

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА ПО ДАННЫМ ОСТЕОСЦИНТИГРАФИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ КОМПЬЮТЕРНОГО РАСПОЗНАВАНИЯ

О.Ю. Ярошенко^{1,2}, Н.А. Николов¹, М.В. Сатър², Е.П. Топал¹

¹ Национальный технический университет Украины
"Киевский политехнический институт", Киев, Украина

² Институт сердца МОЗ Украины, Киев, Украина

Проанализированы возможности методов машинного распознавания Fine Gaussian SVM, Fine KNN, Ensemble Bagget Trees, Ensemble Subspace KNN на предмет дифференциальной диагностики артрита, остеомиелита и метастатических поражений по данным полифазной остеосцинтиграфии. Показано, что на основе компьютерного анализа данных возможно повысить точность диагностики до уровня свыше 90 %. Представлены статистические данные по количественным показателям полифазной остеосцинтиграфии, позволяющим уточнять диагноз при экспертном ("ручном") методе анализа данных.

Ключевые слова: остеосцинтиграфия, распознавание образов, машинное обучение, артрит, метастазы, остеомиелит

Введение

Одним из наиболее чувствительных методов диагностики метастатического поражения костей скелета является остеосцинтиграфия (ОСГ) с фосфатными соединениями, мечеными ^{99m}Tc [1, 2]. Как правило, наличие поражённых участков костной ткани определяют по коэффициенту асимметрии накопления радиофармпрепарата (РФП) в патологическом очаге по отношению к некоторой реперной зоне. В качестве реперной зоны выступают симметричные или близлежащие участки костной ткани, эквивалентные по плотности. В большинстве случаев для большой рандомизированной группы пациентов поражение костей скелета идентифицируют при асимметрии 140 % и выше. Речь идет о поражениях, которые сопровождаются активацией процессов окислительного фосфо-

рилирования и минерализации в костной ткани [3]. В противном случае участки патологической фиксации могут визуализироваться на поздних этапах исследования (через 2–3 ч после введения РФП) как очаги гипофиксации препарата [4]. Однако во многих случаях (порядка 20 %), такая дифференциальная диагностика является неадекватной, т.к. метод ОСГ обладает высокой чувствительностью, но недостаточной специфичностью [5]. В связи с этим ведутся исследования, направленные на уточнение количественных и качественных критериев, а также на усовершенствование методики проведения ОСГ. К таким усовершенствованиям можно отнести методики полифазной сцинтиграфии, связанные с оценкой не только статического параметра асимметрии накопления препарата, но и кинетики РФП в течение длительного времени [6, 7].

Целью работы является статистический анализ количественных критериев кинетики ^{99m}Tc -пирофосфата при остеосцинтиграфических исследованиях с использованием методов машинного распознавания для дифференциальной диагностики воспалительных и метастатических поражений в костях скелета.

Пациенты и методы исследования

Полифазная ОСГ была проведена у 81 пациента. Из них 18 пациентов составили группу “Норма”, 22 пациента с артритическими и дегенеративно дистрофическими изменениями вошли в группу “Артрит”, у 30 пациентов были выявлены метастатические очаги поражения костей и диагностирован рак молочной железы или рак простаты – группа “МТС”, 11 пациентов были определены в группу с инфекционно-воспалительными процессами в костях, остеомиелитом – “ОМ”. При этом группа “МТС” была поделена на подгруппы: МТС0,5 – пациенты, у которых асимметрия включения РФП в очаг поражения по сравнению с реперной зоной находилась в пределах 115–130 %, и МТС1 – где асимметрия превышала 140 %. Средний возраст пациентов 62 ± 10 лет.

Исследования проводили на двухдетекторной гамма-камере Infinia Hawkeye ТМ производства General Electric с произвольной геометрией детекторов после введения 510–740 МБк ^{99m}Tc – пирофосфата (технефора) (“Радиопрепарат”, Узбекистан).

