

## „Подводные камни“ на пути количественной оценки тяжести онкологических поражений в диагностической ядерной медицине

© А.В. Нестерова,<sup>1,2</sup> Н.В. Денисова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный университет,  
630090 Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича СО РАН,  
630090 Новосибирск, Россия  
e-mail: a.nesterova@g.nsu.ru, nvdenisova2011@mail.ru

Поступило в Редакцию 29 декабря 2021 г.

В окончательной редакции 29 декабря 2021 г.

Принято к публикации 2 марта 2022 г.

При обследовании пациентов методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии оценивалось распределение радиофармацевтического препарата (РФП) в биологических тканях. Активная быстрорастущая опухоль имеет повышенный захват препарата по сравнению со здоровыми тканями. В последние годы существенный интерес вызывает количественная оценка уровня интенсивности накопления РФП в опухолевых очагах, поскольку она может быть полезной для мониторинга эффективности назначенной терапии. Для получения количественных результатов необходимо, чтобы применяемые алгоритмы реконструкции включали основные факторы, которые оказывают влияние на формирование исходных данных. Одним из таких факторов является геометрическое разрешение коллиматора. Ожидалось, что учет этого фактора позволит улучшить количественные оценки опухолевых очагов на реконструированных изображениях. Однако на пути получения количественных оценок накопления РФП возникли „подводные камни“. На диагностических изображениях, полученных с учетом геометрического разрешения коллиматора, наблюдались так называемые краевые артефакты, которые проявлялись в виде резкого роста интенсивности накопления РФП в опухолях малого размера и в виде осцилляций интенсивности накопления РФП на краях в опухолях большого размера. Проблема краевых артефактов ставит под сомнение правильность количественной оценки уровня интенсивности накопления препарата в опухолевых очагах. В работе выполнено исследование проблемы краевых артефактов с помощью метода математического моделирования. В численных экспериментах впервые исследовалась зависимость количественной оценки интенсивности накопления РФП от параметров алгоритма реконструкции.

**Ключевые слова:** ядерная медицина, математическое моделирование, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, краевые артефакты.

DOI: 10.21883/JTF.2022.07.52659.331-21

### Введение

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) являются современными методами визуализации и диагностики в области онкологии. Они основаны на регистрации излучения специально разработанных радиофармацевтических препаратов (РФП). При онкологических исследованиях используются препараты, уровень накопления которых в опухолевых образованиях существенно выше по сравнению со здоровыми тканями. В состав РФП для ОФЭКТ входит нуклид, испускающий гамма-квант при радиоактивном распаде. Регистрация гамма-излучения обычно осуществляется с разных направлений с помощью двух детекторов гамма-камеры, вращающихся вокруг тела пациента. Данные, собранные детектирующей системой, называются „сырыми“ или исходными данными. С помощью математических методов исходные данные преобразуются в 3D-изображение, которое описывает распределение РФП в организме пациента и анализируется врачом-радиологом.

В настоящее время метод ОФЭКТ используется в основном как полуколичественный метод диагностики, который дает изображения распределения РФП в относительных единицах. Отношение интенсивности накопления РФП в опухолевом очаге к уровню интенсивности накопления РФП в окружающих здоровых тканях, а также метаболический объем опухоли являются важными прогностическими показателями. Точность и надежность этих показателей зависит от многих факторов. Исследования показали, что изображения опухолевых очагов могут искажаться из-за краевых артефактов, которые появляются при резких переходах интенсивности накопления РФП на краях изображений. Эта проблема наиболее актуальна в онкологии, поскольку краевые артефакты могут приводить к искажению сцинтиграфического размера опухолевых очагов на изображениях, а также к непредсказуемым количественным оценкам уровня интенсивности накопления препарата, особенно при малых очагах.

Для получения количественных значений активности РФП необходимо, чтобы математические алгоритмы

реконструкции учитывали все факторы, которые вносят значимый вклад при формировании „сырых“ данных ОФЭКТ. Учет геометрического разрешения коллиматора является важным фактором и описывается математически с помощью функции рассеяния точки (ФРТ). Первое поколение статистических итерационных алгоритмов реконструкции Maximum Likelihood Expectation Maximization (MLEM) и его ускоренная версия Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM) не учитывали эффект ФРТ. В последние годы основные производители томографического оборудования (ОФЭКТ и ПЭТ) включили учет ФРТ в алгоритм OSEM под названием Resolution Recovery (RR). Ожидалось, что учет ФРТ позволит получить точные изображения для количественной оценки накопления РФП. Однако на пути получения точных количественных оценок возникли „подводные камни“. На диагностических изображениях с учетом ФРТ наблюдались так называемые краевые артефакты, которые проявлялись в виде резкого роста интенсивности накопления РФП в опухолях малого размера по сравнению с расчетами без ФРТ, а в опухолях больших размеров наблюдались осцилляции интенсивности накопления РФП.

Краевые артефакты ранее исследовались в литературе. В работах [1,2] было отмечено, что изображения высокоградиентных структур, полученные при эмиссионной томографии с помощью стандартного подхода на основе алгоритма MLEM, имеют большие искажения вблизи краев этих структур. В работе [3] показано, что учет ФРТ в алгоритме MLEM, с одной стороны, улучшает разрешение и контрастность изображения, но, с другой стороны, приводит к появлению краевых артефактов на изображении, что ставит под сомнение точность количественной оценки малых опухолевых очагов. В работе [4] были проведены исследования методом ОФЭКТ/КТ с использованием физического фантома, который представлял собой цилиндр с шестью сферами разного диаметра, имитирующими опухолевые очаги. Реконструкция изображения фантома осуществлялась с помощью алгоритма OSEM. Было показано, что изображения, полученные без учета ФРТ, имели высокий уровень шума, а изображения с учетом ФРТ были искажены из-за краевых эффектов. На изображениях больших сфер краевые артефакты проявлялись в виде увеличения интенсивности накопления РФП по краям. На изображениях малых сфер наблюдался резкий рост интенсивности накопления РФП в центре. Как предположили авторы [4], на опухолевых очагах малых размеров из-за краевых артефактов интенсивности сливаются в один пик. В результате это приводит к завышению количественной оценки интенсивности накопления РФП. В работе [5] исследования проводились с использованием специально сконструированного физического фантома. Реконструкция была выполнена с помощью алгоритма OSEM. Результаты исследований показали, что реконструкция изображений с учетом ФРТ вызывает появление краевых артефактов. На „очагах“ большого размера артефакты проявлялись

