

# **ZGODNJE ODKRIVANJE TVEGANJA NENALEZLJIVIH BOLEZNI PRI BOLNIKIH Z RAKOM DOJK NA PODLAGI UMETNE INTELIGENCE (PROJEKT ARTILLERY)**

Tomaž Vrtovec<sup>1</sup> in Luka Škrlič<sup>1</sup>, v imenu konzorcija ARTILLERY

<sup>1</sup>Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Laboratorij za slikovne tehnologije, Tržaška cesta 25, 1000 Ljubljana

## **Povzetek**

Naraščajoče zbolevanje in izboljšave pri zdravljenju bolnikov z rakom dojk prispevajo tudi k naraščajočemu številu preživelih, ki pa so bolj ogroženi za razvoj drugih kroničnih bolezni, kot so srčno-žilne bolezni, bolezni dihal, povečanje telesne mase in osteoporoza. Ker se večina bolnikov zdravi tudi z radioterapijo, lahko iz slik, pridobljenih z računalniško tomografijo za namene načrtovanja obsevanja, izluščimo tudi informacije o dejavnih tveganja za druge bolezni. Cilj projekta ARTILLERY v sklopu okvirnega programa Evropske unije Obzorje Evropa je razvoj in vrednotenje zanesljivih in zaupanja vrednih računalniško podprtih sistemov umetne inteligence, ki jih bo mogoče uporabiti na rutinsko pridobljenih računalniško tomografskih slikah za odkrivanje kroničnih bolezni ali njihovih dejavnikov tveganja za namene podaljševanja pričakovane življenjske dobe in izboljšanja kakovosti življenja v naraščajoči populaciji preživelih bolnikov z rakom dojk. V Laboratoriju za slikovne tehnologije na Fakulteti za elektrotehniko Univerze v Ljubljani imamo dolgoletne izkušnje z razvojem in vrednotenjem računalniško podprtih metod za analizo medicinskih slik hrbtenice, zato je naša vloga pri projektu povezana z določanjem tveganja osteoporoze in osteopenije ter razpoznavanjem vretenčnih zlomov. Kljub temu, da je projekt šele v začetni fazi, smo razvili računalniško podprto metodo na osnovi umetne inteligence za segmentacijo hrbtenice in določanje področij zanimanja znotraj vretenčnih teles, na podlagi katerih bomo izluščili informacije o mineralni kostni gostoti ter jo povezali z referenčnimi diagnostičnimi izvidi. Rezultati začetnih raziskav kažejo, da bo razvita metoda potencialno uporabna za zgodnje odkrivanje osteoporoze in osteopenije ter za razpoznavanje vretenčnih zlomov.

## Uvod

Rak dojke je ena najpogostejših oblik raka po vsem svetu, pri čemer naraščajoče zbolevanje in izboljšave pri zdravljenju prispevajo tudi k naraščajočemu številu preživelih z rakom dojke. Ti bolniki posledično živijo dlje, pri čemer je skoraj 80 % starejših od 50 let in so zato bolj ogroženi za razvoj drugih kroničnih bolezni in stanj, kot so na primer srčno-žilne bolezni, bolezni dihal, povečanje telesne mase in osteoporozo. Njihova ogroženost za kronične bolezni je večja kot pri splošni populaciji, kar je delno povezano s toksičnostjo zaradi zdravljenja (npr. kemoterapija, radioterapija) in neželenimi učinki (npr. osteoporozo, povezana s hormonskim zdravljenjem, povečanje telesne mase, povezano s sistemskim zdravljenjem), delno pa s skupnimi dejavniki tveganja, ki podajajo dovzetnost za rak dojke in druge bolezni (npr. prekomerna telesna teža, premalo telesne vadbe). Vsekakor pa razvoj kroničnih bolezni po diagnozi raka dojke neugodno vpliva na kakovost življenja in preživetje.

