### VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

### FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

### METODY DETEKCE, SEGMENTACE A KLASIFIKACE OBTÍŽNĚ DEFINOVATELNÝCH KOSTNÍCH NÁDOROVÝCH LÉZÍ VE 3D CT DATECH METHODS OF DETECTION, SEGMENTATION AND CLASSIFICATION OF DIFFICULT TO DEFINE BONE TUMOR LESIONS IN 3D CT DATA

ZKRÁCENÁ VERZE DIZERTAČNÍ PRÁCE SHORTENED PHD THESIS

BIOMEDICÍNSKÁ ELEKTRONIKA A BIOKYBERNETIKA BIOMEDICAL ELECTRONICS AND BIOCYBERNETICS

AUTOR PRÁCE AUTHOR Ing. JIŘÍ CHMELÍK

ŠKOLITEL ACADEMIC ADVISOR prof. Ing. JIŘÍ JAN, CSc.

OPONENTI OPPONENTS

BRNO X. X. 2020

## KLÍČOVÁ SLOVA

segmentace, metastáza, páteř, CT, CNN

#### **KEYWORDS**

segmentation, metastasis, spine, CT, CNN

## MÍSTO ULOŽENÍ

Areálová knihovna VUT, Technická 12

© 2020 Jiří Chmelík ISBN 80-214-ISSN 1213-4198

## OBSAH

Ú	vod		5
1	<b>Výc</b> 1.1	c <b>hozí stav řešení</b> Detekce, segmentace a klasifikace lézí	<b>6</b> 6
	1.2	Přístupy k hodnocení úspěšnosti metod	8
<b>2</b>	Cíle	e práce	9
3	Pře	hled používaných metod	10
	3.1	Extrakce obrazových příznaků	10
	3.2	Klasifikační přístupy	10
		3.2.1 Konvoluční neuronové sítě	11
<b>4</b>	Vla	stní řešení	13
	4.1	Pacientská databáze a expertní značení dat	13
	4.2	Přepracování metod předcházejícího projektu	13
	4.3	Fuzzy k-means rychlá klasifikace voxelu	14
	4.4	Klasifikace voxelů pomocí konvolučních neuronových sítí	15
		4.4.1 Předzpracování obrazových dat	15
		4.4.2 Návrh původní architektury specializované sítě	16
		4.4.3 Učení sítě a optimalizace parametrů	18
		4.4.4 Interpretace neuronové sítě	19
		4.4.5 Meta-analýza detekovaných lézí	20
	4.5	Finální realizovaný algoritmus	20
	4.6	Použité metody hodnocení úspěšnosti	21
<b>5</b>	Výs	ledky a diskuze	22
	5.1	Voxelové hodnocení	22
	5.2	Objektové hodnocení	22
	5.3	Porovnání s dalšími autory	22
	5.4	Subjektivní hodnocení	26
		5.4.1 Hodnocení na neanotovaných datech $\ .\ .\ .\ .\ .$	26
6	Záv	ěr	28
$\mathbf{Li}$	terat	sura	29
Aı	atoro	ovo CV	35
A	bstra	let	37

## ÚVOD

Výsledky dizertační práce jsou součástí komplexního projektu řešeného ve spolupráci s firmou Philips<sup>®</sup> Healthcare, jehož cílem je vývoj pokročilých algoritmů a metod pro počítačové zpracování obrazových dat se zaměřením na analýzu skeletálních částí lidského těla s pomocí počítačové tomografie (CT<sup>1</sup>).

U onkologicky nemocných pacientů se kromě primárního nádorového ložiska (oblast prvotního vzniku nádorových buněk) mohou objevit také sekundární nádory (metastáze, dceřiná ložiska). Tato ložiska vznikají šířením nádorových buněk z primárního nádoru krevním řečištěm nebo lymfatickými cestami do dalších oblastí v těle pacienta, kde se mohou usazovat a začít formovat nový nádor (Gasbarrini a kol., 2004; Kakhki a kol., 2013). Z uvedených statistických studií vyplývá, že 30 % až 70 % metastáz vzniká v oblasti kostí (kostní metastáze) v závislosti na anatomickém umístění primárního nádoru. Mezi nejčastěji zasažené kosti patří zejména páteř (přibližně 20% všech kostních metastáz), žebra (15 %), pánev (10 %), sternum (7 %), femur (5 %), lopatky a lebeční kost (4 %) (Gasbarrini a kol., 2004; Kakhki a kol., 2013).

Kosti obsahují dva hlavní typy buněk; osteoblasty, které provádějí syntézu nové kostní tkáně (tzv. kostní matrice) vylučováním kolagenu, a osteoklasty plnící funkci degradace staré kostní matrice rozkládáním kolagenu. Za normálních podmínek tyto buňky zajišťují regeneraci a dorůstání kostí. V případě ovlivnění kostních buněk metastatickými buňkami, dochází k narušení jejich správné funkce, což vede na vznik kostního nádoru. V zásadě se rozlišují dva typy těchto lézí, podle druhu zasažených kostních buněk – osteolytické/lytické a osteoblastické/blastické/sklerotické.

V této dizertační práci je navrženo a testováno několik možností řešení segmentace a klasifikace metastatických lézí v páteři ve 3D CT datech. Základním problémem je vysoký rozptyl mezi experty anotovanými daty, kdy se často anotované léze neshodují. Rozhodnutí nejen o tvaru, ale dokonce i o samotné existenci nebo klasifikaci léze je i pro zkušené radiology nejednoznačné. Během řešení byly s ohledem na tuto problematiku navrženy, modifikovány, přepracovávány a testovány klasické přístupy klasifikace založené na statistických modelech nebo na extrakci expertně navržených texturních a tvarových příznaků s jejich následnou redukcí a klasifikací umělou neuronovou sítí. Z důvodu příliš složitého a neurčitého návrhu použitelných příznaků byl jako alternativní navržen přístup založený na moderních metodách hlubokého učení, konkrétně konvoluční neuronové sítě s původní strukturou. Toto se ukázalo jako vhodnější řešení, protože nejrelevantnější příznaky jsou automaticky získávány samotným procesem učení. Dosažené výsledky všech testovaných metod jsou v práci diskutovány a porovnávány s publikacemi v impaktovaných časopisech; navržené řešení s využitím konvoluční neuronové sítě dosahuje slibných výsledků (výrazně lepších než klasické přístupy) a i v porovnání s meziexpertními rozdíly se jeví jako potenciálně použitelné v klinické praxi.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>z anglického Computed Tomography

## 1 VÝCHOZÍ STAV ŘEŠENÍ

V této kapitole jsou stručně popsány dostupné publikované metody a přístupy zabývající se problematikou detekce, segmentace a klasifikace kostních lézí se zaměřením na obrazová data páteře snímaná pomocí CT. Dále jsou uvedeny nejčastěji používané metodiky vyhodnocení výsledků dosažených automatickými metodami v porovnání s experty anotovanými daty. Obsah této kapitoly byl v rozšířené podobě publikován jako přehledový článek v impaktovaném časopise (Chmelik a kol., 2018*a*).

#### 1.1 Detekce, segmentace a klasifikace lézí

Yao a kol. (2006, 2007) a O'Connor a kol. (2007) představili metodu segmentace a klasifikace lytických lézí ze 2D CT obrazových řezů. V prvním kroku aplikovali metodu rozvodí na gradientní parametrickou mapu, čímž získali přesegmentovaný obraz, kde byla dále jednotlivá sousedící povodí na základě průměrné intenzity slučována. Pro jednotlivé kandidáty byly poté vypočteny kvantitativní příznaky vybrané na základě pozorování a expertních znalostí. Následně byli kandidáti filtrováni pomocí příznakových filtrů s pevně nastavenými prahovými hodnotami, přičemž zbylí poté vstupovali do souboru SVM (*Support Vector Machine*) klasifikátorů s radiální bází. Výsledná klasifikace byla poté dána jejich většinovým hlasováním.

Whyne a kol. (2007) testovali hypotézu o možnosti segmentace a odlišení lytických a blastických lézí a následného sledování jejich vývoje na základě analýzy histogramů zdravých a nemocných obratlů.

Wiese a kol. (2011) upravili metodu od autorů Yao a kol. (2007) pro detekci sklerotických lézí. Změněna byla metodika slučování 2D oblastí rozšířením experimentálně o další podmínky. Dále byl algoritmus rozšířen o slučování 2D kandidátů do 3D "kapek" na základě vzájemného překryvu a rozdílu intenzit 2D kandidátů v sousedních CT řezech. Opět byly využity experimentálně nastavené příznakové filtry a soubor SVM klasifikátorů.

Huang a Chian (2012) publikovali metodu klasifikace trabekulárních částí obratlů do dvou tříd – zdravá nebo obsahující metastáze (bez rozlišení jejich typu). Metoda byla založena na analýze texturních příznaků pomocí 2D šedotónových matic vzájemného výskytu. Ke snížení počtu falešně negativních výsledků byly zahrnuty také sousední CT řezy tak, že pro každý řez byly vypočteny diference mezi jejich příznaky. Klasifikace byla provedena pomocí obecné vícevrstvé perceptronové neuronové sítě se zpětným šířením chyby.

Wels a kol. (2012) představili metodu detekce lytických lézí pomocí vícestupňového detektoru s vnitřní kontrolou senzitivity se třemi diskriminativními modely. Všechny modely byly tvořeny klasifikátory náhodného lesa (*Random forest*). Vícestupňový detektor využíval pyramidální přístup, kde první model využíval 3D Haarovy příznaky pro hrubou detekci středů prvotních kandidátů. Následující dva modely již využívaly ke klasifikaci jednotlivých kandidátů celou relevantní databázi příznaků. Poté bylo provedeno aglomerativní shlukování, jehož pomocí byly eliminovány redundantní detekce. Posledním krokem bylo odstranění kandidátů, jejichž středové voxely neměly dostatečně nízké jasové hodnoty oproti okolním voxelům.

Wiese a kol. (2012) upravili metody autorů Yao a kol. (2006) a Wiese a kol. (2011) pro detekci a klasifikaci sklerotických lézí v páteři. Segmentaci provedli 2D metodou rozvodí s následným slučováním oblastí pomocí grafových metod. Pro každého 2D kandidáta byla opět vypočtena sada příznaků a klasifikována souborem více binárních SVM.

Hammon a kol. (2013) použili dříve publikovanou metodu autory Wels a kol. (2012) a rozšířili ji o detekci sklerotických lézí. Rozšíření spočívalo v použití dvou identických, na sobě nezávislých přístupů dle autorů Wels a kol. (2012), avšak každý byl naučený na odlišný typ lézí.

Burns a kol. (2013) a Yao a kol. (2015) využili a upravili metody autorů Yao a kol. (2006); Wiese a kol. (2011) a Wiese a kol. (2012) pro detekci a klasifikaci sklerotických lézí v páteři. Rozšíření spočívalo ve slučování 2D kandidátů do 3D s využitím analýzy spojených komponent a jejich následnou segmentací metodou geodezických kontur *level set* s těžištěm každého 3D objektu jako inicializačním bodem.

Peter a kol. (2013) představili metodu detekce a segmentace sklerotických a lytických lézí na základě klasifikačního modelu založeného na Bayesovského klasifikátoru kombinovaného s MRF (*Markov Random Field*) přístupem. K vytvoření pravděpodobnostního modelu využili znalosti o rozložení intenzity zdravé tkáně aproximované Gaussovou funkcí. Pro každý individuální typ obratle vypočítali parametry aproximované Gaussovy funkce (průměrná intenzita a průměrný rozptyl), které tvořily model zdravé tkáně pro daný typ obratle. Tento model poté kombinovali s MRF modelem a vytvořili tak kriteriální funkci. K optimalizaci byla použita metoda *Modified Metropolis dynamic*.

