

Для цитирования: Денисова Н.В., Гурко М.А., Минин С.М., Анашбаев Ж.Ж., Жеравин А.А., Самойлова Е.А., Красильников С.Э. Возможности компьютерного моделирования опухолевого поражения легких при сравнении с данными ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-МИБИ. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 14–25. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-14-25
For citation: Denisova N.V., Gurko M.A., Minin S.M., Anashbaev Zh.Zh., Zheravin A.A., Samoilova E.A., Krasilnikov S.E. Potentials of computer simulation of lung tumors in comparison with ^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT data. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 14–25. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-14-25

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СРАВНЕНИИ С ДАННЫМИ ОФЭКТ/КТ С ^{99m}Tc-МИБИ

Н.В. Денисова¹, М.А. Гурко¹, С.М. Минин², Ж.Ж. Анашбаев²,
А.А. Жеравин², Е.А. Самойлова², С.Э. Красильников²

ФГБУН «Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича» СО РАН,
г. Новосибирск, Россия¹

Россия, 630090, г. Новосибирск, Институтская, 4/1. E-mail: nvdenisova2011@mail.ru¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина»

Минздрава России, г. Новосибирск, Россия²

Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15²

Аннотация

Целью исследования явились разработка и валидация программного комплекса (ПК) для имитационного компьютерного моделирования процедуры обследования методом ОФЭКТ/КТ пациентов с раком легких и оценки точности реконструкции опухолевых поражений. **Материал и методы.** Была проведена скintiграфия органов грудной клетки пациента с периферическим плоскоклеточным раком верхней доли правого легкого на двухдетекторной гамма-камере GE Discovery NM/CT 670 DR (США) с использованием высокоразрешающих коллиматоров для энергии 140 КэВ и радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc-Технетрил (МИБИ, “Диамед”, Москва). Полученные данные подвергались компьютерной обработке с использованием специализированной системы Xeleris 4.0 фирмы “GE” (США). Создан ПК, который включает программу генерирования воксельного фантома («виртуальный пациент»), программу моделирования сбора «сырых» проекционных данных («виртуальный томограф») и программу реконструкции изображений на основе алгоритма OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization). С целью валидации созданного ПК выполнено имитационное компьютерное моделирование клинического случая. Полуколичественный сравнительный анализ изображений основывался на оценке опухоли/фон. **Результаты.** Наблюдается достаточно хорошая корреляция между клиническими «сырыми» данными, записанными с реального пациента, и проекционными данными, рассчитанными методом Монте-Карло с «виртуального пациента». Результаты сравнительного анализа показали, что на реконструированных изображениях оценка опухоли/фон занижена. **Заключение.** Вопрос о точности реконструкции опухолевых поражений при использовании стандартных алгоритмов реконструкции OSEM не изучен. Этот вопрос важен при ведении пациентов с опухолевыми поражениями легких и требует изучения и систематизации. Разработанный ПК будет использоваться в последующих исследованиях для изучения ошибок и артефактов на изображениях опухолевых поражений, а также разработки подходов для их преодоления.

Ключевые слова: компьютерное моделирование, математический фантом, воксельный фантом человека, итерационный алгоритм реконструкции, ОФЭКТ/КТ, рак легкого.

POTENTIALS OF COMPUTER SIMULATION OF LUNG TUMORS IN COMPARISON WITH ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT DATA

N.V. Denisova¹, M.A. Gurko¹, S.M. Minin², Zh.Zh. Anashbaev²,
A.A. Zheravin², E.A. Samoilova², S.E. Krasilnikov²

Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia¹

4/1, Institutskaya St., 630090, Novosibirsk, Russia. E-mail: nvdenisova2011@mail.ru¹

E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia, Novosibirsk, Russia²

15, Rechkunovskaya St., 630055, Novosibirsk, Russia²

Abstract

The aim of the study was to develop and validate a software package (SP) for computer simulation of the procedure for examining patients with lung cancer by SPECT/CT and assessing the accuracy of reconstruction of tumor lesions. **Material and Methods.** Lung scintigraphy for a patient with peripheral squamous cell carcinoma of the upper lobe of the right lung was performed using a two-detector gamma camera GE Discovery NM/CT 670 DR (USA) with high-resolution collimators for an energy of 140 KeV and a radiopharmaceutical (RP) ^{99m}Tc -Technetrit (MIBI, Diamed, Moscow). The data obtained were subjected to computer processing using a specialized Xeleris 4.0 system from GE (USA). The SP included a program for generating a voxel phantom ("virtual patient"), a program for modeling the "raw" data acquisition ("virtual tomograph") and an image reconstruction based on the OSEM algorithm (Ordered Subset Expectation Maximization). In order to validate the created SP, computer simulation of the above clinical case was performed. The semi-quantitative comparative image analysis was based on a tumor/background score. **Results.** There was a good correlation between clinical "raw" data recorded from a real patient and projection data calculated by the Monte Carlo method from a "virtual patient". The results of the comparative analysis showed that the tumor/background assessment was underestimated in the reconstructed images. **Conclusion.** The problem of the accuracy of the tumor lesions reconstruction by using standard OSEM reconstruction algorithms has not been studied. This issue is important in the management of patients with tumor lesions of the lungs and requires study and systematization. The SP will be used in further studies to analyze errors and artifacts in images of tumor lesions, as well as to develop approaches to overcome them.

Key words: computer simulation, mathematical phantom, voxel human phantom, iteration reconstruction algorithm, SPECT/CT, lung cancer.

Введение

В мире рак легкого (РЛ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием с высокими показателями смертности. В России в структуре онкологических заболеваний мужчин рак легкого занимает 1-е место. С учетом этих данных развитие методов диагностики для обнаружения опухолевых поражений, планирования терапии и мониторинга ее эффективности является актуальной задачей современной медицины. Классификация TNM [1] базируется на оценке трех параметров: T – размер и локализация первичной опухоли, N – вовлечение лимфатических узлов средостения, M – наличие отдаленных метастазов в другие органы, в том числе и в другое легкое. Ключевыми факторами диагностики РЛ являются: дифференцирование злокачественных и доброкачественных поражений, определение точного размера первичной опухоли, оценка распространенности опухолевого процесса (стадирование).

Для диагностики РЛ наиболее широко используется метод компьютерной томографии (КТ). Однако при наличии высокой чувствительности специфич-

ность КТ органов грудной клетки остается довольно низкой, что диктует необходимость в изучении, внедрении и использовании новых современных технологий. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с Tc -МИБИ широко применяется для оценки перфузии миокарда левого желудочка, а в последнее десятилетие этот метод активно внедряется в клиническую практику диагностики опухолевых поражений легких. Анализ работ, посвященных применению метода ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ в оценке опухолевого поражения легких [2–8], показывает, что исследования сильно отличались по величине дозы вводимого препарата (335–1000 МБк) и параметрам записи сырых данных (60–120 ракурсов, время экспозиции 10–30 сек, интервал времени между введением трассера и сканированием 5–40 мин). Практически отсутствует информация о характеристиках используемых алгоритмов реконструкции (число подмножеств subsets, номер итерации останова), от которых может сильно зависеть полученное решение. Полуколичественный анализ изображений основывался на расчете коэффициентов, равных отношению активности в

очаге к активности в выбранной области нормальной ткани и симметричных участках контралатерального легкого. Несмотря на вышеуказанные различия в протоколе обследований, полученные во всех работах результаты, особенно высокие значения специфичности, указывают на перспективность метода ОФЭКТ/КТ с Тс-МИБИ для диагностики рака легких. Однако многие вопросы требуют дальнейшего изучения и систематизации.

