

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Brno, 2021

Bc. Michal Nohel



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

ANALÝZA ČASOVÉHO VÝVOJE LÉČENÝCH NÁDORŮ PÁTEŘE V CT DATECH

TIME DEVELOPMENT ANALYSIS OF TREATED LESION IN SPINAL CT DATA

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Michal Nohel

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Roman Jakubíček, Ph.D.

BRNO 2021

Diplomová práce

magisterský navazující studijní program **Biomedicínské inženýrství a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

Student: Bc. Michal Nohel

ID: 195725

Ročník: 2

Akademický rok: 2020/21

NÁZEV TÉMATU:

Analýza časového vývoje léčených nádorů páteře v CT datech

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Seznamte se s problematikou páteřních metastáz a jejich diagnostikou pomocí CT. Vypracujte obecnou rešerši dostupných metod analýzy, publikovaných přístupů a možností časové analýzy nádorů. 2) Navrhněte metodiku analýzy pro sledování časového vývoje nádorových ložisek, selekce a redukce relevantních příznaků. 3) Seznamte se s dostupnými anotovanými daty. Proveďte nezbytné modifikace, eliminujte případné nepřesnosti a vytvořte databázi nových anotací nádorových ložisek. 4) Implementujte navržený přístup analýzy ve zvoleném programovacím prostředí a aplikujte na vytvořenou databázi. 5) Proveďte statistické vyhodnocení s ohledem na aplikovanou léčbu. Analyzujte vliv parametrů a nepřesností anotací, které ovlivňují výsledky časové analýzy. 6) Vhodně prezentujte a diskutujte dosažené výsledky, možnosti a problémy časové analýzy léčených nádorů.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] HOSHIAI, Sodai, Tomohiko MASUMOTO, Shouhei HANAOKA, et al. Clinical usefulness of temporal subtraction CT in detecting vertebral bone metastases. *European Journal of Radiology* [online]. 2019, 118, 175-180. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.07.024. ISSN 0720048X.

[2] ZHANG, Ling, Le LU, Xiaosong WANG, Robert M. ZHU, Mohammadhadi BAGHERI, Ronald M. SUMMERS a Jianhua YAO. Spatio-Temporal Convolutional LSTMs for Tumor Growth Prediction by Learning 4D Longitudinal Patient Data. *IEEE Transactions on Medical Imaging* [online]. 2020, 39(4), 1114-1126. DOI: 10.1109/TMI.2019.2943841. ISSN 0278-0062

Termín zadání: 8.2.2021

Termín odevzdání: 21.5.2021

Vedoucí práce: Ing. Roman Jakubiček, Ph.D.

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.
předseda rady studijního programu

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

ABSTRAKT

Tato diplomová práce se zabývá časovým vývojem léčených nádorů páteře v CT datech. V teoretické části se zabývá anatomii, fyziologií a patofyziologií páteře a těl obratlů. Dále popisuje diagnostické a terapeutické možnosti detekce a léčby nádorů páteře. Její součástí je přehled současného stavu využití časové analýzy v onkologii. Jsou diskutovány problémy dostupných anotací a jsou vytvořeny nové databáze pro následnou analýzu. Dále je navržena metodologie časové analýzy podle tvarové charakterizace a velikosti postižení obratle. Na vytvořené databáze jsou aplikovány navržené metodické přístupy extrakce příznaků. Jejich volba a vhodnost je diskutována, včetně jejich potenciálu pro případné využití pro klinickou praxi sledování vývoje a odvozování charakteristických závislostí příznaků na prognóze pacienta.

KLÍČOVÁ SLOVA

časová analýza, CT, nádor, léze, metastáza, 3D deskriptory, tvarová analýza, páteř

ABSTRACT

This diploma thesis is focused on time-development analysis of treated lesion in CT data. The theoretical part of the thesis deals with the anatomy, physiology, and pathophysiology of the spine and vertebral bodies. It further describes diagnostic and therapeutic options for the detection and treatment of spinal lesions. It contains an overview of the current state of usage of time-development analysis in oncology. The problems of the available databases are discussed and new databases are created for subsequent analysis. Furthermore, the methodology of time-development analysis according to the shape characterization and the size of the vertebral involvement is proposed. The proposed methodological approaches to feature extraction are applied to the created databases. Their choice and suitability is discussed, including their potential for possible use in clinical practice of monitoring the development and derivation of characteristic dependences of features on the patient's prognosis.

KEYWORDS

time development, CT, tumour, lesion, metastasis, 3D descriptors, shape analysis, spine

NOHEL, Michal. *Analýza časového vývoje léčených nádorů páteře v CT datech*. Brno, 2021, 66 s. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce: Ing. Roman Jakubiček, Ph.D

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma „Analýza časového vývoje léčených nádorů páteře v CT datech“ jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno

.....

podpis autora

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucímu diplomové práce panu Ing. Romanovi Jakubíčkoví, Ph.D. za odborné vedení, konzultace, trpělivost a podnětné návrhy k práci. Dále bych chtěl poděkovat své rodině, přítelkyni a kamarádům za podporu a pomoc po celou dobu studia.

Obsah

Úvod	9
1 Teoretická část práce	10
1.1 Anatomie páteře a těl obratlů	10
1.2 Fyziologie tvorby a přetváření kostní matrix	13
1.3 Patofyziologie tvorby a přetváření kostní matrix	16
1.4 Diagnostika nádorového onemocnění	21
1.5 Terapie nádorového onemocnění	24
1.6 Současný stav řešení analýzy lézí	25
2 Tvorba databáze	28
2.1 Popis dostupných dat	28
2.2 Problematika anotovaných dat	28
2.3 Úprava dostupné anotace	30
3 Návrh metodologie časové analýzy nádorů	34
3.1 Rozdělení nádorů podle tvarové charakterizace	34
3.2 Metodologie analýzy kompaktních nádorů	34
3.3 Metodologie analýzy celých těl obratlů	39
4 Realizace navržené metodologie	41
4.1 Analýza časového vývoje kompaktních nádorů	41
4.2 Analýza časového vývoje celých těl obratlů	45
5 Diskuse a další experimenty	51
5.1 Vliv masky na dosažené výsledky	52
5.2 Diskuze příznaků pro časovou analýzu.	54
Závěr	55
Literatura	56
Seznam symbolů, veličin a zkratk	60
Seznam příloh	61
A Grafy texturní analýzy pro všechny Lawsovy masky	62
B Graf vývoje velikosti nádoru	66

Seznam obrázků

1.1	Ilustrace páteře	11
1.2	Ukázka obecné stavby obratle	12
1.3	Ukázka osteolytických lézí	19
1.4	Ukázka osteoblastických lézí	20
1.5	Schématické znázornění dělení nádorů míchy a páteře	21
1.6	Ukázka intramedulárního, intradulárního extramedulárního a extra- dulárního nádoru na MRI	21
2.1	Ukázka problému anotovaných dat 1	29
2.2	Ukázka problému anotovaných dat 2	30
2.3	Ukázka slícování originálních dat a dostupné anotace	31
2.4	Ukázka úpravy dostupné anotace	32
2.5	Ukázka modifikované anotace dat	33
3.1	Ukázka časového vývoje lézí	35
3.2	Přehled možností reprezentace tvarů v obraze	37
3.3	Ukázka změny textury	39
4.1	Průměrná intenzita lézí a zdravé tkáně	42
4.2	Směrodatná odchylka lézí a zdravé tkáně	42
4.3	Vývoj objemu lézí.	43
4.4	Tvarové křivky	44
4.5	Graf vývoje velikosti léze v daných osách	44
4.6	Texturní analýza pro vybrané nádory	45
4.7	Ukázka problematiky anotace těl obratlů	46
4.8	Průměrná intenzita celého těla obratle	47
4.9	Směrodatná odchylka pro těla obratlů	47
4.10	Texturní analýza pro celé tělo obratle	48
4.11	Frekvenční analýza pro vybraný úsek obratle	49
4.12	Procentuální postižení vybraného obratle lytickou tkání	50
5.1	Ukázka vytvořené anotace a její komplexní obálky	51
5.2	Průměrná intenzita lézí tvořených konvexní obálkou	52
5.3	Ukázka oblastí zájmu pro tělo obratle	53
5.4	Vliv typu masky na dosažené výsledky	53
A.1	Grafy průměru Lawsových masek pro tři bederní obratle	62
A.2	Grafy směrodatných odchylek Lawsových masek pro tři bederní ob- ratle	63
A.3	Grafy průměrné hodnoty Lawsových masek pro jednu vybranou lézi	64
A.4	Grafy směrodatných odchylek Lawsových masek pro jednu vybranou lézi	65

B.1 Graf vývoje velikosti v osách x,y a z pro vybraný lýtický nádor s kvadratickým proložením.	66
--	----

Úvod

Kosti jsou třetím nejčastějším místem metastáz hned po plicích a játrech. Rakovina prsu a prostaty je zodpovědná za hlavní část kosterních metastáz, a to až ze 70 % [1]. Tyto metastázy jsou hlavní příčinou morbiditu charakterizované silnou bolestí, zhoršenou pohyblivostí, patologickými zlomeninami, hyperkalcemií a kompresí míchy. Kostní metastázy můžeme rozdělit na osteolytické a osteoblastické. Ty je nutné v první řadě správně diagnostikovat a anotovat. K tomu je možné využít řadu diagnostických modalit včetně výpočetní tomografie, z které jsou pořízena data pro tuto práci. Rozhodnout, kdy se jedná o lézi a kdy se jedná stále o zdravou tkáň může být velmi nesnadný úkol i pro velmi zkušeného radiologa. Získání přesné anotace je ovšem nezbytné pro další analýzu těchto lézí, kdy chceme například sledovat lokální statistické příznaky či tvarové příznaky v čase. Pro velmi silně postižené obratle nádorovou tkání nemusí být možné získat anotaci kompaktního nádoru a je nutné provést jiný typ analýzy založený na analýze celých těl obratlů.

Časová analýza je obecně sledování daných příznaků v čase. V onkologii je tato metoda analýzy vývoje léčených nádorů stále ve fázi výzkumu. V klinické praxi však může nalézt široké uplatnění v případě nalezení relevantních příznaků, které budou charakteristické pro chování lézí v čase. Pokud se podaří naleznout takovéto příznaky a podaří se nám nalézt korelace mezi vývojem příznaků v čase a prognózou pacienta, bude možné dříve posoudit, jestli pacient na danou léčbu reaguje nebo ne. V případě zjištění, že pacient na danou léčbu nereaguje, bude moci onkolog dříve změnit typ léčby a tím pádem zvýšit šanci pacienta na kvalitnější život. Cílem této diplomové práce je nalezení možných příznaků, které by se mohly využít k charakterizaci časového vývoje nádorů a následného posouzení reakce pacienta na danou léčbu.

Tato diplomová práce se v teoretické části zabývá anatomií, fyziologií a patofyziologií páteře a těl obratlů. Následně se zabývá možnostmi diagnostiky a terapeutiky nádorů páteře a je rozebrán současný stav řešení. V praktické části je rozebrána problematika dostupných anotací a vytvořena databáze dvanácti nádorů a jedenácti těl obratlů. Je navržena metodologie časové analýzy nádorů na základě jejich tvarové charakterizace a velikosti postižení obratle na analýzu kompaktních nádorů a analýzu celých těl obratlů. Navržená metodologie byla vyzkoušena na vytvořených databázích. Jednotlivé příznaky byly diskutovány ohledně jejich vhodnosti pro sledování časového vývoje.

1 Teoretická část práce

V teoretické části se diplomová práce zabývá anatomii, fyziologií a patofyziologií páteře a těl obratlů. Dále se tato kapitola zabývá diagnostikou a terapií nádorového onemocnění páteře. Zejména se pak z diagnostických metod zabývá počítačovou výpočetní tomografií (CT). Na závěr se zabývá současným stavem řešení.

1.1 Anatomie páteře a těl obratlů

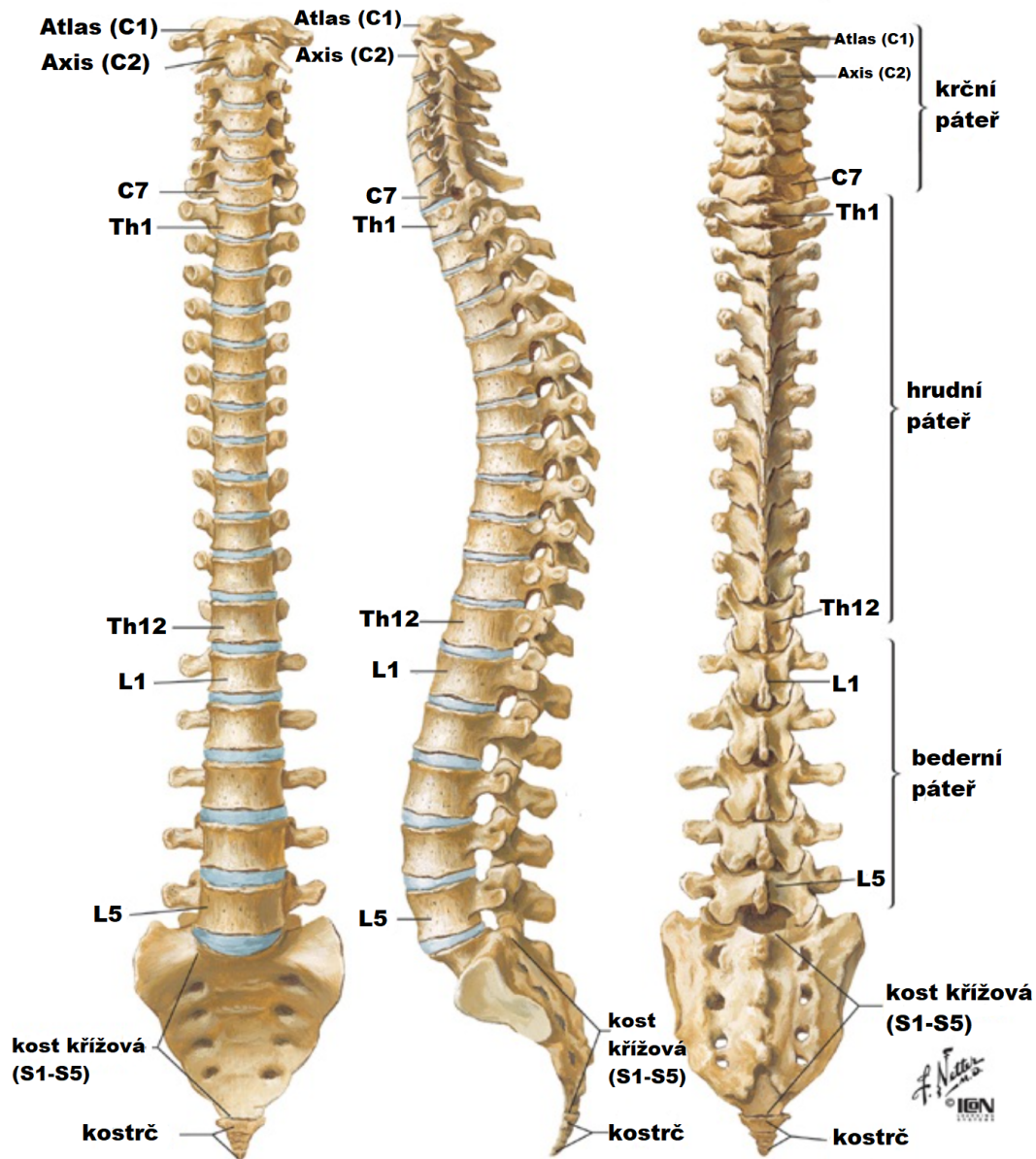
Páteř (*columna vertebralis*) se skládá z 33 až 34 obratlů. Konkrétně pak rozeznáváme 7 obratlů krčních - *vertebrae cervicales* ($C_1 - C_7$), 12 obratlů hrudních - *vertebrae thoracicae* ($T_1 - T_{12}$), 5 obratlů bederních - *vertebrae lumbales* ($L_1 - L_5$), 5 obratlů křížových - *vertebrae sacrales* ($S_1 - S_5$), které srůstají v kost křížovou - *os sacrum*, 4 až 5 obratlů kostrčních - *vertebrae coccygeae* ($Co_1 - Co_5$), které srůstají v kostrč - *os coccygis*. [2]

Páteř tvoří osu vzpřímeného těla a tvoří pružný celek, který je dvakrát prohnut dopředu (lordóza krční a bederní) a dvakrát je prohnuta dozadu (kyfóza hrudní a křížokostrční). Na Obr. 1.1 lze vidět ukázkou páteře při pohledu zepředu (frontální rovina) a při pohledu zleva z laterální strany. [3]

Obratle (*vertebrae*) jsou malé kosti nepravidelného tvaru s výběžky. Obecná stavba obratle se skládá z těla obratle (*corpus vertebrae*), jenž je nejmohutnější částí obratle a je umístěn ventrálně. Na dorzální straně se nachází oblouk obratlový (*arcus vertebrae*) a na něj připojené výběžky. Výběžek trnový (*processus spinosus*) a postranní výběžky příčné (*processus transversi*), na které se u hrudních obratlů připojují hrbolky žeber. Dále je oblouk opatřen dvěma páry kloubních výběžků, jak pro předchozí obratel *processus articulares superiores*, tak i pro následující obratel *processus articulares inferiores* pro vzájemné spojení obratlů. Obecnou stavbu obratle je možné vidět na příkladu šestého hrudního obratle na Obr. 1.2. Tělo a oblouk tvoří obratlový otvor (*foramen vertebrale*), který ohraničuje páteřní kanál (*canalis vertebralis*), ve kterém leží mícha a kořeny míšních nervů. [2, 3]

Jednotlivé druhy obratlů se vzájemně liší velikostí těl, délkou trnových výběžků a dalšími tvarovými změnami. **Obratle krční** (*vertebrae cervicales*) mají malá těla a relativně velký obratlový otvor. Výběžky trnové se vidlicově rozdvíjejí na svém konci s výjimkou prvního a posledního obratle. Svoji stavbou jsou první dva krční obratle značně odlišné od ostatních obratlů. První krční obratel, nosič (*atlas*), nemá obratlové tělo a celý obratel je tvořen dvěma kostěnými oblouky - ventrálně je *arcus anterior* a na druhé straně je *arcus posterior*. Na předním oblouku je kloubní plocha pro zub čepovce (*dens axis*). Druhý krční obratel, čepovec (*axis*), se od ostatních

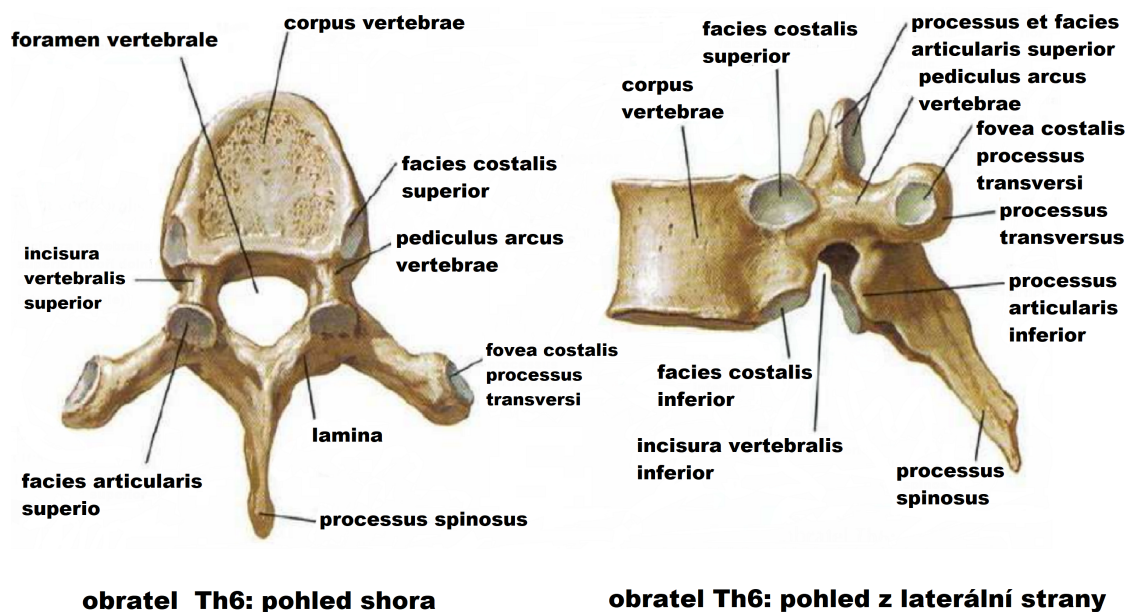
obratlů liší tím, že jeho tělo vybíhá kraniálně ve válcovitý výběžek *dens axis*. Přes ten se čepovec spojuje s předním obloukem prstence atlasu. [2, 3]



Obr. 1.1: Ilustrace páteře z různých pohledů. Vlevo se nachází páteř při pohledu zepředu (frontální rovina), uprostřed je páteř při pohledu z laterální strany zleva a napravo je možné vidět páteř při pohledu zezadu. Upraveno z [4].

Obratle hrudní (*vertebrae thoracicae*) mají poměrně vysoká těla a směrem kaudálním jim přibývá na výšce. Při okrajích obratlových těl jsou styčné plošky pro připojení hlaviček žeber (*foveae costales*). Jelikož se hlavičky žeber přikládají jak na předchozí, tak i k následujícímu obratli, existují na obratlech *fovea costalis superior* (na horním okraji) a *fovea costalis inferior* (na dolním okraji). Výjimkou je

první hrudní obratel, který má plošku jen pro hlavičku žebra na kraniálním okraji. Na 11. a 12. hrudním obratli je také pouze jedna *fovea costalis*. Výběžky trnové jsou šikmo kaudálně skloněné a kladou se přes sebe. Obratlový otvor je téměř kruhového tvaru. Výběžky příčné jsou poměrně dlouhé, zaoblené a na ventrální straně se nachází na konci jamka pro skloubení s hrbolkem žebra (*fovea costalis transversalis*). Na posledním hrudním obratli a někdy na posledních dvou tyto plošky na příčných výběžcích chybějí. Výběžky kloubní jsou orientovány tak, že kloubní výběžky předchozího obratle se kladou zezadu na kloubní výběžky následujícího obratle. Na 4. až 9. hrudním obratli na levém boku bývá viditelné lehké oploštění způsobené přiloženou hrudní aortou (*impressio aortica*). [2, 3]



Obr. 1.2: Ukázka obecné stavby obratle na šestém hrudním obratli. Upraveno z [4].

