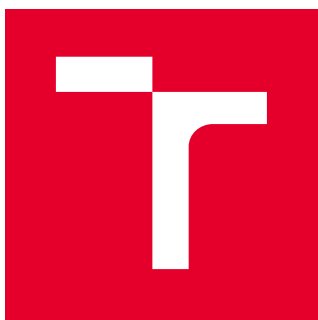


VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky  
a komunikačních technologií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE



# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

## FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

## ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

# META-ANALÝZA KOSTNÍCH NÁDOROVÝCH LÉZÍ V PÁTEŘNÍCH CT SNÍMCÍCH S VYUŽITÍM KONVOLUČNÍCH NEURONOVÝCH SÍTÍ

META-ANALYSIS OF BONE TUMOROUS LESIONS IN SPINAL CT DATA USING CONVOLUTIONAL  
NEURAL NETWORKS

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE  
BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE  
AUTHOR

Ondřej Nantl

VEDOUCÍ PRÁCE  
SUPERVISOR

Ing. Jiří Chmelík, Ph.D.

BRNO 2021

# Bakalářská práce

bakalářský studijní program **Biomedicínská technika a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

**Student:** Ondřej Nantl

**ID:** 209443

**Ročník:** 3

**Akademický rok:** 2020/21

## NÁZEV TÉMATU:

### **Meta-analýza kostních nádorových lézí v páteřních CT snímcích s využitím konvolučních neuronových sítí**

#### POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Seznamte se s anatómií a patologiemi páteře se zaměřením na kostní nádorové léze a s metodami jejich diagnostiky a zobrazování. Provedte literární rešerši metod počítačově podpůrných metod pro detekci, segmentaci a klasifikaci kostních nádorových lézí v obrazových datech. 2) Seznamte se s problematikou strojového učení, zejména pak s využitím konvolučních neuronových sítí pro klasifikaci obrazových dat. Provedte rešerši těchto metod. 3) Na základě přechozích bodů navrhnete a v libovolném programovém prostředí realizujete algoritmus pro meta-analýzu kandidátů na kostní nádorové léze v obratlových tělech se zaměřením na rozpoznání falešných detekcí. 4) Realizovaný algoritmus otestujte na dostupných anotovaných CT datech. 5) Optimalizujte navržený algoritmus k maximalizaci úspěšnosti odstranění falešně detekovaných kandidátů s minimalizací snížení jeho senzitivity. 6) Dosažené výsledky statisticky vyhodnoťte, porovnejte s existujícími metodami a vhodně diskutujte.

#### DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] MUNDY, Gregory R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cancer*. 2002, 2(8), 584-593. ISSN 1474-175X.

[2] RAWAT, Waseem a Zenghui WANG. Deep Convolutional Neural Networks for Image Classification: A Comprehensive Review. *Neural Computation*. 2017, 29(9), 2352-2449. ISSN 0899-7667.

[3] ROTH, Holger R., Le LU, Jiamin, et al. Improving Computer-Aided Detection Using Convolutional Neural Networks and Random View Aggregation. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016, 35(5), 1170-1181. ISSN 0278-0062.

**Termín zadání:** 8.2.2021

**Termín odevzdání:** 28.5.2021

**Vedoucí práce:** Ing. Jiří Chmelík, Ph.D.

**doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.**  
předseda rady studijního programu

#### UPOZORNĚNÍ:

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

## **ABSTRAKT**

Tato bakalářská práce se zabývá využitím konvolučních neuronových sítí při meta-analýze kostních nádorových lézí v CT obrazových datech. Teoretická část pojednává o anatomii a patologii kostní tkáně, strojovém učení, popisuje funkci konvolučních neuronových sítí a shrnuje vybrané existující počítačově podpůrné metody pro detekci kostních nádorových lézí v obratlech. V praktické části byly různé typy modelů využívající konvoluční neuronové sítě implementovány a sítě byly trénovány na dostupném augmentovaném datasetu. Nakonec byly výsledky jednotlivých typů modelů statisticky vyhodnoceny, srovnány s dostupnými publikacemi a toto vše je diskutováno.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

CT, Konvoluční neuronové sítě, meta-analýza, metastázy, páteř

## **ABSTRACT**

This bachelor thesis deals with the use of convolutional neural networks in the meta-analysis of bone tumor lesions in CT image data. The theoretical part describes the anatomy and pathology of bone tissue, machine learning, discusses the functionality of convolutional neural networks and summarizes selected existing methods for computer-aided diagnosis of vertebra bone lesions. In the practical part, various types of models using convolutional neural networks were implemented and the networks were trained on an available augmented dataset. Finally, the results of various types of models were statistically evaluated, compared with available articles and discussed.

## **KEYWORDS**

Convolutional neural networks, CT, meta-analysis, metastases, spine

NANTL, Ondřej. *Meta-analýza kostních nádorových lézí v páteřních CT snímcích s využitím konvolučních neuronových sítí*. Brno, 2021, 62 s. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce: Ing. Jiří Chmelík, Ph.D.

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma „Meta-analýza kostních nádorových lézí v páteřních CT snímcích s využitím konvolučních neuronových sítí“ jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této bakalářské práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno .....

.....

podpis autora

## PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucímu bakalářské práce panu Ing. Jiřímu Chmelíkovi, Ph.D. za odborné vedení, konzultace, ochotu, trpělivost, poskytnutí dat a podnětné návrhy k práci.

# Obsah

Úvod	9
<b>1 Teoretická část</b>	<b>10</b>
1.1 Anatomie páteře . . . . .	10
1.2 Struktura kostní tkáně . . . . .	11
1.3 Patofyziologie nádorových lézí páteře . . . . .	13
1.4 Strojové učení . . . . .	17
1.4.1 Umělé neuronové sítě . . . . .	19
1.4.2 Hodnocení klasifikačních metod strojového učení . . . . .	22
1.5 Konvoluční neuronové sítě . . . . .	23
1.5.1 Konvoluční vrstvy . . . . .	24
1.5.2 Pooling vrstvy . . . . .	26
1.5.3 Plně propojené vrstvy . . . . .	27
1.5.4 Učení konvoluční neuronové sítě . . . . .	27
1.6 Počítačově podpůrné metody pro detekci a klasifikaci kostních nádorových lézí . . . . .	28
1.6.1 Možné metody segmentace a extrakce obrazových příznaků . . . . .	29
1.6.2 Možné postupy klasifikace . . . . .	31
<b>2 Praktická část</b>	<b>33</b>
2.1 Vlastní úprava dat a postup meta-analýzy kandidátů na kostní nádorové léze . . . . .	33
2.1.1 Popis a předzpracování dat . . . . .	33
2.1.2 Extrakce lézí, tvorba a augmentace obrazové databáze . . . . .	35
2.1.3 Klasifikace pomocí konvoluční neuronové sítě . . . . .	38
2.2 Výsledky a hodnocení . . . . .	44
2.2.1 Dosažené výsledky . . . . .	44
2.2.2 Srovnání a diskuze výsledků . . . . .	48
<b>Závěr</b>	<b>55</b>
<b>Literatura</b>	<b>56</b>
<b>Seznam symbolů, veličin a zkratk</b>	<b>61</b>

# Seznam obrázků

1.1	Struktura páteře . . . . .	10
1.2	Stavba obratle . . . . .	11
1.3	Struktura osteonu . . . . .	12
1.4	Smrtící cyklus osteolytických metastáz . . . . .	14
1.5	Faktory působení osteoblastických metastáz . . . . .	15
1.6	Schéma fungování CT systému třetí generace . . . . .	17
1.7	Architektura konvolučních neuronových sítí . . . . .	24
1.8	Princip funkce konvoluční vrstvy . . . . .	25
1.9	Ukázka fungování <i>max pooling</i> a <i>average pooling</i> . . . . .	26
2.1	Ukázka omezení CT snímku na oblast páteře a následně na oblast obratlového těla . . . . .	34
2.2	Ukázka vybraného objektu vzniklého pomocí analýzy spojených komponent a jeho lokalizace v jednom z tomografických řezů . . . . .	35
2.3	Ukázka 3 navzájem kolmých převzorkovaných 2D řezů . . . . .	36
2.4	Architektura navržené konvoluční neuronové sítě . . . . .	39
2.5	Ukázka zobrazení hodnot přesnosti a chybové funkce při trénování modelu optimalizačním algoritmem ADAM . . . . .	43
2.6	Průměrné ROC křivky pro mnou vytvořené metody meta-analýzy . . . . .	47
2.7	Vynesené hodnoty úspěšnostních metrik pro všechny modely klasifikující kostní nádorovou tkáň vztažené k jednotlivým obratlům . . . . .	51



# Seznam tabulek

1.1	Shrnutí často používaných aktivačních funkcí . . . . .	20
2.1	Popis skladby datasetu pro učení jednotlivých CNN modelů . . . . .	37
2.2	Rozdělení pacientů do subdatasetů pro křížovou validaci . . . . .	37
2.3	Podrobné parametry architektury navržené konvoluční neuronové sítě	40
2.4	Rozsah hyperparametrů pro ADAM využitý pro sekvenční prohledávání	41
2.5	Finální nastavené parametry učení pro ADAM . . . . .	41
2.6	Stanovené statistické parametry klasifikační metody pro tři třídy pro meta-analýzu kostních nádorových lézí . . . . .	45
2.7	Stanovené statistické parametry klasifikační metody nádor – zdravá tkáň pro meta-analýzu kostních nádorových lézí . . . . .	46
2.8	Stanovené statistické parametry klasifikační metody pro osteolytickou tkáň pro meta-analýzu kostních nádorových lézí . . . . .	46
2.9	Stanovené statistické parametry klasifikační metody pro osteoblastic- kou tkáň pro meta-analýzu kostních nádorových lézí . . . . .	46
2.10	Shrnutí průměrných statistických parametrů klasifikačních metod pro meta-analýzu kostních nádorových lézí . . . . .	48
2.11	Srovnání úspěšnostních metrik navržených modelů pro meta-analýzu (případně detekci) kostních nádorových lézí v CT snímcích s již pub- likovanými pracemi . . . . .	54

# Úvod

Metastázy primárních tumorů do kostí jsou jednou z nejčastějších a nejzávažnějších komplikací běžných onkologických onemocnění, jako je rakovina prsu nebo rakovina prostaty. [6] Tyto metastázy mohou vznikat šířením nádorových buněk z primárního nádoru krevním řečištěm nebo lymfatickými cestami do jiných částí pacientova těla. Jejich výskyt může vést k vážným patologickým stavům jako jsou patologické fraktury nebo v případě páteře, na kterou je tato práce detailněji zaměřena, syndrom míšní komprese. Tyto stavy přímo ohrožují pacienty na životě. Proto je důležité metastázy včas diagnostikovat, aby mohla být zahájena terapie. Za tímto účelem se mimo jiné využívají i snímky pacienta získané metodou rentgenové výpočetní tomografie. Manuální anotace snímků lékařem je ovšem časově náročná a také zavádí do analýzy problém subjektivity detekce patologických objektů.

Z těchto důvodů se tato práce věnuje vypracování metod pro meta-analýzu kostních nádorových lézí pomocí konvolučních neuronových sítí. Mnou vypracované algoritmy mohou pomáhat ve snižování počtu falešně pozitivních detekcí již existujících počítačově podpůrných metod, které už samy omezují nutnost účasti lékaře při případném označování a kontrole lézí v pořízených CT snímcích. Zároveň je ale současně nutné zmínit potřebu udržení původní vysoké hodnoty citlivosti metody, aby nedošlo k potenciálnímu zanedbání rozvíjejícího se metastatického procesu.

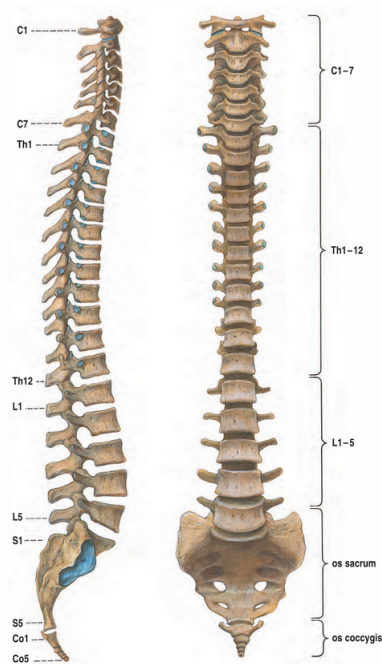
Práce je rozdělena do dvou velkých bloků. V první části práce je zpracována teoretická rešerše, která se zabývá anatomii a patofyziologií kostních nádorových lézí, metodami strojového učení a počítačově podpůrnými metodami pro diagnostiku kostních metastáz. Druhá velká část se již zabývá praktickou stránkou práce – poznatky z rešerše jsou aplikovány při tvorbě vlastních metod meta-analýzy. Následně jsou již uvedeny dosažené výsledky, jež jsou dále diskutovány a vyvozeny jsou z nich vyplývající závěry i ve vztahu k faktorům, které je ovlivňují.

# 1 Teoretická část

## 1.1 Anatomie páteře

Páteř (*columna vertebralis*) lze označit jako základní pevnou oporu těla sloužící mimo jiné k pasivnímu pohybu, ale také jako ochranný kryt pro velice důležitý orgán centrálního nervového systému - míchu. [1]

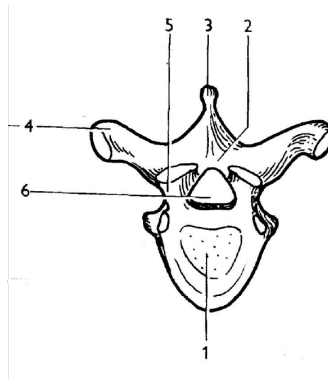
Základní stavební jednotkou páteře jsou obratle. Jedná se o pohyblivě spojené kosti rozličných tvarů a páteř jich tvoří celkem 33–34. Jak lze vidět na Obr. 1.1, tak je podle jejich lokalizace lze rozdělit na 7 obratlů krčních (*vertebrae cervicales*), 12 obratlů hrudních (*vertebrae thoracicae*), 5 obratlů bederních (*vertebrae lumbales*), 5 obratlů křížových (*vertebrae sacrales*) – srůstají v kost křížovou (*os sacrum*) a 4–5 obratlů kostrčních (*vertebrae coccygae*) – srůstají v kost kostrční (*os coccygae*). Obratle spojují chrupavčité meziobratlové ploténky a také klouby přímo mezi obratli. Jak lze pozorovat na Obr. 1.1, tak na páteři jako celku lze rozlišit dva typy zahnutí: lordózu (dopředu) a kyfózu (dozadu). Lordózy lze najít v krční a bederní oblasti a kyfózy v hrudní a křížové oblasti. [1, 2]



Obr. 1.1: Struktura páteře, vlevo mediální, vpravo frontální pohled, převzato z [2]

U každého obratle rozlišujeme tři části: tělo (*corpus*), oblouk (*arcus*) a výběžky (*processus*) (viz Obr. 1.2). Tělo obratle je největší a kraniálně (směrem k lebce) i kaudálně (směrem k dolním končetinám) na něj nasedají meziobratlové ploténky, chrupavčité disky sloužící k tlumení nárazů dopadajících na páteř. Oblouk

obratle je orientován dorzálním směrem. Mezi tělem a začátkem oblouku nalezneme zářezy, kterými odstupují míšní nervy. Tělo a oblouk ohraničují obratlový otvor, ve kterém je vedena mícha. Dva páry výběžků slouží pro kloubní spojení se sousedními obratli, jeden pár pro spojení s žebry a nepárový trnový výběžek pro úpon svalů. [2]



Obr. 1.2: Stavba obratle, 1 – tělo, 2 – oblouk, 3 až 5 – výběžky, 6 – obratlový otvor, převzato z [1]

Obratle krční jsou typické malými těly a velkým obratlovým otvorem. Za pozornost díky své odlišné stavbě stojí první dva krční obratle – *atlas* ( $C_1$ ) a *axis* ( $C_2$ ).  $C_1$  slouží ke kývavým pohybům hlavy a nemá obratlové tělo, zatímco  $C_2$  s tělem jako výběžkem kraniálním směrem (*dens axis*) umožňuje rotaci hlavy. Hrudní a bederní obratle mají velká těla a z bederních obratlů odstupují rudimenty žeber. Obratlový otvor se postupně zmenšuje. Křížová kost má pyramidovitý tvar orientovaný kaudálně a obratlové otvory v ní tvoří tzv. křížový kanál (*canalis sacralis*). [1]

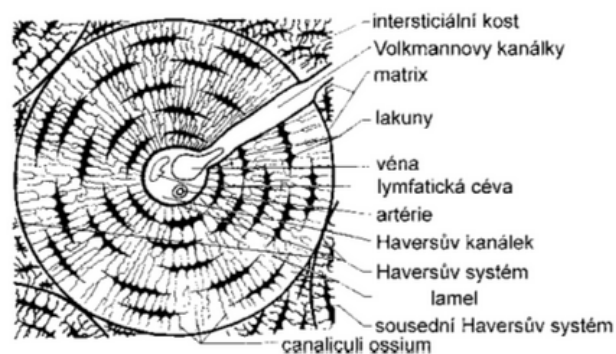
## 1.2 Struktura kostní tkáně

Tkáň kostní je řazena mezi pojivové tkáně a vykazuje značnou pravidelnost. Specifickou vlastností těchto typů tkáně je vysoký obsah mezibuněčné hmoty, ve které lze nalézt organickou složku – *ossein* (měkký a pružný, tvoří ho zejména fibrilární bílkovina kolagen) a složku anorganickou – *solí vápníku a fosforu* (zajišťují pružnost, tvrdost, ale i křehkost tohoto typu tkáně). Podíl této složky se ve stáří zvyšuje. Obě tyto složky dohromady tvoří tzv. *kostní matrix*. [1, 3]

Co se týče živé složky kostní tkáně, tak jsou rozlišovány celkem tři důležité typy buněk: osteoblasty, osteocyty a osteoklasty. Osteoblasty jsou buňky, které tvoří základní molekuly látek sloužící k následné tvorbě komplexní kostní tkáně. Mezi tyto látky se řadí alkalická fosfatáza (k vychytávání volného kalcium-fosfátu z krve) a kolagenní vlákna. Až se těmito sloučeninami dostatečně obklopí, přestanou s tvorbou

těchto látek a uzavřou se v tzv. *lakunách* a změní se v osteocyty. Tyto buňky se účastní především metabolismu vápníku v organismu. Posledním typem buněk jsou osteoklasty, které slouží k rozkladu kostní matrix. Toto provádí pomocí speciálních enzymů – kolagenáz. Tento typ buněk vznikl nejspíše z bílých krvinek – makrofágů. Všechny tyto typy buněk a mezibuňčná hmota jsou uzavřeny mezi dva vazivové obaly – *periosteum* a *endoosteum*. Za normálních okolností je funkce osteoblastů a osteoklastů v rovnováze. V případě poškozené tkáně je indukována diferenciace osteoklastů, tkáň je rozložena a následně osteoblasty tvoří novou matrix a opravují takto tkáň. Důležitou roli v regulaci diferenciace hrají signální molekuly, o poruše jejich funkce bude pojednáno v kap. 1.3. [1, 3, 4]

Kostní tkáň může vykazovat dva typy uspořádání. Prvním typem je kost vláknitá (*fibrilární*), jejíž struktura je typická svou nepravidelností. Tento typ kostní tkáně je typický pro nově vznikající kost a postupně je nahrazen druhým typem kosti. Tímto typem je kost vrstevnatá (*lamelární*), která se vyznačuje pravidelnou strukturou složenou s lamel. Lamely jsou vrstvy hmoty a buněk uložené vedle sebe. Vrstvy mohou být uloženy ve válcovitých vrstvách se společným středem v tzv. *Haversově kanálku* (zde vedou cévy) – jedná se o tzv. osteony. Struktura osteonu je blíže patrná na Obr. 1.3. Lze zde vidět i výše zmíněné lakuny. [3]



Obr. 1.3: Struktura osteonu, převzato z [3]

