

ОЦЕНКА КТ-ПАРАМЕТРОВ КОСТНОЙ ТКАНИ В ПЛАНИРОВАНИИ ВНУТРИТКАНЕВОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ

Л. А. АВРЬЯНОВА^{1*}, А. К. АВАКЯН¹, А. В. ГРУШКА², А. В. ЗИНВАЛЮК³, В. В. КУЛИЧЕНКО⁴

¹ Кафедра биомедицинской инженерии, Харьковский национальный университет радиоэлектроники, Харьков, УКРАИНА

² ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», Харьков, УКРАИНА

³ ООО «Украинский центр томотерапии», Кировоград, УКРАИНА

⁴ Кафедра промышленной и биомедицинской электроники, Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», Харьков, УКРАИНА

* email: averyanova-lilya@rambler.ru

АННОТАЦИЯ У роботі аналізується проблема обґрунтування вибору кількісних характеристик для індивідуалізації дози опромінення пацієнта при плануванні внутрішньотканинної радіонуклідної терапії. Пропонується застосування метода обробки КТ-скана тіла хребця з метою кількісної оцінки стану трабекулярних структур та кісткового мозку перед променевим лікуванням кісткових метастазів. Цей метод дозволить уточнити план лікування, що сприятиме підвищенню ефективності лікування та мінімізації можливих ускладнень.

Ключові слова: внутрішньотканинна радіонуклідна терапія (РНТ), кісткові метастази, трабекулярна структура тіла хребця, комп'ютерна томографія (КТ), мінеральна щільність кістки, обробка зображення

АННОТАЦИЯ В работе анализируется проблема обоснования выбора количественных характеристик для индивидуализации дозы облучения пациента при планировании внутритканевой радионуклидной терапии. Предлагается использование метода обработки КТ-скана тела позвонка с целью количественной оценки состояния трабекулярных структур и костного мозга перед лучевым лечением костных метастазов. Этот метод позволит уточнить план лечения, что будет способствовать повышению эффективности лечения и минимизации возможных осложнений.

Ключевые слова: внутритканевая радионуклидная терапия (РНТ), костные метастазы, трабекулярная структура тела позвонка, компьютерная томография (КТ), минеральная плотность кости, обработка изображения.

ESTIMATION OF BONE TISSUE CT-PARAMETERS FOR INTERSTITIAL RADIONUCLIDE THERAPY PLANNING

L. AVERYANOVA^{1*}, A. AVAKYAN¹, A. GRUSHKA², A. ZINVALUK³, V. KULICHENKO⁴

¹ Department of Biomedical Engineering, Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, UKRAINE

² State Institution «Grigoriev Institute for Medical Radiology of NAMS of Ukraine», Kharkiv, UKRAINE

³ Ukrainian Center of TomoTherapy, Ltd., Kirovograd, UKRAINE

⁴ National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute», Kharkiv, UKRAINE

ABSTRACT The goal of the study is quantitative selection of characteristics for the individualization of the radiation dose of the patient while planning interstitial radionuclide therapy. It is proposing to use the method of processing the CT scan of the vertebral body with quantifying the state of the trabecular structures and bone marrow prior to radiotherapy of bone metastases. Bone status of CT scans and X-ray images carried out by analyzing the profile of the image brightness (densitograms), which contains information on morphological features of bone structures.

In a preliminary analysis of the possibility of quantitative assessment of bone on CT slices of the vertebral body L5. In the Matlab IPT environment was processed a rectangular area in the middle of the cut vertebra, with the definition of threshold values for binarization Hounsfield numbers. Graphical transformations of the CT drug results are shown in the corresponding histograms. Histogram of binary image allows us to estimate the ratio of the area of the image trabecular vertebral body and soft tissue filling. According to the BMD(x) function was calculated the range of morphometric parameters of the vertebral body. The morphometric parameters indicates a thinning of the cortical wall at OP and densitometrical parameters indicates a decreasing in the mineral components. This method will allow clarify the treatment plan for treatment effectiveness increasing and minimizing complications.

Keywords: interstitial radionuclide therapy (RNT), bone metastasis, vertebra body trabecular structure, computed tomography (CT), bone mineral density (BMD), image processing.

