

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ. II. СТАТИСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОЭФИЦИЕНТОВ ДИФфуЗНОГО ОТРАЖЕНИЯ

В.Г. Петрук¹, А.П. Иванов², С.М. Кватернюк¹, В.В. Барун^{2,3}, Б.А. Болюх⁴, Д.Б. Болюх⁴

¹Винницкий национальный технический университет, Винница, Украина

²Институт физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси, Минск, Беларусь

³Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, Минск, Беларусь

⁴Винницкий национальный медицинский университет им. Н. Пирогова, Винница, Украина

Abstract. Probability density functions of diffuse reflectance values at wavelength 870 nm as well as their mean values and variances for healthy skin, melanoma, and nevus are experimentally found by spectrophotometric means. Malignant transformation risks, diagnostic specificity and sensitivity, and other statistical parameters of the diffuse reflectance are evaluated on the base of the measurements. The spectrophotometric method is shown to provide the maximal methodological validity of more than 0.9 at the threshold reflectance of 0.56. Simultaneously, the first- and second-kind errors are on the order of 0.02 – 0.03, which is practically acceptable for many clinical cases.

Измерены [1] коэффициенты диффузного отражения (КДО) здоровой кожи (97 человек – 28% мужчин, 72% женщин), меланомы и невусов (по 35 человек – 37% мужчин, 63% женщин) у лиц европеоидной расы. В качестве длины волны для дифференциальной диагностики злокачественных образований выбрана $\lambda = 870$ нм. Гистограммы значений КДО представлены на рис. 1 (левая шкала ординат – общее число случаев, правая шкала – частота, абсцисса – КДО). Их аппроксимации гладкими зависимостями показаны соответствующими кривыми. Распределение КДО здоровой кожи, меланом и невусов по всем результатам измерений имеет следующие медиану и интерквартильный размах: соответственно 0.631 и 0.601 – 0.6676, 0.503 и 0.432 – 0.532, 0.581 и 0.563 – 0.615.

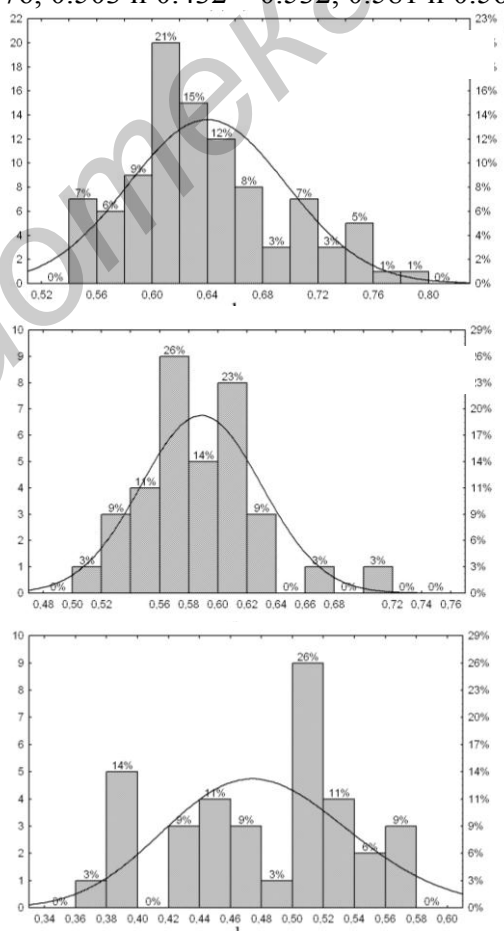


Рисунок 1 - Гистограммы КДО для здоровой кожи (а), невусов (б) и меланом (в) при $\lambda = 870$ нм

На рис. 2 показаны средние значения КДО R и их разброс, измеренные на установке [2]. Высота каждого прямоугольника соответствует одному среднеквадратичному отклонению σ КДО относительно среднего (точка внутри прямоугольника). Разброс экспериментальных данных в пределах 3σ для различных людей указан вертикальными прямыми. Точки вне этих прямых обозначают аномально большие (или малые) значения КДО.

