



K R I S T I N A A N D R Ę K U T Ę

**ULTRAGARSINIŲ
MATAVIMO METODŲ,
SKIRTŲ ATLIKTI
MELANOCITŲ KILMĖS
ODOS NAVIKŲ
DIAGNOSTIKĄ,
SUKŪRIMAS IR
TYRIMAS**

D A K T A R O D I S E R T A C I J O S
S A N T R A U K A

T E C H N O L O G I J O S
M O K S L A I , M A T A V I M Ų
I N Ž I N E R I J A (1 0 T)

K a u n a s
2 0 1 6

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

KRISTINA ANDRĖKUTĖ

**ULTRAGARSINIŲ MATAVIMO METODŲ, SKIRTŲ ATLIKTI
MELANOCITŲ KILMĖS ODOS NAVIKŲ DIAGNOSTIKĄ,
SUKŪRIMAS IR TYRIMAS**

Daktaro disertacijos santrauka
Technologijos mokslai, matavimų inžinerija (10T)

2016, Kaunas

Disertacija rengta 2012–2016 metais Kauno technologijos universiteto prof. K. Baršausko ultragarso mokslo institute.

Mokslinis vadovas:

prof. dr. Renaldas RAIŠUTIS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, matavimų inžinerija – 10T).

Matavimų inžinerijos mokslo krypties disertacijos gynimo taryba:

prof. dr. Vaidotas MAROZAS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija – 01T) – **pirmininkas**;

prof. dr. Eugenijus KANIUŠAS (Vienos technologijos universitetas, technologijos mokslai, matavimų inžinerija – 10T);

prof. habil. dr. Vaiva LESAUSKAITĖ (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B);

prof. dr. Liudas MAŽEIKAS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, matavimų inžinerija – 10T);

prof. dr. Arminas RAGAUSKAS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, matavimų inžinerija – 10T).

Lietuvių kalbos redaktorė:

Violeta Meiliūnaitė

Leidykla „Technologija“

Disertacija bus ginama viešame Matavimų inžinerijos mokslo krypties (10T) disertacijos gynimo tarybos posėdyje 2017 m. sausio 20 d. 15 val. Kauno technologijos universiteto disertacijų gynimo salėje.

Adresas: K. Donelaičio g. 73-403, 44249 Kaunas, Lietuva.

Tel. (370) 37 300 042; faks. (370) 37 324 144; el. paštas doktorantura@ktu.lt.

Disertacijos santrauka išsiųsta 2016 m. gruodžio 20 d.

Su disertacija galima susipažinti internetinėje svetainėje <http://ktu.edu> ir Kauno technologijos universiteto bibliotekoje (K. Donelaičio g. 20, 44239 Kaunas).

KAUNAS UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

KRISTINA ANDRĖKUTĖ

**DEVELOPMENT AND INVESTIGATION OF THE ULTRASONIC
MEASUREMENT METHODS FOR DIAGNOSTICS OF
MELANOCYTIC SKIN TUMOURS**

Summary of Doctoral Dissertation
Technological sciences, Measurement engineering (10T)

2016, Kaunas

Doctoral dissertation was prepared in Kaunas University of Technology, prof. K. Baršauskas Ultrasound Research Institute during the period of 2012–2016.

Scientific Supervisor:

Prof. dr. Renaldas RAIŠUTIS (Kaunas University of Technology, Technological Sciences, Measurement engineering – 10T).

Dissertation defence board of measurement engineering science field:

Prof. Dr. Vaidotas MAROZAS (Kaunas University of Technology, Technological sciences, Electrical and Electronical engineering – 01T) – **chairman;**

Prof. dr. Eugenijus KANIUŠAS (Vienna University of Technology, Technological sciences, Measurement engineering – 10T);

Prof. habil. Dr. Vaiva LESAUSKAITĖ (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical sciences, Medicine – 06B);

Prof. dr. Liudas MAŽEIKA (Kaunas University of Technology, Technological sciences, Measurement engineering – 10T);

Prof. Dr. Arminas RAGAUSKAS (Kaunas University of Technology, Technological sciences, Measurement engineering – 10T).

The official defence of the dissertation will be held at 3 p.m. on 20th of January, 2017 at the public meeting of Dissertation defence board of Measurement Engineering science field (10T) in Dissertation Defence Hall at Kaunas University of Technology.

Address: K. Donelaičio St. 73-403, 44249 Kaunas, Lithuania.

Tel. no. (+370) 37 300 042; fax. (+370) 37 324 144; e-mail doktorantura@ktu.lt.

Summary of doctoral dissertation was sent on 20th of December, 2016.

The doctoral dissertation is available on the internet <http://ktu.edu> and at the library of Kaunas University of Technology (K. Donelaičio St. 20, 44239 Kaunas, Lithuania).

TRUMPINIŲ SĄRAŠAS

| | |
|------|---|
| ADUG | aukšto dažnio ultragarsas |
| AVM | atraminių vektorių modelis (angl. <i>support vector machine</i>) |
| J–Sp | jautrumo-specifiškumo |
| MM | piktybinė odos melanoma (angl. <i>malignant melanoma</i>) |
| MN | melanocitų kilmės apgamai (angl. <i>melanocytic nevus</i>) |
| MON | melanocitų kilmės odos navikai |
| RD | radiodažniniai |
| SIK | suminis išbarstymo koeficientas |
| TR | tiesinė regresija |

IVADAS

Tyrimo objektas

Ultragarsinių radiodažniųjų signalų analizė melanocitų kilmės odos navikų storio matavimui ir charakterizavimui.

Mokslinė problema

Melanocitų kilmės odos navikai (MON) yra pigmentiniai odos pažeidimai, kurie atsiranda dėl melanocitų ląstelių pakitimų žmogaus odoje [1]. MON būna gerybiniai ir piktybiniai. Odos melanoma (angl. *malignant melanoma*, MM) yra piktybinė MON forma, kurios paplitimas didėja visame pasaulyje. MM susirgimų skaičius Europoje siekia <10–20 atvejų 100 000 gyventojų per metus [1]. Remiantis Pasaulinės sveikatos organizacijos duomenimis, 2012 metais Lietuvoje buvo užregistruoti 275 nauji MM atvejai, o 108 žmonės mirė [2]. Vidutinis pacientų, sergančių MM, amžius yra 55 metai. Melanoma sudaro apie 90 % mirčių, susijusių su odos navikais [1]. Riziką susirgti melanoma lemia genetiniai (šeiminė melanomos anamnezė) ir išoriniai (saulės poveikis) veiksniai. Nuolatinė odos patikra yra ankstyvosios melanomos stadijos aptikimo ir diagnostikos pagrindas. Tačiau neinvazinę piktybinių melanocitų kilmės navikų diagnostiką apsunkina gerybiniai apgamai (angl. *melanocytic nevus*, MN), kurie vizualiai gali turėti tuos pačius požymius kaip ir MM (asimetrija, nelygūs kraštai, spalva, skersmuo).

Melanomos diagnostinis tikslumas yra susijęs su dermatologo patirtimi [3]. Nustatyta, kad patyrusio dermatologo pasiekiamas diagnostinis tikslumas klinikinės apžiūros metu nenaudojant papildomų stebėjimo priemonių yra tik šiek tiek didesnis nei 60 % [4]. Naudojant dermatoskopiją (optinį pažeidimo padidinimą) tikslumas padidėja 10–27 % [4]. Deja, dermatoskopiniai vaizdai nesuteikia informacijos apie naviko storį (Breslow indeksą), kuris yra vienas svarbiausių biožymenų MM gydymo taktikos planavimui bei prognozei. Vertikalus odos naviko storis yra matuojamas atliekant histologinį tyrimą [1]. Histologinis tyrimas yra laikomas „auksiniu standartu“ melanomos diagnostikai ir storio vertinimui. Klinikinės apžiūros metu įtariant MM, histologinei procedūrai atlikti navikas visiškai pašalinamas. Jei diagnozė po histologinio tyrimo pasitvirtina, o navikas nėra pašalintas radikaliai, šalinimo procedūrą privaloma pakartoti. Histologinis tyrimas yra invazinis, brangus ir reikalaujantis daug laiko.

Diagnozavus melanomą ankstyvoje stadijoje (kai naviko storis yra mažiau nei 1 mm) 5 metus išgyvena 85–97 % pacientų, tačiau diagnozavus melanomą, kai naviko storis yra daugiau nei 4 mm, išgyvena tik 14–50 % [1, 5]. Išgyvenimo tikimybė taip pat yra tiesiogiai susijusi su naviko metastazių laipsniu. Regioninių limfmazgių biopsiją rekomenduojama atlikti, kai navikas yra didesnis nei 1 mm storio [1, 5].

Per pastaruosius trisdešimt metų ultragarsinis tyrimas tapo svarbia priemone klinikinėje dermatologijoje. Ultragarsinis tyrimas yra neinvazinis, nesukelia skausmo pacientui ir suteikia informacijos apie gilesnius audinio sluoksnius realiu laiku. Aukšto dažnio (daugiau nei 20 MHz) ultragarsas (ADUG) nuo 1979 metų naudojamas dermatologijoje odos navikų tyrimui ir storio įvertinimui [6]. ADUG plačiai naudojamas MM [7–10] ir MN [7, 11] įsiskverbimo į paviršinius audinius gylio vertinimui. Keletas ankstesnių tyrimų parodė, kad MON (storai nuo 1 iki 4 mm) storių vertinimas atliktas naudojant ADUG stipriai koreliuoja (Pirsono koreliacijos koeficientas 0,88–0,97) su storiu, išmatuotu pagal Breslow, atliekant histologinį tyrimą [9–12]. Vis dėlto dauguma tyrimų parodė, kad plonų (<1 mm) odos navikų storai, išmatuoti ultragarsinio tyrimo metu naudojant apie 20 MHz ultragarsinį keitiklį, dažniausiai yra išmatuojami didesni nei histologinio tyrimo metu [11]. Visi ankstesni MON matavimai ultragarsu buvo atlikti rankiniu būdu patyrusių dermatologų naudojant interaktyvius markerius ir B-tipo vaizdus, užregistruojamus komerciniais ultragarsiniais skeneriais [7–14]. Literatūroje randama tik keletas tyrimų, analizuojančių galimybę atskirti MM nuo MN naudojant ultragarso vaizdų kiekybinę charakterizavimą [15, 16]. ADUG bangos gali būti charakteringai paveikiamos sklisdamos per melanocitų kilmės pažeidimus dėl odos struktūros ir melanocitų ląstelių pakitimo. Ultragarsinių radiodažnių (RD) signalų analizė gali būti naudojama tikslesniam storio matavimui ir suteikti daugiau informacijos apie audinių mikrostruktūrą kiekybiniam MON charakterizavimui. Taigi, kyla klausimas, ar ultragarsinis tyrimas gali būti naudojamas plonų MON storių vertinimui bei suteikti papildomos informacijos priimančiam diagnostinį sprendimą? Šie teiginiai leidžia suformuluoti **darbinę tezių tyrimų hipotezę** – ultragarsinių RD signalų analizė gali būti naudojama neinvaziniam automatiniam melanocitų kilmės odos navikų parametrų kiekybiniam vertinimui atlikti. Automatiniai ultragarsinių duomenų analizės metodai galėtų papildyti melanomos diagnostikos metodus, naudojamus klinikinėje praktikoje, sumažinti nereikalingų chirurginių intervencijų ir histologinių tyrimų skaičių.

Šio **tyrimo tikslas** yra sukurti ir iširti automatinius metodus melanocitų kilmės odos navikų parametrų įvertinimui ir diferencinei diagnostikai atlikti naudojant ultragarsinių RD signalų analizę.

