

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

А.П. Иванов¹, В.Г. Петрук², С.М. Кватернюк², В.В. Барун¹

¹Институт физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси, Минск, Беларусь

²Винницкий национальный технический университет, Винница, Украина

Measurements of light characteristics multiply scattered by skin regions with melanoma or nevus are given at wavelength 870 nm with accounting for the statistical spread of the experimental results. The gathered data demonstrated an opportunity to differ malignant and benign formations. A threshold method for differentiating melanoma and nevus is proposed. It is statistically tested and compared with published non-invasive techniques. The sensitivity and specificity of the proposed method are shown to exceed the similar characteristics of the known techniques operating at several wavelengths.

Введение. Традиционным средством неинвазивной диагностики меланомы кожи человека является визуальная дерматоскопия и применение правил ABCDE. Эта методика в значительной степени субъективна даже при компьютерной обработке изображений ткани. Известен ряд работ по выявлению онкоопухоли, основанных на объективных измерениях оптических характеристик светового поля, рассеянного пигментными образованиями кожи. Используются спектры коэффициента диффузного отражения (КДО) меланомы в видимой – ближней ИК области длин волн, методы пространственно-разрешенной спектроскопии, мультиспектральные изображения. Показано, что участок кожи с меланомой обычно выглядит темнее по сравнению с невусом. В [1, 2] предложены количественные критерии дифференциации меланомы и невуса на основе спектральных измерений. Целью данной работы является разработка инструментального способа выявления онкоопухоли на одной длине волны λ , его статистическое тестирование и сравнение диагностических характеристик со спектральными измерениями.

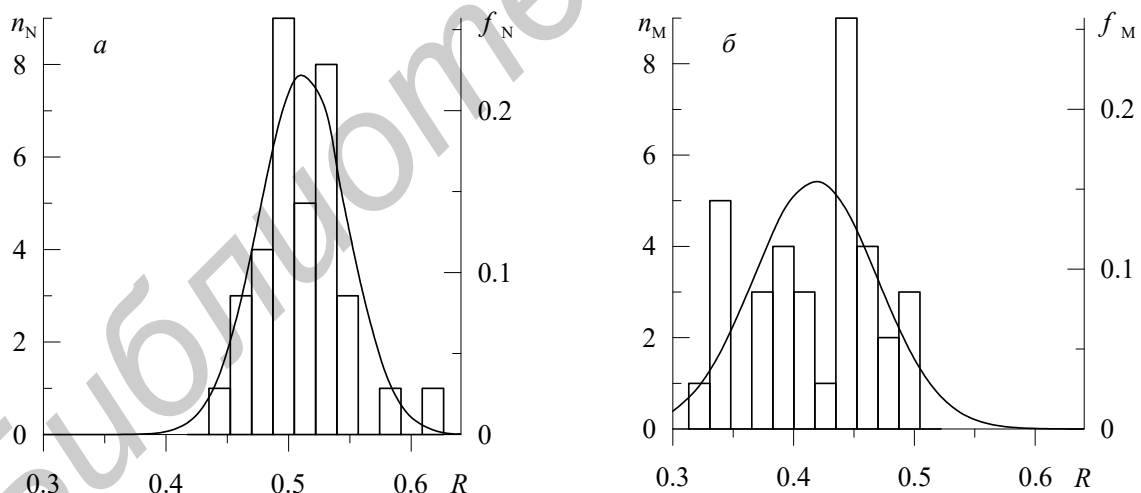


Рисунок 1 – Гистограммы КДО кожи с невусом (а) и меланомой (б) при $\lambda = 870$ нм и их аппроксимации (кривые)

Распределения КДО кожи с невусом и меланомой. Для определения КДО была выбрана конкретная длина волны $\lambda = 870$ нм. Это позволило упростить и удешевить процедуру измерений. В качестве испытуемых в экспериментах участвовало $N_N = 84$ человека с невусом и $N_M = 70$ людей с меланомой. Их возраст – от 20 до 80 лет. Соответствующий диагноз состояния кожи был поставлен врачом-онкологом в клинике на основе гистологического анализа после оперативного вмешательства.

