

Segmentación automática del glioblastoma y su edema periférico utilizando Otsu, Chan-Vese y una red neuronal.

Automatic segmentation of glioblastoma multiforme and its peripheric edema using Otsu, Chan-Vese and a neural network.

Presentación: 4 y 5 de Octubre de 2022

Doctorando:

Alexander Mulet De los Reyes

Instituto de Física del Plasma, Universidad de Buenos Aires - Argentina
muletdelosreyes89@gmail.com

Directora:

Cecilia Ana Suárez

Codirector:

Maikel Noriga Alemán

Resumen

El glioblastoma multiforme es el tumor cerebral primario más agresivo y de peor pronóstico. En la actualidad, la segmentación automática de este tipo de tumores está siendo intensamente estudiada, ya que presenta importantes utilidades relacionadas con el diagnóstico y pronóstico. En este trabajo se logra una segmentación automática sobre la base de las cuatro modalidades básicas de resonancia magnética y un algoritmo combinado que articula métodos clásicos de procesamiento de imágenes y una red neuronal multicapa. La red recibe 30 características seleccionadas de intensidad y textura que clasifican cada píxel en una de cuatro clases. El algoritmo completo logra coeficientes de similitud Dice para la segmentación del 89 %, 81 %, 80 %, 66 % y 84 % para el tumor completo, tumor con realce de contraste, edema, necrosis y núcleo del tumor, respectivamente. Estos coeficientes se encuentran en el rango de los mejores obtenidos en la literatura del tema.

Palabras clave: Glioblastoma • Segmentación automática • Radiómica • Procesamiento de imágenes • Redes neuronales

Abstract

Glioblastoma multiforme is the primary brain tumor most aggressive and of worst prognosis. At present, the automatic segmentation of this kind of tumor is being intensively studied, as it has relevant utilities related to diagnosis and prognosis. In this work, an automatic segmentation is achieved in base on the four basic MRI modalities and a combined algorithm that articulates classic image-processing methods and a multilayer neural network. The network is feed by 30 selected intensity and texture features that classify each pixel in one of four classes. The complete algorithm achieve Dice coefficients of 89%, 81%, 80%, 66% and 84% for the whole tumor area, contrast-enhancing tumor, edema, necrosis and tumor core segmentations, respectively. These coefficients are in the range of the better obtained in the literature.

Keywords: Glioblastoma · Automatic segmentation · Radiomics · Image processing · Neural networks

Introducción

Los gliomas, derivados de células madre o progenitoras neurogliales, son los tumores cerebrales primarios más frecuentes en adultos (Grochans et al. 2022). Dentro de este grupo, el glioblastoma multiforme (GBM, astrocitoma de grado IV) es el más agresivo y de peor pronóstico (Waller et al. 2022). Aunque muy raramente hace metástasis, su alta capacidad invasiva intracraneal no puede ser completamente evidenciada por la tecnología de imágenes médicas actual. En la actualidad, la oncología matemática/computacional está incorporando paulatinamente información de las ciencias "ómicas", capaces de extraer y manipular información relevante a partir de una gran cantidad de datos

mediante herramientas computacionales como la minería de datos y la inteligencia artificial (Vogelbaum et al. 2022). Estos métodos, en lugar de guiar o reemplazar a los radiólogos, pueden proporcionarles asistencia terapéutica, aumentando potencialmente la eficiencia y mejorando la eficacia (Bhalodiya et al. 2022). Entre estas nuevas ciencias, la radiómica tiene como objetivo adquirir, de forma específica para cada paciente, información cuantitativa que el operador no puede obtener a simple vista (Mu et al. 2022). La radiómica médica se basa en la hipótesis de que la heterogeneidad microscópica de tejidos, células y moléculas puede capturarse a nivel macroscópico mediante características cuantitativas extraídas de una imagen.

