



**Fundació**  
La Marató de TV3

20<sup>è</sup> SIMPOSIUM  
Enfermedades neurodegenerativas



## **NUEVAS TECNOLOGÍAS DE APLICACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA POR LA OBTENCIÓN DE BIOMARCADORES DE ATROFIA Y LESIONES EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE (BIOMARKEM.CAT)**

### **Xavier Lladó Bardera**

Escola Politècnica Superior UdG

### **Jordi Río Izquierdo**

Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya CEMCAT /

FIRHUVH Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca

### **Joan Carles Vilanova Busquets**

Institut Hospital Dr. Josep Trueta Girona /

IDIBGi Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. J. Trueta

## 1. Resumen del proyecto

### Antecedentes

Estudios recientes han demostrado que los marcadores de resonancia magnética pueden ser útiles para predecir la evolución clínica de la esclerosis múltiple (EM), tanto en términos de la historia natural como en la respuesta a la terapia. Estos marcadores incluyen la presencia de nuevas lesiones, así como la pérdida de volumen cerebral en las exploraciones de resonancia magnética de seguimiento. Sin embargo, para transferir estos estudios de investigación a la práctica clínica, existe la necesidad de disponer de tecnologías y herramientas informáticas capaces de ofrecer medidas precisas y robustas para la atrofia y la evolución de la lesión de la EM de forma reproducible y eficiente.

### Objetivo principal

El objetivo principal del proyecto BiomarkEM.cat ha sido desarrollar, validar e implementar herramientas completamente automatizadas y robustas para medir marcadores de lesiones y de tejidos cerebrales en imágenes de resonancia magnética de pacientes con esclerosis múltiple.

### Objetivos científicos

- Desarrollo de nuevas herramientas para proporcionar biomarcadores de MRI del volumen cerebral.
- Desarrollo de nuevas herramientas para la segmentación automatizada de lesiones de EM en estudios transversales y de nuevas lesiones en estudios longitudinales.
- Automatización completa y generalización de las herramientas para tres máquinas de resonancia magnética (Siemens, Philips y General Electric), incluyendo imágenes de 1,5 T y 3 T.
- Evaluación y validación de los biomarcadores de resonancia magnética en estudios con datos longitudinales; correlación con las medidas de los expertos clínicos.

### Metodología

El proyecto, coordinado por la Universidad de Girona y con la participación del Hospital Vall d'Hebron y el Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IdIBGi), que engloba el Hospital Dr. Josep Trueta y el Hospital Santa Caterina, lo ha llevado a cabo un

equipo multidisciplinar de informáticos, radiólogos y neurólogos con un gran bagaje y experiencia en el campo. El proyecto ha constado de las siguientes fases fundamentales: (1) recopilación de datos, (2) desarrollo de herramientas para la obtención de biomarcadores de atrofia, (3) desarrollo de herramientas para la extracción de biomarcadores de lesión, (4) validación de las herramientas y estudio de la correlación y (5) prueba de concepto.

### **Población y tamaño de muestra del estudio**

El proyecto ha dispuesto de dos cohortes de validación. La primera incluye a 10 sujetos sanos y a 10 pacientes con EM a los que se hizo exploraciones en un corto periodo de tiempo (menos de 4 semanas) con las 3 máquinas de RM disponibles en los centros médicos participantes en el proyecto. A estos pacientes se les hacían dos exploraciones (una basal y la otra al cabo de un año) en cada máquina. La segunda cohorte de validación incluye 3 subcohortes de 20 pacientes con EM y a cada subcohorte se la exploró con un escáner de resonancia magnética diferente. La recogida de datos de cada subcohorte fue homogénea, incluyendo también las imágenes basales y el seguimiento a los 12 meses para poder analizar los estudios longitudinales. Las 3 subcohortes se fusionaron en una durante la prueba de concepto para hacer un análisis cuantitativo de los resultados de las herramientas desarrolladas respecto a las anotaciones manuales de los expertos.

