

Primene dubokog učenja u lečenju karcinoma

Seminarski rad
Računarstvo i društvo
Matematički fakultet

Andrijana Aleksić

jul, 2022.

Sadržaj

1	Uvod	3
2	Studije slučaja	3
2.1	Duboko učenje za detekciju tipa karcinoma pluća	3
2.2	Duboko učenje za detekciju metastaze kod karcinoma dojke	4
3	Metode i rezultati	5
3.1	Metode	5
3.2	Rezultati	5
3.2.1	Izvori tehnologija za karcinome pluća	5
3.2.2	Izvori tehnologija za karcinome dojke	6
3.2.3	Izvori tehnologija za karcinome štitne žlezde	6
3.2.4	Analiza pravca tehnologija dubokog učenja	7
4	Zaključak	8
	Literatura	9

1 Uvod

Nova tehnologija dubokog učenja koja je najzastupljenija u računarskim naukama (*computer science*), sada ima i razvija primene u mnogim drugim granama kao što su robotika, snimanje karcinoma, procesiranje prirodnih jezika, računarski vid i slično.[1]. U domenu mašinskog učenja, duboko učenje je porodica računarskih metoda koja omogućava algoritmu da programira sebe učeći na velikom skupu primera koji demonstriraju željeno ponašanje, uklanjajući potrebu za eksplicitnim definisanjem pravila [2].

Cilj ovog rada je da se analiziraju studije tehnologija dubokog učenja u snimanju karcinoma i analiziraju studija koje mogu da podstaknu promenu primenjivanih tehnologija u kliničkoj onkologiji i poboljšaju dijagnostiku i lečenje karcinoma.

Rad će se fokusirati na studije slučaja primene tehnologija dubokog učenja na detekciju karcinoma pluća i grudi koji su dve najuticajnije bolesti u društvu.

Takođe, rad će analizirati stanje novih tehnologija za tri vrste karcinoma (pluća, grudi, štitna žlezda) i izvore ovih novih tehnologija na nivou polja istraživanja kojima nastaju, univerziteta i država koje imaju najveću naučnu proizvodnju.

Diskusija na kraju rada prikazaće socio-ekonomske barijere za primenu novih tehnologija dubokog učenja u medicini.

Vrednost ovih istraživanja je u tome što prikazuje da nove tehnologije mogu doprineti poboljšanju lečenju karcinoma, ali zahteva dodatnu validaciju, ponavljanje eksperimenata i izračunavanja i mogućnost uopštenja primjenjivih tehnika.

2 Studije slučaja

Prikazane su dve studije slučaja algoritama dubokog učenja u snimanju karcinoma. Date studije su:

- Tehnologija dubokog učenja za detekciju različitih vrsta karcinoma pluća
- Tehnologija dubokog učenja za procenu metastaze limfnih čvorova kod karcinoma dojke

2.1 Duboko učenje za detekciju tipa karcinoma pluća

Karcinom pluća je jedna od glavnih bolesti u ogromnom broju država i glavni uzrok smrti u odnosu na oba pola. Karcinom pluća izazivaju pušenje, pasivno pušenje, zagađenje vazduha, itd. Mortalitet ovog karcinoma je visok i stopa preživljanja pacijenta u roku od 5 godina iznosi 2-10% [3]. Detekcija tipa karcinoma i mutacije je kritični dijagnostički proces za omogućavanje adekvatnog lečenja [4].

Trenutni pristup precizne dijagnoze zasniva se na molekularnim biomarkerima na plućnoj biopsiji i testovima krvi. Ovaj pristup može da precizno dijagnostifikuje tip i mutaciju karcinoma pluća, ali ima i negativnih strana. Metode zahtevaju invazivne hiruške zahvate, vreme čekanja do početka lečenja može premašiti mesec dana, takođe, bolnicama predstavlja veliki trošak zbog potreba biopsije i odgovarajuće opreme.

