

НЕЙРОМЕРЕЖЕВИЙ ПІДХІД ДО ПРОГНОЗУ РЕЗУЛЬТАТУ ХВОРОБИ ГОДЖКИНА

Скобцов Ю.О., Васяєва Т. О.

Донецький національний технічний університет,
кафедра автоматизованих систем управління
E-mail: skobtsov@kita.dgtu.donetsk.ua, vasyaeva@tr.dn.ua

Abstract. *Skobtsov Y.A., Vasyaeva T. A. Neural network approach to diagnostics HODGKIN'S DISEASE. The complex approach to diagnostics and to treatment of HODGKIN'S DISEASE is considered. For forecasting result of treatment neural network is used.*

На сьогоднішній день онкологічні захворювання утримують друге місце в списку причин смертності (після серцево-судинних). Тому один з головних напрямків сучасної медицини — діагностика онкологічних захворювань кровотворних тканин [1][2], зокрема лімфогранулематозу (Хвороби Годжкіна)

При онкологічних захворюваннях, як правило, проводиться хіміотерапія в сполученні з променевою терапією. Дози і схема лікування рекомендується стандартно. Але якщо за якимись причинами позитивний результат не буде досягнутий, то весь курс необхідно буде повторювати, але при цьому збільшити дози чи застосувати схему більш сильної дії. По-перше, це дорого; по-друге, дія хіміотерапії дуже токсична, і повторне лікування організм може не витримати. Знаючи заздалегідь прогноз результату лікування, можна коректувати дози відразу, а не експериментувати над здоров'ям пацієнта.

Метою цієї роботи є розробка нейромережі для прогнозування результату лікування Хвороби Годжкіна.

Хвороба Годжкіна (лімфогранулематоз) — це пухлинне захворювання, при якому первинно поражається лімфатична система[1].

Пухлинним субстратом лімфогранулематозу є гігантська клітка Березовського-Штернберга [2], яка представлена в центрі рисунка 1.

На основі гістологічного аналізу затверджена наступна класифікація лімфогранулематозу: 1) лімфоїдна перевага; 2) нодулярний (вузлуватий) склероз; 3) змішано-клітинний варіант; 4) лімфоїдне виснаження.

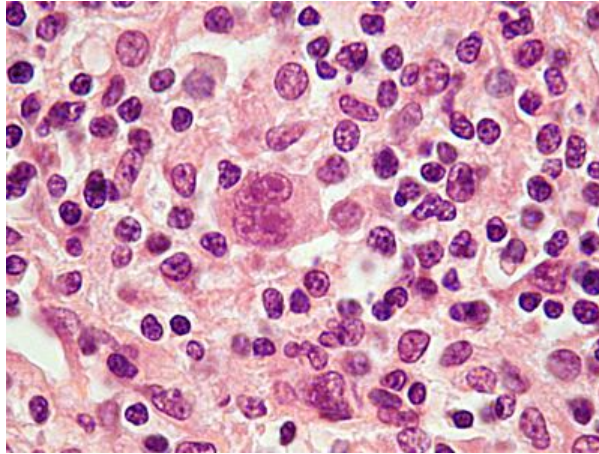


Рисунок 1 — Гістологічний знімок лімфовузла. У центрі гігантська клітка Березовського-Штернберга

Дана класифікація має велике прогностичне значення. Виявлено, що прогностично сприятливими є лімфоїдна перевага і нодулярний склероз, а несприятливими — змішано-клітинний і лімфоїдне виснаження.

З точки зору течії хвороба має слідує стадії — таблиця 1.

Таблиця 1 — Встановлення стадії Хвороби Годжкіна

Стадія I	Залучення лімфатичних вузлів одного регіону чи однієї лімфоїдної структури
Стадія II	Залучення лімфатичних вузлів двох і більш регіонів по одну сторону діафрагми .
Стадія III	Залучення лімфатичних вузлів чи регіонів структур по обидві сторони діафрагми.
Стадія IV	Залучення нелімфатичного органа

Крім цього кожен стадію позначають симптоми інтоксикації: символом «Б» — наявність одного чи більш з наступних клінічних симптомів: нічний профузний піт, температура тіла вище 38°C не менш 3 днів підряд без ознак запального процесу, зниження маси тіла на 10% за останні 6 місяців; символом «А» — відсутність зазначених вище симптомів. Наприклад перша стадія без симптомів — I А, друга з симптомами — II Б.

