

Kutyák kemoterápiáját követő mellékhatásos eseményeinek predikciója machine learning felhasználásával

Állatorvostudományi Egyetem
Kórélettani és Onkológiai Tanszék



Szerző: Tamás Gergely

**Témavezetők: dr. Márialigeti Márton, tanszéki állatorvos, Kórélettani és
Onkológiai Tanszék**

**Serebrenik Aaron, MSc hallgató, ELTE Computer Science MSc Course – Artificial
Intelligence specialization**

Tartalom

Absztrakt	2
Rövidítésjegyzék	3
Bevezetés	4
Irodalmi összefoglaló	5
Daganatos betegségek	5
Kezelések	6
Mellékhatások	8
Mesterséges intelligencia	9
Neurális hálózatok	11
Mesterséges intelligencia a diagnosztikában	17
Mesterséges intelligencia az onkológiában	17
Mesterséges intelligencia az állatorvoslásban	18
Célkitűzések	19
Anyag és módszer	19
Adatok	19
Adatgyűjtés és előkészítés	19
Adatfeldolgozás	21
Neurális hálózat	25
Értékelés	25
Eredmények	26
Adatfeldolgozás	26
Modellek	28
Diskusszió	31
Adatok	31
Adatfeldolgozás	33
Neurális Hálózat	38
Korrelációk	38
Predikció	40
Összefoglalás	40
Irodalomjegyzék	41

Absztrakt

Kutatásunk célja egy olyan, mesterséges intelligenciát használó predikciós modell (neurális háló) létrehozása, ami általános klinikai adatok és a rutin vérvételi eredmények alapján előrejelzi a kemoterápia miatt fellépő mellékhatásokat. Kutatásunkhoz az Állatorvosi Hematológiai és Onkológiai Központban 2023.09.16 és 2024.01.30 között kezelt betegek retrospektív adatait használtuk fel. Összesen 2708 vérvételt vizsgáltunk, ebből 719 volt ténylegesen kemoterápiás beadáshoz köthető, és végül 683-at használtunk fel.

A kialakult mellékhatásokat a Veterinary Cooperative Oncology Group Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE) alapján osztályoztuk súlyosság szerint. Az adatok értékeléséhez statisztikai módszerek mellett egy korrelációs mátrixot és klinikai szempontból megalapozott feltételezéseket használtunk. A machine learning modell betanításához végül ezekkel a szelektált adatokkal dolgoztunk. Így 7 féle citotoxikus szerrel történő kezelést (doxorubicin, vincristin, vinblastin, ciklofoszfamid, CCNU, mitoxantron, carboplatin), az ekkor készített rutin laboratóriumi eredmények egy részét, illetve a betegek általános klinikai adatait (testtömeg, fajta, kor, ivar, ivarosság, testtömeg változás) vetettük össze a beadás után esetlegesen kialakuló mellékhatásokkal. A modell az előbb leírt bemeneti adatok alapján adott becslést a mellékhatások megjelenésére. A modell betanítása során az adatbázis 90%-án tanult és a maradékon értékelte a teljesítményét. Egy állat különböző kezeléseit kizárólagosan csak a teszt adatbázisban vagy a tréning adatbázisban szerepeltek, mellyel elkerülhető volt az adatbázisok adatainak keveredése is.

A végső modell 99,6%-os pontossággal tanulta meg a tréning adatbázist, míg az általa nem látott teszt adatbázison 84,5 %-os pontosságot ért el. A működő modell teljesítményét összevetettük öt onkológiával foglalkozó állatorvos teljesítményével. A modell által használt adatok alapján ahhoz hasonló becslést kellett végezniük a mellékhatások kialakulásának esélyével kapcsolatban. Ezeket az adatokat korábban sem a modell tanításához, sem pedig a teszteléséhez nem használtuk, a betegek egyéb adatait a klinikusok sem ismerhették. A teszthez használt adatok nagyobb arányban tartalmaztak mellékhatásos eseményeket, a modellek betanítása során ez jellemzően rontotta a pontosságot. Az állatorvosok átlagosan 59,4% pontosságot értek el a predikcióban, a modell ezen a teszten 72% pontossággal találta el, hogy lesz-e mellékhatás.

A mellékhatások kialakulása gyakran vezet a kezelések halasztásához, ezért ezek előrejelzése kritikus fontosságú lehet. A felhasznált adatok heterogenitása magas, sok a bemeneti dimenzió, ezért egyszerűsítéseket kellett alkalmaznunk. A felmerülő mellékhatások között arányaiban

kevés súlyos mellékhatás fordult elő. Noha a jelenlegi kutatás eredményei biztatóak, egy nagyobb adatbázis, szélesebb körből (több klinikáról) vett mintákkal, és lehetőleg prospektív módon vizsgálva, ennél jobb eredményeket is hozhat.

Summary

The aim of this research was to develop a predictive model using artificial intelligence to predict chemotherapy-related adverse events based on general clinical data and routine blood test results taken during treatment. Retrospective data was collected from patients' records treated at the Veterinary Hematology and Oncology Centre between 16 September 2023 and 30 January 2024, extracted from the Doki for Vets and LabSoftLims systems. In total, 2708 blood samples were investigated, of which 719 were directly related to chemotherapy administration, and ultimately 683 of these events were used for this research.

Adverse events were classified by severity according to the Veterinary Cooperative Oncology Group Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE). In addition to statistical methods, a correlation matrix and clinically grounded assumptions were used to evaluate the data. These selected data were then utilised to train the machine learning model. Treatments involving seven types of cytotoxic agents (doxorubicin, vincristine, vinblastine, cyclophosphamide, CCNU, mitoxantrone, carboplatin), routine laboratory results obtained during these treatments, and general clinical data of the patients (body weight, breed, age, sex, neuter status, weight change) were collected together with the potential adverse events post-administration. The input data for the machine learning model consisted of clinical and laboratory data. The model predicted the presence of adverse events (whether an adverse event would occur or not). The model was trained on up to 90% of the data and performance evaluation was done on the remaining portion. Different events for the same animal were exclusively included either in the test set or the training set, thereby creating a separate event pool for the training and test datasets.

The best model achieved 99.6% accuracy on the training set and 84.5% accuracy on the unseen test set. We compared the performance of the working model with that of five veterinary oncologists. The clinicians were given 25 data sets used by the model and asked to make similar predictions regarding the likelihood of adverse events. These data sets were neither used for model training nor for testing, and the clinicians were not aware of other patient data. The data used for the test contains more adverse events, which can make the accuracy lower according

to what we have seen during the training phase. The veterinarians achieved an average prediction accuracy of 59.4%, the model achieved 72% accuracy on this test.

The occurrence of adverse events often leads to treatment delays, making their prediction critically important. The heterogeneity of the data used was high, with many input dimensions, necessitating simplifications. Severe adverse events were relatively rare. Although the current research results are promising, a larger database with samples from a broader range (more clinics) and preferably examined prospectively could yield even better results.

Rövidítésjegyzék

BCS – Body Condition Score

CH – Vörösvérsejt hemoglobin tartalom (Cellular Hemoglobin)

CHCM – Vörösvérsejt hemoglobin koncentráció (Cellular Hemoglobin Concentration Mean)

CHCMr – Vörösvérsejt hemoglobin koncentráció reticulocytá (Cellular Hemoglobin Concentration Mean reticulocyte)

CHr – Vörösvérsejt hemoglobin reticulocytá (Cellular Hemoglobin reticulocyte)

CNN – konvolúciós neurális hálózat (Convolutional Neural Network)

GOLEM – Genetic Optimization for Learning and Experimental Machines

HCT – Hematokrit

HGB – Hemoglobin

H-RTC % – Magas érettségű reticulocytá százalék (High Reticulocyte Percentage)

L-RTC % – Alacsony érettségű reticulocytá százalék (Low Reticulocyte Percentage)

MCH – Átlagos hemoglobin tartalom (Mean Corpuscular Hemoglobin)

MCHC – Átlagos vörösvérsejt hemoglobin koncentráció (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)

MCV – Átlagos vörösvérsejt térfogat (Mean Corpuscular Volume)

MCVr – Átlagos vörösvérsejt térfogat reticulocytá (Mean Corpuscular Volume reticulocyte)

M-RTC % – Közepes érettségű reticulocytá százalék (Medium Reticulocyte Percentage)

MI – Mesterséges Intelligencia (Artificial Intelligence)

MLP – többrétegű perceptron hálózat (Multilayered Perceptron)

MPC – Átlagos thrombocytá komponens (Mean Platelet Component)

MPV – Átlagos thrombocytá térfogat (Mean Platelet Volume)

MTD – maximális tolerálható dózis (Maximum Tolerable Dose)

NN – neurális hálózat (Neural Network)

PCT – Thrombocytá hematokrit (Plateletcrit)

PDW – Thrombocytá eloszlási szélesség (Platelet Distribution Width)

ReLU – rektifikált lineáris egység (Rectified Linear Unit)

RDW – Vörösvérsejt eloszlási szélesség (Red Cell Distribution Width)

RDW-SD – Vörösvérsejt eloszlási szélesség - szórás (Red Cell Distribution Width - Standard Deviation)

SOP – általános működési séma (Standard Operational Procedures)

VCOG CTCAE v2 – Veterinary Cooperative Oncology Group Common Terminology for Adverse Events

VCOG RECIST – Veterinary Cooperative Oncology Group Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

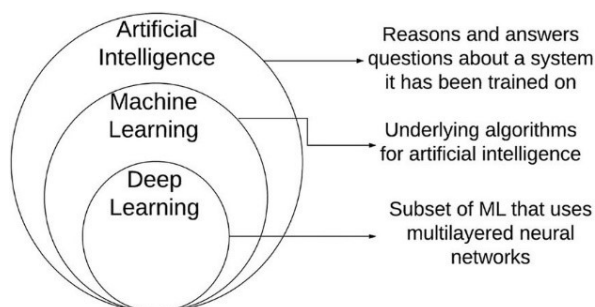
WHO – World Health Organization

Bevezetés

Mesterséges Intelligencia (MI) manapság nagyon sokat emlegetett téma. A számítógépek hardvereinek fejlődésével együtt vált valósággá, bár már az ókori Görögországban, és a 3000

évvel ezelőtti Kínában is gondolkoztak az „élettelen életem”. Később ennek nevet is adtak, robotként ismeri mindenki. A machine learning (ML) ötlete, amit ma az MI-vel szinte szinonimaként használunk (1. ábra), alig 15 évvel követi a programozható számítógép megjelenését (Konrad Zuse 1941).[1].

Alan Turing ebben az időben így fogalmazott: „Egy számítógépet akkor nevezhetünk intelligensnek, ha át tud verni egy embert, hogy embernek higgye.” Ezután alig 80 év fejlődése vezetett oda, hogy a statista.com adatai alapján 2023-ban 24,3 milliárd dollárra becsülik az MI ellen felépített kiberbiztonsági ágazat értékét.



1. ábra: A különböző elnevezések kapcsolata

Yuval Noah Harari gondolata a témáról: „Miután 4 milliárd évig járta a szerves összetevők országát, az élet kitör a szervetlen birodalom pusztaságába, és olyan formákat ölt, amelyeket legvadabb álmainkban sem képzelnénk, elvégre a legvadabb álmaink is a szerves kémia termékei.”

A ML technológiával a korábbiaknál sokkal gyorsabban lehet rengeteg adatot feldolgozni. Márpedig adat az van, 30 év sok millió számítógépén tárolva digitalizált formában. Emberi szemmel gyakran nehézkes vagy időigényes ezeknek az értelmezése, láthatóvá, hallhatóvá kell tenni őket hozzá.

A kemoterápia a köznyelvben sokszor negatív interpretációban jelenik meg, hasonlóan a MI-hez. Egy brazil tanulmányban, a 39 éves hölgyet, Francescát, minden kezelése után megkérdezték az állapotáról. Eleinte a bizakodás és a küzdeni akarás jellemezte a válaszait, később a kétségbeesés és a kontroll elvesztése. A barátai, hozzátartozói is nyilatkoztak, és a válaszaik alapján azt a benyomást keltették, hogy a kemoterápiát inkább az élet meghosszabbítására valónak, mint gyógymódnak tekintik.[2] Az állatok tulajdonosainak hasonló gondolataik lehetnek, amellyel, hogy a mellékhatásokról általában sokkal többet tudnak, mint a jótékonyakról.

Ezekben a gondolatokban bizonyos értelemben ott rejlik az igazság is. Egy átlagos gyógyszer esetén terápiás indexről beszélgetünk (az a dózis, amiben az állatok felében kialakul toxicitás), a citotoxikus szerek esetében a maximális tolerálható dózis (MTD) kifejezést használjuk (magáért beszél, az a dózis, aminél még nem lesz nagyon súlyos a mellékhatás). Előbbi figyelembevételével el tudjuk kerülni a toxicitás kialakulását, utóbbi esetben ez szóba sem jön, mert a kemoterápiás szerek, ha hatékonyak, akkor toxikusak is.[3] Mindemellett helyük van a gyógyításban, bizonyos tumoros esetekben az egyetlen választást jelentik és a mellékhatások

kordában tarthatóak. Több később említett tanulmány szerint a nagyon súlyosak ritkák.[4] A kutatásunknak az a célja, hogy ehhez a harchoz egy újabb katonát állítsunk a sorba, a MI lehetőségeinek a felhasználásával. Egy olyan döntéstámogató eszköz létrehozása felé tegyünk egy lépést, ami segíthet a klinikusok számára a legjobb döntés meghozásában, amennyiben a kockázatokat és a jótékony hatásokat kell mérlegelni egy kemoterápiás kezelés esetén.

A rövid bevezető végére Jakob Kather¹, MI-ről alkotott gondolatának az első fele: *„Etikátlan az elérhető adatokat nem használni, mert az adat ott van”*[5]

¹ klinikus, és informatikus, a Drezdai Egyetem (Technical University Dresden) munkatársa.

Irodalmi összefoglaló

Daganatos betegségek

A daganatos betegségek első leírása az ókori Egyiptomból származik, i.e. 1600 körülről. A ma használatos elnevezéseink eredete Hippokratészig nyúlik vissza, ő írja le az „onkosz” kifejezést, ami duzzanatot jelent, a jóindulatú tumorokra. Ettől elkülöníti a „karcinosz” -t, ez rákot jelent, a rosszindulatú tumorokra használja. Ezek az elnevezések a mai napig élnek az orvosi nyelvben és jól jellemzik a körülírt benignus és a lokalizáltan terjedő malignus formákat.[3]

A daganatos betegségek messze a vezető halálokok felnőtt kutyák esetében. Komoly varianciát mutat az elhalálozások aránya, valamint a jellemző tumorok típusai is a fajták alapján. A felnőtt golden retrieverek 50%-a neoplasztikus elváltozásokban hullik el, míg az ausztrál juhászkutyáknál csak 17%-os az arány. Összességében 30% körül mozog, az ezt követő okok, trauma, fertőző betegség, metabolikus elváltozás egyike sem éri el a 10%-ot.[6]

A daganatos betegségeket 5 nagy csoportba soroljuk, ezek az epitheliális, mesenchymális, gonadális, neurális és haematopoetikus/lymphoreticuláris, attól függően, hogy milyen sejttípusokból indulnak ki. Ezenkívül különbséget teszünk jóindulatú (benignus) és rosszindulatú (malignus) tumorok között. A nagycsoportok tovább vannak bontva, jellemzően a kiindulási sejttípus szerint. Az epitheliális sejtek esetén például benignus mirigyhám eredetű tumor az adenoma, malignus az adenocarcinoma. Mesenchymális csoportban a jóindulatú például a fibroma, a rosszindulatú párja a fibrosarcoma. A neurális és a gonadális tumorok esetén az elkülönítés nem jár a név változásával például meningioma és malignus meningioma, vagy hasonlóan seminoma, malignus seminoma. A haematopoetikus és lymphoreticuláris az 5. nagy csoport, jóindulatú például a histiocytoma. Itt is a kiindulási sejtek, sejtvonalak alapján különítünk el formákat, például a lymphoid sejtek daganatai a lymphomák és lymphoid leukémiák. A jó- és rosszindulatú formák elkülönítése itt a nevezéktanban nem feltétlenül jelenik meg egyértelműen. A daganatokat feloszthatjuk szolid és vérképzőszervi formákra is. A szolid tumorok kezelése gyakran műtéti eljárást igényel, azonban gyakori a kemoterápiás elő- vagy utókezelés. Ezekkel ellentétben a vérképzőszervi tumorok esetében a betegség disszeminált természete miatt a kezelés elsődleges formája a kemoterápia. A malignitást szövettani szempontból a sejtek mitotikus állapota, differenciáltsága alapján állapítjuk meg. Klinikai szempontból inkább a növekedési hajlam, invazivitás, áttétképzési hajlam számít. A benignusak általában jól differenciáltak, lassan növekednek, körülhatároltak, és nem okoznak necrosist a környező szövetekben. A malignus tumorokra ezek ellentéte a jellemző, sokszor gyulladásos folyamatokkal kísérve jelennek meg. A daganatos betegeket diagnózisuk

megállapításának idején jellemzően stádiumba is sorolják (stage). A stádiumba sorolás prognosztikai értékkel bír: magasabb stádiumban lévő beteg esetében a betegség előrehaladott, a várható túlélés és a gyógyulás esélye alacsonyabb. A stádium megállapításához különböző diagnosztikai módszerek használatosak, melyek az egyes tumorok esetén jelentősen eltérhetnek egymástól (például lymphomák esetében gyakran indokolt a csontvelő mintavétel; ugyanakkor szolid tumoroknál erre csak ritkán van szükség). A különböző szervi érintettség, illetve szerven belüli lokalizáció és a stage alapján nagyon változatos klinikai képet látunk, akár ugyanazon típusú daganatos betegségben szenvedő két állat esetén is. [3]

