

Implementación de una red neuronal para la segmentación automática del glioblastoma multiforme*

Alexander Mulet de los Reyes¹, Victoria Hyde Lord¹, María Elena Buemi², Daniel Gandía¹, Maikel Noriega Alemán³, and Cecilia Suárez¹

¹ Universidad de Buenos Aires / CONICET, FCEyN, INFIP, Buenos Aires, Argentina. csuarez@dc.uba.ar

² Universidad de Buenos Aires, FCEyN, DC, Buenos Aires, Argentina.

³ Universidad de Oriente, FITIB, Santiago de Cuba, Cuba

Abstract. El glioblastoma multiforme es el tumor cerebral primario más agresivo y de peor pronóstico en adultos. En la actualidad la segmentación automática de este tipo de tumor está siendo ampliamente estudiada. En este trabajo se utilizaron imágenes de resonancia magnética a las que se les realizó una primera segmentación del tumor completo y del tumor activo por métodos clásicos de procesamiento de imágenes. Para lograr una óptima segmentación de las zonas más complejas de edema y necrosis se utilizó una red neuronal del tipo Perceptrón multicapa con una capa oculta. La red se entrenó con 30 características seleccionadas, aportando una salida que clasifica cada pixel como tumor activo, edema, necrosis o tejido sano. La exactitud de esta clasificación resultó ser del 88%, mientras que las curvas ROC presentaron áreas cercanas a la unidad. Finalmente, el algoritmo completo logró coeficientes Dice al nivel de los mejores obtenidos en la actualidad por técnicas más complejas.

Keywords: Glioblastoma · Procesamiento de imágenes · Redes neuronales · Segmentación automática

1 Introducción

Los gliomas, derivados de células madre o precursores neurogliales, son los tumores cerebrales primarios más frecuentes en adultos. Dentro de este grupo, el glioblastoma multiforme (GBM) es el más agresivo y de peor pronóstico [10]. Esto plantea un importante desafío a la oncología actual, que podría verse ampliamente beneficiada por la radiómica médica. Esta nueva ciencia "*omics*" consiste en el análisis de una gran cantidad de imágenes médicas tratadas por procesamiento de imágenes, minería de datos y/o aprendizaje automático; con el objetivo de obtener, en forma paciente-específica, información cuantitativa que no es posible de ser extraída por medio de la simple observación visual [7]. Una

* Supported by UBA/CONICET.

primera etapa fundamental de la radiómica es la segmentación automática de la zona de interés (ROI) que se desea posteriormente analizar.

Numerosos métodos de segmentación han sido desarrollados para diferentes tipos de tumores cerebrales, dentro de los cuales últimamente la tendencia es la de utilizar redes neuronales. De este modo, se han observado buenos resultados utilizando combinaciones entre campos aleatorios condicionales (conditional random fields o CRFs) y redes neuronales totalmente convolucionales; o entre CRFs y DeepMedic o Ensemble [12]. Asimismo se está testeando actualmente el uso de arquitecturas basadas en transformadores combinadas con redes neuronales convolucionales [4]. Sin embargo la segmentación automática, especialmente del GBM, continúa siendo un problema abierto sobre el cual la asociación MICCAI de computación aplicada a imágenes médicas continúa planteando competencias anuales, la última de ellas del 2020 (BraTS 2020).

2 Metodología

2.1 Imágenes, pre-procesamiento y segmentaciones previas

Para este trabajo se utilizaron imágenes de resonancia magnética (MRI) de GBM aportadas por la bases de datos TCGA-GBM y BRATS2020 [9, 1]. Todas las imágenes utilizadas fueron pre-procesadas para minimizar la heterogeneidad en la intensidad de gris entre diferentes modalidades de MRI y equipos [6]. Posteriormente se procede a la segmentación automática del tumor completo y el tumor activo. Para esto se utilizan las cuatro modalidades básicas del MRI: T1, T1c (T1 con contraste de gadolinio), T2 y FLAIR (inversión-recuperación con atenuación de fluidos), así como los métodos de umbralización de Otsu, erosión morfológica y contornos activos de Chan-Vese. Los coeficientes Dice [11] obtenidos en la segmentación del tumor completo y del tumor activo son relativamente buenos, no así para el caso de la segmentación de la necrosis y el edema. Es por tanto pertinente lograr la mejora de la segmentación de estas zonas mediante el uso de redes neuronales.

