

СКРИНІНГ ЗЛОЯКІСНОЇ ПАТОЛОГІЇ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ

¹Подільський регіональний центр онкології
²Вінницький національний технічний університет

Анотація

Розроблено нейронну мережу, яка дозволяє проводити скринінг злоякісної патології молочної залози на ранній стадії. У ході проведення експериментів застосовано дані ультразвукових досліджень та маммографічних обстежень, електронну базу даних Breast Cancer Data Set з репозиторію UCI Machine Learning, бібліотеку TensorFlow для машинного навчання та мову програмування Python.

Ключові слова: штучний нейрон, нейронні мережі, машинне навчання, медична діагностика, онкозахворювання, онкоскринінг.

Abstract

A neural network, which allows to do screening of malignant breast pathology at an early stage, has been developed. During the experiments an ultrasound data and mammography, the Breast Cancer Data Set from the UCI Machine Learning Repository, the library TensorFlow for machine learning and the Python programming language have been used.

Keywords: artificial neuron, neural networks, machine learning, medical diagnostics, oncology, oncoscreening.

Вступ

Нейромережі (neural networks) – це одна з найсучасніших творчих і цікавих галузей машинного навчання, яка має аналогії у біології. Нейронна мережа представляє собою машинну інтерпретацію мозку людини, в якому знаходяться мільйони нейронів, що передають інформацію у вигляді електричних імпульсів. Машина отримує можливість аналізувати, запам'ятовувати і навіть відтворювати різноманітну інформацію. Історично першою роботою, яка заклала теоретичний фундамент для створення штучних моделей нейронів і нейронних мереж, прийнято вважати опубліковану в 1943 р. статтю У. Мак-Каллока і У. Піттса [1]. Головним принципом їхньої теорії є те, що довільні явища, які стосуються вищої нервової діяльності, можуть бути проаналізовані і зрозумілі, як певна активність в мережі, що складається з логічних елементів, які приймають тільки два стани “все або нічого”. При цьому для будь-якого логічного виразу, за наведених авторами умов, може бути знайдена мережа логічних елементів, яка має поведінку, що описується цим виразом. Нейромережа може моделювати функцію практично будь-якої складності, причому кількість прошарків і нейронів визначають складність функції. Саме тому нейронні мережі знайшли своє застосування в багатьох практичних додатках, особливо в галузях класифікації, розпізнавання та прогнозування.

У даний час процес медичної діагностики різних захворювань, зареєстрованих за допомогою засобів, що візуалізують досліджувані органи пацієнта в статичному (зображення) або динамічному (відеодані) вигляді, все більше змінюється в напрямку автоматизації рутинних дій медичного спеціаліста та застосування засобів підтримки прийняття рішень при постановці діагнозу. Дані тенденції проявляються завдяки розвитку комп'ютерних систем медичної діагностики, які дозволяють виявити і локалізувати патологію захворювань на ранніх стадіях розвитку хвороби, а також давати достовірну оцінку при постановці діагнозу та можливого прогнозу розвитку захворювання. В останні роки безліч наукових груп по всьому світу займаються завданням розробки нових та модифікацій існуючих підходів до ранньої комп'ютерної діагностики захворювань на клінічних даних, медичних зображеннях та відеоданих. Основні зусилля дослідників спрямовані на вдосконалення процесу детектування патологій шляхом розширення ознак простору для виділення областей інтересу (патологій), підвищення точності розрахунку значень ознак областей інтересу, а також застосування

найбільш сучасних та ефективних моделей класифікації патологій та подальшого прогнозу. Для цього досить часто застосовують нейронні мережі [2].

