

А.В. Нарыков, А.А. Завьялов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ АЛГОРИТМИЧЕСКИХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Нарыков Антон Вадимович: vaaanton1999@gmail.com

Резюме

Совершенствование программного обеспечения функционирующих компьютерных систем играет ключевую роль в организации всех областей здравоохранения. Создание и внедрение нейросетей, базирующихся на принципе глубокого машинного обучения, является наиболее перспективным направлением развития. Медицина и онкология, в частности, шагая в ногу со временем, активно используют новейшие компьютерные разработки. В данном обзоре представлены наиболее перспективные варианты применения компьютерных программ, в основе которых, лежит модель искусственной нейросети (ИН), а также потенциальные возможности их использования в онкологической службе. Для поиска сведений об инновационных разработках были использованы базы PubMed, Google Scholar. Горизонт исследования включал последние 10 лет. В поисковых запросах применялись термины: «artificial intelligence», «cancer», «radiotherapy and computer modelling», а также другие словарные и тематические формы. В итоге, нами было использовано 19 литературных источников. Многообразие возможных областей применения программ с интегрированным искусственным интеллектом в онкологической службе значительно расширяет возможности для биоинженеринга. Искусственный интеллект уже применяется в программах для анализа гистологических срезов, цитограмм и т.п. Появилась новая наука под названием «Радиомика», в которой искусственный интеллект интегрирован в «лучевую» и геномную карту пациентов, получающих противоопухолевую терапию.

Ключевые слова: искусственный интеллект в онкологии, машинное обучение в программном обеспечении онкологической службы, современные программы для ведения онкологических пациентов

Для цитирования: Нарыков А.В., Завьялов А.А. Использование элементов алгоритмических нейронных сетей на современном этапе развития практической онкологии // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №3. С. 05–10. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-05-10

A.V. Narykov, A.A. Zavyalov

Use of Elements of Algorithmic Neural Networks at the Current Stage of Development of Practical Oncology

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Narykov Anton Vadimovich: vaaanton1999@gmail.com

Abstract

The key role in healthcare system organizing belongs to the improvement of computer systems' software that is applied already. The most promising development direction consists in creating and introducing of neural networks based on deep machine learning principle. A medicine in general and an oncology in particular actively use modern computer technologies walking along with the world. This article is observed the most promising ways of computer programs usage based on artificial neural network model and their potential in oncology practice. An information about innovative developments for last 10 years was taken from PubMed and Google Scholar data bases. The search queries included following terms: «artificial intelligence», «cancer», «radiotherapy and computer modelling» and other vocabulary and thematic forms. As a result, 19 literary sources were used. A variety of using scenarios of artificial intelligence integrated computer programs significantly expands bioengineering facilities. An artificial intelligence is already used for analyzing of histological sections, cytograms and etc. A new science discipline named "Radiomics" has appeared. Radiomics implies integration of artificial intelligence in "X-ray" and genomic map of patients which are under antitumor therapy.

Keywords: artificial intelligence in oncology, machine learning in oncology software, modern programs for managing oncology patients

For citation: Narykov AV, Zavyalov AA. Use of Elements of Algorithmic Neural Networks at the Current Stage of Development of Practical Oncology. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.3:05-10. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-05-10

Введение

За последнее десятилетие искусственный интеллект (ИИ) сделал значительный шаг вперёд в своём развитии, внося существенный вклад в решение множества биомедицинских проблем. В отличие от классических компьютерных программ, нейросети с интегрированным ИИ обладают способностью к постоянной обучаемости, а также возможностью применения полученных в моделируемых ситуациях «знаний», при выполнении запросов пользователя. Исследователи прогнозируют увеличение возможностей и потенциальных областей применения искусственного интеллекта в медицине как на современном этапе, так и в ближайшем обозримом будущем.

Искусственный интеллект — это свойство искусственной системы, благодаря которому она наделяется творческими функциями, применяемыми для имитации человеческого сознания. Говоря об искусственном интеллекте, необходимо понимать такой термин, как машинное обучение — это одна из способностей современных компьютерных программ, основанных на искусственной нейронной сети (ИНС), в которой математические и статистические подходы применяются для повышения производительности алгоритмических систем. Принцип работы алгоритма ИНС представлен на рисунке.