Tiksliui pasiekti iškelti šie **uždaviniai**:

- 1) išanalizuoti mokslinę literatūrą, susijusią su naujausiais tyrimais, atliekamais melanocitų kilmės odos navikų modeliavimo, storių matavimo ir diagnostikos srityse, bei ultragarsinių radiodažnių signalų naudojimu pažeidimų ribų aptikimui ir audinių charakterizavimui;

- 2) atlikti melanocitų kilmės odos navikų modeliavimą ir sukurti bei ištirti odos audinius imituojančius modelius, skirtus aukšto dažnio ultragarsiniam vaizdinimui;
- 3) sukurti neinvazinį ankstyvos stadijos melanocitų kilmės odos navikų storio matavimo ir ribų aptikimo metodą, paremtą ultragarsinių radiodažnių duomenų analize, ir ištirti metodą naudojant realius klinikinius duomenis; taip pat nustatyti pasiūlyto metodo matavimo neapibrėžtį naudojant eksperimentinius ir modeliuotus duomenis;
- 4) sukurti ultragarsinių duomenų analizės metodus automatiniam melanocitų kilmės odos navikų charakterizavimui bei tipo (gerybinis ar piktybinis) nustatymui, taip pat ištirti metodus naudojant realius klinikinius aukšto dažnio ultragarsinius navikų duomenis.

Mokslinis naujumas

- Pasiūlyti želatinos ir riebalų emulsijos pagrindo odos audinius imituojantys modeliai ADUG tyrimams, kurių akustinės savybės atitinka minkštųjų audinių savybes ir gali būti keičiamos, keičiant riebalų emulsijos koncentraciją.

- Sukurtas automatinis pažeidimo ribų aptikimo ir gylio matavimo metodas, grįstas ultragarsinių signalų laiko-dažnio analize gali būti naudojamas ankstyvos stadijos (iki 1 mm) MON storio vertinimui. Rezultatai parodė, kad naudojant pasiūlytą metodą storis įvertinamas tiksliau (skirtumų išsibarstymas sumažėja dvigubai) nei rankiniu būdu ultragarsiniuose B-režimo vaizduose, kai vertinimą atlieka patyręs dermatologas, lyginant neinvaziniais metodais išmatuotus navikų gylius su gyliais, įvertintais histologinio tyrimo metu (atraminis matavimas).

- Sukurtas metodų rinkinys yra pirmasis automatinis būdas piktybinės odos melanomos atskyrimui nuo gerybinių odos apgamų naudojant ultragarsinius duomenis.

Praktinė darbo vertė

- Pasiūlyti audinius imituojantys modeliai, varijuojant koncentracijomis, gali būti naudojami norint imituoti įvairius žmogaus paviršinių audinių pažeidimus (auglius, opas ir kt.).

- Sukurtas odos navikų gylio matavimo metodas gali būti naudojamas kaip priemonė greičiau ir tiksliau įvertinti naviko storį, kuris svarbus gydymo taktikos planavimui.

- Sukurtas automatinis metodų rinkinys neinvazinei ultragarsinių RD signalų analizei ir melanomos atpažinimui gali papildyti šiuo metu klinikinėje

praktikoje naudojamus neinvazinius diagnostikos metodus, padėti išvengti nereikalingų histologinių tyrimų ir sutaupyti laiko gydymo planavimui.

Darbo rezultatai naudoti vykdant šiuos projektus:

- „Inovatyvaus duomenų sintezės metodo taikymas ankstyvajai diabeto požymių diagnostikai atlikti neinvaziniu būdu“ (*SkinDetector*). Tyrimus finansavo Europos Sąjungos programa *Framework 7*.
- „Aukšto dažnio ultragarso ir informacinių technologijų reikšmė melanocitų kilmės odos navikų diagnostikai“ (*SkinTech*). Tyrimus finansavo Kauno technologijos universiteto mokslinių tyrimų, eksperimentinės (socialinės kultūrinės) plėtros ir inovacijų fondas ir Lietuvos sveikatos mokslų universitetas (LSMU).
- „Aukšto dažnio ultragarso ir informacinių technologijų reikšmė melanocitų kilmės odos navikų diagnostikai“ (*SkinTechSoft*). Tyrimus finansavo Kauno technologijos universiteto mokslinių tyrimų, eksperimentinės (socialinės kultūrinės) plėtros ir inovacijų fondas ir Lietuvos sveikatos mokslų universitetas (LSMU).
- „Ultragarso, optinių ir spektrofotometrinių duomenų apjungimo technologija paviršinių audinių pažeidimų diagnostikai“ (*ImageFusion*). Tyrimus finansavo Kauno technologijos universiteto mokslinių tyrimų, eksperimentinės (socialinės kultūrinės) plėtros ir inovacijų fondas ir Lietuvos sveikatos mokslų universitetas (LSMU).

Gynimui teikiami teiginiai

- Pasiūlyti žmogaus paviršinių audinių imitaciniai modeliai nustatytose ribose atitinka žmogaus paviršinių audinių akustines savybes ir yra tinkami aukšto dažnio ultragarsiniams tyrimams.
- Pasiūlytas odos navikų storio matavimas paremtas ultragarso signalų laiko-dažnio analize yra tinkamas plonų (iki 1 mm storio) navikų storio matavimui ir automatiškai išmatuoja storį patikimiau (skirtumų išsibarstymas sumažėja dvigubai), nei patyręs dermatologas rankiniu būdu B-tipo vaizduose, lyginant metodus su histologinio tyrimo rezultatais.
- Pasiūlytas automatinis aukšto dažnio ultragarsinių duomenų (RD signalų ir B-režimo vaizdų) analizės metodų rinkinys atskiria piktybines odos melanomas nuo vizualiai įtartinų gerybinių apgamų 82 % tikslumu.

Rezultatų apibavimas

Disertacijoje pateikiami mokslinių tyrimų rezultatai publikuoti penkiuose mokslo darbuose: dvi publikacijos paskelbtos užsienio leidyklų leidžiamuose Mokslinės informacijos instituto pagrindinio sąrašo leidiniuose, turinčiuose citavimo indeksą, viena publikacija – kitose tarptautinėse duomenų bazėse

referuojamuose periodiniuose leidiniuose ir dvi recenzuojamose tarptautinių konferencijų medžiagoje. Rezultatai taip pat pristatyti 6 tarptautinėse konferencijose Čekijos respublikoje ir Lietuvoje bei vienoje nacionalinėje konferencijoje.

Disertacijos struktūra

Disertacija susideda iš įvado, 4 skyrių, baigiamųjų išvadų, literatūros šaltinių sąrašo bei autorės publikacijų sąrašo disertacijos tematika.

1. Pirmame skyriuje pristatoma odos anatomija, MON stadijos ir paplitimas bei aptariami neinvaziniai diagnostikos metodai naudojami klinikinėje dermatologijos praktikoje. Taip pat aprašomi minkštųjų audinių modeliavimo metodai bei ultragarsinių RD signalų analizė pažeidimų ribų aptikimui ir charakterizavimui.
2. Aukšto dažnio ultragarsinė sistema ir jos pagrindiniai parametrai pristatomi antrame skyriuje. Taip pat šiame skyriuje pristatomas keitiklio sukuriama slėgio lauko modeliavimas, jis palyginamas su išmatuotu slėgio lauku. Taip pat pristatomi audinius imituojantys modeliai ir kompiuteriniai MON modeliai.
3. Trečiajame skyriuje pristatomas sukurtas automatinis plonų (iki 1 mm storio) MON ribų aptikimo ir storio matavimo metodas, paremtas ultragarsinių RD signalų analize. Aprašomi sukurto metodo pritaikymo realiems klinikiškiams bei modeliuotiems duomenims rezultatai ir pateikiami metodo metrologinio įvertinimo rezultatai.
4. Diferencinės MON diagnostikos galimybė remiantis kiekybinių parametru, gautų analizuojant ultragarsinius RD signalus ir B-režimo vaizdus, yra pristatoma ketvirtajame skyriuje. Taip pat aprašomi sukurto automatinio MM atpažinimo metodų rinkinio testavimo rezultatai naudojant realius klinikiškus duomenis.
5. Bendrosios išvados pristatomos penktajame skyriuje.

Disertacijos apimtis yra 105 puslapiai, įskaitant 53 paveikslus, 17 lentelių, 40 formulių ir 168 bibliografinių nuorodų.

1. NAUJAUSI PASIEKIMAI MELANOCITŲ KILMĖS ODOS NAVIKŲ DIAGNOSTIKOJE

Odos melanoma yra piktybinis odos navikas, kurio paplitimas didėja visame pasaulyje. Navikas linkęs metastazuoti ir yra gana atsparus gydymui. Ankstyva odos melanomos diagnozė yra labai svarbi paciento išgyvenimui. Neinvazinė diagnostika gali padėti išvengti nereikalingų chirurginių operacijų (visiško naviko šalinimo), kurios yra reikalingos siekiant patvirtinti melanomos diagnozę histologiniu tyrimu. Neinvazinis odos naviko storio įvertinimas yra labai svarbus chirurginio šalinimo planavimui, gali padėti išvengti nepilno naviko pašalinimo ir šios procedūros kartojimo, taip pat rizikos paciento gyvybei.

Žmogaus oda yra sluoksnuota struktūra, susidedanti iš trijų pagrindinių sluoksnių: epidermio, dermos ir poodinių riebalų. Epidermis yra sudarytas iš keratinocitų, jį dengia negyvų ląstelių sluoksnis (lot. *stratum corneum*), vidutinis jo storis yra 0,1 mm ir kinta priklausomai nuo kūno srities, amžiaus ir kitų faktorių. Epidermyje yra pigmentą melaniną gaminančių ląstelių – melanocitų. Šių ląstelių DNR pažeidimas lemia piktybinių procesų pradžią. Antrasis odos sluoksnis – dermis, dar vadinamas tikrąja oda. Šis sluoksnis susideda iš dviejų dalių, viršutinėje dalyje (angl. *papillary layer*) kolageno ir elastinės skaidulos yra išsidėsčiusios tankiau nei apatinėje dalyje (angl. *reticular layer*). Trečiasis odos sluoksnis yra poodiniai riebalai, sudaryti iš jungiamojo audinio.

MON atsiranda dėl pažeidimų melanocitų DNR grandinėje ir gali būti gerybiniai (angl. *melanocytic nevus*, MN) arba piktybiniai (angl. *malignant melanoma*, MM). Daugeliu atveju MM atsiranda *de novo* kaip pirminė melanoma, tačiau apie 30 % atvejų melanoma išsivysto iš pigmentinių apgamų, kurie yra labai dažni baltaodžių populiacijoje. MM gali būti sunkiai atskiriamos nuo MN atliekant vizualinę analizę (be papildomų neinvazinių vaizdinimo priemonių). Ankstyvoje stadijoje melanoma gali turėti tuos pačius klinikinius požymius kaip atipiniai melanocitų kilmės apgamai [18]. Tik apie 60 % visų pigmentinių odos navikų yra nustatomi teisingai vizito pas patyrusį dermatologą metu. Siekiant patikslinti melanomos diagnostiką, išvengti nereikalingų chirurginio šalinimo procedūrų bei histologinių tyrimų klinikinėje praktikoje pasiūlyta naudoti neinvazinius diagnostikos metodus. Siekiant išvengti klaidų, susijusių su tyrėjo patirtimi, pastaruoju metu medicinoje vis dažniau naudojamos automatinės sprendimo priėmimo sistemos.

