

# Волюметрия очагов в лёгких. Вариабельность результатов при ручной коррекции контуров

Розенгауз Е.В.<sup>1,2</sup>, Нестеров Д.В.<sup>1, \*</sup>, Альдеров З.А.<sup>1</sup>, Кораблин Н.М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России,  
ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова»  
Минздрава России,  
ул. Ленинградская, 70, п. Песочный, Санкт-Петербург, 197758, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская больница № 33»,  
ул. Павловская, 16А, Санкт-Петербург, 196653, Российская Федерация

## Резюме

**Цель исследования** – изучение вариабельности результатов волюметрии очагов в легких после ручной коррекции их контуров.

**Материал и методы.** Выбрано 27 очагов, не отграниченных от сосудистых структур и плевры. С помощью линейной регрессионной модели было изучено влияние размеров очага, площади его соприкосновения с прилежащими структурами на вариабельность результатов.

**Результаты.** Выявлена линейная связь между эффективным диаметром очага, площадью его соприкосновения с прилежащими структурами и вариабельностью измерений.

**Заключение.** При некорректных результатах автоматического оконтуривания волюметрия очагов может быть проведена после ручной коррекции контуров с учетом допускаемой ошибки. При оценке динамики изменений коррекция контуров должна осуществляться одним и тем же человеком.

**Ключевые слова:** волюметрия; морфометрия; компьютерная томография; очаги в лёгких; оценка ответа на лечение.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Розенгауз Е.В., Нестеров Д.В., Альдеров З.А., Кораблин Н.М. Волюметрия очагов в лёгких. Вариабельность результатов при ручной коррекции контуров. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019; 100 (2): 74–81. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-2-74-81>

Статья поступила 18.12.2017 После доработки 12.11.2018 Принята к печати 21.11.2018

## Pulmonary nodules volumetry. Variability in Results After Manual Correction of Contours

Evgeniy V. Rozengauz<sup>1,2</sup>, Denis V. Nesterov<sup>1, \*</sup>, Zaur A. Al'derov<sup>1</sup>, Nikolay M. Korablin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation,  
ul. Kirochnaya, 41, St. Petersburg, 191015, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A.M. Granov, Ministry of Health  
of the Russian Federation, ul. Leningradskaya, 70, poselok Pesochnyy, St. Petersburg, 197758, Russian Federation

<sup>3</sup> City Hospital № 33, ul. Pavlovskaya, 16A, St. Petersburg, 196653, Russian Federation

## Abstract

**Objective.** To study variability of volumetric of the pulmonary nodules volumetry after manual correction of their contours.

**Material and methods.** Twenty-seven nodules uncircumscribed from the vascular structures and pleura were selected. A linear regression model was used to investigate the impact of the size of a nodule, the area of its contact with the adjacent structures on variability in results.

**Results.** The linear regression model based on contact area and nodule size can correctly predict volumetry variability.

**Conclusion.** Even after manual segmentation volumetry remain suitable method for size assessment of lung nodules. Segmentation should be made with the same person because of significant difference of interobserver and intraobserver variabilities.

**Keywords:** volumetry; morphometry; computed tomography; lung nodules; assessment of treatment response.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

**For citation:** Rozengauz E.V., Nesterov D.V., Al'derov Z.A., Korablin N.M. Pulmonary nodules volumetry. Variability in results after manual correction of contours. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019; 100 (2): 74–81 (in Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-2-74-81>

Received 18.12.2017    Revised 12.11.2018    Accepted 21.11.2018

## Введение

Актуальной проблемой современной онкологии является контроль результатов лечения. Одним из подходов к её решению может быть оценка разницы размеров очагов в лёгких при скрининговом исследовании и исследовании, выполненном в процессе лечения. Существует множество способов оценки размеров очага: наибольший размер, комбинация наибольшего и наименьшего размеров, площадь очага, объём очага, диаметр шара, объём которого равен объёму очага произвольной формы (эффективный диаметр), и т. д. Такое разнообразие подходов обусловлено тем, что оптимальный способ должен обладать, как правило, взаимоисключающими характеристиками: хорошей воспроизводимостью и высокой точностью. Эффективность применения способа оценки размеров зависит не только от специфики оцениваемых очагов (лимфоузлы, метастазы в печени, изменения в лёгких при скрининге рака), но и от области применения: мультиклинические исследования, врачебная практика. Например, за счет своей простоты, высокой воспроизводимости, в том числе межисследовательской, широкую популярность завоевала система RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), в которой используется измерение наибольшего размера образования в аксиальной проекции [1, 2].

