



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ**

Ερμηνεία mr-MRI μέσω τεχνικών βαθιάς μάθησης

Τεχνική Αναφορά

στο μάθημα Εισαγωγή στην Βιοϊατρική Μηχανική

Πηγαδάς Νικόλας, Α.Μ.: 03118445

Διδάσκοντες: Κ. Νικήτα, Δ. Κουτσούρης, Ο. Πετροπούλου

Αθήνα, Ιούνιος 2022

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

Πίνακας περιεχομένων

1	Εισαγωγή.....	5
2	Υλικό και Μέθοδοι.....	6
2.1	Καρκίνος προστάτη.....	6
2.1.1	Εισαγωγικά για τον καρκίνο του προστάτη.....	6
2.1.2	Πολυ-παραμετρικές MRI εικόνες για την διάγνωση του PCa.....	7
2.1.3	Εφαρμογή τεχνικών DL για την αναγνώριση και τον εντοπισμό PCa σε mp-MRI εικ....	7
3	Αποτελέσματα.....	11
3.1	Αποτελέσματα.....	11
3.2	Ερμηνεία Αποτελεσμάτων-Επίλογος.....	12
4	Επίλογος - Συμπεράσματα.....	13
4.1	Συγκεντρωτικά Αποτελέσματα.....	13
4.2	Συμπεράσματα και μελλοντικές επεκτάσεις.....	13
5	Βιβλιογραφία	15

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

1

Εισαγωγή

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα μέσα που διαθέτουν οι γιατροί-ακτινολόγοι, για την διάγνωση, τον εντοπισμό, την παρακολούθηση και την αξιολόγηση της έκβασης ενός προβλήματος υγείας. Ένα από τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματά της σε σύγκριση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους, όπως η αξονική τομογραφία, έγκειται στο γεγονός ότι η μαγνητική τομογραφία δεν επιβαρύνει τον ασθενή με ιοντίζουσα ακτινοβολία, ενώ η ερμηνεία των MRI εικόνων είναι μια διαδικασία ρουτίνας για τους γιατρούς.

Ωστόσο, η τεχνική των πολυπαραμετρικών MRI εικόνων περιλαμβάνει πολλαπλές μη καταχωρημένες τρισδιάστατες ακολουθίες, όπως εικόνες φαινομενικού συντελεστή διάχυσης* (ADC, apparent diffusion coefficient) και T2-βεβαρυμένες* (T2w, T2-weighted) εικόνες. Η διαδικασία της ερμηνείας των πολυπαραμετρικών MRI συνηθίζεται να γίνεται χειροκίνητα και αποτελεί απαιτητική διαδικασία, που απαιτεί εξειδίκευση και πολλή ενέργεια από τους γιατρούς-ακτινολόγους, ενώ είναι επιρρεπής σε λάθη [1]. Συνεπώς, κρίνεται απαραίτητη η ανάπτυξη ενός συστήματος υποβοήθησης που θα εξάγει πληροφορία για την ερμηνεία τέτοιων εικόνων, υιοθετώντας συμβουλευτικό ρόλο στο πλαίσιο της ιατρικής διαδικασίας. Στη συνέχεια, παρουσιάζεται ένα τέτοιο σύστημα, διάγνωσης και εντοπισμού καρκίνου του προστάτη με την βοήθεια ADC και T2w εικόνων.

Σημείωση*: Οι ADC εικόνες υπολογίζουν το μέγεθος της διάχυσης μορίων νερού μέσα σε ιστό, ενώ οι T2w την διαφορά του T2 χρόνου χαλάρωσης, μεταξύ των ιστών.

2

Υλικό και Μέθοδοι

2.1 Καρκίνος του προστάτη (PCa)

2.1.1 Εισαγωγικά για τον καρκίνο του προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ένα είδος καρκίνου, που αναπτύσσεται στον προστάτη αδένα του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος και έχει υψηλή συχνότητα εμφάνισης, ενώ παρουσιάζει υψηλή θνησιμότητα. Η πρόωρη εντόπιση και αξιολόγησή του, καθώς και η σωστή εφαρμογή της ακτινοθεραπείας είναι κρίσιμες για την αποφυγή μιας πιθανής μετάστασης, αυξάνοντας την πιθανότητα επιβίωσης του ασθενούς. Στο πλαίσιο αυτό, η βαθιά μάθηση συμβάλλει στην βελτιστοποίηση τεχνικών σε κάθε στάδιο της ακτινοθεραπείας, για την αντιμετώπισή του.

