

Segmentação de tumores em imagens de ressonância magnética 3D

Daniela Gonzalez Favero

Orientador: Roberto Marcondes Cesar Junior

Coorientador: Hugo Neves de Oliveira

21 de Maio de 2021

Resumo

Os avanços em imagens médicas requerem o desenvolvimento de métodos que melhorem a acurácia nos resultados da análise de imagem. Ferramentas automatizadas para detecção de anomalias e anotação das amostras obtidas têm se tornado altamente demandadas. O tema do projeto a ser trabalhado define o objetivo de aplicar visão computacional ao domínio de imagens médicas. A partir de imagens de ressonância magnética do cérebro adquiridas clinicamente, é possível treinar os dados e produzir classes de segmentação para a detecção de tumores. Pretende-se compreender melhor a mudança e evolução de estruturas cerebrais e possíveis patologias, de modo a gerar diagnósticos e análises tumorais. O desafio se encontra no formato dos dados, que por muitas vezes são ruidosos, ambíguos, escassos e temporalmente esparsos. Além disso, a proposta é que o detector seja aplicável a mais de uma região do cérebro, além de cobrir o estudo de ressonâncias magnéticas pediátricas.

Palavras chave: Deep Learning · Semantic Segmentation · Brain MRIs

1 Introdução e Justificativa

O estudo de imagens de ressonância magnética (ou MRI, do inglês “*Magnetic Resonance Imaging*”) é essencial para compreender o desenvolvimento cerebral de crianças e a possível manifestação de patologias em diversas regiões do cérebro. No entanto, a anotação dessas imagens feita por radiologistas se mostra custosa e frequentemente ambígua, de modo que a possibilidade de automatização desta tarefa é interessante para tais estudos clínicos. As demandas médicas incluem localização e segmentação das regiões de interesse, além da rotulação de patologias nessas estruturas[6].

Uma das regiões de interesse são as células gliais, que constituem o Sistema Nervoso Central e são responsáveis pelo suporte dos neurônios e funcionamento saudável do sistema nervoso. Os gliomas, tumores que atacam essas células, são uma das patologias cerebrais mais comuns. Esses tumores podem ter diferentes graus de agressividade, prognóstico variável e várias sub-regiões histológicas heterogêneas. Essa heterogeneidade intrínseca dos gliomas também impacta nos atributos das imagens obtidas (como aparência e formato), refletindo as propriedades biológicas variáveis dos tumores. Por conta dessa aparência e forma altamente heterogêneas, a segmentação de tumores cerebrais em MRIs multimodais é uma das tarefas mais desafiadoras em análise de imagens médicas.

Há um crescimento na literatura de algoritmos computacionais abordando essa importante tarefa. Atualmente, *datasets* para desenvolver e testar tais algoritmos são limitados. Por isso, o desafio BraTS¹[10, 3, 2] de 2019 (*Multimodal Brain Tumor Segmentation*), que faz parte da conferência anual da MICCAI Society² (organização profissional de *Medical Image Computing and Computer Assisted Interventions*), disponibilizou um *dataset* amplo com definições das sub-regiões relevantes de tumores. O conjunto de dados clinicamente adquiridos está disponível no portal do CBICA³ (*Center for Biomedical Image Computing and Analytics*), da Universidade da Pensilvânia.

As ressonâncias magnéticas disponibilizadas são descritas por diferentes *sequences*, como “*native*” (T1), “*post-contrast T1-weighted*” (T1Gd), “*T2-weighted*” (T2) e “*T2 Fluid Attenuated Inversion Recovery*” (FLAIR), e foram adquiridas com diferentes protocolos clínicos e várias máquinas de múltiplas instituições. O desafio do BraTS consiste em utilizar a base de dados do CBICA para desenvolver um método que produza rótulos de segmentação de diferentes sub-regiões dos gliomas. As sub-regiões consideradas para avaliação são: o “*enhancing tumor*” (ET), o “*tumor core*” (TC) e o “*whole tumor*” (WT); que realçam ou atenuam certos padrões visuais nas diferentes *sequences* do MRI. É esperado que os modelos desenvolvidos neste projeto aprendam automaticamente a identificar esses padrões.