Так как форма образований в лёгких часто отличается от шара, судить о нём по диаметру было бы неточно [3]. Стандартное отклонение такой оценки составляет 88% и не зависит от размеров образования.

В ряде исследований показана большая эффективность измерения объёма (волюметрии) по сравнению с наибольшим размером. Основными его преимуществами являются более высокие воспроизводимость измерений при сложной форме образования и чувствительность, так как изменение объёма шара составляет третью степень изменения его диаметра.

Решающее значение в волюметрии имеет этап автоматического оконтуривания очагов для после-

дующего определения числа вокселей в очаге. В настоящее время предложено множество алгоритмов автоматического оконтуривания очагов в лёгких. При их использовании оператором выбираются очаги, не соприкасающиеся с сосудами и плеврой. Однако в практике встречаются и очаги, требующие отделения вокселей, относящихся к очагу, от вокселей, относящихся к прилежащим структурам, или, иными словами, ручной коррекции контуров. Эта процедура привносит субъективность и увеличивает вариабельность оценок. Тем не менее в современных программах для волюметрии такая возможность предусмотрена. Факторы, влияющие на величину ошибки при ручной коррекции контуров, изучены недостаточно.

Было продемонстрировано, что вариабельность автоматической волюметрии очагов с возможностью ручной коррекции контуров выше по сравнению с ручным измерением наибольшего диаметра. При измерении наибольшего размера 95% доверительный интервал повторных измерений одним специалистом составляет от -16 до 26%, а при полуавтоматической волюметрии – от -23 до 34% [3].

Остаётся неясным вклад, который привносит ручная коррекция контуров в воспроизводимость волюметрии очагов в лёгких.

Цель нашего исследования – оценить вариабельность волюметрии очагов в лёгких при ручной коррекции их контуров и изучить факторы, влияющие на неё.

## Материал и методы

Проанализированы результаты исследования больных раком почки с метастатическим поражением лёгких по данным архива Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова за период с 2015 по 2017 г.

Компьютерная томография выполнялась на томографах Aquilion One (Toshiba) и Aquilion CX (Toshiba) в 64-спиральном режиме, с напряжением на трубке 120 кВ, автоматическим контролем