в виде видимого провала в центре, а на „очагах“ малого размера краевые артефакты „сливались“, что приводило к завышению количественной оценки уровня интенсивности накопления РФП. В работе [6] исследовалась возможность мониторинга ответа на химиотерапию при раке молочной железы с помощью ОФЭКТ/КТ. Вначале были выполнены фантомные исследования с использованием стандартного фантома NEMA, содержащего шесть сфер разного диаметра 10, 13, 17, 22, 28, 37 mm. Было отмечено, что на однородно заполненной сфере диаметра 37 mm наблюдались граничные артефакты, а с уменьшением диаметра сфер, артефакты могут сливаться, что приводит к повышенным значениям интенсивности накопления РФП.

Таким образом, клинические исследования и исследования с физическими материальными фантомами показали, что учет ФРТ в статистических итерационных алгоритмах реконструкции дает ошибочные значения интенсивности в опухолевых очагах из-за краевых артефактов. Это является серьезной проблемой, поскольку приводит к неоднозначной интерпретации таких изображений. Проблема краевых артефактов остается до сих пор нерешенной. В настоящей работе для исследования краевых артефактов развит подход на основе метода математического моделирования.

## 1. Постановка задачи. Физико-математическая модель

Процедура обследования методом ОФЭКТ начинается с введения внутривенно пациенту специального РФП, который является химическим соединением, меченым радиоактивным изотопом. Препарат распределяется в теле пропорционально кровотоку. В результате радиоактивного распада изотопов испускаются гамма-кванты, которые регистрируются детектором гамма-камеры. В обычной клинической практике два детектора гамма-камеры вращаются вокруг пациента, собирая на каждом секторе так называемые „сырые“ данные. В современных ОФЭКТ системах в зависимости от целей исследования измерения проходят с использованием 32, 60 и 64 секторов, на каждом из которых гамма-камера находится от 12 до 30 с. „Сырые“ измеренные данные, полученные с камер, используются для реконструкции трехмерных изображений, на основе которых выдается заключение.

Физические особенности модели:

1. Процесс радиоактивного распада описывается законом:

$$n(t) = n(0)e^{-\lambda t} = n(0)e^{-\frac{t}{\tau}},$$

где  $n(t) = \{n_j(t): j = 1, \dots, J\}$  представляет распределение концентрации РФП в трехмерном объекте в момент времени  $t$ ,  $n(0)$  — начальная концентрация РФП,  $\lambda$  — постоянная распада,  $\tau$  — среднее время жизни радиоактивного атома.

В настоящей работе рассматриваются препараты на основе технеция ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Время полураспада  $^{99m}\text{Tc}$  составляет 6 h, полное время сбора сырых данных методом ОФЭКТ  $\Delta t$  может составлять примерно 30 min. Таким образом, время сбора данных  $\Delta t \ll \tau$ , тогда можно полагать, что концентрация радионуклида в органах остается примерно постоянной за время сбора:

$$n(0 + \Delta t) \approx n(0) - n(0) \frac{\Delta t}{\tau} \approx n(0).$$

Из-за спонтанной природы излучения и низкой концентрации препарата число испущенных гамма-квантов во всех направлениях в единицу времени представляет собой случайное поле  $f = \{f_j : j = 1, \dots, J\}$ . Известно, что это случайное поле описывается распределением Пуассона, средняя величина которого пропорциональна  $n(0)$ :

$$\bar{f} \approx n(0) - n(0) \left(1 - \frac{\Delta t}{\tau}\right) \approx n(0) \frac{\Delta t}{\tau}.$$

Таким образом, в рамках вышеуказанных допущений среднее значение гамма-квантов, испускаемых из единичного объема, считается постоянным за время наблюдения, пропорциональным локальной плотности накопления РФП.

2. При прохождении в средах различной плотности гамма-фотон может пройти до детектора без взаимодействия с веществом среды, либо рассеяться или поглотиться. Основными видами взаимодействия являются комптоновское рассеяние и фотопоглощение фотонов.

3. Для реконструкции 3D-изображения на основе „сырых“ данных необходимо знать направление прилетевших фотонов на детектор. В этом случае для этого в модели ОФЭКТ используется коллиматор. Теоретически идеальный коллиматор позволяет получить точное изображение точечного источника. Однако реальные коллиматоры „размывают“ изображение точечного источника, причем диаметр размытого изображения (пятна) увеличивается с увеличением расстояния источника от поверхности коллиматора. Прохождение излучения от точечного источника через коллиматор описывается функцией рассеяния точки (ФРТ).

В математической постановке рассматриваемая задача сводится к системе уравнений

$$\sum_j a_{ij} f_j = g_i \quad \text{или} \quad Af = g,$$

где  $a_{ij}$  — случайный оператор, который описывает, какая часть гамма-квантов, испускаемых из  $j$ -го вокселя, обнаруживается  $i$ -м пикселем детектора.

Здесь  $f_j$  — это ненаблюдаемые пуассоновские случайные величины с неизвестными средними значениями  $\bar{f}_j$ , которое предполагается пропорциональным начальной концентрации РФП  $\bar{f}_j \sim n_j(0)$ , а  $g_i$  — „сырые“ данные, наблюдаемые пуассоновские случайные величины с неизвестными средними значениями  $\bar{g}_i$ . Эти значения связаны системой линейных уравнений

$$\sum_j \bar{a}_{ij} \bar{f}_j = \bar{g}_i, \quad (1)$$

где  $\bar{a}_{ij}$  — это вероятность того, что гамма-квант, испущенный  $j$ -м вокселем, будет зарегистрирован  $i$ -м пикселем детектора. Вероятности  $\bar{a}_{ij}$  образуют системную матрицу, которая считается известной. Математическая формулировка задачи: по заданным  $\bar{a}_{ij}$  и  $g_i$  решить обратную некорректную задачу восстановления  $\bar{f}_j$  [7].