Гистограммы значений КДО, аппроксимирующие плотность вероятности КДО конкретного пигментного образования кожи, представлены на рис. 1, *а* и *б*. Здесь каждый «столбик» дает число $n_{N(M)}$ (левая шкала ординат) или долю $f_{N(M)}$ (правая шкала) людей с невусом или меланомой в общем объеме выборки, у которых КДО попадает в интервал $R \div R + \Delta R$ при $\Delta R = 0.0175$. В области $0.44 \leq R \leq 0.51$ вероятность того, что КДО меланомы будет ошибочно приписана невусу или обратной ситуации, отлична от 0, что приводит к неоднозначности результата диагностики. Отметим, что на указанную область значений R приходится сравнительно большая доля КДО обследованных людей – 49 % и 55 % в случае соответственно доброкачественного и злокачественного образований. Как видно из рис. 1, коэффициенты отражения кожи с меланомой в целом меньше, чем для невуса. Возможные причины этого связаны с отличием структурных и биофизических параметров рассматриваемых пигментных образований от значений, типичных для нормальной кожи.

Статистическое тестирование результатов. Проверено соответствие вида функций $f_M(R)$ и $f_N(R)$ (рис. 1) закону нормального распределения, который был принят за нулевую гипотезу. Использован тест Шапиро – Уилка. Согласно этому критерию, получено, что вероятность нормального распределения данных меньше 0.05 для невусов и 0.1 для меланом, т.е. гипотеза была отклонена. Для аппроксимации плотностей $f_M(R)$ и $f_N(R)$ использовано логистическое распределение. Кроме того, T -критерий Крамера-Уэлча показал, что плотности распределения $f_M(R)$ и $f_N(R)$ различны с вероятностью более 0.996. Это явилось основой спектрофотометрического метода диагностики меланомы.

Характеристики спектрофотометрического метода. Будем использовать пороговый метод дифференциации или диагностики меланомы. Его суть состоит в измерении КДО R кожи с пигментным образованием и сравнении результата измерения с выбранным пороговым значением R^* , делящим все экспериментальные результаты на две области – «меланома» и «нет меланомы». Если $R < R^*$, принимается решение, что у пациента злокачественная опухоль. При выполнении противоположного неравенства пигментное образование будет отнесено к невусу. Для оценки характеристик этого метода воспользуемся данными рис. 1. Сопоставим результаты спектрофотометрического теста группы испытуемых людей и гистологического анализа, данные которого считаем абсолютно точными. Все исходы теста (число больных людей с меланомой и здоровых с невусом) можно занести в одну из четырех клеток приведенной ниже таблицы.

Таблица. Сравнение гистологического анализа и спектрофотометрического метода

Спектрофотометрия	Гистологический анализ	
	Больной (всего $a + c = 37$ чел.)	Здоров (всего $b + d = 132$ чел.)
больной (положительный результат теста)	число истинно-положительных результатов диагностирования a	число ложно-положительных результатов диагностирования b
здоров (отрицательный результат теста)	число ложно-отрицательных результатов диагностирования c	число истинно-отрицательных результатов диагностирования d

В таблице под «истинным» («ложным») понимается случай, когда результаты фотометрического метода и гистологического анализа совпадают (различаются), а под «положительным» («отрицательным») – случай, когда по измеренным значениям КДО определено, что пациент болен (здоров). С «ложными» результатами обычно связывают ошибки первого (α) и второго рода (β), $\alpha = b/(a + b + c + d)$ и $\beta = c/(a + b + c + d)$, характеризующие соответствующие доли «неправильно» диагностированных людей в суммарном числе испытуемых.

Для оценки эффективности нового метода диагностики используются ряд характеристик, выражающихся через данные таблицы. Например, чувствительность D_1 или специфичность D_2 , т.е. доля людей с положительным или отрицательным результатом теста

среди лиц с изучаемым заболеванием или без него, $D_1 = a/(a + c)$, $D_2 = d/(b + d)$, диагностическая эффективность $D_e = (D_1 + D_2)/2$. При использовании рассматриваемого спектрофотометрического метода все эти характеристики являются функциями порога R^* . При $R^* = 0.45 - 0.47$ D_1 , D_2 и $D_e > 0.82$ (рис.2), что сопоставимо с данными других авторов.