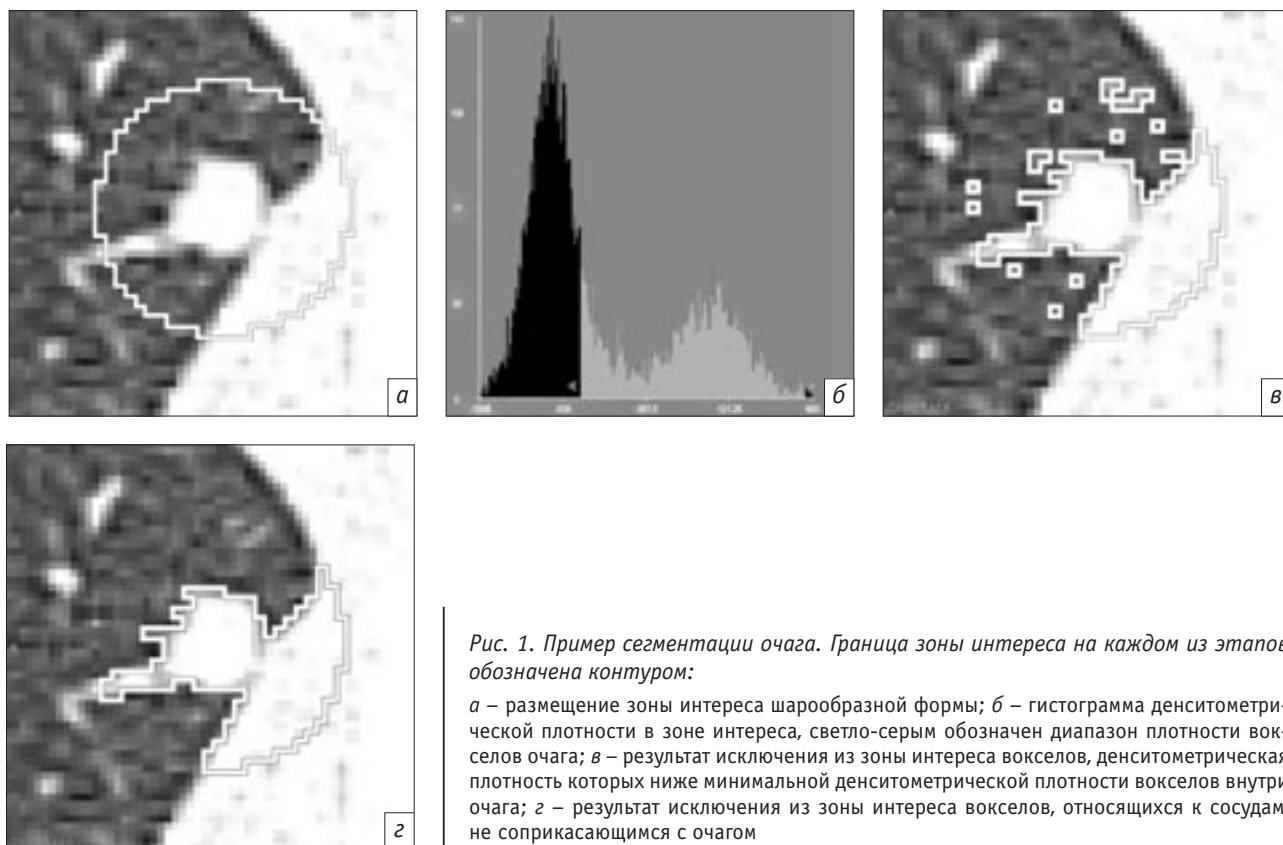


Рис. 1. Пример сегментации очага. Граница зоны интереса на каждом из этапов обозначена контуром:

а – размещение зоны интереса шарообразной формы; б – гистограмма денситометрической плотности в зоне интереса, светло-серым обозначен диапазон плотности вокселей очага; в – результат исключения из зоны интереса вокселей, денситометрическая плотность которых ниже минимальной денситометрической плотности вокселей внутри очага; г – результат исключения из зоны интереса вокселей, относящихся к сосудам, не соприкасающимся с очагом

подаваемого тока с помощью программы SureExposure (Toshiba) в режиме Normal Dose, период оборота трубки составил 0,5 с, питч – 1. Параметры реконструкции изображений – толщина среза 0,5 мм, шаг 0,5 мм, ядро FC 70, также применялся фильтр QDS 17.

Анализ изображений проводился в программе Mango v4.0.1 (<http://ric.uthscsa.edu/mango/>).

На первом этапе врач-рентгенолог выполнял первичную сегментацию очагов в лёгких. Сегментация осуществлялась по следующему алгоритму:

1) поиск очага, прилежащего к сосудам и/или плевре;

2) выделение оператором зоны интереса: она была шарообразной формы, ее диаметр превосходил наибольший поперечный размер очага более чем в 2 раза и включал в себя очаг, плевру, сосуды, прилежащие и не прилежащие к очагу, и паренхиму легкого (рис. 1, а);

3) исключение из зоны интереса вокселей, относящихся к паренхиме легкого: для этого использовался инструмент «гистограмма», являющийся частью программы Mango (рис. 1, б), этот инструмент позволяет на гистограмме денситометрической плотности вокселей в зоне интереса под визуальным контролем изображения отделить высокоплотные воксели, принадлежащие очагу, плевре и сосудам, от низкоплотных вокселей, отображающих паренхиму (рис. 1, в);

4) исключение в автоматическом режиме из зоны интереса вокселей, относящихся к сосудам, но не соприкасающимся с очагом (рис. 1, г).

По этому алгоритму было выделено 27 зон интереса (ЗИ), включающих лёгочные очаги с прилежащими сосудами и/или плеврой.

Трёх врачам-рентгенологам со стажем оценки компьютерных томограмм лёгких от 1 года до 8 лет, прошедшим тренинг по работе с программой Mango v4.0.1, предлагалось разделить эту ЗИ на очаг и прилежащие структуры. Процедура коррекции проводилась каждым исследователем трижды, с интервалом от 1 до 4 дней. При коррекции контуров рентгенолог мог изменять «окно» и проекцию реконструкции. Таким образом, для каждого вокселя неразделенной ЗИ было получено девять вариантов оценок, относящих его к очагу или к прилежащим структурам (рис. 2, а).