Plačiausiai ir seniausiai dermatologijoje naudojama dermatoskopija yra neinvazinis odos tyrimo metodas, paremtas paviršinių struktūrų optiniu padidinimu. Naudojant šį metodą, diagnostinis tikslumas padidėja 10–27 % [19]. Yra pasiūlyta daugybė automatinų optinių vaizdų analizės sistemų klinikinio sprendimo palaikymui. Skirtingų autorių duomenimis, automatinų sistemų diagnostinis jautrumas svyruoja nuo 80 iki 100 %, o specifiskumas 62–98 % [19–22]. Vis dėlto dermatoskopu gaunami vaizdai nesuteikia informacijos apie

naviko gylį, kuris yra labai svarbus naviko prognozei ir chirurginio šalinimo planavimui. Konfokalinė lazerinė mikroskopija suteikia galimybę vizualizuoti gilesnes odos struktūras, esančias 0,25–0,3 mm gylyje, ląstelių lygmenyje (horizontalioji skyra 0,5 μm). Naudojant šią technologiją melanomos diagnostikai pasiekimas 77 % jautrumas ir toks pat specifiškumas [23]. Dar vienas, palyginti naujas metodas neinvaziamam odos struktūrų vaizdavimui yra optinė koherentinė tomografija, kurios dėka gaunamas odos skerspjūvio vaizdas. MON diagnostikos jautrumas naudojant šią technologiją siekia 74 %, o specifiškumas – 92 % [24]. Atliekant šį tyrimą taip pat gaunama informacija apie naviko išsiskverbimo į paviršinius audinius gylį. Koreliacijos koeficientas lyginant su histologija – 0,73 matuojant plonų navikų storius (0,06–1,5 mm storio) [24].

ADUG tyrimas dermatologijoje pasiūlytas naudoti 1979 metais [6]. Pastaraisiais metais šis tyrimas vis dažniau naudojamas kaip vertinga priemonė klinikinėje dermatologijoje. Komerčinėse ADUG (>20 MHz) sistemose naudojamas vieno elemento fokusuotas keitiklis, kuris mechaniškai judėdamas užregistruoja dvimatį (2D) pjūvio (B-tipo) vaizdą. Ankstesni tyrimai parodė, kad naudojant ultragarsą neinvaziniu būdu galima įvertinti odos navikų storį. Nustatyta, kad matavimų rezultatai gerai koreliuoja (koreliacijos koef. 0,9–0,99) su histologinio tyrimo rezultatais [10, 11]. Vis dėlto matuojant plonų (iki 1 mm) MON storį 20 MHz ultragarsu pastebėtas storių pervertinimas lyginant su histologija [11]. Visi ankstesni MON storių matavimai buvo atliekami rankiniu būdu naudojant interaktyvius žymeklius ADUG sistemos gamintojo programinėje įrangoje. Toks matavimas yra subjektyvus, priklauso nuo tyrimą atliekančio eksperto patirties.

Ultragarso bangos sklisdamos audiniais gali būti charakteringai išbarstomos dėl audinių pokyčių. Šie pokyčiai gali būti išreiškiami kiekybiškai taikant ultragarsinio audinių charakterizavimo metodus. Vis dėlto iki šiol yra atlikta tik keletas tyrimų, susijusių su MM atskyrimu nuo gerybinių navikų naudojant ultragarsinius duomenis. Dauguma komercinių ultragarsinių sistemų nesuteikia galimybės analizuoti neapdorotus ultragarsinius signalus, o tik B-tipo vaizdus. Todėl kiekybiniam audinių charakterizavimui įprastai naudojami B-tipo ultragarso vaizdai, kurie gaunami naudojant logaritminę kompresiją ultragarso signalų gaubtinėms. Taip prarandama dalis informacijos (dažnis ir fazė). Užregistruotų neapdorotų ultragarsinių signalų analizė gali suteikti papildomos informacijos apie odos audinių pokyčius.

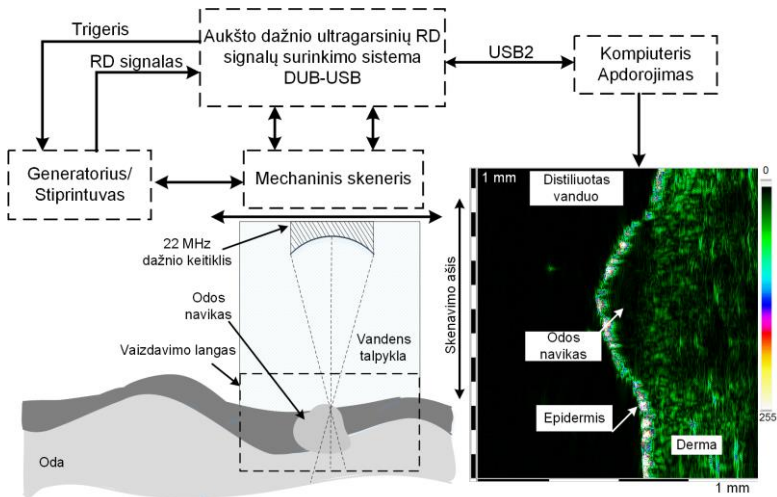
Kompiuterinis modeliavimas ir audinius imituojantys modeliai yra dažnai naudojami ultragarso bangų ir audinių sąveikos analizei. Akustiniam minkštųjų audinių modeliavimui dažniausiai naudojamas tiesinės sistemos modelis, kuris pasižymi paprastumu ir greitaveika, kas ypač aktualu modeliuojant tyrimą aukšto dažnio ultragarsu. Literatūroje nėra aprašyta kompiuterinių bei imitacinių paviršinių audinių modelių ADUG tyrimui.

Pastaraisiais metais vis labiau populiarėja kompiuterizuotos diagnostinės sprendimo palaikymo sistemos. Medicinoje tokios sistemos paremtos ultragarsinių duomenų analize yra pasiūlytos prostatos, krūties, akių ir kitų pažeidimų ankstyvai diagnostikai. Taip pat vis dažniau pradedami naudoti neapdoroti ultragarsiniai signalai audinių ribų aptikimui ir parametų vertinimui. Davignon ir kt. [25] bei Boukerroi ir kt. [26] tyrimai parodė, kad išbarstymo koeficiento panaudojimas pagerina ribų išskyrimą naudojant tiek modeliuotus, tiek realius ultragarso duomenis. Liu ir kolegos [27] pademonstravo, kad dvimatės (2D) Furjė transformacijos parametų panaudojimas gali suteikti išsamesnę informaciją prostatos vėžio bei akies auglių ultragarsinėje diagnostikoje. Tačiau RD signalų analizė iki šiol nebuvo taikyta odos navikų išskyrimui ir charakterizavimui.

2. KOMPIUTERINIAI IR IMITACINIAI MODELIAI MELANOCITŲ KILMĖS ODOS NAVIKŲ ULTRAGARSINIAMS TYRIMAMS

Atliekant tyrimus su pasiūlytais imitaciniais modeliais bei klinikinių duomenų surinkimui buvo naudojama komercinė ultragarsinė sistema DUB-USB (*Taberna pro medicum*, Liuneburgas, Vokietija) su aukšto dažnio (22 MHz, juostos plotis nurodytas gamintojų 12–28 MHz) fokusuotu mechaninio skenavimo keitikliu (diskretizavimo dažnis – 100 MHz, skenavimo žingsnis – 33 μm). Klinikiniams tyrimams gautas regioninio bioetikos komiteto leidimas (Nr. P2-BE-2-25/2009). Duomenų registravimo metu keitiklis dedamas statmenai modeliui arba navikui, kuris, kaip įtariama, yra melanoma. Ultragarso spindulys fokusuotas į odos (arba modelio) paviršių palaikant pastovų atstumą tarp keitiklio ir tiriamo paviršiaus (naudojant vandens talpyklą). Vaizdavimo langas parenkamas rankiniu būdu. Skenavimo metu nustatomas 1580 m/s ultragarso greitis, nes remiantis literatūros duomenimis, vidutinis ultragarso bangų greitis odoje yra didesnis nei minkštuosiuose audiniuose (1540 m/s). Aukšto dažnio ultragarsinių signalų registravimo sistemos schema pateikta 1 pav.

Minkštųjų audinių modeliai (fiziniai ir kompiuteriniai) tyrimuose gali būti naudojami naujų signalų ir vaizdų apdorojimo algoritmų testavimui bei matavimo metodo tikslumo vertinimui. Kompiuterinis modeliavimas buvo atliktas remiantis Stepanisheno pasiūlyta metodika [28, 29]. Modelyje buvo priimtos prielaidos, kad reflektoriai išsidėstę atsitiktinai, akustiniai impedansai yra skirtingi odos sluoksniams (įvertinti praėjimo ir atspindžio koeficientai), slopinimas per modeliuotą pažeidimą yra paneigtinai mažas (modeliuojant ir matuojant keitiklio akustinį slėgio lauką nustatyta, kad fokuso zona perdengia plonus, iki 2 mm, navikus), ultragarso spindulys fokusuotas odos paviršiuje (ties 11 mm, atstumas tarp keitiklio ir odos paviršiaus palaikomas pastovus eksperimentinių tyrimų metu), ultragarso greitis yra nekintantis ir lygus 1580 m/s.

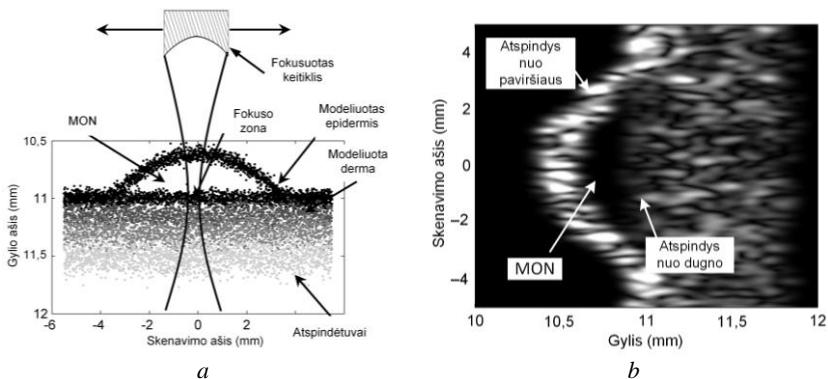


1 pav. Aukšto dažnio ultragarso duomenų surinkimo sistema

Minkštieji audiniai modeliuojant paprastai aprašomi kaip homogeniška struktūra su arba be slopinimo ir nekintančiu ultragarso greičiu. Modeliuojant daugiasluoksnę struktūrą – žmogaus odą – buvo sudarytas sluoksniuotas modelis su skirtingu tankiu išbarstytais atspindėtuvais (2 a pav.). Šiuo atveju elementarieji atspindėtuvai buvo išdėstyti penkiais sluoksniais su skirtingais erdviniais išsibarstymais (pagal dvimatį normalųjį pasiskirstymą). Kiekvienas sluoksnis sudarytas iš vienodo skaičiaus atspindėtuvų su skirtingu išsibarstymu pagal gylio ašį, tai leidžia imituoti skirtingą sluoksnių tankį. Atspindėtuvų tankis buvo pakankamai didelis, kad sumodeliuoti B-režimo vaizdai turėtų Reilėjaus pasiskirstymą kaip ir žmogaus audinių ultragarso vaizdai (signalas-triukšmas santykis lygus 1,91). Priimtas ultragarsinis signalas ($s(t)$) yra suma atspindžių, gautų nuo erdvėje pasiskirsčiusių taškinių atspindėtuvų, ir randamas naudojant formulę:

$$s(t) = \sum_{i=1}^n ds_i [x(t) \otimes h(t, R_i, z_i) \otimes h(t, R_i, z_i)], \quad (1)$$

čia ds_i yra atspindėtuvo plotas, nuo kurio priklauso priimto signalo amplitudė, $x(t)$ yra pradinis signalas sumodeliuotas kaip sinusas su Gauso funkcijos formos gaubtine, $h(t, R_i, z_i)$ yra erdvinė impulsinė fokusuoto keitiklio reakcija taške, kurio koordinatės (R_i, z_i) , simbolis \otimes nurodo sąsukos operaciją, dviguba sąsuka su ta pačia keitiklio impulsine reakcija atliekama dėl to, kad keitiklis veikia siuntimo-priėmimo režimu. Sumodeliuotas B-tipo MON vaizdas gautas imituojant fokusuoto keitiklio mechaninį judėjimą, 33 μm žingsniu, kaip ir DUB-USB sistemoje, pateiktas 2 b paveiksle.



