



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERIA DE LA COMPUTACIÓN

Segmentación de Tumores Cerebrales de Alto Grado de Malignidad  
(Glioblastoma Multiforme) a Partir de Imágenes de Resonancia Magnética

**T E S I S**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS  
(COMPUTACIÓN)**

**PRESENTA:  
CARLOS SÁNCHEZ PERALES**

**TUTOR: DR. ERNESTO BRIBIESCA CORREA  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATEMATICAS  
APLICADAS Y EN SISTEMAS  
UNAM**

**COTUTORA: DRA. NIDIYARE HEVIA MONTIEL  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATEMATICAS  
APLICADAS Y EN SISTEMAS - MÉRIDA  
UNAM**

**MÉXICO, D. F. JULIO 2014.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# Resumen

En este trabajo de tesis se presenta un estudio relacionado con la segmentación de tumores cerebrales de grado IV, también conocidos como Glioblastomas multiformes.

Entre los hallazgos generados por este trabajo se encuentran los siguientes: 1) Es posible la segmentación de este tipo de tumor a través de técnicas de segmentación de imágenes basadas en Level sets y clasificación difusa. 2) Los principales problemas detectados están relacionados directamente con el protocolo de adquisición de las imágenes, al no contar con un protocolo de adquisición estandarizado ocasiono serios problemas durante la segmentación, esto fue corroborado gracias a que se contaba con una base de datos externa obtenido mediante un protocolo controlado y en este caso la segmentación fue mucho más precisa

# Agradecimientos

Al Dr. Ernesto Bribiesca Correa por haberme brindado la oportunidad de colaborar en el proyecto de Segmentación de Tumores Cerebrales de Alto Grado de Malignidad (Glioblastoma Multiforme) a Partir de Imágenes de Resonancia Magnética

A la Dra. Nidiyare Hevia Montiel por la invaluable ayuda en los aspectos técnicos relacionados con el tratamiento computacional de los métodos de clasificación y revisión del trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT, por la beca otorgada durante los cuatro semestres del Programa de Maestría en Ciencia e Ingeniería de la Computación.

Al equipo médico del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco" en la ciudad de México por su ayuda en la explicación de los aspectos médicos del problema, así como por haber proporcionado el material de trabajo.

# Índice general

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Introducción</b>                                   | <b>1</b>  |
| 1.1. Estado del arte . . . . .                           | 2         |
| 1.2. Definición del problema . . . . .                   | 6         |
| 1.3. Justificación . . . . .                             | 7         |
| 1.4. Objetivos . . . . .                                 | 8         |
| <b>2. Tumores cerebrales</b>                             | <b>9</b>  |
| 2.1. El cerebro humano . . . . .                         | 9         |
| 2.2. Tumores cerebrales . . . . .                        | 10        |
| 2.3. Clasificación de tumores cerebrales (OMS) . . . . . | 11        |
| 2.3.1. Gliomas . . . . .                                 | 12        |
| <b>3. Imagenología por resonancia magnética (IRM)</b>    | <b>20</b> |
| 3.1. Física de las IRM . . . . .                         | 21        |
| 3.1.1. Campos magnéticos de protones . . . . .           | 21        |
| 3.1.2. Alineación y precesión . . . . .                  | 21        |
| 3.1.3. Obtención de la señal de RM . . . . .             | 22        |
| 3.1.4. Procesos de relajación . . . . .                  | 23        |
| 3.2. Tipos de secuencias de RM . . . . .                 | 24        |
| 3.2.1. Secuencia SPIN-ECHO (SE) . . . . .                | 25        |
| 3.2.2. Secuencias Gradiente-Echo (GRE) . . . . .         | 28        |
| 3.2.3. Secuencias Inversion Recovery (IR) . . . . .      | 30        |
| 3.2.4. Secuencia FLASH . . . . .                         | 32        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>4. Segmentación en Imágenes por Resonancia Magnética</b>       | <b>34</b> |
| 4.1. Problemas de IRM . . . . .                                   | 34        |
| 4.1.1. Ruido . . . . .  | 35        |
| 4.1.2. Inhomogeneidad de intensidades . . . . .                   | 38        |
| 4.1.3. Variaciones de intensidad entre cortes . . . . .           | 41        |
| 4.1.4. Intensidades no estandarizadas . . . . .                   | 47        |
| 4.2. Segmentación de tumores cerebrales a partir de IRM . . . . . | 49        |
| 4.2.1. Mejora de contraste . . . . .                              | 49        |
| 4.2.2. Segmentación de imágenes . . . . .                         | 51        |
| 4.2.3. Segmentación mediante Level sets. . . . .                  | 53        |
| 4.2.4. Segmentación mediante clasificación difusa . . . . .       | 62        |
| <b>5. Metodología y materiales</b>                                | <b>64</b> |
| 5.1. Base de datos . . . . .                                      | 64        |
| 5.1.1. Grupo 1 . . . . .  | 64        |
| 5.1.2. Grupo 2 . . . . .  | 65        |
| 5.2. Metodología . . . . .  | 66        |
| 5.2.1. Preprocesamiento . . . . .                                 | 68        |
| 5.2.2. Segmentación de GBM . . . . .                              | 72        |
| 5.2.3. Segmentación interna del GBM . . . . .                     | 75        |
| <b>6. Resultados</b>  | <b>77</b> |
| 6.1. Segmentación de GBM . . . . .                                | 77        |
| 6.2. Errores en la segmentación . . . . .                         | 78        |
| 6.2.1. Falta de realce en los bordes . . . . .                    | 78        |
| 6.2.2. Contornos hiperintensos no existentes. . . . .             | 81        |
| 6.2.3. Regiones disjuntas y cercanas entre si. . . . .            | 82        |
| 6.2.4. Vasos sanguíneos . . . . .                                 | 83        |
| 6.3. Segmentación interna del GBM . . . . .                       | 84        |

|  |           |
|--|-----------|
| 6.4. Evaluación de las segmentaciones . . . . .                | 86        |
| 6.4.1. Volumen . . . . .                                       | 86        |
| 6.4.2. Índices de similitud . . . . .                          | 89        |
| 6.4.3. . . . .   | 92        |
| 6.4.4. Análisis estadístico mediante test de Student . . . . . | 92        |
| 6.4.5. Discusión de los resultados . . . . .                   | 95        |
| <b>7. Conclusión</b>   | <b>99</b> |

# Capítulo 1

## Introducción

Los tumores cerebrales son una de las enfermedades cerebrales más comunes, por lo que su diagnóstico y tratamiento tienen una importancia vital para los pacientes que los padecen. Aquellos tumores que se originan directamente en el cerebro se llaman tumores cerebrales primarios y no todos los tumores cerebrales primarios son malignos. Los tumores benignos no son agresivos y por lo general no se diseminan en los tejidos circundantes a él, aunque esto no les resta la posibilidad de causar la muerte a quien lo padece [WebMD 2012]. Un tumor es una masa de tejido que está formado por una acumulación de células anormales. Normalmente, las células del cuerpo envejecen, mueren y son reemplazadas por células nuevas. Con los tumores este ciclo es interrumpido y las células anormales no mueren y se añaden a la masa tumoral por lo que ésta continua creciendo.

Los glioma son una clase de tumores cerebrales los cuales se originan a partir de células gliales en el cerebro. El Glioblastoma Multiforme (GBM) es el más común y maligno entre las neoplasias de la glía (gliomas), una neoplasia es una masa anormal de tejido que crece sin control aparente, en este caso el crecimiento anormal se presenta en células gliales, las cuales son células del sistema nervioso que desempeñan, de forma principal, la función de soporte de las neuronas. Clínicamente, los gliomas se dividen en cuatro grados, de los cuales el grado IV o glioblastoma multiforme es el más agresivo de ellos.

Debido al grado de malignidad de este tipo de tumor y al reto que presenta su detección y extracción en imágenes, se han desarrollado gran cantidad de métodos para segmentar los GBM en imágenes.

La segmentación de imágenes es un campo fundamental en la visión por



computadora y una gran cantidad de métodos se han desarrollado con la finalidad de procesar imágenes y extraer información de interés contenida en ellas. Los algoritmos de segmentación pueden ser clasificados en tres grupos: manuales, semiautomáticos y automáticos. En el caso de segmentación manual implica que un experto lleve a cabo la extracción del tumor de manera manual y requiere de una gran cantidad de tiempo y esfuerzo.

Los algoritmos de segmentación semiautomáticos necesitan ser inicializados mediante la inicialización de parámetros o incluso regiones de interés por parte del usuario, mientras que los algoritmos automáticos deben ser capaces de extraer las regiones de interés sin ninguna manipulación por parte del usuario. Los resultados de los algoritmos de segmentación son afectados directamente por artefactos presentes en las imágenes tales como ruido, falta de homogeneidad en los niveles de gris y bajo contraste entre regiones.

La segmentación de estructuras anatómicas y patologías es una tarea fundamental ya que los resultados se convierten en la base de otros métodos que trabajan con dichas estructuras. Los métodos computacionales para llevar a cabo la segmentación varían ampliamente dependiendo de la aplicación específica y la modalidad de imagen que se utilice. La segmentación de GBM es considerada de gran reto pues la patología presenta una composición heterogénea y consta de diversos componentes, incluyendo regiones de necrosis, vascularidad y zonas de edema, además de que los GBM varían en forma y tamaño, pueden aparecer en cualquier parte del cerebro y pueden provocar la deformación de los tejidos circundantes.

## 1.1. Estado del arte

Las imágenes médicas son utilizadas para obtener información acerca de la estructura anatómica de los órganos o patologías. Con respecto a tumores cerebrales, la detección de cambios y la medida del volumen se han venido utilizando para evaluar el crecimiento del tumor o la respuesta del tratamiento [Miller 1981, Therasse 2000]. Para extraer las estructuras de interés de forma automática se suelen utilizar métodos de segmentación de imágenes. La principal motivación para la búsqueda de métodos de segmentación automáticos es aliviar el trabajo de segmentación manual [Pirzkall 2001]. La producción de segmentaciones manuales es un proceso extremadamente lento que logra mostrar detalles finos y precisos que, sin embargo, exigen un mayor tiempo de los expertos médicos [O'Donnell 2001]. El segundo problema es que la segmentación está sujeta a variaciones tanto entre observadores

y dentro del mismo observador, es decir, la segmentación varía incluso si es realizada por el mismo experto o si es realizada por otros [Mazzara 2004].

La segmentación de tumores cerebrales consiste en separar los diferentes tejidos tumorales presentes en un conjunto de imágenes de un paciente de los tejidos normales del cerebro, por lo general la detección de estos tejidos suele ser fácilmente detectable, sin embargo, la segmentación precisa no suele ser de esta manera. Los métodos de segmentación pueden ser clasificados en tres grupos: manuales, semiautomáticos y automáticos.

La segmentación manual, como su nombre lo indica, consiste en delimitar de manera manual el tumor y los diferentes tejidos que lo conforman. Especialistas y expertos (radiólogos, neurocirujanos, etc ), no sólo hacen uso de la información presentada en la imagen sino también de conocimientos anatómicos y además del conocimiento generado por su propia experiencia, una cualidad difícil de implementar en un algoritmo automático. En la práctica, la selección de la región del tumor es una tarea tediosa que requiere una gran cantidad de tiempo.

La segmentación automática de tumores cerebrales representa un campo abierto e interesante para las áreas de aprendizaje de máquina y procesamiento digital imágenes, ya que representa un problema que los humanos pueden aprender a hacerlo con eficacia, pero el desarrollo de métodos automáticos de alta precisión sigue siendo un problema difícil [Prastawa 2003].

Por otro lado, en la segmentación semiautomática usualmente hay un “supervisor”, el cual se encarga de verificar los resultados en cada etapa de la segmentación y cambiar los parámetros para ajustar ésta.

A continuación se da un panorama del estado del arte de las técnicas de segmentación de glioblastomas multiforme.

Clark et al. [Clark 1998] integra técnicas basadas en conocimiento y análisis de histogramas multiespectrales para aplicar un agrupamiento difuso. Vaidyanathan et al. [Vaidyanathan 1995] compararon dos algoritmos basados en técnicas de agrupamiento: k-vecino más cercano y agrupamiento difuso. Los autores consideraron 9 clases de tejido: fondo, líquido cefalorraquídeo, materia blanca, materia gris, grasa, músculo, tumor, edema y necrosis. También evaluaron un enfoque de crecimiento de regiones, encontraron que el agrupamiento difuso fue mejor que las otras técnicas utilizadas.

Prastawa et al. [Prastawa 2003] presentan una novedosa técnica basada en el algoritmo Esperanza-Maximización (EM) guiado por atlas de probabilidades, por lo que realiza registro entre el sujeto y el atlas. Corso et al. [Corso 2006]

utilizan un clasificador bayesiano para segmentar los diferentes tejidos tumorales. Hongming et al. [Hongming 2010] y Gooya et al. [Gooya 2012] también proponen un método basado en el algoritmo EM, utiliza un atlas de probabilidades a priori para hacer crecer las regiones del tumor y edema, después de cada paso, se modifica la segmentación y el atlas, finalmente el algoritmo EM refina los parámetros y las probabilidades del atlas. [Hongming 2010] presentan un método a partir de la segmentación multispectral obteniendo información estadística de un conjunto de datos y clasificándola mediante un algoritmo de Máquinas de Soporte Vectorial (SVM) y mediante teoría de grafos es que se realiza la segmentación. Su et al. [Su 2012] utilizan clasificación difusa para separar tejidos en seis clases, finalmente aplican un clasificador SVM para refinar la segmentación difusa, tomando diversas características en base a diversas secuencias de resonancia magnética.

En estos trabajos se observa que se utilizan algoritmos de clasificación, por lo que tienen el respaldo del método que se implementa en cada uno, los cuales han quedado bien demostrados en la literatura correspondiente. Por otro lado, los métodos reportan resultados favorables pues en algunos casos se reporta que al comparar con otras técnicas la segmentaciones de Glioblastomas son similares y al comparar con segmentaciones manuales también se logran resultados satisfactorios, sin embargo, todas estas técnicas requieren de una base de datos de imágenes lo suficientemente grande para poder realizar la fase de entrenamiento correspondiente.

Liu et al. [Liu 2005] proponen un método de segmentación basado en agrupación difusa con interacción del usuario. Philips et al. [Phillips 1995] realizan un análisis usando tres secuencias de imágenes de resonancia magnética (T1, T2 y PD <sup>1</sup>) aplicando agrupación difusa supervisada. Veloz et al. [Veloz 2007] utiliza agrupación difusa para obtener las semillas adecuadas para un crecimiento de regiones, estas semillas se obtienen al aplicar morfología matemática para obtener el esqueleto del objeto binario que forma el tumor. Moonis et al. [Moonis 2002] proponen un método basado en conectividad difusa, el cual agrupa voxeles en base a su conectividad en lugar de intensidad de gris, el método fue aplicado a imágenes por resonancia magnética en secuencias T1 y T2<sup>2</sup>. Fletcher-Heath et al. [Fletcher-Heath 2001] también proponen un método utilizando tres secuencias de imágenes de resonancia magnética (T1, T2 y PD) , aplican agrupación difusa para obtener una segmentación inicial y mediante técnicas de procesamiento de imágenes remueven la necrosis del volumen utilizando el histograma de la secuencias T1, finalmente procesando

---

<sup>1</sup>Proton density

<sup>2</sup>En el capítulo 3 se explicará en que consisten estas secuencias.

los resultados y utilizando una base de datos de conocimiento a priori, un atlas, realizan la segmentación final.

Es importante señalar que los GBM, como se verá más adelante, están conformados visualmente por diferentes niveles de gris, llegando a tomar incluso la intensidad de la materia gris o blanca, en los métodos mencionados en el párrafo anterior se explotan estas características junto con el hecho de poseer información espacial. Las técnicas difusas poseen la capacidad de clasificar un pixel no solo en una clase si no en varias por lo que añaden mayor flexibilidad al tomar decisiones sobre a que clase puede pertenecer un pixel. Aún así es conveniente contar con más información para poder efectuar una mejor clasificación, una manera de obtenerla es contar con mas de una sola secuencia por lo que los métodos procesan información multiespectral, lo que implica tener un protocolo de adquisición mas controlado y contar con técnicas de registro de imágenes para evitar fallos al procesar de manera espacial los datos. Sin embargo, este tipo de métodos difusos involucra el uso de una mayor cantidad de parámetros que tienen que ser establecidos.

Zukic et al. [Zukic 2011] utiliza un contorno inicial por parte del usuario y mediante el uso de fuerzas aplicadas en el crecimiento de poliedros se logra el crecimiento del modelo y la segmentación del tumor.

Hori et al. [Hori 2010] proponen el uso de contornos activos (ACM) para extraer el contorno del tumor, primero extraen el volumen de interés de las imágenes de resonancia magnética, posteriormente utilizan una técnica de escaner en espiral para transformar el volumen en una imagen en dos dimensiones, es en esta imagen donde se aplica el ACM.

Droske et al. [Droske 2005] propusieron un método basado en level sets para particionar la imagen en regiones con propiedades similares basado en el conocimiento a priori de las intensidades de los pixeles de los tejidos. Las características de homogeneidad tomadas fueron intensidad de gris y el gradiente de la imagen. Ho et al. [Ho 2002] ejecutan un level set sobre una imagen modificada formada a partir de una secuencia de RM tipo T1, mediante clasificación difusa generan un mapa de probabilidades y en cada iteración del level set ajustan a éste mismo en base al mapa generado. Lefhon et al. [Lefhon 2003] proponen un algoritmo basado en level sets utilizando procesadores gráficos (GPU) para incrementar el procesamiento y reducir el tiempo de procesamiento computacional del algoritmo. Cobzas et al. [Cobzas 2007] también utilizan un level set pero éste es ejecutado sobre un mapa de características obtenidas a partir de secuencias de imágenes por resonancia magnética (IRM) tipo T1, T2 y T1 con contraste, las caracterís-

ticas son obtenidas a partir de niveles de intensidades de gris y también de un mapa de probabilidades.

Cada vez es más común encontrar trabajos que utilizan alguna modalidad de contornos activos o modelos deformables

Esto es sólo una muestra del estado del arte en la segmentación de glioblastoma multiforme, se observa que la tendencia es trabajar con diferentes modalidades de resonancia magnética e implementar métodos basados en contornos activos o agrupamiento difuso, ambas herramientas demuestran tener un alto grado de robustos pero también de flexibilidad, por ejemplo, en el caso del agrupamiento difuso no clasifica de manera rígida en clases, si no que agrupa en grados de pertenencia a las distintas clases buscadas.

## 1.2. Definición del problema

Cuando se trabaja con tumores cerebrales surgen problemas que hacen que su segmentación sea mas complicada. Hay una gran cantidad de tipos de tumores cerebrales, muchos de ellos comparten características en común, por ejemplo, tumores de diferente tipo pueden presentar regiones de necrosis aún cuando pertenecen a tipos de tumores diferentes. Algunos de ellos pueden deformar las estructuras que lo rodean. Las regiones de necrosis y edema provocan un cambio en los niveles de gris en las imágenes de resonancia magnética, por ejemplo pixeles que corresponden a materia gris y deberían mostrarse en un tono gris claro llegan a visualizarse en tonos mas oscuros. El uso de modelos estadísticos o de aprendizaje son difíciles de implementar.

La segmentación de las estructuras internas tanto del cerebro como de los tumores cerebrales es de gran interés para el estudio y el tratamiento de éstos así como mejorar el tratamiento quirúrgico o de radioterapia contra los tumores. En la segmentación de tumores cerebrales es deseable tener datos tales como su localización, forma así como su influencia en otras estructuras [Khotanlou 2008].

En base a estas complicaciones y la estructura heterogénea de un glioblastoma multiforme, es para la comunidad médica de suma importancia contar con herramientas para lograr la tarea de localización, delimitación y extracción del GBM a partir de imágenes por resonancia magnética.

Recientemente técnicas invasivas y peligrosas como la angiografía cerebral ha sido abandonada a favor de métodos no invasivos como la Tomografía Computarizada (TC) y Resonancia Magnética (RM), sin embargo, hoy en

día las IRM se ha comenzado a utilizar en mayor medida debido a que tiene mayor sensibilidad para la detección de tumores y presenta mayor contraste [WebMD 2011], [Medscape 2013]. Por otro lado la TC es muy útil clínicamente, sin embargo, existen riesgos potenciales de adquirir cáncer debido a la radiación ionizante generada [Pearce 2012]. Por lo que contar con métodos de segmentación en IRM se ha convertido en un tema de suma importancia para la comunidad clínica y científica.

### 1.3. Justificación

Con el aumento de la esperanza de vida se ha incrementado la incidencia a nivel mundial de los tumores del sistema nervioso central. Dentro de los tumores cerebrales con peor pronóstico se encuentran los gliomas malignos (grado III y IV), los cuales se asocian a un alto índice de mortalidad [SS 2013]. Por esta razón es necesario ofrecer al profesional dedicado al cuidado de la salud una herramienta que pueda asistir en el diagnóstico y tratamiento oportuno contra los gliomas malignos. Diversas entidades de investigación reportan datos estadísticos diferentes sobre los GBM, esto nos dice que aún es necesario realizar más investigación en este tipo de tumor, algunos datos son los siguientes.

De acuerdo a la [ABTA 2012], sus estudios estadísticos han demostrado:

- Segunda causa de muerte en varones y mujeres menores a 20 años;
- Segunda causa principal de muertes relacionadas con cáncer en hombres de edades entre 20 a 39 años;
- Quinta causa de muerte en mujeres entre edades de 20 a 39 años.

De acuerdo a [Sloan 2011] los gliomas se ha determinado que son los tumores cerebrales primarios más frecuentes en el adulto, variando su prevalencia hasta un 80 % de todos los gliomas

En México un estudio realizado durante los años 1987 a 1994 encontró que de 1776 pacientes el 33 % presentaron cuadros relacionados con Glioblastomas Multiformes [Lopez 2000].

Actualmente los tumores malignos ocupan el tercer lugar en la lista de las principales causas de muerte en el país; el 12.9 por ciento de las defunciones totales fueron por este tipo de tumor [INEGI 2005].

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía se llevan a cabo numerosos estudios sobre GBM, la gran cantidad de trabajo que hace que realizar segmentaciones manuales para cada paciente sea una tarea casi imposible de realizar, por esta razón, contar con un método de segmentación específico sería de gran ayuda para el personal especializado que tiene que llevar a cabo el análisis y estudio de este tipo de tumor además se espera que con el desarrollo de este trabajo se optimice la extracción del GBM a partir de IRM y disminuya el tiempo que requiere una segmentación manual al hacerlo de manera semiautomática.

El desarrollo del presente trabajo contribuirá en el procesamiento de imágenes de resonancia magnética, en específico en secuencias de imágenes del tipo FLASH las cuales no se han explotado en comparación con secuencias tipo T1 y T2 para la asistencia en el diagnóstico médico de tumores cerebrales grado IV. En el capítulo 3.2.4 se explicará en que consiste este tipo de secuencia.

## 1.4. Objetivos

Objetivo general:

El objetivo principal de este trabajo es desarrollar un algoritmo para la segmentación de Glioblastomas Multiforme a partir de IRM. El método se desarrollará para trabajar sobre secuencias de imágenes tipo FLASH.

Objetivos específicos:

- Implementar algoritmos para llevar a cabo el preprocesamiento de las imágenes, los cuales se describirán más adelante en el capítulo 5.
- Implementar el algoritmo para llevar a cabo la segmentación del GBM a partir de las imágenes de resonancia magnética.
- Implementar la segmentación de las regiones de necrosis y las regiones de vascularización del GBM.
- Evaluación de las segmentaciones respecto a segmentaciones manuales hechas por expertos.

## Capítulo 2

# Tumores cerebrales

En este capítulo se revisan algunas de las características del cerebro humano y de los tumores cerebrales. Se lleva a cabo una revisión general de la estructura anatómica del cerebro y se da una caracterización de los distintos gliomas que afectan a este órgano. Esta caracterización de los gliomas es de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS).

### 2.1. El cerebro humano

El cerebro es uno de los órganos más complejo de los seres humanos, forma parte del sistema nervioso central. Está rodeado por el cráneo y se compone de materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo [Martini 2004]. La materia gris está formada por neuronas y células gliales, también conocidas como neuroglia o simplemente glía, las cuales controlan la actividad cerebral; la materia blanca forma una capa la cual es parte de la corteza cerebral. La materia blanca consta de axones mielinizados los cuales conectan la corteza cerebral con otras regiones internas del cerebro [Waxman 1999]. En la figura 2.1 se muestra como está distribuida la materia gris y blanca cerebral. El líquido cefalorraquídeo suministra al cerebro nutrientes y hormonas, éste rodea al cerebro y a la médula espinal, está compuesto por glucosa, sales, enzimas y células blancas de la sangre. Este fluido circula a través de canales (ventrículos) alrededor de la médula espinal y el cerebro para protegerlos de lesiones [Woolsey 2003]. Entre el cráneo y el cerebro hay otro tejido denominado las meninges. Las meninges se componen de tres capas que protegen el cerebro y la médula espinal.



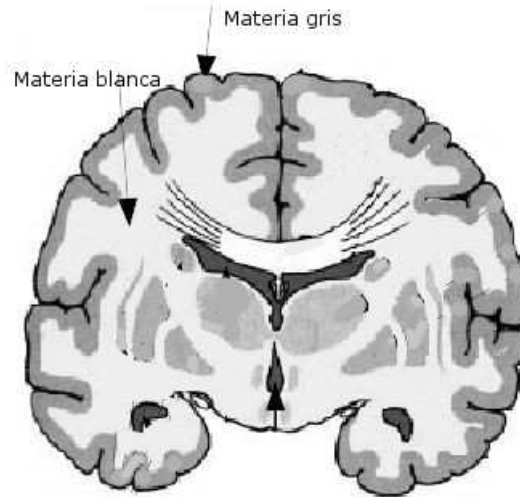


Figura 2.1: Materia gris y blanca en un corte coronal del cerebro. Tomada y editada de [Marieb 2000]

## 2.2. Tumores cerebrales

Un tumor cerebral es una masa intracraneal producida por un crecimiento descontrolado de las células localizado principalmente en neuronas, tejido linfático, las células gliales, vasos sanguíneos, glándulas pituitaria y pineal o cráneo. Los tumores cerebrales se clasifican en función de: (a) tipo de tejido que lo forma, (b) su ubicación, (c) si es benigno o maligno, y (d) otras consideraciones. Los tumores cerebrales pueden ser primarios, aquellos que se originan en el cerebro y son nombrados de acuerdo al tipo de células de las que se origina, o secundarios, aquellos que se desarrollan en el cerebro como consecuencia de la diseminación de células de un tumor maligno que puede estar localizado en cualquier órgano del cuerpo. Pueden ser benignos (no cancerosos) lo cual indica que no se propaga o no invade tejidos circundantes, o pueden ser malignos e invasivos, es decir, se extienden por los tejidos circundantes al tumor. Los tumores cerebrales secundarios o metastásicos tienen su origen en las células tumorales que se extienden hacia el cerebro desde otro sitio del cuerpo.