Kost lamelární lze dále rozdělit na kost hutnou (*kompaktní*) a kost houbovitou (*spongiózní*). Kompaktní kost je typická hustým uspořádáním lamel do osteonů a z vnitřní strany periosteia i endosteia nalezneme prekursorů osteoblastů a osteoklastů. Je typickým typem kosti v diafýzách dlouhých kostí a v obratlech nalezneme tenkou vrstvu na povrchu obratlového těla a tlustší vrstvu na povrchu výběžků a oblouku. U spongiózní kosti lze vidět lamely uspořádané do charakteristických trámců – lineárních vrstev (nikoli osteonů), přičemž tyto trámce jsou postupně uspořádány ve směru zátěže dané kosti, aby jí poskytly oporu. V prostoru mezi trámci nalezneme

kostní dřev a krevní cévy. Tento typ kosti je hlavně typický pro epifyzy dlouhých kostí nebo vnitřní část těla a oblouku obratlů. [1, 3]

### 1.3 Patofyziologie nádorových lézí páteře

Nádorové léze páteře nejčastěji nalézáme v důsledku tvorby metastáz primárních nádorů. Proces tvorby metastáz počíná invazí nádorových buněk do okolní měkké tkáně a díky sekreci vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF<sup>1</sup>) cévy rostou směrem k buňkám. Nádorové buňky poté mohou přestoupit z intersticia do cévní lumen a cestují krevním oběhem. Následně se ve vzdálené cévě zachytí a přestupují do okolní tkáně a proliferují. [6]

Mezi nejobvyklejší nádory, které metastazují právě do kostí nebo konkrétně páteře jsou karcinomy prsu, prostaty, plic a také ledvin. Toto je pravděpodobně způsobeno faktem, že krev odtékající z prsu, hrudníku a pánve neodtéká pouze přes dutou žílu, ale i přes pletenec žil vedoucích okolo a skrz obratle, a proto se z krve nádorové buňky dostávají nejdříve do kostní dřevě, a poté jsou schopné se dostat do kostní tkáně, kde tyto buňky proliferují a vzniká metastáza. Nádorové léze, které postihují kosti, lze obecně rozdělit na dva typy: **osteolytické** a **osteoblastické**. [5, 6]

Osteolytické metastázy syntetizují především PTHrP<sup>2</sup> a interleukiny, které aktivují kostní buňky osteoklasty. Tento mechanismus spočívá v působení těchto látek na osteoblasty, tyto buňky jsou stimulovány k produkci signální molekuly zvané ligand receptorového aktivátoru jaderného faktoru  $\kappa$ B (RANKL<sup>3</sup>), která se váže na receptorový aktivátor jaderného faktoru  $\kappa$ B (RANK<sup>4</sup>) progenitorové buňky osteoblastů a spouští signální dráhu vedoucí v diferenciaci na osteoklasty, a omezují produkci molekuly osteoprotegerin (OPG, viz Obr. 1.4). Tato molekula odštěpuje RANKL z receptoru. Osteoklasty rozkládají kostní matrix na její organické a anorganické složky do indukce jejich apoptózy, která nepřichází, naopak osteoklasty se pod vlivem faktorů dále dělí. Toto naprosto narušuje rovnováhu osteosyntézy a osteolýzy. Jeden z produktů osteolýzy, vápenaté ionty, opět stimulují produkci PTHrP nádorovými buňkami. Toto samozřejmě vede k oslabení kostní hmoty. Navíc osteoklasty produkují růstové faktory stimulující růst (hlavně transformující růstový faktor  $\beta$  a inzulinu podobný růstový faktor, viz Obr. 1.4) a proliferaci nádorových buněk. Tento typ metastáz je typický pro rakovinu prsu a na CT snímcích tyto oblasti odpovídají nižší denzitě. [4, 6]

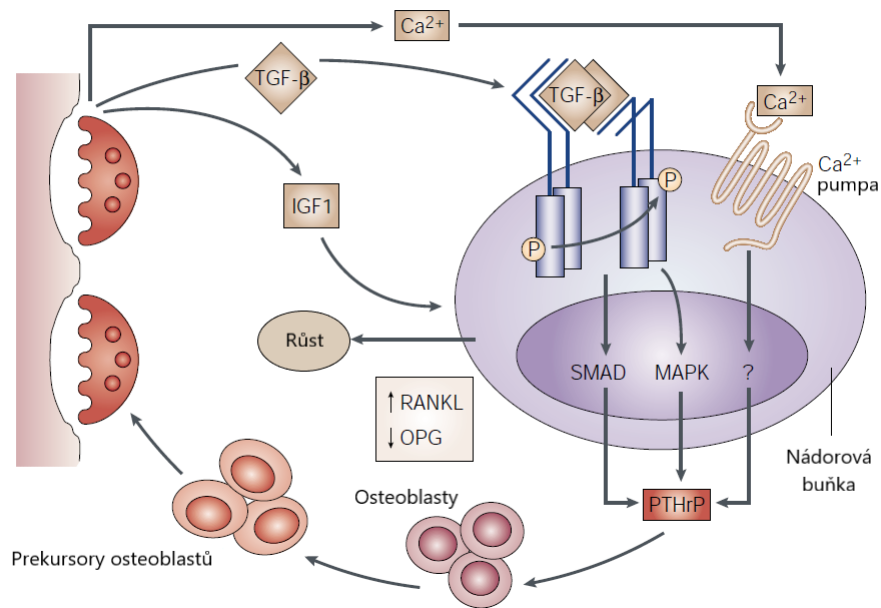
---

<sup>1</sup>z ang. Vascular endothelial growth factor

<sup>2</sup>z ang. Parathyroid hormone-related protein

<sup>3</sup>z ang. Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ -B ligand

<sup>4</sup>z ang. Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ -B



Obr. 1.4: Smrtící cyklus osteolytických metastáz, upraveno z [6]

Osteoblastické léze lze odlišit především na základě vyplavování růstových faktorů endothelin-1 a  $TGF-\beta^5$  a  $BMP^6$ , tyto molekuly vedou k proliferaci osteoblastů pomocí signálních drah. Zajímavý je fakt, že nádorové buňky produkují také protein urokináza (serinová proteáza) ( $uPA^7$ ), tento enzym aktivuje latentní  $TGF-\beta$  a neutralizovaný IGF, které indukují dělení osteoblastů. Tyto buňky poté formují novou kostní tkáň pomocí sekrece látek popsaných v kapitole 1.2 a v této činnosti pokračují, dokud není indukována jejich apoptóza. Tímto procesem je narušována rovnováha činnosti dvojice osteoklast-osteoblast. Dalším účinkem  $TGF-\beta$  a IGF a také dalších růstových faktorů ( $FGF^8$ ) je také apoptóza osteoklastů a tedy omezení osteolýzy. Také dochází ke štěpení PTHrP pomocí enzymů zvaných PSA<sup>9</sup> produkovaných nádorovými buňkami v oblasti těchto ložisek, a tím je bržděna diferenciace nových osteoklastů. Toto rovnováhu osteosyntézy a osteolýzy ještě prohloubí. Těmito mechanismy se typicky projevují metastázy rakoviny prostaty. Na CT snímcích jsou oblasti osteoblastických lézí typické vyšším útlumem RTG záření. [4, 6]

Důležité je zmínit, že obvykle nelze u určitého typu rakoviny očekávat čistě osteolytickou nebo osteoblastickou lézi, nýbrž se mohou vyskytnout současně a jeden typ je dominantní. [6]

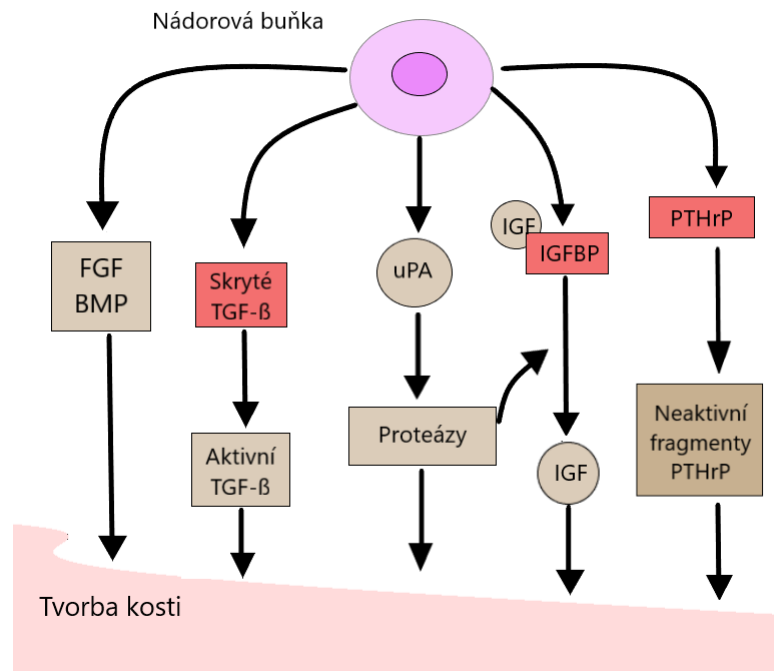
<sup>5</sup>z ang. Transforming growth factor  $\beta$

<sup>6</sup>z ang. Bone morphogenetic protein

<sup>7</sup>z ang. urokinase-type plasminogen activator

<sup>8</sup>z ang. Fibroblast growth factor

<sup>9</sup>z ang. Prostatic specific antigen



Obr. 1.5: Faktory působení osteoblastických metastáz, vytvořeno dle [6]

Výše zmíněné procesy vedou k ortopedickým komplikacím. Typicky se jedná o bolest, patologické fraktury a syndrom míšní komprese. Za patologickou frakturu lze označit zlomeninu, jež vznikne bez zjevného násilí nebo deformace aplikovaných na kost. Tato patologie je typická u osteolytických lézí. Syndromem míšní komprese mohou být nazvány neurologické komplikace vzniklé následkem fraktury obratle a tlakem jeho úlomků na míchu. V závislosti na postiženém obratli může útlak vést až paréze či plegii končetin nebo ovlivnění vegetativního nervového systému. Toto je především problém osteoblastických metastáz. Komplikaci může u osteolytických lézí způsobit i zvýšená hladina vápníku (*hyperkalcemie*). Ta vede k poruchám trávení, ledvin a nervového systému i srdečním arytmiím. [5, 7]

### Diagnostika nádorových lézí páteře

Diagnostika nádorových lézí v kosti standardně zahrnuje stanovení koncentrací biochemických markerů v tělních tekutinách a využití zobrazovacích metod. Z biochemických vyšetření se stanovují ze séra nebo moči především produkty rozkladu kostní hmoty v případě osteolytické metastázy nebo kostní alkalická fosfatáza v případě osteoblastické nádorové léze.

Ze zobrazovacích metod lze využít anatomické zobrazení ve formě klasického planárního RTG snímku nebo řezu pořízené metodou rentgenové výpočetní tomografie (CT), o které je pojednáno níže. V dalších případech, především pokud je třeba rozlišit i jednotlivé složky měkké tkáně, tak lze volit zobrazení pomocí mag-



netické rezonance. Tato zobrazovací metoda využívá specifických radiofrekvenčních pulsů k excitaci protonových jader obsažených v molekulách vody a jejich následné deexcitace - generování proměnného magnetického pole. Pro vyšetření funkce lze využít metody scintigrafie, jednofotonové emisní výpočetní tomografie (SPECT<sup>10</sup>) nebo pozitronové emisní tomografie (PET<sup>11</sup>). První dvě zmiňované metody využívají podání zdroje  $\gamma$ -záření (obvykle technecia-99m) do těla pacienta a následného snímání vyzařovaných fotonů. Poslední zmiňovaná metoda využívá podání  $\beta_+$  zářiče a následné detekce vznikajících fotonů po anihilaci páru elektron-pozitron. Dnes se přístroje pro funkční vyšetření používají jako hybridní společně s CT přístrojem, kdy se nejprve provede anatomický CT sken a poté funkční vyšetření, jehož snímky se líčují s CT skenem kvůli dosažení lepší prostorové rozlišovací schopnosti. Tyto přístroje se poté označují zkratkami SPECT/CT a PET/CT. [8, 9]

Rentgenová výpočetní tomografie je zobrazovací metoda, která využívá detekce prošlého RTG záření snímanou transverzální tomorovinou pod různými úhly za účelem zisku projekcí a následného vytvoření snímku tomoroviny pomocí rekonstrukce z projekcí. Výhodou této zobrazovací metody je, že výsledná intenzita útlumu RTG záření na daném snímku závisí pouze na druhu tkáně, nikoli na tloušťce vrstvy, kterou záření prochází. Toto se děje díky nasnímání projekcí pod různými úhly. Výsledná obrazová data poté tedy reprezentují lineární součinitel útlumu RTG záření v daném místě tomoroviny. Lineární součinitel lze stanovit z tohoto vztahu

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu x}, \quad (1.1)$$

kde  $I$  je prošlá intenzita RTG záření,  $I_0$  je původní intenzita RTG záření,  $x$  je tloušťka vrstvy, kterou záření prošlo, a  $\mu$  je právě lineární součinitel útlumu. Nejčastěji se ale lineární součinitel útlumu ještě přepočítává na tzv. CT číslo podle rovnice

$$\text{CT číslo} = 1000 \cdot \frac{\mu - \mu_{voda}}{\mu_{voda} - \mu_{vzduch}}, \quad (1.2)$$

kde  $\mu$  je naměřený lineární součinitel útlumu,  $\mu_{voda}$  je lineární součinitel útlumu vody a  $\mu_{vzduch}$  je lineární součinitel útlumu vzduchu. CT číslo se udává v tzv. Hounsfieldových jednotkách. [10, 11]

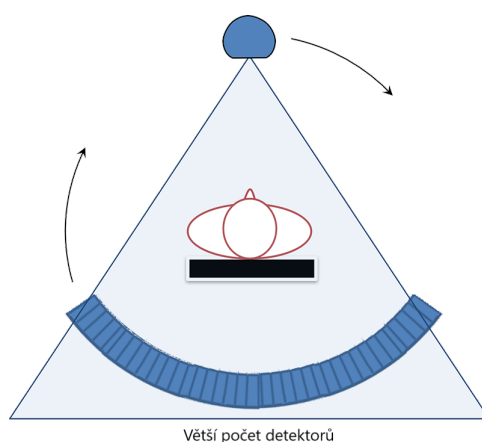
Rekonstrukce obrazu z projekcí lze provádět pomocí dvou základních metod. První je metoda filtrované zpětné projekce. Zde dojde nejprve k filtraci projekcí (např. RAMP filtrem – filtr s lineární frekvenční charakteristikou, který zabrání vzniku hvězdicového artefaktu ve výsledném obraze) a poté je filtrovaná projekce promítnuta do obrazové matice pod stejným úhlem, pod kterým byla sejmuta. Další metodou je metoda iterativní rekonstrukce, ta nejprve provede odhad výsledného

<sup>10</sup>z ang. Single-photon Emission Computed Tomography

<sup>11</sup>z ang. Positron Emission Tomography

obrazu tomografie, z něj je provedena dopředná projekce, která se srovná s naměřenými hodnotami a provede se korekce hodnot. Tento postup se opakuje dokud není dosaženo stanoveného rozdílu mezi po sobě jdoucími rekonstrukcemi. [10, 11]

CT přístroje můžeme rozdělit hned do pěti generací. Dnes nejpoužívanějším typem výpočetních tomografií jsou přístroje třetí generace. Tyto přístroje využívají koncepce rotace – rotace, kde rotuje jak zdroj RTG záření – rentgenka, tak detektor. RTG záření vyslané rentgenkou je kolimováno do vějíře, projde pacientem a je detekováno řadou detektorů umístěných naproti rentgence, jak je patrné z Obr. 1.6. Tyto detektory jsou realizovány ve formě 2D detekčního pole. Snímá se více řezů najednou, jelikož akvizice obrazu probíhá kontinuálně (pacient je kontinuálně posouván podle Obr. 1.6 směrem k pozorovateli). [9]



Obr. 1.6: Schéma fungování CT systému třetí generace, upraveno z [11]

## 1.4 Strojové učení

Strojové učení patří mezi jednu z disciplín umělé inteligence. Tato oblast se zabývá tvorbou algoritmů, které jsou schopné analyzovat vstupní data, interpretovat vztah mezi nimi a na základě toho řešit především tři typy úloh – klasifikaci, regresi nebo shlukování dat. Klasifikační úloha spočívá v rozřazení jednotlivých objektů podle příznaků do odpovídajících tříd, řešení regresní úlohy nám poskytne vztah na základě kterého lze predikovat hodnoty veličiny na základě jiné a shlukování provádí dělení objektů do různých skupin opět na základě příznaků. [13]

Na základě přístupu k mechanismu učení rozlišujeme metody učení s učitelem a metody učení bez učitele. Metody učení s učitelem fungují na principu adaptování parametrů algoritmů na základě dostupných správných výsledků. Metody bez učitele se vyznačují schopností hledat vazby mezi vstupními daty bez dostupných výstupů.

Data se obvykle před samotným učením algoritmu rozdělí do dvou skupin, a to na data trénovací a data testovací. [13]

### Metody učení bez učitele

Mezi metody učení bez učitele patří shluková analýza, která objekty sdružuje do skupin s podobnými vlastnostmi v rámci získaných příznaků o objektech. Mezi známé algoritmy shlukové analýzy patří hierarchická metoda **UPGMA**<sup>12</sup> (hierarchická metoda určuje i vztahy mezi skupinami), která shlukuje na základě průměrné vzdálenosti mezi objekty a nehierarchická **k-means**, která neurčuje vztahy mezi skupinami, nýbrž přiřazuje objekty do skupin na základě vzdáleností k centroidům (průměrným objektům v rámci skupiny/shluku). Její modifikací je metoda **fuzzy k-means**, ta umožňuje jeden objekt přiřadit s určitou pravděpodobností do všech skupin. Nehierarchické metody shlukování lze využít na příklad i k segmentaci obrazů na základě jasové hodnoty pixelů nebo jejich barvy. [13]

### Metody učení s učitelem

Mezi metody učení s učitelem řadíme např. metodu podpůrných vektorů, rozhodovací stromy, algoritmus k-nejbližších sousedů a především různé modifikace umělých neuronových sítí.

- **Metoda podpůrných vektorů (SVM)**

Za metodou podpůrných vektorů se skrývá poměrně přímá myšlenka nalezení hyperroviny, která rozdělí prostor příznaků do dvou poloprostorů, které odpovídají dvěma kategoriím v datech. Mezi dělicí hyperrovinou a nejbližšími objekty se snažíme vytvořit co největší rezervu (*maximal margin*). Model můžeme zapsat následující rovnicí

$$y = \mathbf{w}^T \mathbf{x} + b, \quad (1.3)$$

kde vektor  $\mathbf{w}$  a parametr  $b$  popisují dělicí hyperrovinu. Podpůrnými vektory poté nazveme body, které leží právě ve vzdálenosti  $b$  od hraniční přímky. Právě pouze tyto body nám postačí ke klasifikaci nového objektu.