Roth a kol. (2015, 2016) rozšířili metodu publikovanou autory Burns a kol. (2013) o krok využívající hlubokého učení konvolučních neuronových sítí (CNN) pro snížení falešných detekcí sklerotických lézí. Výstupy po SVM klasifikaci ze stávající metody byly zde brány jako vstupní 2D ROI (*Region of Interest*). Učební databázi rozšířily pomocí používaných metod umělého rozšíření (*augmentation*) (geometrická rotace, posun a škálování).

Jan a kol. (2015) prezentovali dva přístupy segmentace a klasifikace metastatických lézí v tělech obratlů.

První metoda byla založena na texturní a tvarové analýze. Texturní příznaky byly získány řadou metod texturní analýzy, zatímco tvarové příznaky byly obdrženy za prvotní segmentace metodou rozvodí, následným slučováním oblastí a tvarovou analýzou takto získaných objektů. Jako klasifikátor byla využita umělá neuronová síť.

Druhý přístup byl založen na dvoukrokové metodě grafových řezů využívajících hledání minimálního řezu grafem pomocí maximálního toku (*min-cut max-flow the*-

*orem*). Jako apriorní znalosti byly použity průměrné hodnoty jasů a směrodatných odchylek jednotlivých typů tkání (lytická, zdravá, sklerotická) pro každý typ obratle.

## 1.2 Přístupy k hodnocení úspěšnosti metod

Ověření správnosti a přesnosti detekce, segmentace a klasifikace lézí je nejčastěji prováděno několika metodami, které vyžadují referenční, lékařským expertem anotovaná data. Tato data jsou poté různými způsoby porovnávána s výsledky automatické metody a jsou vypočítány hodnoty statistických měření (například senzitivita, specificita, apod.). Často používané přístupy hodnocení v publikovaných metodách popsaných v kapitole 1.1 jsou:

- ROI hodnocen je celý obraz nebo jeho zájmová část (Wels a kol., 2012),
- bodový na základě vzdálenosti dvou bodů (Muñoz a kol., 2013),
- boundig-box překryv "bounding-boxů" (Wiese a kol., 2012; Burns a kol., 2013),
- objektový překryv komplexních objektů (Yao a kol., 2006, 2007, 2015; Wiese a kol., 2011; Huang a Chian, 2012; Hammon a kol., 2013; Muñoz a kol., 2013; Roth a kol., 2015, 2016),
- a voxelový hodnocení správnosti jednotlivých voxelů (Peter a kol., 2013; Jan a kol., 2015).

# 2 CÍLE PRÁCE

Cílem dizertační práce byl návrh vhodných analytických metod a realizace automatického algoritmu pro detekci, segmentaci a klasifikaci těžko definovatelných kostních metastatických lézí v obratlích, který má sloužit jako součást komplexního automatického klinicky využitelného počítačem podporovaného detekčního/diagnostického (CAD<sup>1</sup>) systému pro analýzu kostních patologií a sledování jejich vývoje a odezvy na aplikovanou léčbu. Cíle práce a stručnou charakteristiku přístupů je možné rozdělit do následujících úkolů:

#### 1. Tvorba pacientské databáze

Součástí dizertační práce bylo prvotní vytvoření kompletní databáze pacientských dat včetně anotace metastatických lézí (DATABÁZE A). Tato databáze vznikala ve spolupráci s firmou Philips<sup>®</sup> divize Philips Healthcare, Eindhoven (Nizozemí) a nemocnicí s výzkumným onkologickým pracovištěm (IRST) v Meldole (Itálie). Data pro naše účely hodnotili tito specialisté: prof. Giampaolo Gavelli (IRST), doc. MUDr. Ing. et Ing. Lukáš Lambert, Ph.D. (radiodiagnostická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze) a MUDr. Petr Ouředníček, Ph.D. (klinika zobrazovacích metod Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně; Philips Healthcare Eindhoven, Nizozemí). Příprava pacientských databází byla v rovnocenné spolupráci řešena s Ing. Romanem Jakubíčkem.

#### 2. Detekce, segmentace a klasifikace metastatických lézí

Stěžejní částí dizertační práce byl návrh a realizace vhodné metodologie a vytvoření automatického algoritmu pro detekci, segmentaci a klasifikaci těžko definovatelných metastatických lézí v obratlích, který byl připraven jako nástroj komplexního CAD systému pro klinické použití. Vývoj tohoto algoritmu spočíval v aplikaci a testování známých jednoduchých i komplexních metod z oblastí zpracování a analýzy obrazů, které byly v dizertační práci s ohledem na charakter metastatických lézí, jejich obtížnou definovatelnost a rozlišitelnost od jiných kostních struktur dále modifikovány a přepracovávány. Vstupem do algoritmu byly detailně segmentované obratle obdržené z první části projektu, řešené Ing. Romanem Jakubíčkem v rámci jeho dizertační práce (Jakubicek, 2020).

#### 3. Vyhodnocení výsledků pro klinickou využitelnost

Dosažené výsledky navržených algoritmů byly porovnány z pohledu úspěšnosti na dostupných pacientských databázích, včetně porovnání se současným stavem řešení daného problému jinými autory. Vyhodnocení bylo diskutováno s lékařskými specialisty a byla zhodnocena využitelnost algoritmů v klinické praxi.

 $<sup>^1\</sup>mathbf{z}$ anglického Computer Aided Detection/Diagnosis

# 3 PŘEHLED POUŽÍVANÝCH METOD

Tato kapitola se zabývá stručnou rešerší metod v práci používaných pro klasifikaci a segmentaci obrazových dat a jejich publikovaných rozšíření či modifikací.

## 3.1 Extrakce obrazových příznaků

Základními obrazovými příznaky mohou být informace o hodnotách intenzity, barvy a jejich distribuci, dále různé texturní vlastnosti a informace o tvaru objektů v obraze. Z jednotlivých příznaků může být tvořen tzv. příznakový prostor, který je obecně N-dimenzionální (závisí na počtu příznaků). Texturní příznaky mohou být děleny například na:

- statistické (prvního, druhého a vyšších řádů (Haralick a kol., 1973; Jan, 2019; Theodoridis a Koutroumbas, 2008; Mirmehdi a kol., 2008; Brahnam a kol., 2013)),
- strukturální (mikrostrukturní analýza (Suzuki a kol., 2006), TEXEMS<sup>1</sup> (Xie a Mirmehdi, 2007)),
- filtračně odvozené (v prostorové, frekvenční nebo prostorově frekvenční oblasti (Jan, 2019; Sonka a kol., 2015; Theodoridis a Koutroumbas, 2008; Mirmehdi a kol., 2008)),
- modelově založené (fraktální (Bedin a kol., 2010),  ${\rm GRF}^2$  a  ${\rm MRF}^3$  (Berthod a kol., 1996; Li, 2000, 2009)),
- a tvarové (Costa a Cesar Jr, 2001; Neal a Russ, 2012).

## 3.2 Klasifikační přístupy

Výsledná segmentace obrazu může být dána zařazením jednotlivých voxelů do tříd s využitím segmentačních nebo klasifikačních algoritmů. Vstupem do těchto algoritmů může být pouze jasová hodnota voxelů (jako nejjednodušší příznak) nebo celé vektory různých příznaků. Klasifikaci objektů provádí tzv. klasifikátory, které mohou být rozděleny podle jejich podoby na:

- diskriminační funkce a modely,
- shlukové analýzy (Bezdek a kol., 1984; Ahmed a kol., 2002; Haruštiaková, 2012),
- $SVM^4$  (Wang, 2005),
- autoenkodéry,
- boostovací algoritmy (Freund a Schapire, 1995),
- rozhodovací stromy, náhodné lesy (Breiman, 2001, 1984)

 $<sup>^1\</sup>mathbf{z}$ anglického Textural Exemplars (texturní vzory)

 $<sup>^2\</sup>mathbf{z}$ anglického Gibbs Random Fields (Gibbsova náhodná pole)

 $<sup>^{3}\</sup>mathbf{z}$ anglického Markov Random Fields (Markovská náhodná pole)

 $<sup>^4\</sup>mathbf{z}$ anglického Support Vector Machine (podpůrný vektorový stroj)

- grafové metody (Boykov a Jolly, 2001; Boykov a Kolmogorov, 2004; Sonka a kol., 2015; Lézoray a Grady, 2012),
- a umělé neuronové sítě (Jan, 2002; Holčík, 2012; LeCun a kol., 2015).

#### 3.2.1 Konvoluční neuronové sítě

Konvoluční neuronové sítě (CNN) jsou speciálním případem umělých neuronových sítí, založených na velmi zjednodušené představě funkce primárního vizuálního kortexu (V1<sup>5</sup>) mozku, která byla zjištěna měřením aktivity neuronů kočky (Hubel a Wiesel, 1959, 1962, 1968), kde bylo zjištěno, že každý jednotlivý neuron dává odlišnou míru odezvy na odlišně prostorově orientovaný stimul. Dále bylo ukázáno, že V1 je uspořádán do jakési 2D prostorové struktury, která odráží obraz ze sítnice oka (analogií je myšlenka 2D konvoluce na 2D obrazech) (LeCun a kol., 2015).

V posledních letech je vývoj strojového učení s využitím CNN a hlubokého učení velmi znatelný, zejména v oblastech zpracování obrazu, o čemž svědčí velké množství vydaných publikací na toto téma v různých oblastech (Arel a kol., 2010; LeCun a kol., 2015; Litjens a kol., 2017). První použití CNN bylo představeno autory LeCun a kol. (1989), kde autoři porovnávají různé architektury sítí a porovnávají její efektivitu se standardní neuronovou sítí v problematice klasifikace písmen. Nejznámějšími navrženými sítěmi jsou například LeNet (LeCun a kol., 1998) pro rozpoznávání číslic v dokumentech z databáze MNIST, dále vítězná síť AlexNet (Krizhevsky a kol., 2012) pro klasifikaci fotografických obrazů do tisíce různých tříd v rámci výzvy ILSVRC-2010<sup>6</sup>, vítězná síť GoogLeNet (Szegedy a kol., 2013, 2015, 2017) na výzvě ILSVRC-2014, kde byly představeny tzv. *inception* moduly, VGG síť (Simonyan a Zisserman, 2014), vítězná síť ResNet Microsoft (He a kol., 2016) na výzvě ILSVRC-2015 (Russakovsky a kol., 2015) se zavedením reziduálního učení řešícím problematiku zpětného šíření gradientu u velmi hlubokých sítí, a mnoho dalších. Zvláštním typem CNN mohou být tzv. *image-to-image* architektury, které vstupní obraz převádějí přímo na výstupní obraz o stejné velikosti. Výstupní obraz může nabývat nějakých reálných hodnot nebo i binárních či indexových hodnot. Tyto architektury jsou dnes velmi populární pro řešení různých regresních nebo segmentačních problémů. Nejznámější jsou CNN typu U-Net (Ronneberger a kol., 2015) nebo SegNet (Badrinarayanan a kol., 2017) a jejich nejrůznější modifikace.

