

Neuralna mreža za klasifikaciju metastatskih tumora kostiju po primarnom karcinomu

M. Prokopijević, J. Vasiljević

Sadržaj — Multifraktalna analiza se pokazala kao precizno sredstvo za klasifikaciju karcinoma, s tim što sam proces još uvek nije dovoljno automatizovan za primenu u medicinskoj dijagnostici. Po izvršenoj multifraktalnoj analizi, potrebno je obraditi rezultate i pravilno ih klasifikovati, gde ulogu dobijaju neuralne mreže. Neuralne mreže su se pokazale kao uspešan metod klasifikacije podataka, kada podaci nisu linearno razdvojni. U ovom radu je prikazana njihova primena radi utvrđivanja primarnog karcinoma u slučajevima intraosealnih metastatskih karcinoma, kao i automatizacija procesa klasifikacije. Cilj je uspešno primeniti multifraktalnu analizu kao pomoćno dijagnostičko sredstvo.

Cljučne reči — klasifikacija, metastaze, multifraktalna analiza, neuralne mreže

I. UVOD

UTVRĐENO je da postoje statistički značajne razlike između mikroskopskih medicinskih slika s ciljem njihove klasifikacije, u smislu utvrđivanja primarnog karcinoma u slučajevima intraosealnih metastatskih karcinoma. Krajnji cilj primene multifraktalne analize u klasifikaciji primarnog karcinoma jeste ubrzavanje i pomoć pri medicinskoj dijagnostici, smanjenjem subjektivnog faktora i verovatnoće greške pri određivanju primarnog karcinoma [1]. Primenu rezultata dobijenih u [1] usporava manjak automatizacije u procesu dijagnostike, kao i nemogućnost klasifikacije novog

M. Prokopijević, Računarski fakultet, Srbija (telefon: 381-11-2627613; faks: 381-11-2623287; e-mail: mprokopijevic08@raf.edu.rs).

J. Vasiljević, Računarski fakultet, Srbija (telefon: 381-11-2627613; faks: 381-11-2623287; e-mail: jvasiljevic@raf.edu.rs).

uzorka. Naime, da bi se odredila primarna lokacija tumora za određenu sliku, potrebno je prvo pokrenuti FracLac [2], program za obradu slika i multifraktalnu analizu, radi dobijanja multifraktalnih parametara, potom podesiti klasifikator, što zahteva treniranje mreže i klasifikaciju nove slike. Ovaj rad ima za cilj automatizaciju drugog dela dijagnostike, koji se odnosi na klasifikaciju podataka, implementacijom neuralne mreže i njenim automatskim pokretanjem radi određivanja skupa pripadnosti novog uzorka.

Za implementaciju su korišćeni programski jezici Octave i Java, dok je za višeslojnu neuralnu mrežu upotrebljen *feed-forward* algoritam sa *backpropagation*-om za računanje greške.

II. MULTIFRAKTALNA ANALIZA

Matematičar Benoit Mandelbrot je drugom polovinom dvadesetog veka ustanovio pravilnosti u prirodi objekata, nazvao ih fraktali i definisao teoriju hrapavosti [3]. Teorija hrapavosti se odnosi na prirodne oblike, poput planina, obala i rečnih slivova, struktura biljaka, krvnih sudova, pluća, koji se ne mogu opisati Euklidskom geometrijom.

Prirodni objekti i pojave ne iskazuju stroga fraktalna svojstva, čak i kada jesu samo-slični, ali mogu imati statističku samo-sličnost. Na primer, struktura morske obale, izgled reljefa ili oblaka, struktura nekih bioloških sistema ili signala, iskazuju samo-slična svojstva, ali u raznim skalama oblik nije sasvim isti [1].

Dok fraktalna analiza opisuje oblike karakterisane strogim matematičkim svojstvima, multifraktalna analiza definiše fraktalna svojstva kod prirodnih objekata i pojava. Njihova primena u medicinskoj dijagnostici prikazana je u [4]. Ovakvi rezultati su omogućili dalja istraživanja ove oblasti.