Kezelések

Amennyire sokfélék a daganatos betegségek, úgy a kezelésüknek is számos módja van. A humán medicinában vannak olyanok, amik még az állatorvoslásban nem terjedtek el, de kutatások tárgyát képezik. A legújabb tanulmányok biomarkerek azonosításáról szólnak, melyekkel a tumornak bizonyos tulajdonságai megállapíthatóak.[5, 7, 8] Többek között, hogy mennyire rezisztens különböző kezelésekre. Ez alapján célzottabb terápiát lehet alkalmazni a beavatkozások során. Például immunterápiát, ami a humán medicinában már elérhető, állatorvosi vonalon még inkább csak a kutatásokban jelenik meg. Az immunitás szó latin eredetű a római tisztviselők törvényektől való mentességét jelentette. Az élő szervezetek esetében pedig a külvilágtól való, vagy egyes esetekben a szervezet elleni (például daganat, autoimmun folyamat) védelmet jelenti. Sok jel utal arra, hogy az immunrendszer védekezik a daganatos sejtek ellen: a tumor-specifikus citotoxikus T-sejtek jelenléte a tumorokban, spontán remissziók, immunszuppresszált betegek esetén fokozott daganatképzési hajlam.[9] Az immunterápia célja, az immunrendszer segítése specifikus ellenanyagokkal, amik a rákos sejtek markereit hordozzák, ezzel „felébresztve” a védekező mechanizmusokat.[3] Ezek a megközelítések az egyedi beteg kezelését célozzák, nem pedig általánosságban a daganatos betegségek kezelését, a „klasszikus” doktrínákkal ellentétben. Az állatorvoslásban, viszont utóbbiak érhetőek el, ezek a sugárkezelés, a sebészi úton történő kimetszés, és a kemoterápia. A sugárkezelésnek, másnéven radioterápiának két formája van. Az egyik az úgynevezett finoman fókionált radioterápia, itt a sugárzás célja a szaporodó sejtek DNS-ének a károsítása. A másik, újabb megközelítés a „stereotactic radiation therapy”, ebben az esetben sokkal nagyobb dózist alkalmaznak rövid ideig, nagy pontossággal, ez a sejtek pusztulását eredményezi. A sugárkezelések nem túl széleskörben, de elérhetőek állatorvosi vonalon, és egy remek terápiás lehetőséget biztosítanak olyan daganatok esetében, amelyek sebészi úton nem távolíthatók el, de lokalizáltak. Ilyenek például az orr-, garatüreg, fej daganatai, agydaganatok,

csontszövetbe terjedő sarcomák.[3, 10] A sebészi úton történő eltávolítás már a 16. század óta létezik, azonban csak az analgesia, anaesthesia elterjedésével vált jó megoldássá. Dr. William Halstead az 1890-es években fektette le ennek az alapjait. Ma a megfelelő, általában 3 cm-es biztonsági zónával történő kimetszés a legfontosabb elv. Ez, bár teljes gyógyulást eredményezhet, nem minden esetben valósítható meg. A különböző haematopoetikus daganatok, illetve az elhelyezkedésük miatt nem megfelelően eltávolítható tumorok jelentik a fő korlátját. Ilyenek például általában az agydaganatok, csontszövet daganatai, bár mindkettő esetben vannak sikeres kísérletek. Osteosarcomák esetében például a végtagokon elhelyezkedőknél az amputáció egy megoldás. Az agy esetében pedig a meningiomák elég jól műthetők.[3, 11, 12]

Kemoterápia

A kemoterápia első leírása az 1940-es évek közepén Alfred Gilman-hoz és Louis Goodman-hez kötődik, akik nitrogén-mustárral kezeltek tumoros egereket. 1955-ben a National Cancer Institute kezdte el karakterizálni a szereket, köztük a mai napig használatban lévőket. A legtöbb gyógyszer valamilyen módon a DNS replikáció gátlásával éri el a gyorsan osztódó tumor sejtek károsítását.[3] A vérképzőszervek daganatos elváltozásai, a különböző lymphomák, leukémiák esetén jelenleg a legjobb lehetőség a kemoterápia, habár kimutatták, hogy a kortikoszteroidok önmagukban is képesek elérni remissziót, és mindenképpen tüneti javulást eredményeznek. A kezelések egy része csak egyféle kemoterápiás készítményre támaszkodik (például single agent doxorubicin), azonban gyakran hatásosabbak a különféle készítmények kombinációját felvonultató kezelési sémák. Ilyen például a CHOP protokoll lymphomás betegek számára. A kombinációs kezelések során a betegek előre meghatározott sorrendben kapják a különböző kemoterápiás készítményeket (CHOP esetén például vincristint, ciklofoszfamidot, doxorubicint és prednizolont). Ezek az úgynevezett maximumális tolerálható adag (maximum tolerable dose, MTD) megközelítések. A gyógyszereket, hetente, kéthetente kapják az állatok, nagy dózisban legtöbbször intravénásan, kórházi körülmények között.[3, 13] Újabban alacsony dózisu, más néven metronomikus kemoterápiás kezelést is gyakran használnak, akár az MTD kezelés kiegészítéseként. Ebben az esetben naponta kis adag gyógyszert kap az állat. Az MTD protokollok jellemzője, hogy nagyobb arányban reagál a tumor a kezelésre, azonban a citotoxikus gyógyszerek mellékhatásai is jelentősebbek.[14]

Egyes tumorok esetében kizárólag a kemoterápiás kezelés használatos (jellemzően a vérképzőszervi daganatok), azonban a kemoterápia gyakran egyéb kezelési sémák kiegészítéseként merül fel. Kuratív vagy citoreduktív céllal a műtéti beavatkozások előtt

neoadjuváns (a tumor méretének a csökkentésére), vagy utána adjuváns kezelés adható (az esetleges keringő tumorsejtek vagy metasztázisok kezelésére). [3, 13]

Mellékhatások

A beadási módok és a beadott szerek is változatosak és tumorfüggő, hogy melyik készítményre javul a beteg állapota. A citotoxikus gyógyszerek súlyos mellékhatásokat okozhatnak, amellett, hogy a daganatos beteg önmagában a betegség miatt is kerülhet különböző, akár életet veszélyeztető állapotokba. A mellékhatások megítélésének standardizálása elsősorban a klinikai kutatásban fontos. Erre a célra állatorvosi vonalon is tettek javaslatot (Veterinary Cooperative Oncology Group Common Terminology Criteria for Adverse Events, VCOG-CTCAE v2). Ezek közül a fontosabbakat (elsősorban azokat, melyek retrospektív vizsgálatokban könnyen detektálhatóak) az 1. táblázat szemlélteti. A két legfontosabb mellékhatás csoport a gasztrointesztinális toxicitás és a csontvelő szuppresszió többféle mérőszáma szerepel, a láz mellett, ami a felülfertőződés jele. A mellékhatások súlyossága általában a következőképp foglalható össze: a grade 5 a halálos kimenetelű esemény, a 4 életveszélyes állapotot jelöl, a 3-as a kórházi ellátást igénylő állapotot írja le. Az 1-es, 2-es mellékhatások általában maguktól gyógyuló, de tünetekben megnyilvánuló állapotok. Számos egyéb szervrendszerhez kötődő esemény is szerepel még ebben a forrásban, például: máj, vese, metabolikus zavarok, neurális rendellenességek, szív, tüdő. Mindegyik esetén többféle érték meghatározásával.[15]

A leggyakoribb mellékhatások közé tartozik a kemoterápia indukált neutropenia. $2,5 \times 10^9/L$ neutrophil sejtszám alatt már mellékhatásként kezeljük, habár $1 \times 10^9/L$ felett nem szoktunk klinikai tüneteket látni. A meggyengült immunrendszerrel melegágyává válik a szervezet a másodlagos, fertőző betegségeknek, ennek legjellemzőbb tünete a láz. Egyes gyógyszerek (például a doxorubicin) okozhatnak anaphylaxiás sokkot, hisztamin és egyéb gyulladásozó citokinek felszabadításával. Gyakori a gasztrointesztinális rendszer károsodása is. Ez általában enyhe emésztőszervi panaszokhoz vezet, de előállhat életveszélyes állapot is. A gyorsan osztódó kriptá sejtekben történő pusztítás felszívódási és metabolikus zavarokhoz vezet, a hányás, hasmenés kiszáradáshoz.

Mellékhatás	1. fokozat	2. fokozat	3. fokozat	4. fokozat	5. fokozat
Neutropenia ($10^9/L$)	1.5 to <LLN	1.0–1.49	0.5–0.99	<0.5	Halál
Thrombocytopenia ($10^9/L$)	100 to <LLN	50–99	25–49	<25	Halál
Hemoglobin (g/dL)	10.0 to <LLN	8.0–9.9	6.5–7.9	<6.5	Halál
Vörösvértestszám ($10^9/L$)	4.0 to <LLN	3.0–3.9	2.0–2.9	<2.0	Halál
Láz	39.5–40.0°C	>40.0–40.8°C	>40.9–41.7°C	>41.8°C	Halál
Fogyás	>5% de <10% a kiindulási értéktől	10%–15% a kiindulási értéktől	>15% de <20% a kiindulási értéktől	>20% a kiindulási értéktől	Halál
Hányás	24 órán belül jelentkező hányás, amely gyógyszeres kezelés és/vagy parenterális (IV vagy SC) folyadékok használatával vagy anélkül megszűnik	24 óránál tovább tartó hányás	Kórházi kezelést igénylő hányás; zavarja az ADL-t	Életveszélyes (pl. hemodinamikai összeomlás)	Halál
Hasmenés	Csökkent székletkonzisztencia vagy enyhe hasmenés, amely 24 órán belül megszűnik gyógyszeres kezelés és/vagy parenterális (IV vagy SC) folyadékok használatával vagy anélkül	24 óránál tovább tartó hasmenés	Kórházi kezelést igénylő hasmenés; zavarja az ADL-t	Életveszélyes (pl. hemodinamikai összeomlás)	Halál

1. táblázat: LLN: normál alsó határ (lower limit of normal) ADL: mindennapi tevékenységek (activities of daily living - evés, alvás, ürítés) A táblázat sorai a Veterinary Cooperative Oncology Group—Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2)-ből származnak.[15]

A jól működő kemoterápia esetén felléphet az úgy nevezett Tumor Lysis Syndrome. A gyorsan pusztuló sejtek tartalmukat a véráramba ürítik, hiperurikémiát alakítva ki, ezáltal komoly terhelésnek kitéve a vesét, ami akut veseelégtelenséget okozhat. Emellett foszfor és kálium is nagy mennyiségben szabadul fel, utóbbi következtében a calcium fokozottan ürül, hiperkalémia, hiperfoszforémia, és hipocalcaemia alakul ki. Ez epilepsziás rohamok és szívritmuszavarok formájában jelenik meg.[16] Ha ezekhez még hozzávesszük azokat a vészhelyzeteket, amikor maga a tumor okozza közvetlenül a problémát, a helye, mérete, természete alapján nagyon változatos klinikai képeket látunk. A mellékhatások diagnosztizálása nem egyszerű feladat, sok esetben az elkülönítésük a betegség hatásaitól szinte lehetetlen.

Mesterséges intelligencia

Az önmagától működő gép (robot) ötlete évezredekkel ezelőttre nyúlik vissza. A görög filozófus, Arisztotelész így gondolkodik: *“Ha minden eszköz, amikor parancsot kap, vagy akár magától is elvégezné a neki megfelelő munkát... akkor nem lenne szükség sem tanoncokra a mesteremberek számára, sem rabszolgákra az urak számára.”* A tudomány fejlődésének fontos mozgatórugója, hogy miért is élünk és hogyan gondolkozunk. ~800-ban az arab alkimisták a Takwin teóriát hozták létre, amely az élet laboratóriumi előállítását célozza. Ez már inkább

filozófiai kérdés, de ez a gondolat vezetett a MI feltalálásához is. Néhány mérföldkőben tárgyalom ennek a folyamatát.

1951: az első működő MI-k, egy sakk program, amit Dietrich Prinz írt, és egy dáma program, Christopher Strachey-től. Habár a témát már 1950-ben Alan Turing a tudományos világnak a Turing-test megalkotásával. Isaac Asimov, pedig a többi részének is bemutatja, a Robotika Három törvényének felállításával és a könyveivel.

1955-ben John McCarthy használja először a mesterséges intelligencia elnevezést.

1958-ban történik a machine learning első hardveres megvalósítása, bár az elméleti háttér már az 1940-es években megszületett.[1]

A következő 10 évben a kutatások az emberi intelligencia megértését célozzák és ennek eszközeként használják fel.

A 70-es években az MI bizonyos feladatokra specializálódott változatai komoly eredményeket érnek el. 1975-ben a MetaDendral nevű program tudományos felfedezést tesz a tömegspektrometria területén. 1979-ben a BKG legyőzi a világbajnok backgammon játékost.

Az 1980-as évek végén jelenik meg a deep learning, amely többrétegű neurális hálók felhasználásával, még gyorsabban tanul, és nonlinearis összefüggéseket is értelmez. A 90-es években az egyre fejlődő számítógépekkel a programok is fejlődnek, 1997-ben a DeepBlue meghódítja a sakk világot, legyőzve Garry Kasparovot. Ezután a MI tovább fejlődik bizonyos feladatok elvégzésében, illetve az úgynevezett generatív MI is megjelenik. Egyik első működő képviselője Siri, az iPhone-ok személyi asszisztense 2011-ben. Ezt követte rengeteg call center átalakítása, szinte minden nagyobb cég adatbázis kezelő rendszereinek az átalakulása, és végül a GOLEM (Genetic Optimization for Learning and Experimental Machines) típusú MI, amilyen például a ChatGPT. Nagyon leegyszerűsítve ez egy kombinációja genetikai algoritmusoknak és a ML-ek, egy olyan MI, ami képes folyamatosan átírni önmagát, és az evolúció alapelveit felhasználva fejlődni.[1]

Ezek a programok új távlatokat nyitottak meg. Gondolhatunk a fordításra nyelvek között: az 5 évvel ezelőtti google fordító minőségére és arra, amire manapság képes a ChatGPT.

A MI integrálása a medicinában egy jelenleg is zajló folyamat, rengeteg területen használják a kutatásban, oktatásban, és egyre több helyen a közvetlen gyógyításban is. Candice P. Chu a ChatGPT-nek az állatorvosi használhatóságáról írt értekezésében jelenik meg, hogy az átlag állatorvos idejének a 35%-át az adminisztrálás, kórlapok írása, betegek adatainak a felvétele és hasonlókat teszik ki. Ezt már a mai technológiával is képes lenne elvégezni a MI. Szintén ez a cikk említi, hogy bonyolult humán eseteket 57%-ban képes diagnosztizálni. Érdekesség: a Georgiai Egyetem 3-ad évének 15 tantárgyából összeállított közel 500 kérdéses tesztet 77%-ra

oldotta meg. Azért emeltem ki ezt, mert ez a jéghegy csúcsa, a ChatGPT az interneten elérhető adatok alapján tanul, de nagyon széles körből. Ezek a számok egy hasonló, de bizonyos szakterületre specializálódott MI esetén csak jobbak lennének.[17]

Neurális hálózatok

Mi az a neurális hálózat? A ML-ben a neurális hálózat (NN) perceptronokból (3. ábra) áll. Az elnevezéshez a természetből nyert inspiráció a NN egységeire utal. A perceptronok közötti információterjedés a humán neuronok és dendritek mintájára (2. ábra) van modellezve. A többrétegű perceptron hálózatokban a felépítésben látunk leginkább hasonlóságot, míg a „spiking” típusú NN-okban a neuron aktivitás is megjelenik (hasonlóan az agyhoz, információ tüskéket, egy számot, küldenek egymásnak a perceptronok, és akkor lépnek működésbe, ha az

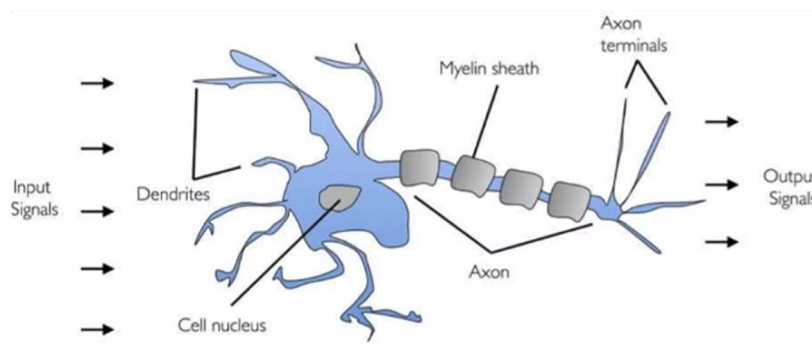
Biológiai Neuron	Mesterséges Neuron
Sejtmag	Neuronok
Dendritek	Bemenet (input)
Szinapszisok	Súlyok (weights)
Axon	Kimenet (output)

2. táblázat: Biológiai és mesterséges neuronok hasonló funkciót ellátó egységei.

adott „ingerküszöböt”, értéket, elérték). A mesterséges, és a biológiai neuronok összevetése a részeik és azok funkciói alapján a 2. táblázatban látható. [18–20]

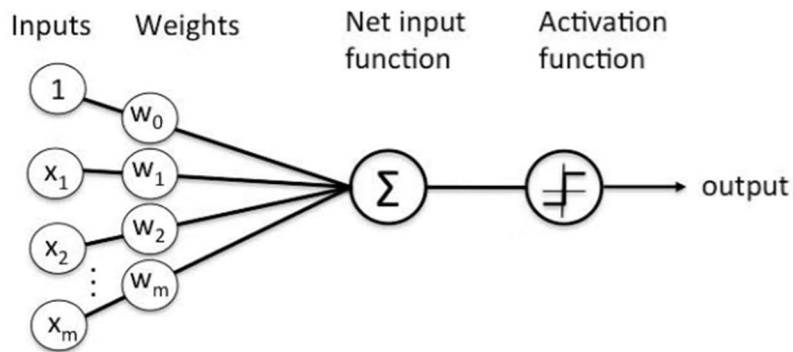
A perceptronok működése tulajdonképpen nagyon egyszerű. Hasonlóképpen az idegsejtekhez funkcionalitásuk függ a köztük levő kapcsolattól.