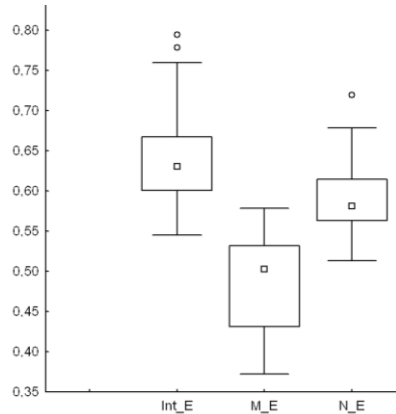


Рисунок 2 - Параметры распределения КДО для здоровой кожи (Int_E), меланомы (M_E) и невуса (N_E)

Результаты исследований представлены в соответствии с рекомендациями группы CONSORT [3]. Риски малигнизации оценивались на основе совместной обработки гистогамм для здоровой кожи, меланом и невусов. Абсолютный риск малигнизации R_m определяется [4] как отношения числа случаев того, что опухоль имеет злокачественный характер (меланома) N_m к общему количеству N реципиентов: $R_m = N_m 100\% / N$. Риск того, что опухоль является доброкачественной (невус), $R_n = 100\% - R_m$. Значения рисков даны на рис. 3 как функция КДО. Как видно, при КДО < 0.48 практически однозначно можно заключить, что пигментное образование кожи имеет злокачественный характер. С другой стороны, значения КДО > 0.58 свидетельствуют о доброкачественном образовании. При промежуточных значениях КДО возможны обе указанные ситуации. Естественно, что результат диагностики будет зависеть от выбора порогового КДО, т.е. от выбора границы, делящей все результаты измерения на две области – «меланома» и «нет меланомы». Об этом речь пойдет ниже.

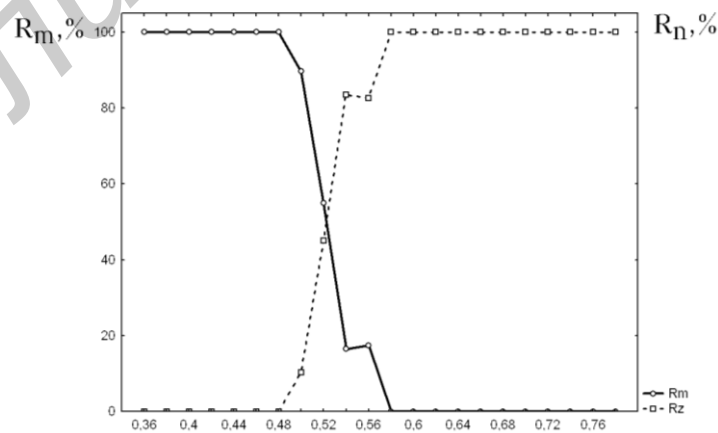


Рисунок 3 - Риск малигнизации R_m и дополнительного события R_n в зависимости от КДО

«Золотым стандартом» диагностики является гистологический анализ биоткани всех реципиентов после оперативного вмешательства. На основе сравнения результатов гисто-

логического анализа и спектрофотометрического метода можно составить табл. [4], охватывающую все возможные исходы.

Таблица 1 - 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 ре- зультатов диагностирования b
здоров (отрицательный результат теста)	число ложно-отрицательных результатов диагностирования c	число истинно-отрицательных результатов диагностирования d

В медицине для статистического анализа нового метода используют следующие параметры [4], представленные графически как функция порогового значения КДО на рис. 4:

– диагностическая чувствительность, доля лиц с положительным результатом теста среди лиц с изучаемым заболеванием $D_{ch} = a / (a + c)$;

– диагностическая специфичность, доля лиц с отрицательным результатом теста среди лиц без исследуемого заболевания $D_s = d / (d + b)$;

– диагностическая эффективность $D_e = (D_{ch} + D_s) / 2$;

– прогностическая ценность положительного результата, вероятность наличия заболевания при положительном результате теста $P_{pr} = a / (a + b)$;

– прогностическая ценность отрицательного результата, вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста $P_{mr} = c / (c + d)$.

Вводят также ошибки первого $\alpha = b / (a + b + c + d)$ и второго $\beta = c / (a + b + c + d)$ рода, а также методическую достоверность контроля $D = 1 - (\alpha + \beta)$. Зависимости этих параметров от порогового КДО приведены на рис. 5. Понятно, что «наиболее опасной или нежелательной» является ошибка β , когда новый (спектрофотометрический) метод говорит об отсутствии злокачественного образования, а оно на самом деле имеет место. Как видно из рис. 5, данную ошибку можно свести к 0, выбирая большой порог (напр. 0.56), т.е. такое значение КДО, которое со 100%-ной вероятностью говорит о доброкачественном образовании. Однако при этом возрастает число ложных диагнозов и снижается достоверность D контроля заболевания. Максимальные значения D , достигающие 0.96, имеют место при пороге около 0.52, когда $\alpha \approx \beta \approx 0.02 - 0.03$. При смещении порогового значения влево относительно 0.52 увеличивается нежелательная ошибка второго рода, но достоверность будет не менее 80%. При смещении порога вправо растет ошибка первого рода, а достоверность сильно уменьшается. Отметим также, что при пороговом КДО = 0.56 диагностическая чувствительность и специфичность спектрофотометрического метода превышают 0.9 (рис. 4), что сопоставимо с аналогичными характеристиками других современных неинвазивных оптических методов диагностики (см. ссылки в [1]).