Obratle bederní (*vertebrae lumbales*) mají největší těla ze všech obratlů. Mají vysoká a široká těla. Otvor obratlový je relativně malý, zaobleně trojhranný. Výběžky příčné se člení na tři výběžky, kde nejvýraznější z nich je *processus costarius*, jenž je vlastně připojené zakrnělé žebro. [2, 3]

Kost křížová (*os sacrum*) má tvar pyramidy s basí uloženou kraniálně a hrotem kaudálně. Na *facies pelvina*, která je konkávní, jsou 4 páry *foramina sacralia pelvina*, ze kterých vystupují ventrální kořeny sakrálních nervů. Hranice původních těl obratlů je viditelná jako *lineae transversae*. Dorzální plocha (*facies dorsalis*) má uprostřed *crista sacralis mediana*, která odpovídá splynutým obratlovým trnům. Pokračováním páteřního kanálu je *canalis sacralis*. **Kostrč** (*os coccygis*) vzniká spojením těl posledních 4 až 5 (vzácně 6) obratlů. Pouze na prvním obratli kostrčím je náběh k vytvoření oblouku. [2, 3]

1.2 Fyziologie tvorby a přetváření kostní matrix

Pojivová tkáň je složená z různých druhů buněk. Některé z nich produkují mezibuněčnou hmotu, již je v této tkáni značné množství. Mezibuněčná hmota se skládá ze dvou složek: vláknité a beztvaré (amorfní). Mezi základní funkce této tkáně patří funkce spojovací, oporná a metabolická. Dále ji můžeme rozdělit na tkáň vazivovou, chrupavčitou a kostní. [2]

1.2.1 Kostní tkáň

Kostní tkáň je specializovaná pevná pojivová tkáň a skládá se z kostních buněk (osteocytů), mezibuněčné hmoty a kolagenních vláken. Kostní buňky mají protáhlé buněčné tělo s četnými výběžky, jež se větví v kanálcích základní hmoty. Mladší formou osteocytů jsou osteoblasty, které produkují prekursorův základní kostní hmoty do té doby, než jsou kostní hmotou zcela obklopeny a mění se v osteocyt. [5]

Základní hmota je mineralizována a je tvořena organickou složkou (*osein*) a anorganickou složkou, jež je tvořena krystaly podobnými hydroxyapatitu. Jde o složité sloučeniny solí vápníku, fosforu, hořčíku a sodíku. Minerální látky tvoří asi 65 % objemu kostní tkáně. Ve stáří přibývá anorganické složky, čímž se kost stává tvrdší, ale zároveň křehčí a lámavější. Kostní minerály jsou vázány na povrch kolagenních vláken. U téměř všech kostí je základní hmota soustředěna ve formě lamel okolo cévních kanálků a tvoří lamelózní kost, kdy jsou lamely uspořádány v Haversovy systémy neboli osteony. Rozeznáváme dva druhy kostí, a to kost spongiózní (neboli houbovitá) a kost kompaktní (neboli hutná). Spongiózní kost má trámčitý charakter a nachází se především v epifýzách dlouhých kostí. Kompaktní kost tvoří diafýzy dlouhých kostí. [5]

Kostní tkáň je vysoce specializovaná část těla a je charakteristická svou tuhostí, tvrdostí a schopností regenerace a reparace. Chrání životně důležité orgány lidského těla a obsahuje kostní dřev, jež slouží při krvetvorbě. Dále se podílí na metabolismu vápníku a fosfátů. Kostí prochází v průběhu života neustálým remodelováním (přestavbou), aby se adaptovaly na měnící se biomechanické síly, kdy se kost musí přizpůsobit na změny jejího zatížení. K remodelaci dále dochází při odstranění staré nebo poškozené tkáně, kdy je tato tkáň nahrazena novou, mechanicky silnější tkání pro zachování celistvosti a pevnosti kostí. [6]

1.2.2 Osifikace kostí

Osifikace (osteogeneze) je proces formování nové kosti za pomoci osteoblastů. Při vzniku kostí na podkladě vaziva mluvíme o desmogenní (přímé) osifikaci a na podkladě chrupavky mluvíme o chondrogenní (nepřímé) osifikaci, kdy vznikají osifikační

centra (jádra). Chondrogenní osifikaci pozorujeme hlavně u dlouhých kostí, kdy osteoblasty vytvoří kostěný plášť budoucí kosti (perichondrální osifikace). Dále nastává enchondrální osifikace, kdy vzniká osifikační centrum v diafýze a poté i v epifýzách. Osifikace postupuje tak, že z původního chrupavčitého modelu kosti zůstávají pouze kloubní chrupavky a růstové chrupavky, ze kterých roste kost do délky. Do šířky roste z periostu. Na formování a přetváření kostní hmoty se nejvíce podílejí osteoblasty a osteoklasty. [5]

Osteoblasty

Osteoblasty pocházejí z mezenchymových kmenových buněk kostní dřene a jsou zodpovědné za tvorbu kostní matrix a následně za její mineralizaci. Osteoblasty jsou mononukleární buňky, jejichž tvar se mění od plochého po vypouklý podle jejich úrovně buněčné aktivity. Osteoblasty jsou zodpovědné za regulaci osteoklastů a depozice kostní matrix. Jak se osteoblasty diferencují, získávají schopnost vylučovat kostní matrix. To vede v konečném důsledku k tomu, že mohou být jednotlivé osteoblasty uvězněny ve své vlastní kostní matrix a tím se osteoblast mění na osteocyt, který postupně přestává vylučovat osteoid. Předpokládá se, že osteocyty působí jako mechanoreceptory a instruuji osteoblasty, kde a kdy kost formovat. Osteoblasty jsou vysoce proteosynteticky aktivní a vykazují zvýšenou aktivitu alkalické fosfatázy a jsou ovlivňovány řadou hormonů, jako je například parathormon, kalcitriol či estrogenery, což je popsáno níže v podkapitole 1.2.4. [6]

Osteoklasty

Osteoklasty jsou jediné buňky, které jsou schopné resorbovat kost. Jsou typicky vícejaderné. Pocházejí z mononukleových prekurzorů buněk monocytomakrofágové řady (hematopoetické kmenové buňky způsobující vznik monocytů a makrofágů). Předpokládá se, že osteocyty působí jako mechanoreceptory a instruuji osteoklasty, kde a kdy kost resorbovat. Osteoklasty mají velké množství lyzosomů s proteolytickými enzymy, jako je například kolagenáza a katepsiny, a obsahuje i izoenzym kyselá fosfatázy. Kostní resorpce je závislá na vylučování katepsinu a vodíkových iontů. Ty jsou vylučovány protonovou pumpou na membráně osteoklastů, okyselují místo resorpce pod osteoklastem, aby se rozpustilo minerální složení kostní matrix. Katepsin mezitím rozkládá bílkovinnou výztuhu. [6]

1.2.3 Remodelace kostní tkáně

Remodelace (přestavba) kostní tkáně je celoživotní proces, při kterém dochází k odstranění staré kostní tkáně (resorpce) a její nahrazení novou kostní tkání (osifikace).

Přestavba zahrnuje kontinuální odstraňování částí staré kosti a nahrazování těchto částí nově syntetizovanou bílkovinnou výztuhou s následnou mineralizací za vzniku nové kosti. [6]

Tento proces také kontroluje přetváření nebo výměnu kostní tkáně během růstu a při úrazech, jako jsou fraktury nebo mikrotrhliny, které vznikají během normální aktivity. Remodelace je také odpovědí na funkční požadavky mechanického zatížení. Výsledkem je přidání kosti tam, kde je to potřeba, a odstranění kosti, kde není vyžadována. Tento proces je zásadní v udržování pevnosti kostí a minerální homeostáze. Kostra je metabolicky aktivní orgán, který prochází změnami celý život a slouží také jako zásobník vápníku a fosforu. [6]

Normální cyklus remodelace kostní tkáně se skládá z koordinované aktivace osteoklastů a následné aktivace osteoblastů. Rovnováha mezi resorpcí a tvorbou kostní tkáně je určena činností osteoklastů a osteoblastů, které spolu komunikují přes parakrinní buněčnou signalizaci. Objem kostní hmoty se od začátku života zvyšuje a je nejvyšší zhruba v 25 letech života. Poté následuje vyrovnaná remodelace, což znamená, že intenzita resorpce se rovná intenzitě tvorby nové kosti. Po 50. roce života převažuje resorpce a kostní hmoty začíná ubývat. U žen dochází po menopauze k rychlejšímu úbytku kostní tkáně, které je spojeno s rizikem vzniku osteoporózy. [6]

1.2.4 Metabolismus kostní tkáně

Kosti mají i důležité metabolické funkce. Mezi jejich nejvýznamnější funkce patří rezervoár minerálu, úschovna růstových faktorů a cytokinů, tukové úložiště, acidobazická rovnováha, detoxikace těžkých kovů a endokrinní funkce. Metabolismus kostní tkáně je ovlivňován mnoha endokrinními a parakrinními signály. Mezi hormony ovlivňující metabolismus vápníku a fosfátů patří parathormon, kalcitonin a kalcitriol. [6]

Parathormon (PTH) je hormon příštítných tělísek a reguluje koncentraci vápníku a fosforu v séru skrze jeho receptory na kostech, střevech a v ledvinách. Vysoká koncentrace PTH zvyšuje aktivitu osteoklastů s následnou resorpcí kostí a zvyšuje tak koncentraci vápníku a fosfátů v krvi. PTH také zvyšuje reabsorpci vápníku v ledvinách. **Kalcitonin** je hormon tvořený parafolikulárními C buňkami štítné žlázy a je antagonistou PTH. Na rozdíl od PTH se vyplavuje při hyperkalcemii a inhibuje aktivitu osteoklastů, čímž snižuje resorpci kostí. Zvyšuje vylučování vápníku a fosfátů a snižuje jejich koncentraci v krvi. **Kalcitriol** je derivát vitamínu D a zvyšuje absorpci vápníku a fosfátů v tenkém střevě, a to převážně v jejunu a ileu. Tím se zvyšuje jejich koncentrace v krvi a mohou sloužit pro stavbu kostí. Kalcitriol aktivuje osteoblasty k syntéze kolagenu a mineralizaci osteoidů. V ledvinách

snižuje vylučování vápníku a fosfátů. Na metabolismus kostní tkáně mají vliv i další hormony, například gonádové hormony, glukokortikoidy, inzulin, růstový hormon, androgeny a hormony štítné žlázy. [6]

1.3 Patofyziologie tvorby a přetváření kostní matrix

Abnormality v kostní přestavbě mohou způsobit řadu kosterních poruch. Poruchy metabolismu a remodelace kostí můžeme rozdělit na nenádorové a nádorové. [6]

1.3.1 Nenádorová onemocnění

Mezi nenádorové onemocnění patří osteoporóza, hyperparatyreoidismus, rachitida a osteomalacie, Pagetova nemoc a osteopetróza. [6]

Osteoporóza

Osteoporóza je poměrně běžné metabolické onemocnění kostry, kdy dochází ke zmenšení hmoty a hustoty kostní tkáně. S tím souvisí prořidnutí mikroarchitektury kostí a následkem je zvýšená možnost vzniku zlomenin. Osteoporóza může být buď primární nebo sekundární. [6]

Primární (idiopatická) osteoporóza je stav, kdy v důsledku nedostatku látek nezbytných pro stavbu kostní tkáně, nedostatečného zatěžování kostry nebo nedostatečnou produkci pohlavních hormonů se nevyvíjí plnohodnotná kostní hmota. U žen se vyskytuje osteoporóza hlavně po menopauze, kdy se nedostatkem estrogenů urychluje odbourávání kostí. Ztráta se nejprve projevuje ve spongiózních oblastech obratlových těl. Kostní hmota ubývá i u zdravého člověka pomalu od 40. roku života, kdy to odpovídá procesu stárnutí. [7]

Jako následek nějakého jiného onemocnění se může vyskytovat sekundární osteoporóza. Jde především o poruchy spojené se zrychlenou látkovou výměnou v kostech. Může to být například sekundární hyperparatyreoidismus v důsledku malabsorpce, hypertyreóza nebo paraneoplastické osteolytické faktory. Lehké formy těchto poruch vedou k osteopenii nebo k osteoporóze. Těžké formy vyvolávají jasně dané patologické obrazy a jsou popsány níže. [7]

Hyperparatyreoidismus

Hyperparatyreoidismus je zvýšená funkce příštítných tělísek. Primární hyperparatyreoidismus je autonomně způsobený a může být způsobený adenomem v příštítných tělískách, který produkuje nadměrné množství parathormonu. Díky zvýšené koncentraci parathormonu jsou v kostech aktivovány osteoklasty a v ledvinách se zvýší

reabsorpce vápníku, kdy tento proces přispívá k rozvoji hyperkalcemie. Ta může poté vyvolávat funkční poruchy různých orgánových systémů. [7]

Sekundární hyperparatyreoidismus může být způsoben chronickou hypokalcemií různého původu. Nejčastější příčinou sekundárního hyperparatyreoidismu je terminální nedostatečnost ledvin. [7]

Rachitida a osteomalacie

Rachitida a osteomalacie jsou nemoci charakterizované nedostatečnou mineralizací kostí. V dětském věku mluvíme o rachitidě a v dospělém věku o osteomalacii. Onemocnění může být způsobeno buď nedostatkem vápníku a vitamínu D, nebo nedostatkem anorganického fosfátu. [7]

Pagetova nemoc

Pagetova nemoc (*morbus Paget*) je nemoc lokalizované osteopatie. To znamená, že v jinak normální kostře se vyskytují četná ložiska zvýšené přestavby kostí. Osteoklasty jsou pravděpodobně abnormálně aktivní virovou nákazou a vykazují nezadržitelnou resorptivní aktivitu. Tato aktivita je kompenzována osteoblasty. Při rychlé přestavbě se zcela ztrácí normální struktura kostí a může docházet k větší lámavosti kostí. [7]

1.3.2 Nádorová onemocnění

Maligní nádory mohou kosti postihnout dvěma způsoby. Prvním způsobem je lokalizované nebo také difuzní metastázování do kostní dřeni a následně i do kostní tkáně. Druhým způsobem je produkování osteolyticky působících faktorů nádory, které mohou být i ve velké vzdálenosti od kostí. Mezi tyto osteolyticky působící látky se dá považovat parathormonu podobný peptid PTHrP. Ten je sesterským hormonem parathormonu a váže se na stejné PTH receptory. Pokud je PTHrP vylučován maligním nádorem ve velkém množství, vyvolává pseudohyperparatyroidismus. Tím se v kostech aktivují osteoblasty a objevují se i značné renální účinky PTH. PTHrP tedy způsobuje výraznou osteolýzu s následným uvolněním kalcia a fosfátů do krevního oběhu. Dále tento hormon patrně aktivuje angiogenezi a tím usnadňuje vznik kostních metastáz. Důsledkem nadbytku PTHrP je hyperkalcemie a dlouhodobě ubývá kostní tkáň, čímž může vzniknout osteoporóza. PTHrP bývá produkován četnými druhy epiteliálních nádorů, jako jsou zejména karcinom prsu, bronchiální karcinom, kolorektální karcinom nebo karcinom ledvin, a také hematologickými neoplaziemi. [7]

Hematologické neoplazie způsobují v asi 10 % případů hyperkalcemii. Mezi osteolytické faktory patří především cytokiny jako interleukin-1, interleukin-6 a tumor nekrotizující faktor. Generalizované formy nádorové osteopatie mohou způsobit mechanickou nestabilitu postižené kostní tkáně. U lokalizovaných metastáz je zvýšené riziko fraktur v místě, kde jsou uloženy. Důsledkem je nestabilita a zlomeniny, ale také na frakturách nezávislé bolesti. [7]

Kosti jsou třetím nejčastějším místem metastáz hned po plicích a játrech. Rakovina prsu a prostaty je zodpovědná za hlavní část kosterních metastáz, a to až ze 70 %. Proto je incidence těchto nádorů poměrně vysoká a dlouhý je i klinický průběh těchto nádorů. Relativní incidence kostních metastáz podle druhu tumoru u pacientů s pokročilými metastázami je 65 až 75 % u karcinomu prsu, 65 až 75 % u rakoviny prostaty, 60 % u rakoviny štítné žlázy, 30 až 40 % u rakoviny plic, 40 % u rakoviny močového měchýře, 20 až 25 % u rakoviny ledvin a 14 až 45 % u rakoviny kůže [1].

Průměrná délka přežití po diagnostikování kostních metastáz je 6 měsíců pro rakovinu kůže, 6 až 7 měsíců pro rakovinu plic, 6 až 9 měsíců pro rakovinu močového měchýře, 12 měsíců pro rakovinu ledvin, 12 až 53 měsíců pro rakovinu prostaty, 19 až 25 měsíců pro rakovinu prsu a 48 měsíců u rakoviny štítné žlázy [1].

Kostní metastázy jsou hlavní příčinou morbiditu charakterizované silnou bolestí, zhoršenou pohyblivostí, patologickými zlomeninami, hyperkalcemií a kompresí míchy. [1]

Rakovina se může rozšířit do jakékoliv kosti v těle, ale metastáze se nejčastěji vyskytují v kostech blízko osy těla. Nejběžnějším místem je páteř, ale často se vyskytují také v pánvi, kosti pažní, kosti stehenní, žebrech a na lebce. Jak se jednou rakovina rozšíří do kostí nebo do jiné části těla, je jen velmi zřídka možné úplné vyléčení. Stále je však možná léčba pro zpomalení růstu nebo dokonce zastavení růstu. To vede k prodloužení života a zmírnění bolestí. [8]

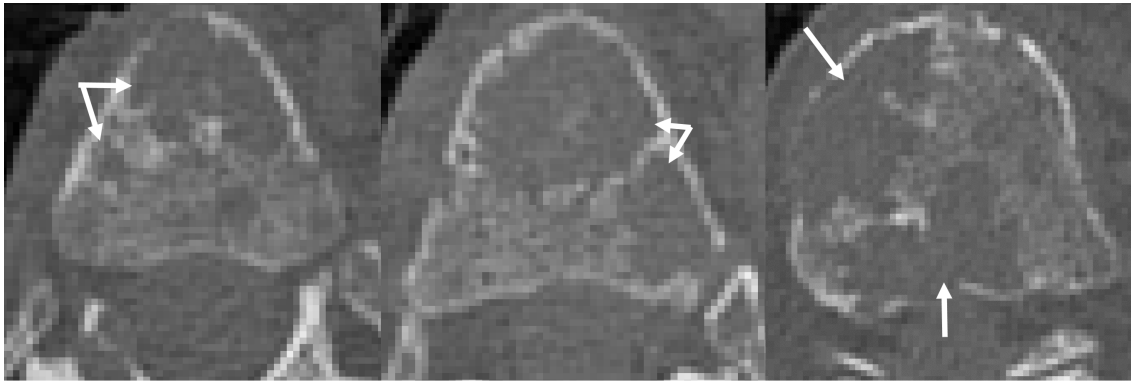
Kostní metastázy můžeme rozdělit podle interference s normální remodelací kosti na osteolytické, osteoblastické a nebo smíšené. [1]

Osteolytické léze

Osteolytické nebo též lytické léze jsou charakterizovány ničením normální kostní tkáně. Vyskytují se například při mnohočetném myelomu, rakovině ledvin, melanomu, nemalobuněčném karcinomu plic a rakovině štítné žlázy. Velká část karcinomů prsu produkuje osteolytické metastáze. Destrukce kostí je primárně způsobena osteoklasty a nikoliv přímým účinkem nádorových buněk. Při vývoji osteolytických lézí má hlavní roli parathormonu podobný peptid (PTHrP). Není jisté, jestli kostní mikroprostředí indukuje rakovinné buňky k expresi PTHrP nebo jestli buňky, které

metastazují do kostí mají vlastní vyšší expresi PTHrP. [1]

Ligand pro receptorový aktivátor nukleárního faktoru kappaB (RANKL)¹ hraje zásadní roli ve formování osteoklastů tím, že se svým navázáním na receptorový aktivátor nukleárního faktoru kappaB (RANK), který je na buněčné membráně precursorů osteoklastů, aktivuje tyto prekursory k tvorbě osteoklastů. Lytické léze zeslabují kostní tkáň a zvyšují tak riziko fraktur a jiných problémů. Příklad osteolytických lézí je na Obr. 1.3. [1]



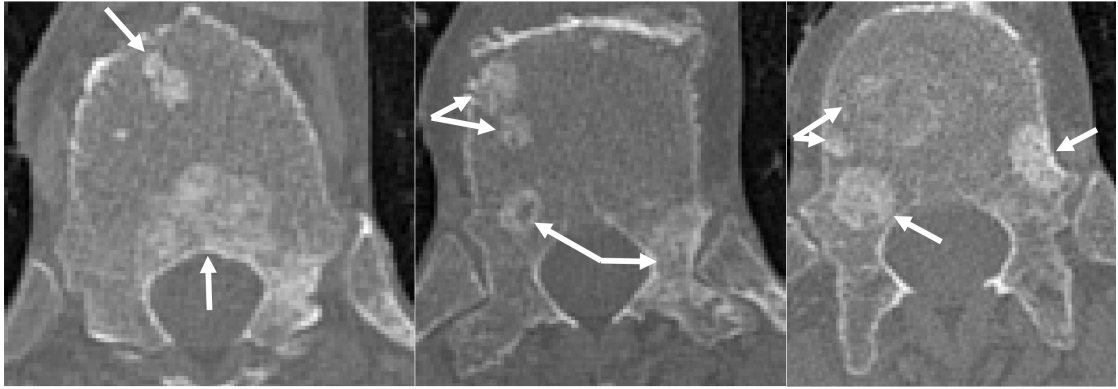
Obr. 1.3: Ukázka osteolytických lézí v axiálních CT obrazech páteře.

Osteoblastické léze

Osteoblastické nebo též blastické léze někdy též nazývané sklerotické jsou charakteristické vytvářením nové kostní tkáně. Vyskytují se při rakovině prostaty, malobuněčném karcinomu plic, Hodgkinově lymfomu nebo meduloblastomu. Mechanismy osteoblastických metastáz nejsou dodnes dobře známy. V některých případech nemusí nezbytně předcházet tvorbě nové kostní tkáně resorpce kosti. Transformující růstový faktor, kostní morfogenetický protein a endotelin-1 jsou spojeny se vznikem osteoblastů. Prostatický specifický antigen může štěpit PTHrP, což umožňuje osteoblastické reakci převážit nad kostní reabsorpcí. Působením osteoblastů vznikají oblasti, kde je kost tvrdší, ale struktura kosti není normální a ve skutečnosti jsou tyto oblasti lámavější než normální kost. Blastické léze mohou mít za následek také velké bolesti. Příklad typické blastické léze můžete vidět na Obr. 1.4. Někteří pacienti mohou mít zároveň jak osteolytické, tak osteoblastické léze, který se vyskytují nejčastěji u karcinomu prostaty a prsu. [1]

Podle lokalizace dělíme nádory míchy a páteře na intramedulární, intradulární extramedulární a extradulární.

¹RANKL - z anglického Receptor activator of nuclear factor-ligand



Obr. 1.4: Ukázka osteoblastických lézí v axiálních CT obrazech páteře.

