

Wydział Elektryczny Politechniki Warszawskiej
Rozprawa doktorska
**Metody przetwarzania wielomodalnych obrazów medycznych do systemu
komputerowego wspomagającego diagnozowanie guzów mózgu**
mgr inż. Estera Kot

Rozprawa doktorska przedstawia metody przetwarzania wielomodalnych obrazów medycznych, bazujące na kilkuetapowym procesie opartym na modelach sieci neuronowych o różnorodnych architekturach, a umożliwiające skuteczną detekcję i segmentację guzów mózgu. Metody te mogą być stosowane jako wsparcie komputerowe dla radiologów - zarówno podczas diagnostyki obrazowej, jak i planowania leczenia. Motywacją do podjęcia tego tematu w pracy doktorskiej była świadomość tego, jak czasochłonnym zadaniem jest dokonywanie ocen radiologicznych przeprowadzanych manualnie przez wysoko kwalifikowanych ekspertów na podstawie ograniczonych danych medycznych. Współcześnie dostępne algorytmy sztucznej inteligencji przy zastosowaniu podejścia opartego na przetwarzaniu i analizie danych medycznych mogą posłużyć jako źródło niezależnej opinii przy detekcji zmian, opisie, ocenie właściwości choroby i interpretacji stopnia jej zaawansowania.

Jednym z najbardziej agresywnych nowotworów mózgu jest glejak wielopostaciowy IV stopnia (nowotwór gleju gwiaździstego), który cechuje się złym rokowaniem (większość chorych nie przeżywa 6 miesięcy od momentu postawienia diagnozy). Celem leczenia pacjentów ze zdiagnozowanym glejakiem jest przedłużenie ich oczekiwanej długości życia przy jednoczesnym podtrzymaniu jakości życia oraz sprawności.

Radiolodzy bazują na wynikach badań tomografii komputerowej (CT), pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) oraz obrazowania rezonansem magnetycznym (MRI) w celu określenia umiejscowienia, wielkości i stadium zaawansowania nowotworu, jak również docelowo objętości radiofarmaceutyku, który jest podawany do łoża pooperacyjnej powstałej po resekcji guza. Podana substancja ma na celu uszkodzenie komórek nowotworowych. Objętość podanego radiofarmaceutyku i prawdopodobieństwo eradykacji nowotworu (TCP - Tumor Control Probability) radiolodzy i onkolodzy oceniają na podstawie metod mikrodozymetrii, które obejmują pomiary dawek radiacyjnych. Jeśli objętość radiofarmaceutyku jest zbyt duża, to na skutek jego podania mogą zostać uszkodzone również zdrowe komórki mózgu. Tymczasem zbyt mała objętość radiofarmaceutyku nie będzie w stanie skutecznie zniszczyć wszystkich komórek nowotworowych. Obecnie pomiar objętości glejaka wykonywany jest ręcznie przez radiologów przy zastosowaniu oprogramowania pozwalającego na zaznaczanie jedynie prostych form geometrycznych, przez co proces ten jest czasochłonny i obciążony ryzykiem błędu. Problemem, którego rozwiązanie należy opracować, jest tu określenie procentowo całkowitej objętości tkanki guza, do którego dotarł radiofarmaceutyk.

Wspomniana wartość procentowa jest ściśle związana z objętością guza i ma kluczowe znaczenie dla powodzenia współcześnie stosowanej metody leczenia. Autorka zwraca uwagę, że brakuje obecnie metod przetwarzania badań obrazowych mózgu pochodzących z różnych modalności, tzn. MRI, CT i PET (obrazującego aktywność metaboliczną guzów i ich przerzutów), na podstawie których wykonywane jest automatyczne obliczanie powierzchni i objętości guzów. Ponadto większość opracowań traktuje o samych modelach oraz ich skuteczności, pomija zaś omówienie możliwości

wdrożenia tych modeli przez dostawców usług opieki zdrowotnej i wyjaśnienia dotyczące późniejszych działań.

