

NEURONOVÉ SÍTĚ A JEJICH VYUŽITÍ V ONKOLOGII NEURAL NETWORKS

REGNER B.

CENTRUM INFORMATIKY A ANALÝZ, UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM BRNO

Souhrn: Neuronové sítě jsou technika doplňující řadu klasických statistických metod, jako jsou regrese, logistická regrese, diskriminační a shluková analýza. Nejčastěji jsou využívány pro klasifikaci (kategorizaci), tedy zařazování vstupujících objektů do některé z předem daných skupin. V posledních několika letech se začínají úspěšně prosazovat i v onkologickém výzkumu, zejména rakoviny prsu.

Abstract: Neural networks can be used in addition or instead of traditional statistical methods, like regression, logistic regression, and cluster and discriminant analysis. They are most widely used for classification problems. In the past few years they have been increasingly used in oncology research, in particular the research of breast cancer.

Úvod

Lékaři dnes a denně stojí před problémem klasifikace. Rozhodnutí, zda pacient je či není zdravý, kterou z několika podobných chorob trpí nebo jaká léčba bude nejučinnější tvoří významnou součást práce lékaře a nalezení správné odpovědi může významně zlepšit kvalitu života pacienta nebo jeho život prodloužit. Toto rozhodování lékař obvykle provádí subjektivně, na základě svých zkušeností a intuice. Problémem zde je rozdílná zkušenost lékařů a možnost chybného rozhodnutí i u velmi zkušeného lékaře. Sice existují nástroje umožňující jednoznačné řešení některých situací, ale většinou je rozhodnutí zcela na lékaři, a nezdá se, že by tomu mělo být v nejbližší době jinak. Proto se vyvíjejí nástroje, které ačkoliv nemohou z lékaře sejmout zodpovědnost konečného verdiktu, mohou mu v jeho úloze pomoci.

Mezi tradiční nástroje využívané patří například TNM systém a mezi lékařskou veřejností méně známé statistické metody jako logistická regrese, Coxova regrese nebo diskriminační analýza. V posledních letech se spolu s rozšiřováním počítačů prosazují tzv. neuronové sítě. Jedná se o matematický koncept mající řadu příjemných vlastností, díky kterým jsou neuronové sítě v současnosti využívány i při výzkumu v oblasti onkologie.

Tento článek si klade za cíl seznámit lékaře se základními principy neuronových sítí, aby získali alespoň základní představu možnostech, které tento nástroj poskytuje.

Obecné informace

Původní typy neuronových sítí (Artificial Neural Networks, ANN nebo NN) vznikly ve čtyřicátých letech dvacátého století jako formální matematický model simulující chování biologických neuronových systémů. Od této doby se teorie NN výrazně rozvinula a řada typů NN v dnešní době má od biologických nervových soustav velmi daleko, a NN jsou chápány jako jedna z tříd paralelních algoritmů. Z počátku svého vývoje si však ponechaly název i terminologii. Pro NN jsou charakteristické tyto vlastnosti:

1. Zpracování číselné informace probíhá v jednoduchých elementech sítě označovaných jako neurony
2. Informace se přenáší mezi neurony po spojích
3. Každý spoj má přiřazeno číslo označované jako váha, kterým se násobí hodnota přenášená po tomto spoji
4. V každém neuronu je na součet hodnot vstupujících do tohoto neuronu aplikována (obvykle nelineární) aktivační funkce, jejíž hodnota se pak stane výstupem neuronu

Sít je charakterizována rozložením neuronů a spojů (architekturou sítě), metodou stanovení vah (analýzou problému nebo částí učení) a aktivačními funkcemi neuronů.

Důležitým rysem většiny typů NN je schopnost učení, tedy zlepšování výkonnosti (měřené vhodným způsobem) při řešení určité třídy problémů na základě zkušenosti (příkladů).

Učení je proces, při kterém jsou sítí předkládány problémy (například různé kombinace parametrů) spolu se správným řešením. Vhodným

algoritmem jsou nastaveny váhy spojů tak, aby sít byla schopna řešit nejen problémy, se kterými se již setkala, ale i situace neznámé (pokud takové soustavy vah je možné dosáhnout) – schopnost generalizace.