Outra região cerebral interessante é a estrutura da fossa posterior, envolvendo o cerebelo, o tronco encefálico e o 4º ventrículo. Esta região se torna especialmente importante em pacientes pediátricos, afinal ela passa por um processo de mielinização que resulta em quantidades distintas de água, lipídios e colesterol na substância branca, que se traduzem em padrões visuais distintos[15]. Assim, a segmentação de MRIs pediátricas se mostra desafiadora não só por causa de seu tamanho pequeno, mas também pelo seu particular contraste entre substância branca e massa cinzenta. Essas dificuldades geram discordância tanto em métodos automáticos quanto manuais, o que pede um cuidado especial na análise dos dados.

A literatura sobre a análise específica de imagens pediátricas, acompanhando um intervalo de idades amplo (desde recém nascidos, prematuros até crianças), é escassa. A partir desta escassez, o projeto STAP[12, 13] surge a partir de uma

¹<https://www.med.upenn.edu/cbica/brats2019/tasks.html>

²<http://www.miccai.org>

³<https://ipp.cbica.upenn.edu>

parceria da Universidade de São Paulo (contendo membros tanto do Instituto de Matemática e Estatística, quanto da Faculdade de Medicina) com as universidades francesas Télécom ParisTech (com membros do LTCI⁴) e Université Paris Dauphine (com participação do LAMSADE⁵), que se propõe a examinar imagens clínicas dentro desse escopo, e automatizar a anotação dessas imagens. O projeto, já aprovado pela FAPESP, conta com a preocupação de segmentar as regiões de interesse, gerar análises de volumetria, modelar as imagens com estruturas matemáticas (hiper-grafos) e conseguir (automaticamente) descrições linguísticas acuradas para as ressonâncias obtidas.

A parte do projeto STAP que interessa este estudo é a de detecção de tumores nessas regiões segmentadas, especificamente na fossa posterior. Os dados obtidos já anotados vêm da parceria com radiologistas do ICr do HC da FM-USP. Primeiramente, o grupo de pesquisa focou em desenvolver algoritmos que segmentassem de forma acurada a região da fossa posterior e suas sub-regiões: o cerebelo, o tronco encefálico e o 4º ventrículo. Este primeiro passo utilizou, em maioria, dados de pacientes saudáveis; e conseguiu um *pipeline* com bons resultados envolvendo diversas arquiteturas de redes neurais especialistas e generalistas. O desafio agora é estender a abordagem proposta para alguns exemplos patológicos. Esta etapa se mostra complicada a medida em que as patologias podem dificultar a segmentação das regiões feita na etapa anterior, de modo que será necessário estudar formas de mitigar as perturbações visuais do formato das sub-regiões detectadas.

A segmentação de imagens utilizando aprendizado profundo é majoritariamente feita a partir da arquitetura de Redes Neurais Convolucionais (CNNs)[7], que são redes neurais compostas por camadas de entrada, camadas *hidden* e camadas de saída, das quais algumas camadas são convolucionais. Na segmentação de tumores, CNNs são utilizadas para fazer rotulação densa, ou seja, para determinar uma classe por voxel da imagem. Para que o aprendizado computacional seja efetivo, é necessária uma quantia considerável de dados de entrada para treinamento e teste. No entanto, no contexto médico, a obtenção das MRIs não é simples e nem realizada em grandes quantidades. Pelo fato dos dados precisarem de rotulações por profissionais altamente especializados, a aquisição das imagens e avaliação do resultados, feita por um grupo limitado de neuro-radiologistas, podem adicionar complexidade à tarefa.

Outro desafio computacional a ser enfrentado, é o fato de que o projeto se encaixam no cenário *small-data*, portanto apresenta conjuntos de dados limitados, porém legíveis por seres humanos (ao contrário de *big-data*). Essa escassez de dados exige especificidade dos modelos construídos, e uma melhor compreensão do *dataset* em questão. Já sob o ponto de vista da dimensionalidade dos dados, é importante ressaltar que as MRIs são imagens 3D, o que aumenta a complexidade do processamento computacional, e faz surgir a necessidade de modelos que lidem com a tridimensionalidade e obtenham o aprendizado mais preciso possível a partir delas.