Los tumores cerebrales, tienen asociados distintos tipos de tejido como pue-

den ser tejido necrosado o edema, como se muestra en la Figura 2.2.

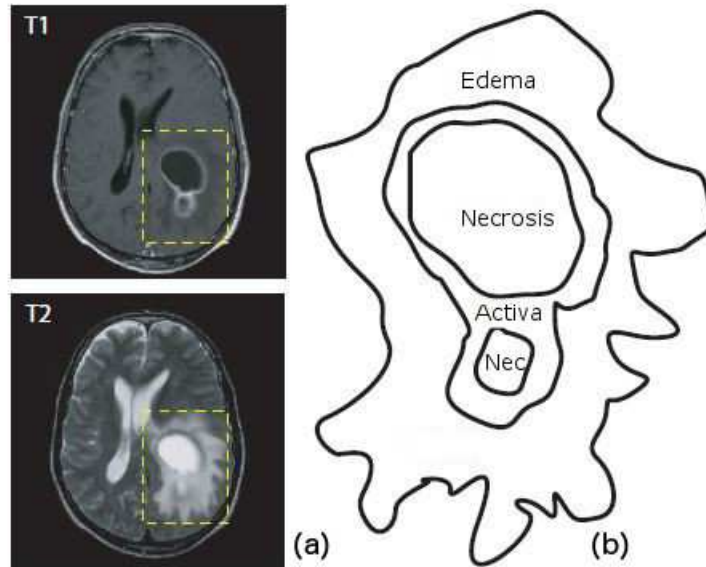


Figura 2.2: Tejidos asociados a un tumor cerebral: (a) IRM. (b) Esquema de los tejidos asociados a un tumor: necrosis, vascularización (o región activa) y edema. Tomada de [Corso 2006]

### 2.3. Clasificación de tumores cerebrales (OMS)

La clasificación de los gliomas se basa generalmente en el tejido de origen y localización. El grado de malignidad del tumor se determina por las características histopatológicas del tumor. Debido a la considerable variedad inusual y la biología de los tumores cerebrales, ha sido extremadamente difícil desarrollar un sistema de clasificación histológico ampliamente aceptado [Doolittle 2004]. En este texto se utiliza la clasificación desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) centrándonos en los gliomas.

### 2.3.1. Gliomas

Los gliomas son tumores cerebrales que se desarrollan a partir de las células gliales<sup>1</sup>. Aproximadamente la mitad de todos los tumores cerebrales primarios y una quinta parte de todos los tumores primarios de la médula espinal se forman a partir de células gliales. Los gliomas tienden a crecer en los hemisferios cerebrales, pero también pueden ocurrir en el tronco cerebral, nervios ópticos, la médula espinal y el cerebelo. Los gliomas se dividen en subgrupos en función del origen de las células gliales. El tipo de secuencia de IRM utilizado comúnmente para la visualización de este tipo de tumores son T1, T2 y ambas con realce de contraste [Upadhyay 2011]. El agente suministrado en la mayoría de los casos es Gadolinio, el cual es un químico utilizado para contrastar vasos sanguíneos en IRM.

#### 2.3.1.1. Ganglioma

Los gangliomas son tumores de crecimiento lento que se presentan en niños y adultos jóvenes. Los lóbulos temporales y hemisferios del cerebelo son los lugares más comunes para este tipo de tumores. En este tipo de tumores no se observa edema circundante, pero por lo general se acompañan con un quiste. En IRM T1 aparece hipointenso (mas oscuro que la materia gris y mas brillante que el líquido cefalorraquídeo) e hiperintenso en IRM T2 [Wen 2001], en la Figura 2.3 se puede observar este tipo de tumor.

Figura 2.3:

#### 2.3.1.2. Oligodendroglioma

Son tumores de crecimiento lento, y con frecuencia se encuentran dentro de los lóbulos frontal, temporal o parietal. Los oligodendroglioma son compactos y homogéneos, las células del borde son bien definidas. Dentro del tumor existe ramificación de vasos sanguíneos [Engelhard 2003]. Cuando no muestra quistes, se habla de un oligodendroglioma de bajo grado, en las IRM T1 generalmente se muestra una masa hipointensa mientras que en IRM T2 se muestra una masa hiperintensa rodeado de edema, en la Figura 2.4 se puede observar este tipo de tumor.

---

<sup>1</sup>Las células gliales son células del sistema nervioso que desempeñan, de forma principal, la función de darle soporte a las neuronas.

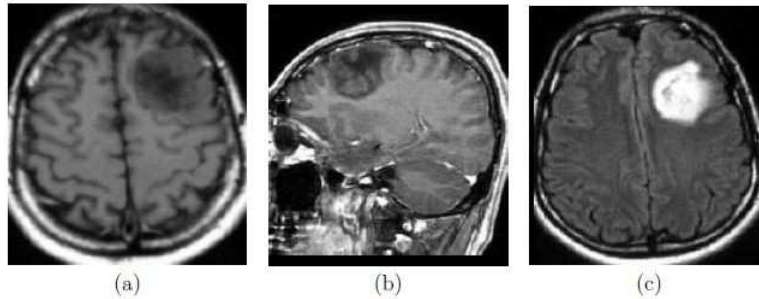


Figura 2.4: Oligodendroglioma de bajo grado. (a) corte axial con contraste en un IRM T1, la región del tumor se muestra hipointensa, en (b) se muestra un corte sagital del tumor en IRM T1, finalmente en (c) corte axial con contraste en una IRM FLAIR, la región del tumor se muestra hiperintensa.[Peretti 2013].

Si el tumor presenta quistes, en IRM T1 se muestran una variedad de tonos hipointensos mientras que en IRM T2 el tumor aparece hiperintenso, especialmente en la región del quiste (Figura 2.5).

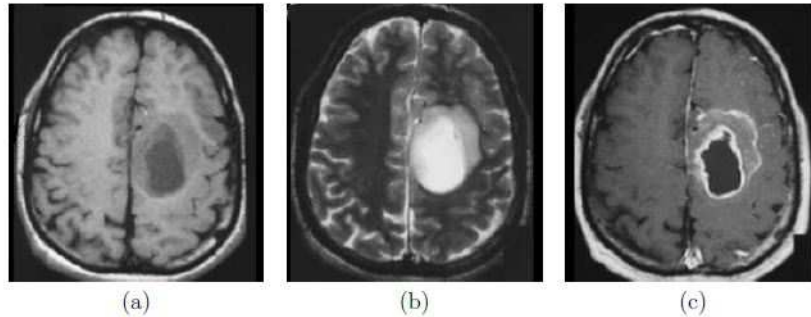


Figura 2.5: Oligodendroglioma con quistes. (a) Imagen T1, muestra variedad de niveles de gris hipointensos en la región del tumor. (b) Imagen T2, muestra hiperintensidades especialmente en la zona de quistes. (c) Imagen T1 con contraste muestra la región de quiste diferenciada de la zona de contacto con el cerebro [Engelhard 2003].

### 2.3.1.3. Ependimoma

Los ependimomas son tumores gliales que surgen a partir de células ependimales en el cerebro. Este tipo de tumor puede ser tanto benigno como

maligno. Las lesiones intracraneales se presentan generalmente desde el techo del cuarto ventrículo en niños, mientras que los ependimomas espinales suelen ocurrir en adultos. La presencia de edema es poco común. Al administrar agente de contraste la intensidad del tumor en IRM aumenta de manera homogénea. Los ependimomas aparecen como una zona hipointensa en T1 e hiperintensa en FLAIR<sup>2</sup>. Los ependimomas son generalmente hiperintensos en las imágenes T2 [Henson 2005, Wen 2001], en la Figura 2.6 se puede observar este tipo de tumor.

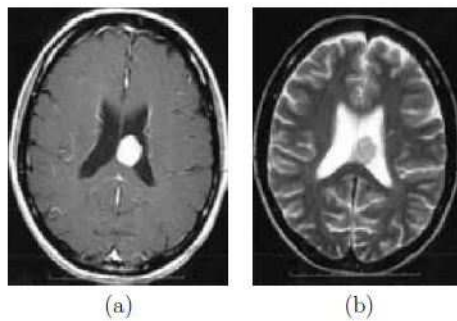


Figura 2.6: Ependimoma. (a) IRM T2 axial con contraste y (b) IRM FLAIR con agente de contraste, del mismo tumor [Maksoud 2002].

#### 2.3.1.4. Astrocitoma

Los astrocitomas son los tumores cerebrales primarios derivados de células de tejido conectivo llamadas astrocitos, que son células gliales en forma de estrella. Ellos son el tipo más común de los tumores cerebrales y representan aproximadamente el 40% de todos los tumores cerebrales primarios. Los astrocitomas se incluyen en la categoría de los tumores malignos debido a la aparición de determinadas características: atipia, mitosis, proliferación endotelial y necrosis [Daumas-Duport 1992, Daumas-Duport 2000]. Estas características reflejan el potencial maligno del tumor en términos de la invasión y la tasa de crecimiento. Los tumores que no presentan alguna de estas características son de grado I y los que tienen una de estas características son de grado II, los tumores con 2 criterios y los tumores con 3 o 4 criterios son los grados III y IV, respectivamente. Así, el grupo de los astrocitomas de bajo grado son los grados I y II mientras que astrocitomas de alto grado son de grado III y IV.

<sup>2</sup>En el capítulo 3 se explicará en que consisten esta secuencias.

- Astrocitomas de bajo grado (grados I y II)

Los tumores de este tipo son bien diferenciados y crecen relativamente lento, pero pueden propagarse a los tejidos vecinos. La ubicación de estos tumores es el hemisferio cerebral (ocurre a menudo en la región frontal o la materia blanca subcortical), el cerebelo o tronco cerebral. Los tumores más comunes de este tipo son el astrocitoma pilocítico y el astrocitoma difuso, que se producen sobre todo en niños y adultos jóvenes [Henson 2005, Wen 2001]. En el estudio de los astrocitomas de bajo grado tanto la tomografía computarizada como la resonancia magnética son utilizados para el diagnóstico de dichos tumores. En IRM T1, el tumor se muestra hipointenso en comparación con el tejido cerebral circundante. En IRM T2 y FLAIR el tumor y edema que lo rodea se observa hiperintenso ( Vease Figura 2.7 y Figura 2.8) [Daumas-Duport 1992, Henson 2005].

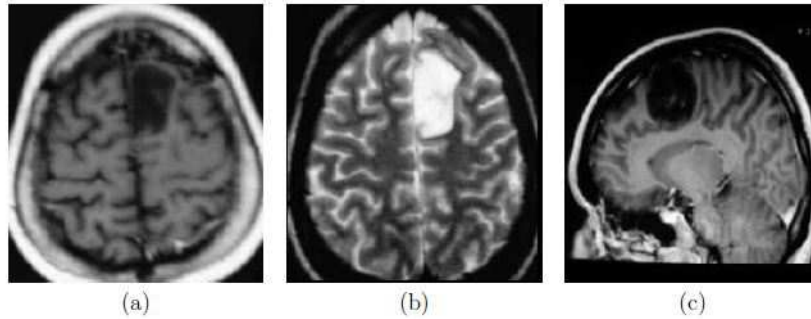


Figura 2.7: Astrocitoma grado I. (a) Corte axial de IRM T1. (b) Corte axial en IRM T2. (c) Corte sagital del mismo tumor en IRM T1 [Peretti 2013].

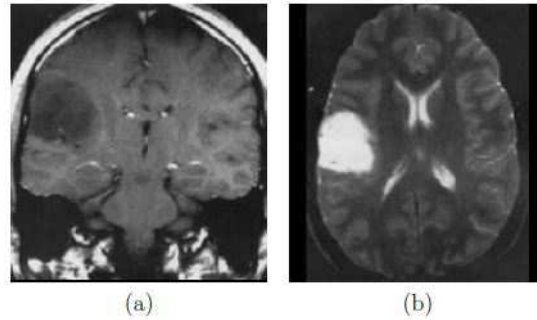


Figura 2.8: Astrocitoma difuso o grado II. (a) Corte coronal en IRM T1 con contraste. (b) IRM T2 con contraste del mismo tumor [Peretti 2013].

- Astrocitomas de alto grado (grados III y IV)

El Astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme (GBM) son los tumores más comunes de este tipo y cuentan con aproximadamente el 30% de todos los tumores cerebrales primarios. Estos tumores crecen más rápidamente y se infiltran en otras células sanas cercanas. No están bien diferenciados. Ambos tipos tienen características similares. Por lo general el contorno se muestra más difuso en IRM y están rodeados por edema. La diferencia entre los astrocitomas anaplásicos y el GBM es que éste último presenta necrosis. Los astrocitomas anaplásicos pueden aparecer como lesiones de baja densidad o lesiones no homogéneas (con áreas de alta y baja densidad dentro de la misma lesión). Por otro lado el GBM es el más común y más maligno entre los tumores gliales. Es un tumor de rápido crecimiento, compuesto por una mezcla heterogénea de células tumorales astrocitarias pobremente diferenciadas, con pleomorfismo, necrosis, proliferación vascular y frecuentes mitosis. Puede manifestarse a cualquier edad, pero afecta principalmente a adultos, con un pico de incidencia entre los 45 y los 70 años [Kleihues 2000]. Estos tumores pueden desarrollarse a partir de astrocitomas de bajo grado (grado II) o astrocitomas anaplásicos (grado III) [Mahesh 2004, Wen 2001].

Estos tumores y el edema que los rodea presentan baja intensidad en imágenes T1, e intensidades altas en imágenes T2 como puede observarse en las Figuras 2.9 y 2.10.

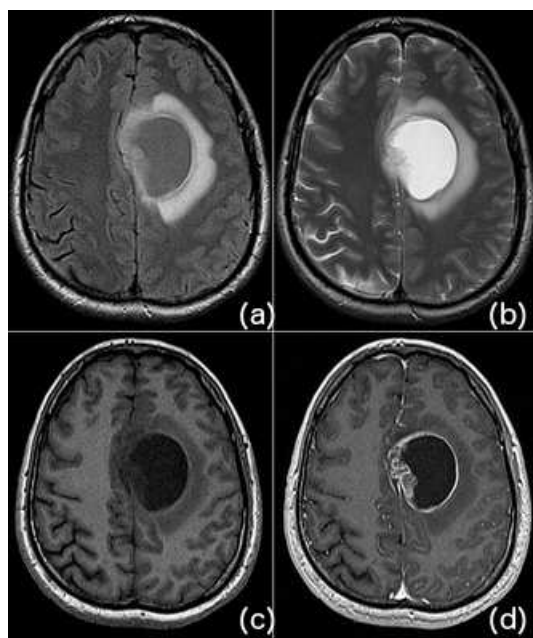


Figura 2.9: Astrocitoma anaplásico. IRM del mismo tumor en diferente modalidad: (a) FLAIR, (b) T2, (c) T1, (d) T1 con contraste.



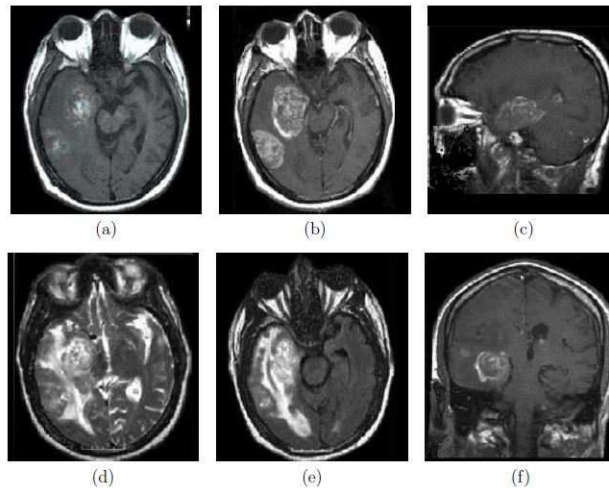


Figura 2.10: Glioblastoma Multiforme. (a) Corte axial en IRM T1 sin contraste; (b) Mismo corte en IRM T1 con contraste; (c) Corte sagital del mismo tumor; (d) Corte axial en T2, donde se puede apreciar el edema que rodea al tumor. (e) Corte axial en IRM FLAIR. (f) Corte coronal del mismo tumor en IRM T1[Peretti 2013].

El GBM suele mostrar un borde hiperintenso en IRM T1 (Figura 2.11) y una amplia zona circundante de edema mas evidente en imágenes T2. El núcleo central se muestra hipointenso pues presenta necrosis. El anillo hiperintenso se compone por células neoplásticas con vasos anormales permeables a agentes de contraste y la zona periférica no contrastada es el edema vasogénico que contiene un número variable de células anormales e invasoras [Kantor 2001].

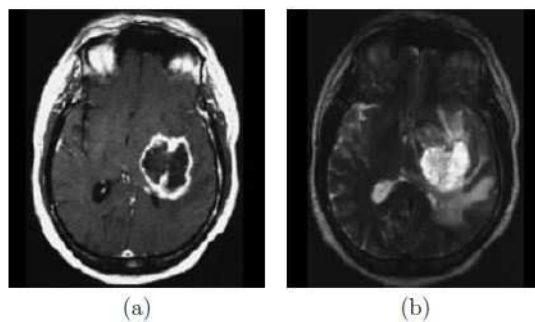


Figura 2.11: Glioblastoma Multiforme. (a) Imagen T1 con contraste se puede apreciar la necrosis y el anillo hiperintenso que lo rodea. (b) Imagen T2 del mismo tumor, se puede apreciar el edema [Wen 2001].

## Capítulo 3

# Imagenología por resonancia magnética (IRM)

Las Imágenes por Resonancia Magnética (IRM) son una técnica de adquisición de imágenes que permiten obtener la anatomía interna de una manera segura y no invasiva de un cuerpo. Se basa en los principios de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y permite una amplia variedad de tipos de secuencias. Este medio de formación de imágenes ha sido de particular relevancia para la producción de imágenes cerebrales debido a la capacidad de las IRM para distinguir entre señales de diferentes tejidos blandos y así diferenciarlos (como la materia gris y blanca)[Brown 2003]. En imágenes del cerebro, las secuencias tipo T1 y T2 son las más utilizadas. Éstas se refieren a la señal dominante medida para producir el contraste observado en la imagen. En la visualización de tumores cerebrales, una segunda secuencia T1 es adquirida después de la inyección de un agente de contraste que provoca una disminución en el tiempo T1 del tejido que absorbe la sustancia. El realce provocado por esta modalidad es un fuerte indicador de la presencia de un tumor cerebral, sin embargo existen una gran variedad de tipos de tumores cerebrales y su aparición en las imágenes por resonancia magnética (RM) pueden variar considerablemente [Fletcher-Heath 2001]. El edema también se puede observar en muchos tipos de tumores primarios, y aparece como hiperintensidad en las imágenes T2.

### 3.1. Física de las IRM

En esta sección se hablará brevemente del principio para adquirir un imagen por resonancia magnética.

#### 3.1.1. Campos magnéticos de protones

Los protones en los núcleos de los átomos continuamente se encuentran girando alrededor de un eje interno con un momento angular  $P$ . Esta rotación crea un campo magnético orientado en el eje de rotación, éste es el momento magnético  $\mu$ . La Figura 3.1(a) muestra ambos valores. La magnitud del momento angular tiene un valor fijo. Dado que el hidrógeno es abundante en el cuerpo humano, por ejemplo, en agua y lípidos, por esta razón, un escáner de RM mide la resonancia magnética del hidrógeno [Smith 2011].

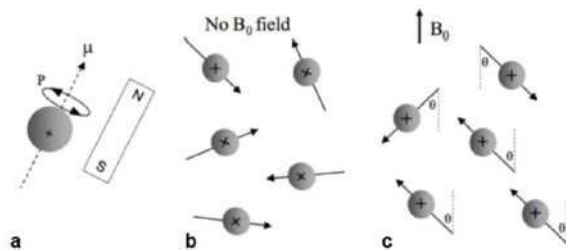


Figura 3.1: Protones dentro de un campo magnético. (a) Rotación interna de un protón. (b) Protones sin orientación. (c) Protones con orientación a un campo magnético [Smith 2011].

#### 3.1.2. Alineación y precesión

Normalmente, la orientación de los protones es al azar (como se muestra en la Figura. 3.1(b)), sin embargo, la suma de todos los momentos magnéticos es cero. Para medir la resonancia magnética de los protones sus núcleos necesitan ser estimulados por un campo magnético  $B_0$ . Si un cuerpo se coloca en un campo magnético  $B_0$ , los momentos magnéticos de los protones se alinearán en un ángulo de 54.7 grados en el mismo o en el sentido opuesto a  $B_0$  (Figura 3.1c)[Smith 2011]. La alineación, paralela (cuando el momento magnético está en la misma dirección que  $B_0$ ) y antiparalela (cuando el momento magnético está en la dirección opuesta a  $B_0$ ), dependen del nivel de energía

del protón. Si el protón es de alta energía la alineación será antiparalela. Protones más débiles estarán alineados en paralelo al campo magnético. La señal de resonancia magnética depende de la diferencia de población entre los dos niveles de energía:

$$N_{señal} = N_{paralelos} - N_{antiparalelos} \quad (3.1)$$

El equilibrio entre los protones alineados paralelos y antiparalelos se refleja en la magnetización  $M_0$ .

Dado que los protones están alineados en la dirección del campo magnético  $B_0$ , comienzan a rotar alrededor del eje de  $B_0$ , como se muestra en la Figura 3.2. Esta rotación es llamada precesión y la frecuencia de la rotación  $\omega_0$  se denomina Frecuencia Larmor o frecuencias de resonancia y está dada por:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (3.2)$$

donde  $\gamma_0$  es una constante específica de los protones llamada radio giromagnético [Smith 2011].

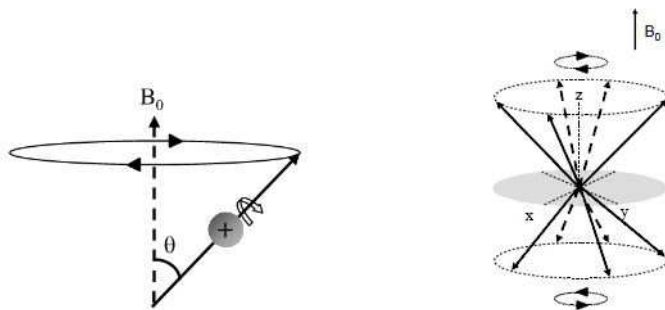


Figura 3.2: Protón rotando en ángulo de 54.7 grados alrededor del eje de  $B_0$  [Smith 2011].

### 3.1.3. Obtención de la señal de RM

Para obtener la señal de RM es necesario un segundo campo magnético, para hacer resonar a los protones y que permita detectar la señal emitida por

dichos protones. Un pulso de Radio Frecuencia (RF) es emitido a frecuencia  $\omega_0$  y es ortogonal a  $B_0$ . Debido a la frecuencia del pulso, solo los protones con la misma frecuencia de Larmor resuenan. El campo magnético del pulso,  $B_1$ , inclina la magnetización  $M_0$  del eje z al plano xy debido a que la energía del pulso RF causa un incremento en la cantidad de protones de alta energía, mediante lo cual la cantidad de protones alineados paralelos es igual a los antiparalelos. Finalmente la magnetización generada rota en el plano xy con un ángulo de 90 grados con una frecuencia de Larmor  $\omega_0$  como se muestra en la Figura 3.3 [Elmaoglu 2012, Smith 2011].

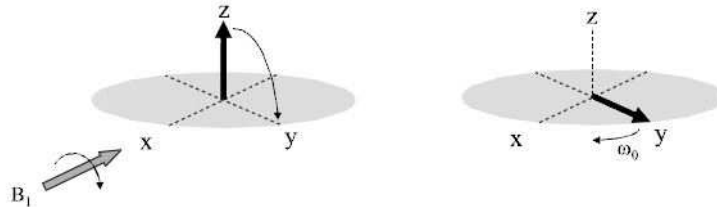


Figura 3.3: El campo magnético  $B_1$  provoca que la magnetización gire hacia el plano xy [Smith 2011].

### 3.1.4. Procesos de relajación

Después de que el pulso RF cesa, los protones se relajan de nuevo a su estado de equilibrio normal [Smith 2011, Westbrook 2002]. La Figura 3.4 muestra lo que sucede con la magnetización después del pulso RF.

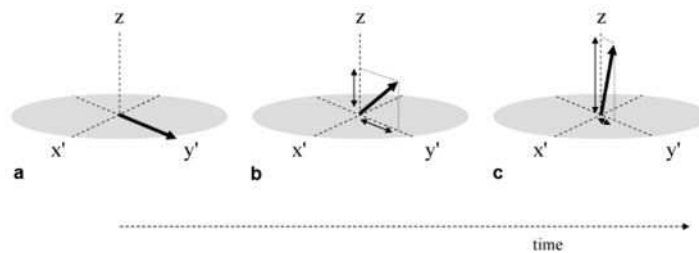


Figura 3.4: Progresión de la magnetización longitudinal después del pulso de RF [Smith 2011].

El tiempo que toma en recuperarse el campo magnético del pulso de RF es llamado tiempo de relajación T1 (o tiempo de relajación longitudinal). Una

segunda consecuencia del impulso de RF es que los momentos magnéticos de los protones se mueven en fase entre sí. Cuando el pulso de RF se apaga, los momentos magnéticos comienzan a desfasarse. El tiempo que toma para que la magnetización transversal se pierda se denomina tiempo de relajación T2 (o tiempo de relajación transversal) como se muestra en la Figura 3.5 [Smith 2011, Westbrook 2002].

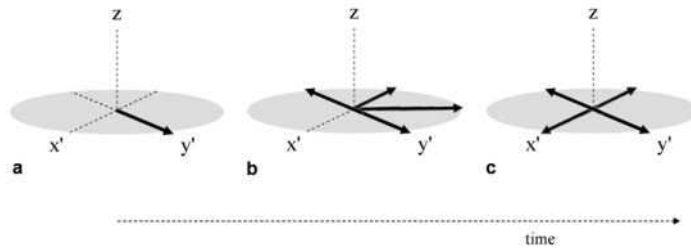


Figura 3.5: Progresión de la magnetización transversal después del pulso de RF [Smith 2011].

Ambos tiempos de relajación tienen distintos valores para diferentes tejidos. Los dos tiempos de relajación no se correlacionan entre sí, es decir, un tiempo T1 largo no significa un largo T2, pero T1 es siempre mayor que T2. Por otra parte, T1 y T2 aumentan conforme el campo magnético se incrementa [Elmaoglu 2012, Smith 2011, Westbrook 2002].