2.2 Segmentación del edema y necrosis por red neuronal

Extracción y selección de características La figura 1 muestra el procedimiento de extracción de 15 características por modalidad, lo que da un total de 60 características por pixel. Estos pixels son exclusivamente los pertenecientes de la máscara E-N, que aproxima a una pre-segmentación del edema y la necrosis. En todos los casos las características se extraen a partir de ventanas de 7x7 pixels normalizadas en forma estándar. Con el fin de disminuir el costo computacional y eliminar las características redundantes o poco informativas, se realiza un proceso de selección. Para esto se utiliza una combinación de tres algoritmos: el primero de mínima redundancia - máxima relevancia [2]; el segundo entrena un árbol de decisión y estima la importancia del predictor del mismo [5]; y el tercero selecciona las características en base al análisis de componentes de vecino más cercano [13]. Finalmente se seleccionan 30 características.

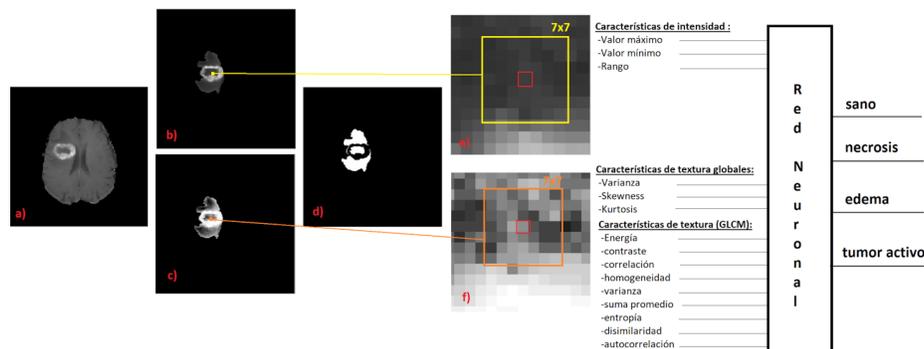


Fig. 1. Procedimiento de extracción de características. A partir de las imágenes de MRI (a), se segmenta el tumor completo (b), de donde se extraen las características de intensidad de gris de primer orden (e). Por otro lado, a partir de esta misma segmentación pero cuantificada en 32 niveles de gris (c), se extraen las características de textura globales de primer orden y las características de textura de Haralick a partir de la matriz de co-ocurrencia de niveles de gris (GLCM) (f). Finalmente las características seleccionadas alimentan la red neuronal, que clasifica cada píxel en una de cuatro clases. d) Máscara E-N.

Construcción de la red Las características seleccionadas alimentan una red neuronal del tipo Perceptrón multicapa [8], con una capa oculta de 80 neuronas que utiliza la función de activación tangente hiperbólica. En la capa de salida se aplica la función *softmax*, con la que se clasifica cada píxel de interés en una de cuatro clases: 1 tejido sano, 2 necrosis, 3 edema o 4 tumor activo. Para ajustar los pesos de la red se utiliza el algoritmo de *backpropagation* de gradiente conjugado escalado y la función de error de entropía cruzada multiclase. El número de neuronas óptimo para la capa oculta se obtiene mediante una búsqueda de malla y validación cruzada. El valor del hiperparámetro λ (4×10^{-7}), perteneciente al término de intensidad de regularización que modifica la función de error, se determina también por validación cruzada. Toda la codificación de la red se realiza en Matlab.