### **Resultados**

Conjunto de herramientas informáticas automáticas y universales, probadas en tres máquinas de escáner de resonancia magnética (Siemens, Philips y General Electric), incluyendo imágenes de 1,5 T y 3 T. Las herramientas se han integrado en los centros hospitalarios para mejorar la evaluación de la evolución de la EM.

## 2. Resultados

Al inicio del proyecto se definió, juntamente con los radiólogos y los neurólogos, el protocolo de resonancia magnética que se utilizaría en toda la adquisición de imágenes del proyecto: 3DT1 axial o sagital  $1 \times 1 \times 1$  isotrópica, y T2-w, PD-w y FLAIR en 2D axial a 3 mm. Se utilizaron los datos de resonancia magnética de 1,5 T para los dos centros hospitalarios del IdIBGi (Hospital Dr. Josep Trueta y Hospital Sta. Caterina, escáneres Philips y GE respectivamente) y de 3 T (Siemens) para el Hospital Vall d'Hebron para así poder llevar a cabo un análisis mejor de las herramientas desarrolladas. Se acordó también que todas las anotaciones manuales de las lesiones se realizarían en el Hospital Vall d'Hebron, donde tienen a expertos con muchos años de experiencia, para evitar así la variabilidad en anotaciones realizadas por diferentes expertos.

Durante la primera anualidad del proyecto se empezó a investigar en las dos líneas principales de desarrollo dentro del proyecto: las herramientas automáticas para la segmentación de tejido y las herramientas para la segmentación de lesiones de esclerosis múltiple. Una de las primeras etapas indispensables fue analizar y estudiar el mejor preprocesado para estas imágenes de resonancia magnética, evaluando el efecto de los principales preprocesados en los algoritmos de segmentación de tejidos y de lesiones, como son el *skull stripping* (eliminación del cráneo), el *bias field*, la corrección de intensidades (normalización dentro de una misma exploración) y la ecualización de intensidades entre diferentes escáneres o estudios longitudinales. Se analizaron y evaluaron diferentes técnicas del estado de la cuestión, como por ejemplo BET, BSE, SPM y ROBEX para *skull stripping*; N3, N4 y SPM para *bias field correction* y dos técnicas para la ecualización de histogramas (Nyul *et al.* sobre el método de *white stripe*). Estos algoritmos se evaluaron con los conjuntos de datos propios del proyecto, así como con diferentes bases de datos públicas, como por ejemplo las disponibles en diferentes competiciones y *workshops* internacionales.

En la primera parte de desarrollo con relación a la segmentación de tejidos, hay que destacar los estudios realizados para analizar el efecto del proceso de *lesion filling* de las lesiones, así como la automatización de esta etapa conjuntamente con la segmentación automática de lesiones (NI-CL 2015). Fruto de estos estudios se desarrolló una nueva propuesta de segmentación de tejidos utilizando información de

las modalidades T1-wi FLAIR, que incorporaba internamente una detección automática de regiones candidatas a ser lesión y un proceso de *lesion filling* para mejorar los resultados de segmentación de tejido. Estos resultados se publicaron en la revista *Medical Image Analysis*, una de las más relevantes en el campo del análisis y procesado de imágenes médicas (MIA 2017). Por otra parte, también se analizó la cuantificación de los cambios longitudinales (tasa de atrofia) por paciente utilizando esta herramienta. En general los resultados analizados por los expertos médicos participantes en el proyecto fueron muy positivos, y se correlacionaron con los valores clínicos de los pacientes. Dentro del proyecto también se desarrollaron nuevos algoritmos para cuantificar la volumetría de las regiones subcorticales (sustancia gris del cerebro) que también se utilizan como marcadores locales de atrofia en diferentes enfermedades neurodegenerativas. Esta línea de investigación, incluyó el análisis del efecto de las lesiones en la cuantificación volumétrica (AAIM 2016, NI-CL 2017), así como la propuesta de nuevas herramientas para obtener medidas más precisas de estas regiones subcorticales (MIA 2018, NI-CL 2019).