Učební proces CNN je velmi podobný jako u standardních neuronových sítí (je možné použít klasický přístup zpětného šíření chyby), avšak zásadním rozdílem je samotná architektura sítě a její uspořádání. Standardní neuronové sítě mají každý neuron propojený se všemi neurony v předchozí vrstvě (označováno jako *fullyconnected*), a navíc mají pro každý tento spoj unikátní parametr (tzv. váhu), což vede na velké množství parametrů sítě. Počet parametrů rychle narůstá s narůstající velikostí vstupního vektoru (což může být velký problém právě u obrazových dat) a se

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup>z anglického primary visual cortex

 $<sup>^{6}\</sup>mathbf{z}$ anglického ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge

zvětšujícím se počtem skrytých vrstev a skrytých neuronů. Mimo vysoké paměťové (uložení velkého množství parametrů) a výpočetní nároky (úprava velkého množství parametrů během každého učebního cyklu) je hlavním problémem vysoká pravděpodobnost přeučení sítě (*over-fitting*). CNN sítě jsou oproti tomu uspořádány do 3D objemů neuronů, každá vrstva má tedy kromě počtu neuronů také dány rozměry šířky (*width*), výšky (*height*) a hloubky (*depth*) vrstvy. Snížení počtu parametrů je provedeno tak, že jeden neuron je spojen pouze s omezeným počtem lokálních neuronů v předchozí vrstvě (označováno jako *localy-connected*). Další výrazné snížení počtu parametrů je dáno jejich sdílením mezi neurony ve stejném hloubkovém řezu (*depth slice*) dané vrstvy sítě.

Základními typy vrstev CNN jsou konvoluční vrstva (*convolutional layer*), aktivační vrstva (*activation layer*), slučovací vrstva (*pooling layer*) a standardní plně propojená (FC<sup>7</sup>) vrstva.

Kromě základních typů vrstev se také běžně používá tzv. *Dropout* regularizační vrstva ((Hinton a kol., 2012; Krizhevsky a kol., 2012; Srivastava a kol., 2014)) nebo *DropConnect* vrstva (Wan a kol., 2013), vypínající náhodně určité procento spojů mezi vrstvami neuronů v každé učební epoše.

Učení sítě, a tím také hledání optima kriteriální funkce probíhá standardně zpětným šířením chyby celou sítí na základě gradientu kriteriální funkce, obdobně jako u klasických neuronových sítí. Úprava parametrů vah tedy probíhá v závislosti na velikosti gradientu chyby, tak aby bylo dosaženo její minimalizace.

Metody hlubokého učení jsou momentálně ve fázi rozvoje ve všech oblastech zpracování medicínských (i nemedicínských) obrazových dat v různých výzkumných a klinických odvětvích – přehled posledních trendů a aplikací byl publikován např. autory (Litjens a kol., 2017).

 $<sup>^7\</sup>mathbf{z}$ anglického Fully-Connected

## 4 VLASTNÍ ŘEŠENÍ

Tato kapitola pojednává o navržených a realizovaných přístupech řešení dané problematiky, včetně přípravy pacientské databáze, anotace dostupných dat experty a návrhu metodik hodnocení dosažených výsledků. Během řešení bylo nejprve provedeno přepracování dostupných algoritmů vytvořených během dřívějšího řešení projektu pro aktuální dostupnou pacientskou databázi. Následoval návrh a realizace několika původních přístupů a jejich vzájemné porovnání a zhodnocení dosažených výsledků.

### 4.1 Pacientská databáze a expertní značení dat

Součástí dizertační práce bylo vytvoření pacientské databáze s expertním značením metastatických lézí. Během řešení byly získány databáze:

- s experimentálním CT protokolem (25 pacientů),
- s různými parametry rekonstrukce (7 pacientů),
- onkologických se standardním protokolem (14 pacientů),
- se standardním protokolem bez onkologických změn (29 pacientů).

K realizaci značení obrazových dat lékařskými experty byl používán námi navržený software, který obsahuje prvky usnadňující expertní značení a byl vyvíjen dle požadavků lékařského personálu. Cílem této části bylo vytvoření kompletní databáze (DATABÁZE A) obsahující voxelově označená data radiologickými experty.

DATABÁZE A byla dále rozdělena na trénovací (11 vyšetření, 220 obratlů) a testovací část (20 vyšetření, 406 obratlů) – všechny dosažené objektivní výsledky jsou vždy prezentovány na testovací části databáze.

## 4.2 Přepracování metod předcházejícího projektu

Během řešení projektu předchozími skupinami, na které tato práce navazuje, byly vyvinuty algoritmy pro segmentaci a klasifikaci hyperdenzních, hypodenzních a zdravých kostních tkání pomocí třech metodik, z nichž první (Malinsky, 2012; Peter a kol., 2013; Jan a kol., 2015) byla založena na optimalizaci energie Markovských náhodných polí metodou *Modified Metropolis Dynamic* (Berthod a kol., 1996) s apriorní znalostí distribuce jasových hodnot pro každou z řešených tkání získaných z medicínsky označených dat (dále značeno jako **MRF** metoda). Druhá použitá metoda (Demel, 2014; Jan a kol., 2015) pracuje na základě dvoukrokového hledání optimálního řezu grafem (první krok oddělí hyperdenzní tkáň od ostatních, a druhý odliší zdravou od hypodenzní), přičemž opět využívá apriorní znalosti jako **MRF** (dále značeno jako **GRAF** metoda). Poslední dříve navržená metoda (Novosadova, 2014; Jan a kol., 2015) řešila problém pomocí extrakce a ověření relevantnosti řady texturních a tvarových příznaků, které byly klasifikovány standardní třívrstvou neuronovou sítí, učenou na voxelově označených datech (dále značeno jako **TEX** metoda).

Po otestování se ukázalo, že všechny tři metody dosahovaly na rozšířené databázi určitých výsledků (**MRF/GRAF/TEX** – Senzitivita (TPR): 42, 9/28, 0/36, 6 %, Specificita (TNR): 71, 9/72, 8/73, 8 %, Youndenův index (YI): 14, 8/0, 8/10, 4), které ale nebyly pro praktické využití dostatečné, a zároveň trpěly velkou výpočetní a časovou náročností, která byla z pohledu klinického použití neakceptovatelná (42, 1 *min* / 6, 0 *min* / 13, 1 *hod* na pacienta). Hlavním nedostatkem byl odhad apriorních znalostí a některých parametrů či postupů výpočtu pouze na základě omezené pacientské databáze. Z tohoto důvodu byly provedeny následující modifikace:

- úprava statistických modelů využívaných metodami podle DATABÁZE A,
- modifikovány další parametry metod pomocí optimalizačních přístupů,
- optimalizace výpočetní náročnosti zefektivněním zdrojového kódu a paralelizací některých výpočtů,
- a sloučení výsledků tří nezávislých přístupů do jednoho výsledného pomocí AdaboostM2 algoritmu (CMB metoda).

Přepracování dřívějších metod včetně optimalizace umožnilo dosáhnout značného zlepšení výsledků (průměrně voxelově: TPR 50,9 %, TNR 73,4 %, YI 24,3) a byly proto implementovány jako experimentální software. Nevýhodou tohoto systému byla, i přes významné urychlení, především vysoká výpočetní náročnost (průměrně 6,7 *hod* na pacienta), která omezovala použitelnost programu v běžném klinickém prostředí.

### 4.3 Fuzzy k-means rychlá klasifikace voxelu

Vzhledem k požadavkům spolupracujících klinických lékařů na nízkou časovou náročnost algoritmu pro segmentaci a klasifikaci nádorových tkání byla navržena metoda pracující pouze s jasovými hodnotami obrazu. Podle výsledku rychlé metody může lékař zhodnotit, zda má smysl aplikovat některou náročnější a přesnější metodu, nebo zda je tento méně přesný výsledek pro jeho potřeby dostatečný.

Pro tyto účely byl navržen algoritmus využívající fuzzy k-means (**FCM**), který byl dále částečně modifikován podle autorů Ahmed a kol. (2002), aby kriteriální funkce pro klasifikaci byla tvořena navíc jasovou informací z okolí daného voxelu. Vzhledem k možnosti záměny pozic jednotlivých průměrů během iteračního cyklu je na konci výpočtu provedeno ověření správnosti pozic průměrů.

Testování bylo provedeno na DATABÁZI A, kde bylo dosaženo průměrných hodnot (voxelově) TPR 59,8 %, TNR 74,8 % a YI 34,7. Spolu s dosaženou průměrnou dobou výpočtu 48 s na celotělový sken pacienta je tento algoritmus vhodný jako nástroj pro předběžnou přehledovou segmentaci a klasifikaci zájmových tkání. Z hlediska přesné segmentace ovšem stále nedosahuje dostatečných výsledků.

## 4.4 Klasifikace voxelů pomocí konvolučních neuronových sítí

Zjištění získaná během řešení projektu vedla k návrhu metody (**CNN**) využívající hlubokého učení (*Deep Learning*), konkrétně hluboké konvoluční neuronové sítě (CNN<sup>1</sup>) v kombinaci s meta-klasifikátorem segmentovaných lézí typu náhodný les (RF<sup>2</sup>). Důvodem pro jejich využití byla:

- nedostatečná klasifikace pouze na základě jasových hodnoty,
- zjištěný přínos texturních a tvarových příznaků,
- nemožnost jednoduše definovat potřebné příznaky, případně podmínky pro expertní systém,
- dostupnost expertně označených dat.

Základní blokové schéma navrženého postupu je ukázáno na Obr. 4.1.



Obr. 4.1: Blokové schéma navržené metody využívající CNN klasifikátor a RF metaanalýzu lézí. Vstupními daty jsou původní 3D CT data a současně 3D masky obratlů a míšního kanálu poskytnuté algoritmem Romana Jakubíčka (Jakubicek, 2020).

### 4.4.1 Předzpracování obrazových dat

Před dalším použitím jakýchkoliv CT dat bylo provedeno předzpracování obrazových dat složené z kroků:

- (i) centrování dat na nulovou hodnotu v oblasti míchy odečtením její průměrné hodnoty,
- (ii) normalizace dat do intervalu $\langle 0,1\rangle$  (není upravován tvar histogramu),
- (iii) filtrace dat dolní propustí typu 3D izotropický Gaussovský filtr za účelem potlačení Gaussovského šumu,
- (iv) kvádrový výřez daného obratle (každý obratel je zpracováván individuálně),
- (v) převod objemových dat do tří vzájemně ortogonálních 2D řezů s klasifikovaným voxelem v jejich středu,

 $<sup>^1\</sup>mathbf{z}$ anglického Convolutional Neural Network

 $<sup>^2\</sup>mathbf{z}$ anglického Random Forest

• (vi) a následné seřazení těchto trojic ortogonálních výřezů do tzv. mini-batch.



Obr. 4.2: Blokové schéma předzpracování dat před vstupem do CNN. Římské číslice odpovídají bodům v Kap. 4.4.1. Blok CNN je dále popsán detailněji v Kap. 4.4.2.

#### 4.4.2 Návrh původní architektury specializované sítě

Při návrhu vhodného řešení byla uvažována řada existujících standardních architektur CNN a jejich předučených verzí, jako např. AlexNet (Krizhevsky a kol., 2012), VGG (Simonyan a Zisserman, 2014), GoogLeNet (Szegedy a kol., 2015), ResNet (He a kol., 2016), Inception-v4 (Szegedy a kol., 2017) a podobné. Tyto architektury byly předučeny na databázích 2D RGB obrazů formátu  $N \times N \times 3$  pro účely detekce objektů v obrazech, a proto nebyly pro naše účely zpracování 3D dat příliš vhodné. Jejich hlavními nevýhodami však byl velký očekávaný vstupní obraz (v porovnání s velikostí obratle) a velké množství vah sítě (řádově 10<sup>5</sup> až 10<sup>6</sup>) a následně počtu nutných operací (řádově 10<sup>8</sup> 10<sup>9</sup>).

