



**Fundació**  
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM  
Malalties neurodegeneratives



# **NOVES TECNOLOGIES APLICABLES A LA PRÀCTICA CLÍNICA PER A L'OBTENCIÓ DE BIOMARCADORS D'ATRÒFIA I DE LESIONS EN IMATGES DE RESSONÀNCIA MAGNÈTICA DE PACIENTS AMB ESCLEROSI 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. Resum del projecte

### **Antecedents**

Estudis recents han demostrat que els marcadors de ressonància magnètica poden ser útils per predir l'evolució clínica de l'esclerosi múltiple (EM), tant en termes de la història natural com en la resposta a la teràpia. Aquests marcadors inclouen la presència de noves lesions, així com la pèrdua de volum cerebral en les exploracions de ressonància magnètica de seguiment. Tanmateix, per transferir aquests estudis de recerca a la pràctica clínica calen tecnologies i eines informàtiques capaces d'oferir mesures precises i robustes per a l'atròfia i l'evolució de la lesió de l'EM de forma reproducible i eficient.

### **Objectiu principal**

L'objectiu principal del projecte BiomarkEM.cat ha estat desenvolupar, validar i implementar eines completament automatitzades i robustes per mesurar marcadors de lesions i de teixits cerebrals en imatges de ressonància magnètica de pacients amb esclerosi múltiple.

### **Objectius científics**

- Desenvolupament de noves eines per proporcionar biomarcadors d'MRI del volum cerebral.
- Desenvolupament de noves eines per a la segmentació automatitzada de lesions d'EM en estudis transversals i de noves lesions en estudis longitudinals.
- Automatització completa i generalització de les eines per a tres màquines de ressonància magnètica (Siemens, Philips i General Electric), que inclouen imatges d'1,5 T i 3 T.
- Avaluació i validació dels biomarcadors de ressonància magnètica en estudis amb dades longitudinals; correlació amb les mesures dels experts clínics.

### **Metodologia**

El projecte coordinat per la Universitat de Girona, i amb la participació de l'Hospital Vall d'Hebron i l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi), que engloba l'Hospital Dr. Josep Trueta i l'Hospital Santa Caterina, l'ha dut a terme un equip multidisciplinari d'informàtics, radiòlegs i neuròlegs amb un gran bagatge i experiència en el camp. El projecte ha seguit les fases fonamentals següents: (1) recopilació de dades, (2)

desenvolupament d'eines per a l'obtenció de biomarcadors d'atròfia, (3) desenvolupament d'eines per a l'extracció de biomarcadors de lesió, (4) validació de les eines i estudi de la correlació i (5) prova de concepte.

### **Població i mida de la mostra de l'estudi**

El projecte ha disposat de dues cohorts de validació. La primera inclou 10 subjectes sans i 10 pacients amb EM als quals es van fer exploracions en un curt període de temps (menys de 4 setmanes) a les 3 màquines d'RM disponibles als centres mèdics participants en el projecte. A aquests pacients se'ls feien dues exploracions (una de basal i una altra al cap d'un any) en cada màquina. La segona cohort de validació inclou 3 subcohorts de 20 pacients amb EM i cada subcohort es va explorar amb un escàner de ressonància magnètica diferent. La recollida de dades de cada subcohort va ser homogènia, incloent-hi també les imatges basals i el seguiment al cap de 12 mesos per poder fer anàlisis dels estudis longitudinals. Les 3 subcohorts es van fusionar en una de sola durant la prova de concepte per fer una anàlisi quantitativa dels resultats de les eines desenvolupades respecte de les anotacions manuals dels experts.

### **Resultats**

Conjunt d'eines informàtiques automàtiques i universals, provades en tres màquines d'escàner de ressonància magnètica (Siemens, Philips i General Electric), incloent-hi imatges d'1,5 T i 3 T. Les eines s'han integrat en els centres hospitalaris per millorar l'avaluació de l'evolució de l'EM.

## **2. Resultats**

A l'inici del projecte es va definir, conjuntament amb els radiòlegs i els neuròlegs, el protocol de ressonància magnètica que es faria servir en tota l'adquisició d'imatges del projecte: 3DT1 axial o sagital  $1 \times 1 \times 1$  isotròpica, i T2-w, PD-w i FLAIR en 2D axial a 3 mm. Es van utilitzar les dades de ressonància magnètica d'1,5 T per als dos centres hospitalaris de l'IdIBGi (Hospital Dr. Josep Trueta i Hospital Sta. Caterina, escàners Philips i GE respectivament) i de 3 T (Siemens) per a l'Hospital Vall d'Hebron per poder fer una anàlisi millor de les eines desenvolupades. Es va acordar també que totes les anotacions manuals de les lesions es farien a l'Hospital Vall d'Hebron, on disposen

d'experts amb molts anys d'experiència; d'aquesta manera, s'evitava variabilitat en anotacions fetes per diferents experts.

