/nan,/cumulative)
dum[i,1:*,1]=0.50*(rsl+rsr)
endfor

return, dum
end

PRO pat_info, name, dir, dir_ce,dir_data
name='MM167'
dir_data='z:\media\disk\Documents and Settings\Administrator' + $
'\My Documents\MasterOppgave\data\'

dir=dir_data+name
dir_ce=dir+'\SE1\'
end

pro deskberegning
device,decomposed=0
pat_info, name, dir, dir_ce,dir_data ;kaller lokalisjon av data og main
cd, dir_data

files=file_search('*')
;Fjerner dårlige pasienter
badapple=['MM068','MM089','MM190']
for i =0,n_elements(badapple)-1 do begin
badind =where(files eq badapple(i),complement=goodind)
files=files(goodind)
endfor
npat=n_elements(files)

timeadj=[0.0,0.25,0.5,0.75,1,1.25,1.5,1.75,2,2.5,3.0,4.0]

for i =0,npat-1 do begin
cd, dir_data+files(i)
restore, 'info.str'
toff=BrixTilpasningtoff(info.rsi,info.time,info.ind_tum_T2)
dum=samp(info.ind_tum_T2,info.rsi,info.time,toff,timeadj)
dim=size(dum,/dimension)
rsiadj=fltarr(dim[0],dim[1])
AUC=fltarr(dim[0],dim[1])
rsiadj[*,*]=dum(*,*,0)
AUC[*,*]=dum(*,*,1)
nAUC=fltarr(dim[0:1])

;finner muskelkurve og ABC
ABC=fltarr(dim[0],dim[1])
nABC=fltarr(dim[0],dim[1])
rsiadj_mu=fltarr(n_elements(timeadj))
AUC_mu=fltarr(n_elements(timeadj))
dum=samp(info.ind_mu,info.rsi,info.time,toff,timeadj)
for j=1,n_elements(timeadj)-1 do begin

```

```

rsiadj_mu[j]=median(dum(*,j,0))
AUC_mu[j]=median(dum(*,j,1))
ABC(*,j)=AUC(*,j)-AUC_mu[j]
div=AUC_mu[j]
nAUC[* ,j]=AUC[* ,j]/div[0]
nABC(*,j)=ABC(*,j)/div[0]
endfor
deskriptiv={RSIadj:RSIadj,AUC:AUC,ABC:ABC,nABC:nABC,nAUC:nAUC, $
timeadj:timeadj,toff:toff,rsiadj_mu:rsiadj_mu}
save,deskriptiv,filename='deskriptivT2.str'
endfor
end

```

A.3 Tilpasning av farmakokinetiske modeller til RSI

A.3.1 Funksjon til å midle RSI over fire nabovoxler

```

function volsamp,vol,nav=nav,no_stddev=no_stddev
vol=float(vol)
dim=size(vol,/dimensions)

if keyword_set(nav) then nav =float(nav) else nav=2.0

if n_elements(dim) eq 2 then vols=fltarr([dim[0:1]/nav,1,2]) else vols=fltarr([dim[0:1]/nav,dim[2],2])

x=indgen(dim[0]/nav)*nav
;lager datamatrise
for i=0,nav-1 do begin
for j =0,nav-1 do vols[* ,* ,* ,0]=vols[* ,* ,* ,0] $
+vol[x+i,x+j,*]
endfor
vols[* ,* ,* ,0]=vols[* ,* ,* ,0]/(nav+nav)
for i=0,nav-1 do begin
for j =0,nav-1 do vols[* ,* ,* ,1]=vols[* ,* ,* ,1]+ $
(vols[* ,* ,* ,0]-vol[x+i,x+j,*])^2
endfor
vols[* ,* ,* ,1]=sqrt(vols[* ,* ,* ,1]/(nav*nav-1))
if keyword_set(no_stddev) then vols=vols[* ,* ,* ,0]

return,reform(vols)

```

A.3.2 Funksjon til indeksere det reduserte midlede bildet

```

function navind, roi,sroi=sroi,nav=nav,roi_ind=roi_ind

roi =roi gt 0
dim =size(roi,/dimensions)
if keyword_set(nav) then nav =float(nav) else nav=2.0

sdum=volsamp(roi,nav=nav)

ind = where(sdum[* ,* ,* ,0] ge 0.5,nind)
lok =array_indices(lonarr(size(sdum[* ,* ,* ,0]),/dimensions)),ind)
lok[0:1,*]=lok[0:1,*]*nav

lokdam=lindgen(dim)
navmat=lonarr(nav*nav,nind)
for I=0,nind-1 do navmat[* ,i]=lokdam[lok[0,i]:lok[0,i]+nav-1,lok[1,i]:lok[1,i]+nav-1,lok[2,i]]

```

```

sroi=intarr(dim)
for i=0,nind-1 do sroi[navmat[*,i]]=1
roi_ind=i

return,navmat
end

```

A.3.3 Prosedyre til å tilpasse Brixmodellen til RSI

```

FUNCTION BrixMP, X, a
Ap=a(0)
kep=a(1)
kel=a(2)
YMOD=Ap*kep*(exp(-kep*X)-exp(-kel*X))/(kel-kep)
return,YMOD
END

```

```

PRO BrixTilpasningmpnav,dir
!except=0
DEVICE , DECOMPOSED =0

```

```

CD, dir ;endrer directory til data

```

```

restore,'info.str'
size_xy=info.size_xy
size_z=info.size_z
time=info.time
size_t=n_elements(time)
ind_tum=info.ind_tum_T2
ind_mu=info.ind_mu
dim=size(info.rsi,/dimension)
tum=fltarr(dim[0:2])
tum[ind_tum]=1

```

```

toff=Brixtilpasningtoff(info.rsi,time,ind_tum)
;finner tilpasningsmatrise
nav=2.0
rsi=fltarr([dim[0:1]/nav,dim[2:]])
rsi_stddev=fltarr([dim[0:1]/nav,dim[2:]])
for i=1,dim[3]-1 do begin
dum=volsamp(info.rsi[*,*,*,i],nav=nav)
rsi[*,*,*,i]=dum[*,*,*,0]
rsi_stddev[*,*,*,i]=dum[*,*,*,1]
endfor

```

```

navmat=navind(tum,nav=nav,roi_ind=roi_ind)
lok=array_indices(reform(rsi[*,*,*,0]),roi_ind)
nind=n_elements(roi_ind)

```

```

A_fitmp=fltarr(nind)
kep_fitmp=fltarr(nind)
kel_fitmp=fltarr(nind)
Sres_fitmp=fltarr(nind)
stat_fitmp=intarr(nind)

```

```

;initialparametre
I=[1.0D,1.10D,0.01D]
parinfo=replicate({value:0D,limited:[0,0],limits:[0D,0D]},3)
parinfo[0].limited[0]=1
parinfo[0].limits[0]=0D

```

```

parinfo[1].limited[0]=1
parinfo[1].limits[0]=0D
parinfo[2].limited[0]=1
parinfo[2].limits[0]=0D
parinfo[*].value = I

time=time-toff > 0.0

ntimes=n_elements(time)
df=n_elements(I)

for i=0L,nind-1 do begin
ymean=reform(rsi[lok[0,i],lok[1,i],lok[2,i],*])
ysdev=reform(rsi_stddev[lok[0,i],lok[1,i],lok[2,i],*])
ysdev[0]=mean(ysdev[1:*])
F=mpfitfun('BrixMP',time,ymean,ysdev,parinfo=parinfo,status=status,$
bestnorm=sresid,/nan,yfit=yfit,/quiet,maxiter=500,/double)
stat_fitmp[i]=status
if status gt 0 and status ne 5 then begin
A_fitmp[i]=F[0]
kep_fitmp[i]=F[1]
kel_fitmp[i]=F[2]
SSres=total(((ymean-yfit)/ysdev)^2)
ymean_mean=mean(ymean)
SStot=total(((ymean-ymean_mean)/ysdev)^2)
Sres_fitmp[i]=1-SSres*(ntimes-1)/(SStot*(ntimes-df-1))
endif
endifor

brix={A:a_fitmp,kep:kep_fitmp,kel:kel_fitmp,sres:sres_fitmp,stat:stat_fitmp $
,nav:nav,navmat:navmat,toff:toff}
save,brix,filename='BrixT2nav2.str'
end

```

A.3.4 Prosedyre til å tilpasse RRmodellen til RSI