A. Primena multifraktala u analizi medicinskih slika

Ćelija karcinoma je jedan od prirodnih oblika koji se mogu izraziti preko fraktala. Nju karakteriše haotičan, slabo regulisan rast ćelija [1], što nije osobina zdravih organizama. Zdrave ćelije definiše oblik koji pomaže pri njihovom funkcionisanju, dok je izgled ćelija kancera obično abnormalan. Abnormalnost se iskazuje veličinom koja je ili manja ili veća od zdrave ćelije, jer ćelije raka nemaju određenu funkciju. Nepravilan rast se ispoljava i kod jezgra i citoplazme ćelije. Naime, jezgro malignih ćelija je veće nego kod zdravih ćelije, dok je citoplazma oskudna, a njena boja je intenzivno obojena ili jako bleđa [5].

S obzirom da maligne ćelije iskazuju određena svojstva samo-sličnosti, pogodne su za primenu multifraktalne analize.

Za multifraktalnu analizu dobijenih digitalnih medicinskih slika u [1], kao i dobijanje parametara multifraktalne analize korišćeni su programi: ImageJ,

za analizu slika [6] i dodatak za ImageJ, FracLac, program za multifraktalnu analizu.

III. INTRAOSEALNE METASTAZE

Do širenja raka u organizmu dolazi kada se ćelije otkaače od primarnog kancerogenog tumora i putuju kroz limfni sistem ili krvotok do drugih organa. Ova pojava se naziva metastaziranje, a mesto na koje se rak proširi metastaza.

Većina pacijenata koja umre od raka dobije metastazu u nekom delu tela. Određeni tipovi raka poput dojke, prostate, pluća, tiroidne žlezde i bubrega se najčešće šire na kosti [7].

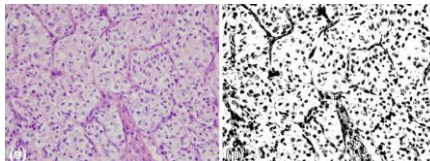
Kod pacijenata sa rakom dojke, metastaza kostiju je prva lokacija za širenje, kod više od dve trećine obolelih. Kod drugih tipova raka, poput raka pluća i bubrega šansa za proširenje na kosti je manja, oko jedne trećine obolelih.

Statistika govori da je mortalitet ovog kancera visok. Od pacijenata koji su umirali od raka dojke, 69% je imalo metastazu na kostima [7].

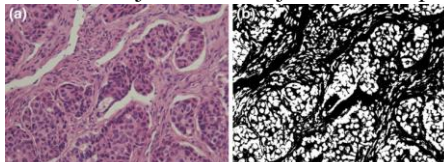
Podaci nad kojima se vrši klasifikacija su dobijeni od uzoraka metastaza tumora na kostima. Mikroskopske slike metastaza, u zavisnosti od primarnog karcinoma, imaju svoj oblik i statistički značajne razlike, na osnovu kojih se vrši dalja analiza i klasifikacija.

Posmatrane su digitalne slike tri grupe metastaza intraosealnog kancera:

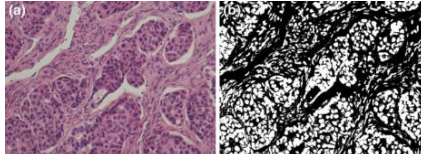
- metastatski karcinom renalnih ćelija, prikazan na Sl. 1,
- metastatski karcinom dojki, prikazan na Sl. 2,
- metastatski karcinom pluća, prikazan na Sl. 3.



Sl. 1. Metastatski karcinom renalnih ćelija: (a) Mikroskopska slika; (b) Binarna forma, dobijena korišćenjem FracLac programa



Sl. 2. Metastatski karcinom dojke: (a) Mikroskopska; (b) Binarna forma, dobijena korišćenjem FracLac programa



Sl. 3. Metastatski karcinom pluća: (a) Mikroskopska slika; (b) Binarna forma, dobijena korišćenjem FracLac programa