⁴<https://www.telecom-paris.fr/en/research/laboratories/information-processing-and-communication-laboratory-ltci>

⁵<https://www.lamsade.dauphine.fr/>

Os desafios computacionais apontados e a demanda da neuro-oncologia são os maiores motivadores deste projeto. Será particularmente interessante atender a essas importantes necessidades clínicas, e facilitar o acompanhamento de tumores em pacientes pediátricos sem que sejam necessárias anotações manuais para a análise das MRIs obtidas.

2 Objetivos

O objetivo geral deste projeto é o desenvolvimento de algoritmos de segmentação e detecção de gliomas ou de tumores em ressonâncias magnéticas.

Dentro do escopo do objetivo geral, este projeto visa alcançar os seguintes objetivos específicos:

1. Analisar os conjuntos de dados a serem utilizados, compreendendo suas peculiaridades e seus impactos na construção dos modelos de segmentação;
2. Desenvolver e aplicar algumas arquiteturas de redes neurais sobre as MRIs;
3. Medir a acurácia dos modelos desenvolvidos, comparando os resultados;
4. Investigar a generalização das arquiteturas: entender o quão útil é estender modelos aplicáveis ao *dataset* do BraTS para as imagens da FM-USP.

3 Metodologia

Na primeira etapa deste projeto, além dos estudos introdutórios ao tema, será necessário analisar os dados do BraTS e passar as imagens de ressonância magnética pelos pré-processamentos necessários. Aplicando técnicas de processamento de imagens como remoção de voxels não pertencentes ao cérebro e outras reduções de ruído, será mais simples lidar com as imagens na próxima etapa.

A partir disto, a meta é desenvolver as redes neurais que serão capazes de segmentar as sub-regiões interessantes para análise dos gliomas. Utilizando as diferentes arquiteturas descritas em [4], com as anotações médicas nas imagens (como padrão a ser seguido), será possível rotular o tumor segmentado em “enhancing tumor” (ET), “peritumoral edema” (ED), “necrotic” e “non-enhancing tumor” (NCR e NET), e outro (uma categoria de tumor que não se encaixa nos demais).

A seguir, pretende-se utilizar as MRIs pediátricas que já têm a fossa posterior segmentada (do projeto STAP) e então estender o método desenvolvido na etapa anterior para detecção de tumores na região. Novamente, a utilização das anotações médicas nas imagens originais serão base para o treinamento das redes neurais, de modo que o algoritmo detecte lesões e classifique tumores (como na classificação dos gliomas).

As CNNs a serem implementadas incluem *Fully Convolutional Networks* (FCNs)[9] e arquiteturas *Encoder-Decoder*, como as U-Nets[14], SegNets[1] e

VNets[11]. As FCNs caracterizam-se pelo uso de camadas CNNs pré-treinadas, sendo que algumas das mais importantes são as redes HighRes3DNet (HR3N)[8], SkipDenseNet (SDN)[4] e Med3D[5].

4 Resultados Esperados

A análise dos resultados deve ser realizada levando-se em consideração as anotações feitas por radiologistas nas imagens originais, que definem um *ground-truth*. Dessa forma esperamos medir a capacidade de detecção e classificação de tumores cerebrais, além de compreender quais foram os desafios em estender o método para diferentes regiões cerebrais e pacientes de diversas idades. As métricas que serão utilizadas incluem algumas análises quantitativas da segmentação das imagens, como o índice de Jaccard (que toma a proporção de intersecção sobre união), o coeficiente de Dice (ou F1), a distância de Hausdorff (HD) e a distância média entre superfícies (MSD). Também serão utilizadas análises qualitativas, com ajuda de neuro-radiologistas do HC da FM-USP.

