

Estera KOT*, Krzysztof SIWEK*

ALGORYTM SEGMENTACJI OBRAZÓW CT I PET DO IDENTYFIKACJI I WYZNACZANIA OBJĘTOŚCI GLEJAKA MÓZGU

Artykuł przedstawia nowy algorytm segmentacji wyników badań obrazowania mózgu — tomografii komputerowej (CT) i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w celu identyfikacji, wyznaczenia objętości i wizualizacji nowotworu mózgu – glejaka wielopostaciowego. Opracowano oprogramowanie komputerowe w środowisku MATLAB wykorzystujące metody aktywnego konturu: Edge i Chan-Vese. Dla podkreślenia wagi rozwiązywanego problemu nakreślono również aktualny sposób leczenia pacjentów z rozpoznaniem glejakiem wielopostaciowym oraz metody pozyskiwania danych medycznych. W pracy przedstawiono schemat blokowy algorytmu i szczegółowo opisano kroki prowadzące do kolejnych rozwiązań. Zaprezentowano uzyskane wyniki numeryczne i wizualizację guzów. Pokazano sposoby weryfikacji wyników oraz wskazano dalsze perspektywy rozwoju omawianego problemu.

SŁOWA KLUCZOWE: segmentacja, metoda aktywnego konturu, tomografia komputerowa, pozytonowa tomografia emisyjna, nowotwór mózgu.

1. WSTĘP

1.1. Wprowadzenie

Glejaki stanowią 70% guzów pierwotnych mózgu [1] stanowiących 2-3% przypadków nowotworów złośliwych [2]. Aż 12-15% wszystkich guzów mózgu to glejak wielopostaciowy (łac. *glioblastoma multiforme*, ang. *glioblastoma*, GBM), rozpoznawany jako IV stopniem złośliwości histologicznej przez WHO [3].

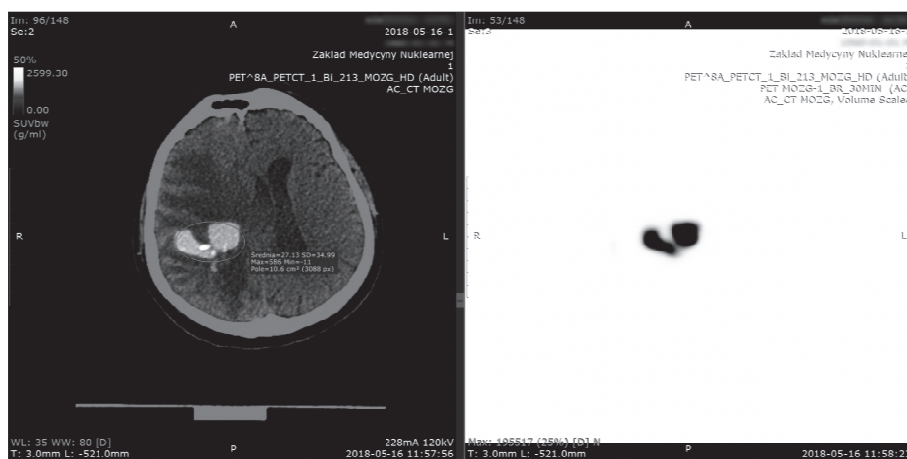
Postęp technologiczny w medycynie, dostęp do radio i chemioterapii od lat nie zmienia statystyk wśród pacjentów ze zdiagnozowanym glejakiem, zaś zapadalność na ten typ guza wzrasta wraz z wiekiem. Średni czas życia od momentu stwierdzenia choroby to 12-15 miesięcy. Po rozpoznaniu jedynie 5% osób żyje do 3 lat [4]. Powodem jest zdolność guza o naciekającym kształcie do gwałtownego rozrostu oraz niszczenia sąsiednich, zdrowych tkanek mózgu. GBM

* Politechnika Warszawska

charakteryzuje się nieregularną litą masą z centralną strefą [5] i tylko sporadycznie daje przerzuty poza centralny układ nerwowy.

1.2. Przedstawienie problemu

Leczenie chorych z rozpoznaniem glejakiem wielopostaciowym skupia się na przedłużaniu życia oraz poprawie jego jakości. Podstawowy zabieg stosowany po potwierdzonej diagnozie to resekcja guza. W zależności od jego lokalizacji wykonywana jest kraniotomia oraz lobektomia z makroskopowo wyciętym guzem lub sama resekcja guza w granicach zdrowej tkanki mózgu. Takie zabiegi niosą ze sobą ryzyko deficytu neurologicznego oraz dalszych powikłań psychofizycznych spowodowanych brakiem danego fragmentu mózgu. W leczeniu stosowane są także radio- i chemioterapia.