En cuanto a la parte de desarrollo relacionada con la segmentación de lesiones y la obtención de estos marcadores, se realizaron diferentes contribuciones en el marco el proyecto. En primer lugar, el desarrollo de una propuesta no supervisada por la segmentación automática de lesiones en estudios transversales (NRAD 2015), donde se propusieron nuevos postprocesados para ayudar a reducir el número de FP de estas herramientas de segmentación automáticas. Posteriormente, también se realizó una nueva propuesta de segmentación de lesiones, en este caso supervisada y basada en la utilización de las técnicas pioneras de inteligencia artificial (*deep learning*). Este desarrollo y los resultados obtenidos, se publicaron en la mejor revista de este campo de investigación, *Neuroimage Journal* (NI 2017). Esta herramienta ha tenido una gran repercusión internacional ya que ha ganado y liderado los resultados de diferentes competiciones internacionales (Challenges del MICCAI 2008 y del MICCAI 2016). Las dos herramientas de segmentación de lesiones en estudios transversales se evaluaron exhaustivamente con los datos del proyecto y los resultados obtenidos fueron muy positivos, con unos valores de sensibilidad elevados y, lo más importante, un número reducido de falsos positivos (en torno a un 15-20%), una característica muy deseada por los expertos médicos. Por otra parte, se demostró también que existe una gran correlación con el volumen de lesión anotado por los expertos médicos en todos los casos analizados, superior, por ejemplo, a otras herramientas de vanguardia de

segmentación de lesiones conocidas internacionalmente como LST. Las herramientas desarrolladas se instalaron en los centros hospitalarios mediante *dockers* (contenedor de software), que permiten una gran portabilidad a diferentes plataformas y sistemas operativos (Windows, MAC, Linux) y también la creación de interfaces simples para usarlas, por ejemplo, en entornos hospitalarios.

En el marco del proyecto también se desarrollaron técnicas para segmentar nuevas lesiones en estudios longitudinales. Concretamente, se hizo una nueva propuesta basada en la sustracción de imágenes que incorporaba la información del campo de deformación obtenido a través de un registro no rígido entre los dos estudios temporales del mismo paciente (AJNR 2016). Una de las principales aportaciones de este trabajo fue proponer nuevas reglas de postprocesado dirigidas a reducir la detección de falsos positivos de nuevas lesiones: (1) reglas globales y locales basadas en intensidad y (2) campos de deformación obtenidos mediante registro no rígido. Estos campos de deformación fueron utilizados tanto para mejorar la detección de nuevas lesiones mediante esta información como para incorporar nuevas reglas de postprocesado. En este sentido, se integraron métricas regionales calculadas a partir del campo de deformación (divergencia, jacobiano, concentricidad) de cada lesión candidata, lo que permitió mejorar la diferenciación entre detecciones correctas y falsos positivos.

Esta herramienta de detección de nuevas lesiones fue mejorada posteriormente con una etapa de postprocesado supervisada que permitía mejorar el número de falsos positivos detectados por la herramienta (NI-CL 2018). Estos marcadores de nuevas lesiones, número de nuevas lesiones y cambio de volumen se evaluaron usando los conjuntos de datos longitudinales del proyecto, comparándolos cuantitativamente y correlacionándolos con las anotaciones manuales realizadas por los expertos médicos participantes en el proyecto. Cabe destacar también que se evaluaron las herramientas con los sujetos sanos que no presentaban nuevas lesiones para valorar la posible detección de falsos positivos. Los resultados de esta investigación demostraron la capacidad de la herramienta de no detectar falsos positivos en los casos sanos, manteniendo una muy buena sensibilidad en la detección de nuevas lesiones en los pacientes con esclerosis múltiple.

Todas estas herramientas generadas dentro del proyecto BiomarkEM.cat han tenido también repercusión a nivel internacional, y en este sentido destaca la de segmentación de lesiones basada en técnicas de *deep learning*, que ha sido usada por numerosos centros de investigación y hospitales a nivel internacional. Cabe destacar que muchas de las herramientas desarrolladas se han puesto a disposición de la comunidad científica para que las utilice y evalúe mediante código libre o *docker* con licencia GNU GPL 3.0.