Existe mucha literatura sobre el uso de la radiómica en la segmentación, diagnóstico, pronóstico, evaluación del tratamiento, detección de pseudoprogresión y predicción de recurrencia/supervivencia de GBM (Aftab et al. 2022), existiendo hoy en día una tendencia a combinar imágenes multimodales, análisis de subregiones tumorales y enfoques de aprendizaje automático para lograr medicina personalizada (Zhang et al. 2022). La segmentación automática de tumores cerebrales por radiómica resulta relevante para la caracterización y planificación del volumen objetivo en radioterapia de precisión (Bhalodiya et al. 2022). Sin embargo, la segmentación de GBM sigue siendo un problema abierto que actualmente es el objetivo de la Universidad de Pensilvania en su desafío anual de segmentación de tumores cerebrales BraTS (Menze et al. 2015), el último en 2021 (Baid et al. 2021). Este tema es especialmente complejo, no solo por la gran heterogeneidad de los GBM sino también por la necesidad de incluir el edema periférico, un área frecuentemente muy extendida y difusa que muy a menudo coexiste con infiltraciones tumorales microscópicas (Blystad et al. 2017).

Desarrollo

Un diagrama general de todo el proceso de segmentación propuesto en este trabajo se describe en la Fig. 1. En primer lugar, se preprocesan todas las imágenes de las modalidades básicas de resonancia magnética. Este paso fue en gran parte realizado al confeccionarse la base de datos (Bakas et al. 2018). Luego, todo el tumor se segmenta en base a algoritmos de segmentación clásicos. Finalmente, las subregiones tumorales internas se definen a través de una red neuronal. Los algoritmos diseñados para realizar los diferentes pasos se codifican en Matlab (<https://www.mathworks.com/products/matlab.html>) y se aplican a las series completas de imágenes de las modalidades utilizadas para obtener segmentaciones tridimensionales.

Las imágenes GBM del conjunto de datos de las modalidades básicas de resonancia magnética (T1, T1c, T2 y FLAIR) se obtuvieron de CIA-TCGA (Clark et al. 2013) 10 casos y BraTS 2020 (Bakas et al. 2018) 120 casos, bases de datos multicéntricas de GBM, respectivamente. Todos los casos de GBM se seleccionaron aleatoriamente. Las imágenes de BraTS 2020 están en formato NIFTI y preprocesadas (co-registradas en la misma plantilla anatómica, interpoladas a una misma resolución (1 mm³) y con el cráneo extraído). Se incluyen para cada GBM imágenes ground-truth definidas por neurorradiólogos expertos, con las etiquetas para las regiones de tumor activo realizado con gadolinio, núcleo de tumor necrótico y edema periférico (Bakas et al. 2018).

Segmentación del tumor completo

La segmentación automática de la región de interés (ROI), que en nuestro caso corresponde al tumor completo, necesita la definición automática de una región semilla (volumen inicial donde comenzará a funcionar el algoritmo de segmentación). Este paso no es necesario en procedimientos semiautomáticos, donde el operador puede definir la semilla. Para una definición preliminar de esta semilla, las imágenes FLAIR se cuantifican en 9 niveles de intensidad de gris (8 umbrales) aplicando el método de Otsu multiumbral (Xu et al. 2011) (Fig. 2a). Luego se define una semilla preliminar como la máscara binaria que incluye los 5 niveles de mayor intensidad. Si esta máscara es mayor que un umbral de volumen de 200 cm³ (aproximadamente 7 cm de diámetro), entonces se descarta el nivel de mayor intensidad y la nueva máscara tendrá los 4 niveles restantes (Fig. 2b). Este proceso se repite hasta que el volumen de la máscara sea menor que el umbral de volumen. Luego, el componente aislado más grande de esta máscara se define como la nueva semilla tumoral preliminar, o la segmentación tumoral completa preliminar (Fig. 2c).