Среди важных вопросов стоит назвать выявление опухолевых очагов малых размеров, точное количественное определение активности в опухолевых очагах, стадирование опухолевого процесса, мониторинг эффективности противоопухолевой терапии. Остаются также нерешенными вопросы о точности оценки параметра «опухоль/фон», поскольку этот параметр является определяющим при дифференцировании злокачественных и доброкачественных поражений. Для получения ответов на эти вопросы необходимы исследования с заданным известным источником – фантомом, имитирующим накопление РФП в органах пациента, что позволит количественно оценивать точность реконструированных изображений. Такие исследования могут проводиться на клинических установках с использованием вещественных фантомов (*in vitro*), однако они ограничены высокой стоимостью и невозможностью изучить решения для разнообразных клинических случаев. Единственной альтернативой является метод компьютерного моделирования (*in silico*) с использованием вычислительных фантомов, имитирующих пациентов с разным телосложением и опухолевыми поражениями различной локализации и размера. Метод имитационного компьютерного моделирования («Virtual Clinical Trials») активно развивается в течение последних

20 лет в центрах высокотехнологичной ядерной медицины США, странах Европейского Союза, Японии и Китая [9]. В России такие исследования начали развиваться относительно недавно. В работе методом компьютерного моделирования было выполнено исследование ложного апикального дефекта на ОФЭКТ/КТ изображениях перфузии миокарда в ядерной кардиологии [10].

Целью исследования явились разработка и валидация программного комплекса (ПК) для имитационного компьютерного моделирования процедуры обследования методом ОФЭКТ/КТ пациентов с опухолевыми поражениями легких. Валидация развитого ПК выполнена путем сравнения результатов имитационного моделирования с клиническим случаем исследования пациента с периферическим плоскоклеточным раком верхней доли правого легкого на установке ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 Pro.

Материал и методы

В отделении ФГБУ НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина пациенту Н., 63 года, с диагнозом: Периферический рак верхней доли правого легкого Т3N1M0 IIIA st. ДН 2, проведено ОФЭКТ/КТ с 600 МБк ^{99m}Tс-МИБИ на аппарате ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 с параметрами: матрица 128×128 пикселей, 30 с на кадр, оборот каждого детектора 180°. На серии томосцинтиграмм в верхней доле правого легкого определяется атипичная зона среднеинтенсивного повышенного накопления ^{99m}Tс-МИБИ, совпадающая с периферическим объемным образованием, размерами ~7×6×6 см, имеющая четкие и лучистые контуры, и центральная зона некроза, размерами ~7×6×6 см (рис. 1). Для выполнения компьютерного имитационного

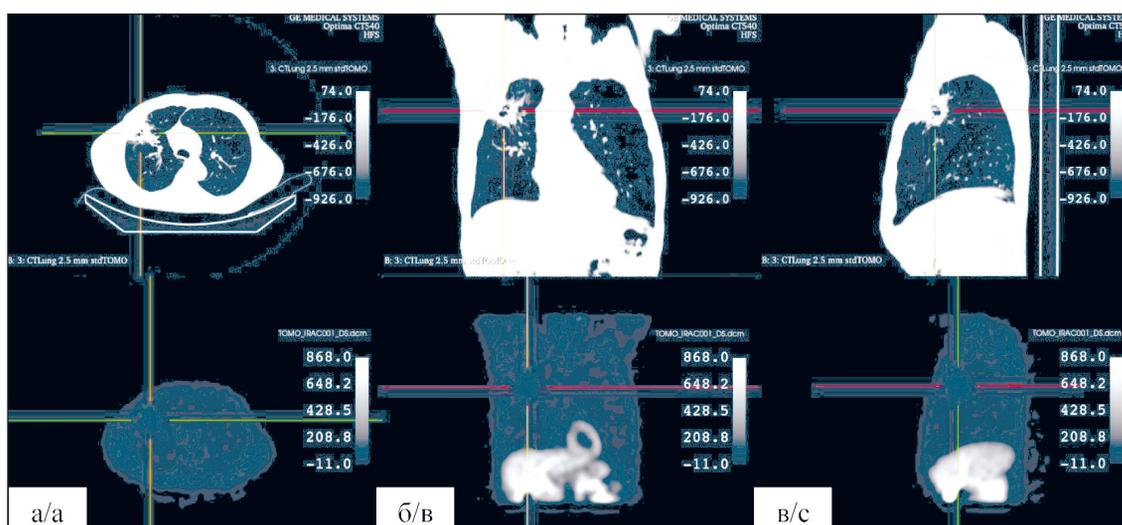


Рис. 1. КТ-снимки (сверху) и ОФЭКТ-изображения (снизу) пациента с периферическим плоскоклеточным раком верхней доли правого легкого. Аксиальное (а), коронарное (б) и сагиттальное (в) сечения КТ и ОФЭКТ 3D реконструированных изображений.

Изображения получены в НМИЦ им. акад. Мешалкина на установке ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670

Fig. 1. CT scans (top) and SPECT images (bottom) of a patient with peripheral squamous cell carcinoma of the upper lobe of the right lung. Axial (a), coronary (b) and sagittal (c) sections of CT and SPECT 3D reconstructed images. The images were obtained at E. Meshalkin National Medical Research Center on the SPECT/CT GE Discovery NM/CT 670

моделирования процедуры обследования методом ОФЭКТ/КТ пациентов с опухолевыми поражениями легких в данной работе создан специализированный программный комплекс, состоящий из 3 базовых блоков: «виртуальный пациент», «виртуальный томограф», алгоритм реконструкции.

Вычислительный фантом – «виртуальный пациент»

В наших предыдущих работах для выполнения исследований в области ядерной кардиологии был развит математический стилизованный антропоморфный фантом – математическая модель торса (ММТ) [10–12]. Этот фантом был создан на основе уравнений аналитической геометрии и логических булевых операторов и использовался в качестве «виртуального пациента» в имитационном компьютерном моделировании исследования перфузии миокарда методом ОФЭКТ/КТ с Тс-МИБИ [10]. Однако математические стилизованные фантомы имеют ограничения в детальном анатомическом описании. Реалистичные виртуальные исследования требуют репрезентативных моделей пациентов с патологиями, особенно если имитационные исследования нацелены на конкретную задачу.

