

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

INDRĖ DRULYTĖ

**STATISTINIŲ APDOROJIMO METODŲ TAIKYMAS ŽMOGAUS
AUDINIŲ STRUKTŪROS PAŽEIDIMŲ PARAMETRAMS
VERTINTI IR MATAVIMŲ TIKSLUMUI ULTRAGARSU
PADIDINTI**

Daktaro disertacijos santrauka
Technologijos mokslai, matavimų inžinerija (T 010)

2019, Kaunas

Disertacija rengta 2014-2018 metais Kauno technologijos universiteto Prof. K. Baršausko ultragarso mokslo institute.

Mokslinis vadovas:

prof. dr. Renaldas RAIŠUTIS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, matavimų inžinerija – T 010).

Mokslinis konsultantas:

doc. dr. Tomas RUZGAS (Kauno technologijos universitetas, gamtos mokslai, matematika –N 001).

Redagavo: Virginija Stankevičienė ir Tony Bexon (Leidykla “Technologija”)

Matavimų inžinerijos mokslo krypties disertacijos gynimo taryba:

prof. dr. Vaidotas MAROZAS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, matavimų inžinerija – T 010) – **pirmininkas**;

prof. dr. Eugenijus KANIUŠAS (Vienos technologijos universitetas, technologijos mokslai, matavimų inžinerija – T 010);

prof. habil. dr. Vaiva LESAUSKAITĖ (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Arminas RAGAUSKAS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, matavimų inžinerija – T 010);

prof. habil. dr. Minvydas RAGULSKIS (Kauno technologijos universitetas, gamtos mokslai, informatika – N 009).

Disertacija bus ginama viešame matavimų inžinerijos mokslo krypties disertacijos gynimo tarybos posėdyje 2019 m. gegužės 6 d. 10 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 2019 m. kovo 20 d.

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

TRUMPINIŲ SĄRAŠAS

SVM – atraminių vektorių klasifikavimo algoritmas (angl. *support vector machine algorithm*)

ROC – sprendimus priimančiojo ypatybių kreivė (angl. *receiver operating characteristics curve*)

BCC – bazalinių ląstelių karcinoma (angl. *basal cell carcinoma*)

SIA – spektrofotometrinė intrakandinė analizė (angl. *spectrophotometric intracutaneous analysis*)

$f(x)$ – tikimybinio taknio funkcija

$\epsilon g(x)$ – numanomas pasiskirstymas

U – ultragarsu išmatuotų auglių storio pasiskirstymo tankis

H – histologiškai išmatuotų auglio storio pasiskirstymo tankis

N – normalaus pasiskirstymo tankis

μ – vidurkis

σ – sklaida

T – globalus slenkstis

n – imties dydis

Δd_p – dviejų metodų matavimų rezultatų skirtumai

$\bar{\Delta d}$ – dviejų metodų skirtumų vidurkis

$d_{1,p}$ – auglio storis, išmatuotas remiantis pasiūlytu automatiniu statistiniu metodu

$d_{2,p}$ – auglio storis, išmatuotas dermatologo, taikant rankinį neinvazinį ultragarsinį būdą

$d_{3,p}$ – auglio storis, įvertintas histologiniu būdu

$u_{\Delta t d}$ – ultragarsinio signalo diskretizavimo dažnio neapibrėžtis

$u_{\Delta d}$ – neapibrėžtis, susidariusi dėl odos auglio storio matavimų skirtumų

$u_{\Delta c}$ – neapibrėžtis, sąlygota ultragarso greičio

W – jautrumo koeficientas

m – aprėpties koeficientas

ĮVADAS

Tyrimo objektas

Sukurto ir naujai pasiūlyto automatinio statistinio apdorojimo metodo taikymas žmogaus odos navikų charakterizavimo ir klasifikavimo rezultatams pagerinti naudojant vaizdus, užfiksuotus ultragarso ir skaitmeninės dermatoskopijos technologijomis grįstomis vaizdinimo priemonėmis.

Mokslinė problema

Per pastaruosius tris dešimtmečius skaičius žmonių, sergančių melanoma stipriai išaugo. Jau vien 2005–2014 metų periodu sergančiųjų skaičius kasmet padidėjo po 3 proc. Labiausiai pažeidžiama žmonių grupė yra ta, kurių amžius siekia 50 metų ir daugiau. Nors odos melanomos atvejai sudaro tik 1 proc. visų odos vėžio formų, tačiau tai sąlygoja didelį mirtingumą [1]. Faktoriai, tokie kaip genetika ir šeimos sveikatos istorija bei kiti aplinkos veiksniai, turi įtaką vėžio atsiradimui [2, 3, 4]. Pagrindinis dėmesys, klasifikuojant odos paviršiaus pažeidimų charakteristikas ir savybes, yra skiriamas siekiui greičiau diagnozuoti ligą, tiksliau ją numatyti norint išsaugoti daugiau žmonių gyvybių, nustatyti tinkamiausią gydymo metodą ir sumažinti finansines išlaidas. Pirmieji tyrimai diagnozuojant odos melanomą buvo paskelbti 1948 metais [5]. Spitz apgamas buvo pavadintas „vaikystės melanoma“ dėl tuo metu minimaliai tobulų technologijų ir didelio histopatologinių žinių trūkumo [5].

Tikslūs duomenys lemia geresnę analizės patikimumą diagnozuojant odos ligas ir priimant sprendimus šiais klausimais. Medicininės informacijos saugojimas ir statistinės analizės taikymas naudojamas nuo viduramžių. Pirmasis medicininės statistikos žurnalas buvo išspausdintas 1662 m. Londone [6]. 1863 m. F. Nightingale, šių dienų slaugos pradininkė, iškėlė problemą, susijusią su medicininėmis statistinėmis duomenų rinkimu ir nesistemingu jų saugojimu ligoninėse. Pasak F. Nightingale, minėta problema buvo riboto finansavimo ir neefektyvaus gydymo pasekmė. 1977 metais JAV kongresas išleido mokslinį darbą, kurio tema buvo susijusi su medicininės informacijos sistemų nauda [7]. Jame teigiama, kad bendra medicininės informacijos sistema gali būti naudingas įrankis ne tik mokymams, tačiau gali padėti medicinos ir sveikatingumo specialistams įgyti daugiau patirties sveikatos priežiūros, institucijos planavimo, optimizavimo bei valdymo klausimais. Taip pat vienoda medicininės informacijos sistema yra naudingas įrankis mokslininkams ir vyriausybinėms sveikatos institucijoms. Nuo 2000 metų Lietuvoje buvo pradėtos diegti regioninės ir nacionalinės sveikatos įrašų sistemos. Pagrindinis šių sistemų diegimo tikslas buvo išsaugoti visus svarbius duomenis apie pacientus. Lietuvos sveikatos sektorius taip pat sukūrė nacionalinę sveikatos priežiūros ir informacijos sistemą bei askiras jos posistemes,

skirtas nacionalinių medicininių vaizdų archyvavimui ir duomenų keitimosi tikslams [8]. Informacinės medicininių duomenų sistemos saugoja struktūrizuotą informaciją apie pacientą, tokią kaip diagnozė, demografiniai duomenys, gyvybinės funkcijos, tyrimų rezultatai ir kt. Sumani pacientų įrašų analizė padeda išspręsti klausimus, susijusius su greitesniu ligos diagnozavimu, optimalaus gydymo parinkimu, gydymo taikymu ir rezultatų prognozavimu, taip pat komplikacijų rizikos įvertinimu ir išteklių optimizavimu sveikatos priežiūros įstaigose. Pastaruoju metu duomenų tyryba biomedicinoje yra itin naudojama [9, 10]. Duomenų tyrybos metodai ir algoritmai gali būti itin reikšmingi, jeigu tyrėjai gerai supranta duomenų tipus, apimtis ir jų ypatumus. Pagrindiniai uždaviniai minimi literatūroje yra klasifikavimas, klasterizavimas, prognozavimas, vizualizacija, duomenų apjungimas bei nuokrypių įvertinimas ir analizė. Visiems šiems duomenų tyrybos uždaviniams reikia parinkti tinkamą algoritmą, kurio veikimo principas priklauso nuo iškeltų darbo tikslų ir duomenų charakteristikų.

Per pastarąjį dešimtmetį įvairūs duomenų tyrybos metodai, pavyzdžiui: neuroniniai tinklai, sprendimų medžiai ir taisyklės, ligos prognozavimo ir gydymo tikimybių metodai bei jų įvairios kombinacijos sparčiai taikomi medicinos praktikoje [10–12]. 2014 metais, N. Esfandiari ir kt. [9] pristatė duomenų tyrybos metodus, naudojamus medicinoje, kur atliekami tyrimai yra paremti modeliavimo analize. Patys populiariausi medicininės analizės metodai yra klasifikuojami į asociatyviąją analizę, klasterizavimo ir klasifikavimo modelius, tokius kaip sprendimų medžius ir taisykles, atraminių vektorių klasifikavimo algoritmą (žinomą kaip SVM) ir neuroninių tinklų klasifikavimo modelius, taip pat į k-vidurkių arba hierarchinius klasterizavimo modelius. Lalayantsas ir kiti paminėjo, kad tinkamo ir pritaikomo medicininio metodo parinkimas siekiant išspręsti įvairius sveikatos problemų sutrikimus [13] yra būdas medicinoje užtikrinti sėkmingą duomenų tyrybos metodų naudojimą.

Lietuvos odos vėžio registro duomenų bazėje kasmet yra užregistruojama daugiau nei 250 odos melanomos atvejų. Nors Lietuva nepriklauso daugiausiai pasaulyje sergančių žmonių ir didžiausią riziką turinčių šalių grupei, tačiau odos vėžio sergamumas kiekvienais metais vis didėja. Viena iš pagrindinių to priežasčių yra vėlyvas ligos diagnozavimas. Dažniausiai melanoma diagnozuojama 2–4 stadijoje. Melanoma sergančių žmonių mirtingumo laispmis Lietuvoje yra didesnis nei kitose Europos šalyse [14, 15]. Melonoma yra sparčiai gausėjanti ir besiplečianti odos naviko rūšis, tačiau retai išgydoma laiku. Dėl efektyvaus melanomos gydymo trūkumo, pagrindinis išgyvenamumo faktorius yra ankstyva diagnozė ir skubus pirminio naviko chirurginis pašalinimas. Reguliarus odos būklės tikrinimas ir odos navikų įvertinimas gali padėti išvengti piktybinių odos auglių. Chirurginis melanomos pašalinimas, kai auglio storis yra iki 1 mm, padidina išgyvenimo tikimybę dar 10 metų apie 90–97 proc. žmonių [16, 17].

Ultragarsu technologija leidžia užfiksuoti aukštos kokybės žmogaus odos darinių vaizdus. Atliekant ultragarsinį tyrimą žmogaus kūnas yra skenuojamas, o

atsispindėjusių ultragarso bangų amplitudžių skirtumai yra užfiksuojami, nes kaulai, riebalai ir raumenys ultragarso bangas atspindi skirtingai. Atspindėtos ultragarso bangos yra paverčiamos elektroniniais impulsais, kurie padeda suformuoti naviko vaizdą ir leidžia analizuoti odos paviršių. Gilesni odos sluoksniai gali suteikti daug naudingos informacijos, susijusios su ankstyvosios diagnozės nustatymo galimybėmis, tačiau reikia paminėti, kad didžioji dalis mokslinių tyrimų yra paremta tik piktybinių odos auglių storio matavimais ir analize [18, 19].

Šioje disertacijoje siekiama išsiaiškinti ar galima pagerinti ultragarsinių ir skaitmeninės dermatoskopijos matavimų tikslumą naudojant automatinę matavimo technologiją, paremtą dviejų skirtingų technologijų (ultragarso ir skaitmeninės dermatoskopijos) apjungimu ir ar naujai pasiūlytas metodas gali būti naudojamas dermatologijoje kaip alternatyvus sprendimo priėmimo palaikymo įrankis (angl. *Decision support tool*)?

Šie teiginiai leidžia suformuluoti **darbinę tezių tyrimų hipotezę**, t. y. ar dviem skirtingomis vaizdinimo technologijomis (ultragarso ir skaitmeninės dermatoskopijos) užfiksuotų vaizdų analizė, atlikta naudojant naujai pasiūlytą automatinį statistinį vaizdų apdorojimo metodą, gali pagerinti žmogaus odos navikų matavimų tikslumą. Sukurtas ir pasiūlytas automatinis statistinis vaizdų apdorojimo metodas gali būti naudojamas kaip patikimas sprendimo priėmimo įrankis dermatologijoje, leidžiantis sumažinti histologinių tyrimų ir kitų chirurginių intervencijų skaičių, kartu padėdamas išsaugoti žmonių gyvybes.

Šio **tyrimo tikslas** yra sukurti automatizuotą, statistine analize ir dviejų skirtingų vaizdinimo technologijų apjungimu paremtą, matavimo metodą, skirtą žmogaus odos paviršiaus parametrus įvertinti ir piktybinių odos navikų atutomatinio klasifikavimo tikslumui padidinti, remiantis ultragarsinių B-tipo ir skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų analize.

Tikslui pasiekti iškelti šie **uždaviniai**:

1. sukurti statistiškai reikšmingą ir dviejų skirtingų vaizdinimo technologijų (ultragarso ir skaitmeninės dermatoskopijos) apjungimu paremtą automatizuotą matavimo metodą, skirtą žmogaus odos paviršiniams sluoksnių pažeidimams įvertinti nustatant multimodalinius parametrus bei piktybiniams ir gėrybiniams navikams identifikuoti bei matavimų tikslumui pagerinti;
2. identifikuoti žmogaus odos paviršiaus pažeidimų parametrus remiantis sukurtu, statistiškai reikšmingu automatinio metodu, paremtu dviejų skirtingų technologijų (ultragarso ir skaitmeninės dermatoskopijos) apjungimu ir alikti gautų rezultatų analizę.

3. atlikti sukurto, statistiškai reikšmingo, automatinio metodo pritaikomumo įvairiems statistinės analizės modeliams palyginamąją analizę.

4. įvertinti pasiūlyto automatinio statistinio metodo patikimumą ir tikslumą remiantis metrologinių kriterijų įvertinimu.

Mokslinis naujumas

Remiantis mokslinės literatūros apžvalga galima teigti, kad iki šiol nėra žinoma nė vieno metodo, galinčio apdoroti odos navikų vaizdus, užregistruotus naudojant dvi skirtingas technologijas – ultragarsą ir skaitmeninę dermatoskopiją. Taip pat nėra užfiksuotų, viešai paskelbtų mokslinių tyrimų rezultatų šia tematika. Sukurtas ir pasiūlytas statistinis automatinis algoritmas, kuris apjungia duomenis, gautus iš dviejų, skirtingomis technologijomis (ultragarsas ir skaitmeninė dermatoskopija) užregistruotų vaizdų, gali būti naudojamas piktybiniais odos navikams identifikuoti. Pastarasis metodas gali papildyti ligi šiol klinikinėje praktikoje naudojamus populiarius sprendimo priėmimo palaikymo įrankius (angl. *Decision support tool*), padėti sumažinti histologinių tyrimų skaičių, suteikti reikšmingos informacijos apie odos navikus ir planuoti chirurgines procedūras.

Praktinė darbo vertė

Odos navikų gylio matavimai, atlikti naudojant aukšto dažnio ultragarsą, turi didžiulę reikšmę siekiant prognozuoti ligos progresavimo eigą ir numatyto medicininio gydymo planavimą. Auglio gylio matavimai, atlikti naudojant ultragarso technologiją, yra statistiškai reikšmingi lyginant su histologiniais auglio gylio matavimais ir turi praktinę reikšmę odos melanomos diagnozavimo metu. Sukurtas ir pasiūlytas statistinis automatinis ultragarso ir skaitmeninės dermatoskopijos vaizdus galintis apdoroti metodas. Išskirti odos pažeidimus charakterizuojantys parametrai gali būti naudojami gėrybiniais ir piktybiniais odos augliams klasifikuoti. Be to, šis automatinis statistinis metodas gali būti naudojamas kaip alternatyvus sprendimo priėmimo palaikymo įrankis (angl. *Decision support tool*) dermatoskopijoje. Sukurtas ir pasiūlytas automatinis vaizdų apdorojimo ir odos navikų klasifikavimo algoritmas yra nepriklausomas nuo dermatologo patirties, o dėl minimalių medicininės įrangos (ultragarsinės ir skaitmeninio dermatoskopo) išlaidų gali būti lengvai prieinamas ir sklandžiai naudojamas net ir mažesniuose medicinos centruose.