После того как были оконтурены все очаги, проводился расчет площади соприкосновения очага и окружающих его структур. Для этого требовалось на основании всех 9 вариантов коррекции контуров конгломерата вычислить «эталонный очаг». Мы использовали следующий алгоритм:

1) для каждого вокселя конгломерата оценивали частоту, с которой его исключали при коррекции контуров (от 0 до 9), то есть оценка «0» означала, что все исследователи во всех трёх подходах оставляли воксел в зоне интереса «очаг», а «9» – что



всегда считали его принадлежащим сосудам или плевре (см. рис. 2, а);

2) если в пяти и более вариантах воксел относили к очагу, его включали в «эталонный очаг» (рис. 2, б);

3) определяли вокселы, окружающие ЗИ «эталонный очаг» (рис. 2, в);

4) подсчитывали число вокселей ЗИ прилежащих структур, граничащих с ЗИ «эталонный очаг» (рис. 2, г).

Площадь соприкосновения ЗИ «эталонный очаг» и прилежащих структур рассчитывалась как отношение числа приграничных вокселей к общему числу вокселей, окружающих «эталонный очаг» (см. рис. 2). Оценивалась взаимосвязь между вариабельностью измерений и размером «эталонного очага».

Все расчеты были автоматизированы с помощью специально разработанной для этой цели программы, на языке программирования Python (с применением пакетов NumPy, SciPy, Nibabel).

**Оценка вариабельности.** В качестве меры вариабельности измерений мы использовали коэффициент воспроизводимости [4], показывающий минимальную разницу между двумя измерениями, которая с 95% вероятностью не может быть обусловлена вариабельностью измерений. Для расчетов использовались следующие формулы:

$CO_{отн} = CO/m$ , где  $CO_{отн}$  – относительное стандартное отклонение,  $CO$  – стандартное отклонение оценок объёма очага;  $m$  – среднее оценок объёма очага;  $KB = 1,96\sqrt{2CO^2}$ , где  $KB$  – коэффициент вариации.

**Статистический анализ.** С помощью регрессионного анализа мы изучили факторы, влияющие на коэффициент воспроизводимости:

- объём очага;
- эффективный диаметр очага (диаметр шара, объём которого равен объёму изучаемого очага);
- относительная площадь соприкосновения очага и неочаговых структур;
- варианты неочаговых структур, с которыми соприкасается очаг: плевра, сосуды;
- отдельно изучены коэффициенты воспроизводимости для очагов, оконтуренных одним специалистом и разными (согласие между наблюдателями).

Для выявления коллинеарности между факторами мы использовали визуальный анализ графиков, регрессионный анализ (при определении связи объёма и эффективного диаметра очагов с относительной площадью соприкосновения) и оценку значимости различий между группами с помощью критерия Стьюдента. Проверка на гетероскедастичность осуществлялась путём визуального анализа графиков остатков модели. Статистический анализ проводился в R 3.2.5. Первичная