С каждым годом человечество расширяет количество возможных сфер своей жизнедеятельности,

в которых автоматизирует разнообразные процессы благодаря цифровым программам. Медицина и онкология, в частности, не стали исключением.

Исторически, на начальных этапах «цифровизации» системы здравоохранения, произошла замена бумажных носителей данных цифровыми (электронные медицинские карты). Далее была успешно внедрена телекоммуникационная медицина, связав самые отдаленные регионы страны с федеральными клиническими центрами. В последующем появились «онлайн-записи» к специалистам, «единые медицинские информационные системы» и др. На современном этапе развития цифровых технологий, при широких возможностях машинного обучения, остро стоит вопрос, насколько вышеупомянутые технологии, основанные на глубоком машинном обучении ИНС применимы в системе здравоохранения. А также, с какими техническими и особенно юридическими трудностями предстоит столкнуться на этапе интеграции в практическую медицину подобных систем.

Цифровизация здравоохранения кардинально изменила все фазы лечебного процесса, предоставив как поставщикам медицинских услуг (в лице бюджетных, коммерческих медицинских организаций и частнопрактикующих врачей), так и пациентам доступ к информации, основанной на крупнейших информационных базах сферы здравоохранения. На смену медицине, ориентированной

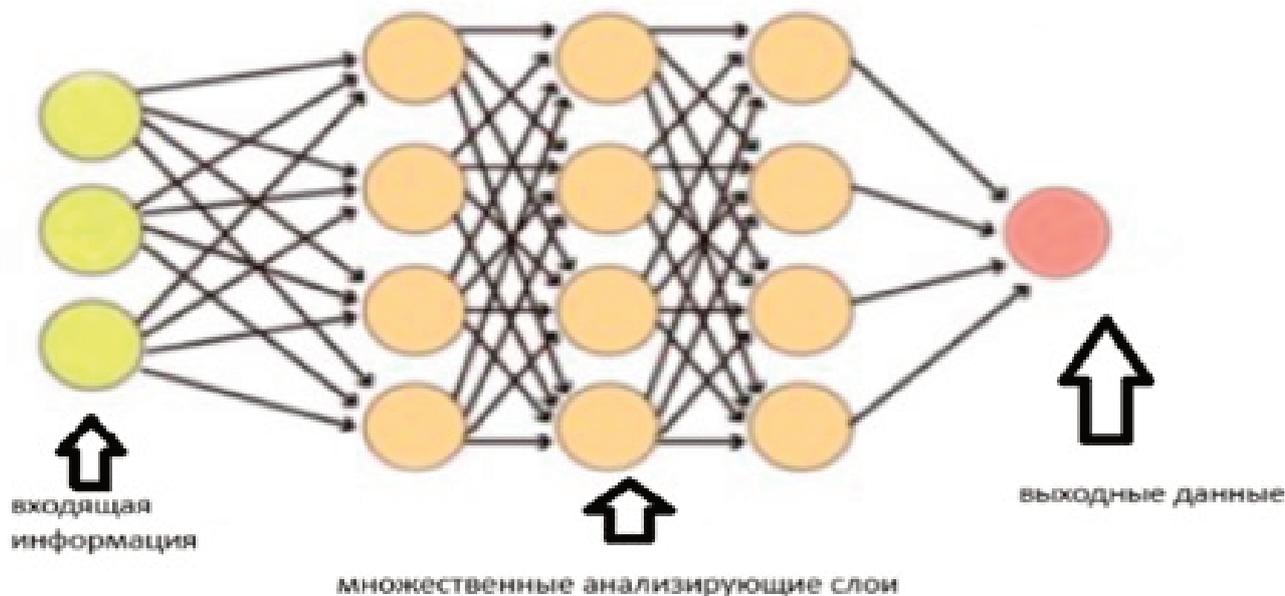


Рисунок. Принцип работы алгоритма искусственной нейронной сети (адаптировано из: Shimizu Hideyuku et al., 2020)
Figure. Operating principle of the artificial neural network algorithm (adapted from: Shimizu Hideyuku et al., 2020)

на преемственность и передачу клинического опыта в отдельно взятом учреждении, приходит подход, базирующийся на использовании обширного фактического материала, полученного из различных точек мира путем интеграции клинического опыта, сфокусированного в отношении конкретного пациента. Быстро развивающиеся технологии искусственного интеллекта будут оказывать всё большее влияние на функционирование онкологической службы в ближайшем будущем, как в практической, так и в теоретической сфере медицины.