Крім стадії і симптомів інтоксикації, на течію лікування хворих впливають прогностичні фактори, так названі «фактори ризику», які у більшому чи меншому ступені визначають прогноз захворювання. До них відносять:

1. Залучення не лімфатичного органа;
2. Масивна поразка селезінки (дифузна поразка збільшеного органа);
3. Поразка 3 чи більш зон лімфатичних вузлів;
4. Прискорення ШОЕ вище 30 мм/рік у стадії В и вище 50 мм/рік у стадії «А».
5. Вік старше 40 років, наявність масивних (більш 10 см) лімфатичних вузлів, що зливаються в конгломерати.
6. Варіанти змішано-клітинний і лімфоїдне виснаження

Відповідно до обсягу пухлинної маси виділені три прогностичні групи: хворі зі сприятливим, проміжним і несприятливим прогнозом. Вибір обсягу лікування для кожної прогностичної групи залежить не тільки від стадії хвороби, але і від сукупного набору прогностичних ознак, у якому стадія хвороби є одним із цих ознак.

Аналіз останніх досліджень. Сьогодні в медичній діагностики достатньо широко застосовуються нейронні мережі (НМ). НМ являють собою нелінійні системи, що дозволяють набагато краще класифікувати дані, чим звичайно використовувані лінійні методи. У додатку до медичної діагностики вони дають можливість значно підвищити специфічність методу, не знижуючи його чутливості.

НМ здатні працювати з великим набором параметрів, вплив яких на постановку діагнозу людині неможливо оцінити, вони так само здатні приймати рішення, полягаючись на сховані закономірності, що виявляються ними, у багатомірних даних. Відмітна властивість нейромереж полягає в тому, що вони не програмуються — не використовують ніяких правил висновку для постановки діагнозу, а навчаються робити це на прикладах.

Діагностика є приватним випадком класифікації подій, причому найбільшу цінність уявляє класифікація тих подій, які відсутні в навчальному нейромережевому наборі. Тут виявляється перевага нейромережевих технологій — вони здатні здійснювати таку класифікацію, узагальнюючи колишній досвід і застосовуючи його в нових випадках.

Сьогодні існує багато прикладів використання нейромереж для медичних прогнозів.

Ту і Гуэрир навчили двошаровий персептрон розділяти хворих на три групи ризику, з огляду на їхній вік, стан, функціональний стан лівого шлунку,

ступінь складності майбутньої операції і наявність супутніх захворювань. З тих пацієнтів, яких мережа віднесла до групи малого ризику затримки в реанімації, тільки 16,3% дійсно провели в ній більш двох днів. У той же час понад 60% з тих, кого мережа віднесла в групу підвищеного ризику, виправдали несприятливий прогноз.

Різноманітні можливості застосування нейромереж у медицині, і різноманітна їх архітектура. На основі прогнозу віддалених результатів лікування захворювання тим чи іншим методом можна вибрати один з них. НМ можна використовувати і для прогнозу дії різних розроблювальних засобів лікування. Вони вже успішно застосовуються в хімії для прогнозу властивостей з'єднань на основі їх молекулярної структури. Дослідники з Національного інституту раку в США використовували НМ для пророкування механізму дії препаратів, застосовуваних при хіміотерапії злоякісних пухлин. Помітимо, що існують мільйони різних молекул, які необхідно досліджувати на предмет їхньої антиракової активності. Фахівці Інституту раку розбили відомі онкологічні препарати на шістьох груп відповідно до механізму дії на ракові клітки і навчили багаточисельну мережу класифікувати нові речовини і розпізнавати їх дію. У якості вихідних даних використовувалися результати експериментів по придушенню росту кліток з різних пухлин. Нейромережева класифікація дозволяє визначити, які із сотень щодня апробуємих молекул варто вивчати далі в дуже дорогих експериментах.

Мета роботи та постановка питання. Метою роботи є створення системи, яка здатна допомогти лікарю вибрати тактику лікування. Прогностична функція системи полягає в прогнозі результату лікування на підставі вхідних даних, отриманих при огляді лікарем.

Для підбору оптимальної схеми лікування та прогнозування результату застосовуємо нейронну мережу, яка здатна порівнювати за зразком та використовує механізм навчання.