IV. NEURALNE MREŽE I KLASIFIKACIJA

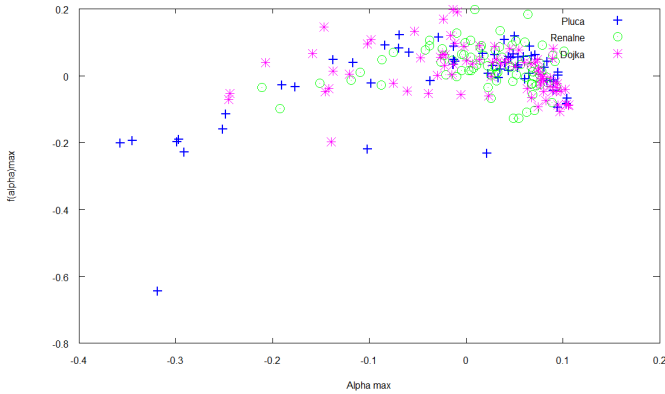
Pojam „neuralne mreže“ se prvi put javlja četrdesetih godina dvadesetog veka, kada su naučnici McCulloch i Pitts definisali matematički model za pretraživanje bioloških informacija [8]. Danas se neuralne mreže koriste za rešavanje mnogo većeg broja problema, poput prepoznavanja obrazaca, klasifikacije, klasterizacije, regresije, kompresije, robotike...Odnosno, za probleme za koje je potrebno rešiti nelinearni problem.

Da bi se podaci, dobijeni multifraktalnom analizom, uspešno klasifikovali, potrebno je implementirati višeslojnu mrežu. Iako bi jednoslojna mreža bila jednostavnija za implementaciju, njen značaj ne bi bio veliki jer ona uspešno klasifikuje samo linearno razdvojive podatke. Na Sl. 4 se jasno vidi da su rezultati multifraktalne analize nerazdvojivi.

S druge strane, iako podaci na ulaznom sloju nisu linearno razdvojivi, moguće je da postanu razdvojivi po primeni određene transformacije. Odatle, višeslojni perceptron može da reši linearno nerazdvojiv problem, pod uslovom da ima odgovarajući skup elemenata za ulazni sloj [9]. Drugim rečima, ako jedan skriveni sloj neuralne mreže ne rešava problem, onda je potrebno proveriti validnost ulaznih parametara, kao i broj neurona u skrivenom sloju neuralne mreže [9].

Preciznije govoreći o višeslojnoj mreži, smatra se da je mreža sa dva sloja težina, odnosno tri sloja neurona, sposobna da aproksimira bilo koju neprekidnu funkciju. Jedino ograničenje koje se postavlja jeste da dijagram mreže mora da bude *feed-forward*, tako da ne sadrži *feedback* cikluse. Nepostojanje ciklusa osigurava da izlazne vrednosti mreže mogu da budu izračunate kao funkcije ulaza i težina [9].

U ovom radu, implementirana je višeslojna neuralna mreža, sastavljena od ulaznog, skrivenog i izlaznog sloja neurona. Veličina ulaznog sloja zavisi od broja parametara s kojim neuralna mreža raspolaže, izlaznog od broja klasa u koje je potrebno svrstati podatke, dok se veličina skrivenog sloja podešava tako da najbolje aproksimira traženu funkciju.



Sl. 4. Grafik zavisnosti parametra α_{max} od $f(\alpha)_{max}$ prikazuje linearnu nerazdvojivost podataka

V. PRIMENA NEURALNIH MREŽA U MULTIFRAKTALNOJ ANALIZI

A. Izbor parametara za mrežu

Posle primene FracLac softvera na slike metastaza, dobijaju se sledeći multifraktalni parametri:

- D_{max} – fraktalna dimenzija
- Q – eksponent fraktalne dimenzije
- α_{min} – minimalna vrednost Hölder-ovog eksponenta u rezultatima
- $f(\alpha)_{min}$ – vrednost kontinualne funkcije za α_{min}
- α_{max} – maksimalna vrednost Hölder-ovog eksponenta u rezultatima
- $f(\alpha)_{max}$ – vrednost kontinualne funkcije za α_{min}

Analizom srednjih vrednosti parametara (Tabela 1), kao i detaljnom analizom međuzavisnosti parametara, zaključuje se da podaci nisu linearno razdvojni, kao što je prikazano na Sl. 4.