Нами представлена разработка нового поколения фантомов – персонифицированная воксельная модель торса (ВМТ) на основе КТ-изображений реального пациента. На рис. 1 представлены клинические ОФЭКТ- и КТ-изображения пациента с

периферическим плоскоклеточным раком верхней доли правого легкого. Фактически вычислительный фантом ВМТ описывает анатомическое строение внутренних органов и патологических поражений конкретного пациента. Процесс создания фантома представляет собой сегментацию трехмерного изображения, т. е. процесс разбиения изображения на сегменты по определенным признакам с целью выделения интересующих участков. Использовались инструменты сегментации изображений, предоставляемые модулем Segment Editor, входящим в бесплатный программный пакет с открытым исходным кодом 3D Slicer [13].

Формирование фантома проходило в 2 этапа. На первом этапе проводилась сегментация КТ-снимков с выделением структур, различающихся по плотности тканей. Было выбрано 5 типов структур: воздух, легкие, кости, мягкие и жировые ткани. На рис. 2 представлен воксельный фантом – «виртуальный пациент», сгенерированный на основе КТ-изображений. Фантом задан на сетке 128×128×128 в декартовой системе координат. Размер стороны вокселя в плоскости поперечного сечения составлял 4,4 мм.

Для исследований в области ядерной медицины, в частности методом ОФЭКТ, необходима не анатомическая модель, а модель, описывающая трехмерное распределение радиофармпрепарата в органах «виртуального пациента» – 3D «карта накопления РФП». Кроме того, для учета ослабления

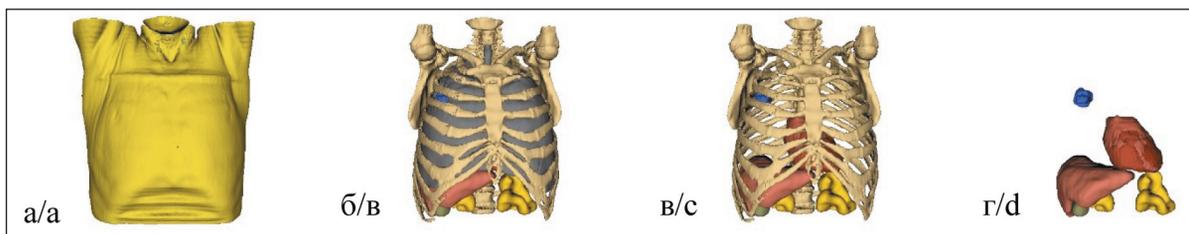


Рис. 2. Воксельный фантом ВМТ (воксельная модель торса), созданный на основе данных КТ пациента с опухолевым поражением правого легкого. Полный фантом (в одежде) (а), фантом с исключенными мягкими и жировыми тканями (б), с исключенными легкими (в) и без костной структуры (г). Фантом задан на сетке 128×128×128 в декартовой системе координат

Fig. 2. Voxel phantom of the VMT (Voxel Model of the Torso), based on CT data of a patient with a tumor of the right lung. Whole phantom (in clothes) (a), phantom with excluded soft and adipose tissue (b), with excluded lungs (c) and without bone structure (d). The phantom is set on a 128×128×128 grid in a Cartesian coordinate system

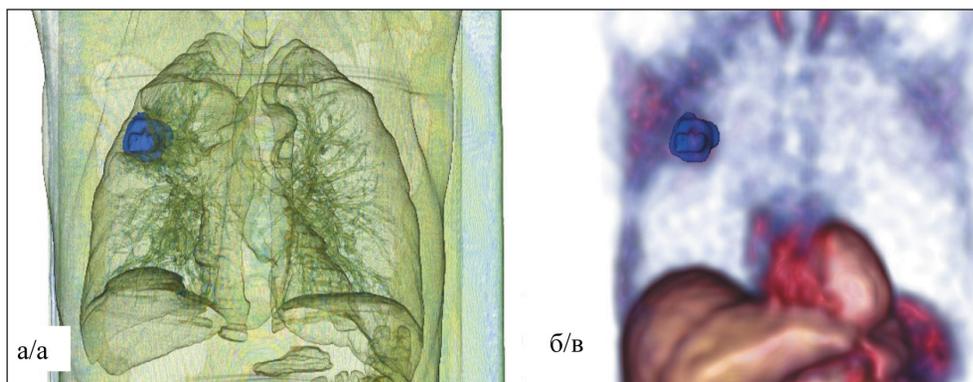


Рис. 3. Клинические изображения КТ (а) и ОФЭКТ (б) опухолевого поражения правого легкого

Fig.3. CT (a) and SPECT (b) images of the right lung tumor

гамма-излучения в биологических тканях необходима 3D «карта ослабления». Поэтому на втором этапе выделяются области накопления радиофармпрепарата. Для решения этой задачи используются ОФЭКТ-изображения того же пациента с периферическим плоскоклеточным раком верхней доли правого легкого. К наиболее практичным инструментам на этом этапе можно отнести обычные средства оконтуривания (paint, erase), межслойного заполнения (fill between slices) и сглаживания (smoothing). Выделенные сегменты далее могут быть использованы инструментом mask volume для заполнения изображений заданными значениями, например, для создания 3D «карты ослабления» или 3D «карты накопления РФП». На рис. 3 представлены ОФЭКТ- и КТ-изображения выделенных фрагментов с опухолевым поражением.

Значения накопленной активности в единицах импульс/воксел определялись из клинических реконструированных изображений реального пациента в плоскостях (axial, coronal, sagittal) как средние значения по выделенной области (органу). Однако значения накопления и соотношения между значениями накопления в разных органах (в частности, отношение «опухоль/фон») на клинических ОФЭКТ-изображениях могут не соответствовать истинным отношениям накопления. Это обусловлено ошибками реконструкции, особенно небольших очагов со скачками накопления РФП. Ошибки возникают из-за ограничений алгоритма OSEM, а также отсутствия поправок на рассеяние гамма-излучения РФП в тканях организма, на эффекты частичного объема и мертвого времени регистрации импульсов. В этом смысле более правильно ориентироваться на клинические измеренные «сырые» данные. В данной работе рассчитывались «сырые» данные с «карты накопления» фантома, которые сравнивались с реальными клиническими «сырыми» данными. По результатам сравнения вводились соответствующие поправки в «карту накопления». Например, отношение усредненных значений опухоль/фон, равных отношению накопления в очаге к накоплению в выбранной области

Таблица 1/Table 1

Относительные значения концентрации РФП Тс-МИБИ в «органах» воксельной модели торса (VMT)

Relative values of the concentration of the radiopharmaceutical Tc-MIBI in the «organs» of the Voxel Torso Model (VMT)