Введение

Актуальной и сложной задачей в онкологии остается паллиативная терапия костной метастатической болезни. Основным методом лечения рака с костными метастазами является

внутритканевая лучевая (радионуклидная) терапия (РНТ). Ее суть состоит в том, что радиоизотопы, которые при попадании в организм накапливаются именно в костной ткани, облучают раковые метастазы локально, оказывая минимальное негативное воздействие на другие органы. В настоящее время в

мире успешно используется остеотропный радиофармпрепарат ^{153}Sm -оксабифор, однако недостаточно изучены вопросы научно обоснованного выбора его индивидуальной дозировки, не вызывающей ухудшения состояния костных структур и костного мозга [1].

Важная информация о состоянии этих структур содержится в диагностических изображениях – прежде всего это результаты рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и радионуклидной визуализации. Однако, отсутствие интегративного подхода к оценке морфофункциональных параметров костных структур с учетом количественного анализа их изображений негативно влияет на качество планирования РНТ.

Актуальность

Анализ современной зарубежной литературы показал, что в настоящее время не существует единого подхода, направленного на индивидуальное обоснование терапевтической дозы облучения ^{153}Sm для РНТ больных с метастатическим поражением костной системы. Существующие рекомендации Европейской Ассоциации Ядерной Медицины относительно применения ^{153}Sm [2] не решают проблем индивидуализации РНТ. Особое внимание исследователей привлечено к оценке биопроб пациентов [3], в меньшей степени привлекаются данные томографической визуализации костных структур различных модальностей [4]. В то же время результаты КТ и радионуклидной визуализации должны использоваться для оценки возможных рисков повреждения структур позвонков вследствие их лучевого повреждения, которое, в частности может проявляться как нарушение ремоделирования костной ткани (пострадиационный остеопороз), что повышает риск патологических переломов позвоночника [5]. Таким образом, создание средств компьютерной обработки визуальной диагностической информации для целей планирования РНТ является актуальной научной задачей.

Анализ последних исследований и литературы

Исследование вопросов количественной оценки остеопоротических изменений тел позвонков по результатам КТ-визуализации проводится во многих направлениях. Предложены количественные показатели оценки динамики изменений костных структур при потере костной массы [5-12], однако эта проблема должна быть рассмотрена в неразрывной связи с причиной возникновения этого патологического процесса. С точки зрения создания комплекса средств оценки костного статуса при проведении РНТ костных метастазов данная задача не рассматривалась. В то же время, например, по результатам КТ можно оценить целостность микроструктур костной ткани и определить,

возможно ли лечение данного пациента методом РНТ, тем более, что все пациенты, направляемые на РНТ, имеют результаты КТ.

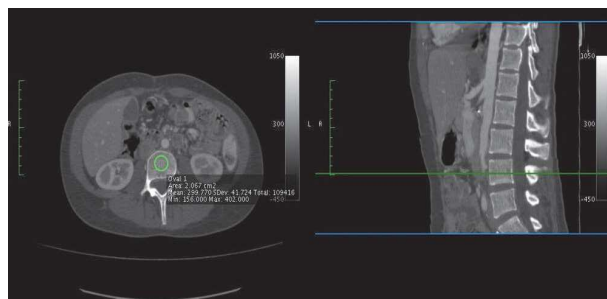
Цель работы

Поиск методов количественной оценки состояния костных структур по результатам их КТ-визуализации для оценки степени поражения костной ткани и уточнения необходимого объема РНТ.

Показатели для оценки КТ-плотности кости

Определение минеральной плотности кости (*BMD*) можно проводить несколькими методами (рентгеновская абсорбциометрия, ультразвуковая денситометрия и др.), однако денситометрия кости по КТ-снимкам имеет множество преимуществ, позволяя разделить кортикальную и трабекулярную структуры; определить истинное объемное значение плотности в $\text{мг}/\text{см}^3$ и морфометрические параметры кости.

В [6,7] приведено описание расчета *BMD* по шкале Хаунсфилда (рис. 1). Согласно классификации Д.Фельсенберга [7] МПК определяется следующими пороговыми значениями: норма ($> 120 \text{ мг}/\text{см}^3$); остеопения ($< 120 \text{ мг}/\text{см}^3$); остеопороз ($< 80 \text{ мг}/\text{см}^3$); очень высокий риск разрушения ($< 50 \text{ мг}/\text{см}^3$). Преобразование чисел Хаунсфилда (НУ) в значение МПК требует базового материала с известными свойствами поглощения. Как показал анализ имеющейся информации, основной проблемой при осуществлении программной обработки КТ-снимка и его количественного анализа является обоснование выбора окна чисел Хаунсфилда для разделения (сегментации) изображений костных структур и костного мозга (табл.1).