En el marco del proyecto BiomarkEM.cat se contrató a dos investigadores postdoctorales, un doctorando —que finalizará su tesis doctoral durante el primer semestre de 2019—, así como diferentes técnicos en los centros hospitalarios.

### **3. Relevancia e implicaciones futuras**

El principal impacto del proyecto ha sido el desarrollo de diferentes herramientas informáticas que permiten obtener biomarcadores de forma automática mediante el análisis de las imágenes de resonancia magnética. Concretamente, se desarrollaron herramientas para la segmentación y cuantificación de tejido cerebral, estructuras cerebrales (por ejemplo, estructuras subcorticales) y lesiones de esclerosis múltiple en la materia blanca. Además se desarrollaron técnicas específicas para obtener información de cambios en estudios longitudinales, como la cuantificación de la aparición de nuevas lesiones, que es un gran marcador pronóstico de la enfermedad.

Los resultados obtenidos en el proyecto han sido valorados muy positivamente por los expertos médicos participantes en el proyecto, que utilizan las herramientas en el entorno hospitalario (Hospital Vall d'Hebron, de Barcelona, y hospitales Trueta y Santa Caterina, de Girona). Las contribuciones y los avances fruto del proyecto han sido reconocidos por sus resultados en publicaciones científicas no solo de Q1, sino también de primer decil.

Además, como se ha comentado anteriormente, también se ha recibido reconocimiento internacional por el hecho de haber ocupado posiciones muy relevantes en diferentes retos internacionales. En este sentido, hay que destacar la participación en el Challenge MSSEG de segmentación automática de lesiones, que se celebró juntamente

con el congreso internacional MICCAI 2016 (el más relevante en análisis de imágenes médicas). Este fue el primer Challenge en que se evaluaron herramientas de segmentación de lesiones de esclerosis múltiple en un escenario similar al que se planteó en nuestro proyecto de investigación: un estudio con casos multicéntricos (base de datos de 38 pacientes) adquiridos con 4 escáneres diferentes de RM y con imágenes de 1,5 T y 3 T. Nuestro equipo participó en la competición con las dos herramientas de segmentación de lesiones desarrolladas en el proyecto (una no supervisada y otra supervisada, *deep learning*). En la competición participaron 13 centros de investigación de todo el mundo, y los resultados de nuestras herramientas fueron muy positivos (primera y tercera posición). Los resultados de esta competición se publicaron en 2018 en la revista *Nature Scientific Reports* (JCR Q1).

Una de las herramientas que ha tenido más repercusión ha sido la de segmentación de lesiones basada en técnicas de *deep learning*, un trabajo publicado en la prestigiosa revista *NeuroImage*, (*docker*: <https://github.com/NIC-VICOROB/nicMSLesions>), que, además de integrarse dentro de los hospitales colaboradores, ha sido usada también por numerosos centros de investigación y otros hospitales a nivel internacional. Este *docker*, junto con otros desarrollados en el proyecto, se han hecho públicos a la comunidad científica bajo una licencia GNU GPL 3.0 (véase la web: <https://github.com/NIC-VICOROB>). Este ha sido otro impacto derivado del proyecto y puede tener implicaciones futuras, ya que el hecho de divulgar la investigación a nivel internacional, compartiendo herramientas mediante código libre, mejora la visibilidad de la investigación y facilita las colaboraciones con diferentes centros de investigación de todo el mundo.

Esta repercusión ha hecho, por ejemplo, que recientemente hayamos firmado convenios de colaboración con diferentes instituciones internacionales, para explorar líneas de investigación afines a la temática tratada en el proyecto BiomarkEM.cat.

Todas las herramientas destinadas a la obtención de marcadores pueden generar valorización y transferencia de conocimiento. En el proyecto, la tecnología que ha generado más interés es la usada para segmentar nuevas lesiones, así como la estrategia basada en *deep learning* para segmentar y cuantificar volumétricamente las lesiones en estudios transversales. En este aspecto, se ha establecido una colaboración con la empresa internacional OLEA Medical para el uso de su kit de desarrollo de

*software* (SDK) para integrar la herramienta de detección de nuevas lesiones, lo que puede ser la semilla para una posible transferencia de conocimiento y valorización de las diferentes herramientas desarrolladas dentro del proyecto BiomarkEM.cat.

