Jukka Kemppainen
Professori,
Kliininen Fysiologia
ja Isotooppilääketiede
Turun yliopisto

Tekoäly syövän molekyylikuvantamisessa

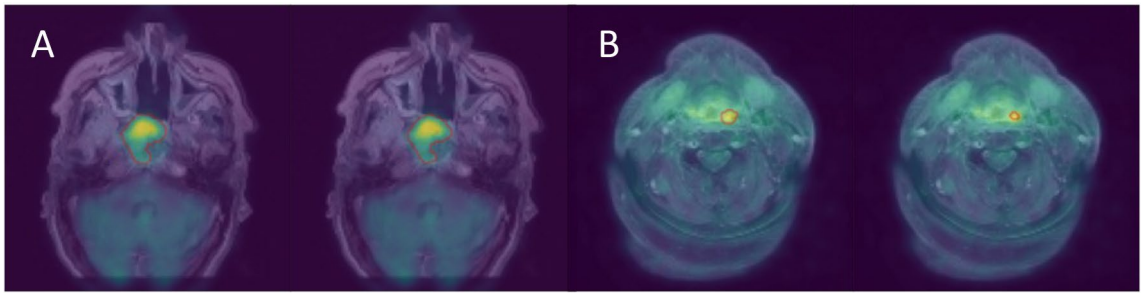
Lääketieteelliseen kuvantamiseen liittyvän informaation määrä kasvaa voimakkaasti, syövän monimuotoisuus ja yksilöllisen lääkehoidon kehitys tekevät potilaiden hoidon suunnittelusta haastavaa. Tekoälyteknologiasta odotetaan apua syövän diagnostiikkaan ja hoitoon. Tekoälyyn liittyy erilaisia tekniikoita, kuten koneoppiminen ja syväoppiminen. Koneoppimisen aivojen toimintaa jäljitteleviä ohjelmistoarkkitehtuureja kutsutaan neuroverkoiksi. Syväoppiminen koostuu laajoista neuroverkoista, joilla on kehitetty konenäköä, jota on hyödynnetty menestyksellisesti lääketieteellisen kuvamateriaalin analysointiin. Turun yliopistossa kehitetään PET/TT JA PET/MRI-kuvien automaattiseen analysointiin käytettäviä syväoppimismalleja, joilla voidaan tuottaa aiempaa tarkempaa ja nopeampaa tietoa potilaan syövän levinneisyydestä ja hoitovasteesta. Koneoppimisen menetelmään voidaan seurantadatan, annettujen hoitojen ja niiden tulosten myötä sisällyttää tietoa myös hoidon ennusteesta. Tämä tekniikka tulee mahdollistamaan aiempaa tarkempaa yksilöllisen syövän hoidon suunnittelua.

Viime vuosikymmenen aikana tekoäly ja siihen liittyvät potentiaaliset käytännön sovellukset ovat nousseet yhdeksi odotetuimmiksi teknologioiksi terveydenhuollon alalla, eikä syyttä. Terveydenhuolto on tullut tiedon lisääntymisen myötä entistä monimutkaisemmaksi ja haastavammaksi. Lääketieteelliseen kuvantamisen määrä lisääntyy vuosittain. Tämän lisäksi yksittäiseen tutkimukseen liittyvä informaation määrä on voimakkaassa kasvussa teknologian kehityksen myötä. Syöpätaudit ovat merkittävin kuolleisuutta aiheuttava sairaus maailmassa ja syöpätauteihin oleellisesti liittyvän yksilöllisen lääkehoidon kehitys ja syövän monimuotoisuus tekevät potilaiden hoidon suunnittelusta haastavaa. Juuri tästä syystä syövän diagnostiikkaan ja hoitoon odotetaan tekoälystä apua (1). Potentiaalisia tekoälyn hyödyntämisen kohteita syövän kuvantamisessa ja edelleen mahdollisuuksia yksilöllisen lääkehoidon kehittämiseen ovat esimerkiksi tutkimuksiin liittyvän säderasituksen pienentäminen, tautien varhaisempi tunnistaminen, kuvapohjaisen diagnostiikan tarkentaminen ja tehostaminen, hoitovastemuutosten automaattinen mittaus, kuvien tekstuurianalyysit (radiomics) ja geneettisen informaation yhdistäminen (radiogenomics) sekä taudin prognoosin ennustaminen eri hoidoille.