Darbo rezultatai naudoti vykdant šiuos projektus

„*ImageFusion*: ultragarso, optinių ir spektrofotometrinių duomenų apjungimo technologija paviršinių odos audinių pažeidimų diagnostikai“. Jungtinis mokslininkų projektas finansuotas Kauno technologijos universiteto ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto lėšomis.

Gynimui teikiami teiginiai

- Auglio gylio matavimai atlikti naudojant ultragarsinę technologiją yra statistiškai reikšmingi, lyginant su histologiniais auglio gylio matavimais, kurie yra vadinami auksiniu standartu dermatologijoje. Sukurtas ir pasiūlytas automatinis statistinis metodas turi praktinę reikšmę atliekant ankstyvąją odos melanomos diagnostiką.

- Automatinis odos auglių klasifikavimas paremtas dviejų skirtingų vaizdinimo technologijų (ultragarso ir skaitmeninės dermatoskopijos) apjungimu buvo pagerintas 9 proc. Gauti rezultatai rodo, kad sukurtas ir pasiūlytas automatinis statistinis vaizdų apdorojimo metodas gali būti naudojamas kaip sprendimo priėmimo palaikymo įrankis (angl. *Decision support tool*) dermatologijoje, siekiant atskirti piktybinius auglius nuo gėrybinių. Pasiūlytas metodas yra statistiškai reikšminga ir patikima priemonė siekiant tikslaus odos auglių klasifikavimo. Pasiūlyto metodo patikimumas įvertintas plotu po ROC kreive yra lygus 0,908.

- Įvertinus neapibrėžtį sukurtam ir pasiūlytam automatiniam statistiniam vaizdų apdorojimo ir klasifikavimo metodui ir palyginus rezultatus su gautais, tyrimus atlikus naudojant rankinį neinvazinį ultragarsinį metodą, akivaizdu, kad pasiūlytas automatinis metodas yra paremtas bendraisiais odos auglių įvertinimo kriterijų reikalavimais ir gali būti naudojamas odos auglių gyliui vertinti dermatologijoje.

Rezultatų aprobavimas

Mokslinių tyrimų rezultatai pristatyti 6 mokslinėse publikacijose. Dvi iš jų paskelbtos Mokslinės informacijos instituto (ISI Web of Science) pagrindinio sąrašo leidiniuose, turinčiuose citavimo indeksą, dvi – recenzuojamuose tarptautinių konferencijų pranešimų leidiniuose ir dvi recenzuojamuose nacionalinių konferencijų pranešimų leidiniuose. Tyrimų rezultatai taip pat pristatyti 5 mokslinėse konferencijose, 2 iš jų tarptautinės (Valmiera, Latvija ir Druskininkai, Lietuva) ir 3 iš jų nacionalinėse konferencijose, vykusiose Kaune.

Disertacijos struktūra

Disertacija susideda iš įvado, 5 skyrių, baigiamųjų išvadų, literatūros šaltinių sąrašo, autorės publikacijų sąrašo disertacijos tematika ir priedo.

1. Pirmajame skyriuje pristatoma apžvalga apie pagrindinius, žmogaus odą sudarančių sluoksnių požymius, savybes, jų struktūrą ir klasifikavimą. Šiame skyriuje taip pat pristatoma Lietuvos gyventojų mirtingumo ir sergamumo apžvalga bei palyginamoji analizė klasifikuojant, kai atsižvelgiama į žmogaus lytį ir odos naviko tipą. Šiame skyriuje taip pat pristatyta odos vėžio sergamumo palyginamoji analizė nacionaliniu ir pasauliniu mastu.

2. Antrajame skyriuje pristatomos pagrindinės charakteristikos ir skiriamieji atsispindėjusios ultragarsinės bangos požymiai. Šiame skyriuje taip pat pristatyta teorinė informacija apie ultragarsines vaizdinimo priemones ir jų specifiką, metodai naudojami skaitmeninėje dermatoskopijoje ir pagrindinės spektrofotometrinės analizės charakteristikos. Antrajame skyriuje taip pat pateikta visų trijų skirtingų vaizdinimo technologijų palyginamoji analizė.

3. Trečiajame skyriuje pristatyta žmogaus odos auglių, užfiksuotų ultragarsu ir įvertintų histologiškai, gylio matavimų tankio pasiskirstymo palyginamoji analizė bei vertinimas. Vertinimas atliktas remiantis branduolinio tankio įverčiais. Metodai bei jų patikimumo ir tikslumo analizė taip pat pateikta trečiajame skyriuje. Šiame skyriuje aprašyti ir analizės rezultatai, gauti siekiant įrodyti, jog auglio gylio matavimai atlikti naudojant neinvazinę ultragarsinę technologiją yra statistiškai reikšmingi, lyginant su histologiniais auglio gylio matavimais, kurie yra vadinami auksiniu standartu (angl. *Golden standard*) dermatologijoje.

4. Ketvirtajame skyriuje pristatyti parametriniai ir neparimetriniai statistiniai metodai, kurie buvo naudoti siekiant kuo tiksliau įvertinti žmogaus odos charakteristikas. Diskriminantinės analizės ir logistinės regresijos modelių, naudotų moksliniame tyrime, palyginamoji analizė taip pat pristatyta penktajame skyriuje. Gauso glodinimas (angl. *Gaussian smoothing*) ir tikėtumo maksimizavimo (angl. *Expectation maximization*) metodai buvo įtraukti į slenksčio nustatymo (angl. *Thresholding*) procedūrą ir naudoti siekiant aptikti odos auglius iš ultragarsinių bei skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų. Odos auglių reikšmingų ir nereikšmingų parametrų įvertinimas bei klasifikavimo metodai taip pat pristatyti šiame skyriuje. Automatinio odos auglių klasifikavimo modelių (diskriminantinės analizės ir logistinės regresijos) rezultatai, diagnostinio tikslumo, specifškumo ir jautrumo įvertinimas, taip pat ROC kreivės analizė pateikti ketvirtajame skyriuje.

5. Penktajame skyriuje pristatytas metrologinis odos auglių matavimų vertinimas. Odos auglių gylio matavimų neapibrėžtis, kombinuota bei išplėstinė neapibrėžtis taip pat pateikiamos šiame skyriuje.

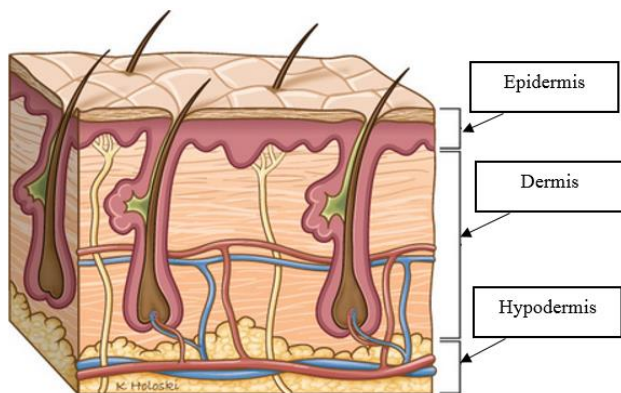
6. Pagrindinės mokslinio tyrimo išvados pateiktos šeštajame skyriuje.

Disertacijos apimtis yra 150 puslapių, įskaitant 29 paveikslus, 34 lenteles, 58 formules ir 314 bibliografinių nuorodų.

1. ŽMOGAUS ODOS STRUKTŪRA IR ODOS VĖŽIO IŠPLITIMO APŽVALGA

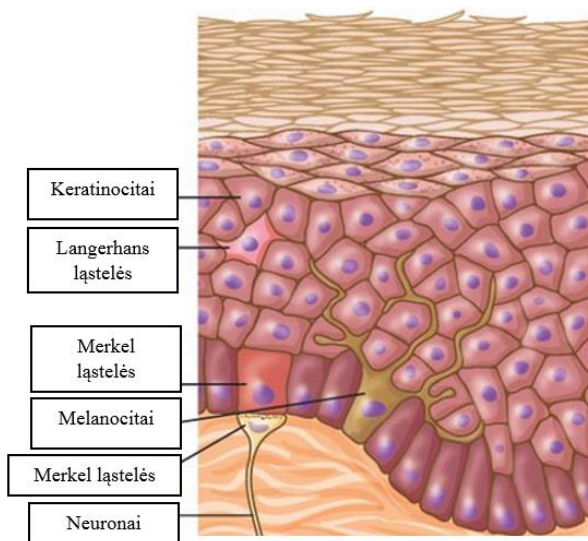
1.1. Žmogaus odos struktūra ir jos savybės

Oda yra didžiausias žmogaus kūno organas, kuris sudaro apytiksliai 10 proc. viso žmogaus kūno masės [20]. Oda yra vienas iš žmogaus organų, atliekantis itin svarbias sąryšio su aplinka funkcijas, tokias kaip apsauga nuo staigių temperatūrų pokyčių ir kitų natūralių fizinių pojūčių, pvz.: oras, šaltis, lietus ir kt. Be to, oda padeda apsaugoti ir gilesnius žmogaus organus nuo įvairių, aplinkoje egzistuojančių galimų pavojų, tokių kaip alerginės reakcijos, bakteriologiniai susirgimai, chemikalų dirgikliai, radiacija ir kt. Oda taip pat veikia kaip jutiklis, kuris leidžia jausti karštį, šaltį, skausmą, mikroorganizmų įkandimus ir kitus pojūčius. Žmogaus oda yra organas, kuris gali užgyti ir atsinaujinti esant nesunkiems pažeidimams. Oda taip pat yra atsakinga ir už tokias chemines reakcijas kaip melanino absorbcija [21]. Žmogaus oda yra sudaryta iš epitelinio ir mesenchiminio (angl. *Mesenchymal*) sluoksnių, kurie sudaryti iš daugiasluoksnio epidermio, įskaitant plaukų folikulus, prakaito liaukas ir riebalų liaukas, kolageno ir elastinių skaidulinių pluoštus bei poodinius riebalus [22]. Oda sudaryta iš trijų pagrindinių sluoksnių, vadinamų dermiu, epidermiu ir hypodermiu, žinomu kaip poodiniu sluoksniu. Žmogaus odos struktūra yra pavaizduota 1 pav.



1 pav. Žmogaus odos struktūra [22]

Be to, žmogaus oda turi daugybę skirtingų ląstelių tipų, kurios bet kada gali virsti piktybinėmis ląstelėmis. Epidermis yra išorinis odos sluoksnis, sudarytas iš daug sluoksnių ir įvairių ląstelių tipų, tokių kaip melanocitai, keratinocitai, *Merkel* ląstelės ir *Langerhans* ląstelės [23]. Epidermio struktūra yra pavaizduota 2 pav. Keratinocitai sudaro didžiausią dalį epiderminio sluoksnio ir yra atsakingi už apsauginį žmogaus odos barjero formavimą. Gilesniame epidermio sluoksnyje keratinocitai yra vadinami bazalinėmis ląstelėmis (angl. *Basal cells*), kurios taip pat gali virsti piktybinėmis ir žmogus suserga bazalinių ląstelių karcinomos vėžiu. Melanocitinės ląstelės yra atsakingos už baltymus, vadinamus melaninu. Melaninas yra atsakingas už odos pigmentines savybes, t. y. kuo didesnis melanino kiekis yra žmogaus odoje, tuo oda yra tamsesnė. Melaninas taip pat padeda apsaugoti kitas odos ląsteles nuo žalingų ultravioletinių spindulių poveikio. *Merkel* ląstelės yra žinomos kaip neuroendokrininės ląstelės (angl. *Neuroendocrine cells*) ir yra susijusios su hormonų ląstelėmis. *Langerhans* ląstelės yra atsakingos už imuniteto formavimą, taip pat gali būti randamos ir kituose odos sluoksniuose, tokiuose kaip dermis ar limfmazgiai [22].



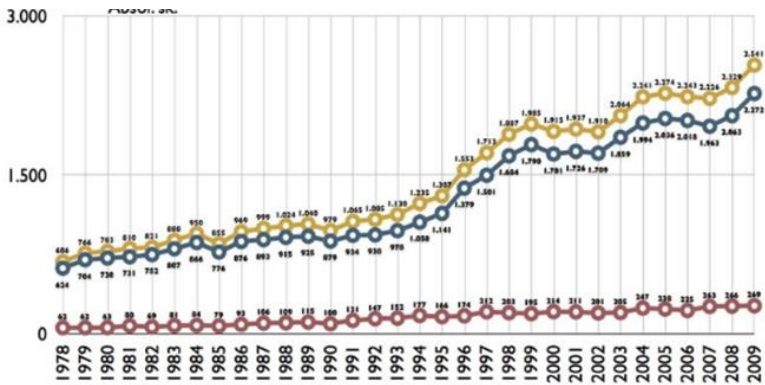
2 pav. Epidermio struktūra [22]

Dermis yra storiausias žmogaus odos sluoksnis, kurį sudaro kraujagyslės, plaukų folikulai, prakaito liaukos, limfa, riebalų liaukos, nervinės šaknelės ir kiti. Dermis turi du pagrindinius sluoksnius, vadinamus papiliariniu (angl. *Papillary*)

ir retikuliniu (angl. *Reticular*) dermiu. Trečiąjį poodinį odos sluoksnį sudaro riebalų ląstelės, kolageno ląstelės ir didesniosios odos kraujagyslės [22].

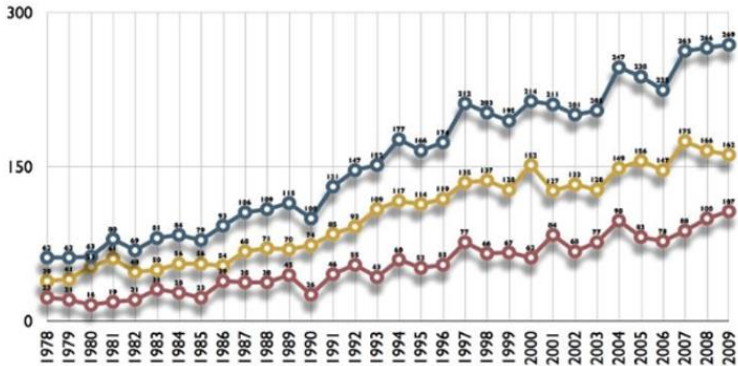
1.2. Mirtingumo ir sergamumo statistikos apžvalga nacionaliniu ir tarptautiniu mastu

Analizuojant statistinius odos vėžio sergamumo duomenis Lietuvos mastu, akivaizdu, kad per 1979–2009 metų laikotarpį sergamumo lygis padidėjo daugiau nei 3,5 karto [24]. Sergamumo tendencijos 1979–2009 metų laikotarpiu yra pavaizduotos 3 pav.



3 pav. Sergamumo odos vėžiu lygis Lietuvoje užfiksuotas 1978–2009 metų laikotarpiu. Vidurinė kreivė nurodo bendrą nemelanocitinės kilmės susirgimų skaičių, viršutinė kreivė nurodo bendrą odos vėžio atvejų skaičių, o apatinė kreivė nurodo bendrą susirgimų melanoma skaičių [24]

Per 1978–2009 metų laikotarpį daugiausia susirgimų melanoma yra diagnozuota Lietuvos moterims. Tuo metu susirgimų melanoma vyrų skaičius yra 1,5 karto mažesnis (žr. 4 pav.).