2 pav. Ultragarso odos naviko modelis: *a* – erdvinis atspindėtuvų išsidėstymas, *b* – modeliuotas B-tipo vaizdas

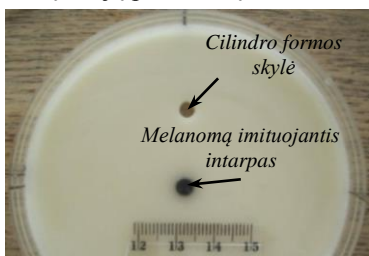
Šis sluoksniuotos audinių struktūros modelis yra lankstus, keičiant modeliavimo parametrus gali būti modeliuojami įvairūs odos pažeidimai. Modelis taip pat gali būti tobulinamas papildomai įtraukiant audinių slopinimo charakteristiką.

Imitaciniai eksperimentiniai odos su pažeidimu modeliai buvo pagaminti skirtingomis proporcijomis sumaišius distiliuotą vandenį, želatiną ir *Intralipid*[®] 20 % IV riebalų emulsiją [30] (3 pav. *a, b*). Melanomai imituoti buvo naudoti tik želatina ir distiliuotas vanduo. Siekiant įsitikinti, kad modeliai tinkami odos imitavimui, buvo įvertintos fantomų akustinės savybės, ultragarso greitis ir slopinimas, kurios dažniausiai naudojamos aprašant biologinius audinius. Slopinimas imitaciniuose modeliuose buvo įvertintas pagal formulę:

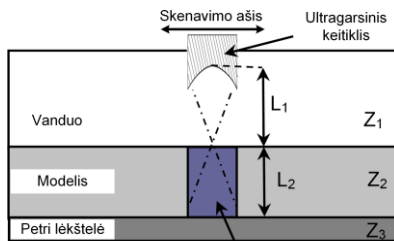
$$\alpha_{ph}(f) = -\frac{20}{2L_2} \log_{10} R \frac{A(f)}{A_0(f)}, \quad (2)$$

čia $\alpha_{ph}(f)$ yra nuo dažnio priklausantis slopinimas modeliuose, su skirtingomis riebalų emulsijos koncentracijomis (dB/mm), $A(f)$ yra signalo atspindėto nuo modelio paviršiaus (riba vanduo – modelis) amplitudės spektras, $A_0(f)$ yra signalo, atspindėto nuo modelio dugno (riba modelis – Petri lėkštelė), amplitudės spektras, L_2 yra modelio storis milimetrais, R yra pilnasis signalo nuostolių koeficientas sklindant bangai per modelį, atsirandantis dėl akustinių impedansų skirtumų medžiagose. Tyrimas parodė, kad ultragarso greitis mažėja didėjant *Intralipido* koncentracijai ir yra artimas greičiui žmogaus odoje (1540–1580 m/s). Ultragarso greitis odą imituojančioje medžiagoje kito nuo 1534 m/s iki 1566 m/s priklausomai nuo riebalų emulsijos koncentracijos (3 pav. *c*). Ultragarso greitis melanomą imituojančiame intarpe buvo 1602 ± 24 m/s. Taip pat nustatyta, kad slopinimo vertė tiesiogiai proporcinga riebalų emulsijos koncentracijai modelyje ir atitinka teorinę slopinimo reikšmę žmogaus

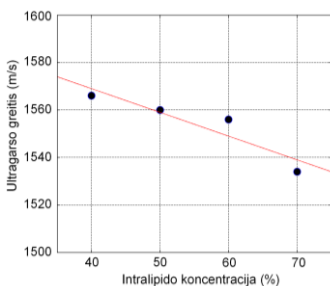
audiniuose (slopinimas odoje 0,08–0,36 dB/mm/MHz). Nustatytas slopinimo koeficientas kito nuo 0,15 iki 0,4 dB/mm/MHz, didėjant riebalų emulsijos koncentracijai nuo 40 % iki 70 %, o melanomą imituojančiame intarpe, kuriame riebalų emulsijos nebuvo, – $0,16 \pm 0,02$ dB/mm/MHz (3 pav. *d*). Tyrimo metu nustatyta, kad ultragarso greičio ir slopinimo vertės yra artimos šių akustinių savybių vertėms žmogaus audiniuose. Be to, akustines savybes galima kontroliuoti keičiant riebalų emulsijos koncentraciją, o tokie lengvai pritaikomi audinių modeliai gali būti naudojami įvairių žmogaus kūno vietų paviršinių audinių bei jų pažeidimų imitavimui.



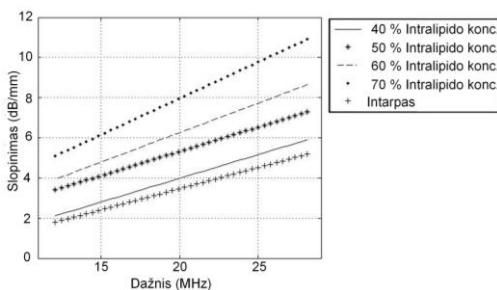
a



b



c



d

3 pav. Imitaciniai odos su melanoma modeliai: *a* – modelio nuotrauka iš viršaus; *b* – modelio schema; *c* – ultragarso greičiai modeliuose su skirtingomis riebalų emulsijos koncentracijomis; *d* – nuo dažnio priklausomo ultragarso bangų slopinimo tiesinės aproksimacijos modeliams su skirtingomis riebalų emulsijos (*Intralipid*[®]) koncentracijomis

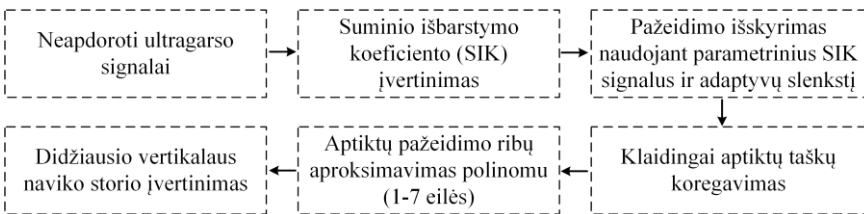
Šio tyrimo apribojimas yra tas, kad tik keturi odos su pažeidimu modeliai su skirtingomis riebalų emulsijos koncentracijomis buvo sukurti ir ištirti. Modelių akustinių savybių atsikartojamumas ir ilgalaikis stabilumas nebuvo tiriamas. Želatinos ir riebalų emulsijos pagrindo modeliai turi būti laikomi žemoje temperatūroje siekiant išsaugoti jų mechaninį stabilumą, vis dėlto net laikant žemoje temperatūroje modelis išlieka stabilus tik apie savaitę, vėliau prasideda bakterijų augimas modelio paviršiuje. Kadangi šiame tyrime buvo

siekama užregistruoti ultragarsinius duomenis, ir modeliai buvo naudojami trumpą laiką, todėl šis apribojimas neturėjo įtakos rezultatams.

3. MELANOCITŲ KILMĖS ODOS NAVIKŲ RIBŲ APTIKIMAS IR STORIO VERTINIMAS

Iki šiol atliktuose ir publikuotose tyrimuose melanocitų kilmės odos navikų didžiausio vertikalaus storio matavimus atlikdavo patyręs dermatologas naudodamas ultragarsinius B-tipo vaizdus ir interaktyvius žymeklius. Iki šiol nėra kitų tyrėjų publikuotų rezultatų, gautų automatiškai vertinant odos naviko storį *in vivo*. Automatinis didžiausio MON storio matavimo algoritmas gali padėti išvengti netikslumų, susijusių su tyrėjo patirtimi, bei sutaupyti patyrusio gydytojo laiko. Taip pat automatinis pažeidimo ribų aptikimas yra klinikinio sprendimo palaikymo sistemos dalis.

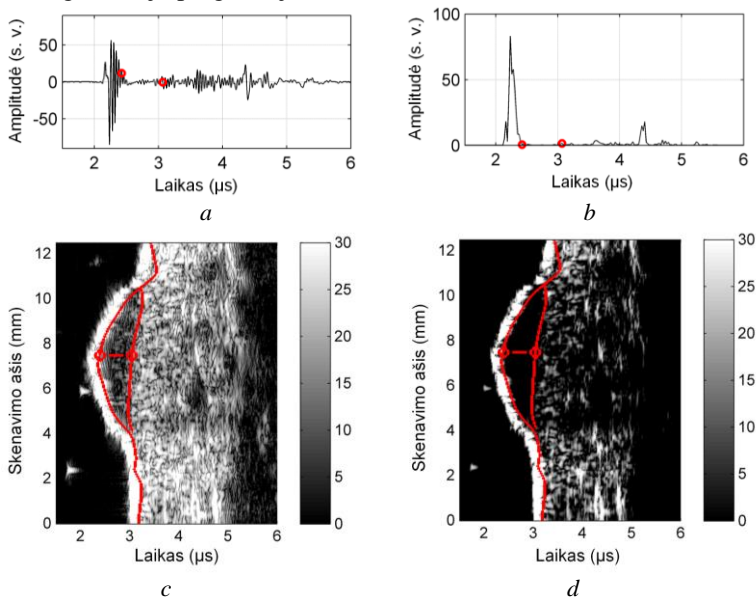
Ultragarsinių RD signalų duomenų apdorojimas buvo atliktas 4 pav. pateiktais etapais [31]. Apatinės naviko ribos nustatymas yra kompliktuotas dėl uždegiminio infiltrato ląstelių aplink naviką. Siekiant išryškinti ribas tarp skirtingo echogeniškumo sričių, buvo naudojamas suminis išbarstymo koeficientas (SIK). Taigi, didžiausias vertikalus MON storis buvo vertinamas naudojant slenkstį parametriniams SIK signalams, kurie buvo gauti taikant laiko dažnio analizę neapdorotiems ultragarso signalams. Iliustracinis automatinio matavimo pavyzdys pateikiamas 5 paveiksle, kur *a* ir *b* paveikslai vaizduoja neapdorotą RD signalą ir iš jo gautą parametrinį SIK signalą, kuris naudojamas ribų aptikimui ir storio matavimui. Linijos *c* ir *d* paveiksluose vaizduoja aptiktas ribas naudojant pasiūlytą metodą, o punktyrinės linijos – didžiausią aptiktą naviko storį.



4 pav. Pasiūlyto didžiausio vertikalaus odos naviko storio matavimo metodo etapai

Pasiūlytas matavimo metodas buvo išbandytas naudojant 52 MON, kurių storiai nustatyti histologinės procedūros metu buvo iki 1 mm, ultragarsinius duomenų rinkinius. Duomenys buvo surinkti Lietuvos sveikatos mokslų universitete, Odos ir venerinių ligų skyriuje. Ultragarso tyrimo metu, slankiojant keitklį ir stebint vaizdą ekrane, ieškoma, kur matomas didžiausias naviko storis. Duomenys išsaugomi kompiuteryje. Siekiant nustatyti metodo patikimumą, MON storiai buvo išmatuoti histologiškai pagal Breslow (*pT*), rankiniu būdu ultragarso B-tipo vaizduose (*rT*), matavimus atliko vienas patyręs

dermatologas) ir automatiškai, naudojant pasiūlytą metodą (*aT*). Storio matavimą rankiniu būdu atliko tas pats dermatologas slankiojant interaktyvius žymeklius sistemos gamintojo programoje.