### 3.2. Tipos de secuencias de RM

Como los tiempos de relajación T1 y T2 son dependientes del tiempo, el momento del pulso de RF y la lectura de la energía radiada cambian la apariencia de la imagen. El tiempo de repetición (TR) describe el tiempo entre las emisiones de pulsos de RF. El tiempo de eco (TE) describe el retardo antes de que se mida la energía del pulso RF radiada por el tejido en cuestión. Cada secuencia es una combinación de pulsos de RF y gradientes, dependiendo de estas combinaciones se puede obtener una secuencia de IRM diferente. A continuación se explican a grandes rasgos algunas de las secuencias utilizadas para analizar tumores cerebrales a partir de IRM.

### 3.2.1. Secuencia SPIN-ECHO (SE)

La secuencia SE consiste en enviar un primer pulso de 90 grados que excita los núcleos de los átomos. Después de dejar relajar los núcleos durante un tiempo ( $TE/2$ ) durante el cual los spins se desfazarán, se envía un pulso de 180 grados de tal forma que invierta la posición de los spins respecto al campo magnético. Transcurrido exactamente un nuevo intervalo de tiempo  $TE/2$  se recoge la señal. Después de un tiempo TR se vuelve a repetir el proceso [Hornak 2014]. En la Figura 3.6 se muestra la secuencia SE de forma esquemática.

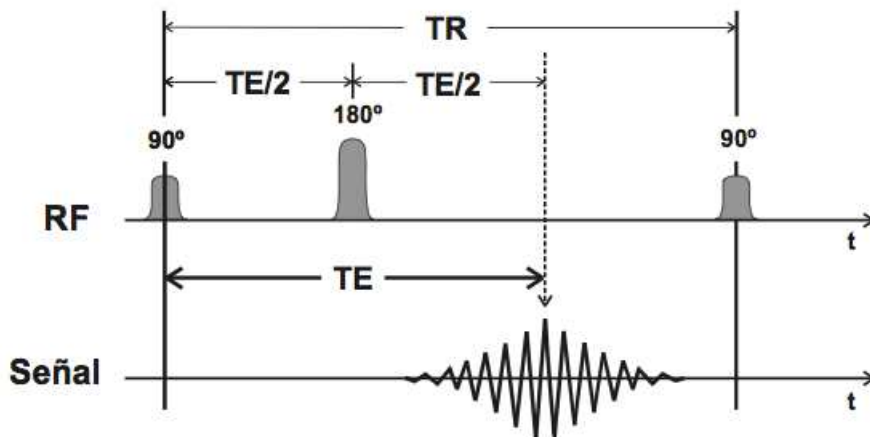


Figura 3.6: Esquema de la secuencia SE [Gili 2000].

Una vez recogida la señal se deja relajar la magnetización y al cabo de un tiempo de repetición TR se repite la secuencia. Debido a que el tiempo TR es mucho mayor que el tiempo TE, una posibilidad muy útil en la práctica es obtener varios ecos dentro del mismo TR. Para ello después del primer eco se deja transcurrir de nuevo un tiempo  $TE/2$  de desfase y se vuelve a enviar un pulso refasador de 180 grados, recogándose un nuevo eco al cabo de un tiempo  $TE/2$  y así sucesivamente (Figura 3.7). Cada uno de estos ecos tiene un TE más largo. Podemos hablar de una imagen obtenida en el segundo o en el  $n$ -ésimo eco. Una imagen con  $TE = 60$  ms, puede ser obtenida con un primer eco de 60 ms o con un segundo eco de una secuencia SE con  $TE = 30$



ms. La calidad de imagen es ligeramente distinta en función de la exactitud de los pulso de radiofrecuencia [Gili 2000].

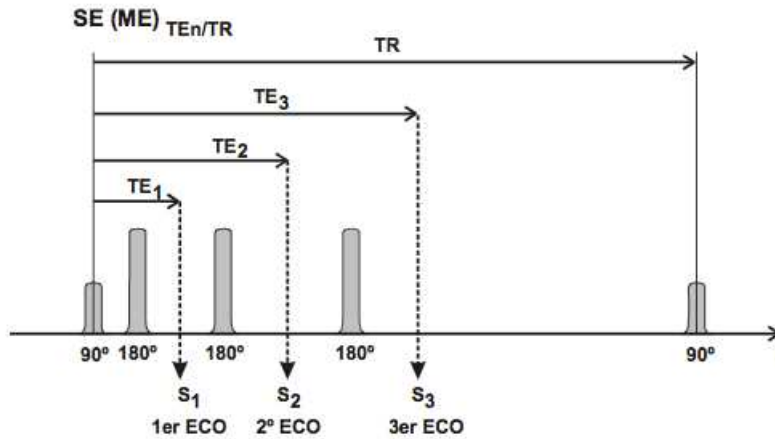


Figura 3.7: Esquema de la secuencia SE con múltiples ecos (ME) en los que puede obtenerse la señal [Gili 2000].

En las imágenes obtenidas mediante la secuencia SE, la potenciación de la imagen viene regulada por TE y TR. Cuanto mayor es el TE, mayor es la potenciación en T<sub>2</sub> y Cuanto menor es el TR, mayor es la potenciación en T<sub>1</sub>.

### Secuencia T<sub>1</sub>

IRM T<sub>1</sub> se refiere a la adquisición de imágenes que representan las diferencias en el tiempo de relajación (T<sub>1</sub>) de los protones de los tejidos del cuerpo. Las secuencias T<sub>1</sub> a menudo son adquiridas antes y después de la aplicación de medio de contraste. El agente de contraste en el cerebro proporciona una diferencia apreciable entre materia gris y blanca. En el cuerpo muestra una gran diferenciación entre grasa y agua ( el agua se muestra oscura mientras que la grasa es mas intensa) [MRTIP 2013].

### Secuencia T<sub>2</sub>

IRM T<sub>2</sub> es el segundo tipo más común de adquisiciones por RM. Al igual que las imágenes T<sub>1</sub>, la grasa se diferencia del agua, pero en este caso la grasa

se muestra mas oscura que el agua. En estas imágenes se aprecia el edema [MRTIP 2013]. En la Figura 3.8 se muestra una tabla donde se puede observar las diferencias en las intensidades de niveles de gris entre las secuencias T1 y T2.

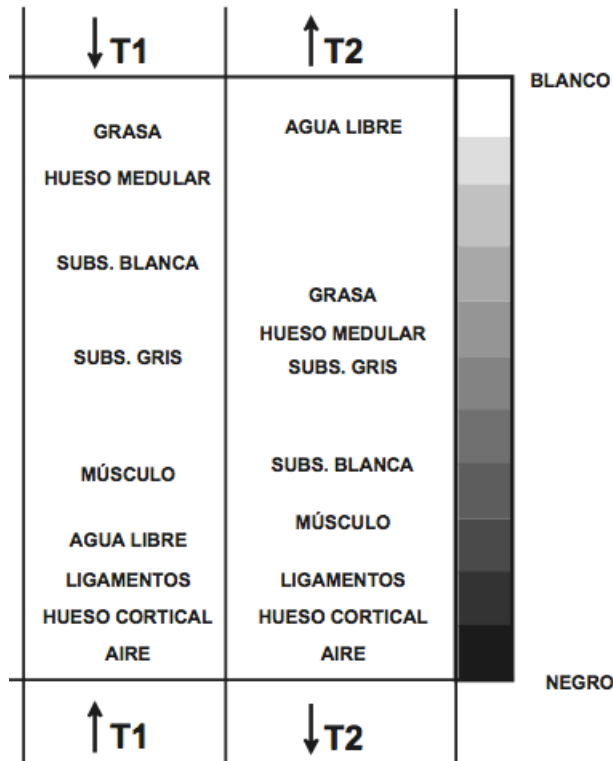


Figura 3.8: Representación esquemática de las intensidades de diversos tejidos biológicos según la potenciación de la imagen en la secuencia SE[Gili 2000].

En la Figura 3.9 se observan dos imágenes pertenecientes a secuencias T1 y T2 del mismo paciente, ambas imágenes corresponden al mismo corte.

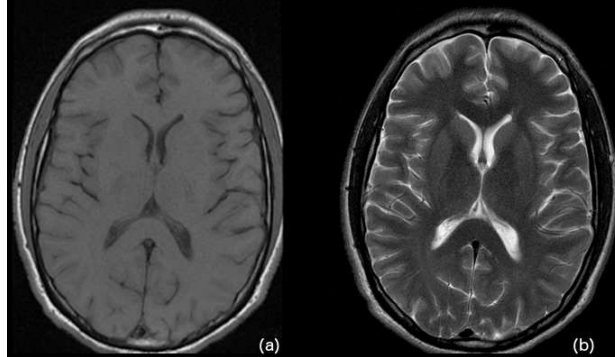


Figura 3.9: Dos imágenes de un corte axial. (a) T1 y (b) T2 [UR 2014].

### 3.2.2. Secuencias Gradiente-Echo (GRE)

Esta secuencia difiere de la anterior debido a que el ángulo utilizado para excitar los núcleos es menor a 90 grados y no utiliza el segundo pulso de 180 grados. Una vez enviado el pulso inicial con un ángulo menor a 90 grados, se debe obtener una medida mientras los núcleos se están desfasando. Una manera de lograrlo es interferir en el proceso normal de desfase de los spins, potenciando mediante un gradiente de desfase (con lo que la señal disminuiría), para después, invirtiendo el gradiente (gradiente de refase), hacer aumentar la señal hasta el valor que le correspondería por su decaimiento normal. Con ello se puede detectar fácilmente una señal (eco de gradiente) que permitirá hacer una imagen con los valores de la relajación de los núcleos del voxel. Este conjunto de dos gradientes (desfase y refase) de igual amplitud y tiempo de aplicación pero de signos opuestos recibe el nombre de gradiente bipolar. A estas secuencias con pulso inicial y un gradiente bipolar, se las denomina secuencias gradient recalled echo (GRE)[Gili 2000]. En la Figura 3.10 se muestra la secuencia GRE de forma esquemática.

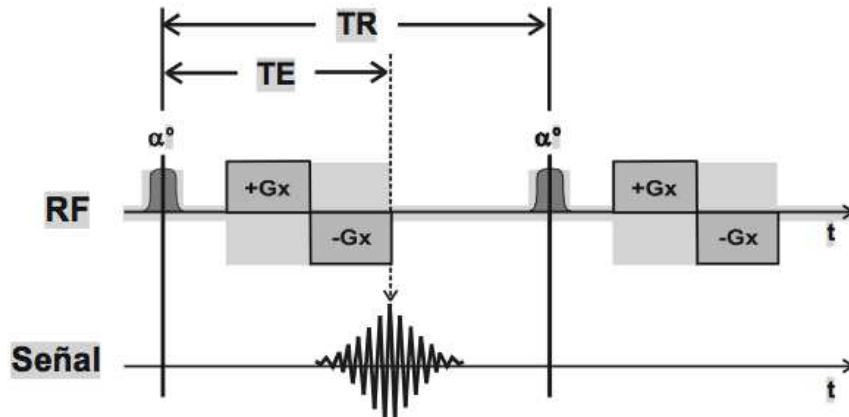


Figura 3.10: Esquema de la secuencia GRE [Gili 2000].

El tiempo  $T2^*$  se refiere al tiempo en que la magnetización transversal decae causado por la combinación de la relajación spin-spin y la inhomogeneidad del campo magnético. El tipo de imagen donde se observa la influencia de este tiempo solo se puede apreciar en este tipo de imagen GRE, debido a la relajación transversal causada por la falta de homogeneidad del campo magnético al ser eliminado el pulso de 180 grados [Govind 2009].

Las secuencias GRE son de utilidad en multitud de casos no tan solo por su rapidez sino por ser más sensibles a los cambios en la susceptibilidad magnética, la presencia de iones que distorsionan el campo magnético produciendo variaciones de susceptibilidad magnética son fácilmente detectables, independientemente de si estas variaciones actúan de una forma fija o aleatoria [Gili 2000]. En la Figura 3.11 se observa un ejemplo de la secuencias  $T2^*$ , se puede apreciar que las intensidades de gris en la materia gris, materia blanca y LCR son muy claras y se puede apreciar lesiones de manera significativa.

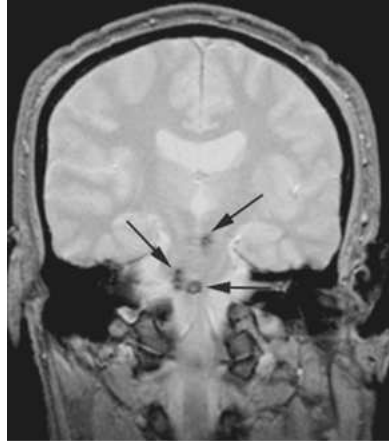


Figura 3.11: Ejemplo de una imagen en una secuencia T2\* [Hashemi 2010].

### 3.2.3. Secuencias Inversion Recovery (IR)

Una secuencia IR es una secuencia SE precedido por un pulso de RF de 180 grados. En la Figura 3.12 se muestra la secuencia IR de forma esquemática. La dinámica de esta secuencia difiere a la secuencias SE en que el primer pulso de RF de 180 grados voltea la magnetización [Blink 2004].

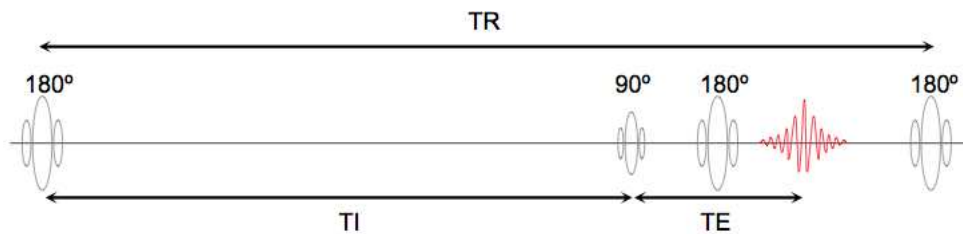


Figura 3.12: Esquema de la secuencia IR [Blink 2004].

Las imágenes en la secuencias IR dependen del valor dado para el tiempo T1. En la Figura 3.13 se muestran tres diferentes imágenes con variaciones en el tiempo T1.

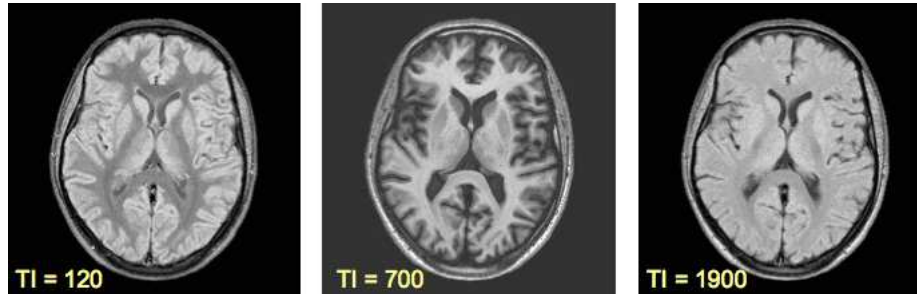


Figura 3.13: Ejemplos de secuencia IR con variaciones en el valor de T1 del mismo sujeto [Blink 2004].

Una de las secuencias más comunes de este tipo es la secuencia FLAIR aunque existen otros tipos.

### Secuencia FLAIR

La secuencia FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery ) es una secuencia de imágenes comparable con T2 pero en donde el líquido cefalorraquídeo se suprime [Donald 2003]. Es usada comúnmente cuando las lesiones del cerebro aparecen muy cerca de los ventrículos. Se ha convertido en una herramienta de rutina para la evaluación de lesiones en los pacientes con trastornos neurológicos tales como la esclerosis múltiple [Neema 2009]. En la Figura 3.14 se observa una comparación entre una imagen de secuencia T1, T2 y FLAIR.

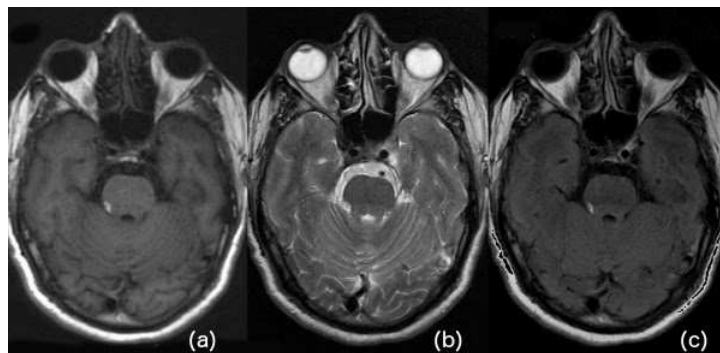


Figura 3.14: Tres imágenes de un corte axial. (a) T1, (b) T2 y (c) FLAIR [UR 2014].

### 3.2.4. Secuencia FLASH

FLASH (Fast Low Angle SHot) es una técnica rápida de resonancia magnética que reduce los tiempos de adquisición de segundos sin perder resolución espacial [Frahm 1986].

Existen tres principales secuencias, las cuales se listan a continuación en la Figura 3.15 y se muestra el nombre dado por tres de los principales productores de resonadores magnéticos.

| Secuencias | General Electric | Siemens | Phillips |
|------------|------------------|---------|----------|
| Spoiled GE | SPGR             | FLASH   | T1 FFE   |
| Rewound GE | GRASS            | FISP    | TFE      |
| Echo Only  | SSPF             | PSIF    | T2 FFE   |

Figura 3.15: Secuencias FLASH [Hashemi 2010]

FLASH utiliza pulsos de excitación de radiofrecuencia con un ángulo ( $\alpha$ ) inferior a 90 grados para después detectar la inversión del gradiente para producir una señal de eco de gradiente. Los pulsos en ángulos pequeños crean un estado de equilibrio entre la magnetización longitudinal y transversal que permiten aplicar los pulsos de radiofrecuencia repetidamente, con una alta tasa de repetición, para producir señales de eco del gradiente que son en esencia de la misma fuerza. Después de cada pulso de RF, un offset es añadido en cada fase lo que provoca que la magnetización cambie. En la Figura 3.16 se muestra la secuencia IR de forma esquemática.

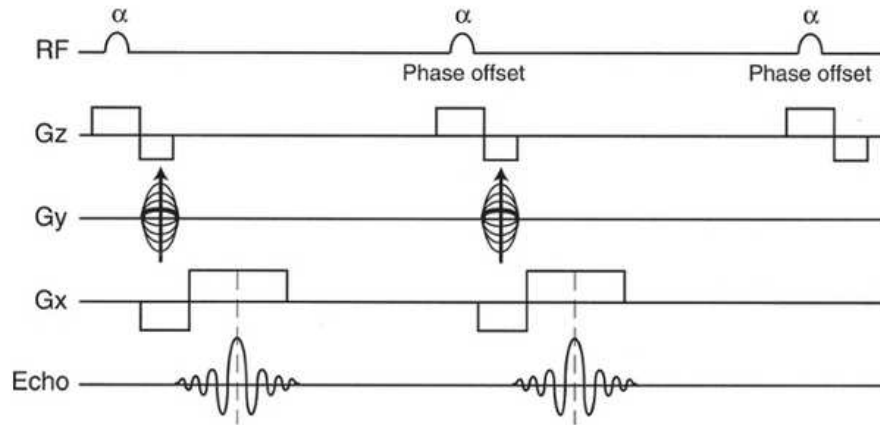


Figura 3.16: Esquema de la secuencia FLASH [Hashemi 2010]



## Capítulo 4

# Segmentación en Imágenes por Resonancia Magnética

En este capítulo se habla sobre la segmentación en Imágenes por Resonancia Magnética, se aborda el tema de los principales problemas con los que un algoritmo se enfrenta para poder llevar a cabo una segmentación. También se da una explicación de los métodos utilizados en este trabajo y una parte del estado del arte de cada uno de éstos.

### 4.1. Problemas de IRM

Cuando se trabaja con imágenes por resonancia magnética se presentan diversos problemas, entre ellos:

1. Ruido local
2. Efecto de volumen parcial
3. Inhomogeneidad de intensidades
4. Variaciones de intensidad entre cortes
5. Intensidades no estandarizadas

A continuación se explica cada uno de ellos para mostrar los problemas con los que se enfrenta un algoritmo de segmentación en IRM.

#### 4.1.1. Ruido

El ruido corrompe la señal medida para cada pixel de la imagen, en la Figura 4.1 se muestra una simulación de ruido. El efecto de este ruido es a menudo modelado como una gaussiana que es independiente del tipo de tejido subyacente [Sled 1998].

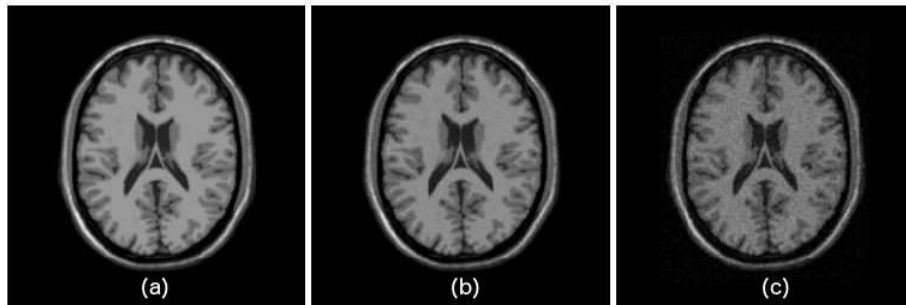


Figura 4.1: Ruido local simulado con BrainWeb [BrainWeb7]. (a) imagen libre de ruido, (b) imagen con 3% de ruido, (c) imagen con 9% de ruido. El ruido simulado es ruido Rice generado por la distribución de Rice.

Una técnica común utilizada en el procesamiento de la imagen para reducir el ruido es el procedimiento de filtrado de escala-espacio introducido por Witkin [Witkin 1983]. El cual consiste en la creación de una familia de imágenes mediante la convolución de la imagen original con un filtro gaussiano isotrópico de diferentes anchuras. El proceso se llama difusión lineal y da como resultado una familia de imágenes cada vez más borrosas. Este método tiene un inconveniente principal, ya que no solo reduce el ruido, sino que también degrada los detalles en la imagen original.

El filtrado de difusión anisotrópica [Grieg 1992, Perona 1990] reduce el ruido de la imagen, conserva y realza las características en la imagen (por ejemplo bordes o líneas) que son de gran interés para el procesamiento de imágenes. El filtro se puede expresar como un proceso de difusión que da preferencia a regiones internas de los objetos en lugar del suavizado entre regiones, es decir, se conservan los bordes. El procedimiento es controlado por un coeficiente de difusión variable, lo que limita el suavizado en las zonas de interés (bordes o fronteras). La formulación matemática se muestra en la ecuación 4.1, donde  $c(x, y, t)$  es el coeficiente de difusión,  $I(x, y, t)$  es la intensidad de la imagen y finalmente  $div$  y  $\nabla$  son los operadores de divergencia y el gradiente,

respectivamente. Las coordenadas espaciales están dadas por  $x$  e  $y$  (en 2D) y  $t$  corresponde al parámetro del tiempo, el cual corresponde al número de iteración.

$$\frac{\partial}{\partial t} I(x, y, t) = \text{div}(c(x, y, t) \nabla I(x, y, t)) \quad (4.1)$$

La principal dificultad es seleccionar el coeficiente de difusión adecuado o también llamada función de conductancia  $c$ . Esta función debe satisfacer que  $\lim_{x \rightarrow 0} c(x) = 1$ , es decir cuando el filtro se encuentra en el interior de una región uniforme y  $\lim_{x \rightarrow \infty} c(x) = 0$  cuando el filtro se encuentre en los bordes. Perona y Malik [Perona 1990] propusieron dos funciones matemáticas para el coeficiente de difusión, la ecuación 4.2 favorece los bordes con altos contrastes y la ecuación 4.3 favorece regiones grandes en lugar de regiones pequeñas.

$$c_1(x, y, t) = \exp\left(-\left(\frac{|\nabla I(x, y, t)|}{k}\right)^2\right) \quad (4.2)$$

$$c_2 = \frac{1}{1 + \left(\frac{|\nabla I(x, y, t)|}{k}\right)^2} \quad (4.3)$$

En donde  $k$  es el umbral en la magnitud del gradiente, el cual controla la velocidad de la difusión y tiene que ser elegido de tal manera que el proceso de difusión anisotrópica pueda distinguir entre un borde y un valor de intensidad afectado por ruido. De acuerdo a Perona y Malik [Perona 1990] la función Perona y Malik [Perona 1990]  $c_1$  realza bordes con contrastes altos en lugar de contrastes bajos, mientras que  $c_2$  favoce a regiones grandes en lugar de regiones pequeñas. La sobre estimación de una de las funciones puede dar lugar a un resultado borroso, mientras que la subestimación puede dejar el ruido en la imagen filtrada [Tsiotsios 2012].

La ecuación 4.4 define el cambio de intensidad en la posición  $(x, y)$  en el tiempo  $t + dt$  como una suma de las contribuciones de los gradientes de los pixeles vecinos (definido en las ecuaciones 4.6 a 4.9). Los valores  $\Phi_E, \Phi_W, \Phi_N$  y  $\Phi_S$  son los gradientes de los vecinos en cuatro diferentes direcciones.

$$I(x, y, t + dt) = I(x, y, t) + dt \left[ \frac{1}{dx^2} [\Phi_E(x, y, t) - \Phi_W(x, y, t)] + \right. \quad (4.4)$$

$$\left. \frac{1}{dy^2} [\Phi_N(x, y, t) - \Phi_S(x, y, t)] \right] \quad (4.5)$$

$$\Phi_E(x, y, t) = c\left(x + \frac{dx}{2}, y\right)[I(x + dx, y) - I(x, y)] \quad (4.6)$$

$$\Phi_W(x, y, t) = c(x - dx, y)[I(x, y) - I(x - dx, y)] \quad (4.7)$$

$$\Phi_N(x, y, t) = c\left(x, y + \frac{dy}{2}\right)[I(x, y + dy) - I(x, y)] \quad (4.8)$$

$$\Phi_S(x, y, t) = c\left(x, y - \frac{dy}{2}\right)[I(x, y) - I(x, y - dy)] \quad (4.9)$$

Se tiene que mencionar que en las ecuaciones 4.6 a 4.9 , dx y dy representan la distancia entre pixeles en la imagen, por lo tanto pixeles más cercanos contribuyen más que aquellos pixeles más alejados. En el esquema anterior de funciones se toma conectividad 4, se puede ampliar a conectividad 8 mediante la adición de la contribución de los pixeles de las diagonales o incluso conectividad 26 en caso de conjuntos de datos en 3D. En la Figura 4.2 se muestra un ejemplo del resultado de aplicar el filtro a una imagen sintética afectada por ruido.

Se da una comparación del desempeño del filtro mediante la ejecución de un contorno activo sobre tres imágenes, la primera es la imagen con ruido, la segunda imagen es la misma pero tratada con wavelets para disminuir el ruido, finalmente, la tercera imagen es la misma pero tratada con el filtro difuso anisotrópico.

