

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2013
УДК 618.193 – 006.6 – 071.3] – 091.811

Створення гібридної інтелектуальної системи морфометричної діагностики для верифікації внутрішньопротокового раку молочної залози за цитологічного дослідження

О.М.Березький, В.А.Дацко, Г.М.Мельник,
Т.В.Дацко, Л.І.Косило, В.Д.Николук

Тернопільський національний економічний університет,
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»,
КУТОР «Тернопільський ТКOD»
Тернопіль, Україна

Спроєктована гібридна морфометрична система, яка суміщає методи та алгоритми аналізу зображень із методами нечіткого логічного виводу. Отримано базу знань діагностування окремої гістологічної форми раку молочної залози на основі кількісних та якісних ознак мікрооб'єктів на цифрових цитологічних зображеннях.

Ключові слова: морфометрія, рак молочної залози, цитологічне дослідження.

ВСТУП

За даними Національного канцер-реєстру (НКР) [1], у 2011 р. було зареєстровано 169030 нових випадків захворювання на злоякісні новоутворення (ЗН). Загальний показник захворюваності для жіночого населення зріс на 2,7%. Показник смертності серед населення в 2011 р. склав 186,3 на 100 тис. населення, що на 0,3% вище, ніж у попередньому році. Перше місце в структурі як захворюваності, так і смертності серед жіночого населення України в 2011 р. посідають ЗН молочної залози із питомою вагою в 20%.

У НКР констатовано, що стан морфологічної верифікації ЗН в Україні за період 2000-2009 рр. є незадовільним. Це свідчить, зокрема, про відсутність необхідного зв'язку між онкологічною та патологоанатомічною службами.

Аналіз злоякісних процесів на основі ЦЗ і ГЗ виконується візуально, в результаті чого отримується якісна експертна оцінка. Вона є необхідною, але недостатньою, оскільки для повної характеристики патологічних процесів потрібні кількісні ознаки, які отримуються шляхом числового морфометричного аналізу, що зменшує суб'єктивізм дослідника. Для автоматизації аналізу ГЗ і ЦЗ в умовах клінічної практики застосовуються системи автоматизованої мікроскопії (САМ). До складу САМ входить мікроскоп, цифрова камера та спеціалізоване програмне забезпечення.

Базовими інформаційними технологіями, що широко використовуються науковцями при дослідженні біомедичних зображень, є програмні комплекси Matlab, Octave, Microsoft Excel. Вони забезпечують великий інструментарій як для попереднього опрацювання зображення, так і для розпізнавання. Велика популярність програмних комплексів забезпечила появу користувацьких спеціалізованих алгоритмів. Проте їх недоліками є значна ціна, великий розмір дистрибутиву, відсутність засобів для представлення і моделювання знань.

За ступенем впровадження в клінічну практику САМ поділяють на дослідницькі та спеціалізовані [3, 4]. Дослідницькі САМ використовують медики-науковці, що розробляють нові методи діагностування. Спеціалізовані САМ забезпечують виконання певного одного стандартизованого клінічного дослідження [8, 9].

Метою дослідження було створення інтелектуальної системи для діагностування внутрішньопротокового раку молочної залози на основі аналізу цитологічних зображень.



Рис. 1. Загальна схема аналізу цитологічних зображень

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилося на основі аналізу біопсійного матеріалу обсягом 1500 зображень гістологічно підтвердженого внутрішньопротокового раку молочної залози. Дослідження виконано в рамках держбюджетної теми за номером №0112U000736 на тему «Інтелектуальна система для діагностування різних форм раку молочної залози на основі аналізу гістологічних та цитологічних зображень» [2].

Для створення програмного засобу використано програмне середовище IntelliJIDEA, мови програмування Java, C++, бібліотеки OpenCV із використанням об'єктно-орієнтованого підходу. Розроблена інтелектуальна система реалізована у вигляді модуля розширення ПЗ ImageJ.

Розроблену систему використано для морфометричного дослідження зображень клітин молочної залози при внутрішньопротоковому раку за цитологічного дослідження [5, 6, 7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Критерії цитологічної діагностики злякисних новоутворень ґрунтуються насамперед на ознаках клітини і ядра [2]. Ознаки злякисного

процесу відображені в ознаках клітини наступним чином:

- збільшена в розмірах, іноді гігантська, рідко близька до норми;
- зміна форми клітинних елементів у порівнянні з нормальною клітиною;
- порушення співвідношення площі ядра і цитоплазми в бік збільшення частки ядра.