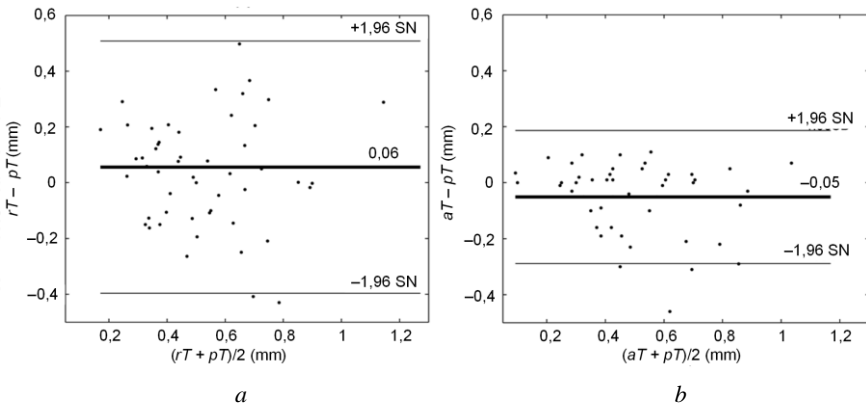


5 pav. MON ribų aptikimas naudojant realius klinikinius duomenis: *a* – RD signalas ties didžiausiu naviko storiu, *b* – to paties signalo parametrinis suminio išsvartymo koeficiento (SIK) signalas, *c* – B-tipo vaizdas (logaritmiškai suspaustos signalų gaubtinės); *d* – logaritmiškai suspaustas parametrinis SIK vaizdas. Linijos žymi detektuotas viršutinę ir apatinę MON ribas

Eksperimentinio tyrimo metu nustatytas koreliacijos koeficientas tarp ranka atlikto (*rT*) ir histologinio (*pT*) matavimų buvo 0,64 ($p < 0,001$), o tarp automatinio (*aT*) ir histologinio matavimų – 0,83 ($p < 0,001$). Storio matavimų rezultatai pateikti naudojant Blant-Altmano analizę (6 pav.). Tyrimas parodė, kad rankiniu būdu išmatuoti navikų storiai labiau skyrėsi nuo histologiniu būdu išmatuotų storių nei automatinio matavimo atveju.

Tikslūs matavimo metodai labai svarbūs diagnostinėje medicinoje, nes gydytojo sprendimas dažnai priklauso nuo matavimo rezultatų. Svarbu įvertinti pasiūlyto metodo tikslumą ir pateikti galimus neapibrėžties sandus. Matavimų neapibrėžtis nurodo informacijos apie matuojamą dydį trūkumą. Odos navikų storio matavimo atraminis įvertis yra histologinis matavimas, kurio metu taip pat tikslinama pažeidimo diagnozė, nustatoma, ar navikas pašalintas pilnai. Histologinio matavimo rezultatas priklauso nuo tyrėjo patirties, jo fiziologinės ir psichologinės būsenos, nuo sugebėjimo įvertinti matavimo liniją (statmenumas su odos paviršiumi), bei nuo mėginio paruošimo tyrimui (fiksavimas formaline,

iliejimas į parafiną, pjaustymas). Vis dėlto visi veiksniai, lemiantys histologinio matavimo netikslumą, yra laikomi paneigtiniais, nes medicinoje nėra tikslesnio matavimo nei šis.



6 pav. Bland-Altman grafikai rodo skirtumus tarp histologiniu (pT) ir ultragarsiniu (rankinio rT ir automatinio aT) būdu išmatuotų storių: a – skirtumai tarp pT ir rT išmatuotų storių; b – skirtumai tarp pT ir aT naudojant pasiūlytą metodą išmatuotų storių. SN – standartinis nuokrypis

Atliekant klinikinę tyrimą ultragarsu yra užregistruojamas tik vienas dvimatis duomenų rinkinys, kuris naudojamas rankiniam ir automatiniam matavimui. Gali nutikti taip, kad užregistruotas dvimatis pjūvis yra ne giliausios naviko vietos, tokiu atveju histologiniu būdu ir naudojant ultragarso duomenis išmatuoti storių skirtumai.

Naudojant pasiūlytą metodą randamas ultragarso bangos sklidimo laikas per naviką (Δt), o maksimalus naviko storis d apskaičiuojamas įvedus ultragarso greičio konstantą ($c=1580$ m/s):

$$d = \frac{c\Delta t}{2}. \quad (3)$$

Pasiūlyto matavimo metodo neapibrėžtis naudojant eksperimentinius duomenis buvo įvertinta suskirsčius visus 52 tirtus iki 1 mm storio MON atvejus į 4 grupes, kuriose būtų daugiau nei 10 atvejų. Kiekvienos storių grupės neapibrėžtis įvertinta pagal formulę:

$$u(d_i) = \sqrt{\frac{1}{n(n-1)} \sum_{k=1}^n (d_{i,k} - \bar{d}_i)^2}, \quad (4)$$

čia i ($i=1, 2, 3, 4$) yra storio grupės indeksas, n yra grupei priskiriamų atvejų skaičius, \bar{d}_i yra i -tosios storio grupės storių vidurkis, $d_{i,k}$ yra k -tojo naviko storis, kuris priklauso i -tajai storio grupei.

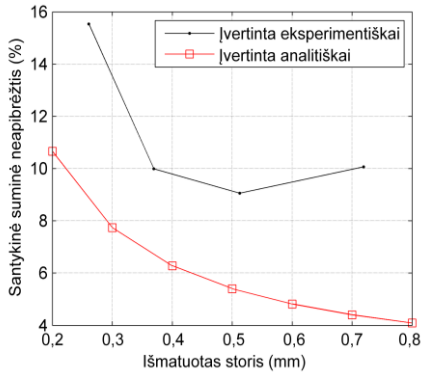
Pagal išmatuotus storius nustatyta tiesinė priklausomybė tarp storio vidurkio grupėje ir matavimo neapibrėžties $u_{ar}(d)=0,07d+0,02$. Suminė standartinė neapibrėžtis taip pat buvo įvertinta analitiškai remiantis žiniomis apie matuojamąjį dydį bei pritaikius pasiūlytą matavimo metodą modeliuotiems MON duomenims. Neapibrėžties sandai ir jų išraiškos pateiktos 1 lentelėje. Įvertinus visus B ir A tipo neapibrėžties sandus, analitiškai nustatyta tiesinė suminės neapibrėžties priklausomybė nuo išmatuoto MON storio. Eksperimentiškai ir analitiškai įvertintų santykinų suminių neapibrėžčių priklausomybė nuo išmatuoto MON storio pateikta 7 pav.

1 lentelė. Pasiūlyto storio matavimo metodo neapibrėžties šaltiniai

| Neapibrėžties šaltinis | Pasiskirstymas | Standartinė neapibrėžtis, mm |
|---|----------------|---|
| Sisteminė paklaida (skirtumas lyginant su atraminiu matavimu) | Normalusis | 0,015 (A) |
| Diskretizavimas | Stačiakampis | $2 \cdot 10^{-3}$ (B) |
| Ultragarso greitis audiniuose | Stačiakampis | $u_c(d)=0,02 d$ (B)* |
| Suminė neapibrėžtis (įvertinta analitiškai) | Normalusis | $u_{comb}(d)=0,02 d+0,02^*$ |
| Eksperimentiškai įvertinta neapibrėžtis | Normalusis | $u_{ar}(d)=0,07 d+0,02(A)^*$ |
| Išplėstinė neapibrėžtis | | $u_{exp}(d)=0,04d+0,03^*$ |

* d – išmatuotas storis milimetrais

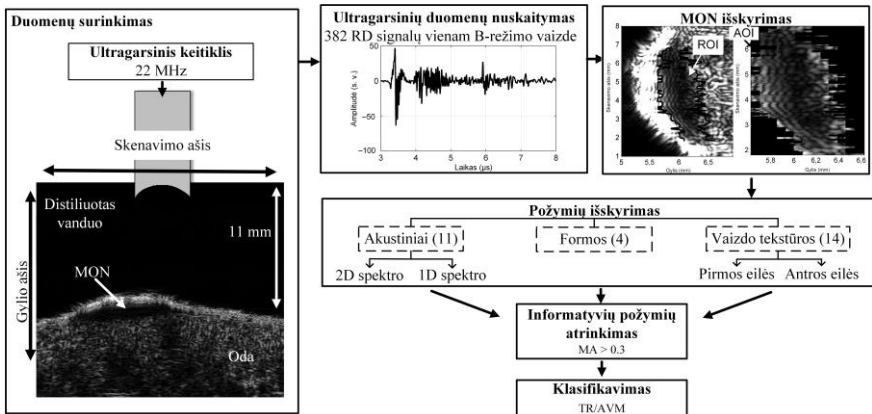
Tyrimas parodė, kad analitiškai įvertinta santykinė suminė neapibrėžtis yra mažesnė nei neapibrėžtis, gauta iš eksperimentinių duomenų. Taip gali būti dėl atsitikinių paklaidų, atsirandančių registruojant ultragarsinius duomenis klinikinio tyrimo metu (dėl keitliklo padėties skenavimo metu bei užregistruotos MON plokštumos). Pasiūlytą storio matavimo metodą pritaikius modeliuotiems duomenims buvo nustatyta, kad nėra sisteminės paklaidos, atsirandančios dėl metodo netobulumo ir pasikartojančios visiems matavimams. Taigi sisteminė paklaida (kaip skirtumų vidurkis lyginant su atraminiu matavimu) negali būti kompensuojama iš matavimo rezultatų. Neapibrėžčių analizė parodė neatitikimą tarp eksperimentinio įverčio ir teorinės tendencijos palyginti storiems navikams ($0,7 \text{ mm} \leq pT \leq 1 \text{ mm}$, 7 pav.). Vizualiai išanalizavus atvejų, patenkančių į šią grupę, ultragarsinius B-tipo vaizdus nustatyta, kad storių neatitikimas greičiausiai atsiranda dėl neteisingai užregistruotos plokštumos, kurioje matuojamas storis pasiūlytu metodu, arba dėl netiksliai išmatuoto storio histologinio tyrimo metu. Ši paklaida priklauso nuo tyrėjo ir negali būti įvertinta analitiškai. Sumažinti arba išvengti paklaidos, susijusios su skenavimo plokštuma, būtų galima panaudojant 3-D skenavimą (tūrinis naviko vaizdas), tačiau jis sunkiai realizuojamas praktikoje.



7 pav. Eksperimentiškai (naudojant 52 klininius atvejus) ir analitiškai (naudojant sumodeliuotus duomenis ir B-tipo neapibrėžties sandus) įvertintos santykinės suminės neapibrėžties priklausomybė nuo odos naviko storio

4. METODŲ RINKINYS SKIRTAS ATLIKTI MELANOCITŲ KILMĖS ODOS NAVIKŲ ULTRAGARSINĮ CHARAKTERIZAVIMĄ IR DIFFERENCIAVIMĄ

Melanocitų dydis, forma ir pasiskirstymas pasikeičia, kai ląstelės tampa piktybinės ir vystosi piktybinė odos melanoma. Morfologiniai skirtumai tarp piktybinių ir gerybinių melanocitų grupių gali būti įvertinti kiekybiškai naudojant akustinius (1D ir 2D spektro) ir vaizdo tekstūros (pirmos ir antros eilės) parametrus. Pasiūlyto MON charakterizavimo ir klasifikavimo metodų rinkinio schema pateikta 8 pav.