Intramedulární nádory

Intramedulární nádory vycházejí z míchy a tvoří je hlavně ependymomy a benigní astrocyty. Tyto nádory se zobrazují především pomocí CT, ale přesnější je MRI, jelikož přináší nejvíce informací. Tyto nádory se vždy zvýrazní v obrazu MRI po aplikaci kontrastní látky a jsou vzhledem k normální míše většinou hypersignální na T2-vážené sekvenci. Na T1-vážené sekvenci jsou většinou izosignální nebo hyposignální. [9, 10]

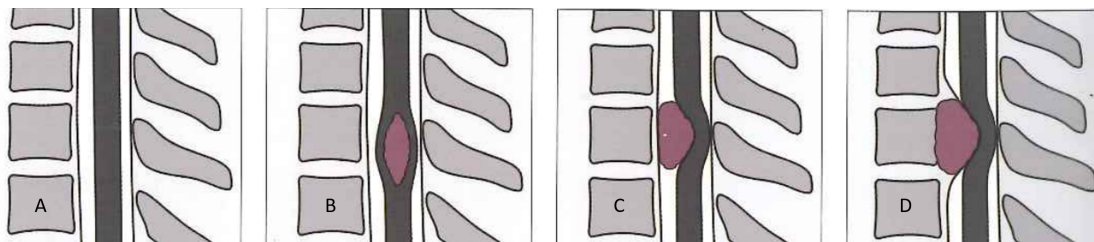
Intradurální extramedulární nádory

Intradurální extramedulární nádory jsou nádory uložené mezi míchou a tvrdou pleňou mozkovou v durálním vaku. Tyto nádory jsou poměrně časté a tvoří je především meningeomy a nádory vycházející z nervových pochev (schwannom, neurofibrom). Také u těchto nádorů je dominantní zobrazování pomocí MRI, kdy se po aplikaci kontrastní látky zvýrazní. [9, 10]

Extradulární nádory

Extradulární nádory jsou umístěny v epidurálním prostoru zevně od tvrdé pleny, nejčastěji na skeletu. Z benigních nádorů to jsou především hemangiom, osteoblastom a osteoidní osteom. Z maligních nádorů pak hlavně metastázy (z tumorů prsu, plic, prostaty a dalších), mnohočetný myelom a chordom. Tyto nádory lze zobrazit jako strukturální změny skeletu (osteolytické, osteoblastické nebo smíšené) na rentgenových snímcích a na CT. Hlavním klinickým nebezpečím je zborcení těl obratlů a míšní komprese. V T2-vážených sekvencích na MRI jsou izosignální nebo hypersignální. Na T1-vážených sekvencích jsou nejčastěji hyposignální. Pomocí MRI jsme

schopni zobrazovat i propagaci těchto nádorů do páteřního kanálu či paravertebrálních měkkých tkání. [9, 10]



Obr. 1.5: Schématické znázornění dělení nádorů míchy a páteře. A-normální nález, B-Intramedulární nádor, C-Intradurální extramedulární nádory, D-Extradulární nádory. Upraveno z [9].



Obr. 1.6: Ukázka typů nádorů na sagitálním řezu z MRI. Vlevo intramedulární nádor na T2-vážené sekvenci, uprostřed intradurální extramedulární nádor na T1-vážené sekvenci s aplikací kontrastní látky, vpravo Extradulární nádor na T2-vážené sekvenci. Upraveno z [9].

1.4 Diagnostika nádorového onemocnění

Pro zobrazování páteře a následnou diagnostiku nádorového onemocnění se využívají různé druhy modalit využívajících různé techniky zobrazování. Využívá se prosté snímkování (skiografie), výpočetní tomografie (CT²), magnetická rezonance (MRI³),

²CT - z anglického Computed Tomography

³MRI - z anglického Magnetic Resonance Imaging

pozitronová emisní tomografie (PET⁴) a kostní scintigrafie. [1]

Prosté snímkování - skiografie

Při prostém snímkování (skiografii) vzniká rentgenové záření v rentgence a prochází vyšetřovanou oblastí, kde je částečně absorbováno a částečně rozptýlováno v závislosti na složení vyšetřované tkáně. Poté je proniklé záření registrováno na detektoru. Skiografie se indikuje zejména pro akutní a chronické bolestivé syndromy skeletu, vrozené anomálie a metastázy. Standardními projekcemi páteře jsou předozadní a boční. [9]

Skiografické snímky jsou rychlou, levnou a snadno dostupnou technikou pro vyhodnocení kostních metastáz. Skiografie by měla být prvním testem při hodnocení bolestivých kostí. Má velkou specifitu, ale nízkou senzitivitu (44 až 50 %), protože metastatické léze nemusí být v počátečních stádiích na snímku viditelné. Medulární léze jsou mnohem hůře detekovatelné než kortikální léze z důvodu omezeného kontrastu v trabekulární kosti. Osteolytické léze se projevují jako tmavší díry v jinak šedo-bílé kosti (1.3). Osteoblastické léze se na rentgenovém snímku projevují jako světlejší oblasti než jejich okolí (1.4). [1]

Výpočetní tomografie

Výpočetní tomografie (CT) je zobrazovací metoda, jejíž vznik umožnil nástup počítačů s dostatečným výkonem pro rekonstrukci dat do jednotlivých řezů. Rozdíl mezi klasickým rentgenovým systémem a CT je v tom, že při CT se neprovádí sumační zobrazení ale tomografické⁵. [9]

Princip CT zobrazování je, podobně jako u prostého snímání, založen na zeslabování rentgenového záření při průchodu vyšetřovaným objektem. Rozdíl je v tom, že tentokrát získáváme jednotlivé projekce pod určitým úhlem natočení soustavy rentgenka-detektor. Během expozice jedné vrstvy se soustava rentgenka-detektory otočí kolem pacienta o 360° a získáme tak projekce pod určitými úhly. Rekonstrukčními algoritmy jsme poté schopni rekonstruovat obraz. Podrobnější popis je možné nalézt v literatuře [11]. V dnešní době se využívá především helikální CT s vícevrstevnými detektory označované jako MDCT⁶. [9]

Vyšetření pomocí CT se indikuje především u úrazových, strukturálních a degenerativních změn skeletu. Se současnými MDCT přístroji je možné zobrazit ve velmi krátkém čase celou páteř. Proto se CT využívá především u polytraumat. Nevýhodou CT je vysoká obdržená dávka rentgenového záření pacientem. CT často bývá

⁴PET - z anglického Positron emission tomography

⁵Tomos znamená řecky řez.

⁶z anglického multi-detector CT

součástí takzvaných hybridních přístrojů PET/CT a SPECT/CT. Tyto modalitty využívají vysokého prostorového rozlišení CT a funkční informace získané z metod nukleární medicíny. [9]

Senzitivita CT pro diagnostiku kostních metastáz se pohybuje v rozmezí od 71 do 100 % [1]. CT vytváří snímky s velmi dobrým prostorovým rozlišením a jak osteolytické, tak osteoblastické léze jsou poměrně dobře rozlišitelné. CT je zvláště užitečná pro lokalizaci lézi pro biopsii, a to tím, že pomocí CT můžeme dobře posuzovat tvar, velikost a polohu metastáz. [1]

Spektrální CT

Spektrální CT používá během vyšetření více energetických spekter. Z tohoto důvodu by se spektrální CT mohlo využívat při diagnostice nádorových onemocnění, jelikož je díky němu možné vytvořit virtuální (uměle dopočítané) obrazy, které mohou dopomoci v následné diagnostice. Podrobnější popis je možné nalézt v literatuře. [12]

Další diagnostické metody

Mezi další diagnostické metody můžeme zařadit magnetickou rezonanci a metody nukleární medicíny. Mezi metody nukleární medicíny patří pozitronová emisní tomografie (PET) a scintigrafie. Indikace MRI páteře se ve velké míře překrývá s indikací pro CT. Obecně je MRI přesnější než CT ve většině indikací. MRI navíc dominuje při zobrazování měkkých tkání, a proto dominuje i při zobrazování míchy. Nevýhodou MRI při srovnání s CT je výrazně menší dostupnost, mnohem delší doba vyšetření a často i více kontraindikací. MRI dáváme přednost především u maligních nádorů, kdy díky MRI můžeme hodnotit stav kostní dřevě a propagaci maligních kostních nádorů do okolních měkkých tkání. MRI je vyžadováno pro diagnostiku komprese míchy a je užitečná při zobrazování kostní dřevě, kdy díky ní dokážeme posoudit, jestli se jedná o nádor. [1, 9]

PET využívá pozitronové zářiče a často se společně s ním dělá i CT nebo MRI vyšetření, kdy tyto vyšetření doplňují anatomickou informaci pro fúzi obrazů. PET detekuje přítomnost tumorů přímým kvantifikováním jejich metabolické aktivity a umožňuje dřívejší detekci kostních metastáz, které jsou moc malé na to, aby byly vidět v jiných diagnostických metodách. Navíc tato modalita může odhalit šíření metastáz i do jiných oblastí než jsou kosti. [1, 10]

Další metodou pro diagnostiku je scintigrafie skeletu. Je to další metoda nukleární medicíny, kdy se využívá radiofarmakum ^{99m}Tc -MDP (metylendifosfát). MDP se nespecificky akumuluje v místech se zvýšenou osteoblastickou aktivitou. Tato modalita ukazuje celou kostru těla a může ukázat metastázy v raném stádiu. Poskytuje

informace o osteoblastické aktivitě a může najít osteoblastické metastázy mnohem dříve než rentgenové snímky. [1, 10]

1.5 Terapie nádorového onemocnění

Plán léčby záleží na několika parametrech, jako je například to, jestli je kostní onemocnění lokalizované nebo rozšířené po celém těle. Jestli se vyskytují extraskeletální metastázy. Záleží také na druhu rakoviny a jeho rysech, na předchozí léčbě a reakci na léčbu, na symptomech a celkově na zdravotním stavu pacienta. Léčba se snaží o zmenšení lézí nebo zpomalení růstu kosterních metastáz a snaží se o řešení problému symptomů, které léze způsobují. K léčbě se využívá řada léků (látek), radioterapie nebo chirurgické výkony. Mezi látky využívající se v léčbě patří bisfosfonáty a denosumab. [1]

Bisfosfonáty

Bisfosfonáty jsou analogy pyrofosfátů a jsou přirozeným inhibitorem demineralizace kostí. Tyto látky se silně váží na kostní materiál kolem osteoklastů a to vede k jejich vysoké lokální koncentraci kolem resorbovaných oblastí. Poté jsou bisfosfonáty internalizovány osteoklasty, což způsobuje narušení chemického procesu podílejícího se na resorpci kostí. Způsobují apoptózu osteoklastů a některé studie naznačují, že mohou mít také přímý apoptotický efekt na nádorové buňky. V onkologii se využívají jako standardní léčba pro nádory vyvolanou hyperkalcemii a novou formou léčby pro kostní metastázy. Bisfosfonáty nemohou být podávány pacientům s poruchou funkce ledvin. [1]

Denosumab

Denosumab je monoklonální protilátka, která se váže na bílkovinu RANKL a zabraňuje tak aktivaci jejího receptoru RANK na povrchu osteoklastů a jejich prekurzorů a tím zabraňuje vývoji osteoklastů. Může tedy pomoci předcházet nebo oddálit problémy jako jsou zlomeniny u pacientů s kostními metastázemi. Navíc je bezpečný i pro pacienty s poruchou funkce ledvin. [1]

Radioterapie

Externí radioterapie umožňuje vynikající paliativní léčbu pro lokalizované metastatické bolesti kostí. Nicméně mechanismus úlevy od bolesti po radioterapii není zcela znám. Indikace pro radioterapii kostních metastáz zahrnuje bolest, riziko patologických zlomenin či neurologické komplikace vznikající z komprese míchy. Radioterapii

můžeme rozdělit na klasickou radioterapii a radionuklidovou terapii. Klasická radioterapie je považována za konvenční léčbu pro kostní metastázy. Radionuklidová terapie je založena na radioizotopech, které jsou vychytávány především v kostech s velkou kostní přestavbou. Proto jsou nejvíce efektivní pro léčbu osteoblastických metastáz. [1]

Chirurgické zákroky

Mezi chirurgické zákroky, které se využívají při léčbě nádorů, můžeme zařadit ablaci, klasickou operaci či stereotaktickou radiochirurgii. Ablace je zákrok, kdy se jehla nebo sonda zavede do nádoru a tento nádor se ničí buď teplem či chladem. Nejčastěji se využívá radiofrekvenční ablace, která ničí nádorové buňky za pomoci tepla a kryoablace, kdy se nádorové buňky ničí chladem. Chirurgické operace jsou indikovány pouze pro zlomeniny dlouhých kostí a kyčelního kloubu, při postižení míchy nebo kompresi periferních nervů. Stereotaktická radiochirurgie se jeví jako nová možnost léčby lokalizovaných metastáz uvnitř nebo v sousedství těl obratlů a míchy. Cílem stereotaktické radiochirurgie je zlepšit lokální kontrolu nad konvenční frakcionovanou radioterapií a zlepšit efektivnost léčby již dříve ozářených lézí s přijatelnou bezpečností. [1]

1.6 Současný stav řešení analýzy lézí

Tato kapitola se zabývá stručnou rešerší metod používaných při časové analýze a aplikací časové analýzy na nádory. Časová analýza nádorů je zatím stále velmi málo prozkoumanou oblastí radiologie.

1.6.1 Přehled metod časové analýzy

Jednou z metod časové analýzy nádorů může být například odečtení dvou zfúzovaných snímků, které byly pořízeny v různém čase. Autoři Hoshiai a kol. ve své práci využili časovou analýzu k detekci obratlových metastáz [13]. Výpočet subtraktivního (odečtového) snímku se skládal z detekce orientačních bodů na kosti, kostní segmentací založenou na „multiatlas-based“ metodě a prostorové registraci obratlů. Časovou změnu CT čísel vizualizovali. Z dosažených výsledků lze konstatovat, že vizuální zobrazení změn v obrazech může zlepšit detekci obratlových metastáz a je velmi přínosná pro detekci metastáz v obratlovém oblouku. Tuto metodu využíval ve své práci také autoři Tsuchiana a kol., kteří se snažili vylepšit detekci kostních metastáz v CT [14]. [13, 14]

Další metodou, která se může využít pro časovou analýzu je využití rekurentní neuronové sítě LSTM⁷. Autoři Zhang a kol. využili konvoluční LSTM k predikci růstu nádorů [15]. Pomocí této sítě extrahují statické snímky nádorů a zároveň zachycují jejich časové změny v jedné síti. Dále ji rozšířili do prostorově časové oblasti (ST-konvoluční LSTM)⁸. Pomocí této metody je možné predikovat jak buněčnou hustotu, tak CT čísla. ST-konvoluční LSTM dosáhla Dice skóre $83,2\% \pm 5,1\%$. [15]

Autoři Jalalifar a kol. využívají kaskádu sítí hlubokého učení pro segmentaci metastatických nádorů hlavy před a po stereotaktické radioterapii [16]. Z důvodu, že manuální segmentace nádorů v obsáhlých datech z více časových skenů je velmi náročná, vytvořili kaskádu 2D a 3D Unet sítě k automatické segmentaci nádorů před a po radioterapii. Jejich segmentační výsledky pro detekci kaskádou 2D a 3D Unet sítě dosáhla průměrného Dice skóre 0,9. Dobrá detekce nádorů je dále důležitá pro možné různé výpočty příznaků, které se mění v čase a mohou ukázat, jestli je léčba úspěšná. [16]

Pro časovou analýzu nádorů je vhodné zvolit správné kvantitativní charakteristiky, jejichž parametry by se daly v čase vyhodnocovat a podle toho usoudit, zdali léčba zabírá či nikoliv. Pro správnou kvantifikaci je důležitá správná segmentace obratlů, kterou se zabývali autoři Hardisty a kol. [17]. Druhou částí jejich příspěvku byla kvantitativní charakteristika metastází páteře pomocí analýzy histogramu [18]. Předpokládali, že histogramová analýza hustotního rozložení obratlů na CT snímcích umožní standardizovanou segmentaci nádorové tkáně a následně umožní kvantifikaci metastází v páteři. Zjistili, že histogramy trabekulárních center mají Gaussovo rozložení. Lytické a blastické léze byly segmentovány na základě zvoleného prahu. Díky segmentaci nádorů je poté možná jejich kvantitativní analýza. Je možné vypočítat objem nádoru, časový progres nebo účinek léčby podle toho, jak se histogram vyvíjí. [17, 18]

1.6.2 Využití analýzy časového vývoje v onkologii

Časový vývoj nádorů může být využit k různým aplikacím. Například autoři Carlo a kol. využili časový vývoj metastází k určení kvality léčby kyselinou zoledronovou, která patří mezi bisfosfonáty [19]. Zaměřili se na měření hustoty metastáz před a po aplikaci zoledronové kyseliny. Kostní hustota byla měřena v Housfieldových jednotkách a oba CT skeny byly od sebe vzdálené maximálně 12 měsíců. Hustota kostí byla určena z vysegmentovaných lézí ze stejné oblasti. Účinky kyseliny zoledronové byly vyhodnoceny výpočtem absolutního a relativního zvýšení kostní hustoty. Díky

⁷Z anglického Long short-term memory

⁸Z anglického spatial-temporal LSTM

časovému vývoji byli schopni prokázat, že hustota kostí v metastázích se po aplikaci kyseliny zoledronové zvýšila, na rozdíl od normální zdravé kosti, kde se hustota nezměnila. [19]

Změny objemu v čase lézí roztroušené sklerózy na MRI snímcích se zabýval Kohler a kol. [20]. Ve své práci vyvinuli algoritmus pro segmentaci lézí a kvantifikaci změn objemu jednotlivých lézí. Vytvořili automatický algoritmus pro zpracování jednotlivých lézí v čase pro předsegmentované binární masky lézí. Tento algoritmus sledoval jednotlivé léze a automaticky vytvořil růstový profil pro danou lézi. Tento přístup může být vhodný pro charakterizaci pacientů podle jejich individuálního progresu lézí. [20]

Monitorováním včasné reakce na neoadjuvantní⁹ chemoterapii pomocí ultrazvukového tomografu se zabýval Duric a kol. [21]. Ve své práci se zabývali měřením objemu a průměrné rychlosti ultrazvuku v nádorech a jejich změny v čase u 14 pacientek podstupujících neoadjuvantní chemoterapii pro invazivní karcinom prsu. Jejich studie ukazuje využitelnost ultrazvukového tomografu pro monitorování odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii a rychlé rozdělení pacientů na částečně nebo úplně odpovídající na léčbu. [21]

Sledováním kostních lézí z CT dat s využitím hlubokého učení se zabýval Masoudi a kol. [22]. Ve své práci využili databázi 2880 anotovaných kostních lézí pacientů s rakovinou prostaty, kdy měli informace o tom, jestli je léze benigní nebo maligní. Vytvořili model pro klasifikace těchto kostních lézí na základě různých algoritmů hlubokého učení. Zkoumali vliv textury léze, morfologie, velikosti, umístění a objemové informace na úspěšnost klasifikace. Na testovacím datasetu dosáhli přesnosti klasifikace na benigní a maligní léze 92,2%, kdy zjistili, že největší diskriminační sílu mají textura, objemová informace a morfologie léze. [22]

⁹Onkologická terapie, která probíhá před hlavní léčbou

2 Tvorba databáze

2.1 Popis dostupných dat

V této diplomové práci se pracuje s anonymizovanou databází onkologicky nemocného pacienta vyšetřeného pomocí CT skenu. Pacient byl označen jako „pacient 16“. Data byla získána pomocí Philips Healthcare Brilliance iCT skeneru s 256vrstevným detektorem s experimentálním CT protokolem z IRST Meldola v Itálii. Data byla získána v souladu s Helsinskou deklarací Světové lékařské asociace (WMA¹) a s informovaným souhlasem pacienta.

Experimentální protokol pro Philips iCT 256 obsahuje rekonstrukční matici o velikosti 768×768 px, špičkové napětí: $U=140$ kVp, modulovaný elektrický proud $I \approx 232$ mA, rekonstrukční algoritmus: iDose5 s rekonstrukčním filtrem D a velikostí voxelu: $0,651 \times 0,651 \times 0,335$ mm.

Databáze tohoto pacienta obsahuje pět CT skenů s časovými odstupy, díky kterým můžeme pozorovat časový vývoj nádorů. Časový odstup mezi jednotlivými CT skeny byl následující: druhý sken byl pořízen s odstupem 3 měsíců, třetí s odstupem 2 měsíců, čtvrtý s odstupem 5 měsíců a pátý s odstupem 4 měsíců. V databázi jsou vysegmentované obratle od třetího krčního obratle C_3 až po pátý bederní obratel L_5 . Data byla ve formátu .mat a jedná se o data léčených páteřních metastáz s primárním nádorem prsu. Léčba probíhala pomocí bisfosfonátů (konkrétně kyselinou zoledronovou), které jsou přirozeným inhibítorem demineralizace kostí. Podrobnější prostudování dat ukázalo, že tento pacient trpí velmi rozsáhlým nádorovým poškozením celé páteře. Vyskytují se zde oba druhy nádorů, jak blastické, tak lytické. Rozsah hodnot byl pro jednotlivé skeny různý, a proto byly všechny skeny převedeny do stejného rozsahu hodnot.

2.2 Problematika anotovaných dat

Dostupná databáze pacienta obsahuje také nádory anotované experty. Anotace nebyla kompletní pro všechny skeny a pro některé skeny nelícovala s dostupnými daty, viz Tab. 2.1. Obecně můžeme rozdělit problémy vyskytující se v databázi na:

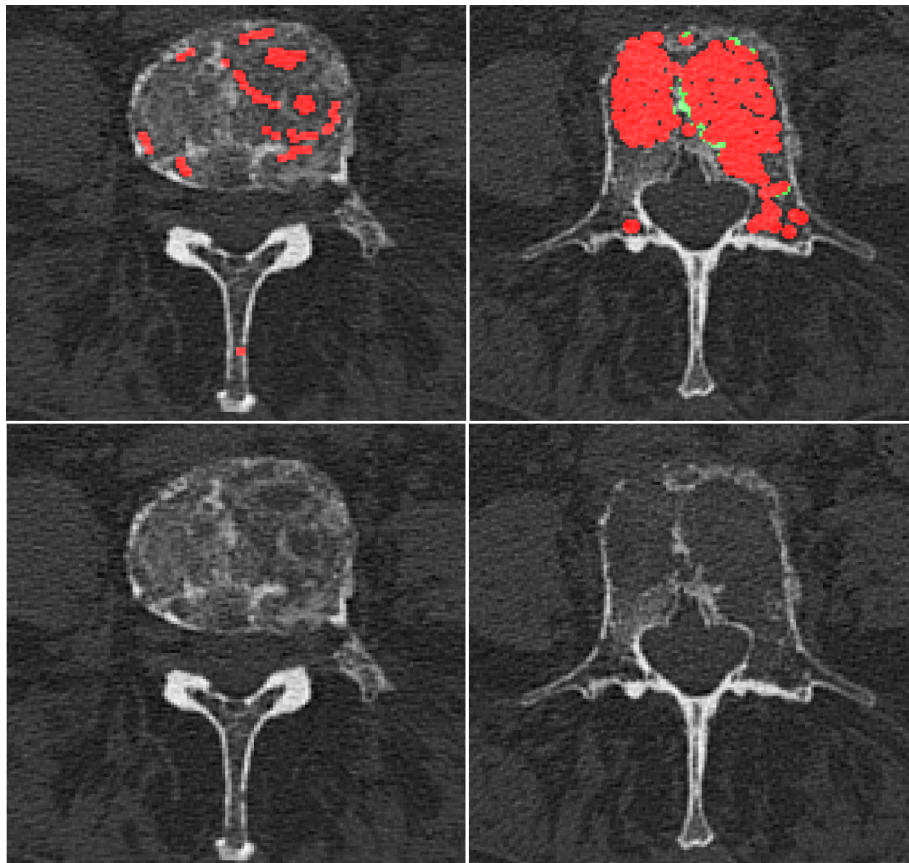
- odlišné rozměry anotovaných dat způsobené jiným ořezem,
- absence slícování anotace a dostupných dat,
- chybějící nebo chybnou anotaci,
- meziexpertní neshodu v anotaci.

¹z anglického World Medical Association

Tab. 2.1: Tabulka shrnující informace o dostupných datech a anotacích.