4 pav. Susirgimų melanoma skaičius Lietuvoje lyginant moterų ir vyrų grupes 1978–2009 metų laikotarpiu. Viršutinė kreivė nurodo bendrą susirgimų melanoma skaičių, vidurinė kreivė nurodo susirgimų melanoma skaičių tarp moterų ir apatinė kreivė nurodo susirgimų melanoma skaičių tarp vyrų [24]

Naujausia odos vėžio susirgimų statistika Lietuvoje parodė, kad 2011 metais iš 351 diagnozuoto melanomos atvejo, 121 iš jų buvo diagnozuotas vyrams, o kiti likę – moterims. Kitų rūšių odos vėžio susirgimų atvejų buvo užregistruota net 2484 susirgimai, iš jų net 65 proc. diagnozuoti moterims. Analizuojant sergamumo lygį melanoma Europos ir viso pasaulio mastu, Lietuva net 30 proc. lenkia Europos ir 75 proc. pasaulinio masto standartą. Analizuojant kitų odos vėžio susirgimų lygį nustatyta, kad Lietuva lenkia Europos standartą 45 proc., o pasaulinio masto standartą daugiau nei du kartus. Išskiriant moterų ir vyrų grupes, moterų, kurioms diagnozuota melanoma Lietuvoje yra daugiau nei pateikta Europos standarte (t. y. daugiau nei 35 proc. lyginant su Europa ir 85 proc. lyginant su pasaulio duomenimis.) Vyrų, sergančių melanoma Lietuvoje mažiau, tačiau lyginant su Europos standartu, sergamumas 15 proc. didesnis, o vertinant pasaulinio mastu – 60 proc. didesnis. Įvertinus rezultatus, gautus analizuojant moterų susirgimus kitos rūšies odos vėžiu, galima teigti, kad Lietuva lenkia Europos standartą 60 proc., o pasaulinio masto standartą daugiau nei 2 kartus. Susirgimų, diagnozuotų vyrams, skaičius Lietuvoje lenkia Europos standartą 15 proc., o pasaulio standartą daugiau nei 75 proc. Taigi analizuojant 2011 metų duomenis ir lyginant ankstyvosios diagnostikos taikymo efektyvumą nustatyta, kad vyrų grupėje melanoma dažniausiai diagnozuojama II stadijoje (40 proc.) ir I stadijoje (37 proc.), o kitos rūšies odos vėžio atvejai dažniausiai diagnozuojami I stadijoje, t. y. daugiau kaip 70 proc., kas nulemia ankstyvąją diagnozę, kuri veikia kaip efektyvi prevencinė priemonė. Palyginus moterų grupės statistinius duomenis matyti, kad didžiausias skaičius susirgimų melanoma yra diagnozuojamas ankstyvojoje stadijoje (42 proc.), kaip ir kitų tipų odos vėžio susirgimų atvejų, t. y. net 74 proc. yra diagnozuojami ankstyvojoje stadijoje [25, 26].

2. ULTRAGARSAS, SKAITMENINĖ DERMATOSKOPIJA IR SIASKOPO TECHNOLOGIJA

2.1. Ultragarsas ir ultragarsinių vaizdų apdorojimas dermatologijoje

Ultragarsas yra garso banga, kurios dažnis yra daug aukštesnis nei žmogaus klausos galimybės ir gali siekti netgi 20 kHz. Ultragarsas negali identifikuoti objektų, kurių ilgis yra mažesnis už ultragarso bangos ilgį, žymimą λ . Vadinas, kuo aukštesnis ultragarso dažnis yra, tuo aukštesnė vaizdų raiška. Kita vertus, aukštesnis dažnis skleidžia trumpesnio ilgio bangas, kurios gali būti lengvai absorbuojamos. Tokiu atveju, aukštesnio dažnio ultragarsas yra naudojamas skenuoti pažeidimus, kurie yra išsidėstę arti žmogaus kūno paviršiaus, o žemo dažnio ultragarsas yra naudojamas gilesniųjų kūno dalių skenavimui. Mediciniuose tyrimuose ultragarso bangos dažnis dažniausiai varijuoja nuo 1 iki 50 MHz [27].

Ultragarso banga dažniausiai yra atvaizduojama kaip sinusoidinė banga, kur aukščiausi taškai (angl. *Peaks*) ir žemiausi taškai (angl. *Nadirs*) parodo sutankėjimą ir išretėjimą [28–30].

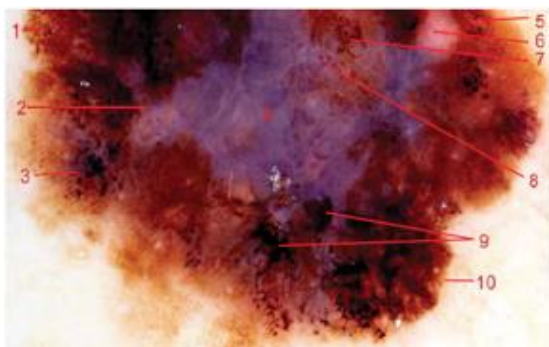
Ultrasonografijos taikymas medicinoje pirmą kartą buvo aprašytas 1979 metais dviejų mokslininkų Alexander'io ir Miller'io [31]. Pagrindinė tyrimo idėja buvo tokia, kad aukšto dažnio banga, sklindanti iš ultragarsinio keitiklio, patenka į žmogaus odą, kur analizuojamos atspindėtos bangos naudojant atgalinio išbarstymo (angl. *Backscattering*) technologiją kartu su atitinkamu sklidimo laiko atidėjimu. Šis analizės metodas leidžia nustatyti odos pažeidimų gylį ir storį, ultragarsinės bangos išsibarstymą ir jo savybes, taip pat odos sluoksnių pažeidimų sugeriamumo charakteristikas [32]. Aidas yra taip pat naudingas siekiant surinkti informaciją apie žmogaus odos pažeidimų sugeriamumą ir atspindį.

2.2. Skaitmeninė dermatoskopija

Dermatoskopija yra vienas iš neinvazinių klinikinių metodų, kuris yra paremtas odos sluoksnių pažeidimų morfologinių savybių įvertinimu. Skaitmeninė dermoskopija naudoja optinį didinimą (angl. *Magnification*) siekdama įvertinti odos sluoksnių savybes *in situ*. Šis metodas leidžia atlikti išsamią pigmentinių ir nepigmentinių epidermio, dermo-epidermio junginio ir mažesniu mastu, dermio struktūrų analizę. Skaitmeninė dermatoskopija yra plačiai naudojama technologija siekiant išanalizuoti tokius žmogaus odos sluoksnių pažeidimus, kurių negalima identifikuoti plika akimi [33–43]. Pagrindiniai dermoskopiniai melanomos požymiai yra pateikiami 1 lent. ir pavaizduoti 5 pav. Tie patys požymiai yra nustatyti ir analizuojant gėrybinius apgamus [44–52].

1 lentelė. Dermoskopiniai melanomos požymiai [44–52]

Požymis
Netaisyklingas pigmentinis tinklelis (angl. <i>Atypical network</i>) – 1
Taškai (angl. <i>Dots</i>) – 2, 5
Pigmentinės globulės (angl. <i>Globules</i>) – 3, 7
Pilkai melsvas šydas (angl. <i>Blue - white veil</i>) – 4
Regresija (angl. <i>Regression area</i>) – 6
Šakotos kraujagyslės (angl. <i>Linear irregular vessels</i>) – 8
Dėmė (angl. <i>Blotch</i>) – 9
Spindulinis srautas (angl. <i>Streaks</i>) – 10

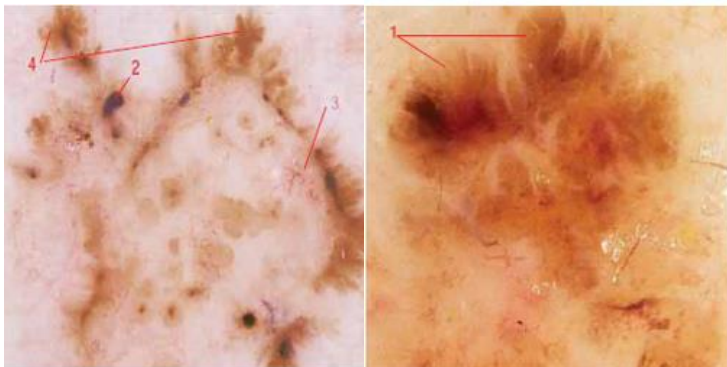


5 pav. Dermoskopinis melanomos vaizdas [44–52]

Pagrindiniai pigmentinės bazalinių ląstelių karcinomos (angl. *BCC*) požymiai yra pateikti 2 lent. ir pavaizduoti 6 paveiksle.

2 lentelė. Pigmentinės bazalinių ląstelių karcinomos (angl. *BCC*) požymiai[53]

Požymis
„Klevo lapo“ pigmentinis piešinys (angl. <i>Maple leaf – like pattern</i>) – 1
Pilkai melsvos spalvos ovalios struktūros (angl. <i>Large grey - blue ovoid nests</i>) – 2
Telangiektazijos (angl. <i>Arborizing telangiectasia</i>) – 3
„Rato stipinų“ pigmentinis piešinys (angl. <i>Spoke wheel</i>) – 4



6 pav. Pigmentinių bazalinių ląstelių karcinomų (angl. BCC) vaizdai [53]

2.3. Spektrofotometrinė odos analizė

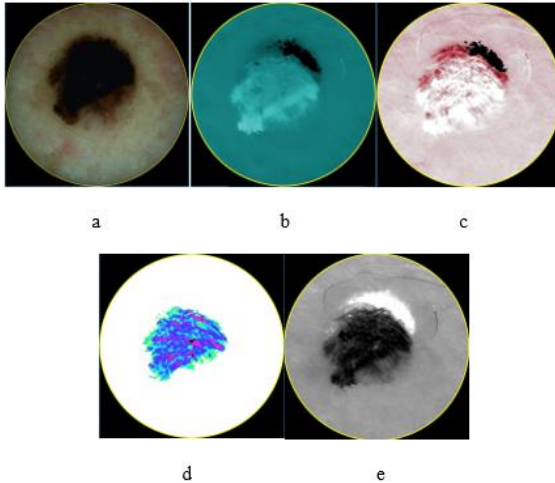
Spektrofotometrinė odos analizė (angl. *Spectrophotometric intracutaneous analysis*) arba tiesiog SIA yra vienas iš naujų metodų, naudojamas pigmentiniams odos pažeidimams identifikuoti ir įvairioms odos ligoms diagnozuoti. SIA leidžia užfiksuoti įvairius pigmentinius odos pažeidimų sluoksnius, tokius kaip kolagenas, derma melaninas, melaninas ir kraujas, kas nulemia daug ankstyvesnę ir patikimesnę ligos diagnozę. Visų šių savybių nustatymas priklauso nuo to, kaip spalvotas dermoskopinis vaizdas yra atvaizduojamas. Taigi jis priklauso nuo chromoforų atspindžio ir sugeriamumo paviršinėje odos dalyje pagal jų gylį ir koncentraciją ir taip pat nuo su jais sąveikaujančio šviesos bangos ilgio [54–56].

Pagrindinės stebėtinos SIAskopo charakteristikos yra pateiktos 3 lent. Melanomos vaizdai užfiksuoti SIAskopu yra pavaizduoti 7 pav. [57].

3 lentelė. SIAskopo charakteristikų apibrėžimai [57]

Požymis	SIAskopo vaizdas
Melanino globulės (angl. <i>Melanin globules</i>)	Melaninas
Taškinė kraujotaka (angl. <i>Blood globules</i>)	Kraujas
Kraujotakos persiskirstymas (angl. <i>Blood displacement</i>)	Kraujas
Išcentrinė kraujotaka (angl. <i>Erythematous blush</i>)	Kraujas
Dermos melaninas (angl. <i>Dermal melanin</i>)	Dermos melaninas

Dermos melanino globulės (angl. <i>Dermal melanin globules</i>)	Dermos melaninas
Kolageno skylės (angl. <i>Collagen holes</i>)	Kolagenas
Dviašė simetrija (angl. <i>Biaxial symmetry</i>)	Bendrasis melaninas
Asimetrija (angl. <i>Skewness</i>)	Bendrasis melaninas



7 pav. SIA skopu užfiksuotos melanomos vaizdai. (a) paveikslas vaizduoja optinį melanomos vaizdą. Šis auglys yra 1,22 milimetrų storio ir priskiriamas II stadijai pagal Breslowo gylį skalę. (b) paveikslas vaizduoja audinyje esantį kolageno kiekį. Kolagenas yra vaizduojamas balta spalva ir yra išsidėstęs paveikslo centre ir virš centro. Aiškios kolageno skylės (angl. *Collagen holes*) yra išsidėčiusios virš centrinės nuotraukos dalies. (c) paveikslas vaizduoja kraujo sankaupas melanomoje. Kraujo sankaupos (angl. *Blood displacement*) yra plačiai išsidėčiusios centrinėje paveikslo dalyje ir yra pažymėtos balta spalva. (d) ir (e) paveikslai vaizduoja dermą melaniną ir bendrą melaniną. Derma melaninas, kuris yra pažymėtas mėlyna spalva, leidžia lengvai atskirti pigmentinius ir nepigmentinius pažeidimus, t. y. nepigmentiniai pažeidimai neturi ryškaus išskirto derma melanino. Bendrasis melaninas yra pažymėtas juoda spalva ir jis leidžia įvertinti auglio simetriškumą, kuris šiuo atveju, t. y. melanomos atveju, yra nesimetriškas [57]

SIA algoritmas pirmiausia naudoja infraraudonųjų spindulių bangas tam, kad nustatytų kolageno kiekį papiliarinėje dermoje kiekvienam taškui virš odos pažeidimo. Tokiu būdu atliekama būtina transformacija ir bendras melaninas. Kraujo sankaupos yra taip pat išskiriamos. Šių chromoforų poveikis bangoms yra pašalinamas vaizdų apdorojimo metu, todėl galima nustatyti melanino buvimą

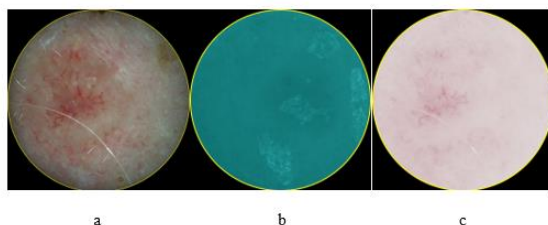
žemiau dermos-epidermio jungties, kuri yra viena iš svarbiausių diagnostinių požymių. Tai yra tikėtina, nes spektrinis melanino pernešimas priklauso nuo odos paviršiaus anatominėms sluoksnių padėties, kuri vadinama epidermiu ir papiliarine derma [57].

Nemelanocitinių kilmės odos auglių atveju taip pat gali būti išskirti pagrindiniai požymiai, kurie yra stipriai susiję su tiriamaisiais požymiais atliekant histopatologinius tyrimus. Šie požymiai yra pateikti 4 lentelėje [58].

4 lentelė. Nemelanocitinių kilmės auglių požymiai stebimi SIAskopo analizės metu [58]

Histopatologiniai stebėjimai	SIA požymiai	SIAskopo vaizdas
Mikrocirkuliacijos pokyčiai: angiogenezė	Plačios šakotos kraujagyslės įaugusios į naviką	Kraujas
Mikrocirkuliacijos pokyčiai: išemija ir naviko regresija	Židininis blyškumas (išcentrinė kraujotaka)	Kraujas
Mikrocirkuliacijos pokyčiai: angiogenezė, uždegimas	„Liepsnos“ simptomai	Kraujas
Kolageno skaidulų persiskirstymas, galimai navikas peraugęs pamatinę membraną	Kolageno tankumo pakitimai: kolageno sumažėjimas („skylės“)	Kolagenas

Bazalinių ląstelių karcinomos (angl. *BCC*) vaizdai užregistruoti SIAskopu yra parodyti 8 paveiksle.