U [5] je razvijen model dubokog učenja za automatsku analizu snimaka tumora koristeći javno dostupne snimke iz [Atlasa genoma kancera](#). Model vrši trostruku klasifikaciju u klase normalnog tkiva, plućnog adenokarcinoma i rožnatog plućnog karcinoma. Njegovi rezultati su upoređeni sa rezultatima troje patologa koji su klasifikovali isti skup podataka na osnovu vizuelne inspekcije. Performanse modela su bile uporedive sa brzinom rada patologa, što je dokazalo da ove tehnologije mogu da asistiraju patolozima u detekciji podtipova karcinoma. Primenom ove metode može se smanjiti cena dijagnostikovanja i omogućiti siromašnijim regionima da dođu do dobrih dijagnoza slanjem snimaka tumora.

2.2 Duboko učenje za detekciju metastaze kod karcinoma dojke

Karcinom dojke je najčešći oblik karcinoma među ženama. Studije rađene u naprednijim zemljama pokazuju da je sve veći broj obolelih od ove bolesti. Ovo može biti prouzrokovano ishranom, većim korišćenjem hormonskih terapija, oralnih kontraceptiva, kasnijim trudnoćama. [6].

Metod biopsije dojki se koristi za dijagnozu svih tipova, stadijuma i mutacija karcinoma dojki, kao i kod drugih karcinoma. Osetljivost evaluacije limfnih čvorova od strane patologa nije optimalni proces odlučivanja. Neka istraživanja pokazuju da patološko razmatranje pogrešno dijagnostikuje status limfnih čvorova kod 24% pacijenata. Ovo se dešava zbog težine ljudskog odlučivanja u kompleksnim okolnostima. Dodatno, cena pregleda može biti skupa usled raznih faktora, poput medicinskog osoblja koje radi, aparature koja je skupa.

U radu *Diagnostic Assessment of Deep Learning* [7] otkriva se algoritam dubokog učenja koji je pokazao bolje performanse nego panel od 11 patologa koji su učestvovali u simulacionoj vežbi koja je dizajnirana da replicira rutinu patološkog rada. Dakle, eksperiment pokazuje da bi algoritam dubokog učenja mogao da identifikuje metastaze u limfnim čvorovima sa osetljivošću od 100%, dok je 40% snimaka bez metastaza identifikovano korektno. Ovi rezultati bi mogli da se koriste u praksi kao deo organizacije kliničke prakse kako bi se smanjilo opterećenje patologa i poboljšalo njihovo odlučivanje vezano za adekvatnu terapiju.

3 Metode i rezultati

3.1 Metode

Postoji studija, koje se bazirala na proučavanju primene algoritama dubokog učenja za dva tipa karcinoma. Korišćeni su podaci sa sajta [ScienceDirect](#) (2019). Na tom sajtu su upotrebljeni napredni algoritmi koji su izdvajali podatke pretraživanjem narednih ključnih reči:

- "Deep learning"i "lung cancer"
- "Deep learning"i "breast cancer"
- "Deep learning"i "thyroid cancer"

Odnos između broja istraživanja i godina koje su protekle otkad se istražuje na ovu temu je analiziran pomoću OLS (ordinary least squares) metode za procenu nepoznatih parametara u modelu linearne regresije.

Kao rezultate, model daje: regresione koeficijente, prilagođen R^2 , standardnu grešku i procenu varijacionu tabelu.

Radi dalje procene rasta broja istraživanja iskorišćena je sledeća eksponencijalna formula:

$$r = \frac{\log\left(\frac{P_t(2018)}{P_0(1996)}\right)}{t}, \text{ gde je}$$

P = broj naučnih radova sa odgovarajućim kombinacijama termina

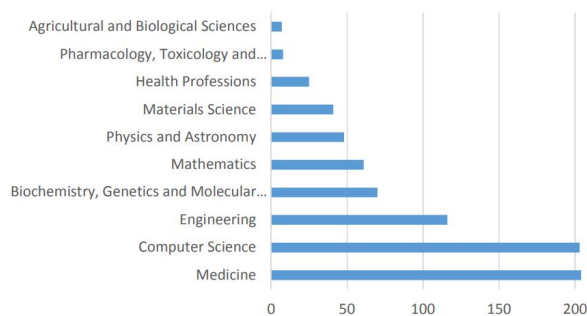
t = vreme (1996 do 2018)