Para lograr la segmentación final del ROI, debe incluir el tumor que realza el contraste (tumor activo), la necrosis y el edema; Las modalidades T2 y FLAIR se combinan mediante una adición de píxel a píxel para adquirir una región tumoral más homogénea (Figs. 3c y 3i). Esta adición permite resaltar las áreas necróticas oscuras en las imágenes FLAIR (Fig. 3a) y restar énfasis a las áreas brillantes del ventrículo líquido en las imágenes T2 (Figs. 3b y 3h).

Luego se aplica el algoritmo de definición de semilla descrito anteriormente para encontrar una nueva región semilla, pero en este caso el área elegida será la que tenga más intersección con la semilla preliminar (Figs. 3d y 3j). Esta nueva región es luego erosionada en tres dimensiones con un elemento estructural adecuadamente diseñado (Heijmans 2020) para eliminar elementos como ventrículos o cisternas que no corresponden al tumor, pero que aún pueden verse hiperintensos en las imágenes combinadas de T2+FLAIR (Fig. 3j). Esto da lugar a la semilla final (Figs. 3e y 3k). Luego se aplica el algoritmo de contorno activo de Chan-Vese (Chan and Vese 2000) con 20 iteraciones para

hacer crecer el núcleo de la semilla en la modalidad FLAIR hasta cubrir todo el tumor. Finalmente, los orificios internos se rellenan para lograr la segmentación final del tumor completo (Figs. 3f y 3l).

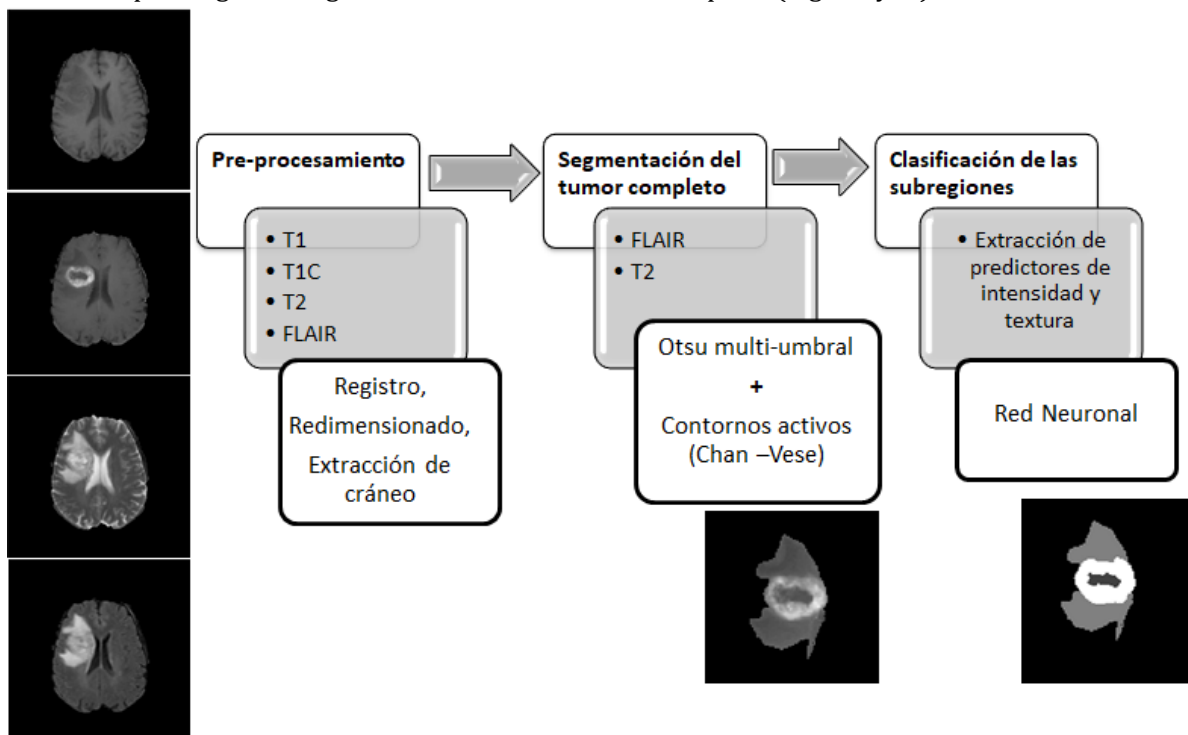


Figura 1: Esquema general propuesto para la segmentación del GBM. Izquierda: principales modalidades de resonancia magnética utilizadas en el proceso. Primer paso: pre-procesamiento. Segundo paso: Segmentación completa del tumor. Tercer paso: Segmentaciones del tumor activo, necrosis y edema.

