

# Vollautomatisierte Tumordiagnose in der dynamischen MRT der weiblichen Brust

Dirk Mayer<sup>1</sup>, Adam Maciak<sup>1</sup>, Thomas Rösler<sup>1</sup>, Tim Keszler<sup>1</sup>,  
Heiner Faber<sup>1</sup>, Massimo Buscema<sup>2</sup>, Marco Mattiuzzi<sup>3</sup>, T.W. Vomweg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CADMEI GmbH, Otto-Hahn-Straße 6, 55218 Ingelheim, Deutschland

<sup>2</sup>Semeion Research Centre of Sciences of Communication, Rom, Italien

<sup>3</sup>Bracco Imaging, Via E. Folli 50, Mailand, Italien

Email: dmayer@cadmei.com

**Zusammenfassung.** Es wird eine automatisierte Prototypensoftware zur Diagnose von Läsionen in der Kontrastmittel gestützten funktionalen MRT der weiblichen Brust vorgestellt. Die Software führt auf 4D-Daten eine Bildverarbeitungs pipeline bestehend aus Bewegungskorrektur, Segmentierung, Berechnung von dynamischen und morphologischen Merkmalen sowie Klassifizierung der Merkmale durch Neuronale Netze aus. Das CAD-System detektiert gut- oder bösartige Läsionen ohne jegliche Benutzerinteraktion und ist damit als Zweitmeinung verwendbar.

## 1 Einleitung

Die Diagnose von Brustkrebs in der Kontrastmittel (KM) gestützten MRT ist eine anspruchsvolle und zeitintensive Aufgabe. Die Auswertung wird durch Bewegungsartefakte, falsch-positive Kontrastanreicherungen und der großen Anzahl an Bildern erschwert. Um eine Diagnose treffen zu können, muss der Radiologe zunächst verschiedene morphologische und dynamische Merkmale aus jeder verdächtigen Läsion identifizieren und abschließend bewerten. Die Qualität der Befundung variiert dabei sehr stark mit der Vorgehensweise und Erfahrung des Radiologen. Um die Auswertung zu standardisieren und die Qualität der Diagnose zu verbessern, wurde ein Prototyp zur vollautomatisierten Erkennung und Diagnose von Brustläsionen entwickelt.

Einzelne Gruppen haben von unterschiedlichen Bildregistrierungen zur Reduktion von Bewegungsartefakten in der KM gestützten MRT der Brust berichtet [1]. Unabhängig davon wurden verschiedene Arten Neuronaler Netze (NN) zur Erkennung von Läsionen [2, 3] sowie zur Charakterisierung der dynamischen Merkmale eingesetzt [4, 5]. In einer vorhergehenden Studie unserer Arbeitsgruppe wurde gezeigt, dass NN in der Bewertung dynamischer und morphologischer Merkmale von kontrastanreichernden Läsionen statistischen Mitteln gegenüber überlegen sind [6]. Bis heute ist kein anderes System bekannt, das eine Diagnose durch die Kombination verschiedener Bildverarbeitungsverfahren vollautomatisch generieren kann.

## 2 Methoden

Alle Untersuchungen der weiblichen Brust wurden auf einem 1,5 Tesla MR-Scanner durchgeführt. Nach einer nativen Aufnahme werden nach der intravenösen Gabe von KM vier weitere Serien in je 72 Sekunden Abstand gemessen [7]. Die unterschiedlich starke Anreicherung des KM im Gewebe kann anhand des Intensitätsverlaufes des MR-Signals nachvollzogen werden. Jedes 3D-Volumen besteht aus  $512 \times 256 \times 80$  Voxeln mit einer Ortsauflösung von  $0,65 \times 0,65 \times 1,8$  mm. Die Subtraktion der nativen von den KM angereicherten Bildserien eliminiert Gewebeareale ohne Signalveränderung hebt anreicherndes Gewebe oder potentielle Läsionen hervor.