W opisanym kontekście autorka opracowała zestaw metod komputerowych automatycznie wykrywających umiejscowienie guzów, wizualizujących ich kształt i obliczających objętość. W niniejszej pracy zdefiniowano uniwersalny sześciostopniowy system (MeDAPR) rozwiązań przetwarzania danych medycznych przy przeprowadzaniu detekcji i segmentacji guzów. Na podstawie klasycznych algorytmów aktywnego konturu autorka przygotowała algorytmy obliczania objętości gęstoków oparte na podejściu typu Edge i Chan-Vese. Opracowano metodę usuwania tkanki kostnej z obrazów PET skorelowanych z badaniami CT. Ponadto autorka stworzyła nowatorską metodę ewaluacji parametrów algorytmów realizujących mierzenie pola powierzchni i objętości guzów mózgu oraz ocenę ich dokładności - metodę wykorzystującą wyniki badań prowadzonych w toku doświadczeń z użyciem fantomu fizycznego PET-CT (PVCMM). Opracowano również metodę łączącą sieć neuronową U-Net i algorytm morfologicznego geodezyjnego aktywnego konturu służącą do precyzyjnego wyliczania objętości gęstoka. By umożliwić łączenie wielomodalnych obrazów medycznych takich jak CT, PET i MRI, tj. pochodzących z różnych urządzeń diagnostycznych, wprowadzono metody fuzji wspomnianych badań bazujących na sieciach konwolucyjnych. Autorka opracowała własne narzędzia generujące dodatkowe dane treningowe oraz narzędzia umożliwiające ujednoczenie etykiet (nazw klas) dostarczanych dla danych medycznych przez radiologów. Zaprojektowano i implementowano narzędzie służące wycinaniu obszaru guzów ze skanów, połączone z generatorem architektury U-Net, który z kolei oparty jest na autorskim nowym równaniu pozwalającym obliczyć głębokość architektury modelu U-Net na podstawie wielkości wejściowego obrazu. Autorka przeprowadziła serię eksperymentów badawczych z użyciem modelu U-Net w celu dokonania oceny dokładności segmentacji opartej na danych będących fuzją badań CT i PET. Wprowadziła ponadto zestaw metod bazujących na konwolucyjnych sieciach neuronowych (CNN) takich jak YOLO v4, Mask R-CNN i U-Net, łącząc modele w jedno- lub dwustopniowe procesy, co ma służyć skuteczniejszemu i dokładniejszemu przeprowadzaniu zadania klasyfikacji i segmentacji. W niniejszej pracy omówiono dobieranie hiperparametrów dla modelu Mask R-CNN, w tym weryfikację różnych kręgosłupów sieci. Oryginalność proponowanego rozwiązania związana jest również z faktem, że opracowane metody każdorazowo wykorzystano i zweryfikowano na wielomodalnych danych medycznych.

Autorka kładzie szczególny nacisk na fakt, że technologie wykorzystujące chmurę obliczeniową mają rolę kluczową dla zbudowania kompleksowego rozwiązania, które skierowane będzie do instytucji opieki zdrowotnej. Opracowano tu uniwersalną architekturę chmurową umożliwiającą trenowanie oraz uruchamianie modeli sztucznej inteligencji w trybie wsadowym. Architektura ta może znaleźć zastosowanie zarówno w jednostkach medycznych jak i badawczych, pracujących nad danymi medycznymi. Zaproponowano także metody równoległego przetwarzania danych. Niniejsza praca przedstawia także propozycję nowatorskiej architektury dla uczenia federacyjnego — pozwalającej licznym instytucjom na wspólne trenowanie modeli sztucznej inteligencji bez konieczności udostępniania swoich danych. Dodatkowo autorka poruszyła kwestię użycia metod sztucznej inteligencji takich jak Grand-CAD w celu zwiększenia interpretowalności (tj. zrozumienia tego, w jaki sposób model uczenia maszynowego podjął

decyzję) systemu komputerowego wspomaganie diagnozy CAD (computer-aided diagnosis) oraz poprawienia wiarygodności oraz przejrzystości wyników zwracanych przez opracowane modele.

Niniejsza praca doktorska prezentuje innowacyjne rozwiązania oparte na wiedzy z dziedzin informatyki, wizji komputerowej, przetwarzania obrazów oraz projektowania systemów CAD, bazujące na nowoczesnych i opracowanych metodach. Zawiera ponadto propozycje oryginalnych rozwiązań w dziedzinie wdrażania i zastosowania wyników własnych badań naukowych w sektorze służby zdrowia.

Autorka przedstawia wreszcie propozycje kontynuacji prac badawczych w obszarze zwiększania zastosowania nowych technologii komputerowych w opiece zdrowotnej, zwłaszcza w kontekście przetwarzania danych medycznych. Opracowane metody i uzyskane wyniki mają potencjał wdrożeniowy w praktyce przemysłowej i komercyjnej, mogą ułatwić implementację nowych produktów i usług, kolejnych algorytmów, czy narzędzi w dziedzinie przetwarzania obrazów medycznych oraz rozwijania nowych metod w dziedzinie analizy obrazów z zakresu wizji komputerowej, robotyki czy autonomicznych maszyn - a także innych obszarów, w których prace wymagają precyzyjnego wykrywania obiektów na podstawie obrazów w skali szarości. Intencją autorki było opracowanie metod, algorytmów i procedur automatycznego komputerowego wykrywania i segmentacji obiektów – głównie guzów mózgu i prostaty – przy jednoczesnej współpracy ze specjalistami opieki zdrowotnej, ostatecznie w celu uzyskania poprawy skuteczności w diagnozowaniu pacjentów.

Słowa kluczowe: przetwarzanie obrazów medycznych, widzenie komputerowe, wykrywanie guzów, segmentacja guzów, komputerowe wspomaganie diagnostyki, głębokie uczenie.

Faculty of Electrical Engineering
Ph.D. Thesis
**Multimodal Medical Image Processing Methods for Computer-Aided Diagnosis
Support System of Brain Tumors**
by Estera Kot, M.Sc. Eng.