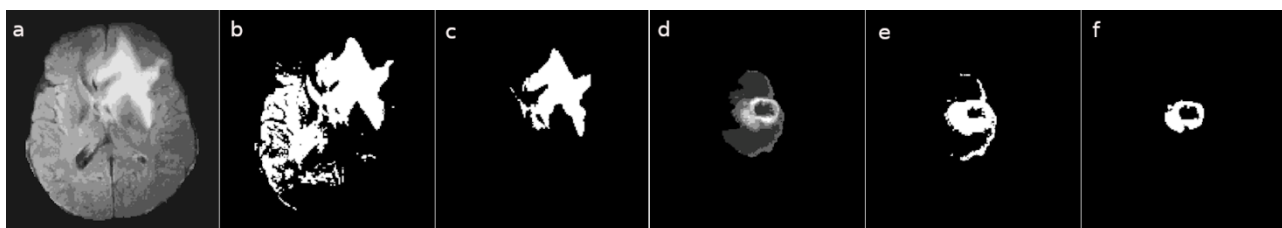


Figura 2: **Segmentaciones preliminares.** Tumor completo: a) Imagen FLAIR del GBM cuantificada a 9 niveles. b) Máscara definida por los 4 niveles de intensidad de grises más altos. c) Segmentación tumoral completa preliminar. Tumor activo: d) Segmentación tumoral completa cuantificada en T1c. e) Máscara definida por los 4 niveles de intensidad de gris más altos. f) Segmentación preliminar del tumor activo.

Segmentación preliminar del tumor activo.

Después de la segmentación del tumor completo, es necesario segmentar sus áreas internas. Para lograr la segmentación del tumor activo, la segmentación del tumor completo en imágenes T1c se cuantifica en 6 niveles de intensidad de gris mediante el método de umbral múltiple de Otsu (Fig. 2d). Luego se extrae una máscara usando los 4 niveles de intensidad más altos (Fig. 2e). Si el volumen de esta máscara es superior al 25 % del tumor completo, se descarta el nivel de mayor intensidad. Este procedimiento se repite hasta que el volumen está por debajo del umbral, y esta nueva máscara será la segmentación del tumoral activo preliminar (Fig. 2f). La máscara complementaria (tumor completo menos tumor activo) será la máscara preliminar de edema más necrosis (E-N). Estas dos áreas son más difíciles de diferenciar en este punto, ya que sus niveles de gris son muy similares. Para obtener las segmentaciones finales correspondientes a tumor activo, necrosis y edema; se entrena una red neuronal artificial.

Segmentaciones de edema y necrosis.

Extracción y selección de características. Para extraer las características que entrarán a la red neuronal, primero se normalizan las cuatro modalidades básicas de resonancia magnética mediante el método Z-score para homogeneizar los rangos de intensidad de gris que entregan los diferentes escáneres y protocolos [8] (Fig. 4a). Luego, cada píxel de la máscara E-N (Fig. 4d) se analiza dentro de la segmentación del tumor completo en cada modalidad (Fig. 4b) utilizando una ventana de vecindad de 7x7 píxeles (Fig. 4e) para extraer 3 características de primer orden del Histograma de intensidad de gris: máximo, mínimo y rango. Además, cada píxel de la máscara E-N se analiza en cada