## 2. Методы исследования

Проведение исследований в области ядерной медицины с участием волонтеров или с использованием физических антропоморфных фантомов имеет существенные ограничения, связанные с лучевой нагрузкой и высокой стоимостью исследований. Достойной альтернативой является развитие метода математического моделирования. В настоящей работе выполнено математическое моделирование процедуры обследования пациента методом ОФЭКТ на примере клинического случая с метастатическим поражением костей грудной клетки. На рис. 1 представлены диагностические ОФЭКТ изображения, полученные в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) им. акад. Е.Н. Мешалкина. В этих исследованиях использовался РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -фосфотех, и было обнаружено метастатическое поражение в заднем отрезке 3-го ребра. Изображения представлены во фронтальном, сагитальном и аксиальном сечениях, проходящих через опухолевый очаг.

Процедура моделирования была выполнена поэтапно и приближена к клиническим исследованиям:

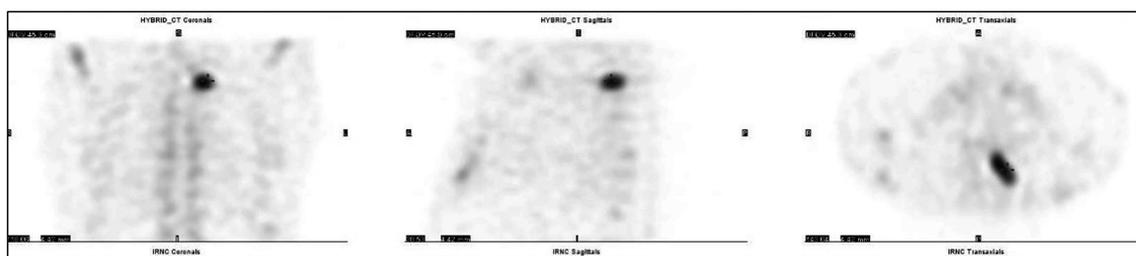
1. На первом этапе клинических исследований пациенту вводится РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -фосфотех. Для математического моделирования процедуры ОФЭКТ был создан упрощенный 3D-математический фантом, описывающий распределение  $^{99m}\text{Tc}$ -фосфотеха в органах грудной клетки („виртуальный пациент“).

2. На втором этапе клинических исследований проводится сканирование и осуществляется сбор „сырых“ исходных данных с использованием одного или двух детекторов гамма-камер, вращающихся вокруг пациента. В рамках моделирования осуществлялся расчет проекционных данных („виртуальный томограф“).

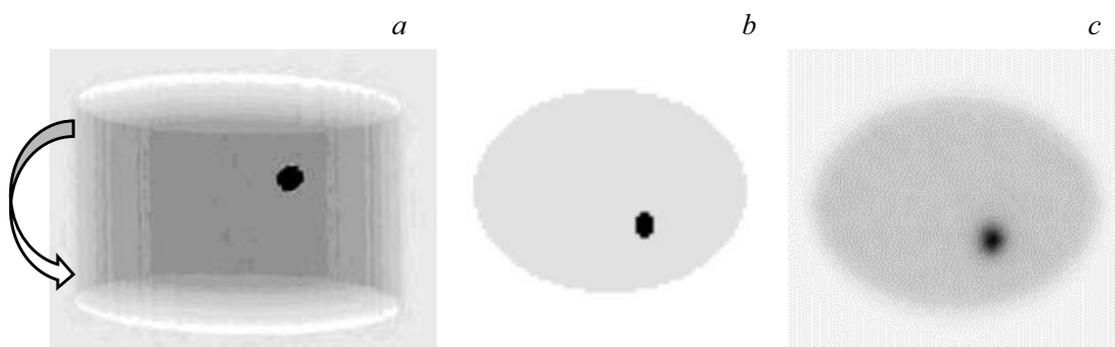
3. На третьем этапе по набору измеренных „сырых“ исходных данных с помощью стандартного математического алгоритма реконструкции изображений Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM), получают 3D-изображение. В численном моделировании для реконструкции изображений также использовался алгоритм OSEM.

### 2.1. Фантом

Диагностические изображения, представленные на рис. 1, показывают, что препарат  $^{99m}\text{Tc}$ -фосфотех практически равномерно распределяется в мягких тканях, костях и органах грудной клетки. На этом фоне ярко



**Рис. 1.** Клинические изображения, полученные при обследовании пациента методом ОФЭКТ/КТ в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) им. акад. Е.Н. Мешалкина. Использовался  $^{99m}\text{Tc}$ -фосфотех. Обнаружено метастатическое поражение в заднем отрезке 3-го ребра.



**Рис. 2.** Математическое моделирование процедуры обследования пациента методом ОФЭКТ с использованием РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -фосфотех. *a* — 3D-модель, стрелка указывает движение детекторов гамма-камеры; *b* — поперечное сечение, проходящее через опухолевый очаг; *c* — реконструкция распределения интенсивности накопления РФП в поперечном сечении, проходящем через опухолевый очаг.

выделяется небольшая округлая область с повышенным захватом РФП.

Моделирование этого случая было выполнено с использованием упрощенного математического фантома, поскольку нашей целью являлось исследование краевых артефактов на изображениях опухолевых образований. Для 3D-моделирования торса пациента использовался эллиптический цилиндр с равномерным фоном и вложенным внутри эллипсоидом повышенной активности, имитирующим опухолевый очаг. В численных экспериментах размер эллипсоида — „опухолевого очага“ — варьировался. Математический фантом представлен на рис. 2.