Rys. 1. Lewa strona rysunku przedstawia fuzję obrazu PET-CT z zaznaczonym glejakiem. Badanie CT dostarcza informacji o strukturze anatomicznej badanego organu. Po prawej stronie – wynik badania PET, czyli obrazowanie funkcji fizjologicznej

W ramach badań klinicznych w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego działającym przy Samodzielnym Publicznym Centralnym Szpitalu Klinicznym w Warszawie u chorych z rozpoznaną wznową guza – pomimo zastosowania wszystkich wcześniejszych metod – stosowane są emiterzy promieniowania α . W porównaniu z emiterami β wpływają niekorzystnie tylko w niewielkim stopniu na zdrowe komórki znajdujące się wokół nowotworu, uszkadzając jednocześnie dwie nici DNA komórki nowotworowej. Rekonstrukcja uszkodzonej struktury nie jest możliwa w ramach mechanizmów komórkowych. W stosowanej metodzie do łoża guza podaje się Substancję P znakowaną Bizmutem-213 (^{213}Bi). Obecnie ilość podawanego radiofarmaceutyka, a także wartość prawdopodobieństwa wyleczenia miejscowego TCP (ang.

Tumor Control Probability) radiolodzy i onkolodzy określają w oparciu o metody mikrodozymetrii, czyli pomiarów dozometrycznych pod kątem narażenia radiacyjnego. W celu zwiększenia skuteczności wprowadzonego sposobu leczenia oraz jego weryfikacji, wymagane jest precyzyjne określenie objętości guza.

2. MATERIAŁ BADAWCZY

2.1. Baza danych obrazów PET i CT

Dane medyczne wykorzystane do opracowania algorytmu do identyfikacji i obliczania objętości glejaka, to sekwencje obrazów tomografii komputerowej (CT) i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Badania zostały wykonane w latach 2016-2018 w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za pomocą skanera hybrydowego Siemens Biograph 64 PET/CT. Z obrazów zostały usunięte dane osobowe, a wyniki badań zostały zapisane w formacie DICOM. Wykorzystano zbiór 2072 zdjęć.

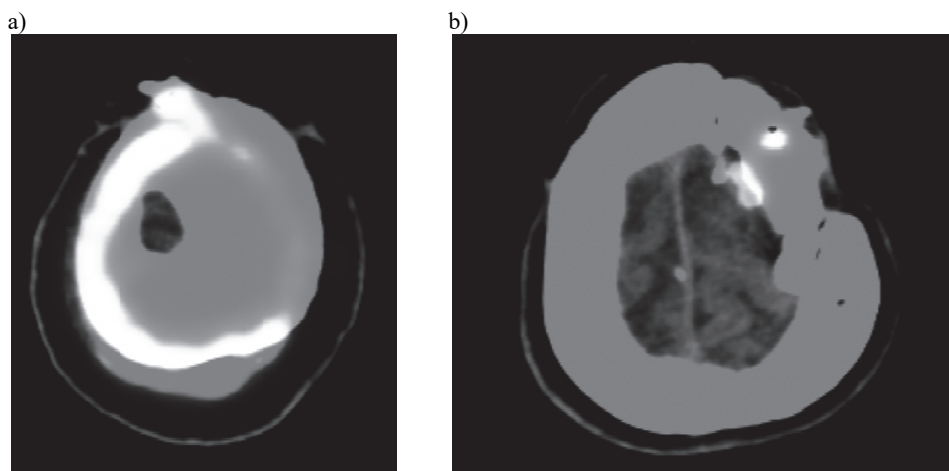
2.2. Metody pozyskiwania danych medycznych

Tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*, CT) jest metodą diagnostyki obrazowej wykorzystującą pochłanianie promieniowania X przez struktury wewnętrzne ciała. Wynik badania stanowi serię 148 nakładanych na siebie obrazów, a pojedyncza grubość obrazu wynika z parametrów konstrukcyjnych urządzenia i wynosi od 0,75 mm do 10 mm. W wykorzystanym skanerze wymiary matrycy detektorów zdjęć CT wynoszą 512 kolumn i 512 wierszy. Rozdzielczość bezpośrednio wpływa na jakość obrazu, jednak wraz z jej wzrostem zwiększa się dawkę promieniowania X, na które narażony jest pacjent.

