

Гетерогенность компьютерно-томографических изображений опухолей: введение в проблему

Н.Н. Колотилов

ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины»

Традиционно описание КТ семиотики опухолей тех или иных органов проводится, в основном, по следующим критериям: **«размеры...; количество узлов...; структура узлов.** Выделены...структуры: **однородная структура** – визуально и по данным денситометрии плотность новообразования в различных участках узла изоденсивна; **неоднородная** – гетероденсивность структуры в пределах одного или нескольких (для липосарком) плотностных диапазонов по шкале Хаунсфилда; **опухоль с зонами некроза (распада опухоли)** – наличие областей, приближающихся по плотности к воде (0-30 ед. X), на фоне «мягкотканной» (30-100 ед. X) структуры узла; **опухоль с обызвествлениями** – наличие в структуре узла включений «костной» плотности (> 200 ед. X). При анализе структуры ... использовались значения минимальной, максимальной КТ плотности по шкале Хаунсфилда при нативном сканировании, градиент (ширина плотностного диапазона), а также наличие обызвествлений. При этом показатели плотности измерялись без учёта кальциатов; **характер (равномерность) накопления контрастного препарата и изменение КТ плотности опухоли в фазу воротной вены; соотношения с магистральными сосудами; соотношения с окружающими органами и тканями; наличие регионарных и отдалённых метастазов»** [7, с. 8].

Цель статьи – возможно, впервые в рамках отечественной лучевой диагностики сформулировать введение в проблему гетерогенности радиологических изображений опухолей на примере компьютерно-томографических изображений (КТИ).

Гетерогенность (от греч. *έτερος* – другой + *γένω* – род) – разнородность, неоднородность, разнотипность, разнохарактерность,

пестрота, разноликость, разнокалиберность, инородность; наличие неодинаковых частей в структуре, в составе чего-либо. Антонимы этого термина: однородность, гомогенность и дальше по списку.

Понятие гетерогенности особенно часто употребляется в физике и химии для обозначения систем, содержащих больше одной фазы, то есть физически неоднородных (гетерогенная система). Известно много количественных показателей гетерогенности [1-3, 5, 11-13], которые целесообразно рассмотреть в рамках отдельного обзора.

Историческая справка. Неоднородность опухоли (исключительно в качественном аспекте визуального анализа) на рентгеновских изображениях упоминается в монографии 1962 г. [6] и, по-видимому, можно найти более старинные источники...

В 1976 г. описан способ анализа патогистологической структуры опухолей путем измерения электрического сопротивления опухолевой ткани, при котором для повышения информативности исследования рассчитывают коэффициент гетерогенности, определяемый как отношение максимального сопротивления объёма интереса к минимальному [5]. Подобный показатель используется в работе [1].

В 1977 г. авторитетный журнал «Cancer Research» не принял к печати статью, авторы которой, получив и охарактеризовав 4 разные субпопуляции опухолевых клеток (ОК) из одной спонтанной опухоли молочной железы мыши, утверждали, что эти данные служат доказательством гетерогенности опухоли, и что такая гетерогенность является общим феноменом для всех опухолей. Редакция отвергла статью, указав, что моноклональность опухолей – общеизвестный факт [9]. Только теперь показано, что большинство опухолей обладает

вариабельностью по широкому спектру морфологических и функциональных показателей. Установлено также, что гетерогенность (плейоморфизм) ОК затрагивает фенотипические, генетические и эпигенетические признаки [9].

Элементы концепции гетерогенности. Главные формы неидеальностей (несовершенности) в слоях вокселей томограмм – анизотропность, неравномерность и неоднородность. Эти термины могут применяться к любому свойству (но в нашем рассмотрении КТИ – только к рентгеновской плотности).

Воксели с одинаковыми размерами во всех 3 измерениях (изотропный воксель) дают значительные преимущества: мультипланарная реконструкция (МПП) во фронтальной, сагитальной или других проекциях реализуется на изображении без ступенчатого контура. Использование вокселей неодинаковых размеров (анизотропные воксели) для МПП приводит к появлению зубчатости реконструированного изображения.