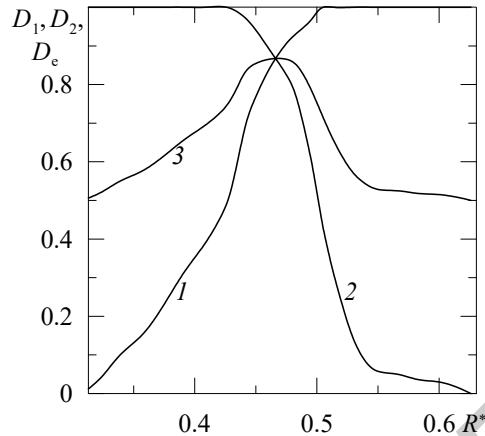


Рисунок 2 – Зависимость D_1 (кривая 1), D_2 (2) и D_e (3) от порогового значения КДО

Сравнение с литературными данными. Выше отмечалось, что в работах [1, 2] предложен ряд оптических критериев дифференциации меланомы и невуса на основе отношения нормированных световых потоков $W_\lambda < 1$ на нескольких длинах волн λ (нм), отраженных биотканью. Так, в [1] с этой целью используется величина $K = W_{760}/W_{560}$, определяемая для каждого пациента. При $K \geq 1.2$ делается заключение, что пигментное образование – невус, при противоположном неравенстве – меланома. Можно показать, что характеристики D_1 , D_2 и D_e [1] будут хуже, чем в данной работе из-за роста дисперсии распределений K для невусов и меланом. Аналогичные оценки и выводы можно сделать для дисперсий критерия [2] $\log Q_M > \log Q_N$ или $Q_M > Q_N$, где значения Q_M и $Q_N = W_{540}/(W_{650}W_{950})$ определяются *in vivo* из экспериментов при $\lambda = 540, 650$ и 950 нм для соответственно меланомы и невуса. Сопоставим результаты диагностики по обратно рассеянным потокам [2] и пороговому КДО. Данные [3] по средним значениям КДО на указанных длинах волн дают $Q_M = 1.99$ и $Q_N = 1.86$. Иным словами, используемый в [2] критерий выполняется.

Заключение. На основе измерения КДО пигментными образованиями кожи предложен пороговый метод дифференциации меланомы и невуса. Отличительной особенностью метода является использование только одной длины волны. Это позволяет существенно упростить и удешевить экспериментальную технику путем замены спектральных осветителя и регистратора на монохроматический источник и приемник излучения. По-видимому, более перспективным является подход к дифференциации меланомы и невуса на основе пороговой методики, в которой в качестве измеряемой величины используется отношение $L = R_{M(N)}(\lambda)/R_{Int}(\lambda)$ КДО пигментного образования к КДО $R_{Int}(\lambda)$ расположенного рядом участка здоровой кожи без меланомы или невуса, рассчитываемое по экспериментальным данным на одной длине волны. Однако данный вопрос требует дополнительных исследований.

Литература

1. **Захаров, В.П.** Оптические методы для диагностики меланомы кожи / В.П.Захаров [и др.] // Изв. Самар. науч. центра РАН. – 2013. Т. 15, №4. – С. 120–124.
2. **Diebele, I.** Clinical evaluation of melanomas and common nevi by spectral imaging / I.Diebele [et al.] // Biomed. Opt. Express. – 2012. – V. 3. – P. 467 – 472.
3. **Петрук, В.Г.** Спектрофотометрические методы диагностики меланомы кожи. I. коэффициенты диффузного отражения / В.Г.Петрук [и др.] // Сб. науч. статей VIII Межд. науч.-техн. конф. «Медэлектроника-2014», БГУИР: Минск. – 2014. – С. 273 – 275.