Amíg a biológiai neuron akkor továbbít egy szignált, amennyiben az eléri az ingerküszöböt, addig a perceptron módosít a kapott szignálon (input), majd minden esetben továbbítja (kivéve a „spiking” hálózatokat).



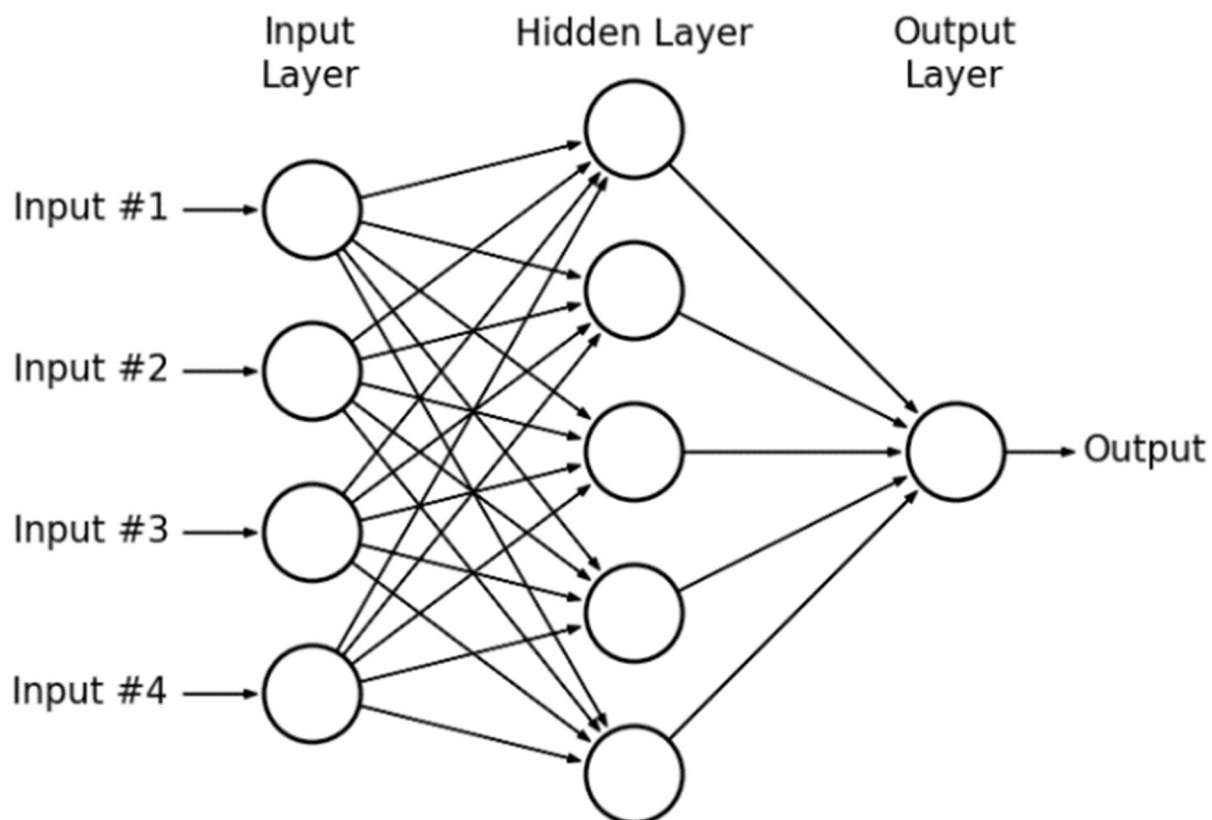
2. ábra: Biológiai neuron

A szignál különbözik: az idegrendszerben ez egy potenciálkülönbség, a perceptron esetén egy szám. A perceptron paraméterei adatmódosítások, ezek a súlyok (weights). Minden perceptron az általa kapott számot megszorozza X -el, és hozzáad Y -t, majd továbbküldi (4. ábra). A később tárgyalt tanítás folyamata a megfelelő X -ek és Y -ok megtalálása. Ezenkívül a perceptronnak része még a később tárgyalt aktivációs függvény.



3. ábra: Perceptron minden réteg, minden egyes neuronjának a felépítése [19]

Két egyszerűbb és gyakran használt neurális hálózati architektúra a konvolúciós neurális hálózat (convolutional neural network, CNN) és a többrétegű perceptron hálózat (multi-layered perceptron, MLP, a 4. ábrán látható). Mindkettőt széles körben használják kutatásban és előrejelzésben az orvosi területen. A MLP-k a legjobbak a numerikus adatok kezelésében, például vérvizsgálati értékek bemenetként történő használatakor, míg a CNN-ek a legjobbak a képalapú adatok kezelésében, például a radiológiában vagy a bőrgyógyászatban. Felépítésükben nagyon hasonlóak, a különbség a rejtett rétegek funkcióiban rejlik (4. ábra).



4. ábra: Többrétegű perceptron hálózat, a neurális háló minden pontjában egy-egy perceptront látunk, ami vagy az eredeti adatokat kapja bemenetként (input layer), vagy másik perceptrontól kap inputot (minden más réteg)[21]

A legtöbb neurális hálózat egy bemeneti rétegből, tetszőleges számú rejtett rétegből és egy kimeneti rétegből áll. Az, hogy melyik rétegben hány perceptron található bizonyos mértékben döntés kérdése. A bemeneti rétegben („input layer”) a feldolgozásra kerülő adathalmaz különböző dimenzióinak (dimenzió: a bekerülő adatsorok független változói) felel meg. A rejtett rétegek („hidden layer”) száma és mérete funkciótól és céltól függően változik, ugyanez igaz a kimeneti rétegre („output layer”). Sokszor, ha eldöntendő kérdés predikciója történik, 1 neuront tartalmaz, azonban van lehetőség több neuron alkalmazására is. Ilyen módszer a „one hot encoding”, ennek a célja, hogy a válasz magabiztossága is megjelenítésre kerüljön. Például, ha 0,1,2 kimenetel között kell differenciálni, 1 neuron esetén az egyik számot kapjuk válasznak.

Kimenet értékei	„One-hot” formában	Valószínűségek
0	[1, 0, 0]	0,1
1	[0, 1, 0]	0,3
2	[0, 0, 1]	0,6

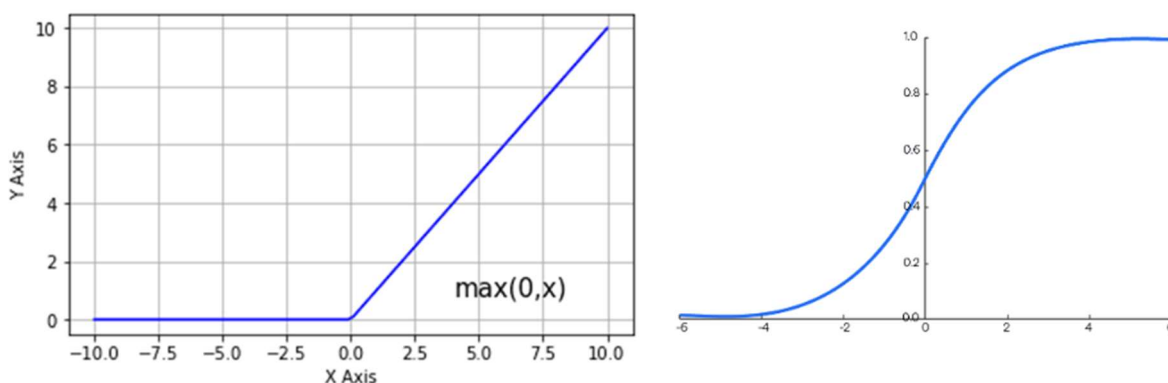
3. táblázat: One hot encoding példa, kimenetelre

A „one hot encoding”-ot alkalmazva pedig azt, hogy a neurális háló hogyan osztja meg

az esélyt a 3 kimenetel között (3. táblázat, ebben az esetben 2-es lenne a predikció, de így az is megjelenik, hogy miért).

Aktivációs függvény, „Softmax” függvény

Két fontos függvényről kell említést tenni. Az első az aktivációs függvény, ebből számos különböző létezik, például a szigmoid, hiperbolikus tangens és a rektifikált lineáris egység függvény (ReLU). Mindegyikben közös az, hogy non-lineáris függvények, non-linearitást adnak a neurális hálózathoz, így az képes lesz nem csak lineárisan szeparálható problémákat megoldani. A perceptrontól továbbított adatot alakítja át mielőtt a következő rétegbe kerülne (4. ábra). Példaként az 5. ábrán a ReLU függvény.[22] A „softmax” függvénynek (6. ábra) fontos szerepe van a „one hot encoding” esetén, az eredményeket ez a függvény alakítja valószínűséggé a kimeneti rétegben.



5. ábra: A ReLU függvény, ami minden bemeneti adatra rákerül, amikor a neuron megkapja, kivétel az output layert, bal oldalon.[23]

6. ábra: Softmax függvény, az output layerben (utolsó réteg) kerül rá a számokra, átalakítva őket valószínűségek, jobb oldalon.[23]

Vannak speciális rétegek, ezekben a perceptronok egy bizonyos funkciót látnak el, a súlyaik nem változnak. Ilyen például a „Batchnorm” réteg, amely a bemeneti adatok normalizálására szolgál. Vagy a „Dropout” réteg, ezzel egy valószínűséget állítunk be (általában 0% és ~30% között), ami azt határozza meg, hogy bizonyos rétegben szereplő neuronok és kapcsolataik mekkora eséllyel tűnjenek el ideiglenesen, essenek ki az adott tanítási lépésben. Ez nagyban segít a később kifejtett „overfitting” elleni küzdelemben.[24, 25]

Tanítás folyamata

Hogyan működik a tanítás? Hogyan talál egy neurális hálózat jó megoldást egy problémára? Képzeljünk el egy dombokból és völgyekből álló felszínt. Célunk, hogy megtaláljuk a topográfia legalacsonyabb pontját, amit globális minimumnak nevezünk. Egy ilyen két bemeneti dimenziós problémában minden pont a domb/völgy felszínén rendelkezik

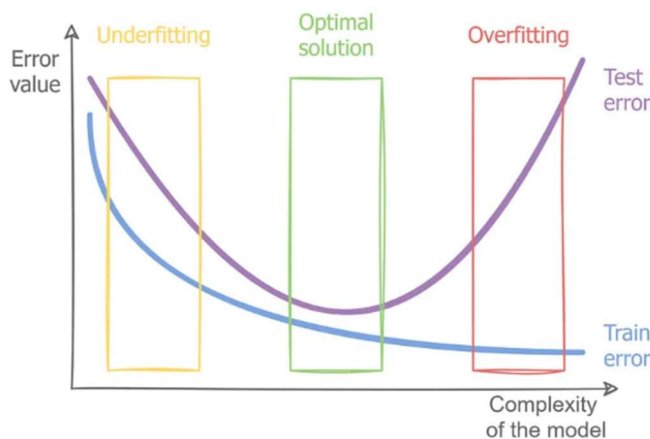
egy X-értékkal (1. dimenzió) és egy Y-értékkal (2. dimenzió). Valamint egy Z-értékkal (a magasság, ez a kimeneti dimenzió), amely mutatja, hogy mennyire rossz a megoldás. Reálisan gyakran nem érhető el a legjobb megoldás, és megelégszünk azzal, hogy találunk egy helyi minimumot, amely magasságban közel van a globális minimumhoz (azaz majdnem olyan jó megoldás, mint a legjobb). Fontos megjegyezni, hogy minden alkalommal, amikor elkezdünk egy neurális hálózatot tanítani, hacsak nincs egy rögzített kiindulási pont (seed), véletlenszerű helyről indulunk a domb/völgy topográfián. Hogyan jutunk le az aljára? Valójában ez egyszerű. Képzeljük el, hogy bármelyik kezdőpozícióban állunk, és lassan elkezdünk lefelé sétálni. Ha folyamatosan lefelé sétálunk, biztosan elérjük az alját? Igen, de csak az adott völgynek, nem tudjuk, hogy a teljes felszínen van-e mélyebb. Általánosságban ezt a folyamatot „gradient descent”-nek nevezzük, így egy helyi minimumba fogunk jutni, ami azt jelenti, hogy egy pont, ahol minden szomszédos pont magasabb nálunk, így körülnézve nem látunk jobb megoldást. Mi van akkor, ha nem kis lépésekben pontról pontra sétálunk, hanem nagyokat lépünk? Így jobban elkerülhetjük a nem kívánt minimumokat, de átugorhatjuk vagy túlléphetjük a kívánt globális minimumot. Ez a távolság, amit ugrunk, a tanulási ráta (learning rate). Ez a tanítás elején, illetve során is állítható érték, csökkentése növeli a tanítási időt, de csökkenti a globális minimum elkerülésének esélyét.

Hogyan mérjük gyakorlatban, hogy mennyire jó a megoldásunk?

Azt mondtuk, hogy a magasság azt jelzi, mennyire rossz a megoldás. A gyakorlatban ennek a kifejezése a veszteség (loss), vagy hiba (error). Ez a hiba gyakran úgy van meghatározva, hogy matematikai értelemben mennyire távol van a megoldásunk a valódi megoldástól. Kivonhatjuk egymásból a kettőt, használhatjuk a távolságuk négyzetét, vagy összehasonlíthatjuk a valószínűségi eloszlásokat. Bár a dombság példája egyszerű, vizuálisan elképzelhető, 2 dimenziós probléma, ez nem szükségszerűen van így. Bármennyi dimenziót tartalmazhat a hálózat, minden egyes dimenzióval nő a probléma komplexitása, és egyre nehezebb megoldani.

Hogyan néz ki a gyakorlatban a tanítás? Van egy tanító adathalmaz, amely újra és újra bekerül a NN-be. Az adatokat adott méretű „batch”-ek (kisebb véletlenszerűen generált adathalmazok) formájában kapja a NN, például 16 vagy 32 adatot tartalmazó. Minden „batch” előrefele áthalad rajta, és minden esetben ad egy kimenetet. Ezen kiszámítható a hiba, összevetve a kívánt eredménnyel (globális minimum a domb, völgy példán) és visszaszámítható, hogy melyik neuron mennyit adott a jó vagy rossz kimenethez. Ezek alapján egy optimalizáló program módosítja a paramétereket (súlyokat) a hálózatban, figyelembe véve azok hozzájárulását a jó vagy rossz kimenethez. Így a hálózat paramétereinek frissítése minden batch után megtörténik. Miután az összes adat átment a hálózaton, befejeztük az úgynevezett

„epoch”-ot, és folytatjuk. Az „epoch” a tanítási folyamat egy egysége, amikor az egész adathalmaz feldolgozásra került egyszer. Jellemzően az „epoch”-ok után kerül értékelésre a hálózat a pontosság és a hiba kiszámításával a tanuló adatkészleten. Ezek az értékek idővel javulnak előbb-utóbb az egész ismert adatbázist megtanulja a program. Viszont ha túl sokáig tanul a NN, fellép az „overfitting” jelensége. Ha túl jól megtanulja a tanító adathalmazt elveszíti azt a képességét, hogy korábban nem látott adatokon általánosítson (generalizáljon), ez az „overfitting”. Ennek az ellentéte, amikor súlyosan alul tanítjuk a tanító adathalmazon, ezt „underfitting”-nek nevezzük, ebben az esetben hiányoznak azok a paraméterek, amik alapján jól prediktálhatna. Általában néhány száz vagy néhány ezer „epoch”-ot tanítunk a hálózaton, a tanulási rátától és más változóktól függően. Ilyen változó például a tanító adathalmazban az adatok heterogenitása, ez minél magasabb, annál gyorsabban felléphet az „overfitting”. Jellemzően a tanító adathalmaz csak egy leképezése a valóságnak és a cél a modell által nem



7. ábra: hogyan változik a prediktált pontosság, illetve az információ veszteség a modell komplexitásával. Ugyanez az ábra igaz akkor is, ha az x tengelyen a tanított epochok számát tüntetjük fel.

látott adatokon történő felhasználása. Erre egy módszer az adathalmaz egy részének a leválasztása és ennek a felhasználása teszt adathalmazként, minden betanított modell értékelésre kerül ezen is, és a teszt adathalmazon való pontosságra történik az optimalizálás. A 7. ábrán kerül szemléltetésre, hogy hogyan változik a hiba a tanító adathalmazon és a teszt adathalmazon a modell komplexitásával, vagy az „epoch”-ok számával.