Slikanje je sestavni del zdravljenja in spremljanja poteka zdravljenja za bolnike z rakom dojke. Večina bolnikov (65 %) se zdravi z radioterapijo, za katero je treba opraviti načrtovanje na podlagi slik, pridobljenih z računalniško tomografijo (angl. computed tomography, CT). Poleg zahtevanih informacij o anatomiji in položaju tumorja in kritičnih organov v povezavi z obsevalnimi polji pa lahko CT-slike vsebujejo tudi informacije o dejavniki tveganja za druge bolezni. Postopki na osnovi umetne inteligence, zlasti na osnovi globokega učenja, so v zadnjem desetletju nakazali, da lahko te informacije izluščimo hitro, natančno in popolnoma samodejno iz rutinskih slikovnih preiskav. Cilj projekta ARTILLERY v sklopu okvirnega programa Evropske unije Obzorje Evropa je torej razvoj in vrednotenje zanesljivih in zaupanja vrednih računalniško podprtih sistemov umetne inteligence, ki jih bo mogoče uporabiti na rutinsko pridobljenih CT-slikah za odkrivanje kroničnih bolezni ali njihovih dejavnikov tveganja pri bolnikih z rakom dojke z namenom preprečevanja razvoja teh bolezni, povečanja pričakovane življenjske dobe in izboljšanja kakovosti življenja v naraščajoči populaciji preživelih z rakom dojke (slika 1).

## Metode

V različnih bolnišnicah po Evropi bo vzpostavljen repozitorij podatkov z rutinskimi CT-slikovnimi preiskavami ter pripadajočimi diagnostičnimi izvidi za več kot 26.000 bolnikov z rakom dojke (tj. Univerzitetni klinični center Utrecht, Nizozemska, Akademski klinični center Univerze v Amsterdamu, Nizozemska, Regija glavnega mesta Danske, Danska, Fundacija Champalimaud, Portugalska). Ti podatki bodo nato uporabljeni za razvoj in vrednotenje računalniško podprtih sistemov umetne inteligence za odkrivanje ogroženosti kroničnih bolezni, in sicer srčno-žilnih bolezni, bolezni dihal,

povečanja telesne mase in osteoporoze. Na primer, za vrednotenje tveganja osteoporoze in osteopenije ter razpoznavanja vretenčnih zlomov bodo ti diagnostični izvidi na primer predstavljali sliko, pridobljeno s tehniko dvoenergijske rentgenske absorpcionometrije (DEXA) ter pripadajoče T-vrednosti in Z-vrednosti, ki podajajo statistično oceno mineralne kostne gostote (slika 2). Vzporedno bo multidisciplinarna skupina strokovnjakov oblikovala smernice klinične prakse za zdravljenje bolnikov s povečano ogroženostjo za omenjene kronične bolezni, ki jih bodo sistemi umetne inteligence samodejno prepoznali. V prospektivnem preizkušanju vpliva na odločanje bo ovrednoten vpliv implementacije sistemov umetne inteligence na bolnikove profile ogroženosti, zdravstveno stanje in dobro počutje. Končno bomo razvili zaupanja vredno programsko opremo na osnovi umetne inteligence, ki bo morala zadostiti tudi etičnim načelom pri redni oskrbi bolnikov z rakom dojke (slika 3).

V Laboratoriju za slikovne tehnologije na Fakulteti za elektrotehniko Univerze v Ljubljani (<https://lst.fe.uni-lj.si/>) imamo dolgoletno tradicijo in izkušnje z razvojem in vrednotenjem računalniško podprtih metod za analizo medicinskih slik hrbtenice, vključno z segmentacijo hrbtenične anatomije ter razpoznavanjem vretenčnih zlomov v povezavi z osteoporozo. Naša vloga pri projektu ARTILLERY je torej povezana z določanjem ogroženosti z osteoporozo in osteopenijo ter razpoznavanjem vretenčnih zlomov na podlagi rutinsko pridobljenih CT-slik ter pripadajočih diagnostičnih izvidov bolnikov z rakom dojke. V ta namen smo razvili metodo za segmentacijo hrbtenične anatomije iz tridimenzionalnih (3D) CT-slik na podlagi globoke nevronske mreže U-Net, obogatene z arhitekturo transformerjev, ki temelji na mehanizmu pozornosti. Rezultate smo nato filtrirali z uporabo morfoloških (erozija in dilacija) in statističnih operacij (filter mediane) ter tako pridobili področja zanimanja znotraj vretenčnih teles, ki obsegajo trabekularno kostnino. Iz teh področij zanimanja bomo namreč izluščili značilnice, ki jih bomo povezali z mineralno kostno gostoto ter posledično z razvojem osteoporoze in osteopenije, medtem ko bomo vretenčne zlome poskušali razpoznati z uporabo globokih implicitnih statističnih modelov oblike, ki bodo nakazali odstopanja oblike vretenčnega telesa od statistično pridobljene oblike pri zdravi populaciji.