r = brzina eksponencijalnog rasta broja radova

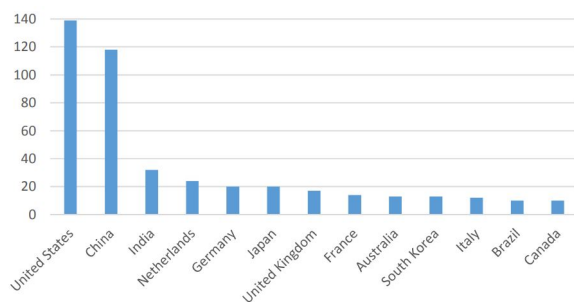
Dodatno, analizirani su izvori novih tehnologija u odnosu na njihovu naučnu oblast, univerzitete i države iz kojih potiču.

3.2 Rezultati

3.2.1 Izvori tehnologija za karcinome pluća



Slika 1: Naučne oblasti radova primene dubokog učenja za karcinom pluća



Slika 2: Produkcija naučnih studija tehnologija dubokog učenja za karcinom raka po državama

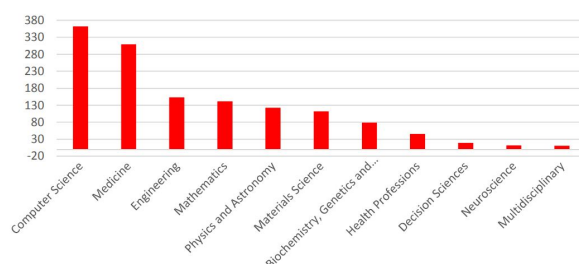
Na slici 1 su prikazane glavne oblasti istraživanja koje proizvode studije dubokog učenja za karcinom pluća, neke od oblasti su medicina, računarske nauke i inženjering.

Većina izvora na ovom polju dolazi u obliku članaka i konferencijskih radova, dok su vodeći univerziteti: Radbound Univerzitet Nijmegen Medicinski centar, Northwester Politehnički Univerzitet, Norheaster Univerzitet, Harvardski Medicinski fakultet, Ženska bolnica Kineske akademije nauka i Šangajski Jao Tong Univerzitet.

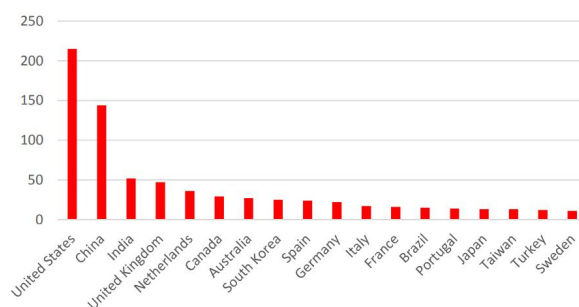
Vodeće države, sa najvećom produkcijom u ovom polju su SAD, Kina, Indija i Holandija (Slika 2).

Istraživanja na ovom polju tehnologija dubokog učenja su proizvela oko 6000 patenata do 2019. godine.

3.2.2 Izvori tehnologija za karcinome dojke



Slika 3: Naučne oblasti radova primene dubokog učenja za karcinom dojke



Slika 4: Produkcija naučnih studija tehnologija dubokog učenja za karcinom dojke po državama

Slika 3 prikazuje studije dubokog učenja u oblasti karcinoma grudi, tu se nameću studije iz oblasti medicine, informatike i inženjeringa. Najveći broj informacija se dobija iz konferencijskih članaka i naučnih radova.

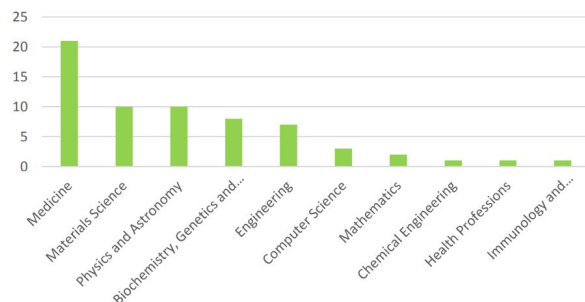
Univerziteti koji vode po broju istraživanja u ovoj oblasti su: Radboud Univerzitet, Nijmegen Medicinski Centar, Univerzitet Chicago, Univerzitet Pittsburgh, Univerzitet Michigan (Ann Arbor), Case Western Reserve Univerzitet, Chinese Academy of Sciences, Harvard Medical School i Univerzitet Michigan Medical School.