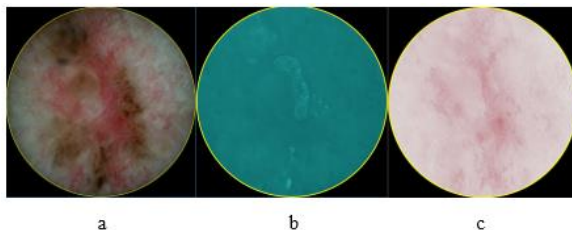


8 pav. Bazalinių ląstelių karcinomos (angl. *BCC*) vaizdai užregistruoti SIAskopu. (a) paveikslas vaizduoja optinį bazalinių ląstelių karcinomos vaizdą, kuris turi aiškiai matomą centre išsidėsčiusį kraujagyslių tinklą. (b) paveikslas vaizduoja kolageno išretėjimą (angl. *Collagen disturbance*). (c) paveikslas vaizduoja kraujagyslių uždegiminį plotą (angl. *Vascular flare*) [58]

Bazalinių ląstelių karcinomos taip pat gali būti pigmentuotos ir yra priskiriamos agresyviai odos vėžio formai kaip ir melanomos, kurias ypač lengva supainioti su gėrybiniais apgamais [59]. Šio tipo karcinomos turi daug tų pačių požymių, kaip ir prieš tai aprašytos melanomos, nes jos yra pigmentinės ir gali

būti pasklidusios dermyje, taip pat turi derma melanino, kraujagyslinių darinių ir kolageno skylių [57].

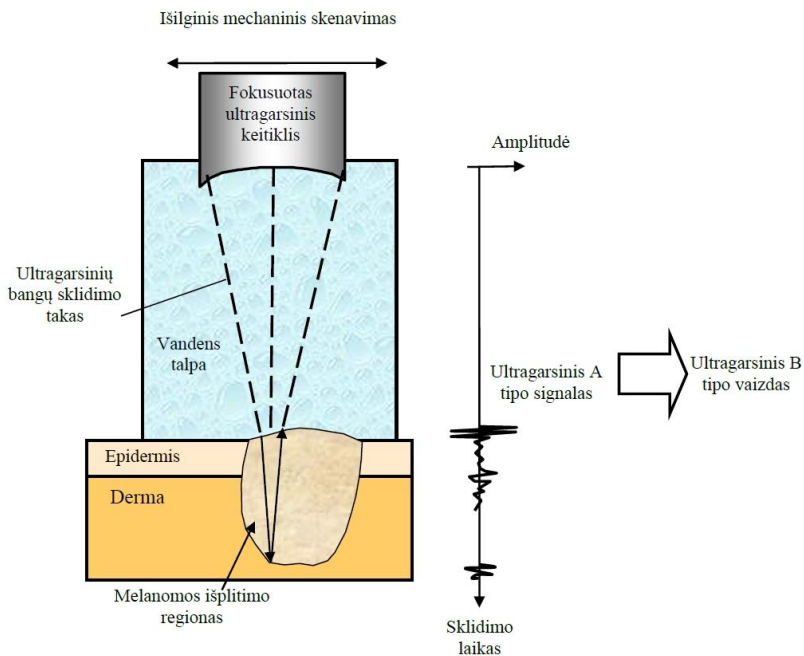
Pigmentinės bazalinių ląstelių karcinomos (angl. *BCC*) SIAskopu užregistruotų vaizdų pavyzdys yra pateiktas 9 pav.



9 pav. Pigmentinės bazalinių ląstelių karcinomos (angl. *BCC*) vaizdai užregistruoti SIAskopu. (a) paveikslas vaizduoja optinį pigmentinės bazalinių ląstelių karcinomos (angl. *BCC*) vaizdą. Akivaizdu, kad auglys yra pigmentinis ir turi aiškiai išsidėsčiusį klevo lapo (angl. *Maple leaf*) formos darinį bei išsiskojusį kraujagyslių tinklą (angl. *A net of branched vessels*), kurie yra vienas iš pagrindinių bazalinių ląstelių karcinomos požymių. (b) paveikslas vaizduoja kolageno išretėjimą (angl. *Collagen disturbance*) odos pažeidime. Akivaizdžios blyškios odos zonos nurodo vietą, kur auglys yra prasiskverbęs gilyn į audinius. (c) paveikslas vaizduoja kraujagyslių uždegiminį plotą (angl. *Vascular flare*) [57, 59]

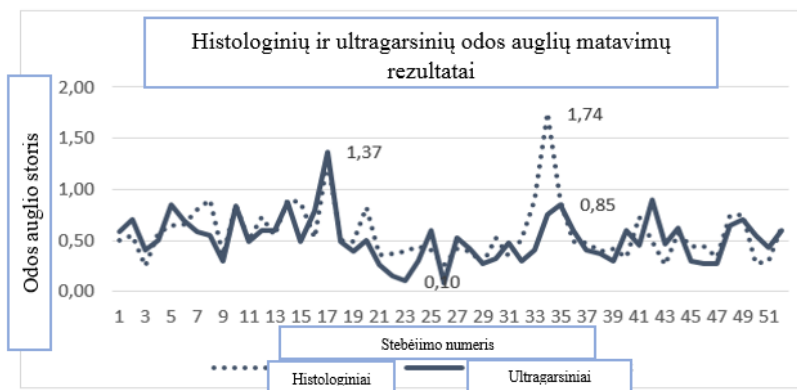
3. PASISKIRSTYMO TANKIO ĮVERTINIMAS IR Palyginamoji analizė, kai odos auglio storis yra išmatuotas ultragarsu ir histologiškai

Neinvaziniai žmogaus odos navikų matavimai atlikti naudojant DUB-USB ultragarsinę sistemą „Taberna pro medicum“, kur 22 MHz buvo naudojami ultragarsinėms bangoms perduoti ir priimti. Matavimams atlikti buvo panaudotas mechanškai skenuojamas fokusuotas ultragarsinis keitiklis. Fokuso atstumas 11 mm, mechaninio skenavimo srities ilgis 12,8 mm ir žingsnis 33 mikrometrai. Keitiklis buvo nukreiptas statmenai į odos paviršių, skenavimas atliktas per vandens terpę, imersinėje vonelėje. DUB-USB sistema buvo naudojama priimant, skaitmeninant ir perduodant A-tipo ultragarsinius signalus į asmeninį kompiuterį. Gautieji A-tipo ultragarsiniai signalai buvo naudojami sudaryti B-tipo vaizdai. Žmogaus odos pažeidimų neinvazinės analizės principas, panaudojant ultragarsinį impulso-atspindžio metodą, pavaizduotas 10 paveiksle [60].



10 pav. Žmogaus odos pažeidimų neinvazinės analizės principas naudojant ultragarsinį impulso-atspindžio metodą [60]

Empirinis tyrimas atliktas remiantis realiais klinikiniais auglių storių matavimais, kurių rezultatai pavaizduoti 11 pav. Tyrimui atlikti buvo pritaikyti 52 odos pažeidimų storio matavimai, atlikti naudojant klinikinį sprendimo palaikymo, t. y. neinvazinį ultragarsinį metodą *in vivo* ir naudojant histologinį storio bei piktybiškumo laipsnio įvertinimą *ex vivo* po to, kai auglys buvo pašalintas chirurginiu būdu. Odos auglio storio matavimai buvo palyginti siekiant įvertinti suderinamumą tarp neinvaziniais ir invaziniais metodais gautų storio matavimų rezultatų. Histologiniai ir taikant ultragarso technologijas matavimai buvo atlikti ir surinkti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Odos ir venerinių ligų klinikoje. Studija buvo patvirtinta Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto, o paciento duomenų surinkimas ir jų naudojimas tiriamaisiais tikslais atliktas gavus pacientų sutikimą ir laikantis Helsinkio deklaracijos protokolo nuostatų. Empirinis tyrimas atliktas naudojant 52 įtartinus melanocitinės kilmės odos navikus, iš kurių 46 buvo melanocitiniai apgamai ir 6 melanomos. Tiriamieji kriterijai buvo parinkti taip, kad auglys neviršytų 1 cm skersmens ir 1,5 mm histologiškai išmatuoto auglio storio.



11 pav. Odos auglio storio įvertinimo rezultatai matavimus atlikus taikant neinvazinį ultragarsinį metodą ir histologinius tyrimus

Didžiausią odos pažeidimo storį rankiniu būdu įvertino didelę patirtį turintis dermatologas, išmatuodamas atstumą tarp naviko ribų, t. y. žemiau atspindžių nuo odos paviršiaus ir giliausio hipoechogeninės zonos krašto taško. Vertinant auglio storį, ultragarso greitis buvo priimtas lygiu 1580 m/s. Po sėkmingo chirurginio naviko pašalinimo, odos pažeidimo storis buvo išmatuotas atliekant histologinį tyrimą. Vertikalaus odos naviko storio iki apatinės naviko ribos nustatymas yra sudėtingas dėl uždegiminio infiltrato ląstelių išsidėstymo aplink odos pažeidimą, todėl matavimams, atliktiems dviejų nepriklausomų patologų, buvo išvestas vidurkis. Medicininė analizė, paremta įvairių duomenų tyrybos metodais, dažniausiai yra naudojama vizualizacijos ir sprendimo priėmimo tikslais [61]. Jeigu duomenų tyrybos procesas būtų toks paprastas kaip atrodo, problemos, susijusios su tokių metodų taikymu jau būtų išspręstos [64]. Praktinis duomenų tyrybos metodų taikymas medicinoje turi keletą iššūkių, tokių kaip technologinės problemos, tarpdisciplininė komunikacija, etika ir paciento duomenų saugumas [61–63]. Moksliniai tyrimai, paremti mediciniais duomenimis, leidžia surinkti daug svarbios informacijos ir tokiu būdu charakterizuoti pacientą. Surinkti paciento duomenys gali pakisti laikui bėgant, nes dažnai priklauso nuo tokių atsitiktinių faktorių kaip biologinė ir fizinė paciento būklė, pacientą supanti aplinka, liga ir kiti galimi negalavimai, gyvenimo kokybė ir kasdieniai įpročiai. Medicininių duomenų pokyčių analizė yra laikoma privalomuoju pirminiu analizės žingsniu. Gautieji medicininių tyrimų rezultatai turi didelę įtaką tinkamam statistinio apdorojimo metodo pasirinkimui ir taikymo galimybėms. Tokių metodų patikimumas dažnai priklauso nuo duomenų pasiskirstymo prielaidos, t. y. ar skirstinys normalus, binominis ir kt. Šis mokslinis tyrimas pristato paprastą, efektyvų metodą, paremtą neparimetrine statistika,

kintamųjų pasiskirstymo hipotezių kriterijų parinkimu ir dviejų skirstinių identifikavimu. Tokios hipotezės yra vadinamos suderinamumo hipotezėmis (angl. *Goodness of fit test hypothesis*). Šio tyrimo tikslas yra apibrėžti dviejų odos auglių storio suderinamumą, kai matavimai atlikti naudojant neinvazinę ultragarsinę technologiją ir histologinius matavimus, atliktus optiniu mikroskopu po chirurginio naviko pašalinimo. Odos auglių histologinio storio tikimybinio tankio pasiskirstymo suderinamumas su normalaus pasiskirstymo tankiu, gali sąlygoti paprastą šio metodo pritaikomumą ir užtikrinti efektyvumą naudojant dideles struktūrizuotas duomenų matricas [65]. Suderinamumui įvertinti buvo naudojami kriterijai, paremti branduolio tankio įvertiniais. Tegul X_1, \dots, X_n bus nepriklausomų stebinių imtis, sudaryta iš atsitiktinių kintamųjų X , kurių tikimybinio tankio funkcija $f(x)$, $x \in R$ yra nežinoma. Tokio tipo imčiai turi būti tikrinama hipotezė, aprašyta publikacijoje, parengtoje mokslininkų Rudzkiego ir Bakshaevo 2013 metais [65]:

$H_0: f(x) = f_0(x)$, prieš alternatyviąją hipotezę $H_1: f(x) = (1 - \epsilon)f_0(x) + \epsilon g(x)$.

Čia: $f_0(x)$ yra tikimybinio tankio funkcija, ϵ – pakankamai mažas ir $\epsilon g(x)$ numanomas pasiskirstymas, kur $\sigma_g^2 \leq \sigma_{f_0}^2$ ir σ_f^2 pasiskirstymo f sklaida.

Šiame tyrime buvo naudojamos penkios suderinamumo hipotezių tikrinimo analizės: Pearsono Chi kvadrato kriterijus, Rudzkiego-Bakshaevo kriterijus, Kolmogorovo-Smirnovo kriterijus, Cramerio von Mises kriterijus ir Kuiperio kriterijus, atskirai analizuojant keturias skirtingas branduolio funkcijas. Vienas iš pagrindinių žingsnių buvo patikrinti suderinamumo hipotezes tarp ultragarsiniu metodu išmatuoto auglio storio pasiskirstymo tankio ir histologiškai išmatuoto auglio storio pasiskirstymo tankio. Antrasis žingsnis – patikrinti histologinio auglio storio tikėtino tankio suderinamumą su normalaus skirtingo tankio. Jeigu abi prieš tai aprašytos sąlygos yra tenkinamos, tuomet galima daryti išvadą, kad ultragarsiniu metodu išmatuotų auglių storio pasiskirstymo tankis ir normalaus skirstinio tankis reikšmingai koreliuoja. Suderinamumo rezultatai, tarp ultragarsu išmatuotų auglių storio pasiskirstymo tankio ir histologiškai išmatuotų auglių storio pasiskirstymo tankio (pažymėtų U H) ir suderinamumo tarp histologiškai išmatuotų auglio storių pasiskirstymo tankio ir normalaus pasiskirstymo tankio (pažymėtų H N), yra pristatyti 5 lentelėje.

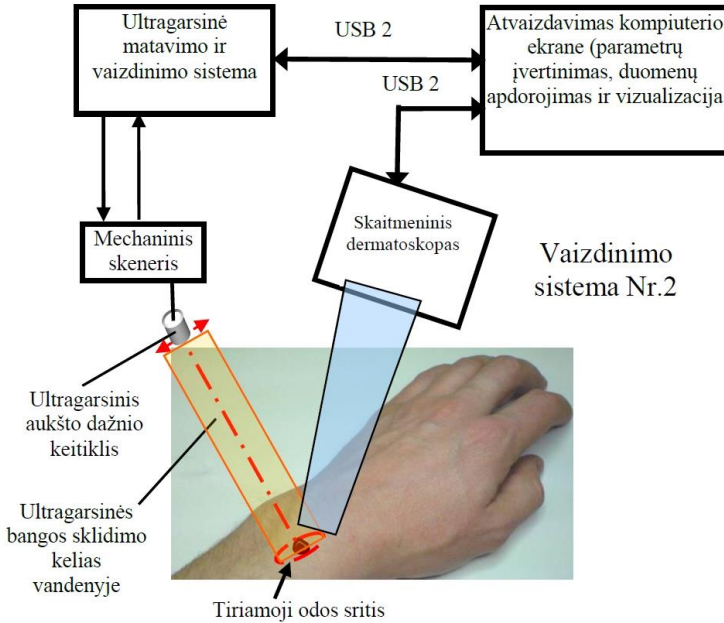
5 lentelė. Suderinamumo rezultatai naudojant branduolio funkcijas

Suderinamumo hipotezių kriterijus	Branduolio funkcija				
		Normalaus	Epanechnikovo	Trisvorės (<i>angl. Triweight</i>)	Naujai pasiūlyto
Pearsono Chi kvadrato	UH	~1	~1	~1	~1
	HN	0,447	0,006	0,122	0,009
Rudzkio-Bakshaevio	UH	0,993	0,997	0,997	0,990
	HN	0,973	0,967	0,978	0,899
Kolmogorovo–Smirnovio	UH	0,883	0,925	0,908	0,912
	HN	0,999	0,999	0,999	0,999
Cramerio von Mises	UH	0,685	0,725	0,704	0,719
	HN	0,897	0,891	0,898	0,886
Kuiperio	UH	0,999	0,999	0,999	0,999
	HN	~1	~1	~1	~1

4. NEPARAMETRINĖS STATISTIKOS TAIKYMAS SIEKIANČI ĮVERTINTI ŽMOGAUS ODOS PAŽEIDIMŲ CHARAKTERISTIKAS

Ultragarso ir skaitmeninės dermatoskopijos metodais užregistruotų melanocitų ir nemelanocitų kilmės odos navikų vaizdų ir jų parametrų automatinis kiekybinis vertinimas atliktas remiantis neparametrinės statistikos taikymu prognostinio klasifikavimo modeliuose. Žmogaus odos navikų vaizdai, gauti ultragarso ir skaitmeninės dermatoskopijos būdu, buvo apdoroti SAS (SAS9.4, *SAS Institute Inc.*, Cary, NC, USA) programine įranga. Žmogaus odos pažeidimų analizės principai, naudojant ultragarsinį impulso atspindžio metodą, yra pavaizduoti 12 pav. [60].