modalidad de segmentación tumoral completa, pero se cuantifica en 32 niveles de gris (Fig. 4c) junto con una ventana de vecindad de 7x7 píxeles (Fig. 4f) para extraer 3 características de texturas globales de primer orden: curtosis, asimetría y varianza (Valliéres et al. 2015); y 9 características de textura de Haralick basadas en la matriz de co-ocurrencia de nivel de gris (GLCM): energía, contraste, correlación, homogeneidad, varianza, suma promedio, entropía, disimilitud y autocorrelación (Haralick et al. 1973, Lofstedt et al 2019). Esto significa que se extraen 15 características en cada una de las cuatro modalidades de resonancia magnética, lo que hace un total de 60 características. Todas ellas se normalizan por normalización estándar para obtener rangos comparables.

Con el fin de reducir el costo computacional y eliminar características redundantes o no informativas, se realizó un proceso de selección de características, aplicando el algoritmo de Relevancia Máxima/Redundancia Mínima (MRMR) propuesto en Ding et al. 2005. Se seleccionan 30 características determinadas por este algoritmo como relevantes y poco redundantes para alimentar la red neuronal, que clasifica cada píxel analizado en una de cuatro clases: tejido sano, núcleo necrótico, edema o tumor realzado; dando la imagen de salida (Fig. 4g).

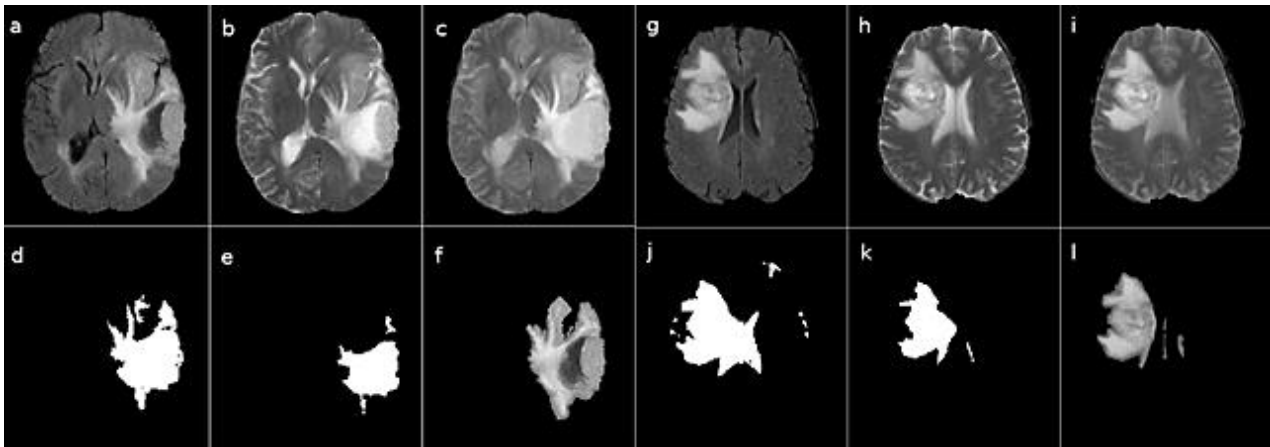


Figura 3: Segmentaciones tumorales completas. Caso 1: a) Imagen FLAIR del GBM. b) Imagen T2 del GBM. c) Combinación de imágenes FLAIR y T2. d) Semilla tumoral preliminar. e) Semilla tumoral final erosionada. f) Segmentación completa del tumor en FLAIR. Caso 2: g) Imagen FLAIR del GBM. h) Imagen T2 del GBM. i) Combinación de imágenes FLAIR y T2. j) Semilla tumoral preliminar. k) Semilla tumoral final erosionada. l) Segmentación del tumoral completo en FLAIR.