Mesterséges intelligencia a diagnosztikában

2017-ben Federico Cabitza és Giuseppe Banfi összegyűjtöttek 15 különböző kutatást, amik ML modelleket tanítottak be az adatok elemzésére. Például Nelson és mtsai. egyértelműen megállapították, hogy a kreatininszint biztos előrejelzője a traumás agysérülés kimenetelének. Lin és mtsai. az egészségügyi adatbázisokból nyerték ki a reumatoid artritiszes eseteket automatikusan, egy betanított modellel 83%-os pontossággal. Razavian és munkatársai 4,1 millió egyén gyógyszeres nyilvántartásait, egészségügyi adatait és laboratóriumi teszteredményeit gyűjtötték össze 2005 és 2009 között. Ebből a 2-es típusú cukorbetegség előfordulásának előrejelző adatait keresték. A magas ALT koncentrációk voltak a legmagasabb

korrelációval társítva. A laboratóriumi tesztek közül a legjobb előrejelző változók a glikált hemoglobin (HbA1c), a glükóz, a nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin, a szén-dioxid és a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) voltak. Ez a tanulmány még előre vetíti azt is, hogy akár sok milliós adatbázisoknak a kielemezése a népegészségügyben mekkora lehetőségeket rejt.[26] 2016-ban, egy több mint 5000 beteget vizsgáló kutatás 97%-os pontossággal tudta meghatározni a beteg klinikai adataiból és egyéb véradataiból a vér ferritin szintjét.[27]

Számos más példa is van a ML felhasználhatóságára a diagnosztikában, legyen az akár a közvetlen teszt eredmények pillanatszerű értékelése, akár döntés-, tervezéstámogatás. A diagnózis felállításának folyamatát egy döntési fával is leképezhetjük, ahol a különböző döntések teszteket, vizsgálatokat, kérdéseket jelentenek a betegség leszűkítésének irányába. A MI kiválóan alkalmas ennek a kezelésére, új diagnosztikai útvonalakat találhat ki, kihagyhat felesleges lépéseket, ezzel gyorsítva és egyszerűsítve az orvosok dolgát.[28–30]

Mesterséges intelligencia az onkológiában

Az onkológiában már most is komoly szerepe van a MI-nak. A humán medicinában elterjedt módszer a daganatos sejtek biomarkereinek a vizsgálata. Ennek a területnek a fejlődésében hatalmas lendületet adott a ML retrospektív használata. Például az immunoterápia, bár sok esetben nagyon jó eredményeket mutat, immunotoxicitást is válthat ki. ML segítségével rutin klinikai vizsgálati eredményeket felhasználva, próbálták megjósolni, hogy az adott betegnél felfog-e lépni az immunotoxicitás, ~75%-os predikciót értek el. [31] Más területen a hagyományos kemoterápiás szerek esetén 2021-ben Carlos Caldas és csapata 87%-os eredménnyel tudta megmondani ML használatával, hogy érzékeny lesz-e a tüdődaganat az adott gyógyszerre. Ehhez DNS és RNS mintázatokot használtak fel a tumorból és a környező szövetekből, amelyekről korábban kimutatták, hogy lehet összefüggés a rezisztenciával, azonban egyik sem volt önmagában megbízható.[5] Egyidejű vizsgálatuk viszont ezzel az eredménnyel zárult, mivel a MI képes több marker egyidejű vizsgálatára és a non-lineáris korrelációk felismerésére, ezáltal olyan mintázatokot talál, amire az emberi agy nem képes. Egyes programok képek alapján képesek elkülöníteni a daganatos szövetet az egészségestől, ezzel gyorsítva és automatizálva a kórszövettani diagnózist. Terápiaválasztásban döntéstámogató eszközként is használják, például kemo-, és immunoterápia esetén.[5, 32, 33] Kiváló példa erre a neuro-onkológia területén 2022-ben született cikk, Felix Ehret és mtsai. tollából. Az agydaganatok esetén ML-et használnak képalkotásban a szekunder daganatok diszkriminálására a primer tumoroktól. A növekedés nyomonkövetésére, a túlélés prediktálására, terápiaválasztásban pedig a biomarkerek feldolgozására, ezáltal a rezisztencia

kiértékelésére.[32] Az onkológiában rengeteg a tér a MI által nyújtott lehetőségek kiaknázására, úgy humán, mint állatorvosi vonalon. Mindkettő, de leginkább állatorvosi vonalon a legnagyobb akadálya ennek az adatok mennyisége és feldolgozhatósága.

Mesterséges intelligencia az állatorvoslásban

Az előbbi gondolat ellenére rengeteg kiaknázatlan lehetőség rejlik a ML modellek felhasználására. Egy 2022-es összefoglaló cikk többféle területen történő alkalmazásokat is említ, például a viselkedés analízis területén, illetve a patológiában. Előbbinél 3 kutatást fejt ki, ami a kutyák viselkedéseinek a felismeréséről szól, automatizált ML modellekkel. Mindhárom esetén egy nyakörv gyűjti a valós idejű adatokat. Az ML modell feldolgozza ezeket és nagy pontossággal megállapítja, hogy milyen cselekvést hajt végre az állat. Bizonyos cselekvés mintázatokra működik, evés, ivás, szaglászás, játék, simogatódás stb.[34] Patológiai oldalon Kitchai és mtsai. írtak le egy NN-t, ami az avian malaria kórokozóját mutatja ki vérkenetből 97%-os pontossággal. Egy másik tanulmányban a mitotikus ráta osztályozását vizsgálták orvosokkal való összehasonlításban, és jobb eredményt mutatott a ML modell, mint a patológiával foglalkozó állatorvosok. Szintén egy hasonló megközelítésben 98,7%-os pontossággal állapította meg egy sejtről, hogy aggregált retikulocytá-e. Nagamori és mtsai. bélsárvizsgálatból történő parazita kimutatást automatizáltak. A modellük 97,6% - 100%-os specificitást és 65,7% - 100%-os szenzitivitást ért el attól függően, hogy melyik parazita jelenlétét prediktálta.[34]

2019-ben K.L. Reagen és mtsai. írtak le egy tanulmányban a modelljüket, amely a hypoadrenocorticismus, másnéven Addison-kór diagnosztizálását végzi. Szérum biokémiai adatok és hematológiai adatok alkotják a bemeneti dimenzióit, és a betegség jelenlétét prediktálja, sokkal jobban, mint bármely korábbi módszer (96,3%-os szenzitivitással és 97,2%-os specificitással működik). 1041 állat alkotta az adatbázisukat (minden állaton végeztek ACTH stimulációs tesztet), ebből 133 lett megerősítetten Addison kóros, egy részüknél korábban a gyanú sem merült fel.[35]

Számos egyéb forrás is foglalkozik a ML modellek applikálásával, akár az állatorvoslásban, akár a diagnosztikában, és ezek száma egyre nő. A fenti példák alapozzák meg azt, hogy ez a téma milyen súllyal bír a mai tudományban. Óriási adatbázisok várnak még feldolgozásra, amellet, hogy az adatok tárolásának az üteme is fokozódik. A MI nem csak a kutatásban, de az alkalmazott tudományban is egyre nagyobb teret nyer és egyre több területen jelenik meg. Hatalmas előnye, hogy nem kell pontosan tudni mi a kérdés, meg tud vizsgálni nagyobb adathalmazokat, amik tartalmazznak esetlegesen felesleges dimenziókat. Új korrelációkat, és új

megközelítéseket adhat a diagnosztikához. Ezek a lehetőségek adták a kezdő lökését ennek a dolgozatnak is.

Célkitűzések

Jelen kutatásban retrospektív adatok használatával a következő kérdéseket vizsgáltuk: a kemoterápiás kezelések során elvégzett rutin klinikai adatok és hematológiai paraméterek (olyan adatok, melyek minden egyes alkalmazásnál felvételre kerülnek) felhasználhatóak-e potenciális mellékhatások előrejelzésére mesterséges intelligencia használatával; melyik adatok korrelálnak leginkább a mellékhatások kialakulásával; végül pedig vizsgáltuk, hogy a kialakított modell hogyan teljesít gyakorló állatorvosokkal összehasonlítva, azaz hogy valóban hasznos-e, mint döntéstámogató rendszer.

Anyag és módszer

Adatok

Adatgyűjtés és előkészítés

A modell tanítására retrospektív adatok használatával került sor. Az Állatorvosi Hematológiai és Onkológiai Központban 2022. szeptember 16. és 2024. január 30. között kezelt kutya betegek adatait vizsgáltuk, melyek nagy dózisu (maximal tolerable dose, MTD) kemoterápiás kezelésben részesültek.

A klinikai adatokat a Doki for Vets Connect rendszerből (v. 10.00.1928, Alpha-vet Kft, Székesfehérvár, Magyarország) nyertük ki. Olyan betegadatokat rögzítettünk, melyek minden kezelés esetében egyértelműen meghatározhatóak voltak. Ezek a következők: testtömeg, testtömeg változás, kor, nem, fajta, ivarosság, kapott gyógyszer és dózisa, diagnózis, stage, komorbiditás, kiegészítő terápia, mellékhatás típusa, súlyossága. A kutatásba azok a kezelések kerülhettek be, melyeket az állatok gyakran kaptak: legalább 5 különböző állat, legalább 10 kezelése szerepel az adatok között. Így végül 7 gyógyszer alkalmazásának vizsgálatára került sor (carboplatin, CCNU, vincristin, vinblastin, mitoxantron, ciklofoszfamid, doxorubicin és analógjai).

Az egyes kezelésekhez tartozó hematológiai adatokat a klinikán működő LabSoftLims rendszerből nyertük ki (v 2.8, NetCare Kft, Kalocsa, Magyarország). A mintavételre a kezeléseket megelőzően került sor standard technika használatával. A v. cephalica antebrachiból vagy egyéb alkalmas vénából zárt rendszerben került sor vérvételre EDTA tartalmú csövekbe. A minták elemzésére a vérvételt követő 1 órán belül került sor Sysmex XT2000-iV hematológiai automatán (Sysmex Hungária Kft, Budapest, Magyarország). Az eredmények megbízhatóságát napi kontroll biztosítja a laboratóriumi SOP-nak (standard operational procedures) megfelelően.

A mellékhatások súlyosságának értékelésére a kórlapokban megjelenő adatok alapján VCOG-CTCAE v2 szerint került sor.[15]

3 mellékhatás kategóriát hoztunk létre súlyosság szerint: 0 – nincs mellékhatás, 1 – enyhe mellékhatás (VCOG CTCAE grade 1,2) illetve 2 – súlyos mellékhatás (VCOG CTCAE grade 3-5, hospitalizáció vagy elhullás).

Felhasznált adatok

Az eredeti adatbázis ~150 féle adatot tartalmazott (beteg azonosítókat, a szervezeti egység, kezelő orvos azonosítóit, mintavételi, jóváhagyási időt, és adatokat a használt panelekről), köztük közel 100 féle hematológiai adatot, kenetvizsgálati eredményt. A véradatokból azok kerültek felhasználásra, amelyek a legtöbb panelben szerepelnek, a legtöbb hematológiai

Dimenzió	Hiányzó érték	Hiányzó %	Dimenzió	Hiányzó érték	Hiányzó %
Vörösvérsejtszám	12,00	1,71	Neutrophil granulocyták szám	35,00	4,99
Hemoglobin	12,00	1,71	Eosinophil granulocyták szám	19,00	2,71
Hematokrit	12,00	1,71	Basophil granulocyták szám	15,00	2,14
MCV	12,00	1,71	Lymphocyták szám	32,00	4,56
MCH	12,00	1,71	Monocyták szám	27,00	3,85
MCHC	12,00	1,71	HCT aut	12,00	1,71
CHCM	699,00	99,71	HGB aut	12,00	1,71
CH	13,00	1,85	MCHC aut	12,00	1,71
RDW	13,00	1,85	Reti szám aut	18,00	2,57
RDW-SD	16,00	2,28	MPXI	699,00	99,71
Thrombocytaszám	17,00	2,43	Reticulocyták %	18,00	2,57
MPV	108,00	15,41	Reticulocyták szám	18,00	2,57
MPC	701,00	100,00	MCVr	699,00	99,71
PCT	107,00	15,26	CHCMr	699,00	99,71
PDW	108,00	15,41	CHr	13,00	1,85
Fehérvérsejtszám	12,00	1,71	L-RTC %	18,00	2,57
Neutrophil granulocyták %	35,00	4,99	M-RTC %	18,00	2,57
Eosinophil granulocyták %	18,00	2,57	H-RTC %	18,00	2,57
Basophil granulocyták %	14,00	2,00	Monocyták %	27,00	3,85
Lymphocyták %	32,00	4,56	Monocyták %1	577,00	82,31

4. táblázat: A törzsadatbázis véradatai, a hiányzó adatpontokkal és százalékokkal

automata képes mérni őket, így a modell kiterjeszthető más klinikák adatainak a vizsgálatára is. Ezekből, a klinikai adatokból és a rögzített mellékhatás értékekből (5. táblázat) jött létre a törzsadatbázis (4. táblázat).

Nem	Ivartalanított-e	Hányadik kemó?
metronomikus	szteroid	Hányáscsillapító
Komorbiditás	NSAID	kor
Mellékhatás típus	Grade	Mikor?
Stage	Diagnosis	fajta
Testsúly Kg	Testtömeg változás	születési év
PEG-doxorubicin	vinorelbin	chlorambucil
doxorubicin	mitoxantron	pegaszpargáz
ciklofoszfamid	vincristin	vinblastin
mintaid	carboplatin	CCNU

5. táblázat: A törzsadatbázis klinikai adatai, és a mellékhatásokról, kezelésekről gyűjtött adatok

Egyes adatok hiányát kizáró tényezőként kezeltük (például gyógyszer, dózis)². A többi esetben a helyettesítést választottuk, az adatbázis mediánjával. A vérértékeknél 20%-ban maximalizáltuk a hiányzó adatpontok arányát, efelett az adatokat elvetettük, a modellben nem használtuk.

Adatfeldolgozás

Az adatfeldolgozás („data processing”) folyamata során (8. ábra, fejezet végén) a NN számára értelmezhető adathalmaz létrehozására került sor a törzsadatbázisból.

² Azokat az adatsorokat, ahol nem lehettünk benne biztosak, hogy történt kemoterápiás beadás, egyből elvetettük

Dimenzió	Átlag	Medián	stddev	min	max
Mintaid	30492746			22529345	38033677
Keverek	0,81	1,00	0,39	0,00	1,00
Kor	10,29	10,00	3,10	3,00	18,00
Neme	0,59	1,00	0,48	0,00	1,00
Ivartalanított	0,55	1,00	0,50	0,00	1,00
Vörösvérsejtszám	6,33	6,37	1,35	1,18	9,70
Hemoglobin	149,29	153,00	31,93	30,00	234,00
MCV	66,26	66,10	4,56	48,40	86,40
CH	23,77	24,10	2,18	5,80	28,00
RDW	17,78	17,90	2,52	11,30	30,30
MPV	9,90	9,80	1,07	7,00	13,50
PDW	11,44	11,10	3,07	6,40	53,50
Thrombocytaszám	326,19	308,00	153,68	11,00	1096,00
Reticulocytaszám	82,97	72,50	57,44	3,10	425,60
Chr	25,36	25,70	2,70	5,80	30,80
L-RTC %	80,22	81,40	9,81	47,50	100,00
M-RTC %	14,01	13,70	6,56	0,00	33,10
H-RTC %	5,76	4,50	4,74	0,00	33,30
Fehérvérszám	13,94	9,20	27,33	0,80	479,80
Neutrophil granulocytaszám	8,11	6,20	6,50	0,10	48,90
Eosinophil granulocytaszám	0,34	0,30	0,31	0,00	1,80
Lymphocytaszám	3,32	1,70	22,26	0,10	453,40
kemo_num_log	2,04	2,08	0,83	0,69	3,71
weight	25,30	23,50	15,54	3,20	76,90
weight_diff	0,07	0,00	2,29	-24,94	29,17
NSAID	0,11	0,00	0,32	0,00	1,00
metronomikus	0,10	0,00	0,30	0,00	1,00
szteroid	0,36	0,00	0,48	0,00	1,00
carboplatin	0,06	0,00	0,22	0,00	1,00
CCNU	0,05	0,00	0,22	0,00	1,79
ciklofoszfamid	0,12	0,00	0,34	0,00	1,37
vincristin	0,48	0,69	0,49	0,00	1,95
vinblastin	0,08	0,00	0,28	0,00	1,87
doxorubicin	0,18	0,00	0,36	0,00	1,24
mitoxantron	0,07	0,00	0,25	0,00	1,10
diagnosis	0,71	1,00	0,45	0,00	1,00
grade	0,39	0,00	0,64	0,00	2,00

6. táblázat: a training_set adatainak a megoszlása Z-score normalizálás előtt, de a kategóriákba sorolható adatok kategorizálása után. A rövidítések megtalálhatóak a rövidítések jegyzékében.