Při uplatnění této metody se často využívá tzv. *kernel trick*, který spočívá v nelineární transformaci dat z dimenze příznaků do jiné (často vyšší) dimenze, aby se lineárně neseperabilní problém stal lineárně separabilním. Poté je možné navíc pro učení algoritmu použít optimalizační algoritmy. Trikem je nazýván kvůli faktu, že skalární součiny se nepočítají v prostoru vyšší dimenze, ale v prostoru příznaků. [13]

- **Rozhodovací stromy**

Rozhodovací stromy jsou podobné rozhodování v běžném životě. Algoritmy typu rozhodovacích stromů obvykle učiní binární rozhodnutí (ano/ne) a podle něj se vydají buď do jedné nebo druhé větve stromu. Toto rozhodnutí je činěno

---

<sup>12</sup>z ang. Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean

na základě předem stanovených parametrů a metrik, které jsou optimalizovány ve fázi učení. Známou metodou ze skupiny rozhodovacích stromů je metoda zvaná náhodný les (*random forest*). Zde je použita sada rozhodovacích stromů, které dohromady tvoří silný klasifikační nástroj. [14]

- **Algoritmus k-nejbližších sousedů**

Algoritmus k-nejbližších sousedů opět vychází z jednoduché myšlenky, a to konkrétně najít v prostoru příznaků právě k nejbližších objektů k nyní klasifikovanému objektu a podle třídy převažující mezi nimi nyní klasifikovaný objekt přiřadit k té samé třídě. K určení podobnosti objektů je možno využít různých metrik, z nichž mezi nejznámější patří Euklidovská, Manhattanská nebo Hammingova vzdálenost. Výhodou této metody je fakt, že algoritmus není nutné nějak trénovat. Nevýhodou této metody je nutnost algoritmu si neustále pamatovat všechny objekty z trénovací množiny a i samotná rychlost výpočtu vzdálenosti mezi objekty je obvykle poměrně pomalá. [15]

- **Umělé neuronové sítě**

Umělým neuronovým sítím a na ně navazujícím konvolučním neuronovým sítím jsou věnovány části 1.4.1 a 1.5.

### 1.4.1 Umělé neuronové sítě

Umělé neuronové sítě se do značné míry inspiroují skutečnými neuronovými sítěmi nacházejícími se v lidském těle. Ty jsou typické svou strukturou složenou z jednotlivých neuronů propojených synapsemi a také faktem, že ke vzniku akčního potenciálu je třeba sumace příchozích impulsů v čase nebo prostoru. [16]

Tyto umělé sítě se skládají z jednotlivých jednotek – **umělých neuronů**. Tyto prvky provádí lineární kombinaci vstupních dat s váhami a srovnávají ji s prahem

$$\alpha = \sum_{i=0}^N w_i \cdot x_i - \theta, \quad (1.4)$$

kde  $w_0, \dots, w_N$  jsou jednotlivé váhy neuronu a  $x_0, \dots, x_N$  jsou jednotlivé vstupní příznaky a  $\theta$  je tzv. práh (často také bias). Váhy a práh lze chápat jako analogii excitačních a inhibičních synapsí, mohou zdůraznit nebo naopak snížit dopad jednotlivých vstupních příznaků na výslednou aktivaci. Tento výstup (tzv. aktivaci) upravuje dále tzv. aktivační funkce. Tato aktivační funkce slouží obvykle k normalizaci aktivací do předem předpokládaného rozsahu. Aktivačních funkcí existuje celá řada, přičemž obecně platí pravidlo, že musí monotonní a diferencovatelná na celém oboru reálných čísel. Příklady aktivačních funkcí lze nalézt v Tab. 1.1. [16]

Tab. 1.1: Shrnutí často používaných aktivačních funkcí

Název aktivační funkce	Výpočet výstupu
Logistická sigmoida	$y(\alpha) = \frac{1}{1+e^{-\frac{\alpha}{T}}}$
Lineární aktivace	$y(\alpha) = \alpha$
ReLU <sup>13</sup>	$y(\alpha) = \max(0, \alpha)$
Softmax <sup>14</sup>	$y(z_j) = \frac{e^{z_j}}{\sum_{k=0}^n e^{z_k}}$

Tento typ algoritmu – tedy jeden umělý neuron – má jedno velké omezení, jelikož pomocí něj lze řešit pouze lineárně separabilní problémy, tedy lze klasifikovat do dvou skupin nebo provádět lineární regresi, jelikož váhy a práh tvoří v prostoru příznaků tzv. dělící hyperrovinu. Pro řešení nelineárních problémů lze jednotlivé neurony sdružovat do jednotlivých vrstev a ty propojovat mezi sebou. Takovýmto způsobem vzniká tzv. vícevrstvá umělá neuronová síť. Pokud jsou všechny neurony vrstvy připojeny na všechny neurony vrstvy další, tak tuto síť nazveme jako plně propojenou (*fully-connected*). Tento typ sítě už umožňuje řešit i problémy nelineárního charakteru. Ve výstupní vrstvě při klasifikaci je často využívána aktivační funkce typu Softmax, která provádí normalizaci výstupních hodnot do intervalu (0, 1) (podobnost s klasickou pravděpodobností), v případě regrese volíme lineární aktivační funkci. Nutné je podotknout, že existují i koncepce neuronových sítí, které se od výše popsaného liší. Jedná se například o neuronové síť s radiální bází nebo samoorganizující se mapy (Kohonenova síť). [13, 16]

### Učení neuronové sítě

Vícevrstvé neuronové síť nejčastěji uplatňují proces učení s učitelem, tedy mají dostupné nejen vstupy, ale i požadované výstupy sítě. Poté lze na základě výstupů sítě s náhodně generovanými váhami a očekávaných výstupů stanovit tzv. chybovou funkci (*loss function*). Často používaným typem chybové funkce při úloze klasifikace je tzv. vzájemná entropie (*cross-entropy*) daná vztahem

$$L(y, \hat{y}) = -\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N y_n \ln \hat{y}_n, \quad (1.5)$$

kde  $y$  je vektor očekávaných výstupů z neuronové sítě pro jeden objekt a  $\hat{y}_n$  je vektor reálných výstupů sítě. Parametr  $n$  nám uvádí počet kategorií do kterých daný objekt

<sup>13</sup>z ang. Rectified Linear Unit

<sup>14</sup> $z_j$  je aktivace  $j$ -tého neuronu ve vrstvě, přičemž vrstva má  $n$  neuronů

můžeme zařadit. Příkladem chybové funkce pro regresi může být například střední kvadratická chyba (*Mean Squared Error*). Její výpočet provedeme podle vzorce

$$L(y, \hat{y}) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (y_n - \hat{y}_n)^2, \quad (1.6)$$

kde  $y$  je opět vektor očekávaných výstupů pro jeden objekt a  $\hat{y}_n$  je vektor reálných výstupů sítě. V souvislosti s chybovou funkcí je dobré také zmínit, že každá síť by měla být schopna generalizace, tedy neměla by být až příliš naučena na trénovací data. Přeučení se obvykle projevuje příliš velkou hodnotou vah neuronů. Právě z tohoto důvodu se do chybové funkce někdy zavádí také tzv. regularizační člen, tedy penalizace za velikost vah. Příkladem může být tzv. L2 regularizace, která k hodnotě kriteriální funkce přičítá ještě právě penalizaci za velikost vah

$$L_{reg} = L + \lambda \sum_{n=1}^N w_n^2, \quad (1.7)$$

kde  $L_{reg}$  je nová hodnota kriteriální funkce s regularizačním členem v rámci epochy učení,  $L$  je původní hodnota kriteriální funkce v rámci epochy učení a  $w_n$  jsou jednotlivé váhy v rámci umělé neuronové sítě. [15]

Po výpočtu chybové funkce je při učení s učitelem nejčastěji uplatňována **metoda gradientního sestupu**. Její hlavní princip spočívá ve výpočtu gradientu chybové funkce podle vah jednotlivých neuronů a následné adaptaci vah proti jeho směru po vyhodnocení celé jedné epochy učení (průchod celou trénovací databází). Gradient funkce  $L$  podle vektoru  $\mathbf{w} = w_1, \dots, w_n$  získáme jako parciální derivaci funkce  $L$  podle jednotlivých proměnných  $w_1, \dots, w_n$  a udává strmost růstu funkce na základě zvýšení jednotlivé proměnné. Při výpočtu gradientu v jednotlivých vrstvách neuronové sítě se uplatňuje tzv. řetězové pravidlo

$$\nabla L = \frac{\partial L}{\partial w_i} = \sum_j \frac{\partial L}{\partial y_n} \frac{\partial y_n}{\partial f_a} \frac{\partial f_a}{\partial w_i}, \quad (1.8)$$

kde  $L$  je chybová funkce,  $y_n$  je výstup  $n$ -tého výstupního neuronu,  $f_a$  je aktivační funkce daného neuronu a  $w_i$  jsou jednotlivé váhy neuronu. [13]

Po získání gradientu pro všechny objekty v trénovací množině jednotlivé váhy už můžeme přistoupit k adaptaci jednotlivých vah podle vztahu

$$\mathbf{w}_{it+1} = \mathbf{w}_{it} - \mu \nabla L, \quad (1.9)$$

kde  $\mathbf{w}_{it+1}$  je vektor vah po optimalizaci,  $\mathbf{w}_{it}$  je vektor původních vah,  $\mu$  je tzv. konstanta učení a  $\nabla L$  je vypočtený gradient podle Rov. 1.8. Důležité je si povšimnout znaménka mínus v Rov. 1.9, které nám říká, že se vydáváme proti směru gradientu a chceme tedy minimalizovat chybovou funkci. Tento postup opakujeme, dokud chybová funkce neklesne pod požadovanou mez nebo nedosáhneme předem určeného

počtu iterací. Tato metoda existuje v modifikaci pro adaptaci vah po průchodu jednoho vstupního objektu sítí – **metoda stochastického gradientního sestupu**. [13, 16]

V souvislosti s tématem učení umělých neuronových sítí se lze setkat i s pojmem **křížová validace**. Tato metoda slouží pro trénování na relativně malých datasech za účelem získání poměrně přesných metrik úspěšnosti. Při  $k$ -násobné křížové validaci dojde k rozdělení datasetu na  $k$  částí, přičemž je využita jedna část datasetu k testování a zbylých  $k - 1$  částí na trénování a postup je opakován tolikrát, že každá část datasetu je využita jako testovací právě jedenkrát. To také znamená, že po proběhnutí učení je získáno celkem  $k$  různých natrénovaných modelů. Velkou nevýhodou tohoto postupu je časová náročnost. [15]

## 1.4.2 Hodnocení klasifikačních metod strojového učení

Po naučení modelů pomocí algoritmů strojového učení je dobré ověřit kvalitu jeho schopností jak v oblasti klasifikace nebo v oblasti regrese. Pro vyhodnocení úspěšnosti klasifikace se obvykle využívají informace získané z tzv. matice záměn. V ní lze nalézt počty skutečně pozitivních klasifikací ( $TP$ ), počty skutečně negativních klasifikací ( $TN$ ), počty falešně pozitivních klasifikací ( $FP$ ) a počty falešně negativních klasifikací ( $FN$ ). Z těchto hodnot lze poté vypočítat statistické metriky úspěšnosti.

Prvním takovým ukazatelem je senzitivita, která udává míru úspěšného odhalení sledovaného znaku a je definována jako

$$Se = \frac{TP}{TP + FN}, \quad (1.10)$$

kde  $Se$  je senzitivita a  $s$  je pozitivní prediktivní hodnota. senzitivita.

Dalším statistickým ukazatelem je specificita, ta udává míru úspěšného odhalení nepřítomnosti sledovaného znaku a je definována jako

$$Sp = \frac{TN}{TN + FP}, \quad (1.11)$$

kde  $Sp$  je specificita.

Dále je z matice záměn také možné stanovit pozitivní prediktivní hodnotu. Ta udává jaká část z množství pozitivních detekcí odpovídá skutečně pozitivnímu znaku a definujeme ji jako

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP}, \quad (1.12)$$

kde  $PPV$ <sup>13</sup> je pozitivní prediktivní hodnota.

---

<sup>13</sup>z ang. Positive Predictive Value

Dále lze také stanovit přesnost, která udává míru úspěšného určení přítomnosti nebo nepřítomnosti určovaného znaku a je definována jako

$$Acc = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}, \quad (1.13)$$

kde  $Acc$ <sup>14</sup> je přesnost.

Posledním důležitým statistickým ukazatelem je tzv. F-1 skóre, tento parametr je harmonickým průměrem senzitivity a pozitivní prediktivní hodnoty a je definován jako

$$F_1 = 2 \cdot \frac{Se \cdot PPV}{Se + PPV}, \quad (1.14)$$

kde  $Se$  je senzitivita a  $PPV$  je pozitivní prediktivní hodnota.

Dále lze kvalitu klasifikačních algoritmů posuzovat pomocí tzv. ROC<sup>15</sup> křivky. Tato křivka vykresluje hodnotu senzitivity v závislosti na hodnotě 1 - specifita (tzv. False Positive Ratio), a to pro různé prahy rozdělující objekty na příslušící dané kategorii a nepříslušící dané kategorii. Obecně lze říci, že čím větší oblast pod křivkou (AUC<sup>16</sup>), tím lépe algoritmus klasifikuje.

## 1.5 Konvoluční neuronové sítě

Konvoluční neuronové sítě (CNN) jsou speciálním typem umělých neuronových sítí využívaným především při práci s obrazovými daty. Velkou popularitu získali v druhém desetiletí 21. století, jelikož začaly ve většině úloh klasifikace obrazů v rámci odvětví strojového učení porážet do té doby používané metody jako například SVM klasifikátory nebo vícevrstvé umělé neuronové sítě. [17]

Obdobně jako umělé neuronové sítě se inspirují ve fungování lidské nervové soustavy, konkrétním vzorem v tomto případě je zjednodušená koncepce funkce zrakové kůry v týlní části mozku, která se skládá z různých vrstev provádějících v návaznosti na sebe jednoduché nebo složitější operace. Toto umožňuje získat informace např. o tvarech a barvách objektů a poté je na základě toho identifikovat. Analogicky tak konvoluční neuronová síť obsahuje vrstvy provádějící méně či více komplikované výpočetní operace za účelem zisku informací ze vstupních dat. Tyto vlastnosti jsou poté využity např. ke klasifikaci objektů. Podobně jako umělé neuronové sítě mají některé vrstvy v síti svoje váhy, prahy a aktivační funkce. [17]

Jméno konvoluční v názvu se odkazuje na matematickou operaci konvoluce, což je speciální druh lineární operace sloužící v tomto případě k extrakci skrytých charakteristických prvků. Konvoluční neuronová síť má tedy alespoň jednu vrstvu, která

---

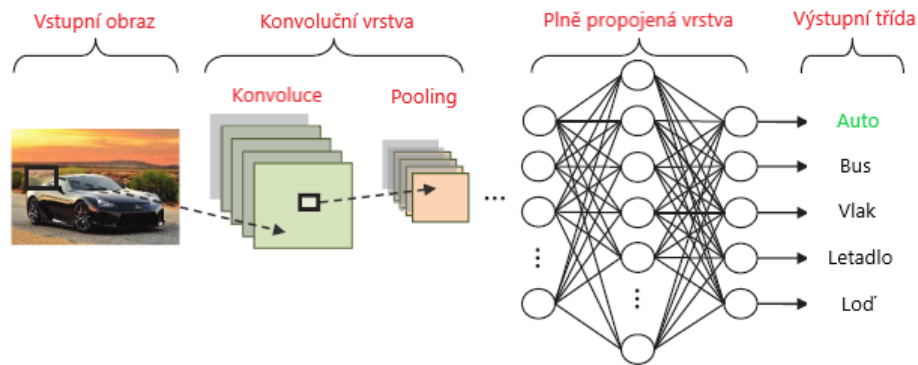
<sup>14</sup>z ang. Accuracy

<sup>15</sup>z ang. Receiver Operation Characteristics

<sup>16</sup>z ang. Area Under Curve



provádí konvoluci. V konvoluční neuronové síti je možné mít i jiné dopředné vrstvy než ty založené na konvoluci. V tomto textu budou zmíněny ty nejnámější, a to pooling vrstva a plně propojená vrstva. Obvyklá architektura konvoluční neuronové sítě tedy obsahuje několik po sobě jdoucích konvolučních vrstev (s různým počtem filtrů a následným poolingem mezi nimi) a poté jednu nebo více plně propojených vrstev pro finální zpracování a klasifikaci získaných příznakových map. [13, 17]



Obr. 1.7: Architektura konvolučních neuronových sítí, upraveno z [17]

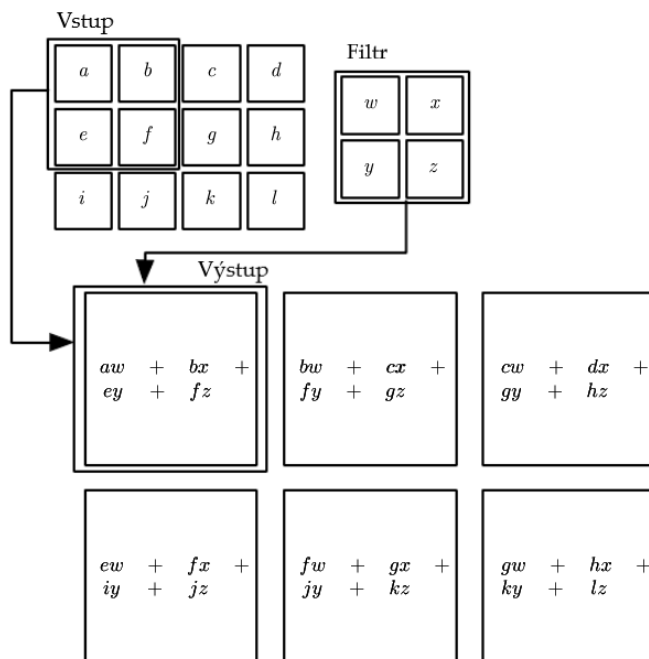
### 1.5.1 Konvoluční vrstvy

Konvoluční vrstvy jsou nejdůležitějším typem vrstvy CNN. Tyto vrstvy obsahují různý počet filtrů, z nichž každý provádí operaci konvoluce se vstupem. Matematicky ji lze definovat jako vážený součet ohraničené oblasti vstupního obrazu a matice vah filtru

$$Y(i, j) = \sum_m \sum_n W(m, n)X(i - m, j - n), \quad (1.15)$$

kde  $X$  je vstupní obraz (reprezentovaný maticí, *input*),  $W$  je matice vah daného filtru v dané konvoluční vrstvě (*kernel*) a  $Y$  výsledný obraz po filtraci (*output*). Vlastně tedy dojde k vynásobení váhy s pixelem na dané pozici v tzv. receptivním poli (oblasti obrazu, která ovlivňuje daný výstupní pixel, je stejně velká jako kernel) a tyto hodnoty jsou sečteny a poslány do výstupního obrazu. [12]

Tyto vrstvy primárně slouží právě k extrakci jednoduchých nebo i složitějších charakteristických vlastností obrazu, které se naučí extrahovat, a vytváří tak tzv. příznakové mapy. V prvních vrstvách konvoluční neuronové sítě se extrahují jednoduché vlastnosti z obrazu (např. hrany), v dalších vrstvách už jsou detekovány složitější atributy obrazu. Důležité je také zmínit, že konvoluční maska (matice vah daného filtru) je napříč jedním obrazem stále stejná, dochází tedy ke sdílení vah. [12]



Obr. 1.8: Princip funkce konvoluční vrstvy, upraveno z [13]

U tohoto typu vrstvy předem definujeme především počet filtrů (*Depth*), tedy kolik konvolučních masek projde náš vstup a vytvoří specifickou příznakovou mapu, a velikost jedné konvoluční masky. Nezbytné je velikost obou těchto parametru vyvážit, aby výsledná síť neobsahovala příliš mnoho vah a nezatěžovala příliš paměť počítače, ale aby zároveň dostatečně extrahovala charakteristické vlastnosti obrazu. Dalším nastavitelným parametrem je posun filtru (*Stride*). Tento parametr udává, o kolik pixelů se maska posune nad obrazem při výpočtu jedné výstupní hodnoty. Tímto parametrem lze také ovlivnit velikost výstupu z vrstvy. Posledním obvyklým parametrem je tzv. *Padding*. Ten opět ovlivňuje velikost výstupního obrazu. Jedná se vlastně o obklopení vstupního obrazu nulami, obvykle se jedná o jednu řadu nul na každé straně. Tento příklad operace *Padding* nám při velikosti filtru 3x3 zajistí stejně velký výstupní obraz jako je obraz vstupní. [15]

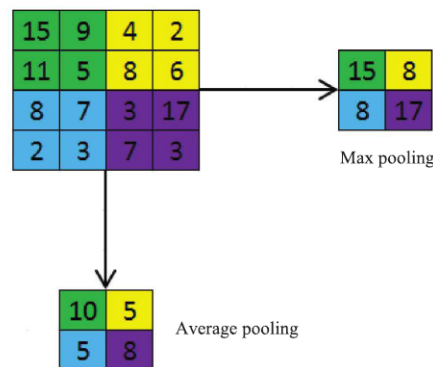
Další věcí, kterou je nutno v souvislosti s konvoluční vrstvou nastavit, je její aktivační vrstva, která je téměř vždy nelineární. Tento bod byl z předchozího výčtu vyčleněn, jelikož ve většině knihoven strojového učení je aktivace výstupu z konvoluční vrstvy zvlášť definovanou vrstvou. Nejčastěji se používá ReLU funkce, zmíněná v části 1.4.1. Tato funkce vybere maximum z dvojice 0 a vstupní hodnota. Při testování algoritmů se ukázala jako mnohem lépe funkční než standardní aktivační funkce (např. logistická sigmoida). Tato funkce existuje i v různých modifikacích. [17]

Bezprostředně za konvoluční vrstvou lze v některých architekturách nalézt také *batch normalization* vrstvu [18]. Tato vrstva slouží především k normalizaci výstupů (odečtení průměru a vydělení směrodatnou odchylkou výstupů) z konvoluční vrstvy napříč několika vstupními obrazy do samotné sítě před jejich vstupem do další vrstvy. Takto normalizovaný výstup je poté ještě lineárně transformován. Při průchodu sítí totiž dochází ke změně statistického rozložení dat (tzv. vnitřní kovarianční posun), a tak normalizace napomáhá efektivně optimalizovat parametry sítě ve fázi učení a také slouží jako regularizační prvek.