Всем пациентам была проведена 3-фазная ОСГ по следующему протоколу:

I фаза (ангиографическая) – динамическое исследование сразу после внутривенного болюсного введения РФП, при этом пациент расположен над и под детекторами гамма-камеры для визуализации зоны интереса. Использовался низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения, матрица кадра – 64×64 или 128×128 пикселей. Динамическая запись изображения проводилась в течение 2 мин с экспозицией 1 кадр в 2 с.

II фаза (ранняя статическая) выполнялась в статическом режиме сразу после ангиографической фазы. Матрица кадра – 256×256 , сбор информации в течение 5 мин.

III фаза (статическая отсроченная) проводилась аналогично фазе II через 2–4 ч после введения РФП. Матрица кадра – 256×256 , сбор информации в течение 5 мин.

Анализ скинтиграфических (СЦ) изображений проводился на качественном и количественном уровнях.

Качественный уровень заключался в визуальной регистрации патологических очагов и фиксации РФП в костных структурах опорно-двигательного аппарата. Подсчитывались количества очагов, определялись формы, размеры, интенсивность визуализации, а также наличие артефактов на СЦ-изображениях, которые связаны как с аппаратным искажением сигнала, так и с асимметричным положением тела пациента по отношению к рабочей плоскости детекторов гамма-камеры.

Количественный анализ характеристик кинетики РФП в костной ткани заключался в определении удельной активности препарата в патологических очагах, коэффициентов асимметрии радиоактивного счета очага по отношению к реперной зоне, индекса ретенции.

В данной работе мы будем придерживаться следующих индексов:

- ✓ римская цифра в нижнем регистре – порядковый номер этапа скинтиграфического исследования костей скелета;
- ✓ верхние индексы “M” и “N” – показатели, полученные над очагом и реперной (условно здоровой) зоной соответственно;
- ✓ нижний индекс “s” – показатели радиометрии шприца с РФП.

Количественный анализ ангиографической фазы приведен на рис. 1, где изображен типичный вид кривой активность–время.

Кривая на рис. 1 характеризуется начальным восходящим участком до достижения ею максимального значения и наличием небольшого нисходящего сегмента (на интервале времени от t_{\max} до 20–24 с), который переходит в фазу относительно равновесной концентрации.

Были рассчитаны следующие показатели:

1. Удельное накопление РФП в зоне интереса:

$$F_i = [(I_i/S_i)/t_i]/[DI_s/t_s], \quad (1)$$

где i – фаза ОСГ: I, II, III; F_i – максимальное удельное накопление РФП на I этапе ОСГ; F_{II} , F_{III} – удельное накопление РФП на II и III этапе ОСГ соответственно; I_{\max} – максимальное количество импульсов в зоне интереса (см. рис. 1); I_{II} , I_{III} – количество импульсов в зоне интереса на II и III этапе; S_i – площадь зоны интереса; t_i – продолжительность экспозиции одного кадра ($t_I=2$ с; $t_{II}=t_{III}=120$ с); ΔI_s – разница количества импульсов до и после введения РФП для шприца; t_s –

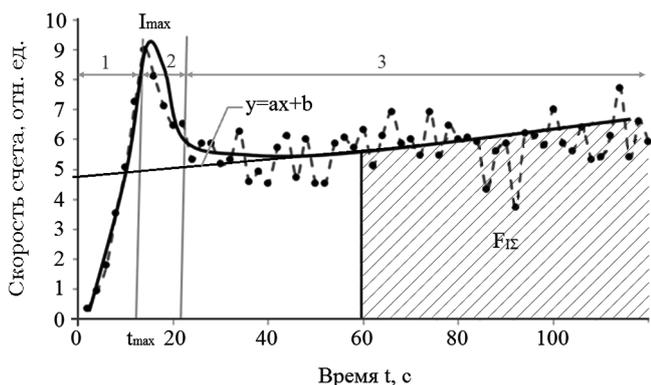


Рис. 1. Ангиографическая кривая: 1 – восходящий сегмент, 2 – нисходящий сегмент, 3 – фаза равновесной концентрации, I_{max} – максимальное значение уровня фиксации РФП

время экспозиции кадра со шприцом до и после введения РФП ($t_s=6$ с).