```

FUNCTION FFMP, X,A
common crdat
R=a[0]
kt=a[1]
kr=a[2]
nig=n_elements(cr)

;;Riemann sum, Trapezodial sum
sr=total(cr[1:nig-1]*exp(x[1:nig-1]*kt)*(x[1:nig-1]-x[0:nig-2]),/cumulative,/double,/nan)
sl=total(cr[0:nig-2]*exp(x[0:nig-2]*kt)*(x[1:nig-1]-x[0:nig-2]),/cumulative,/double,/nan)
ig=[0.0,(sr+sl)*0.5*exp(-kt *x[1:nig-1])]

ymod=r*cr+(kr-kt*R)*ig
return,YMOD
END

function FFtilpasningKR,time,rsi
nn=8
I=dblarr(3,nn)
imax=[30,12,10.0]
for j=0,2 do I[j,*]=(dindgen(nn)+1)*imax[j]/float(nn)

parinfo=replicate({value:0D,limited:[0,0],limits:[0D,0D],relstep:0D,fixed:0D},3)
parinfo[*].limited[0]=1

```

```

parinfo[*].limits[0]=0D
parinfo[*].relstep=1.0
parinfo[2].limited[1]=1
parinfo[2].limits[1]=10D

sres=0.0D
kr=0.0D
weights=fltarr(n_elements(time))
weights(*)=1.0
for m=0,nn-1 do begin
  for n=0,nn-1 do begin
    for o=0,nn-1 do begin
      parinfo[*].value = [I[0,m],I[1,n],I[2,o]]
      F=mpfitfun('FFMP',time,rsi,rsi*0.01+.001,weights=weights,$
parinfo=parinfo,status=status,bestnorm=sresid,/nan,$
yfit=yfit,/quiet,maxiter=200,/double)

      if status gt 0 then begin
        ss=correlate(rsi,yfit)^2
        if ss gt sres then begin
          sres=ss
          kr=F[1]
        endif
      endif
    endfor
  endfor
endfor

return,kr
end

PRO FFTilpasningmpnav,dir
!except=0
DEVICE , DECOMPOSED =0

CD, dir ;endrer directory til data

restore,'info.str'
size_xy=info.size_xy
size_z=info.size_z
time=info.time
size_t=n_elements(time)
ind_tum=info.ind_tum_T2
ind_mu=info.ind_mu
dim=size(info.rsi,/dimension)
tum=fltarr(dim[0:2])
tum[ind_tum]=1

rsi_med_mu = fltarr(dim[3])
rsi_dev_mu = fltarr(dim[3])

for i =1,dim[3]-1 do begin
  dum=info.rsi[*,*,*,i]
  rsi_med_mu[i] = median(dum[ind_mu])
  rsi_dev_mu[i] = (prank(dum[ind_mu],65)+prank(dum[ind_mu],35))/2.0
endfor
rsi_dev_mu[0]=mean(rsi_dev_mu[1:*])

;finner tilpasningsmatrise
nav=2.0
rsi=dblarr([dim[0:1]/nav,dim[2:*]])

```



```

rsi_stddev=dblarr([dim[0:1]/nav,dim[2:*)])
for i=1,dim[3]-1 do begin
    dum=volsamp(info.rsi[*,**,i],nav=nav)
    rsi[*,**,i]=dum[*,**,0]
    rsi_stddev[*,**,i]=dum[*,**,1]
endfor

navmat=navind(tum,nav=nav,roi_ind=roi_ind)
lok=array_indices(reform(rsi[*,**,0]),roi_ind)
nind=n_elements(roi_ind)

R_fitmp=dblarr(nind)
kt_fitmp=dblarr(nind)
;kr_fitmp=fltarr(nind)
Sres_fitmp=dblarr(nind)
stat_fitmp=intarr(nind)

toff=Brixtilpasningtoff(info.rsi,time,ind_tum)
common crdat,cr
cr=double(rsi_med_mu)

toff_mu=Brixtilpasningtoff(info.rsi,time,ind_mu)
time_mu=time-toff_mu > 0.0
time=double(info.time-toff > 0.0)

;finer kr
krrsi=dblarr(n_elements(time))
for o=0,n_elements(time_mu)-1 do begin
    ind=where(tum eq 1)
    dum =info.rsi[*,**,o]
    krrsi[o]=median(dum[ind])
endfor

kr=FFtilpasningKR(time,krrsi)

;initialparametre
I=[1.2D,2.5D,kr]
parinfo=replicate({value:0D,limited:[0,0],limits:[0D,0D],relstep:0D,fixed:0},3)
parinfo[*].limited[0]=1
parinfo[*].limits[0]=0D
parinfo[*].value = I
parinfo[2].fixed=1
parinfo[*].relstep=1.0
ntimes=double(n_elements(time))
df=double(2)
for i=0L,nind-1 do begin
    ymean=reform(rsi[lok[0,i],lok[1,i],lok[2,i],*])
    ysdev=reform(rsi_stddev[lok[0,i],lok[1,i],lok[2,i],*])
    ysdev[0]=mean(ysdev[1:*],/double)
    ymean_mean=mean(ymean,/double)

    F=mpfitfun('FFMP',time,ymean,ysdev,parinfo=parinfo,status=status, $
    bestnorm=sresid,/nan,yfit=yfit,/quiet,maxiter=200,/double)

    stat_fitmp[i]=status
    if status gt 0 then begin
        SSres=total(((ymean-yfit)/ysdev)^2,/double)/double(ntimes -1.0-df)
        SStot=total(((ymean-ymean_mean)/ysdev)^2,/double)/double(ntimes-1.0)
        Rsqr=1.0D -SSres/SStot
        Sres_fitmp[i]=rsqr
        R_fitmp[i]=F[0]
    end
endfor

```

```

        kt_fitmp[i]=F[1]
    endif
endfor

FF={R:R_fitmp,kt:kt_fitmp,kr:kr,sres:sres_fitmp,stat:stat_fitmp, $
rsi_med_mu:rsi_med_mu,nav:nav,navmat:navmat,toff:toff}
save,FF,filename='FFT2nav2.str'
END

```

A.4 Statistiske prosedyrer og funksjoner

A.4.1 Prosedyre for å beregne KM-estimatoren

```

function KMest,stimes,censoring
sor=sort(stimes)
stimes=stimes(sor)
censoring=censoring(sor)
uniqind=uniq(stimes)
uniqtime=stimes(uniqind)
ntime=n_elements(uniqtime)

;finner all m
m=fltarr(ntime)
if ntime le 2 then return,[[0],[0],[0]]
m(0:ntime-2)=uniqind(1:ntime-1)-uniqind(0:ntime-2)
dum=where(stimes eq uniqtime(ntime-1),n)
m(ntime-1)=n
m=m*(censoring(uniqind) eq 0)

;finner alle Y og KM
Y=fltarr(ntime)
KM=fltarr(ntime)
seKM=fltarr(ntime)

for i=0,ntime-1 do Y(i)=total(stimes ge uniqtime(i))

dum=1-m/Y
KM=product(dum,/cumulative)
dum=total(m/(Y*(Y-m)),/cumulative)
seKM=KM*sqrt(dum)

return,[[uniqtime],[KM],[seKM]]
end

```

A.4.2 Funksjon for å beregne NA-estimatoren

```

function NAest,stimes,censoring

sor =sort(stimes)
stimes=stimes[sor]
censoring=censoring[sor]
uniqind=uniq(stimes)
uniqtime=stimes(uniqind)
ntime=n_elements(uniqtime)

m=fltarr(ntime);finner m
if ntime le 2 then begin
m[0:ntime-2]=uniqind[1:]*-uniqind[0:ntime-2]
dum=where(stimes eq uniqtime[ntime-1],n)

```

```

m[ntime-1]=n
m=m*(censoring[uniqind] eq 0)
endif else m=censoring[uniqind] eq 0

y=fltarr(ntime)
for i=0,ntime-1 do Y(i)=total(stimes ge uniqtime(i))

NA=total(m/y,/CUMULATIVE)
return,[[uniqtime],[NA]]
END

```

A.4.3 Funksjon for å utføre en log-rank test og beregne relativ risiko

```

function KMLrtest,times,censoring,inda,indb
if n_elements(inda) eq 1 then return, [1,0,0,0]

;mantel cox test
nt=n_elements(times)
V=fltarr(nt)
VVAR=fltarr(nt)
for i=0,nt-1 do begin
da=float(total([times(inda) eq times(i)]*[censoring(inda) eq 0]))
d=float(total([times eq times(i)]*[censoring eq 0]))
na=float(total(times(inda) ge times(i)))
n=float(total(times ge times(i)))
v(i)=da-d*na/n
if n gt 1 then vvar(i)=d*(n-d)*na*(n-na)/(n^2*(n-1))
endifor

VS=total(v)
VVAR=total(vvar)
Norm=VS/sqrt(vvars)

K=sqrt(abs(VS)/VVAR)
if vs lt 0 then K=-K
rr=exp(K)
rrint=[exp(K-1.96/sqrt(vvars)),exp(K+1.96/sqrt(vvars))]
return, [1-gauss_pdf(abs(norm)),rr,rrint]
end

```

A.4.4 Funksjon til å finne persentiler over en fordeling

Merknad: Denne funksjonen er ikke skrevet selv.

```

function prank,array,p
; ROUTINE:   prank
;
; PURPOSE:   compute the value in ARRAY which is at a given
;            percentile ranking within ARRAY.  For example,
;            median_of_array=prank(array,50)
;
; USEAGE:    result=prank(array,percentile)
;
; INPUT:
;   array    an array of values, any type but string or complex
;   p        percentile rank (0-100), may be a vector of ranks
;
;

```

```

; OUTPUT:      result=prank(array,percentile)
;              result=value within array which is at the specified percentile
;              rank
;
;;           percentile rank 0  =>  min
;;           percentile rank 50 =>  median
;;           percentile rank 100 => max
;
; author:   Paul Ricchiazzi                feb95
;           Institute for Computational Earth System Science
;           University of California, Santa Barbara

nn = n_elements(array)
ip = long(float(p)*nn/100.)

ii = sort(array)
return,array(ii(ip))
END

```

A.4.5 Prosedyre for å finne p-verdier for hver persentil av parameterfordelingene fra de farmakokinetiske modellene

```

pro FFKMHoved
!P.multi=0
device,decomposed=0
pat_info, name, dir, dir_ce,dir_data
loadct,3,/silent

cd,dir_data

files=file_search('MM*')
;velger ekskluderer dårlige data
badapple=['MM068','MM089','MM190','MM131','MM134','MM159','MM186','MM189'];denne skal brukes
for i =0,n_elements(badapple)-1 do begin
    badind =where(files eq badapple(i),complement=goodind)
    files=files(goodind)
endfor
npat=n_elements(files)

;finner residiv volum og staging og stimes
pat={name:strarr(npat), tumvol:fltarr(npat),residiv:intarr(npat),lokresidiv:intarr(npat),$
stage:strarr(npat),stime:fltarr(npat),stimelok:fltarr(npat)}
pat.name=files
st=''
for i =0,npat-1 do begin
    cd,dir_data+files(i)+'\'
    file ='lokresidiv.dat'
    openr,U,file,/GET_LUN
    readf,U,res
    close,U
    free_lun,U
    pat.lokresidiv(i)=res
    file ='residiv.dat'
    openr,U,file,/GET_LUN
    readf,U,res
    close,U
    free_lun,U
    pat.residiv(i)=res

```

```

file ='stage.dat'
openr,U,file,/GET_LUN
readf,U,st
close,U
free_lun,U
pat.stage(i)=st
file ='stime.dat'
openr,U,file,/GET_LUN
readf,U,res
close,U
free_lun,U
pat.stime(i)=res
file ='stimelok.dat'
openr,U,file,/GET_LUN
readu,U,res
close,U
free_lun,U
pat.stimelok(i)=res
pat.tumvol[i]=volcalc(dir_data+files(i)+'\','dir_data+files(i)+'\SE1\')
endfor
nperc=100
npercarr=(indgen(nperc))*100.0/float(nperc)
sperc=50
pperc=50

H_pat_kt=fltarr(npat,nperc)
H_pat_kep=fltarr(npat,nperc)
H_pat_kel=fltarr(npat,nperc)
H_pat_a=fltarr(npat,nperc)
H_pat_r=fltarr(npat,nperc)
H_pat_kr=fltarr(npat,nperc)
H_pat_br=fltarr(npat,nperc)
H_pat_rr=fltarr(npat,nperc)

for i=0,npat-1 do begin
cd,dir_data+files(i)
restore,'FFT2nav2.str'
restore,'BrixT2nav2.str'
print,brix.toff
ind =where(ff.stat gt 0 and ff.stat le 3)
indb=where(brix.stat gt 0 and brix.stat le 3)
n_elements(indb)/float(n_elements(brix.stat))
kt=FF.kt
H_pat_kt(i,1:nperc-1)=prank(kt[ind],npercarr[1:*])
H_pat_r(i,1:nperc-1)=prank(ff.r[ind],npercarr[1:*])
H_pat_a(i,1:nperc-1)=prank(brix.a[indb],npercarr[1:*])
H_pat_kep(i,1:nperc-1)=prank(brix.kep[indb],npercarr[1:*])
H_pat_kel(i,1:nperc-1)=prank(brix.kel[indb],npercarr[1:*])
H_pat_br(i,1:nperc-1)=prank(brix.sres[indb],npercarr[1:*])
H_pat_rr(i,1:nperc-1)=prank(ff.sres[ind],npercarr[1:*])
endfor

hist=fltarr(100,7,3)
for i=0,99 do begin
hist[i,0,*]=prank(h_pat_a(*,i),[20,50,80])
hist[i,1,*]=prank(h_pat_kep(*,i),[20,50,80])
hist[i,2,*]=prank(h_pat_kel(*,i),[20,50,80])
hist[i,3,*]=prank(h_pat_br(*,i),[20,50,80])
hist[i,4,*]=prank(h_pat_r(*,i),[20,50,80])
hist[i,5,*]=prank(h_pat_kt(*,i),[20,50,80])
hist[i,6,*]=prank(h_pat_rr(*,i),[20,50,80])

```

```

endfor

kt_pperc=fltarr(nperc)
kt_rr=fltarr(nperc)
kr_pperc=fltarr(nperc)
kr_rr=fltarr(nperc)
r_pperc=fltarr(nperc)
r_rr=fltarr(nperc)
a_pperc=fltarr(nperc)
a_rr=fltarr(nperc)
kep_pperc=fltarr(nperc)
kep_rr=fltarr(nperc)
kel_pperc=fltarr(nperc)
kel_rr=fltarr(nperc)
for j=0,nperc-1 do begin
  inda = where(H_pat_kt(*,j) lt prank(H_pat_kt(*,j),sperc),complement=indb)
  if inda[0] ne -1 and indb[0] ne -1 then dum =kmlrtest(pat.stime,pat.residiv eq 0,inda,indb) $
else dum =[1,-1]
  kt_pperc(j)= dum[0]
  kt_rr[j]=dum[1]
  inda = where(H_pat_kr(*,j) lt prank(H_pat_kr(*,j),sperc),complement=indb)
  if inda[0] ne -1 and indb[0] ne -1 then dum =kmlrtest(pat.stime,pat.residiv eq 0,inda,indb) $
else dum =[1,-1]
  kr_pperc(j)= dum[0]
  kr_rr[j]=dum[1]
  inda = where(H_pat_r(*,j) lt prank(H_pat_r(*,j),sperc),complement=indb)
  if inda[0] ne -1 and indb[0] ne -1 then dum =kmlrtest(pat.stime,pat.residiv eq 0,inda,indb) $
else dum =[1,-1]
  r_pperc(j)= dum[0]
  r_rr[j]=dum[1]
  inda = where(H_pat_kep(*,j) lt prank(H_pat_kep(*,j),sperc),complement=indb)
  if inda[0] ne -1 and indb[0] ne -1 then dum =kmlrtest(pat.stime,pat.residiv eq 0,inda,indb) $
else dum =[1,-1]
  kep_pperc(j)= dum[0]
  kep_rr[j]=dum[1]
  inda = where(H_pat_a(*,j) lt prank(H_pat_a(*,j),sperc),complement=indb)
  if inda[0] ne -1 and indb[0] ne -1 then dum =kmlrtest(pat.stime,pat.residiv eq 0,inda,indb) $
else dum =[1,-1]
  a_pperc(j)= dum[0]
  a_rr[j]=dum[1]
  inda = where(H_pat_kel(*,j) lt prank(H_pat_kel(*,j),sperc),complement=indb)
  if inda[0] ne -1 and indb[0] ne -1 then dum =kmlrtest(pat.stime,pat.residiv eq 0,inda,indb) $
else dum =[1,-1]
  kel_pperc(j)= dum[0]
  kel_rr[j]=dum[1]
endifor

signl=fltarr(n_elements(kr_pperc))
signl[*]=0.05
END

```

A.4.6 Prosedyre for å utføre log-rank test for hver persentil av parameterfordelingen av de deskriptive parametrene

```

pro DeskKManalyseMain

device,decomposed=0

pat_info, name, dir, dir_ce,dir_data
!except=0

```

```

cd,dir_data

files=file_search('MM*')
; ekskluderer dårlige data
badapple=['MM068','MM089','MM190','MM131','MM134','MM159','MM186','MM189']
for i =0,n_elements(badapple)-1 do begin
    badind =where(files eq badapple(i),complement=goodind)
    files=files(goodind)
endfor
npat=n_elements(files)

;finner residiv volum og staging og stimes
pat={name:strarr(npat), residiv:intarr(npat),lokresidiv:intarr(npat),$
stage:strarr(npat),stime:fltarr(npat),stimelok:fltarr(npat)}
pat.name=files
st=''

for i =0,npat-1 do begin
    cd,dir_data+files(i)+'\'
    file ='lokresidiv.dat'
    openr,U,file,/GET_LUN
    readf,U,res
    close,U
    free_lun,U
    pat.lokresidiv(i)=res
    file ='residiv.dat'
    openr,U,file,/GET_LUN
    readf,U,res
    close,U
    free_lun,U
    pat.residiv(i)=res
    file ='stage.dat'
    openr,U,file,/GET_LUN
    readf,U,st
    close,U
    free_lun,U
    pat.stage(i)=st
    file ='stime.dat'
    openr,U,file,/GET_LUN
    readf,U,res
    close,U
    free_lun,U
    pat.stime(i)=res
    file ='stimelok.dat'
    openr,U,file,/GET_LUN
    readu,U,res
    close,U
    free_lun,U
    pat.stimelok(i)=res
endfor

;finner kummulativt histogram
nperc=100.0
percarr=findgen(nperc)*100.0/nperc

cd,dir
restore,'deskriptivT2.str'
h_rsi=fltarr(npat,n_elements(deskriptiv.timeadj),nperc)
dim=size(h_rsi,/dimensions)
h_auc=fltarr(dim)
h_nrsi=fltarr(dim)
h_nauc=fltarr(dim)

```

```

h_abc=fltarr(dim)
h_nabc=fltarr(dim)
for i =0,npat-1 do begin
  cd,dir_data+files(i)
  restore,'deskriptivT2.str'
  for j=1,dim[1]-1 do begin
    ;dum=int_tabulated(deskriptiv.timeadj[0:j],deskriptiv.rsiadj_mu[0:j])
    ;h_nrsi[i,j,1:]=prank(deskriptiv.rsiadj[*],percarr[1:~])
    h_nauc[i,j,1:]=prank(deskriptiv.nauc[*],percarr[1:~])
    h_rsi[i,j,1:]=prank(deskriptiv.rsiadj[*],percarr[1:~])
    h_auc[i,j,1:]=prank(deskriptiv.auc[*],percarr[1:~])
    h_abc[i,j,1:]=prank(deskriptiv.abc[*],percarr[1:~])
    h_nabc[i,j,1:]=prank(deskriptiv.nabc[*],percarr[1:~])
  endfor
endfor

pperc=50
sperc=50

;finner p-verdi over parameterpercentilene
pval=fltarr(nperc,dim[1],6)
pval[*]=1
rval=fltarr(nperc,dim[1],6)
for i=1,nperc-1 do begin
  for j=0,dim[1]-1 do begin
    inda =where(reform(h_rsi[*],j,i)) ge prank(h_rsi[*],j,i,sperc ),complement=indb)
    dum=kmlrtest(pat.stime,pat.residiv eq 0,inda,indb)
    pval[i,j,0]=dum[0]
    rval[i,j,0]=dum[1]
    inda =where(reform(h_nrsi[*],j,i)) ge prank(h_nrsi[*],j,i,sperc ),complement=indb)
    dum=kmlrtest(pat.stime,pat.residiv eq 0,inda,indb)
    pval[i,j,1]=dum[0]
    rval[i,j,1]=dum[1]
    inda =where(reform(h_auc[*],j,i)) ge prank(h_auc[*],j,i,sperc ),complement=indb)
    dum=kmlrtest(pat.stime,pat.residiv eq 0,inda,indb)
    pval[i,j,2]=dum[0]
    rval[i,j,2]=dum[1]
    inda =where(reform(h_nauc[*],j,i)) ge prank(h_nauc[*],j,i,sperc ),complement=indb)
    dum=kmlrtest(pat.stime,pat.residiv eq 0,inda,indb)
    pval[i,j,3]=dum[0]
    rval[i,j,3]=dum[1]
    inda =where(reform(h_abc[*],j,i)) ge prank(h_abc[*],j,i,sperc ),complement=indb)
    dum=kmlrtest(pat.stime,pat.residiv eq 0,inda,indb)
    pval[i,j,4]=dum[0]
    rval[i,j,4]=dum[1]
    inda =where(reform(h_nabc[*],j,i)) ge prank(h_nabc[*],j,i,sperc ),complement=indb)
    dum=kmlrtest(pat.stime,pat.residiv eq 0,inda,indb)
    pval[i,j,5]=dum[0]
    rval[i,j,5]=dum[1]
  endfor
endfor

;Visualisering av p-verdikart
window,20,xsize=700,ysize=650,title='ABC pverdi'
loadct,3
ctabpos=indgen(20)+670
parameter=5 ;velg parameter å plotte
map=fltarr(nperc,17)
map[*,0:8]=pval[*],0:8,parameter]
map[*,9]=pval[*],9,parameter]
map[*,10]=pval[*],9,parameter]
for i=11,12 do map[*],i]=pval[*],10,parameter]

```



```

for i=13,16 do map[* ,i]=pval[* ,11,parameter]
ctab=intarr(700,600)
ctab[ctabpos,100:499]= replicate(1B,20) # lindgen(400)
tv,ctab

;bruk denne sekvensen for å kun vise signifikante verdier
tv,bytsc1((1-congrid(transpose(map(* ,*) < 0.05) ,600,600)),min=0.95,max=0.99)
for i=0,4 do xyouts,ctabpos[0]-60,100+i*400.0/4,stmid(string(0.05-0.05*i/4.0),5,4),$
color=255,CHARSIZE=2,charthick=2,/device
;;;;;;

;Bruk denne sekvensen for å vise alle verdier
;tv,bytsc1((1-congrid(transpose(map(* ,*) ) ,600,600)),min=0,max=1)
;for i=0,4 do
;;;;;;

xyouts,ctabpos[0]-60,100+i*400.0/4,stmid(string(1.0-1.0*i/4.0),5,4),$
color=255,CHARSIZE=2,charthick=2,/device

times=['.25', '.75', '1.3', '1.8', '2.5', '3.0', '4.0']
posxy=[0.5,1.75,3.4,5.5,6.75,8.5], [605,605,605,605,605,605]
xyouts,(posxy[* ,0])*60,posxy[* ,1],times,color=255,CHARSIZE=2,charthick=2,/device
plots,0,0,/device
plots,[0,600,600,0],[600,600,0,0],/continue,thick=2,color=255,/device
for i=1,19 do plots,[0,600],[600.0*i/20.0,600.0*i/20.0],color=255,thick=1,/device
posxy=fltarr(9,2)
posxy[* ,1]=60*(indgen(9)+1)+3
times=['10', '20', '30', '40', '50', '60', '70', '80', '90']
xyouts,posxy[* ,0],posxy[* ,1],times,color=255,CHARSIZE=2,charthick=2,/device
end

```

A.4.7 Funksjon for å danne prekontrastbildet overlatt med RSI

```

function overlay,bilder,rsi,winsize=wz,nwin=n,kontur=kontur,rsi_time=rsi_time,max_rsi=max_rsi

if keyword_set(rsi_time) then rsi_med=reform(rsi[* ,*,rsi_time]) else begin
  if size(rsi,/n_dimensions) gt 2 then $
    RSI_med=median(reform(RSI),dimension=3) else rsi_med =rsi
  endelse
  s=size(bilder,/dimensions)

  vis=fltarr(s[0],s[1],3)
  IF KEYWORD_SET(max_rsi) THEN BEGIN
    vis(* ,*,1)=bytsc1(bilder(* ,*),min=prank(bilder(* ,*),10),max=prank(bilder(* ,*),95))
    vis(* ,*,2)=bytsc1(bilder(* ,*),min=prank(bilder(* ,*),10),max=prank(bilder(* ,*),95))
    vis(* ,*,0)=bytsc1(bilder(* ,*),min=prank(bilder(* ,*),10),max=prank(bilder(* ,*),95))
    vis(* ,*,0)=vis(* ,*,0)+bytsc1(RSI_med(* ,*),min=0,max=max_rsi*4.0/5.0,top=250) < 255
    vis(* ,*,1)=vis(* ,*,1)+bytsc1(RSI_med(* ,*),min=max_rsi/2.0,max=max_rsi,top=250) < 255
    vis(* ,*,2)=vis(* ,*,2)+bytsc1(RSI_med(* ,*),min=max_rsi*4.0/5.0,max=max_rsi,top=250) < 255
  ENDIF ELSE BEGIN
    vis(* ,*,1)=bytsc1(bilder(* ,*),min=prank(bilder(* ,*),10),max=prank(bilder(* ,*),95))
    vis(* ,*,2)=bytsc1(bilder(* ,*),min=prank(bilder(* ,*),10),max=prank(bilder(* ,*),95))
    vis(* ,*,0)=bytsc1(bilder(* ,*),min=prank(bilder(* ,*),10),max=prank(bilder(* ,*),95))
    max_rsi=prank(rsi_med,98)
    vis(* ,*,0)=vis(* ,*,0)+bytsc1(RSI_med(* ,*),min=0,max=max_rsi*4.0/5.0,top=250) < 255
    vis(* ,*,1)=vis(* ,*,1)+bytsc1(RSI_med(* ,*),min=max_rsi/2.0,max=max_rsi,top=250) < 255
    vis(* ,*,2)=vis(* ,*,2)+bytsc1(RSI_med(* ,*),min=max_rsi*4.0/5.0,max=max_rsi,top=250) < 255
  ENDELSE
;vis(* ,*,0)=vis(* ,*,0)+bytsc1(RSI_med(* ,*),min=-0.1,max=prank(RSI_med(* ,*),99),top=250) < 255
;lik skalering

```

```

IF KEYWORD_SET(wz) THEN begin
    xsize=wz
    ysize=wz
endif else begin
    xsize=s[0]
    ysize=s[1]
endelse

IF KEYWORD_SET(n) THEN window,n,xsize=xsize,ysize=ysize $
else window,1,xsize=xsize,ysize=ysize

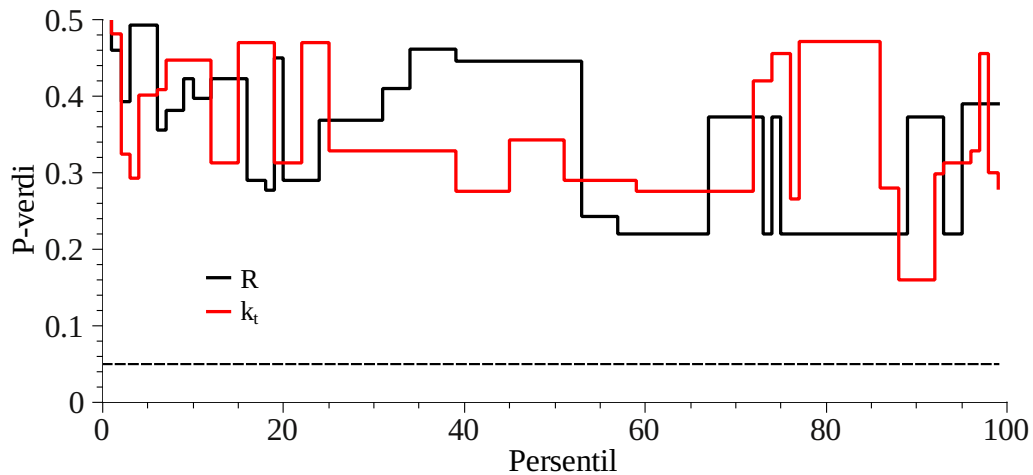
IF KEYWORD_SET(kontur) THEN BEGIN
    dum =fltarr(s[0],s[1],3)
    dum2=fltarr(s[0],s[1])
    if n_elements(size(kontur,/dimensions)) gt 1 then ind=where(kontur ne 0 ,nind) else begin
        ind=kontur
        nind=n_elements(ind)
    endelse
    if (nind ne 0) and (ind[0] ne -1) then begin
        dum2(ind)=1
        for i=0,2 do dum(*,*,i)=dum2[*,*]
        ind =where(dum eq 1)
        vis(ind)=255
    endif
endif

erase
loadct,0,/silent
tv,congrid(vis,xsize,ysize,3),true=3
return,vis
end

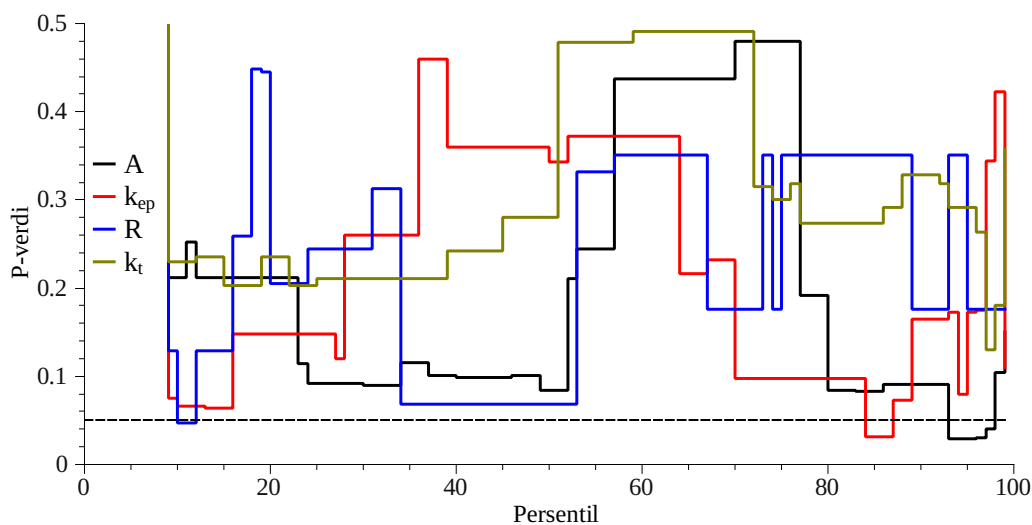
```

B Statistiske plott

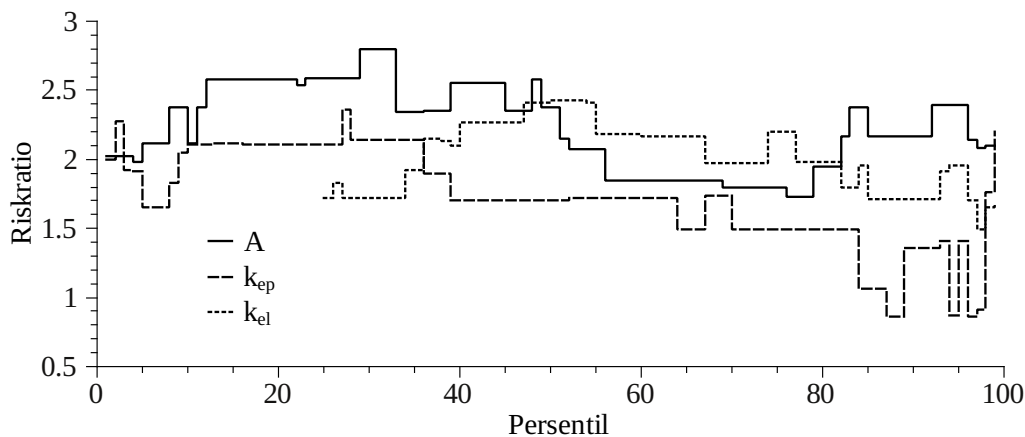
B.1 Statistiske plott



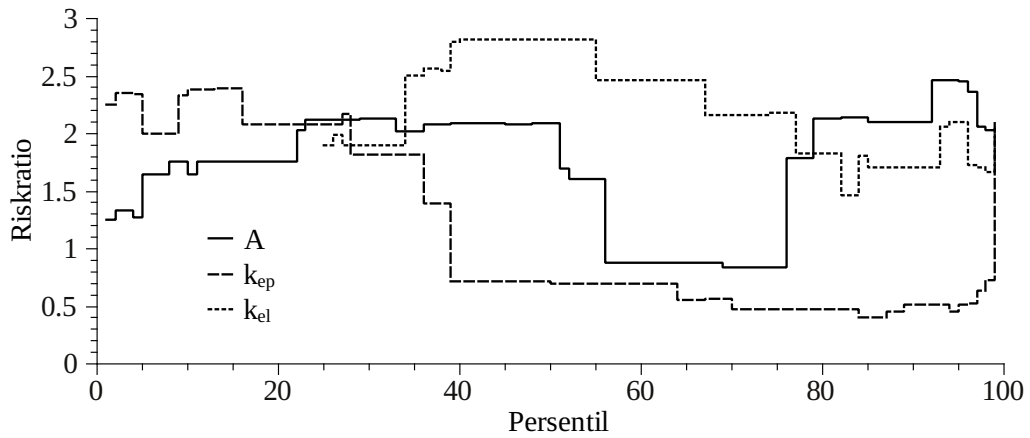
Figur 59: P-verdi fra log-rank test med residiv som endepunkt for at risikoen er lik i to like store pasientgrupper. Pasientene er delt inn i grupper pasert på persentilverdien av den farmakokinetiske parameteren, en gruppe med høye persentilverdier og en gruppe med lave persentilverdier. Plottet viser p-verdien som funksjon av persentil for parametrene R og k_t i RRmodellen. Den stiplede linjen viser et 0.05 signifikansnivå.



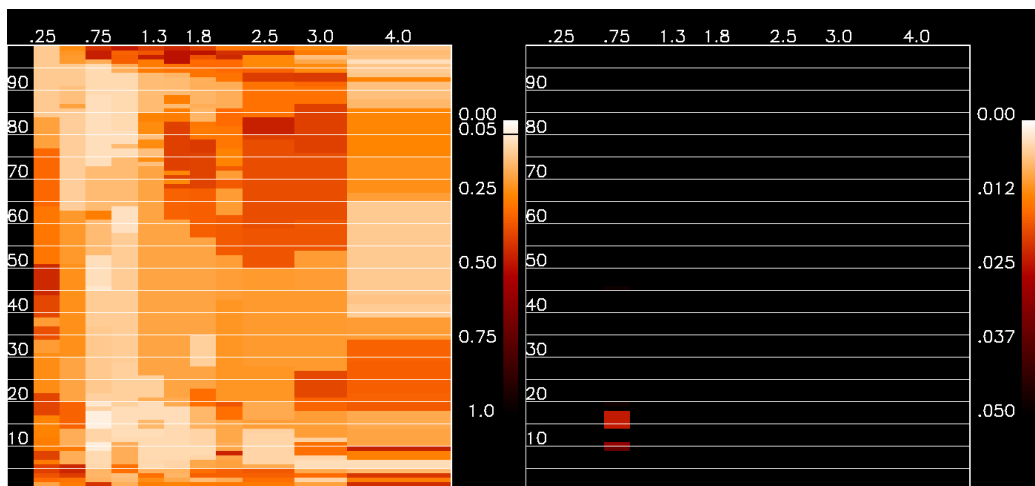
Figur 60: P-verdi fra log-rank test med lokalt residiv som endepunkt for at risikoen er lik i to like store pasientgrupper. Pasientene er delt inn i grupper pasert på persentilverdien av de farmakokinetiske parametrene, en gruppe med høye persentilverdier og en gruppe med lave persentilverdier. Plottet viser p-verdien som funksjon av persentil for parametrene A og k_{ep} i Brixmodellen og R og k_t i RRmodellen. Den stiplede linjen viser et 0.05 signifikansnivå for log-rank testen.



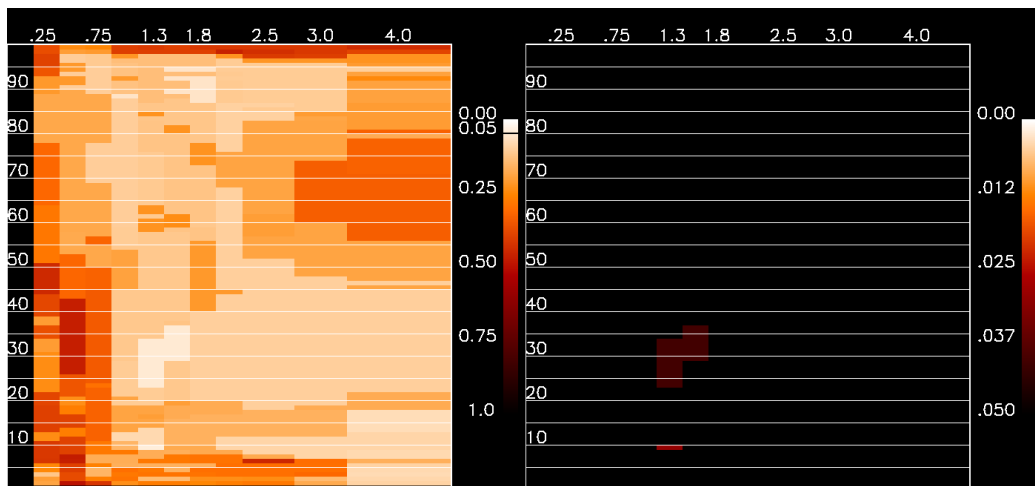
Figur 61: Risikorateen mellom to like store pasientgrupper dersom risikoen er konstant over tiden etter behandling. Gruppeinndelingen er basert på persentilverdien av parameterfordelingene til hver pasient. Figuren viser risikorateen for gruppeinndelingen basert på parametrene A , k_{ep} og k_{el} med residiv som behandlingsendepunkt.



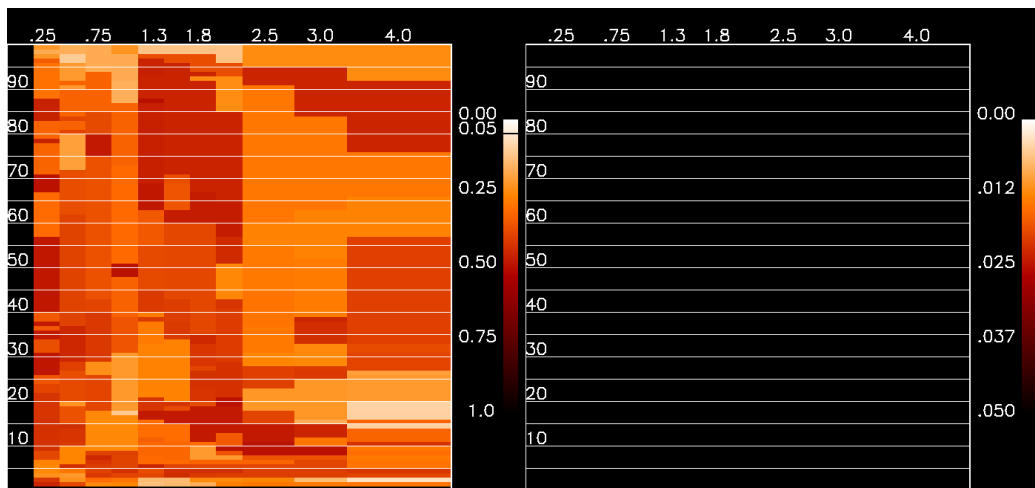
Figur 62: Tilsvarende plott som vist i figur 61, risikoraten er her kalkulert med lokalt residiv som endepunkt.



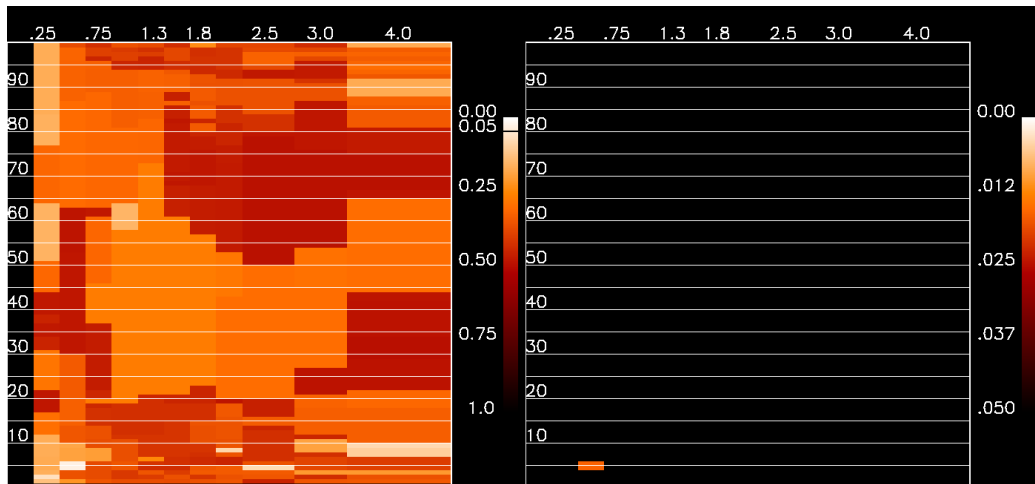
Figur 63: Visulisering av p-verdiene fra log-rank testen med residiv som endepunkt mellom to like store pasientgrupper. Gruppeinndelingen er basert på percentilverdiene av RSI_{int} for hver tidspunkt. Langs den horisontale aksene er tiden etter kontrastmiddelinjeksjonen. Vertikalt er percentilen hvor percentilverdiene er funnet til hver pasient.



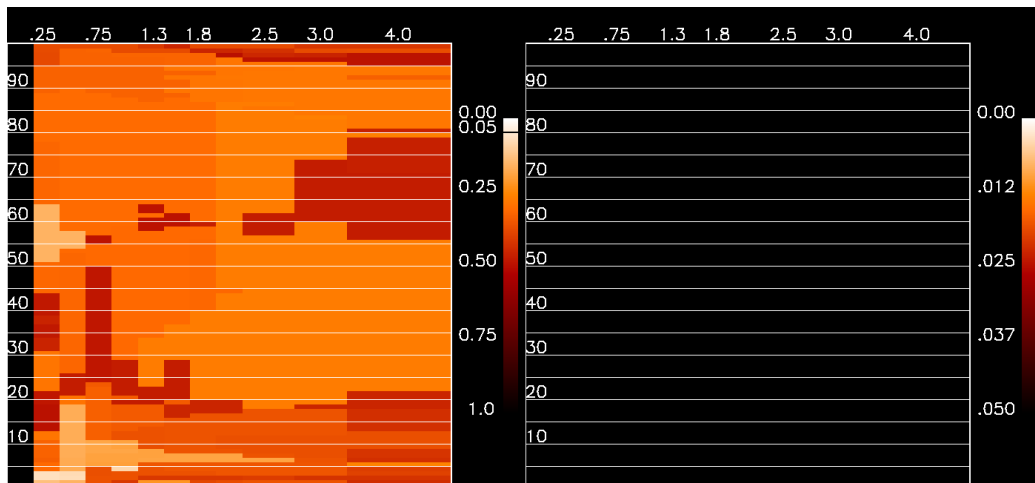
Figur 64: Tilsvarende plott som vist i figur 63, men gruppeinndelingen er basert på persentilverdiene av AUC.



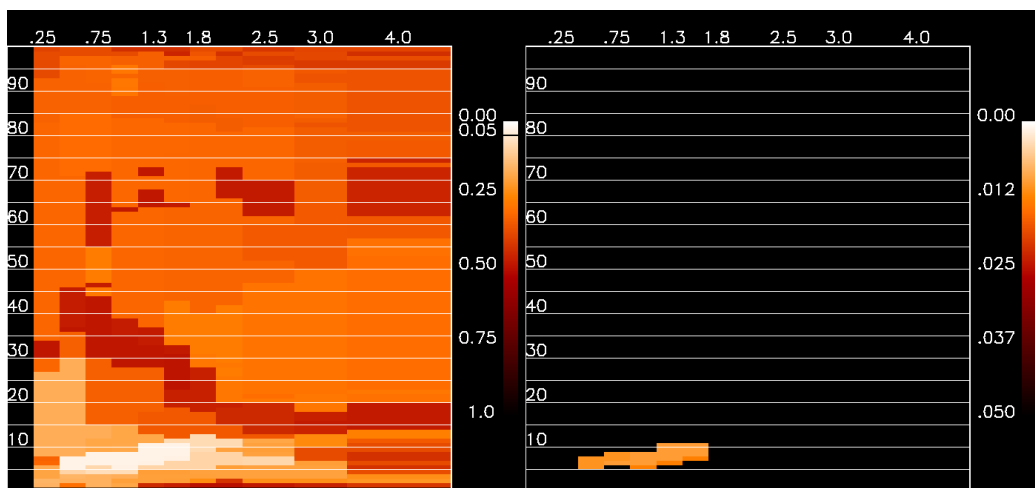
Figur 65: Tilsvarende plott som vist i figur 63, men gruppeinndelingen er basert på persentilverdiene av nABC.



Figur 66: Visualisering av p-verdiene fra log-rank testen ved hvert tidspunkt og hver persentil, lokalt residiv er behandlingsendepunktet. Gruppeinndelingen er basert på persentilverdiene av RSI_{int} .



Figur 67: Tilsvarende plott som vist i figur 66, men gruppeinndelingen er basert på persentilverdier av AUC.



Figur 68: P-verdiene for log-rank testen mellom to pasientgrupper, lokalt residiv som endepunkt og gruppeinndelingen er basert på persentilverdiene av ABC.

Tabell 8: Tabell over datamaterialet som er benyttet i SPSS.

stime	stimmelok	residiv	residivlok	figo	tumvol	A [15:50]	Kep [10:35]	Kel [40:55]	Rlok[1:7]	ABC[1 min,40:65]	mABC[2.5 min,40:95]
66.79	66.79	0	0	2	2481	1.80	0.65	0.04	0.11	0.72	5.51
15.05	29.64	1	0	2	4082	1.54	1.76	0.01	0.53	0.83	3.13
28.20	33.15	1	0	3	4435	1.34	1.70	0.01	1.00	0.92	8.01
14.49	26.82	1	0	3	8180	1.61	0.64	0.11	0.70	0.81	9.38
22.59	14.39	1	1	2	5433	1.00	2.11	0.06	2.68	0.72	5.19
64.79	66.26	1	0	3	2966	2.13	2.65	0.04	4.68	1.66	16.59
3.21	3.21	1	0	3	15792	1.20	0.59	0.05	0.02	0.61	24.21
6.69	66.69	1	1	2	8826	3.47	2.46	0.03	0.93	2.17	2.35
14.23	14.23	1	1	2	1470	1.08	2.54	0.01	0.02	0.57	2.35
69.38	69.38	0	0	2	3850	2.10	2.30	0.05	0.80	1.36	5.09
64.36	64.36	0	0	2	1285	2.64	0.40	0.15	5.06	0.98	10.78
18.92	18.92	1	1	4	3204	1.87	1.91	0.06	1.49	1.27	9.08
64.92	64.92	0	0	2	1514	1.45	0.97	0.00	0.05	0.96	7.45
68.39	64.00	0	0	2	3114	2.87	0.13	0.11	1.46	0.27	7.16
68.39	68.39	0	0	2	4339	1.52	0.34	0.00	0.01	0.32	2.27
60.49	60.49	0	0	2	2362	1.63	3.04	0.03	3.82	1.33	12.58
63.80	63.80	0	0	2	10137	1.21	1.00	0.00	0.01	0.42	2.03
10.62	10.62	1	1	2	4250	1.57	1.67	0.01	3.71	0.96	6.51
71.11	71.11	0	0	2	3039	1.77	1.86	0.04	3.17	1.13	6.47
2.95	4.36	1	0	4	9233	1.61	2.00	0.04	1.85	1.13	8.17
5.15	5.15	1	1	3	1443	1.35	1.25	0.03	2.35	0.76	9.02
3.93	3.39	1	0	3	16023	0.71	1.55	0.03	0.28	0.42	2.22
67.64	67.64	0	0	2	3516	1.17	4.39	0.03	1.29	0.94	4.57
60.89	60.89	0	0	3	2994	1.97	1.65	0.00	1.65	1.27	8.80
15.67	45.61	1	0	2	1512	1.89	0.69	0.08	2.80	0.86	9.70
11.25	11.25	1	1	3	5509	1.52	1.15	0.02	0.11	0.91	5.92
22.82	23.28	1	0	4	11356	1.59	2.01	0.04	1.23	1.15	11.16
16.52	26.52	1	1	3	6715	1.49	1.03	0.03	1.37	0.75	4.74
7.77	7.77	1	1	2	1092	1.87	2.10	0.08	3.76	1.19	7.28
4.59	4.59	0	0	4	5556	1.42	1.04	0.08	0.80	0.95	21.79
63.41	63.41	0	0	2	4991	1.77	0.82	0.05	1.47	1.02	16.10
17.70	17.70	0	0	2	1696	1.94	0.25	0.07	0.01	0.54	5.10
50.82	50.82	0	0	2	2147	1.49	1.40	0.04	1.45	0.88	5.33
50.49	50.49	0	0	3	4426	2.01	2.63	0.05	2.80	1.44	7.20
18.59	18.59	0	0	3	4641	1.91	0.47	0.07	1.81	0.78	17.99

stime	62.72	62.72	0	0	2	27.26	A [15:50]	1.51	1.50	0.05	2.76	0.94	9.10
stime	61.77	61.77	0	0	2	7.33	1.60	1.11	0.04	0.38	0.85	4.41	4.41
	60.00	60.00	0	0	2	97.11	1.90	0.89	0.04	0.71	0.87	4.20	4.20
	6.89	6.89	1	1	3	93.35	1.30	0.36	0.03	0.02	0.43	3.48	3.48
	26.43	26.43	0	0	2	34.03	1.70	2.39	0.08	2.35	1.22	6.74	6.74
	23.61	27.92	1	0	1	79.43	2.62	0.44	0.09	4.15	0.73	13.32	13.32
	22.62	22.62	0	0	2	51.23	1.35	0.55	0.05	0.06	0.49	1.95	1.95
	52.79	52.79	0	0	2	23.83	3.60	0.37	0.24	5.21	1.11	11.25	11.25
	15.41	15.41	0	0	4	28.46	1.43	0.79	0.00	0.41	0.77	7.38	7.38
	37.05	37.05	0	0	2	65.63	1.16	1.51	0.03	1.32	0.80	6.68	6.68
	6.10	6.10	1	0	-	86.96	1.33	2.54	0.01	0.03	0.85	3.38	3.38
	27.74	36.85	1	0	3	90.15	1.10	2.13	0.07	0.35	0.71	3.24	3.24
	51.74	51.74	0	0	3	19.79	2.34	1.72	0.05	4.15	1.45	12.58	12.58
	5.15	5.15	1	1	3	22.86	1.91	1.95	0.07	3.43	1.28	6.62	6.62
	48.69	48.69	0	0	2	1.33	1.69	0.57	0.00	1.04	0.68	4.10	4.10
	50.36	50.36	0	0	3	12.22	1.76	0.62	0.04	0.66	0.93	14.15	14.15
	50.46	50.46	0	0	2	19.02	2.20	1.90	0.05	5.59	1.54	23.21	23.21
	47.74	47.74	0	0	2	29.47	1.59	1.51	0.06	3.18	1.14	8.89	8.89
	50.03	50.03	0	0	2	18.20	2.41	2.45	0.07	4.94	1.59	6.91	6.91
	13.84	22.00	1	0	3	44.99	1.20	1.84	0.01	3.48	0.87	13.58	13.58
	20.07	20.07	1	1	3	23.17	1.96	2.72	0.03	3.20	1.34	5.84	5.84
	48.43	48.43	0	0	3	13.69	1.47	3.36	0.05	2.17	0.98	3.56	3.56
	49.11	49.11	0	0	2	29.87	1.65	1.54	0.02	1.64	1.06	6.89	6.89
	41.57	41.57	0	0	3	63.52	1.35	1.46	0.01	0.54	0.87	5.63	5.63
	48.95	48.95	0	0	3	11.76	1.60	4.26	0.07	4.15	1.24	6.01	6.01
	8.92	8.92	1	1	3	42.45	1.39	1.74	0.04	1.76	0.89	5.73	5.73
	42.75	42.75	0	0	2	5.39	1.99	1.45	0.02	1.19	1.23	6.96	6.96
	50.16	50.16	0	0	3	15.79	1.37	4.28	0.03	2.73	1.11	6.46	6.46
	46.69	46.69	0	0	3	38.28	1.61	4.93	0.08	2.60	1.36	7.14	7.14
	8.59	8.59	1	1	4	65.37	1.43	0.89	0.00	1.86	0.71	5.13	5.13
	25.41	25.41	1	1	2	5.79	1.35	1.58	0.02	2.60	0.85	6.18	6.18
	7.87	20.07	1	0	3	41.21	1.85	3.98	0.05	5.42	1.46	8.70	8.70
	40.30	40.30	0	0	2	5.90	1.82	2.38	0.00	0.45	1.32	6.47	6.47
	38.52	38.52	0	0	2	32.01	1.61	3.80	0.05	2.57	1.36	9.70	9.70
	4.03	15.31	1	0	3	20.04	1.60	2.72	0.03	0.93	1.28	7.51	7.51

stime	stimelok	residiv	residivlok	figo	tumvol	A [15:50]	Kep [10:35]	Kel [40:55]	Rlok[1:7]	ABC[1 min,40:65]	nABC[2.5 min,40:95]
26.89	26.89	0	0	0	2	29.64	1.72	3.18	0.02	1.77	3.86
12.82	14.46	1	0	0	2	61.70	1.37	0.69	0.06	1.04	6.26
39.02	39.02	0	0	0	2	57.41	1.66	1.60	0.09	0.68	8.27
18.79	28.26	1	1	3	41.91	1.93	1.74	1.74	0.01	1.97	9.40
33.70	33.70	0	0	2	3.56	1.74	1.30	1.30	0.09	5.00	14.53
36.26	36.26	0	0	3	12.28	1.18	25.33	25.33	0.04	5.27	7.24
21.48	21.48	0	0	2	32.07	2.28	0.26	0.26	0.10	3.55	31.15
34.23	34.23	0	0	2	3.22	2.32	0.28	0.28	0.11	2.50	6.72
7.74	12.62	1	0	3	46.44	0.85	2.29	2.29	0.01	0.15	2.28
37.67	37.67	0	0	0	1	4.50	0.88	2.15	0.11	3.21	2.26