## 1.5.2 Pooling vrstvy

Tento typ vrstvy slouží především k redukci prostorového rozlišení vytvořených obrazů s příznaky (příznakových map) a tím pádem také snížení počtu parametrů nutných v dalších vrstvách. Tento krok poté také zrychluje proces učení, jelikož optimalizujeme méně parametrů. Tato operace může napomáhat konvoluční neuronové síti umět reagovat na posunuté obrazy stejných objektů. Tento typ vrstvy se obvykle aplikuje mezi výstupem příznakových map z jedné konvoluční vrstvy a vstupem do další konvoluční vrstvy. [12]

Při operaci zvané pooling se z omezeného okolí několika pixelů v obraze vytvoří 1 pixel různými operacemi. Nejčastěji se využívá tzv. *max pooling*, který z omezeného pole pixelů vybere pixel s nejvyšší hodnotou a ten uloží do výstupního obrazu. Další možností poolingů může být například tzv. *average pooling*, který provede výpočet průměrné hodnoty vybraného pole pixelů a ten uloží do výstupního obrazu. Při tvorbě této vrstvy je nutné definovat velikost receptivního pole pro pooling a také parametr *Stride*, ten udává o kolik pixelů bude proveden posun receptivního pole před výběrem další výstupní hodnoty. [15, 17]



Obr. 1.9: Ukázka fungování *max pooling*u a *average pooling*u, převzato z [17]

### 1.5.3 Plně propojené vrstvy

Tento typ vrstvy se naprosto shoduje s jednovrstvou neuronovou sítí prezentovanou v kapitole 1.4.1. Vrstva tedy obsahuje definovaný počet neuronů, z nichž každý má své váhy a svůj práh, a můžeme takto zařadit více plně propojených vrstev za sebe. Při klasifikaci poslední vrstva obsahuje takový počet neuronů, kolik je klasifikačních tříd a obvykle se v ní aplikuje aktivační funkce Softmax (zmíněná v kapitole 1.4.1). [17] V případě regresní úlohy poslední vrstva obsahuje stejný počet neuronů jako je parametrů regrese a nejčastěji se používá lineární aktivační funkce.

Plně propojená vrstva může v procesu regularizace kromě regularizačního členu využívat i metodu zvanou DropOut [19] nebo DropConnect [20]. Metoda DropOut vychází z faktu, že mnoho různých slabých klasifikátorů spojených dohromady vytvoří silný spolehlivý klasifikátor. Její funkce tedy spočívá v tom, že v každé epoše „vypne“ některé neurony jak ve vstupní, tak ve skrytých vrstvách, a to prostřednictvím nulování jejich výstupů. Toto činí na základě námi definované konstanty pravděpodobnosti pro každou vrstvu. V zpětné propagaci se poté počítá gradient pouze pro neurony, které se podílely na výstupu. Metoda DropConnect funguje velmi podobně, ovšem místo „vypínání“ neuronů se deaktivují některé vstupy do jednotlivých neuronů.

### 1.5.4 Učení konvoluční neuronové sítě

Algoritmy pro učení konvoluční neuronové sítě jsou velmi podobné s algoritmy pro optimalizaci umělých neuronových sítí. Pro zpětnou propagaci lze tedy využít metodu zpětného šíření chyby popsanou v 1.4.1 a pro aktualizaci vah lze použít metodu gradientního sestupu. Existují i různé modifikace tohoto postupu, z nichž lze zmínit třeba již zmíněnou metodu stochastického gradientního sestupu nebo i metodu **stochastického gradientního sestupu s momentem** [21]. Ta je definována jako

$$\begin{aligned} \nu_{i+1} &= \alpha \nu_i + \mu \nabla L \\ w_{i+1} &= w_i + \nu, \end{aligned} \tag{1.16}$$

přičemž navíc oproti předchozím metodám přidává optimalizaci parametru zvaného rychlost  $\nu$  pomocí koeficientu hybnosti  $\alpha$  (moment), konstanty učení  $\mu$  a velikosti gradientu. Koeficient hybnosti v každé iteraci exponenciálně snižuje velikost rychlosti v předchozí iteraci a přidává k ní gradient. [13]

Další možnou metodou adaptace vah je metoda **ADAM** [22]. Tato metoda používá automatickou optimalizaci konstanty učení a je definována rovnicemi

$$m_{it+1} = \beta_1 m_{it} + (1 - \beta_1) \nabla L, \quad (1.17)$$

$$v_{it+1} = \beta_2 v_{it} + (1 - \beta_2) \nabla L^2, \quad (1.18)$$

$$\hat{m}_{it+1} = \frac{m_{it+1}}{1 - \beta_1^{it+1}}, \quad (1.19)$$

$$\hat{v}_{it+1} = \frac{v_{it+1}}{1 - \beta_2^{it+1}}, \quad (1.20)$$

$$W_{it+1} = W_{it} - \frac{\mu}{\sqrt{\hat{v}_{it+1}} + \epsilon} \odot \hat{m}_{it+1}, \quad (1.21)$$

kde  $m$  a  $v$  jsou exponenciální klouzavé průměry vypočteného gradientu  $\nabla L_i$  a jeho druhé mocniny  $\nabla L_i^2$ ,  $\mu$ ,  $\beta_1$  a  $\beta_2$  jsou konstanty definované na počátku učení a  $\epsilon$  je malé kladné číslo.  $\hat{m}$  a  $\hat{v}$  jsou upravené počáteční průměry z důvodu nestability na začátku učení a symbol  $\odot$  značí násobení prvek po prvku. [22]

## 1.6 Počítačově podpůrné metody pro detekci a klasifikaci kostních nádorových lézí

Počítačově podpůrnými metodami pro diagnostiku v lékařství (CADE<sup>17</sup>) mohou být nazývány algoritmy, které využívají metod počítačového zpracování obrazů a strojového učení k asistenci lékaři diagnostice onemocnění z medicínských obrazů. Jejich hlavní výhodou je zrychlení procesu hodnocení obrazů, jelikož prvotní hodnocení zahrnující detekci, segmentaci a klasifikaci objektů v obrazech nebo výpočet různých metrik či určení vlastností zobrazované tkáně provádí počítačové algoritmy bez asistence lékaře a lékaři jsou již předkládány předzpracované výsledky. Odpadá tak fáze popisování a klasifikace získaných obrazů přímo lékařem. Další výhodou může být schopnost nalézt člověku na první pohled skryté patologie, tedy tyto metody mohou zvyšovat přesnost diagnóz. Jasnou nevýhodou se zdá být nutnost postihnout při procesu učení CAD metody často velice komplexní a složité charakteristiky např. různých typů nádorů. V této kapitole budou dále popsány pouze některé metody, jež slouží k diagnostice nádorových lézí v kostech ve snímcích získaných metodou výpočetní tomografie. [23]

---

<sup>17</sup>z ang. Computer-aided diagnosis

## 1.6.1 Možné metody segmentace a extrakce obrazových příznaků

Segmentaci obrazu by obecně mohlo být možné popsat jako rozdělení obrazu na jednotlivé segmenty, tedy oblasti s podobnými vlastnostmi. Za častou formou prvotní segmentace v CADe algoritmech pro detekci a klasifikaci kostních nádorových lézí lze označit extrakci obrazových informací pouze o obratlech, popř. jen o obratlových tělech. Toto téma je ovšem nad rámec této práce. Po extrakci obratlů lze následně přistoupit již k samotné segmentaci. Příkladem může být využití tzv. *watershed* algoritmu (algoritmus povodí). Tento postup volí ve své práci například Burns et al. [23], O'Connorová et al. [24] nebo Yao et al. [25]. Tento algoritmus rozděluje pomocí „postupného zaplávání“ obraz do regionů s podobnou intenzitou pixelů (analogie s nadmořskou výškou) a hranice segmentů tak tvoří hranici, která rozděluje jednotlivé regiony. Problémem této metody je obvykle ovšem segmentace na příliš mnoho malých regionů v obraze. Při využití této metody se proto obvykle provádí v další fázi snížení počtu segmentů v obraze. Využit lze porovnání průměrných intenzit jako v případě práce O'Connorové et al. [24] či metody grafového řezu jako v případě práce Burnse et al. [23], které nejdříve vytvoří vztahy mezi pixely, např. pomocí podobnosti mezi nimi a potom hledají řezy vztahů s nejnižší hodnotou.

Pokud je vybrán k detekci lézí objektový přístup (léze tvoří 3D objekt), je poté možné provést ještě spojení jednotlivých 2D detekcí do 3D objektu pomocí analýzy spojených komponent. Tento algoritmus provádí řádek po řádku připojování voxelů do objektů v binárním obraze na základě spojení daného voxelu s okolím. [26] Také lze využít tzv. level set segmentaci, tak jako Burns et al. [23]. [27]

Pokud se již takto podaří získat segmentované léze, je jedním z dalších možných kroků výpočet obrazových příznaků. Mezi obrazové příznaky lze zařadit velké množství číselných hodnot charakterizující obraz nebo objekty v něm, zde budou zmíněny jen ty častěji používané. Prvním příkladem jsou příznaky statistické. Tam lze zařadit statistické centrální momenty  $n$ -tého řádu definované jako

$$m_n = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K (k - \mu)^n h(k), \quad (1.22)$$

kde  $K$  je počet šedotónových úrovní v obraze,  $h(k)$  je histogram daného obrazu, tedy počet pixelů na dané šedotónové úrovni a  $n$  je řád momentu. Tyto příznaky využívá práce O'Connorové et al. [24]. Dále je možné z běžných statistických příznaků zmínit např. medián, směrodatnou odchylku nebo modus jasů pixelů či voxelů. Dalším využitelným typem statistických příznaků jsou Haralickovy příznaky. Tyto příznaky vyplývají z matice vzájemného výskytu šedotónových hodnot. Tato matice nám udává četnost výskytu dvou pixelů (ve 3D voxelů) v konkrétní vzájemné pozici na základě jejich vzdálenosti a úhlu. Pro každou vzdálenost a úhel tak získáme

matici rozměru  $K \times K$ , kde  $K$  je počet šedotónových úrovní v obraze. Z nich poté lze vypočítat řadu různých tzv. Haralickových příznaků zahrnující např. korelaci, rozptyl či entropii. Haralickovy příznaky využívá práce Huanga a Chianga [29].

Dalším možným obrazovým příznakem jsou tvarové příznaky. Do této kategorie lze zařadit popisné statistiky jako je např. obvod, obsah nebo povrch získaného objektu. Také takto můžeme stanovit těžiště objektu (centroid). Tento centroid je důležitý zejména proto, jelikož nám může posloužit jako výchozí bod pro generaci 2D řezů objektu pro následnou klasifikaci léze pomocí algoritmů strojového učení (především pro konvoluční neuronové sítě). Také lze vypočítat parametry jako kulatost nebo symetričnost objektu. [28]

Poslední zde zmíněnou skupinou příznaků mohou být strukturální příznaky. Ty mohou poskytnout informace o jednoduchých vzorech obsažených v obraze, popřípadě jejich umístění v obraze. Nejobvyklejší metodou je aplikace souboru filtrů (konvolučních masek) na obraz. Takto získáme pro každý pixel obrazu vektor příznaků. Soubor filtrů obvykle obsahuje konvoluční masky sloužící k výpočtu lokálního průměru či detekci hran nebo vln. [28]

Po výpočtu příznaků je vhodné zjistit užitečnost jednotlivých vypočtených příznaků pro fázi klasifikace. Toto lze provést například pomocí filtrování na základě heuristických prahů jako v práci Burnse et al. [23] nebo pomocí statistických testů či určení míry korelace jako v práci Jana et al. [30]. Zakomponovat v této fázi lze i analýzu histogramů jednotlivých obratlů, jelikož nádorové léze tvoří velmi často charakteristické vybočení z běžných histogramů CT snímků podobných Gaussově křivce, což je přístup zvolený Whynem et al. [31].

Úplně jiný přístup k segmentaci (a také klasifikaci) ve své práci volí Chmelík et al. [34]. Algoritmus využívá tři navzájem kolmé řezy (2,5D přístup) pro každý voxel v obratli, kdy tento voxel je vždy ve středu léze. Tyto řezy vždy slouží jako vstup do konvoluční neuronové sítě se třemi konvolučními vrstvami a třemi plně propojenými vrstvami. Výsledkem je zařazení každého voxelu do jedné ze tří tříd (zdravá tkáň, osteoblastická léze, osteolytická léze). Tento algoritmus tedy provádí segmentaci a klasifikaci v jednom kroku. Poté ještě dochází k dalšímu zlepšení výsledků klasifikace s využitím meta-analýzy pomocí vytvoření rozhodovacích stromů metodou náhodného lesa. Tento postup odpovídá tzv. *coarse-to-fine* konceptu (tedy od přibližného k přesnému), tedy aplikaci více klasifikačních metod tak, aby došlo ke snížení počtu falešně pozitivních klasifikací algoritmu (14,4 falešných detekcí na pacienta u osteolytických lézí, 20,5 u osteoblastických po aplikaci meta-analýzy) při vysoké senzitivitě (88,0 % u osteolytických lézí, 97,0 % u osteoblastických po aplikaci meta-analýzy).

## 1.6.2 Možné postupy klasifikace

Dalším nutným krokem v postupu detekce nádorové tkáně je po segmentaci, respektive segmentaci a výpočtu obrazových příznaků, následná klasifikace na základě získaných informací. V procesu klasifikace se dá s výhodou využít modely strojového učení používající obvykle metodu učení s učitelem.

První variantou, jak klasifikovat objekty či obrazy, je využití SVM klasifikátorů, kdy každý pracuje s určenými skupinami příznaků vypočítanými z obrazu (viz sekce 1.6.1). O'Connorová et al. [24] ve své klasifikační metodě používá sedm SVM klasifikátorů, přičemž každý pracuje se třemi příznaky získanými ze segmentovaného obrazu po filtraci k omezení možnosti falešných detekcí. Burns et al. [23] tento model pozměnil zvýšením počtu SVM klasifikátorů v souboru a vytvořením tzv. SVM committee i zvýšením počtu využívaných příznaků na 25. Metody využívající SVM se vyznačují vysokou senzitivitou - mírou zachytu skutečných nádorových lézí, ovšem také produkují vysoké číslo falešně pozitivních klasifikací (O'Connorová et al. [24] – 94,5 %, 4,5 falešných detekcí na pacienta; Burns et al. [23] – 79,5 %, 10,9 falešných detekcí na pacienta).

Dalším přístupem, jakým lze léze klasifikovat, je metoda náhodného lesa (RF<sup>18</sup>). Tak jak už bylo popsáno v jedné z předchozích kapitol, tak tato metoda obsahuje sadu nezávislých klasifikátorů, přičemž každý nezávisle na jiném předpovídá klasifikační kategorii. Příkladem může být práce Welse et al. [32]. V ní je využit jeden RF klasifikátor s omezeným množstvím vstupních příznaků (3D *Haar like* příznaky) pro přibližnou detekci centroidů lézí a poté dva další klasifikátory s větším počtem vstupních příznaků tyto výsledky zpřesňují. Zároveň dochází k online aktualizaci výběru vstupních příznaků na základě hodnot vzájemných Pearsonových korelačních koeficientů. Toto zajišťuje poměrně vysokou senzitivitu i nízký počet falešně pozitivních detekcí (75 %, 3 falešné detekce na pacienta).

V procesu klasifikace lze využít i vícevrstevných umělých neuronových sítí, kterým slouží jako vstup opět vypočítané příznaky objektů získaných segmentací. Zde lze po ověření nezávislosti příznaků např. pomocí výpočtu korelace příznaků mezi sebou využít vektor těchto příznaků jedinečný pro každý objekt nebo oblast zájmu jako vstup do neuronové sítě popsané v 1.4.1. Tento postup využívá například Huang a Chiang [29], kteří svůj vektor získaných příznaků používají jako vstup do třívrstvé sítě. Jejich metoda dosahuje dobré senzitivity i míry falešně pozitivních detekcí (85,4 %, 8,2 %). Neuronovou síť využívá i klasifikační model od Jana et al. [30], který používá jako vstup 43 minimálně korelovaných příznaků s průměrnou senzitivitou 70,8 % a mírou falešně pozitivních detekcí 37,3 %.

---

<sup>18</sup>z ang. Random Forest



Další možností klasifikace kostních nádorových lézí je užití konvolučních neuronových sítí. Tento přístup se může zakládat na extrakci tří navzájem kolmých řezů oblasti zájmu se středem v centroidu potenciální léze nebo extrakci celého 3D objektu, tedy získaných segmentovaných potenciálních lézí. Vlastnost konvolučních neuronových sítí adaptovat své váhy při procesu učení je zvýhodňuje při pokusu o extrahování důležitých vlastností z obrazu oproti empiricky vytvořeným obrazovým příznakům. Konkrétně Roth et al. [33] ve své práci pracuje s konvoluční neuronovou sítí, která má čtyři konvoluční vrstvy (dvě klasické a dvě lokálně propojené – u nich nedochází ke sdílení vah) a dvě plně propojené vrstvy. Jako vstup slouží tři navzájem kolmé řezy (2,5D přístup) se středem v centroidu segmentované léze. Tato konvoluční síť ovšem už funguje jako druhá úroveň klasifikačního algoritmu. Tento *coarse-to-fine* koncept slouží ke zlepšení specifity detekce – tedy míry skutečně negativních klasifikací algoritmu, poté co proběhla v první úrovni jiná forma klasifikace. V první úrovni klasifikace byl v tomto konkrétním případě využit algoritmus od Burnse et al. [23], který klasifikuje pomocí SVM a 2D řezy pro CNN byly získány právě ze segmentovaných lézí tímto algoritmem. Výsledky opravdu odpovídají zlepšení specifity (jen 3,0 falešné detekce na pacienta), toto je ovšem docíleno pouze na úkor snížení senzitivity (ze 79,0 % na 75,0 %).