2. Асимметрия удельного накопления РФП в патологическом очаге по отношению к симметричной непоражённой зоне:

$$A_i = F_i^M / F_i^N, \tag{2}$$

где A_i – асимметрия накопления РФП; F_i^M – удельное накопление РФП в патологическом очаге; F_i^N – удельное накопление РФП в реперной (симметричной непоражённой) зоне.

Отметим, что расчет удельных показателей связан с необходимостью сравнения изображений на различных этапах исследования ОСГ. СЦ-изображения в зависимости от этапа исследования имеют различные параметры: матрицу сбора, разрешение, время экспозиции. Кроме того, достаточно сложно построить эквивалентные зоны интереса над исследуемым участком. Поэтому и было предложено нормирование на площадь зоны интереса и на время экспозиции кадра.

3. Индекс ретенции РФП в патологическом очаге рассчитывался как изменение коэффициента относительного накопления РФП за промежуток времени между II и III этапами:

$$I_r = (F_{III} - F_{II}) / F_{III} \times 100 = (1 - F_{II} / F_{III}) \times 100, \tag{3}$$

где I_r – индекс ретенции в процентах.

4. Параметры квазилинейной аппроксимации равновесной фазы концентрации во время ангиографии, характеризующие скорость фиксации РФП. Уравнения аппроксимации имеет следующий вид:

$$y = ax + b, \tag{4}$$

где y – модельное значение активности в фазе равновесной концентрации; x – время (с); a – угловой коэффициент; b – начальная ордината.

5. Площадь под ангиографической кривой (F_{Σ}), отображающая интегральное кровенаполнение исследуемого участка:

$$F_{\Sigma} = t_I \sum_{i=1}^n F_{fi}, \tag{5}$$

где F_{Σ} – Площадь под ангиографической кривой; F_{fi} – количество импульсов в i -й дискретный момент времени ($i=1, 2, \dots, n$).

Следует отметить, что по результатам наших предыдущих исследований количественные параметры, которые характеризуют пространственное распределение РФП в очаге, например, дисперсия и энтропия, не показали достоверной их значимости для дифференциальной диагностики поражений костей скелета. Поэтому в данной работе соответствующие параметры не рассматривались. Количественный критерии пространственного распределения РФП в очаге дают достаточно важную информацию при анализе изображений, полученных методом однофотонной компьютерной томографии [8], а также при оценке эффективности терапии метастатических поражений костной ткани [9]. Тем не менее, ряд авторов получил положительные результаты классификации очагов при текстурном анализе ОСГ-изображений [10].

При статистическом анализе данных рассчитывались средние значения показателей (M) и их дисперсия (D), нормальность распределения оценивалась по критерию Колмогорова–Смирнова, различия между статистическими значениями оценивали по t -критерию Стьюдента.

Машинное обучение распознаванию заболеваний проводилось в среде Matlab R2015a в утилите Toolbox Classification Learner. Наилучшие результаты показали следующие классификаторы: Complex Tree (Деревья), Fine Gaussian SVM (Опорные векторы), Fine KNN (Ближайшие соседи), Ensemble Bagget Trees (Ансамбль деревьев), Ensemble Subspace KNN (Ансамбль ближайших соседей).

Результаты исследования

На рис. 2 представлен пример функции плотности распределений вероятности для индекса ретенции I_r . Качественный визуальный

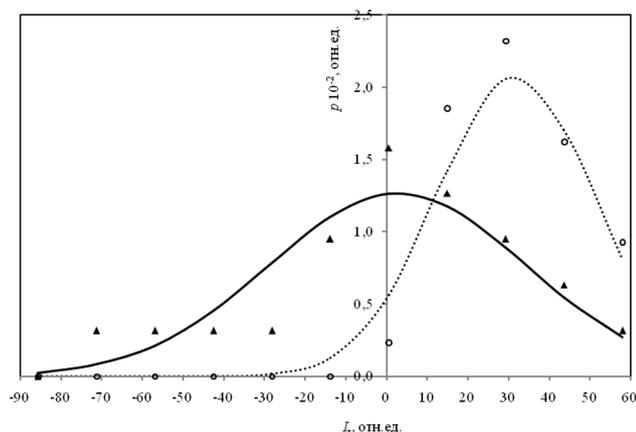


Рис. 2. Вероятностное распределение параметра I_r для группы “Артрит” и “МТС”, где сплошные линии – Гаусс-аппроксимация статистически полученных данных; \blacktriangle – “Артрит”, \circ – “МТС”