Οι σύγχρονες κλινικές πρακτικές για την διάγνωση του καρκίνου του προστάτη έχει δειχθεί ότι έχουν συχνά μεγάλες αποκλίσεις, όταν οι διαδικασίες επαναλαμβάνονται υπό τις ίδιες συνθήκες. Οι μέθοδοι που ακολουθούνται είναι είτε η εξέταση αίματος προστατικού αντιγόνου (PSA, prostate specific antigen) και/ή η ψηφιακή ορθική εξέταση (DRE, digital rectal examination) [1]. Αν βρεθεί θετικό αποτέλεσμα, ακολουθεί το διορθικό υπερηχοτομογράφημα του προστάτη (TRUS, transrectal ultrasound). Οι αδυναμίες που παρουσιάζονται στις προαναφερθείσες εξετάσεις είναι η ύπαρξη περιοριστικών δειγμάτων βιοψίας ή κακή ποιότητα του υπερηχοτομογραφήματος [1].

Ως αποτέλεσμα, περιοχές κακώσεων συχνά παραβλέπονται, ενώ το βαθμολογικό σύστημα 'Gleason Score' παρουσιάζει αποκλίσεις [1]. Σε κάποιες περιπτώσεις μάλιστα, τα αποτελέσματα διαφέρουν από την ριζική προστατεκτομή. Μια πρόσφατη αναφορά έδειξε ακόμα ότι ο συνδυασμός βιοψίας PSA και TRUS πετύχαινε σχετικά χαμηλές τιμές στις μετρικές ευαισθησίας και ειδικότητας [2]. Τα παραπάνω οδηγούν σε καθυστέρηση της διάγνωσης, καθώς και υπερτίμηση ή υποτίμηση της καρκινικής περιοχής, που με την σειρά τους οδηγούν σε υπερθεραπεία ή υποθεραπεία, αντίστοιχα.

2.1.2 Πολύ-παραμετρικές MRI εικόνες για την διάγνωση του καρκίνου του προστάτη

Τα τελευταία χρόνια, εξερευνώνται νέες τεχνικές για την διάγνωση και την απεικόνιση καρκινικών περιοχών του προστάτη και ιδίως η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (mp-MRI, multi-parameter Magnetic Resonance Imaging). Για την αποδοτικότερη ερμηνεία πολυπαραμετρικών MRI, έχουν αναπτυχθεί αυτοματοποιημένα συστήματα υποβοηθούμενα από υπολογιστές, για την διάγνωση και την ανίχνευση του προστάτη [1][3]. Τα συστήματα αυτά χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα διαγνωστικά συστήματα υποβοηθούμενα από υπολογιστή (CADx, Computer Aided Diagnosis) και τα ανιχνευτικά συστήματα υποβοηθούμενα από υπολογιστή (CADE, Computer Aided Detection). Τα CADx συστήματα αποσκοπούν στην εκτίμηση της επιθετικότητας του καρκίνου του προστάτη, ενώ τα CADE συστήματα εστιάζουν στην αναγνώριση της ύπαρξής του. Η αυτοματοποίηση των παραπάνω συστημάτων έγκειται συχνά στην χρήση τεχνικών βαθιάς μάθησης και παρακάτω εξετάζεται ένα τέτοιο σύστημα CADE.

2.1.3 Εφαρμογή τεχνικών βαθιάς μάθησης για την αναγνώριση και τον εντοπισμό του PCa σε πολυπαραμετρικές MRI εικόνες

Με βάση τα παραπάνω και έχοντας αναδειχθεί ότι η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (mp-MRI) μπορεί να προσδώσει χρήσιμες πληροφορίες για την διάγνωση και τον τοπικό εντοπισμό του καρκίνου του προστάτη [3], οι Yang et al. ανέπτυξαν συν-εκπαιδευμένα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα για τον αυτοματοποιημένο εντοπισμό καρκίνου προστάτη στην πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία [1]. Η