Анизотропное свойство меняется с изменением направления измерения и, следовательно, имеет характеристическую тензорную при-

роду. Иллюстрация различия между анизотропией и гетерогенностью (рис. 1).

Анизотропия описывает изменения физических свойств с направлением в конкретной точке, тогда как **гетерогенность** описывает изменения физических свойств между 2 или более точками. Стрелки показывают изменения параметров в конкретной точке относительно вертикальной и горизонтальной осей. Между анизотропией и гетерогенностью существуют 2 важных различия. Анизотропия описывает вариации физических свойств с направлением в конкретной точке, а гетерогенность описывает изменения физических свойств между двумя или более точками. Таким образом, анизотропия описывает физические свойства конкретной точки среды, тогда как гетерогенность может быть использована для описания двухточечных изменений геометрии или физических свойств. Анизотропия и гетерогенность обычно сосуществуют в рамках 4 возможных сценариев: изотропный и гомогенный, изотропный и гетерогенный, анизотропный и гетерогенный, анизотропный и гомогенный.

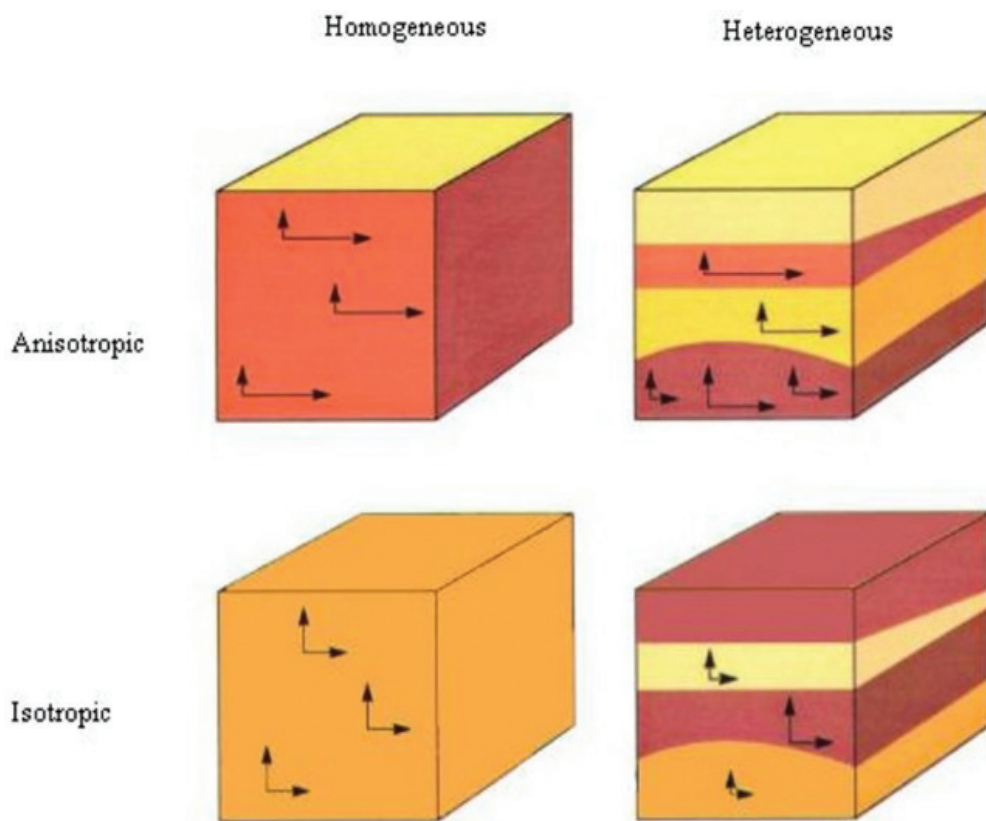


Рис.1. Анизотропия и изотропия, гомогенность и гетерогенность.