## 2 Praktická část

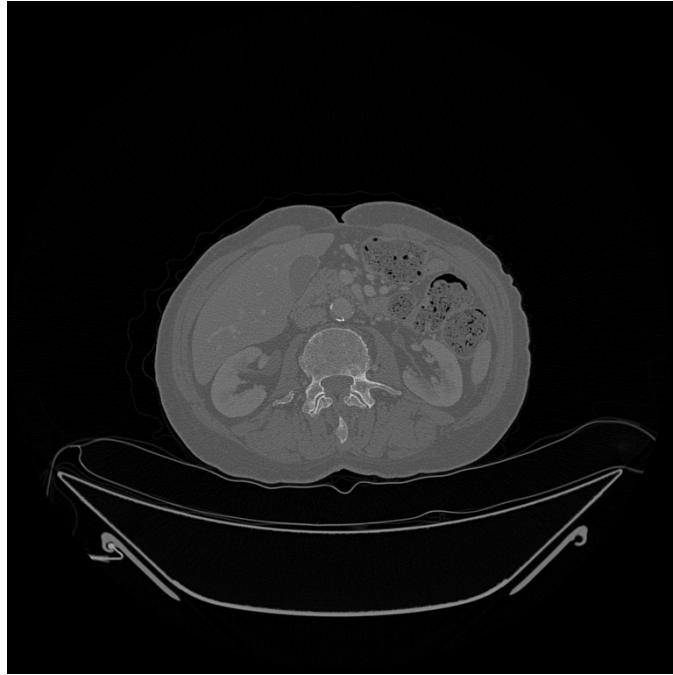
### 2.1 Vlastní úprava dat a postup meta-analýzy kandidátů na kostní nádorové léze

Praktické testování funkčnosti mnou aplikované metody meta-analýzy kostních nádorových lézí z CT snímků bylo realizováno na tomografických sekvencích 10 pacientů z Romagnolského institutu pro výzkum rakoviny v Meldole poskytnutých Ústavem biomedicínského inženýrství. Pro předzpracování dat a tvorbu algoritmu pro meta-analýzu bylo využito programovací prostředí MATLAB, verze R2020b. Veškeré výpočty probíhaly na počítači s procesorem Intel Core i5-8300H, 8 GB RAM a grafickou kartou NVIDIA GeForce GTX1050 se 4 GB operační paměti. Veškeré zdrojové kódy vytvořené při tvorbě této práce i výsledné modely jsou pod licencí MIT dostupné na uvedeném odkazu: <https://github.com/ondrejnantl/CNN-meta-analysis-bone-metastasis>

#### 2.1.1 Popis a předzpracování dat

Data obsahují původní šedotónové řezy v transverzální rovině získané metodou rentgenové výpočetní tomografie, informace o akvizici těchto obrazů ve formátu DICOM, binární identifikaci segmentované páteře získanou [35], identifikaci segmentovaných těl a výběžků obratlů [35], dále označení jednotlivých voxelů od dvou nezávislých expertů a označené voxely od automatické metody voxelového hodnocení využívající konvoluční neuronovou síť [34]. Označení voxelů probíhalo do tří tříd (zdravá tkáň, osteoblastická léze, osteolytická léze). Všechna tato data jsou uložena v souboru s příponou \*.mat, každého pacienta z trénovací databáze takto zastupuje jeden soubor. Velikost jednoho CT řezu je vždy  $768 \times 768$  pixelů, což po přepočtu na fyzickou velikost odpovídá velikosti řezu  $500 \times 500$  mm. CT scany neobsahují stejný počet řezů jako je velikost jednoho řezu, voxel v datech tedy není izometrický (stejně velký ve všech třech rozměrech). Tloušťka řezu je ovšem ve všech scanech stejná – 0,67 mm.

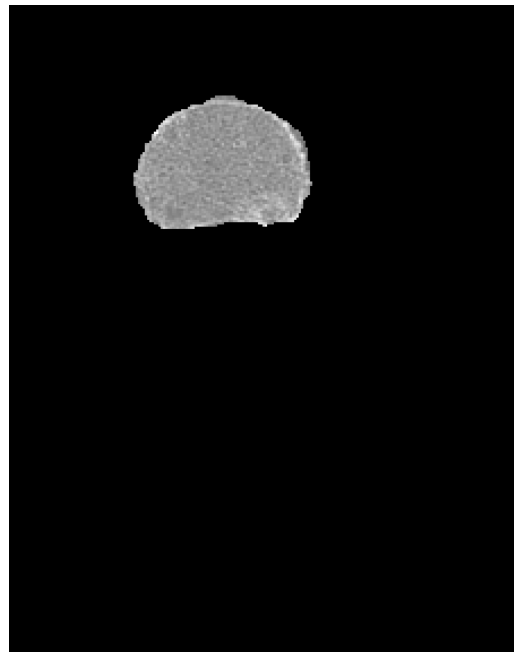
Ihned po vstupu do algoritmu provádějícího meta-analýzu byla všechna vstupní data omezena z důvodu úspory výpočetní paměti jen na oblast, která v původních CT snímcích obsahuje páteř, a to na základě hranic získaných segmentací páteře při klasifikaci automatickou metodou. Dále byla data omezena na obratlová těla za pomoci logické indexace s využitím dat segmentačního algoritmu, kde jsou rozlišena segmentovaná těla (hodnota 1), výběžky obratlů (hodnota 2) a okolí (hodnota 0). Výsledek lze vidět na Obr. 2.1. Toto je učiněno z důvodu úspory paměti pro samotný výpočet.



(a) Originální snímek



(b) Oblast páteře

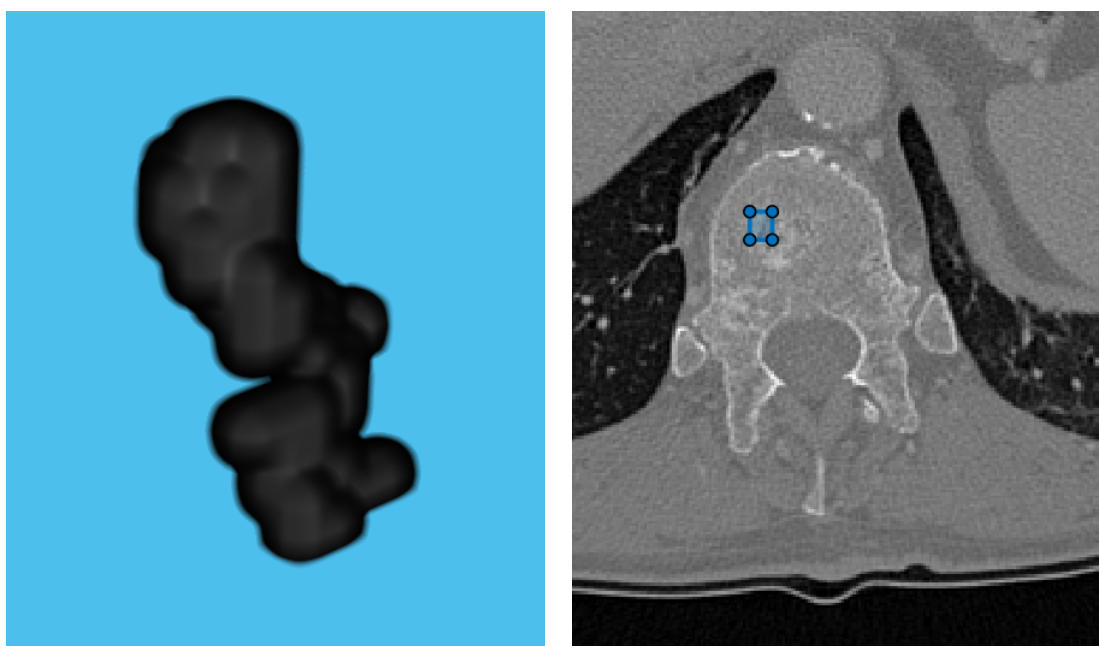


(c) Oblast těla obratle

Obr. 2.1: Ukázka omezení CT snímku na oblast páteře a následně na oblast obratlového těla, ID pacienta: 4, řez: 1100

## 2.1.2 Extrakce lézí, tvorba a augmentace obrazové databáze

Extrakce lézí byla implemenována do zvláštní funkce. Poté co byla data omezena na obratlová těla, byl využit algoritmus pro analýzu spojených komponent pro získání 3D objektů. Tento algoritmus provádí sdružování voxelů do jednotlivých objektů na základě jejich vztahu k okolí. [26] Při využití tohoto typu algoritmu je nutné definovat konektivitu, tedy na které všechny pixely v okolí bude brán ohled při připojování voxelu do skupiny. V mé práci jsem se rozhodl pro připojení voxelu do objektu, pokud s ním má společnou alespoň jednu stěnu nebo alespoň jednu hranu, jedná se o tzv. 18okolí. Tento parametr byl zvolen z důvodu kompaktnosti získaných objektů. Příklad takto vzniklého objektu lze vidět na Obr. 2.2.



(a) Zobrazený 3D objekt

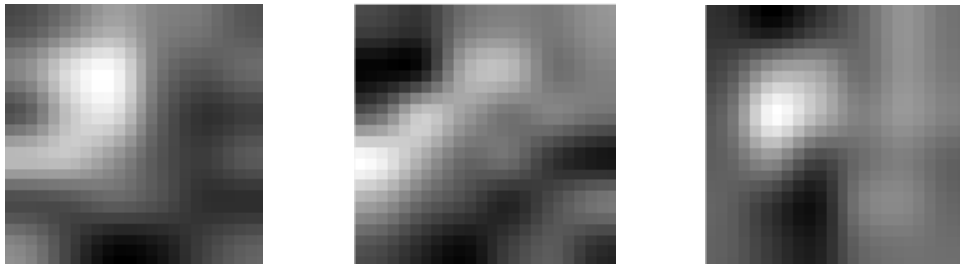
(b) Objekt zobrazený v řezu, řez: 835

Obr. 2.2: Ukázka vybraného objektu vzniklého pomocí analýzy spojených komponent výstupu CAD detekce a jeho lokalizace v jednom z tomografických řezů (ID pacienta: 4)

Pro vzniklé shluky – objekty – byla dále získána popisná data – konkrétně objem léze, souřadnice centroidu (těžiště) lézí a tzv. bounding box – jedná se o souřadnice levého horního předního rohu a velikost kvádrů, ve kterém se segmentovaný objekt ve vstupních datech nachází. Následně byly z už vyextrahovaných lézí vypočítány vybrané statistické příznaky: průměrná jasová hodnota objektu, objem segmentované léze a centrální momenty 2., 3. a 4. řádu. Nakonec ovšem k využití statistických příznaků během meta-analýzy nedošlo.

Poté je ve funkci k extrakci lézí implementováno přiřazení jedné ze tří klasifikačních kategorií objektu (zlatý standard) na základě maximálního procentuálního zastoupení typů tkáně ve stejném souboru voxelů v expertní anotaci. Jako optimální hranice označení tkáně jako patologické bylo vybráno 10 % tkáně z objemu objektu označené jako patologická. Ošetřena je i podmínka označení tkáně jako zdravé. Zde byl optimální práh nastaven na 90 %. Tyto optimální prahy byly stanoveny na základě analýzy výsledků klasifikace. Zbylé objekty, které nespádají ani do jedné kategorie nebo je jejich objem menší než 20 voxelů ( $6 \text{ mm}^3$ ), nebyly pro trénink a test modelu využity. Omezení minimální velikosti objektu jsem provedl z důvodu přítomnosti šumu v CT datech, který by mohl vytvářet falešné detekce původního CAD algoritmu. Dále je ještě v této části získána příslušnost objektu ke konkrétnímu obratli.

Další fází úpravy dat pro vstup do konvoluční neuronové sítě je extrakce tří navzájem kolmých 2D řezů z 3D objektu. Společným středem těchto 2D řezů je centroid nyní zpracovávaného objektu, který získáme výpočtem střední souřadnice z rozsahu velikosti objektu ve všech souřadnicových osách. Tento postup se inspiruje v metodě Holgera Rotha et al. [33], který ji nazývá 2,5D obrazem. Zvolena byla fixní velikost řezů  $24 \times 24$  pixelů, která se shoduje s následnou velikostí pro vstupní vrstvu CNN. Deformace objektu v obraze po převzorkování na fixní velikost nesnižuje, ovšem ani nezvyšuje množství informace obsažené v obraze.



(a) Získaný řez v rovině xy (b) Získaný řez v rovině yz (c) Získaný řez v rovině xz

Obr. 2.3: Ukázka 3 navzájem kolmých převzorkovaných 2D řezů (ID pacienta: 4)

Před samotným tréninkem a testováním je také nutné vytvořit jednotný dataset. Ze získaných dat od 10 pacientů byla pro každého z nich extrahována podle popisu z předchozí části 2,5D data převzorkovaná na fixní velikost, očekávané kategorie pro klasifikaci (podle anotace experta), statistické příznaky a také příslušnost objektu k obratli a pacientovi. Dále bylo z každé kategorie vybráno maximum dostupných objektů (viz Tab. 2.1, sloupce  $n_{zdravá}$ ,  $n_{lytická}$ ,  $n_{blastická}$  a  $n_{celek}$ ), a jejich data byla sloučena do jednoho datasetu. Tento dataset byl využit jako vstup augmentačního algoritmu.

Tab. 2.1: Popis skladby datasetu pro učení jednotlivých CNN modelů

<b>Typ modelu</b>	$n_{zdravá}$	$n_{lytická}$	$n_{blastická}$	$n_{celek}$	$n_{augmentace}$
Multiclass klasifikace					4800
Klasifikace nádor - zdravá tkáň	600	60	100	760	4800
Klasifikace lytických lézí					4200
Klasifikace blastických lézí					6600

V rámci mého algoritmu meta-analýzy byla zvolena implementace augmentace prostřednictvím náhodné translace, rotace a náhodného zmenšení objektu a následného opětovného zisku 2,5D řezů. Tento postup byl inspirován postupem Rotha et al. v [33]. Náhodná translace probíhala v rozsahu 10 voxelů ve vertikálním i horizontálním směru, k rotaci byl zvolen náhodný úhel v rozsahu 0 až 360°. Toto bylo zvoleno kvůli maximálnímu možnému pokrytí variability možné podoby lézí i zdravé tkáně. Škálování velikosti bylo nastaveno na rozsah 65 až 100 % původního objektu, aby nedošlo k příliš velkému zmenšení objektů oproti reálnému pravděpodobnému rozměru. Počet procesů augmentace ( $n_{augmentace}$ ) byl nastaven tak, aby byl získán velmi podobný počet objektů pro všechny typy tkáně a zároveň byl celým násobkem výchozího počtu objektů v každé kategorii. Toto by mělo přispět dobrému naučení sítě ke klasifikaci všech typů tkáně. Počet objektů v augmentovaném datasetu je uveden v Tab. 2.1.

Následně byl získaný augmentovaný dataset připraven pro učení metodou křížové validace. Pro tyto účely byl rozdělen na pět subdatasetů, přičemž každý obsahuje objekty pouze pro dva konkrétní pacienty. Rozdělení na skupiny bylo provedeno s přihlédnutím k počtu objektů od jednotlivých pacientů i rovnoměrnému zastoupení klasifikovaných skupin tkáně. Konkrétní rozdělení je uvedeno v Tab. 2.2.

Tab. 2.2: Rozdělení pacientů do subdatasetů pro křížovou validaci (čísla v tabulce označují ID pacienta v databázi)

<b>Typ modelu</b>	<b>k = 1</b>	<b>k = 2</b>	<b>k = 3</b>	<b>k = 4</b>	<b>k = 5</b>
Multiclass klasifikace	2; 5	1; 6	3; 4	8; 9	7; 10
Klasifikace nádor - zdravá tkáň	3; 7	1; 8	5; 9	2; 6	4; 10
Klasifikace lytických lézí	5; 10	7; 8	2; 4	1; 3	6; 9
Klasifikace blastických lézí	5; 6	3; 8	1; 2	7; 9	4; 10

### 2.1.3 Klasifikace pomocí konvoluční neuronové sítě

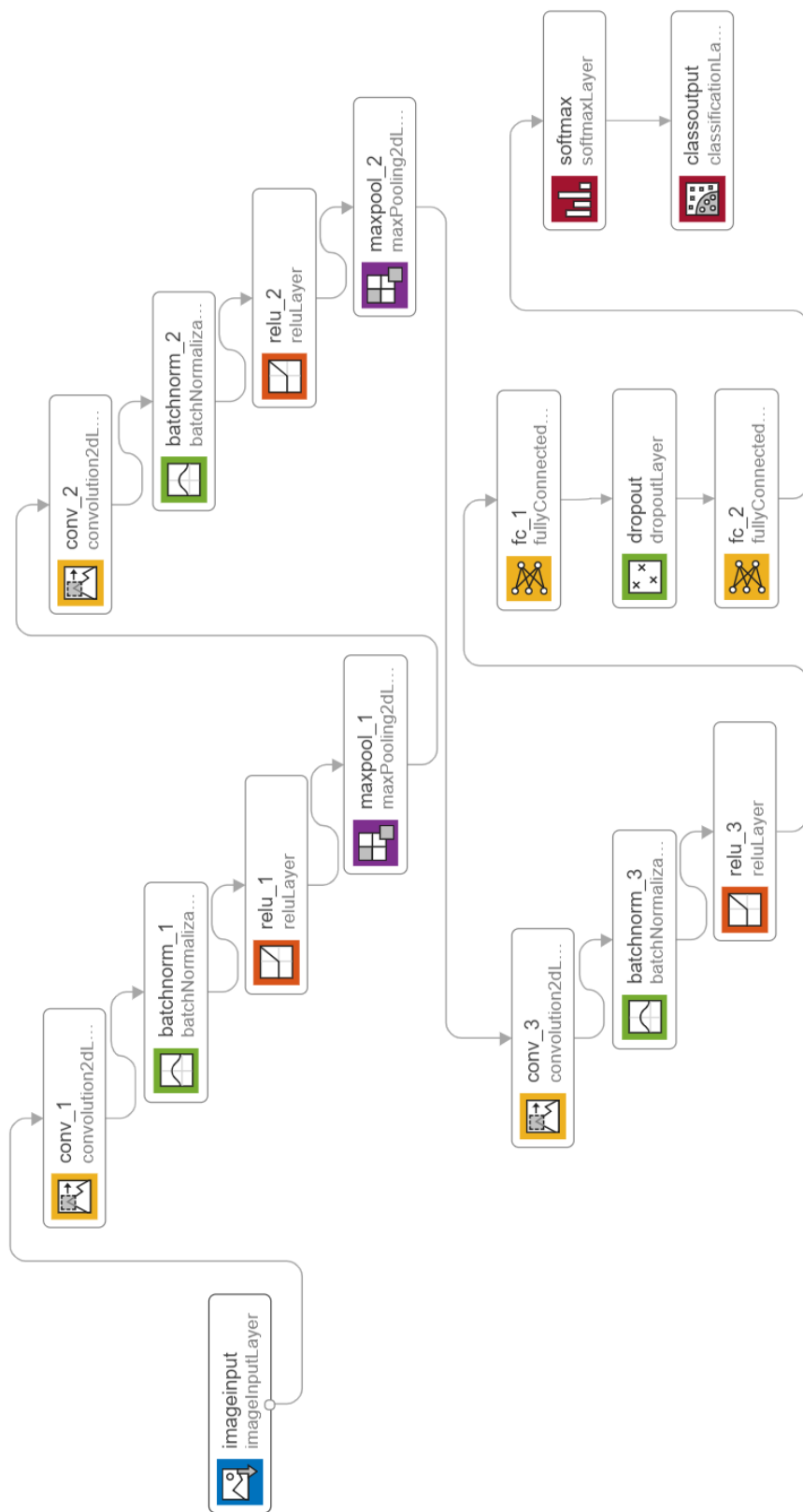
Nejprve byly pro klasifikaci uvažovány v rámci meta-analýzy již existující a předučené architektury konvolučních neuronových sítí jako např. AlexNet [36] či GoogLeNet [37], avšak tyto modely obvykle vyžadují na vstup obrazy o poměrně velkém rozměru oproti našim objektům (např. AlexNet vyžaduje jako vstup obraz o velikosti  $224 \times 224 \times 3$ , přičemž náš obraz má velikost  $24 \times 24 \times 3$ ), a proto byl zvolen návrh vlastní architektury. Inspirace pro architekturu CNN vychází z publikace Holgera Rotha et al. [33]. Tato architektura již byla krátce popsána v sekci 1.6.2.