Wizualizacja struktur narządów wewnętrznych badanej osoby odbywa się za pomocą różnych poziomów szarości, które odzwierciedlają stopień pochłaniania promieniowania rentgenowskiego określonego przez jednostki Hounsfielda. Cyfrowy wynik badania CT reprezentowany jest w 12-16 bitowej skali szarości (od 4096 do 65536 poziomów szarości) [6].

Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*, PET) polega na badaniu stężenia i rozprzestrzeniania się związku chemicznego, po jego wcześniejszej dożylniej iniekcji. Związek ten znakowany jest nuklidem promieniotwórczym ulegającym rozpadowi β^+ , przez co z jego jąder emitowane są pozytony, które ulegają anihilacji [7, 8]. Do pomiaru kwantów gamma pochodzących z anihilacji używa się detektorów połączonych z systemem komputerowym zapisującym zaobserwowane zdarzenia. Badanie PET bazuje na odmiennym metabolizowaniu przez komórki nowotworowe oraz komórki zdrowe wstrzykniętej substancji.

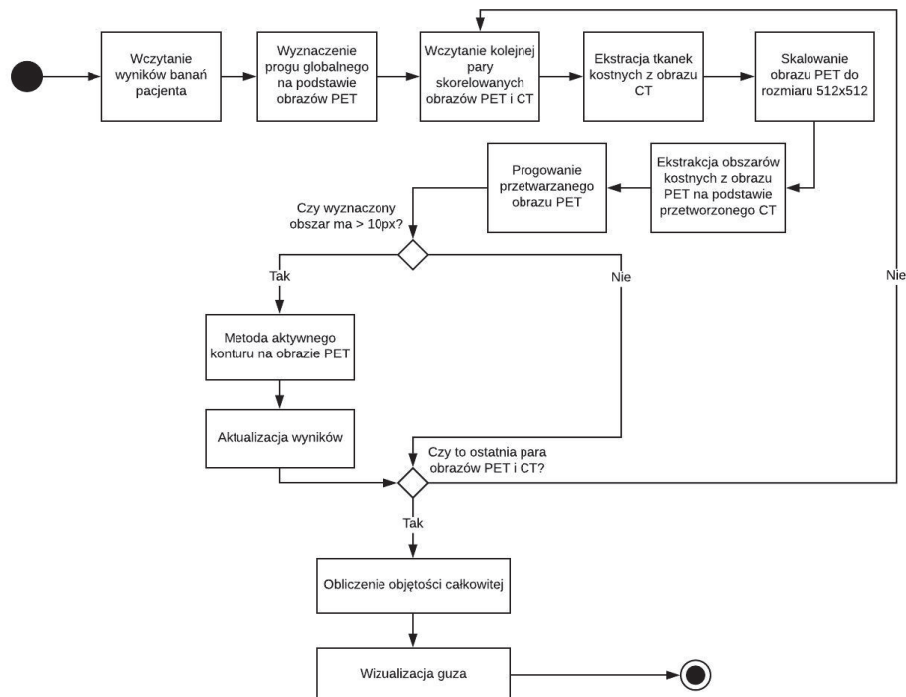
Fuzja obrazów PET ze sprzężonymi obrazami CT to jedna z najdokładniejszych metod diagnostycznych pozwalająca na zlokalizowanie zmian patologicznych o wielkości od 3 mm (rys. 1). Badanie PET wymaga podania radiofarmaceutyka, co niesie ze sobą koszty, nie tylko finansowe dla jednostki naukowej czy opieki medycznej, ale także zdrowotne u badanego. Ze względu na ryzyko i możliwość powikłań przedstawionych na rys. 2 precyzyjne wyznaczenie objętości guza ma kluczowe znaczenie dla procesu leczenia.