Red neuronal. Las 30 características seleccionadas alimentan una red neuronal Perceptron multicapa, con una capa oculta de 80 neuronas que aplica la función de activación de tangente hiperbólica para clasificar los píxeles en cuatro clases (arquitectura 30:80:4) (Fig. 4h). A modo de comparación, también se entrenó otra red neuronal, pero utilizando el conjunto completo de 60 características y una capa oculta de 115 neuronas. La cantidad adecuada de neuronas se determinó en ambos casos mediante la búsqueda de mallas y la validación cruzada mediante el método *KFold*. Los pesos de red se ajustan mediante el algoritmo cuasi-Newton Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (LBFGS) de memoria limitada, que minimiza la función de pérdida de entropía cruzada (Nocedal and Wright 2003). La capa de salida aplica la función de activación softmax. La codificación de toda la red se implementa en Matlab. Todos los píxeles clasificados por la red como tumor activo se añaden a la segmentación preliminar de tumor activo obtenida previamente, mientras que los clasificados como tejido normal se eliminan de las segmentaciones.

Una vez determinados los hiperparámetros principales, la red neuronal se entrena y valida con 85 casos de GBM de la base de datos BRATS2020. Considerando solo los píxeles presentes en la máscara E-N, estos casos producen un conjunto de datos de $8.437.339 \times 30$ (píxeles x características) = 253.120.170 datos. Este conjunto de datos se divide aleatoriamente en dos grupos: entrenamiento (80%) y validación (20%). La matriz de confusión correspondiente al grupo de validación se presenta en la Tabla 1 e indica una exactitud global (proporción del total de casos correctamente clasificados, es decir, los verdaderamente positivos más los verdaderamente negativos) del 83,9%.

Postprocesamiento. En algunas segmentaciones preliminares proporcionadas por el procesamiento de imágenes más la red neuronal se puede observar casos en las que las partes internas de la necrosis se clasifican como edema y en otros, como tejido sano. Este error se corrige mediante un paso de posprocesamiento que asigna todos los agujeros presentes en el tumor activo más la máscara de necrosis como correspondientes a la necrosis.

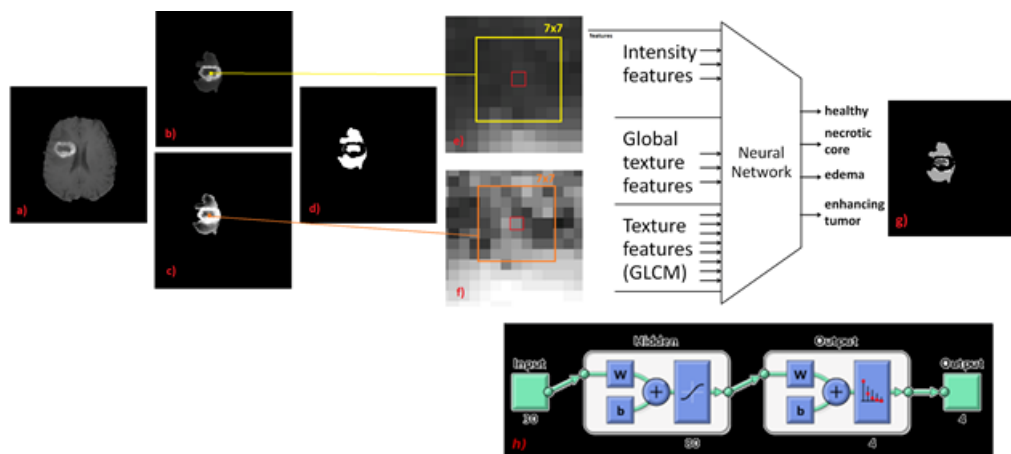


Figura 4. Extracción de características y arquitectura de red neuronal. a) Imagen T1c de GBM normalizada. b) Segmentación del tumor completo. c) Segmentación del tumor completo cuantificada. d) Máscara E-N. e) Zoom de una ventana de 7x7 píxeles de la imagen b. f) Zoom de una ventana de 7x7 píxeles de la imagen c. g) Imagen de salida. h) Arquitectura de red neuronal (30:80:4).