Vaizdinimo sistema Nr.1



12 pav. Žmogaus odos pažeidimų analizės principai, naudojant ultragarsinį impulso atspindžio metodą [60]

Odos darinių kontūrai išskirti remiantis Gauso glodinimo (angl. *Gaussian smoothing*) ir slenksčio nustatymo metodikomis. Gauso glodinimas paremtas dvimatės Gauso branduolio funkcijos sąsūkos matematinė operacija. Bendru požiūriu tai panašu į vidurkio filtrą, tačiau šiuo atveju naudojamas branduolys, kuris tinkamai atvaizduoja (angl. *Represent*) Gauso skirstinio išgaubtumą (angl. *Hump*). Gauso glodinimo laipsnis priklauso nuo pasiskirstymo standartinio nuokrypio.

Gauso glodinimas – erdvinis filtravimas buvo atliktas remiantis šia lygybe [67]:

$$G(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-\frac{x^2+y^2}{2\sigma^2}}; \quad (1)$$

čia: μ yra vidurkis, o σ yra sklaida.

Slenksčio nustatymas atliktas naudojant atsitiktinio starto algoritmą ir remiantis lygybe [68]:

$$g(x, y) = \begin{cases} 1 & \text{if } f(x, y) \geq T; \\ 0 & \text{kitu atveju}; \end{cases} \quad (2)$$

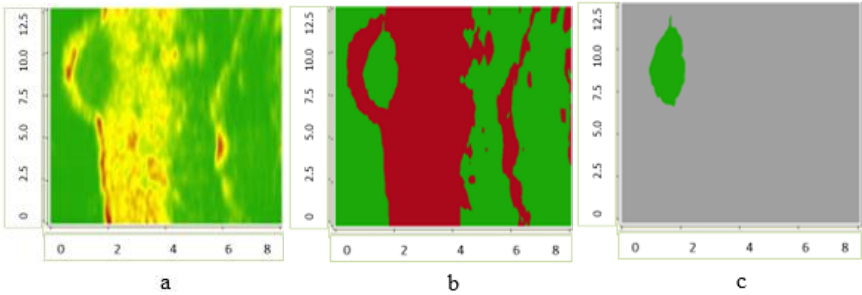
čia: T – globalus slenkstis.

Slenksčio nustatymo technologija leidžia apdoroti skalierinius vaizdus, atliekant dvejetainį vaizdo intensyvumo suskaidymą. Ši procedūra leidžia apibrėžti intensyvumo vertę, kuri yra vadinama slenkščiu. Slenkstis yra tarsi riba, kurią naudojant galima išskaidyti duomenis į atitinkamas grupes. Duomenų klasifikavimas yra paremtas pikselių grupavimu, kai pikseliai, esantys didesnio intensyvumo už nustatytą slenkstį, patenka į vieną grupę, o pikseliai, turintys mažesnį intensyvumą už nustatytą slenkstį, patenka į kitą grupę. Slenksčio nustatymo procedūra yra efektyvus vaizdų klasifikavimo ir segmentavimo metodas, kada vaizdai turi kontrastingas struktūras arba kitus kiekybinius parametrus [67]. Vertės, kurios yra mažesnės nei nustatytas slenkstis, yra vadinamos fonu (angl. *Background*). Visos kitos, kurių vertė yra didesnė, yra vadinamos objektais (angl. *Object*) [68]. Slenksčio nustatymo taikymo procedūra yra paremta tikėtinumo maksimizavimo, EM (angl. *Expectation - maximization*) algoritmu, kurio veikimo principas paremtas skaičiavimais, atliekamais su atsitiktinėmis reikšmėmis, iš kurių paliekamas atrinktas didžiausio kontūro odos pažeidimo darinys [68–69]. EM algoritmas taip pat priklauso nuo tikėtinumo maksimizavimo įverčio (angl. *Maximum likelihood estimation*), išreiškiamo kaip $O^* = \arg \max_O L(O)$, kur

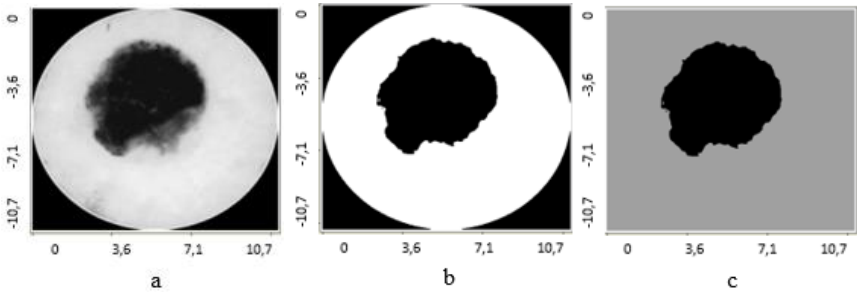
$$L(O) = \prod_{t=1}^n f(X(t), O). \quad (3)$$

Slenksčio nustatymo procedūros taikymo skirtingiems odos augliams rezultatai yra pateikti toliau. Pirminiai ultragarsiniai piktybinio ir nepiktybinio odos auglio B-tipo vaizdai yra pateikti 13 ir 15 pav. a). B-tipo ultragarsinių ir skaitmeninės dermatokopijos vaizdų transformavimo į dvejetainės sistemos vaizdus rezultatai yra pateikti 13–16 pav. Vaizdų transformavimas yra atliktas naudojant kiekvieno vaizdo matricos amplitudės verčių išlyginimą (angl. *Equalization*). Išlyginimas remiasi artimiausiais tos vertės kaimynais, kurie nėra išsidėstę daugiau nei 40 pikselių. Vaizdų išlyginimas atliekamas naudojant absoliutines dydžių vertes, kurios generuojamos naudojant Gauso branduolį bei kryžminį patikrinimą (angl. *Cross-validation*). Prieš pradėdant ultragarsinių vaizdų išlyginimo procedūrą, visos absoliutinės ultragarsinių vaizdų matricos reikšmės buvo transformuotos naudojant logaritminę skalę. Pavyzdiniai transformuoti vaizdai yra pateikti 13 ir 16 pav. b). Anksčiau aprašyta Gauso glodinimo ir slenkščio nustatymo procedūra buvo pritaikyta visiems

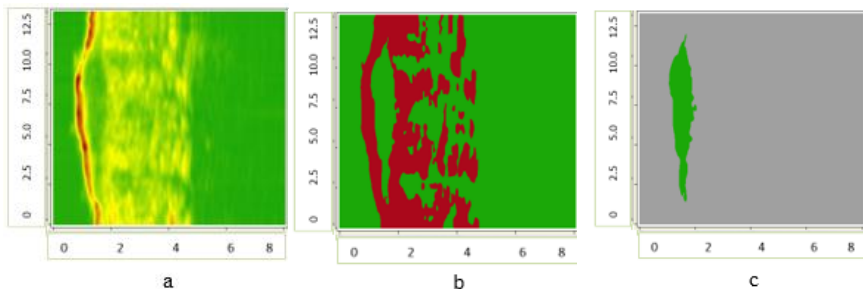
transformuotiems vaizdams, siekiant aptikti auglio kontūrus. Pavyzdiniai informatyvūs odos auglių kontūrai yra pateikti 13–16 pav. c) [70].



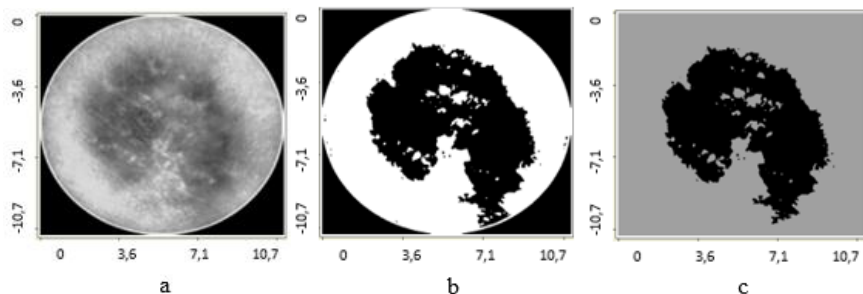
13 pav. B-tipo odos melanomos ultragarsiniai vaizdai (pirminis ir transformuoti), ilgio ir gylio ašys pateiktos milimetrais (1 pikselio vertė atitinka 0,033 mm ilgio ir 0,0079 mm gylio): a – pirminis B-tipo ultragarsinis vaizdas, b – dvejetainis B-tipo ultragarsinis vaizdas, c – iškirpto auglio kontūro vaizdas.



14 pav. Odos melanomos skaitmeninės dermatoskopijos vaizdai (pirminis ir transformuoti), ašys pateiktos milimetrais (1 pikselio vertė atitinka 0,0071 mm): a – pirminis optinis vaizdas, b – dvejetainis optinis vaizdas, c – iškirpto auglio kontūro vaizdas



15 pav. B-tipo gėrybinio odos apgamo ultragarsiniai vaizdai (pirminis ir transformuoti), ilgio ir gylio ašys pateiktos milimetrais (1 pikselio vertė atitinka 0,033 mm ilgio ir 0,0079 mm gylio): a – pirminis B-tipo ultragarsinis vaizdas, b – dvejetainis B-tipo ultragarsinis vaizdas, c – iškirpto auglio kontūro vaizdas



16 pav. Gėrybinio odos apgamo skaitmeninės dermatoskopijos vaizdai (pirminis ir transformuoti), ašys pateiktos milimetrais (1 pikselio vertė atitinka 0,0071 mm): a – pirminis optinis vaizdas, b – dvejetainis optinis vaizdas, c – iškirpto auglio kontūro vaizdas

Buvo įvertinti visų odos darinių vaizdų kiekybiniai statistiniai paviršiaus ir formos parametrai bei įvairių santykinų rodiklių vertės. Ultragarsiniams B-tipo ir skaitmeninės dermatoskopijos vaizdams buvo išskirti 46 auglio struktūros parametrai. 19 iš jų buvo išskirti ultragarsiniams vaizdams, o likę – skaitmeninės dermatoskopijos vaizdams. Visi išskirtieji parametrai yra pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. Ultragarsinių ir skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų išskirtieji parametrai

B-tipo ultragarsinių ir skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų odos auglių paviršiaus ir formos parametrai	
B tipo ultragarsinių vaizdų odos auglių parametrai:	Skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų odos auglių parametrai:
Didžiausias ilgis, plotas, perimetras, vidutinė asimetrija (1000 krypčių), didžiausia asimetrija, ilgio projekcijos asimetrija, vidutinis ekscesas (1000 krypčių), didžiausias ekscesas, mažiausias ekscesas, ilgio projekcijos ekscesas.	Didžiausias skersmuo, vidutinis skersmuo, mažiausias skersmuo, plotas, perimetras, vidutinė asimetrija (1000 krypčių), didžiausia asimetrija, vidutinis ekscesas (1000 krypčių), didžiausias ekscesas, mažiausias ekscesas.
B-tipo ultragarsinių vaizdų odos auglių santykiniai parametrai:	Skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų odos auglių santykiniai parametrai:
Vidutinės asimetrijos (1000 krypčių) ir didžiausios asimetrijos santykis, vidutinės asimetrijos (1000 krypčių) ir ilgio projekcijos asimetrijos santykis, didžiausios asimetrijos ir ilgio projekcijos asimetrijos santykis, vidutinio eksceso (1000 krypčių) ir didžiausio eksceso santykis, vidutinio eksceso (1000 krypčių) ir mažiausio eksceso santykis, vidutinio eksceso (1000 krypčių) ir ilgio projekcijos eksceso santykis, didžiausio eksceso ir ilgio projekcijos eksceso santykis, mažiausio eksceso ir ilgio projekcijos eksceso santykis, perimetro ir ploto santykis.	Didžiausio skersmens ir vidutinio skersmens santykis, mažiausio skersmens ir vidutinio skersmens santykis, didžiausio skersmens ir mažiausio skersmens santykis, vidutinės asimetrijos (1000 krypčių) ir didžiausios asimetrijos santykis, vidutinio eksceso (1000 krypčių) ir didžiausio eksceso santykis, vidutinio eksceso (1000 krypčių) ir mažiausio eksceso santykis, perimetro ir ploto santykis, 10 decilių.

Diskriminantinės analizės atveju pritaikius *Fišerio* testą (angl. *Fisher's test*), o logistinės regresijos modeliui apskaičiavus Chi-kvadrato (angl. *Chi-squared test*) statistikas, visi (n=46) įvertinti požymiai buvo susiskirstyti į reikšmingų ir nereikšmingų požymių rinkinius. Informatyvūs parametrai yra pateikti 7 lentelėje.

7 lentelė. Informatyvūs ultragarsinių ir skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų parametrai

Diskriminantinės analizės modelis (<i>Fišerio</i> testas)	
Informatyvūs ultragarsinių vaizdų parametrai: (n=5/19)	Informatyvūs skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų parametrai: (n=17/27)
Didžiausias plotis, plotas, perimetras, vidutinės asimetrijos (1000 krypčių) ir didžiausios asimetrijos santykis, perimetro ir ploto santykis.	Vidutinis skersmuo, mažiausias skersmuo, plotas, vidutinė asimetrija (1000 krypčių), didžiausia asimetrija, didžiausio skersmens ir vidutinio skersmens santykis, mažiausio skersmens ir vidutinio skersmens santykis, didžiausio skersmens ir mažiausio skersmens santykis, 9 iš 10 decilių.
Logistinės regresijos modelis (Chi-kvadrato testas)	
Informatyvūs ultragarsinių vaizdų parametrai: (n=2/19)	Informatyvūs skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų parametrai: (n=2/27)
Vidutinės asimetrijos (1000 krypčių) ir didžiausios asimetrijos santykis, perimetro ir ploto santykis.	Mažiausio skersmens ir vidutinio skersmens santykis, antrasis decilis.

Kiekvienu reikšmingų požymių atveju buvo sudaromi prognostiniai modeliai, skirti piktybiniam odos navikui ir gėrybiniam apgamui identifikuoti. Iš viso buvo sudaryti 2 klasifikavimo modeliai: diskriminantinės analizės modelis (aproksimuojama normaliu skirstiniu kartu su kryžminio patikrinimo metodu) ir logistinės regresijos pažingsninis kryžminio patikrinimo modelis (angl. *Stepwise*). Siekiant padidinti odos pažeidimų matavimų tikslumą klasifikavimas atliktas apjungus kiekybinius įverčius, gautus analizuojant ultragarso ir spektrofotometrijos būdu gautus vaizdus. Odos auglių automatinio klasifikavimo, paremto sukurtu ir naujai pasiūlytu algoritmu, rezultatai naudojant ROC kreivės analizę pateikti 8 lentelėje.