а



б

Рис. 1 – Определение минеральной плотности трабекулярной кости по КТ:

а - 299 НУ (норма); б - 63 НУ (патология) [7]

Исследование костного статуса по КТ-сканам и рентгеновским изображениям часто проводят с помощью анализа профиля яркости изображения (денситограммы), который содержит информацию о морфологических особенностях костных структур. На примере анализа КТ-скана стандартизированного Европейского фантома позвоночника [8] показана методика построения КТ-денситограммы и расчета BMD по фантому тела позвонка L1 (рис. 2). Функция $BMD(x)$ определяется как результат свертки функции распределения истинной плотности кости $BMD^t(x)$ с одномерной функцией рассеяния точки $PSF(x)$ [9]

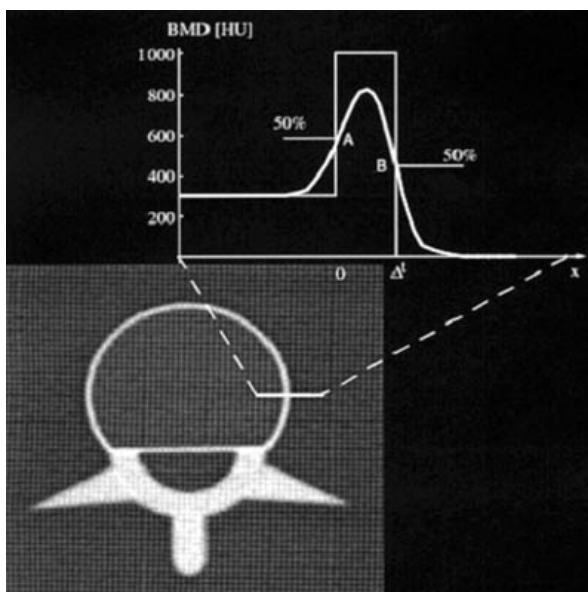


Рис. 2 – Анализ КТ-денситограммы фантома тела позвонка L1 для определения BMD [9]

$$BMD(x) = BMD^t(x) * PSF(x) = \int_{-\infty}^{\infty} dx' BMD^t(x-x') PSF(x') \quad (1)$$

Точки А и В, определенные в результате сегментации, используются для определения толщины кортикальной кости. Кортикальная плотность определяется путем интегрирования $BMD(x)$ в пределах А и В. В дальнейшем предполагается, что $BMD^t(x)$ может описываться ступенчатой функцией с истинной шириной Δ^t

$$BMD^t(x) = \begin{cases} BMD_1^t : x < 0 \\ BMD_2^t : 0 \leq x \leq \Delta^t \\ BMD_3^t : x > \Delta^t \end{cases} \quad (2)$$

Данный подход также можно применить для определения костного статуса у пациентов, для которых планируется РНТ.

Предлагаемый метод предполагает совместную

оценку ряда показателей: минеральной плотности кости BMD и морфометрических параметров костных структур [14]. Эти показатели измеряются в пределах оконтуренного участка тела позвонка. Количественные показатели состояния костной структуры и костного мозга предлагается определять по КТ-изображениям среза середины пятого поясничного позвонка L5. КТ-сканирование проводится на догоспитальном этапе. Поскольку у большинства пациентов наблюдалась системная остеопения, при выполнении работы были рассмотрены известные методы оценки состояния костных структур по КТ. Преимуществом использования данного метода диагностики является возможность независимой оценки состояния трабекулярной и кортикальной структуры кости [5].

Степень заполнения позвонка дает оценку пропорции заполнения объема трабекулами и костным мозгом. На оконтуренном участке тела позвонка трабекулярные структуры будут более яркими по сравнению с костным мозгом (рис. 1).