### 2.1 Bewegungskorrektur

Während der Untersuchung ergeben sich zwangsläufig Bewegungen durch Herzschlag, Atmung, Vibration des Scanners und späterer Entspannung der Patientin. Diese Bewegungen bewirken Bildartefakte, die zu falsch-positiv detektierten Läsionen führen können. Die Registrierung der weiblichen Brust ist durch den Mangel an starren und kontrastreichen biologischen Landmarken im MR-Bild schwierig. Die Bewegungen können in den verschiedenen Bereichen der Brust unterschiedlich stark sein, benachbarte Regionen können sich in unterschiedliche Richtungen verschieben. Angesichts dieser Aspekte wurde ein nicht-rigides, mono-modales 3D-Registrierungsverfahren entwickelt, das speziell an die Bedürfnisse KM-gestützter funktionaler MRT-Bilder der Brust angepasst ist.

Zunächst müssen korrespondierende Landmarken innerhalb zweier Serien, die zu verschiedenen Zeitpunkten aufgenommen wurden, gefunden werden. Die Selektion und das Verfolgen der Landmarken basiert auf einer dreidimensionalen Verallgemeinerung des 2D Kanade-Lucas-Tomasi-Feature-Tracker (KLT) [8]. Die Merkmale werden, nachdem sie einmal in der ersten, nativen Bildserie identifiziert worden sind, fortlaufend in jeder folgenden Serie gesucht, beginnend mit der ursprünglichen Position in der vorhergehenden Serie. Da ein einzelnes Bildvoxel zur Charakterisierung einer wiederauffindbaren Landmarke unzureichend ist, wird ein auf das Merkmalsvoxel positioniertes 3D-Fenster verwendet. Das Tracken eines Merkmals ist nur dann erfolgversprechend, wenn sich innerhalb des Fensters eine charakteristische Struktur zeigt, so dass der Tracking-Algorithmus nur für solche Positionen gestartet wird. Der Algorithmus geht davon aus, dass sich die Charaktereigenschaft innerhalb des Fensters nur geringfügig zwischen den aufeinander folgenden Bildserien ändert. Die resultierende Liste an Translations-Vektoren ist unregelmäßig über das ganze Bildvolumen verstreut.

Für das Transformieren der Bildinformation der getrackten Bildserien auf das native Volumenbild müssen die Translations-Vektoren der ausgewählten Positionen für jedes Voxel einer Bildserie interpoliert werden. Diese muss dabei sowohl die lokale als auch globale Verschiebungen des Brustgewebes verarbeiten können. Ein schneller Interpolations-Algorithmus für unregelmäßig verteilte Datenmengen wie unter [9] beschrieben wurde zu folgendem 3D-Ansatz erweitert. Ein in

einheitlichen Abständen aufgebautes 3D-Raster bestehend aus Kontrollpunkten wird erzeugt und die Translations-Vektoren mittels einer B-Spline Funktion auf seine Kontrollpunkte verteilt. Jeder Translations-Vektor beeinflusst dabei einen Satz von  $4 \times 4 \times 4$  benachbarten Kontrollpunkten. Die Genauigkeit der Interpolation durch die B-Spline Funktion hängt von der Dichte des Rasters ab. Während ein grobes Raster den globalen Einfluss der Translations-Vektoren widerspiegelt, führt die Verteilung der Vektoren auf einem feineren Raster zu einer größeren lokalen Genauigkeit. Ein Beginnen mit einem groben Raster und immer weiterer Verfeinerung steigert die Genauigkeit, die Werte der Kontrollpunkte nähern sich immer weiter den gegebenen Vektoren an. Abschließend wird eine trilineare Interpolationsfunktion eingesetzt, um die Grauwerte der getrackten Bildserien anhand der Interpolationsergebnisse auf das native Volumenbild abzubilden.

## 2.2 Segmentierung der Anreicherungen

Zunächst wird jede Anreicherung von Signalintensität (SI) als potentielle Läsion betrachtet. Segmentierungsverfahren mit globalem Schwellwert führen jedoch zu keinem optimalen Ergebnis. Wir verwenden daher eine lokal adaptive Schwellwertsegmentierung, welche den Schwellwert für jede Läsion automatisch bestimmt. Ein iteratives Vorgehen verwendet zusätzliche Regeln um Läsionen vom ebenfalls anreichernden Gewebe zu trennen. Das Verfahren nimmt an, dass der Bereich innerhalb der Subtraktionsserie mit der höchsten SI einer Läsion angehört. Anhand der SI des Hotspots wird ein optimaler Schwellwert zur Segmentierung der Läsion ermittelt. Eine einfache Division durch zwei ist bereits zufriedenstellend.