Készítettünk egy korrelációs mátrixot (9. ábra, Eredmények fejezet), hogy vizuálisan megvizsgáljuk az adatok egymás közötti lineáris összefüggéseit. Az eredményeket statisztikai módszerek és szakirodalmi adatok alapján értékeltük, majd ez alapján elvetettünk dimenziókat. Az egymással közel 100%-ban korrelálók esetén egyet tartottunk meg, például vörösvérsejtszám – hematokrit-ból a vörösvérsejtszámot.

Módosítások az eredeti adatokon

A törzsadatbázis adatai közül végül 36-ot használtunk fel a modell betanításához és validálásához, a mellékhatást leíró adatok közül, pedig egyet, a súlyosságot, valamint ezeket a MintaID szerint rendszereztük. Ez lett az első tanító adatbázis. (6. táblázat)³.

A létrehozott modell számszerű adatokat használ. Ennek megfelelően a kigyűjtött adatokat módosítani kellett („pre processing”). A kategóriákba sorolható adatoknál diszkrét számértéket rendeltünk az egyes kategóriákhoz, míg a folyamatos változóknál Z-score normalizálásra került sor a következők szerint:

(X) az adott érték

(μ) az adatok átlaga

(σ) az adatok szórása

$$z = \frac{X - \mu}{\sigma}$$

A mellékhatások grade-je mellett módosítottuk az állat fajtáját, ivart, ivarosságot, azt, hogy hányadik kemoterápiát kapta, valamint létrehoztuk a testtömegváltozás paramétert, változtattunk a dózisokon és a diagnózison. Lent zárójelben a végső tanító adatbázisban (training_set) szereplő értékei az adott klinikai adatnak, amennyiben az nem egy számérték.

³ az első tanító adatbázis és a training_set ugyanazokat a dimenziókat tartalmazza, számszerű értékeket csak a dimenziók transzformálása után tudunk bemutatni.

Állat fajtája: keverék (0), fajtatiszta (1) elkülönítést alkalmaztunk, fajtatisztának tekintettük azokat az egyedeket is, amelyek törzskönyvvvel ugyan nem rendelkeztek, de markánsan hordozták a fajtajellegeket.

Ivar, ivarosság: hím (1), nőstény (0), ivartalanított (1), ivaros (0)

Diagnózis: vérképzőszervi daganatok (1), egyéb tumorok (0).

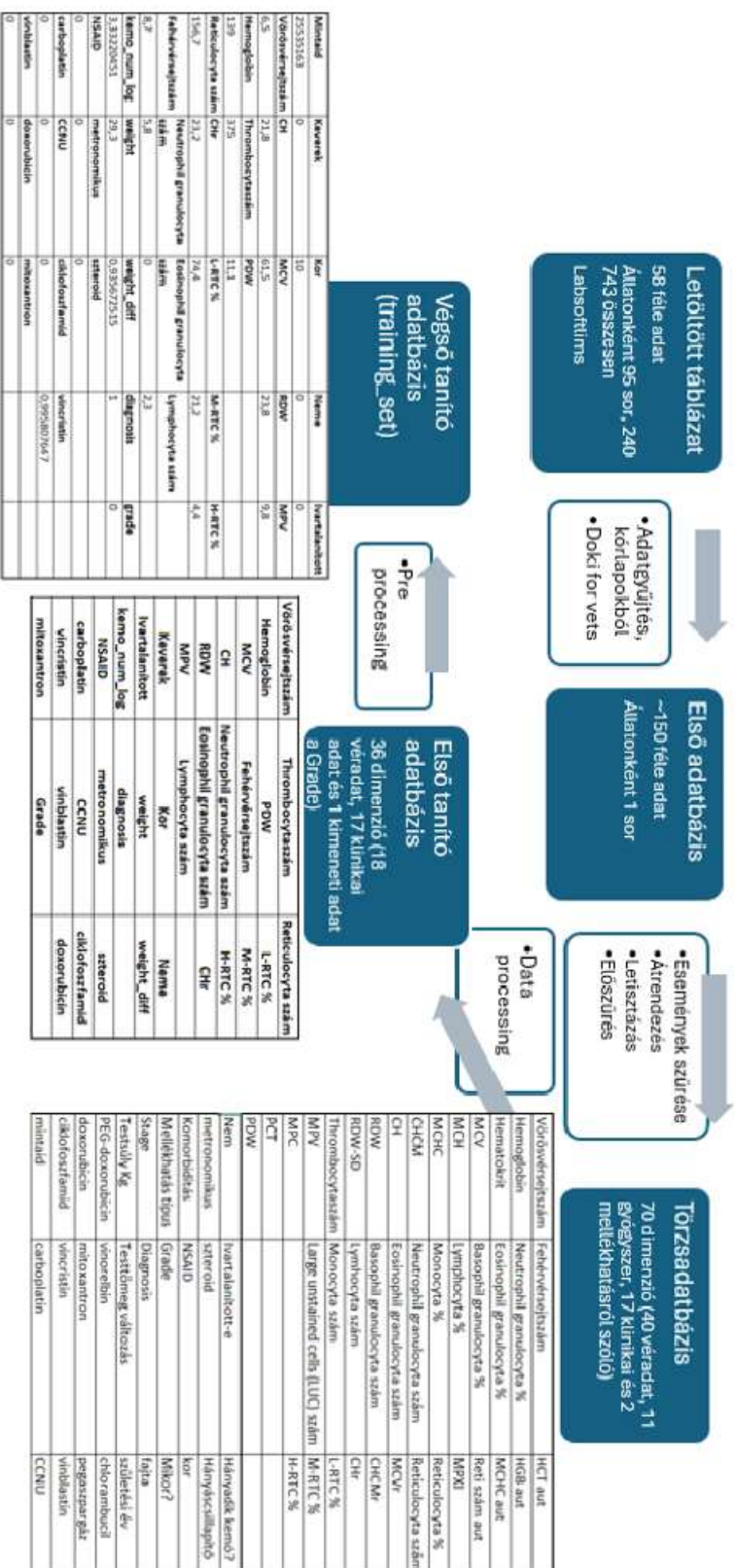
Hányadik kemoterápia: hozzáadtunk a számhoz 1-et és vettük a természetes alapú logaritmusát.

Testtömegváltozás: amennyiben volt adat 1 hónapon belüli testtömegmérésről, akkor a 7 napra normalizált testtömeg változás százalék 100*-osát használtuk, amennyiben nem akkor 0-t.

Dózisok: A dózisok esetén a kiegészítő terápiáknál (NSAID, metronomikus, szteroid) csak kapott vagy nem kapott kimenetelt vizsgáltunk. A kemoterápiás dimenzióknál, pedig minden dimenzió értéke 0, ha az állat nem kapott az adott szerből, amennyiben kapott, akkor a kemoterápia intenzitása az értéke. Utóbbi értéket úgy kaptuk, hogy a dózist elosztottuk a testfelülettel (BSA). A testfelület számítására az alábbi képletet használtuk:

$BSA = 0,101 \times \text{testtömeg}^{0,67}$.

Ezekkel a módosításokkal jött létre a végső tanító adatbázis (training_set).



Ábra 8.: Az adatfeldolgozásnak (data processing), és az előkészítő lépéseknek a folyamata. A 3 bemutatásra kerülő adatbázis, a bennük szereplő dimenziók felsorolásával: Torzadatabázis: minden felhasználónak tünő adatot tartalmaz. Első tanuló adatbázis: azokat a dimenziókat tartalmazza, amiken a NN tanulni fog, de még a mért formában. Végző tanuló adatbázis (training_set): ezen tanultunk a NN-t. A training_set adatból egy sor bemutatásra kerül a dimenziók alatt (az értelmezhetőség kedvéért a Z-score normalizálás előtt).

Neurális hálózat

Egy többrétegű perceptron (MLP) típusú NN-t használtunk. A mi esetünkben a bemeneti réteg 35 neuront tartalmaz (a training_set 37 dimenzió, de a MintaID, és a grade nem bemeneti adatok)⁴. Több rejtett rétegünk van, és végül egy kimeneti réteg, amely tartalmazza az előrejelzésünket a várt mellékhatás súlyosságára vonatkozóan. A neurális hálózatunk több ReLU aktivációs réteget (5. ábra) tartalmaz, és egy Softmax réteget (6. ábra) az output végén. A Softmax réteg miatt az eredményeinket valószínűség formájában kapjuk meg. Ebből azt az értéket prediktáljuk, ami a legnagyobb valószínűséggel szerepel (például: enyhe mellékhatás esélye 0,1, közepesé 0,3, súlyosé 0,6 -ebben az esetben az utolsót, azaz a súlyos mellékhatást). Használunk „Batchnorm”, és „Dropout” réteget is, előbbi a bemeneti adatok heterogenitása miatt, utóbbit az „overfitting” ellen.

A tanítás során a 2 kimenetel vizsgálatokor (lesz-e mellékhatás, vagy sem) 10%- test set aránnyal dolgoztunk. A 3 kimenetel esetén (súlyosságot is figyelembe vesszük) 15%-al.

Értékelés

Az eredmények értékelésénél a test_seten és a training_seten mértünk pontosságot és számítottunk specificitást, szenzitivitást. Létrehoztunk egy összehasonlító tesztet, amit az Állatorvosi Hematológiai és Onkológiai Központ öt onkológus állatorvosa töltött ki. Ugyanazokból az adatokból dolgoztak, mint a modell. Ezek az adatok a modell és az állatorvosok számára is ismeretlen, valós betegadatok voltak.

Mindkét esetben megnéztük az eredményeket 2 és 3 kimenetelre, vagyis hogy a mellékhatás tényét milyen pontossággal találja el, ez a 2 kimenetel, és a súlyosságot is figyelembe véve milyen pontos, ez a 3 kimenetel. Mind a négy esetben csináltunk egy kitekintést, amikor csak a lymphomás kutyák adatain értékeltük az eredményeket (Eredmények fejezet táblázat 7.-14.). A vizuális értékeléshez, illetve egyes értékek lineáris korrelációjának az értékeléséhez a kimenetelre nézve, létrehoztunk egy korrelációs mátrixot (ábra 10.). Amiben a grade-el kapcsolatos korrelációkat elemeztük egymáshoz viszonyítva (melyik érték mekkora részt adhatott bele a mellékhatások kialakulásába).

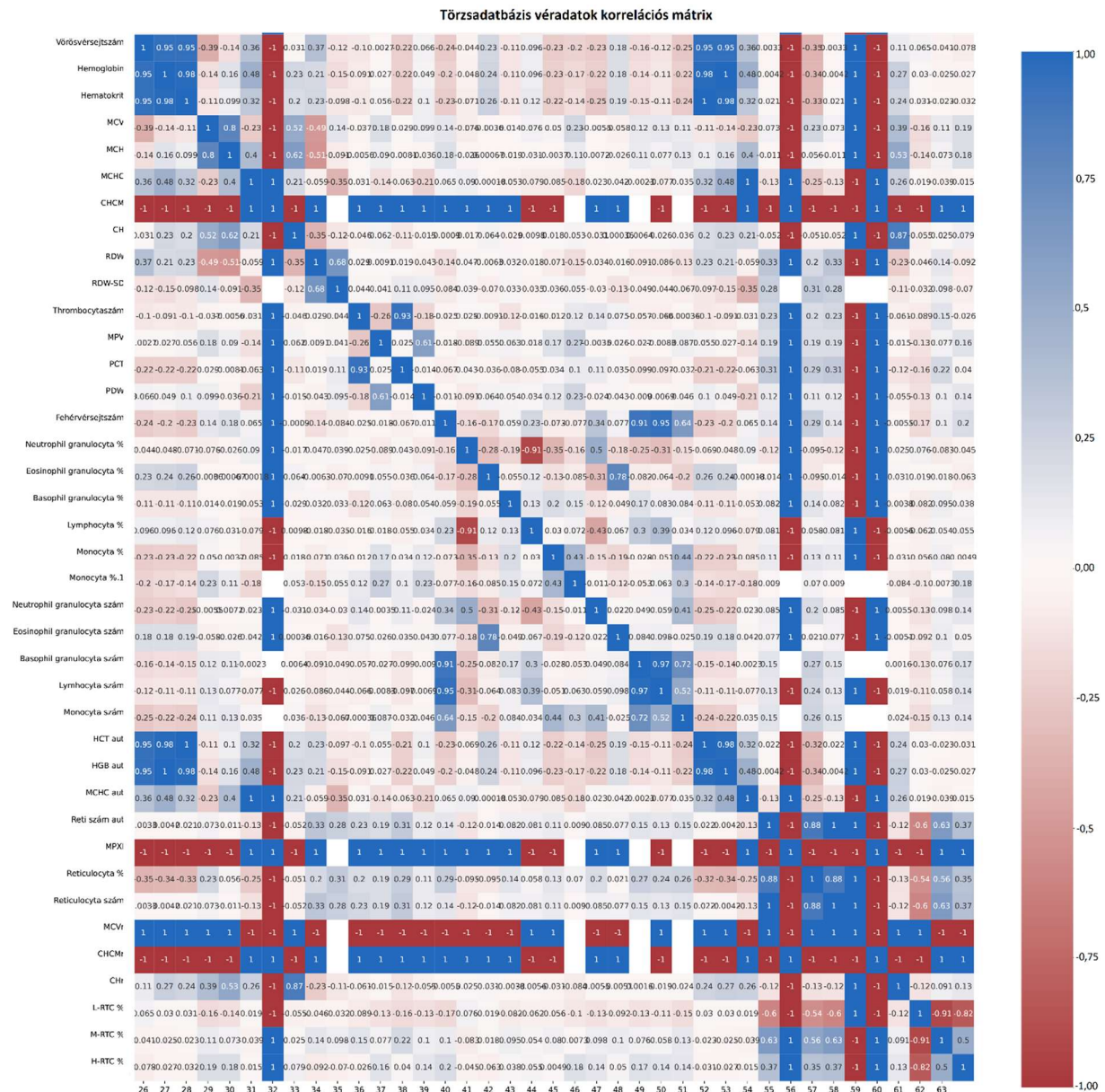
⁴ MintaID a sorok azonosítására szolgál, a grade a kimeneti adat

Eredmények

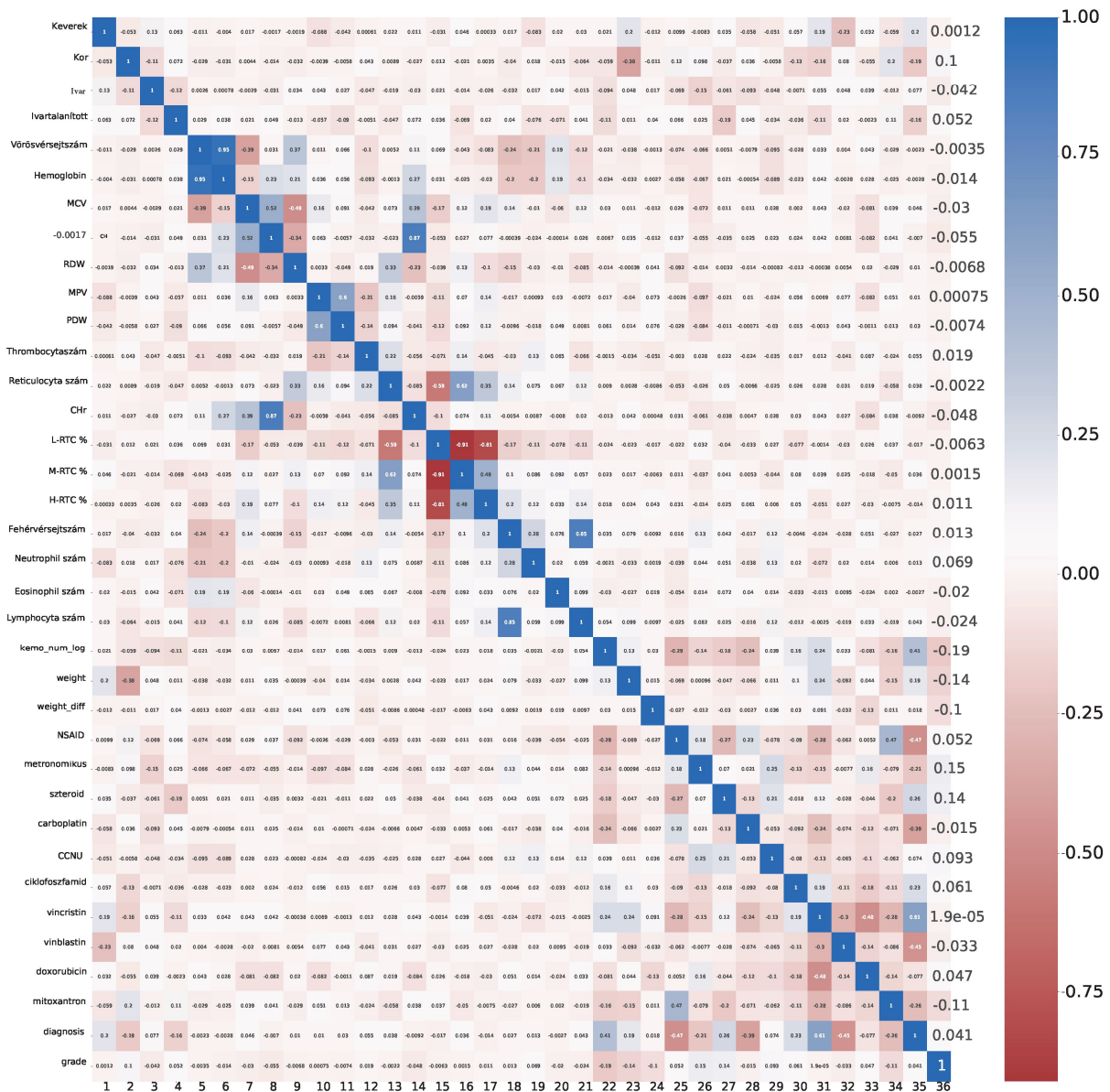
Adatfeldolgozás

2708 vérvételt vizsgáltunk, ebből 719 volt ténylegesen kemoterápiás beadáshoz köthető, és végül 683-at használtunk fel. A törzsadatbázis 70 dimenzió, ebből 40 a különböző vér adatok (4. táblázat), 11 a különböző gyógyszerek és dózisaik, 17 a beteg általános adatai (születési év, fajta, ivar, ivarosság) és a kórlapokból kigyűjtött adatok (diagnózis, hányadik kezelés, kiegészítő terápia, testtömeg) (5. táblázat). A kimeneti oldalon a mellékhatás típusa és a súlyossága szerepelt, amit a korábban említett módon a súlyosságra szűkítettünk.