8 lentelė. B-tipo ultragarsinių ir skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų klasifikavimo rezultatai

Klasifikavimo modelis	Teisingo ultragarsinių B-tipo vaizdų (parametrų), priskyrimo procentas klasifikavimo procese, proc. (ROC*)	Teisingo netiesiogiai apjungtų ultragarsinių B-tipo ir skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų (parametrų), priskyrimo procentas klasifikavimo procese, proc. (ROC*)	Klasifikavimo pagerinimas, proc.
Diskriminantinės analizės modelis (aprosimuojama normaliu skirstiniu kartu su kryžminio patikrinimo metodu)	62 (0,632)	62 (0,671)	0
Logistinės regresijos pažingsninis kryžminio patikrinimo modelis (angl. <i>Stepwise</i>).	73 (0,790)	82 (0,908)	9

Naudojant reikšmingus parametrus, išskirtus iš ultragarso vaizdų diskriminantinės analizės (aprosimuojant normaliu skirstiniu kartu su kryžminio patikrinimo metodu) atveju, buvo pasiektas 62 proc. klasifikavimo tikslumas. Diskriminantinės analizės (aprosimuojant normaliu skirstiniu kartu su kryžminio patikrinimo metodu) atveju, t. y. netiesiogiai apjungus ultragarsinių ir skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų reikšmingus parametrus, klasifikavimo tikslumas pagerintas nebuvo. Analizuojant rezultatus, gautus atlikus klasifikavimą naudojant reikšmingus parametrus, išskirtus iš ultragarsinių vaizdų, logistinės regresijos pažingsninio (angl. *Stepwise*) kryžminio patikrinimo modelio atveju buvo pasiektas 73 proc. klasifikavimo tikslumas. Tačiau, logistinės regresijos pažingsninio (angl. *Stepwise*) kryžminio patikrinimo modelio atveju, t. y. netiesiogiai apjungus ultragarsinių ir skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų reikšmingus parametrus, klasifikavimo tikslumas buvo pagerintas 9 proc., t. y. lygus 82 proc. Sudarytų prognostinių modelių jautrumui ir specifiškumui palyginti naudotos ROC (angl. *Receiver Operating Characteristic*) kreivės [71, 72]. Dviejų technologijų apjungimo klasifikatoriaus jautrumo ir specifiškumo sąryšis išreikštas plotu po ROC kreive lygus 0,908.

Sukurto ir naujai pasiūlyto automatinio odos auglių klasifikavimo metodo specifiškumo ir jautrumo koeficientų reikšmės pateiktos 9 lentelėje.

9 lentelė. Sukurto ir naujai pasiūlyto automatinio odos auglių klasifikavimo metodo jautrumo ir specifiškumo koeficientai

Klasifikavimo modelis	Jautrumas, proc.	Specifiškumas, proc.
Diskriminantinės analizės klasifikavimo modelis naudojant ultragarso B-tipo vaizdų analizę	74	50
Diskriminantinės analizės klasifikavimo modelis remiantis ultragarso B-tipo ir skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų apjungimu	74	50
Logistinės regresijos klasifikavimo modelis naudojant ultragarso B-tipo vaizdų analizę	79	67
Logistinės regresijos klasifikavimo modelis remiantis ultragarso B-tipo ir skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų apjungimu	89,5	75

Analizuojant jautrumo ir specifiškumo koeficientus, akivaizdu, kad diskriminantinės analizės klasifikavimo modelio, naudojant ultragarso B-tipo vaizdų analizę, atveju ir remiantis ultragarso B-tipo ir skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų apjungimu, gautos jautrumo ir specifiškumo reikšmės yra vienodos. Šiuo atveju jautrumas lygus 74 proc., o specifiškumas lygus 50 proc. Lyginant logistinės regresijos klasifikavimo modelio rezultatus, nustatyta, kad jautrumo ir specifiškumo reikšmės ultragarso B-tipo ir skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų apjungimo atveju yra didesnės ir atitinkamai lygios 89,5 proc. ir 75 proc.

5. AUTOMATINIO KLASIFIKAVIMO METODO NEAPIBRĖŽTIES ĮVERTINIMAS

Matavimų neapibrėžtis yra vienas iš būdų įvertinti pasiūlyto metodo patikimumą ir matavimų tikslumą [73]. Dermatologijoje invaziniai histologiniai matavimai yra laikomi etalonu arba auksiniu standartu (angl. *Golden standard*) ir yra priimtina, kad visų matavimų, atliekamų kitais metodais tikslumas yra lyginamas būtent su histologiniais matavimais. Tokiu būdu palygintos automatiniu ir rankiniu būdu išmatuotų auglių storių, analizuojant B-tipo ultragarsinius vaizdus ir įvertintų histologiškai, neapibrėžtys. Kadangi odos storio matavimai yra išmatuoti tiesiogiai, jie buvo įtraukti į A tipo standartinės neapibrėžties apskaičiavimą. Standartinė A tipo neapibrėžtis išreiškiama [74]:

$$u(\Delta d) = \sqrt{\frac{1}{n(n-1)} \sum_{k=1}^n (\Delta d_p - \overline{\Delta d})^2}; \quad (4)$$

čia: Δd_p – dviejų metodų matavimų rezultatų skirtumai; n – nurodo imties dydį, kuris yra lygus 31 matavimui; $\overline{\Delta d}$ – yra dviejų metodų skirtumų vidurkis ir yra aprašomas formule:

$$\overline{\Delta d} = \frac{1}{n} \sum_{p=1}^n d_{1/2,p} - d_{3,p}; \quad (5)$$

čia: $d_{1,p}$ – žymi auglio storį, išmatuotą remiantis pasiūlytu automatinio statistiniu metodu, o $d_{2,p}$ – žymi auglio storį, išmatuotą dermatologo, taikant rankinį neinvazinį ultragarsinį būdą, o $d_{3,p}$ – yra auglio storis, įvertintas histologiniu būdu.

Ultragarsinių matavimų A tipo neapibrėžties palyginamoji analizė pateikta 10 lent. Akivaizdu, kad pasiūlytas automatinis statistinis auglių klasifikavimo metodas yra patikimas ir gali būti naudojamas kaip alternatyvus neinvazinis automatinis metodas siekiant kuo tiksliau įvertinti auglio storį.

10 lentelė. Ultragarsinių matavimų A tipo neapibrėžties palyginamoji analizė

Modelis	Sisteminė paklaida (bias), mm	A tipo standartinė neapibrėžtis (auglių storio vidurkių skirtumai), mm
Pasiūlytas statistinis automatinis klasifikavimo metodas palygintas su invazine histologine analize	$\overline{\Delta d} = -0,070$	$u(\Delta d) = 0,225$
Neinvaziniai ultragarsiniai matavimai (atlikti dermatologo) palyginti su invazine histologine analize	$\overline{\Delta d} = 0,022$	$u(\Delta d) = 0,222$

Taip pat buvo įvertinta B tipo matavimų neapibrėžtis, kuri veikiama keitklio padėties, ultragarso geičio ir priimtos ultragarsinės bangos signalo diskretizavimo dažnio [75–80]. Kadangi A tipo ir B tipo matavimų neapibrėžtys tarpusavyje nėra susijusios, todėl kombinuota ir išplėstinė neapibrėžtys taip pat buvo įvertintos. Kombinuota neapibrėžtis gali būti išreiškiama kaip:

$$u_{comb} = \sqrt{W_{\Delta d}^2 u_{\Delta d}^2 + W_{\Delta td}^2 u_{\Delta td}^2 + W_{\Delta c}^2 u_{\Delta c}^2}; \quad (6)$$

čia: $u_{\Delta t d}$ – yra ultragarsinio signalo diskretizavimo dažnio neapibrėžtis, $u_{\Delta d}$ – neapibrėžtis, susidariusi dėl odos auglio storio matavimų skirtumų, $u_{\Delta c}$ – neapibrėžtis, sąlygota ultragarso greičio, o W – jautrumo koeficientas. Paprastumo dėlei manoma, kad jis yra lygus 1. Išplėstinė neapibrėžtis yra apskaičiuojama padauginant kombinuotą neapibrėžtį iš aprėpties koeficiento, kuris dažniausiai būna lygus 2 arba 3 [80]. Pagal Europos akreditacijos organizaciją rekomenduojama naudoti aprėpties koeficientą lygų 2 tuo atveju, jeigu kombinuota nepaibrėžtis yra pasiskirsčiusi pagal normalųjį skirstinį [81]. Kombinuota ir išplėstinė neapibrėžtys yra pateiktos 11 lentelėje.

11 lentelė. Kombinuota ir išplėstinė neapibrėžtys

Komponentai	Pasiskirstymas	Neapibrėžtis (d – auglių matavimų storis, mm)
Sisteminė paklaida (angl. <i>Bias</i>) dėl auglių matavimų storio skirtumų	Normalusis	0,225(A)
Ultragarso greitis, $u_{\Delta c}(d)$ (konstanta)	Stačiakampis	$u_{\Delta c}(d) = 0,02d(B)$
Priimto ultragarsinio signalo diskretizavimo dažnis, $u_{\Delta t}(d)$	Stačiakampis	0,002(B)
Suminė standartinė neapibrėžtis	Normalusis	$u_{kombinuota}(d) = 0,22 + 0,02d$
Išplėstinė neapibrėžtis (aprėpties koeficientas $m = 2$)		$u_{išplėstinė}(d) = 0,44 + 0,04d$

IŠVADOS

1. Remiantis rezultatais, gautais dviejų skirtingų vaizdinimo technologijų (ultragarso ir skaitmeninės dermatoskopijos) apjungimu ir pritaikymu naujai pasiūlytam automatiniam statistiniam klasifikavimo algoritmui, odos auglių klasifikavimo tikslumas buvo pagerintas 9 proc. Klasifikavimo tikslumo pagerinimas įvertintas ir plotu po ROC kreive, kuris šiuo atveju buvo lygus 0,908. Įvertinus klasifikavimo rezultatus galima teigti, kad pasiūlytas automatinis statistinis duomenų apdorojimo metodas gali būti naudojamas kaip sprendimo priėmimo palaikymo įrankis dermatologijoje, siekiant atskirti piktybinius ir gerybinius navikus.

2. Siekiant įrodyti, kad auglio gylio matavimai, atlikti naudojant neinvazinę ultragarsinę technologiją yra statistiškai reikšmingi lyginant su histologiniais auglio gylio matavimais, buvo įvertinti 43 odos auglių matavimai. Analizės rezultatai parodė, kad auglio storio ultragarsinių matavimų tankio pasiskirstymas daugiau nei 90 proc. sutampa su normaliojo skirstinio tankio pasiskirstymu. Galima teigti, kad auglio gylio matavimai, atlikti naudojant neinvazinę ultragarso technologiją, yra statistiškai reikšmingi lyginant su histologiniais auglio gylio matavimais, kurie yra vadinami auksiniu standartu (angl. *Golden standard*) ir gali būti naudojami dermatologijoje.

3. Siekiant atrinkti reikšmingus ir nereikšmingus odos auglių parametrus, 46 odos navikų parametrai įvertinti naudojant naujai pasiūlytą automatinį statistinį duomenų apdorojimo metodą. Reikšmingiausi parametrai buvo atrenkami naudojant Fisher'io kriterijų ir Chi-kvadrato kriterijų. Iš viso buvo identifikuota 19 reikšmingų ultragarsinių B-tipo vaizdų parametrų ir 27 skaitmeninės dermatoskopijos vaizdų parametrai, kurie vėliau buvo įtraukti į odos auglių klasifikavimo analizės modelius. Tinkamo klasifikavimo tikimybė naudojant logistinės regresijos modelį, t. y. netiesiogiai apjungtų ultragarsinių ir skaitmeninių dermatoskopijos vaizdų atveju, buvo lygi 82 proc., jautrumas lygus 89,5 proc., o specifiskumas lygus 75 proc.

4. Siekiant įvertinti pasiūlyto automatinio statistinio metodo, gebančio išmatuoti ir įvertinti žmogaus odos navikų parametrus, tikslumą ir patikimumą, buvo įvertintos A tipo standartinė neapibrėžtis, kombinuota ir išplėstinė neapibrėžtys. Pasiūlyto automatinio statistinio duomenų apdorojimo metodo neapibrėžtis, atsižvelgiant į sisteminę paklaidą, lygi 0,225 mm ir yra tik 0,003 mm didesnė nei matavimų neapibrėžtis, kai matavimai atlikti dermatologo rankiniu būdu. Išplėstinė matavimų neapibrėžtis sudaryta iš A tipo standartinės sisteminės paklaidos neapibrėžties ir B tipo neapibrėžties, įvertinus ultragarso greitį ir sklidimo laiką, išreikšta lygybe $u_{išplėstinė}(d) = 0,44 + 0,04d$, kai aprėpties koeficientas yra $m = 2$.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. American Cancer Society. "Cancer Facts and Figure". 2018.
2. Lens M. B., Dawes M. "Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma", *British Journal of Dermatology* 2004, 150, pp. 179 – 185.
3. Markovic S. N. et al. "Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis", *Mayo Clin Proc* 2007, 82(3), pp. 364 - 380.
4. Parkin D. M., Mesher D., Sasieni P. "Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010". *Br J Cancer*, 2011, 105, pp. S66 - S69.
5. Spitz S. "Melanomas of childhood". *Am J Pathol*, 1948, 24, pp. 591 - 609.
6. Ruzgas T., Drulytė I. Kernel density estimators for Gaussian mixture models. *Lithuanian journal of statistics = Lietuvos statistikos darbai*. Lithuanian Statistical Association, Vilnius, 2013, Vol. 52, No. 1, p. 14-21.
7. Report by the US Congress Office of Technology Assessment. Policy Implications of Medical Information Systems. <http://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc39374/>, 1977.
8. Ministry of Health of the Republic of Lithuania, <http://sam.lrv.lt/en/>.
9. Esfandiari N., Babavalian M.R., Moghadam A.M., Tabar V.K. Knowledge discovery in medicine: Current issue and future trend. *Expert Systems with Applications*, Elsevier, 2014, Vol. 41, Iss. 9, p. 4434-4463.
10. Bellazzi R., Zupan B. Predictive data mining in clinical medicine: Current issues and guidelines. *International journal of medical informatics*, Elsevier, 2008, Vol.77, Iss. 2, p. 81-97.
11. Houston A.L., Chen H., Hubbard S.M., Schatz B.R., Ng T.D., Sewell R.R., Tolle K.M. Medical Data Mining on the Internet: Research on a Cancer Information System. *Artificial Intelligence Review*, Springer, 1999, Vol.13, Iss. 5 p. 437-466.
12. Silver M., Sakata T., Su H.C., Herman C., Dolins S.B., O'Shea M.J. Case Study: How to Apply Data Mining Techniques in a Healthcare Data Warehouse. *Journal of healthcare information management*, Wiley, 2001, Vol. 15, No. 2, p. 155-164.
13. Lalayants M., Epstein I., Auslander G.K., Chan W.C.H, Fouché C., Giles R., Joubert L., Rosenne H., Vertigan A. *International Social Work*, Sage Journals, 2013, Vol. 56, No. 6, p. 775-797.
14. Smailyte G., Jasilionis D., Kaceniene A., Krilaviciute A., Ambrozaitiene D., Stankuniene V. Suicides among cancer patients in Lithuania: a population-based census-linked study, *Cancer Epidemiology*, Elsevier, 2013, Vol. 37, Iss. 5, p. 714–718.

15. Sant M., Allemani C., Santaquilani M., Knijn A., Marchesi F., Capocaccia R. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *European Journal of Cancer*, Elsevier, 2009, Vol.45, p. 931–91.

16. Braun R.P., Saurat J.H., French L.E. Dermoscopy of pigmented lesions: a valuable tool in the diagnosis of melanoma. *Swiss Medical Weekly*, 2004, Vol. 134(7–8), p. 83–90.

17. Gershenwald J.E., Soong S.J., Balch C.M. 2010 TNM staging system for cutaneous melanoma and beyond. *Annals of Surgical Oncology*, Springer, 2010, Vol. 17, Iss. 6, p. 1475–1477.

18. Jasaitienė D., Valiukevičienė S., Linkevičiūtė G., Raišutis R., Jasiūnienė E., Kažys R.J. “Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology”. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Malden: Wiley-Blackwell. ISSN 0926-9959. 2011, Vol. 25, iss. 4, pp. 375-382.

19. Kučinskienė V., Samulėnienė, D. G., Gineikienė A., Raišutis R., Kažys R. J., Valiukevičienė, S. “Preoperative assessment of skin tumour thickness and structure using 14-MHz ultrasound”. *Medicina*. Amsterdam: Elsevier. ISSN 1010-660X. 2014, vol. 50, iss. 3, pp. 150-155.