En la primera fila se muestra el contorno activo inicializado en cada imagen. En la segunda fila se muestran estados intermedios del contorno y en la última fila se muestra el resultado final. En los tres casos el algoritmo iteró 350 veces. Se puede observar que el desempeño fue mejor en la imagen filtrada mediante el método descrito anteriormente.

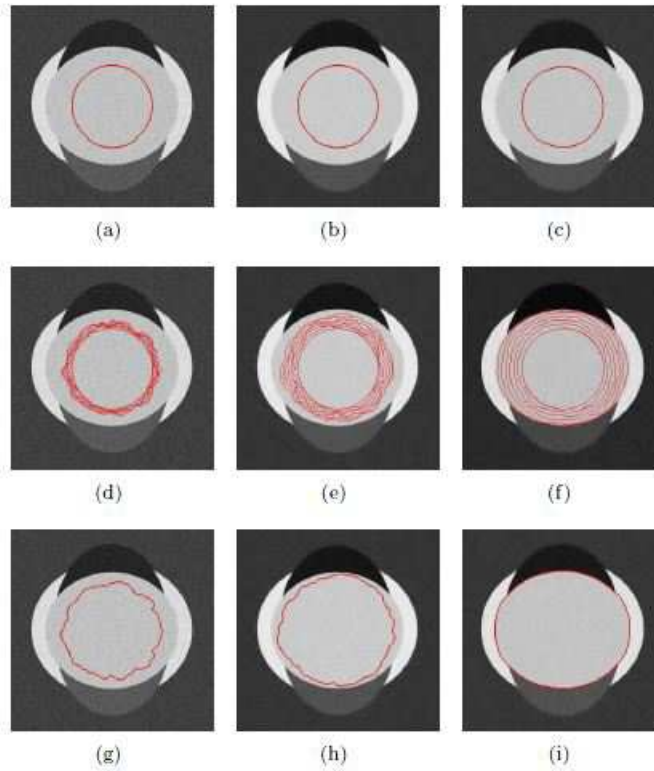


Figura 4.2: Desempeño de un contorno activo en una imagen (a) con ruido, (b) imagen tratada mediante wavelets para reducir el ruido y (c) misma imagen tratada con el filtro difuso anisotrópico. (d), (e) y (f) corresponden a las imágenes (a), (b) y (c) donde se muestra un estado avanzado del contorno. Finalmente (g), (h) e (i) muestran el resultado final del contorno activo [Rusu 2011].

El filtrado de difusión anisotrópica [Grieg 1992, Perona 1990] fue el método utilizado en este trabajo para eliminar el ruido que presentan las IRM utilizadas en este trabajo.

#### 4.1.2. Inhomogeneidad de intensidades

La inhomogeneidad de intensidades se refiere a las variaciones de intensidad observadas en un conjunto de cortes del “volumen” que puede conducir a una variación entre el 10 % y el 20 % en los valores de intensidad para tejidos

homogéneos [Sled 1998]. Este efecto se ilustra en la Figura 4.3, es el resultado de una variedad de factores relacionados con el medio de adquisición (por ejemplo la fuerza del imán) y efectos específicos del pacientes tales como la atenuación de la señal a medida que pasa a través de los diferentes tejidos).



Figura 4.3: Inhomogeneidad de intensidades simulado con BrainWeb [BrainWeb7]. Se puede observar que en los extremos la materia gris es más oscura en la parte inferior izquierda.

Existe una gran cantidad de técnicas para la reducción de falta de homogeneidad de intensidades después de la adquisición de las imágenes. En [Gispert 2004] se discuten las causas de este tipo de ruido en las IRM. Hay una gran cantidad de métodos desarrollados para tratar la falta de homogeneidad de intensidades, entre ellos basados en filtrado [Brinkmann 1998, Cohen 2000, Lewis 2004], basados en histogramas [Sled 1998], segmentación [Wells 1996] y ajuste de superficies [Meyer 1995, Milles 2004, Vemuri 2005]. La mayoría de estos métodos asume que el “campo” posee un degradado suave, es decir, varía y cambia lentamente. Pham y Prince [Pham 1999], propusieron un método de minimización de la energía para la segmentación adaptativa y la estimación del campo de no homogeneidad. La suavidad del campo se garantiza mediante la adición de un término que restringe el suavizado en la energía, sin embargo, el método resulta ser costoso computacionalmente. En los métodos paramétricos, el modelo de campo se calcula como una combinación lineal de funciones de base polinómicas, el campo es siempre suave. En general los métodos usan el siguiente modelo presentando en la ecuación 4.10.

$$Y = Xb + n \tag{4.10}$$

Donde  $Y$  es el resultado de la señal original  $X$  multiplicado por un campo de no homogeneidad de intensidad  $b$  y ruido aditivo  $n$ . Dada la imagen  $Y$ , el problema es estimar la imagen  $X$ , además el campo  $b$  es desconocido. La suposición más común y más acertada a la realidad, es que  $X$  es un conjunto de regiones disjuntas homogéneas, es decir, es un conjunto de tejidos, por lo que las técnicas de reducción de no homogeneidad se basan en un esquema de clasificación, sin embargo, se debe tener en cuenta que la presencia de ruido afecta directamente a los procesos de clasificación. Para el cálculo de  $b$  se han propuesto diversos enfoques: funciones polinomiales, transformadas discretas de cosenos y splines entre otras técnicas. El problema de estas técnicas se encuentra al agregar más grados de libertad ya que los métodos se vuelven más exigentes computacionalmente y alcanzar mínimos locales puede llegar a ser problemático [Salvado 2006]. En la Figura 4.4 se muestra este problema y su corrección:

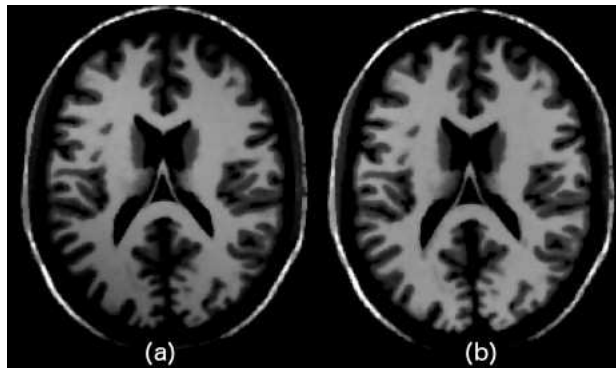


Figura 4.4: (a) Imagen con Inhomogeneidad de intensidades y (b) imagen corregida [BrainWeb7].

En este trabajo se utiliza el método desarrollado en [Salvado 2006], el cual consiste de cuatro etapas:

1) *Segmentación de tejidos*: Se detectan los voxeles que pertenecen al fondo, el restante conjunto de pixeles se utiliza como máscara para la clasificación de los tejidos. Se genera una máscara difusa  $M$  conformada por 0 si se trata de un voxel con señal cero (por ejemplo un voxel de aire o de agua), 1 si se trata de un voxel de tejido y finalmente un valor entre 0 y 1 para voxeles de volumen parcial. Posteriormente se aplica una umbralización sobre  $M$  para operar sólo sobre los voxeles deseados. Se utiliza esta máscara en el proceso siguiente para obtener el cálculo de la entropía de los voxeles correspondiente

a tejido ( $M = 1$ ) para la estimación del campo de no homogeneidad. Al finalizar el proceso la imagen final se puede calcular por la ecuación 4.11.

$$X_i = \frac{M_i Y_i}{b_i} + (1 - M_i) Y_i \quad (4.11)$$

2) *Eliminación de ruido*: este paso lo podemos omitir puesto que al inicio de nuestro procesos aplicamos filtrado anisotrópico no lineal el cual también es utilizado por este método.

3) *Cálculo del modelo del campo*: Se utiliza un polinomio de dos dimensiones de orden  $N_p$  para calcular el campo  $b$  como se muestra en la ecuación 4.12 .

$$b = \sum_{n=0}^{N_p} \sum_{m=0}^{N_p-n} \hat{\theta}_{m,n} x^m y^n \quad (4.12)$$

4) *Optimización de entropía*: Se aplica un spline bicúbico para mejorar el campo generado, después de cada paso de optimización se divide el campo por una constante con el fin de que su media sobre los voxeles de tejido sea de 0,5. La estimación del spline está optimizado con el fin de minimizar la entropía de la imagen.

La entropía se da a continuación en la ecuación 4.13 donde  $PDF_X(l)$  es la función de densidad de probabilidad de  $X$  la cual se aproxima por el histograma de los voxeles del área que está siendo optimizada dividida por el número de voxeles.

$$H = - \sum_{I \in \{\text{niveles de gris}\}} PDF_X(I) \log[PDF_X(I)] \quad (4.13)$$

Este es uno de los métodos más utilizados en la literatura para eliminar la inhomogeneidad de intensidades en IRM, sin embargo, es lento, toma mucho tiempo por cada corte de la secuencia eliminar las inhomogeneidades.

### 4.1.3. Variaciones de intensidad entre cortes

La variaciones de intensidad entre cortes es un tipo específico de inhomogeneidad de intensidad que se refiere a los rápidos cambios en las intensidades entre las rebanadas adyacentes [Leemput 1999]. En la Figura 4.5 se observa este problema.



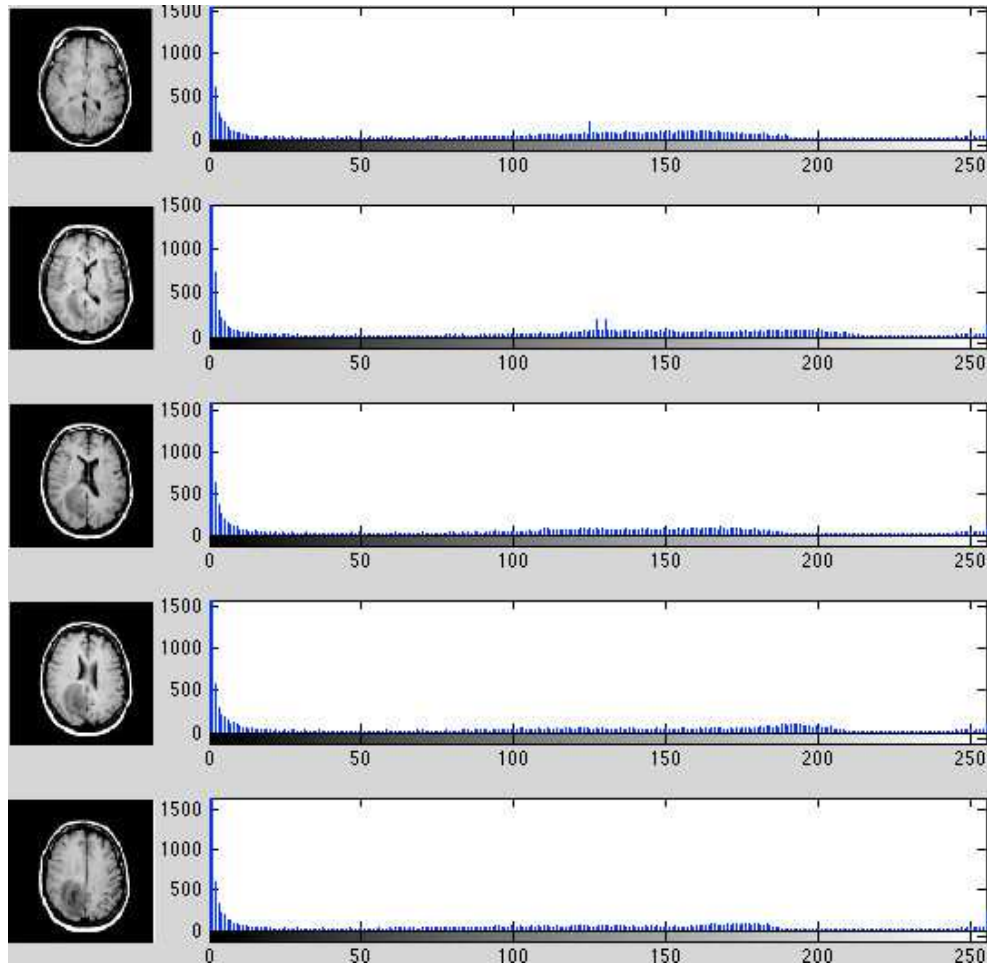


Figura 4.5: Variaciones entre cortes de un volumen. Se muestran cinco cortes consecutivos en imágenes T1 de un mismo paciente con diferentes intensidades.

Debido al protocolo de adquisición algunos de los cortes pueden presentar variaciones de intensidades a pesar que en un corte y en otro los pixeles correspondan al mismo tejido. Cabe señalar que estas variaciones tienen propiedades diferentes a la falta de homogeneidad de intensidades observadas en cada corte, estas variaciones se caracterizan por cambios repentinos en la intensidad de las rebanadas adyacentes. Un resultado común de las variaciones de intensidad entre cortes es un intercalado entre cortes "brillantes" y cortes "oscuros", como se muestra en la Figura 4.6 [Simmons 1994]. Este

paso, por lo tanto, intenta reducir las variaciones de intensidad repentinos entre cortes adyacentes. Choi et al. [Choi 1991] presenta un sistema para la segmentación de cerebros normales utilizando campos aleatorios de Markov así como también presenta dos métodos simples para estimar los tejidos entre las rebanadas. Un método umbraliza voxeles con grandes probabilidades de contener un solo tejido, mientras que el otro método utiliza una estimación por mínimos cuadrados del cambio en los tejidos. Uno de los métodos de corrección de intensidad entre cortes mas utilizado hasta la fecha es presentada por Leemput et al. en [Leemput 1999]. El método está basado en el algoritmo Esperanza-Maximización, se aplica una estrategia de clasificación de pixeles que entrelaza la estimación de distribución de las clases segmentadas y los parámetros de campo de polarización, sin embargo, este método requiere de un atlas del cerebro para obtener un valor a priori de la localización de los tejidos y por lo tanto imágenes afectadas por ruido o patologías representan un problema.

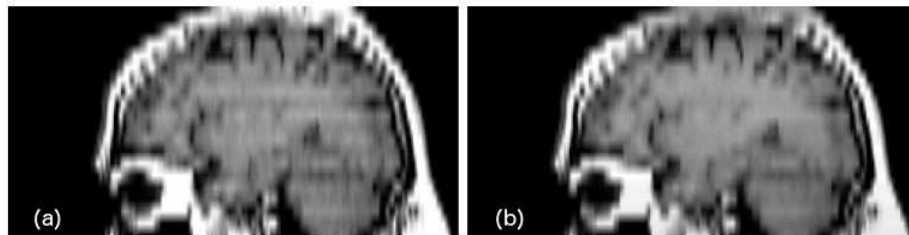


Figura 4.6: (a) Intercalado entre cortes "brillantes" y cortes "oscuros" debido a la inhomogeneidad entre cortes. (b) imagen transformada.

Vokurka et. al. [Vokurka 1999] presenta un método que no depende de un atlas de tejidos. Este método utiliza un filtro de mediana para reducir el ruido, se realiza una umbralización de los pixeles y se eliminan aquellos que representan los bordes. Finalmente se trabaja sobre el histograma de las imágenes. En este trabajo se utiliza una técnica usada para la estandarización de intensidades la cual se describe a continuación.

Se asume que el mapeo de las intensidades de cortes adyacentes se puede describir como un escalar multiplicativo  $w$  un modelo usado en [Zijdenbos 1995, Leemput 1999]. Esta es una transformación lineal simple insuficiente para corregir completamente el efecto, sin embargo, permite la admisión de métodos sencillos que pueden reducir en gran medida este efecto. Si asumimos que los cortes están alineados exactamente de tal manera que cada pixel en la imagen

$X$  corresponde a un pixel en la imagen  $Y$  del mismo tipo de tejido, a continuación,  $w$  puede ser estimado mediante la resolución de la ecuación 4.14, en donde  $X(i)$  tiene la misma ubicación espacial como  $Y(i)$  en la imagen:

$$X(i)w = Y(i) \quad (4.14)$$

Sin embargo, dado que no hay un mapeo exacto entre los tipos de tejidos en ambos cortes, un valor exacto para  $w$  que resuelva la ecuación anterior no existe. Una forma computacionalmente eficiente para estimar un buen valor de  $w$  sería calcular el valor de  $w$  que minimiza el error cuadrático entre  $Xw$  y  $Y$  como está expresado en la siguiente ecuación 4.15:

$$\min_w \sum_i (X(i)w - Y(i))^2 \quad (4.15)$$

El valor óptimo de  $w$  en este caso se puede determinar mediante la resolución de  $w$  en las ecuaciones 'normales' [Shawe-Taylor 2004] (empleando la matriz pseudoinversa) como se expresa en la ecuación 4.16 :

$$w = (X'X)^{-1}X'Y \quad (4.16)$$

Este cálculo es sensible a las áreas donde los diferentes tipos de tejidos no están alineados. El objetivo por lo tanto debe ser modificado para restringir la estimación de  $w$  en lugares que en realidad deberían tener la misma intensidad después de que se aplica la transformación. Esto es difícil sin el uso de un atlas de tejido o una segmentación de la imagen. Un enfoque alternativo es ponderar los errores basados en la importancia de tener un error pequeño entre cada ubicación de  $X(i)$  y  $Y(i)$ . Teniendo en cuenta una ponderación de la importancia para cada pixel de tener la misma intensidad entre las rebanadas adyacentes  $R(i)$ , el cálculo de  $w$  se centraría en el cálculo de un valor que minimiza el error cuadrático para las áreas que son susceptibles de ser ajustadas, al mismo tiempo se reduce el efecto de las áreas donde los tejidos son probablemente distintos. Dada una  $R(i)$  para cada  $i$ , la solución de mínimos cuadrados puede ser modificada para utilizar este peso multiplicando elemento por elemento en los vectores  $X$  y  $Y$  con  $R$  [Moler 2002] como se muestra en la ecuación 4.17.

$$\min_w \sum_i Xi((X(i) \cdot R(i))w - Y(i) \cdot R(i))^2 \quad (4.17)$$

Por lo tanto, el valor de  $w$  puede ser calculado como se muestra en la ecuación 4.18:

$$w = ((X * R)'(X * R))^{-1}(X * R)'(Y * R) \quad (4.18)$$

Una aproximación de  $R$  puede ser basada en una medida de similaridad entre las distribuciones de intensidades de las regiones. Un método robusto para esta medida es mediante el cálculo de entropía conjunta. La entropía conjunta se calcula por la ecuación 4.19 [Pluim 2003]:

$$H(A1, A2) = - \sum_{i \in A1, j \in A2} p(i, j) \log p(i, j) \quad (4.19)$$

El valor de  $p(i, j)$  representa la probabilidad de que la intensidad  $i$  en un corte esté en la misma ubicación que la intensidad  $j$  en el corte adyacente, sobre una misma región de la imagen. La probabilidad  $p(i, j)$  es más baja las regiones son homogéneas en ambos cortes y será mayor si las intensidades no lo son, pero están correlacionados espacialmente, y será más alta cuando las intensidades no están correlacionadas espacialmente. La entropía conjunta proporciona una medida conveniente para el grado de correlación espacial entre intensidades, que no es dependiente de los valores de las intensidades como en muchas de las medidas de correlación. Sin embargo, también se deben considerar los valores de las intensidades en las mismas regiones en cortes adyacentes, ya que los pixeles de muy diferentes valores de intensidad deben recibir la disminución del peso en la estimación, incluso si ambos están situados en las regiones relativamente homogéneas. Por lo tanto, además de evaluar la correlación espacial de intensidades regionales, mayor peso debe ser asignado a las áreas que tienen valores de intensidad similares antes de la transformación. La medida más evidente de la similitud de la intensidad entre dos pixeles es el valor absoluto de su diferencia. Esta medida se calcula para cada conjunto de pixeles correspondientes entre los cortes, y se normalizó para estar en el intervalo  $[0, 1]$  (después de una inversión de signo). Los valores de  $R(i)$  que reflejan tanto la correlación espacial y la diferencia de intensidad se pueden calcular multiplicando estas dos medidas. Por lo tanto, cada valor de  $R(i)$  se calcula como se muestra en la ecuación 4.20 (donde  $N1$  y  $N2$  son dos constantes,  $H(x(i), Y(i))$  es la entropía conjunta centrada en  $i$ , y  $P$  es una función de indicador de que devuelve 1 si el pixel es parte del primer plano y 0 en caso contrario):

$$R(i) = \left( \frac{N1 - H(X(i), Y(i))}{N1} \right) \left( \frac{N2 - |X(i) - Y(i)|}{N2} \right) P(X(i))P(Y(i)) \quad (4.20)$$

En la Figura 4.7 se muestra un ejemplo de aplicar este proceso a dos cortes distintos con variaciones de intensidad.

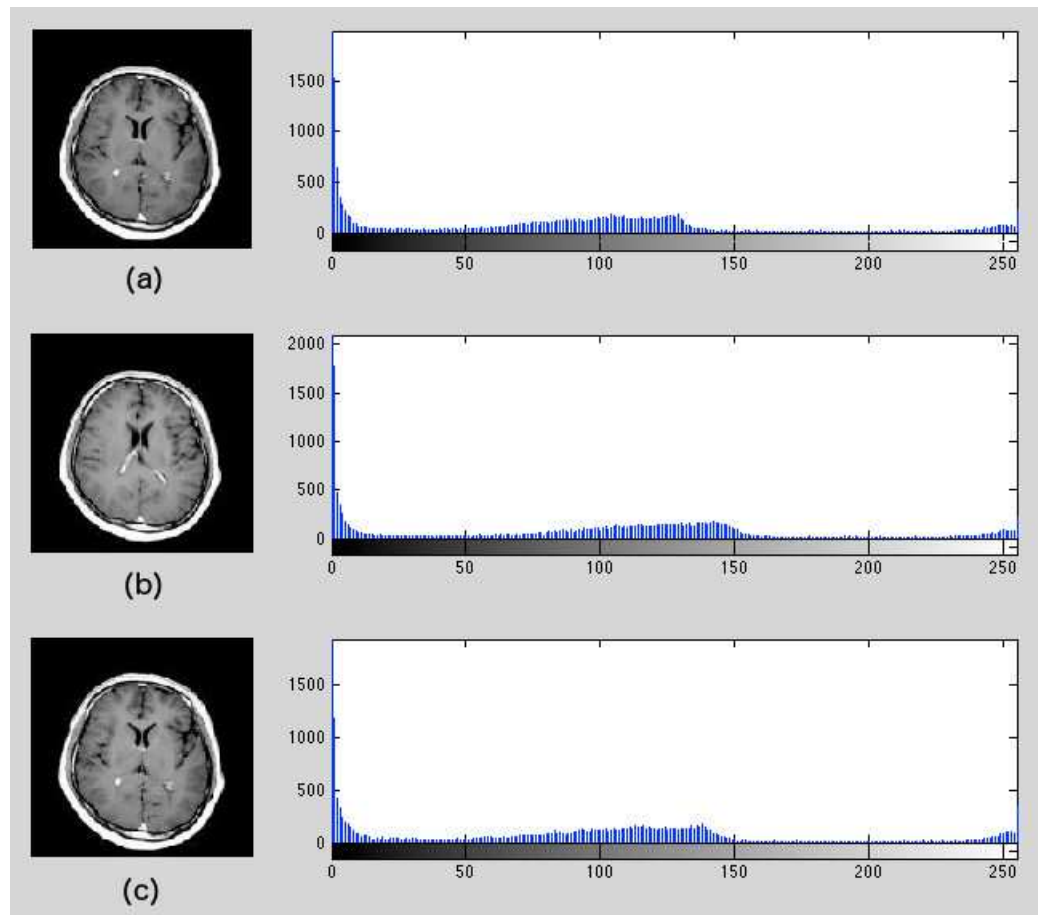


Figura 4.7: Dos cortes axiales adyacentes; a) y b) . c) resultado de aplicar el algoritmo descrito anteriormente. Se puede observar el histograma del corte (a) antes de corregir las intensidades y el histograma ya corregido en (c).

#### 4.1.4. Intensidades no estandarizadas

El último inconveniente que se analizará es la no estandarización de intensidades. La versatilidad de las IRM ha dado lugar a la existencia de una gran variedad de protocolos para la generación de imágenes con propiedades similares y por lo tanto las intensidades representadas en la imagen no tienen un significado exacto con respecto al tejido subyacente [Clatz 2004]. Esta variación puede causar ciertos problemas en los métodos de segmentación basados en intensidades y también en métodos donde se debe tener una base de datos de IRM para entrenar ya sea una red neuronal o un clasificador por ejemplo. Estas diferencias de intensidad están presentes incluso en entornos muy controlados, las IRM tomadas de un mismo paciente, en el mismo escaner, en diferentes momentos pueden parecer diferentes entre sí debido a variaciones del escaner y por lo tanto las intensidades no tienen valor fijo [Nyul 2000]. En la Figura 4.8 se ilustra esta problemática.

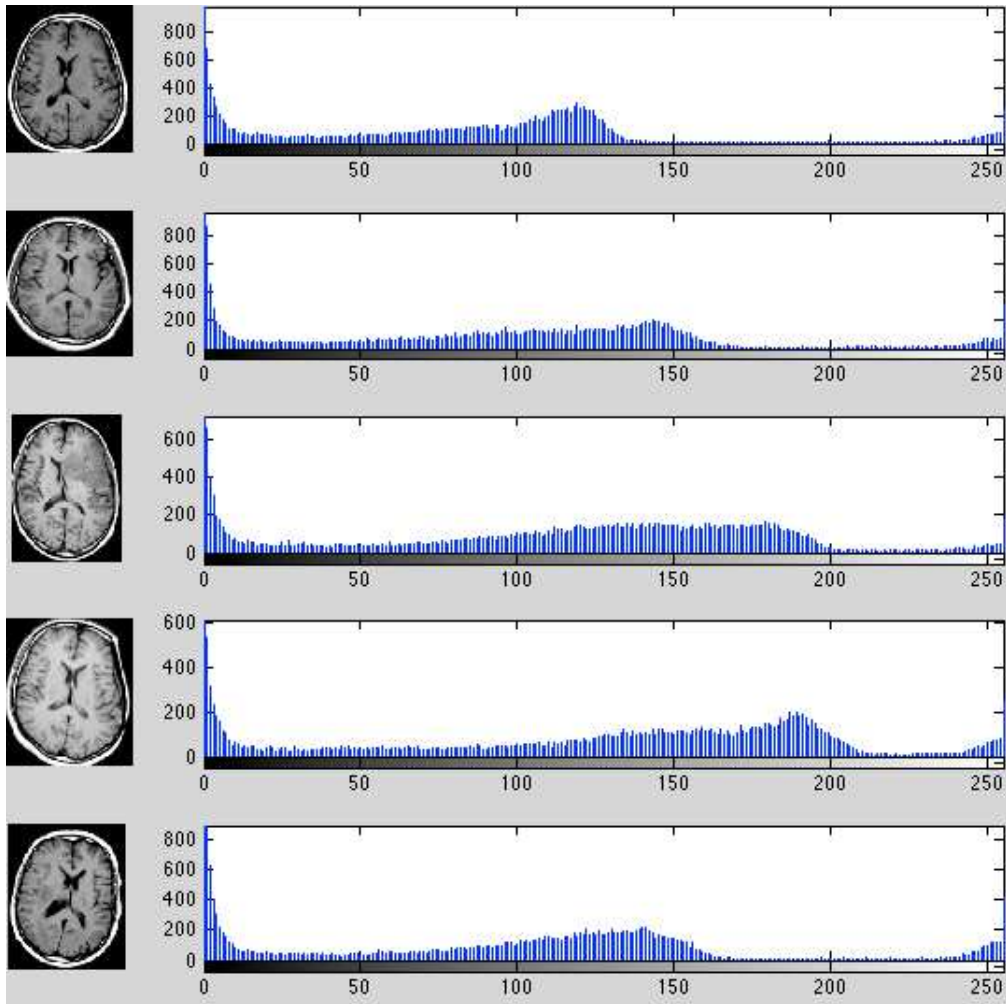


Figura 4.8: Intensidades no estandarizadas en un estudio controlado. Se muestran cinco cortes axiales de cabeza de diferentes sujetos adquiridos con el mismo escaner y protocolos diferentes.