Některá možná použití NN:

- a) Klasifikace vzorů – sít má za úkol vstup reprezentovaný soustavou parametrů zařadit do správné třídy. Učení probíhá předkládáním vstupů spolu se správnou klasifikací. Výkonnost sítě se zde hodnotí podílem správně klasifikovaných vstupů. Odpovídá diskriminační analýze, případně logistické regresi ve statistice. Toto je nejčastější způsob využití NN.
- b) Regrese (lineární či nelineární) – cílem je predikce hodnoty závislého parametru jako funkce několika parametrů vysvětlujících. Měřítkem správnosti je střední čtvercová chyba předpovědi.
- h) Shlukování – zde je cílem ne zařazení vstupů do předem známých kategorií, ale tvorba kategorií na základě podobnosti/rozdílnosti vstupů. Odpovídá shlukové analýze v klasické statistice. Kvalita kategorií se hodnotí podílem variability uvnitř kategorií a mezi kategoriemi.

V případech a) a b) mluvíme o učení s učitelem, v případě c) o učení bez učitele a samoorganizujících sítích.

Jak je vidět, neuronové sítě se zabývají problémy, které se dají řešit i jinými způsoby. Oproti statistickým metodám mají některé výhody. NN jsou robustní, to znamená, že nejsou citlivé k chybám a odlehilým hodnotám v datech (pokud jich není příliš mnoho) a nepředpokládají žádné konkrétní rozložení parametrů. V případě klasifikace a shlukování jsou NN vyhledávat v oblastech libovolného tvaru. Pro regresi není nutné předem stanovovat typ funkce, pro kterou se mají hledat správné hodnoty parametrů. Naopak dostatečně komplexní sít je schopna aproximovat libovolnou rozumnou funkci. Dále je snadné NN (alespoň jejich jednodušší varianty) implementovat programově a poskytovat jako nástroj pro rutinní práci.

Neuronové sítě mají i své nevýhody. Nejpodstatnější je asi nemožnost (nebo alespoň komplikovanost) věcné interpretace vah v síti. Není možné stanovit relativní význam jednotlivých parametrů pro predikci a podobně. Kvalitu sítě je nutné posuzovat na základě správnosti predikce na neznámých datech, nikoli analýzou a věcnou interpretací funkce jednotlivých prvků sítě.

Některé komplikovanější sítě využívají techniky, s jejichž pomocí lze toto omezení obejít.

Druhým problémem je neexistence algoritmu pro jednoznačné stanovení optimální architektury sítě. Je třeba vytvořit různé typy a architektury a z nich vybrat tu, která dává na základě zvolených kritérií nejlepší výsledky.

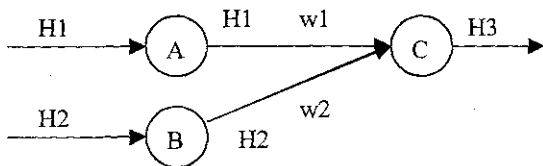
Struktura neuronové sítě

Neuronových sítí existuje celá řada typů majících uplatnění při řešení různých tříd problémů. Zde si všimneme základního a přitom široce užívaného typu, označovaného jako „feed-forward nets“. Tyto sítě fungují jako „black box“ mající několik vstupních bodů a několik bodů výstupních, přičemž vstupní hodnoty jsou transformované na hodnoty výstupní.

Základním prvkem každé neuronové sítě je buňka-jednotka-„neuron“ simulující chování biologického neuronu. Má několik vstupních spojů, které zajišťují přísun informací (~dendrity), „tělo“, ve kterém probíhá transformace vstupních hodnot na hodnotu výstupní, a několik výstupních spojů (~neuritů), kterými se výstupní hodnota předává dalším jednotkám. Každý spoj má přiřazeno číslo (váhu), kterým se hodnota přicházející od předchozího neuronu násobí před jejím předáním následujícímu neuronu. Transformace je reprezentována aplikací nějaké funkce (označované jako aktivační funkce, nejčastěji se jedná o sigmoidu) na součet všech hodnot dodaných dendrity.