Číslo skenu	I	II	III	IV	V
Segmentace obratlů	Ano	Ano	Ne	Ano	Ano
Anotace lékař 1	Ano	Ano	Ne	Ne	Ne
Anotace lékař 2	Ne	Ne	Ne	Ano	Ano
Anotace lékař 3	Ne	Ne	Ne	Ano	Ano
Slícovaná data	Ano	Ano	-	Ne	Ne

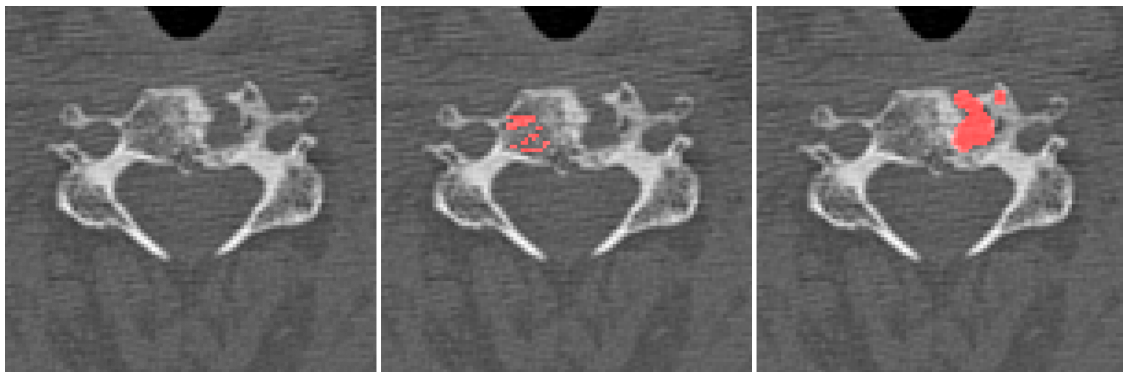
Jedním z problémů byla odlišná velikost dostupných dat a anotací u některých skenů způsobená odlišným ořezáním. Proto bylo nutné z originálních dat vysegmentovat pouze snímek o rozměrech anotace a následně provést manuální slícování těchto dat ve všech třech osách.



Obr. 2.1: Ukázka anotovaných dat z pátého bederního obratle. Nahoře lze vidět značení anotace a dole odpovídající originální data. Vlevo nahoře je ukázka značení čtverci o rozměrech 3×3 px. Vpravo nahoře je ukázka špatně označených pixelů (zelené), které musely být z původní anotace odstraněny.

V případě, že anotace nebyla dostupná, bylo nutné na základě ostatních anotovaných skenů udělat anotaci manuálně. Prvním problémem u dostupných anotací bylo označování lézí štětečkem, který tvořil čtverce o rozměrech 3×3 px. Příklad takové anotace je na Obr. 2.1 vlevo, kdy je tento způsob označování lézí spíše orientační a poskytuje pouze informaci o přítomnosti léze a její hrubé pozici. Takto označené léze nemají dočištěné hranice a v anotaci se vyskytuje mnoho pixelů, které patří zdravé tkáni. V anotaci pak často chybí pixely, které odpovídají lézi. Na Obr. 2.1 vpravo je světle zelenou barvou ukázáno, jaké pixely byly v původní anotaci chybně označeny jako nádorová tkáň a proto bylo nutné je z anotace odstranit. V mnoha případech byl problém s neúplností anotace daného nádoru v celém objemu. Experti v některých případech označovali nádor až ve chvíli, kdy byl dostatečně zřetelný, a tak nebyl nádor dokonale označen v celém svém objemu. V anotacích bylo nutné vyplnit díry a označit velké množství okolních pixelů kolem anotované části, které patřily k danému nádoru, ale nebyly označeny.

Dalším problémem byla meziexpertní neshoda anotací. Příklad je ukázán na Obr. 2.2. Tyto rozdíly mohly být dány tím, že jeden expert již určil útvar jako nádor a druhý ho ještě považoval za zdravou tkáň. V tomto případě navíc mohlo dojít i k chybě u experta vpravo, kdy by tento útvar mohl být vchlípeninou a tedy se nejedná o nádor. Z toho vyplývá závěr, že anotace nádorové tkáně nemusí být jednoznačná a mnohdy je složité léze segmentovat.



Obr. 2.2: Ukázka anotovaných dat z třetího krčního obratle. Vlevo je ukázka originálních dat, uprostřed označení prvním expertem a vpravo stejný snímek označený druhým expertem.

2.3 Úprava dostupné anotace

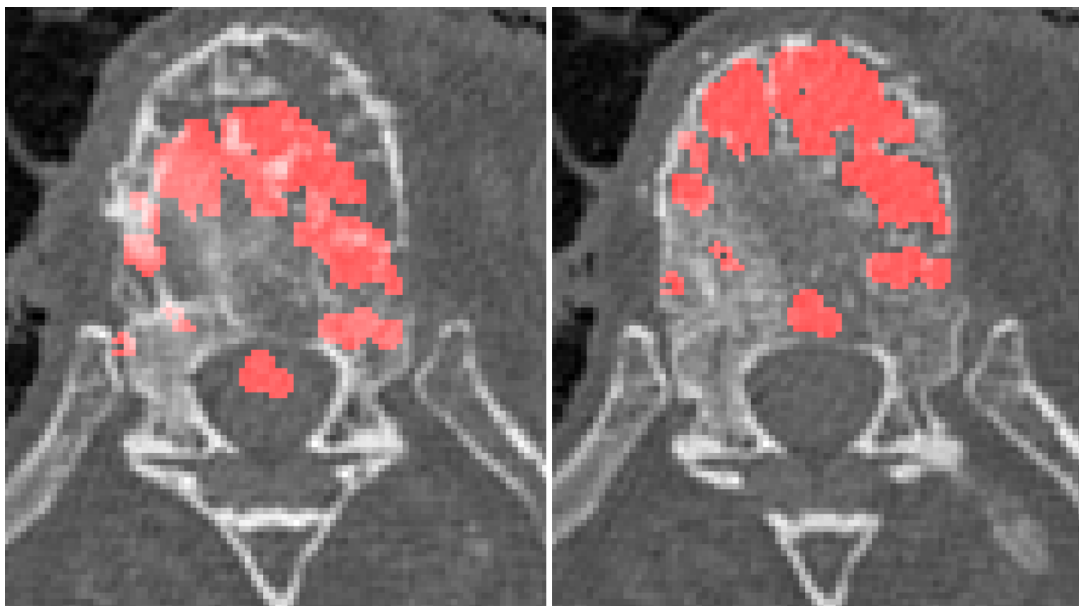
Modifikace dostupné databáze byla provedena v programovacím prostředí MathWorks MATLAB 2020a s využitím aplikace ImageSegmenter z Image Processing Toolboxu

11.1 v poloautomatickém režimu. Pro jednotlivé skeny se postup úpravy lišil dle dostupné anotace, ale obecně se skládal z následujících kroků:

- slícování originálních dat a dostupné anotace,
- odstranění špatně anotovaných pixelů,
- doplnění anotace léze,
- doplnění celistvosti lézí.

2.3.1 Slícování originálních dat a dostupné anotace

U 40 % skenů si rozměry originálních dat a anotace neodpovídaly a bylo potřeba správně vysegmentovat část obratle z originálních dat o rozměrech anotace. Poté bylo nutné slícovat data ve všech třech osách, kdy bylo nutné najít posun pro každý obratel zvlášť. Tento posun byl nalezen s okometrickým podobnostním kritériem. Na Obr. 2.3 lze vidět ukázkou slícování pro devátý hrudní obratel.



Obr. 2.3: Ukázkou slícování originálních dat a dostupné anotace pro devátý hrudní obratel. Zde například posun v ose z o 2 řezy a posun směrem nahoru o 11 px.

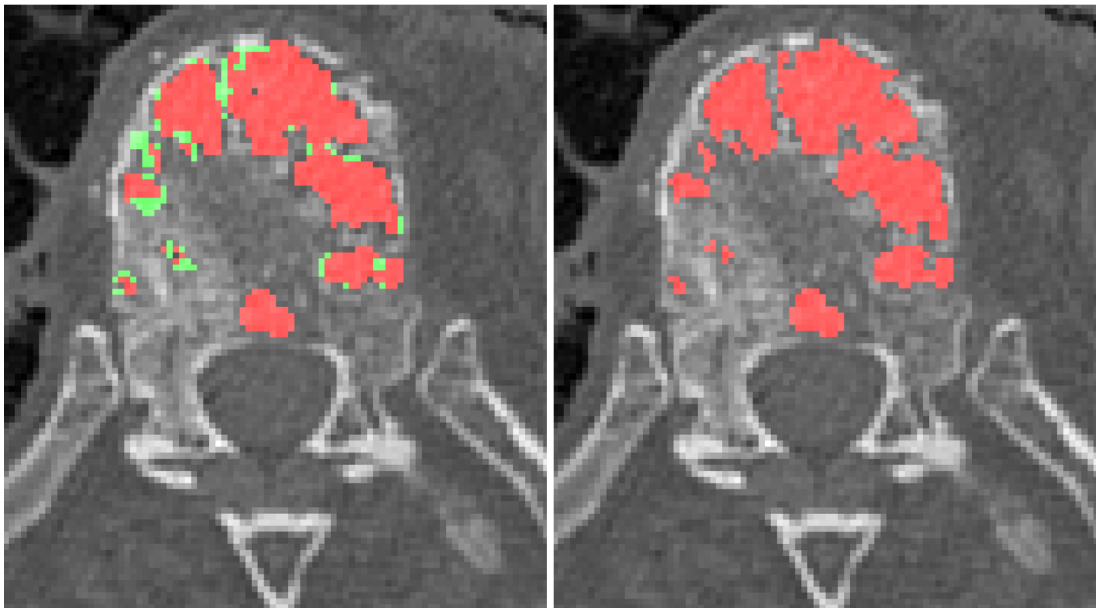
2.3.2 Odstranění špatně anotovaných pixelů

Po zajištění optimálního slícování anotace a nádorů v originálních datech bylo možné začít s vytvářením nové opravené anotace. V prvním kroku bylo nutné odstranit špatně anotované pixely. To probíhalo pomocí metody narůstání oblastí. Jako semínko byla zvolena nenádorová tkáň okolo anotace a subjektivně byly odstraněny

pixely, které byly špatně anotovány. Ukázka pixelů, které byly v dostupné anotaci špatně označeny je na Obr. 2.4 vlevo.

2.3.3 Doplnění anotace léze

Po odstranění špatně označených pixelů byly v dalším kroku dopraveny jednotlivé nádory pomocí metody narůstání oblastí. Jako semínko byl zvolen střed nádoru. Poté byly ještě ručně doplněny pixely, které nebyly touto metodou označeny, ale viditelně patřily k lézi. Na Obr. 2.4 vpravo lze vidět ukázkou finálního dočištění lézí.

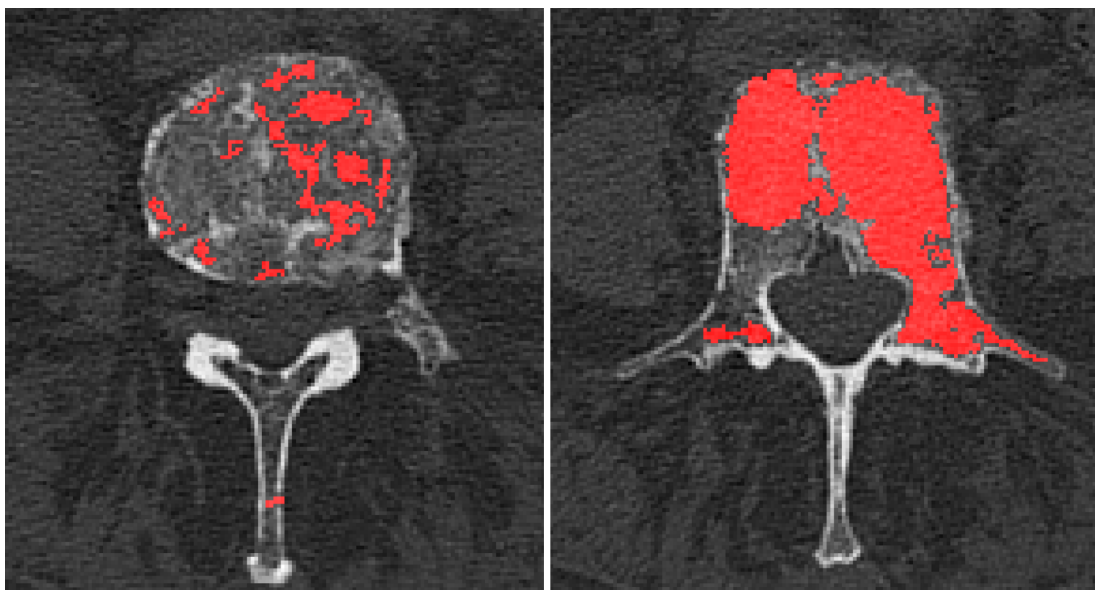


Obr. 2.4: Ukázka úpravy dostupné anotace. Vlevo jsou zelenou barvou označeny px, které byly špatně označeny a následně odstraněny. Vpravo je finální dočištění lézí.

2.3.4 Doplnění celistvosti lézí

Na závěr bylo provedeno doplnění celistvosti lézí. Tím se myslí doplnění nádorů, které byly v původní anotaci označeny v jiném místě z-osy a nádor jako celek nebyl dokonale označen v celém svém objemu. Toto doplnění celistvosti objemu je důležité pro následnou část práce, kde se využívá tvarová analýza.

Na Obr. 2.5 jsou vidět ukázky opravených anotací ze snímků, na kterých byla ukázána problematika původní anotace v kapitole 2.2 a Obr. 2.1.



Obr. 2.5: Ukázka modifikované anotace dat z pátého bederního obratle. Jsou to opravené snímky, které byly ukázány jako příklady problémů v anotaci, viz kapitola 2.2 a Obr. 2.1.

3 Návrh metodologie časové analýzy nádorů

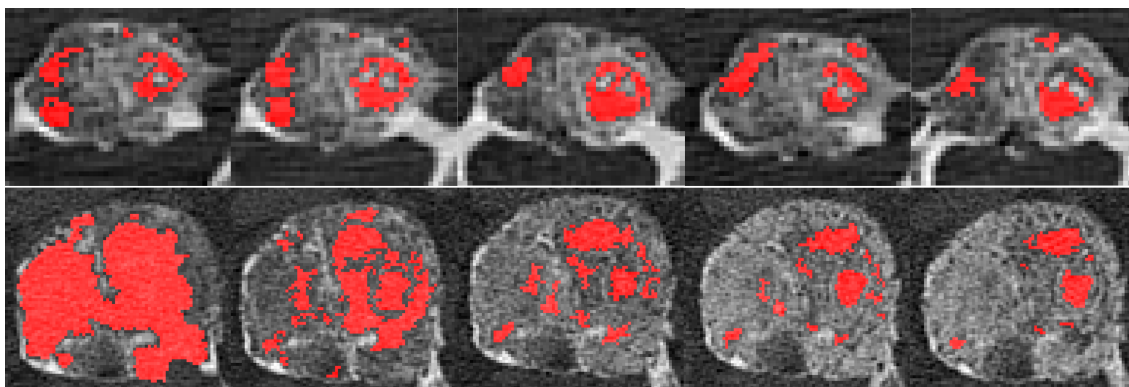
Časová analýza obecně znamená sledování určitého příznaku v čase. V onkologii je časová analýza vývoje léčených lézí stále ve stádiu výzkumu. V klinické praxi však může najít velké uplatnění při vyhodnocování, jakým způsobem reaguje nádorová tkáň na danou léčbu. Pro toto vyhodnocení je nutné získat relevantní příznaky, které budou charakteristické pro chování daných lézí v čase a z kterých by bylo možné upozorovat efektivitu dané léčby v kratší době.

3.1 Rozdělení nádorů podle tvarové charakterizace

Časová analýza nádorů páteře je velmi obtížný úkol, jelikož je v první řadě nutné jednotlivé nádory vysegmentovat. To lze dělat čistě manuálně, což je velmi časově náročné, nebo s využitím poloautomatické segmentace. Příkladem takové segmentace může být využití metody narůstání oblastí, kde se manuálně zadá semínko a nádor se tímto způsobem vysegmentuje. Tato metoda ovšem také nemusí být dokonalá a je často nutné finální manuální dočištění. Nádory se také mohou v čase vyvíjet, čímž se zejména myslí jejich růst, změna tvaru a jejich celková charakteristika (Obr. 3.1). Často se navíc v jednom obratli nevyskytuje pouze jeden nádor. Viditelně separované nádory z prvního skenu se mohou v čase spojovat a v následujících skenech mohou být viditelné jako jeden nádor. To stejné platí i obráceně, že se jeden kompaktní nádor může rozpadnout do mnoha menších (Obr. 3.1 dole). Z těchto důvodů může být analýza těchto nádorů neproveditelná a je nutné zvolit jiný přístup. Nádory (metastáze) můžeme v závislosti na jejich tvaru rozdělit na kompaktní osamocené nádory a nádory postihující celé tělo obratle. Z tohoto důvodu je nutné rozdělit návrh a realizaci časového vývoje nádorů páteře podle velikosti poškození obratle na analýzu kompaktních nádorů a na analýzu celých těl obratlů.

3.2 Metodologie analýzy kompaktních nádorů

Pro analýzu kompaktních nádorů je vyžadována přesná segmentace nádoru, což může být velmi problematický úkol zejména pro jeho časovou náročnost a nutnost přesné segmentace. Ta může probíhat čistě manuálně nebo poloautomaticky. Přesná manuální segmentace ve 3D prostoru je velmi časově náročná, a proto je lepší využít poloautomatických metod. I tyto metody ovšem často nemusí dát dokonalou anotaci nádoru a je nutné poté ještě manuálně dočistit okraje či zacelit díry. Další problém nastává, pokud je obratel již velmi postižen nádorovou tkání. Při velkém postižení se totiž často vyskytuje situace, kdy se dva separované nádory v čase sloučí, nebo se naopak jeden kompaktní nádor rozpadne na více malých. Získat anotaci jednoho



Obr. 3.1: Ukázka časového vývoje léčených nádorů ze třetího krčního obratle (nahore) a pátého bederního obratle (dole). Jedná se o snímek fúze originálních dat s vytvořenou anotací, kde červená barva odpovídá nádorové tkáni. První tři CT skeny byly po třech měsících, čtvrtý sken byl následně po pěti měsících a pátý sken po dalších čtyřech. Na dolní sekvenci lze vidět rozpad celistvého nádoru do mnoha menších.

kompaktního nádoru v čase může být tedy velmi problematické. Pokud se nám to ovšem podaří, je možné z nádoru získat množství příznaků. Mezi ně patří příznaky založené na statistické analýze, příznaky založené na tvarové analýze a příznaky založené na texturní analýze.

3.2.1 Statistické lokální příznaky

Jedním z relevantních příznaků mohou být statistické lokální příznaky, které vycházejí z literatury [11], ale byly pro potřeby této práce upraveny. Mezi statistické lokální příznaky, které se hodí pro hodnocení časového vývoje nádorů, lze zařadit průměrnou hodnotu, rozptyl či směrodatnou odchylku. Je vhodné zjistit i relativní hodnoty, které se vztahují ke zdravé trabekulární tkáni.

Průměrnou hodnotu (PH) nádorové tkáně lze vyjádřit ze vzorce

$$\mu = \frac{1}{M} \sum_z \sum_{x \in A_z} x, \quad (3.1)$$

kde proměnná z odpovídá jednotlivým řezům v z rovině, M odpovídá celkovému počtu pixelů nádoru, A odpovídá množině pixelů nádoru v daném řezu z a proměnná x odpovídá jednotlivým jasovým hodnotám pixelů z množiny A_z v daném řezu.

Na základě předchozího vztahu pro PH lze definovat rozptyl hodnot (RH) všech voxelů

$$\sigma^2 = \frac{1}{M} \sum_z \sum_{x \in A_z} (x - \mu)^2 \quad (3.2)$$

a směrodatnou odchylku hodnot všech voxelů

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{M} \sum_z \sum_{x \in A_z} (x - \mu)^2}. \quad (3.3)$$

Pro hodnocení časového vývoje nádorů je vhodné využít i relativní hodnoty těchto příznaků. Během léčby se časem může měnit množství kostní tkáně u pacienta, a z tohoto důvodu je nutná nějaká forma normalizace. Jednou takovou formou normalizace může být využití relativních hodnot. Proto zavádíme relativní průměrnou hodnotu (RPH) nádorové tkáně

$$\mu_{rel} = \frac{\mu}{\mu_{zdr}}, \quad (3.4)$$

kde μ_{zdr} odpovídá průměrné hodnotě zdravé trabekulární kosti.

Obdobným způsobem lze získat hodnotu relativního rozptylu (RRH)

$$\sigma_{rel}^2 = \frac{\sigma^2}{\sigma_{zdr}^2} \quad (3.5)$$

a relativní směrodatné odchylky

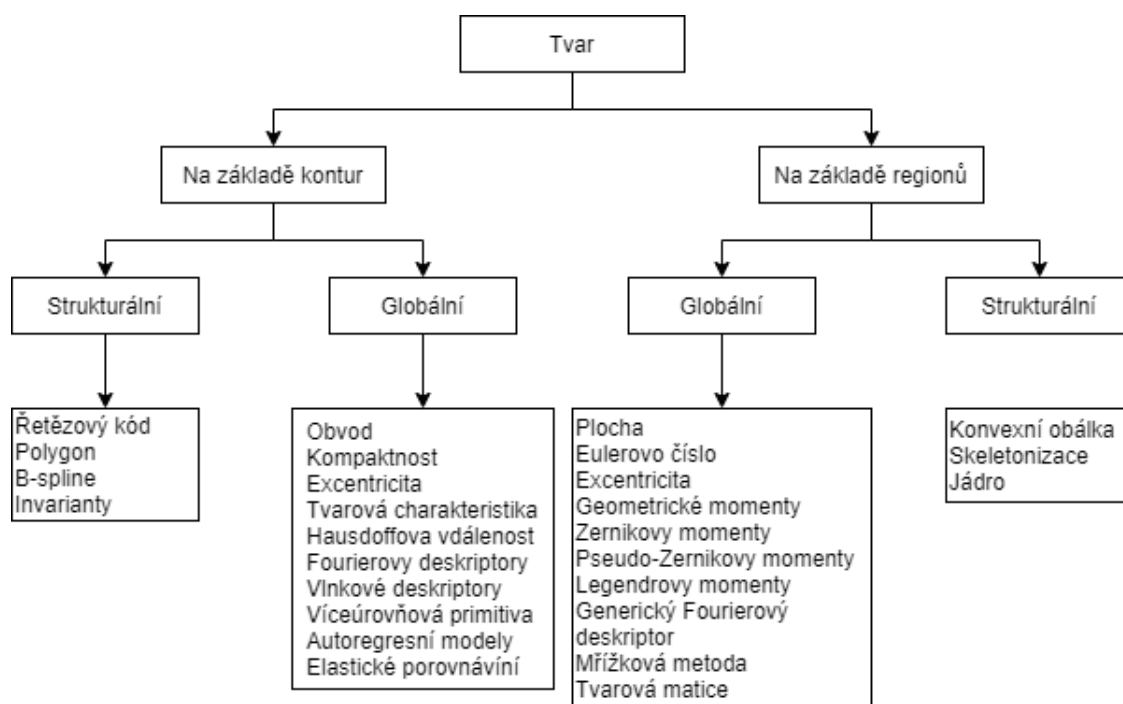
$$\sigma_{rel} = \frac{\sigma}{\sigma_{zdr}}, \quad (3.6)$$

kde σ_{zdr}^2 a σ_{zdr} odpovídají hodnotě rozptylu a směrodatné odchylky zdravé trabekulární tkáně. Jinou možností pro získání relativních hodnot může být využití kostní minerální hustoty (BMD)¹.