Zijdenbos et al. [Zijdenbos et al., 1995] proponen un método para corregir las variaciones de intensidades entre IRM para trabajar con pacientes que presentan lesiones por esclerosis múltiple, en este método estima coeficientes lineales entre la imagen a corregir y una plantilla basado en la distribución de factores errores locales para su corrección. Wang et al. [Wang et al., 1998] comparo diversos métodos para corregir este problema, el primer método simplemente normaliza basado en la relación de las intensidades medias en-

tre imágenes. El segundo método escala intensidades linealmente basado en la intensidad de la materia blanca promedio de cada paciente. finalmente el tercer método examinado es una técnica de coincidencia de histograma basado en una minimización no lineal de error cuadrático aplicado a los datos del histograma agrupadas para todas las imágenes, después de la eliminación de píxeles de aire fuera de la cabeza.

Esta funcionalidad fue implementada en este trabajo, sin embargo, solo se implementó el primer método descrito por Wang et al.

## 4.2. Segmentación de tumores cerebrales a partir de IRM

Las imágenes producidas por resonancia magnética poseen altos contrastes de los tejidos y tienen un menor número de artefactos, sin embargo, la segmentación de tumores cerebrales requiere de varios procesos en las imágenes de resonancia magnética que incluye pre-procesamiento de imágenes, extracción de características, mejora de la imagen y clasificación de los píxeles para encontrar regiones de interés.

### 4.2.1. Mejora de contraste

Un paso importante en cualquier método de segmentación es el preprocesamiento de las imágenes y una de las mejoras más simples que se puede realizar es un ajuste de contraste. Una imagen debe tener el brillo y el contraste adecuado para facilitar la visualización. El brillo se refiere a la claridad u oscuridad de la imagen. El contraste es la diferencia en brillo entre los objetos o regiones de la imagen. Por ejemplo, un conejo blanco corriendo a través de un campo cubierto de nieve tiene un contraste pobre, mientras que un perro negro contra el mismo fondo blanco tiene un buen contraste. En la Figura 4.9 se muestra un ejemplo de una imagen y su versión con mejora de contraste, se puede observar que en la segunda se aprecian más detalles.



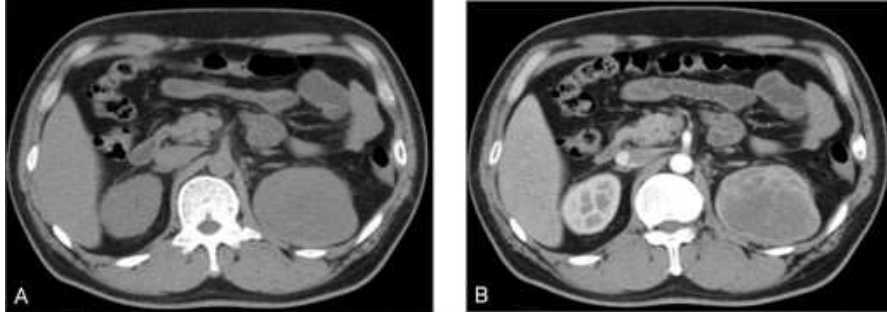


Figura 4.9: En (a) se muestra la imagen original y en (b) la misma imagen con mejora de contraste.

En 1978 Soha y Schwartz propusieron la técnica a la que se le llamaría estiramiento de decorrelación<sup>1</sup> [Soha1 978]. Es una técnica para el realce de contraste utilizada muy frecuentemente en imágenes multispectrales que puede ser aplicada a imágenes en escala de gris. La técnica consiste en aplicar una transformada de Karhunen-Loeve a los colores de la imagen. Este diagonaliza la covarianza (u opcionalmente la correlación) de la matriz de los colores. A continuación, el contraste para cada color se estira para igualar las variaciones de color. En este punto, los colores no están correlacionados y llenan el espacio de color. Por último, se utiliza la transformada inversa para asignar los colores de nuevo a una aproximación de la original.

En la Figura 4.10 se muestra un ejemplo de esta técnica aplicada a una imagen.

---

<sup>1</sup>En inglés *decorrelation stretch*

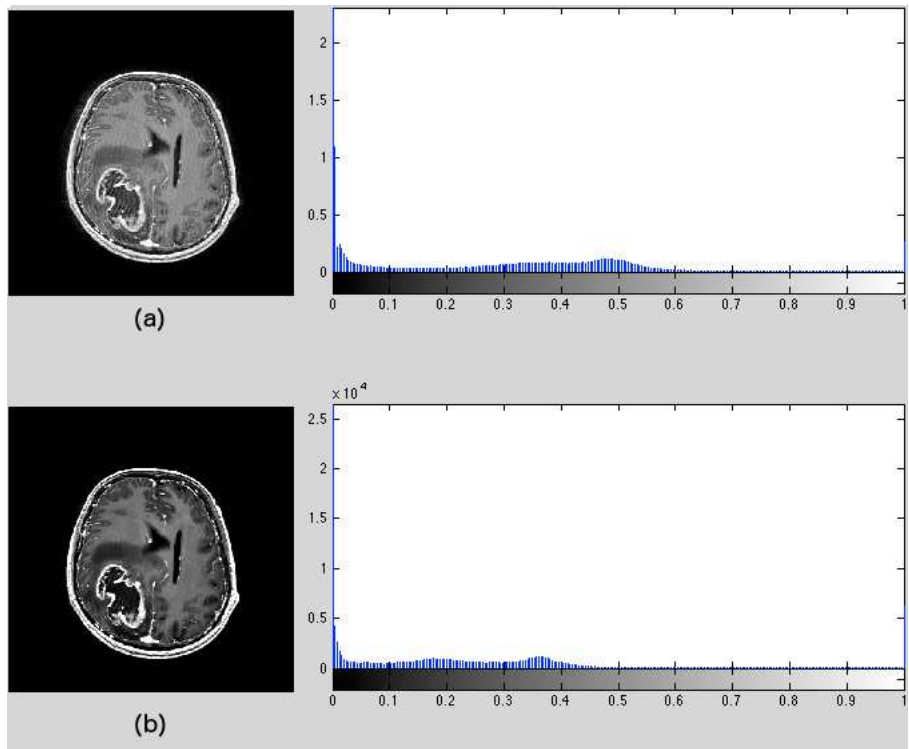


Figura 4.10: En (a) corte axial original y su histograma. En (b) se muestra el mismo corte pero despues de eliminar el ruido y mejorar el contraste con el método de estiramiento de descorrelación

#### 4.2.2. Segmentación de imágenes

La segmentación de imágenes consiste en particionar una imagen en regiones ajenas entre sí, pero deben ser homogéneas con respecto a alguna característica, ya sea intensidad de gris o de textura. Por lo tanto dada una imagen  $I$  el problema de segmentar la imagen consisten en encontrar conjuntos  $S_k \subset I$  los cuales pueden ser utilizados para reconstruir a  $I$  :

$$I = \bigcup_{i=1}^k S_i \tag{4.21}$$

donde  $S_i \cap S_j = \emptyset$ ,  $i \neq j$ ,  $\{i, j\} \in 1, \dots, k$  y todos los puntos en  $S_j$  están conectados. En el caso de imágenes médicas, hay dos enfoques principales, el

primero consiste en una clasificación de tejidos, o mediante el uso de un atlas para realizar un registro entre éste y las imágenes a segmentar. El primer enfoque busca segmentar la imagen en distintos tejidos sin tener conocimiento a priori sobre a que probable tejido pertenecen, en este enfoque podemos encontrar métodos tales como umbralización, crecimiento de regiones, clasificación, análisis de cúmulos, entre otros.

El objetivo de la umbralización es encontrar el nuevo valor  $t$  para el pixel  $i$  en la imagen original en base a uno o diversos criterios establecidos por la aplicación. Kittler et al. [Kittler 1985] utilizan las estadísticas de la imagen basado en la magnitud del gradiente para la selección de un umbral automático, Kom et al. [Kom 2007] aplican un umbral adaptativo con el objetivo de segmentar masas anormales y densas en mamografía. Suzuki [Suzuki H 1991], Natarajan [Natarajan 2012] y Xavierarockiaraj [Xavierarockiaraj 2012] presentan diversos enfoques donde utilizan umbralización para la segmentación de estructuras en el cerebro.

El análisis de cúmulos<sup>2</sup> se utiliza ampliamente en aplicaciones biomédicas en particular para la detección de tumores del cerebro en imágenes de resonancia magnética. [Ming-Ni 2007] utiliza k-means sobre IRM en color para la detección de tumores cerebrales, [Abrás 2005] utiliza una variante de k-means para la segmentación de diversos tejidos en el cerebro. El análisis de cúmulos difuso<sup>3</sup> (FCM) realiza agrupación de los datos utilizando métodos difusos<sup>4</sup>, esta técnica ha demostrado ser superior sobre otros métodos de agrupación en términos de eficiencia de segmentación. Pero el mayor inconveniente del algoritmo FCM es el tiempo de cálculo requerido para la convergencia. En [Zexuan 2007] realizan la segmentación de materia gris, materia blanca y líquido cefaloraquídeo mediante FCM, en [Kai 2007] se realiza la segmentación de los ventrículos mediante el mismo método.

Los clasificadores se utilizan generalmente en tareas de reconocimiento de patrones y su objetivo es etiquetar el conjunto de datos basado en un espacio de características [Bezdek 1993]. La tarea principal cuando se trabaja con clasificadores es encontrar el espacio de características que mejor describe el conjunto de datos y pueda distinguir fácilmente entre las clases detectadas. Las técnicas utilizadas mas a menudo son discriminantes cuadráticos, k-vecino mas cercano, redes neuronales, máquinas de soporte vectorial, análisis de componentes principales, clasificadores bayesianos, máxima similitud [Zheng 2005]. Corso [Corso 2006], Buaer [Buaer 2011],

---

<sup>2</sup>Del inglés *Clustering*

<sup>3</sup>Del inglés *Fuzzy clustering*

<sup>4</sup>*Fuzzy C-means (Fuzzy clustering)*

Kumar [Kumar 2011] y Sapra [Sapra 2013] presentan diversos trabajos utilizando clasificadores para realizar la segmentación.

El crecimiento de regiones es un método que utiliza algún criterio de crecimiento (como conectividad o intensidad de píxeles) con el objetivo de extraer las regiones de interés de una imagen. En comparación con la umbralización, crecimiento de regiones incluye información relacionada con la vecindad de cada píxel y está diseñado para extraer regiones homogéneas en relación al criterio de crecimiento. En [Kumar M 2011] y [Tiwari 2012] se proponen métodos basados en crecimiento de regiones para la detección y segmentación de tumores cerebrales.

Técnicas más recientes tales como contornos activos y level sets han sido implementados para la segmentación de tumores cerebrales. Un contorno activo es guiado por fuerzas externas e internas de los objetos, así como de la imagen misma, para converger a contornos en la imagen. Ejemplos de esta técnica para segmentar estructuras del cerebro y tumores cerebrales se pueden encontrar en [Sachdeva 2012] y [Wang 2009].

### 4.2.3. Segmentación mediante Level sets.

Los Level set se introdujeron por primera vez por Osher y Sethian [Osher 1988] y se han utilizado ampliamente en aplicaciones de segmentación de imágenes médicas, principalmente por su capacidad de seguimiento de los límites de las estructuras biológicas de interés. La idea fundamental consiste en dado un contorno  $\Gamma(t)$ , el cual evoluciona hacia los límites del objeto deseado, se define como en la ecuación 4.22:

$$\Gamma(t) = \{(x, y) | \phi(x, y, t) = 0\} \tag{4.22}$$

donde  $\phi(x, y, t) : R^3 \rightarrow R$  es el contorno inicial. Utilizando la ecuación 4.22, se define  $\Omega^+ = \{(x, y) | \phi(x, y, t) > 0\}$  y  $\Omega^- = \{(x, y) | \phi(x, y, t) < 0\}$  llamados el interior y exterior de  $\Gamma$  respectivamente. En la Figura 4.11 se muestra los dominios  $\Omega^+$  y  $\Omega^-$ .

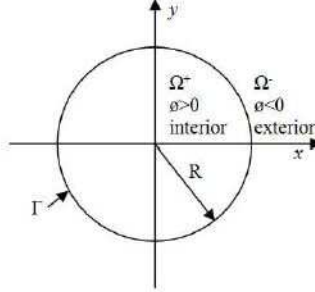


Figura 4.11: Representación de un círculo de radio  $R$ . Se observa ambos dominios  $\Omega^+$  y  $\Omega^-$

Durante la ejecución, se utiliza comunmente la distancia euclidiana para formar la función o contorno  $\phi$  (ecuación 4.23):

$$\phi(x, y, t) = \begin{cases} -d(x, y, t) & : (x, y) \in \Omega^- \\ 0 & : (x, y) \in \Gamma(t) \\ d(x, y, t) & : (x, y) \in \Omega^+ \end{cases} \quad (4.23)$$

Se definen también el vector normal unitario exterior  $\vec{N}$  y  $k$ , la curvatura media en donde  $div$  es el operador de divergencia y  $|\nabla\phi|$  es la norma euclidiana, definidos por las ecuaciones 4.24 y 4.25 respectivamente.

$$\vec{N} = -\frac{\nabla\phi}{|\nabla\phi|} \quad (4.24)$$

$$k = div \frac{\nabla\phi}{|\nabla\phi|} \quad (4.25)$$

La evolución de la curva con velocidad normal  $\vec{V}$  está dada por la ecuación diferencial parcial 4.26.

$$\frac{\partial\phi}{\partial t} + \vec{V}|\nabla\phi| = 0 \quad (4.26)$$

a la cual se le conoce como ecuación fundamental del level set. Conforme progresa el contorno, el valor del signo, las fuerzas externas, fuerzas internas

y la curvatura del contorno determinan si el contorno avanza hacia el interior o exterior (Figura 4.12).

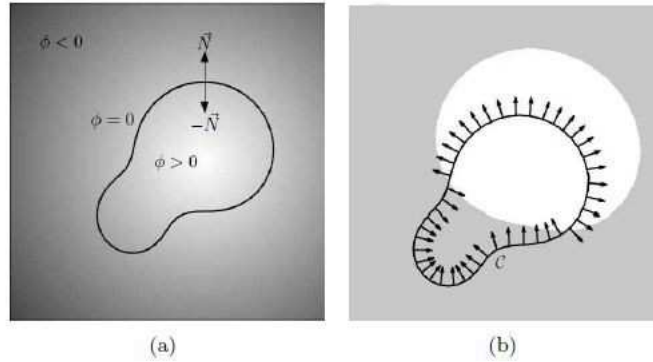


Figura 4.12: a) Valores para un level set, (a) interior con valores negativos y exterior con valores positivos. b) Evolución de un level set.

Debido a su capacidad de evolución y adaptación a los contornos e intensidades de gris en segmentación de imágenes médicas varios tipos de level sets aparecen en la literatura. Estos pueden dividirse en dos tipos básicos: basados en regiones y basados en contornos. Cada uno de estos modelos tienen sus propias ventajas y desventajas, dependiendo de la tarea de segmentación.

#### 4.2.3.1. Level set basado en contornos

Son contornos activos que tienen en cuenta las características intrínsecas de la imagen para la evolución de la curva hacia el contorno del objeto a detectar. Caselles et al. [Caselles 1995] presenta una implementación de estos métodos llamado Contornos activos geodésicos mediante la implementación de Geometría de Riemann. Caselles et al proponen la ecuación diferencial parcial 4.27.

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = g(I) |\nabla \phi| \operatorname{div} \left( \frac{\nabla \phi}{|\nabla \phi|} \right) + c \nabla g(I) |\nabla \phi| = g(I) (c + k) |\nabla \phi| \quad (4.27)$$

Donde  $I$  es la imagen y  $c$  es una constante real no negativa. La evolución de la curva está influenciada por una función detectora de bordes  $g(I)$ . El objetivo de esta función es conducir con precisión la evolución de la curva hacia

los límites deseados y para detener el progreso una vez que se alcancen los límites. La función  $g(I)$  puede ser definida de diferentes maneras, dependiendo de las características de la imagen y la aplicación deseada, sin embargo, debe cumplir con la condición de que tiene que ser positiva y monótonamente decreciente tal que cumpla la ecuación 4.28.

$$\lim_{z \rightarrow \infty} g(z) = 0 \quad (4.28)$$

Caselles et al. proponen la función  $g(I)$  como se muestra en la ecuación 4.29.

$$g(|\nabla I(x, y)|) = \frac{1}{1 + |\nabla G * I|} \quad (4.29)$$

En donde  $G_\sigma * I(x, y)$  es la imagen  $I$  suavizada mediante una Gaussiana con desviación estandar  $\sigma$  y  $p \geq 1$ . La función  $g$  cumple con la condición presentada en la ecuación 4.28, esto implica que para gradientes mas grandes en la imagen (en los bordes)  $g = 0$  y la curva de evolución se detiene, ya que converge hacia los límites deseados.

El término  $(c + k)|\nabla\phi|$  en la ecuación 4.27 hace que la evolución sea en la dirección normal de la curva actuando como fuerza interna del contorno. La curvatura media  $k$  ayuda a que la evolución sea suave y ayuda a que la longitud sea mínima, por otro lado, el parámetro  $c$  crea una fuerza que tira de la parte frontal en la dirección de los objetos deseados y también facilita la captura de formas cóncavas.

El objeto segmentado resultante está influenciado sólo por los gradientes en la imagen. Esto puede llevar a obtener segmentaciones incorrectas principalmente por que el contorno puede parar en un mínimo local (debido a la existencia de gradientes altos en cualquier parte de la imagen sobre todo en el caso de imágenes con ruido) o puede que el contorno salga de la estructura de interés en una región en la que los límites no están bien definidos. Es por eso que este tipo de métodos es mayormente utilizado cuando se cuenta con imágenes con bordes que están bien definidos [Rusu 2011].

#### 4.2.3.2. Level set basado en regiones

Los métodos basados en regiones tratan de resolver el problema basado en el funcional de Mumford- Shah, el cual consiste en dividir dos regiones (fondo y el objeto de interés) el cual está basado en un enfoque estadístico. Chan Vese

[Chan 2011] presenta una de las técnicas más representativas que implementa la evolución del level set usando información de las regiones en la imagen. El funcional que describe este modelo se muestra en la ecuación 4.30.

$$\varepsilon(\phi, \mu_{int}, \mu_{ext}) = \lambda_1 \int_{\Omega} (I - \mu_{int})^2 H(\phi) d\Omega + \lambda_2 \int_{\Omega} (I - \mu_{ext})^2 (1 - H(\phi)) d\Omega \quad (4.30)$$

$$+ \alpha \int_{\Omega} H(\phi) d\Omega + \beta \int_{\Omega} |\nabla H(\phi)| d\Omega$$

en donde

$$\mu_{int} = \frac{\int_{\Omega} I H(\phi) d\Omega}{\int_{\Omega} H(\phi) d\Omega} \quad (4.31)$$

$$\mu_{ext} = \frac{\int_{\Omega} I (1 - H(\phi)) d\Omega}{\int_{\Omega} (1 - H(\phi)) d\Omega} \quad (4.32)$$

$$H(\phi) = \begin{cases} 0, & \phi < 0 \\ 1, & \phi \geq 0 \end{cases} \quad (4.33)$$

Los primero dos terminos en la ecuación 4.30 se refiere a las distribuciones de los niveles de gris en el exterior e interior del level set, los cuales están representados por los valores medios de las dos regiones, el tercer término se refiere a la zona exterior del level set y el último término representa la longitud de la curva.  $H(\phi)$  es la función escalón descrita en la ecuación 3.34, siendo 0 en el interior del contorno y 1 en el exterior. El dominio de la imagen es representado por  $\Omega$  y  $\alpha \geq 0, \beta \geq 0, \lambda_1 \geq 0$  y  $\lambda_2 \geq 0$  son parámetros fijos. Usando la función de Dirac  $\delta(\phi) = \frac{\partial H(\phi)}{\partial \phi}$  y la ecuacion 4.30 se puede derivar la ecuación 4.34.

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \delta(\phi) \left[ \lambda_2 (I - \mu_{ext})^2 - \lambda_1 (I - \mu_{int})^2 - \alpha + \beta \left( \frac{\nabla \phi}{|\nabla \phi|} \right) \right] \quad (4.34)$$

Los valores de intensidad media  $\mu_{int}$  y  $\mu_{ext}$  son calculados al iniciar el level set y actualizados en cada iteración. Para cada punto, se calcula la distancia



a las dos medias y la curva se mueve de manera tal que el punto se asigna a la región con el valor de intensidad media más cercano.

Este enfoque tiene ventajas sobre los level set basados en contornos. Es robusto segmentando sobre regiones con ruido, puede indentificar regiones con bordes borrosos y no necesita conocimiento previo sobre la región que está segmentando (intensidad media). Por otro lado está limitado a solo segmentar dos regiones, el fondo y el objeto y los valores medios  $\mu_{int}$  y  $\mu_{ext}$  pueden caer en segmentaciones erróneas cuando la distribución de las intensidades es compleja.

#### 4.2.3.3. Level set híbridos

Para una segmentación más exacta es posible utilizar un método híbrido, combinando level set basados en contorno y regiones. Esta técnica fue introducida por Zhang et al. [Zhang 2008] y la ecuación diferencial parcial propuesta se muestra en la ecuación 4.35.

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \delta(\phi) \left[ \alpha(I - \mu) + \beta \operatorname{div} \left( g \frac{\nabla \phi}{|\nabla \phi|} \right) \right] \quad (4.35)$$

donde  $\mu$  denota el valor más bajo de intensidad de gris que distingue al objeto a segmentar del fondo y  $g = g(|\nabla I|)$  es la misma función que se muestra en la ecuación 4.29. En el primer término de la ecuación 4.35 se incluye el término del level set basado en regiones, el contorno avanza sobre regiones con intensidad de gris mayor a  $\mu$  y el segundo término comprende el método basado en contornos que hace que el contorno evolucione en dirección de gradientes altos. La contribución de cada término en la ecuación 4.35 está ponderada o controlada por los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$ . De esta manera usando la ecuación 4.35 y 4.34 el funcional propuesto para el método híbrido se presenta en la ecuación 4.36.

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \delta(\phi) \left[ \lambda_2(I - \mu_{ext})^2 - \lambda_1(I - \mu_{int})^2 + \beta \operatorname{div} \left( g \frac{\nabla \phi}{|\nabla \phi|} \right) \right] \quad (4.36)$$

La evolución de la curva descrita en la ecuación 4.36 permite al level set evolucionar hacia dentro del objeto de interés pero restringe el avance del contorno en los gradientes de imagen y también suaviza la curva en los bordes débiles.

#### 4.2.3.4. Level set con distancia regularizada

Los algoritmos basados en level set suelen ser computacionalmente caros y también sujetos a inestabilidades numéricas [Rusu 2011]. Para tratar de resolver este problema Sussman et. al. [Sussman 1995] introduce la reinicialización, la cual es utilizada para restablecer las irregularidades del level set durante su evolución y mantenerlo estable. La reinicialización es ejecutada periódicamente deteniendo la evolución del level set y reorganizar los puntos del contorno para que cumplan con la restricción que dentro del contorno debe ser 0 y fuera 1 [Osher 2002]. El método estándar para la reinicialización se muestra en la ecuación 4.37.

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} = \text{sign}(\psi)(1 - |\nabla \phi|) \quad (4.37)$$

en donde

$$\text{sign}(x) = \begin{cases} -1, & x < 0 \\ 0, & x = 0 \\ 1, & x > 0 \end{cases} \quad (4.38)$$

donde  $\psi(0) = \phi(t)$  y el contorno final de  $\phi(t)$  es el mismo que  $\psi(t)$  cuando el criterio de convergencia es alcanzado y también es obligatorio que  $|\nabla \phi| = 1$ , sin embargo, requiere detener la evolución del contorno, verificar todos los puntos del mismo y realizar los ajustes necesarios y esto es una tarea que consume tiempo.

Debido a los problemas antes mencionados asociados con la reinicialización, es preciso seguir un método que no requiera la reinicialización. Li et al. [Li 2005] proponen el método Level set con distancia regularizada (DRLSE) una variante de level set que propone el uso de un término regulador de distancia y un término de energía externa que guían al level set al contorno deseado. El término de regularización de distancia se define como una función de potencial de tal manera que obliga a la magnitud del gradiente de la función del level set a uno de sus puntos mínimos, manteniendo de este modo la forma deseada del contorno. Para este fin, Li et al. plantean el uso de una función doble potenciada. La función de energía propuesta se describe en la ecuación 4.39.

$$\varepsilon(\phi) = \mu R_p(\phi) + \varepsilon_{ext}(\phi) \quad (4.39)$$

donde  $R_p(\phi)$  es el término regularizador de distancia que caracteriza que tan cerca el level set cumple lo establecido por la función signo,  $\mu$  es una constante que controla desviación y  $\varepsilon_{ext}(\phi)$  es la energía externa que depende de los datos de interés, en este caso de los valores de intensidad de gris de la imagen.  $R_p(\phi)$  se puede ver como la energía interna del contorno en la imagen y se define como se muestra en la ecuación 4.40.

$$R_p(\phi) = \int_{\Omega} p(|\nabla\phi|) dx \quad (4.40)$$

El objetivo de este término es suavizar el level set, así como también la condición  $|\nabla\phi| = 1$ , para mantener esta condición, Li et al. proponen usar una función potencial  $p(s)$  con un punto mínimo en  $s = 1$  de tal manera que la función regularizadora sea minimizada cuando  $|\nabla\phi| = 1$ .