Tekoäly jäljittelee aivojen toimintaa

Tekoäly on tietojenkäsittelyyn liittyvä ala, jonka tarkoituksena on luoda älykkäitä koneita ja ohjelmistoja, joilla pyritään suoriutumaan ihmisen älyyn liitetyistä taidoista ja tehtävistä, jotka vaativat päättelyä, oppimista, suunnittelemista tai luomista. Tietokoneiden laskentatehon lisääntyminen, sähköisen tiedon määrän valtava lisääntyminen ja uudet algoritmit ovat mahdollistaneet merkittäviä tekoälyn läpimurtoja viime vuosina. Tekoälyyn liittyy runsaasti erilaisia tekniikoita, kuten koneoppiminen ja syväoppiminen. Koneoppiminen on tekoälyn osa-alue, mikä pyrkii löytämään ennalta määritetystä datasta yhteyksiä ja tekee johtopäätöksiä tämän perusteella. Koneoppimisella voidaan automatisoida työläitä datan analyysivaiheita, ja se ei edellytä tarkasti etukäteen määriteltyjä algoritmeja, vaan ohjelmistoarkkitehtuuri pyrkii jäljitte-

Kirjoittaja on Kliinisen Fysiologian ja Isotooppilääketieteen professori Turun yliopistossa. Hänen tutkimusryhmänsä on saanut rahoitusta syövän tekoälytutkimukseen molekyylikuvantamisessa Syöpäsäätiöltä ja Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiriltä. Tutkimusryhmä tekee yhteistyötä professori Riku Klénin tutkimusryhmän kanssa.



Kuva 1. Kuvissa A ja B on kaksi eri potilasta, joilla on todettavissa syövän uusiutuma nielussa. Kuvaparien vasemman puoleisissa kuvissa erikoislääkäri on määrittänyt poikkeavan alueen ja oikealla syväoppimismallin määrittämä alue 2D-mallissa (punainen rajaus). Kuvassa A lääkärin ja syväoppimismallin rajauksissa ei juurikaan eroa, mutta kuvassa B syväoppimismallin rajaus on selvästi pienempi. (Kuvat: LL Joonas Liedes).

lemään aivojen toimintaa rakenteellaan. Näitä ohjelmia kutsutaan neuroverkoiksi. Viime vuosikymmenen ajan kenties voimakkaimmin kasvussa ollut koneoppimisen alalaji, syväoppiminen koostuu huomattavan laajoista neuroverkoista aivojen toimintaa yhä tarkemmin jäljitellen (2). 2010-luvulla juuri konenäön eli kuvadatan automaattisen tulkinnan saralla on tehty huomattavia edistysaskelia, kun havaittiin syväoppimisen soveltuvan tähän tehtävään erityisen hyvin (3). Syväoppimisen käyttökelpoisuudesta erityisesti lääketieteellisen kuvantamisen alalta on viime vuosien aikana tullut yhä enemmän näyttöä (4). Syväoppimiseen pohjautuvat algoritmit ovat useissa julkaisuissa yltäneet kokeneiden kliinikoiden tarkkuuteen tai jopa ylittäneet sen (5-7).

Tekoäly syöpädiagnostiikassa

Tekoälyä tarvitaan syövän diagnoosin tarkentamiseen sekä PET/TT että PET/MRI-menetelmiin. PET-tutkimuksiin liittyvä tekoälytutkimus on vielä melko varhaisessa vaiheessa ja erilaisia sovelluksia vasta kehitetään (8). Syövän PET- kuvantamisen näkökulmasta eturauhassyöpä sekä pään- ja kaulan alueen syöpä ovat mielenkiintoisia kohteita tekoälyn kannalta useastakin syystä. Eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpä ja sen PET-kuvantaminen on merkittävästi tarkentunut prostataspesifisen membraaniantigeenin (PSMA) kuvantamisen myötä (9). Tähän samaan kohteeseen on kehitetty myös erittäin lupaava Lu-PSMA isotooppihoito kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastaville, joilla muuta tautia rajoittavaa hyvää hoitoa ei ole saatavilla (10). Näiden potilaiden kuvantaminen on lisääntynyt uuden tekniikan myötä ja hoitojen arvioinnissa on keskeiseen osaan noussut taudin kokonaisvolyymi ja sen määrittäminen. Taudin kokonaisvolyymiä ei tällä hetkellä rutiinisesti määritellä PET-kuvista sen työläyden vuoksi. Normaalisti PET-kuvien kohdemuutoksista määritetään ns. SUVmax (Standardized Uptake Value) -arvo, joka kertoo PET-kuvauksen mielenkiintoalueen yksittäisen aktiivisimman pikselin tai vokselin (voxel = volumetric pixel) arvon. On paljon mielekkäämpää hoitovastetta ajatellen tietää kuinka paljon taudin kokonaistaakka (tuumorivolyymi) muuttuu hoidon myötä kuin yksittäisten kohdemuutoksen sisällä olevien pienen pikselin maksimiarvo. Taudin kokonaistaakalla on myös yhteys hoitojen ennusteeseen. Tekoäly on vihdoin tuomassa syövän kokonaistaakan arvioimisen mahdolliseksi kliiniseen rutiiniin (11). Pään ja kaulan alueen syöpäpotilaat ovat soveltuvia PET/MRI-fuusiokuvantamisen tekoälytutkimukseen siksi, että heitä on kuvannettu säännöllisesti vuodesta 2015 Turun PET-keskuksessa FDG-merkkiaineella. Tekoälytutkimukseen tarvitaan runsaasti sellaisia PET/TT ja PET/MRI-tutkimuksia, joissa on todettavissa poikkeavia löydöksiä, jotka ovat varmistettu histologisesti tai seurantakuvauksilla. Näin varmistutaan siitä, että koneoppimisen koulutusmateriaalina käytetään oikeita positiivisia ja negatiivisia kuvauslöydöksiä.