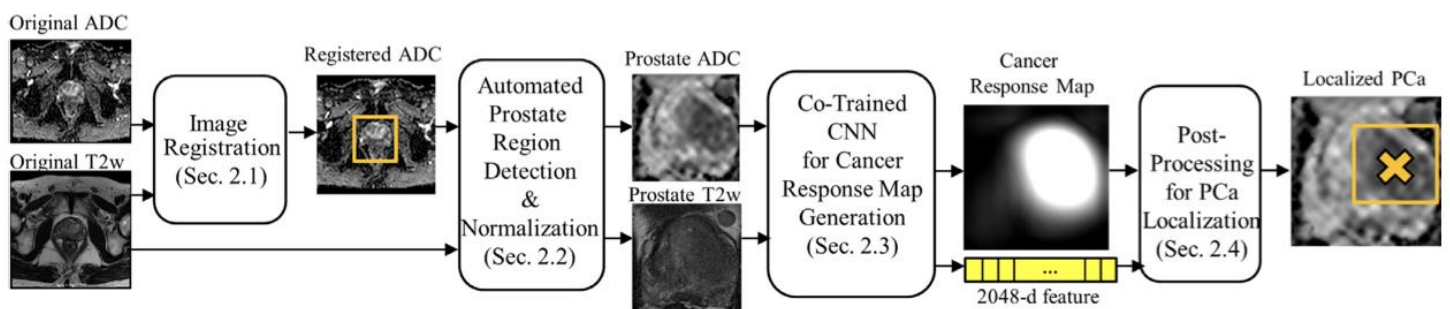
έρευνά τους αποσκοπεί στην ανάπτυξη συστήματος για τον εντοπισμό του καρκίνου του προστάτη, με σκοπό την διάγνωσή του και την παραγωγή ενός χάρτη απόκρισης καρκίνου (CRM, cancer response map) -στον οποίο κάθε pixel εκφράζει την πιθανότητα να είναι μέρος καρκινικής περιοχής- μέσω ασθενώς εποπτευόμενου δικτύου.

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε στόχευσε στην ταυτόχρονη αναγνώριση καρκίνου σε μια εικόνα και τοπικού εντοπισμού κακώσεων με την χρήση δύο παράλληλων συνελκτικών νευρωνικών δικτύων (CNNs, convolutional neural networks) και ενός ‘SVM’ ταξινομητή (Support Vector Machine classifier) ενός επιπέδου. Πιο ειδικά, τα συν-εκπαιδευόμενα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα απαρτίζονται από δύο παράλληλα συνελκτικά δίκτυα για τις ADC και T2w, εικόνες αντίστοιχα. Κάθε δίκτυο εκπαιδεύεται με ασθενώς επιτηρούμενο τρόπο, αφού του παρέχεται ένα σετ από εικόνες ίδιου τύπου που απεικονίζουν τον προστάτη, χωρίς τις περιοχές κακώσεων, παρά μόνο ετικέτες για τις εικόνες, που εκφράζουν την ύπαρξη ή όχι καρκίνου του προστάτη. Η αποδοτική εκμάθηση των μοντέλων έγκειται στην οπτική διαφορά των μοτίβων των κακώσεων σε σχέση με τα υπόλοιπα μέρη του προστάτη και του ιστού που τα περιβάλλουν.

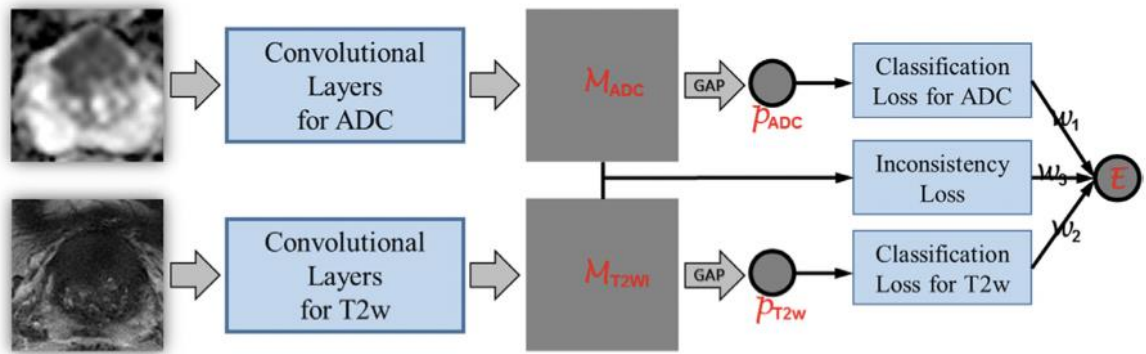
Όσον αφορά την εκπαίδευση, για κάθε τύπο εικόνας, το αντίστοιχο συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο εξάγει μέσω του τελευταίου συνελκτικού στρώματος τα χαρακτηριστικά, με τα οποία δημιουργείται ο χάρτης απόκρισης καρκίνου (CRM), στον οποίο κάθε πίξελ εκφράζει την πιθανότητα να είναι καρκινικό (Εικόνα 3.1.1). Για την βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων και την συνέπειά τους στους δύο τύπους εικόνων, ορίζεται ένα νέο σφάλμα ανάστροφης αναδιάδοσης (back propagation) ‘Ε’, το οποίο βοηθά στην αντιπροσώπευση των σημαντικότερων χαρακτηριστικών του καρκίνου του προστάτη, κατά την διάρκεια της εκμάθησης χαρακτηριστικών των νευρωνικών συνελκτικών δικτύων. Πιο επεξηγηματικά, η συνάρτηση απώλειας (loss function) ορίζεται κοινή για τα δύο συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα, ώστε να επιτευχθεί η συν-εκπαίδευσή τους (Εικόνα 3.1.2), και συνδυάζει στοιχεία, τόσο από ADC, όσο και από T2w εικόνες (Εικόνα 3.1.1). Έτσι, το ένα μοντέλο καθοδηγεί και καθοδηγείται από το άλλο κατά την διάρκεια της εκπαίδευσης και ο χάρτης απόκρισης καρκίνου