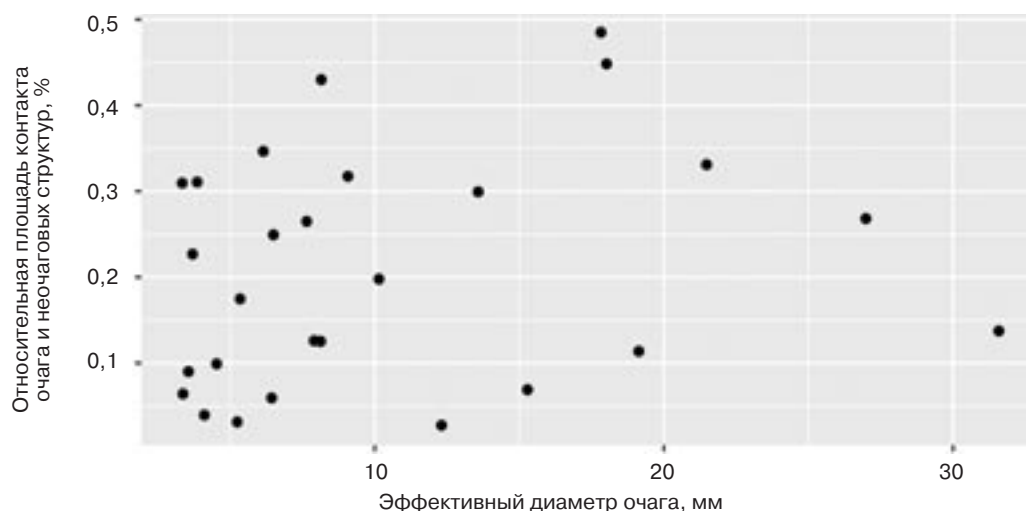


Рис. 3. Гистограмма взаимосвязи относительной площади контакта и эффективного диаметра очага

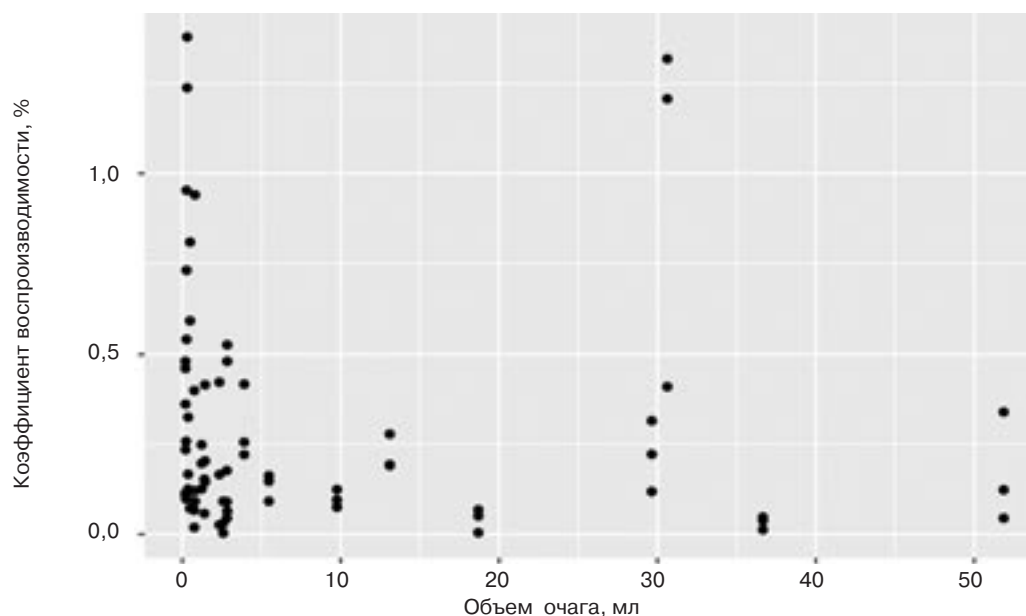


Рис. 4. Гистограмма взаимосвязи коэффициента воспроизводимости и объёма очага

обработка данных осуществлялась с помощью библиотек dplyr, tidyr. Для построения графиков использовалась библиотека ggplot2.

### Результаты

Объём изученных очагов ( $n=27$ ) находился в диапазоне от 19 до 16 493 мм<sup>3</sup>. Нами не было найдено взаимосвязи между показателями размера очага (объёмом и эффективным диаметром) и относительной площадью соприкосновения очага с неочаговыми структурами ( $r=0,2128731$ ,  $p=0,0563898$ ) (рис. 3), относительной площадью соприкосновения очага с неочаговыми структурами и типом неочаговых структур ( $\chi^2=2,0732428$ ,  $p=0,3546509$ ), показателями размера очага (объёмом и эффективным диаметром) и типом неочаговых структур ( $\chi^2=3,666003$ ,  $p=0,1599328$ ).

Отсутствие коллинеарности позволяло исследовать роль всех факторов с помощью регрессионного анализа.

На рисунке 4 отображена взаимосвязь между объёмом очага и коэффициентом воспроизводимости, на рисунке 5 – между эффективным диаметром и коэффициентом воспроизводимости. Было выявлено, что модель, основанная на эффективном диаметре, позволяет точнее предсказать коэффициент воспроизводимости. Итоговая модель имела вид:  $KB = \exp^{\beta \cdot \text{ЭД} + \gamma \cdot \text{ОС} + \delta \cdot \text{ПС} + \alpha}$ , где KB – коэффициент воспроизводимости, ЭД – эффективный диаметр, ОС – фиктивная переменная, равная 1, если коррекция контуров производилась одним и тем же специалистом, и 0 – если разными, ПС – площадь соприкосновения,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  – коэффициенты модели.