8 pav. Pasiūlyto metodų rinkinio diagrama kompiuterizuotam sprendimo priėmimui (MA – Mahalanobis atstumas, TR – tiesinės regresijos, o AVM – atraminių vektorių modeliais grįsti klasifikatoriai)

LSMU Odos ir venerinių ligų skyriuje surinkti duomenys (iš viso 120 pacientų, 160 ultragarso duomenų rinkinių: 80 melanomų ir 80 gerybinių apgamų) buvo nuskaityti naudojant *Matlab* (*The MathWorks*, Inc. R2013a) programinį paketą. MON ribos kiekybinių įverčių vertinimui buvo randamos naudojant anksčiau aprašytą RD signalų laiko-dažnio analizės metodą.

Iš viso kiekvienam MON ultragarsinių duomenų rinkiniui ($n=160$) išskirti 29 kiekybiniai parametrai, pristatyti 2 lentelėje. Jie įvertinti naudojant RD signalų spektrinę analizę, B-tipo vaizdus (tekstūros parametrai) bei išskirtą MON kontūro formą.

2 lentelė. Melanocitų kilmės odos navikų charakterizavimui ir diferencijavimui įvertinti parametrai

| Parametų grupė | | Aprašymas |
|------------------------------------|---|---|
| Akustiniai parametrai | 2D amplitudės spektro parametrai | Didžiausia <i>RISP</i> vertė <i>RISP</i> plotis <i>AISP</i> nuolydis <i>AISP</i> atkirtimo koef. |
| | 1D amplitudės spektro parametrai | Maksimalus dažnis Vidutinė slopinimo vertė Slopinimo nuolydis Slopinimo atkirtimo koef. Išbarstymo nuolydis Išbarstymo atkirtimo koef. Išbarstymo koeficientas |
| Formos parametrai | | Apvalumas Perimetras Pažeidimo plotas Apatinės aptiktos naviko ribos pirmasis Furjė koeficientas |
| Vaizdo tekstūros parametrai | Pirmos eilės parametrai | Maksimali vertė Minimali vertė Vidurkis Dispersija Ekscesas Asimetrija Entropija Signalų ir triukšmo santykis Histogramos plotis ties puse maksimalios vertės |
| | Antros eilės (bendrų įvykių matricos, angl. <i>gray level co-occurrence matrix</i>) parametrai | Kontrastas Koreliacija Energija Homogeniškumas Entropija |

Informatyvūs parametrai atrinkti naudojant Mahalanobio atstumą tarp dviejų klasių (melanomos ir apgamų), kuris buvo nustatytas pagal formulę:

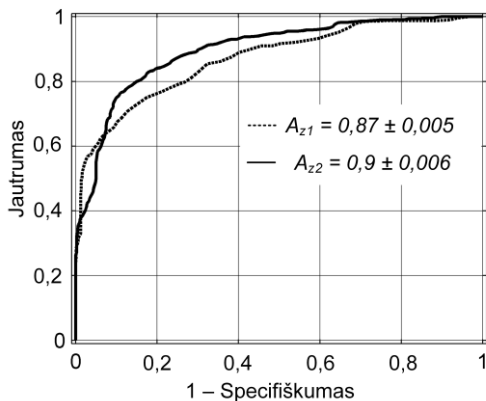
$$MD_j = \frac{2}{n} \sum_{i=1}^{n/2} \sqrt{(\mathbf{N}_j - \mu_j) \mathbf{S}^{-1} (\mathbf{N}_j - \mu_j)^T}, \quad (5)$$

čia $\mu_j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \mathbf{M}_j$, \mathbf{M}_j yra normuotas piktybinių navikų grupės parametru vektorius, \mathbf{N}_j normuotas gerybinių navikų grupės parametru vektorius, $i=1, 2 \dots n$ yra analizuotu ultragarso duomenų rinkinių skaičius ($n=160$), $j=1, 2 \dots m$ yra parametru skaičius vienam duomenų rinkiniui ir \mathbf{S} yra kovariacinė matrica, T aprašo matricos transponaciją. Informatyvių parametru atrinkimui buvo eksperimentiškai nustatytas slenkstis Mahalanobio atstumo tarp dviejų klasių vertėms. Klasifikavimui buvo naudojami tie parametrai, kurių normuota MD vertė buvo didesnė nei 0,3. Pagal šį slenkstį buvo atrinkti 6 parametrai kaip informatyvūs, kurių vertės buvo naudojamos klasifikavimui: 1) didžiausia *RISP* kreivės vertė, gauta analizuojant išskirtos srities 2D amplitudžių spektrą; 2) išbarstymo koeficientas, gautas iš 1D spektrinės RD signalų analizės; 3) pažeidimo formos apvalumas, įvertintas naudojant aptiktus MON kontūrus; 4) apatinės aptiktos naviko ribos pirmas Furjė koeficientas; 5) išskirtos srities tekstūros ekscesas; 6) pilkumo skalės bendrų įvykių matricos (angl. *gray-level co-occurrence matrix*) entropija.

Klasifikavimui buvo naudojami tiesinės regresijos (TR) ir atraminių vektorių modeliais (AVM) grįsti klasifikatoriai. Klasifikavimo rezultatų jautrumo-specifiškumo (*J-Sp*, angl. *receiver-operating characteristic, ROC*) kreivės (9 pav.) panaudotos siekiant pademonstruoti klasifikatorių galimybes atskirti minėtuosius gerybinius ir piktybinius pažeidimus. Nustatyta, kad tiesinis-AVM klasifikatorius sugeba atskirti pažeidimus su didesniu jautrumu (gebėjimas atskirti piktybinius pažeidimus kaip piktybinius) ir specifiškumu (gebėjimas atskirti gerybinius pažeidimus kaip gerybinius), nei TR klasifikatorius (9 pav.).

Remiantis Oelze ir O'Brien [32] tyrimais, egzistuoja priklausomybė tarp analizuojamos srities dydžio ir spektrinių parametru įverčių iššarstymo. Buvo atliktas tyrimas, siekiant išanalizuoti, kaip spektrinių parametru įverčiai priklauso nuo odos naviko storio (tirtų navikų storiai nuo 0,24 mm iki 2,9 mm, mediana – 0,64 mm). Daugeliu atvejų spektrinių parametru įverčių iššarstymas buvo didesnis plonesniems nei 0,64 mm navikams, ypač nuo dažnio priklausomo slopinimo įverčiai. Iššarstymo parametru įverčiai, atvirkščiai, buvo labiau iššarstę storesniems (daugiau nei 0,64 mm) navikams. Taip galėjo nutikti dėl to, kad iššarstymo parametrai buvo vertinami vidurkinant visus išskirtus signalus, atspindėjusius nuo potencialiai nehomogeniškos naviko srities. Vis

dėlto klasifikuojant iki 0,64 mm ir daugiau nei 0,64 mm storio navikus nebuvo pastebėta priklausomybė tarp klasifikavimo rezultatų ir naviko storio.



9 pav. Klasifikatoriaus jautrumo–specifiškumo (J - Sp) kreivė melanomos ($n=80$) ir gerybinių apgamų ($n=80$) atskyrimui naudojant kiekybinius ultragarsinius parametrus: taškinė linija – tiesinės regresijos klasifikatoriaus J - Sp kreivė (plotas po kreive A_{z1} , 10 iteracijų vidurkis); ištisinė linija – tiesinio atraminių vektorių modeliais grįsto klasifikatoriaus J - Sp kreivė (plotas po kreive A_{z2} , 10 iteracijų vidurkis)

Tyrimo metu taip pat buvo analizuota galimybė atskirti melanomą nuo atipinių apgamų, kurie vizualiai (apžiūros metu bei naudojant papildomai optines priemones) ypač sunkiai atskiriami. Šiam tyrimui buvo naudota 40 atsitiktinai parinktų melanomos ultragarsinių duomenų rinkinių ir 1) 40 gerybinių apgamų duomenų rinkinių; 2) 40 atipinių melanocitų kilmės apgamų duomenų rinkinių. Klasifikavimui buvo naudojamas tiesinis AVM grįstas klasifikatorius ir tie patys anksčiau aptarti informatyvūs parametrai ($n=6$). Tyrimas parodė, kad klasifikatorius pakankamai gerai atskiria melanomas tiek nuo gerybinių apgamų (plotas po J - Sp kreive $0,89 \pm 0,011$), tiek nuo atipinių apgamų (plotas po J - Sp kreive $0,87 \pm 0,018$).

Pasiūlyta neinvazinė ultragarsinė melanomos diagnostikos ir storio matavimo sistema gali būti nauja kryptis klinikinėje dermatologijoje. Aukštesnio dažnio (50–100 MHz) ultragarso panaudojimas galėtų pagerinti klasifikavimo rezultatus, ypač nagrinėjant ankstyvos stadijos melanomą. Be to, metodiką galima tobulinti ieškant vis naujų audinių charakterizavimo parametrų. Toks automatinis tyrimas suteiktų galimybę diagnostiką atlikti mažesniuose medicinos centruose, nes aparatas neužima daug vietos ir yra palyginti nebrangus. Atlikti tyrimai parodė, kad aukšto dažnio ultragarsinis tyrimas turi potencialo būti naudojamas ne tik kaip patikima priemonė odos navikų storio matavimui, bet taip pat kaip papildoma priemonė klinikiniam sprendimui palaikyti.

IŠVADOS

1. Atlikus literatūros analizę pastebėta, kad visi ankstesni melanocitų kilmės odos navikų didžiausio vertikalaus storio matavimai buvo atliekami patyrusio dermatologo rankiniu būdu naudojant interaktyvius žymeklius B-tipo ultragarso vaizduose. Iki šiol nėra pasiūlyta metodų automatiniam odos navikų parametrų vertinimui naudojant neapdorotų ultragarsinių signalų analizę.
2. Pasiūlytas daugiasluoksnius kompiuterinis odos navikų modelis, sudarytas iš sluoksnių su erdvėje išbarstytais taškiniais atspindėtuvais ir sferiškai išgaubtu paviršiumi. Aukšto dažnio ultragarsiniam vaizdinimui sukurtas odos audinius imituojantis modelis. Ištyrus modelius nustatyta, kad jų akustinės savybės (ultragarso greitis 1534–1566 m/s, slopinimas 0,18–0,41 dB/mm/MHz) yra artimos žmogaus odos akustinėms savybėms.
3. Sukurtas neinvazinis automatinis melanocitų kilmės odos navikų storio matavimo ir ribų aptikimo metodas paremtas ultragarsinių RD signalų laiko-dažnio analize buvo ištestuotas naudojant plonus (iki 1 mm storio) odos navikus ($n=52$). Eksperimentinis tyrimas parodė, kad:
 - a) pasiūlytas metodas storį įvertina preciziškiau (skirtumų sklaida sumažėja dvigubai) nei matuojant B-režimo vaizduose rankiniu būdu patyrusio dermatologo, lyginant metodus su histopatologiniais matavimais;
 - b) storiai, išmatuoti naudojant pasiūlytą metodą, ir histologiškai išmatuoti storiai koreliavo geriau nei storiai, išmatuoti rankiniu būdu, ir histologiškai (atitinkamai $r=0,83$ ir $r=0,64$, p reikšmė abiem atvejais buvo $<0,001$);
 - c) pasiūlyto matavimo metodo neapibrėžties įvertintos naudojant realių klinikinių duomenų matavimo rezultatus bei rezultatus, gautus matuojant modeliavimo metu gautus duomenis. Tyrimas parodė, kad neapibrėžties kitimas gali būti aprašomas tiesiškai, priklausomai nuo matuojamo dydžio (eksperimentinė – $0,07d+0,02$, analitinė – $0,02d+0,02$, kur d yra išmatuotas storis).
4. Sukurtas metodų rinkinys melanocitų kilmės odos navikų charakterizavimui ir diferencijavimui paremtas aukšto dažnio ultragarsinių duomenų analize. Eksperimentinis tyrimas su realiais klinikiniais RD signalais (80 melanomos duomenų rinkinių ir 80 duomenų rinkinių gerybinių odos navikų) parodė, kad odos melanomą nuo melanocitų kilmės apgamų galima atskirti 86 % (95 % pasikliautinas intervalas nuo 84 % iki 88 %) jautrumu ir 80 % (95 % pasikliautinas intervalas nuo 78,5 % iki 81,5 %) specifiškumu (plotas po jautrumo-specifiškumo kreive $0,9\pm 0,006$ naudojant 6 atrinktus parametrus).