(CRM) που προκύπτει, συμβαδίζει με τα χαρακτηριστικά και των δύο τύπων εικόνων (Εικόνα 3.1.2).

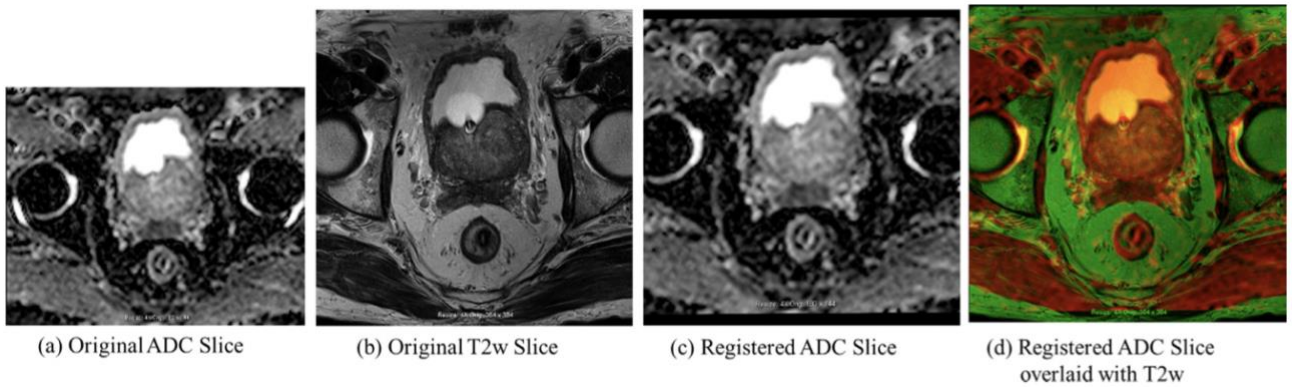
Μόλις κατασκευαστεί ένας αξιόπιστος χάρτης απόκρισης καρκίνου (CRM), ακολουθεί μια μετα-επεξεργαστική φάση δύο σταδίων (Εικόνα 3.1.1), για την αφαίρεση των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (FP, False Positives). Αρχικά, εφαρμόζεται η μέθοδος ‘global average pooling’ ακριβώς πριν το τελευταίο συνελκτικό στρώμα κάθε νευρωνικού που εξάγει ένα πολυδιάστατο σημασιολογικό πίνακα (vector) χαρακτηριστικών για κάθε έναν από τους δύο τύπους εικόνων. Οι δύο εξαγόμενοι πίνακες χαρακτηριστικών συνενώνονται και δίνονται σαν είσοδος σε έναν ‘SVM’ ταξινομητή, ώστε να διηθηθούν εικόνες που έχουν ταξινομηθεί με εσφαλμένο τρόπο. Κατά το δεύτερο στάδιο, για τις εικόνες που έχουν ταξινομηθεί ότι περιέχουν καρκίνο του προστάτη, εφαρμόζεται η μέθοδος της προσαρμοστικότητας στην επιλογή κατωφλίου (adaptive thresholding) στον χάρτη απόκρισης καρκίνου (CRM), για αφαιρεθούν εσφαλμένα θετικές διαγνώσεις (FP, False Positives), οι οποίες έχουν σχετικά χαμηλές αποκρίσεις. Τέλος, για κάθε περιοχή κακώσεων τοπικά (Εικόνα 3.1.1), εξάγονται τα χαρακτηριστικά των συν-εκπαιδευμένων συνελκτικών νευρωνικών δικτύων και υπολογίζεται το ‘GS’ (Gleason Score).