Tekoäly vaatii vielä ihmistä avuksi

Tekoälytutkimuksen hitain osuus on jokaisen yksittäisen syöpäpesäkkeen volymetrinen rajaus ja tallennus, ns. annotointi. Annotointi vaati koulutetun erikoislääkärin tekemään tai vähintään tarkistamaan rajauksen oikeellisuus. Annotoiduista muutoksista kerätään koulutusaineisto algoritmin kehittämiseksi ja ns. testiaineisto koneoppimismallin soveltuvuuden testaamiseksi. Tekoälytutkimus ja mallien kehittäminen vaatii koodaamisosaamista sekä matemaatikkojen apua. Koodaamiseen käytettävät sovellukset ovat ilmaisia ja erilaisia testiaineistoja ja algoritmeja erilaisten ongelmien ratkaisemiseksi on julkisesti saatavilla. Näitä voi hyödyntää ja muokata omaan tarkoitukseen paremmin soveltuvaksi. Syväoppimismallit ovat sitä parempia mitä runsaammin syöpämuutoksia koulutusmallissa on hyödynnetty. Datan augmentaatioalgoritmeilla voidaan koulutusaineiston määrää kasvattaa keinotekoisesti esimerkiksi 10-kertaiseksi pienillä kuvan rotaatioilla ja tekemällä peilikuvia aksiaalisista leikkeistä. Tällaisilla algoritmeilla on saavutettu alkuperäiseen dataan perustuvaa mallia parempia tuloksia syväoppimismallille. Lisäksi on käytös-

sä nk. transfer learning -algoritmeja, joilla esimerkiksi eturauhassyövän PSMA-PET/TT-kuvantamiseen kehitetty syväoppimismalli voidaan pienellä koulutusjoukolla muuttaa eri syövälle ja eri PET-merkkiaineella tehtyyn PET-tutkimukseen tunnistamaan syöpäpesäkkeitä.

Mitä tekoälyltä voidaan odottaa syövän PET-kuvantamisen suhteen lähivuosina? Esimerkiksi automatisoidulla kuva-analyysillä voidaan tuottaa aiempaa tarkempaa ja nopeampaa tietoa potilaan syövän levinneisyydestä ja hoitovasteesta, mikä antaa lisävarmuutta ja tukea lääkärille tutkimuksista tehtävien johtopäätösten tekemiseen lääkärin koulutustasosta riippumatta. Koneoppimisen menetelmään voidaan seurantadatan, annettujen hoitojen ja niiden tulosten myötä sisällyttää tietoa hoidon ennusteesta. Tämä mahdollistaa aiempaa tarkempaa yksilöllisen syövän hoidon suunnittelua. Syväoppimiseen pohjautuvat analyysimenetelmät tulevat lisääntymään ja kehittymään nopeasti seuraavan vuosikymmenen aikana. Menetelmät ovat mielekästä integroida työn kulun taustaprosessiksi. Algoritmit esimerkiksi analysoivat kuvadatan automaattisesti heti PET-kuvauksen päätyttyä ja lääkärin aloittaessa tutkimukseen perehtymisen hänellä olisi jo käytössään automaattisen kuva-analyysin tulos, jota lääkäri voi halutessaan myös muokata. Tämä on myös meidän tutkimushankkeemme tavoite – konkreettinen apuväline aikaa vievien analyysivaiheiden nopeuttamiseen diagnoosin tueksi.

Tällä hetkellä syväoppimismallin pohjautuva tekoälymallimme tunnistaa yksittäisistä PET-leikkeistä syövän 79 %:n tarkkuudella (12,13). Kuvassa 1. on esitetty esimerkkikuvia tekoälymallin syövän tunnistamisesta yksittäisistä PET/MRI-leikkeistä. Aineisto pohjautuu n. 200 potilaan PET/MRI-datan aineistoon, josta kehitellään parhaillaan 3D-mallia aineistoa kasvattamalla. Eturauhassyövän PSMA-kuvantamisessa on tarkoituksena analysoida 300 potilaan aineisto, jossa on PET/TT-tutkimuksia primaarivaiheen levinneisyysselvittelystä, taudin uusiutumisen paikallistamisesta sekä kuvauksia kastraatioresistenssin kehittymisen jälkeen. Ensimmäinen syväoppimismalli primaarivaiheen levinneisyysselvittelyyn on valmistumassa. Molempia syväoppimismalleja tullaan hyödyntämään prospektiivisissa tutkimussarjoissa yhtenä lukijana ja niiden tuloksia verrataan erikoislääkärien tarkkuuteen ja tehokkuuteen.