B. Implementacija neuralne mreže

Implementacija *feed-forward* neuralne mreže je ostvarena u programskom jeziku Octave, besplatnom programskom jeziku za numeričku analizu, kompatibilnim sa MATLAB-om, dok su automatizovani alati za podešavanje parametara i učenje mreže implementirani u programskom jeziku Java. Prednost programskog jezika Octave je u jednostavnom izvođenju matricnih operacija, kao i ugrađenim bibliotekama za računanje gradijenta.

TABELA 1: SREDNJE VREDNOSTI PARAMETARA U ZAVISNOSTI OD GRUPA ZA PROGRAM FRACLAC [1]

Varijabla	Grupa	Sr. vrednost
D_{max}	Pluća	2.798677
	Dojka	2.797801
	Renalne ćelije	2.786872
Q	Pluća	-6.37214
	Dojka	-6.38071
	Renalne ćelije	-6.41573
α_{min}	Pluća	3.093834
	Dojka	3.121177
	Renalne ćelije	3.103109
$f(\alpha)_{min}$	Pluća	0.758865
	Dojka	0.740055
	Renalne ćelije	0.762394
α_{max}	Pluća	1.975734
	Dojka	1.993426
	Renalne ćelije	1.993601
$f(\alpha)_{max}$	Pluća	1.872967
	Dojka	1.885918
	Renalne ćelije	1.88775

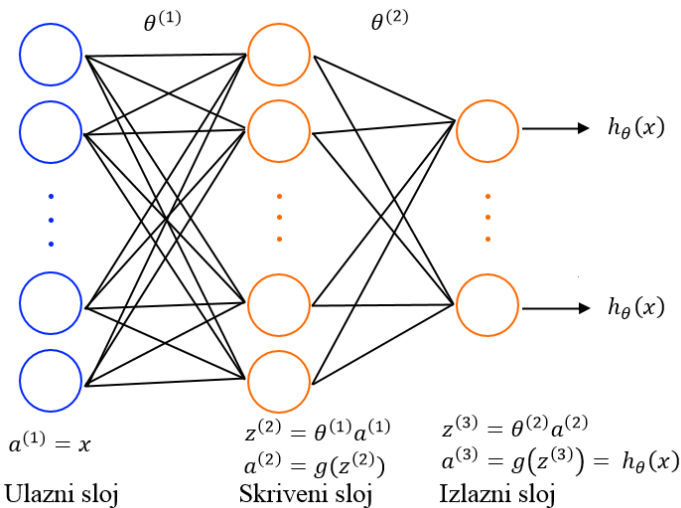
Mreža je implementirana kao *feed-forward* neuralna mreža sa

backpropagation algoritmom za učenje težina. Preciznost mreže se meri funkcijom troška $J(\theta)$, prikazanom jednačinom (7), koja se računa tokom *backpropagation*-a, odnosno po završetku *feed-forward*-a.

Ulazni sloj mreže, označen sa $X = [x_i^{(j)}]$, predstavlja matricu multifraktalnih parametara, gde se indeksi i i j odnose na i -ti parametar j -tog uzorka. Veličina matrice je $27 \times m$, gde je m broj uzoraka u trening skupu. Ulazni sloj ima 27 neurona, za svaki parametar multifraktalne analize po jedan i za sve linearne kombinacije parametara još po jedan.

Izlazni sloj mreže, označen sa $y = [y_k^{(j)}]$, predstavlja matricu izlaznih parametara. Svaki red matrice j predstavlja izlaz jednog uzorka, gde k -ta kolona predstavlja klasu $k \in K$, K je broj klasa. Vrednost $y_k^{(j)}$ će biti jednaka nuli ako uzorak nije klasifikovan kao karcinom klase k , jedinici ako jeste. Klase su označene brojevima 1, 2 i 3, gde 1 predstavlja rak dojke, 2 rak pluća, a 3 rak bubrega.