Орган/ткань/ Organ/tissue	Относительная активность (импульс/воксель)/ Relative activity (count/voxel)
Воздух/Air	0
Легкие/Lung	10
Жировые ткани/Adipose tissue	40
Мягкие ткани/Soft tissue	50
Кости/Bone	20
Печень/Liver	700
Кишечник/Colon	1200
Желчный пузырь/Gallbladder	10000
Рак/Cancer	200
Кровь в желудочках сердца/ Blood in ventricle of heart	40
Левый желудочек/Left ventricle	450
Правый желудочек / Right ventricle	220

нормальной ткани легких на реконструированном клиническом изображении, составляло примерно 4. Для такой «карты накопления» опухолевые образования просто не визуализировались на рассчитанных «сырых» проекционных данных. Можно предположить, что на реконструированных изображениях значения накопления в опухолевом очаге занижены, что приводит к снижению оценки опухоль/фон. Численные эксперименты показали, что рассчитанные «сырые» данные соответствовали клиническим данным в области опухолевого очага при значении отношения опухоль/фон, равном 20. Значения накопленной активности



Рис. 4. «Карта накопления Тс-МИБИ» модели VMT – 3D-распределение относительных значений концентрации РФП Тс-МИБИ в органах грудной клетки с опухолью в верхней доле правого легкого (а), коронарный (б) и аксиальный (в) срезы. Опухоль указана стрелками

Fig. 4. The «Tc-MIBI uptake map» of the Voxel Model of Torso (VMT) is a 3D distribution of the relative values of the uptake of Tc-MIBI in tumor of the right lung (a), coronary (b) and axial (c) sections. The arrows point to the tumor

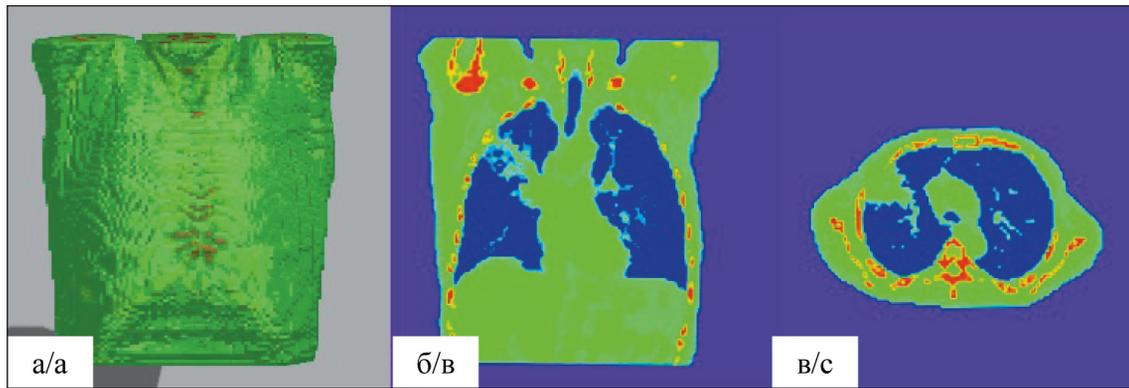


Рис. 5. «Карта ослабления», сгенерированная на основе КТ-данных. 3D-распределение коэффициентов ослабления для фотонов с энергией 140 кэВ (а), коронарный (б) и аксиальный (в) срезы
 Fig. 5. «Attenuation map» based on CT data. 3D distribution of attenuation coefficients for photons with an energy of 140 keV (a), coronary (b) and axial (c) slices

Таблица 2/Table 2

Значения коэффициентов ослабления для гамма-излучения с энергией 140 кэВ (технеций)
Values of attenuation coefficients for gamma radiation with an energy of 140 keV (technetium)

Название материала (база данных)/ Material name (database)	Линейный коэффициент ослабления для 140 кэВ, см ⁻¹ / Linear attenuation coefficient for 140 keV, cm ⁻¹
Сухой воздух/ Dry Air (ICRU-44)	<0,001 ≈ 0
Легкие/Tissue of lung (ICRU-44) *	0,035
Жировые ткани/Adipose tissue (ICRU-44)	0,146
Мягкие ткани/Soft tissue (ICRU-44)	0,162
Кортикальная кость/Cortical bone (ICRU-44)	0,298

Примечание: * – плотность уменьшена на ~2 порядка для соответствия известным значениям линейного коэффициента ослабления легких (0,035–0,04 см⁻¹).

Note: * – density reduced by ~2 orders of magnitude to match known values of linear lung attenuation coefficient (0.035–0.04 cm⁻¹).

в различных органах и тканях «виртуального пациента» в единицах импульс/воксел, которые использовались для создания «карты накопления РФП», представлены в табл. 1. 3D «карта накопления Тс-МИБИ» представлена на рис. 4а. Также на рис. 4 показаны коронарный (б) и аксиальный (в) срезы, которые выбраны таким образом, чтобы продемонстрировать опухоль в верхнем сегменте правого легкого.

Для учета ослабления гамма-излучения в биологических тканях разной плотности используются данные КТ, с помощью которых генерируется индивидуальная «карта ослабления» для каждого пациента. В данной работе 3D «карта ослабления» была сгенерирована на основе КТ-данных пациента. В табл. 2 представлены используемые значения коэффициентов ослабления (в 1/см) для гамма-излучения с энергией 140 кэВ [14]. 3D «карта ослабления» и изображения сечений, соответствующих сечениям «карты накопления Тс-МИБИ», включающим опухолевое поражение, представлены на рис. 5. На 3D «карте ослабления» пациент представлен в одежде, поскольку ее рентгеновская плотность близка к плотности жировой ткани/кожи, что затрудняет исключение одежды из фантома.

Моделирование сбора проекционных данных – «виртуальная система ОФЭКТ/КТ»

В наших предыдущих исследованиях [10, 11] моделирование сбора «сырых» данных осуществлялось на основе метода режекции Неймана. В рамках этого подхода вначале рассчитываются точные данные, а потом они «зашумляются пуассоновским шумом». Такой метод имеет определенные ограничения. Более продвинутым подходом, наиболее приближенным к клинической процедуре записи данных в методе ОФЭКТ, является статистический метод Монте-Карло. В данной работе развит подход к расчету «сырых» проекционных данных на основе метода Монте-Карло [15]. Моделировалась установка ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 Pro с низкоэнергетическим коллиматором высокого разрешения (LEHR) и кристаллом детектора 3/8” (табл. 3).

Процедура обследования включала круговую орбиту с пошаговым сканированием по дуге 360° с шагом в 3°. Аналогично клиническим исследованиям в численном моделировании имитировалась процедура записи данных с одинаковым временем сканирования на каждом из 120 ракурсов. Общее набранное число импульсов за время записи со всех ракурсов составило 10 500 000, что соот-

Таблица 3/Table 3

Параметры используемого коллиматора
Parameters of the used collimator

Наименование/ Name	Поле видимости, см/ Field of view, cm	Чувствительность (cps/MBq)/ Sensitivity (cps/ MBq)*	Диаметр канала, мм/ Channel diameter, mm	Толщина септы, мм/ Septa thickness, mm	Длина канала, мм/ Channel length, mm
LEHR	54×40	72	1,5	0,2	35

Примечание: * – на расстоянии 100 мм от лицевой поверхности коллиматора для кристалла 3/8”.