5 Plano e Cronograma

Pretende-se seguir o seguinte cronograma:

CRONOGRAMA	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro
Estudo sobre ferramentas de aprendizado profundo e redes neurais	X	X						
Revisão bibliográfica	X	X						
Pré-processamento dos dados coletados		X	X					
Implementação de métodos de segmentação e detecção de gliomas			X	X	X			
Adaptação do método para segmentação e detecção de tumores na região da fossa posterior				X	X	X		
Análise dos dados obtidos						X	X	
Revisão dos resultados e redação da monografia							X	X

Referências

- [1] V. Badrinarayanan, A. Kendall, and R. Cipolla. Segnet: A deep convolutional encoder-decoder architecture for image segmentation. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 39(12):2481–2495, 2017.
- [2] S. Bakas, H. Akbari, A. Sotiras, M. Bilello, M. Rozycki, J. S. Kirby, J. B. Freymann, K. Farahani, and C. Davatzikos. Advancing the cancer genome

atlas glioma mri collections with expert segmentation labels and radiomic features. *Scientific data*, 4(1):1–13, 2017.

- [3] S. Bakas, M. Reyes, A. Jakab, S. Bauer, M. Rempfler, A. Crimi, R. T. Shinohara, C. Berger, S. M. Ha, M. Rozycki, et al. Identifying the best machine learning algorithms for brain tumor segmentation, progression assessment, and overall survival prediction in the brats challenge. *arXiv preprint arXiv:1811.02629*, 2018.
- [4] T. D. Bui, J. Shin, and T. Moon. 3d densely convolutional networks for volumetric segmentation. *arXiv preprint arXiv:1709.03199*, 2017.
- [5] S. Chen, K. Ma, and Y. Zheng. Med3d: Transfer learning for 3d medical image analysis. *arXiv preprint arXiv:1904.00625*, 2019.
- [6] I. Despotović, B. Goossens, and W. Philips. Mri segmentation of the human brain: challenges, methods, and applications. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2015, 2015.
- [7] A. Krizhevsky, I. Sutskever, and G. E. Hinton. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Advances in neural information processing systems*, 25:1097–1105, 2012.
- [8] W. Li, G. Wang, L. Fidon, S. Ourselin, M. J. Cardoso, and T. Vercauteren. On the compactness, efficiency, and representation of 3d convolutional networks: brain parcellation as a pretext task. In *International conference on information processing in medical imaging*, pages 348–360. Springer, 2017.
- [9] J. Long, E. Shelhamer, and T. Darrell. Fully convolutional networks for semantic segmentation. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pages 3431–3440, 2015.
- [10] B. H. Menze, A. Jakab, S. Bauer, J. Kalpathy-Cramer, K. Farahani, J. Kirby, Y. Burren, N. Porz, J. Slotboom, R. Wiest, et al. The multimodal brain tumor image segmentation benchmark (brats). *IEEE transactions on medical imaging*, 34(10):1993–2024, 2014.
- [11] F. Milletari, N. Navab, and S.-A. Ahmadi. V-net: Fully convolutional neural networks for volumetric medical image segmentation. In *2016 fourth international conference on 3D vision (3DV)*, pages 565–571. IEEE, 2016.
- [12] L. d. O. Penteado, M. Riva, and R. M. Cesar Jr. A structural graph-based method for mri analysis. *arXiv preprint arXiv:1908.00778*, 2019.
- [13] M. Riva, F. Yger, P. Gori, R. M. Cesar Jr, and I. Bloch. Template-based graph clustering. In *ECML-PKDD, Workshop on Graph Embedding and Mining (GEM)*, 2020.

- [14] O. Ronneberger, P. Fischer, and T. Brox. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In *International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention*, pages 234–241. Springer, 2015.
- [15] D. K. Thompson, T. E. Inder, N. Faggian, L. Johnston, S. K. Warfield, P. J. Anderson, L. W. Doyle, and G. F. Egan. Characterization of the corpus callosum in very preterm and full-term infants utilizing mri. *Neuroimage*, 55(2):479–490, 2011.