Медична діагностика онкологічних захворювань (раку) є актуальною проблемою сучасного світу, не дивлячись на стрімкий розвиток медицини. За допомогою своєчасного виявлення вогнища проблеми, можна підібрати подальше медичне лікування, що позначиться на прогнозі одужання і тривалості життя пацієнта. Для того щоб лікування гарантувало максимальні результати, слід знати про методи ранньої діагностики раку. Виявлення патології під час онкоскринінгу на початковому етапі набагато збільшує ймовірність на одужання. За допомогою новітніх технологій можна діагностувати початкові етапи раку. Найбільш популярними технологіями виявлення злоякісних патологій є томографи та ультразвукові апарати [3]. Саме дані з цих пристроїв найбільш часто аналізуються для проведення подальших лікувальних дій, висловлення певних прогнозних рішень.

Мамографія і ультразвукове дослідження (УЗД) – світовий стандарт діагностики молочних залоз. УЗД засноване на відображенні ультразвукових хвиль від живих тканин. Мамографія дозволяє також виконати якісне неінвазивне обстеження (рентгенівське, оптичне, магніто-резонансне). Дані методики можуть застосовуватися на будь-яких стадіях обстеження хворого. УЗД також може застосовуватися для перевірки прогресу результатів лікування та його ефективності. Сучасне УЗД обладнання забезпечується функцією еластографії, яка допомагає вивчити будову нетипової області тканини [2, 3]. У світі рак молочної залози найбільш часта форма раку серед жінок, яка вражає впродовж життя від 1/13 до 1/9 жінок у віці від 13 до 90 років. Це також друге за частотою після раку легенів онкологічне захворювання в популяції у цілому (враховуючи чоловіче населення, оскільки молочна залоза складається з однакових тканин у чоловіків і жінок). Приклади знімків УЗД і мамографічного обстеження, на яких демонструється ділянка, що містить патологію молочної залози, показані на рис. 1. За оцінками експертів ВООЗ, у світі щорічно реєструють від 800 тис. до 1 млн. нових випадків захворювання на рак молочної залози. За кількістю смертей від раку у жінок цей різновид захворювання посідає друге місце. Тому актуальною є задача діагностики даного захворювання на ранній стадії, коли воно піддається лікуванню. Якість сканера і рівень кваліфікації лікаря впливають на висновки обстеження [3-5].

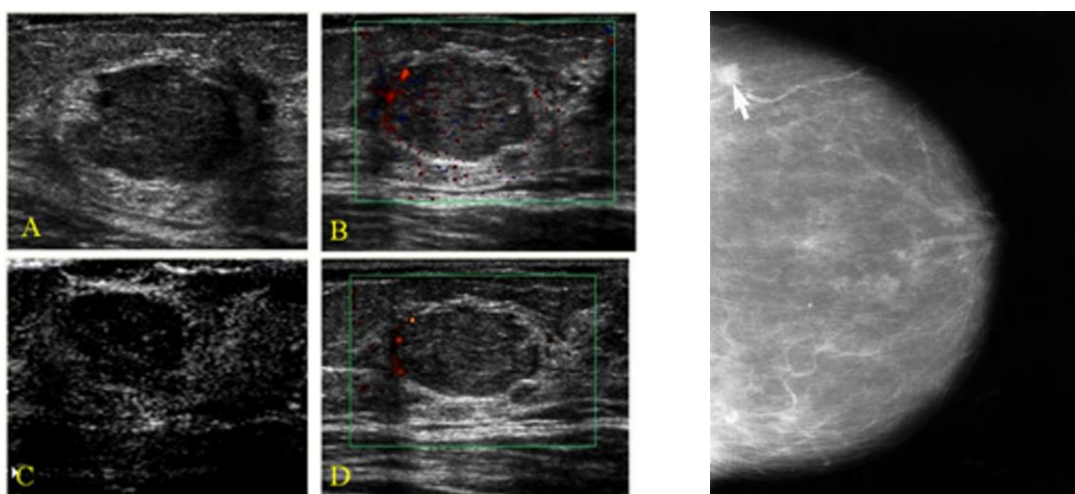


Рисунок 1 – Вигляд патологічної ділянки молочної залози на УЗД (зліва) та мамографії (справа)

Метою даної роботи є розробка нейронної мережі, яка дозволяє детектувати онкологічне захворювання молочної залози на ранній стадії, виконувати прогнозування розвитку захворювання за даними пацієнта.