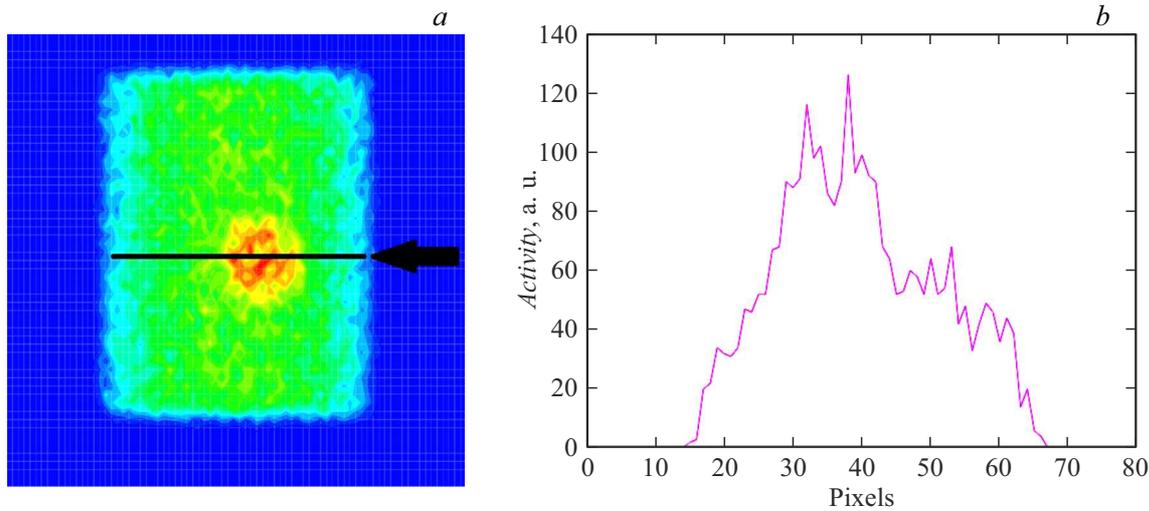
## 2.2. Расчет „сырых“ данных („виртуальный томограф“)

Математическое моделирование сбора „сырых“ исходных данных осуществлялось с учетом их пуассоновской статистики. Расчет данных проводился на основе метода Неймана с использованием генератора случайных чисел. Методология и программы расчета данных были ранее разработаны в ИТПМ СО РАН [7]. В данной работе не учитываются эффекты поглощения и рассеяния гамма-излучения в биологических тканях, поскольку значительный объем реконструированной области занимают легкие, а соответствующие сечения взаимодействия

гамма-излучения в воздухе малы. Прохождение гамма-излучения через коллиматор моделировалось с учетом ФРТ на основе метода, развитого в работе [8]. На рис. 3 в качестве примера представлены рассчитанные „сырые“ проекционные данные для развитого математического фантома, полученные с одного из ракурсов наблюдения. На рис. 3 в качестве примера представлены рассчитанные „сырые“ исходные данные для развитого математического фантома, полученные с одного из секторов наблюдения. На рис. 3, *a* показан общий вид „сырых“ данных, на рис. 3, *b* представлена статистика гамма-квантов, зарегистрированных детектором вдоль линии, указанной стрелкой на рис. 3, *a*. Хорошо виден стохастический характер моделируемых „сырых“ данных.

## 2.3. Реконструкция изображений

Поскольку „сырые“ исходные данные имеют стохастическую природу, для решения обратной задачи реконструкции изображения используется статистический подход на основе метода максимального правдоподобия. Реконструкция изображения осуществлялась с использованием стандартного статистического итерационного алгоритма OSEM. Данным алгоритмом оснащено большинство функционирующих в мире однофотонных эмиссионных компьютерных томографов.



**Рис. 3.** Пример „сырых“ исходных данных, полученных с одного из ракурсов. *a* — общий вид данных; *b* — пример распределения гамма-квантов вдоль линии, проходящей через опухолевый очаг (на рис. 3, *a* указано стрелкой).

Измеренные данные имеют пуассоновское распределение:

$$P(g|\bar{g}) = e^{-\bar{g}} \frac{\bar{g}^g}{g!}.$$

Используя формулу (1), получаем функцию правдоподобия

$$P(g|\bar{f}) = \prod_i \exp(-\sum_j \bar{a}_{ij} \bar{f}_j) \frac{(\sum_j \bar{a}_{ij} \bar{f}_j)^{g_i}}{g_i!}.$$

Данный подход заключается в нахождении распределения  $\bar{f}$ , максимизирующего функцию правдоподобия  $P(g|\bar{f})$ :

$$\bar{f}^* = \arg_{\bar{f} > 0} \max P(g|\bar{f}).$$

В итоге решение (алгоритм) выглядит следующим образом:

$$\bar{f}_j^{n+1} = \frac{\bar{f}_j^n}{\sum_i \bar{a}_{ij}} \sum_i \frac{g_i \bar{a}_{ij}}{\sum_j \bar{a}_{ij} \bar{f}_j^n}. \quad (2)$$

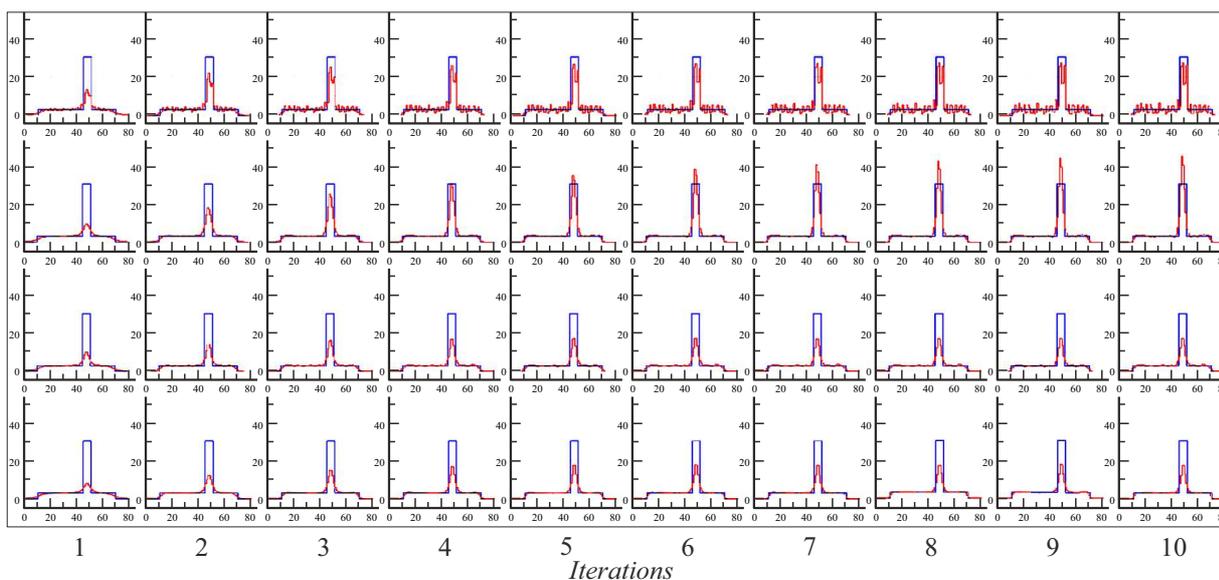
Выражение (2) представляет собой OSEM-алгоритм [9]. Данный подход является нерегуляризованным, поскольку не учитывает никакой априорной информации, поэтому поведение решения в итерационном процессе неустойчиво. Неустойчивость решения приводит к тому, что с ростом числа итераций нарастает шумовая компонента решения. Поэтому на практике используется итерационная регуляризация: итерационный процесс останавливают на заранее выбранной итерации, а полученное изображение рассматривают как оптимальное решение обратной задачи. На рис. 2, *c* представлена реконструкция фантома алгоритмом OSEM после второго итерационного шага. Показано распределение интенсивности накопления РФП в поперечном сечении, проходящем через „опухолевый очаг“.