Slika 4 prikazuje da se najveći broj ovih istraživanja desava u SAD-u, Kini, Indiji i UK.

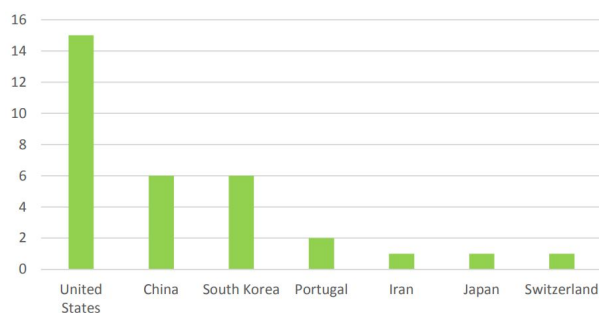
3.2.3 Izvori tehnologija za karcinome štitne žlezde

Vodeći univerziteti koji se bave proučavanjem karcinoma tiroidne zlezde su: Emory University School of Medicine, Georgia Institute, Medical College of Georgia, Rochester Institut i Univerzitet do Porto.

U slučaju ovog istraživanja vodeće zemlje su SAD, Kina i Južna Koreja.

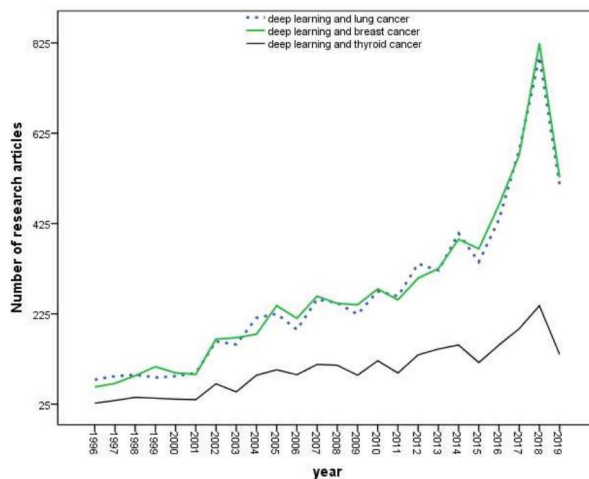


Slika 5: Naučne oblasti radova primene dubokog učenja za karcinom štitne žlezde



Slika 6: Produkcija naučnih studija tehnologija dubokog učenja za karcinom štitne žlezde po državama

3.2.4 Analiza pravca tehnologija dubokog učenja

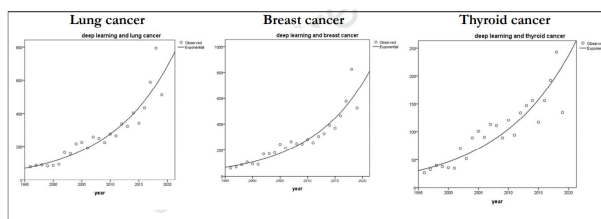


Slika 7: Godišnji broj članaka o studijama dubokog učenja za različite vrste karcinoma (pluća, dojke, štitne žlezde)

Ova četiri dijagrama (7-10) pokazuju da razvijanje tehnologija dubokog učenja u proučanju raka ima eksponencijalni rast koji je počeo 90-ih godina i dalje traje sa najvećim ubrzanjem kod karcinoma pluća i dojki. Dublja istraživanja govore da su nagli porasti broja istraživanja studija karcinoma pluća i dojki uslovljena većom stopom smrtnosti [6]. Sada se podstiče nastanak novih smerova u studijama karcinoma, kreirajuću osnovu za promenu prakse snimanja karcinoma koja bi mogla da vodi boljim dijagnozama i boljem lečenju.