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. GARBE, C., et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2012. *European Journal of Cancer*. 2012. 48(15), 2375–2390.
2. WHO. *World Health Organization, International Agency of Research on Cancer* [interaktyvus]. 2012. [žiūrėta 2016-08-24]. Prieiga per internetą: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=20#ref>.
3. MORTON, C.A. and MACKIE, R.M. Clinical accuracy of the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *British Journal of Dermatology*. 1998. 138(2), 283–287.
4. KITTLER, H., et al. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncology*. 2002. 3(3), 159–165.
5. KAIKARIS, V., et al. Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients: methods, indications, and clinical significance. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2003. 39(7), 621–630.
6. ALEXANDER, H. and MILLER, D.L. Determining Skin Thickness with Pulsed Ultra Sound. In *The Journal of investigative dermatology*. 1979. 72(1), 17–19.
7. HAYASHI, K., et al. High-frequency 30-MHz sonography in preoperative assessment of tumor thickness of primary melanoma: Usefulness in determination of surgical margin and indication for sentinel lymph node biopsy. *International Journal of Clinical Oncology*. 2009. 14(5), 426–430.
8. CRISAN, M., et al. Ultrasonographic staging of cutaneous malignant tumors: An ultrasonographic depth index. In *Archives of Dermatological Research*. 2013. 305, 305–313.
9. MACHET, L., et al. Preoperative Measurement of Thickness of Cutaneous Melanoma Using High-Resolution 20 MHz Ultrasound Imaging: A Monocenter Prospective Study and Systematic Review of the Literature. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2009. Vol. 35(9), 1411–1420.
10. GUITERA, P., et al. Melanoma histological Breslow thickness predicted by 75-MHz ultrasonography. *British Journal of Dermatology*. 2008. 159(2), 364–369.
11. GAMBICHLER, T., et al. Preoperative ultrasonic assessment of thin melanocytic skin lesions using a 100-MHz ultrasound transducer: A comparative study. *Dermatologic Surgery*. 2007. 33(7), 818–824.
12. JASAITIENE, D., et al. Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011. 25(4), 375–382.

13. KAIKARIS, et al. Measurement of melanoma thickness - Comparison of two methods: Ultrasound versus morphology. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2011. 64(6), 796–802.
14. KUČINSKIENĖ, V., et al. Preoperative assessment of skin tumor thickness and structure using 14-MHz ultrasound. *Medicina*. 2014. 50(3), 150–155.
15. HARLAND, C. C., et al. Differentiation of common benign pigmented skin lesions from melanoma by high-resolution ultrasound. *British Journal of Dermatology*. 2000. 143(2), 281–289.
16. SAMIMI, M., et al. High-resolution ultrasonography assists the differential diagnosis of blue naevi and cutaneous metastases of melanoma. *British Journal of Dermatology*. 2010. Vol. 163, p. 550–556.
17. GOLDSTEIN, A. M. and TUCKER, M. A. Dysplastic Nevi and Melanoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2013. 22(4), 528–532. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1346
18. ALI, A.-R. A. and DESERNO, T. M. A Systematic Review of Automated Melanoma Detection in Dermatoscopic Images and its Ground Truth Data. In *Proceedings of SPIE*. 2012.
19. UNLU, E., AKAY, B. N. and ERDEM, C. Comparison of dermatoscopic diagnostic algorithms based on calculation: The ABCD rule of dermatoscopy, the seven-point checklist, the three-point checklist and the CASH algorithm in dermatoscopic evaluation of melanocytic lesions. *Journal of Dermatology*. 2014. 41(7), 598–603. DOI: 10.1111/1346-8138.12491.
20. KOROTKOV, K. and GARCIA, R. Computerized analysis of pigmented skin lesions: A review. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2012. 56(2), 69–90.
21. ROSENDAHL, C., et al. Diagnostic accuracy of dermatoscopy for melanocytic and nonmelanocytic pigmented lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011. 64(6), 1068–1073.
22. GUITERA, P., et al. In Vivo Confocal Microscopy for Diagnosis of Melanoma and Basal Cell Carcinoma Using a Two-Step Method: Analysis of 710 Consecutive Clinically Equivocal Cases. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012. 132(10), 2386–2394.
23. GAMBICHLER, T., et al. A multicenter pilot study investigating high-definition optical coherence tomography in the differentiation of cutaneous melanoma and melanocytic naevi. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015. 29(3), 537–541. DOI: 10.1111/jdv.12621.
24. DAVIGNON, F., DEPREZ, J.-F. and BASSET, O. A parametric imaging approach for the segmentation of ultrasound data. *Ultrasonics*. 2005. 43(10), 789–801.

25. BOUKERROUI, D., et al. A multiparametric and multiresolution segmentation algorithm of 3-D ultrasonic data. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. 2001. Vol. 48(1), 64–77.
26. LIU, T., et al. A feasibility study of novel ultrasonic tissue characterization for prostate-cancer diagnosis: 2D spectrum analysis of in vivo data with histology as gold standard. *Medical physics*. 2009. 36(8), 3504–3511.
27. STEPANISHEN, P.R. The Time Dependent Force and Radiation Impedance on a Piston in a Rigid Infinite Planar Baffle. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 1971. 49, 841–849.
28. FINK, M.A. and CARDOSO, J.F. Diffraction Effects in Pulse-Echo Measurement. *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics*. 1984. 31(4), 313 – 329.
29. ANDREKUTE, K., et al. Development and investigation of skin melanoma phantoms for ultrasonic examination. *Acta Medica Lituanica*. 2013. 20(2), 85–92.
30. ANDREKUTE, K., et al. Automated Estimation of Melanocytic Skin Tumor Thickness by Ultrasonic Radiofrequency Data. In *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2016. 35(5), 857–865.
31. OELZE, M.L. and O'BRIEN, W.D. Defining optimal axial and lateral resolution for estimating scatterer properties from volumes using ultrasound backscatter. *Journal of the Acoustical Society of America*. 2004. 115(6), 3226–3234.

PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS

Straipsniai, paskelbti Mokslinės informacijos instituto (ISI Web of Science) pagrindinio sąrašo leidiniuose, turinčiuose citavimo indeksą

1. **Andrėkutė, Kristina**, Valiukevičienė, Skaidra, Raišutis, Renaldas, Linkevičiūtė, Gintarė, Makštienė, Jurgita, Kliunkienė, Renata. Automated Estimation of Melanocytic Skin Tumor Thickness by Ultrasonic Radiofrequency Data. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2016, Vol. 35, No. 5, pp. 857–865 [CI: 1,535, Q2]
2. **Andrėkutė, Kristina**, Linkevičiūtė, Gintarė, Raišutis, Renaldas, Valiukevičienė, Skaidra, Makštienė, Jurgita. Automatic Differential Diagnosis of Melanocytic Skin Tumours Using Ultrasonic Data. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2016, Vol. 42, No. 12, pp. 2834–2843 [CI: 2,298, Q1]

Straipsniai kitose tarptautinėse duomenų bazėse referuojamuose periodiniuose leidiniuose

1. **Andrėkutė, Kristina**, Subotinaitė, Ilona, Valiukevičienė, Skaidra, Raišutis, Renaldas, Development and investigation of skin melanoma phantoms for ultrasonic examination. // *Acta medica Lituanica*. Vilnius: Mokslų akademijos leidykla. ISSN 1392-0138. 2013, Vol. 20, No. 2, pp. 85–92.

Straipsniai recenzuojamuose tarptautinių mokslinių konferencijų leidiniuose

1. **Andrėkutė Kristina**, Raišutis Renaldas, Linkevičiūtė Gintarė, Valiukevičienė Skaidra, The classification of melanocytic skin lesions using ultrasonic data. // *Biomedical engineering - 2015 : proceedings of 19th international conference, Kaunas University of Technology, 26-27 November, 2015* / Kaunas University of Technology Biomedical Engineering Institute. Kaunas: Technologija. ISSN 2029-3380. 2015, pp. 56–60.
2. **Andrėkutė Kristina**, Raišutis Renaldas, Development of the stable ultrasound phantoms for superficial human tissue investigation. // *Biomedical engineering - 2013 : proceedings of 17th international conference, Kaunas University of Technology, 28-29 November, 2013* / Kaunas University of Technology Biomedical Engineering Institute. Kaunas: Technologija. ISSN 2029-3380. 2013. pp. 131–35.

Tezės recenzuojamuose Lietuvos konferencijų pranešimų leidiniuose

1. **Andrėkutė Kristina**, Raišutis Renaldas, Linkevičiūtė Gintarė, Valiukevičienė Skaidra, Makštienė Jurgita. *Automatizuotas plonų melanocitų kilmės odos navikų storio matavimas naudojant ultragarso radiodažninius duomenis. Mokslas-sveikatai: VIII nacionalinė doktorantų*

- mokslinė konferencija, 2015 m. balandžio 10 d., Kaunas, [Lietuva]: konferencijos tezių rinkinys. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto leidybos namai. 2015. pp.72.*
2. Linkevičiūtė Gintarė, Raišutis Renaldas, **Andrėkutė Kristina**, Makštienė Jurgita, Valiukeviečienė Skaidra. *Melanocitų kilmės odos navikų morfologijos ir ultragarsinio tyrimų rezultatai. Mokslas-sveikatai: VIII nacionalinė doktorantų mokslinė konferencija, 2015 m. balandžio 10 d., Kaunas, [Lietuva]: konferencijos tezių rinkinys. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto leidybos namai. 2015. pp.81.*

INFORMACIJA APIE AUTORIŲ

Gimė 1988 m. vasario 25 d. Šilutėje.

Išsilavinimas:

2006 m. – vidurinis, Šilutės Vydūno gimnazija

2010 m. – biofizikos bakalauro laipsnis, Vilniaus universitetas, Gamtos mokslų fakultetas

2012 m. – biomedicininės inžinerijos magistro kvalifikacinis laipsnis, Kauno technologijos universitetas, Telekomunikacijų ir elektronikos fakultetas

2012–2016 m. – prof. K. Baršausko ultragarso mokslo instituto doktorantė

(matavimų inžinerijos 10T mokslo kryptis), Kauno technologijos universitetas

Darbo patirtis:

2012-02–2012-09 – administratorė, UAB sertifikavimo centras „Sertika“

2012-12–2016-03 – projekto tyrėja, Kauno technologijos universitetas, prof. K. Baršausko ultragarso mokslo institutas

2016-03 – jaunesnioji mokslo darbuotoja, Kauno technologijos universitetas, prof. K. Baršausko ultragarso mokslo institutas

Mokslinių interesų sritys:

biomedicininį ultragarsinių signalų analizė ir apdorojimas, kiekybinis ultragarsinis biologinių audinių charakterizavimas.

El. paštas: kristina.andrekute@ktu.lt, kristina.andrekute@gmail.com

ABSTRACT

Research object

Ultrasonic radio frequency signal analysis for the thickness measurements and characterisation of melanocytic skin tumours.