	Sano real	Necrosis real	Edema real	Núcleo tumoral real	Precisión	% incorrecto
Sano predicho	147934	3304	66622	4073	66.7%	33.3%
Necrosis predicho	4154	227271	36582	28523	76.6%	23.4%
Edema predicho	42882	19783	909492	15855	92.1%	7.9%
NT predicho	4066	25157	20096	131673	72.8%	27.2%
Sensibilidad	74.3%	82.5%	88.1%	73.1%	Exactitud	
% incorrecto	25.7%	17.5%	11.9%	26.9%	83.9%	

Tabla 1. Matriz de confusión obtenida para el set de datos de validación.

Resultados

Para probar la eficacia de todo el procedimiento de segmentación automática (Otsu + Chan-Vese + red neuronal + posprocesamiento), se utilizaron 35 nuevos casos de GBM de BRATS2020 más 10 de los conjuntos de datos CIA-TCGA-GBM. La Tabla 2 muestra los coeficientes de similitud Dice (Taha and Hanbury 2015) promedio para las diferentes segmentaciones consideradas, utilizando 30 o 60 características. El algoritmo combinado logra coeficientes del 89 %, 81 %, 80 %, 66 % y 84 % para las segmentaciones del tumor total, tumor realzado con contraste, edema, necrosis y núcleo tumoral (tumor activo más necrosis), respectivamente. Los resultados de los ganadores de los desafíos BraTS recientes también se incluyeron para comparar, lo que demuestra que están en el mismo rango que los nuestros. La utilización del total de las características extraídas (60) solo aumenta ligeramente los coeficientes Dices de necrosis y núcleo tumoral (del 66% al 68% y del 84% al 85%, respectivamente), mientras que el resto se mantiene muy similar. Los tiempos de procesamiento son aceptables para algoritmos de este tipo, y son prácticamente los mismos usando 30 o 60 características.

	Tumor completo	Tumor activo	Edema	Necrosis	Núcleo del tumor	Tiempo
30 características- Media	89.29	80.64	79.68	65.89	83.7	6.54
Desv. estándar	4.09	7.94	10.39	16.1	8.86	2.88
60 características- Media	89.35	80.71	80.26	68.08	84.67	6.75
Desv. estándar	4.19	8.14	10.01	14.29	8.2	2.97
BratTS 2018 (Myronenko 2018)	88.4	76.6	-	-	81.5	-
BratTS 2019 (Jiang et. al 2019)	88.8	83.2	-	-	83.7	-
BratTS 2020(Isensee et. al 2020)	88.9	82.0	-	-	85.1	-

Tabla 2. Coeficientes de similitud *Dice* (%) correspondientes a las diferentes áreas segmentadas, características consideradas y tiempos de procesamiento (min). También se incluyen los mejores valores de *Dice* obtenidos de los desafíos BraTS recientes.

Conclusiones.

Luego del estudio y experimentación realizada es posible afirmar que pese a la heterogeneidad presente en los Glioblastomas en cuanto forma, tamaño y distribución de las regiones internas, y las diferencias que puede haber

entre estudios de MRI realizados en diferentes centros y con distintos equipos de adquisición de imágenes. Es posible detectar y segmentar automáticamente el área total del Glioblastoma y las zonas de tumor activo, mediante algoritmos de segmentación clásicos que utilizan solamente información asociada a los valores de intensidades de gris (estadísticas de primer orden), si se combinan adecuadamente las cuatro modalidades básicas de MRI. Además si se añade información de textura, es posible diferenciar en buena medida cada una de las regiones del tumor utilizando una red neuronal. La segmentación automática de GBM y sus complejas zonas internas de edema y necrosis son de vital relevancia clínica a la hora de seleccionar un tratamiento personalizado, planificar una radioterapia de precisión o evaluar las respuestas postratamiento.