Оптимистично считать, что, учитывая растущие потоки информационных данных, которые охватывают множество клинических характеристик пациентов, а также сопоставление полученных в результате диагностического поиска медицинских сведений с вероятными исходами заболевания, можно будет разработать единую динамическую модель для определения индивидуального подхода к лечению в отношении каждого онкологического больного. Таким образом, можно создать своего рода «виртуальное руководство» для врача-онколога и пациента.

Материалы и методы

Поиск источников информации проводился в PubMed, Google Scholar. Горизонт исследования данных литературы составлял 10 лет. В поисковых запросах применялись термины: «artificial intelligence», «cancer», «radiotherapy and computer modeling», а также другие словарные и тематические формы. При систематизации материала предпочтение отдавалось научным трудам, опубликованным в период 2018-2024 гг.

Результаты исследования

В работе японских коллег во главе с Shimizu H., показано применения искусственного интеллекта в диагностике, лечении и реабилитации пациентов с диагнозом: злокачественное новообразование. Уже на этапе диагностического поиска возможно применение обучаемых нейронных сетей в определении степени злокачественности новообразования на основе графического анализа маммограмм, цитограмм, а также гистологических препаратов, загруженных в компьютерную базу. ИИ применим для дифференцировки доброкачественных от злокачественных опухолей по заданным признакам и характеристикам. Автоматическая гистологическая оценка на основе комплексной и качественной обработки больших объёмов информации позволяет как значительно сократить время, необходимое для анализа микропрепаратов, так и избежать ложных результатов, связанных с человеческим фактором [1,2].

Американские учёные из Case Western Reserve University во главе с Tirpareddy C. занимались созданием унифицированных автоматизированных алгоритмов «визуализационного» анализа биомаркеров (индикаторов биологических реакций, представленных преимущественно белками, образующимися в организме как при патологии, так и при нормальном функционировании). Оценка уровня биомаркеров

имеет высокую прогностическую ценность, как при диагностике, так и динамическом мониторинге определенных онкологических заболеваний. Искусственная нейронная сеть сопоставляла данные динамического анализа исследуемых биомаркеров опухоли с изменением рентгенологических свойств (характеристики новообразования оценивались на основании данных, полученных при проведении компьютерной томографии (КТ)) у онкологических пациентов, получающих лучевую терапию. Исследование является неинвазивным, а также относительно недорогостоящим и высокоинформативным (ввиду того, что визуализация проводилась по 3D-модели). Оценка томографических характеристик опухоли проходила в совокупности с постоянным мониторингом лабораторных показателей (так, для некоторых опухолей применялась жидкостная биопсия, для других — определение онкомаркеров в крови и пр.), динамика уровня которых поступала в базу данных искусственной нейронной сети. По результатам сопоставления полученной информации с уже накопленным «клиническим» опытом, программа давала прогностическую оценку ответа на проводимую терапию [3].

Схожей проблемой в 2014-м году занималась группа ученых во главе с Aerts H. J. Они, одними из первых, создали компьютерный инструмент, производящий оценку генотипических характеристик опухоли на основе её фенотипических проявлений (КТ и МРТ исследование). В принципе работы данной программы лежит глубокое машинное обучение и последующая алгоритмическая оценка параметров, заранее установленных в программном коде. Благодаря успеху разработки и внедрения вышеописанных алгоритмов, стало активно развиваться новое направление — «Радиомика» (наука, интегрирующая радиологию, математическое моделирование и глубокое машинное обучение с целью оценки генетической структуры опухоли) [4]. В последнее время для таких задач все чаще применяется глубокое обучение (отличается от машинного обучения тем, что помимо статистики и математики, для решения проблематики используется архитектура нейросети) [5,6].

Радиогеномные подходы, позволяющие прогнозировать геномный статус опухоли на основании данных её фенотипа, потенциально могут быть применены в качестве неинвазивных биомаркеров в совокупности с уже существующими молекулярными анализаторами. А в будущем могут стать обязательными в рамках рутинной визуализации на уровне общей лечебной сети. Этот подход по своей «атравматичности» будет аналогичен методам жидкостной биопсии, основанной на определении циркулирующей ДНК опухоли, которые уже на данном этапе развития онкологии считаются минимально инвазивным инструментом для динамического мониторинга злокачественных опухолей. Учитывая вышеописанные принципиально новые методики в медицине, команда ученых (Kockwelp J. et al.) разработала алгоритмически-ориентированную модель ИИ, использующуюся для прогнозирования

наличия геномных особенностей опухолевых масс по данным КТ-изображений, а также определили потенциальную возможность скрининга пациентов с подозрением на злокачественный процесс [7].