Parametri, odnosno težine, koje neuralna mreža uči, su predstavljene vektorima $\theta^{(1)}$ i $\theta^{(2)}$, koje povezuju ulazni sa skrivenim i skriveni sa izlaznim slojem, λ je parametar regularizacije, koji određuje koliko težine θ utiču na svaki korak učenja, dok je $h_\theta(x)$ sigmoidna funkcija, dok s_1 , s_2 i s_3 predstavljaju veličine ulaznog, skrivenog i izlaznog sloja.



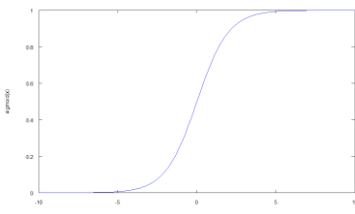
Sl. 5. Feed-forward algoritam

Prvi deo učenja mreže se odnosi na *feed-forward* algoritam, pri kojem se predviđa klasa za dati ulaz i trenutne vrednosti parametara, odnosno težina. U ovoj etapi algoritma izračunavanje se vrši od ulaznog ka izlaznom sloju. Skica *feed-forward* algoritma je prikazana na Sl. 5.

Neuralna mreža koristi sigmoidnu funkciju $h_{\theta}(x)$, data jednačinom (1), za računanje vrednosti koje neuroni šalju dalje kroz mrežu. Vrednost sigmoidne funkcije, prikazane na Sl. 6, se nalazi u intervalu (0,1) i predstavlja impuls koji se šalje narednom sloju mreže.

$$h_{\theta}(x) = \frac{1}{1 + e^{-\theta^T x}} \quad (1)$$

Svaki neuron predstavlja logističku jedinicu koja računa vrednosti sigmoidine funkcije i šalje impuls za aktivaciju narednog sloja neurona.



Sl. 5. Sigmoidna funkcija

Da bi se izračunao impuls, svaki neuron računa funkciju aktivacije $a_i^{(j)}$, gde i predstavlja i -tu aktivacionu jedinicu u sloju j . Funkcija aktivacije je prikazana preko sigmoidne funkcije $g(z)$, gde je z linearna kombinacija ulaznih vrednosti X i težina θ :

$$z = (\theta)^T * x \quad (2)$$

$$g(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (3)$$

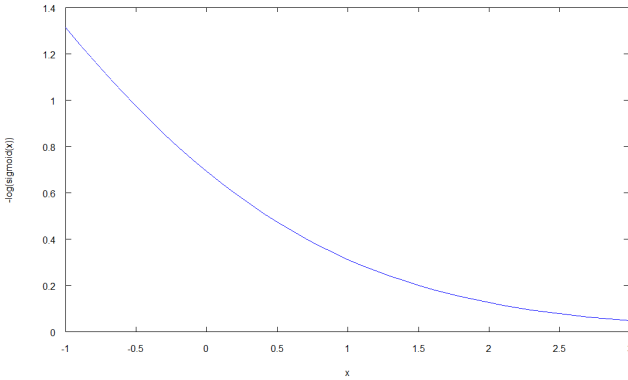
$$a_i^{(j)} = g\left(\theta_{i0}^{(j-1)}x_0 + \theta_{i1}^{(j-1)}x_1 + \dots + \theta_{in}^{(j-1)}x_n\right) \quad (4)$$

Ranije spomenuta funkcija troška $J(\theta)$ predstavlja meru preciznosti mreže. Intuicija za računanje troška dolazi od logističke regresije, gde je vrednost dobijena računanjem troška predstavlja penal koji funkcija plaća ako nije dobro predvidela klasu. Funkcija za računanje pojedinačnog troška se definiše na sledeći način:

$$trošak(h_{\theta}(x), y) = \begin{cases} -\log(h_{\theta}(x)), & y = 1 \\ -\log(1 - h_{\theta}(x)), & y = 0 \end{cases} \quad (5)$$