Referencias

- Bakas, S., Reyes, M., Jakab, A., Bauer, S., Rempfler, M., Crimi, A., et al. (2018). 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*.
- Baid, U., Ghodasara, S., Mohan, S., Bilello, M., Calabrese, E., et al. (2021). The rsna-asnr-miccai brats 2021 benchmark on brain tumor segmentation and radiogenomic classification. *ArXiv* 2107.02314.
- Bhalodiya, J., Keung, S.L.C., Arvanitis, T. (2022). Magnetic resonance image-based brain tumour segmentation methods: A systematic review. *Digital Health* 8, 20552076221074122.
- Blystad, I., Warntjes, J., Smedby, O., Lundberg, P., Larsson, E., Tiseli, A. (2017). Quantitative mri for analysis of peritumoral edema in malignant gliomas. *Plos One* 12 (5) 0177135.
- Chan, T., Vese, L. (2001). Active contours without edges. *IEEE Transactions in Image Processing* 10 (2), 266-277.
- Clark, K., Vendt, B., Smith, K., Freymann, J., Kirby, J., Koppel, P., Moore, S., Phillips, S., Maffitt, D., Pringle, M., et al. (2013). The cancer imaging archive (tcia): Maintaining and operating a public information repository. *Journal of Digital Imaging* 26 (6), 1045-1057
- Heijmans, H. (2020). Advancing in Images and Electron Physics: Morphological Image Operators, vol. 216. *Elsevier*.
- Ding, C., Peng, H. (2005). Minimum redundancy feature selection from microarray gene expression data. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology* 3 (2), 185-205.
- Haralick, R., Shanmugam, K., Dinstein, I. (1973). Textural features for image classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics* SMC-3 (6) 610-621.
- Isensee, F., Jager, P., Full, P., Vollmuth, P., Maier-Hein, K. (2021). nnU-Net for Brain Tumor Segmentation. Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries, vol. *BrainLes 2020. Lecture Notes in Computer Science, Springer*, chap. 12659.
- Jiang, Z., Ding, C., Liu, M., Tao, D., Crimi, A., Bakas S. (2019). Two-Stage Cascaded U-Net: 1st Place Solution to BraTS Challenge 2019 Segmentation Task. (eds) Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries, vol. *BrainLes 2019. Lecture Notes in Computer Science, Springer*, chap. 11992.
- Lofstedt, T., Brynolfsson, P., Asklund, T., Nyholm, T., Garpebring, A. (2019). Gray-level invariant haralick texture features. *Plos One* 14 (2), e0212110.
- Menze, B., Jakab, A., Bauer, S., Kalpathy-Cramer, J., Farahani, K., Kirby, J., et al. (2015). The multimodal brain tumor image segmentation benchmark (brats). *IEEE Transactions on Medical Imaging* 34 (10), 1993-2024.
- Mu, W., Schabath, M., Gillies, R. (2022). Images are data: Challenges and opportunities in the clinical translation of radiomics. *Cancer Research* 82, 2066-2068.
- Myronenko, A. (2019). 3D MRI Brain Tumor Segmentation Using Autoencoder Regularization. Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries, vol. *BrainLes 2018. Lecture Notes in Computer Science, Springer*, chap. 11384.
- Nocedal, J., Wright, S. (2006). Numerical Optimization. 2nd ed. *Springer*. New York.
- Valliéres, M. et al. (2015). A radiomics model from joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities. *Physics in Medicine and Biology*. 60(14): 5471-5496.
- Vogelbaum, M., Li, G., Heimberger, A., Lang, F., Fueyo, J., et al. (2022). A window of opportunity to overcome therapeutic failure in neuro-oncology. *Annual ASCO (American Society of Clinical Oncology) Educational Book* pp. 139-146.
- Waller, J., O'Connor, A., Rafaat, E., Amireh, A., Dempsey, J., Martin, C., Umair, M. (2022). Applications and challenges of artificial intelligence in diagnostic and interventional radiology. *Polish Journal of Radiology* 87, 113-117.
- Xu, X., Xu, S., Jin, L., Song, E. (2011). Characteristic analysis of otsu threshold and its applications. *Pattern Recognition Letters* 32 (7), 956-961.