Таким образом, системы анализа изображений искусственным интеллектом могут использоваться в различных целях: они могут ускорить диагностические мероприятия, а также сделать онкологический поиск более последовательным и доступным даже в условиях ограниченных ресурсов. С другой стороны, системы анализа изображений на основе глубокого машинного обучения способны в некоторых случаях извлекать из изображений прогностическую, а также прогнозирующую информацию и, таким образом, служить биомаркером для прецизионной (точной) онкологии – раздела персонифицированной медицины [8].

В последнее время возможности генетических исследований биологического материала достигли значительных высот, однако имеются определенные трудности в обнаружении корреляционных связей между выявленными мутациями генов и фенотипическим проявлением обнаруженных генетических аномалий. Именно этот этап возможно полностью автоматизировать, применив нейронные сети, которые самостоятельно, на основе интеграции многочисленных взаимодополняющих входных данных, способны найти взаимосвязи между выявленными генетическими «поломками» и их клиническим проявлением, что потенциально значительно оптимизирует и индивидуализирует дальнейшую тактику лечения [9].

Одними из первых, кто успешно внедрил во врачебную практику глубокое машинное обучение стали американские коллеги (Siegel R.L. et al.), которые разработали компьютерный инструмент, способный проводить стратифицированную прогностическую оценку (дать вероятностный прогноз прогрессирования, рецидива или ремиссии онкопроцесса) у пациентов с раком молочной железы, что послужило началом для персонификации медицинской помощи с применением ИИ в США [10]. Работает данный инструмент на основе оценки 184 генов. Результаты сопоставляются с усредненными эпидемиологическими показателями выживаемости из исторической сводки. Данная система оценки превзошла по точности прогнозирования ныне использующиеся системы стратификации риска прогрессирования рака молочной железы (MammaPrint и Oncotype). Чувствительность этой методики составляет от 46-96 % по выводам различных исследовательских групп [11,12].

Электронные медицинские записи (ЭМЗ) лежат в основе документирования всей медицинской информации о пациентах в онкологической службе, а также ЭМЗ объединяют мультимодальные данные, связанные с диагностикой рака и определением биомаркеров в онкологической службе. Большая часть данных ЭМК (электронных медицинских карт) не структурирована или слабо структурирована, что затрудняет динамический анализ. Более того, эта информация часто распределяется по различным

первичным ИТ-системам (например, лабораторной компьютерной системе или информационной системе больницы), которые, в свою очередь, могут быть не предназначены для поддержки функциональной совместимости (способности эффективно функционировать с другими медицинскими программами). Методы алгоритмического анализа искусственным интеллектом были применены к данным ЭМК и позволили сделать данные доступными в структурированном виде. Плохая конструкция ЭМК является лимитирующим фактором получения полной клинической информации для многих врачей, и даже способствует их профессиональному выгоранию (как было выяснено в исследованиях Mukhiyadin R. в 2022 г.). [13]

Таким образом, системы поддержки анализа данных пациентов на основе искусственного интеллекта могут быть полезны для всех пользователей медицинской документации. ЭМК часто содержат динамические данные пациентов, которые сложно анализировать, однако, они служат потенциальной точкой приложения для аналитического машинного обучения нейронных сетей или динамических моделей (Topf V.) [14].