Původně bylo využití vlastní architektury zamýšleno pro síť provádějící klasifikaci do tří tříd: zdravá tkáň, osteolytická a osteoblastická tkáň. Po neuspokojivých výsledcích učení a testování (ty jsou uvedeny v části 2.2) bylo ale nakonec rozhodnuto o výběru také jiného přístupu. Nejprve byla zvolena metoda vytvoření CNN pro binární klasifikaci objektů jako zdravá tkáň nebo nádor. Následně také byla zrealizována myšlenka tvorby dvou separátních sítí pro samostatnou klasifikaci osteoblastické tkáně a osteolytické tkáně. Pro všechny tyto sítě byla použita níže popsaná architektura. Architektura je zjednodušeně bez parametrů zachycena i v Obr. 2.4 a podrobně včetně parametrů v Tab. 2.3.

Vstupní vrstva má velikost  $24 \times 24$  pixelů a vstupují do ní tři obrazy (ortogonální řezy), po ní následují tři konvoluční vrstvy pro extrakci jednoduchých příznaků s maskami velikosti  $3 \times 3$  pixely, přičemž první konvoluční vrstva obsahuje 32 a druhá 64 různých filtrů. Jako aktivační funkce byla zvolena funkce ReLU, tato vystupuje jako zvláštní vrstva. Mezi výstup z každé konvoluční vrstvy a aktivaci výstupů pomocí ReLU byla přidána tzv. *batch normalization* vrstva. Mezi tyto dvě konvoluční vrstvy byla vložena vrstva provádějící MaxPooling z oblasti čtyř sousedních pixelů ( $2 \times 2$ ). Stejný typ vrstvy byl vložen i za druhou konvoluční vrstvu. Roth et al. [33] poté ve své práci využívá dvě lokálně propojené vrstvy. Ty byly nahrazeny jednou klasickou konvoluční vrstvou k extrakci složitějších příznaků, přičemž byla zvolena velikost konvoluční masky  $3 \times 3$  pixely o hloubce 128 filtrů.

Následují dvě plně propojené vrstvy, přičemž první vrstva má 512 neuronů a další vrstva už pouze tři nebo dva neurony (podle počtu výstupních kategorií). Za první plně propojenou vrstvou je zařazena Dropout vrstva pro regularizaci sítě. Výstupní hodnota z druhé plně propojené vrstvy po průchodu aktivační funkcí SoftMax reprezentuje pravděpodobnost příslušnosti do dané kategorie. Na základě nejvyšší pravděpodobnosti je tedy klasifikovaný objekt zařazen do jedné ze tří nebo dvou skupin (podle modelu).

Pro inicializaci vah byl využit algoritmus od Glorota a Xavieru [38], který generuje náhodně váhy z normálního rozdělení pravděpodobnosti.



Obr. 2.4: Architektura navržené konvoluční neuronové sítě (zobrazena pomocí prostředí MATLAB Deep Network Designer)



Tab. 2.3: Podrobné parametry architektury navržené konvoluční neuronové sítě

Vrstva	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Typ vrstvy	Konvoluční	ReLU	Pooling	Konvoluční	ReLU	Pooling	Konvoluční	ReLU	Plně propojená	DropOut	Plně propojená	SoftMax
Vstup	$24 \times 24 \times 3$	$24 \times 24 \times 32$	$24 \times 24 \times 32$	$12 \times 12 \times 32$	$12 \times 12 \times 64$	$12 \times 12 \times 64$	$6 \times 6 \times 64$	$6 \times 6 \times 128$	$6 \times 6 \times 128$	$1 \times 1 \times 512$	$1 \times 1 \times 512$	$1 \times 1 \times 3(2)$
Výstup	$24 \times 24 \times 32$	$24 \times 24 \times 32$	$12 \times 12 \times 32$	$12 \times 12 \times 64$	$12 \times 12 \times 64$	$6 \times 6 \times 64$	$6 \times 6 \times 128$	$6 \times 6 \times 128$	$1 \times 1 \times 512$	$1 \times 1 \times 512$	$1 \times 1 \times 3(2)$	$1 \times 1 \times 3(2)$
Velkost filtru	$3 \times 3$	-	$2 \times 2$	$3 \times 3$	-	$2 \times 2$	$1 \times 1$	-	-	-	-	-
Pocet filtru nebo neuronu	32	-	-	64	-	-	128	-	512	-	3 nebo 2	-
Pravdepodobnost vyniechani vystupu neuronu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	-	-

## Učení vytvořené sítě

K učení vytvořené sítě byl využit optimalizační algoritmus ADAM. Pro funkčnost tohoto algoritmu bylo nutné definovat tyto hyperparametry: konstantu učení ( $\mu$ ), konstantu pro pokles gradientu ( $\beta_1$ ), konstantu pro pokles druhé mocniny gradientu ( $\beta_2$ ), konstantu zabráňující dělení nulou ( $\epsilon$ ), konstantu pro L2 regularizaci ( $\lambda$ ), velikost počtu vstupních objektů v dávce pro batch normalizaci ( $n_{batch}$ ) a maximální počet epoch učení ( $n_{iter}$ ). Tyto parametry byly pro tuto práci optimalizovány pomocí jejich počátečního nastavení dle prvotních výsledků a také s přihlédnutím k výchozím hodnotám a jejich optimalizace metodou sekvenčního prohledávání prostoru hyperparametrů se snahou maximalizovat validační přesnost a minimalizovat validační kritériální funkci. To probíhalo v rozsahu uvedeném v Tabulce 2.4. Hodnoty mimo tyto rozsahy byly vyřazeny, jelikož poskytovaly horší výsledky. Výsledné nastavení optimálních je uvedeno v Tab. 2.5. Dále byla vybrána také konkrétní kritériální funkce, pro tuto úlohu byla zvolena vzájemná entropie. Počet epoch nebyl optimalizován sekvenčním prohledáváním, jelikož během pokusů bylo zjištěno, že vyšší počet epoch by nepřinesl zlepšení v podobě snižování kritériální funkce.

Tab. 2.4: Rozsah hyperparametrů pro ADAM využitý pro sekvenční prohledávání

Hyperparametry	$\mu$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\lambda$	$n_{dávka}$
<b>Rozsah</b>	$10^{-3}$ – $10^{-5}$	0,80–0,96	0,87–0,99	$10^{-4}$ ; $10^{-5}$	64;128;256

Tab. 2.5: Finální nastavené parametry učení pro ADAM

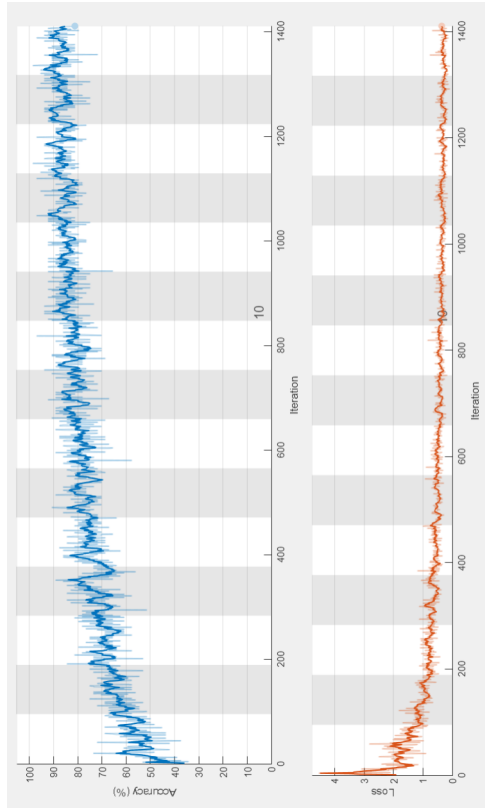
Parametry učení	$\mu$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\lambda$	$n_{dávka}$	$n_{epochy}$
Multiclass síť	$3 \cdot 10^{-5}$	0,82	0,94	$10^{-5}$	256	15
Klasifikace nádor - zdravá tkáň	$10^{-4}$	0,92	0,97	$10^{-4}$	256	15
Klasifikace lytických lézí	$10^{-4}$	0,82	0,97	$10^{-4}$	256	15
Klasifikace blastických lézí	$10^{-4}$	0,89	0,94	$10^{-5}$	256	15

Dále byla vybrána k procesu učení metoda křížové validace. V tomto případě byla zvolena pětinasobná křížová validace, a to z důvodu úspory času a také především z důvodu náročnosti učení modelů, která se s jejich počtem zvyšuje.

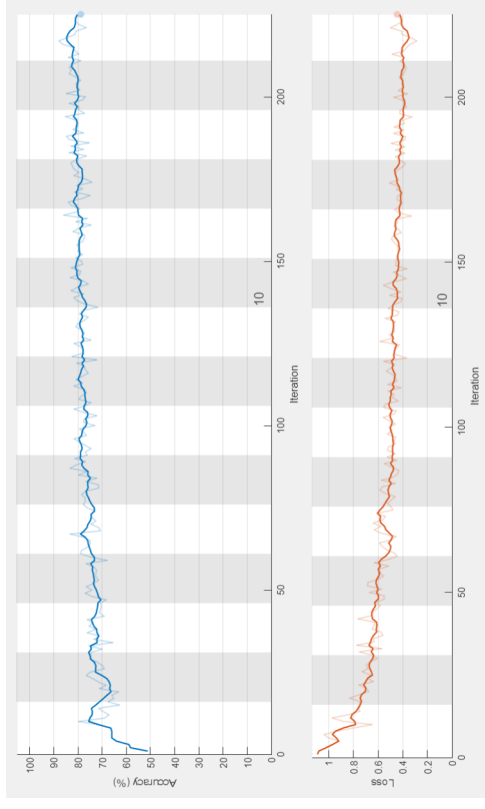
Před začátkem procesu učení byla celá trénovací databáze normalizována výpočtem z-skóre, což spočívá v úpravě jasové hodnoty každého pixelu řezu odečtením průměrné hodnoty v datasetu a vydělením směrodatnou odchylkou datasetu. Po začátku procesu učení byla v každé iteraci učení (při každé dávce objektů) hodnocena přesnost klasifikace na trénovací dávce. Dále také v každé epoše docházelo k promíchání trénovacího datasetu.

Ukázky grafů zachycujících průběh učení lze vidět na Obr. 2.5. V horní části každého grafu lze vidět právě křivku zachycující vypočtenou přesnost na nyní vybrané dávce tréninkových objektů (znázorněna modrou barvou). Dolní graf znázorňuje velikost chybové funkce na této konkrétní trénovací dávce (oranžová křivka). Učení bylo zastaveno po vyčerpání definovaného počtu epoch, jelikož byla k užití využita metoda křížové validace. Pokud by byl totiž u každého učení nového modelu v rámci křížové validace použit jiný počet epoch učení, výsledky by byly velmi obtížně porovnatelné.

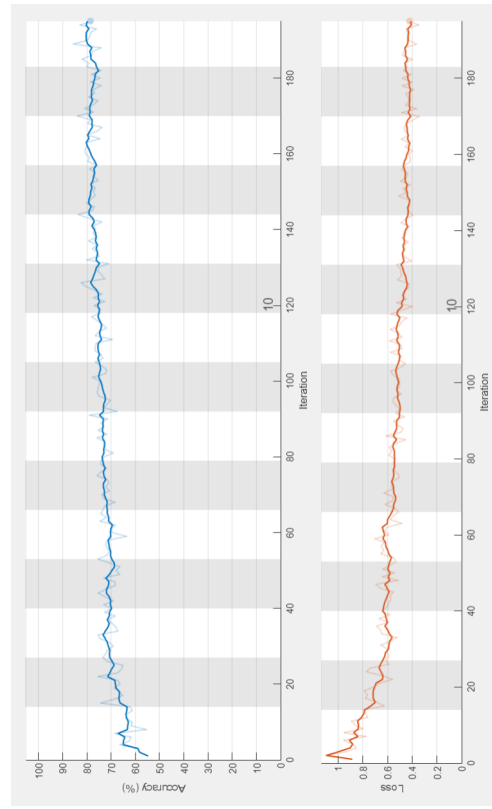
Ve všech uvedených ukázkách učebních křivek lze pozorovat velice rychlý pokles kriteriální funkce během prvních zhruba dvou epoch optimalizačního procesu a poté je již snižování kriteriální funkce či zvyšování hodnoty přesnosti velmi pozvolné, tedy učení již není příliš efektivní. Dále srovnáním jednotlivých křivek je možné určit, že k nejrychlejší optimalizaci došlo u modelu pro detekci osteoblastické tkáně. Tento fakt by mohl být způsoben tím, že je z 2,5D řezů rychleji identifikovatelná právě tato tkáň – vykazuje se vyšší hodnotou jasů pixelů, tedy větším útlumem RTG svazku.



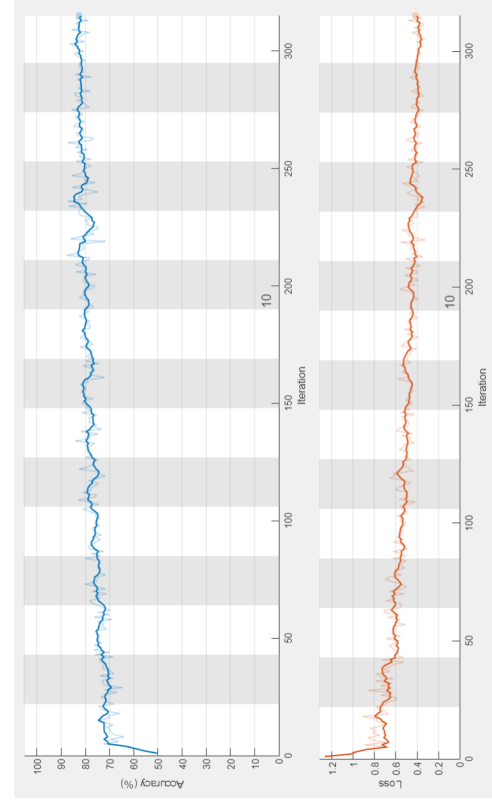
(a) Model se 3 třídami



(b) Model nádor - zdravá tkáň



(c) Klasifikace osteolytické tkáně



(d) Klasifikace osteoblastické tkáně

Obr. 2.5: Ukázka zobrazení hodnot přesnosti a chybové funkce při trénování modelu optimalizačním algoritmem ADAM, modrá křivka odpovídá hodnotám přesnosti v jednotlivých iteracích učení, oranžová křivka hodnotám kritériální funkce v jednotlivých iteracích učení

## 2.2 Výsledky a hodnocení

### 2.2.1 Dosažené výsledky

Výsledné testování mnou navržených modelů bylo prováděno metodou křížové validace s datasetem získaném po analýze dat 10 pacientů pomocí funkce pro extrakci lézí. Rozdělení do podsouborů bylo popsáno již v části 2.1.2. Konkrétní výsledky z testování mnou navržené metody byly získány srovnáním predikovaných kategorií automatickými metodami meta-analýzy s vytvořeným zlatým standardem z expertem voxelově anotovaných dat. Při srovnávání nebyly uvažovány možné metastázy, které lékařský expert při svém hodnocení neoznačil.

Níže v Tab. 2.6 – 2.9 jsou uvedeny úspěšnostní metriky pro jednotlivé typy vytvořených modelů. V tabulkách je možné si povšimnout hodnot kurzívou, které značí nejhorší výsledek v rámci křížové validace a také hodnot tučným písmem značících nejlepší výsledek v rámci křížové validace. Dále je vždy spočítán průměr a směrodatná odchylka jednotlivých metrik v křížové validaci. Dále byly také vytvořeny ROC křivky pro mé klasifikační modely průměrováním dílčích ROC křivek získaných hodnocením kvality všech modelů získaných při křížové validaci u určitého typu klasifikačního modelu a lze je vidět na Obr. 2.6. V grafu jsou srovnány křivky pro jednotlivé typy tkáně v metodě klasifikující tři třídy s metodami klasifikující jeden specifický typ kostních metastáz a binárním typem klasifikace. Tyto výsledky jsou následně diskutovány v části 2.2.2.

Tab. 2.6: Stanovené statistické parametry klasifikační metody pro tři třídy pro meta-analýzu kostních nádorových lézí (velikost lézí  $> 6 \text{ mm}^3$ , využita křížová validace, hodnoty tučným písmem značí nejlepší výsledek a hodnoty kurzívou značí nejhorší výsledek)

Zdravá tkáň						
Pořadí modelu	Se [%]	Sp [%]	PPV [%]	Acc [%]	F1 [%]	AUC [%]
1	82,2	<i>64,8</i>	<i>37,4</i>	52,8	<i>51,4</i>	80,7
2	80,8	78,7	67,9	67,1	73,8	<b>87,4</b>
3	<b>84,3</b>	65,9	50,1	<i>51,5</i>	62,8	82,2
4	79,2	74,1	72,1	59,6	75,5	<i>81,2</i>
5	<i>76,6</i>	<b>79,9</b>	<b>76,9</b>	65,0	<b>76,7</b>	85,2
$\mu \pm \sigma$	<b>80,6 <math>\pm</math> 2,9</b>	<b>72,7 <math>\pm</math> 7,0</b>	<b>60,9 <math>\pm</math> 16,5</b>	<b>59,2 <math>\pm</math> 7,0</b>	<b>68,1 <math>\pm</math> 10,8</b>	<b>83,3 <math>\pm</math> 2,8</b>
Osteolytická tkáň						
Pořadí modelu	Se [%]	Sp [%]	PPV [%]	Acc [%]	F1 [%]	AUC [%]
1	31,6	<b>91,7</b>	73,7	52,8	44,3	68,5
2	<b>80,5</b>	84,6	<b>75,0</b>	<b>67,1</b>	<b>77,6</b>	<b>88,8</b>
3	61,2	<i>68,9</i>	54,5	<i>51,5</i>	57,6	72,1
4	31,8	83,8	51,4	59,5	39,3	61,8
5	<i>0,0</i>	82,9	<i>0,0</i>	65,0	<i>0,0</i>	<i>41,0</i>
$\mu \pm \sigma$	<b>41,0 <math>\pm</math> 30,8</b>	<b>82,4 <math>\pm</math> 8,3</b>	<b>50,9 <math>\pm</math> 30,4</b>	<b>59,2 <math>\pm</math> 7,0</b>	<b>43,7 <math>\pm</math> 28,6</b>	<b>66,4 <math>\pm</math> 17,3</b>
Osteoblastická tkáň						
Pořadí modelu	Se [%]	Sp [%]	PPV [%]	Acc [%]	F1 [%]	AUC [%]
1	60,6	<i>76,9</i>	61,1	52,8	60,8	74,0
2	32,1	86,9	48,6	<b>67,1</b>	38,7	65,9
3	<i>12,0</i>	<b>92,7</b>	45,0	<i>51,5</i>	<i>19,0</i>	<i>54,1</i>
4	<b>63,3</b>	80,3	<i>43,1</i>	59,5	51,3	81,5
5	62,9	84,4	<b>78,0</b>	65,0	<b>69,6</b>	<b>82,8</b>
$\mu \pm \sigma$	<b>46,2 <math>\pm</math> 23,1</b>	<b>84,4 <math>\pm</math> 6,1</b>	<b>55,2 <math>\pm</math> 14,5</b>	<b>59,2 <math>\pm</math> 7,0</b>	<b>47,9 <math>\pm</math> 19,8</b>	<b>71,6 <math>\pm</math> 11,9</b>

Tab. 2.7: Stanovené statistické parametry klasifikační metody nádor – zdravá tkáň pro meta-analýzu kostních nádorových lézí (velikost lézí > 6 mm<sup>3</sup>, využita křížová validace, hodnoty tučným písmem značí nejlepší výsledek a hodnoty kurzívou značí nejhorší výsledek)