Nachfolgend wird ein Schwellwert-Seeding auf dem Volumendatensatz gestartet. Das 3D-Seeding resultiert in einer segmentierten Läsion. Die Iteration fährt mit dem Voxel der nächst höchsten Intensität fort und endet, wenn die betrachtete SI unter eine bestimmte Schranke fällt. Eine Regel trennt während der iterativen Segmentierung Läsionen von umgebenden Gewebe: Wenn ein neu segmentiertes Objekt ein oder mehr bereits segmentierte Objekte berührt, wird das zuletzt segmentierte Objekt von der Ergebnisliste der erfolgreich segmentierten Objekte wieder entfernt.

## 2.3 Morphologie

Zur Bewertung der potentiellen Läsionen und zur Beschreibung von Artefakten (falsch-positiv segmentierten Objekten) extrahiert der Prototyp zunächst in Nachahmung der Bildinterpretation durch einen Radiologen verschiedene morphologische Merkmale.

Neben der Größe der Läsion wird ihr minimaler sowie ihr maximaler Durchmesser berechnet. Die Form eines Objektes ist ein wichtiges Merkmal, da z.B. gutartige Läsionen einer eher rundliche Form zeigen, bösartige Läsionen spikuliert sind und Artefakte oder Gefäße eher länglich erscheinen. Das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen der Objekte liefert dafür eine Formbeschreibung, wohingegen die fraktale Dimension in der Lage ist, die Kompaktheit von größeren

Objekten genauer zu beschreiben. Ein Skelettierungs-Algorithmus wird verwendet um vorhandene Spikulationen oder Gefäße zu erfassen. Bösartige Läsionen können zentrale Nekrosen beinhalten, die sich als eingeschlossene Hohlräume in der Segmentierung bestimmen lassen. Während gutartige Läsionen einen scharfen Rand zu dem umliegenden Gewebe bilden, zeigen bösartige Läsionen einen weichen Übergang. Aus diesem Grund werden die angrenzenden Voxel durch einen Dilatations-Algorithmus bestimmt und ihre durchschnittliche SI als ein Maß der Randschärfe berechnet. Abschließend wird die Homogenität der SI innerhalb der Läsion berechnet. Insgesamt wird ein Merkmalsvektor bestehend aus 13 morphologischen Werten zusammengestellt.

Darüber hinaus liefert die Analyse der Dynamik der KM-Anreicherung weitere Informationen: Die durchschnittliche SI der gesamten Läsion wird auf allen Bildserien bestimmt und in einer Zeit-SI-Kurve zusammengestellt. Während die meisten bösartigen Läsionen zu einem schnellen Anstieg aufgrund einer intensiven KM-Aufnahme neigen und ein „Wash-out“ infolge eines ebenso schnellen Wiederabgebens des KMs zeigen, tendieren gutartige Läsionen zu einem langsamen aber kontinuierlichen Anreichern. Zusätzlich wird eine zweite Zeit-SI-Kurve der gemittelten SI einer Region um den Hotspot herum bestimmt. Der Verlauf beider Kurven wird anhand von vier fest vorgegebenen Zeitpunkten erfasst, es resultieren weitere acht dynamische Merkmale [10].

## 2.4 Klassifizierung

Jede segmentierte Läsion wird von einem Vektor aus 21 morphologischen und dynamischen Merkmalen beschrieben. Weil die einzelnen Merkmale nur schwach mit der Bösartigkeit einer Läsion korrelieren [6], setzen wir selbst-reflexive „Feed-Forward“ Netze ein, die mit einer modifizierten back-propagation Lernregel trainiert wurden. Ein unabhängiger Trainings-Datensatz von Läsionen mit bekannten histologischen Befunden (nach Biopsie oder durch follow-up MRT-Untersuchungen über mehr als einem Jahr) wurde benutzt um zwei NN zu trainieren. Das erste NN wurde trainiert um Läsionen von Artefakten zu unterscheiden, ein zweites NN lernte Läsionen als gut- oder bösartig zu klassifizieren. Beide Netze sind auf demselben Merkmalsvektor mit 21 morphologischen Werten trainiert worden.