Вопрос о критерии останова для получения оптимального изображения не решен. Например, в ядерной

кардиологии при обследовании перфузии миокарда методом ОФЭКТ итерационный процесс останавливают в соответствии с установленным протоколом. Номер итерации останова устанавливается эмпирическим путем. В ядерной кардиологии возможно установить общий критерий (номер итерации) останова, поскольку у большинства пациентов примерно одинаковое расположение и размер сердца. Но в ядерной онкологии такой подход является неправомерным, поскольку положение и размер опухолевых очагов у разных пациентов существенно отличаются.

### 3. Численные эксперименты

В численных экспериментах впервые исследовалась зависимость точности количественного изображения „опухолевого очага“ от параметров алгоритма реконструкции и размеров опухоли. В качестве „виртуального пациента“ использовался математический фантом, представленный на рис. 2, *a, b*. Отношение активности фона и опухоли составляло 1 : 10. Рассматривались два размера опухолевого поражения: 3 („небольшая опухоль“) и 6 см („большая опухоль“). „Сырые“ исходные данные генерировались с использованием 32 и 60 секторов сбора данных по круговой орбите 360° движения детекторов гамма-камеры с радиусом 25 см. Реконструкция 3D-изображения осуществлялась с помощью стандартного алгоритма OSEM, описанного в разд. 2.3. Параметры алгоритма реконструкции задавались аналогично тому, как они могут устанавливаться при клинических исследованиях: 1) критерий останова итерационного процесса устанавливался от 1-ой до 10-ой итерации, 2) проводились расчеты с учетом и без учета ФРТ в алгоритме реконструкции, 3) расчеты выполнялись в режиме со сглаживанием решения и без сглаживания. В настоящей работе сглаживание осуществлялось с помощью



**Рис. 4.** Профили интенсивности накопления РФП вдоль линии, проходящей через центр „опухоли“ диаметром 3 см, в зависимости от количества итераций. Реконструкция выполнена с использованием данных, полученных с 32 секторов. Первый ряд — реконструкция без учета ФРТ без сглаживания, второй ряд — реконструкция с учетом ФРТ без сглаживания, третий ряд — реконструкция без учета ФРТ со сглаживанием, четвертый ряд — реконструкция с учетом ФРТ со сглаживанием. Синяя кривая (в онлайн версии) соответствует профилю точной модели, красная (в онлайн версии) — профилю реконструированной модели.

процедуры медианной фильтрации. Реконструкция изображения была выполнена в декартовой системе координат  $\{x, y, z\}$  в нормированной области  $\{-1 \leq x \leq 1; -1 \leq y \leq 1; -1 \leq z \leq 1\}$ . Область реконструкции была разделена на  $80 \times 80 \times 55$  вокселей и на каждом ракурсе рассчитывались проекционные данные для  $80 \times 55$  детекторов (пикселей). Ось  $z$  была ориентирована по направлению вдоль „тела пациента“. На рис. 2, с показан пример реконструированного изображения. Представлены распределения активности РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -фосфотех в поперечном сечении, проходящем через опухолевое очаг.

### 3.1. Эксперимент 1

В данном эксперименте использовалась модель, представленная на рис. 2. Моделировалась опухоль небольшого размера (3 см). Моделирование „сырых“ данных осуществлялось для 32 секторов. Общее число зарегистрированных квантов составляло  $9.6 \cdot 10^6$ . Исследовалась зависимость точности реконструированного изображения „опухолевого очага“ от параметров алгоритма реконструкции: 1) критерия останова итерационного процесса; 2) учета ФРТ в алгоритме реконструкции; 3) применения сглаживающего фильтра.

На рис. 4 представлены реконструированные профили, проходящие через „опухолевые очаги“. В каждом ряду представлены реконструированные изображения „опухоли“ в зависимости от номера останова итерационного процесса от 1 до 10. Реконструированные изображения наложены на точную модель опухоли, которая имеет

ступенчатую форму. В первом ряду представлены реконструированные изображения, полученные без учета ФРТ и без сглаживания, во втором ряду представлены изображения с учетом ФРТ, но без сглаживания, в третьем ряду — изображения без учета ФРТ, но со сглаживанием, и в четвертом ряду показаны реконструированные изображения с учетом ФРТ и со сглаживанием. Синяя кривая соответствует профилю точной модели, красная — профилю реконструированной модели.