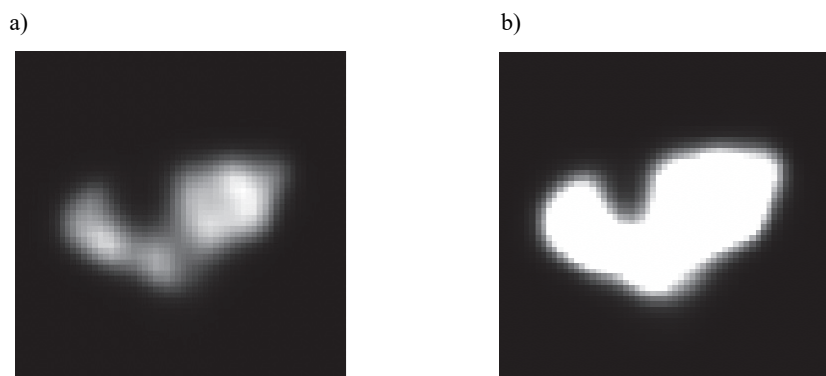
Rys. 2. W przypadku złej (za dużej) ilości lub zbyt dużej siły z jaką radiofarmaceutyk jest podawany do łoża pooperacyjnej następuje jego rozlew. Obrazy przedstawiają fuzję badań PET-CT z rozlanym radiofarmaceutykiem: a) przy tkankach kostnych i b) przy czaszce

3. ALGORYTM DO OBLICZANIA OBJĘTOŚCI GLEJAKA

Na rys. 3 przedstawiono diagram blokowy opracowanego algorytmu identyfikacji, segmentacji oraz obliczania objętości guza. Po wczytaniu sprzężonej sekwencji wyników badań PET-CT następuje wyznaczenie progu globalnego (ang. *threshold*) na podstawie obrazów PET. Progowanie istotnie wpływa na wynik końcowy: w pierwszym kroku następuje przejście przez całą serię obrazów i określenie progów lokalnych dla każdego obrazu. Kolejno zostaje wyznaczony próg globalny, definiujący, czy w danym obszarze znajduje się guz. Jeśli intensywność pikseli na obrazku jest większa niż ustalony próg, wtedy następuje wzmocnienie wartości w danym obszarze.

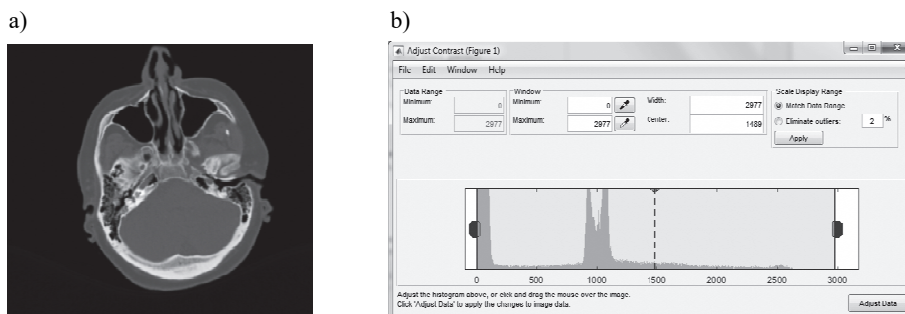


Rys. 3. Diagram blokowy opracowanego algorytmu.

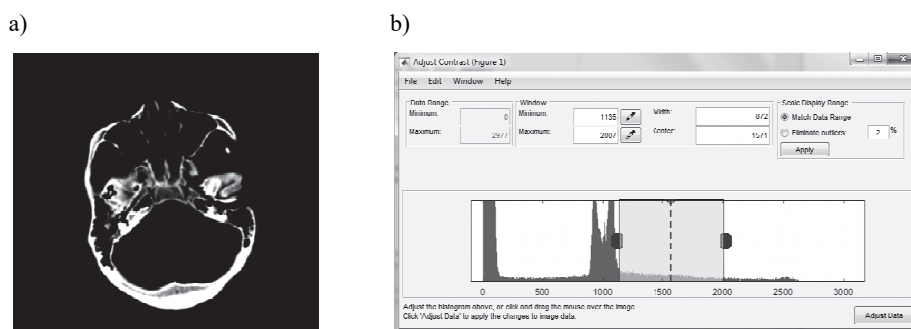


Rys. 4. Obraz z badania PET a) przed i b) po progowaniu.

Kolejnym etapem algorytmu (rys. 5 i 6) jest ekstrakcja tkanek łącznych, w których guz nie może się pojawić. W tym celu za pomocą histogramu z narzędzi programu MATLAB zdefiniowano wartość progu równą 1190. Wynika to z faktu, że na obrazach DICOM czaszka, czyli tkanka kostna, jest jaśniejsza niż tkanki miękkie – co odzwierciedla skala Hounsfielda.