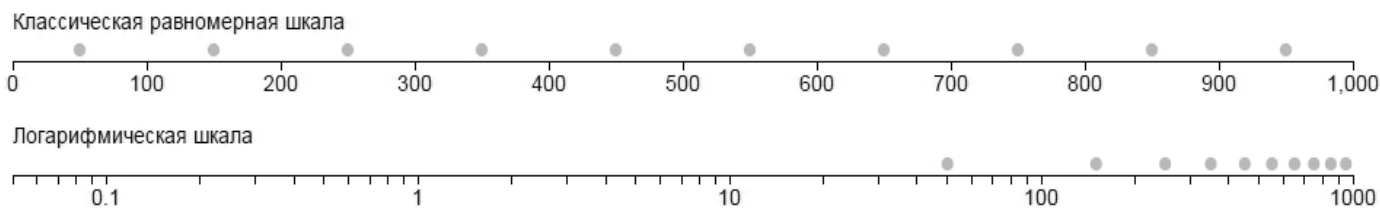


Рис. 2. Возможные шкалы гомогенности-гетерогенности.

Проблематика. Интеллектуальный анализ читаты введения инициирует вопросы (ответы на которые будут опубликованы в своё время): какова методика исследования гетерогенности? критерии выбора (сегментация) репрезентативной зоны на КТИ опухоли? можно ли охарактеризовать опухоль только показателями гетерогенности паренхимы? необходима ли характеристика области некроза, кальцификата и иных включений? реально ли интегрировать эти показатели гетерогенности в шкалу гетерогенности или классификацию опухолей конкретной локализации?

Шкала (перспективное направление исследований в нашем изложении) — это знаковая система, для которой задано отображение, ставящее в соответствие реальным объектам тот или иной количественный элемент шкалы (рис. 2). Привычка к метрической системе мер ориентирует на абсолютную шкалу (она же шкала отношений) — это интервальная шкала, в которой присутствует дополнительное свойство — естественное и однозначное присутствие нулевой точки (в нашей теме, возможно, будет соответствовать гомогенности). Это единственная из 4 существующих шкал, имеющая абсолютный ноль. Нулевая точка характеризует отсутствие измеряемого качества (гетерогенности).

Сегментация изображения (первый базовый этап постпроцессинга, качество выполнения которого определяет точность и саму возможность компьютеризированного анализа изображений) — выделение на КТИ анализируемой области интереса (паренхимы, кальцината) из фона. В отличие от эксперта, для которого визуальная сегментация обычно не представляет особых трудностей (для специалиста по постпроцессингу — это сомнительно), автоматическое выделение объектов на КТИ, как правило, является весьма сложной задачей [3].

Типы КТИ. Существует 3 типа, которые могут быть использованы для количественного определения гетерогенности [11]: нативные, рентге-

ноконтрастные (РК) и производные изображения (полученные в результате постпроцессинга, например, перфузиограммы). Гетерогенность в КТИ может предоставлять различную информацию, поскольку каждое из них отображает различные компоненты ткани (васкуляризацию или ее отсутствие, паренхиму). Перфузиограммы дают возможность определить функциональную гетерогенность (например, скорость объёмного кровотока, объем крови, время транзита).

Морфологические основы гетерогенности. Формирование гетерогенности обусловлено деформированной, нерегулярной, дезорганизованной и извилистой архитектурой, возникающей в результате вызванного опухолью ангиогенеза, в конечном итоге приводит к образованию гипоксических пустот, некрозу и ацидозу. Нормальные и опухолевые ткани могут быть весьма неоднородны по своему морфологическому строению. В них одновременно встречаются кальцификаты, кистозные микрополости, очаги некроза, кровоизлияния, размягчения. Эта неоднородность/гетерогенность отражается практически в любых биологических показателях...

Гетерогенность опухолей на КТИ коррелировала с гипоксией при первичном немелкоклеточном раке легкого, гетерогенность ангиоархитектуры отражается в КТИ новообразованиях печени, первичном немелкоклеточном раке легкого и колоректальном раке [11-13]. Гетерогенность КТИ колоректального рака в сочетании с поглощением глюкозы на ПЭТ коррелировала с сосудистым эндотелиальным фактором роста [11].