## 3 Ergebnisse

Das Leistungsverhalten der Prototypsoftware wurde anhand von 71 MRT Untersuchungen, die insgesamt 89 Läsionen mit bekannter Histologie enthielten, von einem Radiologen bewertet. Die durchschnittliche SI der Brust der Subtraktionsserie vor und nach der Bewegungskorrektur wurde um 32% reduziert. Durchschnittlich wurden pro Untersuchung ca. 2500 Objekte segmentiert. Dieser Übersegmentierung wird mit einem einfachen Klassifikator entgegengewirkt, der auf den berechneten Morphologie-Werten basierend zu kleine oder längliche

Objekte verwirft. Die Liste der Läsionen wurde dadurch drastisch auf durchschnittlich ca. 8,6 Objekten pro Untersuchung reduziert. Das erste NN schloss durchschnittlich weitere 6,2 Objekte pro Untersuchung als Artefakte aus. Das zweite NN klassifizierte die verbliebenen 2,4 Läsionen in durchschnittlich 1,5 bösartige und 0,9 gutartigen Befunde pro Untersuchung. Insgesamt wurden 37 der 39 histologisch geprüften, bösartigen Läsionen detektiert und korrekt als bösartig eingestuft. Die zwei verbliebenen Läsionen sind während der Segmentierung verloren gegangen. Die Performance der Detektion und Klassifikation bezogen auf die bösartigen Läsionen beläuft sich auf 95% Sensitivität und 92% Spezifität.

## 4 Schlussfolgerung

Eine geschickte Kombination unterschiedlicher Methoden der Bildverarbeitung, nämlich der nicht rigiden 3D-Bildregistrierung, adaptive Schwellwertsegmentierung, morphologischen Merkmalsbestimmungen und künstlicher NN führen zu einem leistungsstarken Softwareprototyp für eine vollautomatisierte Computordiagnose. Weitere Untersuchungen an größeren und heterogeneren Patientenkollektiven werden benötigt, um diesen Softwareprototyp als zuverlässige Zweitmeinung zu festigen.

## Literaturverzeichnis

1. Sivaramakrishna R. 3D breast image registration: A review. *Technol Cancer Res Treat* 2005;4:39–48.
2. Middleton I, Damper RI. Segmentation of magnetic resonance images using a combination of neural networks and active contour models. *Med Eng Phys* 2004;26:71–86.
3. el Kwae EA, et al. Detection of suspected malignant patterns in three-dimensional magnetic resonance breast images. *J Digit Imaging* 1998;11:83–93.
4. Lucht RE, Knopp MV, Brix G. Classification of signal-time curves from dynamic MR mammography by neural networks. *Magn Reson Imaging* 2001;19:51–57.
5. Vergnaghi D, Monti A, Setti E, Musumeci R. A use of a neural network to evaluate contrast enhancement curves in breast magnetic resonance images. *J Digit Imaging* 2001;14:58–59.
6. Vomweg TW, Buscema M. Improved artificial neural networks in prediction of malignancy of lesions in contrast-enhanced MR-mammography. *Med Phys* 2003;30:2350–2359.
7. Vomweg TW, Teifke A, Kunz RP, et al. Combination of low and high resolution sequences in two orientations for dynamic contrast-enhanced MRI of the breast: more than a compromise. *Eur Radiol* 2004;14:1732–1742.
8. Shi J, Tomasi C. Good features to track. *IEEE Comp Vis Pattern Recognition* 1994; 593–600.
9. Lee S, Wolberg G, Shin SY. Scattered data interpolation with multilevel B-splines. *IEEE Vis Comp Graphics* 1997;3(3):228–244.
10. Heywang-Koebrunner S, Bick U, Bradley WG, et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study. *Eur Radiol* 2001;11(4):531–46.