3.2.2 Příznaky založené na tvarové analýze

Pokud máme vysegmentovaný nádor, zdá se vhodné využít pro hodnocení časových změn páteřních nádorů i příznaky založené na tvarové analýze. Nádory se v čase mohou tvarově vyvíjet a měnit tak svůj tvar, to může být jeden z možných příznaků pro hodnocení časových změn. Tvar je důležitý vizuální příznak a patří mezi základní příznaky používané pro popis objektů. Techniky reprezentace a popisu tvaru lze obecně rozdělit do dvou kategorií: metody založené na základě kontur a metody založené na základě regionů. Každou z těchto tříd je dále možné rozdělit na strukturní nebo globální podle toho, jestli je tvar reprezentován jako celek nebo po částech (pomocí primitiv). Celá hierarchie členění metod tvarové analýzy je zobrazena na Obr. 3.2. [23, 24]

¹BMD - z anglického bone mineral density



Obr. 3.2: Přehled možností reprezentace tvarů v obraze [23, 24].

3.2.3 Tvarové deskriptory 2D obrazových dat

Jednoduché tvarové deskriptory pro 2D obrazová data jsou založeny na měření complexity tvaru na základě různých parametrů. Jedním z nejjednodušších je plocha (obsah), která je definována počtem pixelů v objektu. Dalším je obvod, který je založen na základě kontury a jedná se o sumu vzdáleností mezi pixely obrysu. Kruhovitost je definována kombinací předchozích deskriptorů jako $C = \text{obvod}^2 / \text{plocha}$. Excentricita je poměr délky hlavní osy proti délce vedlejší osy. Dále existují orientace hlavní osy a tzv. ohybová energie², která udává množství energie, které musí být dodáno počátečnímu objektu (např. kružnice), aby se jeho tvar změnil na analyzovaný objekt. Dalšími příznaky založenými na základě kontury jsou konvexnost, kruhová variance a eliptická variance. [23, 24]

Další skupinou jsou speciální deskriptory popisující topologii. Jejich vlastností je neměnnost při elastické transformaci a jde například o počet děr, počet spojených prvků v objektu, popis symetrií, úhlové funkce, počty vrcholů, hran a rohů, kulatost, hranatost a mnoho dalších. Speciální skupinu tvoří příznaky vycházející z fraktální geometrie, Fourierovské deskriptory, analýza zakřivenosti, analýza založená na škálovacích transformacích, Zernikovy momenty, vlnkové deskriptory a další.[25]

²z anglického bending energy

3.2.4 Tvarové deskriptory 3D obrazových dat

Nádory páteře jsou ovšem 3D objekty a pro jejich časovou analýzu je vhodné se zaměřit především na tvarové deskriptory, které popisují 3D objekty. Nejjednodušším je objem, který je definován vztahem

$$V = \sum_z S_z, \quad (3.7)$$

kde proměnná z odpovídá jednotlivým řezům v z rovině a S_z odpovídá obsahu objektu v daném řezu z . Tento jednoduchý deskriptor nám může ukázat, jak se mění velikost nádoru v čase, což může signalizovat odpověď na léčbu. Problémem tohoto příznaku je ovšem jeho obtížná interpretace, protože objem se zvětšuje se třetí mocninou a je tedy nutné data normalizovat.

Jedním z 2D deskriptorů, které lze snadno rozšířit do 3D, je kruhovitost. Ta je pro 3D objekty definována vztahem

$$C_{3D} = \frac{36\pi \cdot V^2}{S^3}, \quad (3.8)$$

kde V je objem objektu a S je jeho povrch. Tento příznak nám může ukázat, jestli je daný nádor v čase kompaktní, nebo mění svůj tvar a roste do okolní tkáně. [26]

Mezi další použitelné příznaky patří povrch, těžiště, solidnost, směr růstu nádoru ve třech na sebe kolmých směrech a další.

3.2.5 Příznaky založené na texturní analýze

Jak lze vidět z Obr. 3.3, při léčbě se mění textura snímané tkáně tím, že se do lytických lézí postupně ukládají minerální látky. Jak lze z téhož snímku vidět, lytické léze se zacelují od okraje ke středu. Způsob jakým se se tkáň remodeluje, může být typické pro odpověď nádoru na danou léčbu. Textura se může vyznačovat hrubostí, silou nebo směrovostí, což může být charakteristické pro remodelaci a chování nádoru v čase. V této práci se budeme zabývat pouze příznakovými metodami texturní analýzy, které vytváří příznakový vektor pro každý pixel obrazu. Existuje poměrně velké množství příznakových přístupů a pro hodnocení časového vývoje můžeme vybrat některé z nich:

- lokální parametry,
- lokální statistiky,
- lokální spektra.

Lokálními parametry se myslí výsledky po aplikaci lokálních operátorů. Do této skupiny můžeme zařadit mikrostrukturní metody, kdy se v tomto přístupu jedná o analýzu velmi jemných struktur, jakými mohou být právě data nádorů. Základem metody je filtrace původního obrazu se souborem konvolučních masek, čímž získáme

parametrický prostor, ve kterém by mohlo být možné najít, jaké parametry jsou typické pro odezvu na danou léčbu. Velikost masek může být například 3×3 px a každá použitá maska zvýrazňuje určitý rys. Jako masky mohou být použity masky pro výpočet lokálního průměru, zvýraznění hran a detekce bodů. Do lokálních statistik můžeme zařadit již zmíněný lokální průměr, lokální rozptyl a další. Texturní analýza na základě významných oblastí ve spektru může být využita v případě, pokud se nalezne oblast spektra, která bude charakterizovat chování nádoru. [11, 27]



Obr. 3.3: Ukázka časového vývoje textury u léčených nádorů z páteho bederního obratle.

3.3 Metodologie analýzy celých těl obratlů

Tento přístup analýzy vyžaduje segmentaci obratle pro další analýzu. Existují různé přístupy pro segmentaci obratlů z CT dat, jako jsou metody bez využití tvarové znalosti, přístupy s využitím „slabé“ tvarové informace, metody využívající intenzitní modely, metody využívající mřížkové modely, speciální modely a jejich kombinace, a modely založené na strojovém učení. Podrobnější popis je možné nalézt v literatuře [28].

Obecně je nalezení těl obratlů mnohem méně časově náročné než segmentace jednotlivých nádorů a není zde kladen takový důraz na přesnost segmentace jako u segmentace jednotlivých nádorů. Tento přístup je navíc vhodný pro velmi postižené obratle, u kterých je již obtížné definovat kompaktní nádory a provést u nich například tvarovou analýzu. V takovém případě je nutné zvolit jiné metody analýzy takto postiženého obratle. Jednou z možností je tedy výpočet příznaků z celého těla obratle nebo z určité oblasti zájmu. Tato metoda ovšem může být poměrně hodně citlivá na zvolený region zájmu. Za ten lze například zvolit kvádr nebo válec ze středu těla obratle. Tento výběr je rychlý a může nám ukázat chování těla obratle. Záleží ovšem, jak velký daný útvar zvolíme. Může se totiž stát, že v naší oblasti zájmu se nemusí vyskytovat nádorová tkáň nebo se nám nemusí podařit vysegmentovat stejnou oblast zájmu v následujících skenech.

3.3.1 Statistické lokální příznaky

Příznaky, které mohou být získány z celého těla obratle, zahrnují již zmíněnou průměrnou hodnotu a zejména rozptyl intenzity voxelů. Předpokládejme velmi vážně postižený obratel lytickou lézí jako je například Obr. 3.1 dole. Při léčbě dochází k remodelaci kostní tkáně s ukládáním minerálů do oblasti lytické léze tak, že by celkový rozptyl intenzity měl růst. Tento parametr navíc může ukázat časový vývoj nádorů i pro velmi silně postižené obratle, u kterých nelze kompaktní nádory vysegmentovat.

3.3.2 Texturní analýza

Další možností může být již zmíněná texturní analýza. Díky ní je možné detekovat unikátní primitiva, která jsou charakteristická pro tkáň, která prochází remodelací s ukládáním vápníku. Takto lze tedy detekovat odpověď nádoru na danou léčbu a vyhodnotit tak časový vývoj různých příznaků z celého obratle. Texturní analýza celého těla obratle se zdá být výhodnější než texturní analýza jednotlivých lézí. To je dáno tím, že když segmentujeme jednotlivé léze, tak se charakteristika jednotlivých vysegmentovaných lézí nemusí moc lišit, protože segmentací ztrácíme informaci o již nenádorové tkáni. Při texturní analýze celého obratle však můžeme lépe pozorovat změny v okolí lézí a sledovat, jestli se zde nevyskytuje typické primitivum signalizující odpověď na danou léčbu.

3.3.3 Spektrální analýza

Z celého těla obratle je možné vybrat oblast zájmu aspoň o velikosti 30×30 px a provést spektrální analýzu. Ta nám může ukázat, jak se mění výkonové spektrum na daných absolutních prostorových frekvencích. Při předpokladu velmi postiženého obratle lytickou lézí, jako je na Obr. 3.3, dochází při léčení ke vzniku jemných hran. Lze tedy předpokládat, že se při léčbě bude zvyšovat výkon na vyšších prostorových frekvencích, a to může charakterizovat, jestli pacient odpovídá na léčbu. Pro hodnocení je však nutné mít slícovaná data a je vhodné využít i průměrování z více řezů v daném skenu.

4 Realizace navržené metodologie

V praktické části je implementován návrh metodiky popsany v kapitole 3. Pro implementaci byl využit programovací jazyk MathWorks MATLAB 2020a, ve kterém byly dle metodologie získány příznaky pro časový vývoj.

4.1 Analýza časového vývoje kompaktních nádorů

Vzhledem k rozsáhlému poškození testovaných obratlů je obtížné najít kompaktní nádory, které lze jednoznačně vysegmentovat v pěti po sobě jdoucích skenech. V mnoha případech se nádory totiž spojovaly nebo rozpadaly. Nakonec bylo vybráno deset lytických a dva blastické nádory, které byly podle navržené metodologie upraveny (viz. kapitola 2.3). Nádory byly vybrány z krčních a hrudních obratlů a byly rozděleny podle typu a velikosti, viz tabulka 4.1.

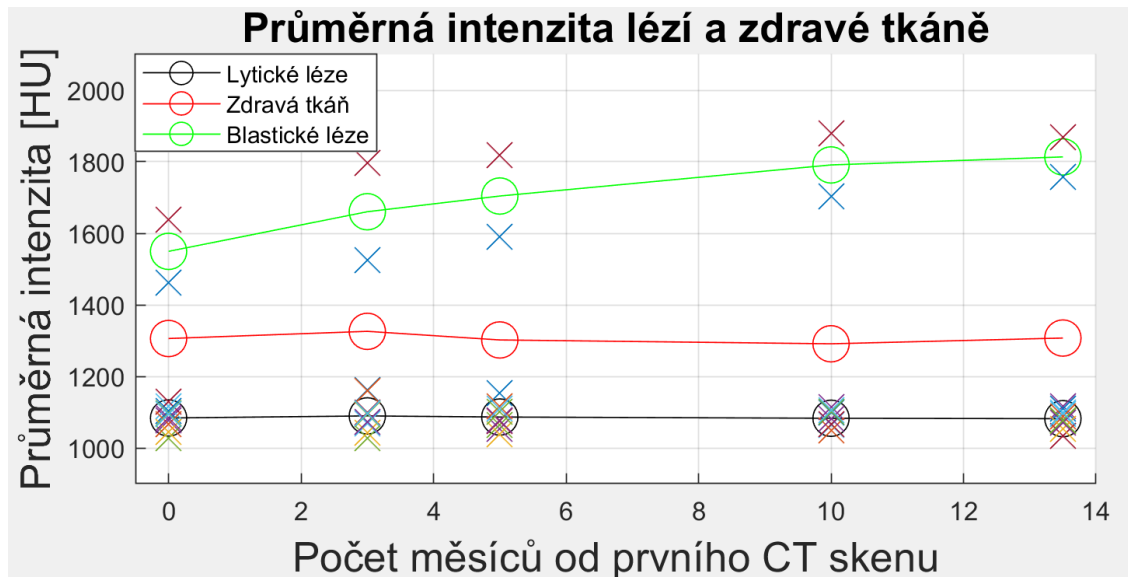
Tab. 4.1: Tabulka nádorů

Obratel	Lytické do 100 mm ³	Lytické nad 100 mm ³	Blastické
3	2	0	0
4	2	0	0
5	2	0	1
6	0	1	0
8	0	1	1
9	0	1	0
12	0	1	0

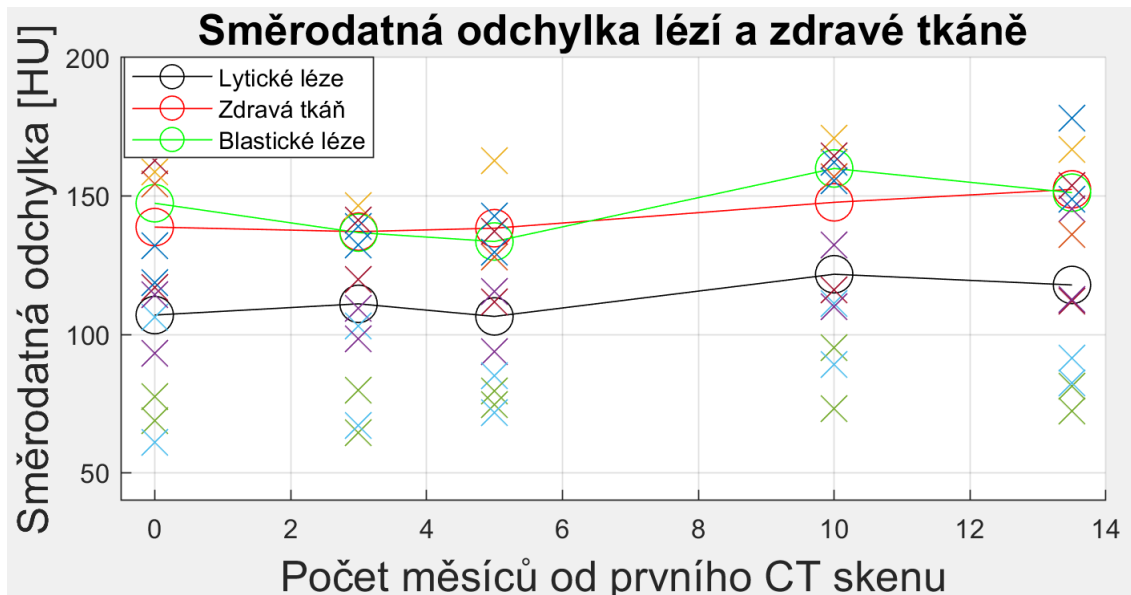
4.1.1 Statistické lokální příznaky

Ze statistických lokálních příznaků jsou ukázány průměrná intenzita a směrodatná odchylka přes všechny lytické a blastické nádory. Na Obr. 4.1 je vyznačen vývoj průměrné intenzity přes všechny lytické léze (černá křivka) a přes blastické léze (zelená křivka). Červenou barvou je znázorněna průměrná hodnota přes zdravou tkáň z obratlů, z kterých byly léze vysegmentovány. Z grafu lze vidět, že průměrná hodnota lytických lézí zůstává v čase konstantní. Průměrná hodnota blastických lézí na druhou stranu výrazně roste, což může indikovat ukládání minerálů do blastických lézí. To odpovídá tomu, že byly vybrány blastické léze, které v čase výrazně rostly. Na Obr. 4.2 je pak pro stejná data vyznačen vývoj směrodatné odchylky. Z grafu lze vidět, že směrodatná odchylka všech typů tkáně se lehce zvyšuje. Pro lytické léze je

charakteristická nižší hodnota směrodatné odchyly z důvodu zaniknutí trabekulární tkáně a vzniku homogenní oblasti.



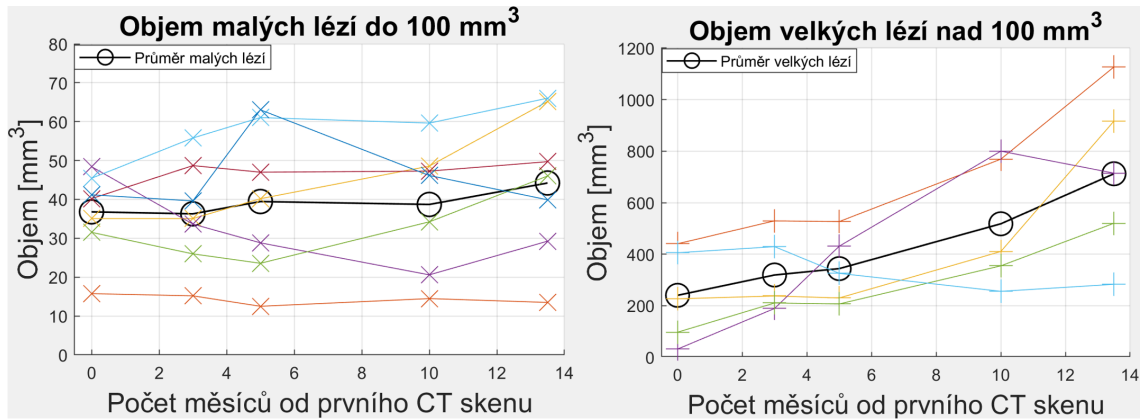
Obr. 4.1: Průměrná intenzita lézí a zdravé tkáně. Pseudospojitá závislost průměrné hodnoty přes blastické léze je vyznačena zelenou barvou, přes zdravé tkáně červenou barvou a přes lytické léze černou barvou.



Obr. 4.2: Směrodatná odchylna lézí a zdravé tkáně. Pseudospojitá závislost průměrné hodnoty směrodatné odchyly přes blastické léze je vyznačena zelenou barvou, přes zdravé tkáně červenou barvou a přes lytické léze černou barvou.

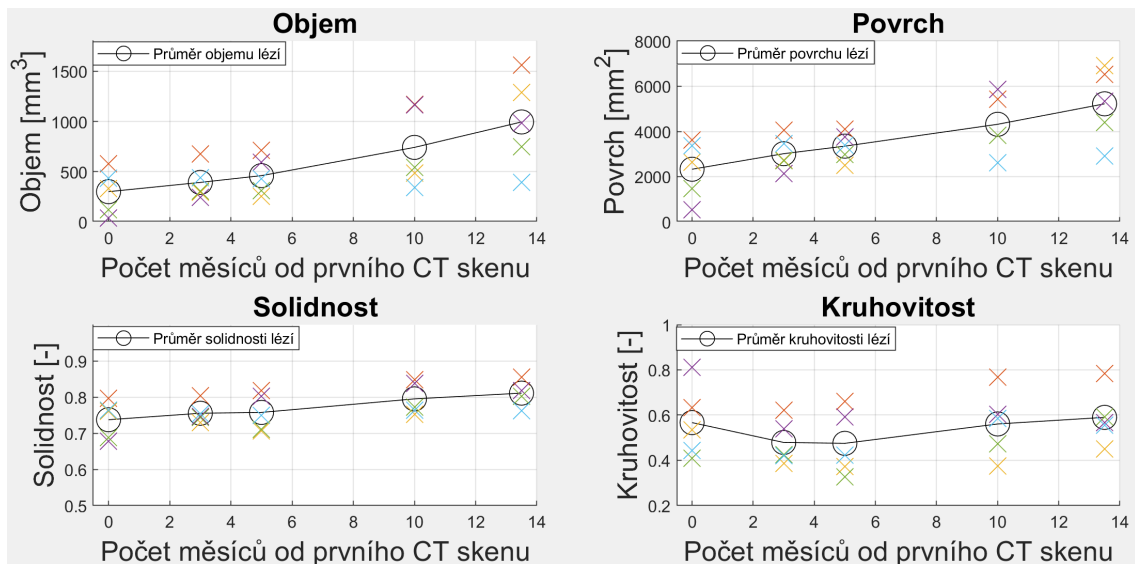
4.1.2 Tvarové příznaky

Základním tvarovým příznakem pro hodnocení lézí je objem. Na Obr. 4.3 vlevo je vyznačen vývoj objemu malých lézí do 100 mm^3 , kterých bylo sedm, a vpravo vývoj objemu velkých lézí nad 100 mm^3 , kterých bylo pět. Z grafů lze vidět, že se zvětšují malé i velké léze. U velkých lézí je nárůst poměrně značný a tento příznak může charakterizovat, že léze nereagují na léčbu a neustále rostou. Problematickým faktorem u této analýzy je však přesná anotace nádoru.



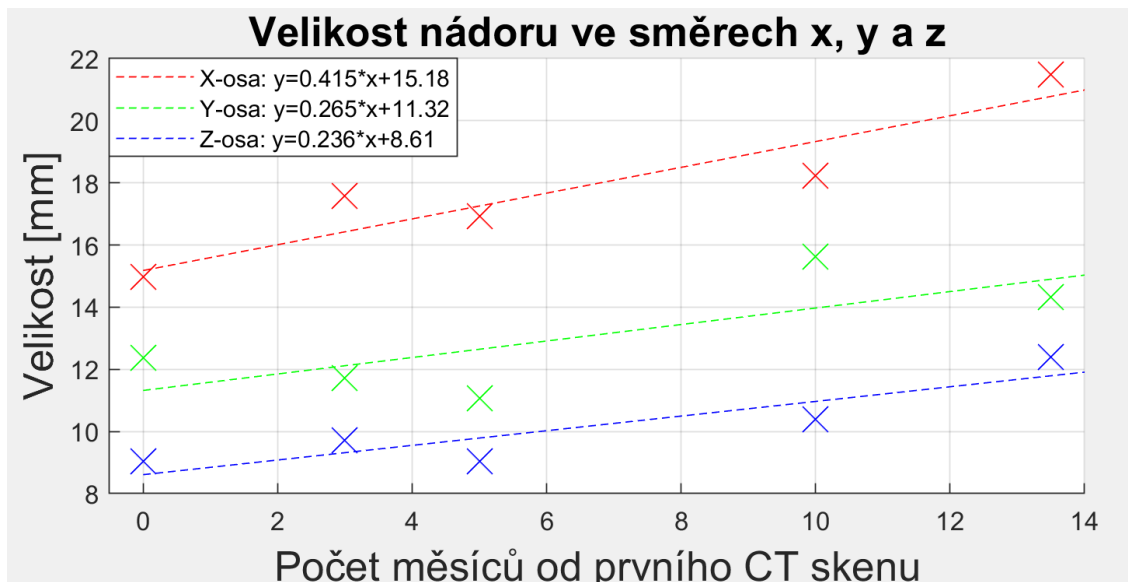
Obr. 4.3: Pseudospojitý graf vývoje objemu malých lézí do 100 mm^3 (vlevo) a velkých lézí nad 100 mm^3 (vpravo) s lineární interpolací. Černá křivka reprezentuje průměrný objem přes tyto nádory.