Tekoäly ei ole uhka vaan mahdollisuus lääkäriammattikunnalle. Se tule olemaan apuväline, jolla automatisoidaan työläitä analyysivaiheita, mikä tulee nopeuttamaan lääkärin työtä ja lisää potentiaalisesti myös tutkimusten tarkkuutta ja laatua, sillä tekoälyn ”muistiin” saadaan satojen tai kymmenien tuhansien potilaiden tutkimustulokset. Tällä tulee olemaan myös kustannustaloudellista merkitystä. Lääkäri, jolla on mahdollisuus hyödyntää tekoälyä työssään, tulee olemaan nopeampi ja tehokkaampi kuin kollega, jolla tätä mahdollisuutta ei ole. Tekoälystä ei siis ole tulossa lääkärin korvaajaa. Sairaaloissamme tehdyt tutkimukset ovat arvokasta pääomaa tekoälytutkimukselle, josta ovat varmasti kiinnostuneet myös isot teknologiayritykset. Tiedetään, että sairaalakohtaisia eroja radiologiseen kuva-analyysiin pohjautuvissa tekoälymalleissa voi olla riippuen siitä, kuinka huolellisesti valikoidulle potilasaineistolle ja kuvausparametreilla kuvatuille potilaille mallit on kehitetty. Tästä syystä erityisesti kansalliset, mutta myös kansainväliset yhteishankkeet ovat perusteltuja riittävän isojen tutkimusaineistojen keräämiseksi. Julkisten sairaaloiden pitää siis olla itse aktiivisia tekoälytutkimuksessa, jotta syväoppimismallien mahdollisia puutteita ja rajoitteita voidaan paremmin ymmärtää ja huomioida mallien kehittämisessä. Tämä voi mahdollistaa myös kansallisia innovaatioita.

> ”Tekoäly ei ole uhka vaan mahdollisuus lääkäriammattikunnalle.

Kirjallisuutta

1. Hideyuki Shimizu, Keiichi I. Nakayama. Artificial intelligence in oncology. Cancer Sci. 2020 May; 111(5): 1452–1460.
2. Huhtanen Heidi, Mikko Nyman, Antti Karlsson j Jussi Hirvonen. Tekoäly radiologiassa. Duodecim 2020; 136(17):1957–64
3. Krizhevsky, Alex & Sutskever, Ilya & Hinton, Geoffrey. ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks. Neural Information Processing Systems 2012. 25. 10.1145/3065386.
4. Ronneberger O., Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention– MICCAI 2015 pp 234-241
5. Eui Jin Hwang, Sunggyun Park, Kwang-Nam Jin et al. Development and Validation of a Deep Learning–Based Automated Detection Algorithm for Major Thoracic Diseases on Chest Radiographs. JAMA Netw Open. 2019 Mar 1;2(3).
6. Andre Esteva , Brett Kuprel , Roberto A Novoa, Justin Ko, Susan M Swetter, Helen M Blau, Sebastian Thrun. Dermatologist-level Classification of Skin Cancer With Deep Neural Networks. Nature 2017 Feb 2;542(7639):115-118.
7. Daniel S Kermany , Michael Goldbaum , Wenjia Cai et al. Identifying Medical Diagnoses and Treatable Diseases by Image-Based Deep Learning. Cell 2018 Feb 22;172(5):1122-1131.
8. Wanting Li, Haiyan Liu, Feng Cheng, Yanhua Li, Sijin Li, Jiangwei Yan. Arti cial intelligence applications for oncological positron emission tomography imaging. Eur J Radiol. 2021 Jan;134:109448. Epub 2020 Nov 30.
9. Jeremie Calais, Wolfgang P. Fendler, Matthias Eiber et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on the Management of Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence. J Nucl Med. 2018 Mar; 59(3): 434–441
10. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103.
11. Froelich, Ali Salavati. Artificial Intelligence in PET/CT Is about to Make WholeBody Tumor Burden Measurements a Clinical Reality. Radiology 2020; 294:453–454.
12. Automatic segmentation of head and neck cancer from PET-MRI data using deep learning. Lähetetty arvioitavaksi
13. Hellström H, Liedes J, Rainio O, Malaspina S, Hirvonen J, Kemppainen J, Klén R. Classification of head and neck cancer from PET images using convolutional neural networks. Lähetetty arvioitavaksi