## **Rezultati**

Pri razvoju metode za segmentacijo hrbtenične anatomije oz. vretenec smo uporabili CT-slike iz javno dostopnih zbirk VerSe2020 in CTSpine1K, za katere so na voljo referenčne segmentacije, potrebne za učenje računalniško podprtih postopkov na osnovi umetne inteligence. Skupaj je bilo pridobljenih 1096 CT-slik, ki vključujejo segmente od prvega vratnega vretenca (C1) do zadnjega ledvenega (L5) ter dodatno tudi primere s t. i. prehodnimi vretenci (T13 in L6). Za učenje smo uporabili 974 slik (89 %), pri čemer smo podatke dodatno obogatili z naključno rotacijo slik. Naučeni model segmentacije smo

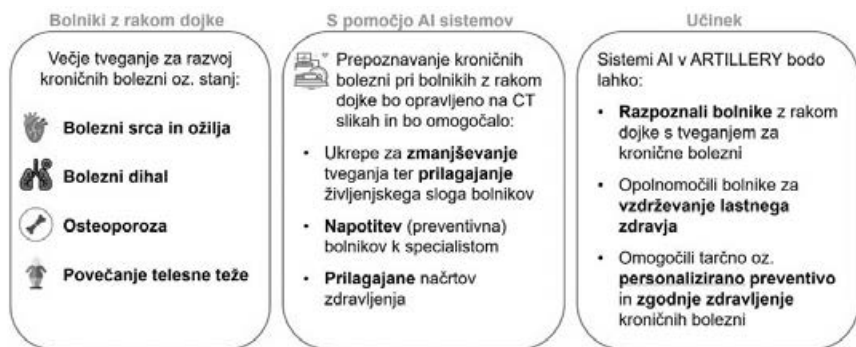
nato ovrednotili na preostalih 122 slikah (11 %), ki niso nastopale v postopku učenja, ter pridobili povprečni koeficient ujemanja Dice 0,921 ter povprečno 95-percentilno Hausdorffovo razdaljo 4,21 mm. Ker so rezultati segmentacije ocenjeni kot zadovoljivi oziroma zelo dobri, smo jih uporabili na CT-slikah bolnikov z rakom dojke iz podatkovne zbirke UMBRELLA (angl. Utrecht cohort for Multiple BREast cancer intervention studies and Long-term evaLuAtion), na katerih smo dodatno določili področja zanimanja znotraj vretenčnih teles (slika 4 in slika 5). Kvalitativna ocena rezultatov kaže na to, da bodo le-ti uporabni za nadaljnji razvoj metode za izluščevanje značilnic za ocenjevanje mineralne kostne gostote ter, v kombinaciji z diagnostičnimi izvidi, za ugotavljanje razvoja osteoporoze in osteopenije.

## **Zaključek**

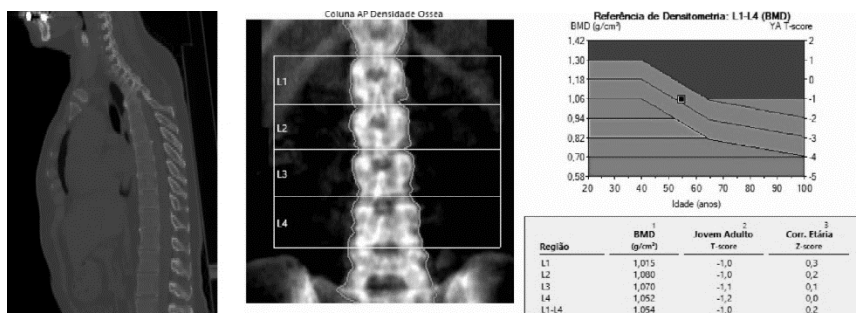
S projektom ARTILLERY želimo zagotoviti zanesljive in zaupanja vredne računalniško podprte sisteme na osnovi umetne inteligence za zgodnje odkrivanje ogroženosti za nastanek kroničnih bolezni, kot so na primer srčno-žilne bolezni, bolezni dihal, povečanje telesne mase in osteoporoza, pri bolnikih z rakom dojke. Razviti sistemi bodo tehnično dovršeni, robustni in koristni v klinični praksi ter posledično pomembni tako za bolnike kot tudi za zdravstvene delavce. V začetni fazi projekta smo razvili računalniško podprto metodo na osnovi umetne inteligence za segmentacijo hrbtenice in določanje področij zanimanja znotraj vretenčnih teles. Rezultati začetnih raziskav kažejo, da bo metoda potencialno uporabna za zgodnje odkrivanje osteoporoze in osteopenije ter za prepoznavanje vretenčnih zlomov.