Relevance of research and scientific problem

Melanocytic skin tumours (MSTs) are the pigmented skin lesions that arise from the melanocytic cells of the human skin [1]. MST can be benign or malignant. Malignant melanoma (MM) is a tumour, whose prevalence is rising worldwide. The incidence rate of MM is < 10-20 per 100,000 population in Europe [1]. According to World Health Organisation data 275 new MM cases were registered in Lithuania in 2012 and 108 people died in the same year [2]. Mean patient age is 55. Melanomas account for 90% of the deaths associated with cutaneous tumours [1]. The risk of developing melanoma correlates with genetic (family history of melanoma) and exogenous factors (sun exposure). Regular skin screening is the basis for early detection of melanoma. However, melanocytic nevi (MN) are benign lesions and can be very similar to MM during visual observation. Diagnostic accuracy of the melanoma is related to the experience of the dermatologist [3]. The diagnostic accuracy achieved during visual observation is only slightly higher than 60% [4]. Dermatoscopy can increase it by 10-27% [4]. The clinical appearance of MM also varies according to the type of MM. *In vivo* differentiation between benign and malignant MST is one of the most important issues in clinical dermatology. Unfortunately, dermatoscopic images do not provide information about thickness (Breslow's depth), which is the most important biomarker of MM. Vertical tumour thickness is measured on a histological specimen [1]. Histological evaluation is the "gold standard" of diagnosis and thickness of MM. Complete excision of the lesion is required for the histological procedure if MM is suspected. This is an invasive, expensive and time consuming method. The probability of five-year survival when malignant melanoma is diagnosed at an early stage (thickness ≤ 1 mm) is 85-97% and in the case when the tumour exceeds 4 mm, the probability is only 14-50% [1, 5]. The probability of survival is directly dependent on the degree of metastasis as well. Micrometastasis in the regional lymph nodes identified via sentinel lymph node biopsy, in the most cases is detected when the melanoma is thicker than 1 mm [1, 5].

Over the last thirty years ultrasonic imaging has become an important diagnostic tool in clinical dermatology. Ultrasound is a non-invasive and harmless, and provides the information in a real time. High-frequency (more than 20 MHz) ultrasound (HFUS) has been used in dermatology for the screening and thickness evaluation of skin tumours since 1979 [6]. HFUS is widely used for the thickness estimation of MST [7–11]. Several previous studies have shown that

MST (at various stages and thickness from 1 up to 4 mm) thickness measurements carried out using HFUS has a strong correlation (Pearson's correlation coefficient value in the range of 0.88–0.97) with Breslow depth [9-12]. Unfortunately, the majority of studies established that thicknesses assessed using 20 MHz ultrasonography in thin (<1 mm) MST are frequently overestimated when compared with histology [11]. To our knowledge, MST measurements described previously have been performed manually using interactive markers on B-scan images obtained by commercial scanners [7-14]. Also, there are only a few works, related to the MM characterisation and differentiation from MN possibilities by using ultrasonography [15, 16]. The HFUS waves possibly could be characteristically affected during transmission through the melanocytic lesions due to the reorganisation of the skin structure and abnormality of melanocytic cells. Ultrasonic radiofrequency (RF) data analysis could be used for more accurate thickness measurements and to provide the information about tissue microstructure for quantitative MST tissue characterisation. So, there is the question, can we use ultrasound for the evaluation of MST thickness and for the assessment of supplementary information for the diagnosis of skin tumours? The **working hypothesis** of the thesis is that ultrasonic RF data analysis could be exploited for a more accurate non-invasive automatic thickness measurement and extended quantitative characterisation of melanocytic skin tumours.

Automatic ultrasonic data analysis methods can supplement conventional diagnostic methods by quantitative decision support, and reduce the number of unnecessary surgeries and histological examinations.

The aim of the research is to develop and investigate the automatic methods for the assessment of the parameters for a differential diagnosis of melanocytic skin tumours by using analysis of ultrasonic RF signals.

Tasks of the research

The following tasks were formulated in order to achieve the objective:

1. to analyse the scientific literature related with the recent advances of modelling, thickness measurements and diagnostics of melanocytic skin tumours and the usage of the ultrasonic data for tissue boundary detection and tissue characterisation;
2. to perform the modelling of melanocytic skin tumours and to develop and investigate the skin tissue-mimicking phantoms for high-frequency ultrasonic imaging;
3. to develop a non-invasive thickness measurement and boundary detection method for early stage melanocytic skin tumours based on the analysis of the ultrasonic RF data and to investigate the method using real clinical data,

also to evaluate the uncertainty of the proposed measurement method using experimental and modelled data;

4. to develop ultrasonic data analysis methods for automatic characterisation and type (benign or malignant) differentiation of melanocytic skin tumours and to investigate the feasibility of the proposed methods using the clinical high-frequency ultrasonic data of the tumours.

Scientific novelty

- The gelatine and fat-emulsion based skin tissue-mimicking phantoms were developed for the HFUS examinations. It was demonstrated that the fat-emulsion concentration dependent values of the acoustic properties are close to the values of the soft tissues.
- The developed novel automatic boundary detection and thickness measurement method based on ultrasonic signal time-frequency analysis could be used for early stage (up to 1 mm) MST thickness evaluation. The results showed that by using the proposed method the thickness can be estimated more precisely (variance reduced twice) than manual B-scan image measurements performed by an experienced dermatologist, when histology is assumed as a reference.
- The proposed set of methods is the first automatic approach for malignant melanoma recognition from benign melanocytic nevi by using ultrasonic data.

Practical value of the work

- The proposed flexible tissue-mimicking phantom could be used for mimicking of the superficial tissue of the human body and various lesions (tumours, ulcers, etc.).
- The developed thickness measurement method could serve as a tool for the prognosis and surgery planning of MST.
- The developed non-invasive automatic ultrasonic RF data analysis and melanoma recognition system can supplement existing non-invasive diagnostic methods in clinical dermatology, could help to avoid unnecessary histological evaluations and essentially save the critical time of treatment planning.

The results of the research were presented in the following projects:

- “Application of the innovative data fusion based non-invasive approach for management of the diabetes mellitus”. Work sponsored by the European Union under the Framework 7 project *SkinDetector*;

- “The significance of high-frequency ultrasound and information technologies for diagnosis of melanocytic skin tumours (*SkinTech*)”. Work sponsored by the Kaunas University of Technology and Lithuanian University of Health Sciences under the joint grant.
- “The significance of high frequency ultrasound and informative technology for diagnosis of the malignant skin tumours (*SkinTechSoft*)”. Work sponsored by the Kaunas University of Technology and Lithuanian University of Health Sciences under the joint grant.
- “Ultrasonic, optical and spectrophotometric data fusion technology for the diagnosis of superficial tissue lesions (*ImageFusion*)”. Work sponsored by the Kaunas University of Technology and Lithuanian University of Health Sciences under the joint grant.

Statements under defence

- The proposed superficial human tissue mimicking phantoms have acoustic properties close to the skin within defined limits and are suitable for high-frequency ultrasonic investigations.
- The proposed automatic thickness measurement method of the skin tumours is appropriate for thickness measurements of thin (up to 1 mm thickness) tumours; the method measures the thickness more precisely (variance of differences with reference measurement reduced twice) than experienced dermatologist, which perform measurements manually by interactive markers.
- The developed a set of methods for automatic high frequency ultrasound data (RF signals and B-scan images) analysis, differentiate MM from suspicious MN with classification accuracy of 82%.

Approbation

In total, the results of the dissertation were published in 5 publications: 2 papers were published in the foreign periodic journals referred in the Journals of the Master List of Thomson Reuters Web of Science (with impact factor), 1 paper was referred in to the periodic journal in the other international databases and two in reviewed proceedings of international scientific conferences. The results were presented in 6 international scientific conferences held in the Czech Republic (Prague) and Lithuania (Vilnius, Kaunas) and 1 national scientific conference.

Structure and contents of the thesis

The thesis consists of an introduction, 4 chapters, general conclusions, the list of the references and the list of publications of the author. The dissertation is organised as follows:

1. Skin anatomy, stages, prevalence and clinically available non-invasive diagnostic methods of the skin tumours are overviewed. Also, the methods for soft tissue simulation and the usage of ultrasonic RF data analysis in tissue segmentation and characterisation are introduced in the first chapter.
2. High-frequency ultrasonic system and its main parameters are presented in the second chapter. The computer modelling of the excited pressure field of ultrasonic transducer is described and compared with the measured field. Tissue mimicking phantoms and the model of skin tumours are presented as well.
3. In the third chapter the automatic boundary detection and thickness measurement method of thin (up to 1 mm thickness) MST based on ultrasonic RF data analysis is presented. Applications of the developed method on simulated and real clinical data and metrological evaluation are described.
4. The potentiality of differential diagnosis of MST using quantitative parameters derived from RF ultrasonic signals and B-scan images is presented in the fourth chapter. The method is validated with real clinical data and the results of automatic classification are presented as well.
5. General conclusions are presented in the fifth chapter.

The overall dissertation volume is 105 pages, including 53 figures, 17 tables, 40 formulas and 168 bibliographic references.

CONCLUSIONS

1. The analysis of the literature has shown that all previous thickness measurements of melanocytic skin tumours were performed manually, by using interactive markers on B-scan images by an experienced dermatologist. Until now there have been no proposed methods for the automatic evaluation of ultrasonic parameters of the skin tumours using analysis of the ultrasonic RF data.
2. A multilayered computer model of skin tumours was proposed. The model is composed of layers with spatially distributed point reflectors and a spherically curved surface. Skin tissue-mimicking phantoms were developed for high frequency ultrasonic imaging. The investigation has shown that the phantoms have the acoustic properties (ultrasound velocity in the range of 1534-1566 m/s, attenuation 0.18-0.41 dB/mm/MHz) close to the human skin (ultrasound velocity in range 1540-1580 m/s, attenuation 0.08-0.39 dB/mm/MHz).

3. The non-invasive automatic thickness measurement and boundaries detection method of melanocytic skin tumours, based on time-frequency analysis of the ultrasonic RF signals was developed and verified with thin (up to 1 mm thickness) skin tumours ($n=52$). The experimental investigation has shown that:
 - a) the method evaluates the thickness of melanocytic skin tumours more precisely (variance of differences with reference measurement reduced twice) than the manual measurements performed by an experienced dermatologist using B-scan images, and using histopathological measurements as reference;
 - b) the correlation coefficient between the thicknesses measured using the proposed method and histopathology was higher than the manual measurements and histopathology (0.83 and 0.64 respectively, p -value in both cases <0.001);
 - c) uncertainties of the proposed measurement method were evaluated by using the measurement results of real clinical data and the modelling results. The analysis showed that, the value of uncertainty is linearly dependent on the measured thickness (experimentally $0.074d+0.015$, analytically $0.019d+0.017$, where d is the measured thickness).
4. The proposed set of methods for characterisation and differentiation of melanocytic skin tumours is based on the analysis of high-frequency ultrasonic data. The experimental investigation with real clinical RF signals of 80 datasets of malignant melanoma and 80 datasets of melanocytic nevi revealed that melanoma could be differentiated from nevi with 86% (95% CI 84% to 88%) sensitivity and 80% (95% CI 78.5% to 81.5%) specificity (the area under the ROC curve 0.9 ± 0.006 by using 6 established informative parameters);

UDK 620.179.16+616-073+616-006.81](043.3)

SL344. 2016-11-24, 2,25 leidyb. apsk. I. Tiražas 50 egz. Užsakymas 429.
Išleido Kauno technologijos universitetas, K. Donelaičio g. 73, 44249 Kaunas
Spausdino leidyklos „Technologija“ spaustuvė, Studentų g. 54, 51424 Kaunas