Таблица 1 – Классификация плотности костной ткани по значениям HU (Lekholm and Zerh (1985) [10])

Тип кости	Значение HU	Пояснения
D1	>1250 HU	Гомогенная компактная кость
D2	850-1250 HU	Толстый слой кортикальной кости, окружающий плотную трабекулярную кость
D3	350-850 HU	Тонкий слой кортикальной кости, окружающий плотную трабекулярную кость достаточной прочности
D4	150-300 HU	Тонкий слой кортикальной кости, окружающий трабекулярную кость пониженной плотности
D5	<150 HU	Очень «мягкая» кость с незавершенной минерализацией

Для отдельного анализа костных структур и мягкотканного заполнения тела позвонка необходимо произвести сегментацию изображения тела позвонка, что позволит рассчитать количество «светлых» и «темных» элементов. Для этого необходимо бинаризовать изображение. Изображение представляет собой совокупность оттенков серого, поэтому исходным шагом является поиск окна визуализации по порогу чисел Хаунсфилда (табл.1). Для оценки соотношения площади «черных» и «белых» участков на снимке строится гистограмма их распределения.

Коэффициент заполнения позвонка костными структурами K предлагается определять как отношение площади трабекулярного рисунка к площади заполняющих его структур

$$K = N_W / N_B,$$

где N_W и N_B – соответственно количество белых и черных пикселей на бинаризованном фрагменте КТ-снимка тела позвонка.

Это соотношение будет отличаться в норме и при структурных нарушениях трабекулярной кости различной степени тяжести. Дополнительно предполагается оценить толщину кортикальной стенки и пористость трабекулярной ткани позвонка с применением подхода, описанного в [9,10].

Обсуждение результатов

С целью проверки работы данного метода была произведена компьютерная обработка КТ-изображения тела поясничного позвонка L5 у пациента с потерей костной массы. Выделялся прямоугольный участок в средней части среза позвонка. Далее производилась его обработка в среде Matlab IPT. Порог бинаризации определялся по значениям чисел Хаунсфилда с учетом данных табл.2. Результаты преобразований графического КТ-препарата и соответствующие гистограммы приведены на рис. 3.

Гистограмма бинаризованного изображения дает возможность оценить соотношение площади изображения трабекул тела позвонка и его мягкотканного заполнения. Для рассмотренного примера (рис. 3) коэффициент заполнения тела позвонка трабекулами составил

$$K = 5854 / 4754 = 1,2314.$$

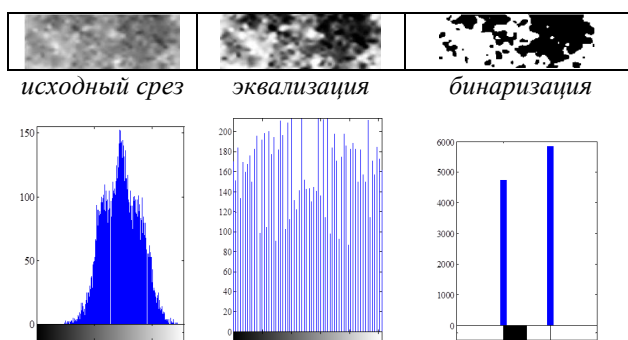


Рис.3 – Фрагмент КТ-среза трабекулярных структур тела позвонка L5 и гистограммы распределения оттенков серого в процессе его преобразования

Далее, в соответствии с (1, 2), были проведены расчеты ряда морфометрических параметров тела позвонка. Денситограммы тела позвонка в норме и при остеопорозе (ОП) анализировались методом компьютерной морфоденситометрии [14]. КТ-срез имел толщину 1 мм, количество градаций серого – 256, пространственное разрешение изображения

300 dpi, формат BMP. Определялись (рис. 4): диаметр тела позвонка D по наружной стенке (расстояние между внешними вертикальными линиями), диаметр по внутренней стенке d (расстояние между внутренними вертикальными линиями), толщина кортикальной стенки $L=(D-d)/2$, средний уровень серого в кортикальном пике $P_{КП}$ (в максимумах), минимальный уровень серого в трабекулярной области (горизонтальная линия) $P_{ТП}$, количество трабекулярных (малых) пиков $N_{ТП}$.