Durant la primera anualitat del projecte es va començar a investigar en les dues línies principals de desenvolupament del projecte: les eines automàtiques per a la segmentació de teixit, per tal de poder estimar l'atròfia, i les eines per a la segmentació de lesions, característica típica de l'esclerosi múltiple. Una de les primeres etapes indispensables va ser analitzar i estudiar el millor preprocessament per a aquestes imatges de ressonància magnètica, avaluant l'efecte que produeixen en els algoritmes de segmentació de teixits i de lesions. Els tres mètodes de preprocessament principals són l'*skull stripping* (eliminació del crani), el *bias field*, la correcció d'intensitats (normalització dins d'una mateixa exploració) i l'equalització d'intensitats entre diferents escàners o estudis longitudinals. Es van analitzar i avaluar diferents tècniques capdavanter, com per exemple BET, BSE, SPM i ROBEX per a *skull stripping*; N3, N4 i SPM per a *bias field correction*, i dues tècniques per a l'equalització d'histogrames (Nyul *et al.* sobre el mètode de *white stripe*). Aquests algoritmes es van avaluar amb els conjunts de dades pròpies del projecte, així com amb diferents bases de dades públiques, com per exemple les disponibles en diferents competicions i *workshops* internacionals.

En la primera part del desenvolupament que fa referència a la segmentació de teixits, cal destacar els estudis fets per analitzar l'efecte del procés de *lesion filling* de les lesions, així com l'automatització d'aquesta etapa conjuntament amb la segmentació automàtica de lesions (NI-CL 2015). Fruit d'aquests estudis, es va desenvolupar una nova proposta de segmentació de teixits fent servir informació de les modalitats T1-w i FLAIR, que incorporava internament una detecció automàtica de regions candidates a ser lesió i un procés de *lesion filling* per millorar els resultats de segmentació de teixit. Aquests resultats es van publicar a la prestigiosa revista *Medical Image Analysis*, una de les més rellevants en el camp de l'anàlisi i el processament d'imatges mèdiques (MIA 2017). D'altra banda, també es va analitzar la quantificació dels canvis longitudinals (taxa d'atròfia) per pacient fent servir aquesta eina. En general, els resultats analitzats pels experts mèdics participants en el projecte van ser molt positius, ja que es van correlacionar amb els valors clínics dels pacients. Dins del projecte, també es van desenvolupar nous algoritmes per quantificar la volumetria de les regions subcorticals (matèria grisa del cervell) que també s'utilitzen com a

marcadors locals d'atròfia en diferents malalties neurodegeneratives. Aquesta línia de recerca va incloure l'anàlisi de l'efecte de les lesions en la quantificació volumètrica (AAIM 2016, NI-CL 2017), així com la proposta de noves eines per obtenir mesures més acurades d'aquestes regions subcorticals (MIA 2018, NI-CL 2019).

Pel que fa a la part del desenvolupament relacionada amb la segmentació de lesions i l'obtenció d'aquests marcadors, es van fer diferents contribucions dins del projecte. Primerament, es va desenvolupar una proposta no supervisada per a la segmentació automàtica de lesions en estudis transversals (NRAD 2015), en què es van proposar nous postprocessaments per ajudar a reduir el nombre d'FP d'aquestes eines de segmentació automàtica. Posteriorment, també es va fer una nova proposta de segmentació de lesions, en aquest cas supervisada i basada en la utilització de les tècniques pioneres d'intel·ligència artificial (*deep learning*). Aquest desenvolupament i els resultats obtinguts, es van publicar a la millor revista d'aquest camp de recerca, *Neuroimage Journal* (NI 2017). Aquesta eina ha tingut una gran repercussió internacional, ja que ha guanyat i liderat els resultats de diferents competicions internacionals (*Challenges*, del MICCAI 2008 i del MICCAI 2016). Les dues eines de segmentació de lesions en estudis transversals es van avaluar exhaustivament amb les dades del projecte, i els resultats obtinguts van ser molt positius, amb uns valors de sensibilitat elevats i, el més important, un nombre reduït de falsos positius (al voltant d'un 15-20%), característica molt desitjada per part dels experts mèdics. D'altra banda, es va demostrar també que hi ha una gran correlació amb el volum de lesió anotat pels experts mèdics en tots els casos analitzats, superior, per exemple, a altres eines d'avantguarda de segmentació de lesions conegudes internacionalment com l'LST. Les eines desenvolupades es van instal·lar als centres hospitalaris mitjançant *dockers* (contenedor de programari), que permeten una gran portabilitat a diferents plataformes i sistemes operatius (Windows, MAC, Linux) i també la creació d'interfícies simples per utilitzar-les per exemple en entorns hospitalaris.