Ahogy a fenti táblázatból (4. táblázat) és a korrelációs mátrixból (9. ábra) is látszik, közel sem minden vér adat szerepelt elégszer, vagy hordoz elegendő információ tartalmat, hogy érdemes legyen felhasználni. A training_set-be bekerülő események dimenziói a MintaID kivételével szintén egy korrelációs mátrixban (10. ábra) kerülnek bemutatásra. Kiemelve szerepel a kimenetellel, grade-el való egyedüli, lineáris korreláció, ennek az elemzése a diszkusszióban található. Ezenkívül egy példasorral a 8. ábrán is szerepelnek, megoszlásuk pedig a 6. táblázatban olvasható. Magas a variancia az értékekben, például lymphocyta számban 3 nagyságrendnyi eltérés a minimum és a maximum között, thrombocyta 2 nagyságrend.



Trainingset Korrelációs Mátrix



esemény) szerepel benne, 2 kan nincsen ivartalanítva (24 esemény), a többi egyed ivartalanított. 6, 7, 8, 10, 14, 14 évesek, a kor átlaga eseményekre számítva 8,5 év. A 6-ból 3 kutya nagytestű (40+ kg), három közepes testű (2 ~ 20 kg, 1 ~ 13 kg). Minden típusú vizsgált kiegészítő terápia reprezentálva van. A test_set 15:56 megoszlásban tartalmazza a mellékhatásos eseményeket (26,79%), ez alacsonyabb, mint a training_set arányai (mellékhatásos 30,89%)⁵.

Külön vizsgáltuk a lymphomások adatain történő predikcióit is. A két kimenetelre legjobban működő „A” modelltől készített precíziós mátrix látható lent (7. és 8. táblázat).

A kész modellel megcsináltattuk azt a 25 példából álló tesztet, amit a klinikusok is kitöltöttek, ebből a precíziós mátrix a 9. és a 10. táblázatban olvasható.

Test seten mért eredmények					Lymphoma				
N = 71			Prediktált érték		N = 55			Prediktált érték	
			1	0				1	0
			14	57				12	43
Valós érték	1	15	9	6	Valós érték	1	13	7	6
	0	56	5	51		0	42	4	37
Specifititás	0,911				Specifititás	0,881			
Szenzitivitás	0,600				Szenzitivitás	0,583			
Pontosság	0,845				Pontosság	0,818			

7., 8. táblázat: A test_seten mért eredmények értékelése minden állaton a bal oldalon, illetve kizárólag lymphomás kutyákon a jobb oldalon, „A” modell két kimenetelre (lesz mellékhatás – nem lesz mellékhatás).

Összehasonlító teszt orvosokkal					Lymphoma				
N = 25			Prediktált érték		N = 16			Prediktált érték	
			1	0				1	0
			6	19				6	10
Valós érték	1	13	6	7	Valós érték	1	10	5	5
	0	12	0	12		0	6	1	5
Specifititás	1,000				Specifititás	0,833			
Szenzitivitás	0,462				Szenzitivitás	0,500			
Pontosság	0,720				Pontosság	0,625			

9., 10. táblázat: Az orvosokkal való összehasonlító teszten mért eredmények értékelése minden állaton a bal oldalon, illetve kizárólag lymphomás kutyákon a jobb oldalon „A” modell két kimenetelre (lesz mellékhatás – nem lesz mellékhatás).

A 3 kimenetelre (súlyosság figyelembevételével) legjobban működő „B” modell, a training_setet 94,8%-ra tanulta meg.

Az értékelésére generált test_set jellemzői: 15%-os test set arányt alkalmaztunk, összesen 104 beadás szerepelt, ez 18 különböző kutya, esetén történt. Ebből 8 darab nem-lymphomás (30 esemény), és 10 darab lymphomás (74 esemény). CCNU és carboplatin beadáson kívül minden más gyógyszert tartalmaz. 9 darab szuka, 7 darab kan és 2 állat, amiről nincsen adat szerepel,

⁵ A training_set mellékhatás adatainak a megoszlása az egészre vonatkozik, amiből ténylegesen tanult a modell, az a test_set leválasztása után fennmaradó része.

ezekből 3 kan és 3 szuka nincsen ivartalanítva. A teszt set eseményenként számított átlag életkora 10,86 év, az átlag testsúly 26,5 kg, 4 db nagytestű: 40+ kg, kistestű: 10 kg alatti szintén 4 db. Minden típusú vizsgált kiegészítő terápia reprezentálva van. A mellékhatásos eseményeket kisebb arányban tartalmazza, mint a training_set. Training_set⁶: súlyos mellékhatás (2) - 8,49%, enyhe mellékhatás (1) – 22,40%, nincs mellékhatás (0) – 69,11%. Test_set: (2) – 2%, (1) 20%, (0) – 78%.

A 3 kimenetelre optimalizált modellt („B”) vizsgáltuk úgy a 3, mint a 2 kimenetelre a pontosság szempontjából (precíziós mátrixok: 11. és 12., valamint 13. és 14. táblázatok).

		Prediktált érték			Összes valós			Prediktált érték			Összes valós
	N = 104	0	1	2		Lymphoma	N = 74	0	1	2	
Valós érték	0	70	11	0	81	Valós érték	0	44	9	0	53
	1	10	10	1	21		1	9	9	1	19
	2	1	1	0	2		2	1	1	0	2
Összes predikció		81	22	1		Összes predikció		54	19	1	
Pontosság:	0,7692	Pontosság 2 kimenetelre:		0,7885		Pontosság:	0,7162	Pontosság 2 kimenetelre:		0,7432	
Specifititás:	0,8642					Specifititás:	0,8302				
Szenzitivitás:	0,5217					Szenzitivitás:	0,5238				

11., 12. táblázat: A test_seten mért eredmények értékelése minden állaton a bal oldalon, illetve kizárólag lymphomás kutyákon a jobb oldalon, „B” modell. A 3 kimenetel jelentése az irodalmi adatok alapján: VCOG RECIST grade 0 – nincs mellékhatás (0), VCOG RECIST grade 1-3 – enyhe mellékhatás (1), VCOG RECIST grade 4-5 – súlyos mellékhatás (2)

Összehasonlító teszt		Prediktált érték			Összes valós			Prediktált érték			Összes valós
	N = 25	0	1	2		Lymphoma	N = 16	0	1	2	
Valós érték	0	11	1	0	12	Valós érték	0	6	0	0	6
	1	4	4	0	8		1	2	4	0	6
	2	2	3	0	5		2	1	3	0	4
Összes predikció		17	8	0		Összes predikció		9	7	0	
Pontosság:	0,6000	Pontosság 2 kimenetelre:		0,7200		Pontosság:	0,6250	Pontosság 2 kimenetelre:		0,8125	
Specifititás:	0,9167					Specifititás:	1,0000				
Szenzitivitás:	0,5385					Szenzitivitás:	0,7000				

13., 14. táblázat: Az orvosokkal való összehasonlító teszten mért eredmények értékelése minden állaton a bal oldalon, csak lymphomás kutyákon a jobb oldalon, „B”modell.

Az összehasonlításra használt test_set jellemzői: 25 beadás, ezek 18 különböző állat adatai, 16 lymphomás esemény, 9 nem-lymphomás. 10 kan: 5 ivaros, 5 ivartalanított, 8 szuka: 3 ivaros, 5 ivartalanított. A teszt eseményenként számított átlag életkora 10,28 év, az átlag testsúly 19,22 kg, 1 db 40 kg feletti és további 2 db 35 kg feletti kutya szerepel, 3 db 10 kg alatti, és további 4 db 15 kg alatti. Vinblastin beadáson kívül minden gyógyszerbeadás reprezentálva van. Minden típusú vizsgált kiegészítő terápia szerepel benne. A mellékhatásos eseményeket nagyobb arányban tartalmazza, mint a training_set: (0) – 12 db (48%), (1) – 8 db (32%), (2) – 5 db (20%).

⁶ A training_set mellékhatás adatainak a megoszlása az egészre vonatkozik, lásd fent.

Úgy az „A”, mint a „B” modell is 72%-os pontosságot ért el 2 kimenetelre, ez megegyezik a legjobban prediktáló orvos értékével és 13%-al jobb, mint az orvosok átlaga (59,35%). 3 kimenetel esetén „B” modell 60%-ot ért el, ez 1 találattal (4%) jobb, mint a legjobban az orvosok között (60%) és ~14,5%-al jobb, mint az átlaguk (45,53%). Jelen esetben is kicsit más számokat látunk a csak lymphomás betegek esetén, az „A” modell rosszabbul teljesített, ezeken az eseteken. „B” modell az összehasonlító tesztben viszont jobban.

Diszkusszió

Adatok

Shelly Fan matematikus így fogalmaz: „*A mesterséges intelligencia csak annyira lehet jó, amennyire a tanítására használt adatok jók, vagyis ha a kezdeti oktatási példák rosszak, az algoritmus meg fogja tanulni ezt a torzítást.*”

Az adatfeldolgozás folyamata során több nehézségbe is ütköztünk. Egyrészt a nagyszámú és sok esetben több kimenetelű, kategorizálható dimenziók (például a diagnózis, vagy a komorbiditás), kombinálva a viszonylag kevés adattal nagyfokú heterogenitást okoznak. Ezen igyekeztünk javítani a később leírt egyszerűsítésekkel (például diagnózis -> haematopoetikus tumor/nem), figyelembe véve, hogy a dimenzió ne veszítsen túl sok információ tartalmat. A bemeneti dimenziók számának csökkentése szükségszerű volt, ugyanis a training_set-hez és a test_set-hez elérhető adatok száma limitálja a modell teljesítményét nagyszámú bemeneti dimenzió esetén. Célszerű, hogy az adatbázis minden dimenzióból, de legalább azokból, amik nem egy skálán mozognak⁷ (például fajta, gyógyszerek) tartalmazzon néhány adatsort minden kimenetelre, és ezeknek a permutációira is. Minden újabb dimenzióval egyre gyorsabban növekszik a szükséges adatmennyiség ahhoz, hogy a heterogenitás alacsonyan maradjon. Egy nagyon egyszerű példán: azt akarom prediktálni, hogy a visszaváltó automata beveszi-e a műanyag flakont. 2 adatsorom van és 1 bemeneti dimenzióm (össze van gyűrve vagy nincs), az összegyűrtet nem vette be, a másikat igen. Ez alapján a modellem ez az egy, a valósághoz egészen közel álló, dimenzió alapján prediktál. Viszont, ha hozzáveszek még egy dimenziót, az összegyűrt egy colás flakon, a másik egy fantás. Akkor egy nem összegyűrt colás flakonra, és egy összegyűrt fantásra adott predikció esetén ugyanazt az eredményt fogom kapni (50% eséllyel veszi be). Pedig csak minél pontosabban akartam leírni a valóságot, de egy redundáns dimenzióval sokkal rosszabb modellt kaptam. Persze, ha növelem az adatszámot, akkor már látszani fog, hogy nincs jelentősége, hogy colás, vagy fantás (ha nincs).

Ezenkívül nehézséget jelent még a mellékhatások bejelentése is, ahogyan Michelle A. Giuffrida leírja, a tanulmányában 168 riportból, amit a hatóságoknak bejelentettek, összesen 87-ben gyűjtöttek adatot a mellékhatásokról. Ennek több oka is lehet: részben adminisztratív hiányosságok a klinikai oldalon, részint pedig a visszajelzések hiánya, ha a mellékhatások enyhék vagy éppen tünetmentesek. Ugyanakkor ez klinikai szempontból jellemzően nem

⁷ A skálázható adatok, azért előnyösebbek ebből a szempontból, mert ott van kapcsolat két érték között. Van értelme annak, hogy egy kutya kétszer olyan idős, mint a másik. Míg annak, hogy a súlyos mellékhatás kétszer olyan nagy, mint az enyhe, nincs.

jelentős; elsősorban azok a mellékhatások a fontosak, melyek fokozott anyagi terhet rónak a tulajdonosra vagy a dagantellenes kezelés halasztásához vezetnek. Ezek jellemzően a súlyos mellékhatások, melyekről vélhetően megbízható adatok kerültek be az adatbázisunkba, viszont ezek viszonylag ritkák (8,49%-a az eseményeknek). [36]

A különböző daganatok változatos tüneteket okozhatnak önmagukban is. A másodlagos fertőzésekkel, esetleg egyéb betegségekkel együtt a mellékhatások regisztrálása nehéz. Általában öreg állatok esetén alkalmazzák a kemoterápiát, a mi adataink is eseményenként számítva 10,31 év átlag életkorú kutyákból vannak. Ebben a korban már a metabolikus zavarok is nagyobb eséllyel állnak fent, a szervi funkciók is csökkennek.[37] Ezek is okoznak egyfajta bizonytalanságot az adatokban.

Emellett előfordulhatnak a kórlapokból hiányzó mellékhatásos események, vagy olyanok, ahol a súlyosság nem dönthető el pontosan. A csontvelő szuppresszió mérőszámai esetén a grade-k között objektív számok a határok; neutropenia $1 \times 10^9/L$ alatt súlyos, thrombocytopenia $50 \times 10^9/L$ alatt, haemoglobin 80 g/L alatt. A vérértékek esetén, és ezek a legkönnyebben detektálható markerek, az enyhe mellékhatás, ha a referencia intervallumon kívül mozognak. [15] Viszont jellemző, hogy az újabb vérvétel 1 hónap múlva történt, például carboplatint jellemzően havonta kapnak, és azon már nem látszik, ha közte alakult ki mellékhatás. A gasztrointesztinális toxicitás esetén a grade 3-at a grade 2-től viszonylag objektíven lehet elkülöníteni, itt is inkább az egy-két hányás, hasmenés a kérdéses (VCOG CTCAE grade 1). Előfordulhat a tulajdonos oldaláról (például kint tartott kutya), hogy észre sem veszi, vagy a klinikus oldalán, hogy például CHOP protokoll 15. kezelése, a mellékhatás minden alkalommal előfordult, akkor a 15.nél már lehet ezek nem kerülnek regisztrálásra. A megkérdezett klinikus állatorvosok átlagosan 20 %-ra tippelik a nem regisztrált mellékhatásos események számát. Sajnos ezzel semmilyen retrospektív megközelítésben nem tudunk mit kezdeni és számolni kell azzal, hogy ezt a torzítást megtanulta a modell.

Adatfeldolgozás

Előszűrés

Az előszűrést az alapján végeztük, hogy milyen értékek fednek át a panelek között, mennyi hiányzó adatunk van, illetve, hogy egyáltalán szóba jön-e az adott dimenzió (például törzsszám nem, kor igen). Ezenkívül szempont volt, hogy olyan adatokat vizsgáljunk, amelyeket a legtöbb modern hematológiai automata mérni tud. Ezáltal a modell képessé válhat arra, hogy más klinikák és laboratóriumok adatain is tanuljon, feltéve, hogy a laboratóriumi vizsgálatok és a klinikai adatok harmonizációja megtörtént. A hiányzó adatok esetén egyes sorokat kizártunk

(például az egy eseményből hiányzó túl sok adat). Mivel minden adatpont önmagában nagyon kicsi korrelációt mutat a kimenetellel, a legtöbbször a helyettesítést választottuk, hogy ne csökkentsük nagyon az esemény számát. Az adatbázisunk átlagának vagy mediánjának használata jött szóba a vértékek esetén, a nagyon kiugró értékek miatt az utóbbi valószínűleg közelebb áll a valós értékhez, ezért ezt használtuk. A klinikai adatok esetén általában 0-val helyettesítettünk, például testtömegváltozás, vagy kiegészítő terápia, ivar, ivartalanítottság, fajta esetében 0,5-el.

Törzsadatbázis dimenzióinak a redukálása

Vér adatok

4 nagy kategóriát lehet elkülöníteni attól függően, hogy melyik sejttípusnak a tulajdonságait írják le. A fehérvérsejtek fontos információt hordoznak tekintetbe véve, hogy a másodlagos fertőzések jelenlétére utalhatnak, és a legjellemzőbb mellékhatás is a számuk csökkenése. A fehérvérsejtszám (WBC) mellett a %-os értékeket, vagy az abszolút számokat használjuk? A modell szempontjából ez mindegy, azonban a beteg szempontjából az abszolút számok a relevánsak, így azok kerültek be a modellbe.