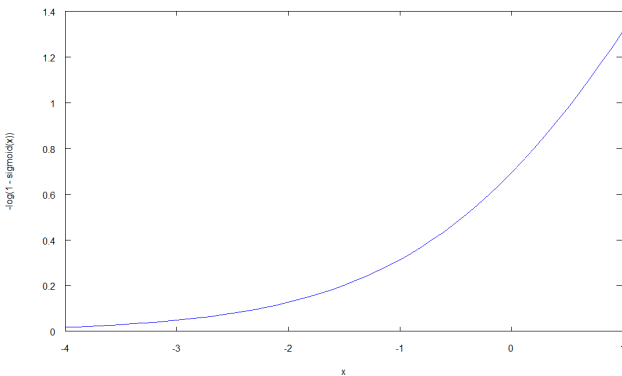
Trošak se računa preko logaritma, kao što je prikazano na Sl. 7 i 8, iz

razloga što logaritam daje konveksnu funkciju (sigmoidna funkcija nije konveksna) i prati intuiciju smanjenja troška. Naime, ako je za određeni uzorak $y = 1$, a sigmoidna funkcija $h_{\theta}(x)$ teži jedinici, vrednost funkcije troška teži nuli, odnosno, što se više predviđena i postojeća vrednost poklapaju, trošak je manji. Suprotno, ako je $y = 1$, a sigmoidna funkcija predvidi vrednost 0, funkcija troška teži beskonačnosti tj. neuralna mreža će biti kažnjena većim troškom zbog pogrešnog rezultata.



Sl. 7. Funkcija troška za $y = 1$

Isto važi i za $y = 0$. Ako je vrednost sigmoidne funkcije 0, funkcija troška će težiti nuli, a kada sigmoidna funkcija da vrednost suprotnu vrednošću y -a, funkcija troška će težiti beskonačnosti.



Sl. 8. Funkcija troška za $y = 0$

Funkcija troška se kraće može zapisati u obliku prikazanom narednom

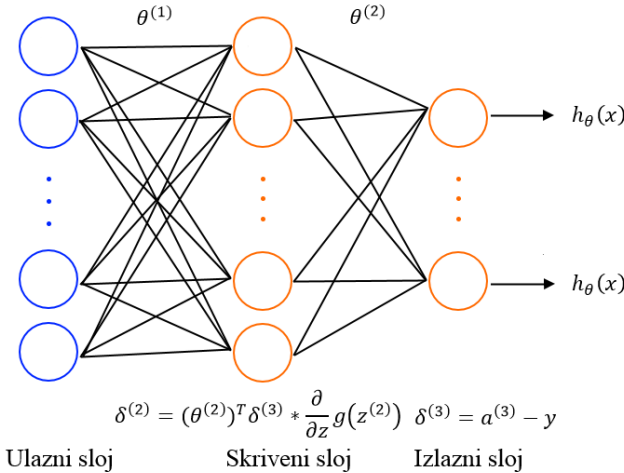
jednačinom:

$$-y \log(h_{\theta}(x)) - (1 - y) \log(1 - h_{\theta}(x)) \quad (6)$$

Računanje funkcije troška je do sada opisano samo za pojedinačan uzorak. Da bi se izračunao celokupan trošak neuralne mreže, potrebno je uključiti sve uzorke u računicu, kao što je prikazano jednačinom (7).

Prvi deo jednačine (7) se odnosi na računanje funkcije troška za sve uzorke, gde spoljašnja petlja prolazi kroz uzorke, a unutrašnja kroz sve klase za pojedinačan uzorak. Drugi deo jednačine se odnosi na regularizaciju, odnosno minimizaciju težina mreže, radi izbegavanja preteranog prilagođavanja (engl. *overfitting*) mreže skupu za učenje.

$$J(\theta) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \sum_{k=1}^K \left[-y_k^{(i)} \log \left(\left(h_{\theta}(x^{(i)}) \right)_k \right) - (1 - y_k^{(i)}) \log \left(1 - \left(h_{\theta}(x^{(i)}) \right)_k \right) \right. \\ \left. + \frac{\lambda}{2m} \left[\sum_{j=1}^{s_2} \sum_{k=1}^{s_1} (\theta_{j,k}^{(1)})^2 + \sum_{j=1}^{s_3} \sum_{k=1}^{s_2} (\theta_{j,k}^{(2)})^2 \right] \right] \quad (7)$$



Sl. 9. Backpropagation algoritam

Za razliku od *feed-forward* algoritma, *backpropagation* se računa od izlaznog sloja ka ulaznom. Greška je označena sa $\delta_i^{(j)}$, gde i predstavlja i -tu jedinicu sloja j . Za razliku od aktivacione funkcije, koja se za svaki sloj računa isto, kod računanja greške postoje razlike između slojeva. Sl. 9

prikazuje skicu *backpropagation* algoritma.