анализ, а также анализ на основе критерия Колмогорова–Смирнова позволяют утверждать, что вероятностное распределение расчетных показателей групп пациентов подчиняется нормальному закону. В табл. 1 и 2 представлены основные результаты статистического анализа

данных. Представленные значения средних величин в табл. 1 с учетом данных в табл. 2 позволяют использовать для дифференциальной диагностики заболеваний костей скелета не только параметр асимметрии на III этапе исследования, как это подразумевает стандартный протокол ОСГ, но и делать уточнения, используя другие параметры кинетики РФП. Однако, как следует из примера на рис. 2, функции плотности распределения вероятностей достаточно сильно перекрываются, что не дает полной уверенности врачу-радиологу в правильности постановки заключения о патологии.

В связи с этим оценивалась диагностическая значимость машинных методов обучения.

Метод Complex Tree является наиболее простой моделью, т.к. решения легко и быстро интерпретируются не только при помощи компьютерных алгоритмов, но и в “ручном” режиме на экспертном уровне. Результат обучения, т.е. решающие правила, представлены на рис. 3. Следует обратить внимание, что для определения диагноза методом Complex Tree используются не все рассчитанные показатели.

Общая точность распознавания патологии методом Complex Tree составила 81,5 % (табл. 3). Если предсказанный ответ метода

Таблица 1

Статистические показатели расчетных параметров

Показатель		Норма	Артрит	ОМ	МТС ₁	МТС _{0,5}
$F_r, \text{см}^2$	$M(10^{-5})$	6,52	4,65	3,24	5,43	7,22
	$D(10^{-10})$	6,79	4,07	10,23	5,71	5,58
$F_{II}, \text{см}^2$	$M(10^{-7})$	4,58	3,69	3,51	5,37	5,34
	$D(10^{-14})$	2,96	1,75	3,89	2,90	3,10
$F_{III}, \text{см}^2$	$M(10^{-7})$	4,19	3,91	4,06	8,98	8,05
	$D(10^{-14})$	4,67	1,87	3,83	20,78	13,15
I_r	M	-19,51	2,83	14,95	33,49	30,61
	D	819,90	1039,30	441,40	271,30	159,10
$A_r, \text{о.е.}$	M	1,05	1,22	1,08	1,48	1,07
	D	0,02	0,16	0,23	0,18	0,03
$A_{II}, \text{о.е.}$	M	1,01	1,14	1,38	1,37	1,16
	D	0,002	0,02	0,40	0,07	0,01
$A_{III}, \text{о.е.}$	M	0,98	1,49	2,31	2,90	1,73
	D	0,004	0,117	0,495	3,076	0,093
$a, \text{имп/с}$	$M(10^{-3})$	7,57	12,86	12,50	14,76	5,52
	$D(10^{-6})$	113,80	74,90	47,76	121,4	244,3
$b, \text{имп}$	M	3,754	2,92	3,22	4,32	4,24
	D	2,94	1,56	8,36	6,34	3,66
$F_{I\Sigma}, \text{имп}\times\text{с}$	M	116,10	93,60	102,30	136,50	129,70
	D	2671	1557	7698	6160	3170

Таблица 2

Статистически значимое различие между группами сравнения по t-критерию Стьюдента с уровнем значимости 0,95

Показатель	Норма				Артрит			ОМ		MTC ₁
	Артрит	ОМ	MTC ₁	MTC _{0,5}	ОМ	MTC ₁	MTC _{0,5}	MTC ₁	MTC _{0,5}	MTC _{0,5}
F _I	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-
F _{II}	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-
F _{III}	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-
I _r	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-
A _I	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
A _{II}	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+
A _{III}	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
b	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
F _Σ	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-

+ статистически достоверная разница
 - статистически недостоверная разница

Complex Tree – это “Артрит”, “ОМ” или “Норма”, то высока вероятность, что данное предсказание соответствует реальному диагнозу. В случае МТС данный метод не является достаточно точным.