Rys. 5. Obraz a) badania CT oraz b) jego domyślny histogram. Widoczne tkanki miękkie (ciemniejsze) i łączne (jaśniejsze)



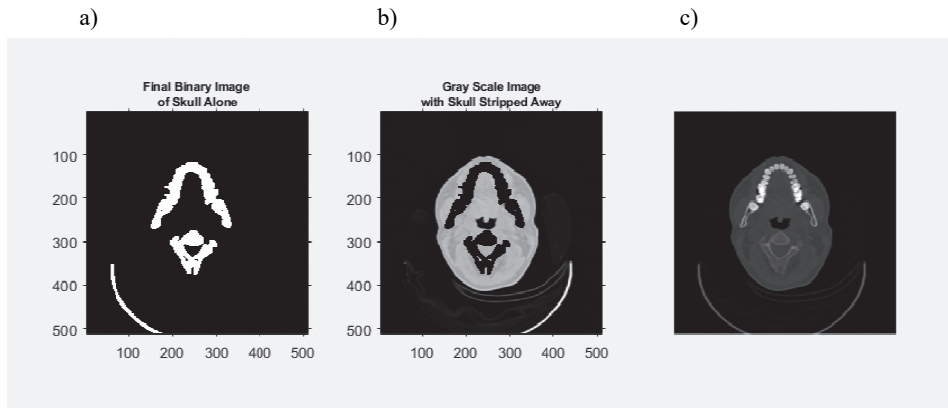
Rys. 6. Obraz po korekcji histogramu – z obrazu CT wydobywany jest jedynie obraz tkanek łącznych

Na rys. 7 przedstawiony został wynik usuwania tkanek łącznych. Rysunek 7a przedstawia znalezione tkanki kostne w obrazie z badania CT, rysunek 7b przedstawia obraz z wyciętymi tkankami łącznymi czyli tylko tkanki miękkie, w których możliwe jest istnienie guza. Rysunek 7c przedstawia pierwotny nieprzetworzony obraz.

Kolejno przetwarzane są obrazy otrzymane za pomocą badania PET (rozmiar 336x336). Obrazy te skaluje się do rozmiaru obrazów CT przy użyciu parametru *pixel spacing*, określającego odległość pomiędzy środkami pikseli na obrazie DICOM. *Pixel spacing* to tablica dwuelementowa, gdzie pierwsza wartość odpowiada odstępowi pomiędzy kolumnami, a druga pomiędzy wierszami (wartości wyrażone są w milimetrach [mm]). Po skalowaniu wykonuje się fuzję PET z CT.

Identyfikacja guza, określenie jego krawędzi i liczenie objętości następuje dopiero po fuzji obrazów. Do tego celu użyto metody segmentacji poprzez wykrywanie krawędzi (ang. *contour based*) – metoda aktywnego konturu (ang. *active contour model*). Metoda ta, opisana w 1988 roku [9], polega na poszukiwaniu granic pomiędzy obszarami. Technika ta znajduje piksele, które mogą należeć do krawędzi obiektu. Punkty scala się do linii i dopasowuje do kształtu

obiektu, tworząc jego granice. Celem metody aktywnego konturu jest minimalizacja energii konturu, której wartość wynika z gradientu obrazu, odległości pomiędzy poszczególnymi punktami czy wartości krzywizny. Aktywny kontur zakłada ciągłość krawędzi, nawet jeżeli w rzeczywistości są nieciągłe.



Rys. 7. Ilustracja procedury usuwania tkanek łącznych z obrazu CT

Użyto dwóch implementacji metod aktywnego konturu: metody Chan-Vese opartej o metody ewolucji krzywych (ang. *curve evolution methods*), funkcje Mumford-Shah i metodę poziomicy (ang. *level set method*, LSM) przedstawione w [10]. Drugą metodą jest Edge, która jest podobna do geodezyjnego aktywnego konturu opisanego w [11].

Do użycia zaimplementowanej w programie MATLAB metody aktywnego konturu należy przekazać następujące parametry: obraz po wykonanej fuzji PET-CT, maskę, maksymalną ilość iteracji, nazwę wybranej metody, *smooth factor* i *contraction bias*. Maska to etykieta prawdopodobnego obszaru guza. Parametr *smooth factor* odpowiada za gładkość granic regionów, a *contraction bias* określa tendencję konturu do wzrastania lub zmniejszania się. Metoda aktywnego konturu zatrzymuje swoje działanie po maksymalnej ilości iteracji określonej w wywołaniu tej procedury. Klasyfikacja guza lub jego części dokonywana jest na podstawie sprawdzenia obszaru znalezionej części, który jest większy niż 10 pikseli.