Тяжесть заболевания. Количественные измерения неоднородности изображения (степень нерегулярности и комковатости в опухолевой и фрактальной размерности границы между опухолью и соседними тканями) характеризовались либо экспансивными, либо инфильтративными картинами роста различных опухолей [12].

Прогнозирование. В исследовании больных с плоскоклеточным раком головы и шеи

после неoadьювантной химиотерапии гетерогенность РК КТИ использована в качестве маркера общей выживаемости ($P = 0,005$) вместе с индексом массы тела пациента, N-стадией опухоли и размером первичной опухоли [11]. Гетерогенность опухоли на КТИ в рамках ПЭТ/КТ показала информативность в качестве независимого предиктора выживаемости (по сравнению с клинической стадией, перфузией и поглощением глюкозы) у больных немелкоклеточным раком лёгкого ($P = 0,001$) и раком пищевода ($P = 0,0006$) [11-13].

Объемная гетерогенность даёт возможность определить более сильные корреляционные связи с гистопатологией и клиническими исходами [12, 13]. Гетерогенность первичного колоректального рака на РК КТИ является биомаркером 5-летней выживаемости, не зависящим от стадии ($P = 0,001$) [11].

Неопределённость определения гетерогенности на КТИ естественна, так как цифровое изображение – массив (матрица) данных, воспроизводящий физико-химические и биологические свойства, структуру биообъекта и их деформации (естественные при отображении ряда свойств через одну характеристику – рентгеновскую плотность), связанные со способами и процессами (дискретизация, квантование, фильтрация, обратное проектирование) получения изображения воксельной структуры [4,9].

Метрология и терминология. Безусловно, требуется стандартизация анализа КТИ в количественных показателях гетерогенности и методология анализа. Необходимо создание биофизических фантомов гетерогенности/гомогенности и, учитывая специфику КТ, тестов на воспроизводимость.

Экономика анализа КТИ. Стратегия контроля больных колоректальным раком, основанная на анализе гетерогенности КТИ (по сравнению с раково-эмбриональным антигеном), привела к минимальному увеличению смертности в течение 5 лет (74,2 % против 73,9 %) и минимальному сокращению средней продолжительности жизни (10-11 дней), но с экономией затрат до 1248 £ на 1 пациента и прибыли 427 £ на 1 пациента (т.е. экономически выгодно, исходя из желания заплатить 30 000 £ за каждый год жизни) [11]. В исследовании экономического анализа стратегии, основанные на анализе гетерогенности КТИ для выбора химиотерапии для пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого, позволили сэкономить от 485 до 966 £ на 1 пациента с минимальным сокращением выживаемости с качеством с точностью до 0,01-0,02, что указывает на чистую денежную выгоду в размере от 264 до 544 £ на пациента [11].

точным раком лёгкого, позволили сэкономить от 485 до 966 £ на 1 пациента с минимальным сокращением выживаемости с качеством с точностью до 0,01-0,02, что указывает на чистую денежную выгоду в размере от 264 до 544 £ на пациента [11].

Выводы

Анализ гетерогенности КТИ представляет собой новый подход в отечественной радиологии и его целесообразно ввести в постпроцессинг для повышения информативности обследования. Показатели гетерогенности можно потенциально использовать в качестве суррогатных биомаркеров опухоли для прогноза, прогнозирования эффективности лечения и оценки эффективности лечения.

Тема является фрагментом научно-исследовательской работы «Вивчити неоднорідність діагностичних зображень в диференціальній діагностиці злоякісних новоутворень» (государственная регистрация № 0118 U003101).

Литература

1. Бабкіна Т. М. Рентгенівська комп'ютерна, спіральна комп'ютерна, магнітно-резонансна томографія в діагностиці поширених пухлин основи черепа, навколоносових пазух: автореф. дис. на здобуття ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.23 / Т. М. Бабкіна. – К., 1999. – 31 с.
2. Дикан І. М. Спосіб діагностики захворювань підшлункової залози / І. М. Дикан, К. П. Гордієнко, С. Б. Синюта, В.П. Шкарбан // Лучевая диагностика, лучевая терапия. - 2018. - № 1. – С. 68-72.
3. Ковалев В. А. Анализ текстуры трехмерных медицинских изображений / В. А. Ковалев. — Минск: Беларус. наука, 2008. – 263 с.
4. Колотилов Н. Н. Неопределённость радиологической идентификации злокачественной опухоли / Н. Н. Колотилов, Т. А. Малышева // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2016. – № 4. – С. 76-82.
5. Лапоногов О. А. Электрический импеданс в диагностике опухолей головного мозга / О. А. Лапоногов, Н. Н. Колотилов // Нейрохирургия. Вып. 9. – К.: Здоровья, 1976. – С. 92-93.