Ознаки злякисного процесу відображені в ознаках ядра наступним чином:

- збільшення розміру в порівнянні з нормою;
- нерівномірний малюнок хроматину;
- найбільш постійна ознака – нерівність контурів.

Дослідники [3, 8] виділяють такі кількісні геометричні ознаки окремих клітин на цитологічних зображеннях: радіус (середнє значення відстаней від центру до точок контуру), периметр, площа, гладкість (локальне відхилення радіусів), компактність, увігнутість (величина точок увігнутості контуру), кількість точок увігнутості контуру та ін.

При побудові комп'ютерної системи аналізу цитологічних зображень виникає задача (проблема) відбору ознак форми та розміру клітин, за якими достовірно можна розрізнити злякисний процес від нормальної тканини (доброякісного процесу). Для вирішення цієї задачі

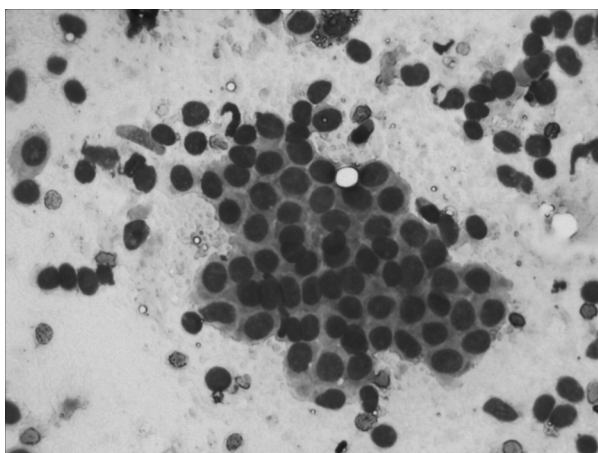


Рис. 2. Цитограма протокового епітелію молочної залози при диспластичних процесах. Забарвлення за Романовським-Гімзою $\times 200$.

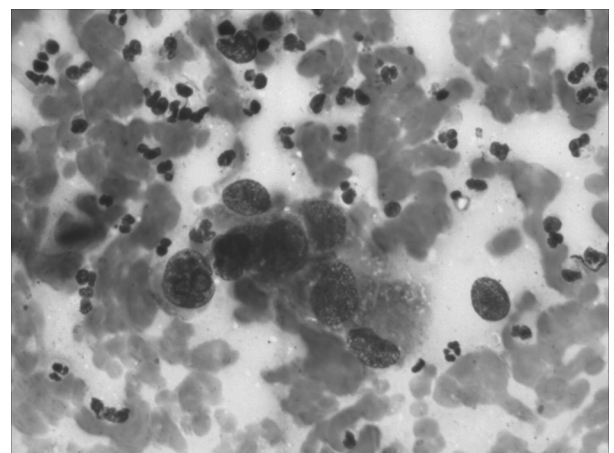


Рис. 3. Цитограма протокового епітелію молочної залози при внутрішньопротоковому раку. Забарвлення за Романовським-Гімзою $\times 200$.

розглянемо ознаки округлості та щільності та проведемо їх морфометричне дослідження для нормальних тканин та внутрішньопроктового раку молочної залози [14].

Округлість C обчислюється за формулою:

$$C = 4 \cdot \pi \frac{A}{P^2},$$

де A — площа області,

P — периметр.

Значення округлості C для ідеально кола дорівнює 1. Для видовженої області значення наближається до 0.

Якщо довільний об'єкт апроксимувати еліпсом, то в якості ознак можна застосувати довжини великої Mj та малої Mi осей еліпса.

Округлість R обчислюється за формулою:

$$R = 4 \cdot \frac{A}{\pi \cdot Mj^2},$$

де A — площа області,

Mj — довжина великої осі області.

Щільність S обчислюється за формулою

$$S = \frac{A}{Ca}$$

де A — площа,

Ca — площа опуклої області.