Entrenamiento, validación, testeo y post-procesamiento Se utilizan 30 casos de glioblastoma multiforme, cada uno con sus cuatro modalidades básicas de MRI y provenientes de diferentes instituciones y equipos de adquisición. Tomando únicamente los píxeles pertenecientes a la máscara E-N, estos 30 casos arrojan una matriz de datos (píxeles x características) de 3130166×30 . Los datos de esta matriz se dividen aleatoriamente en tres grupos: entrenamiento (80%), validación (10%) y testeo (10%). La matriz de confusión obtenida luego de entrenar, validar y testear la red neuronal muestra una exactitud relativamente alta (88%), mientras que los valores de sensibilidad son del 83%, 85%, 91% y 74%; y los de precisión del 81%, 79%, 93% y 74% para tejido sano, necrosis, edema y tumor activo, respectivamente.

Por otro lado, las curvas ROC (receiver operating characteristic) [3] para todos los conjuntos de datos y clases de salida presentan un área bajo la curva cercana a la unidad, lo que indica un buen desempeño del clasificador (Fig. 2(a)). Finalmente, los pixels definidos por la red como tumor activo se adicionan a la segmentación previa de esta región, y se añade un paso de post-procesamiento consistente en el rellenado de huecos internos en las áreas de necrosis, que en algunos casos se clasificaban erróneamente como tejido sano o edema.

3 Resultados y Discusión

La Fig. 2(b) muestra una buena adecuación entre la segmentación lograda por nuestro algoritmo completo (Otsu - Chan-Vese - red neuronal) y los *ground truth*. La Tabla 1 presenta los coeficientes de similitud Dice promedio de 10 casos de GBM no utilizados previamente. Los valores de estos coeficientes son relativamente altos, lo que indica que los descriptores utilizados son capaces de capturar información relevante para diferenciar cada una de las zonas internas del GBM.

Los coeficientes Dice por otro lado se encuentran muy cercanos a los mejores reportados en la actualidad, principalmente por los desafíos BraTS (89%, 83% y 85% para tumor completo, tumor activo y núcleo tumoral, respectivamente), en donde se utiliza, para la misma base de datos, algoritmos más complejos. En efecto, los trabajos ganadores de los BraTS 2018, 2019 y 2020 aplican redes neuronales convolucionales, U-Nets y nnU-Nets, respectivamente. De todos modos, en una segunda etapa de este trabajo se ampliará el número de casos para los tres grupos de datos: entrenamiento, validación y testeo. Finalmente podemos considerar que, a pesar de haber reducido la cantidad de características a la mitad, la diferencia en los coeficientes Dice no es significativa, lo que indica que el proceso de selección fue adecuado. El tiempo de procesamiento resulta aceptable para algoritmos de este tipo.

Table 1. Coeficientes de similitud Dice (%) correspondientes a las diferentes zonas a segmentar, cantidad de características utilizadas y tiempos de procesamiento (min).

Características	Tumor completo	Tumor activo	Edema	Necrosis	Núcleo tumoral	Tiempo
30 media	87.52	83.87	81.88	68.53	87.09	8.92
30 dev. est.	5.98	5.92	11.51	13.19	6.59	2,64
60 media	87.52	84.21	82.56	67.27	87.91	10.2

4 Conclusiones

Los presentes resultados evidencian que es posible segmentar automáticamente en imágenes de MRI tanto un GBM completo como sus diferentes zonas internas a través de una combinación de algoritmos de segmentación clásicos y una

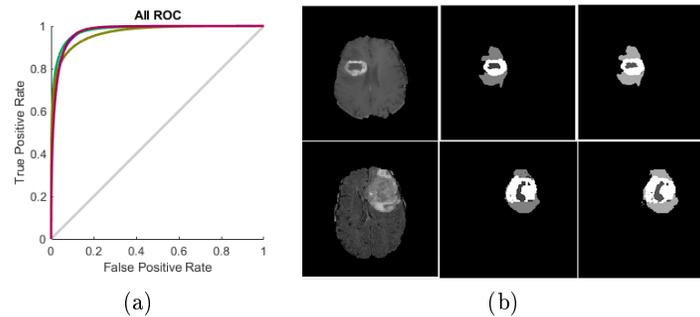


Fig. 2. a) Curva ROC correspondiente al conjunto de casos y clases evaluados por la red neuronal. b) Segmentación automática de dos casos de GBM. Izquierda: MRI modalidad T1c original. Centro: Segmentación *ground truth*. Derecha: Salida de nuestro algoritmo. En blanco: tumor activo, gris claro: edema, gris oscuro: necrosis.