Následuje příklad velmi jednoduché neuronové sítě. Neurony A a B reprezentují receptory. Slouží k zadávání údajů do neuronové sítě a označují se jako vstupní neurony. Do nich v našem příkladě přicházejí signály o intenzitě H1 a H2. Ve vstupních neuronech neprobíhají žádné výpočty, proto jsou dále předány vstupní hodnoty. Tyto jsou vynásobeny vahami w_i jednotlivých spojů a vstupují do neuronů druhé vrstvy. Vstup neuronů druhé vrstvy je dán jako součet hod-

not na všech vstupujících spojích. Tedy vstup neuronu $C=H1*w1+H2*w2$. Na tuto hodnotu je aplikována aktivační funkce f , a vypočtená aktivace předána dále, tedy $H3=f(H1*w1+H2*w2)$. V případě, že za C již nenásleduje další neuron, označuje se C jako výstupní neuron, a $H3$ je výstupní hodnota sítě při vstupu $H1$ a $H2$. Neuronů ve vstupní i výstupní vrstvě může být libovolný počet, a obvykle je každý neuron vstupní vrstvy propojen s každým neuronem vrstvy výstupní. Váha každého spoje je obecně jiná.



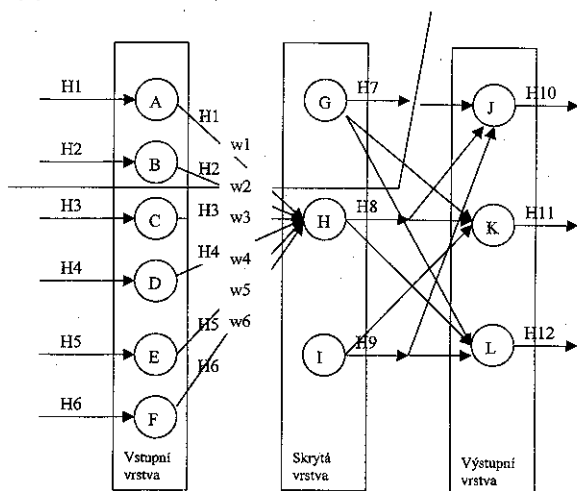
Například A může znamenat tělesnou teplotu ($H1=36,5-42$), B bolest v krku ($H2=0$ (bez bolesti), 1, 2, 3 (silná bolest)). Síť má rozhodnout, zda pacient s nějakou kombinací příznaků má angínu ($H3=1$) nebo ne ($H3=0$). Jako trénovací soubor se použije sada pacientů, u kterých jsou vstupní parametry i diagnóza známy. Dojde k nastavení vah $w1$ a $w2$. Síť pak může klasifikovat nové případy takto:

$H1=36,7$, $H2=3$, pak $H3=0$ (bez angíny) (v trénovací množině taková kombinace parametrů znamenala kost v krku)
 $H1=41,5$, $H2=0$, pak $H3=0$ (spíše se jedná o chřipku)
 $H1=41,5$, $H2=2$, pak $H3=1$

Takovéto rozhodování samozřejmě může provádět (a provádí) každý lékař. V případě většího množství vstupních parametrů však pro člověka může být velmi obtížné až nemožné sledovat závislosti v datech a posléze je aplikovat v praxi. Neuronové sítě se pak mohou stát nástrojem pro odhalení a využití těchto závislostí.

Druhým příkladem je síť komplikovanější. Je zde šest vstupních neuronů, které předávají do nich přicházející informace beze změny dále, a to do všech neuronů v druhé vrstvě. V diagramu jsou záznamně pouze spoje mezi vstupní vrstvou a neuronem H druhé vrstvy. Vstupem neuronu druhé vrstvy je součet výstupů vstupní vrstvy vynásobených vahami jednotlivých spojů, tedy například vstupem neuronu H je $H1*w1+H2*w2+...+H6*w6$. V neuronech druhé vrstvy proběhne transformace pomocí aktivačních funkcí f_g, f_h, f_i , výstupem neuronu H je tedy $H8=f_h(H1*w1+H2*w2+...+H6*w6)$. Stejným způsobem se předává informace do výstupní vrstvy.

Druhá vrstva nevyžaduje vstup dat zvnějšku ani data mimo síť neposkytuje, je tedy pro uživatele transparentní a označuje se jako skrytá. Skrytých vrstev za sebou může následovat několik.



Jak je vidět, neuronové sítě transformují n vstupních hodnot na m hodnot výstupních. Závislost výstupu na vstupu je určena soustavou vah a volbou aktivačních funkcí. Cílem při návrhu neuronové sítě je najít takové váhy a funkce, které zajistí, že na výstupu sítě bude něco pro nás zajímavého. Jako aktivační funkce se obvykle používají funkce sigmoidního tvaru, nejčastěji logistická křivka. Problém se tak redukuje na nalezení vah.

Existuje řada algoritmů, které na základě trénovací množiny iterativně nastaví váhy neuronové sítě tak, aby při předložení vstupu dala síť správný výstup.