Estos marcadores de imágenes médicas deben ser la base para la futura creación de modelos predictivos de la esclerosis múltiple, reto que en el futuro próximo pretendemos afrontar el equipo de investigación que hemos participado en este proyecto de la Fundación La Marató de TV3. Tanto el ámbito médico como las empresas de este sector requieren nuevas tecnologías y soluciones para dar el paso definitivo hacia el desarrollo y uso de estos modelos predictivos que pueden cambiar el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de los pacientes con esclerosis múltiple, lo que optimizaría las decisiones tomadas por los expertos médicos.

#### 4. Bibliografía

El proyecto ha generado diferentes publicaciones en revistas indexadas y participaciones en conferencias y congresos internacionales.

##### **Revistas JCR**

###### **[NI-CL 2019]**

Valverde S, Salem M, Cabezas M, Pareto D, Vilanova JC, Ramió-Torrentà L, Rovira À, Salvi J, Oliver A, Lladó X.

*One-shot domain adaptation in multiple sclerosis lesion segmentation using convolutional neural networks.*

NeuroImage: Clinical, pendiente de publicación.

[JCR N IF 3.869, Q1(3/14)]

###### **[NI-CL 2019]**

González-Vilà S, Oliver A, Huo Y, Lladó X, Landman BA.

*Intensity-based multi-atlas segmentation in the presence of multiple sclerosis lesions.*

NeuroImage: Clinical. Pendiente de publicación, 2019.

[JCR N IF 3.869, Q1(3/14)]

**[MIA 2018]**

Kushibar K, Valverde S, González-Vilà S, Bernal J, Cabezas M, Oliver A, Lladó X.  
*Automated sub-cortical brain structure segmentation combining spatial and deep convolutional features.*

Medical Image Analysis, 48, pág. 177-186, 2018.

[JCR CSAI IF 5.356, Q1(6/105)]

**[NI-CL 2018]**

Salem M, Cabezas M, Valverde S, Pareto D, Oliver A, Salvi J, Rovira À, Lladó X.  
*A supervised framework with intensity subtraction and deformation field features for the detection of new T2-w lesions in multiple sclerosis.*

NeuroImage: Clinical, vol. 17C, pág. 607-615, 2018.

[JCR N IF 3.869, Q1(3/14)]

**[NI-CI 2017]**

González-Vilà S, Valverde S, Cabezas M, Pareto D, Vilanova JC, Ramió-Torrentà L, Rovira À, Oliver A, Lladó X.

*Evaluating the effect of multiple sclerosis lesions on automatic brain structure segmentation.*

NeuroImage: Clinical, vol. 15., pág. 228-238, 2017.

[JCR N IF 3.869, Q1(3/14)]

**[NI 2017]**

Valverde S, Cabezas M, Roura E, González-Vilà S, Pareto D, Vilanova JC, Ramió-Torrentà L, Rovira À, Oliver A, Lladó X.

*Improving automated multiple sclerosis lesion segmentation with a cascaded 3D convolutional neural network approach.*

NeuroImage, vol 155, pág. 159-168, 2017.

[JCR NI IF 5.426, Q1(1/14)]

**[MIA 2017]**

Valverde S, Oliver A, Roura E, González-Vilà S, Pareto D, Vilanova JC, Ramió-Torrentà L, Rovira À, Lladó X.

*Automated tissue segmentation of MR brain images in the presence of white matter lesions.*

Medical Image Analysis, vol 35, pág. 446-457, 2017.

[JCR CSAI IF 5.356, Q1(6/105)]

**[AJNR 2016]**

Cabezas M, Corral JF, Oliver A, Díez Y, Tintoré M, Auger C, Montalban X, Lladó X, Pareto D, Rovira À.