### 3.2. Эксперимент 2

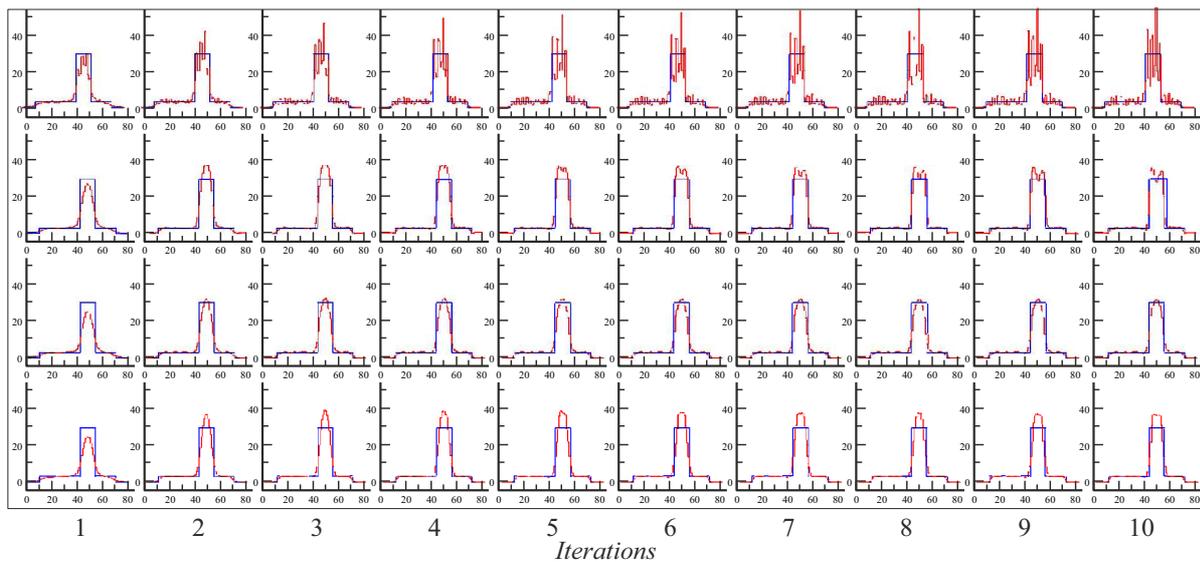
В данном эксперименте моделировалась опухоль большого размера (6 см). Все остальные условия были те же, что и в эксперименте 1. На рис. 5 представлены реконструированные профили, проходящие через „опухолевые очаги“.

### 3.3. Эксперимент 3

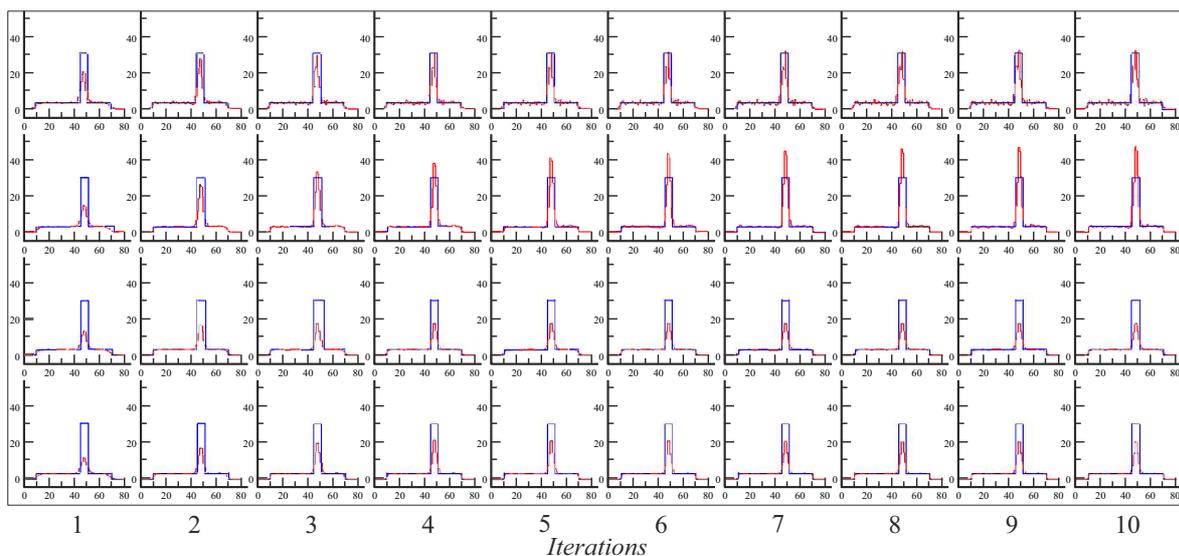
В данном эксперименте моделировалась опухоль небольшого размера (3 см). В отличие от предыдущих экспериментов, моделирование „сырых“ данных осуществлялось для 60 секторов. Общее число зарегистрированных квантов увеличилось и составляло  $1.8 \cdot 10^7$ . На рис. 6 представлены реконструированные профили.

### 3.4. Эксперимент 4

В данном эксперименте моделировалась опухоль большого размера (6 см). Моделирование „сырых“ данных



**Рис. 5.** Профили интенсивности накопления РФП вдоль линии, проходящей через центр „опухоли“ диаметром 6 см, в зависимости от количества итераций. Реконструкция выполнена с использованием данных, полученных с 32 секторов. Первый ряд — реконструкция без учета ФРТ без сглаживания, второй ряд — реконструкция с учетом ФРТ без сглаживания, третий ряд — реконструкция без учета ФРТ со сглаживанием, четвертый ряд — реконструкция с учетом ФРТ со сглаживанием. Синяя кривая (в онлайн версии) соответствует профилю точной модели, красная (в онлайн версии) — профилю реконструированной модели.