Obliczenie objętości polega na zsumowaniu obliczonych pól dla pojedynczego obrazu i pomnożeniu wyniku przez ilość odstępów kolejno zrobionego obrazu. Parametr ten, o nazwie *Slice Thickness* jest zawarty w atrybutach pliku DICOM.

4. PORÓWNANIE I ANALIZA WYNIKÓW

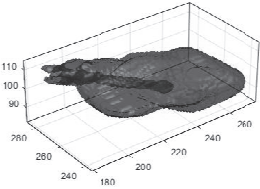
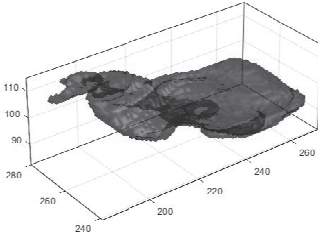
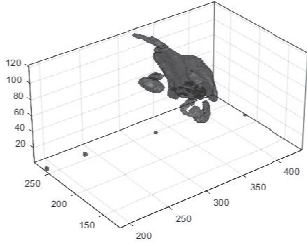
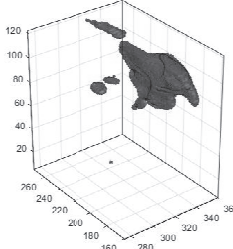
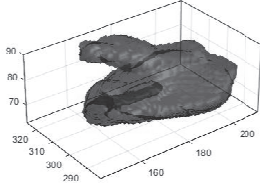
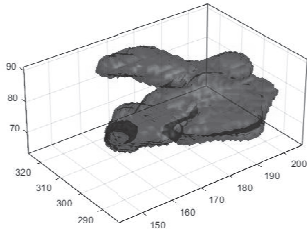
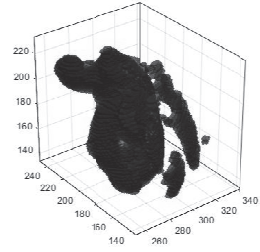
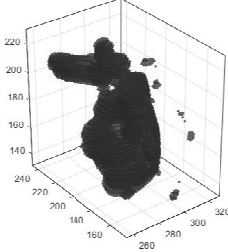
Najlepsze wyniki otrzymano dla metody Edge przy określeniu 20 maksymalnych iteracji, oraz dla metody Chan-Vese dla 100 iteracji. Wyniki obliczonych objętości guzów mózgu w cm^3 zostały przedstawione w tabeli 1. Dla porównania, objętość mózgu kobiet biorących udział w badaniach wynosiła $1406,62 \pm 101,41 \text{ cm}^3$ w wieku $43,88 \pm 14,74$, a mężczyzn $1406,57 \pm 101,69 \text{ cm}^3$ w wieku $42,96 \pm 12,31$ [12].

Tabela 1. Wyniki wyliczeń objętości guzów mózgu dla siedmiu pacjentów.

Pacjent	Metetoda Edge [cm^3]	Metoda Chan-Vese [cm^3]
1.	38,1830	17,3745
2.	69,6465	25,0241
3.	19,3572	11,1329
4.	80,0547	36,7369
5.	27,2416	12,7943
6.	12,6758	7,7618
7.	17,8020	11,6712

Kolejnym etapem badań była wizualizacja wykrytych nowotworów mózgu. Przykładowe kształty pokazano w tabeli 2.

Tabela 2. Wizualizacja wykrytych guzów mózgu.

Lp.	Metoda Edge	Metoda Chan-Vese
1.		
2.		
3.		
4.		

5. WNIOSKI KOŃCOWE

W pracy przedstawiono opracowany algorytm segmentacji obrazów pochodzących z badań obrazowania mózgu: tomografii komputerowej i pozytonowej tomografii emisyjnej. Algorytm wykrywa guz, wyznacza jego objętość oraz pozwala na wizualizację ciała nowotworu. Rozwiązanie zostało zaimplementowane przy użyciu programu i bibliotek MATLAB. Obecnie szacowanie objętości guza, a co za tym idzie, ilości radiofarmaceutyka podawanego do łóżki pooperacyjnej, odbywa się manualnie przez radiologa przy użyciu programu oferującego jedynie eliptyczne zaznaczenie obszaru guza. Jest to metoda narażona na duży błąd i brak powtarzalności, przez co trudno uznać jej wyniki za referencyjne. Niemniej jednak, jest to obecnie jedyny sposób na potwierdzenie, że algorytm uzyskuje zbliżone bądź lepsze, a przede wszystkim powtarzalne wyniki, przez co może znaleźć praktyczne zastosowanie w dalszych pracach nad obrazowaniem medycznym.