Volba vhodného typu sítě, vhodné architektury a správného algoritmu významně ovlivňuje proces učení (rychlost učení a počet potřebných příkladů) i celkovou výkonnost sítě.

Jestliže je jednou vytvořena NN a učení nastaveny váhy spojů (což se provádí pomocí speciálního software), je možné vytvořit jednoduchý program realizující tuto síť. Do něj se pak pouze zadají vstupní hodnoty a program vypíše hodnotu výstupní. Tento program pak může být (například lékaři) rutinně využíván.

Příklady použití neuronových sítí

Neuronové sítě jsou technikou, která se během posledních několika let začíná v lékařském výzkumu i praxi výrazně prosazovat. Existují desítky prací využívajících jednoduché typy NN, kterých jsme se zde dotkli, stejně jako typy komplikovanější, dovolující obejít některé problémy sítí základních. Neuronových sítí se využívá pro řešení různých typů problémů, často s výrazně lepšími výsledky než při použití tradičních metod.

Můžeme například vytvořit síť, na jejíž vstup budou přicházet parametry EKG, a na výstupu budeme odečítat, zda toto EKG odpovídá arytmií nebo ne. Jako trénovací množinu použijeme soubor několika set záznamů EKG, u kterých bude konziliem lékařů stanoveno zda se jedná o arytmií nebo ne. Po proběhnutí učící procedury bude i málo zkušený lékař za použití této sítě schopen velmi spolehlivě stanovit přítomnost arytmiie.

Možná to vypadá jako utopie, ale popsany příklad je ze skutečnosti. Ukázalo se, že síť dokáže arytmií poznat lépe než 90 % lékařů.

Následující příklady ukazují různé způsoby využití neuronových sítí v predikci a diagnostice rakoviny prsu. Tato diagnóza byla vybrána, protože pro ni existuje nejvíce aplikací NN.

1. Využití NN pro selekci žen ohrožených rakovinou prsu na základě anamnézy a životního stylu

Ronco (1999) použil neuronové sítě pro selekci žen významně ohrožených rakovinou prsu na základě rodinné a osobní historie nádorových onemocnění, stravovacích návyků a gynekologických a socio-demografických charakteristik. Nejlepší postavená síť měla specifitu 97,6%, citlivost 94,04% (tedy rozeznala 94% žen nemocných žen, zatímco pouze 2,4% v té době zdravých žen označila jako ohrožené) což bylo výrazně lepší, než při použití logistické regrese (68,8%, resp. 77,46%). Tato síť, použitá v praxi, by podle autora mohla nahradit celoplošný screening cíleným sledováním ohrožených žen při výrazně nižších nákladech.

Bylo by vhodné podobnou analýzu provést i v České republice, spolu s návazností na cost-benefit analýzu samotného screeningu, resp. sledování pouze vybraných, více ohrožených žen.

2. NN pro predikci přežití

Burke et al. (1997) využil neuronové sítě k predikci pětiletého přežití u nemocných rakovinou prsu a výsledky srovnal s TNM systémem. Neuronové sítě se ukázaly jako silnější nástroj u několika skupin vstupních dat, a to jak v případě využití pouze parametrů uvažovaných TNM systémem, tak v případě začlenění dodatečných parametrů do modelu sítě.

Takováto síť může být využita pro selekci pacientek s horší prognózou s možností použití agresivnější nebo dražší léčby specificky u těchto pacientek.

Neuronové sítě byly dále s dobrými výsledky použity pro rozlišení mammogramů odpovídajících zdravé tkáni/benignímu/malignímu nálezů nebo pro detekci rakoviny prsu na základě kombinace anamnézy, klinického vyšetření a mammografie.

Literatura:

Ronco, A.L., Use of artificial neural networks in modelling association of discriminant factors: towards an intelligent selective breast cancer screening, Artificial Intelligence in Medicine 16 (1999) 299-309
 Burke, H.B., Goodman, P. H., Rosen, D.B., Henson, D.E., Weinstein, J.N., Harrell, F.E. (Jr.), Marks, J.R., Winchester, D.P., Bostwick, D.G., Artificial Neural Networks Improve the Accuracy of Cancer Survival Prediction, American Cancer Society, Cancer Feb 15, 1997, Vol. 79, Nr. 4, 857-862
 Bishop, Ch. M., Neural Networks for Pattern Recognition, Oxford University Press, 1995