Grešku prvog, odnosno izlaznog sloja, je najlakše izračunati. Ona se dobija kao razlika izlaznih vrednosti uzorka i krajnjeg rezultata *feed-forward* algoritma:

$$\delta^{(3)} = a^{(3)} - y \quad (8)$$

Za naredni sloj mreže računa izvod vrednosti (odnosno pronalazi minimum funkcije) unutrašnjeg sloja mreže.

$$\delta^{(2)} = (\theta^{(2)})^T \delta^{(3)} * \frac{\partial}{\partial z} g(z^{(2)}) \quad (9)$$

Poslednji korak u algoritmu je ažuriranje težina mreže. Posle ažuriranja, mreža ponavlja *feed-forward* algoritam, praćen *backpropagation*-om, sve dok funkcija troška ne konvergira ka minimumu ili ne izvrši prethodno definisani broj iteracija.

C. Normalizacija i skaliranje parametara

Poželjno je skalirati podatke pre treniranja neuralne mreže. Skaliranje se koristi kada ulazni parametri imaju vrednosti u različitim opsezima. Kod multifraktalne analize, svih šest osnovnih parametara se nalazi u različitim opsezima vrednosti, zbog čega se javlja neravnopravan uticaj parametara u samoj mreži. Parametar čija je vrednost veća će imati više uticaja na izlaz mreže, što možda ne opisuje dobro realno stanje.

Jedan od načina skaliranja podataka je njihovo dovođenje na $N(0, 1)$ raspedelu. Pri skaliranju, podaci se posmatraju nezavisnim jedni od drugih i za svaku promenljivu x_i se računa njena srednja vrednost μ_i , kao i varijansa σ_i^2 . Krajnji rezultat je normalizovana vrednost \bar{x}_i .

$$\mu_i = \frac{1}{m} \sum_{n=1}^m x_i^{(n)} \quad (10)$$

$$\sigma_i^2 = \frac{1}{m-1} \sum_{n=1}^m (x_i^{(n)} - \mu_i)^2 \quad (11)$$

$$\bar{x}_i^{(n)} = \frac{x_i^{(n)} - \mu_i}{\sigma_i} \quad (12)$$

VI. REZULTATI

Mreža je trenirana na 1050 uzoraka, odnosno na 350 iz svake ciljane grupe. Uzorci su dobijeni od Instituta za patologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Uzorci predstavljaju originalne mikroskopske slike

analizirane pomoću FraCLac softvera, radi dobijanja vrednosti multifraktalnih parametara, kasnije korišćenih za potrebe klasifikacije.

Podaci su podeljeni na dva skupa, trening i validacioni, pre početka učenja mreže. Odnos veličina ova dva skupa je 75-25%, gde je 75% podataka iskorišćeno za treniranje mreže, a 25% za validaciju naučenih parametara.

A. Parametri za ocenjivanje rezultata

Parametri korišćeni za ocenjivanje rezultata neuralne mreže dati su u Tabeli 2, a detaljno prikazani jednačinama (13)-(18). Vrednosti parametara su određene pojedinačno za svaku od ciljanih grupa $k \in K$ primarnog karcinoma, gde se pod „true positive“ smatraju uzorci koji su pravilno klasifikovani u svoju grupu k , „false positive“ predstavljaju uzorci iz grupe k koji su nepravilno klasifikovani u neku od druge dve grupe. „False negative“ su uzorci koji nisu označeni svojom grupom k , već nekom od drugih mogućih grupa, dok „true negative“ predstavljaju svi uzorci pravilno klasifikovani da nisu iz grupe k .