Также в ЭМК «современного типа» для улучшения точности диагностики, а также повышения ценности клинических данных необходимо включать субъективные ощущения пациентов, которые получают противоопухолевую терапию, либо же указание своего ежедневного самочувствия на основании стандартизированных опросников, которые пациент способен проходить, находясь дома, в амбулаторных условиях, без явки к врачу-специалисту. Эти данные передаются на сервер и оцениваются искусственной нейронной сетью. В настоящее время технология готова к применению, как для оценки вероятности развития онкологических заболеваний, так и для выявления ряда заболеваний на ранних стадиях. Однако прогресс в этой области значительно ограничен качеством данных исходной медицинской документации, формированием специализированных анкет и опросников, а также определением возможностей широкого применения вышеупомянутой технологии в клинике. (Weinstein JN). [15]

Искусственный интеллект является ключевым фактором трансформации здравоохранения в персонифицированную медицину. Ежегодно выделяются многочисленные дотации (государственные пособия, гранты) в инновационные стартапы, разрабатывающие нейронные сети, способные алгоритмически оценивать те или иные заданные параметры, упрощающие клиническое ведение пациентов. Таким ресурсом стала облачная платформа лучевой визуализации Arterys, которая в 2018 году была одобрена FDA в качестве инструмента, помогающего врачам проводить динамический мониторинг опухоли (оценивать размеры, прогрессию и пр.) на основе магнитно-резонансных и компьютерных томограмм пациентов с раком легких и печени. В 2019 году FDA одобрило применение в медицине искусственной нейронной системе под названием

PAIGE.AI (разработка на основе проектов Proscia и PathAI), работающей на программном обеспечении, в основе которого лежат алгоритмы глубокого машинного обучения искусственного интеллекта и интерпретация загруженных в «облако» гистологических препаратов (как окрашенных обычными красителями, так и иммуногистохимические препараты). Например, искусственный интеллект используется для прогнозирования течения колоректального рака на основе данных оцифрованных гистопатологических изображений (Janowczyk A. et al.). Базируется ресурс на сличении полученного снимка с архивными препаратами уже «ответченными» врачами-патоморфологами. [16,17]

Одним из самых известных применений искусственной нейросети в онкологии является проект IBM Watson Oncology, который используется для прогнозирования и поиска всевозможных алгоритмов лечения злокачественных новообразований. Однако, его применение на данный момент осуществляется исключительно в лабораторно-испытательных условиях, ввиду отсутствия юридических регламентирующих законов, позволяющих определить и делегировать ответственность за решения, принятые «искусственным помощником» врачей онкологов. [18]

Очевидно, что результаты испытания аналитических систем, обладающих всеми или отдельными свойствами экспериментальной инфраструктуры, могут предопределить вектор последующего инновационного развития автоматизированных платформ внутреннего контроля качества текущей онкологической практики в реальном времени. [19].

Выводы

Учитывая изначально гетерогенный, фрагментированный и частный характер медицинских данных, специалистам в области онкологии, сложно достичь уровня надежности данных, которым обладают другие технологические отрасли. Следовательно, необходимы стратегии для оптимизации и унификации «входящих данных», а также жёсткие рамки, в которых может работать искусственный интеллект применительно к сфере здравоохранения. К примеру: правильный выбор алгоритма для анализа полученных данных, улучшение архитектуры модели, предварительная обработка данных и новые методы оценки информации. Для достижения максимального клинического эффекта, первоочередное значение имеет продуманный выбор вариантов использования ИИ в условиях функционирования онкологической службы.

После тщательного тестирования, узкоспециализированные искусственные нейросети можно будет агрегировать в процесс лечения пациентов для исключения возможных врачебных ошибок. Выдвинутые идеи способствуют повсеместной разработке, как новых приложений с интегрированным искусственным интеллектом, так и оптимизации ныне существующих компьютеризированных инструментов, использующихся в здравоохранении.