Note: * – at a distance of 100 mm from the front surface of the collimator for a 3/8” crystal.

Таблица 4/Table 4

Параметры сканирования
Scan options

Количество ракурсов/ Number of angles	Угол между ракурсами/ Angle between views	Радиус орбиты, мм/ Orbit radius, mm	Время сбора на ракурс, сек/ Acquisition time per view, s	Число отсчетов на ракурс, тыс./ Number of counts per angle, thousand	Общее число зарегистрированных гамма-квантов, млн/ Total number of registered gamma quanta, million
120	3°	233	5	~110	~13

ветствует клиническому случаю. Среднее число импульсов на каждый ракурс составляло примерно 87 000. Именно эти цифры – набранное число импульсов за время записи со всех ракурсов и примерное среднее число импульсов на каждый ракурс – определяют нормировку для приближения имитационного моделирования к реальным клиническим исследованиям. Полученные данные представлены в матрицах 128×128 с размером пикселя 4,4 мм. Параметры процедуры сканирования представлены в табл. 4.

Сравнение клинических проекционных данных и данных, полученных методом моделирования Монте-Карло, представлено на рис. 6. Показаны данные 3 проекций из 120. Для большей наглядности на изображениях пропорционально повышены яркость и контрастность. Красной окружностью выделена область повышенного накопления радиофармпрепарата в легких. Наблюдается достаточно хорошее согласие между клиническими сырыми данными, записанными с реального пациента, и аналогичными проекционными данными, рассчи-

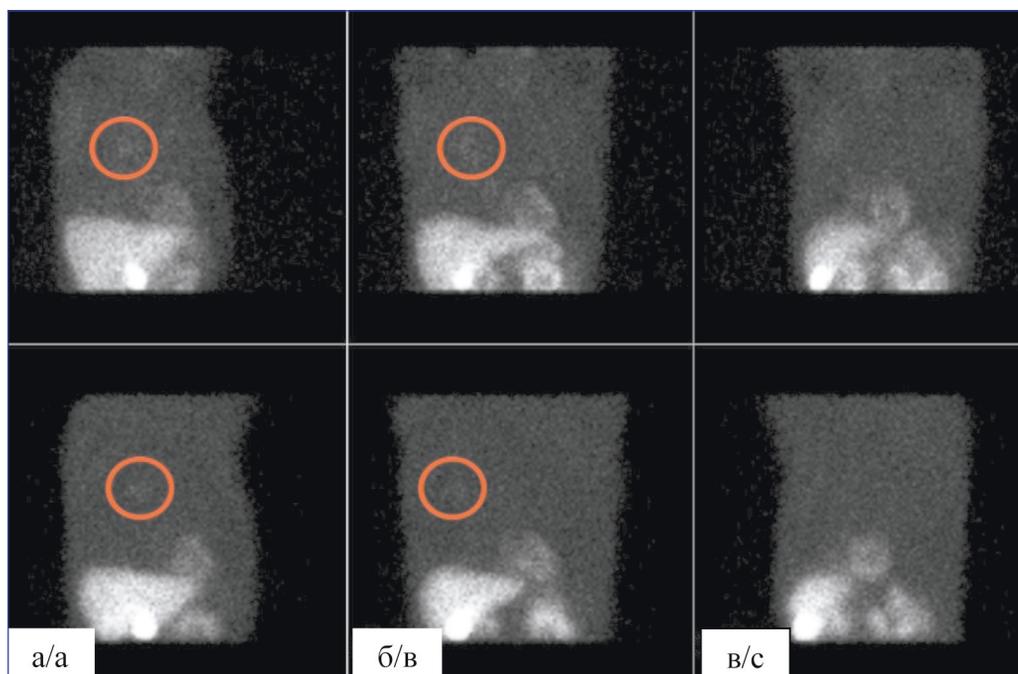


Рис. 6. Клинические (верхний ряд) и полученные в результате моделирования методом Монте-Карло (нижний ряд) проекционные данные. Левая передняя косая (а), фронтальная (б) и правая передняя косая (в)
Fig. 6. Clinical (upper row) and projection data obtained of Monte Carlo simulation (lower row). Left front oblique (a), front (b) and right front oblique (c)

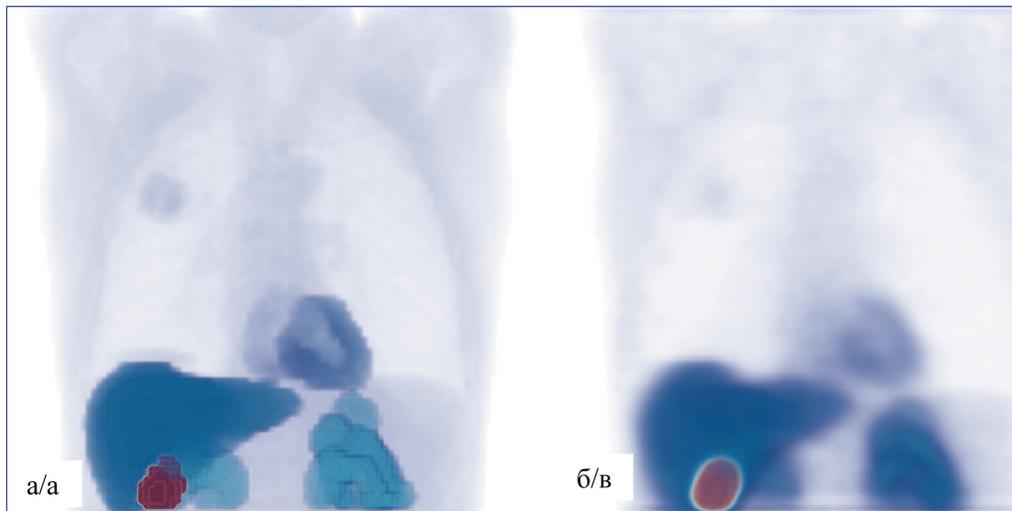


Рис. 7. Сравнение заданной «карты накопления Тс-МИБИ» виртуального пациента (а) и реконструированных изображений, полученных в результате имитационного моделирования (б)
 Fig. 7. Comparison of a assigned «Tc-MIBI uptake map» of a virtual patient (a) and reconstructed images obtained as a result of simulation modeling (b)

танными методом Монте-Карло с использованием «виртуального пациента».