Další možností bylo využití architektur přímo navržených pro segmentaci/regresi obrazů (tzv. *image-to-image*), jako je například U-Net (Ronneberger a kol., 2015), avšak tyto sítě umožňují využít pouze 2D vstupní data. Z našich experimentů vycházela senzitivita testované sítě typu U-Net v rozmezí od 16% do 66% a specificita od 6% do 31% v závislosti na typu lézí, učební databázi, a dalším nastavení architektury. Existují také 3D varianty těchto architektur (např. Çiçek a kol. (2016)), kdy vstupem jsou přímo objemová data, avšak pamětové a výpočetní nároky těchto architektur jsou enormní a pro následné využití v klinické praxi jsou prozatím z těchto důvodů nepoužitelné. Z těchto důvodů bylo přistoupeno k návrhu, učení a testování vlastní původní specializované architektury CNN, které je popsána dále. Výsledná síť má pouze  $\sim 850 \cdot 10^3$  parametrů a provede  $\sim 5 \cdot 10^6$  operací během jednoho dopředného průchodu, což je v obou případech řádově méně než u známých předučených sítí. Síť byla navržena v programovém prostředí MATLAB<sup>®</sup> s využitím volně dostupných knihoven MatConvNet (Vedaldi a Lenc, 2015). Během řešení práce vznikla a byla testována řada různých architektur, přičemž výsledná navržená síť je zobrazena na Obr. 4.3.



Obr. 4.3: Detailní schéma navržené konvoluční neuronové sítě pro klasifikaci voxelů.

Navržená CNN je tvořena 17 vrstvami pro fázi učení (13 pro fázi vybavování). Vstupní obrazová data obsahují pro každý klasifikovaný voxel tři ortogonální řezy o velikosti 16 × 16, jež se ukázaly dostatečné k charakterizaci struktury v okolí hodnoceného voxelu. Tato data dále prochází prvními pěti vrstvami, kde dochází k extrakci tzv. nízkoúrovňových obrazových příznaků (LLF<sup>3</sup>). Zde je opakovaně využit standardní sled operací konvoluce, ReLU<sup>4</sup> aktivační funkce, a operace slučování (pooling) pomocí lokálního maximového filtru.

Druhou částí CNN je další kombinace konvoluční, ReLU aktivační a slučovací vrstvy, s maskami o velikosti  $1 \times 1$ . Výstupem z této části jsou složitější obrazové příznaky (HLF<sup>5</sup>) na vyšší úrovni abstrakce.

Další část sítě je složena ze dvou sledů konvoluce v provedení plně propojených  $FC^6$  vrstev, aktivačních vrstev a *DropOut* vrstvy s cílem regularizovat síť a zabránit tak jejímu přeučení. *DropOut* vrstvy mají za úkol náhodně "vypínat" určité procento vstupů do následující vrstvy sítě.

V další vrstvě sítě je použita konvoluční vrstva opět jako FC vrstva, přičemž je navržena jako standardní klasifikátor. Nejvyšší z jejich výstupních hodnot odpovídá výsledné klasifikační třídě.

Poslední dvě vrstvy jsou využity pouze v procesu učení, kde *SoftMax* vrstva obsahuje kriteriální funkci v podobě vzájemné entropie (*cross-entropy*) mezi vstupem a danou klasifikační třídou. *ClassErr* vrstva počítá relativní chybu klasifikace sítě během každé epochy učení.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>z anglického Low Level Features

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>z anglického Rectified Linear Unit

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup>z anglického High Level Features

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup>z anglického Fully Connected

#### 4.4.3 Učení sítě a optimalizace parametrů

Pro učení CNN byl zvolen algoritmus *Mini-Batch Gradient Descent with Momen*tum(Yu, 1993) pro jeho jednoduchost a snadnou využitelnost v kombinaci s grafickou výpočetní jednotkou (GPU<sup>7</sup>) z hlediska paralelizace výpočtu a řiditelných pamětových nároků. Dále byla použita kriteriální funkce vzájemné entropie s L2 regularizací vah.

Učební krok  $\alpha$  byl v průběhu učení vždy po několika epochách experimentálně snižován, případně zvyšován podle chování průběhu hodnot kriteriální funkce. Snižování učebního kroku umožňuje dosáhnout přesnější pozice hledaného extrému, zatímco zvýšení učebního kroku vede k rychlejší konvergenci a umožňuje opustit lokální extrémy. Průběhy chybové a kriteriální funkce během epoch učení včetně aktuálního učebního kroku jsou znázorněny na Obr. 4.4. Z obrázku je patrné vždy postupné snižování kroku  $\alpha$  po několika epochách; jakmile dojde ke stagnaci hodnot kriteriální funkce, je krok skokově zvýšen.



Obr. 4.4: Grafy průběhu učení: průběh klasifikační chyby během jednotlivých epoch a velikost učebního kroku v dané epoše (vlevo), průběh hodnot kriteriální funkce během jednotlivých epoch a velikost učebního kroku v dané epoše (vpravo).

Dále je patrný vliv *DropOut* vrstev v jejichž důsledku je chyba na validační množině téměř po celou dobu učení netradičně o něco menší než na množině učební (pro učební množinu je použita pouze část příznaků pro klasifikaci). Učení bylo zastaveno jakmile hodnota kriteriální funkce učební množiny začala dosahovat stejné hodnoty jako na validační množině.

Učební množina použitá ve všech fázích učení byla tvořena 120000 náhodně vybranými vzorky z trénovací části DATABÁZE A. Množina obsahovala 1/3 vzorků

 $<sup>^7\</sup>mathbf{z}$ anglického Graphical Processor Unit

od každé klasifikované tkáně; byly vybírány pouze vzorky, kde byla shoda obou lékařských expertů. Data byla dále náhodně rozdělena na trénovací (60%), validační (20%) a testovací (20%) podmnožiny.

Pro snížení výpočetního času pro učení a vybavování sítě byl algoritmus optimalizován pro využití grafických jader s využitím NVIDIA<sup>®</sup> CUDA toolkitu, NVIDIA<sup>®</sup> cuDNN knihoven pro hluboké učení a MatConvNet toolboxu.

Metodou bylo dosaženo průměrných (voxelových) hodnot senzitivity 68,9 %, specificity 82,9 % a Youndenova indexu 51,8 při podstatně nižší časové náročnosti 4 *min* na pacienta, která již vyhovuje zamýšlenému využití.

#### 4.4.4 Interpretace neuronové sítě

Subjektivně byla posuzována naučená CNN z hlediska vizualizace filtrů. Na ukázce (Obr. 4.5(a)) 64 filtrů  $5 \times 5 \times 3$  v první konvoluční vrstvě naučené CNN je patrný charakter použitých učebních dat; interpretace filtrů není v tomto případě jednoznačná (jako v případě běžných fotografií), avšak můžeme pozorovat jisté "tvarové" vlastnosti klasifikovaných dat. Filtry v dalších vrstvách jsou méně interpretovatelné, protože jejich účelem je filtrovat a propojovat extrahované parametrické mapy z předchozích vrstev. Ukázka naučených filtrů z druhé konvoluční vrstvy je na Obr. 4.5(b), kde je 128 filtrů  $3 \times 3 \times 64$ .



Obr. 4.5: Vizualizace naučených filtrů CNN: první konvoluční vrstva (a) a druhá konvoluční vrstva (b) (sloupce odpovídají jednotlivým maskám filtrů, řádky jednotlivým ortogonálním vstupům).

#### 4.4.5 Meta-analýza detekovaných lézí

Po předchozí segmentaci lézí postavené na základě klasifikace jednotlivých voxelů byly výsledné voxely spojeny do objektů pomocí 3D metody CCA<sup>8</sup> (He a kol., 2009) s použitým 260kolím. Za účelem omezení počtu falešně detekovaných lézí byla pro každý takto vzniklý objekt vypočtena řada tvarových, jasových a texturních příznaků, které byly zpracovány RF binárním klasifikačním modelem realizovaným v programu (CNN+RF). Příznaky byly voleny heuristicky z hlediska jejich nízké výpočetní náročnosti a relevantnosti dle spolupracujících lékařských expertů. Použito bylo celkem 17 příznaků, z toho:

- 4 získané z originálních vstupních dat průměrná, maximální a minimální jasová hodnota a směrodatná odchylka jasových hodnot daného analyzovaného objektu,
- 8 získaných z výstupů použité CNN průměrná, maximální a minimální SoftMax hodnota pro lytickou a sklerotickou tkáň a směrodatné odchylky jasových hodnot těchto tkání pro každý objekt,
- 5 získaných z výsledků segmentace a binární masky obratlů Eukleidovská vzdálenost mezi těžištěm objektu a hranicí obratle, tato vzdálenost normovaná velikostí obratle, Eukleidovská vzdálenost mezi těžištěm objektu a těžištěm obratle, a dále dva úhly definující pozici objektu ve sférických souřadnicích se středem souřadného systému v těžišti obratle.

Učení RF klasifikátoru bylo provedeno na stejné učební databázi jako byla použita pro učení CNN.

## 4.5 Finální realizovaný algoritmus

Výsledný algoritmus je realizován v rámci komplexního týmově vytvořeného experimentálního softwaru, který umožňuje ověřování na reálných klinických datech. Popsané navržené metody byly po ověření implementovány jako součást komplexního softwaru složeného z dílčích kroků:

- 1. načtení a předz<br/>pracování obrazových dat ve formátech DICOM neb<br/>oMHD/ RAW,
- 2. detekce páteře a páteřní osy, detekce obratlů, identifikace obratlů a segmentace obratlů (Jan a kol., 2018; Jakubicek, 2020; Jakubicek a kol., 2020, 2019*b*,*a*),
- detekce, segmentace a klasifikace lytických a blastických lézí a extrakce pravděpodobnostní mapy výskytu zdravé tkáně (metody FCM nebo CNN (Jan a kol., 2018; Chmelik a kol., 2018b, 2019)),
- 4. meta-analýza (CNN+RF) a post-processing lézí (Chmelik a kol., 2018b),
- 5. analýzy tloušťky kortikální části obratlů (Kodym, 2017; Jakubicek a kol., 2020),

 $<sup>^8\</sup>mathbf{z}$ anglického Connected Component Analysis

 a segmentace kalibračních tkání (paraspinální sval a tuk) s následnou analýzou minerální hustoty kostí (BMD<sup>9</sup>) (Kodym, 2017; Salplachta, 2017).

Tučně jsou uvedeny kroky, jejichž řešení je předmětem této dizertace.

Software je ovládán jednoduchým uživatelským rozhraním, které umožňuje volbu pacientské složky a zda má být využito zjednodušování tvarů segmentovaných lézí. Postup běhu softwaru je zobrazován v hlavním okně rozhraní spolu s odhadovaným zbývajícím časem. Přes toto rozhraní je také přístup k zobrazení výsledků a analýze BMD.

Grafické rozhraní pro zobrazení výsledků umožňuje volit mezi výsledky detekce a identifikace meziobratlových disků, segmentace obratlů a segmentace a klasifikace lézí. Rozhraní obsahuje běžné prvky aplikací pro vizualizaci medicínských obrazů, jako zobrazení originálních dat pomocí volby radiologického okna a zobrazení ve třech základních rovinách spolu se dvěma přehledovými snímky a dvěma informačními tabulkami (informace o každé lézi a míře postižení páteře lézemi). Dále umožňuje lékařskému personálu odstranit detekované léze na základě velikosti absolutního rozdílu z-skóre mezi zdravou a patologickou tkání, velikosti lézí, měnit operační bod na FROC křivce RF klasifikátoru nebo nastavit šířku tzv. ochranného pásma v okolí kortikálních částí obratlů. Rozhraní dále slouží k validaci aktuálních výsledku, kde je možné přijmout/zamítnout automaticky získané výsledky pro celého pacienta, každý obratel nebo individuální lézi. Program umožňuje výpočet, zobrazení a export hodnot míry zasažení jednotlivých obratlů i celého pacienta lézemi, a tím napomoci k diagnostice a sledování vývoje nemoci, či reakce lézí na aplikovanou léčbu.