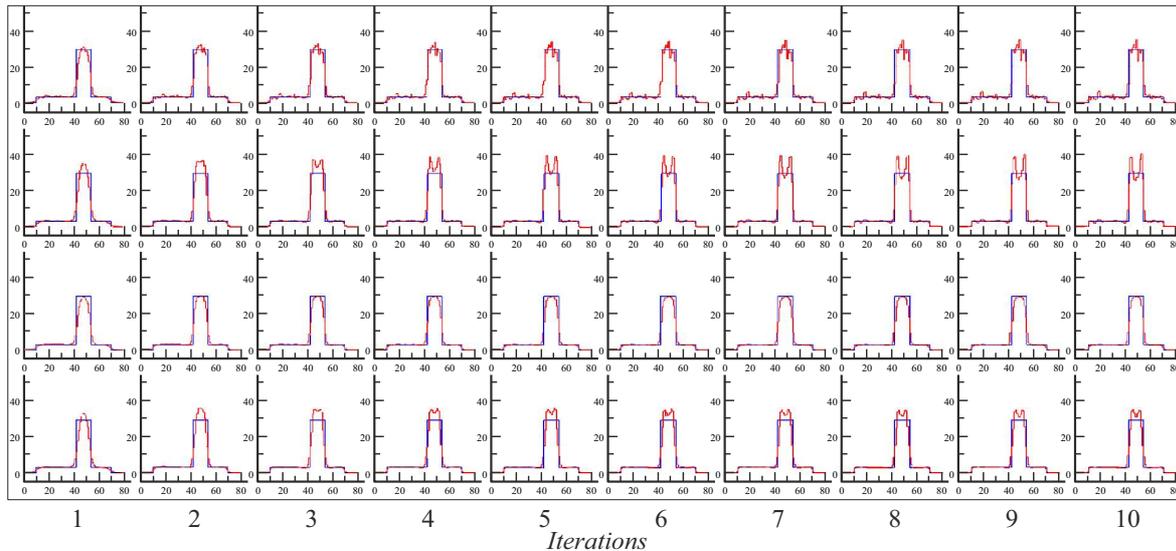
**Рис. 6.** Профили интенсивности накопления РФП вдоль линии, проходящей через центр „опухоли“ диаметром 3 см, в зависимости от количества итераций. Реконструкция выполнена с использованием данных, полученных с 60 секторов. Первый ряд — реконструкция без учета ФРТ без сглаживания, второй ряд — реконструкция с учетом ФРТ без сглаживания, третий ряд — реконструкция без учета ФРТ со сглаживанием, четвертый ряд — реконструкция с учетом ФРТ со сглаживанием. Синяя кривая (в онлайн версии) соответствует профилю точной модели, красная (в онлайн версии) — профилю реконструированной модели.

осуществлялось для 60 секторов. Все параметры реконструкции были те же, что и в эксперименте 3. На рис. 7 представлены реконструированные профили активности.

#### 4. Обсуждение результатов

Метод ОФЭКТ, применяемый для обследования онкологических больных, позволяет выявлять опухолевые

очаги, определять положение опухоли и ее приблизительные скитиграфические размеры. В последние годы существенный интерес вызывает не просто выявление опухоли, но ее количественная оценка, определение уровня интенсивности накопления РФП в опухолевом очаге. Количественные ОФЭКТ изображения могут быть особенно полезны для мониторинга эффективности назначенной терапии, поскольку позволяют отслеживать



**Рис. 7.** Профили интенсивности накопления РФП вдоль линии, проходящей через центр „опухоли“ диаметром 6 см, в зависимости от количества итераций. Реконструкция выполнена с использованием данных, полученных с 60 секторов. Первый ряд — реконструкция без учета ФРТ без сглаживания, второй ряд — реконструкция с учетом ФРТ без сглаживания, третий ряд — реконструкция без учета ФРТ со сглаживанием, четвертый ряд — реконструкция с учетом ФРТ со сглаживанием.

количественные изменения на разных временных этапах терапии. Для получения точных решений необходимо, чтобы применяемые математические алгоритмы учитывали все эффекты, которые вносят вклад в формирование „сырых“ данных. Одним из таких эффектов является включение в алгоритм реконструкции функции рассеяния точки.

Результаты реконструкции без ФРТ для опухолевых очагов малого и большого размеров, представленные в первом ряду на рис. 4 и 5, демонстрируют сильно зашумленные решения, которые не могут использоваться для количественной оценки. Для малой опухоли изображение выглядит в виде одного или двух пиков, а для большой опухоли реконструированное изображение в профиле выглядит в виде гребенки. Увеличение числа ракурсов сбора данных несколько улучшает решение (первый ряд на рис. 6 и 7), но не решает проблему получения хорошего количественного решения.

Ожидалось, что введение ФРТ в алгоритм реконструкции OSEM должно улучшить количественное решение. Однако на полученных изображениях появились краевые артефакты. Краевые артефакты хорошо видны на всех реконструированных изображениях, представленных во втором ряду на рис. 4–7, которые проявлялись в виде резкого роста интенсивности накопления РФП в опухолях малого размера, а в опухолях больших размеров наблюдался рост интенсивности на краях опухолевого очага. Эти результаты согласуются с результатами экспериментальных измерений, выполненных с использованием физических фантомов [3,5]. Проблема граничных артефактов ставит под сомнение правильность количественной оценки уровня интенсивности накопления РФП на изображениях опухолевых очагов. Возникла

парадоксальная ситуация, при которой учет ФРТ в алгоритме реконструкции приводит к неоднозначным изображениям. Чтобы преодолеть проблему краевых артефактов, некоторые авторы предлагали использовать сглаживание изображений с использованием различных методов фильтрации [10]. Изображения в третьем ряду на рис. 4–7, полученные в режиме реконструкции без ФРТ, но со сглаживанием, показывают неправильные количественные значения интенсивности накопления РФП для опухоли небольшого размера. Для опухолевых очагов большого размера кажется, что сглаживание улучшает изображения, однако диаметр реконструированного профиля меньше по сравнению с точным профилем фантома. В последнем ряду на рис. 4–7 представлены изображения, полученные с учетом ФРТ и со сглаживанием. Как видно из этих рисунков, для небольших опухолей сглаживание полностью скрывает эффект ФРТ, при этом изображения со сглаживанием с учетом и без учета ФРТ выглядят одинаково неправильно. Для больших опухолевых очагов учет ФРТ приводит к появлению краевых артефактов. Визуальный анализ профилей, представленных на рис. 4–7, не дает определенного ответа о преимуществе изображений, полученных с учетом ФРТ по сравнению с изображениями без учета ФРТ. Для количественной оценки реконструированных изображения опухолевых очагов была рассчитана среднеквадратичная ошибка реконструкции  $\Delta$ :

$$\Delta = \frac{\sqrt{\sum_{i,j,k} (f(i, j, k) - \bar{f}_n(i, j, k))^2}}{\sqrt{\sum_{i,j,k} (f(i, j, k))^2}},$$

где  $(i, j, k)$  — координаты пикселя,  $f$  — функция точной модели,  $\bar{f}_n$  — функция реконструированной модели.