En el marc del projecte també es van desenvolupar tècniques per a la segmentació de noves lesions en estudis longitudinals. Concretament, una nova proposta basada en la subtracció d'imatges que incorporava la informació del camp de deformació obtingut a través d'un registre no rígid entre els dos estudis temporals del mateix pacient (AJNR 2016). Una de les aportacions principals d'aquest treball va ser la proposta de noves regles de postprocessament encarades a reduir la detecció de falsos positius de noves

lesions: (1) regles globals i locals basades en intensitat i (2) camps de deformació obtinguts mitjançant registre no rígid. Aquests camps de deformació es van utilitzar tant per millorar la detecció de noves lesions mitjançant aquesta informació com per incorporar noves regles de postprocessament. En aquest sentit, es van integrar mètriques regionals calculades a partir del camp de deformació (divergència, jacobiana, concentricitat) de cada lesió candidata, la qual cosa va permetre millorar la diferenciació entre deteccions correctes i falsos positius.

Aquesta eina de detecció de noves lesions es va millorar posteriorment amb una etapa de postprocessament supervisat que permet millorar el nombre de falsos positius detectats per l'eina (NI-CL 2018). Aquests marcadors de noves lesions, nombre de noves lesions i canvi de volum es van avaluar emprant els conjunts de dades longitudinals del projecte, comparant-los quantitativament i correlacionant-los amb les anotacions manuals dels experts mèdics participants en el projecte. Cal destacar també que es van avaluar les eines amb els subjectes sans que no presentaven noves lesions per valorar la possible detecció de falsos positius. Els resultats d'aquesta investigació van demostrar la capacitat de l'eina de no detectar falsos positius en els casos sans, de forma que va mantenir una molt bona sensibilitat en la detecció de noves lesions en els pacients amb esclerosi múltiple.

Totes aquestes eines generades dins del projecte BiomarkEM.cat han tingut també repercussió a escala internacional; en aquest sentit, destaca l'eina de segmentació de lesions basada en tècniques de *deep learning*, emprada per nombrosos centres de recerca i hospitals a escala internacional. Cal remarcar que moltes de les eines desenvolupades s'han posat a disposició de la comunitat científica perquè les utilitzin i avaluin mitjançant codi lliure (GitHub) i *docker* amb llicència GNU GPL 3.0.

En el marc del projecte BiomarkEM.cat es van contractar dos investigadors postdoctorals, un doctorand —que acabarà la tesi doctoral durant el primer semestre de 2019—, així com diferents tècnics als centres hospitalaris.

### 3. Rellevància i implicacions futures

L'impacte principal del projecte ha estat el desenvolupament de diferents eines informàtiques que permeten obtenir biomarcadors de manera automàtica mitjançant l'anàlisi de les imatges de ressonància magnètica. Concretament es van desenvolupar eines per segmentar i quantificar teixit cerebral, estructures cerebrals (per exemple, estructures subcorticals) i lesions d'esclerosi múltiple en la matèria blanca. A més, es van desenvolupar tècniques específiques per obtenir informació de canvis en estudis longitudinals, com la quantificació de l'aparició de noves lesions, que és un gran marcador pronòstic de la malaltia.

Els resultats obtinguts pel projecte han estat valorats molt positivament pels experts mèdics participants en el projecte, que fan servir les eines dins de l'entorn hospitalari (Hospital Vall d'Hebron, de Barcelona, i hospitals Trueta i Santa Caterina, de Girona). Les contribucions i els avenços fruit del projecte s'han reconegut com a resultats en publicacions científiques, no només de Q1, sinó també de primer decil.

A més, com s'ha comentat anteriorment, també s'ha rebut el reconeixement internacional, ja que s'han ocupat posicions molt rellevants en diferents reptes internacionals. Cal destacar la participació al Challenge MSSEG de segmentació automàtica de lesions, que es va celebrar juntament amb el congrés internacional MICCAI 2016 (el més rellevant en anàlisi d'imatges mèdiques). Aquest va ser el primer Challenge en què es van avaluar eines de segmentació de lesions d'esclerosi múltiple en un escenari similar al que es va plantejar en el nostre projecte de recerca: un estudi amb casos multicèntrics (base de dades de 38 pacients) adquirits amb 4 escàners diferents d'RM i amb imatges d'1,5 T i 3 T. El nostre equip va participar en la competició amb les dues eines de segmentació de lesions desenvolupades en el projecte (una de no supervisada i una altra de supervisada, *deep learning*). En la competició van participar 13 centres de recerca de tot el món i els resultats de les nostres eines van ser molt positius (primera i tercera posició). Els resultats d'aquesta competició es van publicar el 2018 a la revista *Nature Scientific Reports* (JCR Q1).