Алгоритм реконструкции

Для реконструкции 3D-изображений из сырых данных, рассчитанных методом Монте-Карло, использовался стандартный базовый алгоритм реконструкции OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization) [16]. На абсолютном большинстве современных коммерческих ОФЭКТ/КТ систем установлены алгоритмы реконструкции, основанные на OSEM (Astonish на Philips BrightView XCT, Evolution на GE Discovery NM/CT 670 Pro, Flash 3D на Symbia Intevo Siemens). Различия заключаются в использовании (или неиспользовании) различных сглаживающих фильтров, а также в расчете системной матрицы, входящей в алгоритм реконструкции. Системная матрица учитывает физические процессы, связанные с получением «сырых» данных. В работе в алгоритме OSEM использовалась системная матрица с учетом эффекта ослабления потока гамма-квантов в биологических тканях, который в англоязычной литературе принято обозначать как Attenuation Correction (AC). Также учитывался эффект прохождения через коллиматор и детектор, который описывался с помощью функции рассеяния точки (ФРТ). В англоязычной литературе учет ФРТ обозначается как Resolution Recovery (RR). Не учитывалась поправка на рассеяние гамма-излучения РФП в тканях организма (Scatter Correction), не учитывался эффект частичного объема (Partial Volume Effect), не учитывалось влияние мертвого времени регистрации импульсов на гамма-камере. Эти 3 последних эффекта не были включены в алгоритм реконструкции на клинической установке GE Discovery NM/CT 670 Pro, на которой проводились клинические исследования пациента, представленные в данной работе.

Реконструкция осуществлялась с использованием алгоритма OSEM с учетом ослабления (AC) и восстановления разрешения (RR). Изображение формировалось на матрице $128 \times 128 \times 128$, размер стороны вокселя в поперечном сечении изображения составлял 4,4 мм. Поскольку изображение опухоли получалось «зашумленным», осуществлялось сглаживание полученного изображения с помощью медианной фильтрации. В настоящее время не существует определенного руководства по протоколу обследования пациентов с поражением легких методом ОФЭКТ/КТ, в данной работе реконструкция выполнялась в режиме 30 subsets, номер итерации останова варьировался в интервале 3–10.

На рис. 7 представлено сравнение реконструированного изображения с заданной «картой накопления Тс-МИБИ» в фантоме. Изображения были нормированы по максимальному значению. Видно, что опухоль уверенно диагностируется на реконструированном изображении. На рис. 8 представлено сравнение клинических ОФЭКТ-изображений распределения активности РФП Тс-МИБИ в органах грудной клетки пациента с опухолью в верхней доле правого легкого и реконструированных изображений, полученных в результате имитационного моделирования данного клинического случая. Визуально наблюдается достаточно хорошая корреляция этих изображений.

Результаты и обсуждение

Создан программный комплекс для имитационного компьютерного моделирования процедуры ОФЭКТ/КТ обследования больных раком легких и выполнена его валидация путем сравнения результатов моделирования с клиническим случаем пациента с периферическим плоскоклеточным раком верхней доли правого легкого на установке

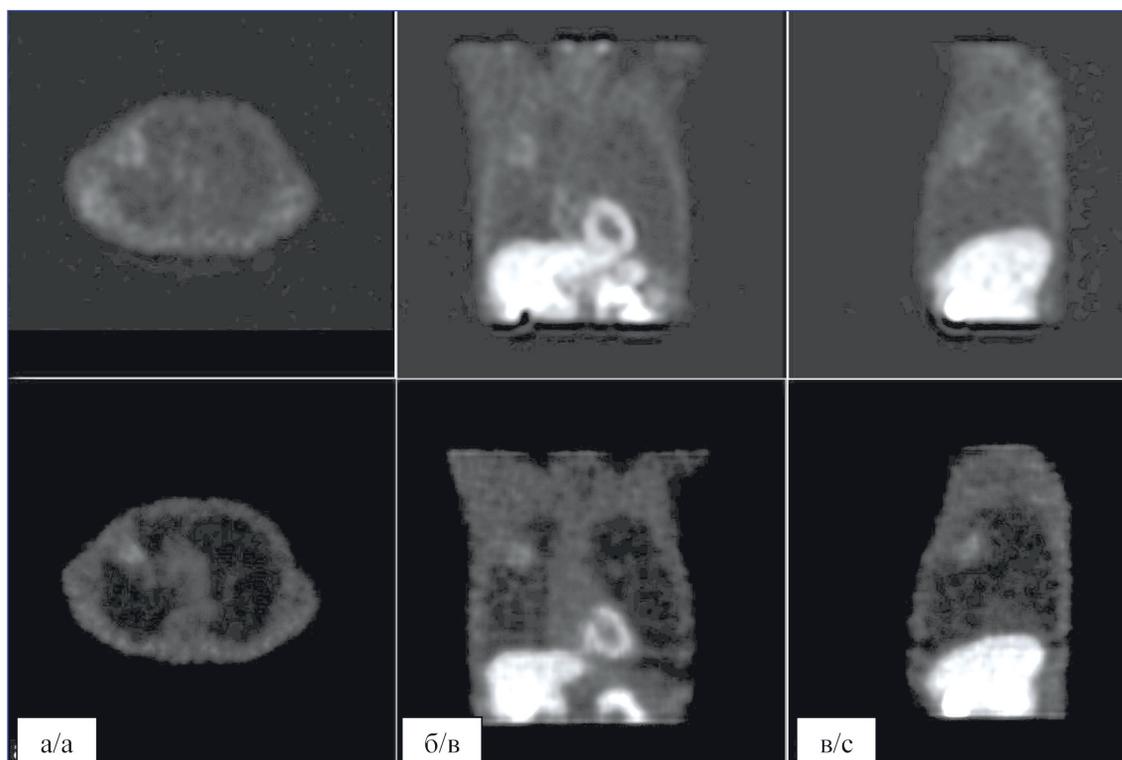


Рис. 8. Сравнение клинических ОФЭКТ-изображений накопления РФП Тс-МИБИ в органах грудной клетки с опухолью в верхней доле правого легкого (верхний ряд) и реконструированных изображений, полученных в имитационном моделировании (нижний ряд). Срезы, проходящие через опухоль: поперечный (а), коронарный (б) и сагиттальный (в)

Fig. 8. Comparison of clinical SPECT images of the Tc-MIBI uptake in the chest organs with a tumor in the upper lobe of the right lung (upper row) and reconstructed images obtained in simulation (lower row). Sections passing through the tumor lesion are shown: transverse (a), coronal (b) and sagittal (c)

ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 Pro. Получены следующие результаты:

- Разработана и протестирована методология создания персонализированных воксельных фантомов («виртуальных пациентов») для исследований в области диагностической ядерной медицины. Создание «карты накопления РФП» необходимо контролировать с помощью сравнения рассчитанных и клинических «сырых» данных, чтобы учитывать ошибки на реконструированных изображениях, особенно в опухолевых очагах.

- Разработана и протестирована программа расчета «сырых» данных на основе метода Монте-Карло с нормировкой на конкретный клинический случай, которая задается общим числом зарегистрированных импульсов за время записи данных. Сравнение клинических «сырых» данных и рассчитанных методом Монте-Карло с «виртуального пациента» является тестовой проверкой правильности задания «карты накопления РФП». В численных экспериментах вначале было получено несоответствие данных в зоне опухолевого поражения. Для устранения этого несоответствия в фантоме было изменено значение накопления Тс-МИБИ в опухоли.