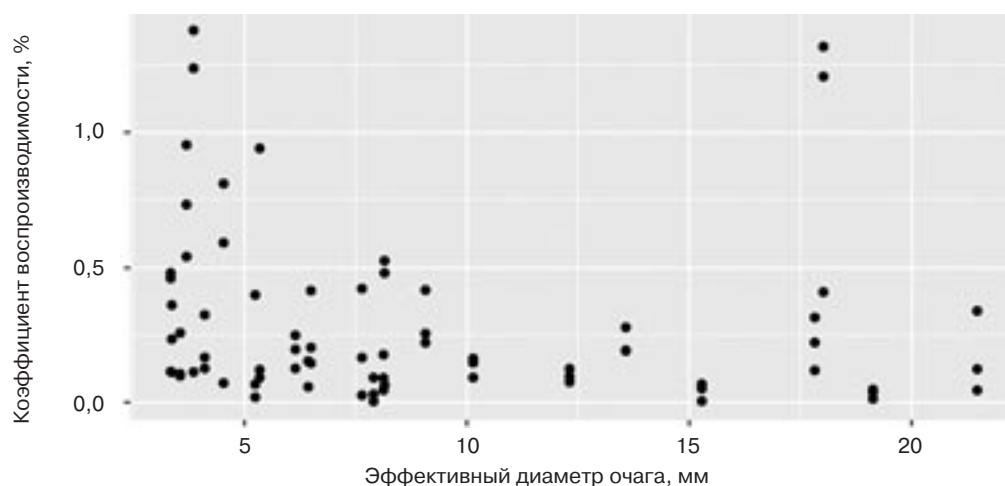


Рис. 5. Гистограмма взаимосвязи коэффициента воспроизводимости и эффективного диаметра очага

Таблица 1

Коэффициенты регрессионной модели

Фактор	Коэффициент
Свободный коэффициент	-1,40
Эффективный диаметр	-0,08
Один рентгенолог	-0,95
Площадь соприкосновения	4,57

Тип структуры, к которой прилегает очаг, влиял на коэффициент воспроизводимости статистически незначимо.

Коэффициенты регрессионной модели представлены в таблице 1.

По данным анализа гистограммы распределения (рис. 6) и теста Шапиро–Уилка ( $p=0,6212$ ), остатки модели имели нормальное распределение. На рисунке 7 отражена зависимость остатков модели от предсказанного коэффициента воспроизводимости. Согласно полученным результатам, остатки модели и их дисперсия не коррелируют с предсказанными значениями. Таким образом, предложенная модель адекватно описывает взаимосвязь между коэффициентами воспроизводимости, эффективным диаметром очага, площадью соприкосновения и согласием между специалистами.

В таблице 2 представлены КВ при измерении очагов различного диаметра одним и тем же и разными специалистами.

## Обсуждение

Проведенное нами исследование включало только очаги, нуждающиеся в ручной коррекции контуров. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в разработке алгоритмов автоматического оконтуривания, для очагов, прилежащих к со-

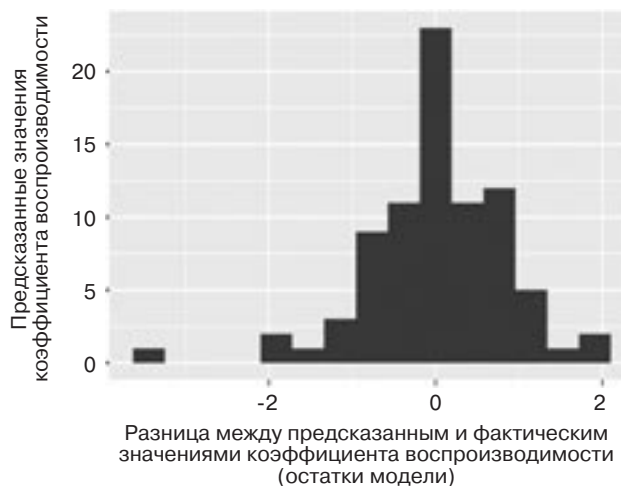


Рис. 6. Гистограмма распределения остатков модели

судам и плевре, ручная коррекция контуров часто является единственным выходом.