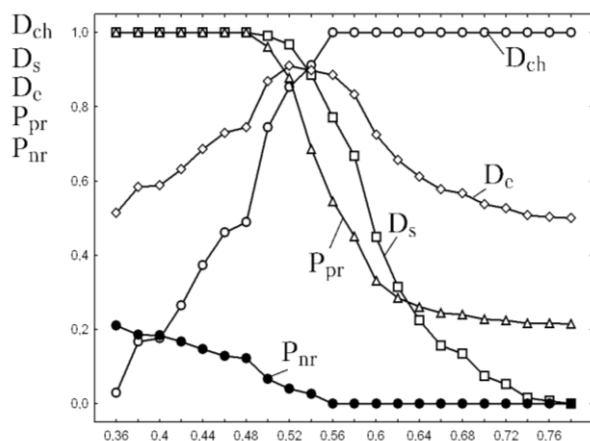


Рисунок 4 - Характеристики диагностического теста в зависимости от порогового значения КДО

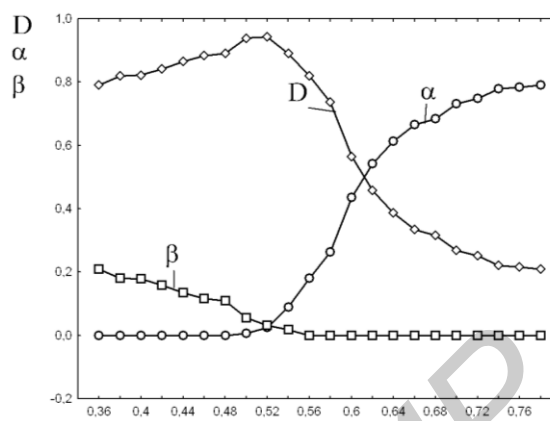


Рисунок 5 - Достоверность контроля, ошибки первого и второго рода в зависимости от порогового значения КДО

Таким образом, первые клинические испытания предлагаемого спектрофотометрического метода диагностики и экспериментальной установки подтвердили возможность их эффективного использования для дифференциации и неинвазивного выявления невусов и меланом кожи.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ по договору №Ф13Млд-018.

Литература

1. Спектрофотометрические методы диагностики меланомы кожи. I. Коэффициенты диффузного отражения / В. Г. Петрук [и др.] // Наст. сборник.
2. **Research** of the spectral diffuse reflectance of melanoma in vivo. / V. G. Petruk [et al.] // Proc. SPIE. – 2013. – V. 8698. – Paper 86980F.
3. Пересмотренный вариант единых стандартов представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний (CONSORT): разъяснения и перспективы дальнейшего усовершенствования / Д. Г. Альтман [и др.] // Межд. журнал мед. практики. – 2001. – №4. – С.5-34.
4. **Реброва, О. Ю.** Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва – Москва: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Т.М. Печень, А.М. Прудник

*Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники,
ул. П. Бровки, 6, БГУИР, каф. ЗИ, 220013, Минск, Беларусь, тел. +375 17 2938940
E-mail: tanya.7p@gmail.com*

Abstract. The aim of the work is to analyze the methods of noninvasive spectrophotometry applied in medical diagnostics. Biological tissues are strongly scattering (muddy) environments for this reason development of effective computing algorithms for determination of optical properties is carried out with application of settlement models of the theory of transfer of radiation and dispersion of light in muddy in muddy environments. Methods of spectroscopy of diffusion reflection and fluorescent spectroscopy are applied to the analysis of composition of biological tissues for medical diagnostics.

Главной задачей при создании методов, приборов и устройств медицинского назначения, основанных на принципах оптической спектроскопии биологических тканей, является разработка эффективных вычислительных алгоритмов для точного и достоверного определения оптических свойств изучаемого объекта по полученным данным в ходе эксперимента. Как известно, большинство биологических тканей являются оптически мут-