*Improved automatic detection of new T2 lesions in multiple sclerosis using deformation fields.*

American Journal of Neuroradiology, vol 10, pág. 1816-1823, 2016.

[JCR RNMMI IF 3.589, Q1(19/125)]

**[FNINF 2016]**

Roura E, Oliver A, Valverde S, González-Villà S, Cervera R, Bargalló N, Lladó X.

*Automated detection of lupus white matter lesions in MRI images.*

Frontiers in Neuroinformatics, 10, art. 33, 2016.

[JCR MCB IF:3.047 Q1(6/56)]

**[AIIM 2016]**

González-Villà S, Oliver A, Valverde S, Wang L, Zwiggelaar R, Lladó X.

*A review on brain structures segmentation in magnetic resonance imaging.*

Artificial Intelligence in Medicine, vol. 73, pág. 45-69, 2016.

[JCR CSAI IF:2.142 Q2(34/142)]

**[NI-CI 2015]**

Valverde S, Oliver A, Roura E, Pareto D, Vilanova JC, Ramió-Torrentà L, Sastre-Garriga J, Montalban X, Rovira À, Lladó X.

*Quantifying brain tissue volume in multiple sclerosis with automated lesion segmentation and filling.*

NeuroImage: Clinical, 9, pág. 640-647, 2015.

[JCR N IF 3.857, Q1(3/14)]

**[FN 2015]**

Roura E, Schneider T, Modat M, Daga P, Muhlert N, Chard D, Ourselin S, Lladó X, Wheeler-Kingshott C.

*Multi-channel registration of FA and T1w images in the presence of atrophy: application to multiple sclerosis.*

Functional Neurology, 30(4), pág. 245-256, 2015.

[JCR N IF 1.855, Q3(187/252)]

### **[NRAD 2015]**

Roura E, Oliver A, Cabezas M, Valverde S, Pareto D, Vilanova JC, Ramió-Torrentà L, Rovira À, Lladó X.

*A toolbox for multiple sclerosis lesion segmentation.*

Neuroradiology, 57(10), pág. 1031-1043, 2015.

[JCR RNMMI IF 2.485, Q2(41/125)]

Además de estas publicaciones en revistas de prestigio, el proyecto ha generado 22 publicaciones y participaciones en conferencias y congresos internacionales, como el Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), y en 3 congresos de ámbito nacional como el Congreso de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM), donde se presentaron los avances alcanzados en el proyecto.

Tesis doctorales leídas en el marco del proyecto:

- Roura E. *Automated methods on magnetic resonance brain imaging in multiple sclerosis.*

Codirigida por el Dr. X. Lladó y el Dr. A. Oliver.

Defensa: 1 de julio de 2016.

Calificación: Excelente *cum laude* per unanimidad.

- Valverde S. *Automated brain tissue segmentation of magnetic resonance images in multiple sclerosis*

Codirigida por el Dr. X. Lladó y el Dr. A. Oliver.

Defensa: 14 de junio de 2016.

Calificación: Excelente *cum laude* per unanimidad.

**Premio a la mejor tesis doctoral de la UdG en el programa de doctorado en Tecnología.**

Tesis doctorales pendientes de finalizar:

- González, S. *Brain structures in MRI image segmentation of multiple sclerosis patients.*

Codirigida por el Dr. X. Lladó y el Dr. A. Oliver (financiada por el proyecto BiomarkEM.cat).

Previsión de finalización: mayo de 2019.

- Salem, M. *Brain change detection in MRI images.*

Codirigida por el Dr. X. Lladó y el Dr. J. Salvi.

Previsión de finalización: diciembre de 2019.

- Bernal, J. *Supervised tissue segmentation in brain MRI images using deep learning.*

Codirigida por el Dr. X. Lladó y el Dr. A. Oliver.

Previsión de finalización: 2020.

- Kushibar, K. 2020. *Deep Learning techniques for MRI segmentation of brain structures.*

Codirigida por el Dr. X. Lladó i el Dr. A. Oliver.

Previsión de finalización: 2020.