A vörösvérsejteket értékelő adatok közül a 3 mért értéket (vörösvérsejtszám - RBC, a hemoglobin koncentrációt - Hb, és az átlagos vörösvérsejt térfogat - MCV) megtartottuk. A származtatott paraméterek (MCHC, MCH, RDW, RDW-SD, HDW, stb) közül nem tartottunk meg mindent, egyrészt a nagyfokú korellációk miatt, másrészt ez tűnt az egyik legjobb lehetőségnek a dimenziók csökkentésére. A dimenziók csökkentése szükségszerű, mert a nagyszámú bemeneti dimenzió növeli a jó teljesítményű modell létrehozásához szükséges események számát, mely esetünkben limitált volt. A használt gyógyszerek fontos mellékhatása lehet az anémia, aminek a vörösvértestek mérete és méretbeli eloszlása jó jellemzője lehet. Ezért a mean corpuscular volume-ot (MCV), és a red cell distribution width (RDW/RDW-SD) két mérőszáma közül az RDW-t megtartottuk. Ezek olyan szempontból is fontos adatok, hogy szinte minden állat esetén, az adatbázisban határérték közelében mozognak. A szakirodalom szerint a haematopoetikus tumorok normochrom, normocyter anaemiát okoznak legtöbbször, és a gyógyszerek is befolyásolják ezeket az értékeket.[3]

Ehhez a kategóriához kapcsolódnak a reticulocyta értékei. A reticulocyta adatainak egy része a modern hematológiai automatákon szintén mért adat. A számuk a vörösvérsejtképzés egy fontos paramétere, annak a kimerülését is jelezheti, amennyiben a RBC-el együtt alacsony. A mért értékek közül a reticulocyta számot és a CHR-t tartottuk meg. A származtatott paraméterek közül azt tartottuk célravezetőnek, ha hasonlókat tartunk meg, mint a vörösvértestek esetén. Az

MCVr nagyon sok adatsorban hiányos, így ezt elvetettük. Így maradt a reticulocytá szám mellett a CHr, és a L,M,H-RTC%. Utóbbiak a reticulocyták érettségi stádiumát írják le, és szintén az anaemia értékelésénél fontos mérőszámok.

A thrombocyták esetében az adathalmazunkban több kiugró értéket is láttunk. A platelet distribution width (PDW) utalhat a szervezetben folyó gyulladásos folyamatra. Mivel a számuk csökkenése szintén a csontvelő funkciójának egyik értékelő száma lehet, így azt a PDW-vel együtt belevettük a beviteli dimenziókba. A szakirodalom szerint 30-50%-ban jelenik meg thrombocytopenia a haematopoetikus tumorok esetén; a vérlemezkék száma a kemoterápiás kezelés hatására emelkedhet (a csontvelő érintettségének oldódása esetén) és csökkenhet is (kemoterápia mellékhatása esetén).[3]

Klinikai adatok

Az állat fajtája, bár az irodalmi összefoglalóban említett módon biztosan nagy hatással van a terápiára adott válaszra, az adatok száma miatt csak fajtatiszta/keverék elkülönítésben tudott szerepelni.[6] 137 beadás történt keverék kutyán (19,54%), 564 fajtatisztán a törzsadatbázisban (80,46%). A törzsadatbázis alapján vélelmezhető, hogy a fajtának komoly szerepe van például mopszok esetén (5/4 mellékhatásos esemény). Az MDR mutációra hajlamos fajták egyedein (border collie, ausztrál juhász, közép ázsiai juhász) 20/10, ebből 2 súlyos mellékhatás. Ezek az adatok jóval magasabbak, mint az adatbázis átlagos értékei.

A kor fontos tényező lehet a kemoterápia tolerálásában. Egy humán tanulmány leírja, hogy az idősebb emberekben nagyobb a veszélye a toxicitás kialakulásának.[37] Ezenkívül az összejt raktárak kisebbek, mint fiatal egyedekben, a neutropenia kialakulása gyakoribb. A szervek funkcionalitása is csökken, ami változtat a gyógyszer metabolizmusán. Ezek a hatások az állatokra is érvényesek az öregedéssel és hatással vannak a kemoterápia tolerálására, ahogyan a korrelációs mátrixból is vélelmezhető.[37]

A komorbiditás és az erre kapott gyógyszerek: előbbi csökkentheti az ellenállóképességet, utóbbi a citotoxikus szerrel gyógyszerkölcsonhatást mutathat. A gyűjtött adatok árnyalhatják a képet, bizonyos mellékhatásként leírt események lehetnek más betegség tünetei is. Ez a dimenzió ugyanakkor problémákat is generál: nehezen elkülöníthetők a mellékhatások és a komorbiditások tünetei, valamint az egyes komorbiditások nagyon heterogén adatokat eredményeznek, melyek számszerűsítése a modell számára nagyfokú információvesztéssel járna.

Ivar, ivarosság: egy humán tanulmány több mint 20 000 emberen vizsgálta, hogy a nemeknek van-e hatása a kemoterápiára adott válaszra. Azt találták, hogy a nőknél jellemzőbb a súlyos

mellékhatások kialakulása (73,9% v 67,6%, hogy legalább egy súlyos mellékhatás kialakul a kezelés alatt).[38] A kutyák esetén befolyásoló tényező lehet emellett az is, hogy ivarosak-e. Jelen tanulmányban nem találtunk szoros összefüggést ezzel kapcsolatban, de a többi adathoz mérten, azért van hatásuk. A korrelációs mátrixban a következő adatokat találtuk: ivartalanított-e: 0,052 (az ivartalanítással növekszik a mellékhatás kialakulásának esélye); ivar: -0,048⁸ (ez hasonlóan a humán következtetésekhez azt jelenti, hogy a szukákban több vagy súlyosabb mellékhatások jelentek meg).

Diagnózis, stage a diagnózis esetén a fajtához hasonlóan nagyon sokrétű a dimenzió, ezért döntöttünk a kategorizálás mellett (hematopoetikus/egyéb tumorok). A leggyakoribb mellékhatás a neutropenia, amire a lymphoreticuláris daganatok is negatív hatással vannak, ezáltal felerősíthetik a gyógyszerek hatását. Az adatgyűjtésnél a diagnosishoz vezettük a stage-t is, de sok esetben nem lehetett egyértelműen megállapítani, hogy mennyi ez, illetve a különböző daganatok esetén különböző a skála. Például szinte sosem látunk stage 3-as lymphomát, majdnem mindig 4-5-ben kerül diagnosztizálásra, de a stage 3-as prostatacarcinoma már a legsúlyosabb forma. A stage így végül nem került be a modell bemeneti dimenziói közé.

Testtömeg: a testtömeg nem jó mérőszáma az állat kondíciójának (az egyes egyedek testtömege egymástól jelentősen eltérhet), azonban a BCS (body condition score) nem volt feljegyezve az esetek többségében. Ezért hoztuk létre a testtömegből számított testtömegváltozás dimenziót, ami közvetlenül az étvágnak, közvetve a közérzetnek és a kondícióváltozásnak lehet a markere. A testtömeg minden vizitnél regisztrálásra kerül, ezért jól követhető, ahogy a testtömegváltozás is. A vizitek között eltelő különböző időintervallumokat normalizálással ellensúlyoztuk. A testtömegváltozást az előző hetihez viszonyított százalékos értékben fejeztük ki. A dózisok számolásánál testfelületet használunk, amit a lent említett képlet szerint a testtömegből számítunk. A betegek metabolikus rátája inkább a testfelület függvénye, semmint a testtömegé, ezt a dózisok visszaszámolásánál használtuk fel.

Mellékhatások

A mellékhatásos eseményeknél a típus és a súlyosság alapján megcsináltuk a scoringot 0-2-ig terjedő értékekkel (nincs, enyhe, súlyos mellékhatás), ez lett a kimeneti oldal, azaz a modellünktől is azt várjuk el, hogy ezeket prediktálja. A kevés adat és a fent említett okok miatt kellett a VCOG CTCAE szerinti ötfokozatú gradációs sémát redukálni. A határokat azon elgondolás alapján húztuk meg ezeken a pontokon, hogy a gyakorló klinikus számára a két

⁸ ezek nagyon kicsi korrelációk, pár oldallal lejjebb fejtem ki, miért fontos mégis megemlíteni őket

legfontosabb információ, hogy lesz-e mellékhatás vagy nem, illetve az, hogy lesz-e annyira súlyos, hogy kórházi kezelést igényeljen. Az eredeti skálán az 5-ös kategória szinte mindenfajta mellékhatás esetén a halál, a 4-es pedig az életet veszélyeztető, vagy hospitalizációt igénylő állapot, a 3-as szintén minden esetben klinikai tünetekben megjelenő és orvosi ellátást igényel. A különféle mellékhatás típusok (hematológiai, gasztrointesztinális stb.) elkülönítésére a modellek limitációi miatt (nagy számú kimenetel jó predikciójához, minden extra dimenzióval exponenciálisan növekszik a szükséges adatmennyiség, mely a dolgozathoz felhasznált adatbázis terjedelmét messze meghaladja) nem volt lehetőség. Ennek megfelelően a gyógyszeres kezelést igénylő mellékhatásokat vettük egy kalap alá, bármely típusú is legyen, ez volt a súlyos kategória (2), a többi enyhének neveztük (1). A mellékhatások hiánya 0 értéket kapott.

Gyógyszerek

A kapott gyógyszerek és azoknak a dózisa nagyon fontos információ. Sok esetben kapnak kombinációban szereket, például a gyakran alkalmazott CHOP protokoll 5., 8., 14., 17. hetében vincristint és ciklofoszfamidot. Ezért nem lehetett a szereket egy dimenzióban kezelni. Ennek a megoldása az lett, hogy minden gyógyszer külön dimenziót kapott, aminek az értéke akkor nem 0, ha kapott belőle az állat, és ekkor az az értéke az, amilyen adagban. Ennek a meghatározását testfelület alapján végzik a dolgozatban leírt gyógyszerek esetében.

A kórlapokból legtöbbször csak az derül ki, hogy hány mg szert kaptak az állatok, de ebből és a testtömegből visszaszámoltuk, hogy milyen intenzitásban (a szakirodalomban meghatározott MTD adag hány százaléka) kapták a kemoterápiás kezelést. Általában a 100, 90 és 70 %-os intenzitást használják, néhány esetben 50%-ot, jellemzően akkor, ha az állat nagyon érzékeny volt korábban a mellékhatásokra, vagy azt feltételezzük, hogy az lesz. A citotoxikus szerek mellett a kiegészítő terápiát is igyekeztünk figyelembe venni. Itt sem tudtunk minden lehetőséget megvizsgálni (például egy májdaganatos kutya esetén a májvédőszert), csak a leggyakrabban alkalmazott nem kemoterápiás szereket néztük, csoportosítva. Ezek az NSAID-ok, szteroidok, gyomorvédőszerek (például hányáscsillapítók), és a konkurens metronomikus kemoterápiás kezelés (ez nem túl gyakori, de azt feltételezzük, hogy komoly befolyással lehet a kimenetelre). A gyomorvédőszerek esetén azt láttuk, hogy gyakorlatilag minden esetben kaptak a betegek a 719 eseményből 7 eset kivételével. Hasonlóan a basophil granulocytákhoz, az a néhány eset amikor viszont nem, eltolhatja a modell fókuszát. Ráadásul ennek az okai nem feltétlenül tisztázottak, és nem is biztos, hogy van közülük az állat egészségügyi állapotához (például előfordulhat, hogy nem került fel a kórlapra, hiszen magától értetődően kapják). Így a

gyomorvédőszereket, mint bemeneti dimenziót, a kevés és kétes információ tartalma miatt kivettük.

7 féle kemoterápiás szer alkalmazását vizsgáltuk. Ugyanennek a 7 féle gyógyszernek a mellékhatás profilját dolgozta fel egy brazil kutatócsoport, a 15. táblázatban az ő kutatásuk alapján a leggyakoribb mellékhatás típusok előfordulása látható.[39] A 16. táblázat jelen kutatás hasonló adatait tartalmazza.

N=292 (7 metronomikus)	Vincristin	Vinblastin	Doxorubicin	Mitoxantron	Carboplatin	L-omustine	Ciklofoszfamid
n	43	22	54	22	58	46	47
Hányás	15	1	12	4	10	3	17
Hasmenés	14	1	12	2	8	3	18
Neutropenia	8	2	7	6	45	18	?
Thrombocytopenia	2	0	2	3	5	8	?
N=292 (7 metronomikus)	Vincristin	Vinblastin	Doxorubicin	Mitoxantron	Carboplatin	L-omustine	Ciklofoszfamid
n	43	22	54	22	58	46	47 (7)
Hányás	34,88%	4,55%	22,22%	18,18%	17,24%	6,52%	36,17%
Hasmenés	32,56%	4,55%	22,22%	9,09%	13,79%	6,52%	38,30%
Neutropenia	18,60%	9,09%	12,96%	27,27%	77,59%	39,13%	?
Thrombocytopenia	4,65%	0,00%	3,70%	13,64%	8,62%	17,39%	?

15. táblázat: brazil kutatócsoport által regisztrált mellékhatások és típusaik[39]

N=719 (súlyos mellékhatás)	Vincristin	Vinblastin	Mitoxantron	Ciklofoszfamid	Doxorubicin	Carboplatin	Lomustin
Gasztrointesztinális	51 (12)	4 (2)	4 (1)	16 (4)	20 (9)	7 (3)	5 (2)
Haemopoetikus	57 (8)	9 (2)	3 (0)	15 (5)	19 (4)	4 (0)	8 (3)
Összes állat	351	59	54	89	141	41	37
N=719	Vincristin	Vinblastin	Mitoxantron	Ciklofoszfamid	Doxorubicin	Carboplatin	Lomustin
Gasztrointesztinális	14,53%	6,78%	7,41%	17,98%	14,18%	17,07%	13,51%
Haemopoetikus	16,24%	15,25%	5,56%	16,85%	13,48%	9,76%	21,62%
Összes állat	351	59	54	89	141	41	37

16. táblázat: saját törzsadatbázis alapján, mellékhatások előfordulása és típusai (egy állat többféle gyógyszert is kaphatott, és több mellékhatást is mutathatott)

Az ebben a cikkben közölt adatoktól jelen tanulmány adatai eltérnek. Ennek okai nem egyértelműek. Elképzelhető, hogy egyes gyógyszereknél (például carboplatin) a két vizsgálat között eltelt idő magyarázhatja a különbséget; legtöbbször a következő kezelés előtti rutinszerű vérvételből ítéljük meg a mellékhatásokat, a kettő között megjelenő, tünetmentesen lezajló, és gyógyuló esetekben, ezek retrospektíven detektálhatatlanok. Ugyanakkor ez jobban tükrözi a modell célját, hogy a klinikai szempontból fontos (tünetekben megmutatkozó, kezelést igénylő) mellékhatásokat detektálja.

Neurális Hálózat

Kutatásunk során az overfitting különösen gyakori volt, mivel az adathalmaz nagy varianciát mutat. Ez annak köszönhető, hogy nincs sok különböző állat, és a bemeneti dimenzió

viszonylag nagy, míg az adathalmaz kicsi. A neurális hálózatok a legjobban a minimum 1000-es, de inkább 10.000-es méretű adathalmazokon teljesítenek, míg nekünk csak 127 különböző kutyánk volt. Igaz, ennek a 127 kutyának 683 beadását vizsgáltuk, de előfordult, hogy egy állat esetén akár 30 adatsorunk is van, nem nevezhetjük ezeket a sorokat teljesen függetlennek egymástól. A modell megalkotása során ugyanakkor erre tekintettel voltunk, a bemeneti adatok között ugyanis szerepelt az is, hogy az adott egyed hányadszorra kapja a kezelést.

Korrelációk

A training_set alapján létrehozott korrelációs mátrix alapján megállapítható, hogy egyetlen értéknek sincs önmagában túl magas lineáris korrelációja a mellékhatás grade-el⁹. Azonban egymáshoz viszonyítva vannak olyanok, amiknek önmagukban is úgy tűnik, hogy van valamennyi hatásuk a mellékhatás kialakulására. Ezek alapján azonban – tekintettel a klinikusok teljesítményére hasonló adatokon – vélhetően nem lehet minden esetben egyérelműen előrejelezni a mellékhatások bekövetkezését vagy súlyosságát. A korrelációs mátrix negatív számai azt jelentik, hogy az érték ellentétesen változik a grade-el, a pozitívok pedig azt, hogy annak megfelelően. Összesen 7 érték éri el a 0,1 abszolút értéket (kor, hányadik kezelés, testtömeg, testtömegváltozás, metronomikus terápia, szteroid, mitoxantron).

A legmagasabb abszolút értékű, hogy hányadik kemoterápiát kapták (-0,19). A legtöbb vizsgált gyógyszernek van kumulatív limitáló dózisa is, pont a súlyos mellékhatások elkerülése végett. Emellett a szervezetben zajlik egy hozzászokási folyamat is, ezek egymás ellen dolgoznak. Az eredmények arra engednek következtetni, hogy a hozzászokás folyamata erősebb, mint a kumulációé.

A brazil kutatócsoporttal ellentétben a mi kutatásunk azt mutatja, hogy a mitoxantron ritkán okoz mellékhatásokat (korreláció -0,11), azonban ez a fent említett okok miatt lehet (ritkán adjuk, sok idő telik el a vérvételek között).