La función diferencial parcial propuesta para la evolución del level set se deriva de la siguiente ecuación 4.41.

$$\frac{\partial\phi}{\partial t} = -\frac{\partial\mathcal{F}}{\partial\phi} \quad (4.41)$$

La cual corresponde a encontrar la solución de estado estacionario de la ecuación del flujo del gradiente. En donde  $\frac{\partial\mathcal{F}}{\partial\phi}$  corresponde a la derivada de Gâteaux en el cálculo de variaciones, la cual depende del tiempo tal que  $t > 0$  y la evolución comienza con un contorno inicial dado. La evolución dependiente del tiempo  $\phi(x, t)$  está en el sentido opuesto a la derivada de Gâteaux, es decir  $-\frac{\partial\mathcal{F}}{\partial\phi}$ . La derivada de Gâteaux de la ecuación 4.42 es

$$\frac{\partial R_p}{\partial\phi} = -div(d_p(|\nabla\phi|)\nabla\phi) \quad (4.42)$$

donde

$$d_p(s) \triangleq \frac{p'(s)}{s} \quad (4.43)$$

Tomando la ecuación 4.39 y la linealidad de la derivada de Gâteaux, se deriva la ecuación 4.44

$$\frac{\partial\varepsilon}{\partial\phi} = \mu \frac{\partial R_p}{\partial\phi} + \frac{\partial\varepsilon_{ext}}{\partial\phi} \quad (4.44)$$

en donde  $\frac{\partial \varepsilon_{ext}}{\partial \phi}$  es la derivada de Gâteaux de la función de energía externa con respecto a  $\phi$ . Entonces el flujo del gradiente de  $\varepsilon(\phi)$  está dado por la ecuación 4.45.

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = -\mu \frac{\partial R_p}{\partial \phi} - \frac{\partial \varepsilon_{ext}}{\partial \phi} \quad (4.45)$$

Junto con la ecuación 4.42 se deriva la ecuación 4.46

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \mu \operatorname{div}(d_p(|\nabla \phi|) \nabla \phi) - \frac{\partial \varepsilon_{ext}}{\partial \phi} \quad (4.46)$$

Finalmente la ecuación 4.46 puede ser expresada como [Li 2010], la cual corresponde a la ecuación diferencial parcial usada en este método (Ecuación 4.47).

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \mu \left[ \nabla^2 \phi - \operatorname{div} \left( \frac{\nabla \phi}{|\nabla \phi|} \right) \right] - \frac{\partial \varepsilon_{ext}}{\partial \phi} \quad (4.47)$$

La función doble potenciada [Li 2005, Li 2010] es definida a continuación en la ecuación 4.48.

$$p(s) = \begin{cases} \frac{1}{(2\pi)^2} (1 - \cos(2\pi s)), & s \leq 1 \\ \frac{1}{2} (s - 1)^2, & s \geq 1 \end{cases} \quad (4.48)$$

y al derivar se obtiene la ecuación 4.49

$$p'(s) = \begin{cases} \frac{1}{2\pi} \sin(2\pi s), & s \leq 1 \\ s - 1, & s \geq 1 \end{cases} \quad (4.49)$$

Finalmente la función doble potenciada utilizada en este método se toma como  $d_p(s) = p'(s)$  [Li 2010].

Finalmente  $\varepsilon_{ext}(\phi)$  se define como la ecuación 4.50.

$$\varepsilon_{ext}(\phi) = \lambda \int_{\Omega} g \delta(\phi) |\nabla \phi| dx + v \int_{\Omega} g H(-\phi) dx \quad (4.50)$$

donde  $g$  es la ecuación detectora de bordes (ecuación 4.51),  $\lambda > 0$  y  $v \in \mathbb{R}$ .  $H$  es la función escalón (ecuación 4.33) y  $\delta$  es la función de Dirac.

$$g(|\nabla I(x, y)|) = \frac{1}{1 + |\nabla G^* I|^2} \quad (4.51)$$

Esta variante de level set presenta la modificación para evitar la reinicialización basada en el gradiente de la imagen. Por otro lado el modelo de la ecuación diferencial parcial incorpora los dos enfoques, level set basado en contornos y basado en regiones. En este trabajo se utilizó esta implementación del level set [Li 2005] debido a las características de la imagen, en algunas de las imágenes no presentan bordes bien definidos y las regiones pertenecientes al tumor y al cerebro en ocasiones llegan a confundirse.

#### 4.2.4. Segmentación mediante clasificación difusa

La agrupación es un proceso para la clasificación de objetos o patrones, de tal manera que las muestras de un mismo grupo son más similares entre sí que las muestras que pertenecen a diferentes grupos. Muchas estrategias de agrupamiento se han utilizado, por ejemplo, el esquema de agrupamiento estricto y el esquema de agrupamiento difuso, cada uno de los cuales tiene sus propias características especiales. El método de agrupamiento estricto convencional restringe cada punto del conjunto de datos exclusivamente a un solo clúster, sin embargo, en muchos casos existen cuestiones, tales como limitada resolución espacial, poco contraste, inhomogeneidades que se sobreponeen, ruido e inhomogeneidades de intensidades, que hacen que la segmentación por agrupamiento estricto sea difícil [Yang 2007]. La teoría de conjuntos difusos propuesta en [Zadeh 1965] establece la idea de la pertenencia parcial a un conjunto. En los métodos de agrupamiento difusos el más popular es fuzzy c-means establecida por Dunn [Dunn 1973] y extendido posteriormente por Bezdek [Bezdek 1981]. El algoritmo es un método de agrupación iterativo que produce una partición óptima  $c$  al minimizar la suma ponderada dentro de la suma del error cuadrado de la función objetivo  $J_{FCM}$  [Bezdek 1981], la cual se muestra en la ecuación 4.52.

$$J_{FCM} = \sum_{k=1}^n \sum_{i=1}^c (u_{ik})^q d^2(x_k, v_i) \quad (4.52)$$

Donde  $X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\} \subseteq R^p$  es el conjunto de datos en el espacio de características con dimensión  $p$ ,  $n$  es el número de elementos,  $c$  es el número de clusters con  $2 \leq c < n$ ,  $u_{ik}$  es el grado de pertenencia del elemento  $x_k$  a la

$i$ -ésimo cluster,  $q$  es un exponente ponderado para cada grado de pertenencia,  $v_i$  es el centro del  $i$ -ésimo cluster,  $d^2(x_k, v_i)$  es una medida de distancia entre el objeto  $x_k$  y el cluster  $v_i$ .

El algoritmo consiste en los siguientes pasos:

- 1.- Dar valores iniciales a  $c, q$  y  $\varepsilon$
- 2.- Inicializar la matriz difusa  $U = [u_{ik}]$
- 3.- Inicializar un contador  $b$
- 4.- Calcular los centros de los clusters  $\{v_i^{(b)}\}$  con  $U^{(b)}$  de acuerdo a la ecuación 4.53.

$$v_i^{(b)} = \frac{\sum_{k=1}^n (u_{ik}^{(b)})^q x_k}{\sum_{k=1}^n (u_{ik}^{(b)})^q} \quad (4.53)$$

5.- Calcular la pertenencia para la matriz  $U^{(b+1)}$ . Para  $k = 1 \dots n$  calcular lo siguiente:  $I_k = \{i \mid 1 \leq i \leq c, d_{ik} = \|x_k - v_i\| = 0\}$ , para la  $k$ -ésima columna de la matriz calcular los nuevos valores :

(a) Si  $I_k = \emptyset$ , entonces

$$u_{ik}^{(b+1)} = \frac{1}{\sum_{j=1}^c \left(\frac{d_{jk}}{d_{jk}}\right)^{\frac{2}{q-1}}}$$

(b) en otro caso  $u_{ik}^{(b+1)} = 0$  para toda  $i \notin I_k$  y

$$\sum_{i \in I_k} u_{ik}^{(b+1)} = 1$$

6.- Si  $\|U^{(b)} - U^{(b+1)}\| < \varepsilon$  detener el algoritmo, en otro caso incrementar el contador  $b$  y continuar del paso 4.

El algoritmo asigna a cada punto un valor de pertenencia a cada centro de los clusters basado en la distancia del punto al centro. Mientras un dato se encuentre mas cerca de un cúmulo es más su valor de pertenencia a éste.

## Capítulo 5

# Metodología y materiales

A pesar de la gran cantidad de trabajos y resultados que existen en la comunidad de procesamiento de imágenes médicas, la segmentación precisa, reproducible y la caracterización de anomalías es aún un campo de estudio muy activo debido a la dificultad de la tarea; debido a la gran cantidad de formas en que se presentan los tumores, así como su localización y la variabilidad de las intensidades en las imágenes. El objetivo de este trabajo es contribuir en este campo. En la siguiente sección se presenta la metodología desarrollada para la segmentación de Glioblastomas Multiformes. Se propone un método que hace uso de las propiedades del tumor como son: presencia de necrosis y zonas hiperintensas debido a la administración de un agente de contraste al paciente. El proceso se divide en dos etapas principales: preprocesamiento de las imágenes y segmentación del tumor.

### 5.1. Base de datos

Para realizar los experimentos y analizar el rendimiento del algoritmo se cuenta con dos bases de datos.

#### 5.1.1. Grupo 1

El primer grupo está conformado por 5 secuencias de IRM SPGR obtenidas con un resonador magnético General Electric en formato DICOMs. Todas las imágenes pertenecen a pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco" en la ciudad de México. Los

estudios presentan realce mediante la administración de gadolinium como agente de contraste. En la Tabla 5.1 se observan algunas de las características de cada secuencia de RM SPGR, se muestran por columnas el ID del paciente, el sexo, la edad, las dimensiones del voxel en mm y las dimensiones de la secuencia en píxeles.

| Paciente No. | Sexo | edad | Dimensiones del voxel | Dimensiones de la secuencia |
|--------------|------|------|-----------------------|-----------------------------|
| 1            | M    | 69   | 0.5078x0.5078x1.4mm   | 512x512x248                 |
| 2            | M    | 75   | 0.5078x0.5078x1.5mm   | 512x512x112                 |
| 3            | M    | 74   | 0.4688x0.4688x1.4mm   | 512x512x220                 |
| 4            | F    | 64   | 1.0156x1.0156x1.5mm   | 256x256x134                 |
| 5            | M    | 49   | 0.5078x0.5078x1.5mm   | 512x512x112                 |

Cuadro 5.1: Datos del grupo 1. Las columnas indican el ID del paciente, el sexo, la edad, las dimensiones del voxel en mm y las dimensiones de la secuencia en píxeles.

### 5.1.2. Grupo 2

El segundo grupo (MNI BITE) pertenece a una base de datos de evaluación del Instituto Neurológico de Montreal [MNI 2013]. Los estudios consisten en 4 secuencias T1 con realce mediante la administración a los pacientes de gadolinium. Las secuencias fueron adquiridas en un resonador magnético 1.5 T GE Signa Excite de General Electric, cabe resaltar que se aplicó el mismo protocolo de adquisición a todos los pacientes. En la Tabla 5.2 se observan algunas de las características de cada secuencia, se muestran por columnas el ID del paciente, el sexo, la edad, las dimensiones del voxel en mm y las dimensiones de la secuencia en píxeles.

| Paciente No. | Sexo | edad | Dimensiones del voxel | Dimensiones de la secuencia |
|--------------|------|------|-----------------------|-----------------------------|
| 1            | F    | 42   | 0.5x0.5x1mm           | 394x466x378                 |
| 2            | M    | 70   | 0.5x0.5x1mm           | 394x466x378                 |
| 3            | M    | 40   | 0.5x0.5x1mm           | 394x466x378                 |
| 4            | M    | 76   | 0.5x0.5x1mm           | 394x466x378                 |

Cuadro 5.2: Datos del grupo 2. Las columnas indican el ID del paciente, el sexo, la edad, las dimensiones del voxel en mm y las dimensiones de la secuencia en píxeles.



## 5.2. Metodología

A continuación se describe la metodología desarrollada para llevar a cabo los objetivos planteados. A lo largo del algoritmo desarrollado se utilizaron las herramientas explicadas a lo largo del capítulo 4 en la sección 4.2. Durante la etapa de preprocesamiento se lleva a cabo la eliminación de artefactos en las IRM . Posteriormente se lleva a cabo la segmentación del GBM mediante la aplicación de level set con distancia regularizada [Li 2005], y finalmente la segmentación interna del GBM donde se segmenta las regiones de necrosis y las regiones de vascularización mediante agrupación difusa [Dunn 1973]. A continuación en la Figura ?? se muestra el diagrama del algoritmo desarrollado.

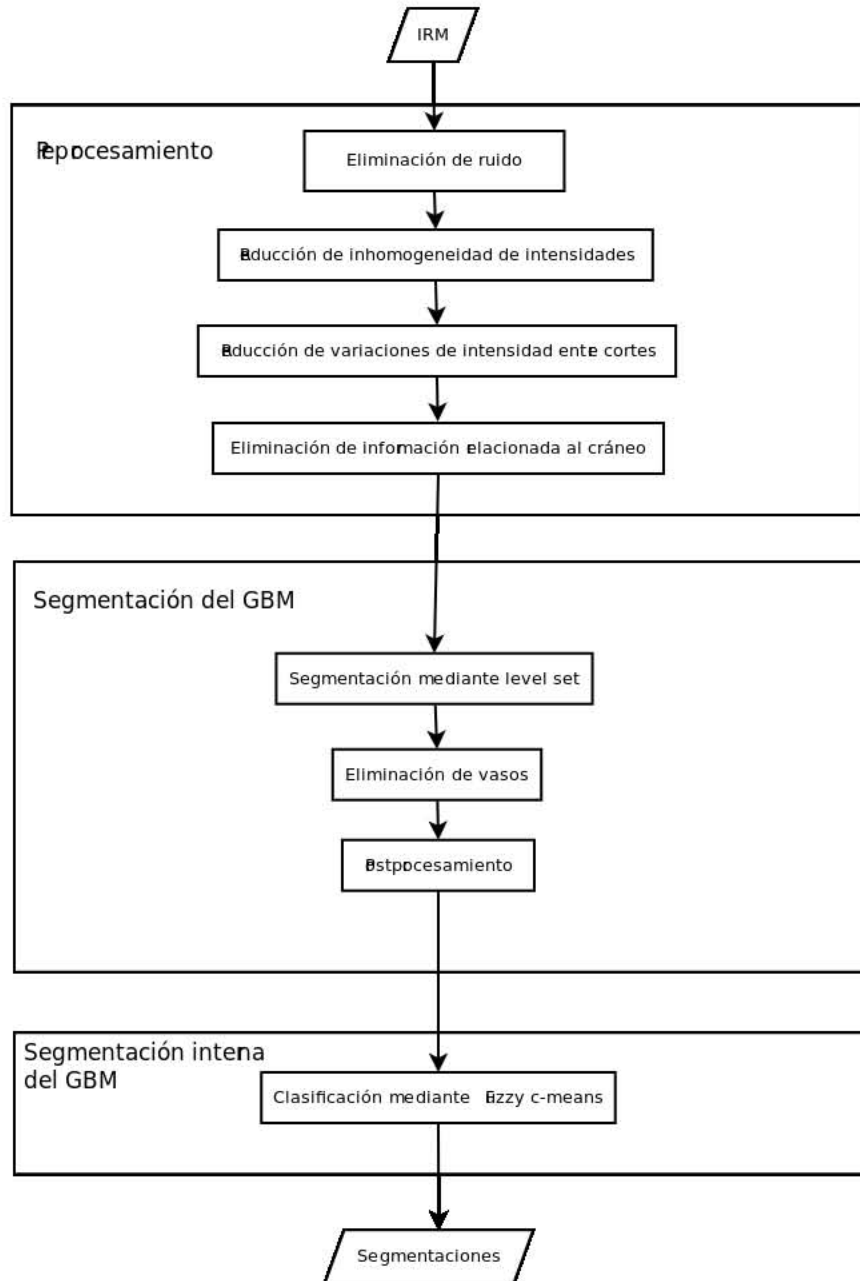


Figura 5.1: Algoritmo desarrollado para la segmentación de GBM a partir de secuencias de RM SPGR.

### 5.2.1. Preprocesamiento

Antes de poder realizar la segmentación de un GBM, es necesario resolver algunos problemas comunes en IRM. En primer lugar es necesario eliminar la mayor cantidad de ruido en las imágenes, posteriormente se trata de reducir la falta de homogeneidad de intensidad y variaciones de intensidad entre cortes. Posteriormente se reduce el área a procesar con la eliminación espacial de la información correspondiente al cráneo y finalmente se mejora el contraste en cada corte del volumen.

#### 5.2.1.1. Eliminación de ruido

Para eliminar el ruido de las imágenes se utilizó la técnica de filtrado anisotrópico difuso [Perona 1990] descrito en la sección 4.1.1.

En la Figura ?? se muestra el resultado de aplicar este proceso en uno de los cortes de un volumen. En (a) del lado izquierdo se muestra el corte con ruido y en (b) del lado izquierdo se muestra el mismo corte una vez aplicado el filtro. Del lado derecho de (a) y (b) se muestran los histogramas de cada una de las imágenes, se puede observar que el histograma de la imagen con ruido presenta un pico cerca del valor 255, esto se debe a que el ruido aparece como pequeños puntos brillantes, al eliminar el ruido de la imagen, el pico en el histograma desaparece y aparecen picos en las intensidades comprendidas entre valores de 50 a 150 debido a que el filtro coloca en los píxeles con ruido valores semejantes a los de sus vecinos.

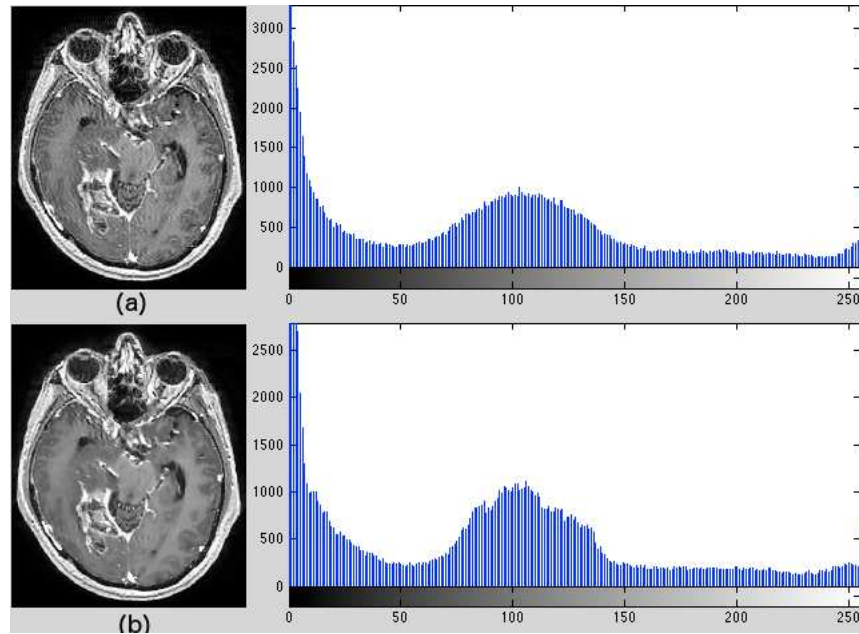


Figura 5.2: (a) imagen con ruido y (b) imagen sin ruido.

#### 5.2.1.2. Reducción de inhomogeneidad de intensidades

El segundo paso del preprocesamiento es la reducción de inhomogeneidad de intensidades en los cortes del volumen. El objetivo es estimar el campo de inhomogeneidad del mismo tamaño de la imagen, el cual representa el campo de inhomogeneidad de intensidad. El campo estimado puede ser utilizado para generar una imagen en la que se reducen las variaciones en las intensidades para cada tipo de tejido, y se conservan las diferencias entre los distintos tipos de tejidos. Durante el desarrollo del trabajo se decidió no aplicar este proceso a las IRM debido a que éstas al analizarlas no presentaban este problema, por otro lado, la aplicación del algoritmo fue un proceso que consumía una gran cantidad de tiempo computacional.

#### 5.2.1.3. Reducción de variaciones de intensidad entre cortes

El tercer paso del preprocesamiento de la imagen es la reducción de las variaciones de intensidad entre cortes [Vokurka 1999] presentado en la sección 4.1.3. La idea es tener un volumen con intensidades homogéneas con respecto al eje Z.

En la Figura 5.3 (a) se muestra justo a la mitad del volumen una línea hiperintensa y en el resto del volumen no se muestra este efecto, al procesar el volumen las intensidades se aclaran y se logra desaparecer la línea hiperintensa como puede onservarse en la Figura 5.3 (b). A la derecha se observan los histogramas de cada imagen.

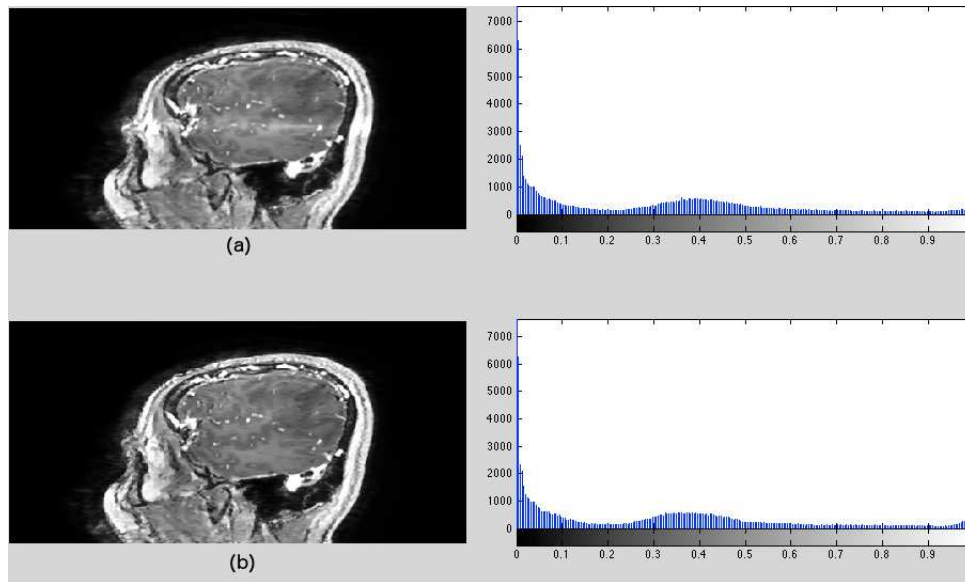


Figura 5.3: (a) Imagen con variaciones de intensidad entre cortes. (b) Imagen procesada para eliminar las variaciones de intensidad. A la derecha de cada imagen se muestra su histograma.

#### 5.2.1.4. Eliminación de información relacionada al cráneo

El siguiente paso en el preprocesamiento consiste en separar el tejido que corresponde al cerebro y al hueso<sup>1</sup>. En las IRM podemos encontrar tres principales regiones que conforman el cerebro: materia gris, materia blanca y líquido cefaloraquídeo. Es posible realizar una clasificación manual de estos tejidos en una IRM de buena calidad y con buen contraste, sin embargo como se mencionó anteriormente es una tarea que consume gran cantidad de tiempo, especialmente si se va a realizar una segmentación de un volumen entero o más de un volumen. Dentro de las distintas técnicas para extraer la región que corresponde al cerebro de las IRM se encuentra el método denominado

<sup>1</sup>A este método se le conoce como *skull stripping*.

Mezcla de Gaussianas, el cual es implementado en el software Statistical Parametric Mapping (SPM) [SPM 2013] desarrollado por el departamento de imagen y neurociencia de la University College London (UCL). La Mezcla de Gaussianas es un algoritmo de agrupamiento al cual se incorpora mapas espaciales de probabilidad para llevar a cabo la clasificación de los píxeles [Ashburner 2004]. SPM utiliza una regla bayesiana para asignar la probabilidad de cada voxel para pertenecer a cada clase de tejido basado en la combinación de la probabilidad de pertenecer a esa clase de tejidos y la probabilidad previa derivada de mapas de probabilidad (atlas). SPM es un sistema computacional que funciona en MatLab y está diseñado para llevar a cabo la segmentación entre la materia gris, la materia blanca y el LCR en el cerebro humano a partir de IRM. En la Figura 5.4 (a) se muestra un corte de una secuencia, en (b) se observa la materia gris segmentada, en (c) la materia blanca segmentada y finalmente en (d) la segmentación correspondiente al LCR.

se muestra el resultado del software SPM para eliminar el cráneo en un corte de IRM.

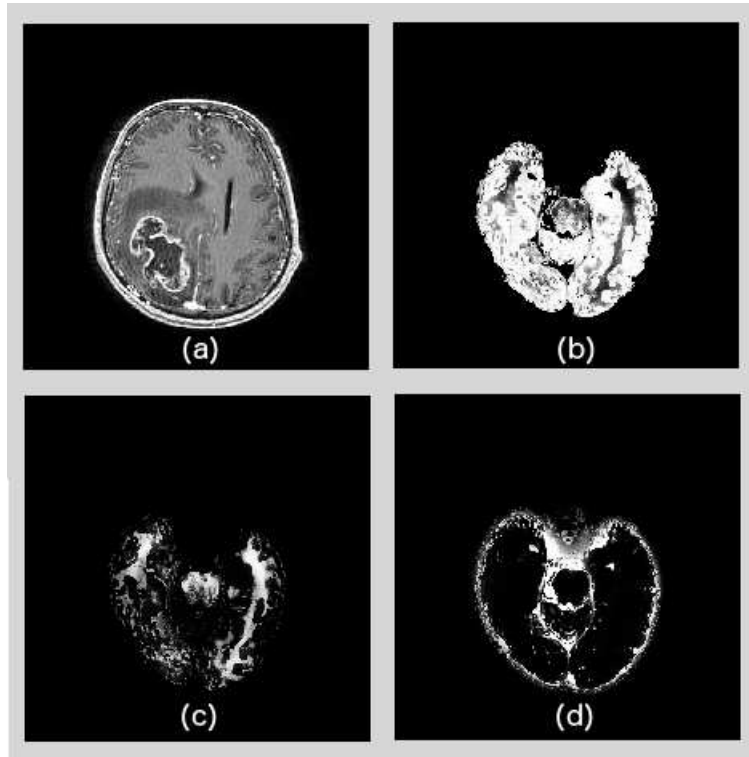


Figura 5.4: Eliminación del cráneo, en (a) imagen original, (b) segmentación correspondiente a la materia gris, (c) segmentación correspondiente a la materia blanca y (d) segmentación correspondiente al liquido cefalorraquídeo.

## 5.2.2. Segmentación de GBM

La segunda parte del proceso consiste en extraer las regiones de interés (ROI) de los Glioblastoma Multiforme a partir de las IRM. La segmentación se realiza en dos fases. La primera consiste en extraer la región general del GBM a partir de las IRM mediante la ejecución de level sets. La segunda fase es separar las dos regiones internas del GBM, regiones de necrosis y de vascularización, mediante el método de fuzzy c-means.