Результати дослідження

Оснoву кожної нейронної мережі складають відносно прості елементи (часто однотипні), які імітують роботу нейронів мозку. Кожний *штучний нейрон* – це обчислювальна одиниця, яка характеризується своїм *поточним станом* (за аналогією з нервовими клітинами головного мозку, які можуть бути збуджені або загальмовані), має групу *синапсів* (однонаправлені вхідні зв'язки, які з'єднані з виходами інших нейронів), та *аксон* (вихідний зв'язок даного нейрону, з якого сигнал

надходить на синапси наступних нейронів). Кожен синапс характеризується величиною синаптичного зв'язку або *вагою*, яка за фізичним сенсом еквівалентна електричній провідності. Існує три основних типи нейронів: *вхідний* (input), *прихований* (hidden) і *вихідний* (output). Також є *нейрон зміщення* (bias). У тому випадку, коли нейронмережа складається з великої кількості нейронів, вводять термін *прошарку*. Відповідно, є вхідний прошарок, який отримує інформацію, n прихованих прошарків, які її обробляють і вихідний прошарок, який виводить результат. У кожного з нейронів є 2 основні параметри: *вхідні дані* (input data) і *вихідні дані* (output data). Схема роботи штучного нейрона наведена на рис. 2 [6-10].

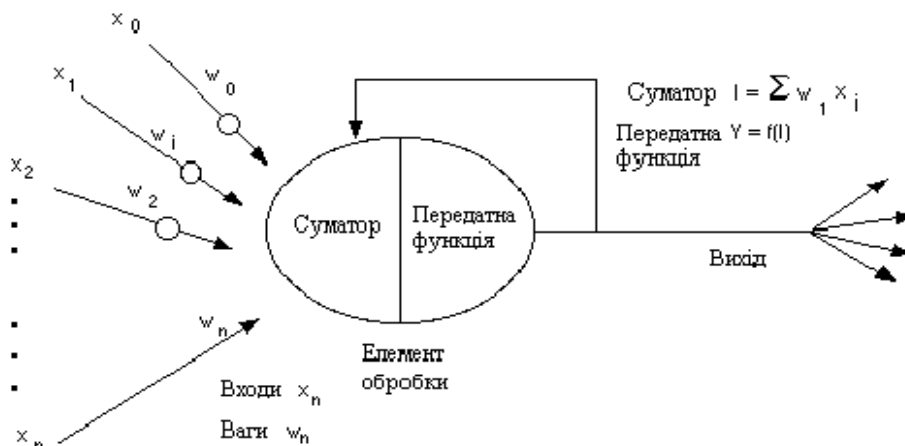


Рисунок 2 – Модель штучного нейрону

Основна властивість нейронних мереж полягає в їх здатності навчатися на основі експериментальних даних предметної галузі. Стосовно до медичної тематики експериментальні дані представляються у вигляді множини вхідних ознак або параметрів об'єкта і поставленого на основі них діагнозу. *Навчання* нейронної мережі представляє собою інтерактивний процес, в ході якого мережа знаходить приховані нелінійні залежності між вхідними параметрами і кінцевим діагнозом, а також оптимальну комбінацію вагових коефіцієнтів нейронів, які з'єднують сусідні шари, при якій похибка визначення класу образу прагне до мінімуму. У процесі навчання ("з вчителем") на вхід нейронної мережі подається послідовність вихідних параметрів поряд з діагнозами, які ці параметри характеризують. Ретельне формування навчальної вибірки визначає якість роботи, а також рівень похибки нейронної мережі [11-13].