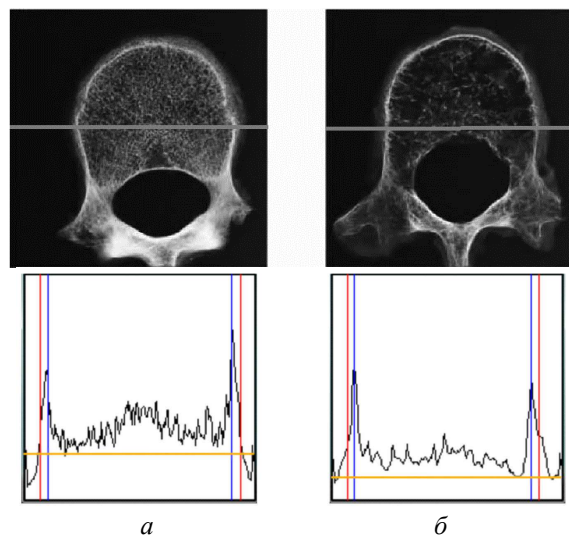


Рис. 4 – КТ-срезы и КТ-денситограммы тел позвонков L5 в норме (слева) и при остеопорозе

Данные расчетов предлагаемых параметров приведены в табл. 2. Морфометрические параметры указывают на истончение кортикальной стенки при ОП (в основном за счет эндостальной резорбции), а денситометрические параметры указывают на уменьшение минеральной компоненты (снижение всех амплитудных значений кривой б). Уменьшение количества пиков от трабекулярных перегородок на кривой б указывает на увеличение пористости трабекулярной костной ткани.

Таблица 2 – Морфоденситометрические параметры тела позвонка L5 в норме и при ОП

случай	D, мм	d, мм	L, мм	$P_{КП}$	$P_{ТП}$	$N_{ТП}$
норма	28,1	25,5	1,3	174	34	22
ОП	26,4	24,4	1	126	19	14

Выводы

В работе проведен предварительный анализ возможностей количественной оценки состояния костной ткани по КТ-средам тела позвонка L5. В дальнейшем следует провести обработку большого количества данных КТ для определения порога «норма/патология» для предлагаемых показателей, оценить их информативность в комплексном

планировании РНТ. Требуется также более строгое обоснование при определении диапазона чисел Хаунсфилда для выбора КТ-окна анализируемого КТ-изображения. Предложенные показатели позволят более точно оценить параметры структур тела позвонка, которые позволят более рационально спланировать РНТ путем расчета индивидуальной биоадекватной дозы радиоизотопа для каждого пациента.

Список литературы

1. **Bauman, G., Charette, M., Reid, R., Sathya, J.** Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol* 2005, Jun; № 75(3), 258-70.
2. **Hindorf, C.** et al. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jun; № 37(6), 1238-50. doi: 10.1007/s00259-010-1422-4.
3. **Carlo, L. Maini** et al. ¹⁵³Sm-EDTMP for bone pain palliation in skeletal metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2004), № 31 (Suppl. 1): S. 171–S178. doi: 10.1007/s00259-004-1540-y.
4. **Krishnakumar Ramachandran** et al. Comparison of Tc-99m MDP and Sm-153 EDTMP bone scan. *Indian J Nucl Med*. 2011 Jul-Sep; № 26(3), C. 163-164. doi: 10.4103/0972-3919.104005.
5. **Genant, H. K., Engelke, K., Prevrhal, S.** Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jul; № 47 Suppl 4:iv9-16. DOI: 10.1093/rheumatology/ken180.
6. **Celenk, C., Celenk, P.** Bone Density Measurement Using Computed Tomography. *Computed Tomography – Clin. App.* 2012; C. 123-136. doi: 10.13140/2.1.1956.1924.
7. **Bauer, J. S., Virmani, S. and Mueller, D. K.** Quantitative CT to assess bone mineral density as a diagnostic tool for osteoporosis and related fractures. *MEDICAMUNDI* vol. 54 no. 2, 2010, C. 31-37.
8. **Kalender, W. A., Felsenberg, D., Genant, H.** et al. The European Spine Phantom - a tool for standardization and quality control in spinal bone measurements by DXA and QCT. *European J. Radiology*, № 20 (1995), C. 83-92.
9. **Sven Prevrhal, Klaus Engelke and Willi A Kalender.** Accuracy limits for the determination of cortical width and density: the influence of object size and CT imaging parameters. *Phys. Med. Biol.* № 44, (1999), C. 751–764.
10. **Reddy, T. Kalpalatha** Assessment of Trabecular Bone Texture from CT Images by Multiresolution Analysis and Classification Using SVM. / **T. Kalpalatha Reddy, N. Kumaravel, A. K. Shah** // *International Journal of Oral Implantology and Clinical Research*, May-August 2010, № 1(2), C. 55-60.
11. **Perilli, E.** Micro-CT examination of human bone: from biopsies towards the entire organ. / **E. Perilli, Ian H. Parkinson, Karen J. Reynolds** // *Ann Ist Super Sanità* 2012. Vol. 48, № 1, C. 75-82. doi: 10.4415/Ann_12_01_13.
12. **Buie, H. R.** et al. Automatic segmentation of cortical and trabecular compartments based on a dual threshold technique for in vivo micro-CT bone analysis. *Bone*, 2007 Oct; № 41(4), 505-15. Epub 2007 Jul 18.
13. **Boden, S. D.** et al. Precise measurement of vertebral bone density using computed tomography without the use of an external reference phantom. *J Digit Imaging*. 1989, № 2(1), C. 31-38.