20. Kim J. S. “Characteristics of Piezoelectric Ceramic Transducers Tapered with an Exponential Function”. *Journal of the Korean Physical Society*, Vol. 55, No. 4, 2009, pp. 1440 - 1445.

21. Walters K.A. “Drugs and the Pharmaceutical Sciences” Series No. 119, Marcel Dekker, New York, NY, USA, 2002, pp. 1 – 41.

22. Lai-Cheong J. E., McGrath J. A. “Structure and function of skin, hair and nails”. *International Journal of Cosmetic Science*, Volume 41, Issue 6, 2013, pp. 317 – 320.

23. Internet source: <http://headandneckcancerguide.org/adults/introduction-to-head-and-neck-cancer/skin-cancer/anatomy/>.

24. Internet source:

<http://www.odosnavikai.lt/index.asp?DL=L&EditionID=244&ParentID=10&TopicID=10&Code=>.

25. Montvila A., Matulevičiūtė A., Žvinienė K. “Changes in radiological HCC diagnostics in Lithuanian university of health sciences hospital Kaunas clinics during a period of time from 2003 to 2014 years.” *Medicinos teorija ir praktika*, 2015 - T. 21 (Nr. 4.1), pp. 553 – 558.

26. Internet source:

<http://www.manosveikata.lt/lt/aktualijos/naujienos/melanoma-dazniau-sergamoterys>.

27. Internet source:

<http://www.shdmu.com/uploadfile/files/20120629063208.pdf>.

28. Internet source:
http://www.genesis.net.au/~ajs/projects/medical_physics/ultrasound/.
29. Internet source:
http://www.ucl.ac.uk/medphys/staff/people/bcox/USlecturenotes_Jan2013.pdf.
30. Chan V., Perlas A. "Basics of Ultrasound Imaging". Atlas of Ultrasound-Guided Procedures in Interventional Pain Management 2011, pp. 13 – 19 ISBN 978-1-4419-1679-2.
31. Alexander H., Miller D.L. "Determining skin thickness with pulsed ultrasound." *J Invest Dermatol*, 1979, pp. 17 – 9.
32. Kreitz G. "A- and B-scan techniques of conventional ultrasound units". *Ultrasound in Dermatology*, Berlin: Springer Verlag, 1992, pp. 12 – 21.
33. Krahn G., Gottlober P., Sander C., Peter R. U. "Dermatoscopy and high frequency sonography: two useful non-invasive methods to increase preoperative diagnostic accuracy in pigmented skin lesions". *Pigment Cell Res*, 11, 1998, pp 151 – 154.
34. Steiner A., Pehamberger H., Wolff K. "In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma". *J Am Acad Dermatol*, 17, 1987, pp. 584 – 591.
35. Pehamberger H., Binder M., Steiner A., Wolff K. "In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma". *J Invest Dermatol*, 100, 1993, pp. 356 – 362.
36. Steiner A., Pehamberger H., Binder M., Wolff K. "Pigmented Spitz nevi: improvement of the diagnostic accuracy by epiluminescence microscopy". *J Am Acad Dermatol* 1992, pp. 697 – 701.
37. Binder M., Schwarz M., Winkler A., Steiner A., Kaider A., Wolff K., Pehamberger H. "Epiluminescence microscopy: a useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists". *Arch Dermatol*, 131, 1995, pp. 286 – 291.
38. Nachbar F., Stolz W., Merkle T., Cognetta A. B., Vogt T., Landthaler M., et al. "The ABCD rule of dermatoscopy: high prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions". *J Am Acad Dermatol*, 30, 1994, pp. 551 – 559.
39. Pazzini C., Pozzi M., Betti R, Vergani R., Crosti C. "Improvement of diagnostic accuracy in the clinical diagnosis of pigmented skin lesions by epiluminescence microscopy". *Skin Cancer*, 11, 1996, pp. 159 – 161.
40. Binder M., Poespoeck-Schwarz M., Steiner., Kittler H., Muellner M., Wolff K., Pehamberger H. "Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists". *J Am Acad Dermatol*, 36, 1997, pp. 197 – 202.

41. Carli P., De Giorgi V., Naldi L., Dosi G. "Reliability and inter-observer agreement of dermoscopic diagnosis of melanoma and melanocytic naevi". *Eur J Cancer Prev*, 7, 1998, pp. 397 – 402.
42. Stanganelli I., Serafini M., Cainelli T., Cristofolini M., Baldassari L., Staffa M., Bucchi L. "Accuracy of epiluminescence microscopy among practical dermatologists: a study from the Emilia-Romagna region of Italy". *Tumouri*, 1998, pp. 701 – 705.
43. Argenziano G., Soyer H. P., Chimenti S., Talamini R., Corona R., Sera F., et al. "Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the internet". *Journal of the American Academy of Dermatology*, 48(5), 2003, pp. 679 - 693.
44. Massi D., V. De Giorgi, Soyer H.P. "Histopathologic correlates of dermoscopic Criteria". *Dermatol Clin*, 2001. 19(2): p. 259 - 268.
45. Yadav S., et al. "Histopathologic correlates of structures seen on dermoscopy (epiluminescence microscopy)". *Am J Dermatopathol*, 1993. 15(4): p. 297-305.
46. Argenziano G. S.H.P., De Giorgi V, Piccolo D, Carli P, Delfino M, Ferrari A, Hofmann-Wellenhof R, Massi D, Mazzocchetti G, Scalvenzi M, Wolf I.H, *Dermoscopy - a tutorial*. 2000, Milan: EDRA Medical Publishing & New Media.
47. Miyazaki A., et al. "Anatomical and histopathological correlates of the dermoscopic patterns seen in melanocytic nevi on the sole: a retrospective study". *J Am Acad Dermatol*, 2005. 53(2): p. 230 – 236.
48. Ishihara Y., et al. "Early acral melanoma in situ: correlation between the parallel ridge pattern on dermoscopy and microscopic features". *Am J Dermatopathol*, 2006. 28(1): p. 21 - 27.
49. Argenziano G., et al. "Proposal of a new classification system for melanocytic naevi". *Br J Dermatol*, 2007. 157(2): p. 217- 227.
50. Bahmer F.A., et al. "Terminology in surface microscopy". Consensus meeting of the Committee on Analytical Morphology of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Hamburg, Federal Republic of Germany, Nov. 17, 1989. *J Am Acad Dermatol*, 1990. 23(6 Pt 1): p. 1159 - 1162.
51. Rezze G.G., et al. "Structural correlations between dermoscopic features of cutaneous melanomas and histopathology using transverse sections". *Am J Dermatopathol*, 2006. 28(1): p. 13-20.
52. Argenziano G., et al. "Dermoscopic pitfalls in differentiating pigmented Spitz naevi from cutaneous melanomas". *Br J Dermatol*, 1999. 141(5): p. 788 - 793.
53. Demirtasoglu M., et al. "Evaluation of dermoscopic and histopathologic features and their correlations in pigmented basal cell carcinomas". *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006. 20(8): pp. 916 - 920.

54. Cotton S. "A Non-invasive Imaging System for Assisting in the Diagnosis of Malignant Melanoma" PhD Thesis. Faculty of Science, University of Birmingham, U.K. 1998.

55. Cotton S. D., Claridge E., Hall P. N. "Noninvasive Skin Imaging Information Processing in Medical Imaging". Springer-Verlag, 1997, 501–7.

56. Cotton S. D., Claridge E. "Developing a predictive model of human skin colouring". In: Proceedings of the SPIE Medical Imaging, 1996, 2708; pp. 814 – 825.

57. Moncrieff M., Cotton S., Claridge E., Hall P. "Clinical Investigations Spectrophotometric intracutaneous analysis: a new technique for imaging pigmented skin lesions". British Journal of Dermatology, 146, 2002, pp. 448 – 457.

58. Tehrani H., Walls J., Price G., Cotton S., Sassoon E., Hall P. "A novel imaging technique as an adjunct to the in vivo diagnosis of nonmelanoma skin cancer". British Journal of Dermatology, 155, 2006, pp. 1177 – 1183.

59. Terstappen K., Larkö O., Wennberg A-M. "Pigmented Basal Cell Carcinoma – Comparing the Diagnostic Methods of SIAscopy and Dermoscopy". Acta Derm Venereol, 2007, 87, pp. 238 – 242.

60. R. Raišutis, E. Jasiūnienė, D. Jasaitienė, S. Valiukevičienė. "Investigation of human skin using pulse-echo ultrasonic technique: review and development". Ultragaršas (Ultrasound), 2010, Vol. 65, No. 1, 37, ISSN 1392-2114.

61. Wasan S., Bhatnagar V., Kaur H. The impact of data mining techniques on medical diagnostics. Data Science Journal, Ubiquity Press, 2006, Vol. 5, p.119-126.

62. Silver M., Sakata T., Su H.C., Herman C., Dolins S.B., O’Shea M.J. Case Study: How to Apply Data Mining Techniques in a Healthcare Data Warehouse. Journal of healthcare information management, Wiley, 2001, Vol. 15, No. 2, p. 155-164.

63. Cios K.J., Moore G.W. Uniqueness of medical data mining. Artificial Intelligence in Medicine, Elsevier, 2002, Vol. 26, Iss. 1-2, p.1-24.

64. Bellazzi R., Zupan B. Predictive data mining in clinical medicine: Current issues and guidelines. International journal of medical informatics, Elsevier, 2008, Vol.77, Iss. 2, p. 81-97.

65. Rudzkiš R., Bakshaev A. Goodness of fit tests based on kernel density estimators. Informatica, 2013, Vol. 24 (3), p. 447-460.

66. Vila J. P., Schniter P. "Expectation-maximization Gaussian-mixture Approximate Message Passing". IEEE, pp. 1 – 15.

67. Pham D. L., Xu Ch., Prince J. L. "A survey of current methods in medical image segmentation". Annual Review of Biomedical Engineering, 1998, pp. 27.

68. Bazi Y., Bruzzone L., Melgani F. “Image thresholding based on the EM algorithm and the generalized Gaussian distribution”. *Pattern Recognition* 40 2007, pp. 619 – 634.

69. Tomas R. “The nonparametric estimation of multivariate distribution density applying clustering procedures”. Vilnius, 2007, pp. 12 - 13.

70. Drulyte I., Ruzgas T., Raisutis R., Valiukeviciene S., Linkeviciute G. “Application of automatic statistical post-processing method for analysis of ultrasonic and digital dermatoscopy images”. *Libyan Journal of Medicine*. 2018, vol. 13, iss. 1. doi: [10.1080/19932820.2018.1479600](https://doi.org/10.1080/19932820.2018.1479600).

71. Fawcett T. “An introduction to ROC analysis”. *Pattern Recognition Letters* 27, 2006, pp. 861–874.

72. Mets CE. “ROC methodology in radiologic imaging”. *Invest Radiol*, 1986, 21, pp. 720 - 733.

73. Cox M. G., Harris P. M. "Measurement uncertainty and traceability", *Meas. Sci. Technol.* 17, 2006, pp. 533 – 540.

74. Taylor B. N., Kuyatt Ch. E. NIST Technical Note 1297, 1994. Edition Guidelines for Evaluating and Expressing the Uncertainty of NIST Measurement Results NIST Technical Note 1297 1994 Edition Guidelines for Evaluating and Expressing the Uncertainty of NIST Measurement Results, 1994.

75. Goss S.A., Johnston R.L., Dunn F. 2Compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues”. *J Acoust Soc*, 1980, 68, pp. 93 – 108.

76. Escoffier C., Querleux B., De Rigal J. et. al. ”In vitro study of the velocity of ultrasound in the skin”. *Bioeng Skin* 1986, pp. 87 – 94.

77. Weichenthal M., Mohr P., Breitbart E. W. “The velocity of ultrasound in human primary melanoma tissue - implications for the clinical use of high resolution sonography”. *BMC Dermatology*, 2001, DOI: 10.1186/1471-5945-1-1.

78. Weichenthal M., Mohr P., Breitbart E. W. “The velocity of ultrasound in human primary melanoma tissue - implications for the clinical use of high resolution sonography”. *BMC Dermatol.* 2001, 1, doi: 10.1186/1471-5945-1-1.

79. Andria G., Savino M., Trotta A. “Windows and Interpolation Algorithms to Improve Electrical Measurement Accuracy”. 1989. 38(4), p. 856 – 863. DOI: 10.1109/19.31004.

80. BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP and OIML. Guide to the expression of uncertainty in measurement, 2006.

81. EA-4 / 02 M: 2013 Evaluation of the Uncertainty of Measurement In Calibration, 2013 (European accreditation source).

PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS

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

1. **Drulytė, Indrė**; Ruzgas, Tomas; Raišutis, Renaldas; Valiukevičienė, Skaidra. Assessment and comparison of likely density distributions in the cases of thickness measurement of skin tumours by ultrasound examination and histological analysis // Journal of vibroengineering. Kaunas: JVE International. ISSN 1392-8716. 2016, vol. 18, iss. 5, p. 3279-3291. IF: 0,398 (2016).

2. **Drulytė, Indrė**; Ruzgas, Tomas; Raišutis, Renaldas; Valiukevičienė, Skaidra; Linkevičiūtė, Gintarė. Application of automatic statistical post-processing method for analysis of ultrasonic and digital dermatoscopy images // Libyan Journal of Medicine. Oxon: Taylor & Francis. ISSN 1993-2820. eISSN 1819-6357. 2018, vol. 13, iss. 1, art. no. 1479600, p. 1-11. DOI: 10.1080/19932820.2018.1479600. IF: 1,656 (2017).

Tezės recenzuojamuose tarptautinių konferencijų pranešimų leidiniuose

1. **Drulytė, Indrė**; Ruzgas, Tomas; Raišutis, Renaldas; Valiukevičienė, Skaidra; Linkevičiūtė, Gintarė. Automatic statistical post-processing method for analysis of ultrasonic and digital dermatoscopy measurements // Smithy of Ideas 2017, Valmiera, Latvia, 2017 m. 05 19 – 21 d.

2. **Drulytė, Indrė**; Ruzgas, Tomas; Raišutis, Renaldas; Valiukevičienė, Skaidra; Linkevičiūtė. Automatic method for assessment and integration of measurements performed by ultrasonic and spectrophotometric technologies in order to estimate the lesion parameters of the human tissue // Data analysis methods for software systems : 8th international workshop, Druskininkai, Lithuania, December 1-3, 2016 / Lithuanian Computer Society, Vilnius University Institute of Mathematics and Informatics, Lithuanian Academy of Sciences, 2016, ISBN 9789986680611. p. 18 – 19.

Tezės recenzuojamuose Lietuvos konferencijų pranešimų leidiniuose

1. **Drulytė, Indrė**; Ruzgas, Tomas; Raišutis, Renaldas; Valiukevičienė, Skaidra; Linkevičiūtė, Gintarė. Ultragarso ir skaitmeninės dermatoskopijos technologijomis gautų matavimo rezultatų apdorojimo metodas žmogaus odos pažeidimų parametrams vertinti // Mokslas - sveikatai : X nacionalinė doktorantų mokslinė konferencija, 2017 m. balandžio 7 d, Kaunas : konferencijos tezių knyga / Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Leidybos namai, 2017, ISBN 9789955154808. p. 9-10.

2. **Drulytė, Indrė**; Ruzgas, Tomas. Ultragarsinių vaizdų ir žmogaus odos struktūros pažeidimų parametrų vertinimas // Mokslas - sveikatai: IX nacionalinė

doktorantų mokslinė konferencija, 2016 m. balandžio 13 d, Kaunas: konferencijos tezių knyga / Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Leidybos namai, 2016, ISBN 9789955154310. p. 8-9.

Mokslinių rezultatų pristatymas nacionalinėse ir tarptautinėse konferencijose

1. **Drulytė, Indrė**; Ruzgas, Tomas. 56th national conference of Lithuania mathematics association. Presentation of „Netiesinių statistikų taikymas ultragarso tyrimuose“. 2015 m. Kaunas.

2. **Drulytė, Indrė**; Ruzgas, Tomas. IX national conference "mokslas - sveikatai". Presentation of „Ultragarsinių vaizdų ir žmogaus odos struktūros pažeidimų parametrų vertinimas.“ 2016 m. 04 13 d., LSMU, Kaunas.

