

DISS. ETH NO. 21852

Machine Learning Approaches for Structure Analysis in Medical Image Data

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

PETER JOHANNES SCHÜFFLER

M.Sc., Saarland University

born November 9th, 1983

citizen of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Joachim M. Buhmann, examiner

Prof. Dr. Holger Moch, co-examiner

Prof. Dr. Franciscus M. Vos, co-examiner

Prof. Dr. Volker Roth, co-examiner

2014

ABSTRACT

The principal focus of this thesis lies on the investigation of new computational approaches for the automated processing of medical images to identify normal and diseased structures. Medical images constitute a particularity for computer vision methods as they commonly result from highly complex acquisition techniques. Frequently, they visualize biological objects that are hidden to the naked human eye. Two examples of medical images are investigated in this thesis: *microscopic* immunohistochemically stained cancer tissue images known from pathology and *macroscopic* abdominal magnetic resonance images known from radiology. In both cases, the medical task is to diagnose and if needed quantify abnormal structures such as cancer or bowel diseases. We aim to solve this task in computer-aided or fully automated manner to be able to improve daily clinic diagnostics and scientific research on large patient cohorts. This thesis is structured in following parts:

First, we introduce technical terms relevant for this thesis. *Tissue microarrays* (TMA) are medical instruments for experimental cancer research in large patient cohorts. *Magnetic resonance imaging* (MRI) is a medical imaging method used to visualize the gastrointestinal tract. *Crohn's disease* (CD) and *CD severity* are explained.

*Technical
Background*

The data basis of the computer-aided staining estimation pipeline is formed by eight TMA images of clear cell renal cell carcinoma patients and six TMA images of prostate cancer patients. Each image is fully labeled by two medical doctors. Additionally, two labeled MRI datasets of 27 and 35 CD patients are introduced serving as development and validation datasets of our automatic CD detection and severity estimation.

Datasets

For a medical understanding of a variety of cancers, the morphological evaluation of hundreds of histologic tissue images has emerged as fundamental procedure in clinical cancer research. We define in this chapter a new computational pipeline for automated cell nucleus detection, segmentation, classification and staining estimation on this type of images. We investigate similarity based approaches such as (multiple) kernel learning for nucleus classification. Our best classifier reaches a classification accuracy of 83% which is as good as the manual annotation: the inter-pathologist accuracy for classification of 1633 renal clear cell carcinoma nuclei is 80%. Further, active learning for nucleus classification reduces the number of annotated training samples by the factor of two.

*TMA Staining
Estimation
Pipeline*

The automated staining estimation pipeline is implemented in the user-friendly and free Java program TMARKER.

TMARKER

*Single Cell
Segmentation*

Single cell analysis of protein expression profiles constitute an emerging field in recent cancer research. *Highly multiplexed mass cytometry* has been introduced as new imaging method to visualize localized and quantified expression rates of dozens of proteins in single tissue slices. In this chapter, we study the single cell segmentation in this new type of medical images. Our watershed based algorithm exploits the highly registered joint information of multiple membrane and nucleus proteins.

*Automatic
Crohn's Disease
Detection*

As an example of macroscopic computer-aided disease recognition, we investigate in this chapter the automatic CD detection on MRI data. An automated system on MRI basis is favorable for research and daily clinic to process the increasing amount of patient data. We define a novel hierarchical CD segmentation system with two steps: First, diseased areas are coarsely localized in the images. Second, a pixel-wise classification system precisely segments CD in the aforementioned areas. Dedicated image features, such as texture anisotropy, spatial context and higher order statistics are developed for this task. We achieve a CD segmentation with a Dice metric of 91.9% compared to manual segmentations.

*Crohn's Disease
Severity
Assessment*

CD is usually graded in its severity influencing therapy strategies and indicating surgery. Conventional grading systems such as the endoscopic index of severity (CDEIS) are subjective or invasive. Physicians commonly rely on multiple grading systems for a holistic view on the patient. This chapter investigates the potential of MRI to serve as standard for a new CD severity grading system. 14 MRI features manually assessed by four radiologists serve as data basis for an exhaustive model development pipeline. Our proposed CD severity model shows favorable performance compared to the literature models MaRIA and CDA.

*Automatic
Feature
Extraction*

As a novel continuation of the MRI based CD severity assessment, we incorporate two new automatically measured MRI features: *automatic wall thickness* and *dynamic contrast enhancement*. The two dedicated CD descriptors improve the correlation to segmental CDEIS to over 80%.