Сьогодні передній край програмного забезпечення для задач машинного навчання – це дисципліна під назвою "*глибоке навчання*" (deep learning). *Глибокі нейронні мережі* (deep neural networks) – по суті, новий тип програм, настільки ж універсальний, як і традиційні комп'ютерні програми. Ця універсальність доведена теоретично: нейронна мережа в теорії може нескінченно точно апроксимувати будь-яку функцію багатьох змінних. У більшості сучасних дослідницьких робіт для здійснення одного з ключових етапів комп'ютерної діагностики, пов'язаної з детектуванням медичних патологій (наприклад раку), використовуються *згорткові нейронні мережі* (convolutional neural networks), які розроблені Я. Лекуном в 1998 р. та комбінації багатoshарових перцептронів. Перші є підвидом глибоких мереж. Їх основною особливістю є чергування *згорткових* (convolution) та *субдискретизуючих* (subsampling) прошарків і наявність *повнозв'язних* прошарків (fully layers) на виході. Згорткові прошарки виконують операцію згортки над зображенням з деяким ядром, що дозволяє виділити певні ознаки зображення із збереженням його топології. Субдискретизуючі прошарки зменшують просторову розмірність зображення, що забезпечує інваріантність до масштабу. В повнозв'язних прошарках та багатoshарових перцептронах сумарна інформація всіх нейронів з попереднього прошарку потрапляє до наступного прошарку, після чого вона нормалізується за допомогою *функції активації* f і надходить до поля output. Чергування прошарків дозволяє складати карти ознак, що на практиці означає здатність до розпізнавання елементів. Фактично така структура дозволяє виділити на вихідному зображенні примітивні особливості, а на наступних каналах мережі, об'єднуючи виділені ознаки, отримувати все більш складні елементи, визначаючи складні об'єкти на зображеннях. Дана архітектура без значних змін найчастіше використовується під час розв'язання прикладних задач медичної діагностики [6, 14].

Можливості штучних нейронних мереж використовувалися в рішенні задач скринінгових досліджень з метою виявлення груп жінок з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози. Під час розробки комп'ютерної моделі раку молочної залози застосовано дані УЗД, мамографії, електронну базу даних *Breast Cancer Data Set* з *UCI Machine Learning Repository* [15], яка містить різноманітні показники, які детально описують анамнез та клініко-лабораторні показники жінок. Для конструювання необхідних нейронних мереж використовувалася відкрита програмна бібліотека *TensorFlow* для машинного навчання [16], розроблена компанією Google для вирішення задач розробки і тренування нейронної мережі. Основний API для роботи з бібліотекою реалізовано на мові програмування *Python*, також існують реалізації для C++, Haskell, Java [17]. Реалізовано комбіновану мережу *LeNet* (рис. 3) + багатошаровий перцептрон з алгоритмом навчання, який засновано на зворотному поширенні похибки (back propagation) [6, 10]. Для оцінювання похибки застосовано значення перехресної ентропії (cross entropy). У процесі навчання збір основних параметрів нейромережі відбувався за допомогою генетичного оптимізатора [18-20]. Під час аналізу даних виявлені достовірні статистичні відмінності за рядом факторів ризику. Відкинуто ряд малозначущих параметрів. У виникненні раку молочної залози мали значення більш старший вік, більша вага, менший ріст, більший індекс маси тіла, розмір бюстгальтера, тривалість годування дитини.