## **Dodatne informacije**

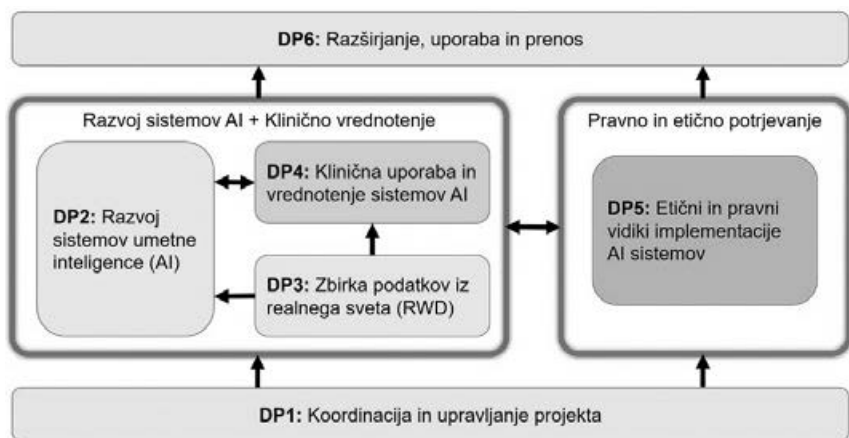
Konzorcij ARTILLERY (<https://artillery-project.eu/>) sestavljajo koordinator Univerzitetni klinični center Utrecht, Nizozemska (vodja in koordinator: Helena M. Verkooijen) ter partnerji Akademski klinični center Univerze v Amsterdamu, Nizozemska (vodja: Ivana Išgum), DeepHealth/Quantib BV, Nizozemska (vodja: Jorrit Glastra), Univerza v Kopenhagenu, Danska (vodja: Marleen de Bruijne), Regija glavnega mesta Danske, Danska (vodja: Maja Vestmø Maraldo), Klinični center Univerze Ludwig Maximilian München, Nemčija (vodja: Nadia Harbeck), Fundacija D. Anna de Sommer Champalimaud in Dr. Carlos Montez Champalimaud, Portugalska (vodja: Eva Batista), INTELITEH inteligentne tehnologije d.o.o. (vodja: Franjo Pernuš), Europa Donna – Slovensko združenje za boj proti raku dojke (vodja: Tanja Španić) in Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko (vodja: Tomaž Vrtovec).



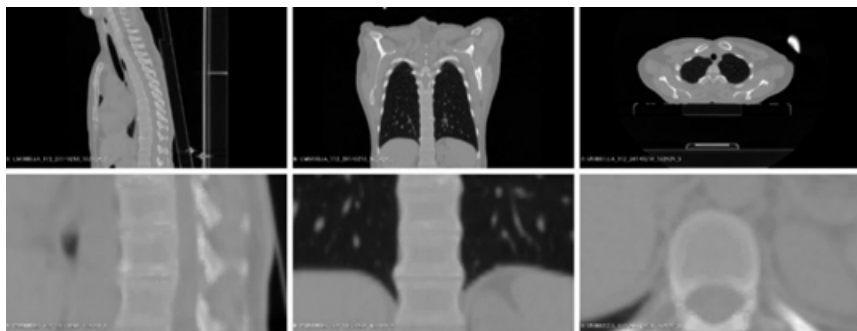
**Slika 1:** Pregled projekta ARTILLERY (povzeto po projektni prijavi).



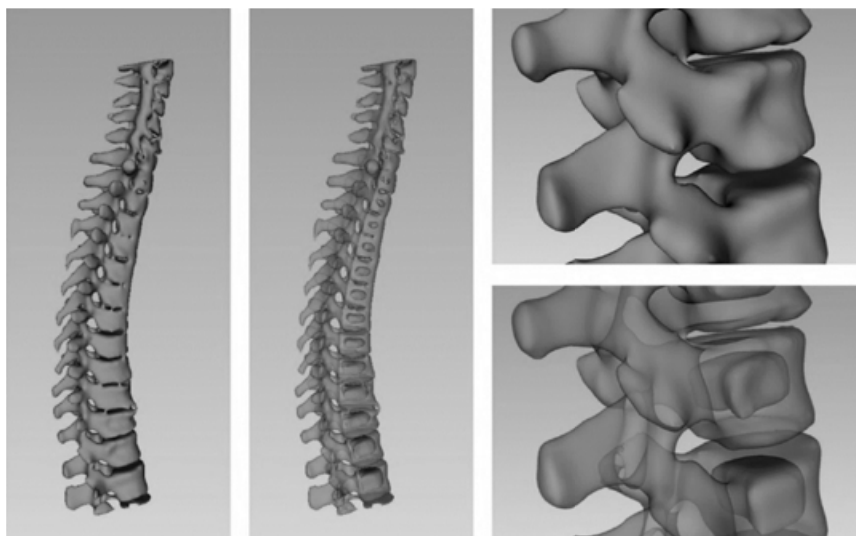
**Slika 2:** Primer podatkov iz zbirke Fundacije Champalimaud, Portugalska: stranski prerez tridimenzionalne slike, pridobljene s tehniko računalniške tomografije za namene načrtovanja radioterapije (levo); slika, pridobljena s tehniko dvoenergijske rentgenske absorpciometrije za namene ocenjevanja mineralne kostne gostote (sredina); poročilo o izmerjeni mineralni kostni gostoti (BMD) ter pripadajoča T-vrednost in Z-vrednost za vsak segment ledvenega predela hrbtenice (L1-L4).