Користувач нейронної мережі підбирає репрезентативну вибірку, а потім запускає алгоритм навчання, що автоматично сприймає структуру даних. При цьому від користувача, звичайно, потрібен якийсь набір знань про те, як треба відбирати та підготовляти дані та інтерпретувати результати, однак рівень знань, необхідний для успішного застосування нейронних мереж, набагато скромніше, ніж наприклад, при використанні традиційних методів статистики.

Розроблена система може використовуватись для підбору схеми лікування в онкологічному відділенні кровотворних тканин.

Реалізація поставленої задачі:

Насамперед необхідно одержати знімок гістологічного зразка. Для цього рекомендується використовувати світловий мікроскоп і цифровий фотоапарат фірми OLIMPYS, що дозволяє одержати зображення в цифровій формі. Далі отриманий знімок у цифровій формі разом з даними хворого заносяться в базу даних (БД). Лікар установлює стадію, виконує необхідні аналізи, результати яких так само заносяться в БД, яка розроблена в середовищі Delphi 5.0.

Прогноз ставиться нейронною мережею. На вхід мережі подається ряд ознак: діагноз, стадія, гістологічний варіант, наявність симптомів інтоксикації, вік, первинне лікування чи рецидив, лікування й обстеження в інших установах. На виході одержуємо прогноз результатів лікування, який може бути таким: 1) без змін; 2) часткова ремісія; 3) повна ремісія.

Для прогнозування використовуємо тришарову мережу прямого поширення.[3] У результаті деяких експериментів з архітектурою мережі (змінювали число нейронів у різних шарах) і алгоритмами навчання, вибрана мережа, архітектура якої представлена на рис. 2.

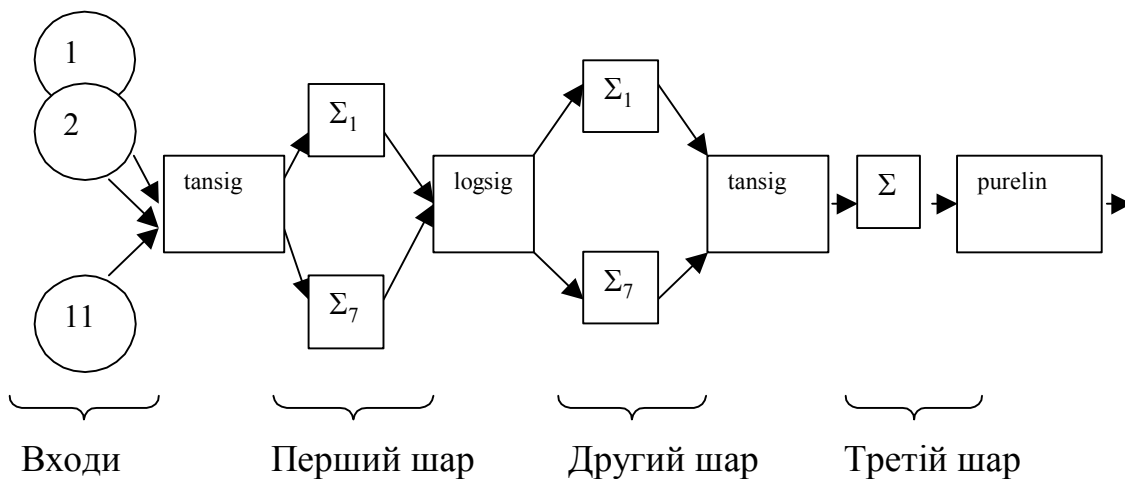


Рисунок 2 — Архітектура мережі

Нейромережева модель була розроблена в середовищі MATLAB 6.0 Neural Network Toolbox [4][5].

Мережа навчалася алгоритмом зворотного поширення, а саме модифікацією SCG [5]. Цей алгоритм запропонований Моллером поєднує ідеї методу

сполучених градієнтів із квазіньютонівими методами, і зокрема використовує підхід реалізований в алгоритмі Левенберга-Маркварда.

Алгоритм вимагає більшого числа ітерацій ніж інші, але при цьому кількість обчислень на кожній ітерації істотно скорочено.

Процес навчання відбитий на рисунку 3.