red neuronal con sólo una capa oculta. El trabajo aborda por primera vez la segmentación discriminada de las dos zonas más difíciles de determinar, como son el edema y la necrosis, de vital importancia como factor pronóstico clínico-terapéutico al momento del diagnóstico o luego de una recidiva, así como en la elección y posterior evaluación del tratamiento escogido.

References

1. Bakas, S., Reyes, M., Jakab, A., Bauer, S., Rempfler, M., et al.: Identifying the best machine learning algorithms for brain tumor segmentation, progression assessment and overall survival prediction in the brats challenge. arXiv **1811.02629**(v3 [cs.CV]) (2019)
2. Ding, C., Peng, H.: Minimum redundancy feature selection from microarray gene expression data. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology* **3**(2), 185–205 (2005)
3. Fan, J., Upadhye, S., Worster, A.: Understanding receiver operating characteristic (roc) curves. *Canadian Journal of Emergency Medicine* **8**(1), 19–20 (2006)
4. Hatamizadeh, A., Xu, Z., Yang, D., Li, W., Roth, H., Xu, D.: Unetformer: A unified vision transformer model and pre-training framework for 3d medical image segmentation. arXiv **2204.00631v2** (2022)
5. Loh, W., Shih, Y.: Split selection methods for classification trees. *Statistica Sinica* **7**, 815–840 (1997)
6. Moradmand, H., Aghamiri, S., Ghaderi, R.: Impact of image preprocessing methods on reproducibility of radiomic features in multimodal magnetic resonance imaging in glioblastoma. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* **21**, 179–190 (2020)
7. Park, J., Kim, H.: Radiomics as a quantitative imaging biomarker: Practical considerations and the current standpoint in neurooncologic studies. *Nuclear Medicine Molecular Imaging* **52**(2), 99–108 (2018)
8. Ramchoun, H., Janati-Idrissi, M., Ghanou, Y., Ettaouil, M.: Multilayer perceptron: Architecture optimization and training. *International Journal of Interactive Multimedia and Artificial Intelligence* **4**(1), 26–30 (2016)

9. Scarpace, L., Mikkelsen, T., Cha, S., Rao, S., Tekchandani, S., Gutman, D., Saltz, J., Erickson, B., Pedano, N., Flanders, A., Barnholtz-Sloan, J., Ostrom, Q., Barboriak, D., Pierce, L.: Radiology data from the cancer genome atlas glioblastoma multiforme [tcga-gbm] collection [data set]. the cancer imaging archive. <https://doi.org/10.7937/k9/tcia.2016.rnyfuye9> (2016)
10. Stoyanov, G., Dzhakov, D., Ghenev, P., Iliev, B., Enchev, Y., Tonchev, A.: Cell biology of glioblastoma multiforme: From basic science to diagnosis and treatment. *Medical Oncology* **35**(3), 27 (2018)
11. Taha, A., Hanbury, A.: Metrics for evaluating 3d medical image segmentation: Analysis, selection and tool. *BMC Medical Imaging* pp. 15–29 (2015)
12. Wadhwa, A., Bhardwaj, A., Singh-Verma, V.: A review on brain tumor segmentation of mri images. *Magnetic Resonance Imaging* **61**, 247–259 (2019)
13. Yang, W., Wang, K., Zuo, W.: Neighborhood component feature selection for high-dimensional data. *Journal of Computers* **7**(1), 161–168 (2012)