14. Метод комп'ютерної рентгеноморфометрії метакarpальних кісток людини у діагностиці остеопорозу. Автореф. дис. канд. техн. наук: 05.11.17 / **Л. О. Авер'янова**; *XHYPE*. – X., 2002. – 20 с.

Bibliography (transliterated)

1. **Bauman, G., Charette, M., Reid, R., Sathya, J.** Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol* 2005 Jun; № 75(3), S. 258-70.
2. **Hindorf, C.** et al. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jun; № 37(6), 1238-50. doi: 10.1007/s00259-010-1422-4.
3. **Maini, C., L.** et al. ¹⁵³Sm-EDTMP for bone pain palliation in skeletal metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, № 31 (Suppl. 1), S. 171–S178. doi: 10.1007/s00259-004-1540-y.
4. **Krishnakumar Ramachandran** et al. Comparison of Tc-99m MDP and Sm-153 EDTMP bone scan. *Indian J Nucl Med*. 2011 Jul-Sep; № 26(3): S. 163–164. doi: 10.4103/0972-3919.104005.
5. **Genant, H. K., Engelke, K., Prevrhal, S.** Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2008 Jul;47 Suppl 4:iv9-16. DOI: 10.1093/rheumatology/ken180.
6. **Celenk, C., Celenk, P.** Bone Density Measurement Using Computed Tomography. *Computed Tomography – Clin. App.* 2012, S. 123-136. doi: 10.13140/2.1.1956.1924.
7. **Bauer, J. S., Virmani, S. and Mueller, D. K.** Quantitative CT to assess bone mineral density as a diagnostic tool for osteoporosis and related fractures. *MEDICAMUNDI* vol. 54 no. 2, 2010, S. 31-37.
8. **Kalender, W. A., Felsenberg, D., Genant, H.** et al. The European Spine Phantom - a tool for standardization and quality control in spinal bone measurements by DXA and QCT. *European J. Radiology*, № 20 (1995), S. 83-92.
9. **Sven Prevrhal, Klaus Engelke and Willi A. Kalender.** Accuracy limits for the determination of cortical width and density: the influence of object size and CT imaging parameters. *Phys. Med. Biol.*, 1999, № 44, S. 751–764.
10. **Reddy, T. Kalpalatha, Kumaravel, N., Shah, A. K.** Assessment of Trabecular Bone Texture from CT Images by Multiresolution Analysis and Classification Using SVM. *International Journal of Oral Implantology and Clinical Research*, May-August 2010, №1(2), S. 55-60.
11. **Perilli, E., Parkinson, I. H., Reynolds, K. J.** Micro-CT examination of human bone: from biopsies towards the entire organ. *Ann Ist Super Sanità*, 2012, Vol. 48, № 1, S. 75-82. doi: 10.4415/Ann_12_01_13.
12. **Buie, H. R.** et al. Automatic segmentation of cortical and trabecular compartments based on a dual threshold technique for in vivo micro-CT bone analysis. *Bone*, 2007 Oct, № 41(4), 505-15. Epub 2007 Jul 18.
13. **Boden, S. D.** et al. Precise measurement of vertebral bone density using computed tomography without the use of an external reference phantom. *J Digit Imaging*, 1989; № 2(1), S. 31-38.
14. **Averyanova, L. O.** The Method of Computer Roentgenomorphometry for Metacarpal Bones of Humans in the Diagnostics of Osteoporosis. Extended abstract of PhD dissertation: 05.11.17 / **L. O. Averyanova**; *Kharkiv National University of Radioelectronics*, Kharkiv, 2002. – 20 s.

Поступила (received) 03.06.2015