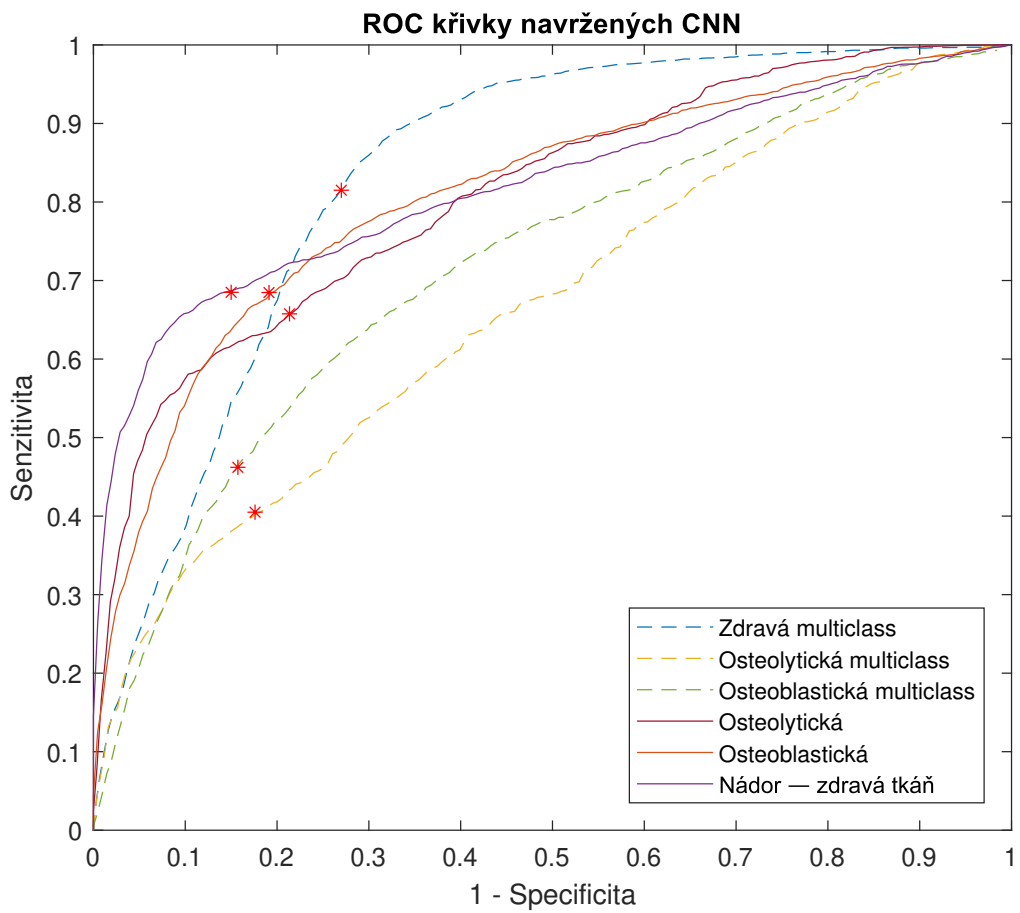
Pořadí modelu	Se [%]	Sp [%]	PPV [%]	Acc [%]	F1 [%]	AUC [%]
1	72,4	86,3	83,1	79,8	77,4	86,0
2	<b>82,4</b>	83,7	84,3	<b>83,0</b>	<b>83,4</b>	<b>88,0</b>
3	57,6	<i>73,3</i>	<i>68,5</i>	<i>65,4</i>	<i>62,6</i>	<i>72,0</i>
4	<i>53,5</i>	<b>94,2</b>	<b>91,0</b>	72,9	67,4	81,9
5	68,8	83,7	79,0	76,7	73,5	81,6
$\mu \pm \sigma$	<b>66,9 ± 11,6</b>	<b>84,2 ± 7,5</b>	<b>81,1 ± 8,3</b>	<b>75,5 ± 6,8</b>	<b>72,7 ± 8,1</b>	<b>81,9 ± 6,1</b>

Tab. 2.8: Stanovené statistické parametry klasifikační metody pro osteolytickou tkáň pro meta-analýzu kostních nádorových lézí (velikost lézí > 6 mm<sup>3</sup>, využita křížová validace, hodnoty tučným písmem značí nejlepší výsledek a hodnoty kurzívou značí nejhorší výsledek)

Pořadí modelu	Se [%]	Sp [%]	PPV [%]	Acc [%]	F1 [%]	AUC [%]
1	47,5	<b>94,0</b>	<b>94,5</b>	<i>62,0</i>	63,2	78,6
2	<i>46,3</i>	79,8	64,8	64,8	54,0	<i>68,9</i>
3	83,6	74,4	75,2	78,8	79,1	88,5
4	<b>90,0</b>	73,2	80,8	<b>82,4</b>	<b>84,8</b>	<b>90,4</b>
5	61,4	<i>71,9</i>	<i>24,1</i>	70,6	<i>34,7</i>	77,4
$\mu \pm \sigma$	<b>65,7 ± 20,2</b>	<b>78,6 ± 5,3</b>	<b>67,7 ± 26,6</b>	<b>71,7 ± 8,7</b>	<b>63,1 ± 20,1</b>	<b>80,8 ± 8,8</b>

Tab. 2.9: Stanovené statistické parametry klasifikační metody pro osteoblastickou tkáň pro meta-analýzu kostních nádorových lézí (velikost lézí > 6 mm<sup>3</sup>, využita křížová validace, hodnoty tučným písmem značí nejlepší výsledek a hodnoty kurzívou značí nejhorší výsledek)

Pořadí modelu	Se [%]	Sp [%]	PPV [%]	Acc [%]	F1 [%]	AUC [%]
1	<i>58,3</i>	<i>74,0</i>	<i>67,1</i>	<i>66,5</i>	<i>62,4</i>	<i>71,6</i>
2	69,4	77,7	73,4	73,8	71,3	80,3
3	68,3	84,9	<b>87,7</b>	74,8	76,8	83,4
4	<b>79,7</b>	<b>88,8</b>	86,3	<b>84,5</b>	<b>82,9</b>	<b>91,5</b>
5	66,7	78,9	70,5	73,7	68,5	77,3
$\mu \pm \sigma$	<b>68,4 ± 7,6</b>	<b>80,8 ± 5,9</b>	<b>77,0 ± 9,3</b>	<b>74,6 ± 6,4</b>	<b>72,3 ± 7,8</b>	<b>80,8 ± 7,4</b>



Obr. 2.6: Průměrné ROC křivky pro mnou vytvořené metody meta-analýzy – metoda klasifikace do 3 tříd vs. metody pro klasifikaci pouze 1 typu nádorové tkáně vs. klasifikace nádor – zdravá tkáň (červené značky označují operační body klasifikátoru)



## 2.2.2 Srovnání a diskuze výsledků

Získané zprůměrované výsledky metod meta-analýzy kostních nádorových lézí s využitím CNN jsou shrnuty pomocí úspěšnostních metrik v Tab. 2.10 i graficky v Obr. 2.6. Důležité je u klasifikačních algoritmů sledovat také čas výpočtu z hlediska celkové délky procesu vyšetření a vyhodnocení, a proto byl stanoven i tento ukazatel, který byl vztažen na 1 pacienta.

Tab. 2.10: Shrnutí průměrných statistických parametrů klasifikačních metod pro meta-analýzu kostních nádorových lézí (velikost lézí  $> 6 \text{ mm}^3$ )

Typ modelu	Ø Se [%]	Ø Sp [%]	Ø PPV [%]	Ø Acc [%]	Ø F1 [%]	Ø AUC [%]	Čas výpočtu [/pac.]
Multiclass	55,9	79,8	55,6	59,2	53,2	73,7	13 min 12 s
Binární	66,9	84,2	77,3	74,3	72,6	81,5	
Osteolytická	65,7	78,6	67,7	71,7	63,1	80,8	
Osteoblastická	68,4	80,8	77,0	74,6	72,3	80,8	

Z obou typů statistik vyplývá, že multiclass metoda dosahuje prakticky ve všech metrikách nejslabších výsledků. Ze statistických ukazatelů lze také určit, že síť vytvořená pro klasifikaci do tří tříd funguje nejlépe z hlediska odhalování zdravých objektů mylně označených původní automatickou metodou jako patologické. Dále si pak vede model lépe v odhalování skutečných osteoblastických objektů (parametr senzitivita a PPV, viz Tab. 2.6), to ale ovšem na úkor velmi nižší hodnoty senzitivity a F-1 skóre na osteolytických objektech. Specificita modelu pro detekci hyperdenzní tkáně je ze všech nejlepší, což může být způsobeno faktem, že síť je rychleji schopná si osvojit jak taková tkáň nevypadá, nebo také faktem, že model nemá i přes augmentaci dostatek příkladů vzhledu osteolytické nebo zdravé tkáně, a proto je pro tyto kategorie nedoučený. Pro oba patologické typy tkání navíc vychází poměrně vysoká směrodatná odchylka některých metrik, což by mohlo být zapříčiněno nerovnoměrným zastoupením kategorií. ROC křivka (Obr. 2.6) ukazuje na nižší úspěšnost klasifikace především v kategorii osteolytických lézí. Toto lze v tomto obrázku srovnat i s modely specializovanými na jeden typ nádorové tkáně. Zde můžeme vidět, že specializované metody fungují výrazně lépe. Další úskalí těchto problémů může spočívat například v různé velikosti původních objektů v CT snímcích (všechny byly poté převedeny na fixní velikost) nebo tento fakt může být také ovlivněn metodou tvorby zlatého standardu, kdy byl pouze aplikován fixní práh zastoupení daného typu tkáně v objektu podle experta, a tudíž některé objekty mohly být zařazeny do špatné kategorie. Toto poté v procesu učení může klamat vytvořenou síť a ta nedosahuje lepších výsledků. Dalším možným důvodem může být také nižší zastoupení osteolytických objektů v patientské databázi, a tudíž menší variabilita objektů pro trénink, nebo také vysoká komplexnost vzhledu osteolytického nádoru.

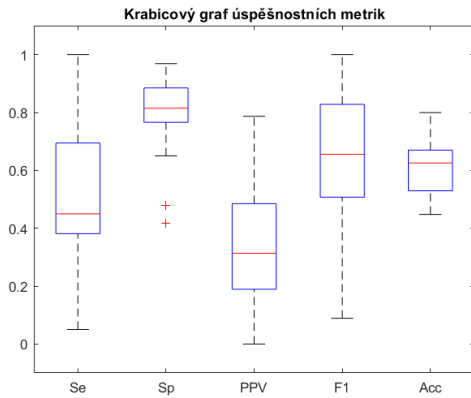
Metoda pro binární klasifikaci typu nádor-zdravá tkáň už se prokazuje lepšími statistickými ukazateli (Tab. 2.7), především hodnota specificity je nejvyšší ze všech vytvořených meta-analytických modelů. Nejvyšší je i hodnota senzitivity, byť by se dalo považovat komplexnost vyhodnocovaného problému za velký problém, protože by měl být jeden klasifikační model schopen extrahovat z řezů jak obrazové příznaky popisující hypodenzní tkáň, tak hyperdenzní tkáň a poté je zařazovat do jedné kategorie. Směrodatné odchylky metrik jsou poměrně nízké (nejnižší z navržených modelů), což svědčí o rovnoměrném rozdělení kategorií v dílčích datasetech. Podle velikosti oblasti pod ROC křivkou (Obr. 2.6) lze tento typ sítě označit za model s nejlepší schopností diskriminace, tedy schopností rozlišovat zdravou a patologickou tkáň. Pro praktické použití by se dalo o využití tohoto modelu uvažovat, ovšem pouze ve fázi prvotní diagnostiky a následně by musely výsledky být podrobeny dalšímu procesu klasifikace z hlediska rozlišení typů nádorové tkáně.

Jako nejlepší varianta pro meta-analýzu osteoblastických lézí se ukázal model využívající dvě CNN, přičemž každá je naučená klasifikovat jeden typ kostní nádorové tkáně. To ukazují velmi podobné hodnoty senzitivity, specificity. Z tohoto modelu se dvěma sítěmi lépe podle ROC křivky i klasifikačních metrik (Obr. 2.6) klasifikuje model pro klasifikaci osteoblastické tkáně, pro tento model jsou tedy patrně rychleji optimalizovány váhy (měl méně objektových řezů při tréninku). Přesnost nám ovšem ukazuje, že tento rozdíl je nepatrný a modely jsou velmi podobně schopné správné klasifikace, což je dobré pro využití modelů společně. I oblast pod ROC křivkou byla stanovena v průměru na naprosto stejné číslo. Vyšší úspěšnost tohoto kombinovaného typu jako celku je nejspíše způsobena specializací každé sítě na jeden typ tkáně, tedy jedna síť se spíše naučí extrahovat obrazové příznaky popisující dobře jeden daný typ patologické tkáně, jelikož specializace jedné sítě na dva typy patologické tkáně a zdravou tkáň je problém příliš komplexní.

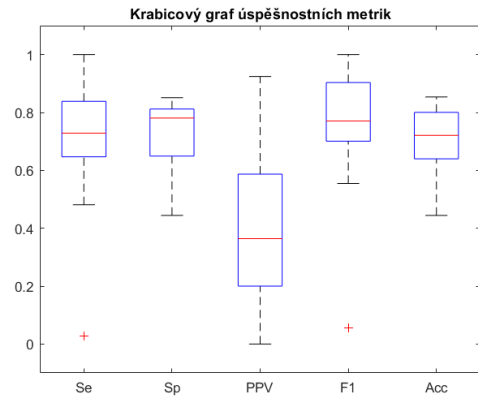
Jako rezerva všech mých metod se jeví výpočetní čas, jehož vysoká hodnota je způsobena především metodou pro extrakci 2,5D řezů. Nejdelší čas si vyžaduje načtení dat z CT scanu a jeho předchozí klasifikace automatickou metodou do operační paměti počítače. Časový rozsah výpočtu by bylo možné snížit např. paralelizací výpočtu s využitím grafické karty. Problémem ovšem je dostupnost dedikovaných grafických karet v počítačích používaných v klinické praxi.

Dále jsem se v rámci hodnocení kvality meta-analýzy zaměřil na rozdíl v kvalitě detekce napříč jednotlivými obratli pacientů. K tomuto účelu bylo nutné přiřadit k jednotlivým objektům také příslušnost k obratlům, což bylo učiněno v rámci funkce k jejich získání. Následně po učení modelů pomocí křížové validace bylo přistoupeno k výpočtu úspěšnostních metrik uvedených již dříve v textu, a to vždy pouze na objektech z testovací množiny, jež příslušely ke zrovna posuzovanému obratli. Takto tedy bylo získáno pro každý typ modelu celkem pět tabulek obsahující úspěš-

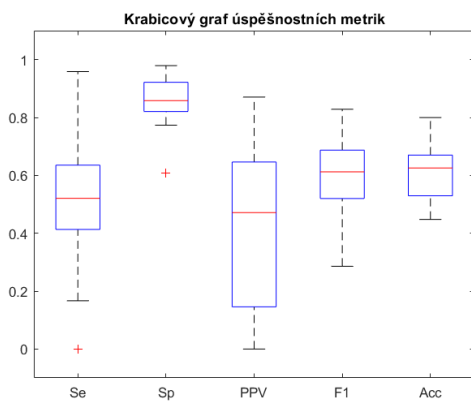
nostní metriky pro daný model v křížové validaci. Tyto výsledky byly poté pro každý typ modelu zprůměrovány (s vynecháním NaN hodnot) a zobrazeny v tzv. krabicovém grafu. Tyto grafy lze vidět na Obr. 2.7a – 2.7d. V těchto grafech je označen medián jako červená čára uprostřed boxu, kraje boxu značí horní a dolní kvartil (mezikvartilové rozpětí) a vousy boxu značí rozsah hodnot odpovídající  $\pm 1,5$ násobek mezikvartilového rozptylu.



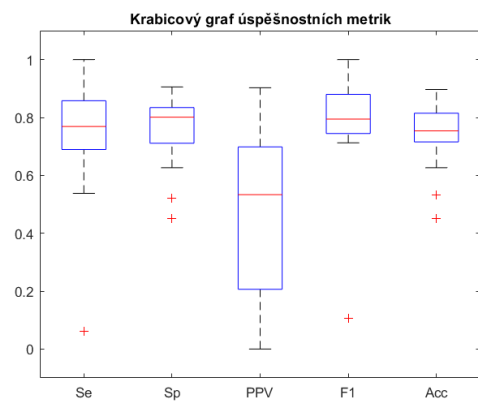
(a) Osteolytická multiclass



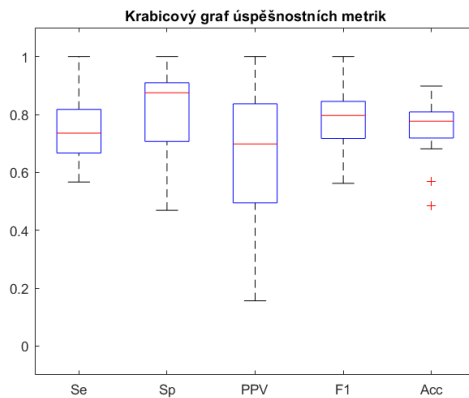
(b) Osteolytická tkáň



(c) Osteoblastická multiclass



(d) Osteoblastická tkáň



(e) Model nádor - zdravá tkáň

Obr. 2.7: Vynesené hodnoty úspěšnostních metrik pro všechny modely klasifikující kostní nádorovou tkáň vztažené k jednotlivým obratlům, červená čára značí medián, modrý box mezikvartilový rozptyl a vousy 1,5násobek mezikvartilového rozptylu

Uvedené krabicové grafy ukazují, že modelem s nejvyššími středními hodnotami úspěšnostních metrik je CNN naučená pro detekci osteoblastické tkáně, přičemž i jeho mezikvartilové rozpětí je pro senzitivitu, specifitu, přesnost i F-1 skóre nejvyšší. Toto znamená, že model je poměrně úspěšně schopen klasifikovat kandidáty bez ohledu na oblast původu v páteři. Pro pozitivní prediktivní hodnotu je ovšem rozsah hodnot mezi obratli poměrně výrazný a nalezneme tu i nízké hodnoty okolo nuly pro krční obratle. Ty jsou u tohoto i ostatních modelů způsobeny nízkým počtem potenciálních nádorových ložisek v oblasti krční páteře, vysokou mírou šumu v této oblasti (ovlivňuje ji utvrzování RTG svazku v oblasti ramen během akvizice obrazů) a také malou velikostí spongiózní části krčních obratlů. Tento velký rozsah hodnot navíc znamená, že model má tendenci stále produkovat pro některé obratle mnoho falešně pozitivních kandidátů. Nejvyšší hodnoty nalezneme pro hrudní a bederní obratle. Zde je spongiózní část obratle dost velké pro dobrou rozlišitelnost nádorových lézí.

Model pro osteolytickou tkáň vykazuje také poměrně vysoký medián pro jednotlivé metriky hodnocení úspěšnosti klasifikace, ovšem rozptyl hodnot je pro všechny metriky větší. Nejvyšší hodnoty odpovídají horním bederním obratlům. Pro senzitivitu je možno pozorovat odlehlou hodnotu, odpovídající 18. obratli. Specifita se naopak napříč obratli příliš neliší, takže model nemá problém s opomíjením pozitivních objektů bez ohledu na pozici v páteři. Problémem je opět pozitivně prediktivní hodnota, jejíž hodnoty pro jednotlivé obratle nalezneme v celém rozsahu hodnot. Toto opět znamená stále velké množství falešně pozitivních kandidátů. Nejvíce jich nalezneme pro 6. a 19. obratel a medián je pouze 0,36 (36 %). Do hodnot F-1 skóre se promítla především vysoká hodnota senzitivity mezi obratli, a tak je medián také poměrně vysoký. Celková přesnost je napříč obratli na úrovni okolo 0,75 (75 %) s celkem nízkým rozptylem mezi obratli.