A klinikai adatok és a kiegészítő terápia a korrelációs mátrix alapján fontosnak tűnik a mellékhatás predikcióban. A szteroidos kezelés 0,14, a metronomikus kezelés 0,15-ös korrelációval szerepel. A klinikai adatok, szinte mindegyike eléri a 0,1-et (testúly -0,14, testtömeg változás -0,1, kor 0,1). A korábban leírt fajtajellemzők a korrelációs mátrixban nem jelennek meg. Ennek az oka az lehet, hogy a fajtatiszta és keverék elkülönítésben a mellékhatásokra inkább érzékeny és kevésbé érzékeny fajták értékei kiegyenlítik egymást. A későbbiekben érdemes lehet a mellékhatásokra különösen érzékeny fajtákat elkülönítve kezelni, ez növelhetné a modell teljesítményét.

⁹ Az általunk meghatározott 0-2-ig terjedő grade változásához viszonyítja az egyes dimenziók változását

Ezek az értékek lineáris korrelációk, egy-egy adat és a grade között a neurális háló képes egyszerre értékelni több korrelációt, valamint alkalmas a non-lineáris korrelációk felállítására is. Ezért kiválóan alkalmas egy ilyen adatbázis kezelésére, és ezért láthatunk sokkal jobb eredményt a predikcióban, mint amit bármelyik egyedi érték alapján lehetne tenni.

Érdekes a korrelációs mátrix alapján a vérértékek esete, ahol csak 2 érték éri el a 0,05 abszolút értéket (a CH, és a neutrophil granulocytaszám). Az utóbbi értéke (0,069) a neutropenia miatt nem meglepő, mivel abszolút számok a mellékhatás grade-ek határai, ezért sokat számít, hogy honnan indul a neutrophil szám, inkább az az érdekes, hogy viszonylag alacsony korrelációval szerepel. A klinikusok alacsony neutrophil sejtszám esetén gyakran a kezelés halasztására tesznek javaslatot. Az alacsony korreláció ezt a megközelítést nem teszi érvénytelenné, az alacsony neutrophil sejtszám vélhetően továbbra is limitáló tényező marad. Ugyanakkor jelzi azt, hogy egyéb paraméterek ebben a modellben nagyobb súllyal szerepeltek, ha az összes dimenziót vizsgáljuk.

A CH (celluláris hemoglobin mennyisége) -0,055, és a CHr (reticulocytá hemoglobin mennyisége) -0,048-as értékkel szerepel. Ezek a számok reprezentálják a vörösvértestek és a reticulocyták oxigénszállítási képességét, aminek a csökkenése kapcsolódhat a szervezet kimerüléséhez.

Az onkológiával foglalkozó állatorvosok által kitöltött tesztben rákérdeztünk arra is, hogy ki melyik értékeket gondolja a legfontosabbnak a predikcióban. Mindenki említette a neutrophil számot, a gyógyszert és a dózist egy válaszadó kivételével. A testtömegváltozás és a hányadik kemoterápia 2 embernél jelent meg. Emellett egyszer jelent meg a HGB, RBC, thrombocytaszám, testsúly, kor és a fehérvérsejtszám. Ez nagyjából megfelel azoknak az értékeknek, amiket mi is mértünk. A kiegészítő kezeléseket (szteroid, metronomikus) ugyanakkor a klinikusok nem találták a mellékhatásokban szerepet játszóknak. A szteroidos kezelés (0,14-es korrelációval szerepel) esetén van egy extra negatív korreláció, azzal hogy hányadik kemoterápiát kapták (-0,18), ami árnyalhatja a képet. Számos lymphomás beteg került az adatbázisokba, melyek elsővonalas kezelésként jellemzően egy 20 kezelésből álló CHOP protokollon esnek át. Ennek első 4-5 hetében jellemzően kapnak kortikoszteroidokat is, így a kortikoszteroid kezelés korrelációjában a grade-el szerepet játszhat, a hányadik kemoterápia dimenzió korrelációja a grade-el (és vice versa). Azonban még magasabb ez az extra korreláció az NSAID esetén (-0,29), és a grade-el való korrelációban ez a dimenzió csak 0,052. Ebből valószínűsíthető, hogy a szteroidos kezelés, nem csak a jellemző, protokollban elfoglalt helye miatt, hanem önmagában is ráerősít a mellékhatásokra (a törzsadatbázisban 241 szteroidos kezelésből 96 mellékhatásos eseményt látunk, ebből 29 súlyos).

Predikció

A predikció esetén azt látjuk, hogy a test_seten („A” – 84,5%, „B” – 76,9%)¹⁰ és az orvosokkal való összehasonlítás (azaz azon az adatbázison, amelyik a modell számára teljesen ismeretlen volt, „A” – 72%, „B” – 60%) is jól teljesítenek a modellek. Ez utóbbi és a test_set-ek csak lymphomákon mért eredményei („A” – 81,8%, „B” – 71,6%) a korábban leírt torzítások közül kevesebbet tartalmaznak. A csak lymphomák esetén az idő tényezőnek kisebb a jelentősége, mert jellemzően hetente jönnek terápiára. Az összehasonlító tesztben pedig arányaiban sok állatból (19) van a 25 adat, és a mellékhatások aránya sem felel meg annak az arálynak, amit esetleg a training_seten megtanulhatott a modell. Viszont a kevés adatszám az összehasonlító tesztben meg annak a torzításnak ad teret, hogy néhány hiba sokkal nagyobb súllyal jelenik meg.

Ezért ezzel a modellel a éles körülmények közötti predikció valószínűleg a két eredmény között mozogna valahol (84,5 % - 72% 2 kimenetelre, illetve 76,9% - 60% 3 kimenetelre). Ezek az eredmények is jobbakként, mint az orvosok átlag eredményei (59,35% 2 kimenetelre, illetve 45,53% 3 kimenetelre). Viszont a 84,5%-os értékből meg azt láthatjuk, hogy sokkal jobb eredményt is el tud érni a modell és ha torzításokkal is, de nagyon jól tud prediktálni egy ilyen típusú adathalmazból. Vélhető, hogy van kapcsolat a klinikai betegadatok, és vérértékek valamint a mellékhatások kialakulása között. Mivel a 3 kimenetelen mért értékek sem sokkal rosszabbak a 2 kimenetelnél a nagyon kis arányú súlyos mellékhatás ellenére sem. Valószínűleg a súlyosság is prediktálható lenne ezek alapján az adatok alapján. Minden esetben nagyon magas specifitást látunk (test_set-eken „A” – 91,7%, „B” – 86,4%). Ez nagyon jó olyan szempontból, hogy a prediktált pozitív értékekben biztonsággal meg lehet bízni, tényleg akkor jelez, ha lesz mellékhatás. Azonban a közepes szenzitivitás pedig azt jelenti, hogy sok esetben jelenik meg mellékhatás, amikor nem jelez. Utóbbi értéken, egy nagyobb adatbázis több mellékhatásos eseménnyel önmagában is sokat javíthatna.

¹⁰ „A” – 2 kimenetelre, „B” – 3 kimenetelre nézve

Összefoglalás

Célunk, hogy egy klinikusok számára is hasznos döntéstámogató eszköz létrehozása felé tegyünk egy lépést. Az eredmények alátámaszthatják az alapfeltételezést, miszerint van összefüggés a mellékhatások kialakulása, illetve súlyossága és az általános klinikai adatok, és vérértékek között. A létrehozott modellek valószínűleg nem tudnának ugyanígy teljesíteni máshonnan származó adatokon, azonban némi finom hangolással nagyon gyorsan hozzáigazíthatóak lennének bármely adatbázishoz, ami ezeket a dimenziókat tartalmazza. Egy ilyen adathalmazon történő predikció új korrelációk megtalálásához, illetve pontosabb eredményekhez vezethetne. Ami pedig talán még fontosabb, hogy az adatokban szereplő bizonytalanság is csökkenne.

További retrospektív adatok feldolgozásával is továbbjavíthatóak a modellek. Ebben az esetben az adatok heterogenitása sokat csökkenne, de a bizonytalansági faktor továbbra is szerepet játszana.

A dolgozat végére Jakob Kather teljes gondolata: *„Etikátlan az elérhető adatokat nem használni, mert az adat ott van. Azt gondolom, hogy kötelességünk a tudás minden cseppjét kifacsarni ebből a gyümölcsből.”*

Irodalomjegyzék

1. Kessler L (2012) History of Artificial Intelligence. University Publications, Delhi. <https://www.worldcat.org/title/History-of-artificial-intelligence/oclc/773290232>
2. Anjos ACY, Zago MMF (2006) The cancer chemotherapy experience in a patient's view. *Rev Latino-am Enfermagem* 14(1):33-40. <https://doi.org/10.1590/s0104-11692006000100005>
3. Vail DM, Thamm DH, Liptak JM (2020) Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, Sixth edition. Elsevier, Edinburgh; New York. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-00164-8>
4. Vail DM (2009) Supporting the Veterinary Cancer Patient on Chemotherapy: Neutropenia and Gastrointestinal Toxicity. *Top Companion Anim Med* 24:122–129. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.02.004>
5. Budryte K (2024) Therapy selection gets AI assistance. *Nature* 629:S14-S16. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-01431-8>
6. Fleming JM, Creevy KE, Promislow DEL (2011) Mortality in North American Dogs from 1984 to 2004: An Investigation into Age-, Size-, and Breed-Related Causes of Death. *J Vet Intern Med* 25:187-198. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0695.x>
7. Marcum BA, Li Z, Turek JJ, Moore GE, Nolte DD, Childress MO (2021) Biodynamic signatures from ex vivo bone marrow aspirates are associated with chemotherapy-induced neutropenia in cancer-bearing dogs. *Vet Med Sci* 7:665–673. <https://doi.org/10.1002/vms3.423>
8. Chon E, Hendricks W, White M, Rodrigues L, Haworth D, Post G (2024) Precision Medicine in Veterinary Science. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 54:501–521. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.12.006>
9. Bergman PJ (2024) Cancer Immunotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 54:441–468. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.12.002>
10. Nolan MW, Gieger TL (2024) Update in Veterinary Radiation Oncology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 54:559–575. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.12.009>
11. Séguin B, Liptak JM (2024) Updates in Surgical Oncology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 54:577–589. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.12.010>
12. Milovancev M, Russell DS (2017) Surgical margins in the veterinary cancer patient. *Vet Comp Oncol* 15:1136–1157. <https://doi.org/10.1111/vco.12284>
13. Thamm DH (2024) Novel Treatments for Lymphoma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 54:477–490. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.12.004>
14. Gaspar TB, Henriques J, Marconato L, Queiroga FL (2018) The use of low-dose metronomic chemotherapy in dogs—insight into a modern cancer field. *Vet Comp Oncol* 16:2–11. <https://doi.org/10.1111/vco.12309>
15. LeBlanc AK, Atherton M, Bentley RT, Boudreau CE, Burton JH, Curran KM, Dow S, Giuffrida MA, Kelliham HB, Mason NJ, Oblak M, Selmic LE, Selting KA, Singh A, Tjostheim S, Vail DM, Weishaar KM, Berger EP, Rossmeisl JH, Mazcko C (2021) Veterinary COOPERATIVE Oncology Group—Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats. *Vet Comp Oncol* 19:311–352. <https://doi.org/10.1111/vco.12677>
16. Tumielewicz KL, Hudak D, Kim J, Hunley DW, Murphy LA (2019) Review of oncological emergencies in small animal patients. *Vet Med Sci* 5:271–296. <https://doi.org/10.1002/vms3.164>

17. Chu CP (2024) ChatGPT in veterinary medicine: a practical guidance of generative artificial intelligence in clinics, education, and research. *Front Vet Sci* 11:1395934. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1395934>
18. McCulloch WS, Pitts W (1943) A Logical Calculus of Ideas Immanent in Nervous Activity. *Bull Math Biophys* 5:115-133. <https://doi.org/10.1007/BF02478259>
19. Rosenblatt F (1957) The Perceptron—a perceiving and recognizing automaton. Cornell Aeronautical Laboratory. https://doi.org/10.1007/978-3-642-61980-4_2
20. Banoula M (2024) What is Perceptron: A Beginners Guide for Perceptron. *Simplilearn*. <https://www.simplilearn.com/tutorials/deep-learning-tutorial/perceptron>
21. Mohamed H, Zahran M, Saavedra OC (2015) Assessment of Artificial Neural Network for Bathymetry Estimation Using High Resolution Satellite Imagery in Shallow Lakes: Case Study El Burullus Lake. *Int Arch Photogramm Remote Sens Spatial Inf Sci XL-7/W3*: 123-130. <https://doi.org/10.5194/isprsarchives-XL-7-W3-123-2015>
22. Agarap AF (2019) Deep Learning using Rectified Linear Units (ReLU). *arXiv*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1803.08375>
23. Naveen (2022) What is ReLU and Sigmoid activation function? *Nomidl*. <https://www.nomidl.com/deep-learning/what-is-relu-and-sigmoid-activation-function/>
24. Ioffe S, Szegedy C (2015) Batch Normalization: Accelerating Deep Network Training by Reducing Internal Covariate Shift. In: *Proceedings of the 32nd International Conference on Machine Learning, Lille, France, JMLR: W&CP volume 37*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1502.03167>
25. Srivastava N, Hinton G, Krizhevsky A, Sutskever I, Salakhutdinov R (2014) Dropout: A Simple Way to Prevent Neural Networks from Overfitting. *J Mach Learn Res* 15:1929-1958. <https://doi.org/10.5555/2627435.2670313>
26. Cabitza F, Banfi G (2018) Machine learning in laboratory medicine: waiting for the flood? *Clin Chem Lab Med CCLM* 56:516–524. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0287>
27. Luo Y, Szolovits P, Dighe AS, Baron JM (2016) Using Machine Learning to Predict Laboratory Test Results. *Am J Clin Pathol* 145:778–788. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw064>
28. Appleby RB, Basran PS (2022) Artificial intelligence in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc* 260:819–824. <https://doi.org/10.2460/javma.22.03.0093>
29. Bouchemla F, Akchurin SV, Akchurina IV, Dyulger GP, Latynina ES, Grecheneva AV (2023) Artificial intelligence feasibility in veterinary medicine: A systematic review. *Vet World* 2143–2149. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2023.2143-2149>
30. Punchoo R, Bhoora S, Pillay N (2021) Applications of machine learning in the chemical pathology laboratory. *J Clin Pathol* 74:435–442. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2021-207393>
31. Lippenszky L, Mittendorf KF, Kiss Z, LeNoue-Newton ML, Napan-Molina P, Rahman P, Ye C, Laczi B, Csernai E, Jain NM, Holt ME, Maxwell CN, Ball M, Ma Y, Mitchell MB, Johnson DB, Smith DS, Park BH, Micheel CM, Fabbri D, Wolber J, Osterman TJ (2024) Prediction of Effectiveness and Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors Using Real-World Patient Data. *JCO Clin Cancer Inform* e2300207. <https://doi.org/10.1200/CCI.23.00207>
32. Ehret F, Kaul D, Clusmann H, Delev D, Kernbach JM (2021) Machine Learning-Based Radiomics in Neuro-Oncology. In: *Machine Learning in Clinical Neuroscience. Acta Neurochirurgica Supplement*, vol 134. Springer, pp 139–151. https://doi.org/10.1007/978-3-030-85292-4_18
33. Sammut S-J, Crispin-Ortuzar M, Chin S-F, Provenzano E, Bardwell HA, Ma W, Cope W, Dariush A, Dawson S-J, Abraham JE, Dunn J, Hiller L, Thomas J, Cameron DA, Bartlett JMS, Hayward L, Pharoah

- PD, Markowetz F, Rueda OM, Earl HM, Caldas C (2022) Multi-omic machine learning predictor of breast cancer therapy response. *Nature* 601:623–629. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04278-5>
34. Basran PS, Appleby RB (2022) The unmet potential of artificial intelligence in veterinary medicine. *Am J Vet Res* 83:385–392. <https://doi.org/10.2460/ajvr.22.03.0038>
 35. Reagan KL, Reagan BA, Gilor C (2020) Machine learning algorithm as a diagnostic tool for hypoadrenocorticism in dogs. *Domest Anim Endocrinol* 72:106396. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2019.106396>
 36. Giuffrida MA (2016) A systematic review of adverse event reporting in companion animal clinical trials evaluating cancer treatment. *J Am Vet Med Assoc* 249:1079–1087. <https://doi.org/10.2460/javma.249.9.1079>
 37. Repetto L (2003) Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol* 1(4 Suppl 2):18-24. [https://doi.org/10.1016/S1543-3790\(11\)70020-3](https://doi.org/10.1016/S1543-3790(11)70020-3)
 38. Unger JM, Vaidya R, Albain KS, LeBlanc M, Minasian LM, Gotay CC, Henry NL, Fisch MJ, Lee SM, Blanke CD, Hershman DL (2022) Sex Differences in Risk of Severe Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy, Targeted Therapy, or Chemotherapy in Cancer Clinical Trials. *J Clin Oncol* 40:1474–1486. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02377>
 39. Cunha S, Silva F, Corgozinho K, Silva K, Ferreira A (2017) Adverse Effects of Chemotherapy in Dogs. *World Vet J* 7:74. <https://doi.org/10.5455/wvj.20170896>