Fine Gaussian SVM классифицирует данные по гиперплоскости с максимальным зазором, отделяющей точки данных одного класса от точек другого класса. Fine KNN классифицирует данные по классу, который является наиболее распространенным среди ближайших соседей. Результаты эффективности работы дан-

ных методов оказались фактически одинаковыми и представлены в табл. 4 и 5 соответственно.

Общая точность Fine Gaussian SVM и Fine KNN составила 88,9 %. Данные методы с высокой вероятностью предсказывают “МТС”, “ОМ”, “Норму”. “Артрит” требует дополнительной проверки другим классификатором.

Классификаторы Ensemble строят несколько базовых моделей и комбинируют их для принятия решения. Результаты теста эффективности метода Ensemble Subspace KNN

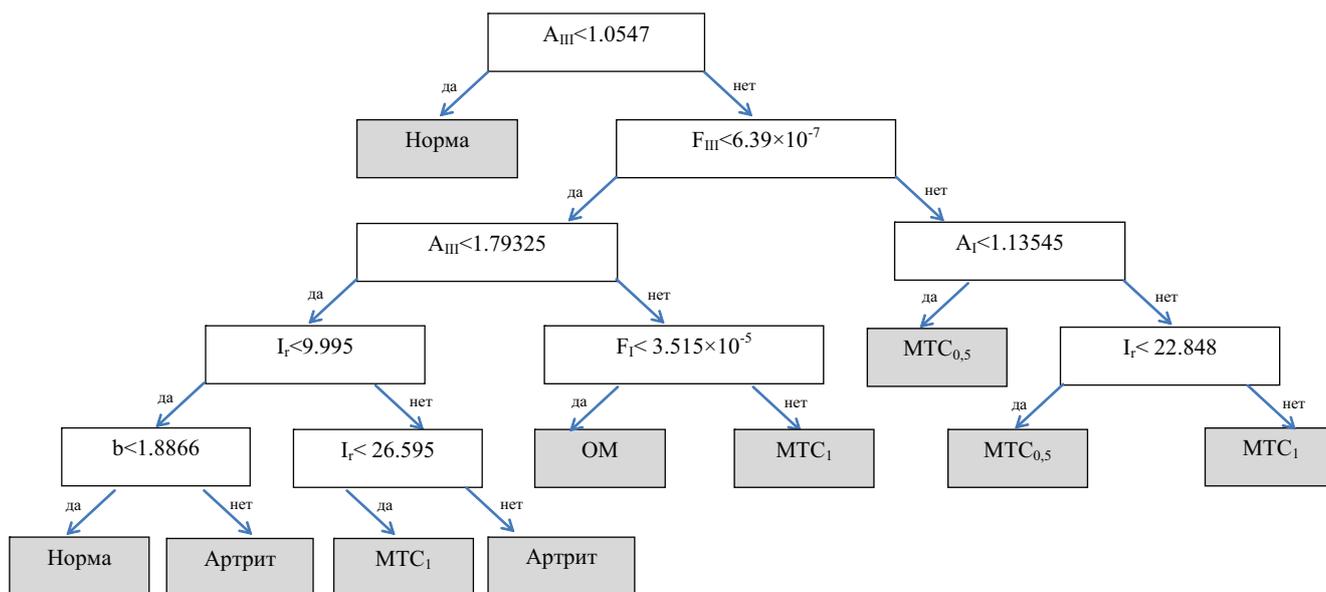


Рис. 3. Результат обучения методом Complex Tree

Таблица 3

Эффективность распознавания патологии методом Complex Tree

		Предсказанный класс					ПП/ЛП
		Артрит	МТС _{0.5}	МТС ₁	ОМ	Норма	
Реальный класс	Артрит	18 22,2 %	0 0 %	4 4,9 %	0 0 %	0 0 %	81,8 % 18,2 %
	МТС _{0.5}	0 0 %	5 6,2 %	7 8,6 %	0 0 %	0 0 %	41,7 % 58,3 %
	МТС ₁	0 0 %	1 1,2 %	17 21 %	0 0 %	0 0 %	94,4 % 5,6 %
	ОМ	0 0 %	1 1,2 %	2 2,5 %	8 9,9 %	0 0 %	72,7 % 27,3 %
	Норма	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	18 22,2 %	100 % 0 %
	ИПС	100 %	71,4 %	57 %	100 %	100 %	
ЛОС	0 %	28,6 %	43 %	0 %	0 %		

ИПС – истинно-положительные заключения

ЛОС – ложноотрицательные заключения

ПП / ЛП – положительные и ложные заключения

Таблица 4

Эффективность распознавания патологии методами Fine Gaussian SVM и Fine KNN

		Предсказанный класс					ПП/ЛП
		Артрит	МТС _{0.5}	МТС	Остео-миелит	Норма	
Реальный класс	Артрит	22 22,2 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	100 % 0 %
	МТС _{0.5}	4 4,9 %	8 9,9 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	66,7 % 33,3 %
	МТС	0 0 %	0 0 %	18 22,2 %	0 0 %	0 0 %	100 % 0 %
	Остео-миелит	2 2,5 %	0 0 %	0 0 %	9 11,1 %	0 0 %	81,8 % 18,2 %
	Норма	3 3,7 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	15 18,5 %	83,3 % 16,7 %
	ИПС	71 %	100 %	100 %	100 %	100 %	
ЛОС	29 %	0 %	0 %	0 %	0 %		