Dalšími tvarovými příznaky jsou povrch nádoru, solidnost a kruhovitost. Solidnost je podíl objemu nádoru proti objemu konvexní obálky vytvořené pro tento nádor. Pro výpočet těchto příznaků nebyla vytvořena anotace nádorů vhodná z důvodu složitého členění okrajů a anizotropní velikosti voxelu. Proto byla vytvořena převzorkovaná anotace s izotropickými voxely pro vybrané nádory tvořené konvexní obálkou daného nádoru. Databáze byla tvořena pěti velkými nádory se zjednodušeným tvarem, který se dal zmíněnými příznaky pozorovat. Na Obr. 4.4 jsou ukázány grafy objemu, povrchu, solidnosti a kruhovitosti pro vybrané nádory. Jak můžeme z grafů vidět, průměrné hodnoty objemu, povrchu a solidnosti přes vybrané nádory v čase rostou. Kruhovitost lehce klesá nebo je konstantní. Se zvětšujícím se objemem se logicky zvětšuje i povrch nádoru. Tím, že kruhovitost lehce klesá, se dá říci, že daný nádor neroste ve všech směrech stejně, ale pravděpodobně se rozrůstá v některém směru více než v ostatních. Parametr kruhovitosti se zdá být více vhodný pro blastické léze, protože tento typ hyperdenzních lézí většinou tvoří kulaté útvary a zůstává poměrně kompaktní. Lytické léze jsou často mnohem více členité a rozrůstají se nepravidelně do různých směrů.



Obr. 4.4: Grafy objemu, povrchu, solidnosti a kruhovitosti pro vybrané velké nádory na upravené anotaci vzniklé komplexní obálkou původní anotace. Černou křivkou je vždy znázorněn průměr daného příznaku přes všechny léze.

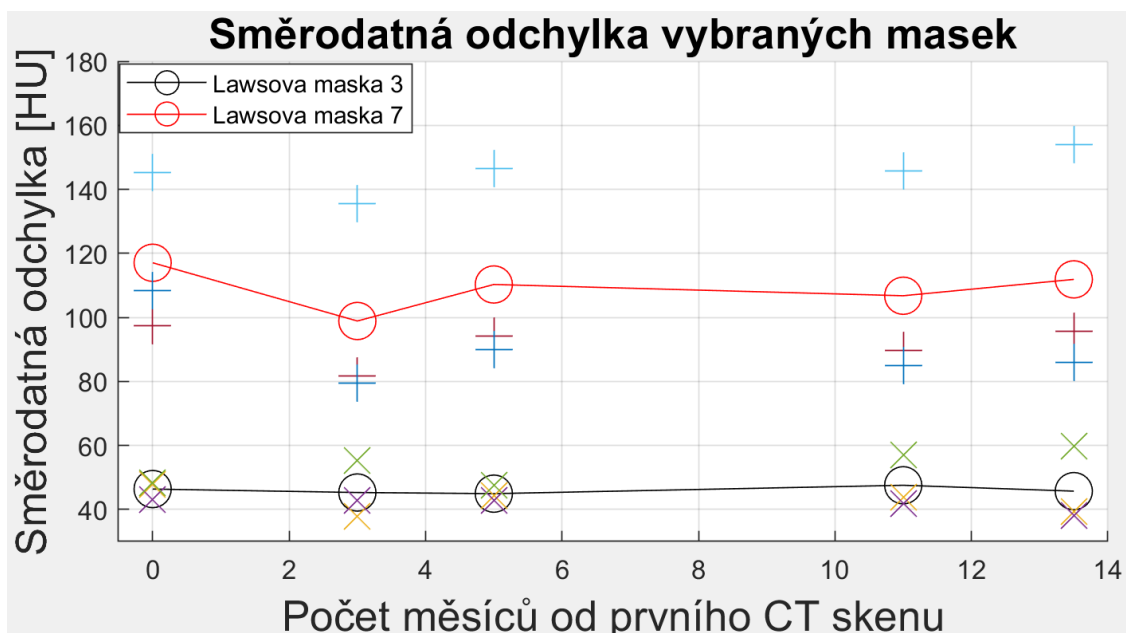
Zajímavým tvarovým příznakem může být, v jakém směru se nádor rozrůstá. Na Obr. 4.5 je ukázána lineární regrese velikosti nádoru ve třech zvolených osách x, y a z. Z grafu lze vidět, že se daný nádor rozrůstal do všech směrů, ale převažující růst byl v x-ové ose. V našem případě pro axiální řezy je největší růst v mediálně laterální rovině.



Obr. 4.5: Graf vývoje velikosti léze v osách x, y a z pro vybraný lytický nádor.

4.1.3 Texturní analýza

Dalším provedeným experimentem bylo použití texturní analýzy na vybrané nádory. Pro analýzu byly využity Lawsovy masky, kdy na Obr. 4.6 lze vidět vykreslenou průměrnou směrodatnou odchylku příznaku z oblasti nádoru po konvoluci s vybranými maskami. Vybrané masky aproximují druhou derivaci ve směru x (červená křivka) a ve směru y (černá křivka). Z grafu lze vidět, že směrodatná odchylka příznaku je ve směru x podstatně vyšší a lehce klesá. Ve směru y je hodnota konstantní.



Obr. 4.6: Směrodatná odchylka příznaku po aplikaci vybraných Lawsových masek pro tři vybrané nádory. Křížky je vyznačena směrodatná odchylka pro hodnoty příznaku odpovídající druhé derivaci ve směru y a plusy druhé derivaci ve směru x. Černá a červená křivka udává jejich průměrnou hodnotu přes dané nádory.

4.2 Analýza časového vývoje celých těl obratlů

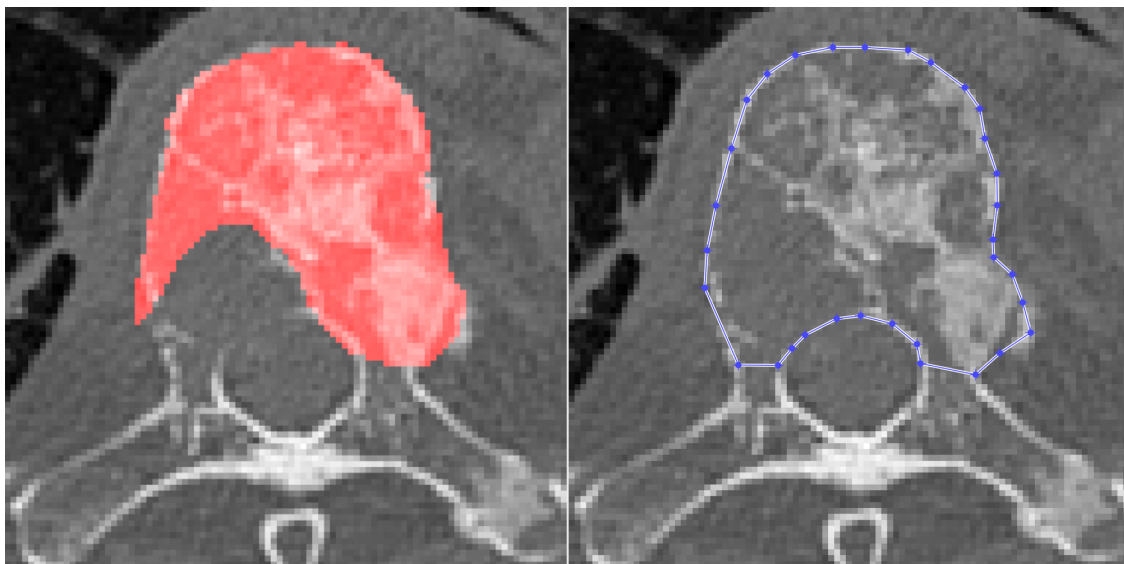
4.2.1 Tvorba databáze celých těl obratlů

Mnoho obratlů bylo postiženo tak rozsáhlým poškozením nádorovou tkání, že se z nich nedalo jednotlivé nádory vysegmentovat. Z tohoto důvodu musel být pro analýzu takto postižených obratlů zvolen jiný přístup, který je založený na analýze celých těl obratlů. Pro tuto analýzu je nutné mít anotaci těl obratlů. Ta ovšem pro dostupná data nebyla kompletní pro všechny skeny, viz Tab. 4.2. V některých případech, jako je ukázáno na Obr. 4.7, nebyla dostupná anotace přesná a musela být

opravena. Celkově byly vytvořeny anotace pro 11 těl obratlů. Získané anotace byly pro další využití erodované, aby se odstranil vliv kortikální části obratle. Příklad erodované anotace je ukázán na Obr. 5.3 vpravo.

Tab. 4.2: Tabulka shrnující informace o dostupných anotacích těl obratlů. Slovem částečně se myslí potřeba ručně opravit jen některé řezy z anotace.

Číslo skenu	I	II	III	IV	V
Segmentace obratlů	Ano	Ano	Ne	Ano	Ano
Anotace těl obratlů	Ne	Ne	Ne	Ano	Ano
Ruční vytvoření anotace	Ano	Ano	Ano	Částečně	Částečně

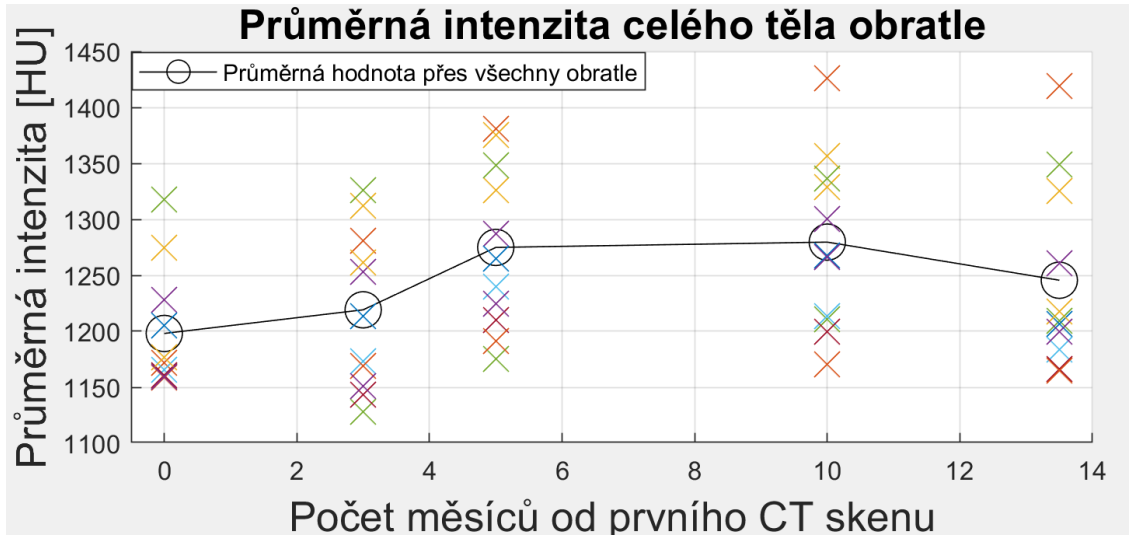


Obr. 4.7: Ukázka problematiky anotace těl obratlů z šestého hrudního obratle. Vlevo je vidět dostupná anotace těla obratle. Vpravo ručně vytvořená anotace těla obratle.

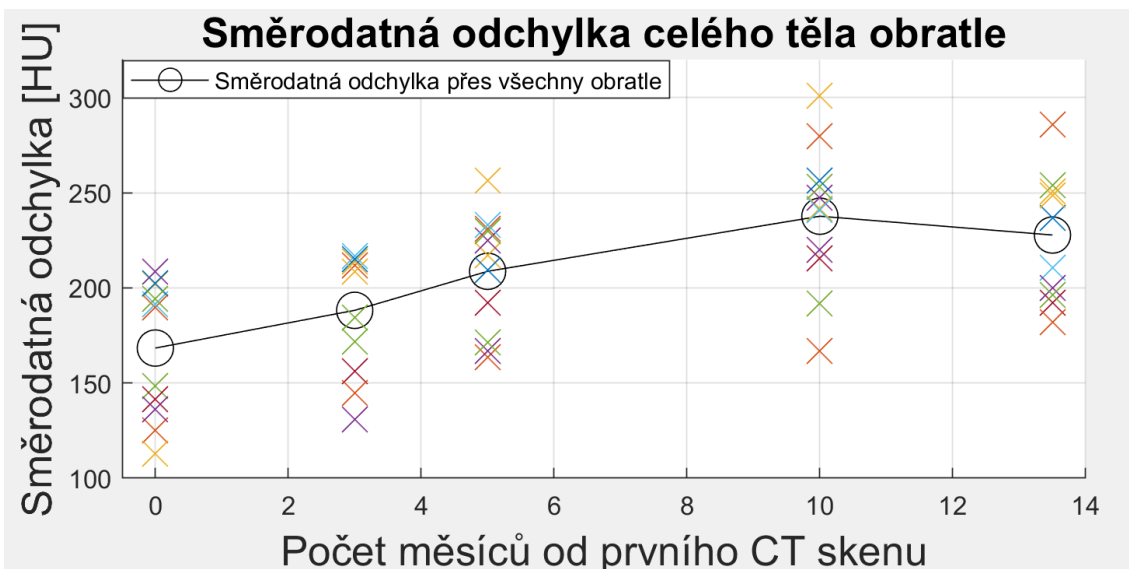
4.2.2 Statistické lokální příznaky

Pro hodnocení celých těl obratlů je možné opět zvolit statistické lokální příznaky. Na Obr. 4.8 je zobrazen vývoj průměrné intenzity těla obratle pro erodovanou masku. Černou barvou je zobrazena průměrná hodnota přes všechny obratle. Jak lze z grafu vidět, v prvních třech skenech hodnota výrazně roste, ale u posledního skenu klesá. Zvyšování průměrné hodnoty může indikovat buď léčení lytických lézí nebo vznik blastických lézí v obratli. V našem případě byla dostupná data s rozsáhlým poškozením obratlů lytickými lézemi, které se v průběhu času zmenšovaly viz Obr. 3.3,

kde je vidět zmenšování lytických lézí. Při léčení a zmenšování lytických lézí také dochází ke zvyšování rozptylu a tedy i směrodatné odchylky v daném obratli. Tento fakt je zobrazen na Obr. 4.9, kde je vidět zvyšující se hodnota směrodatné odchylky charakterizující ukládání minerálů do lytických lézí.



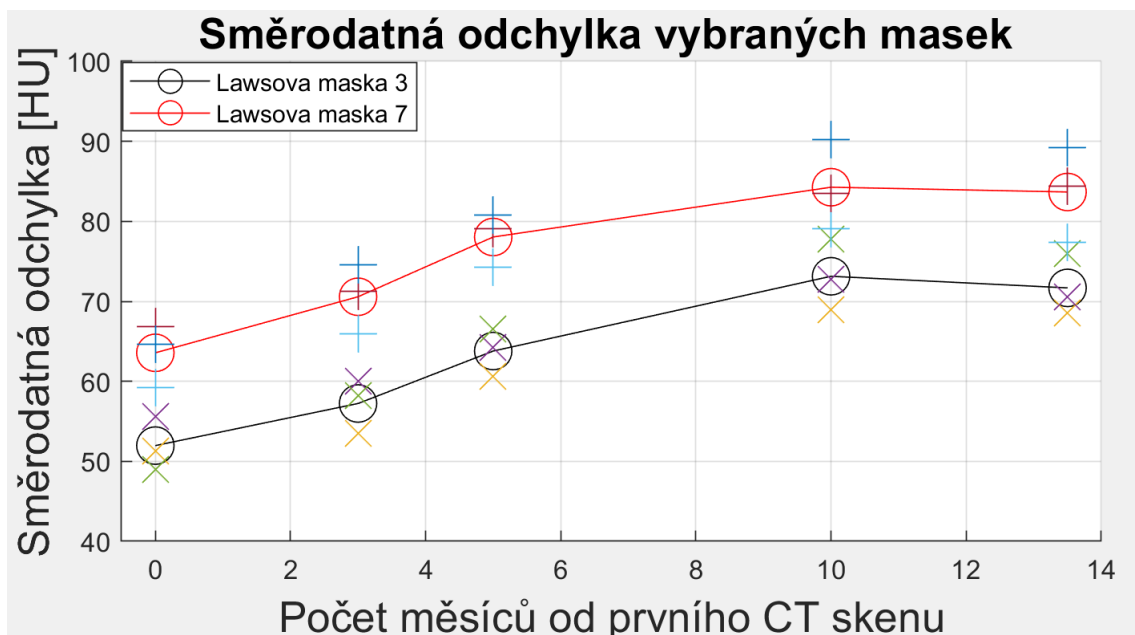
Obr. 4.8: Průměrná intenzita celého těla obratle pro erodovanou masku těla obratle. Černá čára je pseudospojitá závislost průměrná hodnoty přes všechny obratle.



Obr. 4.9: Směrodatná odchylka celého těla obratle pro erodovanou masku těla obratle. Černá čára je pseudospojitá závislost směrodatné odchylky přes obratle.

4.2.3 Texturní analýza

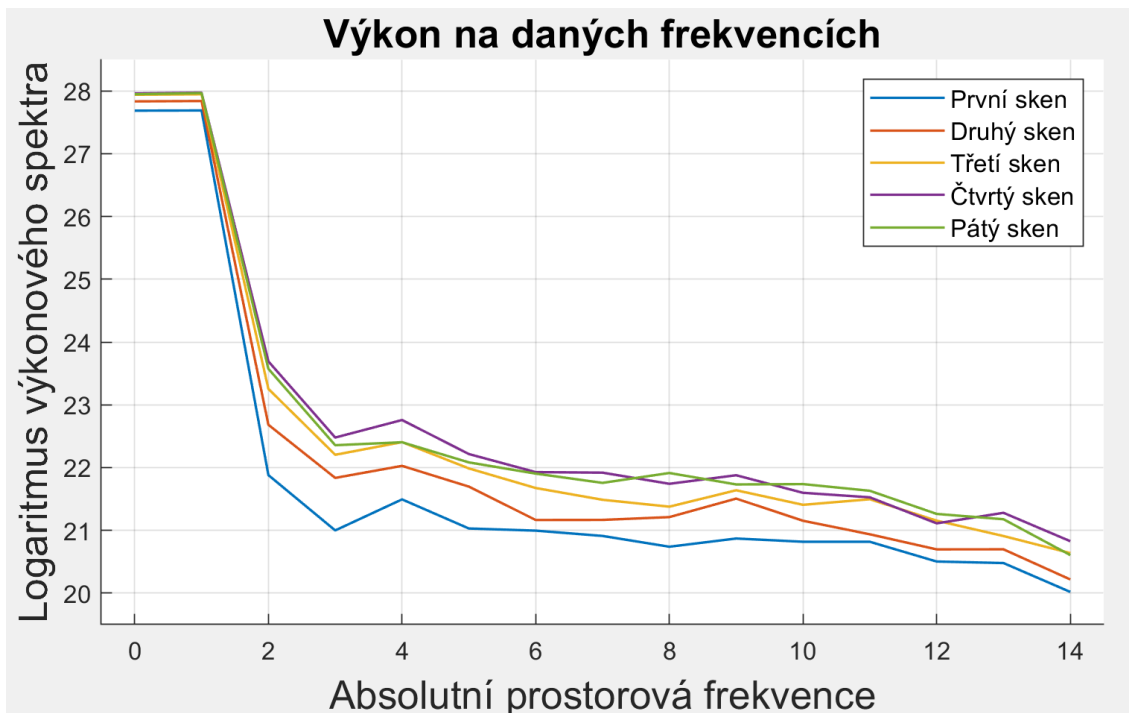
Zajímavé příznaky pro hodnocení celých těl obratlů mohou být příznaky založené na texturní analýze. Charakteristickou texturu při léčbě je vidět na Obr. 3.3. Experimentálně byla vyzkoušena mikrostrukturní analýza pomocí Lawsových masek na erodované anotaci těl obratlů. Z analýzy vychází, že pro tři bederní obratle se průměrná hodnota daných příznaků z oblasti zájmu v čase téměř nemění, kromě první masky tvořící vyhlazovací filtr,. Směrodatná odchylka příznaku z oblasti zájmu na druhou stranu značně roste pro všech devět masek, což je ukázáno na příkladu Lawsových masek tři a sedm, které aproximují druhé derivace v horizontálním a vertikálním směru (Obr. 4.10). Z grafu je patrné, že průměrná hodnota směrodatných odchylek příznaku se pro obě masky značně zvýšila. To charakterizuje zvýšený výskyt hran v obratlích, který je dán ukládáním minerálů při uzdravování lytických lézí. Vybrané obratle byly v prvním skenu viditelně velmi poškozené lytickými lézemi a v průběhu času u nich docházelo k ukládání značného množství minerálů charakterizující léčení obratle. Lze tedy předpokládat, že zvyšování směrodatné odchylky vybraných Lawsových masek může značit odpověď nádorů na léčbu. V příloze jsou na Obr. A.1 a na Obr. A.2 zobrazeny průběhy příznaků pro všech devět masek.



Obr. 4.10: Směrodatná odchylka příznaku z oblasti zájmu pro vybrané Lawsovy masky pro tři bederní obratle. Křížky je vyznačena směrodatná odchylka příznaku získaného druhou derivací ve směru y a plusy druhou derivací ve směru x. Černá a červená křivka udává průměrnou hodnotu příznaku přes dané obratle.

4.2.4 Frekvenční analýza

Vysoká směrodatná odchylka hranových detektorů u mikrostrukturní analýzy naznačuje, že by se mohla měnit frekvenční charakteristika obratlů v čase. Na Obr. 4.11 lze vidět závislost výkonu spektra na dané absolutní prostorové frekvenci pro jednotlivé skeny z vybrané oblasti o velikosti $30 \times 30 \times 5$ voxelů z pátého bederního obratle. Z grafu je viditelné, že se v čase zvyšuje velikost vyšších frekvencí reprezentujících detaily a hrany v obraze. Vybraný obratel se postupem času léčil a lze se tedy domnívat, že zvyšující se výkon na vyšších frekvencích pro velmi postižené obratle lytickou tkání může charakterizovat odpověď na léčbu.

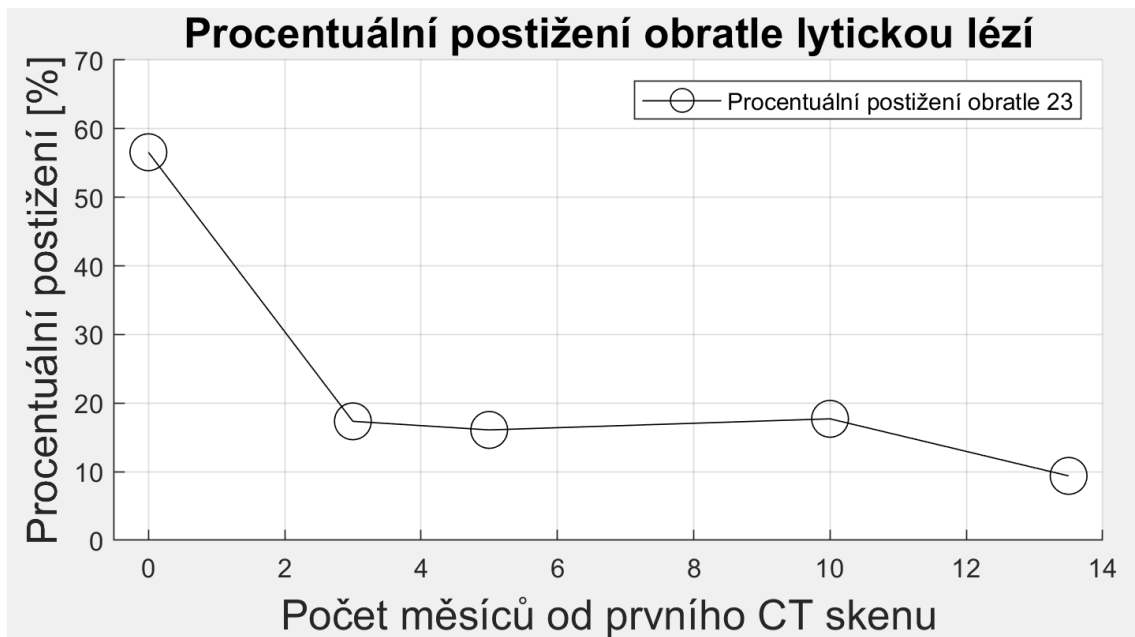


Obr. 4.11: Frekvenční analýza vybraného úseku z pátého bederního obratle o velikosti $30 \times 30 \times 5$ voxelů. Na grafu je zprůměrovaný výkon spektra ve frekvenčním pásmu daném absolutní prostorovou frekvencí z pěti řezů pro každý sken z manuálně slícovaných dat.