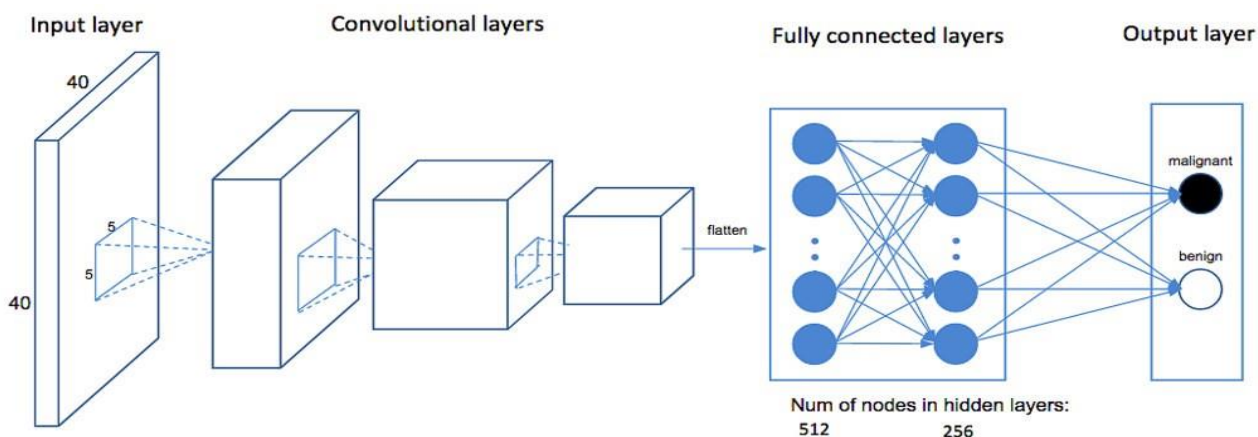


Рисунок 3 – Схема архітектури згорткової нейронної мережі *LeNet*

Якість навчання перевірялася на вибірці з 286 оперованих жінок. Вони були розділені на дві групи. До першої (рак молочної залози) увійшло 135 жінок, а в другу групу (доброякісна патологія молочної залози) потрапила 151 жінка. У навчанні нейромережі, яка прогнозує виникнення раку, брали участь 200 жінок обох груп (70% від їх загальної кількості), причому якість навчання перевірялася на 48 пацієнтках (17%), які не брали участі в процесі навчання. Показники ще 38 жінок (13%) формували контрольну групу для перевірки точності прогнозу, розрахунку чутливості і специфічності методу. У процесі навчання з великої кількості проміжних нейромереж виділена та, яка максимально добре вивчила множини залежностей між факторами ризику і фактом розвитку раку, а також показала високий відсоток збігів у контрольній групі. Рак молочної залози в контрольній групі був правильно встановлений у 21/23 жінок, що відповідає чутливості 91,3%. З іншого боку, відсутність раку правильно показано у 23/25 жінок, що відповідає специфічності в 92%.