ИПС – истинно-положительные заключения

ЛОС – ложноотрицательные заключения

ПП / ЛП – положительные и ложные заключения

представлены в табл. 5. Общая точность Ensemble Bagget Trees составила 88,9 %, Ensemble Subspace KNN – стремится к 100 %.

Отметим, что по литературным данным Strobel K. et al., 2007, Bristow A.R., 2008, Giovanella L. et al., 2011, точность ОСГ составляет 70–89 %. Таким образом, дифференциальная диагностика на основании методов машинного обучения существенно позволяет повысить общую точность ОСГ.

Однако, следует обратить внимание, на то, что полифазная ОСГ является достаточно затратной с точки зрения продолжительности проведения исследования, обработки информации и существенно снижает пропускную способность отделений радионуклидной диагностики. Эти замечания, а так же ряд других причин приводят к тому, что протокол полифазной ОСГ может быть реализован не полностью, что существенно снижает эффектив-

Таблица 5

Эффективность распознавания патологии методом Ensemble Bagget Trees

		Предсказанный класс					ПП/ЛП
		Артрит	МТС _{0,5}	МТС	Остео-миелит	Норма	
Реальный класс	Артрит	22 27,2 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	100% 0%
	МТС _{0,5}	0 0 %	11 13,6 %	1 1,2 %	0 0 %	0 0 %	91,7% 8,3%
	МТС	0 0 %	0 0 %	18 22,2 %	0 0 %	0 0 %	100% 0%
	Остео-миелит	0 0 %	0 0 %	0 0 %	11 13,6 %	0 0 %	100% 0%
	Норма	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	18 22,2 %	100% 0%
	ИПС	100 %	100 %	95 %	100 %	100 %	
ЛОС	0 %	0 %	5 %	0 %	0 %		

ИПС – истинно-положительные заключения
 ЛОС – ложноотрицательные заключения
 ПП / ЛП – положительные и ложные заключения

ность методов машинного распознавания СЦ-изображений.

дифференциальной диагностики воспалительных или метастатических поражений костей скелета более 90 %.

Выводы

Недостатком ОСГ является относительно низкая специфичность к определению изменений в костной ткани, которые могут иметь как злокачественный, так и доброкачественный характер. Следовательно, использование специальных программных продуктов, в данном случае классификаторов, позволяет повысить качество диагностики в дифференцировании поражений костной структуры.