4.2.5 Procentuální postižení obratle lézemi

Zajímavým příznakem může být vývoj procentuálního postižení obratle nádorovou tkání. Na Obr. 4.12 je zobrazeno procentuální postižení pátého bederního obratle lytickou tkání ve vybrané oblasti zájmu. Je to obratel, jehož časový vývoj postižení nádorovou tkání je zobrazen na Obr. 3.1 dole. Z grafu lze vidět, že v prvním skenu

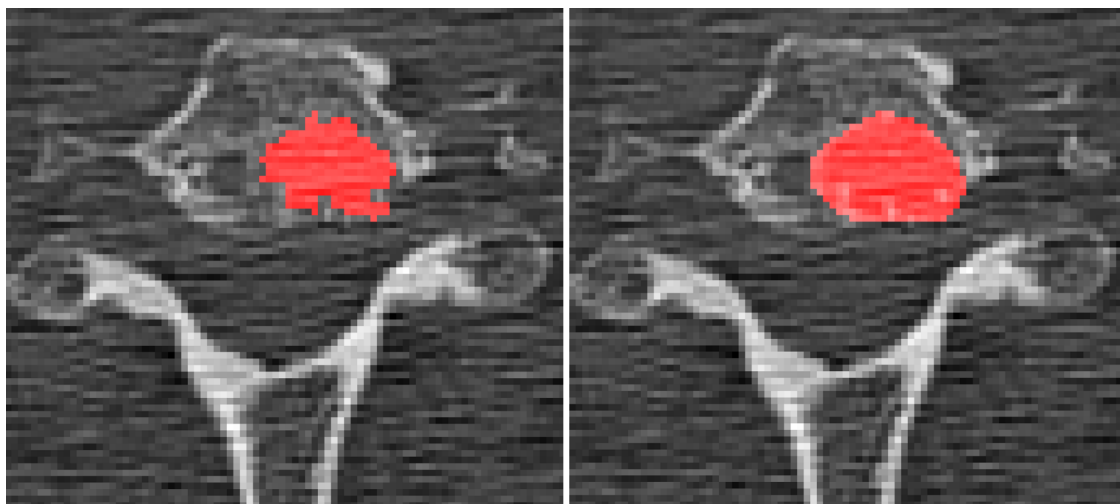
byl daný obratel z více jak poloviny postižen lytickými lézemi. V průběhu dalších skenů je viditelný značný ústup lytických lézí, který pravděpodobně charakterizuje uzdravování obratele.



Obr. 4.12: Procentuální postižení pátého bederního obratele lytickou tkání.

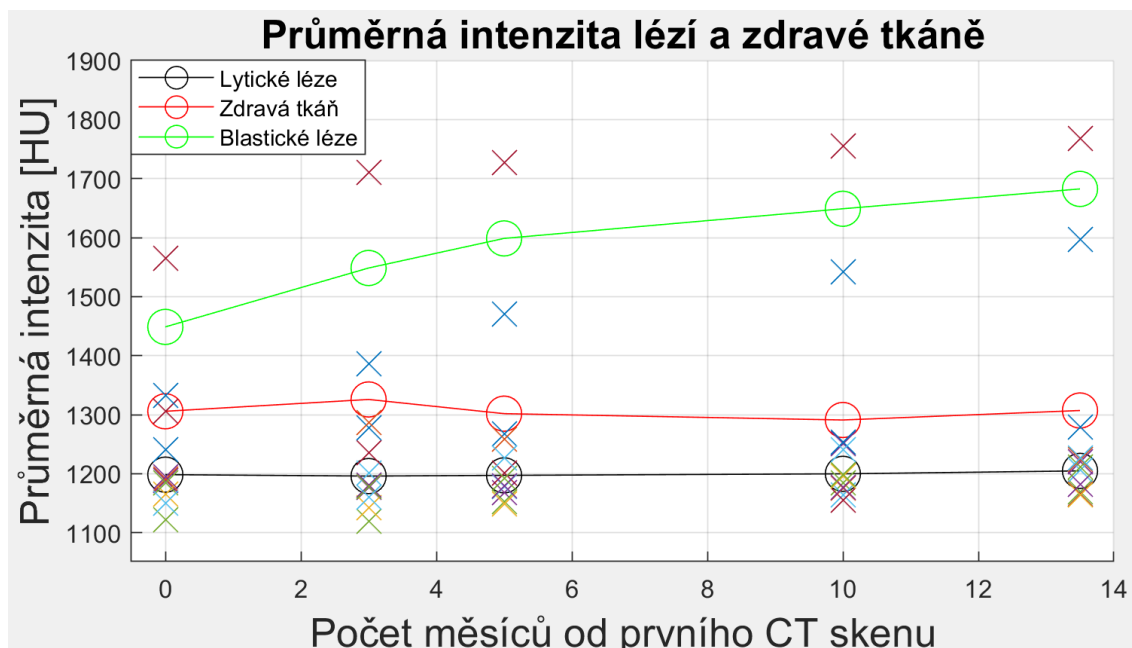
5 Diskuse a další experimenty

Pro výsledné hodnoty příznaků může mít zásadní vliv přesnost anotace nádoru pro analýzu kompaktních lézí nebo výběr oblasti zájmu pro analýzu celých těl obratlů. Vytvořená databáze lytických lézí je často velmi členitá (ukázka na Obr. 5.1 vlevo). Pro takovýto typ tvaru anotace některé tvarové deskriptory selhávaly. Z tohoto důvodu byla vytvořena databáze anotací tvořených komplexní obálkou daného nádoru. Tímto způsobem vznikly zjednodušené tvary nádorů, které bylo možné pomocí tvarových deskriptorů lépe popsat. Ukázka výsledného upraveného tvaru komplexní obálkou je na Obr. 5.1 vpravo.



Obr. 5.1: Ukázka vytvořené anotace a její komplexní obálky. Vlevo je vytvořená anotace velkého lytického nádoru z šestého krčního obratle a vpravo je jeho zjednodušení pomocí konvexní obálky.

Takto zjednodušené tvary ovšem již nemusí mít přesné hranice a obsahují i množství zdravé okolní tkáně. To je ukázáno na Obr. 5.2, kde je vykreslena průměrná hodnota upravených anotací lézí a zdravé tkáně. Při srovnání s grafem průměrných hodnot z původní anotace (Obr. 4.1) lze vidět, že průměrná hodnota lytických lézí je zhruba o 100 HU vyšší a průměrná hodnota blastických lézí je zhruba o 100 HU menší. To dokazuje, že takto vytvořená anotace obsahuje část zdravé tkáně. Průměrná hodnota se tedy zpřesňuje, ale díky tomuto zjednodušení jsme schopni provést tvarovou analýzu, jejíž ukázka je na Obr. 4.4.

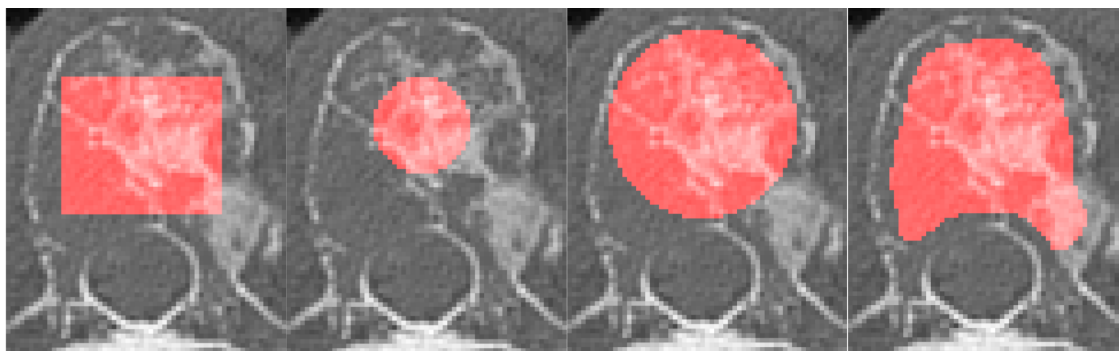


Obr. 5.2: Průměrná intenzita lézí tvořených konvexní obálkou. Průměrná hodnota přes blastické léze je vyznačena zelenou barvou, přes zdravé tkáně červenou barvou a přes lytické léze černou barvou.

5.1 Vliv masky na dosažené výsledky

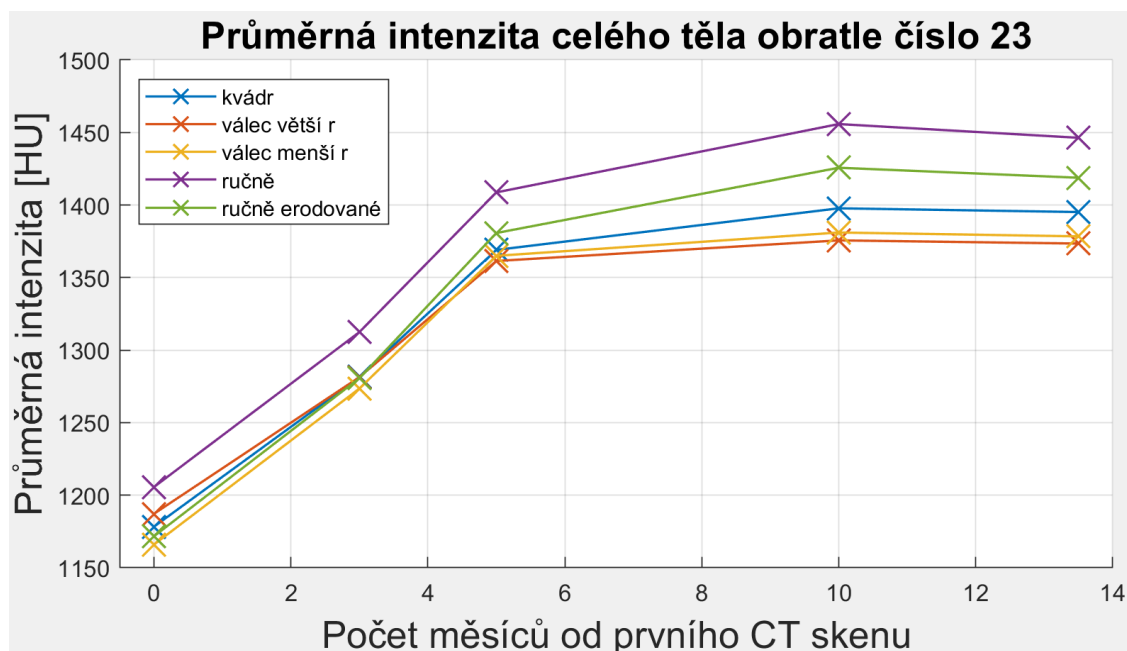
Pro hodnocení celých těl obratlů byly vyzkoušeny různé oblasti zájmu. Kromě vytvořené anotace těl obratlů byly jako oblasti zájmu zvoleny kvádr, válec se dvěma poloměry a erodovaná maska celého obratle pro zjištění vlivu výběru oblasti zájmu na výsledky analýzy. Na Obr. 5.3 jsou ukázány masky pro jeden řez. Velikost menšího poloměru válce byla zvolena jako polovina teoretického poloměru, který byl odhadnut okometricky. Tímto způsobem byla vybrána čtvrtina objemu obratle. Větší poloměr byl zvolen tak, aby obsahoval téměř celý objem těla obratle. Výška útvarů byla zvolena subjektivně, aby zahrnovala co největší objem těla obratle.

Dále byl proveden experiment vlivu masky na dosažené výsledky. Na Obr. 5.4 je ukázán vývoj průměrné hodnoty pro pátý bederní obratel pro různé typy masek. Z grafu lze vidět, že pokud se použije přesná anotace, oblast kortikální tkáně značně zvedne průměrnou hodnotu. Proto se zdá být vhodné použít erodovanou masku, kdy je vliv kortikální části potlačen. Dále je z grafu patrné, že pro vybraný obratel nehraje vliv poloměru válce velký vliv. Hodnoty pro masku typu kvádr jsou ve čtvrtém a pátém skenu lehce zvýšené, což může být zapříčiněno tvarem, kdy se rohy obdelníku při nedokonalé anotaci dotýkají kortikální části a tím se zvyšuje průměrná hodnota. Nejvhodnější se zdá využití erodované masky přesné anotace,



Obr. 5.3: Ukázka vytvořených oblastí zájmu pro tělo obratle z šestého hrudního obratle.

protože získáme nej přesnější hodnoty. Přesná anotace těla obratle je však problematicky získatelná, a tak se zdá být vhodné využití i válcovitého tvaru masky s větším poloměrem. Zvyšující se rozptyl v pozdějších skenech může být zapříčiněn vznikajícími blastickými lézemi na okrajích obratle, kde je masky kvádrů a válce nezažnamenaly. Jinou možností je fakt, že byla využita pro všechny skeny stejná maska a mohlo dojít k nedokonalé registraci.



Obr. 5.4: Vliv typu masky na výsledné hodnoty průměrné intenzity pro pátý bederní obratle. Ruční anotace (fialová), erodovaná ruční anotace (zelená), kvádr (modrá), válec s polovičním teoretickým poloměrem obratle (žlutá), válec s teoretickým poloměrem obratle (oranžová).

5.2 Diskuze příznaků pro časovou analýzu.

Z hlediska vhodnosti experimentálně vyzkoušených příznaků se jeví pro hodnocení časového vývoje kompaktních lézí nejvhodnější využití tvarových příznaků. Zejména objem léze nám ukazuje, jestli se například nádor rozrůstá. V kombinaci s povrchem léze poté můžeme vypočítat kruhovitost, která nám může napovědět, jestli se nádor rozrůstá stejnoměrně nebo roste jen v některém směru. Pro určení směru růstu léze může být použito určení tří kolmých os, ze kterých následně můžeme vyzorovat, jakým směrem se daná léze nejvíce rozrůstá. Příklad je uveden na Obr. 4.5, kde můžeme vidět, že v ose x je směrnice jeden a půlkrát větší než v dalších dvou osách. Pro proložení závislosti byla z důvodu malého množství dostupných bodů zvolena lineární interpolace. V příloze je ukázáno pro ukázkou proložení kvadratickou závislosti (Obr. B.1). Ze statistických lokálních příznaků se zdá být vhodnější využití směrodatné odchylky. Ta by měla při léčbě lytických lézí vzrůstat v závislosti na obnově trabekul a tvorbě standardní kostní tkáně při vzniku charakteristické textury. Problémem může být to, že lytické léze se většinou uzdravují od okrajů a pokud se tyto okraje v dalších skenech neoznačí, nemusí se směrodatná odchylka a průměrná hodnota výrazně měnit. Proto by se jako lepší varianta jeví zvolit vhodnou oblast zájmu okolo nádoru a sledovat statistické hodnoty této oblasti v čase. Mikrostrukturní texturní analýza nám může například naznačit, jestli se v lytickém nádoru tvoří jemné hrany, které mohou signalizovat odpověď na léčbu. V příloze jsou na Obr. A.3 a na Obr. A.4 zobrazeny průběhy příznaků získaných filtrací danou maskou pro jeden vybraný nádor.

Pro analýzu časového vývoje celých těl obratlů se jeví nejlepší využití erodované masky obratle. Tím se vyhneme kortikální části při zachování dostatečně velkého objemu obratle, ve kterém jsou přítomny všechny léze. Pro celá těla obratlů je zajímavé sledovat jejich průměrnou intenzitu a směrodatnou odchylku. Ty nám totiž mohou ukázat celkový vývoj kostní hmoty pacienta. U těchto příznaků se však nesmí zapomínat na nutnost normalizace, kdy může být využit jiný akviziční protokol pro každý časový sken. Tehdy bychom mohli dostat zkreslené výsledky a bylo by vhodné jednotlivé skeny normalizovat například pomocí kostní minerální denzity (BMD¹). Pro celá těla obratlů může být vhodná teturní analýza, protože při léčbě lytických lézí se remodeluje tkáň, při čemž se tvoří nepatrné hrany ve snímcích. Z důvodu obnovy trabekulární tkáně se zvyšovala směrodatná odchylka odezvy operátorů druhé derivace při mikrostrukturní analýze, viz Obr. 4.10. Přítomnosti hran ve snímcích odpovídá i zvyšující se výkon na vyšších absolutních frekvencích výkonového spektra.

¹Z anglického Bone mineral density

Závěr

První částí práce je teorie popisující anatomii, fyziologii a patofyziologii páteře a těl obratlů. Dále se zabývá diagnostikou nádorů páteře a zejména jejich léčbou, protože se práce zabývá nalezením příznaků, které sledují odezvu nádorů na danou léčbu v čase. Byla zpracována literární rešerše o metodách časové analýzy.

V praktické části je rozebrána problematika dostupných anotací a navržen postup opravy. Byla vytvořena databáze dvanácti lézí, z nichž deset bylo lytických a dvě blastické, v pěti po sobě jdoucích skenech. Z tohoto důvodu bylo možné sledovat jejich časový vývoj. Dále byla vytvořena databáze jedenácti těl obratlů. Na základě tvarové charakterizace a stupně postižení obratlů nádorovou tkání byla navržena metodologie časové analýzy. Ta je rozdělena na analýzu kompaktních lézí a analýzu celých těl obratlů. Analýza kompaktních lézí zahrnuje statistické lokální příznaky, tvarové příznaky a texturní příznaky. Analýza celých těl obratlů zahrnuje statistické příznaky, texturní příznaky, frekvenční analýzu a procentuální postižení obratle lézemi.

Na vytvořených databázích byly vyzkoušeny navržené příznaky. Pro hodnocení časového vývoje kompaktních lézí se zdá být nejvhodnější využití tvarové analýzy. Pro část takovýchto příznaků je však nezbytné zjednodušení tvaru léze například konvexní obálkou. Pro analýzu časového vývoje celých těl obratlů je nutné zvolit vhodnou oblast zájmu tak, aby obsahovala nejlépe všechny léze v daném řezu. Z tohoto důvodu se jeví jako nejlepší využití erodované masky těla obratle, čímž je možné se zbavit kortikální části obratle a umožnit analýzu jenom vnitřní části obratle. U analýzy celých těl obratlů je zajímavé sledovat statistické příznaky, které nám mohou ukázat, jaký typ tkáně v obratli převažuje. Pro analýzu velmi postižených obratlů lytickou tkání může být vhodná i texturní a frekvenční analýza, kdy se při léčbě vytváří jemné hrany v obrazech. Množství těchto hran by mohlo být charakteristickým příznakem odezvy pacienta na léčbu. Zajímavé se jeví také sledovat časový vývoj procentuálního postižení obratle nádorovou tkání.

Potenciální další výzkum v této oblasti by měl zahrnovat vytvoření databáze s dostupnou prognózou a informacemi o léčbě. Cílem budoucí práce by mělo být nalezení korelací mezi těmito informacemi a příznaky získanými pomocí navržených metodik v této diplomové práci. Její výstup tedy vytváří dobrý základ pro následující výzkumnou práci. Dále by měla proběhnout selekce relevantních příznaků, které charakterizují odpověď pacienta na léčbu.

Literatura

- [1] MACEDO, Filipa, Katia LADEIRA, Filipa PINHO, Nadine SARAIVA, Nuno BONITO, Luísa PINTO a Francisco GONÇALVES. Bone metastases: an overview. *Oncology Reviews* [online]. 2017, **11**(321), 43-49 [cit. 2020-11-22]. ISSN 1970-5565. Dostupné z: doi:10.4081/oncol.2017.321
- [2] DYLEVSKÝ, Ivan. *Základy funkční anatomie člověka*. 1. V Praze: České vysoké učení technické, 2013. ISBN 978-80-01-05249-5.
- [3] MRÁZKOVÁ, Olga a Pavel PETROVICKÝ. *Systematická, topografická a klinická anatomie: III. Pohybový aparát hlavy a trupu*. Praha: Karolinum, 1995. ISBN 80-7184-111-0.
- [4] NETTER, Frank H. *Anatomický atlas člověka*. 2. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-1153-2.
- [5] HOLIBKOVÁ, Alžběta a Stanislav LAICHMAN. *Přehled anatomie člověka*. 5. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010. ISBN 978-802-4426-150.
- [6] KINI, Usha a B. N. NANDEESH. Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism. *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*. 1. 1. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012, 2012-9-18, s. 29-57. ISBN 978-3-642-02400-9. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-642-02400-9_2
- [7] FÖLSCH, Ulrich R., Robert F. SCHMIDT a Kurt KOCHSIEK. *Patologická fyziologie*. Vyd. 1. české. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0319-X.
- [8] *Bone metastasis: Understanding Bone Metastasis* [online]. USA: American Cancer Society, 2016 [cit. 2020-11-22]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/6119.00.pdf>
- [9] HEŘMAN, Miroslav. *Základy radiologie*. V Olomouci: Univerzita Palackého, 2014. ISBN 978-80-244-2901-4.
- [10] SEIDL, Zdeněk. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-4108-6.
- [11] JAN, Jiří. *Medical Image Processing, Reconstruction and Analysis*. Second edition. Boca Raton: CRC Press, 2019. ISBN 978-113-8310-285.