Висновки

Розглянуто використання глибоких нейронних мереж у медичній діагностиці. Побудова подібних мереж вимагає від нейронного архітектора інженерного мистецтва, відповідних теоретичних знань, емпіричного досвіду, вміння працювати з програмними пакетами для моделювання та мовами програмування. Нейромережа дозволяє з високою чутливістю і специфічністю отримувати індивідуальний прогноз виникнення раку молочної залози або неможливість його появи. Впровадження методу нейромережевого скринінгу може сприяти вирішенню проблем профілактики, а також поліпшити результати лікування. Крім того, можна говорити про розробку показань до виконання профілактичних мастектомій з подальшим протезуванням молочних залоз у жінок з високим ризиком розвитку злоякісних утворень молочних залоз.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. McCulloch W. A Logical Calculus of Ideas Immanent in Nervous Activity / W. McCulloch, W. Pitts // Bulletin of Mathematical Biophysics. – 1943. – V. 5. – P. 115-133.
2. Аравин О.И. Применение искусственных нейронных сетей для анализа патологий в кровеносных сосудах // О.И. Аравин / Российский журнал биомеханики. – 2011. – № 3. – С. 45-51.
3. Необхідність застосування ехографії для оцінки ефективності комбінованої терапії раку молочної залози з метастатичним ураженням регіонарних лімфовузлів / І.Ю. Іванов, В.І. Шевчук, Ю.А. Капітанчук, В.А. Лозович, Д.Б. Зорич, О.П. Кордон // V-й Конгрес Української Асоціації фахівців ультразвукової діагностики. – 2016. – С. 91-92.
4. Рак молочной железы: профилактика и борьба [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения, 2017. – Режим доступа: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/ru/>.
5. Computer-Aided Diagnosis for the Classification of Breast Masses in Automated Whole Breast Ultrasound Images / W.K. Moon, Y.W. Shen, C.S. Huang, L.R. Chiang, R.F. Chang // Ultrasound Med. – 2011. – V. 37. – P. 539-548.
6. Іванов Ю.Ю. Вступ до Computer Science. Дискретна математика цікава та не дуже: лекції, алгоритми та задачі / Ю.Ю. Іванов. – 2018. – 89 с. – Режим доступу: https://iq.vntu.edu.ua/method/read_url.php?tbl_num=2&url=/fdb/1166/Discrete_Math_by_IVANOV.djvu.
7. Fausett L. Fundamentals of Neural Networks: Architectures, Algorithms, and Applications / L. Fausett. – USA: Prentice-Hall Inc, 1994. – 476 p.
8. Джонс М.Т. Программирование искусственного интеллекта в приложениях / М.Т. Джонс. – М.: ДМК Пресс, 2011. – 312 с.
9. Neural Network Design, 2nd Edition / М.Т. Hagan, Н.В. Demuth, М.Н. Beale, О. De Jesus. – 1012 p. – Access mode: <http://hagan.okstate.edu/nnd.html>.
10. Люгер Д.Ф. Искусственный интеллект. Стратегии и методы решения сложных проблем / Д.Ф. Люгер. – М.: Вильямс, 2003. – 864 с.
11. Малинецкий Г.Г. Математические основы синергетики: хаос, структуры, вычислительный эксперимент / Г.Г. Малинецкий. – М.: Книжный дом «ЛИБРКОМ», 2009. – С. 273-307.
12. Хайкин С. Нейронные сети: полный курс / С. Хайкин. – М.: Вильямс, 2008. – 1106 с.
13. Рутковская Д. Нейронные сети, генетические алгоритмы и нечеткие системы / Д. Рутковская, М. Пилиньский, Л. Рутковский. – М.: Горячая линия-Телеком, 2004. – 452 с.
14. Krizhevsky A. ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks / A. Krizhevsky, I. Sutskever, G.E. Hinton // Proceedings of Advances in Neural Information Processing Systems. – 2012. – P. 1097-1105.
15. Asuncion A. UCI Machine Learning Repository [Web resource] / A. Asuncion, D.J. Newman. – Irvine (USA): School of Information and Computer Science, University of California, 2007. – Access mode: <http://www.ics.uci.edu/~mlern/MLRepository.html>.
16. Мюллер А. Введение в машинное обучение с помощью Python / А. Мюллер, С. Гвидо. – М., 2017. – 393 с.
17. TensorFlow. Open Source Software Library for Machine Intelligence [Web resource] / TensorFlow. – Access mode: <https://www.tensorflow.org>.
18. Кононюк А.Ю. Нейронні мережі і генетичні алгоритми / А.Ю. Кононюк. – К., 2008. – 446 с.
19. Курейчик В.М. Генетические алгоритмы / В.М. Курейчик. – Таганрог: ТРТУ, 1998. – 239 с.
20. Whitley D. A Genetic Algorithm Tutorial / D. Whitley // Statistics and Computing. – Springer Netherlands, 1994. – V. 4(2). – P. 65-85.

Іванов Ігор Юрійович — завідуючий відділенням ультразвукової діагностики, лікар вищої категорії, Подільський регіональний центр онкології, м. Вінниця;

Іванов Юрій Юрійович — канд. техн. наук, асистент кафедри автоматичної та інформаційно-вимірювальної техніки, Вінницький національний технічний університет, м. Вінниця, e-mail: Yura881990@i.ua.

Ivanov Igor Yu. — Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Doctor of the highest category, Podilsky Regional Center of Oncology, Vinnytsia;

Ivanov Yuriy Yu. — Cand. Sc. (Eng), Assistant Professor, Faculty of Computer Systems and Automation, Vinnytsia National Technical University, Vinnytsia, e-mail: Yura881990@i.ua.