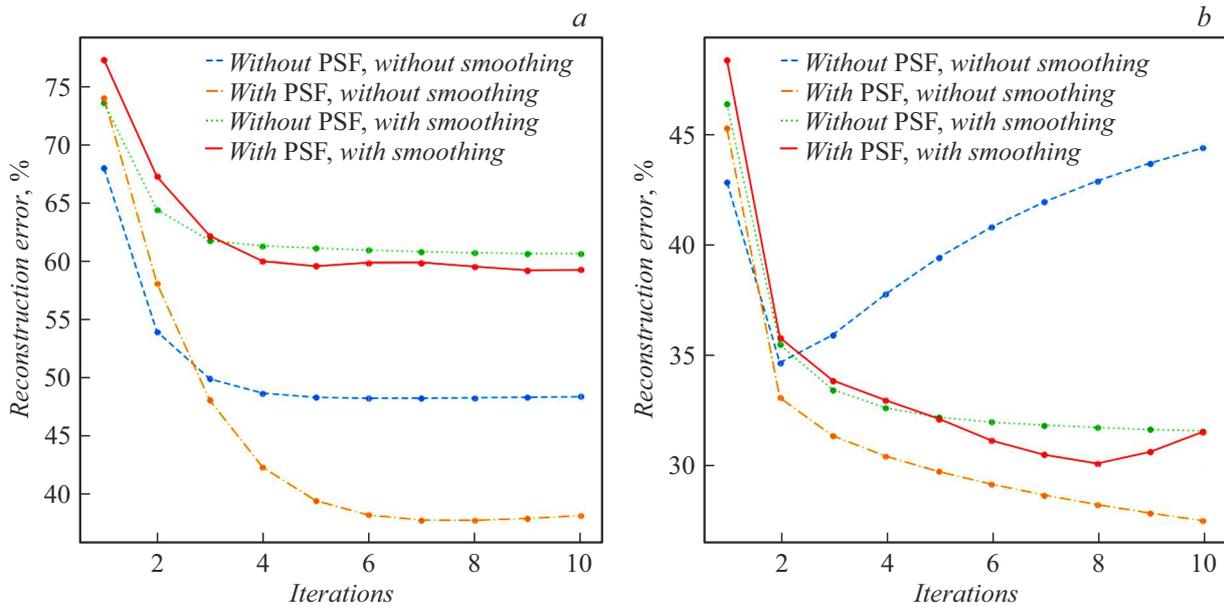


Рис. 8. Зависимость среднеквадратичной ошибки для опухолей диаметром 3 (а) и 6 см (б).

На рис. 8 представлена зависимость ошибки реконструкции для исследуемых численных экспериментов.

Из рис. 8, а видно, что для небольшой опухоли диаметром 3 см минимальная ошибка достигается при реконструкции изображения с учетом ФРТ без сглаживания, в то время как максимальная ошибка получена для реконструкции без учета ФРТ с применением медианной фильтрации. Для опухоли диаметром 6 см на рис. 8, б минимальная ошибка достигается аналогично при реконструкции изображения с учетом ФРТ без сглаживания, а максимальная ошибка наблюдается при реконструкции без учета ФРТ и без применения медианной фильтрации. Таким образом, независимо от размера опухоли количественная оценка реконструкции изображения показывает, что более правильное изображение будет получаться при реконструкции с учетом ФРТ без применения фильтрации. Этот результат согласуется с мнением автора работы [11], в которой указывается, что использование фильтрации для сглаживания граничных артефактов при реконструкции с учетом ФРТ противоречит цели ввода ФРТ в алгоритм OSEM. При фильтрации ухудшается разрешение изображения, тогда как учет ФРТ вводится именно для того, чтобы это качество улучшить.

## Заключение

Точная количественная оценка уровня интенсивности накопления РФП в опухолевых очагах является актуальной задачей в диагностической ядерной медицине, поскольку она открывает возможности для мониторинга эффективности назначенной терапии. Исследования, выполненные в настоящей работе методом математического моделирования, показали, что для количественной

оценки интенсивности накопления РФП необходимо учитывать геометрическое разрешение коллиматора, которое описывается в виде функции рассеяния точки. Однако учет ФРТ в алгоритме реконструкции вызывает появление краевых артефактов на изображениях опухолевых очагов. На основании полученных результатов моделирования можно сделать вывод, что стандартный алгоритм OSEM не справляется с проблемой краевых артефактов. Сглаживание не решает проблему и приводит к увеличению ошибок реконструкции. Необходимо выполнить исследования с применением нового поколения статистических алгоритмов на основе байесовского метода Maximum a Posteriori.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## Список литературы

- [1] D.L. Snyder, M.I. Miller, L.J. Thomas, D.G. Politte. IEEE Tr. Med. Imaging, **6** (3), 228–238 (1987). DOI: 10.1109/TMI.1987.4307831
- [2] D.G. Politte, D.L. Snyder. IEEE Tr. Nucl. Sci., **35** (1), 608–610 (1988). DOI: 10.1109/23.12796
- [3] A. Rahmim, J. Qi, V. Sossi. Med. Phys., **40** (6), 064301 (2013). DOI: 10.1118/1.4800806
- [4] T. Kangasmaa, A. Sohlberg, J.T. Kuikka. Int. J. Mol. Imaging, **2011** (3), 630813 (2011). DOI: 10.1155/2011/630813
- [5] Y. Tsutsui, S. Awamoto, K. Himuro, Y. Umezumi, S. Baba, M. Sasaki. Asia Ocean J. Nucl. Med. Biol., **5** (2), 134–143 (2017). DOI: 10.22038/aojnmb.2017.8802

- [6] A. Collarino, L.M. Pereira Arias-Bouda, R.A. Valdés Olmos, P. van der Tol, P. Dibbets-Schneider, L.-F. de Geus-Oei, F.H.P. van Velden. *Med. Phys.*, **45** (5), 2143–2153 (2018). DOI: 10.1002/mp.12880
- [7] Н.В. Денисова, И.Н. Терехов. *Мед. физика*, **3**, 32–39 (2015).
- [8] A.R. Formiconi. *Phys. Med. Biol.*, **43** (11), 3359–3379 (1998). DOI: 10.1088/0031-9155/43/11/013
- [9] K. Lange, E. Carson. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **8** (2), 306–316 (1984).
- [10] I.S. Armstrong, M.D. Kelly, H.A. Williams, J.C. Matthews. *EJNMMI Phys.*, **1**, 99 (2014). DOI: 10.1186/s40658-014-0099-3
- [11] J. Nuyts. *EJNMMI Phys.*, **1**, 98 (2014). DOI: 10.1186/s40658-014-0098-4