В своём исследовании мы постарались определить не только вариабельность, которую привносит вмешательство человека в процесс оконтуривания, но и выявить факторы, на неё влияющие.

По сравнению с другими исследованиями, проводимыми в этой области, дизайн нашей работы позволяет определить, какую ошибку привносит ручная коррекция контуров в измеренный объём. Так, было выявлено, что эта ошибка значительно зависит от размеров очага и площади соприкосновения очага и неочаговых структур. В отличие от Y. Wang et al. [5] мы не обнаружили статистически значимой связи между вариабельностью волюметрии и характером структур, к которым прилежит очаг (сосуды или плевра). В своём исследовании Y. Wang et al. не оценивали площадь соприкосновения очага с неочаговыми структурами, поэтому не исключено, что в их исследовании связь между вариабельностью волюметрии и характером струк-

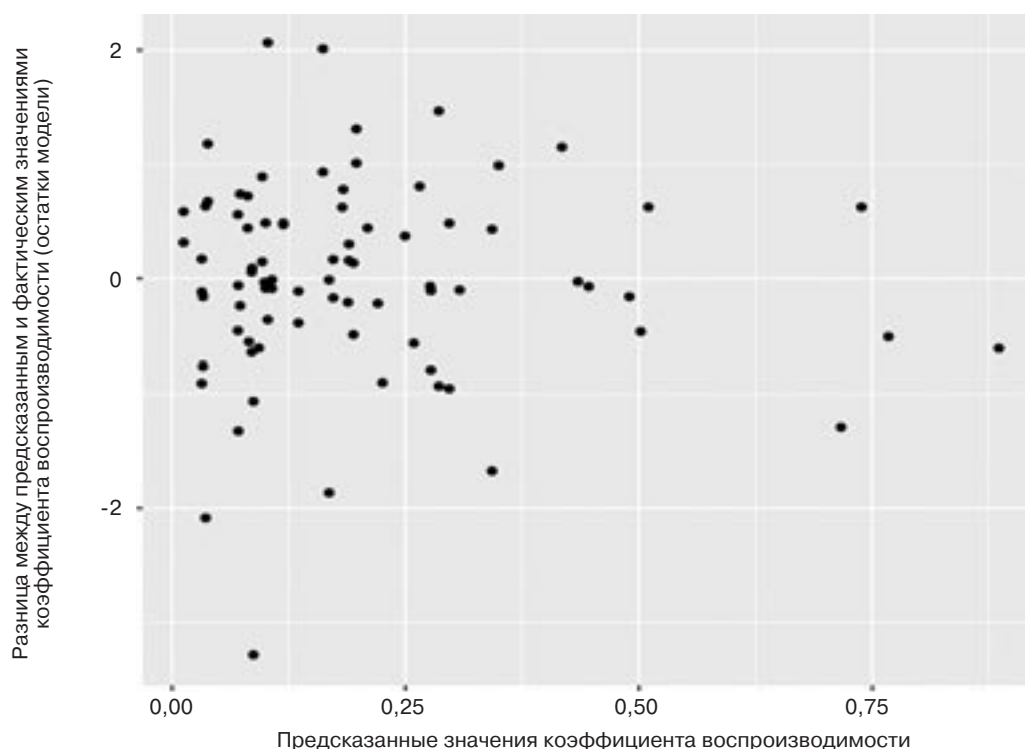


Рис. 7. Зависимость остатков модели от предсказанного коэффициента воспроизводимости

тур обусловлена большей площадью соприкосновения для очагов, прилежащих к сосудам.

Как и ожидалось, основным фактором, влияющим на вариабельность измерений, являлся размер очага. Экспоненциальная регрессионная модель лучше подходила при использовании эффективного диаметра в качестве меры размера, а не объёма. Помимо «математических» преимуществ эффективный диаметр удобней для использования в практических целях. У очагов правильной шаровидной формы он совпадает с диаметром, для измерения которого очаг вообще не надо оконтуривать. Таким образом, коэффициент воспроизводимости может быть рассчитан без проведения волюметрии.