Εικόνα 3.1.1: Παραπάνω παρουσιάζεται σχηματικά το σύστημα αυτοματοποίησης εντοπισμού καρκίνου του προστάτη. Αποτελείται από τέσσερα στάδια: (1) Την πολυπαραμετρική εκχώρηση εικόνων (ADC και T2w), (2) την αυτοματοποιημένη ανίχνευση και κανονικοποίηση (Εικόνα 3.1.3), (3) την εξαγωγή χάρτη απόκρισης καρκίνου, μέσω ασθενώς επιτηρούμενων συν-εκπαιδευμένων συνελκτικών νευρωνικών δικτύων (weakly-supervised co-trained CNNs) και (4) το στάδιο ύστερης επεξεργασίας, για ακριβέστερα αποτελέσματα [1].



Εικόνα 3.1.2: Απεικόνιση της αρχιτεκτονικής του συστήματος των συν-εκπαιδευμένων συνελικτικών νευρωνικών δικτύων (CNNs), η οποία επιτρέπει τον συγκερασμό δεδομένων, τόσο από ADC, όσο και από T2w εικόνες [1].



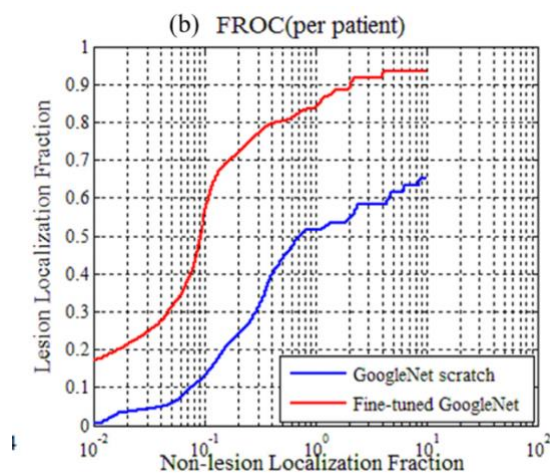
Εικόνα 3.1.3: Πριν δεχτούν σαν είσοδο τις ADC και T2w εικόνες τα δύο νευρωνικά, πρέπει να γίνει πρώτα αυτοματοποιημένη ανίχνευση του προστάτη και κανονικοποίηση. Πιο ειδικά, για να αντιστοιχηθούν οι πληροφορίες των δύο εικόνων και να μεγιστοποιηθούν οι κοινές πληροφορίες μεταξύ τους, γίνεται χρήση του μοντέλου FFD (Free Form Model) [1].

3

Αποτελέσματα

3.1.1 Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα του συστήματος αξιολογήθηκαν συγκρίνοντάς τα με βιοψία καθοδηγούμενη από διορθικό υπερηχοτομογράφημα του προστάτη (TRUS). Η ακρίβεια που πετυχαίνει είναι 0.46, 0.92 και 0.97 στα 0.1, 1 και 10 εσφαλμένα θετικά αποτελέσματα ανά υγιή/καλοήγη ασθενή (Εικόνα 3.1.4). Μάλιστα η AUC μετρική ήταν εξαιρετικά καλή για το σύστημα ‘συν-εκπαιδευμένο CNN’-‘ταξινομητής SVM’ (AUC:0.99).



Εικόνα 3.1.4: FROC καμπύλες για το CADe σύστημα που αυτοματοποιημένα εντοπίζει καρκίνο του προστάτη. Το ‘NLF’ (Non-lesion Localization Fraction) ορίζεται ως ο συνολικός αριθμός εντοπισμού περιοχών χωρίς κακώσεις προς τον συνολικό αριθμό εικόνων.

3.1.2 Ερμηνεία αποτελεσμάτων-Επίλογος

Τα αποτελέσματα της έρευνας είναι ενθαρρυντικά, καθώς εκτός από πολύ καλές τιμές στις μετρικές αξιολόγησης του συστήματος, παρουσιάζει εξίσου καλά αποτελέσματα και για μεγάλα σετ δεδομένων, κάτι που δεν δοκιμάζεται στις περισσότερες σχετικές μελέτες. Μάλιστα, τα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά ακόμα και για μη ισορροπημένο σετ δεδομένων (αξιολόγηση: FROC μετρική). Τέλος, το σετ δεδομένων περιείχε ασθενείς με καλοήγη προστατική υπερπλασία, κατά την οποία οι άντρες έχουν διευρυμένο προστατικό αδένα και το σύστημα επιτύγχανε να τους ταξινομήσει στην μη-καρκινική περιοχή.