3. **Drulytė, Indrė**; Ruzgas, Tomas; Raišutis, Renaldas; Valiukevičienė, Skaidra. Data analysis methods for software systems : 8th international workshop. Presentation of “Automatic method for assessment and integration of measurements performed by ultrasonic and spectrophotometric technologies in order to estimate the lesion parameters of the human tissue.” 2016 m. 12 01 – 03, Druskininkai.

4. **Drulytė, Indrė**; Ruzgas, Tomas; Raišutis, Renaldas; Valiukevičienė, Skaidra; Linkevičiūtė, Gintarė. X national conference "mokslas - sveikatai". Presentation of „Ultragarso ir skaitmeninės dermatoskopijos technologijomis gautų matavimo rezultatų apdorojimo metodas žmogaus odos pažeidimų parametrams vertinti“. 2017 m. 04 07 d., LSMU, Kaunas.

5. **Drulytė, Indrė**; Ruzgas, Tomas; Raišutis, Renaldas; Valiukevičienė, Skaidra; Linkevičiūtė, Gintarė. International workshop conference „smithy of ideas 2017“. Presentation of “Automatic statistical post–processing method for analysis of ultrasonic and digital dermatoscopy measurements”. 2017 m. 05 19 – 21 d., Valmiera, Latvia.

INFORMACIJA APIE AUTORIŲ

Gimė 1989 m. spalio 13 d. Kaune.

Išsilavinimas:

2008 m. – vidurinis, Kauno “Saulės” gimnazija.

2012 m. – taikomosios matematikos bakalauro laipsnis, Kauno technologijos universitetas, Fundamantaliųjų mokslų fakultetas.

2014 m. – taikomosios matematikos magistro kvalifikacinis laipsnis, Kauno technologijos universitetas, Matematikos ir gamtos mokslų fakultetas.

2014–2018 m. – prof. K. Baršausko ultragarso mokslo instituto doktorantė (matavimų inžinerijos T 010 mokslo kryptis), Kauno technologijos universitetas.

Mokslinių interesų sritys:

biomedicininį ultragarsinių, skaitmeninės dermatoskopijos ir spektrofotometrinių vaizdų analizė ir apdorojimas, kiekybinis statistinis biologinių audinių charakterizavimas ir vertinimas.

El. paštas: drulyte.indre@inbox.lt.

ABSTRACT

Research object

Application of a newly developed automatic statistical post-processing method in order to analyse the characteristics and improve the classification of skin tumours from ultrasonic and digital dermatoscopy images.

Relevance of research and scientific problem

The number of people who are diseased by skin melanoma has been increasing faster and faster during the last three decades. When comparing the numbers of skin melanoma during the period of 2005 – 2014, it has shown that the number is increasing by 3% every year. The most vulnerable group are people who are 50 years old or older. Skin melanoma rates are quite low and account for just 1% of all skin cancers, however it influences a high number of skin cancer deaths [1]. The most significant factors that strongly influence skin cancer are genetics and the health history of family, as well as other environmental factors [2, 3, 4]. A focus on the selection of the features and characteristics of lesions of skin tissue provides the possibility to achieve a faster diagnosis, to have a more accurate prediction of the disease, to save more people lives and to select an appropriate method of treatment, along with the possibility to diminish the cost of treatment. The first attempts of diagnosing melanoma in dermatology were introduced by Spitz in 1948. Spitz nevus received a name of “melanoma of childhood” due to the lack of technologies and undisturbed histopathologic features at that time [5]. Accurate data ensure the higher accuracy of analysis, which is one of the tools used for diagnosing and decision making. The storage of medical information and its statistical analysis have been being carried out since the middle ages. The first known statistical journal of medicine was published in London, in 1662 [6]. In 1863, F. Nightingale, the pioneer of today's nursing, raised the problem regarding the lack of medical statistical records and non-systematic storage in hospitals, as a consequence of treatment effectiveness and costs limited analysis. In 1977 the US Congress published a study “Medical information systems practitioner’s consequences” [7]. It states, that medical information systems can be a useful tool for training, also to help medicine and health care specialists leading to a higher quality of facilities and optimization of health care institution activity. The authors of this study also confirmed that a medical information system would be a useful tool for researchers and health governing institutions. From 2000, an active global implementation of regional and national electronic health records systems started. The aim of these systems is to save all important patients medical records. The Lithuanian health sector also applies information technologies, creating a national electronic health services and information system for a cooperation infrastructure,

in addition to a subsystem for national medical image archiving and exchange. Health care institutions implement and improve the information systems of hospitals, along with systems for radiological images preview and archiving, with information systems of laboratories [8]. An information system of health care records structured information about the patient, such as diagnosis, demographic patient data, vital functions, test results and etc. The data analysis and mining are very important for all patients, especially when visiting various medical facilities. The smart analysis of patient records helps to faster diagnose an ailment, consequently, choosing the optimal treatment, prediction of treatment periods and results, identifying the risk of complications and side effects, along with resource optimization of the health care institutions. In the last decade, data mining research in biomedicine has been highly considered [9, 10]. Data mining methods and algorithms can be useful if researchers clearly understand the scopes, types of data and peculiarities. The most common tasks mentioned in literature are classification, clustering, prediction, association, visualization, identification of deviations and analysis of internal links. For these data mining tasks, researchers need to choose a suitable algorithm. Choosing a method or an optimal algorithm depends on the aims of task analysis and data characteristics. Over the last decade, many methods of data mining application in medicine have been identified. In diagnosis there are widely applied neural networks, decision trees, decision rules, methods for search of associative rules (for costs analysis), prediction of patient health and treatment probability, also it is very popular to use combinations of prediction algorithms [10 – 12]. In 2014, N. Esfandiari et al. [9] presented a review of data mining methods used for medical applications that are based on the analysis of structured data. The most popular medical analysis methods are classified as associative search, clustering and classification models, such as priori associative rules search model, decision trees and rules, support vector machines and neural networks classification models; and the hierarchical or k-means clustering models. Lalayants et al. noticed that the identification of appropriate and adoptable activities to health care institutions in order to solve various clinical problems [13] is a way to fortunate medical data mining. On the basis of Lithuanian cancer register data, Lithuania diagnosed more than 250 melanomas cases every year. Although Lithuania is not included in the list of the greatest melanomas risk countries, the statistics show that the number of melanomas cases in Lithuania is increasing every year. The main reason for this is the late diagnosis. Usually, melanoma is diagnosed in 2 – 4 stages. The mortality of melanoma in Lithuania is greater than in other Europe countries [14, 15]. Melanoma is a rapidly growing and spreading malignant tumour, rarely amenable to treat through the spread of time. In the absence of any effective treatment of metastatic melanoma, the key factor of survival is the early diagnosis and urgent surgical removal of the primary tumour. The earlier diagnosis of melanoma can be prevented by regularly checking of nevus and disposal nevus, especially those can be malignant. Surgical removal

of melanoma that has a thickness of 1 mm increase the probability of survival. Over a 10 year period, the survival rate is 90 – 97 percent [16, 17]. Ultrasound technologies allow the capture of high accuracy images of human skin. Scanning the human body by ultrasound, echo and its differences are captured, because bones, fat and muscles reflect differently. Reflected ultrasound waves are translated to electric impulses, which help to perform imaging, estimate shape and to analyze boundaries of the lesion. Deeper skin layers can hold very informative data related to the analysis of diagnosing the early stage of melanoma, however most of published research is based on the analysis of the thickness measurements of malignant skin tumours [18, 19].

The question that will be answered at the end of this research is, can the accuracy of ultrasonic B-scan and digital dermatoscopy measurements be improved by using an automatic measurement technique based on the assessment of synergy of these different technologies and can the proposed method be used in the field of dermatology as a decision support tool?

The **working hypothesis** of the thesis is whether the assessment of synergy of the ultrasonic B-scan and digital dermatoscopy imaging based on an automatic post-processing method can increase the accuracy of measurements of skin lesion tumours. Additionally, whether the proposed automatic post-processing method can be used as a reliable decision support tool in the field of dermatology, and help to reduce the numbers of invasive histological examinations and surgeries in such a way to save more people's lives.

The aim of the research is to develop an automatic analysis and measurement technique based on the application of a set of statistical post – processing methods and the synergy of different imaging technologies; in order to estimate the parameters of human skin lesions and increase the accuracy of ultrasonic B-scan and digital dermatoscopy measurements.

Goals of the research

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

1. The development of an automatic statistical post – processing measurement technique based on the different technologies of ultrasonic and digital dermatoscopy imaging in order to estimate the multimodal set of the most informative parameters of lesions, as well as to identify benign and malignant nevus and increase the accuracy of measurements.

2. The simulation and application of the proposed automatic statistical post – processing measurement technique based on the different technologies of

ultrasonic and digital dermatoscopy imaging in order to identify the features of lesions on human tissue and to assess the results.

3. To compare the results of the proposed automatic analysis and measurement technique with other data mining and data processing methods.

4. To estimate the precision and reliability of the proposed automatic statistical post – processing based measurement technique by using metrology evaluation.

Scientific novelty

According to the literature review, there is no proposed method of enabling the possibility to process images of skin tumours that are captured by using different imaging technologies (ultrasound and digital dermatoscopy). In addition, there are no currently published research results that have been identified. A newly developed automatic algorithm based on the synergy of data captured by using two different imaging technologies (ultrasound and digital dermatoscopy) is presented. A proposed new method is used for the analysis of clinical decision making of malignant skin tumours. As a result, the automatic post-processing statistical method can supplement well-known decision support tools in clinical practice and help to reduce the number of histological examinations and provide important information about the thickness of a skin tumour before planning any surgery.

Practical value of the work

The thickness of skin tumours measured by high frequency ultrasound strongly influences the forecasting and planning of medical treatment. The reliability of the ultrasonic thickness measurement of the skin tumour is completely covered by the high similarity to the histological thickness measurement and has a practical value in diagnosing skin melanoma. A newly developed and proposed statistical automatic ultrasonic B-scan and digital dermatoscopy images post-processing, characterising quantitative tissue parameters method, can be used for the classification of benign and malignant skin tumours and therefore used as a decision support tool in the field of dermatology. The newly proposed method does not depend on the experience of the dermatologist and due to the low price of the medical technique (ultrasound system and digital dermatoscope), it can additionally be used in smaller medical centres.

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

“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 a joint grant.

Statements under defence

- The evaluation of ultrasonic thickness measurements by applying a newly developed statistical method is completely covered by the high similarity to the histological thickness measurements, which are known as a golden standard in the field of dermatology. The proposed technique is appropriate to use for the classification of skin tumours.

- The classification of skin tumours based on the assessment of synergy of two different imaging technologies (ultrasound and digital dermatoscopy) was improved by 9%. This means that the proposed automatic statistical post – processing method could be used as a decision support tool in the field of dermatology in order to identify a malignant tumour and benign nevus. The reliability of classification is proved by the estimated area under the ROC curve of 0,908.

- The newly developed automatic statistical post – processing method has shown similar uncertainty results when compared with non-invasive ultrasound examination (made by dermatologist) and proved that the proposed fully automatic method is constructed under the necessary requirements and can be used for the estimation of the thickness of skin tumours.

Approbation

The results of the research are presented in 6 published articles: 2 papers are published in the periodic journals (Journals of the Master List of Thomson Reuters Web of Science, with impact factor), two in reviewed proceedings of international scientific conferences and two in reviewed proceedings of national scientific conferences. The results have also been presented at 5 scientific conferences, 2 of them at international scientific conferences held in Valmiera, Latvia and Druskininkai, Lithuania and 3 have been presented in national scientific conferences held in Kaunas, Lithuania.

Structure and contents of the thesis

The dissertation consists of an introduction, 5 general chapters, general conclusions, a list of the references, list of publications of the author and an appendix. The sequence of presentment of the doctoral thesis is defined below:

1. An overview of the main features, characteristics, structure and classification of lesions of human skin tissue is presented in chapter 1. Chapter 1 also includes a review and comparison of the morbidity and mortality rates among Lithuanians. The comparison of the expansion level of skin tumour diseases between Lithuanians and Europe citizens; Lithuanian and World statistics is also introduced in chapter 1.

2. The main characteristics and specification of ultrasound waves are presented in chapter 2. Chapter 2 also includes a theory of ultrasound imaging, methods used in digital dermatoscopy and the basics of spectrophotometric intracutaneous analysis. The comparison of the three different techniques mentioned above is also presented in chapter 2.

3. Assessment and comparison of likely density distributions in the cases of the thickness measurement of skin tumours by ultrasound examination and histological analysis are presented in chapter 3. As the assesment is based on the kernel density estimator, methods and analysis of estimation accuracy are presented in chapter 3. Chapter 3 also includes an application of goodness of fit test in order to prove that the reliability of the ultrasonic thickness measurement of the skin tumour is completely covered by a high similarity to the histological thickness measurement, which is known as a “golden standard” in the field of dermatology.

4. Theory of parametric and nonparametric methods used in the estimation of the parameters of human tissue are presented in chapter 4. As the discriminant analysis and logistic regression were the models used in research, a comparison of these two models is also presented in chapter 4. Gaussian smoothing, and expectation maximisation adopted to the thresholding procedure and used for skin tumour segmentation from ultrasonic and digital dermatoscopy images are defined in chapter 4. The selection of parameters of skin tumours, including estimation of significant and not relevant used in automatic classification, are presented in chapter 4. Results of the automatic classification run by the two models defined above are shown in chapter 4. Diagnostic accuracy, sensitivity and specificity rates, as well as ROC analysis are also presented in chapter 4.

5. Chapter 5 includes the metrology evaluation of the skin tumours measurements. Uncertainty due to the measurements of thickness, as well as combined and expanded uncertainties, are presented in chapter 5.

6. General conclusions are presented in the 6 chapter.

The overall dissertation volume is 154 pages, including 29 figures, 34 tables, 58 formulas and 314 bibliographic references.

CONCLUSIONS

1. The results of the assessment of synergy between two different imaging technologies (ultrasound and digital dermatoscopy) identified the classification was improved by 9%. The reliability of classification is proven by the estimated area under the ROC curve of 0.908. This means that the newly developed and proposed automatic statistical post-processing method can be used as a decision support tool in the field of dermatology in order to identify malignant tumours and benign nevus.

2. To prove that the reliability of the ultrasonic thickness of skin tumours measured by the proposed automatic algorithm is completely covered by a high similarity to the histological thickness measurement, 43 measurements of tumours under a non-invasive ultrasound examination and invasive histological analysis were analysed. It showed that the density of the ultrasonic thicknesses distribution is similar to the Normal distribution density by more than 90 percent and a high similarity to the histological results was obtained.

3. Overall, 46 parameters of skin tumours were estimated by using the same proposed automatic algorithm, which has shown reliable results when comparing the thicknesses of skin tumours. Significant parameters were selected by using the Fisher's test and Chi-Square test. Additionally, 19 parameters of ultrasonic B-scan images and 27 parameters of digital dermatoscopy images were included in the classification models. In the case of the logistic regression model, the probability of correct prediction during the classification was equal to 82% with a sensitivity of 89,5% and specificity of 75%.

4. To estimate the precision and reliability of the proposed automatic analysis and measurement technique; type A standard, combined and expanded uncertainties were calculated. The uncertainty due to the systematic error of the proposed automatic statistical post-processing method was equal to 0.225 mm and is just 0.003 mm higher than the uncertainty of measurements made by a dermatologist. The expanded uncertainty consists of type A standard systematic error uncertainty and type B uncertainties due to the ultrasound velocity and time of flight measurement equal to $u_{expand}(d)=0.44+0.04d$, where $k = 2$.

UDK 616.5-006-073 + 61:004.9] (043.3)

SL344. 2019-03-01, 3,25 leidyb. apsk. I. Tiražas 50 egz.

Išleido Kauno technologijos universitetas, K. Donelaičio g. 73, 44249 Kaunas

Spausdino leidyklos „Technologija“ spaustuvė, Studentų g. 54, 51424 Kaunas