Рассмотренные в данной работе классификаторы можно разделить на одиночные и ансамбли.

Ансамбли показали высокую степень достоверности в определении диагноза. Для одиночных методов при проверке точности предсказания необходимо использовать другие классификаторы.

Более низкая скорость работы ансамблей по сравнению с одиночными методами не критична для процесса диагностики и полностью компенсируется высоким качеством диагностики.

Полифазная ОСГ, а также методы машинного обучения, такие как Fine Gaussian SVM, Fine KNN, Ensemble Bagget Trees, Ensemble Subspace KNN позволяют добиться точности

Список литературы

1. Kido D.K., Gould R., Taati F. et al. Comparative sensitivity of CT scans, radiographs, and radionuclide bone scans in detecting metastatic calvarial lesions // Radiology. 1978. Vol. 128. P. 371–375.
2. Крживицкий П.И. Клинико-лучевая диагностика метастатического поражения скелета // Практическая онкология. 2011. Т. 12. № 3. С. 103–111.
3. Касаткин Ю.Н., Поцыбина В.В., Левчук Д.И. Остеосцинтиграфия при системных поражениях опорно-двигательного аппарата: параметры нормы, проблемы визуализации и анализа // Радиология–практика. 2003. № 3. С. 31–37.
4. Зоркальцев М.А., Завадовская В.Д., Килина О.Ю. и соавт. Возможности трехфазной скintiграфии в диагностике диабетической остеоартропатии // Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 5. С. 5–11.
5. Strobel K., Burger C., Seifert B. et al. Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused

- with CT // AJR. 2007. Vol. 188. P. W467-W474.
6. Бергалиев А.Н. Значение полифазной остеосцинтиграфии в оценке состояния перфузионно-метаболических процессов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей. Автореферат дисс. д-ра мед. наук. – Санкт-Петербург. 2009.
 7. Кундин В.Ю., Сатыр М.В. Багатофазова остеосцинтиграфія в діагностиці доброякісних, запальних, травматичних та метаболічних уражень кісток і суглобів // Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2012. № 4. С. 67–76.
 8. Патент Украины на полезную модель, №101379, МПК: А61В 6/02 , А61В 8/13 / Способ диагностики повреждений позвонков у пациентов с онкологическими заболеваниями / Сатыр М.В., Солодянникова О.И., Кундин В.Ю. и соавт. – Заявка от 13.03.2015, №u201502235, опубл. 10.09.2015, бюл. №17/2015.
 9. Николов Н.А., Каминская А.Л., Сатыр М.В. и соавт. Количественный анализ изображений остеосцинтиграфии для прогнозирования эффективности химиотерапии // Биомедицинская радиоэлектроника. 2014. № 11. С. 3–9.
 10. Косых Н.Э., Гостюшкин В.В., Потапова Т.П. Методика автоматической диагностики костных метастазов по данным планарной остеосцинтиграфии // Дальневосточный мед. журнал. 2013. № 2. С. 33–35.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF LESIONS THE SKELETON BONES ACCORDING TO BONE SCINTIGRAPHY WITH USING THE TECHNIQUES OF MACHINE LEARNING

O.Yu. Iaroshenko^{1,2}, N.A. Nikolov¹, M.V. Satyr², E.P. Topal¹

¹ *National Technical University of Ukraine “Kiev Polytechnic Institute”, Kiev, Ukraine*

² *Heart Institute, Kiev, Ukraine*

The paper analyzes the possibilities of machine learning techniques: Fine Gaussian SVM, Fine KNN, Ensemble Bagget Trees, Ensemble Subspace KNN for the differential diagnosis of arthritis, osteomyelitis, and metastatic lesions by data polyphase bone scintigraphy. It is shown that on the basis of computer data analysis is possible to improve the diagnostic accuracy over the 90 %. Presented statistical data quantitative indicators of polyphase bone scintigraphy, that allow specify the diagnosis with an expert (“manual”) method of data analysis.

Key words: bone scintigraphy, pattern classification, machine learning, arthritis, metastasis, osteomyelitis

E-mail: magadano4ka@mail.ru