Діаметр Ферета — це загальна назва групи діаметрів, які проходять з відстані між двома дотичними до контуру об'єкта (області) в чітко визначеному положенні. Вимірюються діаметри Ферета

для достатнього числа кутів, з яких вибирається максимальне і мінімальне значення. Якщо частка має нестандартну форму, тоді діаметр Ферета має більше число значень порівняно з часткою з максимально близької до стандартної форми. Максимальне значення Fd , таким чином, може бути значно більше, а мінімальне Fm — значно менше діаметра еквівалентної окружності [2, 7].

Для статистичного аналізу в системі застосовано функції ПЗ ImageJ: обчислення мінімального, максимального, середнього значень та середньоквадратичного відхилення. Для детальнішого статистичного аналізу реалізовано експорт результатів числових морфометричних вимірювань у табличний процесор Microsoft Excel. За допомогою нього [5, 14] побудовано варіаційний ряд і статистичний розподіл вибірки; обчислено числові характеристики вибірки: вибірккову середню, середню геометричну, середню гармонійну, моду, медіану; знайдено числові характеристики розсіювання: розмах варіації, дисперсію, середнє квадратичне відхилення, коефіцієнт варіації; асиметрію, ексцес, їх помилки та проведено перевірку належності вибірккових даних нормальному закону розподілу із визначеними параметрами за критеріями асиметрії й ексцесу, узгодженості Пірсона (χ^2) для коефіцієнта структурної атипії (табл. 1) [11, 12, 13].

ТАБЛИЦЯ 1

Морфометричні показники структур клітин епітеліоцитів внутрішньопроктового раку молочної залози за цитологічного дослідження

	Контроль	Внутрішньопроктоковий рак	%
Цитоплазма клітини			
Площа, мм ² * 10 ⁻¹⁰	1,76±0,081	3,12± 0,24 ***	+77
Периметр, мм ² * 10 ⁻⁵	4,75±0,128	7,10±0,32***	+49
Довжина великої осі	245,05±8,56	333,09±14,84***	+36
Довжина малої осі	188,375±4,709	234,480±9,29***	+24
Округлість C	0,966±0,011	0,754±0,02***	-22
Діаметр Ферета Fd	253,652±8,980	350,129±15,19***	+38
Малий діаметр Ферета Fm	189,293±4,733	222,135±7,77***	+17
Округлість R	0,788±0,024	0,747±0,01	-5
Щільність S	0,991±0,0017	0,952±0,0047 ***	-4
Ядро клітини			
Площа, мм ² * 10 ⁻¹⁰	0,639±0,004	1,02±0,055 ***	+59
Периметр, мм ² * 10 ⁻⁵	2,84 ±0,01	4,58±0,33 ***	+61
Довжина великої осі	144,97±0,56	188,842±7,72***	+30
Довжина малої осі	115,338±0,433	138,658±3,10***	+20
Округлість C	0,973±0,002	0,683±0,02***	-30
Діаметр Ферета Fd	148,955±0,543	272,208±57,15*	+83
Малий діаметр ферета Fm	115,560±0,432	174,416±24,36*	+51
Округлість R	0,802±0,003	0,763±0,0173*	-5
Щільність S	0,990±0,0008	0,947±0,0031***	-4

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

ВИСНОВКИ

Отримані експериментальні результати свідчать, що за більшістю числових геометричних ознак можна зробити достовірний висновок про злоякісність процесу (наявність внутрішньопротокового раку). Виключення складають ознаки округлості R для цитоплазми і ядра та діаметри Ферета для ядра.

Визначені таким чином найбільш інформативні ознаки злоякісності процесу можна рекомендувати для подальшого використання в комп'ютерних системах аналізу цитологічних зображень.