Do obiektywnego określenia skuteczności opracowanego algorytmu, należy przeprowadzić testy z użyciem sprzętu innego producenta oraz z użyciem innego izotopu niż Bizmut-213 podanego pacjentom. Warto także poddać weryfikacji parametry użyte w algorytmie poprzez test na fantomie PET-CT z użyciem ¹⁶⁸Gal symulującym pacjenta z kilkoma guzami o przypisanych katalogowo parametrach. Ciekawym podejściem jest też zastosowanie głębokich sieci neuronowych np. ResNet, GoogLeNet do identyfikacji guzów z jednoczesnym użyciem procedury augmentacji danych do rozbudowy bazy przetwarzanych obrazów.

LITERATURA

- [1] Ohgaki H., Kleihues P., Epidemiology and etiology of gliomas, *Acta Neuropathologica*, 2005, vol. 109, s. 93–108.
- [2] Riemenschneider M. J., Reifenberger G., Molecular Neuropathology of Gliomas, *International Journal of Molecular Sciences*, 2009, vol. 10, s. 184–212.
- [3] Schneider T., Mawrin Ch., Scherlach C., Skalej M., Firsching R., Gliomas in Adults, *Deutsches Ärzteblatt International*, 2010, vol. 107, s. 799–808.
- [4] Okła K., Wawruszak A., Bliska S., Glejaki – epidemiologia, klasyfikacja i etiologia, [w:] *Choroby nowotworowe: wybrane zagadnienia*, Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL, red. M. Olszówka, K. Maciąg, Lubin, 2015, s. 7–18.
- [5] Ejma M. i in., Rzadkie kliniczne odmiany glejaka wielopostaciowego, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2014, nr 68, s. 316–324.
- [6] Budzik G., Dziubek T., Turek P., Podstawowe czynniki wpływające na jakość obrazów tomograficznych, *Problemy Nauk Stosowanych*, 2015, t. 3, s. 77–84.
- [7] Czwarnowski P., Kuliński R., Królicki L., Mikrodozymetria w leczeniu guzów mózgu, *Inżynier i Fyzyk Medyczny*, nr 1, 2016.
- [8] Królicki L. i in., Znaczenie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w diagnostyce schorzeń onkologicznych, *Postępy Nauk Medycznych*, Borgis, 2011, t. 24, nr 2, s. 104–108.

- [9] Kass M., Witkin A., Terzopoulos D., Snakes: Active contour models, *International Journal of Computer Vision*, 1988, vol. 1, s. 321–331.
- [10] Chan T. F., Vese L. A., Active contours without edges. *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 10, issue 2, pp. 266–277, 2001.
- [11] Caselles V., Kimmel R., Sapiro G., Geodesic active contours, *International Journal of Computer Vision*, 1997, vol. 22, issue 1, pp. 61–79.
- [12] Luders E, Toga A.W, Thompson P. M., Why size matters: differences in brain volume account for apparent sex differences in callosal anatomy: the sexual dimorphism of the corpus callosum. *Neuroimage*, 2013, pp. 84:820–4.

SEGMENTATION OF BRAIN CT AND PET BIOMEDICAL IMAGES TO COMPUTE GLIOMAS VOLUMES

The paper presents an algorithm of segmentation of brain imaging examination results – computed tomography and positron emission tomography – in order to identify, calculate and visualize the brain tumor glioblastoma multiforme. Computer software was developed in the MATLAB environment using active contour methods: Edge and Chan-Vese. To understand the significance of the problem being solved, a review of the current treatment method for patients with diagnosed glioblastoma multiforme and means of obtaining medical data were included.

The work presents a block diagram of the algorithm and details steps leading to further results. Numerical results and visualization of tumors were performed. Methods of verification of results were described, and further development perspectives of the discussed problem were indicated.

(Received: 07.02.2019, revised: 06.03.2019)