**Slika 3:** Pregled delovnih paketov projekta ARTILLERY (povzeto po projektni prijavi).



**Slika 4:** Stranski (levo), čelni (sredina) in prečni (desno) dvodimenzionalni prerez naključno izbrane tridimenzionalne računalniško tomografske slike iz zbirke UMBRELLA s superponiranimi segmentacijami vretenc (v zeleni barvi) in pridobljenimi področji zanimanja znotraj vretenčnih teles (v rumeni barvi) za celotno območje (zgoraj) ter za izbrane segmente (spodaj).



**Slika 5:** Tridimenzionalna upodobitev rezultatov segmentacije vretenc (v zeleni barvi) ter pridobljenimi področij zanimanja znotraj vretenčnih teles (v rumeni barvi) za naključno izbrano računalniško tomografsko sliko iz zbirke UMBRELLA, in sicer za celotno območje (levo, sredina) ter za izbrane segmente (desno).

## Literatura

1. Bodden J, Dieckmeyer M, Sollmann N et al. Incidental vertebral fracture prediction using neuronal network-based automatic spine segmentation and volumetric bone mineral density extraction from routine clinical CT scans. *Front Endocrinol* 2023; 14:1207949.
2. Breit H-C, Varga-Szemes A, Schoepf UJ et al. CNN-based evaluation of bone density improves diagnostic performance to detect osteopenia and osteoporosis in patients with non-contrast chest CT examinations. *Eur J Radiol* 2023; 161:110728.
3. Corti C, Cobanaj M, Marian F et al. Artificial intelligence for prediction of treatment outcomes in breast cancer: Systematic review of design, reporting standards, and bias. *Cancer Rev* 2022; 108:102410.
4. Deng Y, Wang C, Hui Y et al. CTSpine1K: A large-scale dataset for spinal vertebrae segmentation in computed tomography. *arXiv* 2021; arXiv:2105.14711v3.
5. Hatamizadeh A, Nath V, Tang Y, Yang D, Roth H, Xu D. Swin UNETR: Swin transformers for semantic segmentation of brain tumors in MRI images. *arXiv* 2022; arXiv:2201.01266.
6. Korez R, Ibragimov B, Likar B, Pernuš F, Vrtovec T. A framework for automated spine and vertebrae interpolation-based detection and model-based segmentation. *IEEE Trans Med Imaging* 2015; 34:1649–1662.
7. Liebl H, Schinz D, Sekuboyina A et al. A computed tomography vertebral segmentation dataset with anatomical variations and multi-vendor scanner data. *Sci Data* 2021; 8:284.
8. Ng HS, Vitry A, Koczwara B, Roder D, McBride ML. Patterns of comorbidities in women with breast cancer: a Canadian population-based study. *Cancer Causes Control* 2019; 30:931–941.
9. Ocepek D, Podobnik G, Ibragimov B, Vrtovec T. Deep implicit statistical shape models for 3D lumbar vertebrae image delineation. *Zbornik SPIE Medical Imaging 2024: Image Processing*; 12926–115.
10. Štern D, Njagulj V, Likar B, Pernuš F, Vrtovec T. Quantitative vertebral morphometry based on parametric modeling of vertebral bodies in 3D. *Osteoporos Int* 2013; 24:1357–1368.
11. Young-Afat DA, van Gils CH, van den Bongard HJGD, Verkooijen HM. The Utrecht cohort for Multiple BREast cancer intervention studies and Long-term evaluation (UMBRELLA): objectives, design, and baseline results. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 164:445–450.