Спроектвана система є гібридною, оскільки суміщає методи та алгоритми аналізу зображень із методами нечіткого логічного виводу. У процесі реалізації системи отримано базу знань діагностування окремої гістологічної форми раку молочної залози на основі кількісних та якісних ознак мікрооб'єктів на цифрових гістологічних та цитологічних зображеннях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2011-2012. Бюлетень Національного канцер-реєстру. — 2013 — №14. — 124 с.
2. Березький О.М. Комп'ютерна система аналізу біомедичних зображень / О.М.Березький, Ю.М.Батько, Г.М.Мельник // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Комп'ютерні науки та інформаційні технології. — 2009. — №650. — С. 11-18.
3. Егорова О.В. Комп'ютерна мікроскопія / О.В.Егорова, Е.И.Клыкова, В.Г.Пантелеев. — М.: Техносфера, 2005. — 304 с.
4. Березький О.М. Інформаційно-аналітична система дослідження та діагностування пухлинних клітин на основі аналізу їх зображень / О.М.Березький, Ю.М.Батько, Г.М.Мельник // Вісник Хмельницького національного університету. — 2008. — Т. 3, №4 (113). — С. 33-41.
5. Berezsky O. Biomedical engineering trends in electronics, communication and software / Oleh Berezsky, Grygoriy Melnyk, Yuriy Batko. — In Tech. — 2011. — P. 461-480.
6. Мельник Г.М. Інформаційна технологія опрацювання гістологічних зображень / Г.М.Мельник // Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки. — 2012. — №5. — С.154-161.
7. Гаврилов А.В. Гібридні інтелектуальні системи / А.В.Гаврилов, Ю.В.Новицкая // Міжнародна конференція «Інформаційні системи та технології». — ІСТ'2003, 22-26 квітня 2003. — Новосибірськ, 2003. — С. 113-120.
8. Антошук С. Гібридні інформаційні моделі в системах обробки зображень / С.Антошук, О.Бабилунга // Комп'ютерні науки. — 2009. — Т. 2, №8. — С. 41-49.
9. Пат. 2293524 Росія, МПК А61В 10/00, G01N 33/48. Спосіб диференціальної діагностики фолликулярної аденоми і фолликулярного раку щитовидної залози / Т.Л.Полоз, А.В.Демин,

В.А.Шкурупий; Владелец патента Государственное учреждение Научный центр клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ГУ НИЦКЭМ СО РАМН) — №2005112953/14, заявл. 28.04.05, опубл. 20.02.07.

10. Ovalle A. Medical system design and knowledge acquisition using cooperating intelligent agents. A case study for breast cancer diagnosis / Arturo Ovalle, Emmanuelle Hugonnard, Catherine Garbay // Artificial Intelligence in Medicine. — 1993. — №10. — P. 247-258.
11. Ротштейн А.П. Интеллектуальные технологии идентификации: нечеткая логика, генетические алгоритмы, нейронные сети. — Винница: УНИВЕРСУМ-Винница, 1999. — 320 с.
12. Штовба С.Д. Проектирование нечетких систем средствами MATLAB / С.Д.Штовба. — М.: Горячая линия-Телеком, 2007 — 288 с.
13. Кормановський С.І. Окопроцесорна обробка та розпізнавання образної інформації за геометричними ознаками / С.І.Кормановський, В.П.Кожем'яко. — Вінниця: УНІВЕРСУМ-Вінниця, 2008. — 160 с.
14. Дацко Т.В. Цитометричний аналіз клітин залозистого епітелію при дольовому раку молочної залози / Т.В.Дацко, О.М.Березький, І.Й.Галайчук та співавт. // Зб. мат. конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». 17 квітня 2012 р. — Тернопіль. — С. 177-179.

О.М.Березький, В.А.Дацко, Г.М.Мельник, Т.В.Дацко, Л.И.Косило, В.Д.Николук. Создание гибридной интеллектуальной системы для морфометрических диагностик и верификации внутривидного протокового рака молочной железы при цитологическом исследовании. Тернополь, Украина.

Ключевые слова: морфометрия, рак молочной железы, цитологическое исследование.

Спроектрована гібридна морфометрична система, що поєднує методи та алгоритми аналізу зображень з методами нечіткого логічного виводу. Отримана база знань для діагностування окремої гістологічної форми раку молочної залози на основі кількісних та якісних ознак мікрооб'єктів цифрових цитологічних зображень.

O.Berezsky, G.Melnyk, V.Datsko, T.Datsko, L.Kosylo, V.Nykolyuk. Creating a hybrid intelligent system morphometric diagnostic for verification intraductal breast cancer by cytology. Ternopil, Ukraine.

Key words: morphometry, breast cancer, cytology.

Designed morphometric hybrid system that combines methods and algorithms for image analysis of fuzzy inference methods. Have being delivered the diagnostic basis of the knowledge of separate histological form of breast cancer based on quantitative and qualitative microscopic features in digital cytology images.

Надійшла до редакції 03.08.2013 р.