### 5.2.2.1. Segmentación de GBM

En la sección 4.2.3 se habló sobre el método de level sets [Osher 1988] el cual se ha convertido en un método importante para la segmentación de imá-

genes, los level sets están basados en ecuaciones diferenciales parciales, es decir, se realiza una evaluación progresiva de las diferencias entre los píxeles vecinos para encontrar los bordes de los objetos. Idealmente, el algoritmo converge en el límite de los objetos donde las diferencias son las más altas. Para llevar a cabo la segmentación del GBM se toman todas las regiones con intensidades altas dada por un umbral  $\lambda$ , se realizó un análisis de los histogramas de las diferentes secuencias con las que se cuenta para determinar el umbral necesario en las secuencias y se encontró que el valor de 200 era adecuado. Posteriormente se ejecuta la evolución del level set en cada corte de cada volumen, se ejecutó un level set 2D y se deja como trabajo futuro la implementación, ejecución y análisis de un level set en 3D a fin de observar si arroja mejores resultados. Al finalizar la ejecución del level set se obtienen todas las regiones de máxima intensidad, algunas de ellas corresponden al tumor y otras a vasos sanguíneos.

#### 5.2.2.2. Eliminación de vasos

Una vez segmentadas todas las regiones de máxima intensidad, el siguiente paso consiste en eliminar vasos sanguíneos. Durante la etapa preliminar se iniciaron todos los posibles objetos a ser tumor, es decir, aquellos que presentan altas intensidades. Los únicos objetos en el cerebro que poseen esta característica son vasos sanguíneos y tejido activo. La eliminación de vasos consiste de tres pasos dentro de un ciclo para recorrer todos los cortes:

1. Búsqueda de vasos sanguíneos. Se aplica morfología matemática para detectar los objetos que están demasiado delgados, estos objetos son los que se consideran que representan vasos sanguíneos.
2. Se clasifican los vasos. Una vez eliminados los vasos sanguíneos en el paso anterior, se etiquetan los objetos restantes y se clasifican los vasos sanguíneos en dos clases: los que conectan objetos diferentes y los que conectan al mismo objeto.
3. Finalmente se eliminan los vasos que unen dos objetos diferentes, a los otros vasos se les aplica morfología matemática y se les aplica un ajuste de contraste que en iteraciones posteriores afecten menos.

En la Figura 5.5 (a) se muestra la imagen antes del proceso descrito para eliminar los vasos sanguíneos y en (b) se muestra el resultado final del proceso de eliminación de vasos sanguíneos en las imágenes.



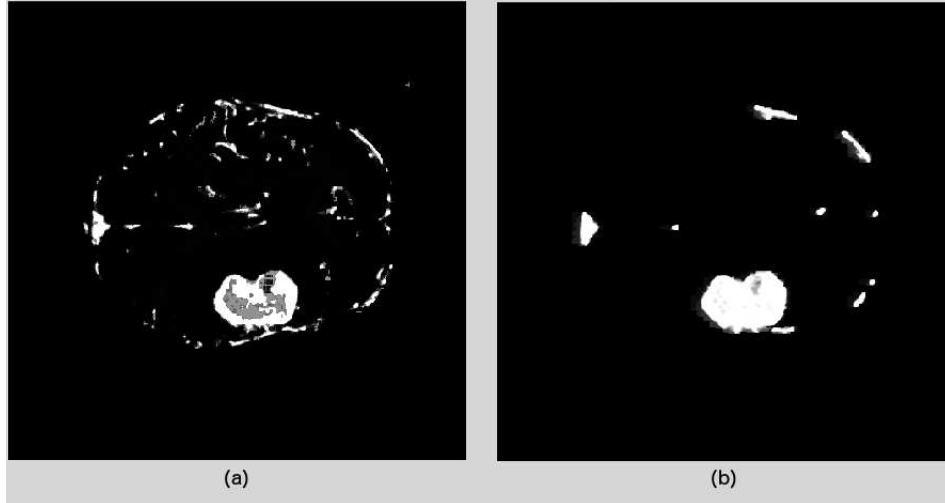


Figura 5.5: Eliminación de vasos sanguíneos en la imagen. En (a) imagen con vasos sanguíneos. En (b) imagen sin vasos sanguíneos.

### 5.2.2.3. Postprocesamiento

Finalmente se aplica morfología matemática a los objetos restantes Figura 5.6 (a), se aplica una serie de erosiones y dilataciones para lograr un mayor refinamiento de los objetos. Por último, de los objetos restantes se selecciona el que corresponde al tumor de manera manual. En la Figura 5.6 (b) se muestra el resultado final de la segmentación.

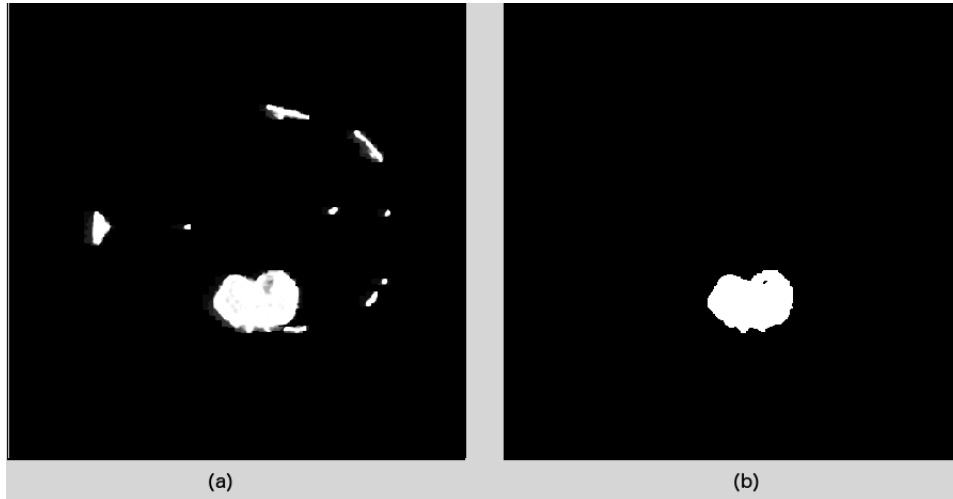


Figura 5.6: Resultado del postprocesamiento. En (a) se muestra el resultado de eliminar los vasos sanguíneos y en (b) la segmentación final después de aplicar morfología matemática y al selección de objeto final.

### 5.2.3. Segmentación interna del GBM

Finalmente, la tercera parte del algoritmo consiste en separar las regiones de necrosis de las regiones de vascularización, esta segmentación se realizó mediante fuzzy *c*-means [Dunn 1973], en la sección 4.2.4 se vio que esta técnica tiene la capacidad de agrupar los datos según su valor de pertenencia a cada clase en lugar de una agrupación rígida [Bezdek 1981].

Esto es muy conveniente pues las regiones difíciles de clasificar en nuestro problema son las regiones de la frontera entre las regiones de necrosis y vascularización, al contrario de las regiones de necrosis que son zonas hipointensas y las regiones de vascularización son zonas hiperintensas, la frontera esta conformada con píxeles con diversos niveles de intensidad de gris. En la Figura 5.7 (a) se muestra el resultado de aplicar fuzzy *c*-means en uno de los cortes de un volumen del grupo 1, se obtuvieron tres regiones, la región de necrosis Figura 5.7 (d), y dos regiones de vascularización del tumor Figura 5.7 (b) y (c), la región hiperintensa es la región del tumor más activa pues esta región es la que capto más contraste y es la zona que se encuentra en contacto con el cerebro, mientras que la otra región se encuentra entre las regiones de necrosis y la región activa.

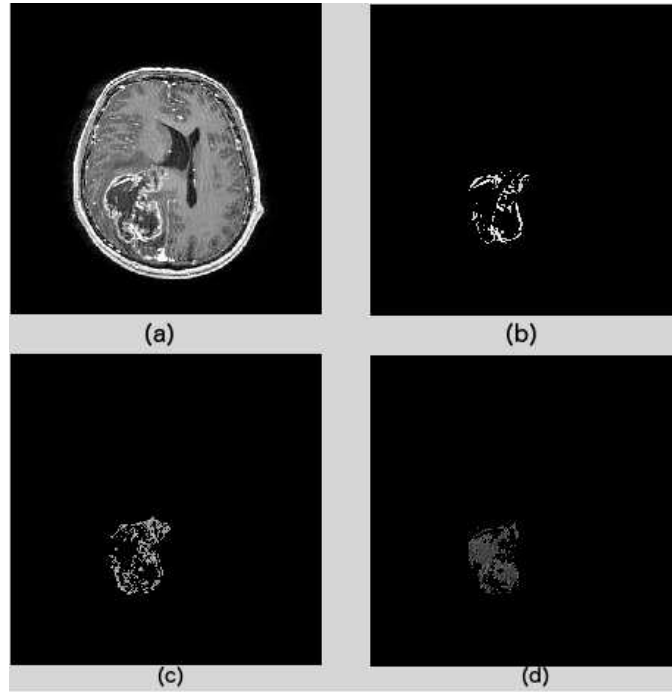


Figura 5.7: Segmentación interna del GBM. (a) corte original, (b) y (c) regiones de vascularización, en (d) región de necrosis.

## Capítulo 6

# Resultados

### 6.1. Segmentación de GBM

A continuación se muestran los resultados de la segmentación del GBM en algunos de los cortes de los diferentes volúmenes. En las Figuras 6.1 y 6.2 se muestran la segmentaciones sobre las IRM originales de dos sujetos diferentes con los que se trabajó. En (a) se muestra la segmentación manual y en (b) la segmentación automática.

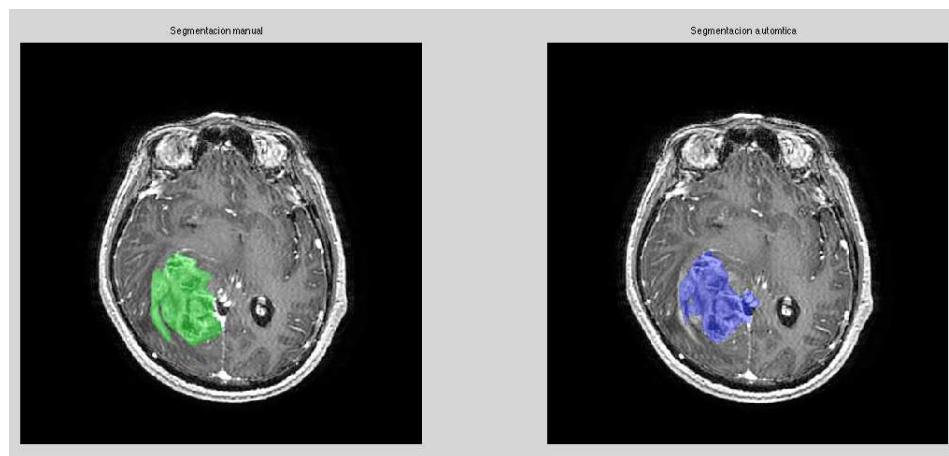


Figura 6.1: Resultado de la segmentación de un GBM a partir de imágenes SPGR de un sujeto del grupo 1. En (a) se muestra la segmentación manual y en (b) la segmentación automática.

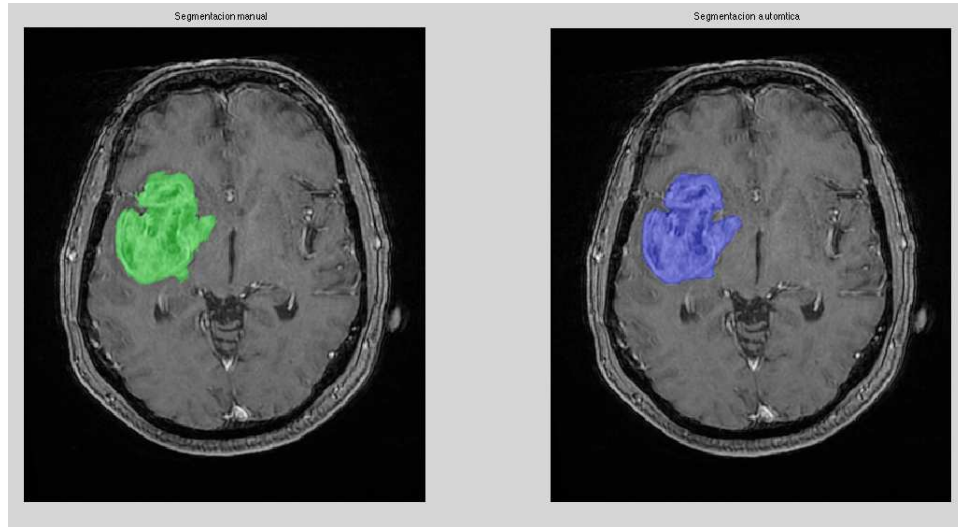


Figura 6.2: Resultado de la segmentación de un GBM a partir de imágenes SPGR de un sujeto del grupo 2. En (a) se muestra la segmentación manual y en (b) la segmentación automática.

## 6.2. Errores en la segmentación

En esta sección se muestran imágenes de diferentes volúmenes en las que se pueden observar errores encontrados en las segmentaciones. Estos errores ocurren cuando el level set no se mueve de manera adecuada hacia el contorno de interés debido a diferentes problemas que se encontraron después de analizar los resultados y las imágenes originales, estos problemas se explican a continuación.

### 6.2.1. Falta de realce en los bordes

Al analizar las imágenes se determinó que el principal problema es el grado de absorción y degradación del medio de contraste en cada individuo. En la Figura 6.3 se aprecia este error en un corte de uno de los volúmenes del grupo 1. En (a) se muestra la segmentación manual y en (b) la segmentación automática, se observa en el lado inferior del tumor la porción que no se logró segmentar debido al borde difuso, se muestra señalado con una flecha.

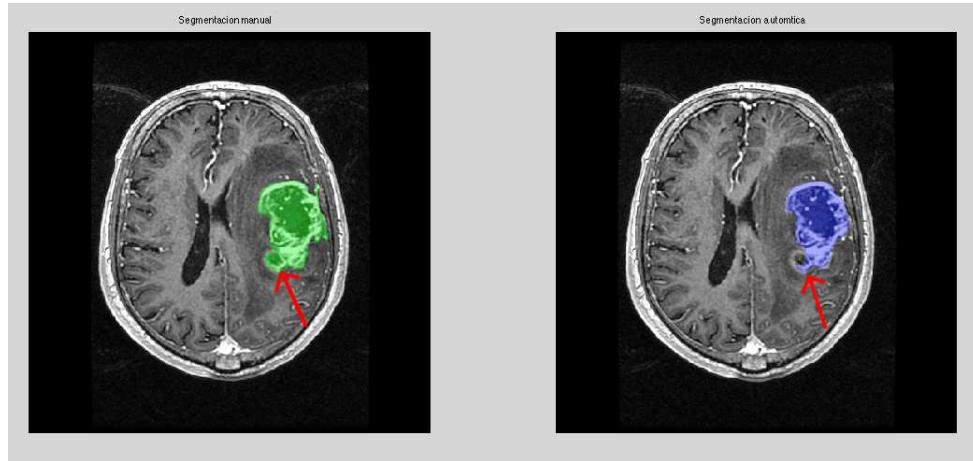


Figura 6.3: Problemas en la segmentación debido a la falta de realce en los bordes en la secuencia del sujeto 2 del grupo 1 . En (a) se muestra la segmentación manual y en (b) la segmentación automática. Se muestra señalado en donde se localiza el error encontrado con una flecha.

En la Figura 6.4 se aprecia el mismo error. En (a) se muestra la segmentación manual y en (b) la segmentación automática. Se observa el borde que no se logró segmentar pues no tiene la suficiente intensidad para detener el avance del level set, se muestra en la Figura señalado con una flecha.

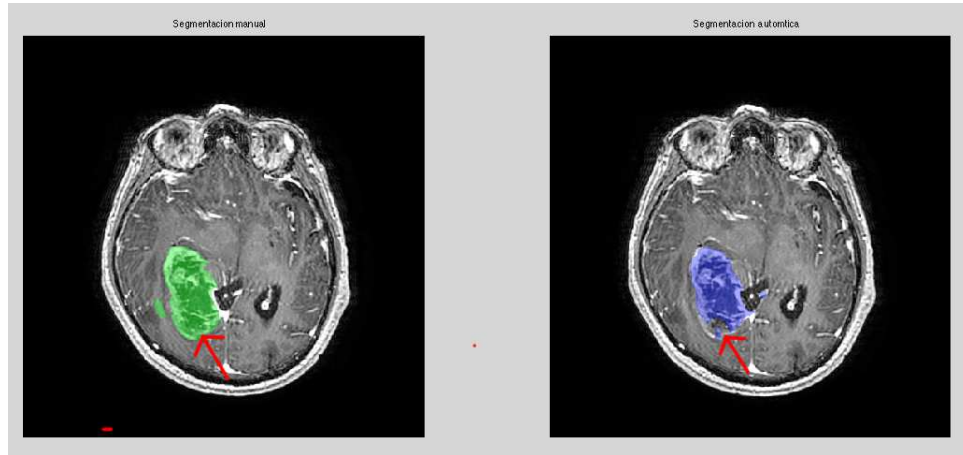


Figura 6.4: Problemas en la segmentación debido a la falta de realce en los bordes en la secuencia del sujeto 1 del grupo 1. En (a) se muestra la segmentación manual y en (b) la segmentación automática. Se muestra señalado en donde se localiza el error encontrado con una flecha.

En la Figura 6.5 se muestra en donde se localizó el error en la segmentación del sujeto 3 del grupo, el error se muestra señalado con una flecha. En (a) se muestra la segmentación manual y en (b) la segmentación automática

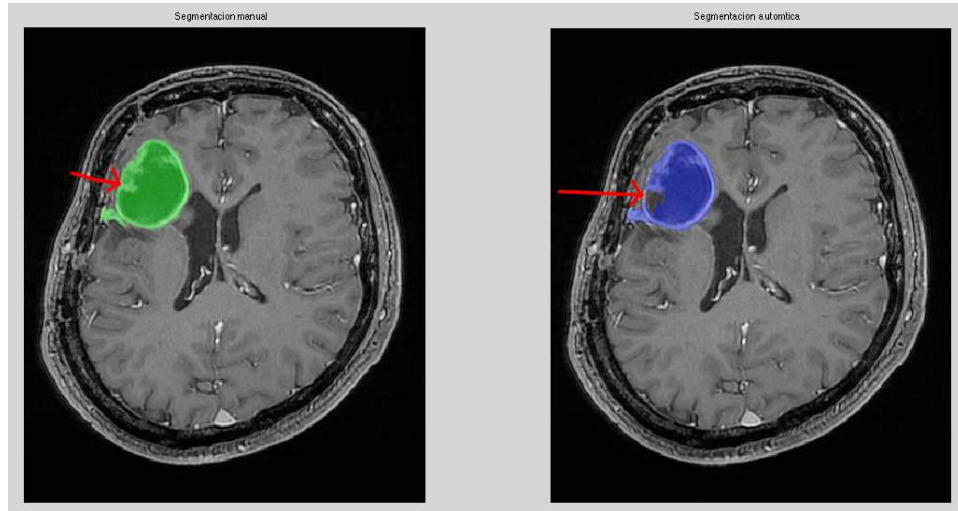


Figura 6.5: Problemas en la segmentación. debido a la falta de intensidad en los bordes en la secuencia del sujeto 3 del grupo 2. En (a) se muestra la segmentación manual y en (b) la segmentación automática. Se muestra señalado en donde se localiza el error encontrado con una flecha.

### 6.2.2. Contornos hiperintensos no existentes.

En la Figura 6.6 se muestra otro problema en la segmentación, en la imagen de la izquierda se observa que se presenta necrosis, sin embargo, no se aprecia la frontera de vascularización o el tejido no logra absorber el agente de contraste, por lo que resulta imposible que el leve set evolucione de manera adecuada.



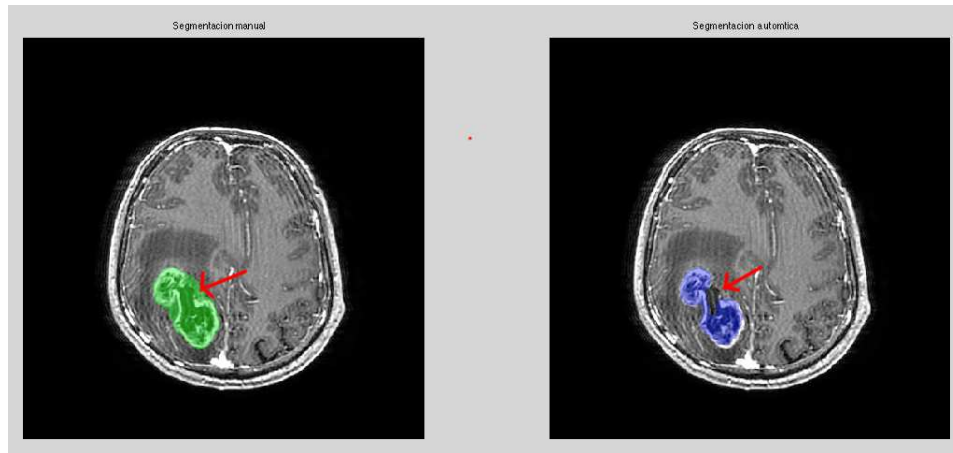


Figura 6.6: Problemas en la segmentación debido a la falta de contornos con intensidades altas en la secuencia del sujeto 1 del grupo 1. En (a) se muestra la segmentación manual y en (b) la segmentación automática. Se muestra señalado en donde se localiza el error encontrado con una flecha.

### 6.2.3. Regiones disjuntas y cercanas entre si.

Otro problema en la segmentación se puede observar en la Figura 6.7 , ocurre cuando dos regiones del tumor estan separadas pero lo suficientemente juntas entre si lo que provoca que el level set une a las dos regiones pues el gradiente en esas regiones se mueve hacia ambos contornos y el level set no logra dividirse.

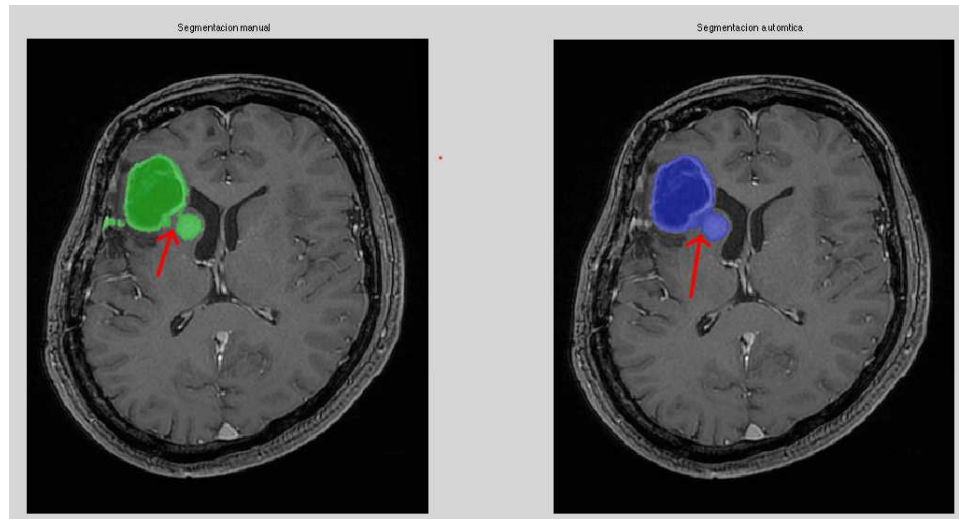


Figura 6.7: Problemas en la segmentación provocado por que no se lograron separar dos objetos separados pero que pertenecen al tumor en la secuencia del sujeto 3 del grupo 2. En (a) se muestra la segmentación manual y en (b) la segmentación automática. Se muestra señalado en donde se localiza el error encontrado con una flecha.

#### 6.2.4. Vasos sanguíneos

Finalmente, aunque se logra eliminar una gran porción de los vasos sanguíneos, hay casos en que no se pueden eliminar completamente debido a que son demasiado grandes y no es posible removerlos mediante morfología matemática, este es uno de los procesos que se propone como trabajo futuro, es decir, la implementación de un algoritmo más robusto con el cual se puedan eliminar vasos sanguíneos grandes. En la Figura 6.8 se observa un ejemplo donde se muestra como no se logró eliminar un vaso sanguíneo por ser demasiado grande para ser eliminado con morfología matemática.

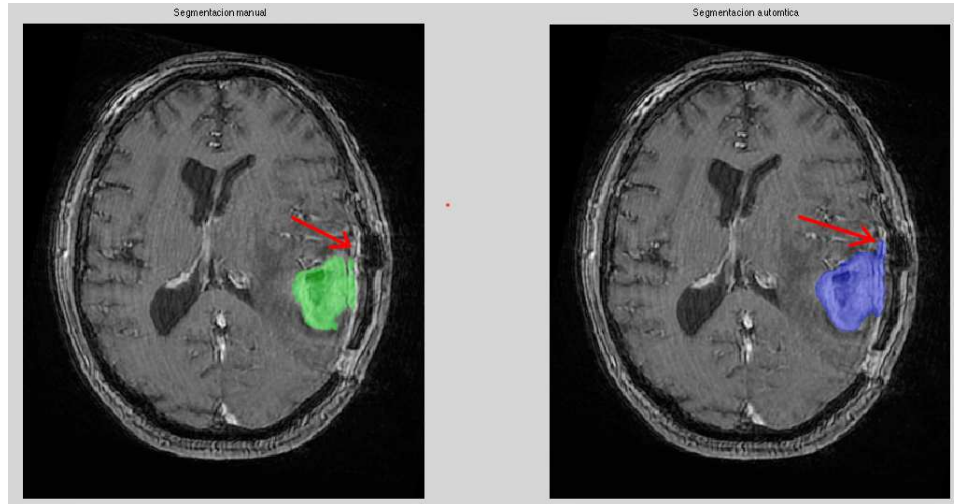


Figura 6.8: Problemas en la segmentación debido a que no se lograron eliminar todos los vasos sanguíneos en la secuencia del sujeto 4 del grupo 2. En (a) se muestra la segmentación manual y en (b) la segmentación automática. Se muestra señalado en donde se localiza el error encontrado con una flecha.

### 6.3. Segmentación interna del GBM

A continuación se muestra la segmentación interna del GBM. En la Figura 6.9 (a) y (b) se muestra la región activa en la segmentación manual y en la segmentación automática respectivamente.

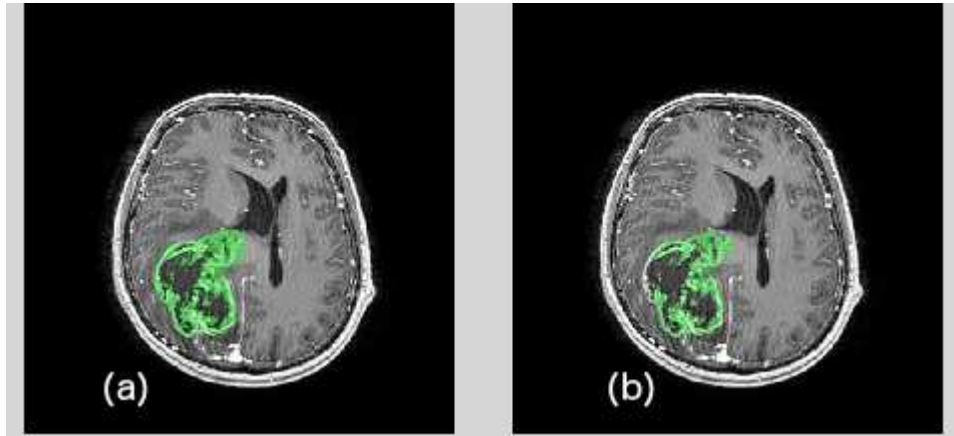


Figura 6.9: Segmentación interna del GBM, (a) y (b) muestran las regiones activas en la segmentación manual y automática respectivamente en la secuencia del sujeto 1 del grupo 1.