- Разработана программа расчета системной матрицы для алгоритма реконструкции изображений OSEM с учетом ослабления (AC) и восстановления

разрешения (RR). Выполнена реконструкция изображения из рассчитанных методом Монте-Карло «сырых» данных для «виртуального пациента». Выполнены оценки отношения опухоль/фон для усредненных значений накопления активности в опухоли и в нормальной зоне в легких. Эти оценки составляли 20.0 в фантоме и 5.91 и 6.48 на реконструированных изображениях после 5-й и 10-й итераций соответственно.

Таким образом, в численных имитационных исследованиях были получены заниженные значения накопления в опухоли, что подтверждает вышесказанное предположение о том, что на реконструированных клинических изображениях накопление в опухоли занижено по сравнению с реальным. Причиной этого могут быть ограничения алгоритма OSEM, а также сглаживание, которое проводилось из-за «зашумленности» изображения опухоли. В наших предыдущих исследованиях показано, что сглаживание может приводить к заниженной оценке накопления РФП в опухоли [17]. Также указывалось, что сглаживание артефактов Гиббса, возникающих на изображениях опухоли, может привести к заниженным значениям накопления в опухоли и, как результат, заниженной величине отношения «опухоль/фон» [18]. Требуются дальнейшие детальные исследования этой проблемы. Следует отметить, что вопрос о точ-

ности реконструкции опухоли при использовании стандартных алгоритмов реконструкции OSEM не изучен. Одной из главных проблем современных ОФЭКТ (и ПЭТ)-систем являются недостатки (недоработки) статистических итерационных алгоритмов OSEM. С точки зрения фундаментальной математической теории задача реконструкции изображений в методе ОФЭКТ принадлежит к классу обратных некорректных задач с пуассоновскими данными, решение которых должно быть основано на методе статистической регуляризации. Метод статистической регуляризации Maximum a Posteriori (MAP) активно развивается, но существуют нерешенные проблемы, которые сдерживают применение MAP алгоритмов на коммерческих ОФЭКТ и ПЭТ системах. Решение OSEM не является регуляризованным. Фактически при клинических применениях алгоритма OSEM осуществляется грубая регуляризация за счет прерывания итерационного процесса на итерации с наиболее «подходящим» изображением. В ядерной кардиологии область выделенного интереса – сердце – заранее известна, поэтому номер итерации останова определяется производителем оборудования с помощью исследований на вещественных антропоморфных фантомах и волонтерах. Этот номер останова (в зависимости от условий сбора данных и параметров алгоритма) рекомендуется в протоколе обследований. В случае онкологических поражений положение и размер опухоли могут быть абсолютно разными, поэтому в общем случае трудно определить подходящий номер останова итерационного процесса. Дополнительную трудность создают краевые артефакты, известные в литературе как артефакты Гиббса, искажающие оценку «опухоль/фон». Как отмечено выше, при сглаживании изображения оценка «опухоль/фон» становится заниженной. При реконструкции без сглаживания возникает

проблема выбора номера итерации останова. При останове на основании общей визуальной оценки всего изображения оценка «опухоль/фон» может оказаться завышенной или заниженной в зависимости от размеров опухоли. Необходимо изучить эту проблему, чтобы сформулировать критерии останова итерационного процесса для получения наилучшего решения именно в области опухолевого поражения. Такие исследования предполагается выполнить с помощью развитого программного пакета. В последующих исследованиях предполагается исследовать модели опухолевых поражений разного размера, разной локализации и с разным накоплением РФП.

Заключение

Метод имитационного компьютерного моделирования имеет большой потенциал в качестве инструмента исследования и развития в области ядерной медицины. Данная работа является пионерской. Впервые разработан программный комплекс для математического моделирования процедуры обследования методом ОФЭКТ/КТ больных раком легких и выполнена его валидация путем сравнения с клиническим случаем. «Узким местом» в диагностической ядерной медицине является количественная оценка опухолевых поражений, связанная с неустойчивостью алгоритма реконструкции изображений OSEM. Решение этой проблемы может быть достигнуто только на междисциплинарной основе с участием математиков, физиков и клиницистов. Разработанный в данной работе программный комплекс является современным инструментом для таких исследований и будет использоваться в нашей последующей работе для изучения ошибок и артефактов на изображениях опухолевых поражений, а также для оценки возможности выявления опухолевых очагов малых размеров.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K., Meyer L., Gress D.M., Byrd D.R., Winchester D.P. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(2): 93–9. doi: 10.3322/caac.21388.
2. Трухачева Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец Л.А., Усова А.В., Григорьев Е.Г., Величко С.А., Чуруксаева О.Н. Новые возможности лучевой визуализации в диагностике местнораспространенного рака шейки матки. *Сибирский онкологический журнал.* 2019; 18(2): 83–91. [Trukhacheva N.G., Frolova I.G., Kolomiets L.A., Usova A.V., Grigorev E.G., Velichko S.A., Churuksaeva O.N. Novel approaches to diagnostic imaging of locally advanced cervical cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2019; 18(2): 83–91. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-83-91.
3. Канаев С.В., Нажмудинов Р.А., Новиков С.Н., Левченко Е.В., Бейнусов Д.С. Диагностическая ценность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии – рентгеновской компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ) в оценке опухолевого поражения регионарных лимфоузлов у больных немелкоклеточным раком легкого. *Человек и его здоровье.* 2015; (2): 29–34. [Kanaev S.V., Nazhmudinov R.A., Novikov S.N., Levchenko E.V., Beynusov D.S. The diagnostic ability of single-photon emission computed tomography – computed tomography (SPECT-CT) in evaluation of tumor involvement of regional lymph nodes in patients with NSCLC. *Man and His Health.* 2015; (2): 29–34. (in Russian)].
4. Кундин В.Ю., Сатыр М.И., Неверко И.В. Совмещенная технология ОФЭКТ/КТ в диагностике, стадировании и дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных поражений легкого. *Клиническая онкология.* 2013; 9(1): 152–156. [Kundin V.Yu., Satyr M.I., Neverko I.V. Combined SPECT/CT technology in the diagnosis, staging and differential diagnosis of malignant and benign lung lesions. *Clinical Oncology.* 2013; 9(1): 152–156. (in Russian)].
5. Nikoletić K., Mihailović J., Srbovan D., Kolarov V., Zeravica R. Lung tumors: early and delayed ratio of 99mTc-methoxy-2-isobutylisonitrile accumulation. *Vojnosanit Pregl.* 2014; 71(5): 438–45.
6. Nosotti M., Santambrogio L., Gasparini M., Baisi A., Bellaviti N., Rosso L. Role of (99m)tc-hexakis-2-methoxy-isobutylisonitrile in the diagnosis and staging of lung cancer. *Chest.* 2002; 122(4): 1361–4. doi: 10.1378/chest.122.4.1361.
7. Santini M., Fiorelli A., Vicidomini G., Laperuta P., Busiello L., Rambaldi P.F., Mansi L., Rotondo A. F-18-2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography compared to technetium-99m hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile single photon emission chest tomography in the diagnosis of indeterminate lung lesions. *Respiration.* 2010; 80(6): 524–33. doi: 10.1159/000321373.
8. Zhang S., Liu Y. Diagnostic Performances of 99mTc-Methoxy Isobutyl Isonitrile Scan in Predicting the Malignancy of Lung Lesions: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(18): 3571. doi: 10.1097/MD.0000000000003571.
9. Abadi E., Segars W.P., Tsui B.M.W., Kinahan P.E., Bottenus N., Frangi A.F., Maidment A., Lo J., Samei E. Virtual clinical trials in medical

imaging: a review. *J Med Imaging* (Bellingham). 2020; 7(4). doi: 10.1117/1.JMI.7.4.042805.