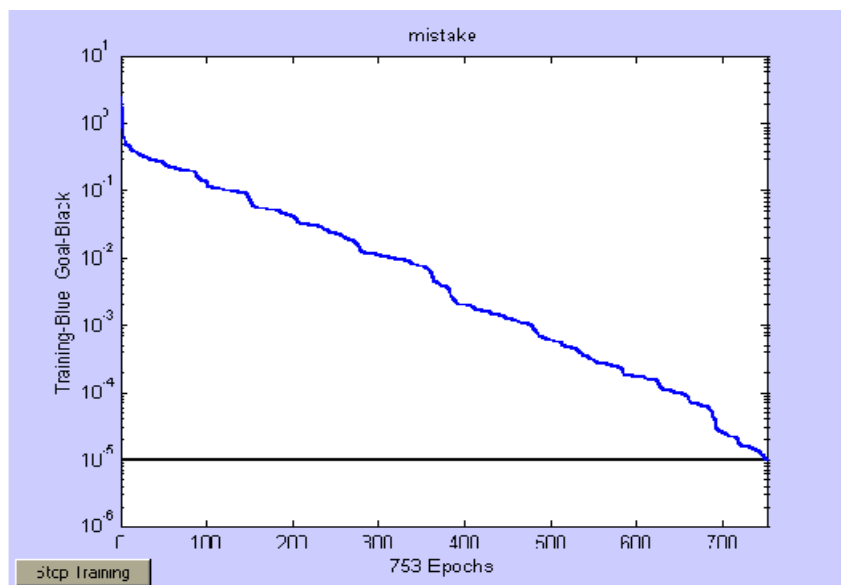


Рисунок 3 — Процес навчання

Для навчання моделі були використанні матеріали міської лікарні №2 міста Макіївки, які включали результати лікування та течії захворювання різних варіантів хвороби Годжкіна. Усі данні знаходяться у базі даних, яка розроблена в середовищі Delphi 5.0. Вона дозволяє не тільки зберігати дані, а й формувати звіти. За допомогою цієї бази були сформовані навчальна та перевірочні вибірки.

За навчальну вибірку взяті результати лікування хворих у міській лікарні №2 міста Макіївки. Данні знаходяться у текстовому файлі і закодовані таким чином: перші три колонки характеризують обстеження і лікування до звертання в м. лікарню №2.

Перша колонка містить інформацію про те обстежився пацієнт раніше (якщо так — 1, ні — 0), друга колонка зберігає дані про біопсію (якщо проводилася — 1, не проводилася — 0), третя — лікувався раніше чи ні (якщо лікувався — 1, лікування було програмним — 2, не лікувався — 0).

Четвертий характеризує наявність (1), чи відсутність (0) супутніх патологій. П'ята — код діагнозу. Шоста — стадія, сьома — наявність Б симптомів (1),

відсутність (0). Восьма — варіант, для нього застосовано наступне кодування: лімфоїдне виснаження — 1, нодулярний склероз — 2, змішано-клітинний — 3, лімфоїдна перевага — 4, якщо варіант не визначений — 5. Дев'ята — вік на момент лікування. Десята — якщо лікування первинне (0), якщо рецидив (1). Одинадцята колонка характеризує стан на початок лікування. Стан задовільний (1), середньої ваги (2), важкий (3), дуже важкий (4).

Маємо також файл, який містить результат лікування закодований так:

0 — без змін, 1 — часткова ремісія, 2 — повна ремісія.

Результати прогону навчальної вибірки на вже навченій мережі представлені на рисунку 4.