### 4.6 Použité metody hodnocení úspěšnosti

Dosažené úspěšnosti navržených algoritmů z Kap. 4 z pohledu detekce, segmentace a klasifikace nádorových tkání byly objektivně hodnoceny na základě standardně používaných přístupů založených na porovnání výstupů algoritmů s expertně označenými daty. Pro hodnocení byly využity dva přístupy: první (spíše technický) založený na vyhodnocení správnosti klasifikace jednotlivých voxelů, a druhý (spíše klinický) řešený porovnáváním celých detekovaných objektů. K vyhodnocení obou přístupů byly využity běžně používané metriky (např.: senzitivita, specificita, apod.).

Pro vyhodnocení navržených metod byl zlatý standard tvořen daty anotovanými každým expertem a úspěšnost metod byla hodnocena v porovnání s každým expertem zvlášť – finální hodnoty byly dány jako průměr mezi oběma výsledky.

Pro zjištění mezi-expertních rozdílů bylo využito obdobného přístupu jako pro vyhodnocení navržených metod, přičemž byl vždy jeden expert považován za zlatý standard a druhý expert jako porovnávaná metoda. Poté byly role zlatého standardu a experta vyměněny a jako výsledné hodnoty byly vzaty průměry z těchto měření.

 $<sup>^9\</sup>mathbf{z}$ anglického Bone Mineral Density

## 5 VÝSLEDKY A DISKUZE

V této kapitole jsou v dizertaci shrnuty a diskutovány detailní výsledky všech navržených metod detekce, segmentace a klasifikace lézí podle obou navržených metodik hodnocení (4.6). Výsledky hodnocení jsou poté využity pro porovnání navržených metod s výsledky algoritmů publikovaných ostatními autory.

### 5.1 Voxelové hodnocení

Z technického hlediska bylo provedeno objektivní porovnání navržených metod pomocí běžně používaných statistik dle Kap. 1.2 a Kap. 4.6. Dosažené výsledky jsou vyjádřeny průměrnými hodnotami vypočtenými přes všechny dostupné voxely z DA-TABÁZE A (přibližně 406 obratlů × 120000 voxelů na průměrný obratel, tedy ~ 48,9 milionů voxelů), včetně mezi-expertních hodnot získaných stejnou metodikou, v Tab. 5.1 a Tab. 5.2. Prevalence (procentuální zastoupení) lytické tkáně v celé dostupné DATABÁZI A je 2,6 % a sklerotické 8,0 %.

### 5.2 Objektové hodnocení

Z klinického hlediska není voxelově založené hodnocení příliš vypovídající, proto byly testované metody dále objektivně zhodnoceny také objektově dle Kap. 1.2 a Kap. 4.6, což je více podobné lékařské praxi, kdy lékař hodnotí, zda je léze vůbec přítomna, jak je velká a jakého je typu. Rozhodnout o tom, zda je daný objekt léze či nikoliv je pro lékaře lépe definovaný problém, než hodnocení, zda daný voxel je ještě patologická tkáň či nikoliv. Hodnocena byla testovací část DATABÁZE A s celkem 406 obratli. Vzhledem k nemožnosti určení počtu správně negativních objektů touto metodikou, byly pro vyhodnocení uvažovány jen parametry senzitivity a počtu falešně detekovaných lézí. Dosažené výsledky jsou uvedeny v Tab. 5.1 a Tab. 5.2.

### 5.3 Porovnání s dalšími autory

V další fází objektivního hodnocení byly navržené metody porovnány s publikacemi zabývajícími se obdobnou problematikou v impaktovaných časopisech (jejich rešerše je provedena v Kap. 1.1). Vzhledem k nedostupnosti veřejně dostupné databáze s expertně anotovaným zlatým standardem klasifikovaných a segmentovaných lézí je přímé objektivní srovnání nemožné, avšak s přihlédnutím ke všem aspektům autory používaných dat (počty pacientů, lézí, parametry CT a metodikou hodnocení) je možné alespoň částečné porovnání a diskuze.

Srovnání je provedeno vždy metodikou, která byla využita autory dané publikace – tedy voxelově vypočtené výsledky byly porovnány s publikacemi s voxelovým hodnocením a objektové s objektovým ("boundig-box" metodika hodnocení byla zařazena do objektového značení pro její podobnost, avšak je nutné si uvědomit, že přesnost tohoto hodnocení je potenciálně nižší než u objektového). Protože autoři publikací uvádějí pouze výsledky hodnocené pouze pro práh překryvu detekované léze se skutečnou  $\sim 1 \%$  (překryv jediným voxelem je brán jako správná detekce), jsou v této práci z důvodu možnosti objektivního porovnání uváděny také výsledky dosažené s tímto prahem. Tyto hodnoty mohou být pro klinické hodnocení velmi zavádějící (vhodnější by byly např. hodnoty dosažené při překryvu alespoň 75 %), nicméně autoři zmíněných publikací jiné dosažené hodnoty neuvádějí.

Tabulky Tab. 5.1 a Tab. 5.2 shrnují autory uváděné výsledky senzitivity a falešných detekcí spolu s minimálními velikostmi hodnocených lézí a počty anotovaných lézí, obratlů a případů, pokud jsou tyto informace dostupné, pro nízkodenzní a vysokodenzní léze. Tučně jsou v obou tabulkách uvedeny navržené metody a jejich dosažené výsledky. Pro navržené metody byly uvedeny výsledné hodnoty pro různé velikosti lézí.

	, ; ,					2 J	199		
Autoři	Hodnocení	Databáze	Případů	Obratlů	Lézí	Velikost $[mm^3]$	TPR [%]	FPR[%]/FP [na pac.]	FP na c
Peter a kol. $(2013)$ (MRF)	voxelové	0a	9	114	I	>1,4	55,7	8,6	1
Jan a kol. (2015) ( $\mathbf{GRAF}$ )	voxelové	0b	27	227	I	>0,0	80,5	42,5	I
Jan a kol. (2015) ( <b>TEX</b> )	voxelové	$^{0}$	27	227	I	>0,0	57,5	39,0	1
Mezi-expertní	voxelové	Α	31	626	1046	>1,4	46,0	3,1	
CMB	voxelové	Α	31	626	1046	>1,4	33,2	14,0	1
FCM	voxelové	Α	31	626	1046	>1,4	69,7	30,2	
CNN	voxelové	А	31	626	1046	>1,4	71,0	12,0	
Yao a kol. $(2007)$	objektové		21		16	>400,0	93,8	5,7	-
O'Connor a kol. (2007)	objektové		21	I	16	>400,0	94,0	4,5	I
Wels a kol. (2012)	bounding-box		34	I	105	>500,0	75,0	3,0	I
Hammon a kol. (2013)	bounding-box		20	I	42	>500,0	88,0	3,7	
Mezi-expertní	objektové	Α	31	626	1046/619/114	>1,4/14,2/300,0	64, 8/75, 4/95, 7	21,65/8,12/0,24	1,06/0,40
CMB	objektové	Α	31	626	1046/619/114	>1,4/14,2/300,0	70,2/85,5/99,4	63,73/22,56/6,23	3,64/1,49
FCM	objektové	А	31	626	1046/619/114	>1,4/14,2/300,0	90,7/97,8/99,7	124,81/34,72/8,61	2,05/1,00
CNN	objektové	Υ	31	626	1046/619/114	>1,4/14,2/300,0	94, 2/97, 9/99, 8	271,29/73,03/7,71	15,79/4,68
CNN+RF	objektové	Α	31	626	1046/619/114	>1,4/14,2/300,0	80,0/88,1/89,2	31,02/14,44/2,87	1,59/0,74
CNN	objektové	C	29	638	0	>1,4/14,2/300,0		182,90/80,38/8,79	9,19/4,04
CNN+RF	objektové	D	29	638	0	>1,4/14,2/300,0		21,76/19,62/5,45	1,09/0,99/

Tab. 5.1: Porovnání výsledků navržených metod s dalšími publikovanými algoritmy – nízkodenzní léze (pro voxelové hodnocení je použito obratlů a lézí odpovídají celým uvedeným databázím; dosažené výsledky jsou počítány pouze na jejich testovacích částech. Databáze "0" obsahovala pouze omezené množství obrazových dat, databáze "A" je námi vytvořená databáze a databáze "C" obsahuje kontrolní skupinu FPR (False Positive Rate) v procentech, pro objektové je FP (False Positive) v počtu detekcí na pacienta a na obratel). Počty případů, pacientů bez metastatistických změn.

FPR (False Positive Ra	te) v procent	ech, pro o	bjektové	je FP (F	False Positi	ve) v počtu dete	skcí na pacie	enta a na obratel). F	očty případů,
bratlů a lézí odpovídaj	í celým uved	eným data	bázím; d	losažené v	výsledky js	ou počítány pou	ze na jejich	testovacích částech.	Databáze "0"
bsahovala pouze omeze	né množství (	obrazových	ı dat, dat	tabáze "A	A" je námi v	rytvořená datab	áze a databá	ze "C" obsahuje kon	trolní skupinu
oacientů bez metastatis	tických změn								
Autoři	Hodnocení	Databáze	Případů	Obratlů	Lézí	Velikost $[mm^3]$	TPR $[\%]$	FPR[%]/FP [na pac.]	FP [na obratel]
Peter a kol. (2013) ( <b>MRF</b> )	voxelové	0a	9	114	I	>1,4	63, 5	4,9	I
Jan a kol. $(2015)$ ( <b>GRAF</b> )	voxelové	q0	27	272	I	>0,0	64,5	28,0	1
Jan a kol. (2015) ( <b>TEX</b> )	voxelové	q0	27	272	I	>0,0	84,0	35,5	1
Mezi-expertní	voxelové	Α	31	626	1135	>1,4	54,9	5,1	I
CMB	voxelové	А	31	626	1135	>1,4	41,1	6,3	I
FCM	voxelové	А	31	626	1135	>1,4	55,0	12,2	
TATAC	、 I		50	000	7011		1	1	

Tab. 5.2: Porovnání výsledků navržených metod s dalšími publikovanými algoritmy – vysokodenzní léze (pro voxelové hodnocení je použito

pacientů bez metastatis:	tických změn.								
Autoři	Hodnocení	Databáze	Případů	Obratlů	Lézí	Velikost $[mm^3]$	TPR [%]	FPR[%]/FP [na pac.]	FP [na obratel]
Peter a kol. $(2013)$ ( <b>MRF</b> )	voxelové	0a	9	114	I	>1,4	63,5	4,9	1
Jan a kol. $(2015)$ ( <b>GRAF</b> )	voxelové	0p	27	272	I	>0,0	64,5	28,0	I
Jan a kol. $(2015)$ ( <b>TEX</b> )	voxelové	0b	27	272	I	>0,0	84,0	35,5	I
Mezi-expertní	voxelové	А	31	626	1135	>1,4	54,9	5,1	I
CMB	voxelové	А	31	626	1135	>1,4	41,1	6,3	I
FCM	voxelové	Α	31	626	1135	>1,4	55,0	12,2	I
CNN	voxelové	А	31	626	1135	>1,4	74,2	17,8	I
Wiese a kol. (2011)	objektové		10		212	>300,0	77,4	9,4	
Wiese a kol. $(2012)$	objektové	I	10	1	83	>300,0	71,2	8,8	I
Hammon a kol. (2013)	bounding-box	1	30	I	172	>300,0	83,0	3,5	I
Burns a kol. (2013)	objektové	1	42	1	352	>300,0	79,0	10,9	I
Yao a kol. (2015)	objektové	I	43	1	372	>300,0	84,0	11,3	1
Roth a kol. (2015, 2016)	objektové	I	59	1	532	>300,0	70,0	3,0	I
Mezi-expertní	objektové	А	31	626	1135/830/305	>1,4/14,2/300,0	76,8/82,8/94,9	8,88/4,65/0,47	0,43/0,23/0,02
CMB	objektové	Α	31	626	1135/830/305	>1,4/14,2/300,0	72,9/83,0/96,2	47,94/19,16/2,52	2,73/1,21/0,16
FCM	objektové	А	31	626	1135/830/305	>1,4/14,2/300,0	87, 5/95, 1/99, 6	124, 22/37, 38/7, 18	2,83/1,11/0,64
CNN	objektové	Α	31	626	1135/830/305	>1,4/14,2/300,0	95,1/99,4/99,7	130,31/40,40/7,65	7,83/2,58/0,55
CNN+RF	objektové	A	31	626	1135/830/305	>1,4/14,2/300,0	92,0/97,4/99,5	45,63/20,47/5,92	3,40/1,56/0,46

3,40/1,56/0,466,63/2,67/1,101,07/1,05/0,86

131, 83/53, 14/21, 79

92,0/97,4/99,5I

>1,4/14,2/300,0>1,4/14,2/300,0>1,4/14,2/300,0

626638638

Z Þ C C

> objektové objektové objektové

**CNN+RF** 

CNN

**CNN+RF** 

0 0

29 29

21,31/20,79/17,14

## 5.4 Subjektivní hodnocení

Vzhledem k dostupnosti expertně anotovaných dat pouze z naší DATABÁZE A bylo pro zbylé neoznačené pacienty z dalších databází provedeno subjektivní hodnocení na základě experty stanovených pravidel – takto byly vyhodnoceny nejčastější chyby navržené automatické metody.