- [12] POLÁKOVÁ, Veronika. *Charakterizace tkání ve spektrálních CT datech*. Brno, 2019, 69 s. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Ing. Roman Jakubíček.
- [13] HOSHIAI, Sodai, Tomohiko MASUMOTO, Shouhei HANAOKA, et al. Clinical usefulness of temporal subtraction CT in detecting vertebral bone metastases. *European Journal of Radiology* [online]. 2019, **118**(1), 175-180 [cit. 2020-12-02]. ISSN 0720048X. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejrad.2019.07.024
- [14] TSUCHIYA, Mitsuteru, Takayuki MASUI, Motoyuki KATAYAMA, et al. Temporal subtraction of low-dose and relatively thick-slice CT images with large deformation diffeomorphic metric mapping and adaptive voxel matching for detection of bone metastases. *Medicine* [online]. 2020, **99**(12) [cit. 2020-12-02]. ISSN 0025-7974. Dostupné z: doi:10.1097/MD.00000000000019538
- [15] ZHANG, Ling, Le LU, Xiaosong WANG, Robert M. ZHU, Mohammadhadi BAGHERI, Ronald M. SUMMERS a Jianhua YAO. Spatio-Temporal Convolutional LSTMs for Tumor Growth Prediction by Learning 4D Longitudinal Patient Data. *IEEE Transactions on Medical Imaging* [online]. 2020, **39**(4), 1114-1126 [cit. 2020-12-02]. ISSN 0278-0062. Dostupné z: doi:10.1109/TMI.2019.2943841
- [16] JALALIFAR, Ali, Hany SOLIMAN, Arjun SAHGAL a Ali SADEGHI-NAINI. *A Cascaded Deep-Learning Framework for Segmentation of Metastatic Brain Tumors Before and After Stereotactic Radiation Therapy ** [online]. IEEE, 2020, 2020, , 1063-1066 [cit. 2020-12-02]. ISBN 978-1-7281-1990-8. Dostupné z: doi:10.1109/EMBC44109.2020.9175489
- [17] HARDISTY, M., L. GORDON, P. AGARWAL, T. SKRINSKAS a C. WHYNE. Quantitative characterization of metastatic disease in the spine. Part I. Semiautomated segmentation using atlas-based deformable registration and the level set method. *Medical Physics* [online]. 2007, **34**(8), 3127-3134 [cit. 2020-12-02]. ISSN 00942405. Dostupné z: doi:10.1118/1.2746498
- [18] WHYNE, Cari, Michael HARDISTY, Florence WU, Tomas SKRINSKAS, Mark CLEMONS, Lyle GORDON a Parminder S. BASRAN. Quantitative characterization of metastatic disease in the spine. Part II. Histogram-based analyses. *Medical Physics* [online]. 2007, **34**(8), 3279-3285 [cit. 2020-12-02]. ISSN 00942405. Dostupné z: doi:10.1118/1.2756939

- [19] QUATTROCCHI, Carlo C., Daniele SANTINI, Paola DELL-AIA, et al. A prospective analysis of CT density measurements of bone metastases after treatment with zoledronic acid. *Skeletal Radiology* [online]. 2007, **36**(12), 1121-1127 [cit. 2020-12-02]. ISSN 0364-2348. Dostupné z: doi:10.1007/s00256-007-0388-1
- [20] KÖHLER, Caroline, Hannes WAHL, Tjalf ZIEMSEN, Jennifer LINN a Hagen H. KITZLER. Exploring individual multiple sclerosis lesion volume change over time: Development of an algorithm for the analyses of longitudinal quantitative MRI measures. *NeuroImage: Clinical* [online]. 2019, **21**(1) [cit. 2020-12-02]. ISSN 22131582. Dostupné z: doi:10.1016/j.nicl.2018.101623
- [21] DURIC, Neb, Peter LITTRUP, Mark SAK, Cuiping LI, Di CHEN, Olivier ROY, Lisa BEY-KNIGHT a Rachel BREM. A Novel Marker, Based on Ultrasound Tomography, for Monitoring Early Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Breast Imaging* [online]. 2020, **2**(6), 569-576 [cit. 2021-04-21]. ISSN 2631-6110. Dostupné z: doi:10.1093/jbi/wbaa084
- [22] MASOUDI, Samira, Sherif MEHRALIVAND, Stephanie A. HARMON, et al. Deep Learning based Staging of Bone Lesions from Computed Tomography Scans (January 2021). *IEEE Access* [online]. 2021, , 1-1 [cit. 2021-5-2]. ISSN 2169-3536. Dostupné z: doi:10.1109/ACCESS.2021.3074051
- [23] ZHANG, Dengsheng a Guojun LU. Review of shape representation and description techniques. *Pattern Recognition* [online]. 2004, **37**(1), 1-19 [cit. 2020-12-31]. ISSN 00313203. Dostupné z: doi:10.1016/j.patcog.2003.07.008
- [24] JANOVIČ, Tomáš. *Tvarová klasifikace pro detekci chybně segmentovaných kostí v CT datech*. Brno, 2014, 67 s. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Ing. Petr Walek.
- [25] CHMELÍK, Jiří. *Metody detekce, segmentace a klasifikace obtížně definovatelných kostních nádorových lézí ve 3D CT datech*. Brno, 2020, 124 s. Dizertační práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Školitel: prof. Ing. Jiří Jan, CSc.
- [26] MARTINEZ-ORTIZ, Carlos. *2D and 3D Shape Descriptors*. Exeter, 2010. Dizertační práce. University of Exeter.
- [27] WALEK, Petr, Martin LAMOŠ a Jan JIŘÍ. *Analýza biomedicínských obrazů: Počítačová cvičení*. 2. aktualizované vydání. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2015, 178 s. ISBN 978-80-214-4792-9.

- [28] JAKUBÍČEK, Roman. *Metody segmentace a identifikace deformovaných obratlů ve 3D CT datech onkologických pacientů*. Brno, 2019, 111 s. Dizertační práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Školitel Prof. Ing. Jiří Jan, CSc.

Seznam symbolů, veličin a zkratk

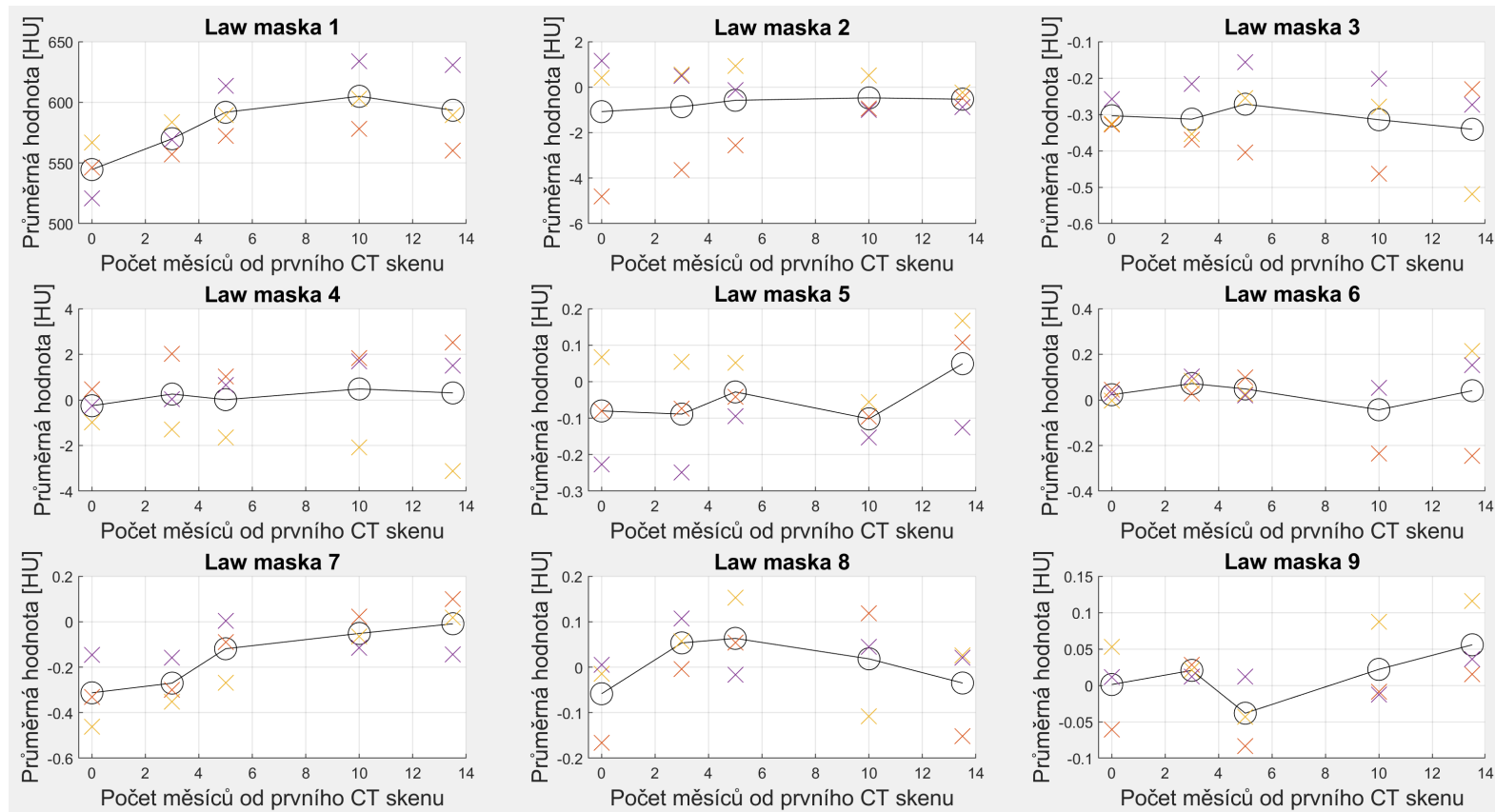
BMD	Kostní minerální denzita („Bone mineral density“)
CT	Výpočetní tomografie („Computed Tomography“)
HU	Hounsfieldova jednotka („Hounsfield Unit“)
LSTM	LSTM - long short-term memory
MDCT	Vícevrstvé detektory („Multiple detector computed tomography“)
MDP	Metylendifosfát
MRI	Magnetická rezonance („Magnetic resonance imaging“)
PET	Pozitronová emisní tomografie („Positron emission tomography“)
PH	Průměrná hodnota
PTH	Parathormon
PTHrP	Parathormonu podobný hormon („Parathyroid hormone related protein“)
RANK	Receptorový aktivátor nukleárního faktoru
RANKL	Ligand pro receptorový aktivátor nukleárního faktoru
RH	Rozptyl hodnot
RPH	Relativní průměrná hodnota
RRH	Relativní rozptyl hodnot
SPECT	Jednofotonová emisní výpočetní tomografie („Single-photon emission computed tomography“)

Seznam příloh

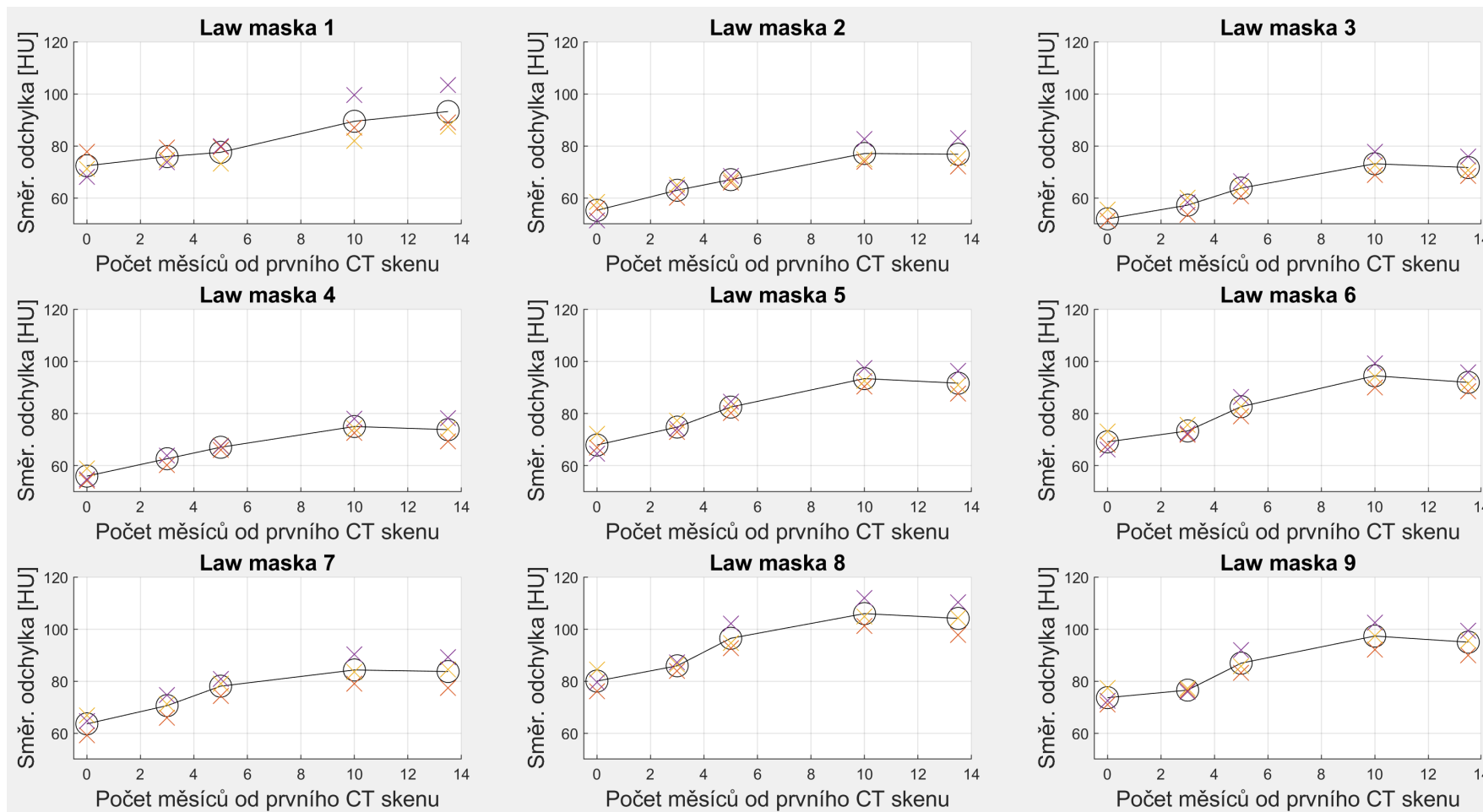
A Grafy texturní analýzy pro všechny Lawsovy masky	62
B Graf vývoje velikosti nádoru	66

A Grafy texturní analýzy pro všechny Lawsovy masky

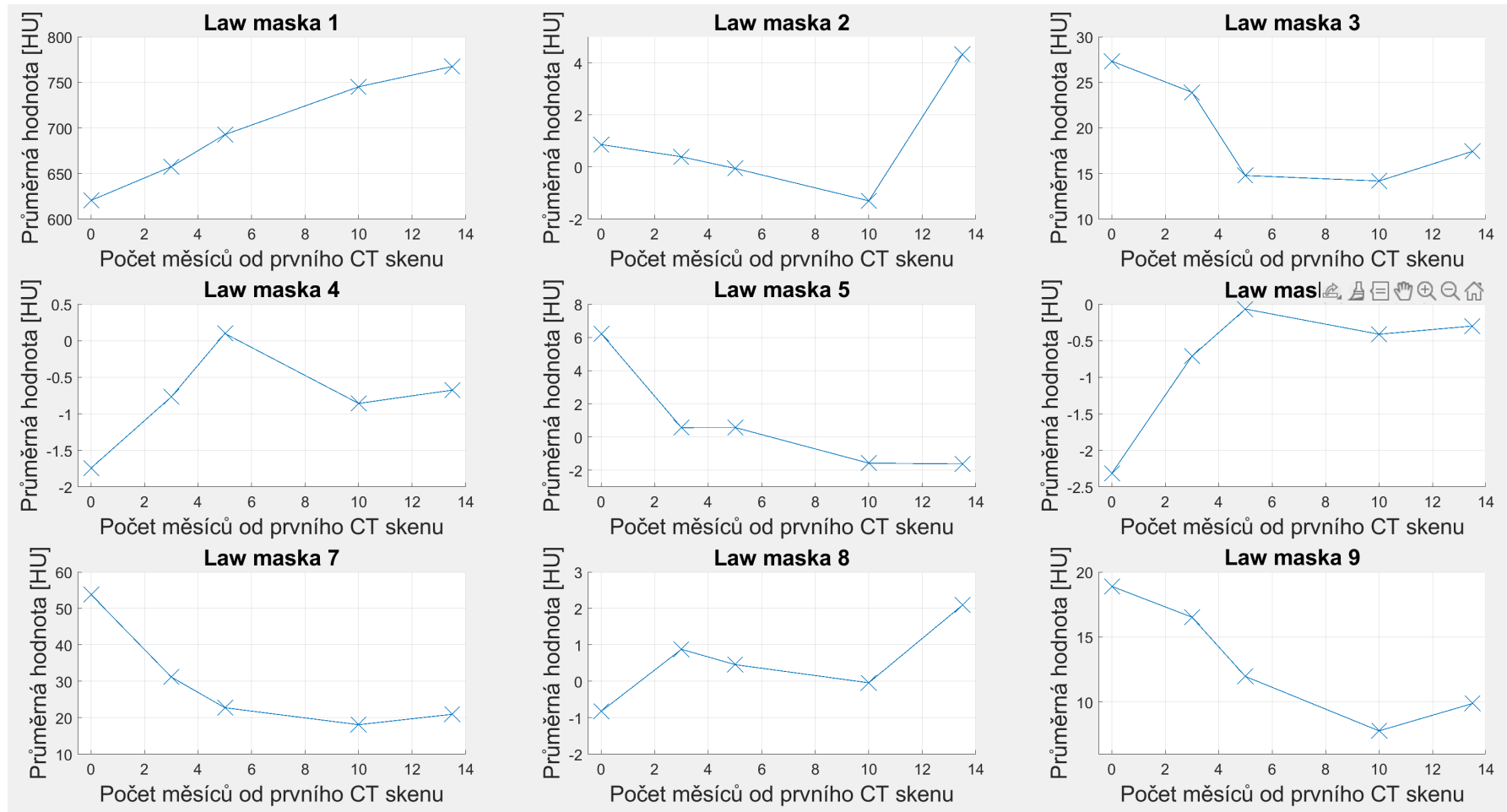
62



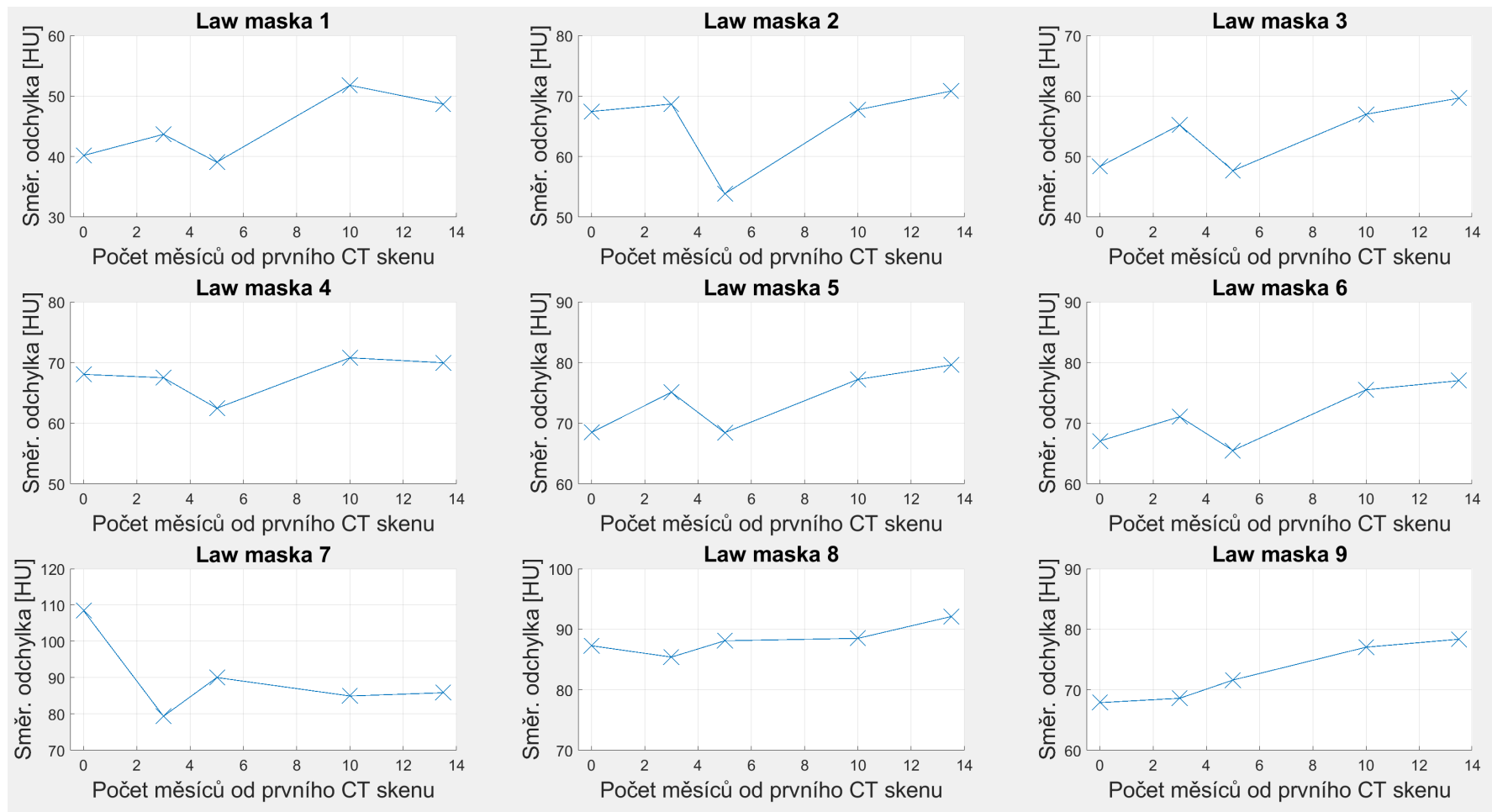
Obr. A.1: Grafy průměru Lawsoých masek pro tři bederní obratle.



Obr. A.2: Grafy směrodatných odchylek Lawsových masek pro tři bederní obratle

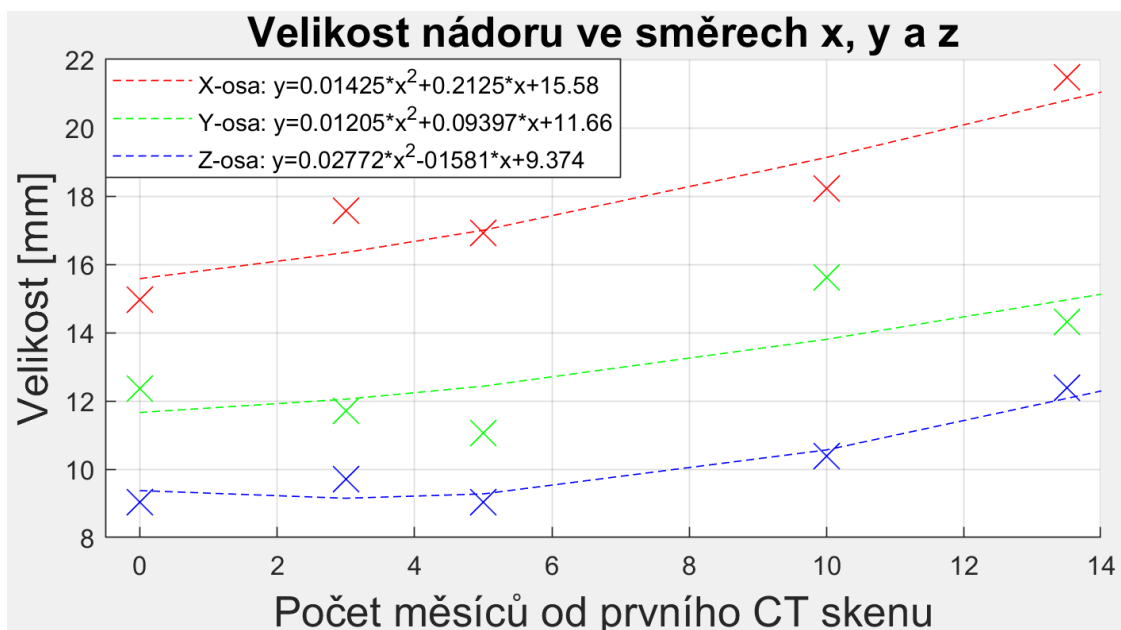


Obr. A.3: Grafy průměrné hodnoty Lawsových masek pro jednu vybranou lézi .



Obr. A.4: Grafy směrodatných odchylek Lawsových masek pro jednu vybranou lézi

B Graf vývoje velikosti nádoru



Obr. B.1: Graf vývoje velikosti v osách x,y a z pro vybraný lytický nádor s kvadratickým proložením.