We conclude the work on computational radiology with a suggestion to combine the automatic CD *detection* with CD *severity estimation* to a holistic medical approach. Automated feature extraction has shown to significantly improve CDEIS regression and should therefore be considered in future applications.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Fokus dieser Arbeit liegt in der Erforschung neuer Methoden für die medizinische Bildanalyse zur automatischen Erkennung gesunder und kranker Strukturen. Solche Strukturen sind mit bloßem Auge oft nicht zu erkennen und müssen daher in komplexen Verfahren sichtbar gemacht werden. Zwei Beispiele medizinischer Bilder werden in dieser Arbeit behandelt: *mikroskopische*, immunhistochemisch gefärbte Krebsgewebsbilder aus der Pathologie und *makroskopische* Kernspintomographiebilder des menschlichen Abdomens aus der Radiologie. In beiden Fällen ist die medizinische Aufgabe, abnormale Strukturen wie Krebs oder Morbus Crohn zu erkennen und gegebenenfalls zu quantifizieren. Wir wollen diese Aufgabe möglichst rechnergestützt und automatisiert lösen um sowohl die klinische Medizin als auch die Forschung an grossen Patientengruppen zu verbessern. Diese Arbeit ist in folgende Teile gegliedert:

Zunächst werden technisch relevante Begriffe erörtert. *Tissue Microarrays* (TMA) sind medizinische Instrumente für experimentelle Krebsforschung an großen Patientenkohorten. MRI ist ein medizinisches Bildgebungsverfahren für die Visualisierung des gastrointestinalen Trakts. Morbus Crohn (CD) und dessen Schweregrad werden erklärt.

Technischer Hintergrund

Acht TMA Bilder des klarzelligen Nierenzellkarzinoms und sechs Prostatakrebs TMA Bilder sind die Datenbasis für die automatische Färbeschätzung. Alle Nuklei in den Bildern sind von zwei Ärzten unabhängig voneinander annotiert. Für die Arbeit an CD Erkennung in MRI werden zwei annotierte MRI Datensätze von 27 bzw. 35 Patienten involviert.

Datensätze

In der klinischen Krebsforschung ist die morphologische Beurteilung von Hunderten von Gewebeproben für ein medizinisches Verständnis vieler Krebsarten nötig. Wir definieren in diesem Kapitel eine neue Methode für die rechnerbasierte Erkennung, Segmentierung, Klassifizierung und Färbeschätzung von Nuklei. Ähnlichkeitsbasierte Klassifikatoren wie (*Multiple*) *Kernel Learner* erreichen eine Genauigkeit von 83% und erreichen damit das Level der Pathologen: Die Inter-Pathologen Genauigkeit für die Erkennung von 1633 Nierenkrebs Nuklei beträgt 80%. Ausserdem beschäftigen wir uns mit *aktivem Lernen*, wodurch die Zahl der benötigten annotierten Nuklei halbiert werden kann.

TMA Färbeschätzung

Die automatisierte TMA Färbeschätzung ist in einem benutzerfreundlichen, freien Java Programm namens TMARKER implementiert.

TMARKER

Die *Einzelzellanalyse* wird in der Krebsforschung immer bedeutender. *Highly Multiplexed Mass Cytometry* ist ein neues Bildgebungsverfahren

Zellsegmentierung

für mehrlagige, hochkorrelierte Proteinbilder aus einem einzigen Gewebeschnitt. Wir stellen eine neue Zellsegmentierungsmethode vor, die von der gemeinsamen Information mehrerer Membranproteine profitiert.

*Automatische
Morbus Crohn
Erkennung in MRI*

Als ein Beispiel für makroskopische Strukturanalyse untersuchen wir in diesem Kapitel die automatische Erkennung von CD in MRI Daten. Ein automatisiertes System dafür wäre für die Forschung und klinische Anwendung vorteilhaft, da es die Verarbeitung der zunehmenden Datenmenge vereinfachen kann. Wir stellen eine neue zweistufige CD Segmentierung vor: Zuerst werden erkrankte Bereiche in den Bildern grob lokalisiert. Diese werden in einem zweiten Schritt pixelgenau segmentiert. Spezifische Bildmerkmale wie Textur-Anisotropie, räumlicher Kontext und Statistiken höherer Ordnung werden für diese Aufgabe hergeleitet. Wir erreichen durch das zweistufige Vorgehen eine CD Segmentierung mit einer Genauigkeit von 91,9% (Dice Metrik).

*Bestimmung des
Morbus Crohn
Schweregrads*

CD wird in der Regel nach Schweregrad eingestuft, welcher die Therapiestrategie massgeblich beeinflusst. Herkömmliche Bewertungssysteme für den Schweregrad sind aber sehr subjektiv oder invasiv. Häufig verlassen sich Ärzte daher auf mehrere Graduierungssysteme für einen ganzheitlichen Eindruck vom Patienten. Wir untersuchen daher, inwieweit MRI als Standard für eine neue CD Schweregraduierung dienen kann. Dazu werden 14 durch vier Radiologen manuell annotierte CD Merkmale mit dem endoskopischen Schweregrad (CDEIS) in Zusammenhang gebracht. Aus einer umfangreichen Regressionsanalyse resultiert ein Modell mit signifikant höherer Korrelation zum CDEIS als die der beiden bekannten Modelle MaRIA und CDA.

*Automatische
Gewinnung von
CD Merkmalen*

Eine Neuheit in der MRI-basierten CD Schweregradbewertung ist die Involvierung der zwei *automatisch* gewonnenen CD Merkmalen *Wanddicke* und *dynamische Kontrastverstärkung*. Die Korrelation zum CDEIS kann mit ihnen auf über 80% angehoben werden.

Am Schluss dieser Arbeit wird die Kombination der automatischen CD *Erkennung* mit der *Bewertung* des Schweregrads zu einer ganzheitlichen medizinischen Untersuchung erörtert. Die automatisch gewonnenen CD Merkmale können die CDEIS Regression deutlich verbessern und sollten auf jeden Fall in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.