#### 5.4.1 Hodnocení na neanotovaných datech

Ukázka výsledků je v porovnání s expertně anotovanými daty zobrazena na Obr. 5.1. Během testování byla vyzkoušena data získaná s jinými rozlišeními, odlišnými akvizičními parametry, a s různými použitými rekonstrukčními filtry. Dle subjektivního hodnocení experty jsou dosažené výsledky srovnatelné (kromě případů YB rekonstrukčního filtru) s výsledky získanými na experimentálních datech z DATABÁZE A.



(a)



(b)



(c)

Obr. 5.1: Ukázka segmentace a klasifikace nádorových tkání (DATABÁZE A – pacient 4): výsledek **CNN+RF** metody (a), ukázka expertně označených dat expertem 1 (b) a expertem 2 (c) (modrá – lytické tkáně, oranžová – blastické tkáně). Nejčastějšími chybami navržených metod je označování kortikální části obratlů jako sklerotické léze, obdobně se vyskytují problémy s falešnou detekcí hyperdenzních lézí v oblastech kalcifikovaných tkání, ve zhuštěných oblastech v důsledku patologické komprese obratlů nebo v oblastech , kde dochází k pozitivní odezvě na léčbu hypodenzní tkáně (dochází zde k přestavbě kostní matrice provázené zvýšenou denzitou tkáně). Falešně detekované hypodenzní léze se nejčastěji vyskytují v oblastech těla obratle směrem k obratlovému otvoru, kde jsou napojeny žíly, které mají výrazně nižší denzitu než spongiózní část obratle. Dále jsou falešné detekce způsobovány poklesem denzity v důsledku osteopenie nebo osteoporózy. Dalšími důvody mohou být nedokonalosti v segmentaci obratlů, kde se falešné detekce mohou vyskytovat v okolí kortikální části obratle nebo v intervertebrálních discích. Další výskyt falešně detekovaných hypodenzních lézí vzniká v důsledku použití YB rekonstrukčního filtru u nízkodávkových snímacích protokolů, kde rozdíl v poměru signál/šum je značný.

## 6 ZÁVĚR

V rámci řešení dizertační práce byla získána řada pacientských obrazových CT dat. Dostupná 3D CT obrazová data byla anotována nezávisle dvěma radiology. Dále byl vytvořen software pro pozdější ověřování funkčnosti automatických počítačem podporovaných detekčních/diagnostických metod (CAD). Vytvořená databáze anotovaných obrazových dat byla po oddělených částech použita během návrhu automatických metod a jako zlatý standard pro jejich vyhodnocení.

Hlavní částí dizertační práce byl návrh a realizace metod pro automatickou detekci, segmentaci a klasifikaci kostních metastatických lézí v obratlích. Pro tyto účely byly nejprve na získané databázi otestovány algoritmy dostupné z předchozího řešení projektu, abychom zjistili jejich spolehlivost. Některé části těchto algoritmů byly přepracovány a optimalizovány ke zlepšení jejich efektivity. Pro rychlou předběžnou segmentaci a klasifikaci byla dále navržena metoda založená na fuzzy k-means shlukové analýze s využitím znalosti intenzit okolních voxelů a statistického modelu distribucí intenzit jednotlivých klasifikovaných tkání. Touto metodou bylo dosaženo největší efektivity dle poměru časové náročnosti k úspěšnosti segmentace.

Z předchozího řešení projektu vyplynulo, že tvarové a texturní příznaky přinášejí podstatnou informaci potřebnou pro správnou klasifikaci lézí. Problémem však bylo obtížné definování relevantních příznaků, jejichž určení nebylo na základě konzultace s lékaři možné vzhledem k velké míře nejistoty. Z tohoto důvodu bylo navrženo využití moderních metod strojového učení s učitelem, konkrétně konvolučních neuronových sítí, které dokáží relevantní příznaky samy extrahovat během procesu učení a dále tyto příznaky využít pro klasifikaci. Výsledkem je navržená, realizovaná a naučená původní 17 vrstvá konvoluční neuronová síť. Navržená metoda byla dále doplněna meta-analýzou kandidátů lézí klasifikátorem ve formě náhodného lesa za účelem redukce falešně pozitivních detekcí lézí.

Dosažené výsledky navržených a realizovaných metod byly objektivně porovnány s algoritmy publikovanými jinými autory, a dále diskutovány se spolupracujícími specialisty. Dosažené výsledky jsou lepší nebo porovnatelné s algoritmy publikovanými jinými autory. Hlavní výsledky dizertace byly publikovány (Chmelik a kol., 2018*b*) v recenzovaném impaktovaném časopise *Medical Image Analysis* (JIF 2018: 8,880 – Q1, D1 dle WoS). Předběžné výsledky původní konvoluční neuronové sítě byly publikovány v konferenčním příspěvku (Chmelik a kol., 2019) ve sborníku mezinárodní konference *IUPESM 2018*. Přehled výchozího stavu řešení problému ve světě byl rovněž publikován jako přehledový článek Chmelik a kol. (2018*a*).

Z výše uvedeného přehledu vyplývá, že všechny tři definované cíle dizertační práce lze považovat za dosažené.

### LITERATURA

AHMED, M. N., YAMANY, S. M., MOHAMED, N., FARAG, A. A., A MORIARTY, T., 2002. A modified fuzzy c-means algorithm for bias field estimation and segmentation of MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging.* **21**(3), 193 – 199. ISSN 0278-0062.

AREL, I., ROSE, D. C., A KARNOWSKI, T. P., 2010. Deep machine learning – a new frontier in artificial intelligence research [research frontier]. *IEEE Computational Intelligence Magazine*. **5**(4), 13 – 18. ISSN 1556-603X.

BADRINARAYANAN, V., KENDALL, A., A CIPOLLA, R., 2017. Segnet: A deep convolutional encoder-decoder architecture for image segmentation. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. **39**(12), 2481–2495. ISSN 0162-8828.

BEDIN, V., ADAM, R. L., DE SÁ, B. C., LANDMAN, G., A METZE, K., 2010. Fractal dimension of chromatin is an independent prognostic factor for survival in melanoma. *BMC cancer*. 10(260), 1 - 6. ISSN 1471-2407.

BERTHOD, M., KATO, Z., YU, S., A ZERUBIA, J., 1996. Bayesian image classification using markov random fields. *Image and Vision Computing*. 14(4), 285 – 295. ISSN: 0262-8856.

BEZDEK, J. C., EHRLICH, R., A FULL, W., 1984. Fcm: The fuzzy c-means clustering algorithm. Computers and Geosciences. 10(2), 191 – 203. ISSN 0098-3004.

BOYKOV, Y., A KOLMOGOROV, V., 2004. An experimental comparison of min-cut/max-flow algorithms for energy minimization in vision. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence.* **26**(9), 1124 – 1137. ISSN 0162-8828.

BOYKOV, Y. Y., A JOLLY, M.-P., 2001. Interactive graph cuts for optimal boundary & region segmentation of objects in nd images. In: *Proceedings of the Eighth IEEE International Confe*rence on Computer Vision. 1. Vancouver: IEEE, 105 – 112. ISBN 0-7695-1143-0.

BRAHNAM, S., JAIN, L. C., NANNI, L., LUMINI, A., A KOL., 2013. Local binary patterns: new variants and applications. 1. vyd. Heidelberg: Springer. ISBN 978-3-64239-288-7.

BREIMAN, L., 1984. Classification and regression trees: Routledge. ISSN 978-0-412-04841-8.

BREIMAN, L., 2001. Random forests. *Machine Learning*. **45**(1), 5 – 32. ISSN 1573-0565.

BURNS, J. E., YAO, J., WIESE, T. S., MUÑOZ, H. E., JONES, E. C., A SUMMERS, R. M., 2013. Automated detection of sclerotic metastases in the thoracolumbar spine at CT. *Radiology*. **268**(1), 69 – 78. ISSN 0033-8419.

CHMELIK, J., JAKUBICEK, R., A JAN, J., 2018*a*. Tumorous spinal lesions: Computer aided diagnosis and evaluation based on CT data – A review. *Current Medical Imaging Reviews*. **14**(5), 1 – 10. ISSN 1573-4056.

CHMELIK, J., JAKUBICEK, R., JAN, J., OUREDNICEK, P., LAMBERT, L., AMADORI, E., A GAVELLI, G., 2018b. Deep convolutional neural network-based segmentation and classification of difficult to define spinal lesions in 3D CT data. *Medical Image Analysis.* **49**(C), 76 – 88. ISSN 1361-8415.

CHMELIK, J., JAKUBICEK, R., JAN, J., OUREDNICEK, P., LAMBERT, L., AMADORI, E., A GAVELLI, G., 2019. Fully automatic CAD system for segmentation and classification of spinal metastatic lesions in CT data. **In:** *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering* 2018. 68 of *IFMBE Proceedings*. Singapore: Springer, 155 – 158. ISBN 978-981-10-9034-9.

ÇIÇEK, Ö., ABDULKADIR, A., LIENKAMP, S. S., BROX, T., A RONNEBERGER, O., 2016. 3d unet: Learning dense volumetric segmentation from sparse annotation. **In:** Ourselin, S., Joskowicz, L., Sabuncu, M. R., Unal, G., a Wells, W. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2016.* Cham: Springer International Publishing, 424–432. ISBN 978-3-319-46723-8. COSTA, L. D. F. D., A CESAR JR, R. M., 2001. Shape analysis and classification: theory and practice. 1. vyd. Boca Raton: CRC Press. ISBN 978-1-4398-5598-0.

DEMEL, J., 2014. Segmentace 3D obrazových dat s využitím grafové reprezentace. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Jiří Jan.

FREUND, Y., A SCHAPIRE, R. E., 1995. A desicion-theoretic generalization of on-line learning and an application to boosting. **In:** *Proceedings of the Second European Conference on Computational Learning Theory.* Barcelona: Springer, 23 – 37. ISBN 978-3-540-59119-1.

GASBARRINI, A., CAPPUCCIO, M., MIRABILE, L., BANDIERA, S., TERZI, S., BARBANTI BRÒ-DANO, G., A BORIANI, S., 2004. Spinal metastases: treatment evaluation algorithm. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* **8**(6), 265 – 274. ISSN 2284-0729.