В исследовании A. Frenette et al. выполнена оценка вариабельности волюметрии очагов в лёгких при их ручном оконтуривании [3]. Стандартное отклонение измеренных объёмов составило 4%. Несмотря на то что в это исследование были включены очаги, не граничащие с сосудами и плеврой, наши результаты значительно не отличались (9%). Различия с полученными нами данными могут быть обусловлены большей долей крупных образований в выборке A. Frenette et al. и наличием очагов, не граничащих с сосудами и плеврой.

Основным ограничением нашего исследования является то, что мы изучали вариабельность измерений в рамках одного и того же сканирования, тогда как для оценки динамики размеров очагов требуется два разных сканирования. При двух про-

Таблица 2

**Рассчитанные коэффициенты воспроизводимости волюметрии очагов различного диаметра при коррекции контуров одним и тем же и разными специалистами**

Рентгенолог	5 мм	10 мм	20 мм
Один	0,62	0,40	0,17
Разные	1,59	1,04	0,44

веденных подряд сканированиях стандартное отклонение результатов волюметрии составляет 20% [6]. Оценки вариабельности, полученные в нашем исследовании, следует рассматривать как дополнительную вариабельность, привнесенную ручной коррекцией контуров.

### Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что даже после ручной коррекции контуров очаги могут быть использованы для оценки динамики объёма. При выполнении оценки динамики целесообразно, чтобы коррекция контуров проводилась одним и тем же специалистом, так как коэффициент воспроизводимости уменьшается в 0,39 раза. Коэффициент воспроизводимости волюметрии очагов, подвергшихся ручной коррекции контуров, может быть оценен с помощью предложенной регрессионной модели, основанной на эффективном диаметре очага.

## Литература/References

1. Therasse P., Arbut S.G., Eisenhauer E.A., Wanders J., Kaplan R.S., Rubinstein L. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2000; 92 (3): 205–16.
2. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R. et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009; 45 (2): 228–47.
3. Frenette A., Morrell J., Bjella K., Fogarty E., Beal J., Chaudhary V. Do diametric measurements provide sufficient and reliable tumor assessment? An evaluation of diametric, areametric, and volumetric variability of lung lesion measurements on computerized tomography scans. *J. Oncol.* 2015; 2015: 632943. DOI: 10.1155/2015/632943
4. Obuchowski N.A., Reeves A.P., Huang E.P., Wang X.F., Buckler A.J., Kim H.J. et al. Quantitative imaging biomarkers: a review of statistical methods for computer algorithm comparisons. *Stat. Methods Med. Res.* 2015; 24 (1): 68–106.
5. Wang Y., van Klaveren R.J., van der Zaag-Loonen H.J., de Bock G.H., Gietema H.A., Xu D.M. et al. Effect of nodule characteristics on variability of semiautomated volume measurements in pulmonary nodules detected in a lung cancer screening program. *Radiology.* 2008; 248 (2): 625–31.
6. Wormanns D., Kohl G., Klotz E., Marheine A., Beyer F., Heindel W., Diederich S. Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility. *Eur. Radiol.* 2004; 14 (1): 86–92.

## Сведения об авторах | Information about the authors

**Розенгауз Евгений Владимирович**, д. м. н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; заведующий отделением компьютерной томографии, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России; orcid.org/0000-0003-1742-7783

**Нестеров Денис Валерьевич\***, к. м. н., ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; orcid.org/0000-0002-8022-6864

E-mail: cireto@gmail.com

**Альдеров Заур Амирсултанович**, аспирант, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; orcid.org/0000-0002-6255-1583

**Кораблин Николай Михайлович**, к. м. н., врач-рентгенолог, ГБУЗ «Городская больница № 33»; orcid.org/0000-0003-1100-0981

**Evgeniy V. Rozengauz**, Dr. Med. Sc., Professor of Chair of Radiology and Radiotherapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Department of Computed Tomography, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A.M. Granov, Ministry of Health of the Russian Federation; orcid.org/0000-0003-1742-7783

**Denis V. Nesterov\***, Cand. Med. Sc., Assistant Professor of Chair of Radiology and Radiotherapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; orcid.org/0000-0002-8022-6864

E-mail: cireto@gmail.com

**Zaur A. Al'derov**, Postgraduate, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; orcid.org/0000-0002-6255-1583

**Nikolay M. Korablin**, Cand. Med. Sc., Radiologist, City Hospital № 33; orcid.org/0000-0003-1100-0981