

МЕТОД КОМПЬЮТЕРНОГО АВТОМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПЛАНАРНЫХ СЦИНТИГРАММ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СКЕЛЕТА

Н.Э. Косых¹, С.З. Савин¹, Т.П. Потапова², А.В. Дороничева¹

¹ Вычислительный центр ДВО РАН, Хабаровск

² Краевой клинический центр онкологии, Хабаровск

Создана компьютерная автоматизированная система для распознавания метастатического поражения скелета на остеосцинтиграммах. Показано, что САД-анализ является высокоэффективным методом автоматического распознавания метастатических очагов на планарных сцинтиграммах скелета. В тестовом режиме частота правильных ответов САД-системы по сцинтиграммам передней проекции составляет 87,7 %, а по задней проекции – 91,4 %. Клиническое применение САД-системы у больных с рецидивно-диссеминированным раком молочной железы с целью выявления костных метастазов показало ее диагностическую эффективность в 89,1 %. Частота ложноположительных заключений составила 3,5 %, а ложноотрицательных – 7,4 %.

Ключевые слова: компьютерный автоматизированный анализ (КАД-анализ), экспертная система, радиофармпрепарат (РФП), сцинтиграфия, распознавание образов

Введение

Планарная сцинтиграфия всего тела с фосфатными комплексами, меченными ^{99m}Tc, широко используется в диагностике метастатического поражения скелета. Связываясь с кристаллами гидроапатита, фосфатные комплексы соответствуют зонам остеонеогенеза и позволяют выявить метастатическое поражение скелета задолго до появления выраженной локальной деминерализации и костной деструкции, которая регистрируется при рентгенологическом обследовании [4]. Вместе с тем, различные патологические процессы в скелете, как и метастазы, проявляются полиморфными очагами гипераккумуляции радиофармпрепарата (РФП) [5]. Поэтому интерпретация остеосцинтиграмм у онкологических больных представляет значительные сложности, что делает необходимым поиск подходов к дополнительному анализу результатов сцинтиграмм.

Одним из путей решения данной проблемы является применение так называемых САД-систем (computer-aided diagnosis, компьютерная диагностика), позволяющих выявлять патологию при автоматическом анализе медицинских изображений. Алгоритм САД-системы, как правило, включает сегментацию изображения, выделение объектов интереса, их анализ, параметрическое описание и классификацию. Изучение объектов интереса проводится в виде вэйвлет-разложения, оценки энтропии, дисперсии а также текстурного анализа и других методов [2, 6]. Классификация объектов интереса может проводиться по методу нейронных сетей, опорных векторов или дискриминантного анализа. Однако работы по применению САД-систем в сцинтиграфии скелета единичны и выполняются только за рубежом [10]. Нами была разработана САД-система для автоматизированной компьютерной диаг-

ностики скелетных метастазов по данным планарной сцинтиграфии, основанная на принципах распознавания изображений и обладающая функциями экспертного анализа [3, 8].

Целью данной работы состоит не только в освещении ряда характеристик созданной CAD-системы, но и в оценке ее диагностической эффективности.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе Хабаровского краевого клинического центра онкологии по материалам 2005–2015 гг. у больных с рецидивно-диссеминированным раком молочной железы (РМЖ). Пациентки, включенные в данное исследование, имели диагноз гистологически верифицированного РМЖ с распространенностью по системе TNM в пределах $T_{0-4}N_{0-3}M_0$. Этим больным ранее проводилось радикальное хирургическое, комбинированное или комплексное лечение. У всех них было прогрессирование опухолевого процесса в разные сроки после первичного лечения. Прогрессирование сопровождалось отдаленными метастазами в различные органы, в том числе и в скелет. Подтверждение наличия метастазов помимо планарной сцинтиграфии проводилось и с помощью других методов лучевой диагностики (ультрасонографии, рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной компьютерной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и т.д.) в зависимости от локализации опухолевых очагов.

В данное исследование были включены 229 пациенток с рецидивно-диссеминированным РМЖ, у которых была выполнена планарная остеосцинтиграфия при первом эпизоде прогрессирования рака.

Сцинтиграфия выполнялась в планарном режиме на двухдетекторной гамма-камере Infinia-Hawkeye, производства фирмы General Electrics с применением РФП ^{99m}Tc -пирфотех. Сцинтиграфическое исследование начиналось с регистрации активности болюса в месте введения РФП (не менее 7,4 МБк/кг) в режиме 1 кадр/с в течение 4 с. РФП вводился в локтевую вену под детектором гамма-камеры. Затем проводилась регистрация активности в процессе формирования изображения всего тела в фазе кровяного пула и экстрацеллюлярной активности. Использовался универсальный коллиматор при ширине окна дифференциального

дискриминатора 20 % (140 кэВ). Далее проводилась запись изображения всего тела в фазе оптимального соотношения накопления РФП в костях и мягких тканях скелета (через 2–3 ч после введения РФП) в передней и задней проекциях. При этом число импульсов на кадр составляет 250–600 тыс. Оперативный контроль сцинтиграфических данных в процессе исследования осуществлялся по дисплею ЭВМ. Электронные изображения сцинтиграмм, выполненные в период с 2005 по 2014 гг., подвергались CAD-анализу.

Результаты и обсуждение

Для CAD-анализа использовалось исходное изображение скелета, записанное в формате DICOM, дальнейший анализ изображения проводился в программе, созданной в среде MATLAB. Сегментация скелета выполнялось в ручном режиме, поскольку на сегодняшний день не существует эффективных способов автоматической сегментации сложных анатомических объектов. Сегментация очагов гиперфиксации (ОГФ) РФП, являющихся визуальным отражением метастатического процесса, проводилась в выделенной области, соответствующей скелету и выполнялась либо автоматически “пороговым” методом [2], либо вручную. Каждому выделенному очагу присваивался код, соответствующий той или иной зоне скелета. На сцинтиграммах передней проекции такими зонами были череп, придаточные пазухи, грудная клетка, грудина, позвоночник, таз, крупные суставы, длинные трубчатые кости, а задней – череп, позвоночник, грудная клетка, таз, крупные суставы, длинные трубчатые кости.

Определение диагностических признаков (характеристик) сегментированных изображений проводилось путем расчета следующих типов параметров: гистограммных (среднее значение яркости изображения, стандартное отклонение показателя яркости от своего среднего значения, гладкость, третий момент яркости изображения, однородность и энтропию в выделяемых ОГФ на изображениях); текстурных хараликовских (дисперсии средних по осям X и Y цифровой матрицы изображения, показатели контрастности, автокорреляции, корреляции, неоднородности, гомогенности, энергии, энтропии, максимума вероятности, обратного момента разностей); морфометрических (коэффициенты эллипсоидности ОГФ,

компактности ОГФ и эксцентриситета ОГФ), локальной бинарной текстуры [2, 6, 7, 9, 12].

После сегментации выделенные ОГФ анализировались двумя экспертами независимо друг от друга и разделялись на метастатические и не-метастатические очаги. Далее формировалась обучающая выборка, в которую включали ОГФ, по которым мнения у экспертов совпадали. Такие выборки формировались для каждой анатомической зоны скелета. Каждому объекту в обучающей выборке соответствовал просчитанный набор гистограммных, текстурных и морфометрических параметров. На основе обучающей выборки с использованием метода опорных векторов была создана классифицирующая функция (классификатор). Данный метод относится к классу так называемых алгоритмов обучения с учителем и основан на выборе оптимальной разделяющей гиперплоскости [1].

Настройка (обучение) метода опорных векторов заключается в нахождении оптимальных коэффициентов разделяющей гиперплоскости на основе обучающей выборки. После вычисления коэффициентов разделяющей поверхности можно проводить классификацию. Для разделяющей гиперплоскости классификация объектов производится согласно следующему выражению:

$$a(x) = \text{sign}(\langle w, x \rangle - w_0),$$

где x – вектор признаков классифицируемого объекта, w – вектор коэффициентов гиперплоскости, w_0 – порог. Данный классификатор позволяет отнести объект x либо к классу 1 ($a(x)=1$), либо к классу 2 ($a(x)=-1$). В качестве порога w_0 обычно берётся среднее или медиана скалярного произведения $\langle w, x \rangle$ всех обучающих векторов. Путём применения принципа “один ко многим” метод может быть обобщён и на случай, когда число классов больше двух. Согласно этому принципу для каждого класса строится свой линейный классификатор. С их помощью осуществлялось автоматическое распознавание ОГФ с разделением их на патологические (метастатические) и непатологические (не-метастатические).

При распознавании новых ОГФ алгоритм блока распознавания заключался в последовательном выполнении следующих этапов: сегментации изображения (1), расчета диагностических признаков в новой выборке объектов (2), применении классификатора к этой выборке объектов (3).

Оценка диагностической эффективности CAD-системы была проведена в два этапа. На первом система была проверена на ограниченной тестовой выборке ОГФ, на втором этапе была проверена эффективность данной системы в комплексе методов лучевой диагностики скелетных метастазов у больных с рецидивно-диссеминированным РМЖ.

На первом этапе проверки, осуществленной в тестовом режиме, была поставлена задача сравнения вероятности проведения верной классификации с применением классифицирующей функции, созданной на основе обучающей выборки ОГФ РФП без учета их локализации в скелете и применением группы классифицирующих функций, созданных с учетом локализации ОГФ РФП. Сравнимые классифицирующие функции были обозначены нами как классификаторы Bone zone и Anatom zone, соответственно. Поставленная задача была решена с помощью ROC-анализа, с расчетом численного показателя площади под ROC-кривой – AUC. Качество сравниваемых классификаторов проверялось на выборке из неклассифицированных ОГФ передних (200 очагов) и задних (200 очагов) проекций. Результаты данного анализа представлены на рис. 1.

Согласно результатам проведенного ROC-анализа, качество классификаторов, созданных как без учета локализации, так и с учетом локализации ОГФ в скелете, для задних проекций сцинтиграмм было выше, чем для передних. В целом, классификатор Anatom zone продемонстрировал преимущества по сравнению классификатором Bone zone. Так, при использовании классификатора Anatom zone для анализа ОГФ сцинтиграмм передней проекции, было получено, что $AUC_{\text{ant}}=0,92$, а при использовании данного классификатора для оценки ОГФ задней проекции $AUC_{\text{post}}=0,96$. Для классификатора Bone zone данные показатели составили, соответственно $AUC_{\text{ant}}=0,86$ и $AUC_{\text{post}}=0,90$.

Следует отметить, что описанная нами система автоматизированного компьютерного анализа сцинтиграмм имеет ряд отличий от аналогичных немногочисленных зарубежных CAD-систем [10, 11]. Это касается использования для параметрического описания ОГФ не только текстурного анализа по Харалику, но и других методов. Кроме того, в основу классификатора в нашей системе положен метод опорных векторов, а не нейронных сетей. При этом в системе исполь-

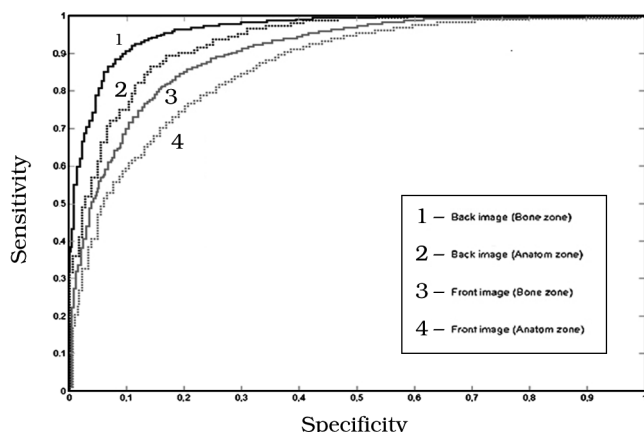


Рис. 1. Сравнение с помощью ROC-анализа эффективности классифицирующей функции, созданной на основе обучающей выборки изображений очагов гиперфиксации РФП без учета их локализации в скелете (Bone zone) и группы классифицирующих функций, созданных с учетом локализации данных очагов (Anatom zone)

зуется не один, а несколько классификаторов, созданных на основе обучающих выборок ОГФ РФП разных локализаций в скелете.

Оценка эффективности CAD-системы в комплексе методов лучевой диагностики скелетных метастазов была проверена при обследовании 229 пациенток с рецидивно-диссеминированным РМЖ, у которых подозревалось метастатическое поражение скелета. Всем этим больным была выполнена планарная остеосцинтиграфия. Кроме того, для уточнения наличия метастатического поражения скелета выполнялась рентгеновская спиральная компьютерная томография (СКТ) у 75,7 % пациенток, прицельная рентгенография костей – у 68,6 %, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) – у 9,5 %, магнитно-резонансная томография (МРТ) – у 4,7 %.

У 140 больных рутинный анализ сцинтиграммы выявил метастатическое поражение скелета. Во всех этих случаях применение CAD-анализа подтверждало данное заключение. У 89 (38,9 %) больных с рецидивно-диссеминированным РМЖ изучение остеосцинтиграмм врачом-радиологом не установило наличие скелетных метастазов. Однако в этой группе больных с “негативными” остеосцинтиграммами CAD-анализ тех же сцинтиграмм позволил выявить метастазы в скелет у 29 (32,6 %) пациенток. У всех 29 больных, у которых костные метастазы были выявлены с помощью CAD-анализа, в даль-

нейшем было подтверждение данного заключения другими методами лучевой диагностики. У 10 больных (34,5 %) метастазы выявлялись при прицельной рентгенографии, а у 24 (82,8 %) – при РКТ. При этом у 25 из 29 пациенток наличие скелетных метастазов было установлено данными рентгеновскими методами в сроки до трех месяцев спустя проведения т.наз. “негативной” остеосцинтиграфии. У оставшихся четырех больных наличие метастазов в скелет было установлено в сроки от трех месяцев до одного года. Есть определенные основания полагать, что с помощью CAD-анализа выявляются определенные признаки принадлежности ОГФ РФП к метастатическим изменениям. По всей видимости, эти признаки трудно выявить при обычном визуальном анализе остеосцинтиграмм.

У 8 больных с “негативными” остеосцинтиграммами при CAD-анализе было обнаружено метастатическое поражение скелета. Однако дополнительные методы лучевой диагностики и дальнейшее динамическое наблюдение этот диагноз не подтвердили. Тем самым, частота ложноположительных заключений CAD-анализа при его клиническом применении составила 3,5%.

У 52 больных с “негативными” остеосцинтиграммами CAD-анализ также не выявил костных метастазов. Однако другие методы лучевой диагностики (СКТ, ОФЭКТ и МРТ) позволили выявить метастатическое поражение скелета у 17 пациенток. Это значит, что частота ложноотрицательных заключений CAD-анализа при его клинических испытаниях составила 7,4 %.

В целом, правильные заключения при клиническом использовании CAD-анализа были получены для 204 больных (169 – положительные, 35 – отрицательные). Это означает что диагностическая эффективность описанной нами CAD-системы равна 89,1 %.

Выводы

1. CAD-анализ является высоко эффективным методом автоматического распознавания метастатических очагов на планарных сцинтиграммах скелета.
2. Частота правильных ответов CAD-системы в тестовом режиме по сцинтиграммам передней проекции составляет 87,7 %, а по задней проекции – 91,4 %.
3. Клиническое применение CAD-системы у больных с рецидивно-диссеминированным

раком молочной железы с целью выявления костных метастазов показало ее диагностическую эффективность в 89,1 %. Частота ложноположительных заключений составила 3,5 %, а ложноотрицательных – 7,4 %.

Список литературы

1. Вапник В.Н., Червоненкис А.Я. Теория распознавания образов. – М.: Наука, 1974. 416 с.
2. Гонсалес Р., Вудс Р., Эддингс С. Цифровая обработка изображений в среде MATLAB. – М.: Техносфера. 2006. 615 с.
3. Косых Н.Э., Смагин С.И., Савин С.З. и соавт. Система автоматизированного компьютерного анализа медицинских изображений. // Информационные технологии и вычислительные системы, 2011, № 3, С. 51–60.
4. Паша С.П., Терновой С.К. Радионуклидная диагностика. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2008. 204 с.
5. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – Томск: изд-во STT, 2004, 394 с.
6. Харалик Р.М. Статистический и структурный подходы к описанию текстур. // ТИИРЭ, 1979, № 5, С. 98–118.
7. Haralick R.M., Shanmugan K., Dinstein I. Texture features for image classification. // IEEE Trans. Systems, Man and Cybernetics, SMC-3(6), Nov. 1973. P. 610–621,
8. Kosykh N.E., Gostuyshkin V.V., Savin S.Z. et al. Designing the systems of computer diagnostics of medical images. // Proc. First Russia and Pacific Conf. on Computer Technology and Applications (RPC 2010). Vladivostok, Russia. 6–9 Sept., 2010, Vladivostok: IAPU DVO RAN, 2010. P. 4–10.
9. Ojala T., Pietikainen M., Maenpaa T. Multiresolution Gray-Scale and Rotation Invariant Texture Classification with Local Binary Patterns. // IEEE Trans. Pattern Analysis and Machine Intelligence, 2002, **24**, No. 7, P. 971–987,
10. Sadik M. Computer-Assisted Diagnosis for the Interpretation of Bone Scintigraphy. A New Approach to Improve Diagnostic Accuracy. – Gothenburg: Univ. Gothenburg. Sahlgrenska Academy, 2009, 44 pp.
11. Shahgaldi K. Simulation of attenuation effects in bone scintigraphy. Master of Science Thesis., Dep. Radiat. Physics, – Univ. Gothenburg. 2009, 28 pp.
12. Soh L., Tsatsoulis C. Texture analysis of SAR sea ice imagery using gray level co-occurrence matrices. // IEEE Trans. Geoscience and Remote Sensing, 1999, **37**, No. 2, P. 971–987.

AUTOMATIC COMPUTER ANALYSIS METHOD OF PLANAR SCINTIGRAMS IN METASTATIC BONE CANCER DIAGNOSIS

N.E. Kosykh¹, S.Z. Savin¹, T.P. Potapova², A.V. Doronicheva¹

¹ Computing Center of FEB RAS. Khabarovsk, Russia

² Regional Clinical Oncology Center. Khabarovsk, Russia

The created automatic system is based on principles of CAD (computer-aided detection) for recognition of skeletal metastases in osteoscintigraphic images. It has been proven that the method of CAD is a highly-effective solution for the above-stated needs. The testing of the program had shown diagnostic effectiveness rate of 87.7 % in the anterior plane and 91.4 % in the posterior plane. Clinical trial of the method in patients with relapsing disseminated breast tumor had shown diagnostic effectiveness rate of 89.1 %. The false-positive and false-negative rates were 3.5 % and 7.4 % respectively.

Key words: computer-aided diagnosis (CAD), expert system, radiopharmaceutical, scintigraphy, image analysis

E-mail: kosyh.n@bk.ru