Binární klasifikační model pro nádorovou tkáň vykazuje pro senzitivitu nízký rozptyl, což může poukazovat na fakt, že oba typy se od zdravé tkáně natolik odlišují bez ohledu na obratel, takže je model poměrně dobře schopen je rozpoznat. Pokud tento pohled rozšíříme i na pozitivní prediktivní hodnotu tak vidíme, že počet falešně pozitivních detekcí napříč obratli je nejlepší mezi mými navrženými modely (medián 0,67). Rozptyl PPV je také nejmenší napříč modely. Velmi vysoké hodnoty senzitivity a nízké hodnoty PPV najdeme pro 2., 5. a 6. obratel, toto může být zapříčiněno přeúčením sítí. Dobrou vyváženost mezi hodnotami senzitivity a PPV mezi obratli potvrzuje i F-1 skóre mezi obratli. Velmi vysoký je i medián pro specifitu mezi obratli (0,88), jelikož zlepšení specifiky bylo jedním z cílů BP. V krabicovém grafu přesnosti nalezneme nejmenší hodnoty opět pro 5. a 6. obratel, což opět souvisí s vysokým počtem falešně pozitivních detekcí v důsledku vysoké míry šumu v této oblasti a také malé velikostí spongiózní části krčních obratlů.

Nejhůře ze srovnání opět vychází model pro klasifikaci zároveň zdravé a 2 druhů patologické tkáně. Zde lze vidět, že model má pro osteolytickou tkáň obratel nízkou střední hodnotu senzitivity i pozitivní prediktivní hodnoty, tedy generuje víc falešně pozitivní detekcí než skutečně pozitivních. S tím také souvisí vysoká střední hodnota specificity. Nejlépe z hlediska metrik pro osteolytickou tkáň funguje tento model pro krční a horní hrudní obratle a nejhůře pro bederní obratle. Také lze vidět, že hodnoty senzitivity, pozitivní prediktivní hodnoty i F-1 skóre jsou poměrně hodně rozptýleny v celém rozsahu hodnot. Pro osteoblastickou tkáň model vykazuje nižší střední hodnoty oproti modelu specializovanému na tento typ tkáně. Rozptyl těchto hodnot je navíc velmi vysoký, což ukazuje opět velikost boxu (především pro PPV a F-1 skóre). Specificita má ovšem poměrně vysoký medián s nízkým rozptylem, to naznačuje vysokou vyrovnanost metriky napříč obratli. Nejlépe funguje model pro bederní obratle a nejhůře pro krční obratle, což opět ovlivňují již výše zmíněné faktory – vyšší míra šumu a malá velikost spongiozní části obratlů.

Dále je vhodné vytvořené meta-analytické modely srovnat s již publikovanými metodami klasifikace kostní metastatické tkáně. Toto je provedeno v Tab. 2.11. Namísto hodnoty specificity jsou zde pro porovnání s jinými autory využity dopočítané hodnoty, tzv. False Positive Ratio (FPR), které je definované jako

$$FPR = 1 - Sp, \quad (2.1)$$

kde  $Sp$  je specificita.

Z uvedených čísel lze usoudit, že mnou vytvořené metody specializované na jeden typ metastatické tkáně se svými metrikami hodnocení blíží již publikovaným metodám detekce kostních nádorových lézí. Výhodou mých modelů ovšem je, že pracují již s objekty většími než  $6 \text{ mm}^3$ , zatímco většina již publikovaných prací operuje s lézemi o mnohem větším objemu. Nejlépe z tohoto srovnání vychází model pro klasifikaci osteoblastické tkáně. Dále je možné říci, že metoda pro více kategorií tkáně nedosahuje takové kvality detekce jako již publikované metody pro více tříd a také, že u všech vytvořených modelů došlo podle očekávání ke zvýšení specificity na úkor senzitivity metody.

Tab. 2.11: Srovnání úspěšnostních metrik navržených modelů pro meta-analýzu (případně detekci) kostních nádorových lézí v CT snímcích s již publikovanými pracemi (zmíněny v části 1.6)

Autoři	Typ lézí	Počet pacientů	Velikost lézí [ $mm^3$ ]	Se [%]	FPR <sup>a</sup> [%]/FP na pacienta
Wels et al. [32]	Osteolytické i osteoblastické	34	>500	75,4	3,0 pp <sup>b</sup>
<b>Multiclass</b>	Osteolytické i osteoblastické	10	>6	55,9	20,2
Huang et al. [29]	Zdravá/nemocná tkáň	35	>0	85,4	8,2
<b>Binární</b>	Zdravá/nemocná tkáň	10	>6	66,9	15,8
Chmelík et al. [34]	Osteolytické	31	>14	98,0	57,0 pp
O'Connor et al. [24]	Osteolytické	21	>800	94,0	4,5 pp
Yao et al. [25]	Osteolytické	50	>0	71,9	5,7 pp
<b>Osteolytická</b>	Osteolytické	10	>6	65,7	21,4
Burns et al. [23]	Osteoblastické	49	>300	79,0	10,9 pp
Chmelík et al. [34]	Osteoblastické	31	>14	99,0	36,9 pp
Roth et al. [33]	Osteoblastické	59	>300	70,0	3,0 pp
<b>Osteoblastická</b>	Osteoblastické	10	>6	68,4	19,2

<sup>a</sup>z ang. False Positive Ratio

<sup>b</sup>z ang. per patient

## Závěr

Cílem bakalářské práce bylo seznámit se s tématem meta-analýzy kostních nádorových lézí v CT snímcích páteře s využitím konvolučních neuronových sítí. Nejprve bylo třeba nastudovat problematiku a vypracovat rešerši zabývající se anatomii a patologií páteře se zaměřením na kostní nádorové léze, strojovým učením, konvolučními neuronovými sítěmi a počítačově podpůrnými metodami pro detekci a klasifikaci kostních nádorových lézí. Následně bylo úkolem navrhnout a naprogramovat konkrétní vlastní algoritmus pro meta-analýzu kostních nádorových lézí s maximalizací jeho senzitivity a specificity, což bylo provedeno v několika variantách.

V teoretické části práce byla provedena literární rešerše týkající se anatomie páteře, fungování kostní tkáně a patofyziologie kostních metastáz, přičemž tato část je zaměřena na fungování jednotlivých typů metastatických procesů a diagnostiku nádorových lézí. Další kapitola už se věnuje problematice strojového učení. Konkrétně bylo toto odvětví oboru umělé inteligence uvedeno, rozčleněno a detailně jsou popsány umělé a konvoluční neuronové sítě. V další části práce byly popsány možné postupy realizace počítačově podpůrných metod pro detekci metastáz.

Následující blok se již zabýval praktickou částí práce. Na začátku bloku lze nalézt popis dat dostupných pro testování navržených meta-analytických modelů a v další části zde byl především popsán návrh postupu předzpracování, který zahrnuje získání kategorie zlatého standardu, augmentaci náhodnou translací a rotací a získání řezů, a návrh architektury konvoluční neuronové sítě využití pro všechny modely meta-analýzy. Dále byl popsán proces učení, který zahrnoval i optimalizaci hyperparametrů. Všechny modely byly implementovány s využitím programovacího prostředí MATLAB s využitím Deep Learning Toolboxu.

Závěrečná kapitola bloku zabývajícího se praktickou částí již shrnuje dosažené úspěšnostní metriky pro všechny implementované modely využívající CNN. Nejlepších výsledků dosáhl kombinovaný model skládající se ze 2 sítí, přičemž každá se specializuje na jiný typ kostních nádorů. Průměrná senzitivita dosahuje 67 % a průměrná specificita 80 % pro velikost lézí  $6 \text{ mm}^3$  a více. Naopak nejnižších úspěšnostních metrik dosáhl model pro klasifikaci do jedné ze 3 kategorií (zdravá, osteolytická a osteoblastická tkáň). U něj průměrná senzitivita dosahuje 56 % a průměrná specificita také 80 %, toto opět pro velikost lézí  $6 \text{ mm}^3$  a více. Dále byla provedena také analýza ROC křivek všech modelů. Dosažené výsledky byly následně diskutovány z hlediska metrik i využití pro klinickou praxi. V poslední části byla zpracována analýza funkce modelů z hlediska úspěšnostních metrik pro jednotlivé obratle a vytvořené modely byly srovnány s již existujícími algoritmy.



## Literatura

- [1] HOLIBKOVÁ, Alžběta a Stanislav LAICHMAN. *Přehled anatomie člověka*. 5. vydání. Olomouc: Univerzita Palackého, 2004. ISBN 978-80-244-2615-0.
- [2] ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 1. 2.*, upr. a dopl. vyd. Ilustroval Milan MED. Praha: Grada, 2001. ISBN 80-7169-970-5.
- [3] SLÍPKA, Jaroslav a Zbyněk TONAR. *Základy histologie*. 2. vydání. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2018. ISBN 978-80-246-3934-5
- [4] ROODMAN, G. David. Mechanisms of Bone Metastasis. *New England Journal of Medicine*. 2004, **350**(16), 1655-1664. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://doi.org/10.1056/NEJMra030831>
- [5] COLEMAN, R. E. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clinical Cancer Research*. 2006, **12**(20), 6243s-6249s. ISSN 1078-0432. Dostupné z: <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0931>
- [6] MUNDY, Gregory R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cancer*. 2002, **2**(8), 584-593. ISSN 1474-175X. Dostupné z: <http://doi.org/10.1038/nrc867>
- [7] ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Obecná onkologie*. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-715-8.
- [8] KLENER, Pavel. Kostní metastázy. Patogeneze, diagnostika a léčba. *Klinická Onkologie*. 2004, **17**(1), 29-32. ISSN 1802-5307.
- [9] SEIDL, Zdeněk. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-4108-6.
- [10] ABDULLA, Sarah. Acquiring an image part 2. Radiology Café [online]. 16. 8. 2020 [cit. 2020-11-09]. Dostupné z: <https://www.radiologycafe.com/radiology-trainees/frcr-physics-notes/acquiring-an-image-part-2>
- [11] ABDULLA, Sarah. CT equipment. Radiology Café [online]. 24. 6. 2020 [cit. 2020-11-06]. Dostupné z: <https://www.radiologycafe.com/radiology-trainees/frcr-physics-notes/ct-equipment>
- [12] LECUN, Yann, Yoshua BENGIO a Geoffrey HINTON. Deep learning. *Nature*. 2015, **521**(7553), 436-444. ISSN 0028-0836. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nature14539>

- [13] GOODFELLOW, Ian, Yoshua BENGIO a Aaron COURVILLE. *Deep learning*. Cambridge, MA: MIT Press, 2016. ISBN 9780262035613. Dostupné také z: <https://www.deeplearningbook.org/>
- [14] GUPTA, Prashant. Decision Trees in Machine Learning. *Towards Data Science* [online]. 17. 5. 2017 [cit. 2020-11-12]. Dostupné z: <https://towardsdatascience.com/decision-trees-in-machine-learning-641b9c4e8052>
- [15] CS231n: Convolutional Neural Networks for Visual Recognition [online]. 2020 [cit. 2020-11-11]. Dostupné z: <https://cs231n.github.io/>
- [16] JAN, J. *Číslicová filtrace, analýza a restaurace signálů*. 2. vyd. Brno: VUTIUM, 2002. ISBN 80-214-2911-9.
- [17] RAWAT, Waseem a Zenghui WANG. Deep Convolutional Neural Networks for Image Classification: A Comprehensive Review. *Neural Computation*. 2017, **29**(9), 2352-2449. ISSN 0899-7667. Dostupné z: [http://doi.org/10.1162/neco\\_a\\_00990](http://doi.org/10.1162/neco_a_00990)
- [18] IOFFE, S., a SZEGEDY, C. Batch normalization: Accelerating deep network training by reducing internal covariate shift. *arXiv preprint*. 1502.03167(v3), 2015, 1-11. Dostupné z: <https://arxiv.org/abs/1502.03167>
- [19] SRIVASTAVA, Nitish, HINTON, Geoffrey E., KRIZHEVSKY, Alex, SUTSEKVER, Ilya, SALAKHUTDINOV, Ruslan. Dropout: A Simple Way to Prevent Neural Networks from Overfitting. *Journal of Machine Learning Research*. 2014, **15** (56), 1929—1958. Dostupné z: <https://jmlr.org/papers/volume15/srivastava14a/srivastava14a.pdf>
- [20] WAN, Li, ZEILER, Matthew, ZHANG, Sixn, LECUN, Yann a FERGUS, Rob. Regularization of Neural Networks using DropConnect. *Proceedings of the 30th International Conference on Machine Learning 2013*, **28**(3), 1058-1066. Dostupné z: <http://proceedings.mlr.press/v28/wan13.pdf>
- [21] RUMELHART, David E., Geoffrey E. HINTON a Ronald J. WILLIAMS. Learning representations by back-propagating errors. *Nature*. 1986, **323**(6088), 533-536. ISSN 0028-0836. Dostupné z: <http://doi.org/10.1038/323533a0>
- [22] HUANG, Haiwen; WANG, Chang; DONG, Bin. Nostalgic Adam: Weighting more of the past gradients when designing the adaptive learning rate. *arXiv preprint*. arXiv:1805.07557, 2018.

- [23] BURNS, Joseph E., Jianhua YAO, Tatjana S. WIESE, Hector E. MUÑOZ, Elizabeth C. JONES a Ronald M. SUMMERS. Automated Detection of Sclerotic Metastases in the Thoracolumbar Spine at CT. *Radiology*. 2013, **268**(1), 69-78. ISSN 0033-8419. Dostupné z: <http://doi.org/10.1148/radiol.13121351>
- [24] O'CONNOR, Stacy D., YAO, Jianhua, SUMMERS, Ronald M. Lytic Metastases in Thoracolumbar Spine: Computer-aided Detection at CT—Preliminary Study. *Radiology*. 2007, **242**(3), 811-816. Dostupné z: <http://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2423060260>
- [25] YAO, Jianhua, Stacy O'CONNOR a Ronald SUMMERS. Computer Aided Detection of Lytic Bone Metastases in the Spine using Routine CT Images. *2007 4th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*. 2007, 512-515. ISBN 1-4244-0671-4. Dostupné z: <http://doi.org/10.1109/ISBI.2007.356901>
- [26] HE, Lifeng, CHAO, Yuyan, SUZUKI, Kenji a WU, Kesheng. Fast connected-component labeling. *Pattern Recognition*. 2009, **42**(9), 1977-1987. ISSN 00313203. Dostupné z: <http://doi.org/10.1016/j.patcog.2008.10.013>
- [27] CHMELÍK, Jiří, JAKUBÍČEK, Roman a JAN, Jiří. Tumorous Spinal Lesions: Computer Aided Diagnosis and Evaluation Based on CT Data - A Review. *Current Medical Imaging Reviews*. 2018, **14**(5), 686-694. ISSN 15734056. Dostupné z: <https://doi.org/10.2174/1573405613666170331102245>
- [28] CHMELÍK, Jiří. Metody detekce, segmentace a klasifikace obtížně definovatelných kostních nádorových lézí ve 3D CT datech. Brno, 2020, 124 s. Dizertační práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Školitel: prof. Ing. Jiří Jan, CSc.
- [29] HUANG, Sheng-Fang, CHIANG, Kuo-Hsien. Automatic Detection of Bone Metastasis in Vertebrae by Using CT Images. *Proceedings of The World Congress on Engineering 2012: The 2012 International Conference of Signal and Image Engineering*. 2012, 1166-1171. Dostupné z: [http://www.iaeng.org/publication/WCE2012/WCE2012\\_pp1166-1171.pdf](http://www.iaeng.org/publication/WCE2012/WCE2012_pp1166-1171.pdf)
- [30] JAN, Jiří, NOVOSADOVÁ, Michaela, DEMEL, Jan, OUŘEDNÍČEK, Petr, CHMELÍK, Jiří a JAKUBÍČEK, Roman. Combined bone lesion analysis in 3D CT data of vertebrae. *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. 2015, 6374-6377. ISBN 978-1-4244-9271-8. Dostupné z: <http://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7319851>

- [31] WHYNE, Carl, HARDISTY, Michael, WU, Florence, et al. Quantitative characterization of metastatic disease in the spine. Part II. Histogram-based analyses. *Medical Physics*. 2007, **34**(8), 3279-3285. Dostupné z: [https://www.researchgate.net/profile/Michael\\_Hardisty/publication/5962893\\_Quantitative\\_characterization\\_of\\_metastatic\\_disease\\_in\\_the\\_spine\\_Part\\_II\\_Histogram-based\\_analyses/links/00b7d51af83b481989000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Michael_Hardisty/publication/5962893_Quantitative_characterization_of_metastatic_disease_in_the_spine_Part_II_Histogram-based_analyses/links/00b7d51af83b481989000000.pdf)
- [32] WELS, Michael, KELM, Michael B., TSYMBAL, A., et al. Multi-stage osteolytic spinal bone lesion detection from CT data with internal sensitivity control. *SPIE 8315, Medical Imaging 2012: Computer-Aided Diagnosis*. 2012, **13**, 1-8. Dostupné z: <http://doi.org/10.1117/12.911169>
- [33] ROTH, Holger R., Le LU, Jiamin, et al. Improving Computer-Aided Detection Using Convolutional Neural Networks and Random View Aggregation. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016, **35**(5), 1170-1181. ISSN 0278-0062. Dostupné z: <http://doi.org/10.1109/TMI.2015.2482920>
- [34] CHMELIK, Jiri, Roman JAKUBICEK, Petr WALEK, Jiri JAN, Petr OURED-NICEK, Lukas LAMBERT, Elena AMADORI a Giampaolo GAVELLI. Deep convolutional neural network-based segmentation and classification of difficult to define metastatic spinal lesions in 3D CT data. *Medical Image Analysis*. 2018, **49**, 76-88. ISSN 13618415. Dostupné z: <http://doi.org/10.1016/j.media.2018.07.008>
- [35] JAKUBICEK, R., CHMELIK, J., JAN, J., OURED-NICEK, P., LAMBERT, L., a GAVELLI, G. Fully automatic CAD system for spine localisation and vertebra segmentation in CT data. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018*. IFMBE Proceedings. Singapore: Springer Singapore, 2019, s. 223-226. IFMBE Proceedings. ISBN 978-981-10-9034-9. Dostupné z: [http://doi.org/10.1007/978-981-10-9035-6\\_40](http://doi.org/10.1007/978-981-10-9035-6_40)
- [36] KRIZHEVSKY, Alex, SUTSKEVER, Ilja a HINTON, Geoffrey E. Image-net classification with deep convolutional neural networks. *Advances in neural information processing systems* 2012, **25**, 1097-1105. Dostupné z: <https://doi.org/10.1145/3065386>
- [37] SZEGEDY, Christian, LIU, Wei, JIA, Yangqing et al. Going deeper with convolutions. *2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. 2015, 1-9. ISBN 978-1-4673-6964-0. Dostupné z: <https://doi.org/10.1109/CVPR.2015.7298594>

- [38] GLOT, Xavier; BENGIO, Yoshua. Understanding the difficulty of training deep feedforward neural networks. *Proceedings of the thirteenth international conference on artificial intelligence and statistics*. 2010, 249-256. Dostupné z: <http://proceedings.mlr.press/v9/glorot10a/glorot10a.pdf>

## Seznam symbolů, veličin a zkratek

$C_1$	atlas
AUC	Oblast pod operační křivkou
$C_2$	axis
BMP	kostní morfogenetický protein
CADe	počítačově podpůrná detekce pro diagnostiku
CT	rentgenová výpočetní tomografie
CNN	konvoluční neuronové sítě
FPR	False Positive Ratio
IGF	inzulinu podobný růstový faktor
OPG	osteoprotegerin
PET	pozitronová emisní tomografie
PPV	Pozitivní prediktivní hodnota
PSA	prostatický specifický antigen
PTHrP	parathyrinu podobný hormon
RANK	receptorový aktivátor jaderného faktoru $\kappa B$
ReLU	Rectified Linear Unit
RANKL	ligand receptorového aktivátoru jaderného faktoru $\kappa B$
RF	metoda náhodného lesa
ROC	Operační charakteristika přijmače
RTG	rentgenový
Se	Senzitivita
Sp	Specifická
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
SVM	metoda podpůrných vektorů

<b>TGF-<math>\beta</math></b>	transformující růstový faktor $\beta$
<b>uPA</b>	urokináza (serinová proteáza)
<b>UPGMA</b>	metoda neváženého párování s aritmetickým průměrem
<b>VEGF</b>	vaskulární endoteliální růstový faktor