(Exponential model, 1996-2018 period)			
	Lung cancer	Breast cancer	Thyroid cancer
Constant λ_0 (St. Err.)	1.000E-013 (0.00)	1.000E-013 (0.00)	1.000E-013 (0.00)
Coefficient λ_i (St. Err.)	0.091*** (0.005)	0.094*** (0.005)	0.082*** (0.007)
F	302.55	317.25	138.49
Sig.	0.001	0.001	0.001
R ² adj. (St. Err. of the Estimate)	0.92 (0.18)	0.93 (0.18)	0.86 (0.23)

Slika 8: Povratne vrednosti eksponencijalnog modela za različite vrste karcinoma



Slika 9: Eksponencijalne krive broja članaka o studijama dubokog učenja za različite vrste karcinoma

	Deep learning and lung cancer	Deep learning and breast cancer	Deep learning and thyroid cancer
r = Rates of exponential growth of scientific production %	10.489	11.687	9.987

Slika 10: Brzine eksponencijalnog rasta broja studija za različite vrste karcinoma

4 Zaključak

Tehnologije dubokog učenja mogu da daju podršku kliničkom procesu interpretacije snimaka, omogućavajući patolozima da preusmere svoju pažnju ka kritičkim odlukama i lečenju.

U medicini, radiologija je prešla na digitalno snimanje i dobro je pozicionirana za primenu tehnologija dubokog učenja. Više istraživanja govori da detekcija uz pomoć računara pomaže radiolozima da evaluiraju razne vrste snimaka, uključujući mamografske snimke, tomografske snimke pluća i snimke magnetne rezonance mozga.

U kontrastu sa radiologijom, patologija kasni sa prisvajanjem digitalnog snimanja i dijagnostike uz pomoć računara. Ipak, pojava tehnologija dubokog učenja i smanjena cena digitalnog snimanja može podržati promenu na tom polju.

Rezultati ove naučne analize pokazuju da:

1. istraživanja dubokog učenja za karcinom pluća i dojki raste brže od onih za karcinom štitne žlezde
2. nagli porast broja istraživanja je prouzrokovao velikom stopom od smrtnosti karcinoma pluća i dojki
3. izvori istraživanja dubokog učenja dolaze iz polja medicine, računarskih nauka, inženjeringa i nauka o meterijalima
4. produkcija naučnih istraživanja je koncentrisana u državama: SAD, Kina, Indija, Južna Koreja, Ujedinjeno Kraljevstvo i Holandija

Postoje barijere primene tehnologija dubokog učenja, poput organizacione barijere (u proces rada bolnica potrebno je uključiti novu opremu, istraživačko osoblje, proces za čuvanje podataka digitalne patologije); ekonomske barijere (cena dodatnih tehnoloških uređaja može biti ogromna); barijere ljudskih resursa (ljudski kapital i edukacija biće najveći izazov za čije savladavanje će biti potrebno najviše vremena).

Tehnologije dubokog učenja imaju priliku da pomognu patolozima i lekarima da efikasnije obavljaju svoj posao, standardizujući njegov kvalitet. Iako će ove tehnologije usloviti promenu u

procesu rada patologa, doprinos čovečanstvu može biti veliki obzirom da je briga o pacijentima i lečenje bolesti veoma bitno.

Literatura

- [1] Goodfellow I., Bengio Y., Courville A. *Deep Learning*, MIT press, 2018.
- [2] Iafrate F. *Artificial Intelligence and Big Data - The Birth of a New Intelligence*, ISTE Ltd and John Wiley and Sons, 2018.
- [3] Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. *Global cancer statistics*, CA Cancer, 2018.
- [4] Coccia M. *Path-breaking target therapies for lung cancer and a far-sighted health policy to support clinical and cost effectiveness*, Health Policy and Technology, vol. 1, 2014.
- [5] Coudray N., Ocampo P. S., Sakellaropoulos T., Narula N., Snuderl M., Fenyö D., Moreira A. L., Razavian N., Tsirigos A. *Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning*, Nature Medicine, vol. 24, 2018.
- [6] Coccia M. *The effect of country wealth on incidence of breast cancer*, Breast Cancer Research and Treatment, vol. 141, 2013.
- [7] Ehteshami Bejnordi B., Veta M., Johannes van Diest P., van Ginneken B., Karssemeijer N., Litjens G., van der Laak J.A.W. M. *Diagnostic Assessment of Deep Learning 28 Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women with Breast Cancer*, JAMA, 316, 2017.