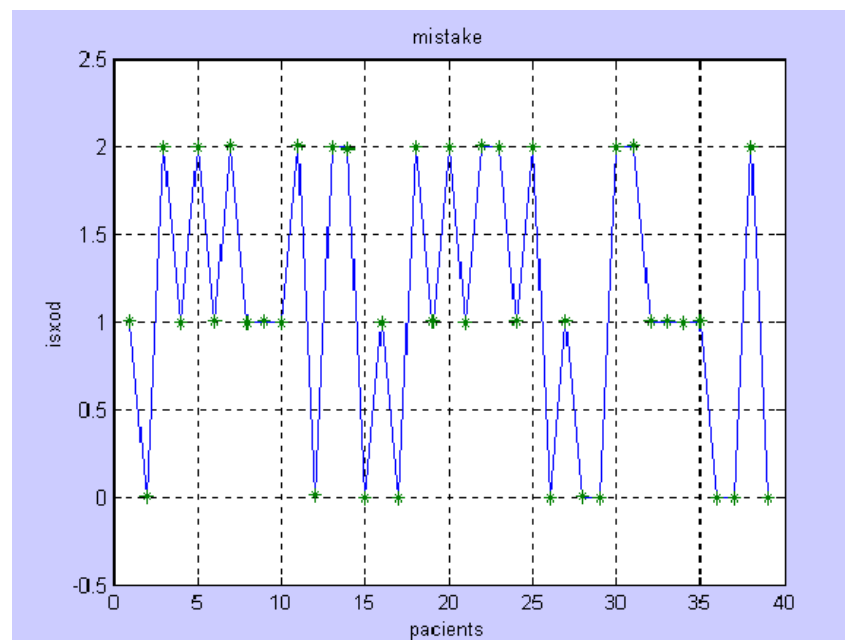


Рисунок 4 — Результат навчання

Результати перевірки нейронної мережі за допомогою перевіркової вибірки представлені на рисунку 5.

З аналізу отриманих результатів видно, що перевірка на навчальній вибірці дає на 100% точний результат. Точність даного прогнозу на перевірочній вибірці є 77%. Згідно з результатами розроблена система може служити для прогнозу лікування хвороби Годжкіна и пропонується онкологічному відділенню захворювань кровотворних тканин.

Неявні задачі медицини явились ідеальним полем для застосування нейромережових технологій, та саме в цій галузі спостерігається найбільше яркий практичний успіх нейроінформаційних методів. Це дозволить вирішити багато

питань лікарської тактики. Своєчасна діагностика дозволить поставити правильний діагноз на ранній стадії захворювання, у результаті чого багатьом пацієнтам вдається уникнути операції, смерті.

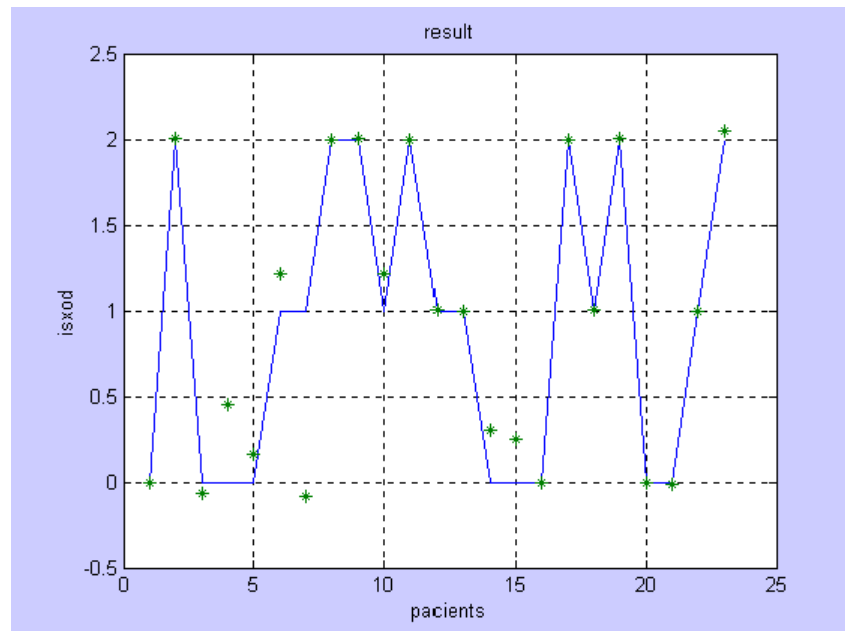


Рисунок 5 — Тестування мережі

Література

1. Руководство по гематологии. Том 1. Под редакцией А.И.Воробьева. — Москва «Медицина», 1985.
2. Патолого-анатомическая диагностика опухолей человека. Под редакцией Н.А.Краевского, А.В.Смоляникова, Д.С.Саркисова. — Москва «Медицина», 1982.
3. Искусственные нейронные сети. В.В.Круглов, В.В.Борисов. Теория и практика. — М.: Горячая линия-Телеком, 2001.
4. Нейронные сети. MATLAB 6.0 В. С. Медведев, В. Г. Потемкин. — Москва «ДиалогМифи», 2002.
5. Математические пакеты расширения MATLAB В.П.Дьяконов, В.В.Круглов. Специальный справочник. — СПб.: Питер, 2001. — 480с.

Здано в редакцію:

.03.2003р.

Рекомендовано до друку:

д.т.н., проф. Скобцов Ю.О.