Mientras que en la Figura 6.10(a) y (b) se muestra la región de necrosis en la segmentación manual y en la segmentación automática respectivamente.

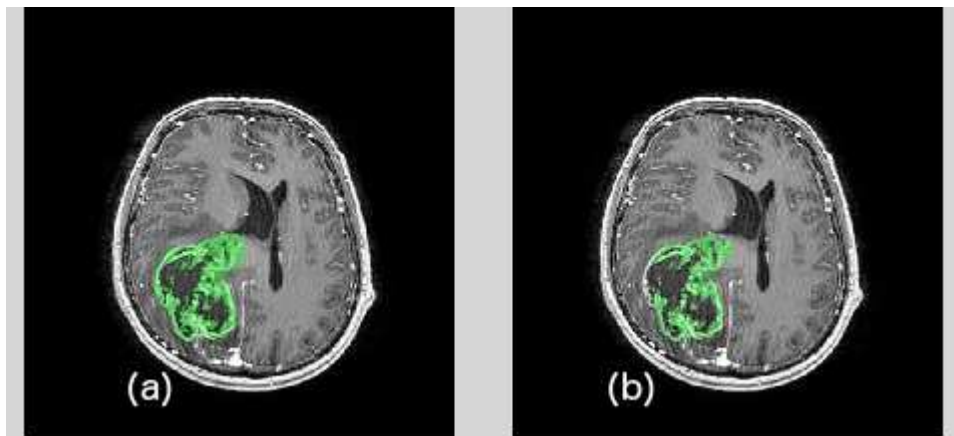


Figura 6.10: Segmentación interna del GBM, (a) y (b) las regiones de necrosis en la segmentación manual y automática respectivamente en la secuencia del sujeto 1 del grupo 1.

## 6.4. Evaluación de las segmentaciones

El objetivo principal de un algoritmo de segmentación es encontrar lo más preciso posible las estructuras de interés. La mejor manera de medir la precisión es comparando la segmentación obtenida mediante un modelo que represente la verdad, es decir, una segmentación manual realizada por algún experto. A continuación se muestra los resultados obtenidos, en primer lugar se muestran resultados globales como son el volumen encontrado comparado con el volumen de las segmentaciones manuales, sin embargo, estos datos no son suficientes pues no nos dicen nada sobre que tan precisa fueron las segmentaciones, para reforzar esta idea se obtuvo un índice de similaridad, este índice nos permite comparar que tan acertada fue la segmentación basado en el total de pixeles verdaderos positivos, verdaderos negativos y los falsos negativos.

Finalmente

### 6.4.1. Volumen

A continuación se muestran los resultados de las segmentaciones de los volúmenes el cual fue obtenido multiplicando el total de pixeles en la segmentación por el tamaño del voxel. En las siguientes Tablas se muestra en primer lugar el volumen segmentado de manera manual en  $cm^3$ , seguido del volumen encontrado por el algoritmo en  $cm^3$ , finalmente en la última columna se muestra el porcentaje que corresponde el volumen segmentado con el algoritmo con respecto al volumen segmentado de manera manual.

- Grupo 1

En la tabla de la Tabla 6.1 se muestran los resultados de los volúmenes del grupo 1. El volumen no nos dice que tan acertada fue la segmentación, sin embargo, nos permite ver si la segmentación automática se acercó o no al volumen de la segmentación manual para tener un primer vistazo de lo que ocurrió. En el grupo 1 observamos que en el sujeto 3 se obtuvo el 72.3746 %, esto indica que la segmentación fue subestimada, por otro lado el sujeto 5 se observa que se obtuvo el 115.2749 %, es decir, la segmentación fue sobre estimada. El promedio de volumen segmentado en el grupo 1 fue de 88.71966 %.

| Paciente No. | Vol manual( $cm^3$ ) | Vol automático( $cm^3$ ) | Porcentaje |
|--------------|----------------------|--------------------------|------------|
| 1            | 205.1900             | 188.0800                 | 91.6614    |
| 2            | 77.3920              | 63.7690                  | 82.3974    |
| 3            | 35.9090              | 25.9890                  | 72.3746    |
| 4            | 120.5800             | 98.7430                  | 81.8900    |
| 5            | 71.6340              | 82.5760                  | 115.2749   |

Cuadro 6.1: Volumen encontrado en los sujetos del grupo 1.

En cuanto a las segmentaciones de las regiones de necrosis y vascularización se muestran los resultados en las tablas de las Tablas 6.2 y 6.3 respectivamente. En este caso se muestra una gran variación, debido en gran parte a las regiones que tienen intensidades intermedias, en estas intensidades el experto tiene que hacer uso de su conocimiento y experiencia para decidir la frontera entre ambas regiones, mientras que el algoritmo no puede tomar esta decisión.

| Paciente No. | Vol manual( $cm^3$ ) | Vol automático( $cm^3$ ) | Porcentaje |
|--------------|----------------------|--------------------------|------------|
| 1            | 53.3610              | 74.8660                  | 140.3010   |
| 2            | 22.5540              | 18.9260                  | 83.9142    |
| 3            | 5.0998               | 4.3554                   | 72.3746    |
| 4            | 52.5630              | 44.9470                  | 85.5107    |
| 5            | 32.9810              | 40.6070                  | 123.1224   |

Cuadro 6.2: Volumen encontrado en las regiones de necrosis grupo 1

| Paciente No. | Vol manual( $cm^3$ ) | Vol automático( $cm^3$ ) | Porcentaje |
|--------------|----------------------|--------------------------|------------|
| 1            | 151.8300             | 113.2100                 | 74.5637    |
| 2            | 54.8370              | 44.8420                  | 81.7733    |
| 3            | 30.8090              | 21.6330                  | 70.2165    |
| 4            | 68.0210              | 53.7960                  | 79.0873    |
| 5            | 38.6530              | 41.9700                  | 108.5815   |

Cuadro 6.3: Volumen encontrado en las regiones de vascularización grupo 1

- Grupo 2

A continuación se muestran los resultados de los volúmenes del grupo 2, en este caso se cuenta con la referencia del volumen encontrado por los investigadores del MNI y también los expertos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la ciudad de México.

En la Tabla 6.4 se observa la comparación del volumen automático con el volumen encontrado mediante la segmentación de los investigadores del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

| Paciente No. | Vol INN( $cm^3$ ) | Vol automático( $cm^3$ ) | Porcentaje INNN |
|--------------|-------------------|--------------------------|-----------------|
| 1            | 2.0675            | 2.2458                   | 108.6239        |
| 2            | 53.0300           | 56.3000                  | 106.2131        |
| 3            | 32.0900           | 31.5000                  | 98.3548         |
| 4            | 26.8640           | 32.1220                  | 119.5727        |

Cuadro 6.4: Volumen encontrado en el grupo 2

En la Tabla 6.5 se observa la comparación del volumen automático con el volumen encontrado mediante la segmentación de los investigadores del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

| Paciente No. | Vol MNI ( $cm^3$ ) | Vol automático( $cm^3$ ) | Porcentaje MNI |
|--------------|--------------------|--------------------------|----------------|
| 1            | 2.3000             | 2.2458                   | 97.6434        |
| 2            | 53.7000            | 56.3000                  | 104.8417       |
| 3            | 32.3000            | 31.5000                  | 97.5232        |
| 4            | 31.9000            | 32.1220                  | 100.6959       |

Cuadro 6.5: Volumen encontrado en el grupo 2

Se observa que en ambas comparaciones el volumen segmentado de manera automática fue muy cercano al encontrado en las segmentaciones manuales.

En cuanto a las segmentaciones de las regiones de necrosis y vascularización se muestran los resultados en las tablas de las Tablas 6.6 y 6.7 respectivamente. En este caso solo se cuenta con el volumen calculado por los investigadores del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la ciudad de México.

| Paciente No. | Vol INNN( $cm^3$ ) | Vol automático( $cm^3$ ) | Porcentaje |
|--------------|--------------------|--------------------------|------------|
| 1            | 0.1220             | 0.0000                   | 0.0000     |
| 2            | 9.2152             | 6.4571                   | 70.0701    |
| 3            | 15.2240            | 13.6090                  | 89.3917    |
| 4            | 2.9679             | 1.8960                   | 63.8836    |

Cuadro 6.6: Volumen encontrado en las regiones de necrosis grupo 2

En la segmentación de vascularización obtuve que en todos los casos se sobrestimo las regiones de vascularización debido a que hay demasiados tonos de grises en la imagen y el algoritmo fuzzy c-means los toma como parte de las regiones de vascularización.

| Paciente No. | Vol INNN( $cm^3$ ) | Vol automático( $cm^3$ ) | Porcentaje |
|--------------|--------------------|--------------------------|------------|
| 1            | 1.9455             | 2.2458                   | 115.4356   |
| 2            | 43.818             | 49.871                   | 113.8140   |
| 3            | 16.87              | 17.957                   | 106.4434   |
| 4            | 23.8960            | 30.2260                  | 126.4898   |

Cuadro 6.7: Volumen encontrado en las regiones de vascularización grupo 2

### 6.4.2. Índices de similitud

Las medidas de similitud juegan un papel crítico en el análisis de patrones, clasificación, agrupamiento, etc. El desempeño se basa en la elección de una medida apropiada. A lo largo del tiempo se han desarrollado diversas medidas de similitud en distintas áreas de conocimiento [Seung-Seok 2010]. Se utilizó el índice Dice el cual es uno de los índices más utilizados para medir la superposición de dos objetos [Zou 2004]. El valor del índice está en un rango de 0, indicando ninguna alineación espacial, a 1, indicando una alineación completa.

Para calcular estos dos índices se tomaron los valores descritos en las ecuaciones 6.1 ,6.2 y 6.3.

$$a = A \cap M \quad (6.1)$$

$$b = \bar{A} \cap M \quad (6.2)$$



$$c = A \cap \bar{M} \quad (6.3)$$

En donde  $A$  y  $M$  corresponden los dos conjuntos a comparar, en este caso,  $A$  es la segmentación automática y  $M$  es la segmentación manual. Los valores de  $a$  corresponde a los verdaderos positivos,  $b$  verdaderos negativos y  $c$  a los falsos negativos.

Se define el coeficiente de Dice según la ecuación 6.4:

$$D = \frac{2a}{2a + b + c} \quad (6.4)$$

En donde

A continuación se muestran los índices obtenidos para cada volumen y las dos regiones.

- Grupo 1

En la Tabla 6.8 se muestran el valor del índice de la segmentación del GBM. El promedio obtenido fue de 0,82056 para el grupo 1.

| Paciente No. | Dice   |
|--------------|--------|
| 1            | 0.8726 |
| 2            | 0.8699 |
| 3            | 0.8218 |
| 4            | 0.8353 |
| 5            | 0.7032 |

Cuadro 6.8: Índice de similitud Dice del GBM del grupo 1

En la Tabla 6.9 se muestran el valor del índice de la segmentación de las regiones de necrosis El promedio obtenido fue de 0,73368 para el grupo 1.

Tabla 5.7:

| Paciente No. | Dice   |
|--------------|--------|
| 1            | 0.7656 |
| 2            | 0.7308 |
| 3            | 0.5581 |
| 4            | 0.8402 |
| 5            | 0.7737 |

Cuadro 6.9: Índice de similitud Dice de las regiones de necrosis del grupo 1

En la Tabla 6.10 se muestran el valor del índice de la segmentación de las regiones de necrosis . El promedio obtenido fue de 0,74008 para el grupo 1.

| Paciente No. | Dice   |
|--------------|--------|
| 1            | 0.7606 |
| 2            | 0.8665 |
| 3            | 0.8021 |
| 4            | 0.7132 |
| 5            | 0.558  |

Cuadro 6.10: Índice de similitud Dice de las regiones de vascularización del grupo 1

- Grupo 2

En la Tabla 6.11 se muestran el valor del índice de la segmentación del GBM. El promedio obtenido fue de 0,912125 para el grupo 2.

| Paciente No. | Dice   |
|--------------|--------|
| 1            | 0.8845 |
| 2            | 0.9535 |
| 3            | 0.929  |
| 4            | 0.8815 |

Cuadro 6.11: Índice de similitud Dice del GBM del grupo

En la Tabla 6.12 se muestran el valor del índice de la segmentación de las regiones de necrosis El promedio obtenido fue de 0,823475 para el grupo 2.

| Paciente No. | Dice   |
|--------------|--------|
| 1            | 0      |
| 2            | 0.751  |
| 3            | 0.9129 |
| 4            | 0.83   |

Cuadro 6.12: Índice de similitud Dice de las regiones de necrosis del grupo 2

En la Tabla 6.13 se muestran el valor del índice de la segmentación de las regiones de necrosis . El promedio obtenido fue de 0,875375 para el grupo 2.

| Paciente No. | Dice   |
|--------------|--------|
| 1            | 0.8521 |
| 2            | 0.9151 |
| 3            | 0.8838 |
| 4            | 0.8505 |

Cuadro 6.13: Índice de similitud Dice de las regiones de vascularización del grupo2

### 6.4.3.

### 6.4.4. Análisis estadístico mediante test de Student

El análisis estadístico se realizó mediante el test de Student, el test es una prueba de una hipótesis estadística en la que se sigue una distribución Student si se admite la hipótesis nula. Se aplica cuando la población estudiada

sigue una distribución normal pero el tamaño muestral es demasiado pequeño como para que el estadístico en el que está basada la inferencia esté normalmente distribuido. Se puede utilizar para determinar si dos conjuntos de datos son significativamente diferentes entre sí. Ésta estadística fue introducida en 1908 por William Sealy Gosset.

A continuación se muestran los resultados del test para ambos grupos

- Grupo 1

En la tabla 6.14 se muestra el resultado del test para los GBM del grupo 1, en la primera columna se muestra el ID del sujeto seguido de los grados de libertad de la prueba y finalmente la última columna el valor de probabilidad p-value obtenido, todas las pruebas fueron ejecutadas con un valor de significancia de 0.1. Se observa que en el grupo 1 el resultado del p-value en caso del sujeto 1 y sujeto 5 fueron superiores al nivel de significancia y esto se ve reflejado tanto en el volumen encontrado y el coeficiente de Dice pues sabemos que en ambos volúmenes la segmentaciones fueron sobreestimadas.

| Paciente No. | df  | p-value |
|--------------|-----|---------|
| 1            | 206 | 0.1572  |
| 2            | 138 | 0.0996  |
| 3            | 92  | 0.0194  |
| 4            | 88  | 0.0870  |
| 5            | 104 | 0.2345  |

Cuadro 6.14: Test de Student para cada uno de los volúmenes en el grupo 1 con significancia de 0.1

En las Tablas 6.15 y 6.16 se muestran los resultados del test para las regiones de necrosis y vascularización en ambos casos se observa que la hipótesis nula fue rechazada, los contornos manuales y automáticos pertenecen a la misma población, es decir, son semejantes a una significancia del 10%. Los valores del p-value son menores al valor de la significancia. En el caso de las regiones de necrosis, Tabla 6.15, se observa que las segmentaciones fueron más precisas en base a la segmentación manual.

| Paciente No. | df  | p-value |
|--------------|-----|---------|
| 1            | 206 | 0.0911  |
| 2            | 138 | 0.0234  |
| 3            | 92  | 0.0567  |
| 4            | 88  | 0.0041  |
| 5            | 104 | 0.0056  |

Cuadro 6.15: Test de Student para cada uno de los volúmenes en las regiones de necrosis en el grupo 1 con significancia de 0.1

En el caso de las regiones de vascularización, Tabla 6.16 , se observa que en el sujeto 5 el valor del p-value es bastante más grande que la significancia por lo que podemos asegurar que la segmentación no se acercó a la segmentación manual, en el caso del sujeto 1 el p-value es muy cercano a 0.1 por lo que también se puede decir que la segmentación en este caso no fue adecuada.

| Paciente No. | df  | p-value |
|--------------|-----|---------|
| 1            | 206 | 0.0994  |
| 2            | 138 | 0.0321  |
| 3            | 92  | 0.0077  |
| 4            | 88  | 0.0034  |
| 5            | 104 | 0.1543  |

Cuadro 6.16: Test de Student para cada uno de los volúmenes en las regiones de vascularización en el grupo 1 con significancia de 0.1

- Grupo 2

En la tabla 6.17 se muestra el resultado del test para los GBM del grupo 2. Se puede observar que los valores del p-value son significativamente pequeños por lo que podemos asegurar que cada segmentación automática pertenece a la misma población de la segmentación manual.

| Paciente No. | df  | p-value |
|--------------|-----|---------|
| 1            | 62  | 0.0455  |
| 2            | 230 | 0.0472  |
| 3            | 162 | 0.0162  |
| 4            | 170 | 0.0355  |

Cuadro 6.17: Test de Student para cada uno de los volúmenes en el grupo 2 con significancia de 0.1

En las Tablas ?? y ?? se muestran los resultados del test para las regiones de necrosis y vascularización en ambos casos se observa que la hipótesis nula fue rechazada, los contornos manuales y automáticos pertenecen a la misma población, es decir, son semejantes a una significancia del 10 %. Los valores del p-value son menores al valor de la significancia.

| Paciente No. | df  | p-value |
|--------------|-----|---------|
| 1            | 62  | NaN     |
| 2            | 230 | 0.0034  |
| 3            | 162 | 0.0012  |
| 4            | 170 | 0.034   |

Cuadro 6.18: Test de Student para cada uno de los volúmenes en las regiones de necrosis en el grupo 2 con significancia de 0.1

| Paciente No. | df  | p-value |
|--------------|-----|---------|
| 1            | 62  | 0.0235  |
| 2            | 230 | 0.0145  |
| 3            | 162 | 0.0189  |
| 4            | 170 | 0.0976  |

Cuadro 6.19: Test de Student para cada uno de los volúmenes en las regiones de vascularización en el grupo 2 con significancia de 0.1

#### 6.4.5. Discusión de los resultados

A continuación se muestra el análisis final para cada uno de los grupos.

- Grupo 1

En la Tabla 6.20 se muestra el porcentaje de volumen encontrado en la segmentación automática, en la siguiente columna el valor obtenido para el índice de similitud entre el volumen manual y automático. Finalmente el valor del p-value encontrado en el test de Student.

Al observar el porcentaje encontrado y el índice de similitud podemos resaltar las siguientes observaciones, en el caso del sujeto 5 el porcentaje de volumen encontrado ( 115.2749%) indica que se sobreestimó la segmentación y el índice de similitud es de 0.7032 corrobora que en este caso la segmentación fue muy alejada de la realidad y el valor del p-value es superior a la significancia de 0.1 por lo que podemos asegurar que la segmentación no es confiable.

Si observamos el caso del sujeto 3 el porcentaje es de 72.3756% y el índice de similitud fue de 0.8218 aunque hubo una subestimación en este caso el índice es cercano a 1 y el p-value es menor a 0.1, en este caso se puede decir que aunque se encontró menos del 80% del volumen, el índice indica que la segmentación automática encontró poco volumen fuera del volumen real.

| Paciente No. | Volumen  | Dice   | p-value |
|--------------|----------|--------|---------|
| 1            | 91.6614  | 0.8726 | 0.1572  |
| 2            | 82.3974  | 0.8699 | 0.0996  |
| 3            | 72.3746  | 0.8218 | 0.0194  |
| 4            | 81.8900  | 0.8353 | 0.0870  |
| 5            | 115.2749 | 0.7032 | 0.2345  |

Cuadro 6.20: En la primera columna se muestra el porcentaje de volumen encontrado en la segmentación automática, en la siguiente columna el valor obtenido para el índice de similitud entre el volumen manual y automático. Finalmente el valor del p-value encontrado en el test de Student para los GBM del grupo 1.

En el caso de la necrosis podemos observar que tanto el volumen encontrado como el índice de similitud indican que no se logró encontrar una aproximación muy cercana a la segmentación manual, en la Tabla 6.21

| Paciente No. | Volumen  | Dice   | p-value |
|--------------|----------|--------|---------|
| 1            | 140.3010 | 0.7656 | 0.0911  |
| 2            | 83.9142  | 0.7308 | 0.0234  |
| 3            | 72.3746  | 0.5581 | 0.0567  |
| 4            | 85.5107  | 0.8402 | 0.0041  |
| 5            | 123.1224 | 0.7737 | 0.0056  |

Cuadro 6.21: En la primera columna se muestra el porcentaje de volumen encontrado en la segmentación automática, en la siguiente columna el valor obtenido para el índice de similitud entre el volumen manual y automático. Finalmente el valor del p-value encontrado en el test de Student para los GBM en las regiones de necrosis del grupo 1.

En el caso de la vascularización fue lo contrario a la necrosis, hubo mayor coincidencia en la segmentación automática, Tabla 6.22.

| Paciente No. | Volumen  | Dice   | p-value |
|--------------|----------|--------|---------|
| 1            | 74.5637  | 0.7606 | 0.0994  |
| 2            | 81.7733  | 0.8665 | 0.0321  |
| 3            | 70.2165  | 0.8021 | 0.0077  |
| 4            | 79.0873  | 0.7132 | 0.0034  |
| 5            | 108.5815 | 0.558  | 0.1543  |

Cuadro 6.22: En la primera columna se muestra el porcentaje de volumen encontrado en la segmentación automática, en la siguiente columna el valor obtenido para el índice de similitud entre el volumen manual y automático. Finalmente el valor del p-value encontrado en el test de Student para los GBM en las regiones de vascularización del grupo 1.

#### ■ Grupo 2

En el caso del grupo 2 los resultados obtenidos se enlistan en la Tabla 6.23 se puede observar que en los casos 2 y 3 ambos porcentajes de volumen encontrado son muy parecidos, el índice de similitud es casi 1 por lo que la segmentación es considerablemente precisa. En el caso de los sujetos 1 y 4 aunque los porcentajes de volumen encontrado son muy distintos entre el valor del índice de Dice está por encima de 0.8 por lo que la segmentación está muy cercana a la segmentación manual.



| Paciente No. | Volumen INNN | Volumen MNI | Dice   | p-value |
|--------------|--------------|-------------|--------|---------|
| 1            | 108.6239     | 97.6434     | 0.8845 | 0.0455  |
| 2            | 106.2131     | 104.8417    | 0.9535 | 0.0472  |
| 3            | 98.3548      | 97.5232     | 0.929  | 0.0162  |
| 4            | 119.5727     | 100.6959    | 0.8815 | 0.0355  |

Cuadro 6.23: En la primera columna se muestra el porcentaje de volumen encontrado en la segmentación automática, en la siguiente columna el valor obtenido para el índice de similitud entre el volumen manual y automático. Finalmente el valor del p-value encontrado en el test de Student para los GBM del grupo 2.

En el grupo 2 se observa que tanto la necrosis como la vascularización, Tablas 6.24 y 6.25, la segmentación fue más acertada a las segmentaciones manuales. El caso del sujeto 1 no se logro encontrar ninguna región de necrosis.

| Paciente No. | Volumen INNN | Dice   | p-value |
|--------------|--------------|--------|---------|
| 1            | 0.0000       | 0.8    | NaN     |
| 2            | 70.0701      | 0.751  | 0.0034  |
| 3            | 89.3917      | 0.9129 | 0.0012  |
| 4            | 63.8836      | 0.83   | 0.034   |

Cuadro 6.24: En la primera columna se muestra el porcentaje de volumen encontrado en la segmentación automática, en la siguiente columna el valor obtenido para el índice de similitud entre el volumen manual y automático. Finalmente el valor del p-value encontrado en el test de Student para los GBM en las regiones de necrosis del grupo 2.

| Paciente No. | Volumen INNN | Dice   | p-value |
|--------------|--------------|--------|---------|
| 1            | 115.4356     | 0.8521 | 0.0235  |
| 2            | 113.8140     | 0.9151 | 0.0145  |
| 3            | 106.4434     | 0.8838 | 0.0189  |
| 4            | 126.4898     | 0.8505 | 0.0976  |

Cuadro 6.25: En la primera columna se muestra el porcentaje de volumen encontrado en la segmentación automática, en la siguiente columna el valor obtenido para el índice de similitud entre el volumen manual y automático. Finalmente el valor del p-value encontrado en el test de Student para los GBM en las regiones de vascularización del grupo 2.

## Capítulo 7

# Conclusión

La segmentación se llevó a cabo mediante el método de level set, los cuales son contornos que evolucionan a través del tiempo, a diferencia de otros métodos, el usuario no necesita marcar el contorno inicial en el volumen. No se logró tener segmentaciones de más del 90 % en cuanto al índice de similitud de Dice (Tablas 6.8 y 6.11 )

Sin embargo en algunos de los casos (sujetos 2, 3 y 4 del grupo 1), analizando las imágenes y la segmentación manual se puede observar que esta puede ser mejorada, hay porciones donde no hay tumor y sin embargo se delimitó como tal. Desafortunadamente no se cuenta con segmentaciones manuales realizadas por más expertos que nos brinden otros puntos de vista para poder medir el rendimiento del algoritmo, pues como se mencionó anteriormente, la delimitación manual de un tumor es totalmente subjetiva y muchas veces diferente entre expertos. Otro punto en contra es que no se cuentan con imágenes adquiridas mediante un solo protocolo, por lo que las intensidades tienden a variar entre los sujetos y por mínimo que sea esta variación muchas veces evita que el level set converga de manera adecuada. Finalmente se puede concluir que la segmentación de un Glioblastoma Multiforme es sumamente complicado, dada su composición heterogénea y su variabilidad de formas. En comparación con otros tipos de tumores, como por ejemplo de grado II, en su mayoría están contenidos dentro de una frontera bien delimitada, en el caso de los GBM no sucede esto , como vimos con las secuencias anteriores (sujeto 1 del grupo 1), muchas veces existe la frontera hiperintensa del tumor y otras no.

Durante el desarrollo de este trabajo no fue posible determinar un patrón que sigan los GBM ni en intensidad, en forma etc, por esta razón se decidió

utilizar level sets debido a que son modelos que se adaptan a las características de la imagen y no necesitan de un conjunto de imágenes para ser entrenados.

La segmentación mediante clasificación difusa resulto ser una herramienta poderosa, sin embargo, no es suficiente realizar la segmentación simplemente mediante intensidades de gris pues es claro que es posible mejorar ésta misma.

# