

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Katarina D. Petrujkić

**Mogućnosti kvantitativne analize slike dobijene  
magnetnom rezonancom u razlikovanju  
glioblastoma od solitarne metastaze mozga**

Doktorska disertacija

Beograd, 2020

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Katarina D. Petrujkić

**Quantitative MR Image Analysis – a Useful Tool in  
Differentiating Glioblastoma from Solitary Brain  
Metastasis**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2020

**MENTOR:** Redovni profesor dr Ružica Maksimović, specijalista radiologije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**ČLANOVI KOMISIJE:**

1. Redovni profesor dr Nebojša Milošević, dipl. fizičar, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Redovni profesor dr Danica Grujičić, specijalista neurohirurgije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Redovni profesor dr Miloš Lučić, specijalista radiologije, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

**Datum odbrane:**

## ZAHVALNICA

Veliku zahvalnost dugujem svojoj dragoj mentorki, profesorki Ružici Maksimović na neizmernoj podršci, savetima i energiji koju je uložila tokom izrade ovog doktorata.

Neizmerno hvala mojim divnim saradnicima sa Instituta za biofiziku Medicinskog fakulteta u Beogradu, na čelu sa profesorom Nebojšom Miloševićem, na ogromnoj pomoći u realizaciji ovog interdisciplinarnog istraživanja.

Veliko hvala profesorki Danici Grujičić, neurohirurgu svetskog glasa, kao i profesoru Milošu Lučiću iz Novog Sada, koji u oblasti radiologije uvek “ide ispred svog vremena”, što su našli vremena i prihvatili da budu članovi Komisije.

Veliku zahvalnost dugujem svim mojim kolegama iz Centra za radiologiju i magnetnu rezonancu, kao i kolegama sa Klinike za neurohirurgiju uključujući odeljenje gama noža, koji su svako na svoj način uzeli učešće tokom procesa selekcije i pregledanja pacijenata.

Zahvaljujem svojoj porodici na ljubavi koju mi pruža u ostvarivanju svih mojih ciljeva.

# Mogućnosti kvantitativne analize slike dobijene magnetnom rezonancom u razlikovanju glioblastoma od solitarne metastaze mozga

## Sažetak

Cilj: Prikaz glioblastoma i metastaza na konvencionalnom MRI je često jako sličan, ali se terapijski pristup i prognoza bitno razlikuju. Čak i primenom naprednih MR tehnika, u nekim slučajevima dijagnoza ostaje nejasna. Glavni cilj disertacije bio je da utvrdi da li fraktalna ili teksturna, ili obe kvantitativne analize MR slike mogu doprineti diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze mozga.

Metod: Studija je sprovedena na ukupno 96 pacijenata sa dokazanim dijagnozama glioblastoma (50 pacijenata), odnosno solitarne metastaze (46 pacijenata). Izdvojene su slike sa najinformativnijim prikazom lezije (jedan isti presek u tri različite sekvence: CET1, T2 i SWI), a zatim je učinjena njihova kompjuterska analiza, primenom fraktalne metode brojanja kvadrata i teksturne metode bazirane na matrici zajedničke pojave istog nivoa sive boje (GLCM).

Rezultati: Analizom sive skale celog tumora i binarne slike unutrašnjosti tumora sa T2 sekvence dobijen je najveći broj parametara koji značajno razlikuju dve vrste tumora (drugi ugaoni moment  $S_{ASM}$ , inverzni moment razlike  $S_{IDM}$ , kontrast  $S_{CON}$ , korelacija  $S_{COR}$ , diferencijalna fraktalna dimenzija  $D_{DIFF}$ , odnosno binarna fraktalna dimenzija unutrašnjosti  $D_{BIN2}$ , normirana fraktalna dimenzija  $D_{NORM}$ , lakunarnost  $\Lambda_2$ ), dok su se druge dve sekvence (CET1 i SWI) pokazale manje pogodnim za kvantifikaciju. Kombinacijom parametara povećala se tačnost testiranja (AUC  $0,838 \pm 0,041$ , senzitivnost 78% i specifičnost 76% za kombinaciju  $S_{ASM}$  i  $S_{IDM}$  sa CET1 i T2 +  $S_{ASM}$  sa SWI +  $D_{BIN2}$  i  $D_{NORM}$  sa T2).

Zaključak: Kvantifikacija MR slike može doprineti diferencijalno dijagnostičkoj odluci između glioblastoma i solitarne metastaze mozga i potencijalno može postati deo svakodnevnne radiološke prakse.

Ključne reči: *glioblastom, solitarna metastaza, MRI, fraktalna analiza, teksturna analiza*

Naučna oblast:           Medicina

Uža naučna oblast:    Radiologija i nuklearna medicina

# Quantitative MR Image Analysis – a Useful Tool in Differentiating Glioblastoma from Solitary Brain Metastasis

## Abstract

**Purpose:** Presentation of glioblastomas and metastases on conventional MRI is quite similar, however treatment strategy and prognosis are substantially different. Even with advanced MR techniques, in some cases diagnostic uncertainty remains. The main objective of dissertation was to determine whether fractal, texture, or both quantitative MR image analysis could aid in differentiating glioblastoma from solitary brain metastasis.

**Method:** Study embraced 96 patients with proven diagnosis of glioblastoma (50 patients), respectively solitary metastasis (46 patients). Images with the most representative lesion (one same slice on three different sequences: CET1, T2 and SWI) were selected, and computer analysis was done by fractal box-counting and texture gray level co-occurrence matrix (GLCM) methods.

**Results:** Gray scale analysis of whole tumor and binary image analysis of tumor's inner structures, both derived on T2 sequence, obtained the most significantly different parameters between two types of tumors (angular second moment  $S_{ASM}$ , inverse difference moment  $S_{IDM}$ , contrast  $S_{CON}$ , correlation  $S_{COR}$ , differential box dimension  $D_{DIFF}$ , respectively binary box dimension  $D_{BIN2}$ , normalized box dimension  $D_{NORM}$ , lacunarity  $\Lambda_2$ ), while the other two sequences (CET1 and SWI) showed less suitable for quantification. The combinations of parameters yielded better results (AUC-0.838±0.041, sensitivity 78% and specificity 76% for next combination  $S_{ASM}$  and  $S_{IDM}$  from CET1 and T2 +  $S_{ASM}$  from SWI +  $D_{BIN2}$  and  $D_{NORM}$  from T2).

**Conclusions:** MR image quantification may aid in differentiation between glioblastoma and solitary brain metastasis, and potentially could become a part of daily radiology practice.

**Key words:** *glioblastoma, solitary brain metastasis, MRI, fractal analysis, textural analysis*

Scientific field:        Medicine

Scientific subfield:    Radiology and Nuclear Medicine

# SADRŽAJ

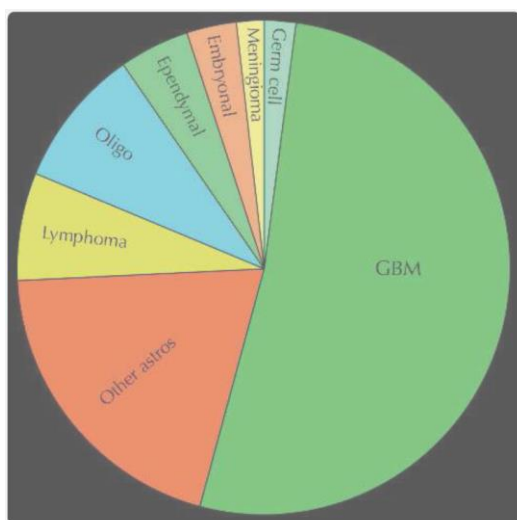
1. UVOD .....	1
1.1. Glioblastomi mozga .....	1
1.1.1. Definicija, klasifikacija, epidemiologija.....	1
1.1.2. Glioblastom, IDH-Wild-Type .....	3
1.1.3. Glioblastom, IDH-Mutant .....	7
1.1.4. Gliosarkom .....	9
1.1.5. Terapija i prognoza glioblastoma .....	12
1.2. Metastatske promene u mozgu .....	13
1.3. Napredne tehnike magnetne rezonance i nuklearne medicine u diferencijalnoj dijagnozi glioblastoma i metastaza mozga.....	24
1.3.1. Mogućnosti MR difuzije u diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze mozga...24	
1.3.2. Mogućnosti MR perfuzije u diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze mozga.26	
1.3.3. Mogućnosti MR imidžinga susceptibilnosti u diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze mozga.....	29
1.3.4. Mogućnosti MR spektroskopije u diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze mozga.....	30
1.3.5. Mogućnosti pozitronske emisije tomografije (PET) u diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze mozga .....	32
1.4. RADIOMIKA - savremena era u obradi radioloških slika .....	33
1.4.1. Fraktalna geometrija u obradi medicinskih slika – mogućnosti i primena.....	38
1.4.2. Teksturna analiza medicinskih slika – mogućnosti i primena.....	43
1.5. Diferencijalna dijagnoza glioblastoma i solitarne metastaze mozga – da li je uvek moguća i kako je unaprediti .....	50
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	52
3. MATERIJAL I METODE .....	53
3.1. Grupe pacijenata.....	53
3.2. Akvizicija slike i njena priprema za analizu .....	55
3.3. Kompjuterska analiza slike .....	56
3.3.1. Analiza slike celog tumora u sivoj skali .....	57
3.3.2. Analiza crno-bele slike celog tumora .....	58
3.3.3. Analiza crno-bele slike unutrašnjosti tumora .....	60
3.4. Statističke analize .....	61
4. REZULTATI.....	62
4.1. Provera raspodele parametara .....	62
4.2. Rezultati analize slike celog tumora u sivoj skali .....	63
4.3. Rezultati analize crno-bele slike celog tumora .....	66
4.4. Rezultati analize crno-bele slike unutrašnjosti tumora .....	67
4.5. AUROC analiza.....	69
4.6. Prediktivne performanse značajnih parametara .....	76
4.7. Performanse kombinacije parametara .....	78
5. DISKUSIJA .....	80
6. ZAKLJUČCI.....	93
7. LITERATURA .....	94
BIOGRAFIJA .....	114

# 1. UVOD

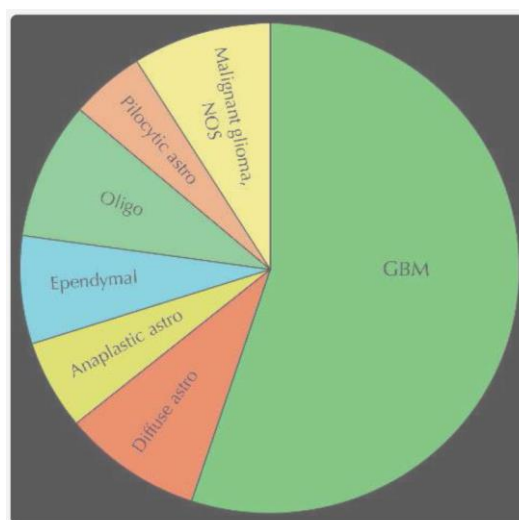
## 1.1. Glioblastomi mozga

### 1.1.1. Definicija, klasifikacija, epidemiologija

Glioblastomi su najčešći primarni maligni tumori mozga u odrasloj populaciji, porekla glijalnih ćelija (neuroglije), koji obuhvataju više od 55% svih CNS glioma (grafikon 1, 2). U grupi svih primarnih tumora mozga odraslih zauzimaju drugo mesto zajedno sa ostalim astrocitomima, posle meningeoma koji su najčešći, a pre pituitarnih tumora koji zauzimaju treće mesto<sup>[1]</sup>.



**Grafikon 1.** Zastupljenost primarnih malignih tumora CNS-a, dominira glioblastom i drugi maligni astrocitomi (preuzeto iz Osborn i sar. 2017)<sup>[1]</sup>



**Grafikon 2.** Zastupljenost CNS glijalnih neoplazmi, više od polovine su glioblastomi (preuzeto iz Osborn i sar. 2017)<sup>[1]</sup>

Glioblastomi se prema najnovijoj klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2016. godine (koja integriše genotipske markere kao što je mutacioni status izocitrat dehidrogenaze – IDH, kao i fenotipske – npr. histološke parametere) svrstavaju u grupu difuznih astrocitnih i oligodendroglijalnih tumora, kao (1) *Glioblastoma, IDH-wild-type* (sa podtipovima: *Giant cell glioblastoma*, *Gliosarcoma* i *Epitheloid glioblastoma*), (2) *Glioblastoma, IDH-mutant*, i (3) *Glioblastoma, NOS* (*NOS-the not otherwise specified*, dijagnoza rezervisana za tumore kod kojih nije bilo moguće obaviti IDH evaluaciju ili se ista pokazala nekonkluzivnom) (tabela 1)<sup>[2]</sup>.



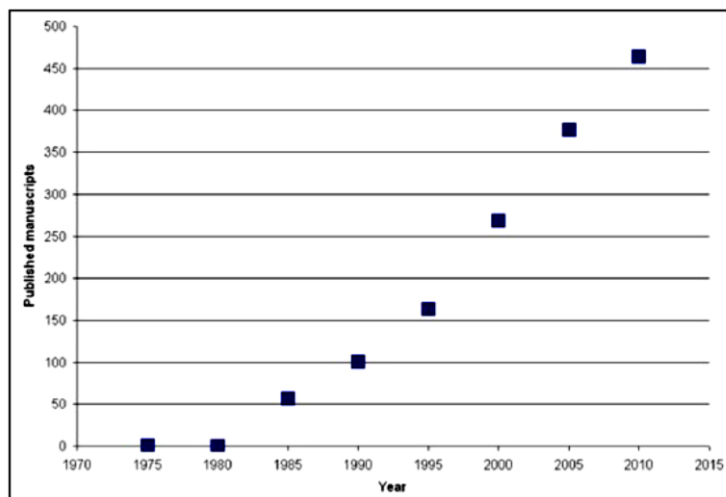
**Tabela 1.** Selektovani CNS glijalni tumori i WHO gradusi (preuzeto i modifikovano iz Louis i sar. 2016) [2]

Određene glijalne neoplazme CNS-a i WHO gradiranje			
Neoplazma	Gradus	Neoplazma	Gradus
<b>DIFUZNI ASTROCITNI I OLIGODENDROGLIJALNI TUMORI</b>		<b>OSTALI GLIOMI</b>	
Difuzni astroцитom, IDH-mutant	II	Chorioidni gliom treće komore	II
<i>Difuzni astroцитom, IDH-wild-type</i>	II*	Angiocentrični gliom	I
Anaplastični astroцитom, IDH-mutant	III	Astroblastom	N/A
<i>Anaplastični astroцитom, IDH-wild-type</i>	III*	<b>TUMORI HORIOIDNOG PLEKSUSA</b>	
Glioblastom, IDH-wild-type	IV	Papilom horoidnog pleksusa	I
<i>Gliosarkom</i>	IV	Atipični papilom horoidnog pleksusa	II
<i>Glioblastom, IDH-mutant</i>	IV	Karcinom horoidnog pleksusa	III
Glioblastom	N/A	<b>NEURALNI I MIKSNI NEURALNO-GLIJALNI TUMORI</b>	
Difuzni gliom središnje linije, <i>H3 K27M-mutant</i>	IV	Disembrioplastični neuroepitelijalni tumor	I
Oligodendrogliom, IDH-mutant i 1p/19q-kodelecija		Gangliocitom	I
Anaplastični oligodendrogliom, IDH-mutant i 1p/19q-kodelecija		<i>Multinodularni i vakuolirani tumori</i>	I
<b>OSTALI ASTROCITNI TUMORI</b>		Gangliogliom	I
Pilocitni astroцитom	I	Anaplastični gangliom	III
<i>Pilomiksoidni astroцитom</i>	N/A	Displastični cerebelarni gangliocitom (Lhermit-Duclos-ova bolest)	I
Subependimalni gigantocelularni astroцитom	I	Desmoplastični dečiji astroцитom i gangliom	I
Pleomorfni ksantoastroцитom	II	“Rosette-forming” glioneuralni tumor	I
Anaplastični pleomorfni ksantoastroцитom	III	Difuzni leptomeningealni glioneuralni tumor	N/A
<b>EPENDIMALNI TUMORI</b>		Centralni neuroцитom	II
Subependimom	I		
Miksopapilarni ependimom	I		
Ependimom	II		
Ependimom, “ <i>RELA</i> fusion-positive”	II/III		
Anaplastični ependimom	III		

N/A=nije definisan gradus tumora od strane Svetske zdravstvene organizacije

\*Ponaša se više kao *IDH wild-type GBM*

Prema statističkim podacima SAD-a, glioblastomi su najčešći maligni tumori CNS-a (47,1%), sa incidencom 3,20 na 100.000 stanovnika, i brojem novootkrivenih slučajeva godišnje oko 12.390 [3]. Statistika Velike Britanije ukazuje na više nego dupliranu izračunatu stopu incidence od 2,4 na 5,0 sa godišnjim povećanjem novoobolelih od 983 na 2531, u periodu od 1995-2015. godine (grafikon 3) [4].



**Grafikon 3.** Stopa incidence glioblastoma u Velikoj Britaniji u periodu od 1995-2015. godine (preuzeto iz Philips i sar. 2018) [4]

I statistike drugih zemalja ukazuju na tendenciju porasta u broju obolelih od glioblastoma tokom vremena [5]. Kao mogući uzročnici navode se jonizujuće zračenje prevažno porekla CT aparata [4], faktori sredine tipa zagađenja u vazduhu [6], profesionalna izloženost električnom i magnetnom polju izrazito niske frekvencije [7].

### 1.1.2. Glioblastom, IDH-Wild-Type

*IDH-wild-type glioblastom (GBM)* je najčešći i najmaligniji od svih atocitoma, sa zastupljenošću od 95% u grupi svih glioblastoma. Drugačije se naziva *IDH-wild-type primarni glioblastom* kako bi ga razlikovali od *IDH-mutant glioblastoma*, koji nastaje od *IDH-mutant astrocitoma* nižeg gradusa [1].

#### *Etiologija:*

Smatra se da *IDH-wild-type GBM* nastaje kao *de novo* lezija, bez prethodno prepoznatog (detektovanog) tumora nižeg gradusa. Ipak, mnoge genetske mutacije koje karakterišu *IDH-wild-type GBM* (npr. TERT /telomeraza reverzna transkriptaza/ promotor mutacije, EGFR /receptor za epidermalni faktor rasta/ i PTEN /fosfataza i tenzin homolog/ mutacije, gubitak hromozoma 10p i 10q, itd.) takođe su prisutne i kod velikog dela gradus II i gradus III *wild-type astrocitoma*, sugerišući kontinuitet jedne iste bolesti [8]. Pojačana sklonost ka nastanku *IDH-wild-type glioblastoma* uočena je kod tri nasleđena kancer sindroma: neurofibromatoza tip 1, Li-Fraumeni i Turcot sindrom [1].

### *Patologija:*

Lokalizacija – *IDH-mutant glioblastomi* predominantno zahvataju subkortikalnu i duboku periventrikularnu belu masu, lako se šireći kroz cerebralne hemisfere preko kompaktnih traktova kao što je korpus kalozum ili kortkospinalni traktovi. Karakterističan je tzv. znak leptira (*butterfly*) usled zahvaćenosti korpus kalozuma<sup>[1]</sup>.

Veličina i broj – *IDH-wild-type glioblastom* jako varira u veličini. Zbog brzog širenja, i to dominantno duž puteva bele mase, čak 20% tumora se prikazuju kao multifokalne lezije u momentu dijagnoze, mada se smatra da su samo 2-5% multifokalnih glioblastoma zaista sinhrono, međusobno nezavisno nastali tumori<sup>[1]</sup>.

Makroskopska patologija – Najčešća makroskopska prezentacija tumora je u vidu crvenkasto-sivkaste “kore”, sa masivnim centralnim nekrotičnim delom, naglašenom neovaskularizacijom i intratumorskim zonama krvarenja. Evidentira se značajan mas-efekat na okolne moždane strukture i opsežan peritumorski edem<sup>[1]</sup>.

Mikroskopske karakteristike – Nekroza i mikrovaskularna proliferacija su histološke odrednice glioblastoma, koje ga razlikuju od anaplastičnih astrocitoma. Glioblastom se sastoji od različitih tumorskih ćelija. Često su prisutni pleomorfni fibrilarni astrociti, gemistociti, bipolarne nežne ali mitotski aktivne male ćelije, kao i velike i džinovske bizarne multijedarne ćelije. Glioblastomi po pravilu imaju visok mitotski indeks (MIB-1), skoro uvek >10%<sup>[1]</sup>.

Gradiranje i klasifikacija – Glioblastomi su WHO gr. IV neoplazme.

### *Kliničke karakteristike:*

Demografija – Kao što je ranije navedeno, glioblastom je najčešći maligni tumor u odrasloj populaciji, reprezentuje 12-15% svih intrakranijalnih neoplazmi, i 60-75% atocitoma. Može nastati u bilo kojoj životnoj dobi pacijenta (uključujući neonatuse i dečije doba), ali je pik pojave tumora 55-85 godina života. *IDH-wild-type glioblastom* se najčešće javlja u odrasloj populaciji (pik 60-75 godina), dok se *IDH-mutant glioblastom* najčešće javlja dekadu ili dve ranije. Odnos muško: ženski pol je približno isti<sup>[1]</sup>.

Prezentacija – Lokalizacija tumora određuje kliničku prezentaciju bolesti. Najčešći simptomi su pareze i plegije, fokalni neurološki deficit, izmene u ponašanju (mentalnom statusu), kao i glavobolje usled povišenog intrakranijalnog pritiska. Približno 2% glioblastoma se prezentuje kao naglo nastao moždani udar zbog akutne intratumorske hemoragije. Stoga, kod starijih normotenzivnih pacijenata, sa spontanim neobjašnjivim intrakranijalnim krvarenjem, u dijagnostičko razmatranje treba obavezno uzeti i glioblastoma<sup>[1]</sup>.

Tok bolesti – Glioblastom je nemilosrdna, progresivna bolest, sa prosečnom dužinom preživljavanja kod *IDH-wild* tipa ispod godinu dana. MGMT (metilguanin-DNA metiltransferaza) promoter

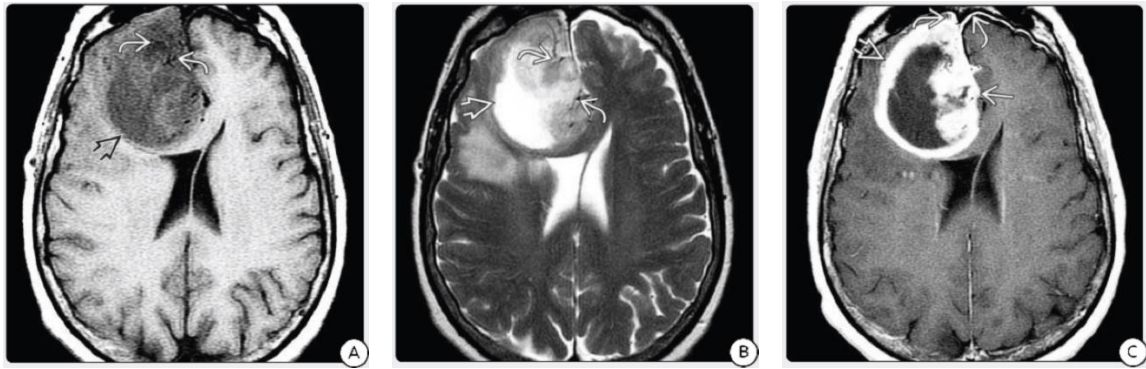
metilacije je jači prediktor odgovora na ankilozirajuće agense, i korelira sa nešto boljim preživljavanjem [9].

#### *Imidžing:*

Osnovna obeležja – Tipično *IDH-wild-type glioblastom* pokazuje iregularno zadebljalu i postkontrastno opacifikovanu perifernu zonu tumora (“koru”), koja okružuje nekrotični centralni deo tumora (“jezgro”). U izuzetnim slučajevima, ne postoji dominantna masa tumora, već se tumor prostire difuzno kroz belu masu mozga. Konfluentni i mrljasti T2w/FLAIR hiperintenziteti u beloj masi mozga tada oponašaju bolest malih krvnih sudova mozga. Još ređa varijanta je “primarna difuzna leptomeningealna gliomatoza”, kada se tumor širi difuzno oko površine mozga, dominantno između pie i korteksa [1].

CT nalaz – Najveći deo *IDH-wild-type glioblastoma* pokazuje hipodenzni masivni centralni deo, koji je okružen sa izo do lako hiperdenznim rubom na nekontrastnim skenovima (NECT). Hemoragija je česta, dok su kalcifikacije retke. Značajan mas efekat i opsežan peritumorski edem su tipične pomoćne karakteristike tumora. Postkontrastni CT (CECT) pokazuje intenzivnu, heterogenu, dominantno rubnu opacifikaciju tumora. Naglašeni krvni sudovi u visokovaskularizovanim glioblastomima, se prikazuju kao linearno opacifikovane formacije u neposrednoj okolini tumora [1].

MR nalaz – T1w sekvenca pokazuje neoštro ograničenu masu heterogenih intenziteta signala, često sa zonama subakutne hemoragije. T2w/FLAIR sekvenca pokazuje heterogeni hiperintenzitet, nejasnih kontura, sa opsežnim perifokalnim vasogenim edemom. Mogu se videti nekroza, ciste, hemoragija u različitim stadijumima evolucije, nivoi tečnosti i taloga, i odsustvo signala (*flow voids*) od ekstenzivne patološke neovaskularizacije. T2w\* sekvenca često pokazuje fokuse povišene susceptibilnosti. Postkontrastna T1w sekvenca pokazuje intenzivno ali iregularno rubno pojačanje signala, koje okružuje centralni neopacifikovani deo nekrotičnog tumora (slika 1). Nodularni, punktiformni i mrljasti fokusi postkontrastnog pojačanja oko glavne mase tumora reprezentuju makroskopsku ektenziju tumora u okolne strukture mozga. Mikroskopski fokusi vijabilnih tumorskih ćelija su daleko izvan bilo koje dokazane zone postkontrastnog pojačanja ili edema na standardnim imidžing sekvencama. Većina glioblastoma ne pokazuje restrikciju na DWI. DTI može pokazati redukovanu frakcionu anizotropiju i prekinute traktove bele mase usled invazije tumora. MRS detektuje povišen holin, snižen NAA (N-acetil-aspartat) i mI (mioinozitol), i lipidno/laktatni pik na 1,33 ppm. pMR (perfuzioni MR) pokazuje povišen rCBV na rubovima tumora i povišenu vaskularnu permeabilnost [1].



**Slika 1.** MRI IDH-wild type GBM (preuzeto iz Osborn i sar. 2017) [1]

**A** - na T1 sekvenci - hipointenzna masa, sa znacima patološke vaskularizacije

**B** - na T2 sekvenci - ekspanzija mešovityh signala, sa neovaskularizacijom

**C** - na CET1 sekvenci - periferno opacifikovana ekspanzivna promena, sa centralnim nekrotičnim delom, i invazijom dure, uz prisutan znak duralnog repa

Angiografija – Angiografski nalaz ukazuje na prominentnu kapilarnu fazu tumorskog nežnog postkontrastnog pojačanja (*blush*), uvećane iregularne patološke krvne sudove, i jezerca (*pooling*) kontrasta. Arteriovenski šanting je čest, prezentovan kao rana venska drenaža [1].

Obrasci širenja glioblastoma – Glioblastomi su najčešće primarne CNS neoplazme koje uzrokuju unutar moždane metastaze (*brain-to-brain metastases*). Za razliku od nekih primarnih tumora mozga kao što su meduloblastomi, ependimomi i germinomi, koji teže da se diseminuju gotovo samo putem likvora, glioblastomi su poznati po sposobnosti da se šire na više različitih načina. Mnogi neuropatolozi i onkolozi smatraju glioblastom bolešću celog mozga (*whole-brain disease*), s' obzirom na poznatu činjenicu da se glioblastomi šire izuzetno brzo, a vijabilne tumorske ćelije infiltrišu veći deo mozga koji je makroskopski normalnog imidžing prikaza [1].

Širenje tumora kroz belu masu mozga – Najčešći put širenja glioblastoma je kroz belu masu mozga. Diseminacija kroz kompaktne traktove bele mase kao što su korpus kalozum, forniks, anteriorna komisura i kortikospinalni trakt može rezultirati tumorskom implantacijom u geografski udaljene delove mozga, kao što su pons, cerebelum, produžena i kičmena moždina. Vijabilne tumorske ćelije su rasute unutar i izvan vidljivog peritumorskog edema [1].

Likvorska diseminacija – Glioblastom se često diseminuje likvorom, ispunjavajući sulkuse i cisterne. Difuzna infiltracija (*coating* - premazivanje) kranijalnih nerava i pijalne površine mozga je takođe česta. Ovakav prikaz “karcinomatoznog meningitisa” je nekada nemoguće razlikovati na osnovu imidžinga od piogenog meningitisa. *Drop* metastaze (kapajuće metastaze) je moguće detektovati inferiorno u kičmenom kanalu, duž površine kičmene moždine, u vidu zadebljanja spinalnih nerava, i kao fokalne masivne depozite unutar duralne vreće [1].

Ependimalna i subependimalna propagacija – Širenje glioblastoma duž ependima komora je moguće, ali se ređe dešava u odnosu na likvorsku diseminaciju. Tako, unutrašnjost komornog sistema (najčešće lateralnih komora) prekrivena kontrastno opacifikovanim depozitima može ličiti na piogeni ventrikulitis. Subependimalno tumorsko širenje se takođe dešava, sa prikazom neoplastičnih zadebljanja oko zidova komora [1].

Metastaze na duri lobanje – Direktna invazija glioblastoma kroz piu u arahnoidu i duru je retka. U izuzetnim slučajevima, tumor erodira kalvariju, sa mogućom ekstenzijom u subgalealna meka tkiva [1].

Metastaze van CNS-a – Hematogeno sistemsko širenje tumora se dešava, ali je retko. Moguće su metastaze u koštano srž (naročito kičmenih pršljenova), jetru, pluća ili čak limfne noduse [1].

#### *Diferencijalna dijagnoza:*

Glavna diferencijalno-dijagnostička dilema sa glioblastomima su metastaze, koje su najčešće multiple i dominantno lokalizovane periferno na kortiko-medularnoj granici, kružne ili ovalne forme (čak i kada su velike), ali ne infiltrativne kao GBM. Drugi imitatori glioblastoma uključuju anaplastične astrocitome, anaplastične oligodendrogliome, i primarne CNS limfome. Anaplastični astrocitomi u načelu ne pokazuju postkontrastno pojačanje signala, mada postoje izuzeci, kada ih je teško razlikovati od glioblastoma. Anaplastični oligodendrogliomi mogu infiltrirati belu masu na sličan način kao glioblastomi, kada ih je teško dijagnostikovati bez biopsije. Primarni CNS limfomi često zahvataju korpus kalozum, ali su retko nekrotični, osim kod HIV pozitivnih pacijenata / AIDS-a. Glavna neneoplastična diferencijalna dijagnoza sa glioblastomima je apsces, koji tipično ima tanji, više regularan rub, i tipično pokazuje restriktivnu difuziju. MR spektroskopija u apscesima najčešće prikazuje sukcinat i citosolne aminokiseline, koje su retke u GBM. Tumefaktivna demijelinizacija u subkortikalnoj beloju masi može pokazivati rubnu opacifikaciju. Potkovičasta mustra, koja često prati sulkus, je najčešći nalaz. Inkompletni rub sa otvorenim segmentom prema sulkusu i korteksu je tipičan za tumefaktivnu demijelinizaciju [1].

### **1.1.3. Glioblastom, IDH-Mutant**

*IDH-mutant glioblastom (IDH-mutant GBM)* se daleko ređe javlja od *IDH-wild-type GBM*, okvirno u 5-10% slučajeva. Drugačije se naziva sekundarni GBM, s obzirom da se gotovo sigurno razvija iz niže gradusnih *IDH-mutant* astrocitnih tumora [1].

### *Etiologija:*

IDH mutacija je rani događaj u genezi glioma, i perzistira kroz progresiju od IDH- mutant difuznih i anaplastičnih astrocitoma sve do glioblastoma. TP53 (tumor protein 53) genska mutacija i ATRX (alfa talasemija/mentalna retardacija sindrom X-povezan) gubitak su česti, ali EGFR (receptor za epidermalni faktor rasta) amplifikacija je odsutna. Ukoliko standardna R132H imunohistohemija pokaže IDH1 negativan rezultat, sledeća generacija sekvencionisanja je preporučena u detekciji nepravilnih IDH1 ili bilo kojih IDH2 mutacija [10].

### *Patologija:*

Za razliku od sličnog prikaza *IDH-mutant* i *wild-type* difuznih i anaplastičnih astrocitoma, *IDH-mutant glioblastomi* generalno izgledaju drugačije od *IDH-wild-type* tumora.

Lokalizacija – U suprotnosti sa *IDH-wild-type GBM*, *IDH-mutant GBM* pokazuje snažnu predilekciju ka frontalnom lobusu, slično preferiranoj lokalizaciji WHO gr.II difuznih astrocitoma [1].

Makroskopska patologija – *IDH-mutant GBM* difuzno infiltriše mozak, bez znakova hemoragije i centralne nekroze patognomoničnih za *IDH-wild-type GBM* [1].

Mikroskopske karakteristike – Histološka obeležja *IDH-mutant glioblastoma* liče onima kod *IDH-wild-type* tumora, sa izvesnim izuzecima. Nekroza izgleda tarabe je ređe viđena; dok su fokalne zone oligodendrogliomima sličnih komponenata češće [1].

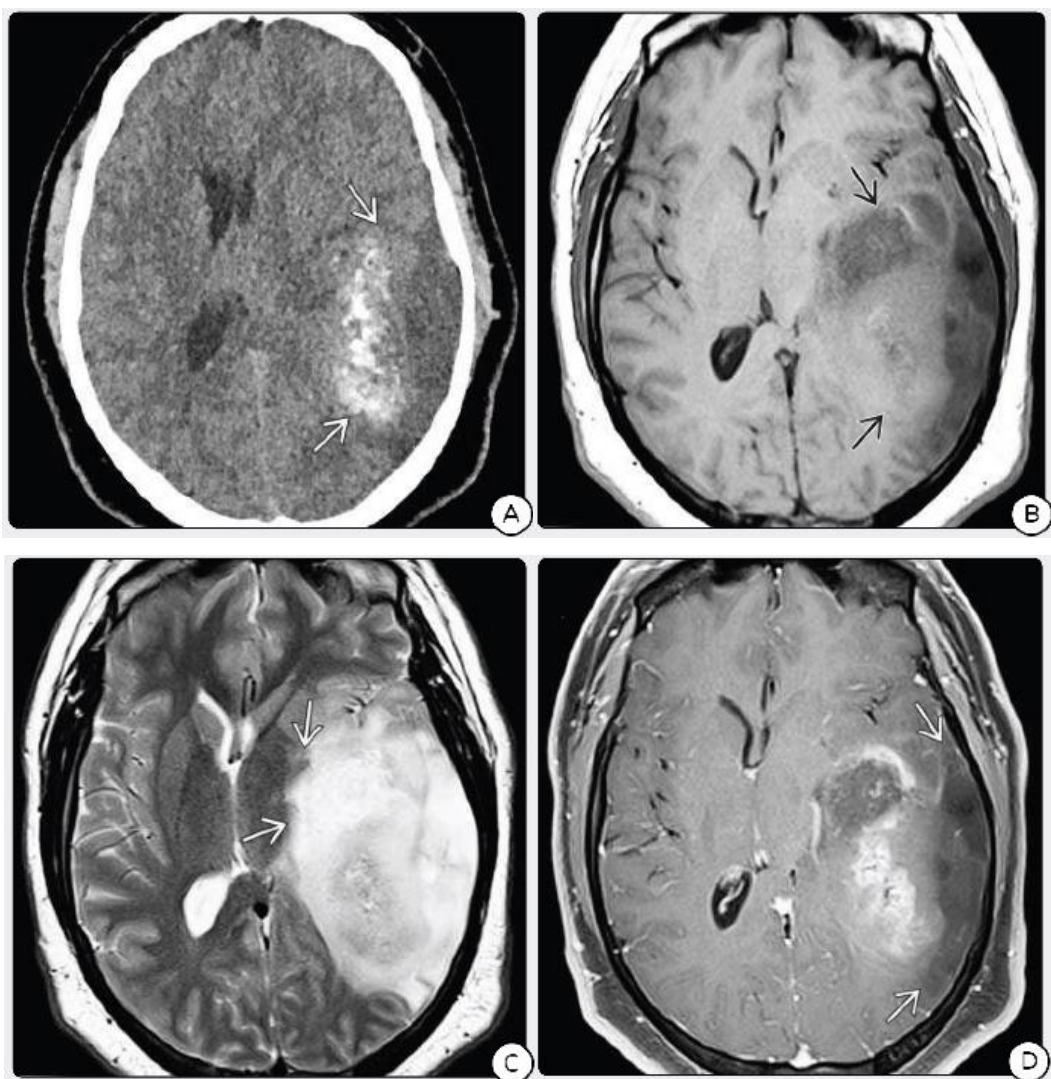
Gradiranje i klasifikacija – *IDH-mutant GBM* histološki korespondira WHO gr.IV tumorima.

### *Kliničke karakteristike:*

Već je napomenuto da *IDH-mutant GBM* nastaju u značajno mlađem životnom dobu (prosek-45 godina) i imaju bolju prognozu u odnosu na *IDH-wild-type GBM*. Prosečno ukupno preživljavanje je 2-3 godine [1].

### *Imidžing:*

*IDH-mutant glioblastom* pokazuje osobitu (ali ne ekskluzivnu) predilekciju za frontalni lobus mozga. Takođe su prisutne značajne zone koje nisu postkontrastno opacifikovane, dok je klasičan debeli tumorski prsten koji okružuje centralni nekrotični deo tumora karakterističan za *IDH-wild-type GBM*, generalno odsutan kod *IDH-mutant GBM* (slika 2). Izuzeci su mogući i neretki, tako da je molekularno profilisanje i dalje neophodno u utvrđivanju konačne dijagnoze. MRS može otkriti 2-HG (hidroksiglutarat) pik na 2,25 ppm [1].



**Slika 2.** IDH-mutant GBM (preuzeto iz Osborn i sar. 2017) <sup>[1]</sup>

- A** - prikaz na nativnom CT kao pretežno heterodenzna masa sa kalcifikatima, koja zahvata sivu i belu masu mozga
- B** - MR prikaz na prekontrastnoj T1 sekvenci kao izo i hipointenzna ekspanzivna promena
- C** - MR prikaz na T2 sekvenci kao hiperintenzna ekspanzija, koja pored parijetalnog i temporalnog lobusa zahvata i regiju bazalnih ganglija
- D** - MR prikaz na CET1 sekvenci kao lezija sa delimičnim, mrljastim pojačanjem signala i većim neopacifikovanim delom

#### 1.1.4. Gliosarkom

Gliosarkom (GS) je varijanta glioblastoma koju karakteriše dvofazni tkivni obrazac sa područjima glijalne (gliomatozne) i mezenhimalne (sarkomatozne) diferencijacije <sup>[1]</sup>.



### *Etiologija:*

Gliosarkomi su nekada smatrani “kolizionim” tumorima, sa astrocitnom i sarkomatoznom komponentom, koje se razvijaju odvojeno i nezavisno jedna od druge, ali u geografskoj blizini. Noviji podaci otkrivaju slične citogenetske alteracije u obe komponente tumora, što ukazuje na monoklonalno poreklo komponenti. Sarkomatozne regije tumora su pre rezultat fenotipske izmene u ćelijama glioblastoma, nego koincidentalni razvoj dve genetski različite, odvojene neoplazme. GS može biti primarni i sekundarni. Većina gliosarkoma su primarni tumori i nastaju *de novo*. Sekundarni gliosarkomi nastaju kod pacijenata sa prethodnom resekcijom i iradijacijom glioblastoma, ili kao radijaciono-indukovani tumori kod pacijenata bez ikakve ranije poznate istorije glioblastoma. Genetski profil GS je generalno sličan primarnom GBM sa PTEN (fosfataza i tenzin homolog) mutacijom/delecijom, TP53 mutacijom, i CDK4 (ciklin zavisna kinaza 4) i MDM2 (mišji dvostruki minutni 2 homolog) amplifikacijom. EGFR amplifikacija je neuobičajena. MGMT (metilguanin DNK transferaza metiltransferaza) metilacija i IDH1 mutacija je retka [1].

### *Patologija:*

GS karakteriše bifazični tkivni obrazac. U istom tumoru se ispoljavaju i neoplastični glijalni i metaplastični mezenhimalni elementi. Gliomatozni elementi mogu biti geografski odvojeni od mezenhimalnih elemenata ili izmešani sa istima [1].

Makroskopska patologija – Temporalni lobus je najčešće mesto tumora (skoro polovina svih slučajeva), slede frontalni (20%) i parijetalni lobus (15%). Dve velike fenotipske grupe su opisane u skorije vreme. Jedna je meningeomima slična grupa, sa superficijalnom lokalizacijom i relativno jasno ograničenom solidnom (dominantno sarkomatoznom) tumorskom masom. Druga grupa je duboko u moždanom parenhimu lokalizovana neoplazma koja liči na GBM, sa nekrotičnim centrom i hipervaskularnim tumorskim rubom [1].

Mikroskopske karakteristike - Histološki, glijalna komponenta ispunjava uobičajene kriterijume za GBM (opisane ranije). Mezenhimalna komponenta može pokazivati širok spektar različitosti morfoloških karakteristika, sa fibroblastnim, kartilaginoznom, osealnim, muskularnim ili adipoznom ćelijskim vrstama [1].

Gradiranje i klasifikacija – GS su WHO gr. IV neoplazme.

### *Kliničke karakteristike:*

Gliosarkomi su retki, broje okvirno 2-4% svih GBM. Pik javljanja je između pete i sedme decenije (prosečno 60 godina). Postoji predominacija muškog pola (M:Ž 2.5:1). Prognoza je loša, sa prosečnim preživljavanjem od 13 meseci. Srednje preživljavanje meningeomima-sličnog fenotipa je nešto duže. Tipičan je lokalni rekurentni tumor, nakon hirurške resekcije, u gotovo 90% slučajeva.

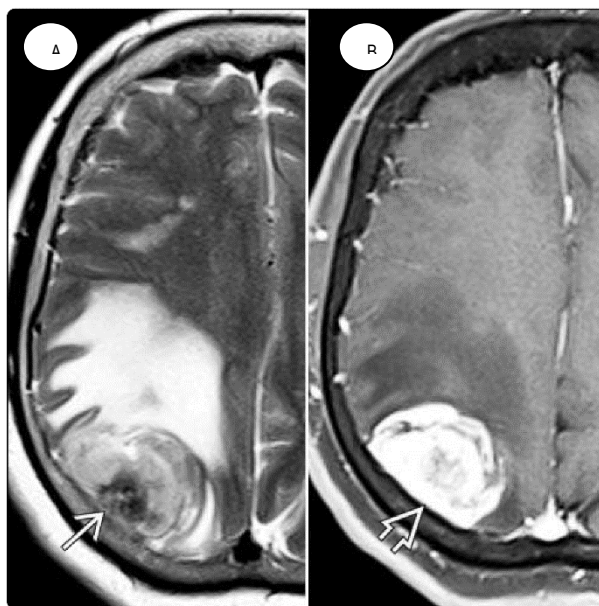
Ekstrakranijalne metastaze su relativno česte, za razliku od GBM, i dešavaju se u 10-15 % slučajeva [11].

*Imidžing:*

Najčešći prikaz GS je heterogeno opacifikovana solidna masa periferne lokalizacije, sa umerenim do izraženim okolnim edemom. GS-i se često naslanjaju na meninge, ali ne moraju demonstrirati kontakt sa durom niti očiglednu invaziju iste (slika 3). Mnogi tumori nastaju duboko u cerebralnoj hemisferi, udaljeni od dure i arahnoidee. Ovi tumori pokazuju centralni nekrotični deo, okružen debelim iregularnim opacifikovanim rubom, i teško se razlikuju od GBM [11].

*Diferencijalna dijagnoza:*

Glavna diferencijalna dijagnoza sa GS je anaplastični meningeom i glioblastom sa duralnom invazijom. Drugi sarkomi, duralne metastaze, limfom, plazmocitom, i neurosarkoid, mogu se takođe prezentovati kao lezije koje polaze sa dure, sa različitom invazijom mozga. Ukoliko GS-i nastanu duboko u moždanom parenhimu i nisu u kontaktu sa meningama, često se ne mogu razlikovati od GBM [11].



**Slika 3.** MR prikaz gliosarkoma (preuzeto iz Osborn i sar. 2017) [11]

**A** - T2 - hipo i hiperintenzna ekspanzivna promena parijetalno desno

**B** - CET1 - promena intenzivno pojačanog signala koja infiltriše susednu duru

### 1.1.5. Terapija i prognoza glioblastoma

S'obzirom na infiltrativni rast glioblastoma, hirurškim tretmanom je nemoguće ostvariti kompletnu resekciju tumora. Sledstvena radio- i hemioterapija Temozolomidom (TMZ) je klinički standard [12]. Temozolomid ostvaruje citotoksičnost preko ankilacije/metilacije DNA, i prema preporuci ESMO (*European Society for Medical Oncology*) vodiča uzima se oralno svaki dan (7 dana u nedelji) tokom radioterapije, i tokom 5 dana svake 4 nedelje u šest ciklusa nakon radioterapije [12]. Drugi hemoterapijski agensi kao što su: BCNU (Carmustine), CCNU (Lomustine), Cyclophosphamide (CPA), korišćeni su u kliničkim studijama sa određenim terapijskim uspehom [13]. Međutim istraživanja [14] ukazuju na visok stepen citotoksičnosti navedenih agenasa, sa ranim razvojem rezistencije, i kasnijim neželjenim efektima. I pored brojnih istraživačkih pokušaja u unapređenju hemioterapije, TMZ je jedini lek odobren od strane FDA (*United States Food and Drug Administration*) u poslednjih 15 godina [15]. Radioterapija se primenjuje uporedo sa TMZ, 3-6 nedelja nakon hirurgije, u dozi od 60Gy po 2 Gy frakcije tokom 6 nedelja [16].

Standardni hirurški tretman glioblastoma podrazumeva maksimalno bezbednu resekciju tumora [17], a studije ukazuju na korelaciju iste sa preživljavanjem pacijenta [18]. Poslednjih godina, uvedene su nove tehnike sa ciljem dostizanja totalne resekcije tumora (GTR-*gross total resection*), kao što su intraoperativni MRI (iMRI), ultrasonografija ili PET-MRS [19], neuronavigacija sa funkcionalnim MRI (fMRI) [20], intraoperativna primena fluorescentnih agenasa (npr. 5-aminolevulinska kiselina – 5-ALA) [21], hirurgija u budnom stanju (AC-*awake craniotomy*) nakon identifikacije odnosa elokventnih zona sa tumorom [22], i ređe primenjivane laserska toplotna terapija (LITT-*laser interstitial thermal therapy*) [23] i Raman spektroskopija [24].

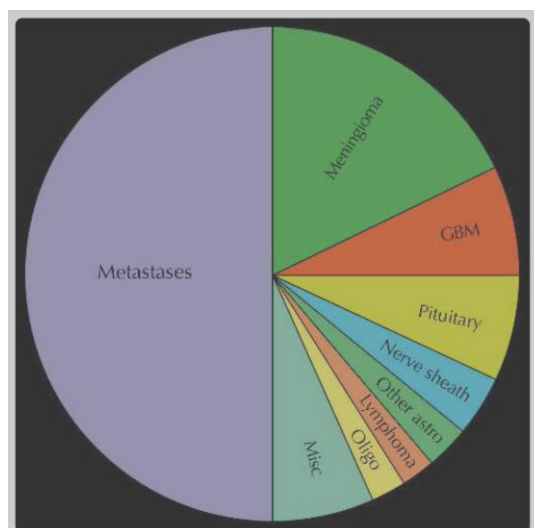
Do danas sprovedeni novi tretmani u terapiji glioblastoma, kao što su BNCT (*boron neutron capture therapy*) zahteva korišćenje nuklearnih reaktora, studije sprovedene u Japanu [25] i Švedskoj [26] ukazuju na produženo preživljavanje pacijenata u odnosu na standardni tretman, i navode rezultate 19,5 meseci, odnosno 17,7 meseci, redom), anti-angiogenetska terapija (antitela koja se vezuju za receptore epidermalnog faktora rasta i panvaskularne endotelijalne faktore rasta i sledstveno blokiraju vaskularizaciju tumora) [27], imunoterapija koja uključuje vakcine i imunostimulatore [28], epigenetska terapija (reguliše fenotip ćelije kroz promene u genskoj ekspresiji bez alteracija DNA sekvence) [29], terapija onkolitičkim virusima (u prirodi postojeći ili virusi dobijeni genetskim inženjeringom repliciraju se u tumorskoj ćeliji i izazivaju direktno citolizu ili indirektno preko destrukcije tumorskih krvnih sudova, i takođe utiču na jačanje sistemskog antitumorskog imuniteta čime produžavaju preživljavanje) [30], genska terapija (uvođenje terapeutskih gena ili manipulacija genima povezanim sa bolešću unutar target ćelije) [31], pokazali su ograničene kliničke rezultate. Razlozi neuspeha navedenih strategija uključivali su nepotpunu destrukciju krvno-moždane barijere od strane tumora,

sa sledstvenim samo delimičnim dopremanjem leka do target zone, zatim činjenicu da su matične ćelije glioblastoma odgovorne za rezistenciju tumora na radioterapiju, konačno i metodologiju izvođenja većine dosadašnjih kliničkih studija koje su sprovedene na pacijentima sa rekurentnim GBM, što upućuje na mogućnost da je retirirani tumor refrakteran na terapiju <sup>[15]</sup>. Do sada, nijedna monoterapija za GBM nije pokazala zadovoljavajuće rezultate. Razvoj novih terapija i nadasve terapijskih kombinacija predstavlja najveći izazov za lekare i istraživače u budućnosti. Na primer, Lomustine-Temozolomide značajno povećava preživljavanje u odnosu na izolovanu terapiju Temozolomidom (48,1 vs 31,4 meseci) <sup>[32]</sup>.

## 1.2. Metastatske promene u mozgu

Parenhimske metastaze su sekundarni tumorski implantati koji zahvataju moždani parenhim, udaljeni od mesta nastanka primarnog tumora. Pored najčešćih metastaza u moždanom parenhimu lokalizovanih u perivaskularnim (Virchow-Robinovima) prostorima mozga, postoje i intraventrikularne metastaze, i to endodimalne i metastaze horoidnog pleksusa, kao i druge endokranijalne metastaze tipa perineuralnih, duralnih, leptomeningealnih metastaza, metastaze na kostima lobanje, u pinealnoj regiji i orbiti, i ostalim prostorima kranijuma porekla direktnog širenja primarnog tumora <sup>[1]</sup>.

Cerebralne metastaze su najčešće intrakranijalne neoplazme u odraslih, a najčešće intrakranijalno mesto metastaze je upravo moždani parenhim (grafikon 3). Oko 40% pacijenata sa sistemskim kancerom ima i CNS metastaze <sup>[33-35]</sup>. Nekada je intrakranijalna diseminacija sistemskog kancera značila jako lošu prognozu za pacijenta, sa ukupnim preživljavanjem, uz najbolju suportivnu terapiju, oko 1-2 meseca <sup>[36]</sup>. Napredak u terapiji sistemskog kancera, kao i lokalnom tretmanu cerebralne bolesti tj. metastaza, značajno je izmenila prognozu i preživljavanje ovih pacijenata. Sa maksimalno optimizovanom i sprovedenom terapijom, ukupna stopa preživljavanja je porasla na 10-12 meseci, mada neki pacijenti pokazuju izuzetno dobar terapijski odgovor, tako da je i dalje otvorena debata oko najefektivnijeg terapijskog protokola <sup>[37]</sup>. Konačnu odluku o individualnom terapijskom pristupu donosi konzilijum sačinjen od hirurga, onkologa, radijacionog onkologa, psihologa i rehabilitacionog terapeuta, sa ciljem očuvanja kvaliteta života i neurokognitivnih funkcija pacijenta <sup>[38]</sup>.



**Grafikon 3.** Relativne prevalencije svih intrakranijalnih tumora u odrasloj populaciji. Gruba procena ukazuje da su polovina metastaza sistemskih karcinoma, a druga polovina primarne neoplazme (preuzeto iz Osborn i sar. 2017) [1]

Tačna globalna incidenca cerebralnih metastaza je nepoznata, procena iznosi oko 7-14 na 100.000 stanovnika [39], dok se procenjena prevalenca među pacijentima obolelim od kancera kreće između 8,5 i 9,6% [40]. Nalazi sa autopsije ukazuju na veću učestalost moždanih metastaza, i to 24% u seriji Chason i sar. (1963) [41] i 15% u seriji Posner i Chernick-a iz 1978. godine [42].

Incidenca CNS metastaza je evidentno u porastu širom sveta [34]. Pre svega, globalna incidence kancera je na ushodnoj putanji, dok je stopa mortaliteta nishodnog toka usled poboljšanja medicinskih usluga [33].

Metastaze u mozgu su sada 10 puta češće nego primarni maligni tumor mozga, sa najmanje 170.000 novih prijavljenih slučajeva godišnje u SAD [36]. Starenje populacije, kao i konstantan napredak u dijagnostici i terapiji sistemskih kancera, svakako doprinosi navedenom porastu u broju obolelih. Prema poslednjim publikovanim podacima iz 2010. godine, MRI je najšire zastupljen dijagnostički metod u detekciji moždanih metastaza (64% u momentu istraživanja, naspram 14% 20 godina ranije) [43].

Na incidence i prevalencije moždanih metastaza utiču i neke specifične karakteristike pacijenta, kao što je rasa ili mesto primarnog tumora. Afro-Amerikanci sa karcinomom pluća, dojke ili melanomom, ali ne i karcinomom bubrega, imaju povećan rizik od metastaza u mozgu komparirano sa Kavkascima [40; 44]. Ipak, trebamo uzeti u obzir uticaj dostupnosti zdravstvene nege i samosvesnost brige o zdravlju. Iako svaka neoplazma potencijalno može da se diseminuje u mozak, određene histološke kategorije imaju povećanu sklonost ka metastaziranju. Populaciona studija iz Mičigena (*Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System*) navodi sledeće podatke: 19,9% karcinoma pluća, 6,9% melanoma, 5,1% karcinoma dojke, 6,5% karcinoma bubrega, i 1,8% kolorektalnih karcinoma, metastazira u mozak [40].

Naravno da prevalenca primarnog tumora utiče na incidencu cerebralne metastaze. Tako, 39-56% cerebralnih metastaza je porekla karcinoma pluća, 13-30% dojke, 6-11% melanoma, 2-6% bubrega, i 3-4% kolorektalnog kancera [45]. Važno je naglasiti, da u 10% slučajeva primarni tumor ostaje nepoznat, i u 10% slučajeva mozak je jedino mesto meta promene [35]. Patohistološki nalaz primarnog tumora je ključna odrednica skoro svih epidemioloških karakteristika cerebralnih metastaza, uključujući incidencu, vremenski interval od dijagnostikovanja primarnog tumora do intrakranijalne diseminacije, prognozu i konačno preživljavanje. Takođe uticaj molekularnih i genetskih obeležja je od izuzetnog značaja. Na primer, incidence diseminacija dva različita molekularna subtipa karcinoma dojke iznose 25-46% za tzv. trostruko-negativni tumor (bez ekspresije receptora za humani epidermalni faktor rasta-HER2, niti estrogen i progesteronskih receptora), odnosno 7,6% sa duktalnim tumorom A (sa ekspresijom estrogen i progesteronskih receptora, bez ekspresije HER2 i sa niskim indeksom proliferacije) [35].

Iako specifične karakteristike i sklonosti ka diseminaciji tumora vezane za pol mogu postojati, smatra se da tip primarnog tumora igra značajnu ulogu u većoj incidenciji cerebralnih metastaza kod žena u odnosu na muškarce. Povećana učestalost tumora pluća kod žena i sklonost tumora dojke ka metastaziranju u mozak, doprineli su reverziji trenda od pre tri decenije, kada su metastaze u većem procentu dijagnostikovane kod muškog pola [40].

Prosečne godine pacijenta u momentu detekcije cerebralne metastaze iznose 57 do 63 [33], ali svakako da zavise od tipa primarnog kancera: za karcinom pluća 40-49 godina, melanom, renalni i kolorektalni karcinom 50-59 godina, karcinom dojke 20-39 godina. Veća učestalost cerebralnih metastaza kod mlađih i/ili Afro-Amerikanki sa kancerom dojke, može se objasniti većim brojem tripl-negativnih tumora u ovoj populaciji, subtipom koji je povezan sa visokim rizikom od CNS progresije [33].

Metastaze u mozgu nastaju u odmakloj fazi sistemskog kancera, uz značajan porast proporcije pacijenata sa intrakranijalnom diseminacijom osnovne bolesti koji istovremeno imaju i ekstrakranijalne metastaze [43]. Broj pacijenata sa jednom metastazom u mozgu je pao sa 63 na 29%, dok je broj pacijenata sa tri i više lezija porastao sa 17 na 36%. Nadalje, detekcija sinhronih cerebralnih metastaza, u momentu postavljanja dijagnoze primarnog tumora, je takođe učestalija poslednjih decenija (od 18 na 30%) [43]. Mogući razlog navedenih promena leži u češćoj upotrebi MR dijagnostike. Istovremeno, srednji vremenski interval između dijagnoze primarnog tumora i detekcije moždanih metastaza je porastao od 3 do 8 meseci, zavisno od mesta primarnog tumora: 2,6-7 meseci za karcinom pluća, 39-47 meseci za karcinom dojke [33].

Prisustvo i zastupljenost ekstrakranijalnih metastaza direktno utiče na procenu prognoze bolesti. Još u radovima Gaspar i sar. (1997) navodi se klasifikacioni sistem grupe radijacionih terapeuta i onkologa koji pokazuje značajnu korelaciju između kliničkih faktora i preživljavanja [46]. Najbolju prognozu, sa srednjim preživljavanjem od 7,1 meseci, imala je klasa 1 pacijenata, sa Karnofski

performans skorom (KPS)  $\geq 70$ , koji imaju manje od 65 godina, sa kontrolisanom primarnom bolesti, bez ekstrakranijalnih metastaza. Klasu 3, sa najlošijom prognozom, činili su pacijenti sa KPS  $< 70$  i srednjim preživljavanjem od 2,3 meseci. Svi ostali pacijenti pripadali su klasi 2, uključujući one sa KPS  $\geq 70$ , ali koji su imali druge nepovoljne karakteristike, kao što su nekontrolisana primarna bolest i ekstrakranijalne metastaze, ili one koji su imali 65 i više godina, svi u grupi sa srednjim preživljavanjem od 4,2 meseca. U kasnije objavljenim radovima Nieder i sar. (2011) <sup>[43]</sup> i Fabi i sar. (2011) <sup>[47]</sup> navodi se smanjenje broja pacijenata u grupi sa najboljom (sa 19 na 7%) i najlošijom prognozom (sa 44 na 31%), u korist grupe sa srednje povoljnom prognozom.

Jasno je prepoznato da tip primarnog tumora utiče na srednje preživljavanje u sledećim vremenskim okvirima: 2,7-6,3 meseci za karcinom pluća, 5,1-6 meseci za kolorektalni karcinom, i 4,8-10 meseci za melanom. Nadalje, preživljavanje za karcinom dojke se razlikuje u zavisnosti od histološkog i molekularnog subtipa, sa srednjim preživljavanjem od 2,9 meseci za inflamatorni kancer, 4,9 meseci za tripl-negativni kancer, 11,3-26,3 meseci za kancer sa HER2 ekspresijom koji se tretira trastuzumab-om, i 19-24 meseci za hormon-receptor pozitivne kancere <sup>[33]</sup>. Trebamo naglasiti da je prognoza bolesti uslovljena različitim faktorima specifičnim za svaki primarni tumor ponaosob; na primer, godine, KPS, prisustvo ekstrakranijalnih metastaza i broj metastaza u mozgu, utiču na preživljavanje kod karcinoma pluća, zatim godine, KPS i receptor-subtip tumora utiče na preživljavanje kod karcinoma dojke, s druge strane, KPS i broj cerebralnih metastaza ima značaja u preživljavanju kod melanoma i renalnog karcinoma, i konačno samo KPS značajno određuje preživljavanje kod gastrointestinalnog kancera <sup>[48]</sup>.

Tačna prognostička informacija je od značaja za individualnu optimizaciju tretmana kod pacijenata kojima slede meseci i godine života nakon intrakranijalne progresije bolesti, a da bismo izbegli "preterani" tretman kod pacijenata koji dovodi do neznatnog benefita. Savremene studije porede pacijente sa cerebralnim metastazama koji su tretirani više lokalno (hirurška resekcija ili stereotaksična radiokirurgija) i sistemski (hemo i target terapija), sa odgovarajućim "istorijskim" kohortama pacijenata, i dolaze do zaključka da je srednje preživljavanje u minimalnom poboljšanju (3,2 prema 3,9 meseci). Ipak, jednogodišnje preživljavanje je poraslo sa 15 na 34%, zatim uočeno je povećano preživljavanje u svakom momentu tokom praćenja, a bilo je dugoročno opserviranih pacijenata <sup>[43]</sup>. Preživljavanje je zavisilo od prezentovanih simptoma uzrokovanih cerebralnim metastazama i primenjene terapije.

Svakako da je unapređenje lokalnih procedura, i veća dostupnost sistemske terapije, izmenila, tačnije poboljšala prognozu pacijenata sa metastazama u mozgu.

### *Etiologija:*

Putevi širenja- Cerebralne metastaze mogu biti porekla ekstrakranijalnih primarnih tumora (*body-to-brain metastases*), najčešće hematogeno dospеле u mozak. Drugi načini diseminacije tumora uključuje metastaziranje unutar mozga (*brain-to-brain metastases*) ili metastaziranje iz mozga u kičmenu moždinu (*brain-to-spine metastases*) najčešće putem traktova bele mase (karakteristično za primarni visokogradusni glijalni tumor), direktnu ekstenziju ili ređe perineuralnu i perivaskularnu propagaciju tumora glave i vrata, likvorsku diseminaciju (karcinomatozni meningitis i *drop* metastaze).

Formiranje metastaze- Iako je hematogena diseminacija ćelija primarnog tumora očekivan i čest proces, razvoj cerebralnih metastaza je daleko kompleksniji proces od jednostavke “isporuke” tumorskog embolusa do krajnjeg organa. Mozak je biološki relativno zaštićeno mesto, pre svega zahvaljujući krvno-moždanoj barijeri. Najveći deo diseminovanih tumorskih ćelija ne formira odmah i nužno cerebralnu metastazu. Nastajanje, rast i preživljavanje metastaza zavise od interakcije tumorskih ćelija sa multiplim različitim faktorima domaćina u mikrosredini ciljanog organa, u našem slučaju mozga. Formiranje metastaza je komplikovan, genetski posredovan proces. Neophodna je kaskada određenih događaja, pre nego što se razvije cerebralna metastaza. Takođe postoje dokazi da je specifična mikroRNA u primarnom tumoru specifična za lokalizaciju metastaze, uključujući onkogenu mikroRNA koja se čini specifična za CNS. Specifični receptori posreduju u kontaktu i sledstvenoj infiltraciji cirkulišućih tumorskih ćelija u mozak. Jednom kada tumorske ćelije uđu u mozak, bivaju okružene i infiltrovane aktiviranim astrocitima. Ovi astrociti dodatno regulišu “gene preživljavanja” u tumorskim ćelijama, prevodeći ih u u visokorezistentne ćelije na hemoterapiju. Ukoliko metastatske ćelije uspeju da nasele negostoljubivog domaćina kao što je mozak, povećani i dodatno regulisani proteini matriksa, citokini, i različiti faktori rasta mogu stvoriti mikrosredinu koja zapravo promoviše i unapređuje tumorski rast. Tipična je inaktivacija tumor supresor gena i istovremena aktivacija protoonkogen. Takođe je često dodatno regulisanje i amplifikacija nekih gena kao što je EGFR [49].

Poreklo CNS metastaza- Metastaze iz pluća, dojke i melanoma čine dve trećine svih metastaza u mozgu u odrasloj populaciji. Dakle, najzastupljeniji ekstrakranijalni primarni tumor koji metastazira u moždani parenhim je karcinom pluća, i to sitnoćelijski i adenokarcinom [45].

### *Patologija:*

Lokalizacija- Moždani parenhim je daleko najčešće mesto metastaziranja ako posmatramo glavu (80%), slede kosti lobanje i dura (15%), i na kraju difuzne leptomeningealne, pijalne i subarahnoidalne metastaze sa samo 5% slučajeva. Ako govorimo o parenhimskim metastazama, svakako da su cerebralne hemisphere najčešće mesto metastaziranja, i to arterijske granične zone i



kortiko-medularna granica, dok je cerebelum znatno ređe zastupljen. Izuzetno se metastaze mogu naći i u bazalnim ganglijama i moždanom stablu, a nekada difuzno infitrišu perivaskularne moždane prostore (tzv. karcinomatozni encefalitis). Imati u vidu i mogućnost metastaziranja u horoidni pleksus, ventrikularni epindim, pituitarnu žlezdu/stalk, ili retinalni horoid [1].

Veličina i broj- Iako parenhimske metastaze variraju u veličini, od mikroskopskih implanata do nekoliko centimetara u dijametru, većina lezija su veličine od nekoliko milimetara do 1,5 cm. Velike metastaze koje zauzimaju gotovo čitavu hemisferu su retke. Nasuprot parenhimskih metastaza, duralne i metastaze na kostima lobanje mogu dostići velike dimenzije. Gotovo polovina svih cerebralnih metastaza su solitarne lezije, a druga polovina su multiple lezije. Oko 20% pacijenata ima dve lezije, 30% tri ili više lezija, a samo 5% ima više od pet lezija. Približno 1% pacijenata ima toliko široko diseminovane lezije po moždanom parenhimu da se opisuju kao milijarne metastaze [1].

Makroskopska patologija- Parenhimske metastaze su tipično loptaste forme, jasno ograničene prema okolnom parenhimu. Izuzimajući melanocitni melanom, većina metastaza su mrke ili sivkaste-bele boje. Neki mucin-prodajući adenokarcinomi imaju želatinozni izgled. Inflamatorna reakcija na infiltraciju tumorskim ćelijama može izmeniti permeabilnost i funkciju neurovaskularnih struktura na rubovima tumora. U zavisnosti od stepena navedenih patofizioloških dešavanja, peritumorski edem, nekroza i mas efekat mogu biti naglašeni, umereni ili odsutni. Neravnomerna prostorna distribucija parenhimskih metastaza sugerise da različiti regioni mozga pokazuju različitu podložnost ka razvoju metastaza. Nalaz hemoragije varira zavisno od tipa primarnog tumora. Melanom, renalni karcinom i horiokarcinom su naročito skloni intratumorskom krvarenju. Recimo, metastatski melanom je pet puta skloniji krvarenju u poređenju sa tumorom pluća. Difuzno infiltrativne parenhimske metastaze su retke. Kada se pojave, jako ih je teško razlikovati od anaplastičnog astrocitoma ili glioblastoma. Sitnoćelijski karcinom pluća je najčešći mogući uzročnik ove "pseudogliomatozne" infiltracije mozga. S druge strane duralne metastaze najčešće zahvataju susednu kost kranijuma i arahnoideu, kao fokalni noduli ili pločaste (*en plaque*) formacije, dok se leptomeningealne metastaze opisuju kao promene nalik posutom šećeru (*sugar like coating*) [1].

Mikroskopske karakteristike- Iako metastaze mogu pokazivati viši mitotski indeks u odnosu na sistemski tumor od koga vode poreklo, po pravilu zadržavaju iste celularne karakteristike kao primarni tumor. Neke metastaze je teže razlikovati od drugih standardnim histopatološkim analizama. Pored klasičnih morfoloških obeležja, imunohistohemijske analize su najmoćnije pomoćno sredstvo u karakterizaciji metastatskih neoplazmi nepoznatog porekla. Delineacija klinički relevantnih genomskih alteracija unutar metastaza može pomoći u identifikaciji primarnog tumora. Imunohistohemijske karakterizacije i novi testovi bazirani na mikro-RNA mogu ukazati na poreklo metastaze u najvećem broju nejasnih slučajeva. Sledeći korak od pomoći je molekularna analiza. U nekim slučajevima, metastaze sadrže genetske izmene koje nisu prisutne u bioptiranom primarnom

tumoru. Genomska heterogenost i molekularni nesklad između primarnog i sekundarnog tumora su dodatni faktor komplikovanog target tretmana bolesti [50].

#### *Kliničke karakteristike:*

Demografija- Sa unapređenjem medicinskog tretmana sistemskog kancera, produžen je životni vek obolelih, čime je povećana i učestalost cerebralnih metastaza. Pik prevalencije metastaza je u pacijenata starijih od 65 godina [1].

Prezentacija- Simptomi se razlikuju zavisno od lokalizacije lezije. Pareze i paralize, fokalni neurološki deficit, senzorni i motorni ispadi, kranijalne neuropatije, samo su neke od manifestacija prisustva cerebralnih metastaza.

Tok bolesti- Prirodan tok bolesti kod prisustva multiplih metastaza je obeshrabrujući. Tipično je nemilosrdno progresivno povećanje kako broja, tako i veličine metastaza. Srednje preživljavanje nakon postavljanja dijagnoze je kratko, i kreće se između 3 i 6 meseci, ili samo mesec dana kod pacijenata sa netretiranim metastazama porekla karcinoma pluća. Duže preživljavanje se očekuje kod mlađih pacijenata, višeg performans statusa, niske sistemske aktivnosti tumora, i prisustva solitarne metastaze [1].

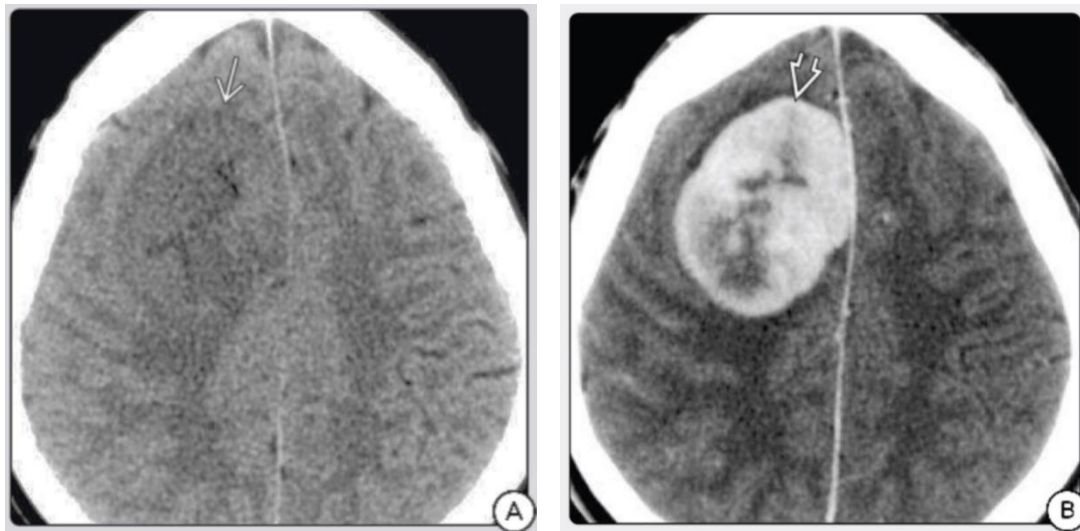
#### *Imidžing:*

CT i MR su metode izbora u dijagnozi i praćenju terapijskog efekta kod cerebralnih metastaza.

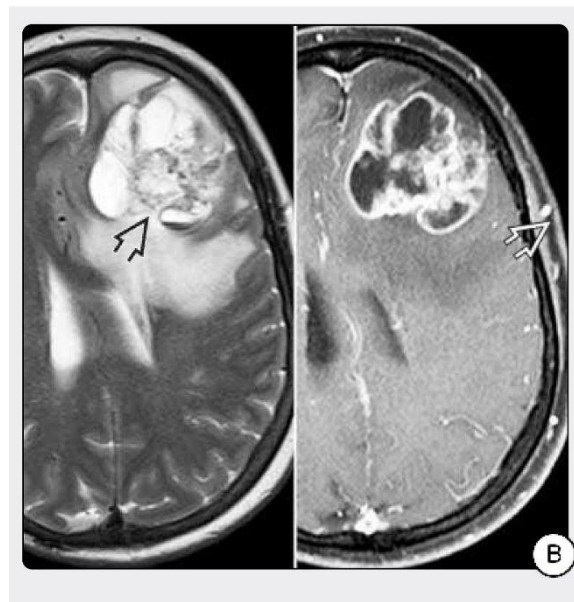
CT- Na prekontrastnim CT skenovima većina metastaza su izo- do lako hipodenzne u odnosu na sivu masu mozga. Nekada je perifokalni edem najupadljiviji nalaz. Ipak, u odsustvu edema ili intratumorske hemoragije, mogu se prevideti čak i umereno velike metastaze. Kalcifikacije su retke, ako izuzmemo tretirane metastaze. Dešava se da je prva manifestacija intrakranijalne metastaze katastrofalno krvarenje u mozgu. Zato uvek, u slučajevima spontane intracerebralne hemoragije kod starije populacije, etiološki razmotriti krvareću metastazu. Skoro sve parenhimske metastaze pokazuju intenzivnu opacifikaciju, po tipu solidnih, punktiformnih, nodularnih ili prstenastih obrazaca postkontrastnog pojačanja (slika 4) [1].

MR- Većina metastaza su izo- do lako hipointenzne na T1w, izuzimajući metastaze melanoma koje su umereno hiperintenzne, i metastaze koje pokazuju subakutno krvarenje koje su heterogenih signala sa izmešanim fokusima hipo- i hiperintenziteta. Intenzitet signala na T2w i FLAIR sekvencama zavise od tipa tumora i celularnosti lezije, prisustva razgradnih hemoglobinskih produkata, i veličine peritumorskog edema. Mnoge metastaze su visokocelularne sa visokim nuklearno/citoplazmatskim odnosom, i prikazuju se kao hipointenzne na T2w/FLAIR. Izuzeci su mucinozni tumori, cistične metastaze i tumori sa opsežnom centralnom nekrozom, koji su umereno T2w/FLAIR hiperintenzni (slika 5). Neke hiperintenzne metastaze nisu okružene edemom ili je edem minimalan, i ukoliko su promene multiple i male (tzv. milijarne metastaze) mogu ličiti na bolest malih krvnih sudova, te je

postkontrastni snimak od presudnog značaja. Krvni produkti (kod subakutnog krvarenja) i melanin (kod metastaza melanoma) sadrže jone metala, kao što su gvožđe, bakar, mangan i cink, i pokazuju naglašen gubitak signala (*blooming* efekat) na T2w\* (GRE, SWI). Približno 75% metastaza melanoma pokazuje ili hiperintenzitet na T1w, ili efekat susceptibilnosti na SWI sekvenci, dok 25% njih pokazuje obe karakteristike. Nehemoragične i nemalonocitne metastaze ne prikazuju se na T2w\* (ne daju T2w\* hiposignal). Praktično sve nehemoragične metastaze pokazuju postkontrastno pojačanje signala na T1w sekvenci, po tipu solidnih, jednakoobojnih lezija, cističnih lezija sa muralnim nodusom, i prstenastih lezija (slika 5). Moguće su različite mustre prebojavanja kod istog pacijenta sa multiplim metastazama. Dugoročna praćenja starijih pacijenata, pokazala su da multifokalne T2w/FLAIR hiperintenzne promene bez postkontrastnog pojačanja signala, praktično nikada nisu bile metastaze. Vidljivost metastaza može biti pojačana upotrebom postkontrastnih T1 sekvenci sa supresijom masti, kao i aplikovanjem duple ili troduple doze kontrastnog sredstva, što nije standard u dijagnostici. Nova tehnika je postkontrastni T2w/FLAIR, koja povećava senzitivnost u odnosu na postkontrastne IR sekvence. DWI prikaz metastaza je prilično različit. Metastaze dobro diferenciranih adenokarcinoma su po pravilu hipointenzne (pokazuju nerestriktivnu difuziju), za razliku od metastaza agresivnih sitno i krupnoćelijskih neuroendokrinih tumora koje su hiperintenzne na DWI. ADC vrednosti reflektuju tumorsku celularnost u inverznom prikazu, npr. niska ADC vrednost označava visoku celularnost. DTI u kombinaciji sa frakcionom anizotropijom (FA) i ADC kalkulacijom, može biti od pomoći u razlikovanju metastaza od infiltrativnog glioblastoma. Kontroverzni su podaci o ulozi perfuzionog MRI u dijagnozi metastaza. Neke studije pokazuju da je značajnija uloga perfuzije u gradiranju glijalnih neoplazmi nego u diferenciranju visokogradusnih glioma od solitarnih parenhimskih metastaza. MR spektroskopija ukazuje na prominentan lipidni pik, mada se isti javlja i kod mnogih drugih celularnih procesa, uključujući inflamaciju i nekrozu. Holin je generalno povišen, a kreatin snižen ili odsutan kod većine metastaza. Postoje MR kontrastna sredstva koja se specifično vezuju za određene molekule, npr. za endotelijalni adhezioni molekul vaskularne ćelije, koji su iregularni u krvnim sudovima povezanim sa metastazom. Njihova upotreba omogućava ranu detekciju mikrometastaza, pre nego što lezije budu jasno prikazane na standardnim postgadolinijumskim sekvencama. Iako PET/CT ima uspeha u dijagnozi sistemskih bolesti, od sekundarnog je značaja za dijagnozu metastaza. Ipak, noviji agensi kao što je F18-DOPA (fluoro18-deoksifenilalanin), daju obećavajuće rezultate u dijagnostici tumorskog relapsa nakon hirurškog tretmana i/ili radioterapije [1].



**Slika 4.** Pre i postkontrastni aksijalni CT: Izodenzna metastatska lezija, bez perifokalnog edema (A), sa intenzivnom postkontrastnom opacifikacijom (B) (preuzeto iz Osborn i sar. 2017) [1]



**Slika 5.** MR slika multicistične metastatske promene sa tečno-hemoragičnim nivoom u jednom od cista (na T2), sa postkontrastnim bizarnim multilokuliranim rubnim pojačanjem signala (na CET1) (preuzeto iz Osborn i sar. 2017) [1]

*Diferencijalna dijagnoza:*

Glavni diferencijalno dijagnostički izazov u odnosu na punktatne i rubno opacifikovane metastaze predstavljaju apscesi. Međutim, apscesi i septički embolusi tipično pokazuju restriktivnu difuziju i povišene amino-kiseline i laktate na spektroskopiji. Nekada glioblastom može ličiti na parenhimske metastaze, naročito u slučajevima multifokalnih GBM sa metahronim lezijama ili širenjem tumora unutar mozga. Metastaze su gotovo uvek loptaste forme i relativno jasno ograničene, dok su solitarni GBM infiltrativne lezije. Metastaze su u oko 50% slučajeva multiple, lokalizovane na granici sive i

bele mase mozga, dok su GBM većinom solitarni, lokalizovani u dubokoj beloj masi mozga. U odrasloj populaciji, primarni infratentorijalni tumori mozga su izuzetno retki. Bez obzira na imidžing karakteristike detektovane lezije mozga, solitarnu ekspanzivnu formaciju u cerebelumu, u srednjem i starijem životnom dobu, trebamo shvatiti kao metastazu, dok se ne dokaže drugačije! <sup>[1]</sup>. Čak i kod cističnih lezija sa muralnim nodusom, tipičnog za hemangioblastome, metastaze treba da su na vrhu diferencijalno dijagnostičke liste <sup>[1]</sup>. Kako metastaze, tako i multipli embolijski infarkti pokazuju predilekciju ka kortiko-medularnoj granici i ka zonama granične arterijske vaskularizacije. Međutim, akutni infarkti su najčešće izrazito restriktivne difuzije i bez rubnog pojačanja signala na postkontrastnoj T1 sekvenci (CET1), dok se T2 hiperintenzne lezije u sklopu hroničnih infarkta i bolesti malih krvnih sudova, takođe ne pojačavaju postkontrastno. Multipla skleroza i druge demijelinizacione lezije takođe spadaju u diferencijalnu dijagnozu sa metastazama, ali tipično zahvataju periventrikularnu belu masu i pokazuju inkompletno rubno pojačanje signala. Nadalje, multipli kavernozi angiomi mogu podsećati na hemoragične metastaze. Krvareće metastaze najčešće sadrže krvne produkte različite starosti, i nepotpun hemosiderinski rub <sup>[1]</sup>. Konačno, postterapijska procena metastaza, u smislu razlikovanja postterapijskih sekvela od rekurentnog tumora, i dalje predstavlja izazov. Unapređeni radiološki kriterijumi za procenu odgovora u neuroonkologiji (*RANO-Response Assessment in Neuro-Oncology*) su često u upotrebi, ali i dalje ostaju kontroverze, naročito u proceni postterapijskih neuroinflamatornih procesa i uticaja vaskularnih target agenasa. Isti uzimaju u obzir veličinu target, netarget i novootkrivene lezije, upotrebu kortikosteroida i klinički status pacijenta, na osnovu čega definišu kompletan ili parcijalni odgovor na terapiju, stabilnu bolest i progresiju <sup>[51]</sup>.

#### *Terapijski pristupi metastazama u mozgu:*

Konvencionalna terapija metastaza uključuje hiruršku resekciju lezije, radioterapiju čitavog mozga (*WBRT-whole brain radiotherapy*) i stereotaksičnu radiohirurgiju (*SRS-stereotactic radiosurgery*), kao i njihovu kombinaciju <sup>[52]</sup>. Optimalni tretman za selektovane pacijente, naročito one sa dobrim sistemskim performansama, predstavlja kombinacija više modaliteta lečenja <sup>[53]</sup>. Hirurška ekscizija metastaze je rezervisana za pacijente sa solitarnom metastazom povoljne lokalizacije, naročito kod pacijenata dobrog opšteg stanja sa kontrolisanom sistemskom bolesti, i za metastazu velikih dimenzija koja uzrokuje edem mozga ili hidrocefalus. Uspešno se primenjuje još od osamdesetih godina prošlog veka <sup>[54]</sup>. Rezultati randomizovanih kliničkih studija objavljenih kasnije, devedesetih godina, ukazuju na superiornost kombinacije hirurške resekcije i WBRT, u odnosu na izolovanu primenu WBRT, kod pacijenata sa solitarnom metastazom i dobrim performans statusom <sup>[55]</sup>. Navedena kombinacija hirurgije i WBRT rezultovala je nižoj stopi lokalnog recidiva, dužem ukupnom preživljavanju bez progresije bolesti, boljem kvalitetu života, ali nije imala uticaja na

pojavu udaljenih cerebralnih i leptomeninegalnih metastaza <sup>[55]</sup>. Za razliku od dokazanog značaja hirurgije u terapiji solitarne metastaze, ne postoji jasan stav o ulozi hirurgije u terapiji multiplih metastaza mozga <sup>[56]</sup>. Ipak nekoliko retrospektivnih studija pokazuje efikasnost resekcije multiplih metastaza <sup>[57]</sup>, sa navodima o produženom preživljavanju pacijenata kod kojih su sve metastaze hirurški uklonjene u odnosu na pacijente sa delimičnom eksicizijom promena (14 meseci vs 6 meseci) <sup>[57]</sup>. Prema dosadašnjim saznanjima, resekcija rekurentnih metastaza rezultovala je značajnim funkcionalnim poboljšanjem (u 50% slučajeva povratkom normalne funkcije), boljim kvaliteteom života (sa značajnim povećanjem Karnofski indeksa od 80 na 100) i produženim ukupnim preživljavanjem <sup>[58]</sup>. Očekuju se prospektivne kliničke studije da potvrde prethodne nalaze. Upotreba steroida prolongira životni vek sa jednog na dva meseca <sup>[59]</sup>, dok primena WBRT dalje produžava srednje preživljavanje za 4-6 meseci <sup>[54]</sup>. WBRT se primenjuje kao adjuvantna terapija nakon hirurgije, ili za multiple metastaze kod kojih hirurgija nije izvodljiva. Opšte su poznati toksični efekti WBRT u smislu neurološke/mentalne deterioracije i slabljenja memorije, sa mogućnošću ublažavanja istih lekovima tipa memantina <sup>[60]</sup> i isključivanjem hipokampusa iz zračnog polja konformalnom tehnikom zračenja <sup>[61]</sup>. SRS je osnovni (*mainstream*) neurohirurški modalitet za različite bolesti u mozgu uključujući metastaze. Najčešće se izvodi u jednoj seansi, do maksimalno pet seansi; koristi jonizujuće zračenje za inaktivaciju ili eradikaciju targeta, nastalo u akceleratoru; vođena je imidžingom u stvarnom vremenu (*real-time imaging*) <sup>[62]</sup>. SRS u kombinaciji sa WBRT je dokazano efikasnija u odnosu na izolovanu primenu WBRT u pogledu lokalne kontrole bolesti, ukupnog preživljavanja i poboljšanja performans statusa pacijenta <sup>[63]</sup>. Izolovana SRS je dala značajniji broj relapsa u odnosu na SRS plus WBRT do četiri metastaze <sup>[64]</sup>, ali navedena kombinacija dovodi do propadanja kognitivnih funkcija mozga <sup>[65]</sup>, te se primenjuje kod pažljivo odabranih pacijenata na osnovu opšteg stanja i pacijentove volje za sprovođenjem terapije, uz neophodan klinički monitoring. SRS je dala ništa manje dobre rezultate u tretmanu pet i više metastaza, u odnosu na tretman dve do četiri lezije <sup>[66]</sup>. Takođe nije uočena značajna razlika između dve navedene kategorije bolesnika u pogledu post-SRS komplikacija i neurološkog deficit <sup>[67]</sup>. Još jednom trebamo naglasiti da kombinacija hirurgije i WBRT daje bolje rezultate od samostalne primene WBRT <sup>[68]</sup>, ili samostalne primene hirurgije <sup>[69]</sup>. SRS plus WBRT je gotovo jednako efikasna kao operacija plus WBRT <sup>[70]</sup>. Za pacijente lošijeg opšteg stanja rezervisana je takozvana target terapija, koja takođe može da se kombinuje sa konvencionalnim oblicima terapije, a odnosi se na inhibitor tirozin-kinaze koji za razliku od tradicionalnih hemoterapeutika pokazuje veći stepen prodora u likvor <sup>[71]</sup>, i imunoterapija koja modifikuje imuni odgovor T-ćelija i uglavnom se koristi u terapiji neresektibilnih metastaza melanoma<sup>[72]</sup>.

### **1.3. Napredne tehnike magnetne rezonance i nuklearne medicine u diferencijalnoj dijagnozi glioblastoma i metastaza mozga**

Diferencijalna dijagnoza glioblastoma i solitarne metastaze mozga predstavlja diferencijalno dijagnostički izazov za radiologa, s obzirom na mogući sličan izgled navedenih lezija konvencionalnim MR pregledom. Naime, rutinski korišćene MR sekvence, dva različita tumora najčešće prikazuju kao rubno opacifikovane lezije sa centralnim nekrotičnim delom i perifokalnim edemom. Napredne MR tehnike kao što su difuzija (DWI), perfuzija (PWI), imidžing susceptibilnosti (SWI), spektroskopija (MRS), kao i pozitronska emisiona tomografija (PET) donekle olakšavaju postavljanje konačne radiološke dijagnoze.

#### **1.3.1. Mogućnosti MR difuzije u diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze mozga**

Difuzioni imidžing (DWI - *diffusion-weighted imaging*) je forma MR imidžinga bazirana na merenju nasumičnog Braunovog kretanja molekula vode unutar vokseli tkiva. Iskazuje se kroz izotropne difuzione mape (DWI) ili difuzioni koeficijent (ADC - *apparent diffusion coefficient*) koji je izračunata vrednost i predstavlja meru difuzije molekula vode unutar tkiva. Difuzija je od naročitog značaja u karakterizaciji tumora i cerebralne ishemije. Najjednostavnije rečeno, visokocelularna tkiva ili tkiva sa edematoznim ćelijama ispoljavaju niži difuzioni koeficijent. Difuzioni tenzor imidžing (DTI - *diffusion tensor imaging*) je MR tehnika koja koristi anizotropnu difuziju u proceni aksonalne organizacije (organizacije puteva bele mase mozga), dok je traktografija (FT - *fiber tractography*) 3D rekonstrukciona tehnika prikaza nervnih traktova dobijena korišćenjem podataka tenzor imidžinga [73].

Primena difuzionog tenzor imidžinga (DTI) u diferencijaciji glioblastoma od metastaza pokazala je različitu uspešnost [74-79]. Rezultati nekih studija sugerišu da difuzioni koeficijent-ADC [75; 76; 80] i frakciona anizotropija-FA [80; 81] mogu biti od pomoći u diferencijaciji dve navedene vrste tumora, dok druge studije ukazuju na ograničenu moć ADC [74; 77; 79] i FA [75; 78] u diferencijaciji. Razlog kontradiktornosti rezultata može ležati u različitosti akvizicije i primenjenog metoda analize, postignutog signal/šum odnosa (SNR - *signal to noise ratio*), upotrebljenih gradijent smerova, artefakata od pomeranja koji su tipično opservirani na DTI slikama, kao i od heterogenosti izgleda neoplazme mozga. Najveći broj ranijih istraživanja odnosio se na peritumorsku regiju koja leži neposredno oko kontrastom opacifikovane regije, u cilju detekcije razlike u tumorskoj infiltraciji između glioblastoma i metastaza [75; 76; 82]. S druge strane, Wang i sar. (2009) [83] su ispitivali

mogućnosti DTI merenja u diferencijaciji glioblastoma od solitarne cerebralne metastaze, okolo, ali i unutar tumora, i dokazali da su frakciona anizotropija (FA), linearni i planarni koeficijenti anizotropije (CL i CP) značajno različiti između dve neoplazme u sva četiri analizirana segmenta (kontrastno opacifikovani deo tumora, nekrotični deo tumora, zona neposredno oko tumora i zona udaljenija od tumora). Najveću tačnost predikcije pokazali su FA i CL iz zone opacifikacije. Multivarijantna logistička regresija izdvojila je najbolje klasifikatore pomenute dve vrste tumora, a to su ADC, FA i CP iz zone opacifikacije sa 92% senzitivnosti i 100% specifičnosti [83]. Frakciona anizotropija reflektuje orijentaciju tkivne mikrostrukture i povišena je kod glioblastoma [83; 84]. Odnos između FA i celularnosti je kontroverzna, navode se pozitivne [84; 85], ali i negativne korelacije [86]. Osim povišene frakcione anizotropije (FA), linearni koeficijent anizotropije (CL) pokazao je značajno više vrednosti u opacifikovanom delu glioblastoma nego u metastazi [83], u skladu sa ranije detektovanim sniženim vrednostima CL-a kod pacijenata sa metastazama [87]. El-Serougy i sar. (2015) [88] izračunavaju parametre difuzionog tenzor imidžinga (DTI) unutar opacifikovanog dela tumora i u neposrednoj zoni perifokalnog edema, u dve grupe tumora: visoko gradusni gliomi (gr.III i gr.IV) i metastaze. Vrednosti frakcione anizotropije (FA), linearnog i planarnog koeficijenta anizotropije (CL i CP), izmerene u peritumorskoj regiji, bile su značajno više u metastatskom nego u primarnom visokogradusnom glijalnom tumoru, sa visokom specifičnošću (100%) CP-a, i visokom senzitivnošću (76,5%) CL-a, a bez značajnosti razlike u vrednostima srednje difuzivnosti (MD - *mean diffusivity*) i sfernog koeficijenta anizotropije (CS - *spherical coefficient*). Nijedna od navedenih veličina, izmerena u opacifikovanom delu tumora, nije dala značajnu razliku između grupa [88]. Dobijene više vrednosti FA, CL i CP u peritumorskom edemu metastaza nego visokogradusnih primarnih tumora, koje su u suprotnosti sa većinom drugih studija, objašnjavaju mikroinfiltracijama na marginama visokogradusnih glioma, duž traktova bele mase u okolini promene, koje snižavaju direkcionu frakciju vokselu, u poređenju sa komprimovanim i edemom dislociranim vlaknima u peritumorskoj regiji metastaza. Komprimovana vlakna traktova bele mase, kod metastaza velikih dimenzija, povećavaju usmerenost unutar manjeg vokselu, sa suprotnim smanjenjem anizotropije, usled različitog stepena intra i ekstracelularnog edema [88].

Lu i sar. (2004) navode značajnu razliku između tumorom infiltrovanog edema i pravog vazogenog edema, koristeći parametar pod imenom "indeks tumorske infiltracije", i takođe navode povišenu ADC vrednost u metastazi komparirano sa glioblastomom [80]. Nasuprot tome, studija Morita i sar. (2005) izračunava redukovanu ADC vrednost u peritumorskom edemu metastaze komparirano sa edemom oko glioblastoma [76]. Diskrepanca nalaza moguće leži u različitoj selekciji regije od interesa (ROI) unutar peritumorskog edema. Samei Wang i sar. (2009) pak nalaze značajnu razliku u FA, CL i CP, između glioblastoma i metastaza, u perifokalnom edemu neposredno uz tumor, dok u udaljenom delu edema, jedino vrednosti FA i CP dostižu značajno različite vrednosti između dva tipa tumora.



Iako je dostignuta statistička značajnost, ukupna senzitivnost, specifičnost i tačnost svih merenja u peritumorskoj zoni bila je manja u odnosu na opacifikovani deo tumora [83]. Ukupni rezultati sudije [83] pokazali su veću senzitivnost u diferencijaciji glioblastoma od metastaza u odnosu na ranije objavljene studije, koje su koristile FLAIR sekvencu (44%) [89], perfuziju (69%) [90] ili MR spektroskopiju (80%) [91]. Novija istraživanja [92] izračunavaju gradijent vrednosti difuzionog koeficijenta (ADC) unutar zone perifokalnog edema, koji raste od regije bliže opacifikovanom tumoru ka zoni koja je bliže normalnoj beloj masi mozga, kod glioblastoma, dok su vrednosti za metastazu približno iste u svim delovima edema. Studije Lee i sar. (2011) [93] i Caravan i sar. (2018) [94] navode *cut-off* ADC vrednosti u peritumorskom edemu za diferencijaciju glioblastoma i metastaza, sa nižim ADC vrednostima kod primarnog nego kod sekundarnog tumora, što sugerise restriktivnu difuziju u edemu oko glioblastoma, usled neoplastične celularne infiltracije. Sa druge strane, dobijene srednje ADC vrednosti u intratumorskoj regiji bile su značajno više za viskogradusne gliome nego za metastaze [94].

Neurit orjentaciona disperzija i imidžing gustine (NODDI - *neurite orientation dispersion and density imaging*) je DWI tehnika koja predstavlja biofizički model tri kompartmana (intracelularni, ekstracelularni i likvorski) za svaki voksel. Očekuje se da odražava mikrostrukturu dendrita i aksona i obezbeđuje podatke neuronskih promena koji su specifičniji od onih koje obezbeđuje standardna DTI analiza [95]. Ova tehnika je našla primenu i kod pacijenata sa tumorima mozga [96]. S' obzirom da NODDI kompartman model teorijski razlikuje tri tipa ponašanja difuzije vode (intracelularni, ekstracelularni i likvorski), ona može demonstrirati razlike u difuziji vode između tumorske infiltracije i vazogenog edema. Hirai i sar. (2018) koriste ovu tehniku u razlikovanju glioblastoma od metastaza. Na generisanim mapama za ekstracelularnu volumensku frakciju (VEC) dobili su značajno više vrednosti za glioblastome nego za metastaze, dok su vrednosti za izotropnu volumensku frakciju (VISO) težile da budu više za metastaze nego za glioblastome. Među svim posmatranim parametrima primenjene metode, najveću dijagnostičku moć imala je VEC, sa senzitivnošću 100% i specifičnošću 83.3%, i vrednošću površine (AUC - *area under the curve*) 0.87 u diferencijaciji dve pomenute vrste tumora [97].

### **1.3.2. Mogućnosti MR perfuzije u diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze mozga**

Perfuzioni imidžing (PWI - *perfusion weighted imaging*) označava grupu različitih MR tehnika koje daju uvid u tkivnu prokrvljenost, odnosno prožetost tkiva krvnim sudovima. Omogućava evaluaciju neoplazmi (npr. detektuje komponentu najviše celularnosti kod difuznih astrocitoma, pomaže u

razlikovanju glioblastoma od cerebralnih metastaza), ishemijskih lezija (npr. delineacija ishemijske penumbre kod akutnog moždanog insulta, identifikacija vaskularne reserve kod moyamoya bolesti) i neurodegenerativnih bolesti. U najširoj upotrebi su tri perfuzione tehnike, iz kojih se izvode perfuzione veličine.

DSC (*dynamic susceptibility contrast*) MR perfuzija se najčešće koristi, a oslanja se na susceptibilnošću idukovanom gubitku signala na T2w\* sekvencama, što je rezultat prolaska bolusa gadolinijumskog kontrasta kroz kapilarnu mrežu. Regionalni gubitak signala izazvan paramagnetnim kontrastnim sredstvom može da se posmatra i na T2 sekvenci, ali ista zahteva višu dozu kontrasta, te je T2w\* sekvenca izbora. Snimanje se vrši neposredno nakon intravenske aplikacije kontrasta, a atenuacija signala je proporcionalna količini kontrasta u mikrovaskulaturi [98]. Kriva intenziteta signala generiše se na osnovu promene jačine signala tokom prolaska kontrasta kroz tkiva, iz koje se nadalje izračunavaju različiti parametri perfuzije, i to: CBV-*cerebral blood volume* (volumen krvi u datoj količini moždanog tkiva, najčešće mililitri krvi na 100 grama mozga), CBF-*cerebral blood flow* (volumen krvi koji prolazi kroz datu količinu moždanog tkiva u datoj jedinici vremena, najčešće mililitri krvi u minuti kroz 100 grama mozga) [99], MTT-*mean transit time* (prosečno vreme izraženo u sekundama koje crvena krvna zrnca provedu unutar determinisanog volumena kapilarne mreže, dobija se deljenjem cerebralnog volumena sa protokom, naročito ima značaja u evaluaciji ishemijskih moždanih udara) [100]. Najčešće se prikazuju relativne CBV i CBF vrednosti, korigovane u odnosu na kontralateralnu zdravu stranu mozga (rCBV i rCBF).

DCE (*dynamic contrast enhanced*) MR perfuzija je tehnika koja evaluira T1 "skraćenje" izazvano prolaskom gadolinijumskog kontrasta kroz tkiva, a izračunati povišen signal zavisiće od intravaskularnog gadolinijuma (prava perfuzija) i akumulacije gadolinijuma u ekstravaskularnom prostoru (permeabilnost). Konstanta transfera (k-trans) je najčešća izračunata vrednost dinamske kontrastne perfuzije, predstavlja meru kapilarnog permeabiliteta na osnovu deponovanja gadolinijuma u ekstravaskularnom-ekstracelularnom prostoru [98]. Povećanu permeabilnost krvnih sudova uočena je kod visokogradusnih glioma, metastaza i inflamatornih lezija tipa multiple skleroze [101].

Postoje i tehnike MR perfuzije koje ne zahtevaju upotrebu kontrastnog sredstva, kao što je ASL-*arterial spin labeling* MR perfuzija. Zasnovana je na subtrakciji između označene-tagovane slike (molekuli vode u arterijskoj krvi su magnetski tagovani upotrebom radiofrekventnog pulsa koji saturiše protone vode) i kontrolne slike, čime se eliminiše statički signal, a dobijeni signal je linearna mera perfuzije, koja je proporcionalna protoku cerebralne krvi (CBF) [102].

Poznato je da i glioblastomi i metastatski tumori mozga indukuju angiogenezu, i samim tim demonstriraju povišenu perfuziju [103]. Čelije glioblastoma, za razliku od metastatskih ćelija, teže da

infiltrišu okolnu belu masu <sup>[104]</sup>. Stoga su mnogi istraživači koristili perfuzioni imidžing u cilju diferencijacije glioblastoma i metastaza <sup>[105-107]</sup>.

Na osnovu *susceptibility* kontrastne perfuzije, dobijen je značajno viši rCBV u peritumorskoj T2 hiperintenznoj zoni kod glioblastoma u odnosu na istu zonu oko metastaze. Nadalje, histopatološke studije pokazale su značajno razvijeniju mikrovaskularizaciju kod glioblastoma nego kod metastaza <sup>[106]</sup>. Nedavna studija Bauer i sar. (2015) ističe mogućnost kombinovanja difuzionog imidžinga, DSC perfuzije i dinamske kontrastne perfuzije u regiji T2 hiperintenziteta oko tumora, čime diferencira glioblastome od metastaza sa tačnošću od 98% <sup>[107]</sup>. Međutim, izračunate rCBV vrednosti unutar samog tumora upotrebom DSC, nisu se pokazale od pomoći u razlikovanju glioblastoma i metastaza <sup>[90; 105; 106]</sup>. Na osnovu do sada objavljenih istraživanja, samo nekoliko studija nalazi značajno više vrednosti volumena cerebralne krvi (CBV) u opacifikovanom delu glioblastoma nego u metastazi. Sunwoo i sar. (2016) kompariraju vrednosti protoka krvi (CBF) u dve pomenute vrste tumora korišćenjem ASL perfuzionog MR imidžinga, pored kvalitativne analize slike, i dobijaju značajno višu intratumorsku perfuziju kod glioblastoma u odnosu na metastaze <sup>[108]</sup>. Takođe izračunati protok je bio relativno viši unutar tumora nego oko tumora, u skladu sa vizuelnom ocenom. Stoga, iako je diskriminativna moć prezentovana AUC (*area under the curve*) vrednostima bila veća za peritumorsku perfuziju nego za intratumorsku perfuziju, veću značajnost imao je nalaz izračunatih protoka i kvalitativna ocena. Trebamo pomenuti i da su lezije najvišeg stepena vizuelne gradacije u datoj studiji, pokazale specifičnost od 84,6% i pozitivnu prediktivnu vrednost od 86,4% u dijagnozi glioblastoma, sugerišući da jako hiperperfuzioni tumori na ASL imaju značajno veći šansu da su glioblastomi nego metastaze <sup>[108]</sup>. Moguće objašnjenje različitih rezultata intratumorske perfuzije dobijenih DSC perfuzionom tehnikom (CBV) i ASL perfuzionom tehnikom (CBF) leži u hemodinamskim parametrima, kao što su CBV i CBF izvedeni iz DSC, koji mogu biti uslovljeni vaskularnom permeabilnošću i isticanjem (*leakage*) kontrastnog sredstva. U slučaju opacifikovanih tumora, naročito rCBV teži da bude potcenjena usled T1 efekata ekstravazacije kontrastnog sredstva u intersticijalni prostor <sup>[109]</sup>. U nekoliko studija pokušano je da se načine korekcije ili modifikacije zbog mogućih *leakage* efekata <sup>[90]</sup>, ali takvi napori nisu uvek bili dovoljni. Sa druge strane, ASL tehnika je manje osetljiva na narušenost krvno–moždane barijere, jer radi na principu označenih protona vode u arterijskoj krvi koji se ponašaju kao difuzibilni trejseri-markeri <sup>[110]</sup>. Pored toga, nekoliko komparativnih studija DSC-CBV i ASL-CBF u evaluaciji tumora mozga beleži dobre rezultate korelacije dve navedene metode <sup>[106; 110; 111]</sup>. U jednoj od ovih istraživanja kaže se da je artefakt susceptibilnosti u tumorskoj regiji ili peritumorskoj zoni sličan na ASL slikama komparirano sa DSC slikama <sup>[111]</sup>.

Mourad i sar. (2017) ističu da kombinacija difuzionog i perfuzionog MR imidžinga, uz standardni MRI protokol, povećava tačnost diferencijalne dijagnoze glioblastoma i solitarnih metastaza mozga

sa 70% na 90%, i treba je uvesti u svakodnevnu kliničku praksu. Navodi se značajna razlika u DWI intenzitetu signala između dve grupe tumora. ADC vrednosti za glioblastome bile su niže nego za metastaze, dok je maksimalni rCBV u peritumorskoj regiji pokazao više vrednosti za glioblastome nego za metastaze [112]. Delimično kontradiktorne podatke navode Neska-Matuszewska i sar. (2018), ukazujući da ne postoji razlika u difuzionim i perfuzionim parametrima između glioblastoma i metastaza unutar samog tumora (*tumor core*), i da je neophodno analizirati peritumorsku zonu. U istoj se dobijaju značajno više vrednosti rCBV, pika perfuzije (*rPH-peak height*), procenta obnove signala (*rPSR-percentage of signal recovery*), i niže ADC vrednosti kod glioblastoma u odnosu na metastaze, sa maksimalnom tačnošću od 0,94 za rCBV [113].

### **1.3.3. Mogućnosti MR imidžinga susceptibilnosti u diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze mozga**

Imidžing susceptibilnosti (SWI - *susceptibility weighted imaging*) je MRI sekvenca naročito osetljiva na jedinjenja koja “izobličuju” lokalno magnetno polje, i kao takva pokazala se korisnom u detekciji krvnih produkata, kalcijuma, itd. SWI je 3D korigovana gradient eho sekvenca visoke prostorne rezolucije. Jedinjenja sa paramagnetskim, diamagnetskim i feromagnetskim svojstvima u interakciji sa lokalnim magnetnim poljem dovode do distorzije istog, i time menjaju fazu lokalnog tkiva, što zauzvrat rezultira gubitkom signala na slici. Paramagnetici uključuju deoksihemoglobin, feritin i hemosiderin. Diamagnetici uključuju minerale kosti i distrofične kalcifikacije [114]. Nakon akvizicije, sledi postprocesing, koji uključuje aplikaciju fazne maske radi isticanja direktno posmatranog gubitka signala. Tipična prezentacija slika je kao: *magnitude* (veličina), *filtered phase* (filtrirana faza), SWI-dobijena postprocesingom tj. kombinovanjem magnitude i fazne slike, MIP- *SWI minimum intensity projection* (projekcija minimalnog intenziteta) [115].

Imidžing susceptibilnosti visoke rezolucije (HR-SWI – *high resolution susceptibility weighted imaging*) je relativno novija tehnika, koja koristi faznu razliku u stepenu oksigenacije između venske krvi i okolnog moždanog parenhima [116]. Može se koristiti za neinvazivnu vizuelizaciju normalnih i patoloških vaskularnih struktura koje se ne mogu videti konvencionalnim MR imidžingom [117]. Pokazala se od značaja kao dodatak standardnom MR protokolu u karakterizaciji tumora, jer preciznije razdvaja razgradne krvne produkte od venskih krvnih sudova i patološke neovaskularizacije, te se može primeniti i u gradiranju glioma, sa rezultatima koji pozitivno koreliraju sa PET i patohistološkim (PH) nalazima [118]. Kim i sar. (2009) su pokazali tačnost diferencijalne dijagnoze solitarne opacifikovane lezije u mozgu (u skladu sa PH nalazima) od 67% nakon konvencionalnog MR imidžinga, odnosno 78% nakon dodate HR-SWI sekvence. Intratumorski

signal susceptibilnosti (ITSS) je uspešno razlikovao glioblastome od solitarnih metastaza samo u najvišem stepenu gradacije intenziteta signala, u gradusu 3 [119]. I studije Park i sar. (2010) i Fu i sar. (2015) ukazuju na ulogu SWI sekvence u diferenciranju glioblastoma od metastaza [120; 121]. PADRE (*phase difference enhanced imaging*) je nova fazno zavisna imidžing tehnika, nedavno razvijena [122]. Ona jasno prikazuje vene, krvarenja i depozite gvožđa (VEI - *vessel-enhanced images*), što je zasnovano na paramagnetskoj susceptibilnosti, kao i klasična SWI tehnika. Ali, PADRE jasno prikazuje i različite strukture bogate mijelinom (TEI - *tissue-enhanced images*), što je zasnovano na dijamagnetskoj susceptibilnosti, koja nije implementirana u SWI tehniku [123]. Bazirano na navedenom konceptu, Doishita i sar. (2018) su napravili PADRE prikaz u vidu kolor mape, na kojoj su TEI i VEI strukture preklopljene sa različitim bojama, što nadalje omogućava njihovu simultanu procenu. Razlikovanje glioblastoma od metastaza prema ROC (*receiver operating curve*) analizi je pokazalo senzitivnost metode od 80% i specifičnost od 64%. Stepenn vizuelizacije površinske bele mase (peritumorskog edema) je bila značajno različita između primarnih i sekundarnih tumora, dok vidljivost dubokih medularnih vena nije pokazala značajnost razlike, mada je težila višim vrednostima za glioblastome u odnosu na metastaze [124].

#### **1.3.4. Mogućnosti MR spektroskopije u diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze mozga**

MR spektroskopija (MRS) omogućava tkivu da se ispolji u smislu prisustva i koncentracije različitih metabolita. Grossman i Yousem kažu, citiram: “Ukoliko ti je ovo potrebno za pomoć, vrati se na stranu 1; sve sem Canavan-ove bolesti ima nizak NAA, visok holin”, kraj citata [125]. Ovo je možda suviše grubo rečeno, ipak pošteno je reći da MRS nema presudan niti značajan uticaj u celokupnom MR pregledu, ali svakako povećava specifičnost nalaza, i može poboljšati predikciju histološkog gradusa datog patološkog procesa. Bazični princip koji omogućava MR spektroskopiju je taj da distribucija elektrona oko atoma uzrokuje da jezgro u različitim molekulima bude pod uticajem minimalno različitog magnetnog polja. Ovo rezultuje minimalno različitim rezonantnim frekvencijama, sa povratnim minimalno različitim signalom. Opisana tehnika je identična onoj koja se koristi u analitičkoj hemiji. MR spektar se može dobiti iz bilo kog “MR-aktivnog” nukleusa, a to je nukleus koji poseduje vrednost spina različitu od nule: proton, ugljenik-13 i fosfor-31 su najčešće korišćeni, i u kliničkoj praksi suštinski samo spektar protona. Ukoliko je sirovi signal obrađen, onda će spektrom dominirati voda, koja će sve ostale spektre učiniti nevidljivim. Stoga je supresija vode deo svake MRS sekvence, bilo odabirom *inversion recovery* ili *chemical shift* sekvence. Ukoliko supresija vode nije uspešna, onda se dešava generalni pad na osnovnu liniju, sa promenom u relativnoj

visini pikova. Mnoge sekvence koje se koriste za imidžing mogu da se koriste i za spektroskopiju (kao što je spin-echo sekvenca). Osnovna razlika između imidžing sekvenci i spektroskopskih sekvenci je u tome što se za spektroskopiju, gradijent za očitavanje ne koristi tokom perioda kada radiofrekventna zavojnica prima signal od osobe ili predmeta istraživanja (*read-out*). Frekventna informacija (dobijena pomoću *read-out* ili gradijent frekvencije), umesto da obezbeđuje prostornu informaciju, koristi se za identifikaciju različitih hemijskih jedinjenja. Ovo je moguće zato što oblak elektrona oko različitih hemijskih jedinjenja štiti rezonantne atome koji su od spektroskopskog interesa, zavisno od vrste jedinjenja i specifične pozicije u jedinjenju. Ovaj elektronski štit uzrokuje da posmatrana rezonantna frekvenca atoma bude diskretno različita i stoga moguća za identifikaciju MR spektroskopijom <sup>[126]</sup>. Najčešće korišćena jedinjenja su: laktat (marker anaerobnog metabolizma), lipid (marker ozbiljnog tkivnog oštećenja, oslobađa se iz ćelijske membrane), N-acetil-aspartat – NAA (marker vijabiliteta neurona), kreatin (marker metabolički aktivnog tkiva kao što je mozak, značajan u skladištenju i transferu energije), holin (marker izmene ćelijske membrane), mioinozitol (od značaja u ćelijskoj osmoregulaciji) <sup>[127]</sup>.

Dakle, MR spektroskopija daje informacije o metaboličkom tkivnom sastavu, i napredne spektroskopske metode koriste se za kvantifikaciju markera tumorskog metabolizma (npr. glukoza), membranske izmene i proliferacije (npr. holin-Cho), energetske homeostaze (kreatin-Cr), intaktnosti glioneuronalnih struktura (NAA) i nekroze (laktat-Lac ili lipidi-Lip) <sup>[128]</sup>.

Ranije objavljeni revijalni rad Hollingworth i sar. (2006) zaključuje da je MRS metoda nedovoljno pouzdana u diferenciranju glioblastoma i metastaza, verovatno zbog relativno malog broja analiziranih studija <sup>[129]</sup>. Nedavno objavljena meta analiza Usinskiene i sar. (2016) takođe dolazi do zaključka da visokogradusni gliomi i metastaze ne mogu pouzdano da se razlikuju na osnovu MR spektroskopije <sup>[130]</sup>. U ovim radovima, bilo je uključeno nekoliko članaka koji opisuju lažno pozitivne i lažno negativne odnose za diferenciranje dve vrste tumora upotrebom MRS. Glavni problem je što su autori uzimali podatke iz radova bez prethodne identifikacije intratumorske ili peritumorske regije, što je neizbežno povećavalo heterogenost podataka i sledstveno narušavalo verodostojnost zaključka. Meta analiza Wang i sar. (2017). ističe umereno dijagnostičko dostignuće MR spektroskopije u diferenciranju visokogradusnih glioma od metastaza. Cho/NAA odnos je pokazao veću specifičnost i više AUC vrednosti nego Cho/Cr odnos u peritumorskom edemu. MRS može da diferencira dve vrste tumora, naročito sa merenjima u peritumorskoj zoni, i to Cho/NAA odnos u peritumorskoj zoni može predstavljati superiorni indeks, i ujedno može povećati diferencijalno dijagnostičku tačnost MRS <sup>[131]</sup>.

Najnovija studija Aslan i sar. (2019) kombinuje parametre difuzije (minimalni, maksimalni i srednji difuzioni koeficijent), perfuzije (relativni krvni volumen) i spektroskopije (odnose holin/kreatin, holin/N-acetil-aspartat i N-acetil-aspartat/kreatin) u diferenciranju visokogradusnih glioma od

metastaza, tzv. multiparametrijski MRI. Unutar opacifikovanog dela tumora, od svih navedenih parametara, jedino je odnos NAA/Cr pokazao statistički značajnu razliku između dve vrste tumora. Kao najbolji model diferencijacije pokazala se kombinacija ADC<sub>min</sub>, rCBV i Cho/NAA parametara, sa dijagnostičkom sigurnošću od 97% [132].

Primena tehnika koje se baziraju na tzv. modelima prepoznavanja, korišćenjem 3T MR perfuzije i spektroskopije, može obezbediti izvesnu dijagnostičku vrednost u diferencijaciji čestih intraaksijalnih tumora mozga, kao što su glioblastomi *versus* metastaze. Za ostvarivanje zadatog cilja, Tsolaki i sar. (2013) su koristili tri različite metode veštačke inteligencije (*learning machine*) u cilju dobijanja optimalne kombinacije parametara, a procedura klacifikacije je uključivala metaboličke (NAA/Cr, Cho/Cr, (Lip+Lac)/Cr) i perfuzione (rCBV) parametre, i nalaz biopsije kao supervizor klasifikacije. Rezultati su ukazali da se glioblastomi statistički značajno mogu razlikovati od metastaza samo na osnovu analize peritumorske regije. *Support Vector Mashine* (SVM) se pokazala kao najpouzdanija metoda prepoznavanja sa tačnošću od 98%, i to kako za intratumorsku, tako i za peritumorsku regiju [133].

### **1.3.5. Mogućnosti pozitronske emisije tomografije (PET) u diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze mozga**

Pozitronska emisiona tomografija (PET) može ponuditi korisne komplementarne informacije u dijagnozi i diferencijaciji nekih malignih tumora mozga, jer PET obezbeđuje signale bazirane na metaboličkoj aktivnosti tkiva, koja se razlikuje kod različitih tipova i gradusa tumora. To je moderna neinvazivna imidžing tehnika za kvantifikaciju radioaktivnosti *in vivo*. Ona podrazumeva itravensku aplikaciju pozitron-emitujućeg radiofarmaka, koji se zatim sistemski distribuira, nakon čega se obavlja snimanje u cilju detekcije i kvantifikacije obrazaca akumulacije radiofarmaka u telu. Podaci dobijeni PET skeniranjem mogu da se rekonstruišu i prikažu kao trodimenzionalna slika. Najčešće korišćeno radioaktivno biološko jedinjenje je F-18 fluorodeoksiglukoza (FDG), koja se metaboliše u FDG-6-fosfat koji se dalje ne može metabolisati u tumorskim ćelijama, te se akumulira u istim. Dakle PET obezbeđuje metaboličke i funkcionalne informacije, za razliku od MR imidžinga. PET se često kombinuje sa CT imidžingom, čime se omogućava korelacija funkcionalnih i anatomskih podataka (tzv. hibridni imidžing). Standardna vrednost preuzimanja radiofarmaka (*SUV-standard uptake value*) se kalkuliše na kraju pregleda, to je odnos između aktivnosti na jedinicu mase tkiva i injektovane doze radiofarmaka na jedinicu mase tela [134]. FDG se koristi za diferencijaciju niskogradusnih od viskogradusnih tumora mozga [135], ali je ograničenog značaja u diferenciranju različitih viskogradusnih glioma, koji su poznati po snažnom preuzimanju glukoze [136].

Aminokiselinski PET obeleživači (*tracers*) pokazali su se korisnim u planiranju tretmana terapije glioma i praćenju efekta iste [128]. Neke studije prikazuju primenu ovih trejsera kod metastatske bolesti mozga [137] ili u razlikovanju rekurentnih tumora od postradijacionih sekvela [138].

Kamson i sar. (2013) su testirali tačnost alfa[<sup>11</sup>C]metil-L-triptofan (AMT)-PET imidžinga u diferenciranju novo dijagnostikovanih glioblastoma od metastaza u mozgu [139]. Tumorska akumulacija AMT-a merena je standardizovanim *uptake* vrednostima (SUV). Učinjena je i analiza kinetike obeleživača, da bi se razdvojio tumorski neto transfer triptofana (AMT *volume of distribution* -VD) od jednosmerne stope preuzimanja, upotrebom dinamskog PET-a ili *input* funkcije. Evaluirana je diferencijalna pouzdanost ovih PET varijabli, i komparirana sa konvencionalnim MRI. Za glioblastom/metastaza diferencijaciju, tumorski AMT SUV pokazao je najveću pouzdanost (74%), a tumor/korteks VD odnos pokazao je najveću pozitivnu prediktivnu vrednost (82%). Kombinacijom standardnog MRI (veličina opacifikovane lezije) i AMT-PET, tačnost diferencijalne dijagnoze je dostigla 93%. Tumor/korteks SUV odnos je bio viši za glioblastome nego za metastaze, sa preciznošću razlike većom od 90% [139]. Lasocki i Hicks (2019) predlažu kombinaciju MR imidžinga i novih PET obeleživača u karakterizaciji lezija u mozgu i planiranju tretmana ekspanzivnih promena [140].

#### **1.4. RADIOMIKA - savremena era u obradi radioloških slika**

U poslednjoj deceniji uočava se eksponencijalni rast na polju analize medicinskih slika, sa razvojem alatki koje prepoznaju šablone (*pattern recognition tools*) i sa povećanjem u veličini baze podataka. Ovaj napredak je olakšan razvojem procesa ekstrakcije kvantitativnih obeležja, koji rezultuje konverzijom slika u korisne podatke, i kasnijom analizom ovih podataka, a sve sa ciljem podrške donošenju konačne odluke; takva praksa se naziva radiomika (*radiomics*). Ovo je u suprotnosti sa tradicionalnom praksom tretiranja medicinskih slika samo kao slike namenjene isključivo za vizuelnu interpretaciju. Podaci radiomike sadrže statistike prvog, drugog i viših nivoa. Ovi podaci su kombinovani sa drugim podacima o pacijentu, i obrađeni sofisticiranim bioinformatičkim alatcima, sa razvojem modela koji potencijalno mogu unaprediti dijagnostičku, prognostičku i prediktivnu tačnost. Pošto postoji težnja da se analize radiomike sprovode uporedo sa standardnim imidžingom, razumljivo je da će konverzija digitalne slike u upotrebljiv (koristan) podatak na kraju postati rutinska praksa.

Dakle, u savremenoj eri precizne medicine, radiomika je polje istraživanja u razvoju, koje ima za cilj da nađe vezu između kvalitativne i kvantitativne informacije ekstrahovane iz kliničkih slika i



kliničkih podataka, sa ili bez asociране ekspresije gena, kako bi se dobila podrška u donošenju kliničkih odluka baziranih na činjenicama <sup>[141]</sup>. Koncept koji je u osnovi navedenog procesa je taj da i morfološke i funkcionalne kliničke slike i klinički podaci sadrže kvalitativne i kvantitativne informacije, koje mogu reflektovati podležuće patofiziološke procese u tkivu. Analize radiomike mogu biti izvedene u primarnom tumoru, metastatskoj leziji ili normalnim tkivima <sup>[142]</sup>.

Kvantitativna obeležja radiomike mogu biti izračunata sa, za to namenjenim (specijalizovanim) programima (softverima), koji prihvataju medicinske slike kao ulaz (*input*). I pored brojnih razvijenih alatki za jednostavno sprovođenje navedenog zadatka, dobro osmišljenih u smislu vremena za kvantifikaciju, još uvek je izazov kako pažljivo proveriti kvalitet ulaznih podataka, i kako selektovati optimalne parametre koji će garantovati pouzdan izlaz (*output*). Na kvalitet ekstrahovanih obeležja, njihovu asocijaciju sa kliničkim podacima, i na model izveden iz njih, može uticati tip akvizicije slike, način njene naknadne obrade (postprocesinga) i segmentacije <sup>[143]</sup>.

Različite vrste obeležja mogu biti izvedene iz kliničkih slika. Kvalitativna ili semantička obeležja su deo svakodnevnog radiološkog leksikona u opisu lezije: veličina, lokalizacija, vaskularizacija, spikulacija, nekroza, kontakt sa okolinom. Kvantitativna ili agnostička obeležja su deskriptori ekstrahovani iz slika uz pomoć matematičkih algoritama implementiranih u program <sup>[143]</sup>. Ona su eksponent različitog stepena kompleksnosti objekta posmatranja, i ispoljavaju svojstva lezije, na prvom mestu oblik i histogram intenziteta unutar vokselu, a na drugom mestu prostorno grupisanje vrednosti intenziteta na nivou vokselu (ili tekstura). Mogu biti izdvojena, ili direktno iz slike, ili nakon primene različitih filtera transformacije (npr. preko transformacije u talase tj. *wavelet* tehnikom).

Kvantitativna obeležja su često grupisana u sledeće kategorije:

1. Obeležja oblika opisuju oblik posmatrane regije od interesa (ROI) i njene geometrijske osobine kao što su volumen, maksimalni dijametar duž različitih ortogonalnih pravaca, maksimalna površina, tumorska kompaktnost i sferičnost. Npr. odnos površine i volumena spikuliranog tumora pokazaće više vrednosti u odnosu na kružni tumor sličnog volumena.
2. Obeležja statistike prvog reda opisuju distribuciju vrednosti individualnih vokselu bez obzira na prostorne odnose. To su histogram-bazirana svojstva minimalnih, srednjih i maksimalnih vrednosti intenziteta vokselu na slici, kao i njihova asimetrija (*skewness*), zaravnjenost (*kurtosis*), uniformnost i neuređenost (entropija).
3. Obeležja statistike drugog reda uključuju takozvana obeležja teksture <sup>[144; 145]</sup>, koja se dobijaju izračunavanjem međusobnih odnosa između susednih vokselu <sup>[146]</sup>. Ona predviđaju meru prostorne uređenosti voksel intenziteta, i tako ukazuju na intralezionu heterogenost. Takve karakteristike mogu se dobiti iz matrice zajedničke pojave istog nivoa sive boje (*GLCM - Gray Level Co-occurrence Matrix*), ili iz matrice istog intenziteta sive boje duž fiksnog pravca (*GLRLM - Gray-Level Run Length Matrix*) <sup>[147]</sup>.

4. Obeležja statistike višeg reda dobijena statističkim metodama nakon primene filtera ili matematičkih transformacija na sliku, npr. u cilju identifikacije ponavljajućih i neponavljajućih obrazaca, supresije šuma ili naglašavanja detalja. Uključuju fraktalnu analizu slike, Minkowski funkcije, *wavelet* transformaciju, i Laplacian transformaciju filtriranih slika, koja može da izdvoji regiju sa mnogostruko povećanim grubim obrascima teksture [143].

Uzimajući u obzir da mnogi parametri mogu biti podešeni od strane korisnika, stotine varijabli mogu biti generisane iz jedne jedine slike.

Većina ranije pomenutih obeležja, niti su originalni, niti su inovativni deskriptori. Zapravo, definicija i upotreba teksturnih obeležja u kvantifikaciji karakteristika slike, kao i upotreba filtera i matematičkih transformacija u obradi signala, datira u period od pre nekoliko decenija [144]. Stoga, glavna inovacija radiomike (*radiomics*) leži u sufiksu *-omics*, originalno kreiranom za discipline molekularne biologije. To se odnosi na simultanu upotrebu velikog broja parametara izdvojenih iz jedne lezije, koji su matematički obrađeni upotrebom naprednih statističkih metoda, pod hipotezom da njihova tačna kombinacija, uz kliničke podatke, može iskazati značajne tkivne karakteristike, korisne u procesu dijagnoze, prognoze i tretmana svakog pojedinačnog pacijenta (personalizovana medicina). Pored toga, prednosti radiomike leže u upotrebi brojnih iskustava iz ranije obrađenih podataka dobijenih iz drugih disciplina istog sufiksa, kao i iz raznih analičkih sistema [143].

Neke poteškoće mogu nastati kada korisnik treba da odluči koje i koliko parametara treba da odabere (ekstrahuje) iz slike. Svaka alatka izračunava različit broj obeležja, koja pripadaju različitim kategorijama, a inicijalni izbor obeležja može izgledati na neki način proizvoljan. Pored toga, metode za analizu podataka striktno zavise od broja unesenih varijabli, što može uticati na konačan rezultat. Jedan od mogućih pristupa je da najpre izvedemo preliminarnu analizu svih obeležja dobijenih nakon kalkulacije, na osnovu čega ćemo izdvojiti najčešće ponavljane i najčešće reprodukovane parametre, sa posledičnom redukcijom obeležja analizom korelacije i smanjenja [148]. Drugi pristup je da učinimo *a priori* selekciju obeležja, baziranu na njihovoj matematičkoj definiciji, fokusirani na parametrima koji su lako interpretabilni u smislu vizuelne pojave, ili koji su u direktnoj konekciji sa nekim biološkim tkivnim svojstvima [143].

U osnovi alternativnih tehnika veštačke inteligencije (*machine-learning*) koje se u razvoju, leži ideja da kompjuteri mogu da nauče primere iz prošlosti i mogu da detektuju teško-razaznajuće šablone (mustre) iz velikih i kompleksnih baza podataka, što konačno vodi do selekcije adekvatnih obeležja [149].

Mnogi od ekstrahovanih obeležja su suvišni i nepotrebni za dalju obradu. Stoga je potrebno fokusirati se na podatke koji pokazuju potencijalnu kliničku primenu, kako bi se selektovala informacija od koristi za specifičnu namenu. Analize radiomike najčešće uključuju dva koraka:

- redukciju dimenzije tj. selekciju obeležja najčešće nenadgledanim pristupom, i

- udružene analize sa jednim ili više specifičnih ishoda nadgledanim pristupom.

Najčešće korišćeni modeli klasifikacije ili selekcije podataka su klaster analiza (*cluster analysis*) (koja formira velike grupe sličnih obeležja, tzv. klastere, sa niskom međusobnom korelacijom, iz klastera može da se izdvoji jedno reprezentativno obeležje za kasnije asocirane analize) <sup>[150]</sup>, i analiza glavne komponente (*PCA - principal component analysis*) (koja formira manje setove maksimalno nepovezanih varijabli iz velikog seta povezanih varijabli) <sup>[151]</sup>. Za kasnije, udružene analize mogu se upotrebiti sva obeležja za koja se smatra da su dovoljno reproduktivna i informativna, a koja nisu preobilna (suvišna). Glavni nedostatak univarijantnih analiza je multiplo testiranje, što se prevazilazi raznim korekcijama <sup>[152]</sup>. Multivarijantne analize sastoje se od pravljenja matematičkog modela koji će da predvidi ishod ili odgovornu varijablu. Različiti su pristupi analizama zavisno od namene studije, od statističkih metoda do tehnika veštačke inteligencije (*random forest* <sup>[150]</sup>, *neural networks* <sup>[153]</sup>, *linear regression* <sup>[153]</sup>, *logistic regression* <sup>[154]</sup>, *least absolute shrinkage and selection operator* <sup>[155]</sup>, *cox proportional hazards regression* <sup>[156]</sup>). Nesumnjivo je da primenjeni model pre kliničke aplikacije mora biti stabilan i reproduktivan. Zbog toga je neophodna validacija modela uz pomoć eksterne kohorte pacijenata (podataka) <sup>[157]</sup>. Prvi korak u validaciji modela je unutrašnja ukrštena validacija. Ipak, najbolji način da se dostigne potencijalna klinička vrednost modela, je validacija sa prospektivno sakupljenim nezavisnim kohortama, idealno unutar kliničkih studija. Ovim se uvodi kao cilj, razmena podataka između institucija, a razmenjeni podaci mogu biti iskorišćeni kao validacioni setovi. Primer velike, javno dostupne baza podataka je Atlas kancerskog genoma (*The Cancer Genome Atlas*) koji sadrži sveobuhvatne multidimenzionalne genomske podatke i klinička obrazloženja za više od 30 tipova kancera, a čiji značajan deo je i arhiva slika (dijagnostički imidžing) <sup>[158]</sup>. Ove slike mogu biti dragocen izvor podataka istraživačima, za formiranje hipoteze ili sprovođenje validacije <sup>[159]</sup>.

Parametri vezani za pacijenta, takođe mogu uticati na obeležja slike, bilo preko direktne uzročne asociranosti, ili zbunjujućeg efekta na statističku asociranost. Npr. karcinom pluća kod pušača se razlikuje od karcinoma pluća nepušača <sup>[160]</sup>. Povrh toga, pošto je poželjna validacija modela na eksternoj i nezavisnoj grupi pacijenata, komparacija obeležja ekstrahovanih iz slika sa različitim parametrima i segmentiranih različitim tehnikama, je izazov, i može uticati na konačne performanse modela.

Imidžing tehnike u rutinskoj kliničkoj praksi pokazuju široku varijabilnost parametara akvizicije, kao što su prostorna rezolucija, aplikovanje kontrastnog sredstva, kVp i mAs kod CT, vrsta sekvence, eho-vreme, vreme ponavljanja, broj ekscitacija i mnogi drugi parametri sekvence ako govorimo o MRI. Nadalje, algoritmi i parametri rekonstrukcije prilagođeni su instituciji, sa mogućom varijacijom za određenog pacijenta. Tako obeležja dobijena iz slika stečenih u jednoj istoj instituciji upotrebom različitih protokola, ili stečena u različitim institucijama, na različitim skenerima i na različitoj

populaciji pacijenata, mogu biti pod uticajem različitih parametara, pre nego što su odraz različitih bioloških osobina tkiva. Konačno, neka podešavanja akvizicije i rekonstrukcije mogu doprineti nestabilnosti obeležja; obeležja tada pokazuju različite vrednosti kada se ekstrahuju iz ponavljanih merenja pod istim uslovima. Ovo se u startu može prevazići isključivanjem obeležja koji su pod visokim uticajem parametara akvizicije i rekonstrukcije [143].

Poznato je da je intenzitet signala na MRI rezultat kompleksne interakcije unutrašnjih tkivnih karakteristika kao što je vreme relaksacije, kao i multiplih parametara koji se odnose na karakteristike skenera, podešavanja akvizicije i obrade slike. Za datu T1 ili T2 sekvencu, intenzitet signala vokselu nema fiksnu, tkivno-specifičnu numeričku vrednost. Čak i kad se snima isti pacijent, u istoj poziciji, istim aparatom, upotrebom istih sekvenci, u dve ili više sesija, intenzitet signala se može menjati, dok tkivni kontrast ostaje nepromenjen. Bez korekcije ovih efekata, komparacija među pacijentima gubi na značaju, jer zavisi od numeričkih vrednosti intenziteta vokselu. To se može rešiti, ili kvantifikovanjem odnosa između intenziteta vokselu, ili normalizacijom podataka pre izvođenja kvantitativne analize slika [161]. Aktuelne studije, uticaj MRI parametara akvizicije na postojanost (snagu) obeležja radiomike, pripisuju kompleksnosti tehnike i slaboj dostupnosti odgovarajućih fantoma. Teksturna obeležja su senzitivna na varijacije parametara akvizicije, i to što je veća prostorna rezolucija, veća je osetljivost [162]. Ispitivanje koje pristupa obeležjima radiomike dobijenim na različitim skenerima, u različitim institucijama ili sa različitim parametrima, zaključuje da se komparacija podataka mora činiti oprezno [163].

Segmentacija je kritična faza procesa radiomike, jer se podaci izdvajaju iz segmentiranih volumena posmatranog objekta. Ovo predstavlja izazov, s' obzirom da mnogi tumori nisu jasno (oštro) ograničeni. Neki autori predlažu manuelnu segmentaciju od strane eksperata, iako je naporna za rad i nije uvek izvodljiva, i zahteva jako veliku bazu podataka [164]. Sa druge strane, razvijene su automatske i poluautomatske metode segmentacije, za različite imidžing modalitete i različite anatomske regione. One obezbeđuju maksimalnu automatizovanost, sa minimalnom interakcijom operatera (čoveka), vremenskom efikasnošću, tačnošću i reproduktivnošću iscrtanih margina. Neki algoritmi segmentacije se oslanjaju na metode rasta regiona (*region-growing*), koje zahtevaju da operater odredi početnu tačku (*seed point*) unutar volumena od interesa, a koje su dobre samo za homogene lezije kao što su gr.I i gr.II tumori pluća [165]. Međutim, za parcijalno solidne lezije, lezije tipa mlečnog stakla, nodule adherirane za krvne sudove ili pleuru, automatska segmentacija nije pogodna jer pokazuje nizak stepen tačnosti i reproduktivnosti [166]. Drugi algoritmi segmentacije uključuju metode setova određenog nivoa (*level-set*) [167], metode sečenja crteža (*graph-cut*) [168], algoritme aktivne konture - zmija (*active contour - snake*) [169]. Poluautomatske metode su ipak delom zavisne od aktivnosti čoveka [170]. Dakle, ne postoji unuverzalni algoritam segmentacije za sve imidžing aplikacije; očekuje se da novi algoritmi prevaziđu dosadašnje limite [171]. Doduše, neka

obeležja mogu pokazati stabilnost i reproduktivnost primenom jednog metoda segmentacije, ali ne i nekog drugog metoda.

#### 1.4.1. Fraktalna geometrija u obradi medicinskih slika – mogućnosti i primena

Za razliku od drevne Euclidean-ove geometrije, tako pojednostavljene u prikazu većine veštačkih objekata i nemoćne u opisu prirodnih oblika, fraktalna geometrija je potvrđena kao disciplina pogodna za prikaz obrisa planine ili obale, oblaka, kristalne ili molekularne strukture, i različitih bioloških dinamskih procesa <sup>[172]</sup>. Po navodima Grizzi i Chiriva-Internati (2005), unutar-ćelijske komponente, ćelije, tkiva i organi, ispoljavaju ključne karakteristike svih anatomskih sistema, sa njihovim opisom, koji je uznapredovao od Euclidean-ove do fraktalne geometrije. Unutrašnja kompleksnost je očigledna, kako na makroskopskom, tako i na mikroskopskom nivou postmatranja. Jedna od najznačajnijih karakteristika čitavog univerzuma je tendencija da formira višestepene strukture “sistema u sistemu”, od kojih svaki formira, “celinu u odnosu sa svojim delovima i koji je istovremeno deo veće celine” <sup>[173]</sup>.

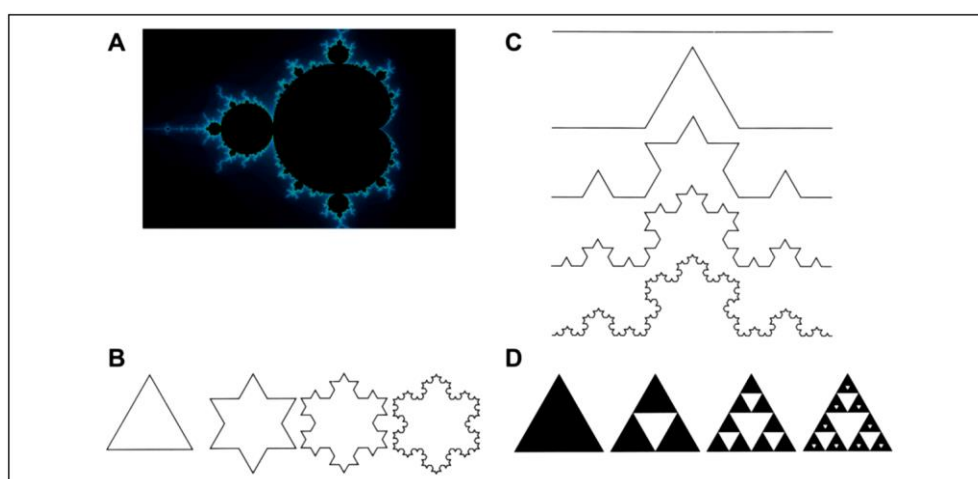
Koncepti fraktalne geometrije razvijeni su od strane Benoit B. Mandelbrota-a (1924-2010), bazirano na ranijim pionirskim radovima Jules-a Henri Poincare (1854-1912), Georg-a Ferdinand Ludwig Philipp Cantor (1845-1918) i Lewis-a Fry Richardson (1881-1953). Mandelbrot prvi put koristi termin “fractal” u svojoj knjizi pod nazivom *Les Objets Fractals: Forme, Hasard et Dimension* (1975) <sup>[174]</sup> i nakon toga u knjizi *The Fractal Geometry of Nature* (1983) <sup>[175]</sup>. Osmislio je univerzalni matematički kod za interpretaciju raznovrsnog sveta prirodnih oblika (formi). Fraktale nalazimo svuda, baš kao što je britanski matematičar Michael Fielding Barnsley nazvao svoju knjigu: *Fractals everywhere* <sup>[176]</sup>, i to, ne samo kao monofraktale, već kao *SuperFractals* <sup>[177]</sup>.

Sada je prepoznato da je grub odnosno džombast, hrapav (*rough*) oblik, najznačajnija karakteristika svakog anatomskog sistema, sa jakim uticajem na njegovo ponašanje i odnose sa okolnim komponentama. Nasuprot tzv. regularnim merenjima, objekte u prirodi karakteriše iregularan, nepravilan oblik, naizgled vrlo kompleksan. Nekada je smatrano da prirodni objekti imaju tačno određenu formu, i da karakteristična skala određuje ovu formu. Da bismo tačno izmerili svojstva objekta, kao što su dužina, površina ili volumen, mi ih merimo u finijoj rezoluciji od karakteristične skale objekta. Ova jednostavna ideja je u osnovi Euclidean-ove geometrije i teorije merenja. Ipak, Mandelbrot (1967) je skrenuo svetsku pažnju činjenicom da mnogi objekti u prirodi nisu unapred osmišljenog oblika <sup>[178]</sup>. Ovaj koncept se nastavio isticanjem činjenice da se strukturni delovi živih objekata takođe ne mogu okarakterisati samo jednom prostornom skalom <sup>[179]</sup>. Bazirano na navedenim pretpostavkama, fraktalna dimenzija (FD) je uvedena kao procenitelj ispunjenosti prostora (*space-filling*) nepravilno oblikovanih objekata. Još od zlatnog doba ćelijske biologije koje

je počelo 60-ih godina prošloga veka, desila se erupcija fraktalne geometrije u nauke o životu, kao što su biologija i medicina [180]. Matematički, fraktalne strukture nastaju iz sistema koji uključuje uzastopno ponavljanje (iteraciju), u kome je ulaz (*input*) novog ponavljanja prethodno stanje sistema. Kao što navodi Mandelbrot (1983), najjednostavniji princip fraktala je rekurzivna iteracija tj. ponavljajuće ponavljanje [175].

Fraktalni entiteti se najčešće karakterišu sa četiri osobine: 1) iregularnost oblika, 2) samosličnost strukture, 3) necelovita ili frakcionalna (fraktalna) dimenzija (FD), i 4) skaliranje-merenje, što znači da izmerene karakteristike zavise od načina merenja (upotrebljene skale).

Oblik morske obale je prototip primera kompleksnih linija, gde se, u statističkom smislu, svaki deo može smatrati redukovanom kopijom celine [178]. Ova osobina odnosi se na samosličnost (*self-similarity*). Samosličnost se može definisati geometrijski ili statistički. Geometrijska samosličnost podrazumeva da je svaki manji deo objekta tačan ili približno tačan duplikat celog objekta; primeri su Koch-ove pahulje i krive iz 1904. godine [181], trougao Sierpinski-og opisan 1915 (slika 6). Statistička samosličnost, drugačije nazvana samo-sklonost (*self-affinity*) odnosi se na biološke i anatomske sisteme, gde mali delovi celine retko predstavljaju identičnu kopiju sistema u celini; primeri su cirkulatorni sistem, bronhijalno stablo, bilijarni putevi, duktalni sistem žlezda, dendriti neuronskih ćelija [180]. Kao što je već rečeno, prirodni objekti se mogu grubo predstaviti Euclidean-ovim oblicima, na primer drvo podseća na cilindar, sunce je slično lopti, planina podseća na kupu, ali realno, ovi oblici nisu Euclidean-ove figure. Zbog toga je još davne 1967. godine, od strane Mandelbrota, predloženo određivanje Hausdorff-Besicovitch dimenzije ili fraktalne dimenzije iregularno oblikovanih objekata.



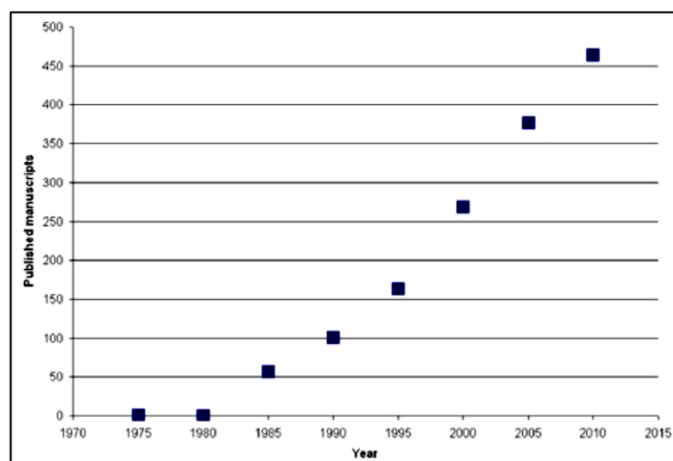
**Slika 6.** Primeri geometrijski samosličnih fraktala. Mandelbrot-ov set (A). Koch-ove pahulje (B) i krive (C). Trougao Sierpinski-og (D) [preuzeto iz Di Ieva i sar. 2014] [172]

Opisano je nekoliko metoda za proračun FD [182; 183]. U biomedicinskim naukama u najširoj upotrebi je metod brojanja kvadrata (*box-counting method*), koji nudi odgovarajuću fraktalnu dimenziju kao procenitelja popunjenosti prostora (*space-filling*) prirodnog objekta u 2D i 3D prostoru [176; 182; 184]. Pojednostavljeno, FD predstavlja procenu morfološke kompleksnosti [185]; što je oblik posmatranog objekta iregularniji, viša je FD [175]. Trebamo naglasiti da je saobrazno sa logaritamskim kalkulacijama, mala izmena FD u korelaciji sa velikim razlikama u obliku posmatranog objekta. Predloženo je i nekoliko drugih metodologija za merenje FD [186], a uvedeni su i drugi parametri i tehnike za analizu fraktalnog sistema [187; 188].

Drugi fraktalni parametar je lakunarnost - šupljikavost. Tamo gde FD meri koliko prostora je ispunjeno, lakunarnost dopunjuje vrednost FD merenjem kako objekat ispunjava prostor [175]. Kao što samo ime kaže, lakunarnost je mera šupljikavosti mustre (šablona ponavljanja), samim tim pokazatelj heterogenosti objekta, i često se analizira u kombinaciji sa FD.

Multifraktalni sistem se definiše kao fraktalni sistem koji ne može da se opiše jednim eksponentom, što se dešava u nekoliko sistema u prirodi. U takvim slučajevima neprekidan spektar eksponenta može biti analiziran sredstvima multifraktalne analize, sa ciljem da opiše varijacije u merenom eksponentu kroz bazu podataka [186].

U poslednjih 20 godina, fraktalna geometrija je doživela ogroman procvat, sa značajnim porastom u broju objavljenih radova koji govore o primeni iste u oblasti bioloških nauka, histologije, anatomije, patologije, botanike, molekularne biologije, zoologije, kao i medicinskih nauka (grafikon 4).



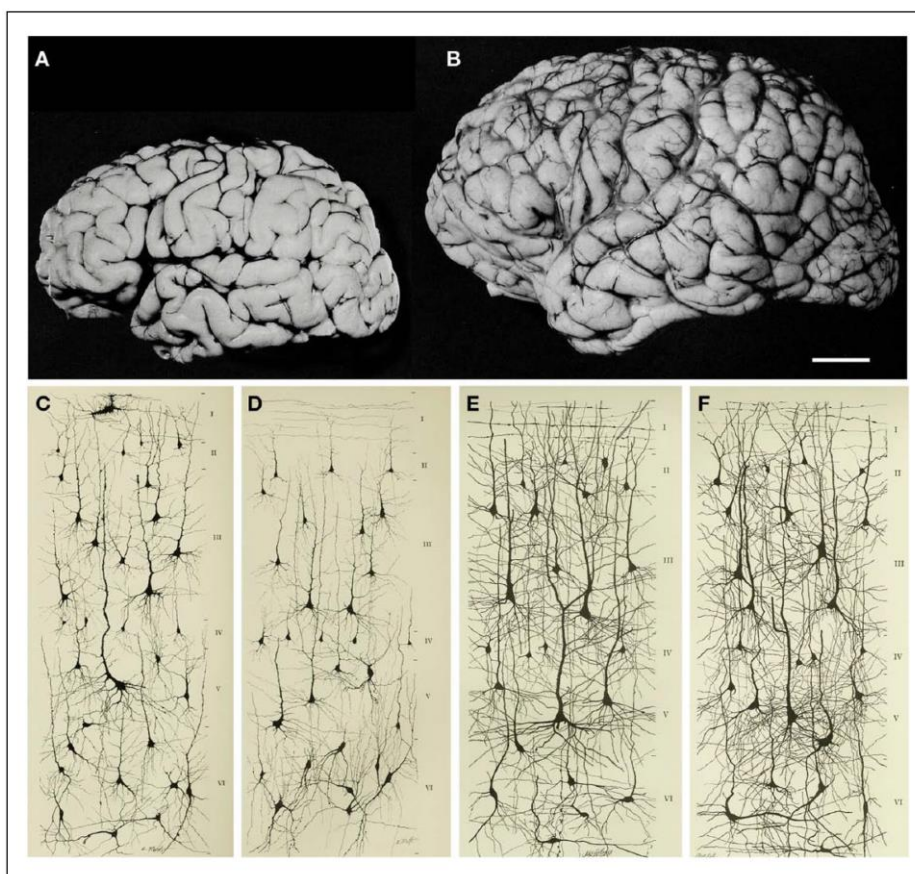
**Grafikon 4.** Grafikon porasta u broju objavljenih radova na temu primene fraktalne geometrije sa PubMed baze (preuzeto iz Di Ieva i sar. 2014) [172]

Povećalo se interesovanje za istraživanjem kliničkog značaja ovog nelinearnog matematičkog oruđa u određivanju fraktalnih karakteristika anatomskih struktura ili njihovih iregularnih patoloških izmena [189]. Kontinuirani tehnološki razvoj proizveo je kompjuterom potpomognute sisteme koji

moгу da proizvedu slike sa maksimalno detalja. Štaviše, ostvareno je prevazilaženje limita ljudskog oka u razlikovanju oblika anatomskih lezija, čime su stvorene nove mogućnosti u interpretaciji. Polje slika ušlo je u novu eru sofisticiranih imidžing softvera i kompijuterski generisanog višeg nivoa prikaza informacije. Tako je fraktalna geometrija predložena da meri kompleksnu morfologiju prirodnih sistema <sup>[190]</sup>, uključujući razvojni proces ljudskog mozga <sup>[191]</sup> (slika 7). Suočavajući se sa isprepletanošću nabora mozga kod sisara, Mandelbrot (1983) je prvi tvrdio da je, parafraziram, kvantitativna analiza ovakvih nabora izvan moći standardne geometrije, ali se divno uklapa u fraktalnu geometriju <sup>[175]</sup>. Od tada se nižu brojni radovi sa opisom fraktalne organizacije mozga i nervnog sistema sve do celularnog nivoa <sup>[192-198]</sup>. Potvrđena je pozitivna korelacija FD i sa druge strane morfološke kompleksnosti i neuronalne zrelosti <sup>[196; 199; 200]</sup>. Istaknuta je primena fraktalne analize u diferencijaciji razlike između vizuelno sličnih ali funkcionalno različitih tipova nervnih ćelija na životinjskim vrstama <sup>[197; 200]</sup>, kao i u isticanju suptilnih morfoloških razlika između glije i nervnih ćelija <sup>[201]</sup>, ili pak u klasifikaciji morfotipova astrocita, kako u fiziološkim, tako i u patološkim stanjima, kao što su moždani udar, demencija <sup>[199]</sup>. Fiziološki proces starenja prikazan fraktalnom geometrijom kaže da vrednost FD opada, a vrednost lakunarnosti raste u neuronima, dok se suprotno dešava u glijalnim ćelijama <sup>[202]</sup>. Povećan je interes i za fraktalne karaktersitike deoksiribonukleinske kiseline (DNA) <sup>[189; 203]</sup>. Tako, tzv. fraktalni genom uzgaja fraktalni organizam, sa dobijanjem korisnih podataka da fraktalnost, npr. sebi-slično ponavljanje genoma može biti iskorišćeno za statističku dijagnozu, dok rezultati fraktalnosti rasta, npr. kod kancera, verovatno koreliraju sa prognozom, sve do tretmana <sup>[189]</sup>. Fraktalna analiza pomaže naučnicima da govore zajedničkim jezikom koji kvantifikuje kompleksnost mozga <sup>[173]</sup>.

Fraktalna analiza je našla primenu kako na makroskopskim (npr. anatomskim) i mikroskopskim (npr. histološkim) slikama, tako i na radiološkim slikama visoke rezolucije (npr. MRI), u cilju kvantifikacije razvojne kompleksnosti moždane kore kod ljudi; zatim u analizi moždanih izmena kod pacijenata koji boluju od epilepsije, šizofrenije, moždanog udara, multiple skleroze, celebelarne degeneracije; kao i detekciji morfoloških razlika perifernog nervnog sistema <sup>[204; 205]</sup>. Alteracija fraktalnih svojstava, koja leži u osnovi oboljenja, može imati kliničku primenu u postavljanju dijagnoze i u potencijalnoj predikciji ishoda bolesti <sup>[206]</sup>.





**Slika 7.** Primeri fraktalnih objekata u organizmu: izgled mozga u osobe starosti 1 mesec (A) i 6 godina (B), izgled kortikalnih neurona donjeg frontalnog (C, E) i orbitalnog girusa (D, F), kod osobe starosti 1 mesec (C, D), odnosno 6 godina (E, F) [preuzeto iz Di Ieva i sar. 2014] [172]

Uvođenje fraktalne analize u svet neuronauka definiše novo polje nazvano neurofraktalomika (*neurofractalomics*) [207], nakon definisanja pojma fraktalomika (*fractalomics*) [180], gde se sufiks -omika (-omics) odnosi na koncept celovitosti, kao kod drugih disciplina, npr. genomika (*genomics*). Fraktalna dimenzija kao mera kompleksnosti posmatranog objekta, predložena je kao pomoćni marker u proceni stepena oštećenja mozga kod nekoliko psihijatrijskih i neuroloških bolesti. Takođe, FD bele mase mozga, izmerena metodom brojanja kvadrata na segmentiranim MRI skenovima, pokazala je značajno niže vrednosti u zdravoj populaciji starijih osoba u odnosu na mlađe, dok konvencionalna volumetrija mozga nije detektovala nikakve razlike povezane sa godištem [208]. Nadalje, dokazane su individualne razlike FD bele mase u korelaciji sa kognitivnim izmenama tokom života [209], a FD cerebralnog korteksa pokazala je značajniju distinkciju između zdrave kontrole i pacijenata sa blagom Alzheimer-ovom bolešću, komparirano sa debljinom korteksa [205]. Opisuje se i tzv. fraktalna informaciona dimenzija kao mera abnormalne girifikacije prefrontalnog korteksa kod bolesti poremećaja pažnje - hiperaktivnosti [210]. Kod disleksičnih adolescenata utvrđena je promena fraktalne dimenzije na granici sive i bele mase, naročito u levoj hemisferi [211], dok je kod

šizofreničara rađena procena FD kao mere strukturalne izmene kortikalnih girusa [212]. Fraktalna analiza našla je primenu u kompleksnoj morfometriji mikrocirkulacije mozga [213], u proceni angiostrukture i dinamskih karakteristika arterio-venskih malformacija (AVM) koje su u direktnoj korelaciji sa oboljevanjem i smrtnošću zbog intracerebralne hemoragije [214], a FD nidusa AVM-a deklarirana je kao biomarker uspešnosti obliteracije nidusa nakon sprovedenog gama-nož tretmana [215]. Fraktalna kvantifikacija promena u mikrovaskulaturi retine pokazala se kao potencijalni biomarker moždanog udara [216; 217], dok su izmene FD u beloj i sivoj masi na normalnim MRI skenovima mogući markeri rane faze multiple skleroze [204; 218]. Fraktalna geometrija je našla primenu i kod neurodegenerativnih bolesti. Tako su kod multiple sistemske atrofije-cerebelarni tip, izmerene niže vrednosti FD i u beloj i u sivoj masi malog mozga [219]. Niže vrednosti FD nađene su i kod moždanog udara u patološkim procesom zahvaćenoj hemisferi mozga [220], čak neki autori predlažu FD-u kao koristan klinički parametar u praćenju stepena moždanih rezervi i neuralnog plasticiteta mozga nakon inzulta, što je bitno u terapijskoj intervenciji [207]. FD pokazala je viši stepen tačnosti u odnosu na druge volumetrijske metode imidžinga u identifikaciji fenotipova amiotrofične lateralne skleroze [221] i dijagnozi epilepsije [222]. Takođe, FD dobijena iz elektroencefalografije (EEG) ostvarila je visoku tačnost u dijagnozi autizma i Alzheimer-ove bolesti [223; 224], a prezentovan je i metod dijagnoze epilepsije fraktalnom analizom EEG signala [225]. Fraktalna analiza našla je primenu i u imidžingu nuklearne medicine [226], funkcionalnom MR imidžingu (fMRI) [227], i u oblasti neurofiziologije [207]. Šta više, fraktalne analize su predložene kao pouzdane metode praćenja intrakranijalnog pritiska kod pacijenata sa ozbiljnim traumatskim povredama mozga [228].

Konačno, fraktalna geometrija se uspešno koristi u imidžingu neuroonkoloških pacijenata, i to u tumorskoj klasifikaciji, praćenju efekata terapije, gradiranju tumora [207].

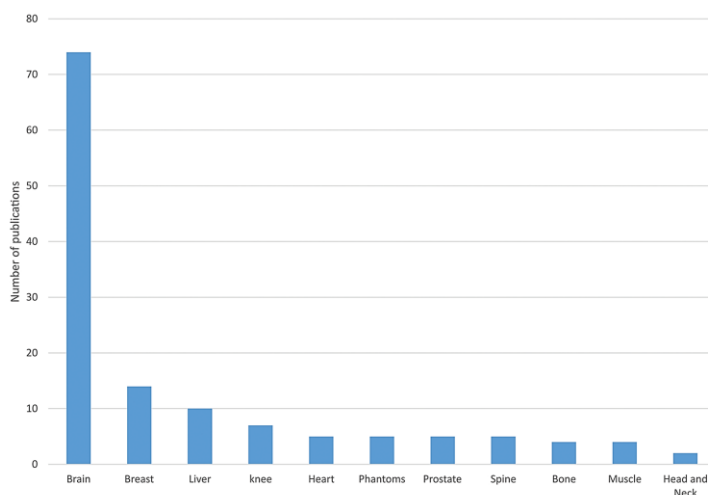
#### **1.4.2. Teksturna analiza medicinskih slika – mogućnosti i primena**

Opšte je poznato da je magnetno rezonantni imidžing (MRI) moćno dijagnostičko sredstvo koje obezbeđuje slike visokog kvaliteta, zahvaljujući napretku u tehnologiji. MRI omogućava odličan prikaz anatomskih detalja zbog visokog mekotkivnog kontrasta i mogućnosti da naglasi različite tipove tkiva upotrebom različitih protokola pregleda. Ipak, dijagnoza nekih patologija ostaje otežana, zbog ograničene sposobnosti ljudskog oka da detektuje unutrašnje, heterogene karakteristike tkiva. Na primer, standardnim MR imidžingom je neretko nemoguće razlikovati metastatsku leziju mozga od postradijacione nekroze kao terapijske sekvele, te histopatološki pregled ostaje zlatni standard dijagnostike. U nameri da se izbegne navedena invazivna dijagnostička procedura, a s obzirom da su dodatni napredniji imidžing modaliteti skuplji i često nedostupni, javila se potreba za identifikacijom

pouzdanih imidžing obeležja iz rutinskih MR skenova, koji bi mogli da pomognu u diferencijalnoj dijagnozi [229].

Kompjuterom-vođene dijagnostičke alatke pomažu radiologu u dijagnozi tako što obezbeđuju kvantitativna merenja (kvantifikaciju) morfologije, funkcije i drugih biomarkera u različitim tkivima. Jedna od takvih alatki je tekturna analiza, koja je poslednjih godina privukla veliku pažnju u oblasti primene u medicini [230]. Ne postoji tačna definicija teksture slike. Tekstura se može opisati kao prostorni raspored (aranžman) obrazaca ponavljanja (*patterns*) koji obezbeđuje vizuelni izgled grubosti, nasumičnosti, glatkosti, itd [231]. Tekturna analiza opisuje širok spektar tehnika za kvantifikaciju obrazaca ponavljanja određenog stepena sivog (*gray-level patterns*) i međusobnog odnosa piksela (*pixel inter-relationships*) unutar slike, obezbeđujući meru heterogenosti. Pokazano je da različiti delovi slike ispoljavaju različite obrasce teksture, koji su nekada neprimetni za ljudsko oko [230].

Očigledna je pojačana zainteresovanost primene tekturne analize u kliničkom MR imidžingu, naročito u oblasti neurologije. O tome svedoči značajno povećan broj radova poslednjih godina, na temu tekturne obrade medicinskih slika (grafikon 5). Neki od primera primene uključuju diskriminaciju između različitih tipova tumora [232; 233], klasifikaciju bolesti kao što su Alzheimer-ova demencija [234] ili Friedreich-ova ataksija [235], ili segmentaciju mozga [236]. Slede studije primene na dojku, jetru ili prostatu [237-239], i na MR imidžing srca u detekciji ožiljno izmenjenog miokarda i klasifikaciji pacijenata sa niskim ili visokim rizikom za razvoj aritmija [240; 241].



**Grafikon 5.** Distribucija publikacija na temu tekturne analize MRI prema organima (preuzeto iz Larroza i sar. 2016) [242]

Tekturna analiza je proces koji se sastoji od šest koraka: akvizicija MR slika, definicija regiona od interesa (ROI), priprema ROI-a, ekstrakcija obeležja, selekcija obeležja i klasifikacija obeležja.

Nijedan od ovih koraka nije specifičan, već odabir metode mora biti u skladu sa namenjenom primenom analize. Konačni ishod teksture može značajno zavisiti od odabrane metodologije [242].

*MRI akvizicija:* Da bi se obezbedila maksimalna tačnost i reproduktivnost teksturne analize, neophodan je pažljiv odabir MR protokola. Različite tehnike merenja proizvode različite šablone, a one se mogu razlikovati između centara i proizvođača [243]. Sledstveno, teksturna analiza dobijena iz imidžing protokola jednog centra, ne mora biti pouzdana i za druge centre sa drugačijim protokolima akvizicije slike [244]. Značajan uticaj na teksturu slike imaju parametri SE (*spin-echo*) sekvenci (denzitet spina, vremena relaksacije), kao i drugih imidžing tehnika (*GE-gradient echo* i *FLASH - fast low angle shot*) [245]. Vreme ponavljanja (*TR-repetition time*) ima najveći uticaj u kliničkim protokolima za MRI dojke, gde je veći TR pokazao bolju tkivnu diskriminaciju [246]. Objavljeni su kontradiktorni rezultati performansi određenog MRI modaliteta za teksturnu analizu slika. Tako, Tiwari i sar. (2014) ističu bolje karakteristike postkontrastne T1w sekvence od T2w ili FLAIR (*fluid-attenuated-inversion recovery*) sekvence u diskriminaciji rekurentnog tumora od radijacione nekroze [247]. Oppedal i sar. (2015) favorizuju T1w u odnosu na FLAIR sekvencu u klasifikaciji demencije [248]. Suprotno T2w sekvenca se pokazala podesnijom u diferencijaciji benignih i malignih tumora [249; 250] i za diferencijaciju tumora zadnje lobanjske jame kod dece [251]. Teksturne analize primenjene na DWI (*diffusion-weighted imaging*) dokazale su svoju efikasnost u klasifikaciji tumora mozga [252]. Prethodno navedene studije koristile su različita teksturna obeležja u sledstvenoj analizi slika, te se ne može vršiti njihovo međusobno poređenje u smislu donošenja zaključka koja MR sekvenca je najpodesnija.

Prostorna rezolucija i signal-šum odnos (*SNR - signal-to-noise ratio*) su najuticajni faktori teksturne analize [162; 243]. Rezolucija slike je definisana sa sledeća tri faktora: debljina preseka, vidno polje (*FOV - field of view*) i veličina matrice (*matrix size*). SNR je definisan kao koeficijent (množitelj) srednjeg signala homogene regije tkiva od interesa i standardnog odstupanja šuma u pozadini. Razlikovanje najfinijih detalja teksturnom analizom slike je moguće ukoliko su zadovoljavajuće, tačnije dovoljno visoke vrednosti prostorne rezolucije i SNR. U radovima se mogu naći kao najpodesnije vrednosti piksel rezolucije  $0,45 \times 0,45 \text{ mm}^2$  [253], odnosno minimalne  $0,8 \times 0,8 \text{ mm}^2$  [162], dok je  $SNR > 4$  neophodan da bi izmerio stvarnu teksturu humanog mozga [245]. Iako MR koji su u današnjoj širokoj upotrebi mogu da proizvedu slike visoke rezolucije, oni su osetljivi na artefakte od pomeranja tokom dugotrajnog snimanja, te nisu u širokoj kliničkoj upotrebi. Sa druge strane, postoje rezultati studija 2D teksturnih analiza koje nalaze umerenu razliku između debljine preseka od 1mm i 3mm u izdvajanju bele mase i plakova multiple skleroze [254], kao i rezultati 3D teksturne kvantifikacije koštane arhitektonike koji ističu rutinski korišćene nisko-rezolutivne slike (0.7mm) kao sasvim dovoljne za dijagnozu osteoporoze [255].

Jedna od bitnih razlika u karakteristikama MR uređaja je snaga magnetnog polja. Danas su u najčešćoj upotrebi aparati od 1,5T i 3T. Veća snaga aparata obezbeđuje veći SNR, što povećava prostornu i vremensku rezoluciju. Artefakti od disanja ili druge vrste pomeranja u telu pacijenta, izraženiji su na uređajima veće jačine magnetnog polja, što se prevazilazi upotrebom nekih tehnika ponuđenih od strane proizvođača [256]. Bolje opažanje teksturnih obeležja se dobija sa slika snimljenih na MR aparatu snage 3T, što je potvrđeno u slučajevima fibroze jetre [257; 258], klasifikacije kancera dojke [258], ili dijagnoze skvamocelularnih karcinoma glave i vrata [250]. Ipak, prethodni navodi su u suprotnosti sa ranijim istraživanjima [257], gde se razlikovanje benignih od malignih tumora bolje ostvarilo na aparatu jačine 1,5T. Nadalje, opažanje teksturnih osobenosti dojke poboljšano je upotrebom jačeg aparata (3T), ali razlike u imidžing parametrima na 1,5T imale su manje uticaja na ishod teksturne analize [246].

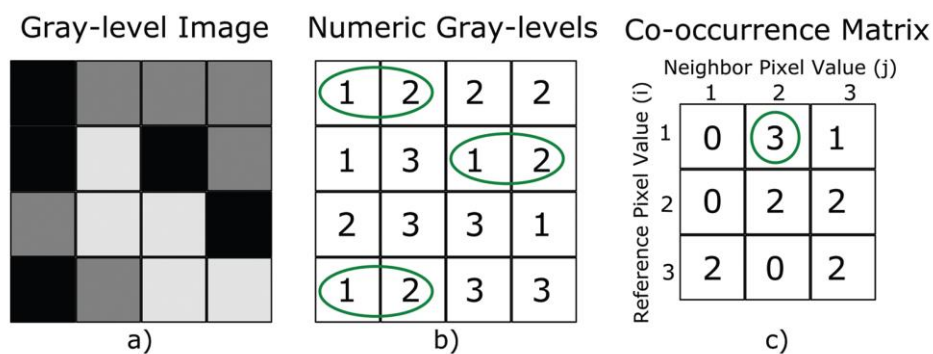
Nekoliko multicentričnih studija je objavljeno u pogledu aplikacije teksturne analize na MR imidžing. Neke od njih [249] ukazuju da je moguća diskriminacija moždanog tkiva iz podataka dobijenih rutinskom procedurom u tri različita centra. Druge studije [244] koriste podatke iz tri centra, dobijene na aparatima jačine 1T i 3T, kako bi poredili klasifikatorske mogućnosti teksture između koštane srži i masnog tkiva na T1w slikama kolena, i zaključuju da se setovi teksturnih obeležja iz jednog centra mogu upotrebiti za tkivnu diskriminaciju podataka iz drugog centra, a veličina piksela je pokazala najveći uticaj na ishod teksture. Karimaghaloo i sar. (2015) u analizu uključuju 2380 aparata iz 247 različitih centara, koji se bave segmentacijom demijelinizacionih lezija (multipla skleroza), i postižu ukupnu senzitivnost od 95% na odvojenim skupovima podataka sa 120 skenera iz 24 centra. Moguće je da su dobri rezultati ove studije posledica ekstrakcije teksturnih obeležja iz različitih MRI protokola (T1w, T2w, PD-proton density i FLAIR) i njihova kombinacija prilikom formiranja klasifikatora, uz učinjenu korekciju (normalizaciju) slika [236]. Suprotne zaljučke navodi Fruehwald-Pallamaret i sar. (2016), koji su ustanovili da je teksturna analiza korisna u razlikovanju benignih i malignih tumora kada se podaci dobijaju sa jednog skenera i uvek istim protokolom, i nije preporučena za multicentrične studije, s tim što oni ne pominju normalizaciju slike niti korekciju nehomogenosti [250].

*Definisanje regije od interesa (ROI) ili volumena od interesa (VOI) u slučajevima 3D teksturne analize, može da se izvede manuelno, što je zlatni standard mnogih aplikacija [259; 260]. Postoje i različiti semimanuelni pristupi, npr. pozicioniranje kvadratića [261] ili kružića [262] unapred definisane veličine preko tkiva koje se analizira, ili formiranje najmanjeg mogućeg pravougaonika, koji pokriva zonu od interesa u celini, ali neminovno zahvata i deliće susednih regija [263]. Istraživanja ukazuju na veću dijagnostičku tačnost razlikovanja benignih od malignih lezija dojke upotrebom metode delineacije-opertavanja čitave lezije, nego primenom segmentacije takozvanim graničnim okvirom [264]. Po nekim navodima, veličina regije od interesa ispod 80×80 piksela značajno utiče na tačnost*

teksturne informacije, dok veličina od oko  $180 \times 180$  piksela nema nikakav uticaj <sup>[265]</sup>. Sa zaključcima trebamo biti oprezni s' obzirom na uticaj rezolucije i debljine preseka analiziranih MR slika. Možda je metoda opcrtavanja ROI-a dobra ukoliko razlika u veličini lezija između posmatranih uzoraka nije velika, u suprotnom, bolji pristup je ROI iste veličine <sup>[242]</sup>. Opisane su definicije ROI u vidu mapa teksturnih obeležja, kao nižući blokovi piksela određene veličine koji pokrivaju čitavu sliku, uz izračunavanje tekture za svaki piksel <sup>[231]</sup>. Mape otkrivaju neke karakteristike koje se ne mogu videti na originalnoj slici i uglavnom se koriste za proces segmentacije <sup>[266]</sup>.

*Tehnike pripreme (preprocessinga)* su predložene da bi minimizirale efekte razlika u protokolima snimanja i da bi unapredili teksturnu diskriminaciju. One podrazumevaju interpolaciju, normalizaciju, korekciju nehomogenosti, kvantifikaciju stepena sivog. Interpolacija se koristi kod slika niske prostorne rezolucije. Tako Mayerhoefer i sar. (2009) opisuju tri različite metode interpolacije primenjene na T2w slikama dobijenim na pet različitih rezolucija, i zaključuju da interpolacija poboljšava rezultate teksturne analize <sup>[267]</sup>. Interpolacija je od krucijalnog značaja kod 3D teksturne analize <sup>[268]</sup>. Normalizacija je namenjena prevazilaženju razlika u karakteristikama ROI-a. Brojne studije koriste tzv. " $\pm 3\sigma$ " tehniku normalizacije <sup>[269]</sup>. Loizou i sar. (2009) porede šest različitih metoda normalizacije T2w MR slika pacijenata koji boluju od multipole skleroze i zdravih dobrovoljaca, i donose zaključak da je najbolji metod procene lezija baziran na normalizaciji celog mozga, kojim je originalni histogram, možemo reći rastegnut, tako da pokriva širu regiju <sup>[270]</sup>. I pored sprovedene normalizacije ROI-a može se uočiti varijacija u intezitetu signala (nehomogenost) na MR slikama, koja je uslovljena nehomogenošću statičkog magnetnog polja i nesavršenošću radiofrekventnih zavojnica <sup>[245]</sup>. Korekcija artefakata nehomogenosti na MRI se preporučuje pre sprovođenja ROI normalizacije, naročito kod velikih ROI-a <sup>[271]</sup>. Predložene su različite metode <sup>[272]</sup>, od kojih je najčešće pominjana u literaturi tzv. metoda N3 algoritma <sup>[273]</sup>. Teksturna analiza koja se bazira na računanju matrice, kao što su *co-occurrence* i *run-length* matrice, zahteva kvantifikaciju stepena sivog. Tipična MR slika se prezentuje sa 10 ili 12 bita po pikselu, što je 1024 ili 4096 nivoa sivog. Prema tome, u MRI teksturnoj analizi kvantifikacija se odnosi na smanjenje nijansi sivog koji se koriste za prikaz slike (najčešće korišćen broj je 16, 32, 64, 128, 256), čime se poboljšava SNR i statistika računanja matrice na račun diskriminatorne moći <sup>[274]</sup>. Neke studije ističu da različit broj nijansi sivog nije od značaja <sup>[269; 275]</sup>, dok Chen i sar. (2007) <sup>[264]</sup> predlažu broj 32 kao optimalan za MRI dojke, a Mahmoud-Ghoneim i sar. (2008) <sup>[276]</sup> nalaze da je 128 idealan broj stepena sivog u klasifikaciji bele mase mozga. Svakako, treba optimizovati broj nijansi sivog u skladu sa namenom istraživanja.

Izdvajanje (ekstrakcija) obeležja je glavni korak u procesu teksturne analize i podrazumeva izračunavanje teksturnih obeležja iz unapred određenog ROI-a. Predloženi su mnogi načini kvantifikacije teksture slike koji se uspešno koriste u karakterizaciji MRI tkiva [277; 278]. Metode bazirane na prvom redu statistike (histogram) koriste se u kombinaciji sa drugim metodama [279]. Statističke metode prikazuju teksturu uzimajući u obzir raspored i odnose između stepena (nijansi) sivog na slici. Najčešće korišćeni su metod baziran na drugom nivou statistike (*co-occurrence matrix*), metod baziran na višem nivou statistike (*run-length matrix*), i metod koji kombinuje statistički pristup sa strukturalnim karakteristikama slike, poznat kao LBP (*local binary patterns*). *Co-occurrence* matrica omogućava ekstrakciju statističkih informacija na osnovu distribucije parova piksela na slici. Parovi piksela koji su odvojeni unapred definisanim rastojanjem i pravcem, se računaju, i rezultujuće vrednosti se dodeljuju (smeštaju u) matricu. Izračunata vrednost je bazirana na broju parova piksela koji imaju istu distribuciju vrednosti stepena sivog - GLCM (*Gray Level Co-occurrence Matrix*) [231]. Obično *co-occurrence* matrice izračunavaju vrednosti u četiri pravca (horizontalni, vertikalni, 45<sup>0</sup>, 135<sup>0</sup>) za 2D, i u 13 pravaca za 3D pristup [268], upotrebom različitih distanci piksela ili vokselu. Obeležja originalno predložena od Haralick i sar. (1973 i 1979) [144; 280] se potom izračunavaju za svaki pravac. Razmak između piksela se odabira u skladu sa aplikacijom (primenom) analize; veći razmak će omogućiti detekciju hrapavih (grubih) delova, s tim da treba voditi računa da se ne prekorači veličina ROI-a (slika 8).



**Slika 8.** Računanje *co-occurrence* matrice za datu sliku od 4×4 piksela (A) sa tri nivoa sivog (B) u horizontalnom pravcu, za jedan piksel razdvajanja. Izračunati broj zajedničke pojave istog nivoa sive boje smešten je u matricu (C). Zaokružene vrednosti ukazuju da u datom slučaju ima tri menjanja nijanse sivog sa prvog na drugi nivo. (preuzeto iz Larroza i sar. 2016) [242]

Glavna briga vezana za teksturna obeležja matrice, odnose se na njihovu zavisnost od pravca, zbog čega se mogu dobiti različite vrednosti ako se slika rotira. Ovo je neprihvatljivo za karakterizaciju teksture na MR imidžingu, jer slike različitih pacijenata mogu imati različitu orijentaciju. Prevazilaženje zavisnosti obeležja od rotacije može se postići računanjem prosečne vrednosti matrice

u svim pravcima <sup>[264]</sup> ili računanjem prosečne vrednosti svih statističkih obeležja dobijenih iz GLCM matrice <sup>[266]</sup>. Teksturna obeležja bazirana na GLCM tehnici su dokazano korisna za klasifikaciji tkiva i lezija na MRI <sup>[281; 282]</sup>.

GLRL matrice (*Gray-Level Run Length Matrix*) razmatraju informacije višeg stepena statistike. Za izabrani pravac izračunavaju se nizovi nijansi sivog. Na primer, tri uzastopna piksela sa istim vrednostima nijanse sivog duž horizontalnog pravca, čini jedan niz dužine tri. Fine teksture dominiraju kratkim nizovima, dok hrapave (grube) teksture dominiraju dužim nizovima <sup>[277]</sup>. Obeležja su originalno predložena od strane Galloway-a (1975) <sup>[147]</sup>. Varijacije uslovljene rotacijom mogu se prevazići računanjem prosečne vrednosti nad svim pravcima, slično kao kod GLCM matrice. Obeležja *run-length* neuniformnosti su linearno zavisna od veličine ROI-a, isto kao i obeležja *co-occurrence* neuniformnosti <sup>[265]</sup>, te je predložen način normalizacije sa ciljem da se redukuje navedena zavisnost <sup>[283]</sup>.

LBP (*Local Binary Patterns*) teksturni deskriptor predstavljen od strane Ojala i sar. (2001) <sup>[284]</sup>, je vrlo popularan zbog svoje jednostavnosti i visoke diskriminativne moći. Stepen sivog svakog piksela na originalnoj slici je poređen sa okolnim pikselima. Vrednost jedinice je dodeljena pikselima sa nijansom sive većom od centralnog piksela, u suprotnom je dodeljena vrednost nule. Iz originalne LBP mape je moguće izračunati nova obeležja <sup>[248]</sup>. Neki autori navode da je LBP otporan na nehomogenost slike <sup>[285]</sup>. U literaturi su opisane primene LBP operatera na mozak za 3D teksturnu klasifikaciju poremećaja pažnje-hiperaktivnosti <sup>[286]</sup>.

*Selekcija obeležja* je proces odabira najrelevantnijih obeležja za datu specifičnu namenu istraživanja. Smanjenje u broju obeležja ubrzava proces testiranja novih podataka i čini da problem klasifikacije bude lakši za razumevanje, ali konačna glavna dobit je poboljšanje performansi klasifikacije <sup>[287]</sup>. Metod filtriranja koristi neke parametre kako bi izmerio njihovu diskriminatornu moć. Na primer, tipičan statistički metod, kao što je Mann-Whitney U-test, može biti iskorišćen u pronalasku i odabiru obeležja sa statističkom značajnošću <sup>[288]</sup>. Glavna mana metode filtriranja je u tome što je filtracija podataka bazirana na unutrašnjim informacijama podataka koji se ispituju, i što ne razmatra kapacitet predikcije nekog subseta obeležja. Sa druge strane, tzv. metod omotača (*wrapper method*) koristi prednosti algoritma klasifikacije, i traži podskup obeležja koji obezbeđuju optimalno izvršenje klasifikacije. Od izuzetnog je značaja kod velikih skupova podataka. Tako su algoritmi genetske pretrage uspešno primenjeni u klasifikaciji tumora mozga <sup>[289]</sup>, i mamografskih lezija <sup>[290]</sup>.

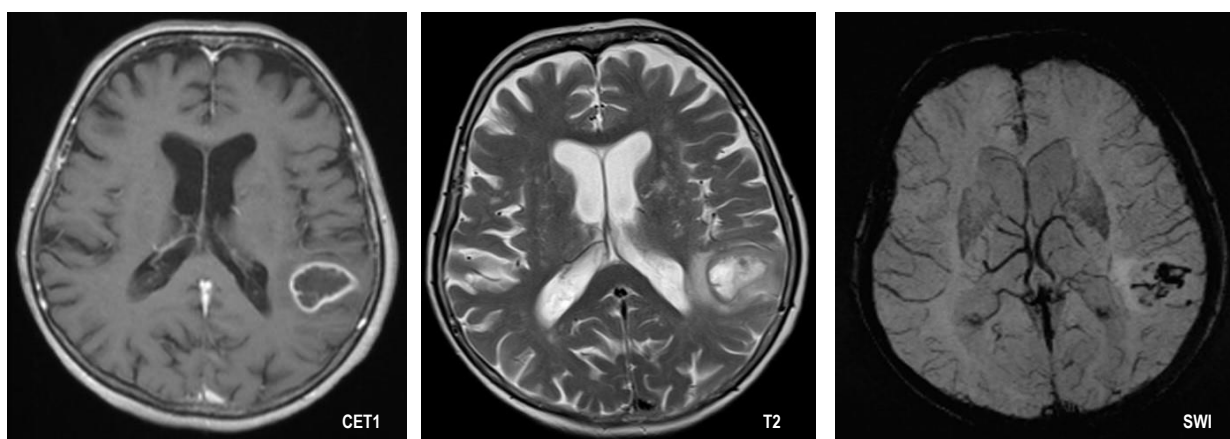
Glavni cilj primene teksturne analize je klasifikacija različitih tkiva i lezija, kako bi se pomoglo donošenju konačne dijagnostičke odluke ili po mogućstvu automatizovao proces odlučivanja.



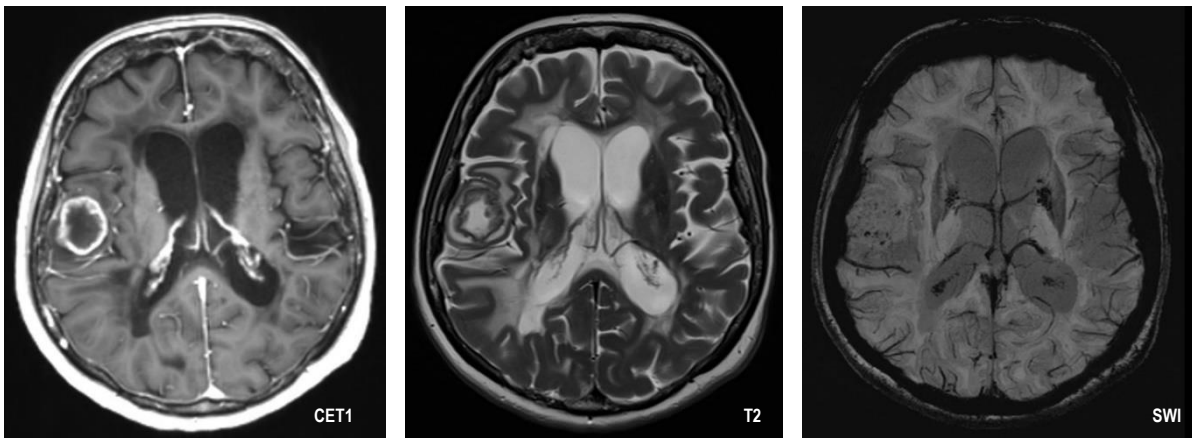
Klasifikacija obeležja se kao i selekcija obeležja, bazira na složenim algoritmima, koji prave tačnu kombinaciju obeležja za postizanje najvišeg stepena razlikovanja. Dva najčešće upotrebljivana klasifikatora u MRI teksturnim aplikacijama su: ANN (*artificial neural networks*) koje oponašaju način kako ljudski mozak procesira informacije, i SVM (*support vector machines*) koje su jeftinije i obezbeđuju slične ili čak bolje performance od prvog navedenog klasifikatora [291]. Primena ANN u MRI teksturnoj analizi uključuje klasifikaciju: tumora mozga [251], lezija kod multiple skleroze [292], Alzheimer-ove bolesti [293], lezija dojke [294] i lezija kolena [244]. Primeri primene SVM su: klasifikacija tumora mozga [229; 295], stejdžing fibroze jetre [257], detekcija karcinoma prostate [296], procena osteoartritisa [297], klasifikacija cervikalnog kancera [298], mamografski prikazanih lezija [290] i Parkinson-ove bolesti [299].

## 1.5. Diferencijalna dijagnoza glioblastoma i solitarne metastaze mozga – da li je uvek moguća i kako je unaprediti

S' obzirom na moguće sličnosti u radiološkoj MR prezentaciji glioblastoma i solitarne metastaze mozga, a na značajno različit terapijski pristup ovim pacijentima, nameće se potreba za iznalaženjem novih metoda koje bi doprinele tačnosti dijagnoze (slika 9, 10). Razlikovanje navedenih lezija je naročito otežano u slučajevima nepoznatog primarnog tumora, što se dešava kod oko 15% pacijenata sa suspektom metastazom u mozgu [300]. Osim toga, solitarna metastaza u mozgu može biti prva manifestacija bolesti u oko 30% pacijenata sa sistemskim kancerom [301]. Ekspanzija novih metoda kompjuterske obrade slike beleži uspehe i u oblasti radiologije, sa rezultatima koji otvaraju razmatranje mogućnosti primene istih u svakodnevnoj lekarskoj praksi.



**Slika 9.** MR prikaz glioblastoma na T1C, T2 i SWI sekvenci



**Slika 10.** MR prikaz solitarne metastaze u mozgu na CET1, T2 i SWI sekvenci

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

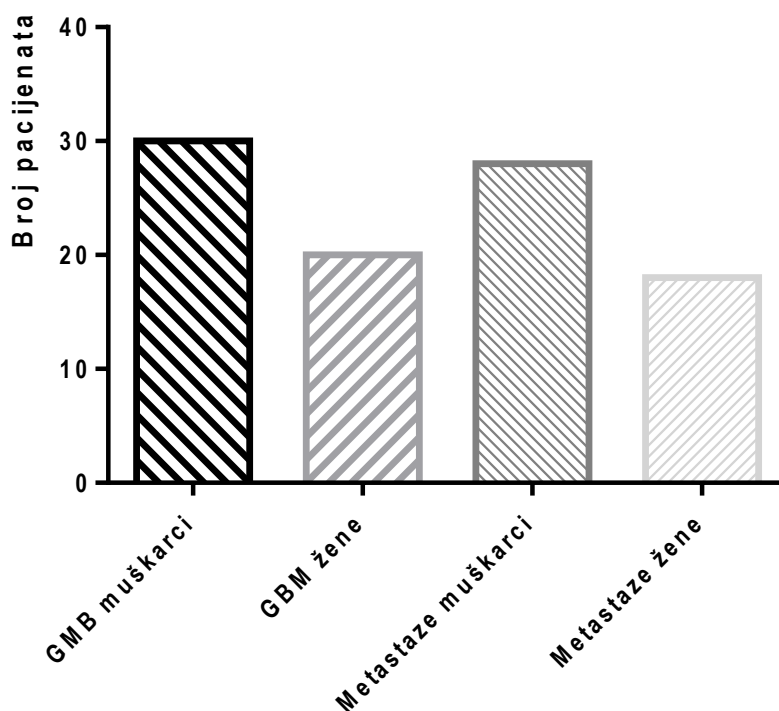
Ciljevi istraživanja odnose se na procenu kompjuterskih (fraktalnih i teksturnih) analiza slika dobijenih magnetno rezonantnim (MR) pregledom u tri različite sekvence, i to:

1. utvrđivanje mogućnosti parametara dobijenih fraktalnom i teksturnom analizom MR slike u razlikovanju glioblastoma od solitarne metastaze mozga,
2. izdvajanje parametara koji najsnažnije razdvajaju dve vrste tumora, i MR sekvence koja je najpodesnija za izračunavanje vrednosti parametara.

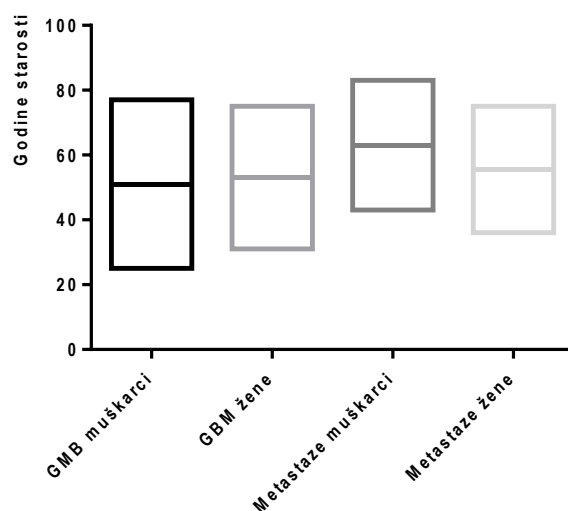
### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1. Grupe pacijenata

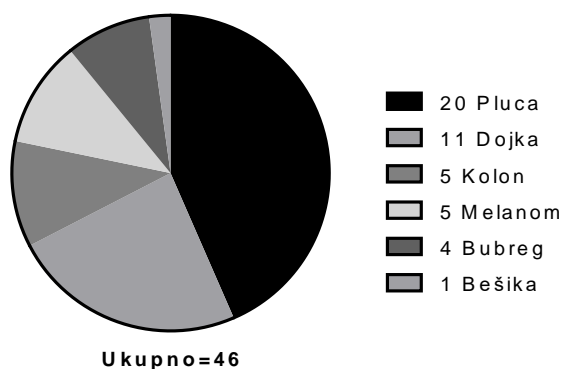
Studija je obuhvatila dve grupe pacijenata, kod kojih su urađeni MR pregledi mozga, tokom pet i po godina (01.01.2014. – 01.06.2019. godine) u Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu Kliničkog centra Srbije, uz dozvolu Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Prva grupa je obuhvatala 50 pacijenata (30 muškog pola, raspona godina 25-77, i 20 ženskog pola, raspona godina 31-75), svi sa patohistološki potvrđenim nalazom glioblastoma (grafikon 6, 7). Druga grupa je obuhvatala 46 pacijenata (28 muškog pola, raspona godina 43-83, i 18 ženskog pola, raspona godina 36-75) (grafikon 6, 7), sa solitarnim metastazama u mozgu različitog porekla (20 pluća, 11 dojke, 5 kolona, 5 melanoma, 4 bubrega, 1 bešike) (grafikon 8). U drugoj grupi pacijenata, definitivna dijagnoza cerebralne metastaze je postavljena na osnovu drugih dijagnostičkih i laboratorijskih testova vezanih za pretpostavljeni primarni proces, ili nalazom patologa ukoliko je učinjena hirurška resekcija promene.



**Grafikon 6.** Distribucija glioblastoma i mestaza prema polovima



**Grafikon 7.** Distribucija pacijenata prema godinama starosti



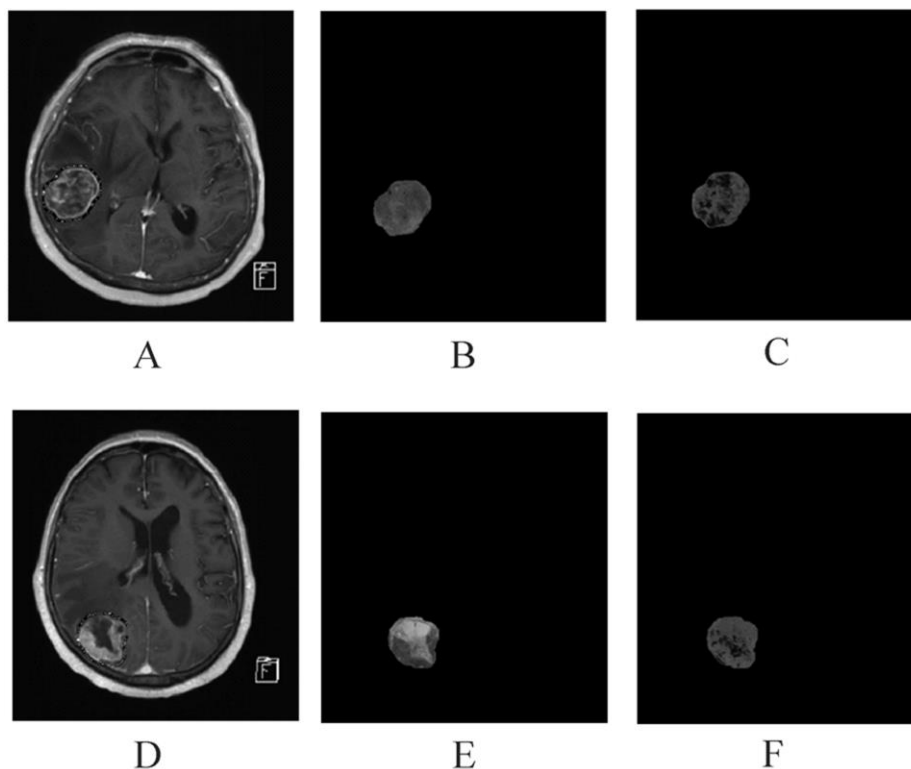
**Grafikon 8.** Distribucija metastaza prema poreklu

Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su: multiple lezije (multicentrični/multifokalni glioblastom, multiple metastaze), sekundarni GBM tj. GBM razvijen na terenu ranije poznatog (radiološki detektovanog) glioma nižeg gradusa, glioblastomi tipične radiološke prezentacije, odnosno sa kontralateralnom propagacijom, hemoragične lezije homogeno povišene susceptibilnosti na SWI sekvenci, prethodno radijaciono tretirane metastaze.

Dakle, studija je obuhvatila samo pacijente sa solitarnom lezijom u mozgu, koja pokazuje rubno postkontrastno pojačanje signala, centralno je većim delom nekrotično izmenjena, sa znacima patološke vaskularizacije i krvarenja, koja predstavlja diferencijalno dijagnostički problem u svakodnevnoj praksi. Za svaku od njih je potvrđeno da se radi o glioblastomu ili metastazi.

## 3.2. Akvizicija slike i njena priprema za analizu

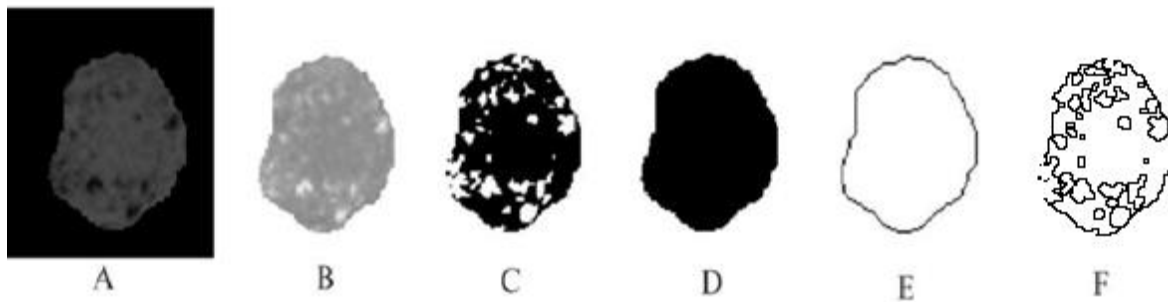
Snimanja pacijenata izvedena su na MR aparatu jačine 3T (Magnetom Skyra, Siemens, Germany) standardnim protokolom. Za analizu su korišćene slike dobijene na sledeće tri sekvence: postkontrastnoj (CE) 3D T1 MPRAGE (*magnetization-prepared rapid gradient echo*) sekvenci (veličina matrice 256×256, dimenzija vokseli 0,9×0,9×0,9 mm; 192 preseka, TR/TE 2300/2,32ms, T1 900ms; kontrastno sredstvo Magnevist – *gadopentetate dimeglumine* koncentracije 0,5mmol/ml, Bayer, aplikovana doza 2mL/10kg telesne težine), T2W (*weighted*) sekvenci (veličina matrice 270×320, dimenzija vokseli 0,7×0,7×5mm; 25 preseka, TR/TE 6000/99ms, dužina eha 9), i 3D SWI (*susceptibility weighted imaging*) sekvenci (veličina matrice 252×288, dimenzija vokseli 0,8×0,8×1,5mm; 96 preseka, TR/TE 28/20ms). Slike aksijalnih preseka (i to jedan isti presek u tri prethodno navedene različite sekvence), gde je tumor najinformativnije prikazan (prema konsenzusu dva neuroradiologa, najčešće su to preseki gde je tumor najvećih dimenzija), selektovane su i sačuvane u TIFF formatu, koristeći *Digital Imaging and Communications in Medicine - MicroDicom viewer* (dostupan na [www.microdicom.com](http://www.microdicom.com)). Potom su slike importovane u *MIPAV (Medical Image Processing, Analysis and Visualization)* program za analizu medicinskih slika (dostupan na <http://mipav.cit.nih.gov>) radi selekcije regije od interesa (ROI). To je učinjeno manuelnim opertavanjem margine tumora na postkontrastnoj MPRAGE sekvenci (s obzirom na najjasniji prikaz granice tumora nakon aplikacije kontrasta), a potom je ista forma ROI iskopirana na slike u T2W i SWI sekvenci. Konačno, odabrani prikaz tumora je segmentiran. Tako je svaki pacijent okarakterisan sa tri slike istih dimenzija i rezolucije (slika 11). Navedeni koraci učinjeni su po uzoru na metodologiju iz rada Di Ieva i sar. (2015) <sup>[302]</sup>, uz modifikaciju (Petrujković i sar., 2019) <sup>[303]</sup>.



**Slika 11.** Konturisan tumor, glioblastom (A-C) i solitarna metastaza mozga (D-F), na CET1 MRI (A,D), segmentiran tumor na T2 (B,E) i SWI (C,F) (Petrujkić i sar., 2019)<sup>[303]</sup>

### 3.3. Kompjuterska analiza slike

Kao što je ranije rečeno (subsekcija 3.1), ispitivana grupa sastojala se od 96 pacijenata, snimljenih u tri sekvence (svakom pacijentu dodeljene 3 slike), što daje ukupan broj od 288 slika za kvantifikaciju. U jednom trenutku, analizirano je 288 slika celog tumora u sivoj skali (u tri sekvence), i 96 crno-belih (binarnih) slika celog tumora (u jednoj i to SWI sekvenci, s obzirom da su vrednosti analiziranih parametara iste u sve tri sekvence). U drugom trenutku, u svakoj od tri sekvence, 96 slika u sivoj skali konvertovane su u crno-bele slike unutrašnjosti tumora, tako da je analizirano ukupno 288 slika unutrašnjosti tumora (računajući sve tri sekvence). Sve analize i izračunavanja izvedena su u javno dostupnom programu za obradu slika *Image J* (<https://imagej.nih.gov/ij/>).



**Slika 12.** Slika tumora izdvojena iz reprezentativnog snimka aksijalnog preseka mozga. A) slika iscrtane spoljne granice tumora u programu *MIPAV*, B) slika celog tumora u sivoj skali, obrađena u programu *Image J*, C) crno-bela slika unutrašnjosti tumora, D) crno-bela slika celog tumora, E) crno-bela slika granice celog tumora i F) crno-bela slika granice unutrašnjosti tumora.

Da podsetimo (subsekcija 3.2), kropovana slika tumora sačuvana je u TIFF formatu (slika 12A). Učitavanjem ovakve slike (sa crnom pozadinom) u *Image J*, program ju je prepoznao kao sliku u boji (RGB format). Zato je bilo neophodno da se svaka slika prvo konvertuje u sivu skalu (8 bit grayscale) i ukloni crna pozadina (tačnije samo crni pikseli). Tako je dobijena slika celog tumora u sivoj skali (slika 12B), koja je prvo analizirana, a zatim pretvarana u druge verzije, prema potrebama dalje analize.

### 3.3.1. Analiza slike celog tumora u sivoj skali

Poznato je da teksturna analiza pruža informacije o prostornoj distribuciji varijacija u tonovima sive skale unutar definisanog opsega. Još sedamdesetih godina XX veka, Haralick i sar. (1973) formulišu novu tehniku analize koja pruža informacije o karakteristikama teksture slike, kroz izračunavanje parametara koji opisuju homogenost, linearnu raspodelu sive boje, kontrast, broj (i prirodu) granica i složenost slike <sup>[144]</sup>. Dakle, Haralick i sar. (1973) prvi uvode primenu povratne verovatnoće koristeći matricu podataka, čime “izvlače” (izračunavaju) različite osobine teksture. Autori ovu tehniku nazivaju Matrica zajedničke pojave istog nivoa sive boje (*GLCM - Gray Level Co-occurrence Matrix*), koja može lakše da se razume kao, dvodimenzionalni histogram nivoa sive boje za par piksela razdvojenih poznatim (fiksni) prostornim odnosom. Na slici objekta (u dve dimenzije) tehnika formira matricu upotrebom prostornog vektora pomeranja ( $d$ ), definisanim rastojanjem ( $\sigma$ ) i orijentacijom ( $\theta$ ). Inicijalno, Haralick i sar. (1973) postulišu 14 parametara teksture <sup>[144]</sup>, od kojih je danas pri analizi “medicinske” slike, dovoljno koristiti samo 5 parametara <sup>[304]</sup>. To su: 1) uniformnost teksture slike ili drugi ugaoni moment ( $S_{ASM}$  - *angular second moment*), 2) lokalna homogenost slike ili inverzni moment razlike ( $S_{IDM}$  - *inverse difference moment*), 3) prostorna frekvencija sivih tonova



na slici ili drugi moment kontrasta ( $S_{CON}$  - *contrast*), 4) distribucija sivih tonova na slici ili drugi moment korelacije ( $S_{COR}$  - *correlation*) i 5) količina informacija na slici kombinovana sa njenom složenosti ili drugi moment entropije ( $S_{ENT}$  - *entropy*). Detaljnije objašnjenje izvođenja tehnike, proračuna matrice i matematičkih definicija veličina može se naći u odgovarajućoj literaturi [144; 304-306]. Na principima prethodno navedenih metodologija, bazirana je analiza slike celog tumora u sivoj skali u disertaciji. Horizontalna projekcija slike celog tumora u sivoj skali (12B) izvedena je u programu *ImageJ*, koristeći specijalni dodatak *GLCM Texture*, autora J. Cabrera-e (2006) *GLCM Texture Analyzer ImageJ Plugin version (v0.4)* dostupna na <https://imagej.nih.gov/ij/plugins/texture> [307]. Nakon što je slika učitana u program (*Image J*), a prema preporukama autora, prvo je izvršena selekcija celog tumora (komanda *Wand tool*), a zatim pokrenut dodatak. Nakon toga izabrana je veličina koraka od jednog piksela, dok je za orijentaciju koraka izabran ugao od  $0^\circ$ . Dodatak programa je izračunao 5 teksturnih parametara:  $S_{ASM}$ ,  $S_{IDM}$ ,  $S_{CON}$ ,  $S_{COR}$  i  $S_{ENT}$ . Vrednosti navedenih parametara izračunate su za još tri različite orijentacije koraka ( $45^\circ$ ,  $90^\circ$ ,  $135^\circ$ ), a zatim su konačne vrednosti parametara dobijene kao aritmetička sredina 4 orijentacije.

Na kraju, slika celog tumora u sivoj skali učitana je u dodatak *Image J* programa pod nazivom *FracLac for ImageJ* [308], i izračunata je diferencijalna fraktalna dimenzija ( $D_{DIFF}$  - *differential fractal dimension*). Izračunavanje je slično kao u slučaju binarne slike (detaljnije o tome u subsekcijama koje slede, a odnose se na analizu crno-bele slike tumora), sa tom razlikom što se kod *grayscale* slika određuje razlika između minimalne i maksimalne vrednosti sive skale unutar kvadrata.

### 3.3.2. Analiza crno-bele slike celog tumora

Zna se da je fraktalna analiza alat za kvantifikovanje kompleksnosti posmatranog objekta, koja u modernoj formi potiče od Benoit Mandelbrot-a [175]. On je definisao i pojam fraktala, kao objekata koji poseduju necelobrojnu, tj. fraktalnu dimenziju. Fraktali su zapravo objekti koji poseduju samosličnost, skaliranost i fraktalnu dimenziju [175; 179]. Samosličnost je osobina objekta (fraktala) čiji je svaki deo na neki način umanjena verzija celokupnog objekta, a skaliranost je merenje date osobine objekta na različitim razmerama, pa će samoslični objekti zadržavati tu osobinu nezavisno od razmere na kojoj se posmatraju [175; 187]. Pojmovi samosličnosti i skaliranosti pokazuju da postoji neregularnost objekta koja ostaje konstantna na različitim uvećanjima. Ova neregularnost se može opisati veličinom koja ima osobine dimenzije, ali ono što se pokazuje neintuitivno jeste, što je vrlo često ova dimenzija necelobrojna. Mandelbrot je za ove potrebe pozajmio koncept već razvijen od strane Felix Hausdorff-a i Abram Samoilovitch Besicovitch [309; 310], po njima nazvan Hausdorff-Besicovitch dimenzija. Mandelbrot je ovu necelobrojnu dimenziju nazvao fraktalna dimenzija, po latinskom pridevu *fractus*, što znači polomljen.

Hausdorff-Besicovitch dimenzija je u praksi teško primenjiva, pa pristupamo aproksimaciji pod nazivom Minkowski-Bouligand dimenzija, poznatijoj kao metod brojanja kvadrata, tj. *box-count* dimenzija. Ovaj koncept se sastoji u prekrivanju objekta kvadratima različitih veličina. Na svakoj veličini kvadrata traži se najmanji broj kvadrata potreban da se pokrije objekat. Kada se prikupe brojevi kvadrata za odgovarajuće veličine većih kvadrata, onda se iscrtava logaritamski grafik zavisnosti broja kvadrata od veličine većih kvadrata. Koeficijent pravca prave na tom grafiku daje vrednost *box-count* fraktalne dimenzije  $D_B$  po formuli:

$$D_B = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\log N(r)}{\log \frac{1}{r}}$$

gde su  $r$  veličina kvadrata, i  $N$  broj kvadrata na datoj veličini [175].

Parametri koji se ovom metodom izračunavaju na dvodimenzionalnoj slici obuhvataju: fraktalnu dimenziju crno-bele slike  $D_{BIN}$  (*binary box dimension*), fraktalnu dimenziju granice  $D_{OUT}$  (*outline box dimension*) i lakunarnost  $\Lambda$  (*lacunarity*).

Fraktalna dimenzija crno-bele slike  $D_{BIN}$  nosi informaciju o površinskoj gustini piksela na binarnoj slici. To je zapravo Minkowski-Bouligand dimenzija crno-bele slike. Objekat na ovakvoj slici je prikazan jednom bojom, crnom, dok je pozadina prikazana drugom, tj. belom bojom. Pretvaranjem slike u crno-belu gube se određene informacije o morfologiji objekta, ali se dobija prihvatljiva aproksimacija na kojoj se lako može primeniti metod brojanja kvadrata [311].

Fraktalna dimenzija granice  $D_{OUT}$  je *box-count* dimenzija granice objekta (*outline*). Nosi informacije o nepravilnosti oblika objekta i njegovih ivica. Ovakav tip slike se dobija iz crno-bele slike, tako što se softverski objekat “izdubi” na način da ostane samo ivica objekta debljine jednog piksela [311].

Lakunarnost  $\Lambda$  je parametar koji pruža dodatnu informaciju o vidno različitim objektima iste ili slične vrednosti fraktalne dimenzije. Najjednostavnije rečeno, to je “šupljikavost” objekta (od latinske reči *lacuna* - rupa, međuprostor). Takođe lakunarnost sadrži i informaciju o rotacionoj invarijantnosti, tj. koliko je objekat radijalno simetričan. Najopštije posmatrano, lakunarnost je mera homogenosti nekog objekta [194]. Vrednost lakunarnosti će biti niža ukoliko objekat sadrži veliki broj šupljina sličnih veličina, ili ukoliko je objekat sličan samome sebi kada se zarotira za određeni ugao; dok će za objekte koji su vidno heterogeni, sa šupljinama različite veličine, vrednost lakunarnosti biti viša. Izračunavanje ovog parametra korišćenjem metode brojanja kvadrata se na datoj razmeri svodi na prekrivanje celokupnog objekta kvadratima istih veličina, ali se sada, za razliku od fraktalne dimenzije, određuje broj piksela unutar svakog kvadrata. Na ovaj način se određuje distribucija mase

piksela na datoj veličini kvadrata [312]. Isti proces se onda ponavlja za ostale veličine kvadrata, tj. razmere. Na datoj razmeri  $\epsilon$ , lakunarnost se izračunava kao kvadrat koeficijenta varijacije:

$$\lambda_{\epsilon} = \left(\frac{\sigma}{\mu}\right)^2$$

Gde su  $\sigma$  količnik devijacije i  $\mu$  srednja vrednost broja piksela po kvadratu na datoj razmeri  $\epsilon$ .

Nakon ovoga, izračunava se srednja vrednost ovog parametra za sve razmere  $\epsilon$ , koja predstavlja vrednost lakunarnosti  $\Lambda$  za dati objekat [312].

Fraktalna dimenzija se može izračunati i za objekte predstavljene na slikama sive skale - diferencijalna box-count dimenzija ( $D_{DIFF}$  - *differential box dimension*), kao što je navedeno u prethodnoj subsekciji (3.3.1) [308].

Na osnovama navedenih principa izračunavanja fraktalne geometrije, učinjena je kvantifikacija fraktalnih parametara celog tumora (aktuelna subsekcija – 3.3.2.), kao i unutrašnjosti tumora (što će biti opisano u subsekciji koja sledi – 3.3.3.). Dodatno su izračunati i geometrijski parametri celog tumora.

Tačnije, crno-bela slika celog tumora (slika 12D) analizirana je u programu *Image J*, komandom *Measure*, koja je izračunavala dva geometrijska parametra, površinu ( $A$  - *area*) i obim ( $P$  - *perimeter*) tumora, dok su druga dva parametra naknadno izračunata. Komanda izračunava površinu kao ukupan broj piksela kada je ceo tumor prikazan crnim pikselima (slika 12D), dok se obim izračunava kao ukupan broj piksela kada je granica tumora prikazana crnom linijom debljine jednog piksela (slika 12E). Parametar oblika, tj. cirkularnost ( $M$  - *circularity ratio*) izračunat je formulom  $4\pi A/P^2$ , dok je popunjenost prostora ( $SFR$  - *space-filling ratio*) izračunata kao količnik dve površine – površine tumora  $A_1$  i površine cele slike  $A_2$  (kada je ova popunjena crnim pikselima).

Tri fraktalna parametra celog tumora: fraktalna dimenzija tumora ( $D_{BIN1}$ ), fraktalna dimenzija granice tumora ( $D_{OUT1}$ ) i lakunarnost tumora ( $\Lambda_1$ ) izračunati su komandom *Standard Box Count* i dodatkom *FracLac* [308].

Na kraju, treba napomenuti da crno-bela (binarna) slika celog tumora ostaje nepromenjena sa promenom sekvence posmatranja. Zbog toga rezultati analize crno-bele slike celog tumora, tj.  $A$ ,  $P$ ,  $M$ ,  $SFR$ ,  $D_{BIN1}$ ,  $D_{OUT1}$  i  $\Lambda_1$ , imaju iste vrednosti u sve tri sekvence (CET1, T2w i SWI).

### 3.3.3. Analiza crno-bele slike unutrašnjosti tumora

Dalje analize odnosile su se na fraktalne karakteristike unutrašnjosti tumora. Crno-bela slika unutrašnjih struktura u tumoru (slika 12C) dobijena je kada je slika u sivoj skali konvertovana komandom *Make Binary*, u program *Image J*. Komanda automatski konvertuje sivu skalu, tačnije

bira najmanju nijansu sive boje ispod koje će svi pikseli biti prikazani belom bojom, a drugi crnom. Ova procedura je izvedena prema sugestijama prikazanim od strane Burger i Burge (2013) [313]. Unutrašnje strukture u tumoru kvantifikovane su kroz 4 fraktalna parametra: binarna fraktalna dimenzija unutrašnjosti ( $D_{BIN2}$ ), fraktalna dimenzija granica unutrašnjosti ( $D_{OUT2}$ , slika 12F), lakunarnost unutrašnjih struktura ( $\Lambda_2$ , slika 12C), i normirana fraktalna dimenzija ( $D_{NORM}$  - *normalized fractal dimension*, dobijena kao količnik binarnih fraktalnih dimenzija unutrašnjosti i celog tumora, tj.  $D_{BIN2}/D_{BIN1}$ ). Svi fraktalni parametri izmereni su u program *Image J*, ili pomoću komande *Standard Box Count* ili dodatkom *FracLac* [308].

### 3.4. Statističke analize

Raspodela podataka testirana je Shapiro-Wilk testom. Razlika između dve grupe parametara (grupe sa glioblastomom i grupe sa solitarnom metastazom u mozgu) statistički je analizirana Mann-Whitney testom. Vrednost  $p < 0,05$  smatrana je kao statistički značajna. Klasifikacija podataka je evaluirana i izračunavanjem površine ispod ROC (*receiver operating characteristic*) krive, uz prikaz prediktivnih vrednosti primenom logističke regresije. Sve statističke analize rađene su u SPSS programskom paketu v23 [314].

## 4. REZULTATI

### 4.1. Provera raspodele parametara

Podaci su prvo testirani radi procene oblika i prirode raspodele parametara. To je učinjeno primenom Shapiro-Wilk testa, gde  $p > 0,05$  označava normalnu raspodelu. Rezultati su dati u tabelama 1 (geometrijski i fraktalni parametri horizontalnog preseka celog tumora, koji su nezavisni od sekvence), 2 (fraktalni parametri horizontalnog preseka unutrašnjosti tumora u tri različite sekvence) i 3 (teksturni parametri horizontalnog preseka unutrašnjosti tumora u tri različite sekvence). S' obzirom da je samo jedan parametar ( $D_{OUT2}$ ) pokazao normalnu raspodelu u sve tri sekvence (SWI, CET1 i T2w), dok je raspodela ostalih parametara zavisila od sekvence (različita u različitim sekvencama akvizicije slike), dalja statistička analiza izvedena je prema postulatima neparametrijske statistike. U tu svrhu korišćen je Mann-Whitney test, a rezultati su prezentovani kroz medijane i rangove (gde je rang izračunat kao razlika maksimalnih i minimalnih vrednosti u uzorku).

**Tabela 1.** Raspodela parametara celog tumora (geometrijskih i fraktalnih) nezavisnih od sekvence.

Parametar	$m_3$	$m_4$	$p$
$A$ (pix <sup>2</sup> )	0,736	-0,259	< 0,001
$SF_R$	0,735	-0,262	< 0,001
$P$ (pix)	0,610	-0,421	0,001
$M$	-1,218	1,002	< 0,001
$D_{bin1}$	0,293	-0,784	0,040
$D_{out1}$	0,514	-0,292	0,008
$\Lambda_1$	1,715	4,713	< 0,001

$m_3$  - koeficijent asimetrije raspodele,  $m_4$  - koeficijent spljoštenosti raspodele

**Tabela 2.** Raspodela fraktalnih parametara po sekvencama (SWI, CET1 i T2)

Parametar	SWI			CET1			T <sub>2</sub>		
	$m_3$	$m_4$	$p$	$m_3$	$m_4$	$p$	$m_3$	$m_4$	$p$
$D_{bin2}$	-0,005	-0,625	<b>0,489</b>	0,153	-0,225	<b>0,179</b>	-0,533	1,113	0,043
$D_{norm}$	-1,287	2,168	< 0,001	1,101	4,090	< 0,001	-0,262	1,446	<b>0,119</b>
$D_{diff}$	-0,702	2,089	0,014	0,125	0,647	<b>0,083</b>	0,537	-0,310	0,007
$D_{out2}$	-0,033	0,417	<b>0,451</b>	0,284	0,598	<b>0,207</b>	-0,365	-0,062	<b>0,561</b>
$\Lambda_2$	1,025	1,286	< 0,001	0,877	2,274	< 0,001	1,854	6,835	< 0,001

$m_3$  - koeficijent asimetrije raspodele,  $m_4$  - koeficijent spljoštenosti raspodele

**Boldirane** značajne razlike

**Tabela 3.** Raspodela teksturnih parametara po sekvencama (SWI, CET1 i T2)

<i>Parametar</i>	SWI			CET1			T <sub>2</sub>		
	<i>m</i> <sub>3</sub>	<i>m</i> <sub>4</sub>	<i>p</i>	<i>m</i> <sub>3</sub>	<i>m</i> <sub>4</sub>	<i>p</i>	<i>m</i> <sub>3</sub>	<i>m</i> <sub>4</sub>	<i>p</i>
<i>S</i> <sub>ASM</sub>	1,921	5,687	< 0,001	1,857	5,464	< 0,001	1,891	5,311	< 0,001
<i>S</i> <sub>IDM</sub>	0,232	-0,129	<b>0,667</b>	0,568	-0,021	0,017	0,233	-0,447	<b>0,525</b>
<i>S</i> <sub>CON</sub>	0,968	0,596	< 0,001	1,193	1,449	< 0,001	1,623	5,106	< 0,001
<i>S</i> <sub>COR</sub>	0,574	-0,321	0,003	1,655	3,169	< 0,001	1,681	3,051	< 0,001
<i>S</i> <sub>ENT</sub>	-0,204	-0,495	<b>0,560</b>	-0,629	0,195	0,038	-0,203	-0,241	<b>0,641</b>

*m*<sub>3</sub> - koeficijent asimetrije raspodele, *m*<sub>4</sub> - koeficijent spljoštenosti raspodele

**Boldirane** značajne razlike

## 4.2. Rezultati analize slike celog tumora u sivoj skali

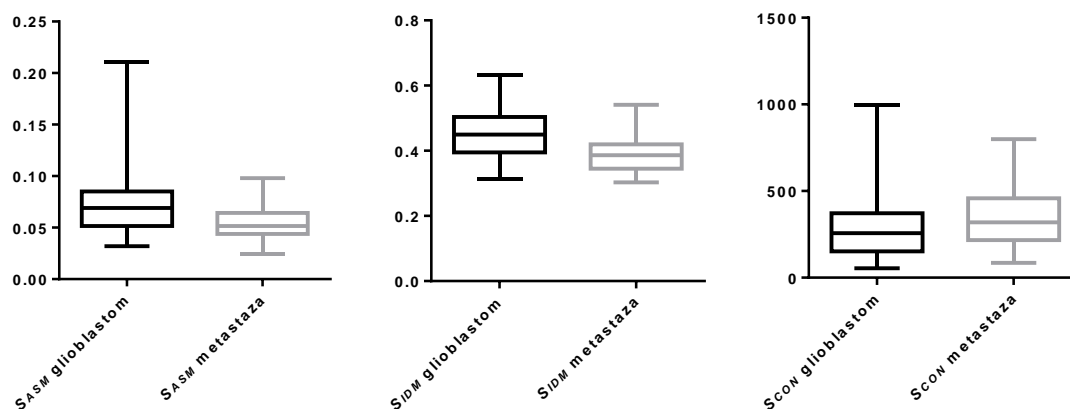
Analiza slike celog tumora u sivoj skali pokazala je različitu moć diferenciranja dve posmatrane vrste tumora u zavisnosti od sekvence na kojoj je učinjena akvizicija, a rezultati su dati u tabelama 4, 5 i 6, gde su statistički značajne vrednosti *p* (one manje od 0,05) boldirane, sa grafičkim prikazom statistički značajnih parametara (grafikon 9, 10, 11).

Tri od ukupno 6 parametara merenja stepena sivog na postkontrastnoj T1 sekvenci, statistički značajno je razlikovalo glioblastom od solitarne metastaze, a to su *S*<sub>ASM</sub>, *S*<sub>IDM</sub> i *S*<sub>CON</sub>, dok na osnovu *D*<sub>DIFF</sub> i *S*<sub>COR</sub> nije bilo moguće razlikovati tumore, a *S*<sub>ENT</sub> je bila granično značajna (*p*=0,057).

**Tabela 4.** Parametri sive skale celog tumora na CET1 sekvenci

<i>Parametar</i>	Glioblastom	Solitarna metastaza	<i>p</i>
Diferencijalna FD ( <i>D</i> <sub>diff</sub> )	1,327 (0,187)	1,3415 (0,279)	0,303
Ugaoni drugi moment ( <i>S</i> <sub>ASM</sub> )	0,069 (0,179)	0,0515 (0,074)	<b>0,001</b>
Inverzni moment razlike ( <i>S</i> <sub>IDM</sub> )	0,4495 (0,321)	0,386 (0,238)	<b>&lt; 0,001</b>
Drugi moment kontrasta ( <i>S</i> <sub>CON</sub> )	257,2 (996)	319,5 (715)	<b>0,045</b>
Drugi moment korelacije ( <i>S</i> <sub>COR</sub> $\times 10^{-4}$ )	2,997 (9)	2,514 (5)	0,354
Drugi moment entropije ( <i>S</i> <sub>ENT</sub> )	6,13 (2)	6,35 (2)	0,057

**Boldirane** značajne razlike



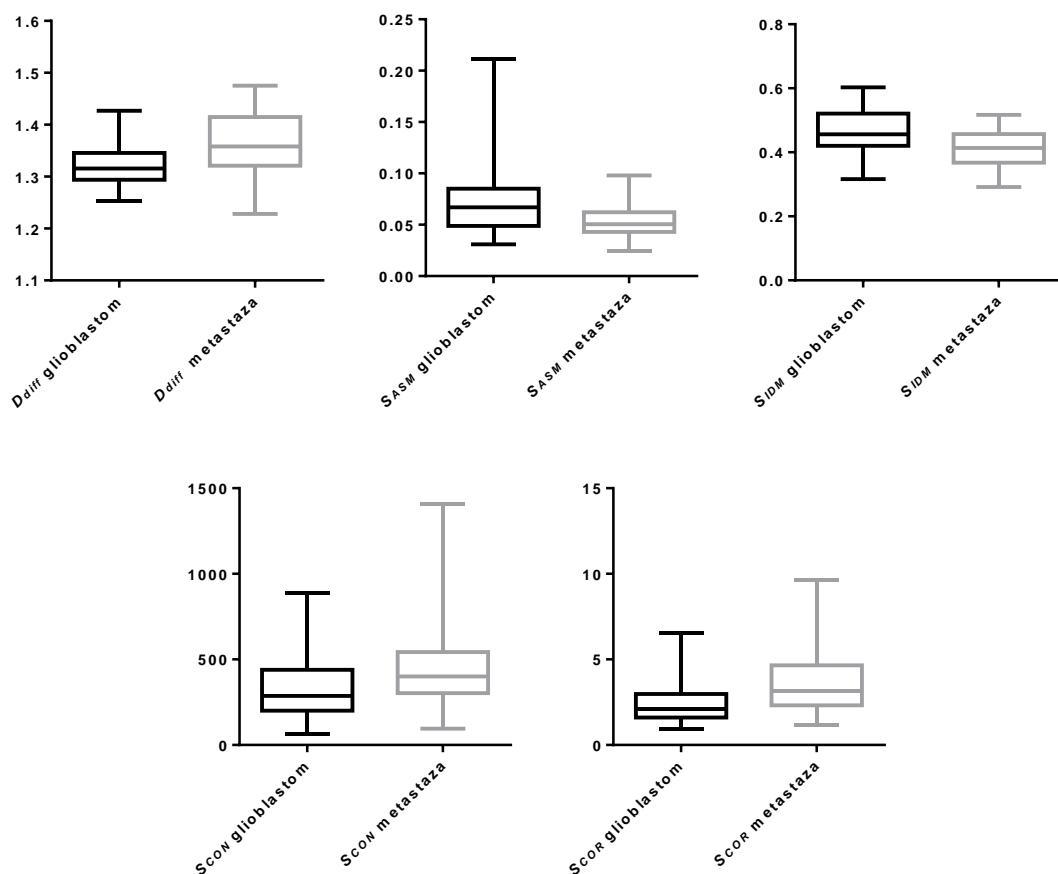
**Grafikon 9.** Statistički značajni parametri sive skale celog tumora na CET1 sekvenci – box plot

Najbolji rezultati dobijeni su na T2w sekvenci, koja je pokazala da svi teksturni parametri, kao i fraktalni parametar kvantifikacije nivoa sivog, mogu razlikovati glioblastom od solitarne metastaze u mozgu, i to visoko statistički značajno ( $p < 0,001$ ) za vrednosti parametara  $S_{IDM}$ ,  $S_{COR}$  i  $D_{DIFF}$ , dok je značajnost razlike za vrednost entropije granična ( $p = 0,069$ ).

**Tabela 5.** Parametri sive skale celog tumora na T2 sekvenci

<b>Parametar</b>	<b>Glioblastom</b>	<b>Solitarna metastaza</b>	<b>p</b>
Diferencijalna FD ( $D_{diff}$ )	1,3155 (0,173)	1,358 (0,247)	<b>&lt; 0,001</b>
Ugaoni drugi moment ( $S_{ASM}$ )	0,067 (0,180)	0,0505 (0,074)	<b>0,001</b>
Inverzni moment razlike ( $S_{IDM}$ )	0,4565 (0,287)	0,4135 (0,225)	<b>&lt; 0,001</b>
Drugi moment kontrasta ( $S_{CON}$ )	287,4 (822)	400,2 (1315)	<b>0,004</b>
Drugi moment korelacije ( $S_{COR} \times 10^{-4}$ )	2,10 (6)	3,17 (8)	<b>&lt; 0,001</b>
Drugi moment entropije ( $S_{ENT}$ )	5,92 (2)	6,17 (2)	0,069

**Boldirane** značajne razlike



**Grafikon 10.** Statistički značajni parametri sive skale celog tumora na T2 sekvenci – box plot

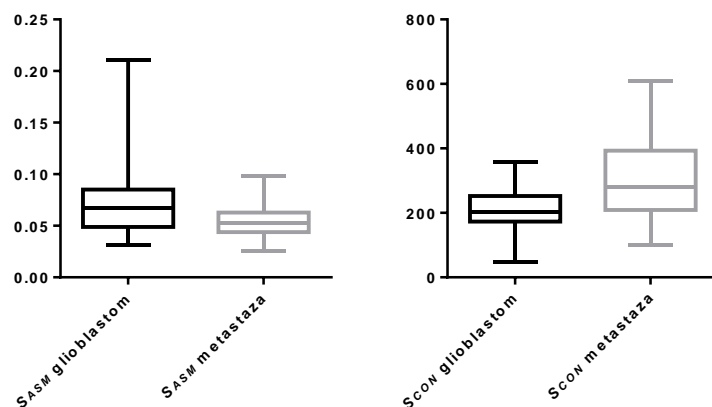
Najmanja moć diferencijacije dve grupe tumora uočena je na parametrima sive skale izvedenim iz slika sa SWI sekvence, gde je kontrast ( $S_{CON}$ ) visoko statistički značajan ( $p < 0,001$ ), a ugaoni drugi moment ( $S_{ASM}$ ) statistički značajan parameter ( $p = 0,002$ ).

**Tabela 6.** Parametri sive skale celog tumora na SWI sekvenci

<b>Parametar</b>	<b>Glioblastom</b>	<b>Solitarna metastaza</b>	<b>p</b>
Diferencijalna FD ( $D_{diff}$ )	1,428 (0,160)	1,441 (0,260)	0,333
Ugaoni drugi moment ( $S_{ASM}$ )	0,0670 (0,180)	0,0525 (0,072)	<b>0,002</b>
Inverzni moment razlike ( $S_{IDM}$ )	0,423 (0,289)	0,4345 (0,275)	0,883
Drugi moment kontrasta ( $S_{CON}$ )	203,2 (311)	278,8 (508)	<b>&lt; 0,001</b>
Drugi moment korelacije ( $S_{COR} \times 10^{-4}$ )	4,981 (7)	5,355 (8)	0,634
Drugi moment entropije ( $S_{ENT}$ )	6,014 (3)	5,802 (2)	0,202

**Boldirane** značajne razlike





**Grafikon 11.** Statistički značajni parametri sive skale celog tumora na SWI sekvenci – box plot

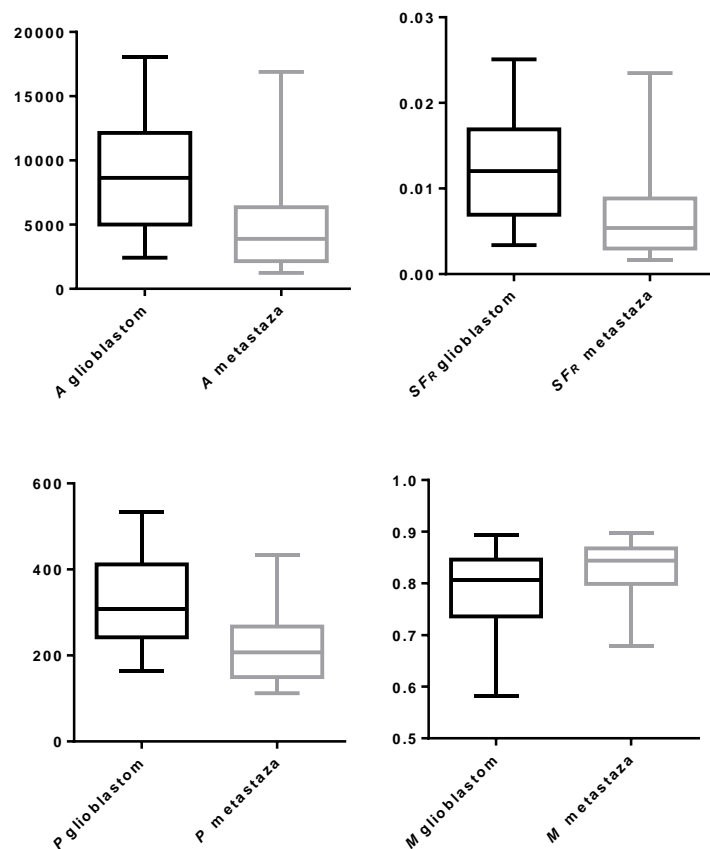
### 4.3. Rezultati analize crno-bele slike celog tumora

Statistička analiza parametara binarne (crno-bele) slike celog tumora, ukazala je da svi geometrijski kvantifikatori slike (površina, obim i cirkularnost tumora, i popunjenost prostora) uspešno diferenciraju glioblastom od metastaze, i to dominantno visoko statistički značajno. Nasuprot njima, fraktalne dimenzije celog tumora (binarna fraktalna dimenzija, fraktalna dimenzija granice tumora i lakunarnost tumora) ne daju statistički značajno različite vrednosti. Još jednom da napomenem, da analiza crno-bele slike celog tumora nije zavisna od sekvence snimanja. Prikaz navedenih rezultata dat je u tabeli 7 i na grafikonu 12.

**Tabela 7.** Parametri binarne slike celog tumora

<i>Parametar</i>	<b>Glioblastom</b>	<b>Solitarna metastaza</b>	<i>p</i>
Površina tumora ( <b><i>A</i></b> )	8640,5 (15623)	3885,5 (15648)	<b>&lt; 0,001</b>
Popunjenost slike ( <b><i>SF<sub>R</sub></i></b> )	0,0121 (0,0217)	0,0054 (0,0218)	<b>&lt; 0,001</b>
Obim tumora ( <b><i>P</i></b> )	308,5 (370)	207 (322)	<b>&lt; 0,001</b>
Cirkularnost tumora ( <b><i>M</i></b> )	0,8065 (0,312)	0,844 (0,219)	<b>0,004</b>
FD tumora ( <b><i>D<sub>bin1</sub></i></b> )	1,7485 (0,286)	1,753 (0,265)	0,439
FD granice tumora ( <b><i>D<sub>out1</sub></i></b> )	1,108 (0,137)	1,115 (0,155)	0,692
Lakunarnost tumora ( <b><i>Λ<sub>1</sub></i></b> )	0,1625 (0,332)	0,1695 (0,539)	0,428

**Boldirane** značajne razlike



**Grafikon 12.** Statistički značajni parametri binarne slike celog tumora – box plot

#### 4.4. Rezultati analize crno-bele slike unutrašnjosti tumora

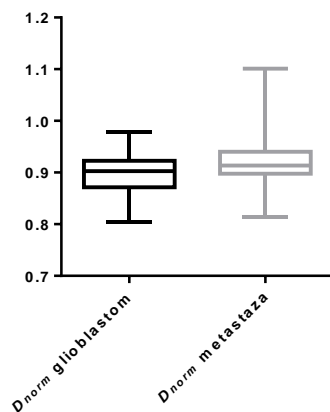
Sa druge strane, analiza binarne slike unutrašnjosti tumora daje različite rezultate fraktalnih parametara ( $D_{BIN2}$ ,  $D_{NORM}$ ,  $D_{OUT2}$ ,  $\Lambda_2$ ) u različitim sekvencama (CET1, T2w, SWI), što je prikazano u tabelama 8, 9 i 10, i za statistički značajne parametre na grafikonima 13, 14 i 15.

Na postkontrastnoj T1 sekvenci, jedino je normirana fraktalna dimenzija ( $D_{NORM}$ ) pokazala moć razlikovanja glioblastoma od solitarne metastaze mozga.

**Tabela 8.** Parametri binarne slike unutrašnjosti tumora na CET1 sekvenci

<i>Parametar</i>	<b>Glioblastom</b>	<b>Solitarna metastaza</b>	<i>p</i>
Binarna FD unutrašnjosti tumora ( $D_{bin2}$ )	1,588 (0,257)	1,625 (0,391)	0,066
Normirana FD ( $D_{norm}$ )	0,9025 (0,175)	0,9135 (0,288)	<b>0,017</b>
FD granice struktura u tumoru ( $D_{out2}$ )	1,301 (0,323)	1,275 (0,325)	0,154
Lakunamost struktura u tumoru ( $\Lambda_2$ )	0,249 (0,243)	0,240 (0,333)	0,232

**Boldirane** značajne razlike



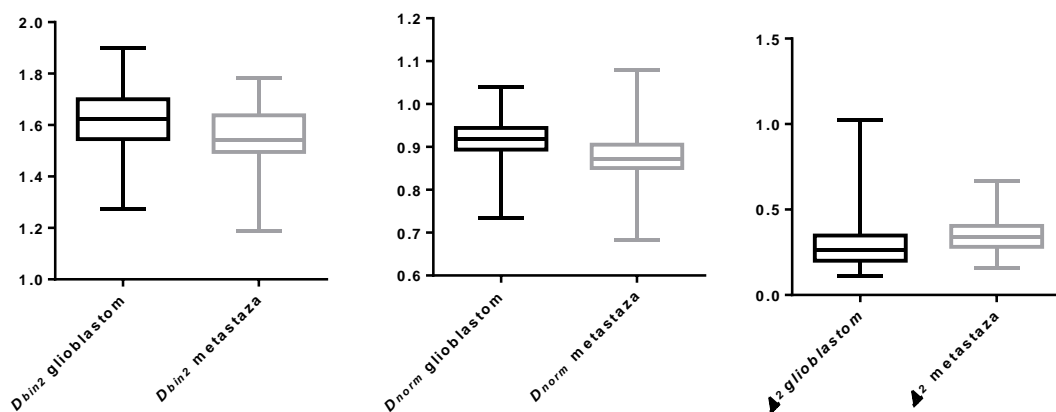
**Grafikon 13.** Statistički značajni parametri binarne slike unutrašnjosti tumora na CET1 sekvenci – box plot

Tri od ukupno četiri kvantifikatora crno-bele slike unutrašnjosti tumora analiziranih na T2w sekvenci, pokazalo je statistički značajnu razliku između dve grupe tumora. Jedino fraktalna dimenzija granice struktura u tumoru ( $D_{OUT2}$ ) nije bila od značaja.

**Tabela 9.** Parametri binarne slike unutrašnjosti tumora na T2 sekvenci

<i>Parametar</i>	<b>Glioblastom</b>	<b>Solitarna metastaza</b>	<i>p</i>
Binarna FD unutrašnjosti tumora ( $D_{bin2}$ )	1,6225 (0,626)	1,544 (0,596)	<b>0,003</b>
Normirana FD ( $D_{norm}$ )	0,9185 (0,304)	0,8725 (0,395)	<b>0,001</b>
FD granice struktura u tumoru ( $D_{out2}$ )	1,257 (0,489)	1,2575 (0,391)	0,892
Lakunarnost struktura u tumoru ( $\Lambda_2$ )	0,266 (0,914)	0,3375 (0,509)	<b>0,001</b>

**Boldirane** značajne razlike



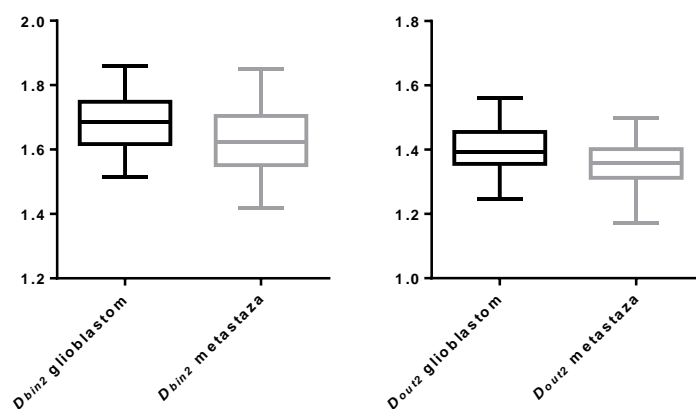
**Grafikon 14.** Statistički značajni parametri binarne slike unutrašnjosti tumora na T2 sekvenci – box plot

Konačno, SWI sekvenca je, kao i T2w sekvenca, pokazala umeren potencijal na osnovu izmerenih fraktalnih dimenzija unutrašnjosti tumora. Tako je binarna fraktalna dimenzija unutrašnjosti tumora ( $D_{BIN2}$ ) i fraktalna dimenzija granice struktura u tumoru ( $D_{OUT2}$ ) značajno različita između glioblastoma u odnosu na solitarnu metastazu, dok je lakunarnost struktura u tumoru ( $\Lambda_2$ ) granične značajnosti.

**Tabela 10.** Parametri binarne slike unutrašnjosti tumora na SWI sekvenci

Parametar	Glioblastom	Solitarna metastaza	$p$
Binarna FD unutrašnjosti tumora ( $D_{bin2}$ )	1,6855 (0,346)	1,6235 (0,434)	<b>0,013</b>
Normirana FD ( $D_{norm}$ )	0,9495 (0,126)	0,936 (0,194)	0,076
FD granice struktura u tumoru ( $D_{out2}$ )	1,3925 (0,316)	1,358 (0,326)	<b>0,003</b>
Lakunarnost struktura u tumoru ( $\Lambda_2$ )	0,215 (0,291)	0,237 (0,441)	0,055

**Boldirane** značajne razlike



**Grafikon 15.** Statistički značajni parametri binarne slike unutrašnjosti tumora na SWI sekvenci – box plot

#### 4.5. AUROC analiza

Dijagnostička tačnost parametara proverena je izračunavanjem površina ispod ROC kriva, a *cut-off* vrednosti su određene za sumaciju najveće senzitivnosti i specifičnosti (tabele 11-17). AUROC (*area under the receiver operating characteristics*) analiza pokazala je performanse svih ispitivanih parametara, sa najvišim vrednostima dobijenim za geometrijske parametre obima tumora (P), površine tumora (A) i popunjenosti prostora slike ( $SF_R$ ), redom 0,797, 0,794 i 0,793, dok su se

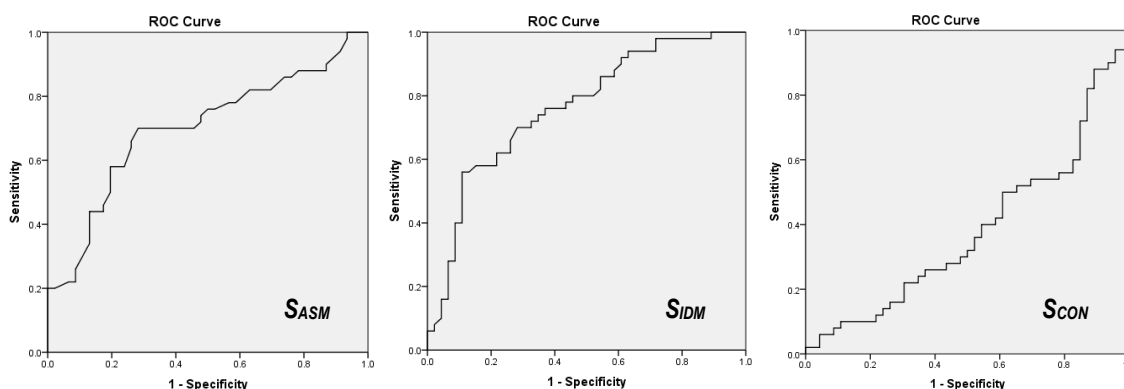
vrednosti teksture i fraktalnih dimenzija kretale od 0,275 za korelaciju ( $S_{COR}$ ) na T2w sekvenci, do 0,762 za inverzni moment razlike ( $S_{IDM}$ ) na postkontrastnoj T1 sekvenci.

Visoku senzitivnost i specifičnost pokazali su ugaoni drugi moment ( $S_{ASM}$ ) i inverzni moment razlike ( $S_{IDM}$ ) za date *cut-off* vrednosti, izmereni na CET1 sekvenci sive skale celog tumora, sa istim vrednostima za oba parametra, od 70% senzitivnosti i 72% specifičnosti, i sa visokom statističkom značajnošću razlike (tabela 11, grafikon 16).

**Tabela 11.** Performanse parametara sive skale celog tumora na CET1 sekvenci

<b>Parametar</b>	<b>Senzitivnost (%)</b>	<b>Specifičnost (%)</b>	<b>Cut-off</b>	<b>AUROC <math>\pm</math>SD greška (interval)</b>	<b>p</b>
Diferencijalna FD ( $D_{diff}$ )	68	35	1,32	0,439 $\pm$ 0,060 (0,322-0,556)	0,303
Ugaoni drugi moment ( $S_{ASM}$ )	70	72	0,061	0,700 $\pm$ 0,054 (0,594-0,805)	<b>0,001</b>
Inverzni moment razlike ( $S_{IDM}$ )	70	72	0,413	0,762 $\pm$ 0,049 (0,666-0,858)	<b>&lt; 0,001</b>
Drugi moment kontrasta ( $S_{CON}$ )	50	39	262,15	0,381 $\pm$ 0,058 (0,269-0,494)	<b>0,045</b>
Drugi moment korelacije ( $S_{COR} \times 10^{-4}$ )	50	63	3,01	0,555 $\pm$ 0,059 (0,439-0,671)	0,354
Drugi moment entropije ( $S_{ENT}$ )	30	72	6,52	0,387 $\pm$ 0,058 (0,273-0,501)	0,057

**Boldirane značajne razlike**



**Grafikon 16.** AUROC krive parametara sive skale celog tumora na CET1 sekvenci

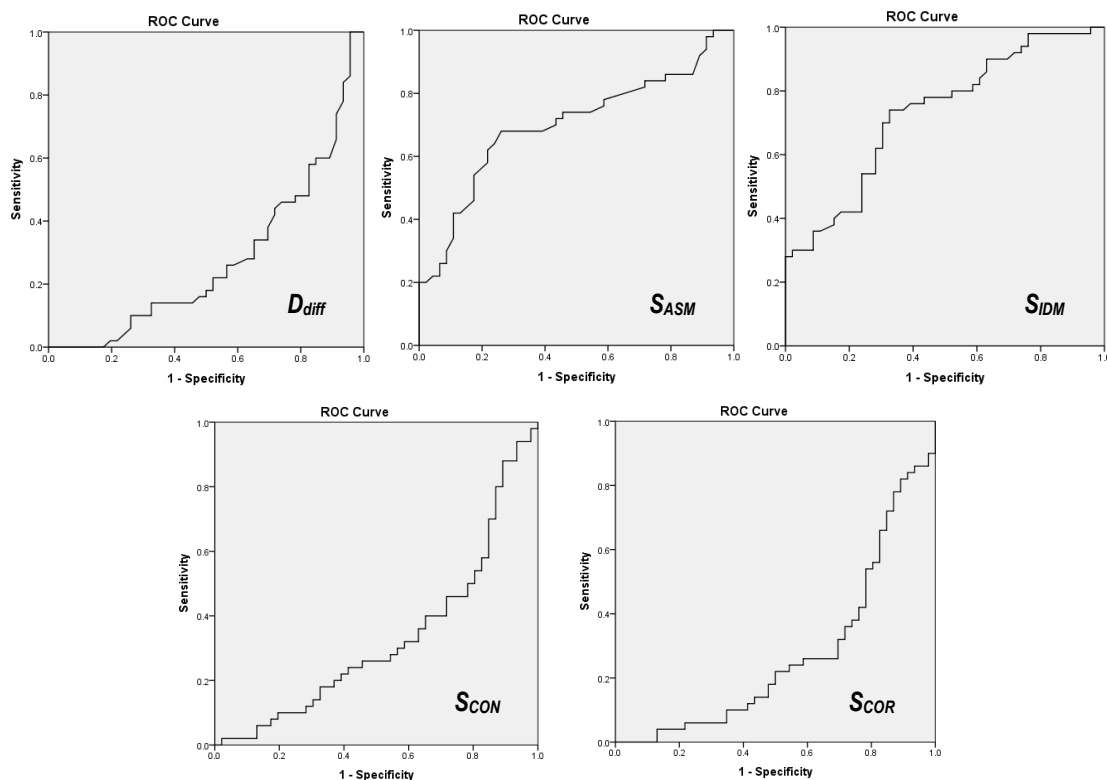
Svi parametri sive skale celog tumora sa T2w slika pokazali su značajnu razliku AUROC analizom, slično kao i Mann-Whitney testom, uz graničnu značajnost entropije ( $S_{ENT}$ ), sa istovremeno dosta dobrom i senzitivnošću i specifičnošću  $S_{ASM}$  i  $S_{IDM}$ , dok je entropija pokazala relativno visoku

specifičnost (67%), ali nisku senzitivnost (28%) za datu *cut-off* vrednost, a korelacija obrnuto (tabela 12, grafikon 17).

**Tabela 12.** Performanse parametara sive skale celog tumora na T2 sekvenci

<i>Parametar</i>	<b>Senzitivnost (%)</b>	<b>Specifičnost (%)</b>	<b>Cut-off</b>	<b>AUROC ±SD greška (interval)</b>	<b><i>p</i></b>
Diferencijalna FD ( <i>D<sub>diff</sub></i> )	46	26	1,32	0,276±0,052 (0,174-0,378)	<b>&lt; 0,001</b>
Ugaoni drugi moment ( <i>S<sub>ASM</sub></i> )	68	74	0,061	0,698±0,054 (0,592-0,805)	<b>0,001</b>
Inverzni moment razlike ( <i>S<sub>IDM</sub></i> )	74	67	0,427	0,730±0,051 (0,630-0,830)	<b>&lt; 0,001</b>
Drugi moment kontrasta ( <i>S<sub>CON</sub></i> )	46	28	307,128	0,330±0,056 (0,220-0,439)	<b>0,004</b>
Drugi moment korelacije ( <i>S<sub>COR</sub> × 10<sup>-4</sup></i> )	54	22	2,03	0,275±0,052 (0,172-0,378)	<b>&lt; 0,001</b>
Drugi moment entropije ( <i>S<sub>ENT</sub></i> )	28	67	6,339	0,392±0,058 (0,278-0,506)	0,069

**Boldirane značajne razlike**



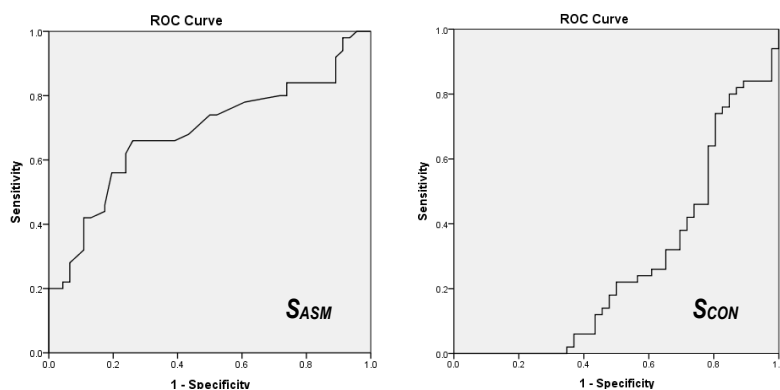
**Grafikon 17.** AUROC krive parametara sive skale celog tumora na T2 sekvenci

Takođe se poklapaju rezultati AUROC i Mann-Whitney statističke obrade podataka dobijeni analizom sive skale celog tumora na SWI sekvenci. Oni izdvajaju samo ugaoni drugi moment ( $S_{ASM}$ ) i drugi moment kontrasta ( $S_{CON}$ ) kao značajno različite parametre u dve grupe tumora, s tim što  $S_{ASM}$  ima dosta dobru površinu (0,685) i zadovoljavajuću i senzitivnost (66%) i specifičnost (74%), dok  $S_{CON}$  ima visoku senzitivnost (74%), ali jako nisku specifičnost (20%), uz malu vrednost površine (0,277) (tabela 13, grafikon 18).

**Tabela 13.** Performanse parametara sive skale celog tumora na SWI sekvenci

<i>Parametar</i>	<b>Senzitivnost (%)</b>	<b>Specifičnost (%)</b>	<b>Cut-off</b>	<b>AUROC <math>\pm</math>SD greška (interval)</b>	<b><i>p</i></b>
Diferencijalna FD ( $D_{diff}$ )	76,0	34,8	1,41	0,443 $\pm$ 0,062 (0,322-0,563)	0,333
Ugaoni drugi moment ( $S_{ASM}$ )	66,0	74,0	0,06	0,685 $\pm$ 0,055 (0,577-0,793)	<b>0,002</b>
Inverzni moment razlike ( $S_{IDM}$ )	42,0	61,0	0,44	0,509 $\pm$ 0,060 (0,392-0,626)	0,883
Drugi moment kontrasta ( $S_{CON}$ )	74,0	20,0	177,52	0,277 $\pm$ 0,053 (0,173-0,381)	<b>&lt; 0,001</b>
Drugi moment korelacije ( $S_{CORX10^{-4}}$ )	56,0	46,0	4,82	0,472 $\pm$ 0,061 (0,352-0,591)	0,634
Drugi moment entropije ( $S_{ENT}$ )	56,0	59,0	5,94	0,576 $\pm$ 0,059 (0,461-0,690)	0,202

**Boldirane** značajne razlike



**Grafikon 18.** AUROC krive parametara sive skale celog tumora na SWI sekvenci

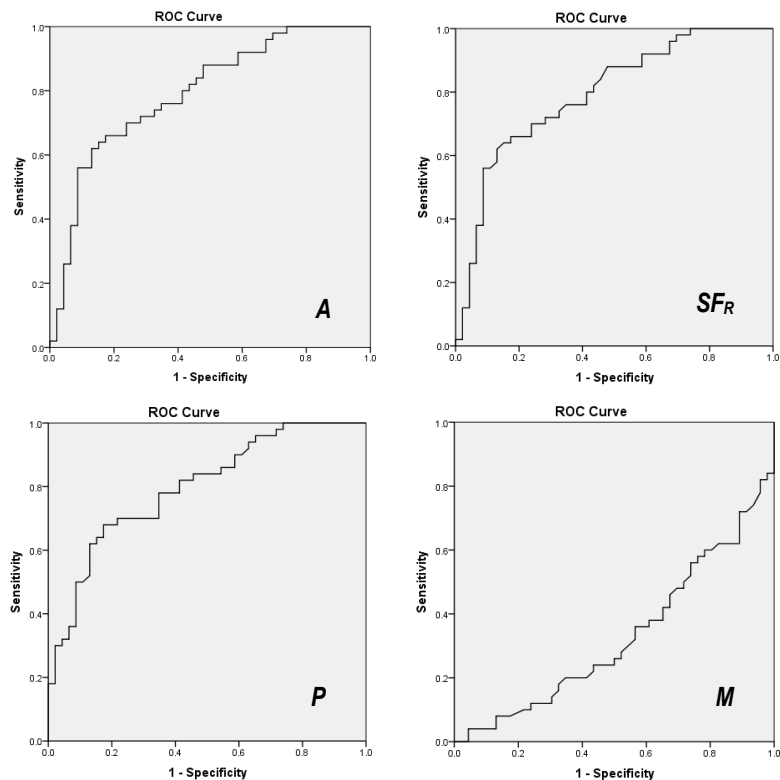
AUROC analiza geometrijskih i fraktalnih parametara celog tumora favorizuje prve pomenute ( $A$ ,  $SF_R$ ,  $P$ ,  $M$ ), uz visoke vrednosti specifičnosti  $A$ ,  $SF_R$  i  $P$  (82%) i istovremeno dosta dobre senzitivnosti (oko 66%), dok cirkularnost ( $M$ ) u diferencijalnom odlučivanju treba uzeti sa oprezom zbog niskih vrednosti senzitivnosti, specifičnosti i površine. Nasuprot geometrijskim parametrima, fraktalne dimenzije izračunate za ceo tumor ( $D_{BIN1}$ ,  $D_{OUT1}$ ,  $\Lambda_1$ ) nisu od značaja (tabela 14, grafikon 19).

**Tabela 14.** Performanse geometrijskih i fraktalnih parametara celog tumora

<i>Parametar</i>	<b>Senzitivnost</b> (%)	<b>Specifičnost</b> (%)	<b>Cut-off</b>	<b>AUROC <math>\pm</math>SD</b> greška (interval)	<b><i>p</i></b>
Površina tumora ( <b><i>A</i></b> )	66	82,6	7152,5	0,793 $\pm$ 0,460 (0,700-0,880)	<b>&lt; 0,001</b>
Popunjenost slike ( <b><i>SF<sub>R</sub></i></b> )	66	82,6	0,01	0,794 $\pm$ 0,046 (0,704-0,884)	<b>&lt; 0,001</b>
Obim tumora ( <b><i>P</i></b> )	68	82,6	282,5	0,797 $\pm$ 0,045 (0,709-0,884)	<b>&lt; 0,001</b>
Cirkularnost tumora ( <b><i>M</i></b> )	36	44	0,83	0,329 $\pm$ 0,055 (0,222-0,436)	<b>0,004</b>
FD tumora ( <b><i>D<sub>bin1</sub></i></b> )	38	80	1,80	0,546 $\pm$ 0,059 (0,429-0,662)	0,439
FD granice tumora ( <b><i>D<sub>out1</sub></i></b> )	46	50	1,12	0,477 $\pm$ 0,060 (0,359-0,594)	0,692
Lakunarnost tumora ( <b><i><math>\Lambda_1</math></i></b> )	44	63	0,18	0,453 $\pm$ 0,059 (0,337-0,569)	0,428

**Boldirane** značajne razlike





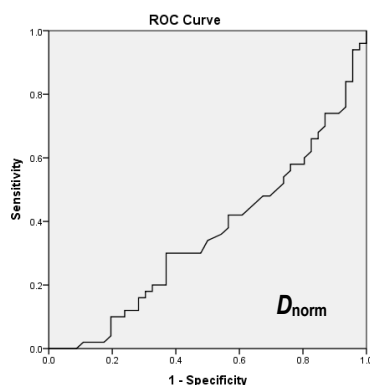
**Grafikon 19.** AUROC krive geometrijskih i fraktalnih parametara celog tumora

AUROC analiza potvrdila je da jedino normirana fraktalna dimenzija unutrašnjosti tumora ( $D_{NORM}$ ) od svih parametara fraktalne geometrije izračunatih na postkontrastnoj T1 sekvenci, može razlikovati glioblastome od metastaza, uz dosta malu površinu (0,358), jako malu senzitivnost (30%) i nešto veću specifičnost (63%) (tabela 15, grafikon 20).

**Tabela 15.** Performanse parametara binarne slike unutrašnjosti tumora na CET1 sekvenci

<i>Parametar</i>	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	Cut-off	AUROC $\pm$ SD greška (interval)	<i>p</i>
Binarna FD unutrašnjosti tumora ( $D_{bin2}$ )	32	59	1,63	0,391 $\pm$ 0,058 (0,277-0,505)	0,066
Normirana FD ( $D_{norm}$ )	30	63	0,92	0,358 $\pm$ 0,056 (0,248-0,468)	<b>0,017</b>
FD granice struktura u tumoru ( $D_{out2}$ )	66	57	1,28	0,585 $\pm$ 0,059 (0,469-0,700)	0,154
Lakunamost struktura u tumoru ( $\Lambda_2$ )	66	48	0,24	0,571 $\pm$ 0,059 (0,455-0,687)	0,232

**Boldirane** značajne razlike



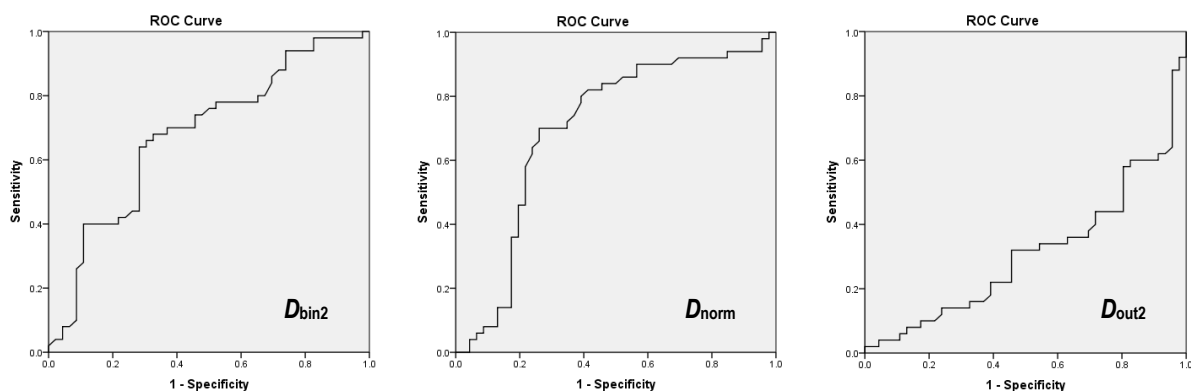
**Grafikon 20.** AUROC krive parametara binarne slike unutrašnjosti tumora na CET1 sekvenci

Svi parametri analize binarne slike unutrašnjosti tumora na T2w sekvenci se razlikuju na osnovu AUROC statistike, osim fraktalne dimenzije granica unutrašnjih struktura ( $D_{OUT2}$ ), međutim lakunarnost ( $\Lambda_2$ ) ne pokazuje zadovoljavajuće vrednosti površine, senzitivnosti niti specifičnosti, te su od značaja  $D_{BIN2}$  i  $D_{NORM}$  (tabela 16, grafikon 21).

**Tabela 16.** Performanse parametara binarne slike unutrašnjosti tumora na T2 sekvenci

<i>Parametar</i>	<b>Senzitivnost</b> (%)	<b>Specifičnost</b> (%)	<b>Cut-off</b>	<b>AUROC <math>\pm</math>SD</b> greška (interval)	<b>p</b>
Binarna FD unutrašnjosti tumora ( $D_{bin2}$ )	68	67	1,587	0,678 $\pm$ 0,055 (0,570-0,786)	<b>0,003</b>
Normirana FD ( $D_{norm}$ )	70	74	0,90	0,698 $\pm$ 0,057 (0,587-0,810)	<b>0,001</b>
FD granice struktura u tumoru ( $D_{out2}$ )	48	57	1,27	0,508 $\pm$ 0,060 (0,391-0,625)	0,892
Lakunarnost struktura u tumoru ( $\Lambda_2$ )	32	52	0,34	0,311 $\pm$ 0,054 (0,205-0,417)	<b>0,001</b>

**Boldirane** značajne razlike



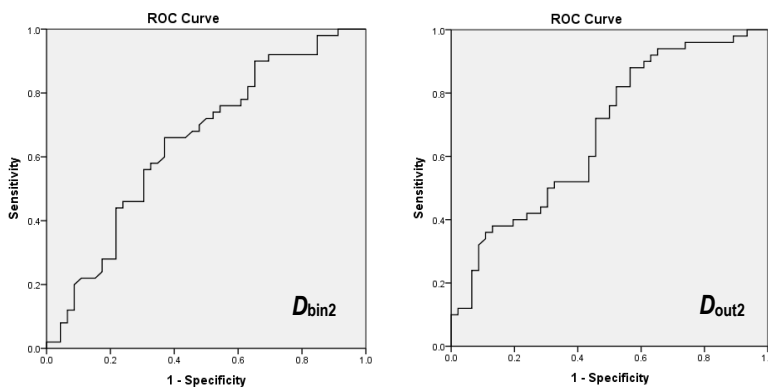
**Grafikon 21.** AUROC krive parametara binarne slike unutrašnjosti tumora na T2 sekvenci

Bolji rezultat u odnosu na T2w sekvencu, dobijen je izračunavanjem parametara binarne slike unutrašnjosti tumora na SWI sekvenci, na osnovu AUROC analize, sa statistički značajnom razlikom  $D_{BIN2}$ ,  $D_{NORM}$  i  $D_{OUT2}$ , i graničnom značajnošću  $\Lambda_2$ , s' tim što su specifičnosti za  $D_{OUT2}$  i  $\Lambda_2$  jako niske (redom 34,8% i 37%), pa su od konačnog značaja binarna FD unutrašnjosti ( $D_{BIN2}$ ) i normirana FD unutrašnjosti ( $D_{NORM}$ ) (tabela 17, grafikon 22).

**Tabela 17.** Performanse parametara binarne slike unutrašnjosti tumora na SWI sekvenci

<i>Parametar</i>	<b>Senzitivnost (%)</b>	<b>Specifičnost (%)</b>	<b>Cut-off</b>	<b>AUROC <math>\pm</math>SD greška (interval)</b>	<b><i>p</i></b>
Binarna FD unutrašnjosti tumora ( $D_{bin2}$ )	66	63	1,65	0,648 $\pm$ 0,057 (0,537-0,759)	<b>0,013</b>
Normirana FD ( $D_{norm}$ )	72	57	0,94	0,605 $\pm$ 0,600 (0,487-0,723)	0,076
FD granice struktura u tumoru ( $D_{out2}$ )	76	34,8	1,41	0,675 $\pm$ 0,055 (0,567-0,783)	<b>0,003</b>
Lakunarnost struktura u tumoru ( $\Lambda_2$ )	60	37	0,20	0,386 $\pm$ 0,058 (0,272-0,500)	0,055

**Boldirane** značajne razlike



**Grafikon 22.** AUROC krive parametara binarne slike unutrašnjosti tumora na SWI sekvenci

#### 4.6. Prediktivne performanse značajnih parametara

Logističkom regresijom izračunata je prediktivna vrednost samo za parametre koji se AUROC analizom statistički značajno razlikuju. Rezultati su tabelarno prikazani, sa vrednostima regresionog koeficijenta (B), statističke značajnosti (p) i vrednostima OR (*odds ratio*) za 95% interval poverenja.

Za značajno različite parametre izračunate sa sive skale celog tumora, prediktivnu vrednost pokazali su svi parametri osim kontrasta ( $S_{CON}$ ) izračunatog na SWI i CET1 sekvenci. Najveći broj značajnih parametara dobijen je sa T2w sekvence ( $D_{DIFF}$ ,  $S_{ASM}$ ,  $S_{IDM}$ ,  $S_{CON}$  i  $S_{COR}$ ) (tabela 18).

**Tabela 18.** Prediktivne performanse parametara dobijenih sa sive skale celog tumora u tri različite sekvence

<b>Parametar - sekvenca</b>	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OR (95%IP)</b>
Ugaoni drugi moment ( $S_{ASM}$ ) - <b>CET1</b>	1,779	<b>0,001</b>	5,92 (2,45-14,31)
Inverzni moment razlike ( $S_{IDM}$ ) - <b>CET1</b>	1,779	<b>&lt; 0,001</b>	5,92 (2,45-14,31)
Drugi moment kontrasta ( $S_{CON}$ ) - <b>CET1</b>	0,442	0,28	0,643 (0,28-1,45)
Diferencijalna FD ( $D_{diff}$ ) - <b>T2</b>	-1,202	<b>0,006</b>	0,30 (0,13-0,71)
Ugaoni drugi moment ( $S_{ASM}$ ) - <b>T2</b>	1,795	<b>&lt; 0,001</b>	6,02 (2,48-14,61)
Inverzni moment razlike ( $S_{IDM}$ ) - <b>T2</b>	1,772	<b>&lt; 0,001</b>	5,88 (2,43-14,22)
Drugi moment kontrasta ( $S_{CON}$ ) - <b>T2</b>	-1,092	<b>0,012</b>	0,34 (0,14-0,78)
Drugi moment korelacije ( $S_{COR} \times 10^{-4}$ ) - <b>T2</b>	-1,121	<b>0,014</b>	0,33 (0,13-0,80)
Ugaoni drugi moment ( $S_{ASM}$ ) - <b>SWI</b>	1,10	<b>0,009</b>	3,02 (1,31-6,94)
Drugi moment kontrasta ( $S_{CON}$ ) - <b>SWI</b>	-0,368	0,455	0,69 (0,26-1,82)

**Boldirane** značajne razlike

Prediktivne karakteristike parametara dobijenih analizom binarne (crno-bele) slike celog tumora, pokazale su visoku značajnost ( $p < 0,001$ ) u razlikovanju dve grupe tumora na osnovu površine (A) i obima (P) tumora, kao i popunjenosti prostora slike ( $SF_R$ ), a cirkularnost tumora (M) se takođe pokazala kao dobar prediktor razlike, sa nešto manjom značajnošću ( $p = 0,028$ ) (tabela 19).

**Tabela 19.** Prediktivne performanse parametara dobijenih sa binarne slike celog tumora

<b>Parametar</b>	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OR (95%IP)</b>
Površina tumora ( <b>A</b> )	2,221	<b>&lt; 0,001</b>	9,22 (3,53-24,11)
Popunjenost slike ( $SF_R$ )	2,221	<b>&lt; 0,001</b>	9,22 (3,53-24,11)
Obim tumora ( <b>P</b> )	2,31	<b>&lt; 0,001</b>	10,09 (3,84-26,54)
Cirkularnost tumora ( <b>M</b> )	-0,96	<b>0,028</b>	0,38 (0,16-0,90)

**Boldirane** značajne razlike

Na kraju, kvantifikacijom unutrašnjih struktura tumora, kao dobri prediktori pokazali su se binarna FD unutrašnjosti ( $D_{BIN2}$ ) i normirana FD ( $D_{NORM}$ ), obe izračunate sa T2w sekvence, i binarna FD unutrašnjosti ( $D_{BIN2}$ ) dobijena sa SWI, dok čak tri fraktalne dimenzije, i to FD granica unutrašnjosti

( $D_{OUT2}$ ) dobijena sa SWI sekvence, zatim normirana FD ( $D_{NORM}$ ) sa CET1 sekvence i lakunarnost ( $\Lambda_2$ ) sa T2w sekvence, nisu pokazali značajne prediktivne vrednosti u razlikovanju glioblastoma od metastaze (tabela 20).

**Tabela 20.** Prediktivne performanse parametara dobijenih sa binarne slike unutrašnjosti tumora u tri različite sekvence

<b>Parametar - sekvenca</b>	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OR (95%IP)</b>
Normirana FD ( $D_{norm}$ ) - <b>T1</b>	-0,496	0,249	0,609 (0,262-1,415)
Binarna FD unutrašnjosti tumora ( $D_{bin2}$ ) - <b>T2</b>	1,480	<b>0,001</b>	4,39 (1,86-10,34)
Normirana FD ( $D_{norm}$ ) - <b>T2</b>	1,889	<b>&lt; 0,001</b>	6,61 (2,70-16,16)
Lakunarnost struktura u tumoru ( $\Lambda_2$ ) - <b>T2</b>	-0,579	0,171	0,56 (0,24-1,28)
Binarna FD unutrašnjosti tumora ( $D_{bin2}$ ) - <b>SWI</b>	1,03	<b>0,018</b>	2,79 (1,91-6,53)
FD granice struktura u tumoru ( $D_{out2}$ ) - <b>SWI</b>	0,852	0,065	2,34 (0,95-5,81)

**Boldirane** značajne razlike

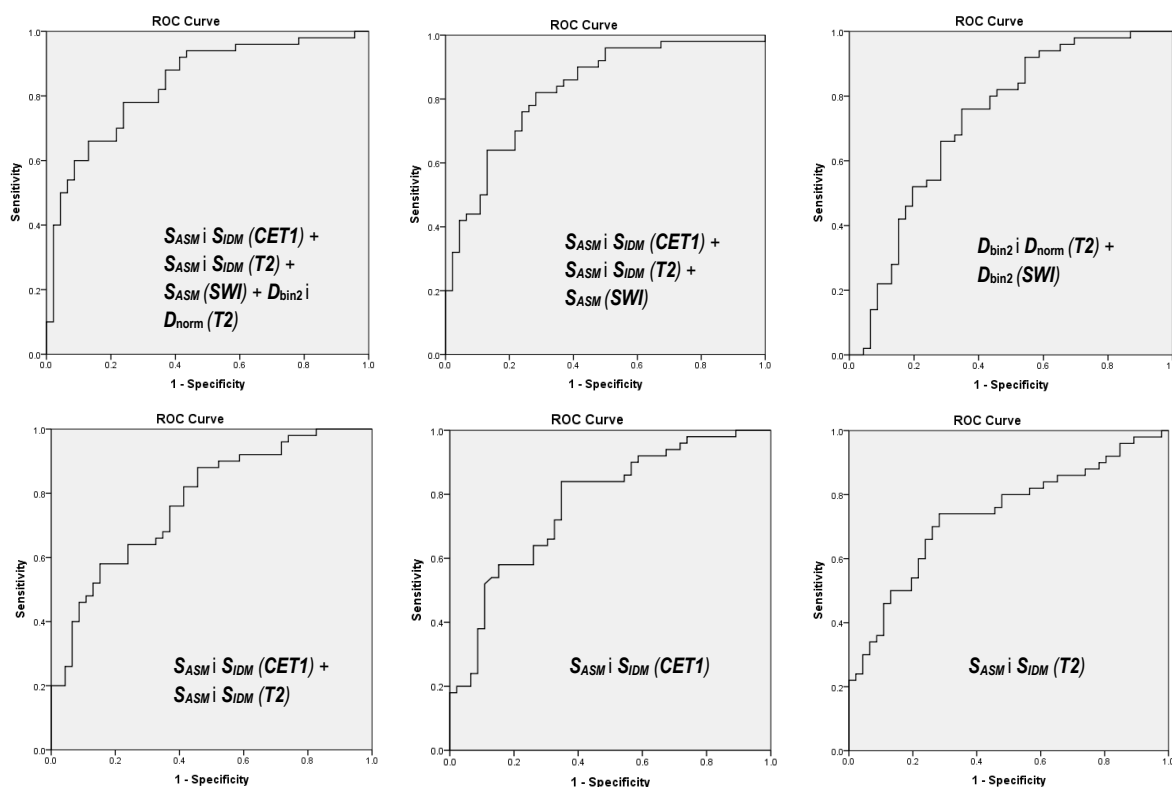
#### 4.7. Performanse kombinacije parametara

AUROC analiza primenjena na kombinaciju parametara sa najboljim pojedinačnim performansama (najvišim vrednostima istovremeno i površine, i senzitivnosti, i specifičnosti) ostvarila je bolje rezultate u diferenciranju glioblastoma od solitarne metastaze mozga (tabela 21, grafikon 23). Tako kombinacija dva parametra teksture ( $S_{ASM}$  i  $S_{IDM}$ ), i to  $S_{ASM}$  izračunatog na sve tri sekvence, i  $S_{IDM}$  na CET1 i T2w slikama celog tumora, sa dva parametra fraktalne geometrije unutrašnjosti tumora ( $D_{BIN2}$  i  $D_{NORM}$ ) dobijena na T2w sekvenci, daje dosta visoku senzitivnost (78%) i specifičnost (82%); baš kao i kombinacija dva teksturna parametra ( $S_{ASM}$  i  $S_{IDM}$ ) oba izračunata na CET1 i T2w, i samo  $S_{ASM}$  na SWI, sa ostvarenom senzitivnošću od čak 82% i specifičnošću 72%. Ukoliko se kombinuju samo fraktalne dimenzije,  $D_{BIN2}$  izmerena na T2w i SWI, sa  $D_{NORM}$  izmerenom na T2w, dobija se dosta dobra senzitivnost (76%), ali nešto niža specifičnost (65%). Kombinacija dva teksturna parametra ( $S_{ASM}$  i  $S_{IDM}$ ), oba izmerena na CET1 i T2w, daje značajno visoku specifičnost (85%), ali nezadovoljavajuću senzitivnost (58%), dok kombinacija istih teksturnih parametara ( $S_{ASM}$  i  $S_{IDM}$ ) izmerena samo na CET1 pokazuje suprotne rezultate, visoku senzitivnost (84%) i nižu specifičnost (65%). Relativno dobri rezultati i senzitivnosti (74%) i specifičnosti (72%) ostvaruju se kombinacijom  $S_{ASM}$  i  $S_{IDM}$  sa T2w slike celog tumora.

**Tabela 21.** Performanse kombinacija parametara dobijenih sa različitih sekvenci

<b>Kombinacije parametara (sekvence)</b>	<b>Senzitivnost (%)</b>	<b>Specifičnost (%)</b>	<b>AUROC ±SD greška (interval)</b>	<b>p</b>
<b>I.</b> $S_{ASM} i S_{IDM} (CET1) + S_{ASM} i S_{IDM} (T2) + S_{ASM} (SWI) + D_{bin2} i D_{norm} (T2)$	78	76,1	0,838±0,041 (0,785-0,918)	< 0,001
<b>II.</b> $S_{ASM} i S_{IDM} (CET1) + S_{ASM} i S_{IDM} (T2) + S_{ASM} (SWI)$	82	72	0,829±0,042 (0,747-0,911)	< 0,001
<b>III.</b> $D_{bin2} i D_{norm} (T2) + D_{bin2} (SWI)$	76	65	0,727±0,053 (0,623-0,831)	< 0,001
<b>IV.</b> $S_{ASM} i S_{IDM} (CET1) + S_{ASM} i S_{IDM} (T2)$	58	85	0,775±0,047 (0,683-0,867)	< 0,001
<b>V.</b> $S_{ASM} i S_{IDM} (CET1)$	84	65	0,772±0,048 (0,679-0,866)	< 0,001
<b>VI.</b> $S_{ASM} i S_{IDM} (T2)$	74	72	0,737±0,051 (0,637-0,837)	< 0,001

**Boldirane** značajne razlike



**Grafikon 23.** AUROC krive performanse kombinacije parametara dobijenih sa različitih sekvenci

## 5. DISKUSIJA

Glioblastomi i metastaze neretko imaju jako sličnu prezentaciju na konvencionalnom MR imidžingu. I pored primene naprednih MR tehnika, kao što su difuzioni tenzor imižing [78], perfuzioni MRI [90; 315; 316] i MR spektroskopija [91; 105; 317; 318], diferencijalna dijagnoza dve vrste tumora često ostaje nemoguća. Istovremeno, pojavljuju se radovi koji primenjuju teksturnu analizu slike u diferencijaciji različitih tumora mozga, npr. meningeoma, limfoma, astrocitoma gr. II – IV [249] ili meningeoma, metastaza, nisko- i visoko gradusnih glioma [233]. Tako kvantitativna informacija dobijena sa tekstre slike, koja govori o prostornoj varijaciji u intenzitetu piksela na slici, dobija na značaju u povećanju tačnosti dijagnoze.

Sharma (2014) deo svoje doktorske disertacije posvećuje razlikovanju glioblastoma od solitarne metastaze u mozgu na osnovu teksturnih kvantifikatora slike analiziranih sa CET1 sekvence [319]. On izračunava teksturne vrednosti prvog i drugog nivoa statistike, i to redom: srednji intenzitet signala, standardnu devijaciju (SD) intenziteta signala, stepen kosine (*skewness*) i stepen izbočenosti (*kurtosis*), odnosno entropiju, homogenost, inerciju, korelaciju i energiju. Za statistička obeležja drugog stepena koristi GLCM metod, kao i aktuelna disertacija. Primenom Mann-Whitney testa Sharma (2014) [319], dobija značajnost razlike samo za SD T1 intenziteta signala među parametrima statistike prvog reda, kao i za sve izračunate parametre statistike drugog reda osim korelacije. Dakle, entropija, homogenost, inercija i energija, kao pojedinačni klasifikatori, prema rezultatima Sharma (2014), mogu diferencirati glioblastom od solitarne metastaze mozga. Slične rezultate navodi i aktuelna disertacija, koja na analiziranim CET1 slikama dobija značajnu razliku dve grupe tumora između vrednosti energije (uniformnosti), homogenosti i granično entropije, uz visoku senzitivnost i specifičnost prva dva navedena obeležja. S tim što aktuelna disertacija dobija značajnost razlike i za korelaciju, ali analizom slika dobijenih na T2 sekvenci. Sharma (2014) [319] kombinuje teksturna obeležja, koristeći multivarijantnu logističku regresiju, i formira optimalni logistički regresioni model (LRM) za klasifikaciju glioblastoma i metastaza. Kombinacijom obeležja statistike prvog reda dobija loše rezultate; dok kombinacijom parametara statistike drugog reda, i parametara statistike i prvog i drugog reda, dostiže visoke AUC vrednosti (0,840 i 0,885), kao i visoke senzitivnosti (83,9% i 90,3%), i specifičnosti (66,7% i 82,1%). Aktuelna disertacija, takođe ističe značajne rezultate dobijene kombinacijom teksturnih GLCM parametara, i to energije i homogenosti, sa sličnim vrednostima AUC, senzitivnosti i specifičnosti kao i Sharma, ali računato sa različitih sekvenci (CET1, T2). Sharma (2014) koristi sekvence rutinskih MR protokola (tačnije samo CET1 sekvencu),

baš kao i aktualna disertacija (koja koristi CET1, T2 i SWI sekvence), čime povećava praktični značaj metode teksturne analize slika, kao korisne alatke u diferencijaciji glioblastoma od metastaza <sup>[319]</sup>. Mouthuy i sar. (2012) <sup>[320]</sup> u cilju diferenciranja glioblastoma od metastaza analiziraju morfološke karakteristike tumora (cirkularnost i površinu), parametre perfuzionog MR imidžinga (relativni volumen krvi (rCBV) unutar tumora i u peritumorskoj regiji, i procenat oporavka intenziteta signala na kraju prvog prolaska kontrasta (A)) i teksturne kvantifikatore (devet parametara Haralick-ove statistike drugog reda) <sup>[320]</sup>. Rezultati ukazuju da su metastaze pravilnije sferične forme, najčešće manje veličine, pravilnijih kontura, sa ravnomernijom ekstenzijom – rastom, u odnosu na glioblastome <sup>[320]</sup>. Isti zaključci vezani za morfologiju tumora izneti su u disertaciji, u kojoj se navode četiri morfološke karakteristike (površina i obim čije vrednosti su veće za glioblastom, zatim popunjenost slike tumorom – SF<sub>R</sub> koja je u skladu sa prethodnim, očekivano veća za glioblastom, kao i cirkularnost koja ukazuje na bliskost oblika tumora pravilnom krugu i koja je veća za metastaze). Blanchet i sar. (2011) sugerišu da invazivan rast visokogradusnih glijalnih tumora utiče na njegov oblik u dovoljnoj meri da ga razlikuje od metastaze <sup>[321]</sup>. Za parametre perfuzije Mouthuy i sar. (2012) takođe dobijaju značajnu razliku između dve grupe tumora, sa višim vrednostima dobijenim za glioblastome. Teksturne parametre izračunavaju sa centralnog preseka tumora, na kraju faze ispiranja kontrasta sa dinamske perfuzione sekvence, a regijom od interesa (ROI) obuhvataju tumor i njegovu periferiju. Softverski izračunavaju GLCM obeležja, i nalaze značajnost razlike za šest od ukupno devet teksturnih parametara (energija, entropija, homogenost, korelacija, inverzni moment razlike, zbirni prosek). Kod glioblastoma, visoke vrednosti energije, homogenosti i inverznog momenta razlike, i niske vrednosti entropije, ukazuju da je vizuelni aspekt glioblastoma uniformniji i manje zrnast, u odnosu na metastaze. Grupisanjem podataka baziranim na rCBV i teksturnim parametrima (kontrast, zbirni prosek) povećana je tačnost diferencijacije, sa senzitivnošću od 92% i specifičnošću od 71% <sup>[320]</sup>. Aktualna disertacija navodi slične podatke kao Mouthuy i sar. (2012) <sup>[320]</sup>, ne samo za morfologiju (što je ranije rečeno), nego i za teksturu, ali koju računa sa drugih MR sekvenci (CET1, T2 i SWI). Tako je u disertaciji energija i homogenost veća, a entropija manja za glioblastom u odnosu na metastazu.

Obzirom da se disertacija bavila analizom MR slike dobijene sa različitih sekvenci (CET1, T2 i SWI), vratićemo se na kratko u period samih početaka primene tekstone u oblasti medicine, i to u rane devedesete prošlog veka, kada se pojavljuju prvi radovi na temu teksturne klasifikacije tumora <sup>[322-324]</sup>. Naime još tada su rezultati studija ukazivali na potencijal teksturne analize u karakterizaciji tkiva i diferencijaciji tumora. Tako Kjaer i sar. (1995) <sup>[324]</sup> međusobnim poređenjem totalne tumorske lezije (uključujući njen solidni deo, tzv. sivu zonu i peritumorski edem) različitih tumora (pituinarni adenom, kraniofaringeom, meningeom, akustički neurinom, astrocitom gr I-IV i oligodendrogliom gr I-IV), dobijaju značajnost razlike između tumorskih tipova, u svim teksturnim parametrima statistike



prvog i drugog reda, i to na obe ispitivane sekvence (T1 i T2). Takođe dobijaju značajnost razlike tumorskih tipova komparacijom samo solidnih delova tumora, i to za parametre statistike prvog reda na T1 sekvenci, a za parametre statistike drugog reda na T2 sekvenci. Za iste parametre (na T1 prvog reda, na T2 drugog reda statistike) ustanovljavaju razliku vrednosti između malignih glioma i metastaza [324]. Kjaer i sar. (1995) [324] ističu T2 sekvencu kao podesniju u odnosu na T1 sekvencu, za razlikovanje solidnog dela tumora od peritumorskog edema na osnovu parametara drugog reda tekture, u zbirnoj analizi za sve tumorske tipove, kao i za visokogradusne astrocitome, donekle metastaze i meningeome. Slični rezultati (u smislu pogodnosti sekvence) navode se i u aktuelnoj disertaciji, gde T2 sekvenca daje četiri GLCM parametra (uniformnost, homogenost, kontrast, korelacija) značajno različita u dve grupe tumora (glioblastom i metastaza), dok CET1 sekvenca daje tri značajno različita GLCM parametra (uniformnost, homogenost, kontrast).

Herlidou-Meme i sar. (2003) primenjuju teksturnu analizu slika dobijenih iz tri različita MR centra, koriste dve različite sekvence (T1 i T2), izračunavaju parametre tekture prvog (histogram), drugog (*co-occurrence matrix*, *gradient matrix*) i višeg stepena (*run-length matrix*), posmatraju heterogenu grupu tumora (meningeomi, limfomi, gliomi II-IV stadijuma) [249]. Izračunati parametri statistike prvog reda sa T1 sekvence nisu pokazali moć ralikovanja glioma, limfoma i meningeoma, dok su isti parametri izračunati sa T2 sekvence jasno razlikovali gliome od meningioma i limfoma. Primenom statistike višeg reda, nije dobijena nikakva diskriminacija između različitih tumorskih tipova, ni na T1, ni na T2 sekvenci, ali su nešto bolji rezultati razlikovanja benignih i malignih tumora dobijeni sa T1 slika. Ista statistika (višeg reda) je relativno dobro razlikovala tumor od peritumorskog edema, ali nije razlikovana solidni od cističnog i nekrotičnog dela tumora. Rezultati Herlidou-Meme i sar. (2003) [249] ukazuju na skroman potencijal tekture u analizi medicinskih slika, za razliku od prethodno objavljenih studija, ali i naglašavaju značaj usavršavanja metode, standardizacije slike, potencijalno upotrebe 3D teksturne analize, i smanjenje veličine voksel. U suprotnosti su i sa rezultatima aktuelne disertacije, koja izračunavanje GLCM kvantifikatora slike smatra pomoćnom alatkom u diferencijalnoj dijagnozi glioblastoma i metastaza.

Klasifikacijom različitih tumora mozga, uključujući glioblastome i metastaze, bavili su se i Zacharaki i sar. (2009) [233]. Oni, po ugledu na ranije objavljene studije Devos i sar. (2005) [325] i Li i sar. (2006) [326], predlažu automatsko oruđe koje će doprineti formiranju konačne odluke, čime će se izbeći invazivna procedura kao što je biopsija, uštedeće se na vremenu (jer patohistološka analiza zahteva vreme), izbećiće se mogućnost biopsije neadekvatnog uzorka (u slučaju heterogenih tumora). Naime, oni analiziraju širok spektar tipova tumora (metastaze, meningeome, gliome svih gradusa, uključujući astrocitome, oligodendrogliome, oligoastrocitome, glioblastome, ependimome i gliomatozu mozga), sa ciljem njihove klasifikacije. Pri tom koriste slike dobijene sa MR aparata jačine 3T na različitim sekvencama (T1 pre- i postkontrastno, T2, FLAIR, DTI, dinamska perfuzija- rCBV), i u startu rade

njihovu standardizaciju. Regiju od interesa (ROI) postavljaju na četiri mesta (u neoplastičnu obojenu zonu, neoplastičnu neobojenu zonu, nekrotični deo tumora i perifokalni edem). Koriste veliku grupu obeležja (161) za istraživanje, koja uključuju godine, karakteristike oblika tumora, intenzitete signala unutar slike, i obeležja Gabor teksture. Potom rade selekciju i klasifikaciju selektovanih obeležja, uz pomoć SVM (*support vector machine*) algoritama. Dobijeni rezultati ukazuju da je perfuzija začajna MR tehnika u brojnim zadacima klasifikacije. Postkontrastno pojačani deo ROI-a na T1 sekvenci se pokazao kao značajan parametar u distinkciji meningeoma od glioma svih gradusa, naročito glioblastoma, dok kombinacija multiparametrijskih obeležja sa T1 i T2 slika, je korisna u razlikovanju primarnih glioma od metastaza, i niskogradusnih od visokogradusnih glioma. Obeležja Gabor teksture su se takođe pokazala relevantnim. Dobijena je visoka tačnost u klasifikaciji glioma od metastaza (koja je dostigla 97,8% u razlikovanju glioma gr II od metastaza), kao i nisko od visoko gradusnih glioma, a niska tačnost u klasifikaciji glioma gr II vs gr III (75%) [233]. Zacharaki i sar. (2009) [233], dakle, putem SVM algoritama, unapređuju značaj teksturnih obeležja dobijenih analizom slika sa različitih MR sekvenci, odabirom najtačnije kombinacije za diferencijaciju tumora. U aktuelnoj disertaciji se primenom statističke metode (logistička regresija) prave kombinacije obeležja na osnovu njihove najveće pojedinačne značajnosti u razlikovanju dve grupe tumora, gde se najboljim pokazuju uniformnost i homogenost, sa T1 i T2 slika, ali svakako da kompleksniji, prethodno opisani metodi obezbeđuju tačniju dijagnozu.

Sledi ubrazan razvoj automatizovanih alatki, sa predlozima modela za klasifikaciju glioblastoma vs CNS limfoma [327; 328], gradiranje glioma i predikcije genske mutacije [329; 330]. Konačno, Chen i sar. (2019) [331] i Qian i sar. (2019) [332] razvijaju *machine learning* klasifikatore na bazi radiomik obeležja, u diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze mozga. Chen i sar. (2019) [331] u procesu formiranja najboljeg modela koriste pet metoda selekcije obeležja i šest klasifikacionih algoritama, analiziraju teksturna obeležja prvog i drugog reda statistike, sa CET1 slika, i izdvajaju dva modela (od ukupno trideset) najveće tačnosti diferencijacije (LDA – *linear discriminative analysis* i LR – *logistic regression*), sa AUC vrednostima u ispitivanoj grupi 0,80. SVM algoritmi klasifikacije su se pokazali odličnim za manju veličinu uzorka, dok su za veći uzorak bolji bili LDA i LR [331]. Qian i sar. (2019) [332] tvrde za svoj automatski klasifikacioni model, da je superioran u odnosu na dijagnozu koju daje neuroradiolog u pogledu tačnosti, senzitivnosti i specifičnosti. Naime, Qian i sar. (2019), rade istraživanje na velikoj grupi pacijenata (242 glioblastoma i 170 solitarnih metastaza mozga), obeležja radiomike (ukupno 1303) ekstrahuju uz pomoć *PyRadiomics* softvera, među kojima su obeležja teksture prvog, drugog i viših redova, dobijenih sa CET1 slika, nakon selekcije i klasifikacije obeležja, i kao najboljeg klasifikatora izdvajaju LASSO SVM (*least absolute shrinkage and selection operator support vector machine*), AUC 0,90. Artzi i sar. (2019) ističu da obeležja koja doprinose klasifikaciji glioblastoma vs solitarna metastaza ili subtip metastaze, nisu limitirana na jednu

kategoriju, nego obuhvataju kliničke informacije (godište, pol, itd.), teksturne parametre prvog i drugog reda statistike (uključujući GLCM), morfološka obeležja (npr. perimetar) i *wavelet* teksturna obeležja. Oni ističu visoku srednju tačnost SVM klasifikatora od 0,85 u diferenciranju glioblastoma od metasataza. Bitno je napomenuti da su većina obeležja značajnih za klasifikaciju, teksturni parametri koji se ne mogu identifikovati niti kvantifikovati ljudskim vidom. Time se naglašava prednost automatskih metoda kao pomoćnog sredstva u radiologiji i kliničkom odlučivanju [333]. Abidin i sar. (2019) kombinacijom svih kvantitativnih radiomik obeležja sa slika tumora dobijenih na CET1 i FLAIR sekvencama, ostvaruju klasifikacionu performansu vrednosti 0,71, i tako naglašavaju prednost klasifikacionih sistema [184].

Svakako da razvoj brzih i pouzdanih alatki koje mogu diferencirati glioblastom od solitarne metasataze mozga, predstavlja optimističnu budućnost, a kao početni korak u realizaciji istog, leži prikupljanje i kvantifikacija slika, te aktuelni doktorat u tom pogledu može dati svoj doprinos.

Zhang i sar. (2019) istražuju teksturu glioblastoma i metastaza računanjem parametara prvog i drugog nivoa statistike, sa MR slika, bazirano na vrednostima difuzionog koeficijenta (ADC), i pri tom regiju od interesa (ROI) postavljaju na celu površinu tumora i na solidni deo tumora [334]. Rezultati koje dobijaju su u skladu sa aktuelnom disertacijom, koja teksturu procenjuje sa CET1, T2 i SWI slika. Naime, pokazalo se da je homogenost glioblastoma veća od homogenosti metastaza (vrednosti medijana za  $S_{IDM}$  su više za glioblastome u odnosu na metastaze, i to u oba postavljena ROI-a, s tim što je veća značajnost razlike mereno u solidnom delu tumora u odnosu na ceo tumor). Zaključujemo da su metastaze heterogenije strukture komparirano sa glioblastomima. Mogući razlog leži u različitosti porekla metastaza (različitosti mesta primarnog tumora), jer je rast tumora kompleksan, višestepen proces, uslovljen brojnim različitim faktorima [335; 336]. Takođe, fiziološke i morfološke karakteristike metastaze mogu zavisiti od karakteristika primarnog tumora [337]. Dalje, neke studije nalaze viši stepen perfuzije u glioblastomima komparirano sa metastazama, usled patološke neovaskularizacije, što se može tumačiti dužom boljom ishranom glioblastoma i sledstveno manjom nekrozom, a većom homogenošću [108; 320]. Zhang i sar. (2019) [334], na osnovu ROC statističke analize, zaključuju da je ROI postavljen u solidnu komponentu tumora bolji izbor za diferencijaciju dve grupe tumora, nego ROI postavljen na ceo tumor. Ovo je delom u saglasnosti sa navodima Bette i sar. (2016), da je vrednost frakcione anizotropije - FA (na osnovu AUC statističke analize) iz opacifikovanog solidnog dela tumora veća u odnosu na izmerene vrednosti iz nekrotičnog dela tumora i peritumorskog neopacifikovanog regiona, i da jedino ona (FA solidnog dela tumora) pokazuje značajnost razlike između glioblastoma i metastaza [81]. Drugi izračunati parametri teksture (histogram i GLCM) u radu Zhang i sar. (2019) [334] bili su bez značaja. Aktuelna disertacija, ukazuje da homogenost ( $S_{IDM}$ ), energija - uniformnost ( $S_{ASM}$ ) i kontrast ( $S_{CON}$ ), kao i granično entropija ( $S_{ENT}$ ), sa CET1 i T2 slika, mogu razlikovati glioblastome od metasataza, i pri tom su vrednosti prva

dva parametra više za glioblastome, a druga dva za metastaze, što znači da su glioblastomi unuformniji i homogeniji, a metastaze, možemo opisno reći neuređenije – nehomogenije i hrapavije. Zhang i sar. (2019) <sup>[334]</sup>su analizirali samo jedan presek lezije (tumora), baš kao i aktuelna disertacija. Dakle rađena je analiza dvodimenzionalne slike, čime je izostavljena informacija teksture trodimenzionalnog objekta kao što je tumor, a poznato je da ona obezbeđuje veću tačnost diferencijalne dijagnoze <sup>[338]</sup>. 2D teksturna analiza se pokazala adekvatnom, ne samo kod Zhang i sar. (2019) <sup>[334]</sup>, nego i kod Lubner i sar. (2015) <sup>[339]</sup>, koji su procenjivali patološke karakteristike hepatičnih metastaza porekla kolorektalnog karcinoma upotrebom kompjuterizovane tomografije. Aktuelni doktorat takođe radi analizu teksture na jednom preseku tumora, na kome je on najreprezentativnije prikazan, prema zajedničkom mišljenju dva neuroradiologa, sa ciljem pronalazjenja što brže i što jednostavnije metodologije. Pokazalo se da je i takva analiza dovoljno informativna, a da je kvantifikacija slike putem teksture korisno pomoćno sredstvo u donošenju konačne odluke, naravno u kombinaciji sa drugim kliničkim i patološkim informacijama <sup>[303; 340]</sup>. Histogram analizu teksture primenjivali su Skogen i sar. (2019) <sup>[341]</sup> i Qin i sar. (2019) <sup>[342]</sup> u diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze mozga, prvi na difuzionom tenzor imidžingu (DTI), a drugi na perfuzionim mapama (CBV). Skogen i sar. (2019) <sup>[341]</sup> kvantifikacijom heterogenosti solidnog dela tumora ne nalaze značajnost razlike između dve grupe tumora (što je moguće uslovljeno osetljivošću DTI tehnike na artefakte susceptibiliteta npr.porekla hemoragije), ali zato merenjem heterogenosti u peritumorskoj regiji dobijaju značajno više vrednosti za glioblastom, nego za metastazu, sa senzitivnošću od 80% i specifičnošću 90% <sup>[341]</sup>. Pri tom, peritumorsku regiju definiše kao zonu neposredno uz margine opacifikovanog dela tumora (do 1cm), s'obzirom da se 90% rekurentnih glioblastoma dešava po rubovima resekcije <sup>[343]</sup>, iako je poznato da se molekularne i celularne izmene dešavaju svuda oko tumora unutar T2 hiperintenziteta <sup>[344]</sup>. Sve analize radili su na konstruisanim mapama frakcione anizotropije (FA) i difuzionog koeficijenta (ADC), i to na preseku najveće površine solidnog tumora (prema postkontrastnoj T1 sekvenci), slično kao što je analizirana slika u aktuelnoj disertaciji (CET1, T2 i SWI) odabirana samo za jedan, najčešće najveći presek tumora. Histogram kvantifikatori koje su softverski izračunavali, uključivali su: entropiju, srednji intenzitet skale sivog, standardnu devijaciju (SD) intenziteta, asimetriju histograma (*skewness*), ušiljenost histograma (*kurtosis*). Uzeli su u obzir i strukturalne promene mozga kroz život, koje podrazumevaju redukciju aksona <sup>[345]</sup>, te su normalizovali podatke upoređivanjem sa kontralateralnim zdravim parenhimom. Entropija i SD su pokazali značajnost razlike u peritumorskoj regiji, i to entropija sa boljim performansama (prema ROC statistici), i na FA i na ADC mapama. Znači, možemo reći da je peritumorski edem oko glioblastoma veće heterogenosti u odnosu na edem oko metastaza, usled infiltrativnog rasta tumora i destrukcije nervnih vlakana <sup>[341]</sup>. Peritumorski edem oko metastaze, s' druge strane, je čisto vazogeni

edem<sup>[80]</sup>. Još su Morita i sar. (2005) naveli visoku difuzibilnost molekula vode u edemu oko glioblastoma, kao refleksiju destrukcije ekstracelularnog matriksa (ECM)<sup>[76]</sup>, a tu iregularnost edema predvideli su Skogen i sar. (2019) i dokazali izračunavanjem entropije na ADC mapama<sup>[341]</sup>. White i sar. (2011) su pak izneli zaključak da infiltrativni karakter tumora najviše utiče na FA<sup>[346]</sup>, a destrukcija nervnih vlakana se reprezentuje kao anizotropija; Skogen i sar. (2019) su izmerili tu iregularnost peritumorskog edema i dokazali je parametrima teksture<sup>[341]</sup>.

Qin i sar. (2019) navode da histogram analiza mape apsolutnog volumena cerebralne krvi (aCBV) u solidnom delu tumora, može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi glioblastoma od solitarne metastaze mozga, naročito sa primenom metode veštačke inteligencije (*machine learning*) koje kombinuju najbolja (opredeljujuća) teksturna obeležja<sup>[342]</sup>. Oni navode da šest od ukupno devetnaest teksturnih histogram obeležja, pokazuju značajnost razlike između dve grupe tumora, a to su: asimetrija histograma odnosno stepen kosine (*skewness*), mediana, energija, ukupna energija, kvadrat srednjeg korena (*root mean squared*), deseti percentil (*10<sup>th</sup> percentile*). Energija je pokazala najbolje dijagnostičke performance, ali i deseti percentil je bio sličan energiji. Qin i sar. (2019)<sup>[342]</sup> definišu i najbolji model obuke među pet testuralnih modela, a to je KNN (*nearest neighbor classifiers*) sa najvećom tačnošću klasifikacije od 92,5%, dok je tačnost npr. SVM (*support vector machine*) bila 85,7%. Nadalje, dodavanjem tzv. analize glavne komponente (PCA - *principal component analysis*) na KNN model, dostiže se tačnost testa od čak 95,2%. Pošto je vrednost mediane i desetog percentila izračunata sa mape apsolutnog volumena cerebralne krvi (aCBV), veća za glioblastome u odnosu na solitarne metastaze, to znači da metastaze imaju relativno nižu distribuciju perfuzije u odnosu na glioblastome. Energija, ukupna energija i kvadrat srednjeg korena su tri obeležja koja reflektuju veličinu vokselu na slici. Ona na aCBV mapi pokazuju veće vrednosti za glioblastome od solitarnih metastaza. Ovakav rezultat takođe ukazuje na to, da glioblastomi imaju relativno više vrednosti perfuzije od sekundarnih tumora. Stepen kosine histograma meri asimetriju u distribuciji vrednosti oko srednje veličine, a ujedno i reflektuje heterogenost. S obzirom na dobijene više vrednosti kosine za solitarne metastaze u odnosu na glioblastome, zaključuje se da su metastaze heterogenije u distribuciji prokrvljenosti. Moguće da je uzrok u patofiziološkoj osnovi različite perfuzije, tj. solitarne metastaze imaju mnogo različitiju ekspresiju vaskularnog epidermalnog faktora rasta u tumorskoj regiji, komparirano sa glioblastomima. Rezultati drugih istraživača potvrđuju najznačajniju fiziološku razliku između opacifikovanog (solidnog) dela glioblastoma i solitarne metastaze, a to je da glioblastomi imaju relativno višu mikrovaskularnu gustinu od solitarnih metastaza<sup>[342; 347]</sup>.

Za razliku od prethodnih studija Skogen i sar. (2019)<sup>[341]</sup> i Qin i sar. (2019)<sup>[342]</sup>, aktuelna disertacija se nije bavila statistikom prvog reda u analizi teksture glioblastoma i solitarnih metastaza, ali je postigla značajne rezultate primenom GLCM metode teksture. Treba naglasiti i da je aktuelna disertacija kvantifikovala fraktalu dimenziju sa sive skale celog tumora (diferencijalna box-count

dimenzija), koja se pokazala uspešnom u razlikovanju glioblastoma od solitarnih metastaza samo na T2 slikama.

Teksturna analiza slike je prema rezultatima disertacije, i rezultatima objavljenih radova, moćna alatka u diferencijaciji glioblastoma od solitarnih metastaza mozga. Tektorni parametri opisuju raspored piksela različitog stepena sivog na slici, i oni se ne mogu direktno povezati sa nekim fiziološkim značenjem. Ipak, pretpostavlja se da su ovi deskriptori rezultata strukturalnih i funkcionalnih karakteristika tkiva onako kako je viđeno na MR imidžingu [320]. Otuda široka primena teksturne analize MR slika, ne samo u diferenciranju glioblastoma od metastaza, nego i u klasifikaciji metastaza prema mestu njihovog primarnog porekla [348] ili histološkom tipu [349], u gradiranju glioma [341], diferencijaciji glioblastoma od primarnih CNS limfoma [350; 351], u razlikovanju postterapijskih sekvela (radijacione nekroze) od prave progresije / rekurentnog tumora [352-354]. Neki istraživači čak nalaze vezu između teksturnih karakteristika glioblastoma i preživljavanja [355-357]. Štaviše, tumorska teksturna obeležja mogu služiti kao potencijalni imidžing biomarkeri za predikciju metilacionog statusa glioblastoma pre tretmana [358] i predikciju ekspresije receptora za epidermalni faktor rasta kod niskogradusnih glioma [359].

Pored teksture, aktuelna disertacija se bavila i analizom fraktalne geometrije tumora kao celine i njegovih unutrašnjih struktura, a sve u cilju diferenciranja glioblastoma od solitarnih metastaza mozga. Izračunati fraktalni parametri za binarnu sliku celog tumora (faktalna dimenzija crno-bele slike  $D_{BIN1}$ , fraktalna dimenzija granice tumora  $D_{OUT1}$  i lakunarnost  $\Lambda_1$ ) nisu pokazali značajnost razlike, dok su fraktalni parametri izračunati za unutrašnje strukture tumora dali bolje rezultate, i to na T2 slikama, gde tri od ukupno četiri fraktalne dimenzije (binarna FD unutrašnjosti  $D_{BIN2}$ , normirana FD unutrašnjosti  $D_{NORM}$  i lakunarnost unutrašnjosti  $\Lambda_2$ ) daju značajno različite vrednosti između dve grupe tumora. SWI slika je pak, na osnovu FD granice struktura u tumoru ( $D_{OUT2}$ ), ali i na osnovu  $D_{BIN2}$  i granično značajno  $\Lambda_2$ , mogla da razlikuje glioblastome od metastaza. Najmanje podeseom za analizu fraktalnih dimenzija unutrašnjosti tumora pokazala se CET1 sekvenca, sa samo jednim značajnim parametrom ( $D_{NORM}$ ), koji je jako malo senzitivnan (30%), a relativno zadovoljavajuće specifičan (63%). Takođe treba istaći da  $D_{OUT2}$  i  $\Lambda_2$  sa SWI slika, nisu preporučljivi za upotrebu, zbog jako niske specifičnosti (redom 34,8% i 37%), niti  $\Lambda_2$  sa T2 slika, zbog jako niske senzitivnosti (32%). Dakle, statističkim testovima ROC analize i logističke regresije, izdvojili su se sledeći fraktalni parametri analize binarne slike unutrašnjosti tumora:  $D_{BIN2}$  i  $D_{NORM}$ , sa T2 sekvenci, i  $D_{BIN2}$  sa SWI sekvence, kao fraktalni kvantifikatori slike sa najboljim performansama. Oni primenjeni u kombinaciji dostižu senzitivnost 76% i specifičnost 65%.

Do sada objavljena istraživanja na temu primene fraktalne geometrije u diferencijaciji tumora mozga, odnose se na značaj određivanja fraktalnih parametara u razlikovanju unutar heterogene grupe tumora

(nisko i visoko gradusni gliomi uključujući glioblastome, metastaze, meningeome, limfomi) [302], u gradiranju glioma [360; 361], diferencijalnoj dijagnozi glioblastoma i CNS limfoma [362].

Di Ieva i sar. (2016), polazeći od činjenice da je neoangiogeneza ključna stvar u vezi sa tretmanom i prognozom tumora, između ostalih patofizioloških aspekata tumora [363], a da SWI sekvenca omogućava procenu intratumorskih krvnih sudova, krvnih produkata, kalcifikacija i nekroze [364], analizu fraktalnih deskriptora tumora baziraju upravo na SWI sekvenci [302]. Oni u potrazi za tzv. specifičnim fraktalnim otiskom prsta (*fingerprinting*) svakog pojedinačnog tumorskog tipa ili gradusa [365], izračunavaju fraktalnu dimenziju (FD) i odnos signala (SR), i procenjuju značajnost razlike među grupama [302]. Koriste *box-counting* metod, kao i aktuelna disertacija, i kao što je rečeno, evaluiraju FD (koja je necelobrojna veličina, između 0 i 3, a kvantifikuje geometrijsku kompleksnost ispitivanog objekta/tumora) i SR (koji odgovara frakciji normalizovanog i binarizovanog SWI signala unutar konturisanog volumena). Di Ieva i sar. (2016) izveštavaju o višim vrednostima FD za glioblastome u odnosu na metastaze, baš kao i aktuelna disertacija, ali sa višom senzitivnošću i specifičnošću (redom 81% i 89%), što ukazuje na viši stepen kombinovano nekroze, hemoragije i neoangiogeneze kod glioblastoma u odnosu na metastaze. Pored toga, Di Ieva nalazi značajnost razlike u diferencijaciji nisko- od visokogradusnih glioma, kao i između niskogradusnih glioma sa jedne, i metastaza i meningeoma, sa druge strane, i između glioblastoma i limfoma. Pri tom FD daje veću značajnost *p* vrednosti u odnosu na SR u svim testiranim grupama [302]. Limfomi su pokazali značajno nižu vrednost FD u odnosu na glioblastome, u pomenutom radu Di Ieva-e i sar. (2016). To se možda može objasniti različitim patofiziološkim mehanizmom koji je u osnovi SWI signala. Naime on je dominantno u vezi sa nekrozom kod limfoma, odnosno sa krvarenjem, nekrozom i neovaskularizacijom kod glioblastoma [302]. FD izmerena na aparatu jačine 3T u prethodno opisanoj studiji koja je razmatrala različite tipove tumora, očekivano je pokazala niže vrednosti u odnosu na aparat jačine 7T, na kome je rađena analiza različitih gradusa glioma [302; 360]. Razlog je verovatno niža prostorna rezolucija slabijeg aparata, koja zamagljuje oblike signalnih modela (musteri), čime smanjuje tačnost fraktalne analize. Ipak, treba imati na umu da je MR aparat snage 7T retko dostupan, i to uglavnom u istraživačke svrhe, i da može uzrokovati neželjene efekte tipa vrtoglavice, mučnine, gubitka ravnoteže, klaustrofobije, osećaja elektro-šokova i kontrakcije poprečno-prugastih mišića. Fraktalna dimenzija i odnos signala nisu mogli da diferenciraju gliom gradus III od glioma gradusa IV tj. glioblastoma, iako se uočavao trend porasta njihovih vrednosti kako se ide ka višem gradusu tumora [302]. Analiza vaskulature visokogradusnih glioma, od značaja je za planiranje terapije. Tako se FD pokazala kao interesantno oruđe u praćenju rekurentnih visokogradusnih tumora nakon antiangiogenetske terapije bevacizumab-om [366].

Primenom fraktalne analize sa ciljem gradiranja glioma bavili su se Di Ieva i sar. (2013) u već pomenutoj studiji na MR aparatu jačine 7T [360], kao i nešto kasnije Smitha i sar. (2015) na aparatu

jačine 1,5T<sup>[361]</sup>, prvi izračunavanjem fraktalne dimenzije (FD) sa SWI slika, a drugi izračunavanjem FD i lakunarnosti (L) sa FLAIR slika, obojica primenom *box-counting* metode (najčešće korišćene metode u biomedicinskim istraživanjima).

Pri tom, Smitha i sar. (2015) rade analize na 2D slici i sličnom metodologijom, kao aktuelna disertacija, koja se bavi diferenciranjem dva patohistološki različita tipa tumora (glioblastom i solitarna metastaza mozga). Oni zaključuju da što su više vrednosti fraktalnih dimenzija i lakunarnosti, to je viši stepen malignosti, odnosno viši gradus glioma (izračunavaju prosečnu FD za visoko- i niskogradusne gliome, koja iznosi redom 1,338 i 1,243; i prosečnu L za visokogradusne gliome – 0,400, odnosno L za nisko gradusne gliome – 0,270). Interesantno je da rezultat lakunarnosti pokazuje bolju dijagnostičku tačnost od fraktalne dimenzije. Naime, lakunarnost je mogla da diferencira gliom gr II vs gr IV, gr I vs gr III, gr I vs gr IV, dok je fraktalna dimenzija mogla da diferencira jedino gr I vs gr IV glioma<sup>[361]</sup>. Niža vrednost lakunarnosti ukazuje na veću homogenost strukture.

U aktuelnoj disertaciji, visoka značajnost razlike lakunarnosti za unutrašnje strukture tumora, beleži se na T2 sekvenci i granično na SWI sekvenci, sa nižim vrednostima za glioblastom u odnosu na metastazu.

Di Ieva i sar. (2013) takođe uspešno gradiraju gliome, na osnovu izračunavanja fraktalne dimenzije (FD), kojom kvantifikuju geometrijsku kompleksnost intratumorske SWI mustre (ponavljanja)<sup>[360]</sup>. Najveću statističku značajnost razlike dobijaju za diferencijaciju glioma gr II vs gr IV (p=0,013), mada se dobija statistički značajna razlika i između glioma gr II vs gr II-III, III i IV, kao i za gliom gr II vs gr III i IV. Jedino nije postignuta značajna razlika između glioma gr III vs gr IV<sup>[360]</sup>, baš kao što ni u kasnije objavljenom radu istog autora, Di Ieva i sar. iz 2016. godine<sup>[302]</sup>. Neki istraživači radili su kvantifikaciju SWI tačaka (mrlja) kao reprezenta mikrokrvarenja u tumoru, i to njihovu učestalost pojavljivanja i maksimalni dijametar, na osnovu čega su određivali gradiranje glioma<sup>[367]</sup>, dok su drugi istraživači predložili semikvantitativni sistem bodovanja SWI hipointenziteta sa ciljem gradiranja glioma<sup>[368; 369]</sup>. Navedene metode su na neki način subjektivne, dosta zavisne od posmatrača. Prednost fraktalne geometrije je u tome što objektivno kvantifikuje kompleksnu vaskularizaciju unutar tumora<sup>[370]</sup>. Di Ieva i sar. (2013) zaključuju da su niže vrednosti FD povezane sa tumorskom mikrovaskulaturom, dok su više vrednosti (geometrijski kompleksnije) povezane sa mikrokrvarenjima i nekrotičnim zonama<sup>[360]</sup>, baš kao u prethodnim kvalitativnim<sup>[371]</sup>, semikvantitativnim<sup>[369]</sup> i kvantitativnim studijama<sup>[366]</sup>. Fraktalna dimenzija intratumorskog SWI modela ponavljanja, svakako je potencijalni biomarker dobijen sa slike, za analizu unutrašnje arhitektonike neoplazme, u cilju unapređenja diferencijalne dijagnoze, određivanja adekvatne terapije, i sledstvenog poboljšanja prognoze i preživljavanja pacijenta<sup>[360]</sup>.



U aktuelnoj disertaciji, binarna FD unutrašnjih struktura tumora ( $D_{BIN2}$ ) pokazuje značajnost razlike između glioblastoma i solitarne metastaze mozga, na T2 i SWI sekvencama, sa višim vrednostima za glioblastom, što može ukazivati na veću geometrijsku kompleksnost glioblastoma.

Nedavno objavljen rad Liu i sar. (2019) koristi fraktalnu analizu u diferencijaciji glioblastoma od CNS limfoma [362]. Karakterizaciju fraktalnih obeležja tumora izražava kroz fraktalnu dimenziju (FD) i lakunarnost. Istraživanje je sprovedeno na postkontrastnim T1 slikama (CET1) dobijenim sa aparata jačine 3T. Definisanje regije od interesa (ROI) je učinjeno manuelnom delineacijom granice tumora, a s'obzirom da je studija koncipirana kao retrospektivna, učinjena je normalizacija podataka softverskim algoritmima, kako bi se redukovao uticaj razlike u intenzitetima signala. Određivani su fraktalni parametri za svaki presek na kome se vidi tumor, a onda je izračunavana prosečna vrednost za svakog pacijenta, što znači da je rađena 3D analiza fraktala. Pored fraktalne analize, evaluirane su i anatomske karakteristike tumora; broj lezija (jedna/multiple), tumorska lokalizacija (supra/infratentorijalna), zahvaćenost moždanih struktura (centralne strukture – bazalne ganglije i talamus, korteks, subventrikularna zona ili korpus kalozum), prisustvo nekroze. Primenom logističke regresije, kombinovani su fraktalni parametri i anatomske karakteristike, i to FD, lakunarnost, zahvaćenost centralnih struktura mozga i prisustvo nekroze, i dobijen je prediktivni model visokih preformansi (AUC 0,969, senzitivnost 0,933, specifičnost 0,925) [362]. Anatomske karakteristike na osnovu značajnosti razlike ukazuju da su CNS limfomi multiple lezije lokalizovane infratentorijalno ili u regiji centralnih struktura, dok suprotno, glioblastomi najčešće zahvataju korteks i karakterišu ih nekroza. Razmatranjem odnosa između fraktalnih parametara i anatomske karakteristike zaključeno je da limfom sa multiplim lezijama i onaj koji zahvata korpus kalozum ima značajno višu lakunarnost, dok glioblastom koji zahvata subventrikularnu zonu i nekrotično je izmenjen, ima značajno veću fraktalnu dimenziju. Liu i sar. (2019) izračunavaju značajnu razliku između fraktalnih parametara glioblastoma i limfoma, pri čemu limfomi imaju nižu FD i višu lakunarnost u odnosu na glioblastome [362]. Zna se da fraktalna dimenzija opisuje morfološku kompleksnost objekta [187], i da više vrednosti FD ukazuju na iregularnost, nepravilnost, hrapavost, dok je lakunarnost mera šupljikavosti, nehomogenosti, translacione i rotacione invarijantnosti, čije više vrednosti ukazuju na veću heterogenost posmatranog objekta [372]. Može se zaključiti da glioblastomi, s'obzirom na visoku FD, poseduju komplikovaniju fraktalnu teksturu, u odnosu na limfome, što je u skladu sa heterogenom strukturom glioblastoma [373]. Niža vrednost lakunarnosti detektovana kod glioblastoma, u odnosu na limfome, može se objasniti upotrebom *box-counting* metode za slike sa skalom sivog (CET1), gde regija nekroze, poredeći sa binarnim slikama, nije jednostavno prepoznata kao prazan prostor [362].

U aktuelnoj disertaciji, za razliku od prethodnog i većine drugih studija, analize su vršene na 2D slici, čime se svakako gube informacije dobijene sa drugih slika / preseka posmatranog objekta, ali se, sa druge strane, dobija na brzini u pripremi slika za analizu, što, iz navedenog razloga, daje prednost

izabranoj metodi disertacije. Osim toga, kao što je ranije pomenuto, postoji nekoliko studija, koji dobijaju značajne rezultate analizom slika na isti način, tj. samo jednog (najvećeg / najinformativnijeg) preseka tumora, npr. Smitha i sar. (2015) u gradiranju glioma na osnovu fraktalnih parametara <sup>[361]</sup>, zatim Zhang i sar. (2019) <sup>[334]</sup> u analizi teksture glioblastoma i metastaza, Lubner i sar. (2015) <sup>[339]</sup> u proceni teksture metastaza u jetri na CT slici.

Aktuelna disertacija dobija veću binarnu FD unutrašnjosti tumora, a manju lakunarnost struktura u tumoru, za glioblastome u odnosu na solitarne metastaze, što može ukazivati na komplikovaniju fraktalnu dimenziju glioblastoma, koji su iregularnije, kompleksnije morfologije, a metastaze su heterogenije.

Liu i sar. (2017) <sup>[374]</sup> idu korak dalje u primeni fraktalne analize MR slika, i demonstriraju kako fraktalni parametri nekroze u glioblastomu mogu biti prediktori preživljavanja. Polazeći od ranije objavljenih dokaza da veličina nekroze unutar tumora korelira sa kliničkom prognozom <sup>[375; 376]</sup>, Liu i sar. (2017) <sup>[374]</sup> sprovođenjem dodatnih genskih analiza, dovode u vezu fraktalne parametre sa biološkim procesima tumorske nekroze. Oni determinišu gene koji pozitivno koreliraju sa lakunarnošću, a koji deluju kao supresori apoptoze i promotori nekroze. Fraktalna dimenzija (FD) se pokazala kao idealna u proceni morfološke kompleksnosti nekroze, dok je lakunarnost bila deskriptor nehomogenosti, translacione i rotacione invarijantnosti. Karakteristike nekroze povezane sa preživljavanjem odnosile su se na mustru (model ponavljanja) i njenu distribuciju na slici. Velike nekrotične zone bile su prediktori loše prognoze. Liu i sar. (2017) <sup>[374]</sup> izračunavaju da vrednosti  $FD < 1,56$  i  $lakunarnosti > 0,46$  značajno koreliraju sa kraćim preživljavanjem pacijenta.

Možemo slobodno reći da je fraktalna analiza MR slike, moćna pomoćna metoda u diferenciranju tumora, kao što je pokazano u aktuelnoj disertaciji, ali i u praćenju efekata terapije <sup>[366]</sup>, proceni preživljavanja i planiranju terapije <sup>[374]</sup>.

Aktuelna disertacija pored analize teksturnih i fraktalnih karakteristika tumora, procenjuje morfološke veličine lezija. Izračunavanjem površine, obima, cirkularnosti i popunjenosti slike, nalazi visoku značajnost razlike između glioblastoma i solitarnih metastaza mozga. Ovo je u skladu sa rezultatima studije Blanchet i sar. (2011) <sup>[321]</sup>, koji predlažu semiautomatski segmentacioni model za deskripciju oblika tumora, i njime postižu tačnost dijagnoze od 93,9%. Veće dimenzije i nepravilniji oblik glioblastoma u odnosu na metastaze dovode se u vezu sa agresivnom proliferacijom i invazivnim rastom tumora. U radovima se navodi, da kada je proliferacija ćelija visoka kao kod glioblastoma, grupe ćelija mogu da se odvoje od površine tumora <sup>[377]</sup>. Štaviše, rast tumora je zavistan od promena u snabdevanju kiseonikom i nutritivnim agensima <sup>[321]</sup>, što rezultuje različitim stepenom rasta u različitim pravcima (makroskopski gledano) i samim tim definiše oblik / morfologiju tumora. Nadalje, glioblastom se širi duž puteva bele mase, likvorom ili meningama <sup>[378]</sup>. Stoga se očekuje da

oblik glioblastoma bude prilično kompleksan [321]. Suprotno, metastaze kao ekspanzivne (a ne infiltrativne) lezije, rastu približno jednakomerno u svim pravcima, i oblikom podsećaju na loptu [379]. Dakle, rezultati disertacije ukazuju da morfološke karakteristike, fraktalne dimenzije i tekstura tumora mogu doprineti lakšoj diferencijaciji glioblastoma od solitarnih metastaza mozga. Analiza jednog (najčešće najvećeg) preseka lezije, sa jedne strane dovodi do gubitka informacija, u odnosu na 3D analizu, ali sa druge strane omogućava razvoj brzih i jednostavnih metoda za svakodnevnu kliničku primenu. Formiranje sistema za segmentaciju i klasifikaciju obeležja, i dobijanje najpodesnijih modela razlikovanja glioblastoma od solitarnih metastaza (neuralne mreže), očekuje se da bi doprinelo većoj tačnosti dijagnoze. Takođe analiza teksture sa drugih, nekonvencionalnih sekvenci (kao što su perfuzione i ADC mape) još jedan je stepenik i ideja za buduće studije.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Kvantitativna analiza slike dobijene magnetnom rezonancom potencijalno može da razlikuje glioblastom od solitarne metastaze mozga, na osnovu određenih parametara dobijenih kompjuterskom obradom slike.
2. Teksturna analiza slike daje nešto veći broj parametara koji se značajno razlikuju u dve grupe tumora, u odnosu na rezultate fraktalnih dimenzija u analizi unutrašnjih struktura tumora.
3. T2 sekvenca se pokazala podesnijom za analizu kako teksture tako i fraktalne geometrije tumora u pogledu većeg broja relevantnih parametara diferencijacije, u odnosu na postkontrastnu T1 i SWI sekvencu.
4. Kombinacija teksturnih i fraktalnih parametara, ili samo teksturnih parametara doprinosi boljem rezultatu diferencijacije glioblastoma i metastaza.
5. Najveću i senzitivnost i specifičnost (oko 70%) u razlikovanju tumora pokazali su, od teksturnih parametara ugaoni drugi moment ( $S_{ASM}$ ) i inverzni moment razlike ( $S_{IDM}$ ) izračunati sa CET1 slike, a od fraktalnih parametara normirana FD ( $D_{NORM}$ ).
6. Konačno, kvantifikacija MR slike može doprineti diferencijalno dijagnostičkoj odluci između glioblastoma i solitarne metastaze mozga. Neophodne su dalje analize na velikom broju pacijenata (slika), sa formiranjem baze sličnih podataka, i razmenom rezultata (informacija) u cilju klasifikacije na osnovu prepoznavanja (neuralne mreže). Ova disertacija bi mogla doprineti širenju takve jedne baze podataka.

## 7. LITERATURA

1. Osborn AG, Hedlund GL, Salzman KL. 2017. Osborn's Brain E-Book.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, et al. 2016. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131:803-20
3. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, et al. 2017. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol* 19:v1-v88
4. Philips A, Henshaw DL, Lamburn G, O'Carroll MJ. 2018. Brain Tumours: Rise in Glioblastoma Multiforme Incidence in England 1995-2015 Suggests an Adverse Environmental or Lifestyle Factor. *J Environ Public Health* 2018:7910754
5. Ho VK, Reijneveld JC, Enting RH, Bienfait HP, Robe P, et al. 2014. Changing incidence and improved survival of gliomas. *Eur J Cancer* 50:2309-18
6. Andersen ZJ, Pedersen M, Weinmayr G, Stafoggia M, Galassi C, et al. 2018. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of brain tumor: the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Neuro Oncol* 20:420-32
7. Villeneuve PJ, Agnew DA, Johnson KC, Mao Y, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research G. 2002. Brain cancer and occupational exposure to magnetic fields among men: results from a Canadian population-based case-control study. *Int J Epidemiol* 31:210-7
8. Filbin MG, Suva ML. 2016. Gliomas Genomics and Epigenomics: Arriving at the Start and Knowing It for the First Time. *Annu Rev Pathol* 11:497-521
9. Kalkan R. 2016. The Importance of Mutational Drivers in GBM. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 26:19-26
10. Richardson TE, Snuderl M, Serrano J, Karajannis MA, Heguy A, et al. 2017. Rapid progression to glioblastoma in a subset of IDH-mutated astrocytomas: a genome-wide analysis. *J Neurooncol* 133:183-92
11. Castelli J, Feuvret L, Haoming QC, Biau J, Jouglar E, et al. 2016. Prognostic and therapeutic factors of gliosarcoma from a multi-institutional series. *J Neurooncol* 129:85-92
12. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G, Group EGW. 2014. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 Suppl 3:iii93-101
13. Iacob G, Dinca EB. 2009. Current data and strategy in glioblastoma multiforme. *J Med Life* 2:386-93
14. Friedman HS, Kerby T, Calvert H. 2000. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin Cancer Res* 6:2585-97
15. Zhang H, Wang R, Yu Y, Liu J, Luo T, Fan F. 2019. Glioblastoma Treatment Modalities besides Surgery. *J Cancer* 10:4793-806
16. Sulman EP, Ismaila N, Armstrong TS, Tsien C, Batchelor TT, et al. 2017. Radiation Therapy for Glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 35:361-9
17. Wang L, Liang B, Li Y, Liu X, Huang J, Li YM. 2019. What is the advance of extent of resection in glioblastoma surgical treatment—a systematic review. *Chinese Neurosurgical Journal* 5:2
18. Matsuda M, Kohzuki H, Ishikawa E, Yamamoto T, Akutsu H, et al. 2018. Prognostic analysis of patients who underwent gross total resection of newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Neurosci* 50:172-6

19. Chen LF, Yang Y, Ma XD, Yu XG, Gui QP, et al. 2017. Optimizing the Extent of Resection and Minimizing the Morbidity in Insular High-Grade Glioma Surgery by High-Field Intraoperative MRI Guidance. *Turk Neurosurg* 27:696-706
20. Bander ED, Magge R, Ramakrishna R. 2018. Advances in Glioblastoma Operative Techniques. *World Neurosurg* 116:529-38
21. Coburger J, Engelke J, Scheuerle A, Thal DR, Hlavac M, et al. 2014. Tumor detection with 5-aminolevulinic acid fluorescence and Gd-DTPA-enhanced intraoperative MRI at the border of contrast-enhancing lesions: a prospective study based on histopathological assessment. *Neurosurg Focus* 36:E3
22. Eseonu CI, Rincon-Torroella J, ReFaey K, Lee YM, Nangiana J, et al. 2017. Awake Craniotomy vs Craniotomy Under General Anesthesia for Peritumoral Gliomas: Evaluating Perioperative Complications and Extent of Resection. *Neurosurgery* 81:481-9
23. Mohammadi AM, Hawasli AH, Rodriguez A, Schroeder JL, Laxton AW, et al. 2014. The role of laser interstitial thermal therapy in enhancing progression-free survival of difficult-to-access high-grade gliomas: a multicenter study. *Cancer Med* 3:971-9
24. Banerjee H, Verma M. 2016. Intraoperative brain cancer detection with Raman spectroscopy in humans. *Ann Transl Med* 4:68
25. Kawabata S, Miyatake S, Nonoguchi N, Hiramatsu R, Iida K, et al. 2009. Survival benefit from boron neutron capture therapy for the newly diagnosed glioblastoma patients. *Appl Radiat Isot* 67:S15-8
26. Henriksson R, Capala J, Michanek A, Lindahl SA, Salford LG, et al. 2008. Boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme: a phase II study evaluating a prolonged high-dose of boronophenylalanine (BPA). *Radiother Oncol* 88:183-91
27. Gan HK, Reardon DA, Lassman AB, Merrell R, van den Bent M, et al. 2018. Safety, pharmacokinetics, and antitumor response of depatuxizumab mafodotin as monotherapy or in combination with temozolomide in patients with glioblastoma. *Neuro Oncol* 20:838-47
28. Kong Z, Wang Y, Ma W. 2018. Vaccination in the immunotherapy of glioblastoma. *Hum Vaccin Immunother* 14:255-68
29. Lee DH, Ryu HW, Won HR, Kwon SH. 2017. Advances in epigenetic glioblastoma therapy. *Oncotarget* 8:18577-89
30. Fukuhara H, Ino Y, Todo T. 2016. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci* 107:1373-9
31. Kane JR, Miska J, Young JS, Kanojia D, Kim JW, Lesniak MS. 2015. Sui generis: gene therapy and delivery systems for the treatment of glioblastoma. *Neuro Oncol* 17 Suppl 2:ii24-ii36
32. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, et al. 2019. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 393:678-88
33. Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P, Goncalves A. 2012. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res* 32:4655-62
34. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. 2012. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 14:48-54
35. Taillibert S, Le Rhun E. 2015. [Epidemiology of brain metastases]. *Cancer Radiother* 19:3-9
36. Langer CJ, Mehta MP. 2005. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol* 23:6207-19
37. Zhang X, Zhang W, Cao WD, Cheng G, Liu B, Cheng J. 2012. A review of current management of brain metastases. *Ann Surg Oncol* 19:1043-50
38. Au K, Meng Y, Suppiah S, Nater A, Jalali R, Zadeh G. 2017. Current Management of Brain Metastases: Overview and Teaching Cases. In *New Approaches to the Management of Primary and Secondary CNS Tumors*. Number of.

39. Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. 2011. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurg Clin N Am* 22:1-6, v
40. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. 2004. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 22:2865-72
41. Chason JL, Walker FB, Landers JW. 1963. Metastatic carcinoma in the central nervous system and dorsal root ganglia. A prospective autopsy study. *Cancer* 16:781-7
42. Posner JB, Chernik NL. 1978. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 19:579-92
43. Nieder C, Spanne O, Mehta MP, Grosu AL, Geinitz H. 2011. Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years? *Cancer* 117:2505-12
44. Schootman M, Jeffe DB, Gillanders WE, Aft R. 2009. Racial disparities in the development of breast cancer metastases among older women: a multilevel study. *Cancer* 115:731-40
45. Stark AM, Stohring C, Hedderich J, Held-Feindt J, Mehdorn HM. 2011. Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *J Clin Neurosci* 18:34-8
46. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, et al. 1997. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:745-51
47. Fabi A, Felici A, Metro G, Mirri A, Bria E, et al. 2011. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *J Exp Clin Cancer Res* 30:10
48. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, et al. 2012. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 30:419-25
49. Mostofa AG, Punganuru SR, Madala HR, Al-Obaide M, Srivenugopal KS. 2017. The Process and Regulatory Components of Inflammation in Brain Oncogenesis. *Biomolecules* 7
50. Bekaert L, Emery E, Levallet G, Lechapt-Zalcman E. 2017. Histopathologic diagnosis of brain metastases: current trends in management and future considerations. *Brain Tumor Pathol* 34:8-19
51. Chukwueke UN, Wen PY. 2019. Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. *CNS Oncol* 8:CNS28
52. Hatiboglu MA, Akdur K, Sawaya R. 2018. Neurosurgical management of patients with brain metastasis. *Neurosurg Rev*
53. Liu Q, Tong X, Wang J. 2019. Management of brain metastases: history and the present. *Chinese Neurosurgical Journal* 5:1
54. Mandell L, Hilaris B, Sullivan M, Sundaresan N, Nori D, et al. 1986. The treatment of single brain metastasis from non-oat cell lung carcinoma. Surgery and radiation versus radiation therapy alone. *Cancer* 58:641-9
55. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, et al. 1993. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33:583-90
56. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, et al. 2010. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 96:33-43
57. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. 1993. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 79:210-6
58. Al-Zabin M, Ullrich WO, Brawanski A, Proescholdt MA. 2010. Recurrent brain metastases from lung cancer: the impact of reoperation. *Acta Neurochir (Wien)* 152:1887-92
59. Soffiatti R, Ruda R, Trevisan E. 2008. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol* 20:676-84

60. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, et al. 2013. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 15:1429-37
61. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, et al. 2014. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 32:3810-6
62. Barnett GH, Linskey ME, Adler JR, Cozzens JW, Friedman WA, et al. 2007. Stereotactic radiosurgery--an organized neurosurgery-sanctioned definition. *J Neurosurg* 106:1-5
63. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. 1999. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:427-34
64. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, et al. 2006. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 295:2483-91
65. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, et al. 2011. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 29:134-41
66. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, et al. 2014. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 15:387-95
67. Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, Sato Y, Kawagishi J, et al. 2017. A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99:31-40
68. Rades D, Kieckebusch S, Haatanen T, Lohynska R, Dunst J, Schild SE. 2008. Surgical resection followed by whole brain radiotherapy versus whole brain radiotherapy alone for single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:1319-24
69. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, et al. 1998. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 280:1485-9
70. Rades D, Kueter JD, Veninga T, Gliemroth J, Schild SE. 2009. Whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery (WBRT+SRS) versus surgery plus whole brain radiotherapy (OP+WBRT) for 1-3 brain metastases: results of a matched pair analysis. *Eur J Cancer* 45:400-4
71. Luo S, Chen L, Chen X, Xie X. 2015. Evaluation on efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors plus radiotherapy in NSCLC patients with brain metastases. *Oncotarget* 6:16725-34
72. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, et al. 2018. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 379:722-30
73. Moritani T, Ekholm S, Westesson P-L. 2009. Diffusion-weighted MR imaging of the brain.
74. Calli C, Kitis O, Yuntan N, Yurtseven T, Islekel S, Akalin T. 2006. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol* 58:394-403
75. Lu S, Ahn D, Johnson G, Cha S. 2003. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:937-41
76. Morita K, Matsuzawa H, Fujii Y, Tanaka R, Kwee IL, Nakada T. 2005. Diffusion tensor analysis of peritumoral edema using lambda chart analysis indicative of the heterogeneity of the microstructure within edema. *J Neurosurg* 102:336-41
77. Oh J, Cha S, Aiken AH, Han ET, Crane JC, et al. 2005. Quantitative apparent diffusion coefficients and T2 relaxation times in characterizing contrast enhancing brain tumors and regions of peritumoral edema. *J Magn Reson Imaging* 21:701-8



78. Tsuchiya K, Fujikawa A, Nakajima M, Honya K. 2005. Differentiation between solitary brain metastasis and high-grade glioma by diffusion tensor imaging. *Br J Radiol* 78:533-7
79. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, et al. 2005. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology* 235:985-91
80. Lu S, Ahn D, Johnson G, Law M, Zagzag D, Grossman RI. 2004. Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index. *Radiology* 232:221-8
81. Bette S, Huber T, Wiestler B, Boeckh-Behrens T, Gempt J, et al. 2016. Analysis of fractional anisotropy facilitates differentiation of glioblastoma and brain metastases in a clinical setting. *Eur J Radiol* 85:2182-7
82. Cha S. 2006. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:475-87
83. Wang S, Kim S, Chawla S, Wolf RL, Zhang WG, et al. 2009. Differentiation between glioblastomas and solitary brain metastases using diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 44:653-60
84. Beppu T, Inoue T, Shibata Y, Yamada N, Kurose A, et al. 2005. Fractional anisotropy value by diffusion tensor magnetic resonance imaging as a predictor of cell density and proliferation activity of glioblastomas. *Surg Neurol* 63:56-61; discussion
85. Kinoshita M, Hashimoto N, Goto T, Kagawa N, Kishima H, et al. 2008. Fractional anisotropy and tumor cell density of the tumor core show positive correlation in diffusion tensor magnetic resonance imaging of malignant brain tumors. *Neuroimage* 43:29-35
86. Stadlbauer A, Ganslandt O, Buslei R, Hammen T, Gruber S, et al. 2006. Gliomas: histopathologic evaluation of changes in directionality and magnitude of water diffusion at diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 240:803-10
87. Zhang S, Bastin ME, Laidlaw DH, Sinha S, Armitage PA, Deisboeck TS. 2004. Visualization and analysis of white matter structural asymmetry in diffusion tensor MRI data. *Magn Reson Med* 51:140-7
88. El-Serougy LG, Abdel Razek AAK, Mousa AE, Eldawoody HAF, El-Morsy AE-ME. 2015. Differentiation between high-grade gliomas and metastatic brain tumors using Diffusion Tensor Imaging metrics. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 46:1099-104
89. Tang YM, Ngai S, Stuckey S. 2006. The solitary enhancing cerebral lesion: can FLAIR aid the differentiation between glioma and metastasis? *AJNR Am J Neuroradiol* 27:609-11
90. Cha S, Lupo JM, Chen MH, Lamborn KR, McDermott MW, et al. 2007. Differentiation of glioblastoma multiforme and single brain metastasis by peak height and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 28:1078-84
91. Opstad KS, Murphy MM, Wilkins PR, Bell BA, Griffiths JR, Howe FA. 2004. Differentiation of metastases from high-grade gliomas using short echo time 1H spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 20:187-92
92. Lemercier P, Paz Maya S, Patrie JT, Flors L, Leiva-Salinas C. 2014. Gradient of apparent diffusion coefficient values in peritumoral edema helps in differentiation of glioblastoma from solitary metastatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 203:163-9
93. Lee EJ, terBrugge K, Mikulis D, Choi DS, Bae JM, et al. 2011. Diagnostic value of peritumoral minimum apparent diffusion coefficient for differentiation of glioblastoma multiforme from solitary metastatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 196:71-6
94. Caravan I, Ciortea CA, Contis A, Lebovici A. 2018. Diagnostic value of apparent diffusion coefficient in differentiating between high-grade gliomas and brain metastases. *Acta Radiol* 59:599-605
95. Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC. 2012. NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage* 61:1000-16

96. Caverzasi E, Papinutto N, Castellano A, Zhu AH, Scifo P, et al. 2016. Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging Color Maps to Characterize Brain Diffusion in Neurologic Disorders. *J Neuroimaging* 26:494-8
97. Hirai Y, Hattori M, Khant ZA, Hori M, Saito K, et al. 2018. Differentiation Between Glioblastoma and Solitary Brain Metastasis using Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging. *Journal of Neuroradiology*
98. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, et al. 2013. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *AJR Am J Roentgenol* 200:24-34
99. Carroll TJ, Horowitz S, Shin W, Mouannes J, Sawlani R, et al. 2008. Quantification of cerebral perfusion using the "bookend technique": an evaluation in CNS tumors. *Magn Reson Imaging* 26:1352-9
100. Copen WA, Schaefer PW, Wu O. 2011. MR perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 21:259-83, x
101. Blake MA, Kalra MK, Ebooks C. 2008. *Imaging in Oncology*. Dordrecht: Springer
102. Haller S, Zaharchuk G, Thomas DL, Lovblad KO, Barkhof F, Golay X. 2016. Arterial Spin Labeling Perfusion of the Brain: Emerging Clinical Applications. *Radiology* 281:337-56
103. Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. 2007. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci* 8:610-22
104. Bertossi M, Virgintino D, Maiorano E, Occhiogrosso M, Roncali L. 1997. Ultrastructural and morphometric investigation of human brain capillaries in normal and peritumoral tissues. *Ultrastruct Pathol* 21:41-9
105. Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. 2002. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology* 222:715-21
106. Weber MA, Zoubaa S, Schlieter M, Juttler E, Huttner HB, et al. 2006. Diagnostic performance of spectroscopic and perfusion MRI for distinction of brain tumors. *Neurology* 66:1899-906
107. Bauer AH, Erly W, Moser FG, Maya M, Nael K. 2015. Differentiation of solitary brain metastasis from glioblastoma multiforme: a predictive multiparametric approach using combined MR diffusion and perfusion. *Neuroradiology* 57:697-703
108. Sunwoo L, Yun TJ, You SH, Yoo RE, Kang KM, et al. 2016. Differentiation of Glioblastoma from Brain Metastasis: Qualitative and Quantitative Analysis Using Arterial Spin Labeling MR Imaging. *PLoS One* 11:e0166662
109. Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM. 2006. Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:859-67
110. Warmuth C, Gunther M, Zimmer C. 2003. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 228:523-32
111. Jarnum H, Steffensen EG, Knutsson L, Frund ET, Simonsen CW, et al. 2010. Perfusion MRI of brain tumours: a comparative study of pseudo-continuous arterial spin labelling and dynamic susceptibility contrast imaging. *Neuroradiology* 52:307-17
112. Mourad AF, Mohammad HE-dG, Sayed MM, Ragae MA. 2017. What's the clinical significance of adding diffusion and perfusion MRI in the differentiation of glioblastoma multiforme and solitary brain metastasis? *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 48:661-9
113. Neska-Matuszewska M, Bladowska J, Sasiadek M, Zimny A. 2018. Differentiation of glioblastoma multiforme, metastases and primary central nervous system lymphomas using multiparametric perfusion and diffusion MR imaging of a tumor core and a peritumoral zone- Searching for a practical approach. *PLoS One* 13:e0191341
114. Schweser F, Deistung A, Lehr BW, Reichenbach JR. 2010. Differentiation between diamagnetic and paramagnetic cerebral lesions based on magnetic susceptibility mapping. *Med Phys* 37:5165-78

115. Tong KA, Ashwal S, Obenaus A, Nickerson JP, Kido D, Haacke EM. 2008. Susceptibility-weighted MR imaging: a review of clinical applications in children. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:9-17
116. Reichenbach JR, Jonetz-Mentzel L, Fitzek C, Haacke EM, Kido DK, et al. 2001. High-resolution blood oxygen-level dependent MR venography (HRBV): a new technique. *Neuroradiology* 43:364-9
117. Sehgal V, Delproposto Z, Haacke EM, Tong KA, Wycliffe N, et al. 2005. Clinical applications of neuroimaging with susceptibility-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 22:439-50
118. Pinker K, Noebauer-Huhmann IM, Stavrou I, Hoefftberger R, Szomolanyi P, et al. 2007. High-resolution contrast-enhanced, susceptibility-weighted MR imaging at 3T in patients with brain tumors: correlation with positron-emission tomography and histopathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 28:1280-6
119. Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Kim SY. 2009. Added value and diagnostic performance of intratumoral susceptibility signals in the differential diagnosis of solitary enhancing brain lesions: preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:1574-9
120. Park SM, Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Kim SY. 2010. Combination of high-resolution susceptibility-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient: added value to brain tumour imaging and clinical feasibility of non-contrast MRI at 3 T. *The British Journal of Radiology* 83:466-75
121. Fu JH, Chuang TC, Chung HW, Chang HC, Lin HS, et al. 2015. Discriminating pyogenic brain abscesses, necrotic glioblastomas, and necrotic metastatic brain tumors by means of susceptibility-weighted imaging. *Eur Radiol* 25:1413-20
122. Kakeda S, Yoneda T, Ide S, Miyata M, Hashimoto T, et al. 2016. Zebra sign of precentral gyri in amyotrophic lateral sclerosis: A novel finding using phase difference enhanced (PADRE) imaging-initial results. *Eur Radiol* 26:4173-83
123. Ide S, Kakeda S, Yoneda T, Watanabe K, Futatsuya K, et al. 2017. Identification of Heschl's gyrus on phase difference enhanced imaging. *Acta Radiol* 58:861-6
124. Doishita S, Sakamoto S, Yoneda T, Uda T, Tsukamoto T, et al. 2018. Differentiation of Brain Metastases and Gliomas Based on Color Map of Phase Difference Enhanced Imaging. *Front Neurol* 9:788
125. Grossman RI, Yousem DM. 2010. *Neuroradiology*. Philadelphia, Pa.: Mosby Elsevier
126. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. 2006. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics* 26 Suppl 1:S173-89
127. Radiopaedia. 2020. *MR spectroscopy*. <https://radiopaedia.org/articles/mr-spectroscopy-1?lang=us>
128. Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, Jacobs AH, van den Bent MJ. 2010. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol* 9:906-20
129. Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, Shibata DK, Bernal B, et al. 2006. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:1404-11
130. Usinskiene J, Ulyte A, Bjornerud A, Venius J, Katsaros VK, et al. 2016. Optimal differentiation of high- and low-grade glioma and metastasis: a meta-analysis of perfusion, diffusion, and spectroscopy metrics. *Neuroradiology* 58:339-50
131. Wang Q, Zhang J, Xu W, Chen X, Zhang J, Xu B. 2017. Role of magnetic resonance spectroscopy to differentiate high-grade gliomas from metastases. *Tumour Biol* 39:1010428317710030
132. Aslan K, Gunbey HP, Tomak L, Incesu L. 2019. Multiparametric MRI in differentiating solitary brain metastasis from high-grade glioma: diagnostic value of the combined use of diffusion-weighted imaging, dynamic susceptibility contrast imaging, and magnetic resonance spectroscopy parameters. *Neurol Neurochir Pol* 53:227-37

133. Tsolaki E, Svolos P, Kousi E, Kapsalaki E, Fountas K, et al. 2013. Automated differentiation of glioblastomas from intracranial metastases using 3T MR spectroscopic and perfusion data. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 8:751-61
134. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. 2004. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics* 24:523-43
135. Chen W. 2007. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 48:1468-81
136. Prieto E, Marti-Climent JM, Dominguez-Prado I, Garrastachu P, Diez-Valle R, et al. 2011. Voxel-based analysis of dual-time-point 18F-FDG PET images for brain tumor identification and delineation. *J Nucl Med* 52:865-72
137. Grosu AL, Astner ST, Riedel E, Nieder C, Wiedenmann N, et al. 2011. An interindividual comparison of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-11C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:1049-58
138. Alkonyi B, Barger GR, Mittal S, Muzik O, Chugani DC, et al. 2012. Accurate differentiation of recurrent gliomas from radiation injury by kinetic analysis of alpha-11C-methyl-L-tryptophan PET. *J Nucl Med* 53:1058-64
139. Kamson DO, Mittal S, Buth A, Muzik O, Kupsky WJ, et al. 2013. Differentiation of glioblastomas from metastatic brain tumors by tryptophan uptake and kinetic analysis: a positron emission tomographic study with magnetic resonance imaging comparison. *Mol Imaging* 12:327-37
140. Lasocki A, Hicks RJ. 2019. How we read: the combined use of MRI and novel PET tracers for the characterisation and treatment planning of masses in neuro-oncology. *Cancer Imaging* 19:57
141. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. 2016. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 278:563-77
142. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, et al. 2017. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 14:749-62
143. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, et al. 2018. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp* 2:36
144. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. 1973. Textural Features for Image Classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics* SMC-3:610-21
145. Ergen B, Baykara M. 2014. Texture based feature extraction methods for content based medical image retrieval systems. *Biomed Mater Eng* 24:3055-62
146. Balagurunathan Y, Kumar V, Gu Y, Kim J, Wang H, et al. 2014. Test-retest reproducibility analysis of lung CT image features. *J Digit Imaging* 27:805-23
147. Galloway MM. 1975. Texture analysis using gray level run lengths. *Computer Graphics and Image Processing* 4:172-9
148. Ollers M, Bosmans G, van Baardwijk A, Dekker A, Lambin P, et al. 2008. The integration of PET-CT scans from different hospitals into radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* 87:142-6
149. Giger ML. 2018. Machine Learning in Medical Imaging. *J Am Coll Radiol* 15:512-20
150. Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts H. 2015. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Sci Rep* 5:13087
151. Zhang Y, Oikonomou A, Wong A, Haider MA, Khalvati F. 2017. Radiomics-based Prognosis Analysis for Non-Small Cell Lung Cancer. *Sci Rep* 7:46349
152. Hochberg Y, Benjamini Y. 1990. More powerful procedures for multiple significance testing. *Stat Med* 9:811-8
153. Eschrich S, Yang I, Bloom G, Kwong KY, Boulware D, et al. 2005. Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 23:3526-35
154. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Buscarino V, et al. 2018. Radiomics of high-grade serous ovarian cancer: association between quantitative CT features, residual tumour and disease progression within 12 months. *Eur Radiol* 28:4849-59

155. Tibshirani R. 1996. Regression Shrinkage and Selection via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* 58:267-88
156. Shedden K, Taylor JM, Enkemann SA, Tsao MS, Yeatman TJ, et al. 2008. Gene expression-based survival prediction in lung adenocarcinoma: a multi-site, blinded validation study. *Nat Med* 14:822-7
157. Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. 1996. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 15:361-87
158. Lee H, Palm J, Grimes SM, Ji HP. 2015. The Cancer Genome Atlas Clinical Explorer: a web and mobile interface for identifying clinical-genomic driver associations. *Genome Med* 7:112
159. Clark K, Vendt B, Smith K, Freymann J, Kirby J, et al. 2013. The Cancer Imaging Archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository. *J Digit Imaging* 26:1045-57
160. Panth KM, Leijenaar RT, Carvalho S, Lieuwes NG, Yaromina A, et al. 2015. Is there a causal relationship between genetic changes and radiomics-based image features? An in vivo preclinical experiment with doxycycline inducible GADD34 tumor cells. *Radiother Oncol* 116:462-6
161. Madabhushi A, Udupa JK. 2006. New methods of MR image intensity standardization via generalized scale. *Med Phys* 33:3426-34
162. Mayerhoefer ME, Szomolanyi P, Jirak D, Materka A, Trattnig S. 2009. Effects of MRI acquisition parameter variations and protocol heterogeneity on the results of texture analysis and pattern discrimination: an application-oriented study. *Med Phys* 36:1236-43
163. Lerski RA, Schad LR, Luypaert R, Amorison A, Muller RN, et al. 1999. Multicentre magnetic resonance texture analysis trial using reticulated foam test objects. *Magn Reson Imaging* 17:1025-31
164. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, et al. 2012. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging* 30:1234-48
165. Sofka M, Wetzl J, Birkbeck N, Zhang J, Kohlberger T, et al. 2011. Multi-stage learning for robust lung segmentation in challenging CT volumes. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 14:667-74
166. Knollmann FD, Kumthekar R, Fetzer D, Socinski MA. 2014. Assessing response to treatment in non--small-cell lung cancer: role of tumor volume evaluated by computed tomography. *Clin Lung Cancer* 15:103-9
167. Gao H, Chae O. 2010. Individual tooth segmentation from CT images using level set method with shape and intensity prior. *Pattern Recognition* 43:2406-17
168. Chen X, Udupa JK, Bagci U, Zhuge Y, Yao J. 2012. Medical image segmentation by combining graph cuts and oriented active appearance models. *IEEE Trans Image Process* 21:2035-46
169. Suzuki K, Kohlbrenner R, Epstein ML, Obajuluwa AM, Xu J, Hori M. 2010. Computer-aided measurement of liver volumes in CT by means of geodesic active contour segmentation coupled with level-set algorithms. *Med Phys* 37:2159-66
170. Lu K, Higgins WE. 2007. Interactive segmentation based on the live wire for 3D CT chest image analysis. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 2:151-67
171. Velazquez ER, Parmar C, Jermoumi M, Mak RH, van Baardwijk A, et al. 2013. Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-Slicer. *Sci Rep* 3:3529
172. Di Ieva A, Grizzi F, Jelinek H, Pellionisz AJ, Losa GA. 2014. Fractals in the Neurosciences, Part I: General Principles and Basic Neurosciences. *Neuroscientist* 20:403-17
173. Grizzi F, Chiriva-Internati M. 2005. The complexity of anatomical systems. *Theor Biol Med Model* 2:26
174. Mandelbrot BB. 1975. *Les objets fractals : forme, hasard et dimension*. Paris: Flammarion
175. Mandelbrot BB. 1983. *The Fractal Geometry of Nature*.

176. Barnsley MF. 1988. *Fractals everywhere*. Boston: Academic Press. xii, 394 p., 16 p. of plates pp.
177. Barnsley MF. 2006. *Superfractals*. Cambridge ; New York: Cambridge University Press. ix, 453 p. pp.
178. Mandelbrot BB. 1967. How long is the coast of Britain? Statistical self-similarity and fractional dimension. *Science* 156:636-8
179. Bassingthwaite JB, Liebovitch LS, West BJ. 1994. *Fractal physiology*. New York: Published for the American Physiological Society by Oxford University Press. 364 pp.
180. Losa GA. 2009. The fractal geometry of life. *Riv Biol* 102:29-59
181. Ristanović DL, G.A. 2013. *A contribution to definitions of some fractal concepts*. [http://www.fractal-lab.org/flj2013\\_02\\_02p.pdf](http://www.fractal-lab.org/flj2013_02_02p.pdf)
182. Falconer KJ. 2003. *Fractal geometry : mathematical foundations and applications*. Chichester, England: Wiley. xxvii, 337 p. pp.
183. Hastings HM, Sugihara G. 2011. *Fractals : a user's guide for the natural sciences*. Oxford; New York: Oxford University Press
184. Abidin AZ, Dar I, D'Souza A, Lin E, Wismüller A. 2019. *Investigating a quantitative radiomics approach for brain tumor classification*. pp MI. SPIE
185. Cutting JE, Garvin JJ. 1987. Fractal curves and complexity. *Percept Psychophys* 42:365-70
186. Lopes R, Betrouni N. 2009. Fractal and multifractal analysis: a review. *Med Image Anal* 13:634-49
187. Fernandez E, Jelinek HF. 2001. Use of fractal theory in neuroscience: methods, advantages, and potential problems. *Methods* 24:309-21
188. Stadnitski T. 2012. Measuring fractality. *Front Physiol* 3:127
189. Pellionisz AJ, Graham R, Pellionisz PA, Perez JC. 2013. Recursive genome function of the cerebellum: Geometric unification of neuroscience and genomics. In *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*:1381-424. Number of 1381-424 pp.
190. Dokukin ME, Guz NV, Gaikwad RM, Woodworth CD, Sokolov I. 2011. Cell surface as a fractal: normal and cancerous cervical cells demonstrate different fractal behavior of surface adhesion maps at the nanoscale. *Phys Rev Lett* 107:028101
191. Defelipe J. 2011. The evolution of the brain, the human nature of cortical circuits, and intellectual creativity. *Front Neuroanat* 5:29
192. Smith TG, Jr., Marks WB, Lange GD, Sheriff WH, Jr., Neale EA. 1989. A fractal analysis of cell images. *J Neurosci Methods* 27:173-80
193. Hofman MA. 1991. The fractal geometry of convoluted brains. *J Hirnforsch* 32:103-11
194. Smith TG, Lange GD, Marks WB. 1996. Fractal methods and results in cellular morphology — dimensions, lacunarity and multifractals. *Journal of Neuroscience Methods* 69:123-36
195. Werner G. 2010. Fractals in the nervous system: conceptual implications for theoretical neuroscience. *Front Physiol* 1:15
196. Milosevic NT, Ristanovic D, Jelinek HF, Rajkovic K. 2009. Quantitative analysis of dendritic morphology of the alpha and delta retinal ganglion cells in the rat: a cell classification study. *J Theor Biol* 259:142-50
197. Milosevic NT, Ristanovic D, Maric DL, Rajkovic K. 2010. Morphology and cell classification of large neurons in the adult human dentate nucleus: a quantitative study. *Neurosci Lett* 468:59-63
198. Losa GA, Di Ieva A, Grizzi F, De Vico G. 2011. On the fractal nature of nervous cell system. *Front Neuroanat* 5:45
199. Pirici D, Mogoanta L, Margaritescu O, Pirici I, Tudorica V, Coconu M. 2009. Fractal analysis of astrocytes in stroke and dementia. *Rom J Morphol Embryol* 50:381-90
200. Jelinek HF, Ristanovic D, Milosevic NT. 2011. The morphology and classification of alpha ganglion cells in the rat retinae: a fractal analysis study. *J Neurosci Methods* 201:281-7
201. Jelinek H, Karperien A, Buchan A, Bossomaier T. 2008. Differentiating grades of microglial activation with fractal analysis. *Complexity International* 12:1-12

202. Suckling J, Wink AM, Bernard FA, Barnes A, Bullmore E. 2008. Endogenous multifractal brain dynamics are modulated by age, cholinergic blockade and cognitive performance. *J Neurosci Methods* 174:292-300
203. Cattani C, Pierro G. 2013. On the fractal geometry of DNA by the binary image analysis. *Bull Math Biol* 75:1544-70
204. Esteban FJ, Sepulcre J, de Miras JR, Navas J, de Mendizabal NV, et al. 2009. Fractal dimension analysis of grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 282:67-71
205. King RD, Brown B, Hwang M, Jeon T, George AT, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. 2010. Fractal dimension analysis of the cortical ribbon in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 53:471-9
206. Thamrin C, Stern G, Frey U. 2010. Fractals for physicians. *Paediatr Respir Rev* 11:123-31
207. Di Ieva A, Esteban FJ, Grizzi F, Klonowski W, Martin-Landrove M. 2015. Fractals in the neurosciences, Part II: clinical applications and future perspectives. *Neuroscientist* 21:30-43
208. Zhang L, Dean D, Liu JZ, Sahgal V, Wang X, Yue GH. 2007. Quantifying degeneration of white matter in normal aging using fractal dimension. *Neurobiol Aging* 28:1543-55
209. Mustafa N, Ahearn TS, Waiter GD, Murray AD, Whalley LJ, Staff RT. 2012. Brain structural complexity and life course cognitive change. *Neuroimage* 61:694-701
210. Li X, Jiang J, Zhu W, Yu C, Sui M, et al. 2007. Asymmetry of prefrontal cortical convolution complexity in males with attention-deficit/hyperactivity disorder using fractal information dimension. *Brain Dev* 29:649-55
211. Sandu AL, Specht K, Beneventi H, Lundervold A, Hugdahl K. 2008. Sex-differences in grey-white matter structure in normal-reading and dyslexic adolescents. *Neurosci Lett* 438:80-4
212. Sandu AL, Rasmussen IA, Jr., Lundervold A, Kreuder F, Neckelmann G, et al. 2008. Fractal dimension analysis of MR images reveals grey matter structure irregularities in schizophrenia. *Comput Med Imaging Graph* 32:150-8
213. Lauwers F, Cassot F, Lauwers-Cances V, Puwanarajah P, Duvernoy H. 2008. Morphometry of the human cerebral cortex microcirculation: general characteristics and space-related profiles. *Neuroimage* 39:936-48
214. Reishofer G, Koschutnig K, Enzinger C, Ebner F, Ahammer H. 2012. Fractal dimension and vessel complexity in patients with cerebral arteriovenous malformations. *PLoS One* 7:e41148
215. Di Ieva A. 2016. The Fractal Geometry of the Brain.
216. Ong YT, De Silva DA, Cheung CY, Chang HM, Chen CP, et al. 2013. Microvascular structure and network in the retina of patients with ischemic stroke. *Stroke* 44:2121-7
217. Cheung CY, Tay WT, Ikram MK, Ong YT, De Silva DA, et al. 2013. Retinal microvascular changes and risk of stroke: the Singapore Malay Eye Study. *Stroke* 44:2402-8
218. Esteban FJ, Sepulcre J, de Mendizabal NV, Goni J, Navas J, et al. 2007. Fractal dimension and white matter changes in multiple sclerosis. *Neuroimage* 36:543-9
219. Wu YT, Shyu KK, Jao CW, Wang ZY, Soong BW, et al. 2010. Fractal dimension analysis for quantifying cerebellar morphological change of multiple system atrophy of the cerebellar type (MSA-C). *Neuroimage* 49:539-51
220. Zhang L, Butler AJ, Sun CK, Sahgal V, Wittenberg GF, Yue GH. 2008. Fractal dimension assessment of brain white matter structural complexity post stroke in relation to upper-extremity motor function. *Brain Res* 1228:229-40
221. Rajagopalan V, Liu Z, Allexandre D, Zhang L, Wang XF, et al. 2013. Brain white matter shape changes in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a fractal dimension study. *PLoS One* 8:e73614
222. Lin JJ, Salamon N, Lee AD, Dutton RA, Geaga JA, et al. 2007. Reduced neocortical thickness and complexity mapped in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Cereb Cortex* 17:2007-18
223. Ahmadlou M, Adeli H, Adeli A. 2010. Fractality and a wavelet-chaos-neural network methodology for EEG-based diagnosis of autistic spectrum disorder. *J Clin Neurophysiol* 27:328-33

224. Ahmadlou M, Adeli H, Adeli A. 2011. Fractality and a wavelet-chaos-methodology for EEG-based diagnosis of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 25:85-92
225. Yuan Q, Zhou W, Liu Y, Wang J. 2012. Epileptic seizure detection with linear and nonlinear features. *Epilepsy Behav* 24:415-21
226. Michallek F, Dewey M. 2014. Fractal analysis in radiological and nuclear medicine perfusion imaging: a systematic review. *Eur Radiol* 24:60-9
227. Rubin D, Fekete T, Mujica-Parodi LR. 2013. Optimizing complexity measures for fMRI data: algorithm, artifact, and sensitivity. *PLoS One* 8:e63448
228. Di Ieva A, Schmitz EM, Cusimano MD. 2013. Analysis of intracranial pressure: past, present, and future. *Neuroscientist* 19:592-603
229. Larroza A, Moratal D, Paredes-Sanchez A, Soria-Olivas E, Chust ML, et al. 2015. Support vector machine classification of brain metastasis and radiation necrosis based on texture analysis in MRI. *J Magn Reson Imaging* 42:1362-8
230. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. 2004. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol* 59:1061-9
231. Materka A. 2006. What is the texture? In *Texture Analysis for Magnetic Resonance Imaging. 1st Ed*, ed. M Hajek, M Dezortova, A Materka, L R.:11–40. Prague, Czech Republic: Med4publishing. Number of 11–40 pp.
232. Juntu J, Sijbers J, De Backer S, Rajan J, Van Dyck D. 2010. Machine learning study of several classifiers trained with texture analysis features to differentiate benign from malignant soft-tissue tumors in T1-MRI images. *J Magn Reson Imaging* 31:680-9
233. Zacharaki EI, Wang S, Chawla S, Soo Yoo D, Wolf R, et al. 2009. Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. *Magnetic Resonance in Medicine* 62:1609-18
234. de Oliveira MS, Balthazar ML, D'Abreu A, Yasuda CL, Damasceno BP, et al. 2011. MR imaging texture analysis of the corpus callosum and thalamus in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:60-6
235. Santos TA, Maistro CE, Silva CB, Oliveira MS, Franca MC, Jr., Castellano G. 2015. MRI Texture Analysis Reveals Bulbar Abnormalities in Friedreich Ataxia. *AJNR Am J Neuroradiol* 36:2214-8
236. Karimaghaloo Z, Rivaz H, Arnold DL, Collins DL, Arbel T. 2015. Temporal Hierarchical Adaptive Texture CRF for Automatic Detection of Gadolinium-Enhancing Multiple Sclerosis Lesions in Brain MRI. *IEEE Trans Med Imaging* 34:1227-41
237. Yao J, Chen J, Chow C. 2009. Breast Tumor Analysis in Dynamic Contrast Enhanced MRI Using Texture Features and Wavelet Transform. *IEEE Journal of Selected Topics in Signal Processing* 3:94-100
238. Jirak D, Dezortova M, Taimr P, Hajek M. 2002. Texture analysis of human liver. *J Magn Reson Imaging* 15:68-74
239. Ghose S, Oliver A, Martí R, Llado X, Freixenet J, et al. 2011. *Prostate Segmentation with Texture Enhanced Active Appearance Model*. 18-22 pp.
240. Eftestøl T, Måløy F, Engan K, Kotu LP, Woie L, Ørn S. A texture-based probability mapping for localisation of clinically important cardiac segments in the myocardium in cardiac magnetic resonance images from myocardial infarction patients. *Proc. 2014 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP), 2014:2227-31:*
241. Kotu LP, Engan K, Eftestøl T, Woie L, Ørn S, Katsaggelos KA. 2012. Local binary patterns used on cardiac MRI to classify high and low risk patient groups. In *20th European Signal Processing Conference (EUSIPCO 2012)*, pp. 2586-90. Bucharest, Romania
242. Larroza A, Bodí V, Moratal D. 2016. Texture Analysis in Magnetic Resonance Imaging: Review and Considerations for Future Applications. In *Assessment of Cellular and Organ Function and Dysfunction using Direct and Derived MRI Methodologies*: Christakis Constantinides, IntechOpen



243. Schad LR, Lundervold A. 2006. Influence of resolution and signal to noise ratio on MR image texture In *Texture Analysis for Magnetic Resonance Imaging 1st ed.* , ed. M Hajek, M Dezortova, R Lerski:127–47. Prague, Czech Republic: Med4publishing. Number of 127–47 pp.
244. Mayerhoefer ME, Breitenhofer MJ, Kramer J, Aigner N, Hofmann S, Materka A. 2005. Texture analysis for tissue discrimination on T1-weighted MR images of the knee joint in a multicenter study: Transferability of texture features and comparison of feature selection methods and classifiers. *J Magn Reson Imaging* 22:674-80
245. Schad LR. 2004. Problems in texture analysis with magnetic resonance imaging. *Dialogues Clin Neurosci* 6:235-42
246. Waugh SA, Lerski RA, Bidaut L, Thompson AM. 2011. The influence of field strength and different clinical breast MRI protocols on the outcome of texture analysis using foam phantoms. *Med Phys* 38:5058-66
247. Pallavi T, Prateek P, Lisa R, Leo W, Chaitra B, et al. 2014. Texture Descriptors to distinguish Radiation Necrosis from Recurrent Brain Tumors on multi-parametric MRI. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 9035:90352B
248. Oppedal K, Eftestol T, Engan K, Beyer MK, Aarsland D. 2015. Classifying dementia using local binary patterns from different regions in magnetic resonance images. *Int J Biomed Imaging* 2015:572567
249. Herlidou-Meme S, Constans JM, Carsin B, Olivie D, Eliat PA, et al. 2003. MRI texture analysis on texture test objects, normal brain and intracranial tumors. *Magn Reson Imaging* 21:989-93
250. Fruehwald-Pallamar J, Hesselink JR, Mafee MF, Holzer-Fruehwald L, Czerny C, Mayerhoefer ME. 2016. Texture-Based Analysis of 100 MR Examinations of Head and Neck Tumors - Is It Possible to Discriminate Between Benign and Malignant Masses in a Multicenter Trial? *Rofa* 188:195-202
251. Orphanidou-Vlachou E, Vlachos N, Davies NP, Arvanitis TN, Grundy RG, Peet AC. 2014. Texture analysis of T1 - and T2 -weighted MR images and use of probabilistic neural network to discriminate posterior fossa tumours in children. *NMR Biomed* 27:632-9
252. Brynolfsson P, Nilsson D, Henriksson R, Hauksson J, Karlsson M, et al. 2014. ADC texture- -an imaging biomarker for high-grade glioma? *Med Phys* 41:101903
253. Jiráček D, Dezortova M, Hajek M, Lundervold A. 2006. Phantoms for texture analysis of MR images. In *Texture Analysis for Magnetic Resonance Imaging. 1st ed.* , ed. A Materka, M Hajek, M Dezortova, R Lerski:113–24. Prague, Czech Republic Med4publishing. Number of 113–24 pp.
254. Savio SJ, Harrison LC, Luukkaala T, Heinonen T, Dastidar P, et al. 2010. Effect of slice thickness on brain magnetic resonance image texture analysis. *Biomed Eng Online* 9:60
255. Tameem HZ, Selva LE, Sinha US. 2007. Texture measure from low resolution MR images to determine trabecular bone integrity in osteoporosis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007:2027-30
256. Bradley WG, Jr. 2008. Pros and cons of 3 tesla MRI. *J Am Coll Radiol* 5:871-8
257. Zhang X, Gao X, Liu BJ, Ma K, Yan W, et al. 2015. Effective staging of fibrosis by the selected texture features of liver: Which one is better, CT or MR imaging? *Comput Med Imaging Graph* 46 Pt 2:227-36
258. Giger ML, Li H, Lan L, Abe H, Newstead GM. Quantitative MRI Phenotyping of Breast Cancer across Molecular Classification Subtypes. *Proc. Breast Imaging, Cham, 2014:195-200: Springer International Publishing*
259. Sanz-Cortes M, Figueras F, Bonet-Carne E, Padilla N, Tenorio V, et al. 2013. Fetal brain MRI texture analysis identifies different microstructural patterns in adequate and small for gestational age fetuses at term. *Fetal Diagn Ther* 33:122-9

260. Harrison LC, Nikander R, Sikio M, Luukkaala T, Helminen MT, et al. 2011. MRI texture analysis of femoral neck: Detection of exercise load-associated differences in trabecular bone. *J Magn Reson Imaging* 34:1359-66
261. Liu H, Shao Y, Guo D, Zheng Y, Zhao Z, Qiu T. 2014. Cirrhosis classification based on texture classification of random features. *Comput Math Methods Med* 2014:536308
262. Holli KK, Harrison L, Dastidar P, Waljas M, Liimatainen S, et al. 2010. Texture analysis of MR images of patients with mild traumatic brain injury. *BMC Med Imaging* 10:8
263. Karimaghaloo Z, Rivaz H, Arnold DL, Collins DL, Arbel T. Adaptive Voxel, Texture and Temporal Conditional Random Fields for Detection of Gad-Enhancing Multiple Sclerosis Lesions in Brain MRI, *Berlin, Heidelberg, 2013:543-50*: Springer Berlin Heidelberg
264. Chen W, Giger ML, Li H, Bick U, Newstead GM. 2007. Volumetric texture analysis of breast lesions on contrast-enhanced magnetic resonance images. *Magn Reson Med* 58:562-71
265. Sikiö M, Holli-Helenius KK, Ryymin P, Dastidar P, Eskola H, et al. The effect of region of interest size on textural parameters. *Proc. 2015 9th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis (ISPA), 2015:149-53*:
266. Antel SB, Collins DL, Bernasconi N, Andermann F, Shinghal R, et al. 2003. Automated detection of focal cortical dysplasia lesions using computational models of their MRI characteristics and texture analysis. *NeuroImage* 19:1748-59
267. Mayerhoefer ME, Szomolanyi P, Jirak D, Berg A, Materka A, et al. 2009. Effects of magnetic resonance image interpolation on the results of texture-based pattern classification: a phantom study. *Invest Radiol* 44:405-11
268. Depeursinge A, Foncubierta-Rodriguez A, Van De Ville D, Muller H. 2014. Three-dimensional solid texture analysis in biomedical imaging: review and opportunities. *Med Image Anal* 18:176-96
269. Vallieres M, Freeman CR, Skamene SR, El Naqa I. 2015. A radiomics model from joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities. *Phys Med Biol* 60:5471-96
270. Loizou CP, Pantziaris M, Seimenis I, Pattichis CS. Brain MR image normalization in texture analysis of multiple sclerosis. *Proc. 2009 9th International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine, 2009:1-5*:
271. Materka A, Strzelcki M. 2013. On the importance of MRI nonuniformity correction for texture analysis. In *Signal Processing: Algorithms, Architectures, Arrangements and Applications (SPA)*, pp. 118-23. Poznan, Poland: IEEE
272. Belaroussi B, Milles J, Carme S, Zhu YM, Benoit-Cattin H. 2006. Intensity non-uniformity correction in MRI: existing methods and their validation. *Med Image Anal* 10:234-46
273. Yang D, Rao G, Martinez J, Veeraraghavan A, Rao A. 2015. Evaluation of tumor-derived MRI-texture features for discrimination of molecular subtypes and prediction of 12-month survival status in glioblastoma. *Med Phys* 42:6725-35
274. Gibbs P, Turnbull LW. 2003. Textural analysis of contrast-enhanced MR images of the breast. *Magn Reson Med* 50:92-8
275. Ahmed A, Gibbs P, Pickles M, Turnbull L. 2013. Texture analysis in assessment and prediction of chemotherapy response in breast cancer. *J Magn Reson Imaging* 38:89-101
276. Mahmoud-Ghoneim D, Alkaabi MK, de Certaines JD, Goettsche FM. 2008. The impact of image dynamic range on texture classification of brain white matter. *BMC Med Imaging* 8:18
277. Nailon WH. 2010. Texture Analysis Methods for Medical Image Characterisation. In *Biomedical Imaging*, ed. Y Mao: InTech. Number of.
278. Materka A. 2004. Texture analysis methodologies for magnetic resonance imaging. *Dialogues Clin Neurosci* 6:243-50
279. Ahmed S, Iftexharuddin KM, Vossough A. 2011. Efficacy of Texture, Shape, and Intensity Feature Fusion for Posterior-Fossa Tumor Segmentation in MRI. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* 15:206-13

280. Haralick RM. 1979. Statistical and structural approaches to texture. *Proceedings of the IEEE* 67:786-804
281. Wibmer A, Hricak H, Gondo T, Matsumoto K, Veeraraghavan H, et al. 2015. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *Eur Radiol* 25:2840-50
282. Kovalev V, Kruggel F. 2007. Texture anisotropy of the brain's white matter as revealed by anatomical MRI. *IEEE Trans Med Imaging* 26:678-85
283. Loh H, Leu J, Luo RC. 1988. The analysis of natural textures using run length features. *IEEE Transactions on Industrial Electronics* 35:323-8
284. Ojala T, Pietikäinen M, Mäenpää T. A Generalized Local Binary Pattern Operator for Multiresolution Gray Scale and Rotation Invariant Texture Classification, *Berlin, Heidelberg, 2001*:399-408: Springer Berlin Heidelberg
285. Unay D, Ekin A, Cetin M, Jasinski R, Ercil A. 2007. Robustness of local binary patterns in brain MR image analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007:2098-101
286. Chang CW, Ho CC, Chen JH. 2012. ADHD classification by a texture analysis of anatomical brain MRI data. *Front Syst Neurosci* 6:66
287. Chu C, Hsu AL, Chou KH, Bandettini P, Lin C, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. 2012. Does feature selection improve classification accuracy? Impact of sample size and feature selection on classification using anatomical magnetic resonance images. *Neuroimage* 60:59-70
288. Chuah TK, Van Reeth E, Sheah K, Poh CL. 2013. Texture analysis of bone marrow in knee MRI for classification of subjects with bone marrow lesion - data from the Osteoarthritis Initiative. *Magn Reson Imaging* 31:930-8
289. Sasikala M, Kumaravel N. 2008. A wavelet-based optimal texture feature set for classification of brain tumours. *J Med Eng Technol* 32:198-205
290. Wagner F, Gryanik A, Schulz-Wendtland R, Fasching PA, Wittenberg T. 2012. 3D Characterization of Texture: Evaluation for the Potential Application in Mammographic Mass Diagnosis. In *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*, p. 490
291. Wang S, Summers RM. 2012. Machine learning and radiology. *Med Image Anal* 16:933-51
292. Zhang J, Tong L, Wang L, Li N. 2008. Texture analysis of multiple sclerosis: a comparative study. *Magn Reson Imaging* 26:1160-6
293. Zhang J, Yu C, Jiang G, Liu W, Tong L. 2012. 3D texture analysis on MRI images of Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav* 6:61-9
294. Woods BJ, Clymer BD, Kurc T, Heverhagen JT, Stevens R, et al. 2007. Malignant-lesion segmentation using 4D co-occurrence texture analysis applied to dynamic contrast-enhanced magnetic resonance breast image data. *J Magn Reson Imaging* 25:495-501
295. Tantisatirapong S, Davies NP, Rodriguez D, Abernethy L, Auer DP, et al. Magnetic Resonance Texture Analysis: Optimal Feature Selection in Classifying Child Brain Tumors, *Cham, 2014*:309-12: Springer International Publishing
296. Khalvati F, Wong A, Haider MA. 2015. Automated prostate cancer detection via comprehensive multi-parametric magnetic resonance imaging texture feature models. *BMC Med Imaging* 15:27
297. Urish KL, Keffalas MG, Durkin JR, Miller DJ, Chu CR, Mosher TJ. 2013. T2 texture index of cartilage can predict early symptomatic OA progression: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 21:1550-7
298. Torheim T, Malinen E, Kvaal K, Lyng H, Indahl UG, et al. 2014. Classification of dynamic contrast enhanced MR images of cervical cancers using texture analysis and support vector machines. *IEEE Trans Med Imaging* 33:1648-56
299. Pazhanirajan S, Dhanalakshmi P. 2016. MRI Classification of Parkinsons Disease Using SVM and Texture Features.

300. Platta CS, Khuntia D, Mehta MP, Suh JH. 2010. Current treatment strategies for brain metastasis and complications from therapeutic techniques: a review of current literature. *Am J Clin Oncol* 33:398-407
301. Wang S, Poptani H, Melhem ER, Kim S. 2011. Role of Diffusion Tensor Imaging in Differentiation of Glioblastomas from Solitary Brain Metastases. In *Tumors of the Central Nervous System, Volume 2 : Gliomas: Glioblastoma (Part 2)*:113-21. Dordrecht: Springer Netherlands. Number of 113-21 pp.
302. Di Ieva A, Le Reste PJ, Carsin-Nicol B, Ferre JC, Cusimano MD. 2016. Diagnostic Value of Fractal Analysis for the Differentiation of Brain Tumors Using 3-Tesla Magnetic Resonance Susceptibility-Weighted Imaging. *Neurosurgery* 79:839-46
303. Petrujkić K, Milošević N, Rajković N, Stanisavljević D, Gavrilović S, et al. 2019. Computational quantitative MR image features - a potential useful tool in differentiating glioblastoma from solitary brain metastasis. *European Journal of Radiology* 119:108634
304. Vraneš V, Krstonošić B, T. MN. 2019. Two Dimensional Grayscale Images of the Aspiny Neurons from the Human Neostriatum: Monofractal and Gray Level Co-occurrence Matrix Analysis. *EJB European Journal of Biophysics* 7:15
305. Albrechtsen F. 2008. *Statistical Texture Measures Computed from Gray Level Cooccurrence Matrices*. University of Oslo, Oslo. 14 pp.
306. Rajkovic N, Kolarevic D, Kanjer K, Milosevic NT, Nikolic-Vukosavljevic D, Radulovic M. 2016. Comparison of Monofractal, Multifractal and gray level Co-occurrence matrix algorithms in analysis of Breast tumor microscopic images for prognosis of distant metastasis risk. *Biomed Microdevices* 18:83
307. Cabrera JE. 2006. *GLCM Texture Analyzer. Image J Plugin version (v0.4)*. <https://imagej.nih.gov/ij/plugins/texture>
308. Karperien A. 1999-2013. *FracLac for ImageJ*. <https://imagej.nih.gov/ij/plugins/fractal/fractal.html>
309. Hausdorff F. 1919. Dimension und äußeres Maß. *Mathematische Annalen* 79:157-79
310. Besicovitch AS, Ursell HD. 1937. Sets of Fractional Dimensions (V): on Dimensional Numbers of Some Continuous Curves. *Journal of the London Mathematical Society* s1-12:18-25
311. Rajković N. 2018. *Modifikacija fraktalne analize morfologije digitalnih slika neurona pojedinih jedara mozga čoveka i histopatoloških uzoraka tumora dojke*. Univerzitet u Beogradu, Beograd. 123 pp.
312. Karperien A, Jelinek H, Milošević N. 2011. *Lacunarity Analysis and Classification of Microglia in Neuroscience*.
313. Burger W, Burge M. 2013. *Principles of digital image processing : advanced methods*. London; New York: Springer
314. IBM C. 2015. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0*. Armonk, NY
315. Lehmann P, Saliou G, de Marco G, Monet P, Souraya SE, et al. 2012. Cerebral peritumoral oedema study: does a single dynamic MR sequence assessing perfusion and permeability can help to differentiate glioblastoma from metastasis? *Eur J Radiol* 81:522-7
316. Ma JH, Kim HS, Rim NJ, Kim SH, Cho KG. 2010. Differentiation among glioblastoma multiforme, solitary metastatic tumor, and lymphoma using whole-tumor histogram analysis of the normalized cerebral blood volume in enhancing and perienhancing lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 31:1699-706
317. Fan G, Sun B, Wu Z, Guo Q, Guo Y. 2004. In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in the differentiation of high-grade gliomas and solitary metastases. *Clin Radiol* 59:77-85
318. Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, Kaminogo M, Ochi M, Hayashi K. 2001. Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 11:1784-91
319. Sharma H. 2014. *Multiparametric imaging and MR image texture analysis in brain tumors*. University of Western Ontario

320. Mouthuy N, Cosnard G, Abarca-Quinones J, Michoux N. 2012. Multiparametric magnetic resonance imaging to differentiate high-grade gliomas and brain metastases. *J Neuroradiol* 39:301-7
321. Blanchet L, Krooshof PW, Postma GJ, Idema AJ, Goraj B, et al. 2011. Discrimination between metastasis and glioblastoma multiforme based on morphometric analysis of MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:67-73
322. Lerski RA, Straughan K, Schad LR, Boyce D, Blüml S, Zuna I. 1993. VIII. MR image texture analysis—An approach to tissue characterization. *Magnetic Resonance Imaging* 11:873-87
323. Schad LR, Blüml S, Zuna I. 1993. IX. MR tissue characterization of intracranial tumors by means of texture analysis. *Magnetic Resonance Imaging* 11:889-96
324. Kjaer L, Ring P, Thomsen C, Henriksen O. 1995. Texture analysis in quantitative MR imaging. Tissue characterisation of normal brain and intracranial tumours at 1.5 T. *Acta Radiol* 36:127-35
325. Devos A, Simonetti AW, van der Graaf M, Lukas L, Suykens JAK, et al. 2005. The use of multivariate MR imaging intensities versus metabolic data from MR spectroscopic imaging for brain tumour classification. *Journal of Magnetic Resonance* 173:218-28
326. Li GZ, Yang J, Ye CZ, Geng DY. 2006. Degree prediction of malignancy in brain glioma using support vector machines. *Comput Biol Med* 36:313-25
327. Nakagawa M, Nakaura T, Namimoto T, Kitajima M, Uetani H, et al. 2018. Machine learning based on multi-parametric magnetic resonance imaging to differentiate glioblastoma multiforme from primary cerebral nervous system lymphoma. *European Journal of Radiology* 108:147-54
328. Nguyen AV, Blears EE, Ross E, Lall RR, Ortega-Barnett J. 2018. Machine learning applications for the differentiation of primary central nervous system lymphoma from glioblastoma on imaging: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus* 45:E5
329. Zhang X, Yan LF, Hu YC, Li G, Yang Y, et al. 2017. Optimizing a machine learning based glioma grading system using multi-parametric MRI histogram and texture features. *Oncotarget* 8:47816-30
330. Li Y, Qian Z, Xu K, Wang K, Fan X, et al. 2018. MRI features predict p53 status in lower-grade gliomas via a machine-learning approach. *Neuroimage Clin* 17:306-11
331. Chen C, Ou X, Wang J, Guo W, Ma X. 2019. Radiomics-Based Machine Learning in Differentiation Between Glioblastoma and Metastatic Brain Tumors. *Front Oncol* 9:806
332. Qian Z, Li Y, Wang Y, Li L, Li R, et al. 2019. Differentiation of glioblastoma from solitary brain metastases using radiomic machine-learning classifiers. *Cancer Lett* 451:128-35
333. Artzi M, Bressler I, Ben Bashat D. 2019. Differentiation between glioblastoma, brain metastasis and subtypes using radiomics analysis. *J Magn Reson Imaging* 50:519-28
334. Zhang G, Chen X, Zhang S, Ruan X, Gao C, et al. 2019. Discrimination Between Solitary Brain Metastasis and Glioblastoma Multiforme by Using ADC-Based Texture Analysis: A Comparison of Two Different ROI Placements. *Acad Radiol* 26:1466-72
335. Serres S, Martin CJ, Sarmiento Soto M, Bristow C, O'Brien ER, et al. 2014. Structural and functional effects of metastases in rat brain determined by multimodal MRI Multimodal MRI of Brain Metastases. *Int. J. Cancer International Journal of Cancer* 134:885-96
336. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, Cahill DP, Taylor-Weiner A, et al. 2015. Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. *Cancer Discov* 5:1164-77
337. Marusyk A, Almendro V, Polyak K. 2012. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer* 12:323-34
338. Georgiadis P, Cavouras D, Kalatzis I, Glotsos D, Athanasiadis E, et al. 2009. Enhancing the discrimination accuracy between metastases, gliomas and meningiomas on brain MRI by volumetric textural features and ensemble pattern recognition methods. *Magnetic Resonance Imaging* 27:120-30

339. Lubner MG, Stabo N, Lubner SJ, del Rio AM, Song C, et al. 2015. CT textural analysis of hepatic metastatic colorectal cancer: pre-treatment tumor heterogeneity correlates with pathology and clinical outcomes. *Abdom Imaging* 40:2331-7
340. Béresová M, Larroza A, Arana E, Varga J, Balkay L, Moratal D. 2018. 2D and 3D texture analysis to differentiate brain metastases on MR images: proceed with caution. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 31:285-94
341. Skogen K, Schulz A, Helseth E, Ganeshan B, Dormagen JB, Server A. 2019. Texture analysis on diffusion tensor imaging: discriminating glioblastoma from single brain metastasis. *Acta Radiol* 60:356-66
342. Qin J, Li Y, Liang D, Zhang Y, Yao W. 2019. Histogram analysis of absolute cerebral blood volume map can distinguish glioblastoma from solitary brain metastasis. *Medicine (Baltimore)* 98:e17515
343. Petrecca K, Guiot MC, Panet-Raymond V, Souhami L. 2013. Failure pattern following complete resection plus radiotherapy and temozolomide is at the resection margin in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 111:19-23
344. Lemee JM, Clavreul A, Menei P. 2015. Intratumoral heterogeneity in glioblastoma: don't forget the peritumoral brain zone. *Neuro Oncol* 17:1322-32
345. Fjell AM, Walhovd KB. 2010. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci* 21:187-221
346. White ML, Zhang Y, Yu F, Jaffar Kazmi SA. 2011. Diffusion tensor MR imaging of cerebral gliomas: evaluating fractional anisotropy characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:374-81
347. Alcaide-Leon P, Pareto D, Martinez-Saez E, Auger C, Bharatha A, Rovira A. 2015. Pixel-by-Pixel Comparison of Volume Transfer Constant and Estimates of Cerebral Blood Volume from Dynamic Contrast-Enhanced and Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced MR Imaging in High-Grade Gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 36:871-6
348. Ortiz-Ramon R, Larroza A, Ruiz-Espana S, Arana E, Moratal D. 2018. Classifying brain metastases by their primary site of origin using a radiomics approach based on texture analysis: a feasibility study. *Eur Radiol* 28:4514-23
349. Li Z, Mao Y, Li H, Yu G, Wan H, Li B. 2016. Differentiating brain metastases from different pathological types of lung cancers using texture analysis of T1 postcontrast MR. *Magn Reson Med* 76:1410-9
350. Kunitatsu A, Kunitatsu N, Kamiya K, Watadani T, Mori H, Abe O. 2018. Comparison between Glioblastoma and Primary Central Nervous System Lymphoma Using MR Image-based Texture Analysis. *Magn Reson Med Sci* 17:50-7
351. Suh HB, Choi YS, Bae S, Ahn SS, Chang JH, et al. 2018. Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: Differentiation using radiomics approach. *Eur Radiol* 28:3832-9
352. Tiwari P, Prasanna P, Wolansky L, Pinho M, Cohen M, et al. 2016. Computer-Extracted Texture Features to Distinguish Cerebral Radionecrosis from Recurrent Brain Tumors on Multiparametric MRI: A Feasibility Study. *American Journal of Neuroradiology* 37:2231
353. Zhang Z, Yang J, Ho A, Jiang W, Logan J, et al. 2018. A predictive model for distinguishing radiation necrosis from tumour progression after gamma knife radiosurgery based on radiomic features from MR images. *Eur Radiol* 28:2255-63
354. Chen X, Wei X, Zhang Z, Yang R, Zhu Y, Jiang X. 2015. Differentiation of true-progression from pseudoprogression in glioblastoma treated with radiation therapy and concomitant temozolomide by GLCM texture analysis of conventional MRI. *Clinical Imaging* 39:775-80
355. Molina D, Perez-Beteta J, Luque B, Arregui E, Calvo M, et al. 2016. Tumour heterogeneity in glioblastoma assessed by MRI texture analysis: a potential marker of survival. *Br J Radiol* 89:20160242
356. Liu Y, Xu X, Yin L, Zhang X, Li L, Lu H. 2017. Relationship between Glioblastoma Heterogeneity and Survival Time: An MR Imaging Texture Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 38:1695-701

357. Lee J, Jain R, Khalil K, Griffith B, Bosca R, et al. 2016. Texture Feature Ratios from Relative CBV Maps of Perfusion MRI Are Associated with Patient Survival in Glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 37:37-43
358. Li ZC, Bai H, Sun Q, Li Q, Liu L, et al. 2018. Multiregional radiomics features from multiparametric MRI for prediction of MGMT methylation status in glioblastoma multiforme: A multicentre study. *Eur Radiol* 28:3640-50
359. Li Y, Liu X, Xu K, Qian Z, Wang K, et al. 2018. MRI features can predict EGFR expression in lower grade gliomas: A voxel-based radiomic analysis. *Eur Radiol* 28:356-62
360. Di Ieva A, Göd S, Grabner G, Grizzi F, Sherif C, et al. 2013. Three-dimensional susceptibility-weighted imaging at 7 T using fractal-based quantitative analysis to grade gliomas. *Neuroradiology* 55:35-40
361. Smitha KA, Gupta AK, Jayasree RS. 2015. Fractal analysis: fractal dimension and lacunarity from MR images for differentiating the grades of glioma. *Phys Med Biol* 60:6937-47
362. Liu S, Fan X, Zhang C, Wang Z, Li S, et al. 2019. MR imaging based fractal analysis for differentiating primary CNS lymphoma and glioblastoma. *Eur Radiol* 29:1348-54
363. Arrillaga-Romany I, Reardon DA, Wen PY. 2014. Current status of antiangiogenic therapies for glioblastomas. *Expert Opin Investig Drugs* 23:199-210
364. Mohammed W, Xunning H, Haibin S, Jingzhi M. 2013. Clinical applications of susceptibility-weighted imaging in detecting and grading intracranial gliomas: a review. *Cancer Imaging* 13:186-95
365. Di Ieva A. 2012. Fractal analysis of microvascular networks in malignant brain tumors. *Clin Neuropathol* 31:342-51
366. Di Ieva A, Matula C, Grizzi F, Grabner G, Trattinig S, Tschabitscher M. 2012. Fractal Analysis of the Susceptibility Weighted Imaging Patterns in Malignant Brain Tumors During Antiangiogenic Treatment: Technical Report on Four Cases Serially Imaged by 7 T Magnetic Resonance During a Period of Four Weeks. *World Neurosurgery* 77:785.e11-.e21
367. Zhang W, Zhao J, Guo D, Zhong W, Shu J, Luo Y. 2010. [Application of susceptibility weighted imaging in revealing intratumoral blood products and grading gliomas]. *J Radiol* 91:485-90
368. Hori M, Ishigame K, Kabasawa H, Kumagai H, Ikenaga S, et al. 2010. Precontrast and postcontrast susceptibility-weighted imaging in the assessment of intracranial brain neoplasms at 1.5 T. *Jpn J Radiol* 28:299-304
369. Hori M, Mori H, Aoki S, Abe O, Masumoto T, et al. 2010. Three-dimensional susceptibility-weighted imaging at 3 T using various image analysis methods in the estimation of grading intracranial gliomas. *Magn Reson Imaging* 28:594-8
370. Di Ieva A. 2010. Angioarchitectural morphometrics of brain tumors: Are there any potential histopathological biomarkers? *Microvascular Research* 80:522-33
371. Grabner G, Haider T, Glassner M, Rauscher A, Traxler H, et al. 2017. Post Mortem Validation of MRI-Identified Veins on the Surface of the Cerebral Cortex as Potential Landmarks for Neurosurgery. *Front Neurosci* 11:355
372. Plotnick RE, Gardner RH, O'Neill RV. 1993. Lacunarity indices as measures of landscape texture. *Landscape Ecology* 8:201-11
373. Inda MM, Bonavia R, Seoane J. 2014. Glioblastoma multiforme: a look inside its heterogeneous nature. *Cancers (Basel)* 6:226-39
374. Liu S, Wang Y, Xu K, Wang Z, Fan X, et al. 2017. Relationship between necrotic patterns in glioblastoma and patient survival: fractal dimension and lacunarity analyses using magnetic resonance imaging. *Sci Rep* 7:8302
375. Hammoud MA, Sawaya R, Shi W, Thall PF, Leeds NE. 1996. Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 27:65-73
376. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, et al. 2001. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95:190-8

377. Frieboes HB, Zheng X, Sun CH, Tromberg B, Gatenby R, Cristini V. 2006. An integrated computational/experimental model of tumor invasion. *Cancer Res* 66:1597-604
378. Claes A, Idema AJ, Wesseling P. 2007. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol* 114:443-58
379. Stein AM, Demuth T, Mobley D, Berens M, Sander LM. 2007. A mathematical model of glioblastoma tumor spheroid invasion in a three-dimensional in vitro experiment. *Biophys J* 92:356-65



## **BIOGRAFIJA**

Katarina Petrujkić (devojačko Randić), rođena je 29.08.1979. godine u Čačku.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1998. i diplomirala je 2004. godine, sa prosečnom ocenom 9,60.

Nakon obavljenog lekarskog staža u Kliničkom centru Srbije radila je kao lekar opšte prakse, u Zavodu za zdravstvenu zaštitu studenata u Beogradu (IX 2005. – IX 2008. godine).

Na konkursu Ministarstva zdravlja, primljena je u stalni radni odnos u Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu KCS-a, septembra 2008. godine, gde i danas radi.

Specijalizaciju iz radiologije upisala je u oktobru 2008. godine i završila u aprilu 2012. godine, sa vrlo dobrom ocenom na specijalističkom ispitu.

Doktorske studije iz oblasti Radiologije i nuklearne medicine upisala je školske 2012./13. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, pod mentorstvom Prof. dr Ružice Maksimović. Obavljala je poslove specijaliste radiologije u Urgentnom centru (oblast MDCT dijagnostike centralnog nervnog i osteomuskularnog sistema) od položenog specijalističkog ispita pa sve do decembra 2014. godine, od kada obavlja poslove specijaliste radiologije na odeljenju magnetne rezonance (u okviru Centra za radiologiju i MR KCS-a) - odsek neuroradiologije.

Užu specijalizaciju iz oblasti Neuroradiologije je upisala školske 2017./18. godine.

Član je srpskog, evropskog i američkog udruženja radiologa. Autor je nekoliko radova objavljenih u domaćim i međunarodnim časopisima, učestvovala je na brojnim domaćim, balkanskim i evropskim kongresima radiologa, a kao predavač na trećoj školi neuroradiologije održanoj u Beogradu 2015. godine.

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Катарина Д. Петрујкић

Број индекса RN 01/12

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Могућности квантитативне анализе слике добијене магнетном резонанцом у разликовању глиобластома од солитарне метастазе мозга

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршила ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 27. 03. 2020. године



## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Катарина Д. Петрукић

Број индекса RN 01/12

Студијски програм Радиологија и нуклеарна медицина

Наслов рада Могућности квантитативне анализе слике добијене магнетном  
резонанцом у разликовању глиобластома од солитарне  
метастазе мозга

Ментор Проф. др Ружица Максимовић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, 27. 03. 2020. године



## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Могућности квантитативне анализе слике добијене магнетном резонанцом у разликовању глиобластома од солитарне метастазе мозга

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 27. 03. 2020. године



1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.