На момент написания статьи существует более двадцать приложений с интегрированным искусственным интеллектом, специально предназначенных для клинической онкологии, и каждое из них выполняет узкую задачу, используя однопоточную систему данных в конкретной точке приложения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Shimizu H., Nakayama K.I. A 23 Gene-Based Molecular Prognostic Score Precisely Predicts Overall Survival of Breast Cancer Patients. *EBioMedicine*. 2019; 46:150-159.
- Shimizu H., Nakayama K.I. Artificial Intelligence in Oncology. *Cancer Sci*. 2020 May; 111;5:1452-1460.
- Tipparedy C., Jiang S., Bera K., Ramaiya N. Radiology Reading Room for the Future: Harnessing the Power of Large Language Models Like ChatGPT. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2023 Aug 30:S0363-0188(23)00133-0. doi: 10.1067/j.cpradiol.2023.08.018. Epub ahead of print. PMID: 37758604.
- Aerts H.J., Velazquez E.R., Leijenaar R.T., Parmar C., Grossmann P., Carvalho S., Bussink J., Monshouwer R., Haibe-Kains B., Rietveld D., Hoebers F., Rietbergen M.M., Leemans C.R., Dekker A., Quackenbush J., Gillies R.J., Lambin P. Decoding Tumour Phenotype by Noninvasive Imaging Using a Quantitative Radiomics Approach. *Nat Commun*. 2014 Jun 3;5:4006.
- Bera K., Braman N., Gupta A., Velcheti V., Madabhushi A. Predicting Cancer Outcomes with Radiomics and Artificial Intelligence in Radiology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Feb;19;2:132-146. doi: 10.1038/s41571-021-00560-7. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34663898; PMCID: PMC9034765.
- Rodriguez-Ruiz A., Lång K., Gubern-Merida A., et al. Stand-Alone Artificial Intelligence for Breast Cancer Detection in Mammography: Comparison with 101 Radiologists. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111:916-922.
- Kockwelp J., et al. Cell Selection-Based Data Reduction Pipeline for Whole Slide Image Analysis of Acute Myeloid Leukemia. in: *Comp vis Pattern Recog Work*. 2022;25:1825-1834.
- Bejnordi BE et al. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women with Breast Cancer. *JAMA*. 2017;318:2199-2210.
- Bodalal Z., Trebeschi S., Nguyen-Kim T.D.L., Schats W., Beets-Tan R. Radiogenomics: Bridging Imaging and Genomics. *Abdom. Radiol*. 2019;44:1960-1984.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer Statistics, 2019*. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:7-34.
- Wang S., Yang D.M., Rong R., Zhan X., Xiao G. Pathology Image Analysis Using Segmentation Deep Learning Algorithms. *Am J Pathol*. 2019;189:1686-1698.
- Bera K., Schalper K.A., Rimm D.L., Velcheti V., Madabhushi A. Artificial Intelligence in Digital Pathology – new Tools for Diagnosis and Precision Oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2019;16:703-715.
- Mukhiyadin A., Makhazhanova U., Serikbayeva S., Kassekeyeva A., Muratova G., Karauylbayev S., Muratkhan R., Kenzhebay A. *Journal of Theoretical and Applied Information Technology*; 2023;101;2:458-470.
- Topf V., Kheifetz Y., Daum S., Ballhausen A., Schwarzer A., Trung K.V., Stocker G., Aigner A., Lordick F., Scholz M., Knödler M. Individual Hematotoxicity Prediction of Further Chemotherapy Cycles by Dynamic Mathematical Models in Patients with Gastrointestinal Tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023 Aug;149;10:6989-6998. doi: 10.1007/s00432-023-04601-9. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36854800; PMCID: PMC10374676.
- Weinstein J.N., Collisson E.A., Mills G.B., Shaw K.R., Ozenberger B.A., Ellrott K., Shmulevich I., Sander C., Stuart J.M. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer Analysis Project. *Cancer Genome Atlas Research Network*. *Nat Genet*. 2013 Oct;45;10:1113-20. doi: 10.1038/ng.2764. PMID: 24071849; PMCID: PMC3919969.
- Janowczyk A., Zuo R., Gilmore H., Feldman M., Madabhushi A. HistoQC: an Open-Source Quality Control Tool for Digital Pathology Slides. *Jco Clin Cancer Inform*. 2019; 3:1-7.

17. Xu Z., Moro C.F., Bozóky B., Zhang Q. GAN-based Virtual Re-Staining: a Promising Solution for Whole Slide Image Analysis. Arxiv.Org. 2019.
18. Zou F.W., Tang Y.F., Liu C.Y., Ma J.A., Hu C.H. Concordance Study Between IBM Watson for Oncology and Real Clinical Practice for Cervical Cancer Patients in China: A Retrospective Analysis. Front Genet. 2020 Mar 24;11:200.
19. Андреев Д.А., Завьялов А.А. Медицинская информатика в обеспечении контроля качества онкологической помощи: перспективные направления развития // Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. Т.76. №5. С. 554-559 [Andreyev D.A., Zav'yalov A.A. Medical Informatics in Ensuring Quality Control of Oncological Care: Promising Areas of Development. Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76;5:554-559 (In Russ.)]

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.06.2024. Принята к публикации: 11.07.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 13.06.2024. Accepted for publication: 11.07.2024