The PhD thesis presents the proposed multi-modal medical image processing methods based on multi-stage deep learning pipeline that combine multiple neural networks of various architectures which can perform meaningful detection and segmentation of brain tumors and can be utilized to support radiologists during both the diagnostic stage and treatment planning process. The driving force behind the research was the realization that radiological assessments were being conducted with limited pools of data and the contention that collective knowledge could be leveraged with Artificial Intelligence and Data-Driven approaches. Taking into consideration glioblastoma multiforme, which is a devastating cancer with the potential to cause death within six months, the goal of any established treatment plan is to extend life expectancy while maintaining the patient's quality of life and functionality. Radiologists use computed tomography (CT), positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) scans to determine the tumor localization, size, and stage of advancement, as well as the amount of radiopharmaceutical which should be injected into the tumor during invasive examinations or postoperatively after resection. These substances are intended to damage tumor cells along with normal, noncancerous brain cells. Radiologists and oncologists evaluate the volume of radiopharmaceutical administered and the probability of local cure TCP (Tumor Control Probability) based on microdosimetry methods, which involve dosimetric measurements of radiation exposure. A volume of radiopharmaceutical which is too high has the potential to damage healthy brain cells, while a volume that is too low will not effectively eradicate cancer cells. At present, the measurement of glioma volume is typically performed manually by radiologists, which is a time-consuming process and prone to human error. The challenge that remains to be addressed is the accurate determination of the percentage of the entire tumor tissue volume that has been reached by the radiopharmaceutical. This value is closely related to the tumor volume and thus is critical to the success of the modern approach. From the author's position, there appeared to be a lack in the processing of all multimodal medical data from MRI, CT and PET (on which one can observe the metabolic activity of tumors) examinations for which calculations of the surface area and volume could be conducted specifically for patients with gliomas. Additionally, most of the work being conducted deals with the models themselves as opposed to the holistic implementation of the models. This gap includes the fundamental area of "explainability" of the models and applicability of the methods to healthcare providers and the medical industry at large.

To this end, computer-based methods have been developed that automatically detect tumors, define their localization, visualize their shape, and calculate their volume. The thesis introduces the standard for the development of medical data processing solutions by defining a universal six-stage MeDAPR framework. The author explored classical active contour algorithms and implemented methods to compute tumor volume based on Edge and Chan-Vese approaches. The author designed and implemented a novel method for removing bone tissues from CT-correlated PET scans. Additionally,

the author designed and implemented a Phantom-based Verification and Calibration Method (PVCM) to validate and evaluate the accuracy of algorithms and assistance in setting the correct thresholds. Furthermore, the author implemented a method combining U-Net and the Morphological Geodesic Active Contour algorithm. To fuse multimodal images such as CT, PET, and MR produced by various diagnostic devices, the author introduced the CNN-based methods. The author created tools which generate additional training data consistent with the original and to unify labels provided for the medical data. The author designed and implemented Tumor Area Cropper with U-Net architecture generator as, based on the authorial novel equation that allows calculation of the U-Net architecture depth, based on the image input size. The author created a series of research experiments with the usage of the U-Net model to evaluate the accuracy of the segmentation based on the fused CT and PET scans. Additionally, the author introduced multiple methods based on convolutional neural networks (CNNs), YOLO v4, Mask R-CNN, and U-Net, combining the modeling into pipelines with one or two stages, to perform efficient and accurate image segmentation and classification tasks. The author elaborated on hyperparameter tuning of Mask R-CNN, including verification of backbones. The originality of the proposed solution relates also to the utilization of different multimodal medical data in the experiments.

Moreover, the author states that cloud-based technologies are necessary to build a complete solution targeting healthcare institutions - the universal automated cloud architecture developed, which allows for training and for running models in batch mode, can be implemented in both medical and research units working on medical data. The author proposed methods for parallel processing. The proposal of a novel architecture for federated learning - allowing multiple parties to collaboratively train a model without sharing their data - is also made in the dissertation. Additionally, the research explores the use of explainable AI methods, such as Grand-CAD, to enhance the interpretability of the CAD system and ensure trustworthiness and transparency. The work presents innovative solutions based on knowledge of the fields of computer science, computer vision, image processing, and design of CAD systems which utilize introduced state-of-the-art techniques. The work proposes an original solution in the field of applying the results of the author's scientific research in the healthcare industry.

In this work the author proposes several ideas to continue the work of redefining the application of new technologies in healthcare, particularly in the context of medical imaging. The newly introduced methods and results obtained in the research as presented in this thesis have a high potential for implementation in industrial and commercial practice. This research may lead to the development of new products and services, further algorithms, or tools in the field of medical imaging, and development of new methods in the field of computer vision image analysis with robotics or autonomous machines where precise object detection based on grayscale images is required. The author's deep belief and intention was to develop methods, algorithms, and procedures for the fully automated detection and segmentation of specific objects - mainly brain tumors, and the prostate - while integrating the necessary work of medical health professionals along with best practices for patients.

Keywords: medical image processing, computer vision, tumor detection, tumor segmentation, CAD, deep learning