Σημειώνεται ότι η μελέτη αυτή αναδεικνύει την σημασία της υποβοήθησης της διαδικασίας διάγνωσης και εντοπισμού του καρκίνου του προστάτη, μέσω τεχνικών βαθιάς μάθησης, ιδιαίτερα στην περίπτωση των MRI εικόνων. Τέλος, η συνεισφορά της είναι εμφανής καθώς βελτίωσε παλαιότερες μεθόδους και αποτέλεσε εφελκυστικό νέων μελετών, καθώς έχει αναφερθεί σε δεκατέσσερις νέες ερευνητικές εργασίες, των οποίων η πλειοψηφία πραγματεύεται σχετικές τεχνικές βαθιάς μάθησης ή/και την αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη, καθώς και ερμηνευτικές τεχνικές για τις εικόνες MRI.

4

Συμπεράσματα - Επίλογος

4.1 Συγκεντρωτικά Αποτελέσματα

Περιοχή	Στόχος	Στρατηγική DL	Αριθμός Ασθενών	Μετρικές	Αναφορές
Προστάτης	Διάγνωση, Εντοπισμός	Συν-εκπαιδευμένα CNNs	160	Acc = 0.46, 0.92, 0.97 στα 0.1, 1, 10 FPs	[1]

Πίνακας 4.1.1: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μεθόδου που εξετάστηκαν.

4.2 Συμπεράσματα και μελλοντικές επεκτάσεις

Από την παραπάνω αναλυτική ανασκόπηση, καθώς και από τα αποτελέσματα που παρατίθενται, έχει καταστεί σαφής η συνεισφορά της βαθιάς μάθησης στην ερμηνεία εικόνων της μαγνητικής τομογραφίας. Σε αντίθεση με την αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία δεν εμπλέκει ακτινοβολία και συνεπώς είναι προτιμητέα, οπότε είναι εξαιρετικά σημαντική η εξαγωγή και η αξιοποίηση της πληροφορίας που μας παρέχει, στον μέγιστο βαθμό.

Τα μοντέλα και οι τεχνικές βελτιώνονται με ραγδαίο ρυθμό, εξάγοντας ολοένα και πιο αξιόπιστα αποτελέσματα. Αν και η ανθρώπινη εποπτεία είναι απαραίτητη, ο άλλοτε συμβουλευτικός και άλλοτε βοηθητικός χαρακτήρας των τεχνικών βαθιάς μάθησης έχει αδιαμφισβήτητα βελτιώσει την ροή των ιατρικών δραστηριοτήτων, στις οποίες έχει ενσωματωθεί. Σαν μελλοντική έρευνα για επέκταση της παρούσας αναφοράς παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον η στενή παρακολούθηση της βιβλιογραφίας σχετικά

με το πόσο βελτιστοποιούνται τα αποτελέσματα με την ανακάλυψη νέων τεχνικών, καθώς επίσης και σε τι βαθμό υπάρχει εμπιστοσύνη στα συστήματα αυτά και ενσωμάτωσή τους σε πραγματικές ιατρικές διαδικασίες, που αφορούν την μαγνητική τομογραφία. Επίσης, μπορούν να εξερευνηθούν επόμενες μελέτες από αυτήν που παρουσιάστηκε που συνδυάζουν περισσότερα είδη εικόνων MRI, όπως πρότειναν και οι Yang et al., για μελλοντική έρευνα. Τέλος, αξίζει να αναδειχθεί η αξία της μαγνητικής τομογραφίας και στο πλαίσιο αντιμετώπισης άλλων ασθενειών.

5

Βιβλιογραφία

- [1] T. J. Yang X, Liu C, Wang Z, Yang J, Min HL, Wang L, Cheng KT. Co-trained convolutional neural networks for automated detection of prostate cancer in multi-parametric MRI. *Med Image Anal.* 2017 Dec;42:212-227. doi: 10.1016/j.media.2017.08.006. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28850876.
- [2] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ESRPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1320-8. doi: 10.1056/NEJMoa0810084. Epub 2009 Mar 18. PMID: 19297566.
- [3] Fehr D, Veeraraghavan H, Wibmer A, Gondo T, Matsumoto K, Vargas HA, Sala E, Hricak H, Deasy JO. Automatic classification of prostate cancer Gleason scores from multiparametric magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Nov 17;112(46):E6265-73. doi: 10.1073/pnas.1505935112. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26578786; PMCID: PMC4655555.