TABELA 2: PARAMETRI

		Uslov		
		Pozitivan uslov	Negativan uslov	
Ishod klasifikacije	Pozitivan ishod	true positive (tp)	false positive (fp)	Preciznost
	Negativan ishod	false negative (fn)	true negative (tn)	Negativna prediktivna vrednost
		Senzitivnost	Specifičnost	Tačnost

$$Tačnost = \frac{tp + tn}{tp + tn + fp + fn} \tag{13}$$

$$Senzitivnost = \frac{tp}{tp + fn} \tag{14}$$

$$Specifičnost = \frac{tn}{tn + fp} \tag{15}$$

$$Geom.sredina\ senz.i\ spec. = \sqrt{senz.*\ spec.} \tag{16}$$

$$Preciznost = \frac{tp}{tp + fn} \tag{17}$$

$$F - \text{mera} = \frac{2 * tp}{2 * tp + fp + fn} \quad (18)$$

B. Rezultati

Preciznost klasifikacije dobijene *feed-forward* neuralnom mrežom, sa *backpropagation*-om je data Tabelama 3-5:

TABELA 3: REZULTATI ZA PLUĆA

Karcinom pluća	
Tačnost	70.18%
Senzitivnost	54.55%
Specifičnost	76.97%
Geometrijska sredina senzitivnosti i specifičnosti	64.80%
Preciznost	50.71%
F-Mera	0.5255

TABELA 4: REZULTATI ZA BUBREG

Karcinom bubrega	
Tačnost	68.35%
Senzitivnost	52.48%
Specifičnost	82.05%
Geometrijska sredina senzitivnosti i specifičnosti	65.62%
Preciznost	71.62%
F-Mera	0.6057

TABELA 5: REZULTATI ZA DOJKU

Karcinom dojke	
Tačnost	66.97%
Senzitivnost	50.98%
Specifičnost	71.86%
Geometrijska sredina senzitivnosti i specifičnosti	60.52%
Preciznost	35.62%
F-Mera	0.4194

LITERATURA

- [1] J. Vasiljevic, „Primena multifraktalne analize mikroskopskih slika u klasifikaciji intraosealnih metastatskih karcinoma“, doktorska disertacija, Elektrotehnički fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija, 2012.
- [2] A. Karperien, FracLac, Dostupno na: <http://rsb.info.nih.gov/ij/plugins/fraclac/fraclac.html>
- [3] B. B. Mandelbrot, *The fractal geometry of nature*, NY, USA, 1983.
- [4] Lopes, Renaud, and Nacim Betrouni. "Fractal and multifractal analysis: a review." *Medical image analysis* 13.4, 2009, strane 634-649.
- [5] A. I. Baba, C. Cătoi. "Comparative oncology", The Publishing House of the Romanian Academy, 2007, Deo prvi: Poglavlje 3.
- [6] W. Rasband, ImageJ, Dostupno na: <http://rsb.info.nih.gov/ij/>
- [7] R. E. Coleman, RD1 Rubens, "The clinical course of bone metastases from breast cancer" *British journal of cancer* 55.1, 1987, strana 61.
- [8] W. McCulloch, W. Pitts, "A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity", *Bulletin of Mathematical Biophysics*, Vol. 5, 1943, strane 115-133.
- [9] C. M. Bishop, *Neural networks for pattern recognition*, Oxford, UK, 1995, strane 104-300.

ABSTRACT

Multifractal analysis emerged as an accurate tool for cancer classification, although the process needs complete automation in order to be applied in medical diagnostics. Once multifractal analysis of metastatic carcinoma is done, results are processed and a neural network classification, based on primary carcinoma, is performed. Neural networks are a proven method for data classification, especially when data is not linearly separable. This paper describes an application of neural networks in order to determine primary cancer in case of intraosseous metastatic cancer, as well as the automation of classification process. Goal of this research is to successfully apply multifractal analysis as an auxiliary diagnostic method.

Neural network based classification of bone metastasis by primary carcinoma

M. Prokopijević, J. Vasiljević