Una de les eines que ha tingut més repercussió ha estat la de segmentació de lesions basada en tècniques de *deep learning*, un treball publicat a la prestigiosa revista *NeuroImage* (docker: <https://github.com/NIC-VICOROB/nicMSLesions>), que, a més

d'integrar-se en els hospitals col·laboradors, ha estat emprada per nombrosos centres de recerca i altres hospitals a escala internacional. Aquest *docker* i d'altres de desenvolupats en el marc del projecte s'han fet públics a la comunitat científica sota una llicència GNU GPL 3.0 (vegeu el web: <https://github.com/NIC-VICOROB>). Aquest ha estat un altre impacte derivat del projecte i que pot tenir implicacions futures, ja que el fet de divulgar la recerca a escala internacional, compartint eines mitjançant codi lliure, millora la visibilitat de la recerca i facilita les col·laboracions amb diferents centres d'investigació d'arreu del món.

Aquesta repercussió ha fet, per exemple, que recentment hàgim signat convenis de col·laboració amb diferents institucions internacionals per explorar línies de recerca afins a la temàtica tractada en el projecte BiomarkEM.cat.

Totes les eines destinades a l'obtenció de marcadors poden generar valorització i transferència de coneixement. En el projecte, la tecnologia que ha generat més interès és l'emprada per a la segmentació de noves lesions, així com l'estratègia basada en *deep learning* per segmentar i quantificar volumètricament les lesions en estudis transversals. En aquest aspecte, s'ha establert una col·laboració amb l'empresa internacional OLEA Medical per integrar l'eina de detecció de noves lesions al seu equip de desenvolupament de programari (SDK), fet que pot ser la llavor per a una possible transferència de coneixement i valorització de les diferents eines desenvolupades dins del projecte BiomarkEM.cat.

Aquests marcadors d'imatges mèdiques han de ser la base per a la futura creació de models predictius de l'esclerosi múltiple, repte que pretenem afrontar en un futur pròxim el mateix equip d'investigació que ha participat en aquest projecte de la Fundació La Marató de TV3. Tant l'àmbit mèdic com les empreses d'aquest sector requereixen noves tecnologies i solucions per fer el pas definitiu cap al desenvolupament i ús d'aquests models predictius que poden canviar el diagnòstic, seguiment i prognosi dels pacients amb esclerosi múltiple, fet que optimitzarà les decisions preses pels experts mèdics.



## 4. Bibliografia

El projecte ha generat diferents publicacions en revistes indexades i participacions en conferències i congressos internacionals.

### Revistes 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, pendent de publicació.

[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. Pendent de publicació, 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, pàg. 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, pàg. 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., pàg. 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, pàg. 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, pàg. 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, pàg. 1816-1823, 2016.

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

**[FNINF 2016]**

Roura E, Oliver A, Valverde S, González-Vilà 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-Vilà 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, pàg. 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, pàg. 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), pàg. 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), pàg. 1031-1043, 2015.

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

A més d'aquestes publicacions en revistes de prestigi, el projecte ha generat 22 publicacions i participacions en conferències i congressos internacionals, com el Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

(ECTRIMS), i en 3 en congressos d'àmbit nacional, com el Congr s de la Societat Espanyola de Radiologia M dica (SERA), on s'han presentat a l'àmbit mèdic els avenços assolits en el marc del projecte.

Tesis doctorals llegides en el marc del projecte:

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

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

Defensa: 1 de juliol de 2016.

Qualificació: Excel·lent *cum laude* per unanimitat.

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

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

Defensa: 14 de juny de 2016.

Qualificació: Excel·lent *cum laude* per unanimitat.

**Premi a la millor tesi doctoral de la UdG dins del programa de doctorat en Tecnologia.**

Tesis doctorals pendents de finalitzar:

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

Codirigida pel Dr. X. Lladó i Dr. A. Oliver (finançada pel projecte BiomarkEM.cat).

Previsió de finalització: maig de 2019.

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

Codirigida pel Dr. X Lladó i el Dr. J. Salvi.

Previsió de finalització: desembre de 2019.

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

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

Previsió de finalització: 2020.

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

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

Previsió de finalització: 2020.