HAMMON, M., DANKERL, P., TSYMBAL, A., WELS, M., KELM, M., MAY, M., SUEHLING, M., UDER, M., A CAVALLARO, A., 2013. Automatic detection of lytic and blastic thoracolumbar spine metastases on computed tomography. *European Radiology.* **23**(7), 1862 – 1870. ISSN 0938-7994.

HARALICK, R. M., SHANMUGAM, K., A KOL., 1973. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics.* **3**(6), 610 – 621. ISSN 0018-9472.

HARUŠTIAKOVÁ, D., 2012. Vícerozměrné statistické metody v biologii. 1. vyd. Brno: Akademické nakladatelství CERM. ISBN 978-80-7204-791-8.

HE, K., ZHANG, X., REN, S., A SUN, J., 2016. Deep residual learning for image recognition. In: Proceedings of the 29th IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. Las Vegas: IEEE, 770 – 778. ISSN 1063-6919.

HE, L., CHAO, Y., SUZUKI, K., A WU, K., 2009. Fast connected-component labeling. *Pattern Recognition.* **42**(9), 1977 – 1987. ISSN 0031-3203.

HINTON, G. E., SRIVASTAVA, N., KRIZHEVSKY, A., SUTSKEVER, I., A SALAKHUTDINOV, R. R., 2012. Improving neural networks by preventing co-adaptation of feature detectors. *arXiv preprint*. **1207.0580**(v1), 1 – 18.

HOLČÍK, J., 2012. Analýza a klasifikace dat. 1. vyd. Brno: Akademické nakladatelství CERM. ISBN 978-807-2047-932.

HUANG, S.-F., A CHIAN, K.-H., 2012. Automatic detection of bone metastasis in vertebrae by using CT images. In: *Proceedings of the World Congress on Engineering 2012.* 2. London: IEEE, 1166 – 1171. ISBN 978-988-19252-1-3.

HUBEL, D. H., A WIESEL, T. N., 1959. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *The Journal of Physiology*. **148**(3), 574 – 591. ISSN 1469-7793.

HUBEL, D. H., A WIESEL, T. N., 1962. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *The Journal of Physiology*. **160**(1), 106 – 154. ISSN 1469-7793.

HUBEL, D. H., A WIESEL, T. N., 1968. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *The Journal of Physiology*. **195**(1), 215 – 243. ISSN 1469-7793.

JAKUBICEK, R., 2020. Metody segmentace a identifikace deformovaných obratlů ve 3D CT datech onkologických pacientů. Brno. Dizertační práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Jiří Jan.

JAKUBICEK, R., CHMELIK, J., JAN, J., OUREDNICEK, P., LAMBERT, L., A GAVELLI, G., 2019a. Fully automatic CAD system for spine localisation and vertebra segmentation in CT data. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018.* 68 of *IFMBE Proceedings*. Singapore: Springer, 223 – 226. ISBN 978-981-10-9034-9. JAKUBICEK, R., CHMELIK, J., JAN, J., OUREDNICEK, P., LAMBERT, L., A GAVELLI, G., 2019b. Learning-based vertebra localisation and labelling in 3D CT data of possibly incomplete and pathological spines. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. **183**(105081), 1 – 9. ISSN 0169-2607.

JAKUBICEK, R., CHMELIK, J., KODYM, O., JAN, J., OUREDNICEK, P., LAMBERT, L., A GA-VELLI, G., 2020. An online learned approach for 3D sub-voxel cortical bone thickness estimation with a robust segmentation of pathological vertebrae in CT data. 1(1), 1 - 1. [unpublished].

JAN, J., 2002. Číslicová filtrace, analýza a restaurace signálů. 2. vyd. Brno: VUTIUM. ISBN 80-214-2911-9.

JAN, J., 2019. Medical Image Processing, Reconstruction and Analysis: Concepts and Methods.2. vyd. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group. ISBN 978-113-8310-285.

JAN, J., CHMELIK, J., JAKUBICEK, R., OUREDNICEK, P., A GAVELLI, G., 2018. Spine lesion analysis in 3D CT data – reporting on research progress. In: *Proceedings of the 6th International Conference on Biotechnology and Bioengineering*. 1956 of *AIP Conference Proceedings*. New York: AIP Publishing, 11 – 14. ISBN 978-0-7354-1657-4.

JAN, J., NOVOSADOVÁ, M., DEMEL, J., OUŘEDNÍČEK, P., CHMELÍK, J., A JAKUBÍČEK, R., 2015. Combined bone lesion analysis in 3D CT data of vertebrae. In: Proceedings of the 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Milano: IEEE, 6374 – 6377. ISBN 978-1-42449-270-1.

KAKHKI, V. R. D., ANVARI, K., SADEGHI, R., MAHMOUDIAN, A.-S., A TORABIAN-KAKHKI, M., 2013. Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. *Nuclear Medicine Review.* **16**(2), 66 – 69. ISSN 1644-4345.

KODYM, O., 2017. Analýza 3D CT obrazových dat se zaměřením na stanovení hustoty kostních elementů. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Jiří Jan.

KRIZHEVSKY, A., SUTSKEVER, I., A HINTON, G. E., 2012. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. In: *Proceedings of the Advances in Neural Information Processing Systems 25.* Lake Tahoe: MIT Press, 1097 – 1105. ISBN 978-1-62748-003-1.

LECUN, Y., BENGIO, Y., A GEOFFREY, H., 2015. Deep learning. *Nature*. **521**(7553), 436 – 444. ISSN 0028-0836.

LECUN, Y., BOTTOU, L., BENGIO, Y., A HAFFNER, P., 1998. Gradient-based learning applied to document recognition. *Proceedings of the IEEE*. **86**(11), 2278 – 2324. ISSN 0018-9219.

LECUN, Y., A KOL., 1989. Generalization and network design strategies. In: *Connectionism in Perspective*. 1. vyd. Zurich: Elsevier, 143 – 155. ISBN 978-0-44459-876-9.

LÉZORAY, O., A GRADY, L., 2012. Image processing and analysis with graphs: theory and practice. 1. vyd. Boca Raton: Taylor. ISBN 978-143-9855-072.

LI, S., 2009. Markov Random Field Modeling in Image Analysis. 3. vyd. London: Springer. ISBN 978-1-84800-278-4.

LI, S. Z., 2000. Stochastic Processes: Modeling and Simulation. 1. vyd. 20. ISBN 978-0-44450-013-7.

LITJENS, G., KOOI, T., BEJNORDI, B. E., SETIO, A. A. A., CIOMPI, F., GHAFOORIAN, M., VAN DER LAAK, J. A., VAN GINNEKEN, B., A SÁNCHEZ, C. I., 2017. A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical Image Analysis.* **42**(1), 60 – 88. ISSN 1361-8415.

MALINSKY, M., 2012. Advanced Algorithms for 3D Medical Image Data Fusion in Specific Medical Problems. Dizertační práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komuni-kačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Jiří Jan.

MIRMEHDI, M., XIE, X., A SURI, J., 2008. *Handbook of Texture Analysis*. 1. vyd. Hackensack: Imperial College Press. ISBN 978-184-8161-153.

Muñoz, H. E., YAO, J., BURNS, J. E., A SUMMERS, R. M., 2013. Detection of vertebral degenerative disc disease based on cortical shell unwrapping. **In:** *Proceedings of SPIE, Medical Imaging* 2013: Computer-Aided Diagnosis. International Society for Optics and Photonics, 86700C. ISBN 978-0-81949-444-3.

NEAL, F. B., A RUSS, J. C., 2012. *Measuring shape*. 1. vyd. Boca Raton: CRC Press. ISBN 978-143-9855-980.

NOVOSADOVA, M., 2014. Segmentace 3D obrazových dat s využitím pokročilých texturních a tvarových příznaků. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Jiří Jan.

O'CONNOR, S. D., YAO, J., A SUMMERS, R. M., 2007. Lytic metastases in thoracolumbar spine: Computer-aided detection at CT – preliminary study. *Radiology*. **242**(3), 811 – 816. ISSN 0033-8419.

PETER, R., MALINSKY, M., OUREDNICEK, P., A JAN, J., 2013. 3D CT spine data segmentation and analysis of vertebrae bone lesions. **In:** *Proceedings of the 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.* Osaka: IEEE, 2376 – 2379. ISBN 978-1-45770-215-0.

RONNEBERGER, O., FISCHER, P., A BROX, T., 2015. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In: Navab, N., Hornegger, J., Wells, W. M., a Frangi, A. F. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015.* Cham: Springer International Publishing, 234–241. ISBN 978-3-319-24574-4.

ROTH, H. R., LU, L., LIU, J., YAO, J., SEFF, A., CHERRY, K., KIM, L., A SUMMERS, R. M., 2016. Improving computer-aided detection using convolutional neural networks and random view aggregation. *IEEE Transactions on Medical Imaging.* **35**(5), 1170 – 1181. ISSN 0278-0062.

ROTH, H. R., YAO, J., LU, L., STIEGER, J., BURNS, J. E., A SUMMERS, R. M., 2015. Detection of sclerotic spine metastases via random aggregation of deep convolutional neural network classifications. **In:** Yao, J., Glocker, B., Klinder, T., a Li, S. *Recent Advances in Computational Methods and Clinical Applications for Spine Imaging.* 1. vyd. Cham: Springer, 3 – 12. ISBN 978-3-319-14148-0.

RUSSAKOVSKY, O., DENG, J., SU, H., KRAUSE, J., SATHEESH, S., MA, S., HUANG, Z., KAR-PATHY, A., KHOSLA, A., BERNSTEIN, M., A KOL., 2015. Imagenet large scale visual recognition challenge. *International Journal of Computer Vision*. **115**(3), 211 – 252. ISSN 0920-5691.

SALPLACHTA, J., 2017. Analýza 3D CT obrazových dat se zaměřením na detekci a klasifikaci specifických struktur tkání. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Jiří Jan.

SIMONYAN, K., A ZISSERMAN, A., 2014. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. *arXiv preprint.* **1409.1556**(v6), 1 – 14.

SONKA, M., HLAVAC, V., A BOYLE, R., 2015. *Image Processing, Analysis, and Machine Vision*. 4. vyd. Stamford: Cengage Learning. ISBN 978-1-133-59360-7.

SRIVASTAVA, N., HINTON, G. E., KRIZHEVSKY, A., SUTSKEVER, I., A SALAKHUTDINOV, R., 2014. Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting. *Journal of Machine Learning Research*. **15**(1), 1929 – 1958. ISSN 1532-4435.

SUZUKI, M. T., YAGINUMA, Y., YAMADA, T., A SHIMIZU, Y., 2006. A shape feature extraction method based on 3D convolution masks. In: *Proceedings of the Eighth IEEE International Symposium on Multimedia*. San Diego: IEEE, 837 – 844. ISBN 0-7695-2746-9.

SZEGEDY, C., IOFFE, S., VANHOUCKE, V., A ALEMI, A. A., 2017. Inception-v4, Inception-ResNet and the impact of residual connections on learning. In: *Proceedings of the 31st AAAI Confrence on Artificial Intelligence*. San Francisco: AAAI, 4278 – 4284. ISSN 2159-5399.

SZEGEDY, C., LIU, W., JIA, Y., SERMANET, P., REED, S., ANGUELOV, D., ERHAN, D., VANHOUCKE, V., A RABINOVICH, A., 2015. Going deeper with convolutions. In: *Proceedings of the 28th IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*. Boston: IEEE, 1 – 9. ISBN 978-1-46736-965-7.

SZEGEDY, C., ZAREMBA, W., SUTSKEVER, I., BRUNA, J., ERHAN, D., GOODFELLOW, I., A FERGUS, R., 2013. Intriguing properties of neural networks. *arXiv preprint*. **1312.6199**(v4), 1 – 10.