10. Denisova N.V., Ansheles A.A. A study of false apical defects in myocardial perfusion imaging with SPECT/CT. *Biomed. Phys. Eng. Express*. 2018; 4(6). doi: 10.1088/2057-1976/aae414.

11. Denisova N., Ondar M., Kertesz H., Beyer T. Development of anthropomorphic mathematical phantoms for simulations of clinical cases in diagnostic nuclear medicine. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization*. 2022; 1–9. doi: 10.1080/21681163.2022.2074308.

12. Denisova H.B. Вычислительные фантомы для медицинской радиологии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2022; 67(6): 51–61. [Denisova N.V. Computational Phantoms for Medical Radiology. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022; 67(6): 51–61. (in Russian)]. doi: 10.33266/1024-6177-2022-67-6-51-61.

13. Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J., Finet J., Fillion-Robin J.C., Pujol S., Bauer C., Jennings D., Fennessy F., Sonka M., Buatti J., Aylward S., Miller J.V., Pieper S., Kikinis R. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012; 30(9): 1323–41. doi: 10.1016/j.mri.2012.05.001.

14. Berger M.J., Hubbell J.H., Seltzer S.M., Chang J., Coursey J.S., Sukumar R., Zucker D.S., Olsen K. XCOM-Photon Cross Sections Database, NIST Standard Reference Database 8. National Institute of Standards and Technology. 1987. doi: 10.18434/T48G6X.

15. Gurko M.A., Denisova H.B. Моделирование сбора «сырых» проекционных данных в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Журнал технической физики*. 2022; 92(5): 747. [Gurko M.A., Denisova N.V. The Modelling of the acquiring of “raw” projection data in single-photon emission computed tomography. *Journal of Applied Physics*. 2022; 92(5): 747. (in Russian)]. doi: 10.21883/JTF.2022.05.52381.264-21.

16. Shepp L.A., Vardi Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Trans Med Imaging*. 1982; 1(2): 113–22. doi: 10.1109/TMI.1982.4307558.

17. Нестерова А.В., Денисова Н.В. «Подводные камни» на пути количественной оценки тяжести онкологических поражений в диагностической ядерной медицине. *Журнал технической физики*. 2022; 92(7): 1018. [Nesterova A.V., Denisova N.V. «Pitfalls» in the path of quantitative assessment of the severity of oncological lesions in diagnostic nuclear medicine. *Journal of Applied Physics*. 2022; 92(7): 1018. (in Russian)]. doi: 10.21883/JTF.2022.07.52659.331-21.

18. Nyuts J. Unconstrained image reconstruction with resolution modelling does not have a unique solution. *EJNMMI Physics*. 2014; 1: 98. doi: 10.1186/s40658-014-0098-4.

Поступила/Received 17.10.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 02.03.2023

Принята к публикации/Accepted 14.03.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Денисова Наталья Васильевна, доктор физико-математических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБУН «Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: nvdenisova2011@mail.ru. SPIN-код: 4928-8185. Author ID (Scopus): 7005765197. ORCID: 0000-0001-9374-1753.

Гурко Михаил Адамович, инженер-исследователь, ФГБУН «Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 3214-5765. Author ID (Scopus): 57224186631. ORCID: 0000-0001-9374-1753.

Минин Станислав Михайлович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Научно-исследовательского отдела онкологии и радиотерапии Института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1405-8735. Author ID (Scopus): 12773062000. ORCID: 0000-0001-6626-6408.

Анашбаев Жанат Жуманалиевич, врач-радиолог отделения радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). Researcher ID (WOS): AFG-5234-2022. Author ID (Scopus): 57223349321. ORCID: 0000-0003-3169-0326.

Жеравин Александр Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом онкологии и радиотерапии Института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2858-7175. Author ID (Scopus): 6507532187. ORCID: 0000-0003-3047-4613.

Самойлова Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением радиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2724-3700.

Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, директор Института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). Author ID (Scopus): 24461871200. ORCID: 0000-0003-0687-0894.

ВКЛАД АВТОРОВ

Денисова Наталья Васильевна: разработка концепции и планирование научной работы, написание черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Гурко Михаил Адамович: разработка концепции, планирование и написание черновика рукописи, математическое моделирование.

Минин Станислав Михайлович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Анашбаев Жанат Жуманалиевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Жеравин Александр Александрович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Самойлова Елена Анатольевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Красильников Сергей Эдуардович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Работа была выполнена с использованием ресурсов ЦКП «Сибирский суперкомпьютерный центр» ИВМиМГ СО РАН.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Denisova, Professor, Leading Researcher of the Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). E-mail: nvdenisova2011@mail.ru. Author ID (Scopus): 7005765197. ORCID: 0000-0001-9374-1753.

Mikhail A. Gurko, Research Engineer, Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 57224186631. ORCID: 0000-0001-9374-1753.

Stanislav M. Minin, MD, PhD, Researcher, Department of Oncology and Radiotherapy, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 12773062000. ORCID: 0000-0001-6626-6408.

Zhanat Zh. Anashbaev, MD, Radiologist, Radiotherapy Department, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): AFG-5234-2022. Author ID (Scopus): 57223349321. ORCID: 0000-0003-3169-0326.

Aleksandr A. Zheravin, MD, PhD, Head of the Department of Oncology and Radiotherapy, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 6507532187. ORCID: 0000-0003-3047-4613.

Elena A. Samoylova, MD, PhD, Head of the Radiotherapy Department, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia (Novosibirsk, Russia).

Sergey E. Krasilnikov, MD, Professor, Director of the Institute of Oncology and Neurosurgery, E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 24461871200. ORCID: 0000-0003-0687-0894.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Natalia V. Denisova: concept development, planning and drafting of the manuscript, final approval of the published version.

Mikhail A. Gurko: concept development, planning and drafting of the manuscript, mathematical modeling.

Stanislav M. Minin: analysis of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Zhanat Zh. Anashbaev: analysis of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Aleksandr A. Zheravin: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Elena A. Samoylova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey E. Krasilnikov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgment

The authors express gratitude for the use of the resources the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (SB RAS) Siberian Supercomputer Center.