6. Лихтенштейн Е. А. Рентгенодиагностика злокачественных опухолей полости носа, гайморовых пазух и носоглотки / Е. А. Лихтенштейн. – М.: Медгиз, 1962. – 184 с.

7. Локшина А. А. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике неорганных забрюшинных опухолей: дисс. ... кандидата мед. наук : 14.01.12 / Локшина Анна Александровна; [Научно-исследовательский институт онкологии]. – Санкт-Петербург, 2013. – 91 с.

8. Хофер М. Компьютерная томография. Базовое руководство. 2-е издание, переработанное и дополненное. – М.: Мед. лит., 2008. – 224 с.

9. Чехун В. Ф. Гетерогенность опухоли – динамическое состояние / В. Ф. Чехун, С. Д. Шербан, З. Д. Савцова // Онкология. – 2012. – № 1. – С. 4-12.

10. Badano A. Noise in flat-panel displays with subpixel structure / A. Badano, R. M. Gagne, E. D. Sarah // Med.Phys. – 2004. – Vol. 31, № 4. – P.715-723.

11. Ganeshan B. Quantifying tumour heterogeneity with CT / B. Ganeshan, K. A. Miles // Cancer Imaging. – 2013. – Vol.13(1). – P. 140-149.

12. Ng F. Assessment of primary colorectal cancer heterogeneity by using whole-tumor texture analysis: contrast-enhanced CT texture as a biomarker of 5 year survival / F. Ng, B. Ganeshan, R. Kozarski // Radiology. – 2013. – Vol. 266. – P. 177-184.

13. Ng F. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? / F. Ng, R. Kozarski, B. Ganeshan // Eur J Radiol. – 2013. – Vol. 82. – P. 342-348.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ОПУХОЛЕЙ: ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

Н.Н. Колотилов

Цель статьи – впервые в рамках отечественной лучевой диагностики сформулировать введение в проблему гетерогенности

радиологических изображений опухолей на примере компьютерно-томографических изображений (КТИ). Историческая справка. Элементы концепции гетерогенности. Проблематика. Сегментация изображения. Типы КТИ. Морфологические основы гетерогенности. Прогнозирование. Неопределённость КТИ. Метрология и терминология. Экономика анализа КТИ.

ГЕТЕРОГЕННІСТЬ КОМП'ЮТЕРНО-ТОМОГРАФІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ ПУХЛИН: ВВЕДЕННЯ В ПРОБЛЕМУ

М.М. Колотілов

Мета статті – вперше в рамках вітчизняної променевої діагностики сформулювати введення в проблему гетерогенності радіологічних зображень пухлин на прикладі комп'ютерно-томографічних зображень (КТЗ). Історична довідка. Елементи концепції гетерогенності. Проблематика. Сегментація зображення. Типи КТЗ. Морфологічні основи гетерогенності. Прогнозування. Невизначеність КТЗ. Метрологія і термінологія. Економіка аналізу КТЗ.

HETEROGENEITY OF COMPUTED-TOMOGRAPHY IMAGES OF THE TUMORS: INTRODUCTION TO THE PROBLEM

N.N. Kolotilov

The purpose of the article is to formulate, for the first time within the framework of domestic radiation diagnostics, the introduction to the problem of the heterogeneity of tumors' radiological images by the example of computed tomography images (CTI). Historical reference. Elements of the heterogeneity concept. Problems. Image segmentation. Types of CTI. Heterogeneity morphological basis. Prognosis. CTI indeterminacy. Metrology and terminology. CTI analysis economics.