THEODORIDIS, S., A KOUTROUMBAS, K., 2008. *Pattern Recognition*. 4. vyd. San Diego: Academic Press. ISBN 978-1-59749-272-0.

VEDALDI, A., A LENC, K., 2015. MatConvNet – convolutional neural networks for MATLAB. In: Proceeding of the 23rd ACM International Conference on Multimedia. Brisbane: ACM. ISBN 978-1-4503-3459-4.

WANG, L., 2005. Support vector machines: theory and applications. 1. vyd. Berlin: Springer. ISBN 35-402-4388-7.

WAN, L., ZEILER, M., ZHANG, S., CUN, Y. L., A FERGUS, R., 2013. Regularization of neural networks using dropconnect. In: *Proceedings of the 30th International Conference on Machine Learning.* 3. Atlanta: PMLR, 1058 – 1066. ISBN 978-1-62993-306-1.

WELS, M., KELM, B., TSYMBAL, A., HAMMON, M., SOZA, G., SÜHLING, M., CAVALLARO, A., A COMANICIU, D., 2012. Multi-stage osteolytic spinal bone lesion detection from CT data with internal sensitivity control. In: *Proceedings of SPIE, Medical Imaging 2012: Computer-Aided Diagnosis.* International Society for Optics and Photonics, 831513. ISBN 978-0-81948-964-7.

WHYNE, C., HARDISTY, M., WU, F., SKRINSKAS, T., CLEMONS, M., GORDON, L., A BASRAN, P. S., 2007. Quantitative characterization of metastatic disease in the spine. part ii. histogrambased analyses. *Medical Physics.* **34**(8), 3279 – 3285. ISSN 0094-2405.

WIESE, T., BURNS, J., YAO, J., A SUMMERS, R. M., 2011. Computer-aided detection of sclerotic bone metastases in the spine using watershed algorithm and support vector machines. In: *Proceedings of the IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro* 2011. Chicago: IEEE, 152 – 155. ISBN 978-1-4244-4128-0.

WIESE, T., YAO, J., BURNS, J. E., A SUMMERS, R. M., 2012. Detection of sclerotic bone metastases in the spine using watershed algorithm and graph cut. In: *Proceedings of SPIE, Me*dical Imaging 2012: Computer-Aided Diagnosis. International Society for Optics and Photonics, 831512. ISBN 978-0-81948-964-7.

XIE, X., A MIRMEHDI, M., 2007. Texems: Texture exemplars for defect detection on random textured surfaces. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. **29**(8), 1454 – 1464. ISSN 0162-8828.

YAO, J., BURNS, J. E., A SUMMERS, R. M., 2015. Computer aided detection of bone metastases in the thoracolumbar spine. **In:** Li, S., a Yao, J. *Spinal Imaging and Image Analysis*. 1. vyd. Cham: Springer, 97 – 130. ISBN 978-3-319-12508-4.

YAO, J., O'CONNOR, S. D., A SUMMERS, R., 2006. Computer aided lytic bone metastasis detection using regular CT images. In: *Proceedings of SPIE*, *Medical Imaging 2006: Image Processing*. International Society for Optics and Photonics, 614459. ISBN 978-0-81946-23-1.

YAO, J., O'CONNOR, S. D., A SUMMERS, R. M., 2007. Computer aided detection of lytic bone metastases in the spine using routine CT images. **In:** *Proceedings of the 4th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro 2007.* Arlington: IEEE, 512 – 515. ISBN 978-1-4244-0672-2.

Yu, X.-H., 1993. Acceleration of backpropagation learning using optimised learning rate and momentum. *Electronics Letters.* **29**(14), 1288 – 1290. ISSN 0013-5194.

#### Curriculum vitae

PERSONAL INFORMATION	Jiri Chmelik
	Technicka 3082/12, 61600 Brno (Czechia)
	(+420) 541146617
	K chmelikj@feec.vutbr.cz
	https://www.vutbr.cz/en/people/jiri-chmelik-119454 https://publons.com/researcher/1492305/jiri-chmelik/ https://www.scopus.com/authid/detail.uri? authorId=57188877911
EDUCATION AND TRAINING	
1/9/13-Present	Ph.D Biomedical Electronics and Biocybernetics EQF level 8
	Brno University of Technology, Faculty of Electronic Engineering and Comunication, Brno (Czechia)
1/9/11–10/6/13	Ing Biomedical and Ecological Engineering EQF level 7
	Brno University of Technology, Faculty of Electronic Engineering and Comunication, Brno (Czechia)
WORK EXPERIENCE	
13–Present	Research software engineer
	Department of Biomedical Engineering, FEEC, BUT, Brno (Czechia)
	lecturer of courses Machine Learning and Advanced Methods of Image Analysis
	<ul> <li>teacher of computer tutorials in courses Analysis of Signals and Images, Analysis of Biomedical Images, Advanced Methods of Signal Processing</li> </ul>
	<ul> <li>supervising of bachelor's and diploma thesis</li> </ul>
	<ul> <li>research in fields of biomedical image processing and analysis, artificial intelligence and machine learning</li> </ul>
	<ul> <li>research cooperation: Philips Healthcare Nederland, IRSCT and IRST Meldola Italy, Czech Academy of Sciences Prague, ICRC Brno, GUH Prague, CEITEC Brno, PSI Drasov, RISVC Brno</li> </ul>
ADDITIONAL INFORMATION	
Researcher IDs	Researcher ID (WoS): H-9359-2017
	Scopus ID: 57188877911
	ORCID ID: 0000-0001-9950-6279
	VEDIDK (RIV): 3741141
Bibliometrics	h-index: 3 (WoS), 4 (Scopus)
Publication activity	Author or co-author of 6 IF articles (2 as the main author), 11 contributions in proceedings of international conferences (2 as the main author), 14 contributions in proceedings of national conferences (5 as the main author) and 3 software products (1 as the main author). In total of 31 publications (16 on WoS), 28 WoS and 37 Scopus citations.
The most importatnt articles	J. Chmelik, R. Jakubicek, P. Walek, J. Jan, P. Ourednicek, L. Lambert, E. Amadori, and G. Gavelli, "Deep convolutional neural network-based segmentation and classification of difficult to define metastatic spinal lesions in 3D CT data," <i>Medical Image Analysis</i> , vol. 49, pp. 76–88, 2018. (IF: 8.880)

Page 1 / 2

- J. Chmelik, R. Jakubicek, J. Jan, "Tumorous Spinal Lesions: Computer Aided Diagnosis and Evaluation Based on CT Data - A Review," *Current Medical Imaging Reviews*, vol. 14, no. 5, pp. 686–694, 2018. (IF: 0.209)
- R. Jakubicek, J. Chmelik, J. Jan, P. Ourednicek, L. Lambert, G. Gavelli, "Learning–based vertebra localization and labeling in 3D CT data of possibly incomplete and pathological spines," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 183, no. 105081, pp. 1-9, 2019. (IF: 3.424)
- R. Jakubicek, J. Chmelik, J. Jan, "Vertebrae Segmentation in 3D CT Data: A Review of Methods and Evaluation Approaches," *Current Medical Imaging Reviews*, vol. 13, pp. 1–14, 2017. (IF: 0.209)
- L. Baiazitova, J. Skopalik, J. Chmelik, I. Zumberg, V. Cmiel, K. Polakova, I. Provaznik, "The Effect of Rhodamine-Derived Superparamagnetic Maghemite Nanoparticles on the Motility of Human Mesenchymal Stem Cells and Mouse Embryonic Fibroblast Cells," *Molecules*, vol. 24, no. 7, pp. 1192-1209, 2019. (IF: 3.060)
- J. Zidek, L. Vojtova, A. Abdel-Mohsen, J. Chmelik, T. Zikmund, J. Brtnikova, R. Jakubicek, L. Zubal, J. Jan, J. Kaiser, "Accurate micro-computed tomography imaging of pore spaces in collagen-based scaffold," *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, vol. 27, no. 6, pp. 1–18, 2016. (IF: 3.426)
- The most important proceedings CHMELIK, J.; JAKUBICEK, R.; JAN, J.; OUREDNICEK, P.; LAMBERT, L.; AMADORI, E.; GAVELLI, G. Fully Automatic CAD System for Segmentation and Classification of Spinal Metastatic Lesions in CT Data. In: World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018. IFMBE PROCEEDINGS. Singapore: Springer, 2018. p. 155-158. ISBN: 978-981-10-9034-9. ISSN: 1680-0737.
  - CHMELIK, J.; JAKUBICEK, R.; VICAR, T.; WALEK, P.; OUREDNICEK, P.; JAN, J. Iterative machine learning-based rotational alignment of brain 3D CT data. In: 2019 41th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Proceedings IEEE EMBC. Berlin, Germany: IEEE, 2019. p. 4404-4408. ISBN: 978-1-5386-1312-2. ISSN: 1557-170X.
  - JAKUBICEK, R.; CHMELIK, J.; OUREDNICEK, P.; JAN, J. Deep-learning-based fully automatic spine centerline detection in CT data. In: 2019 41th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Proceedings IEEE EMBC. Berlin, Germany: IEEE, 2019. p. 2407-2410. ISBN: 978-1-5386-1312-2. ISSN: 1557-170X.
  - JAKUBICEK, R.; CHMELIK, J.; JAN, J.; OUREDNICEK, P.; LAMBERT, L.; GAVELLI, G. Fully Automatic CAD System for Spine Localisation and Vertebra Segmentation in CT Data. In: World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018. IFMBE PROCEEDINGS. Singapore: Springer, 2018. p. 223-226. ISBN: 978-981-10-9034-9. ISSN: 1680-0737.
  - JAN, J.; CHMELIK, J.; JAKUBICEK, R.; OUREDNICEK, P.; AMADORI, E.; GAVELLI, G. Spine lesion analysis in 3D CT data – Reporting on research progress. In: AIP Conference Proceedings vol. 1956. AIP conference proceedings. 1. Melville, New York: AIP Publishing, 2018. p. 11-14. ISBN: 978-0-7354-1657-4. ISSN: 0094-243X.

#### Projects

- 2015 present co-investigator of a research contract with Philps Healthcare Nederland (2015 HS 18057003/8500): Analysis of 3D CT Medical Image Data.
- 2020 investigator of submitted application for project TACR Zeta (TJ04000270): Plant Phenotyping Using Artificial Intelligence
- 2020 co-investigator of submitted application for project AZV (NU20-08-00262): Detection of Prostate Cancer in Multiparametric Prostate MRI and Prediction of Gleason Score by Artificial Intelligence
- 2020 co-investigator of submitted application for project TACR Zeta (TJ04000464): Possibilities of Evaluation of Windbreaks with Emphasis on Negative Climat Development
- 2019 investigator of unsupported project TACR Zeta (TJ02000314): New Generation of Quantitative Measurement in Agriculture

#### ABSTRACT

The aim of this work was the development of algorithms for detection segmentation and classification of difficult to define bone metastatic cancerous lesions from spinal CT image data. For this purpose, the patient database was created and annotated by medical experts. Successively, three methods were proposed and developed; the first of them is based on the reworking and combination of methods developed during the preceding project phase, the second method is a fast variant based on the fuzzy k-means cluster analysis, the third method uses modern machine learning algorithms, specifically deep learning of convolutional neural networks. Further, an approach that elaborates the results by a subsequent random forest based meta-analysis of detected lesion candidates was proposed. The achieved results were objectively evaluated and compared with results achieved by algorithms published by other authors. The evaluation was done by two objective methodologies, technical voxel-based and clinical object-based ones. The achieved results were subsequently evaluated and discussed.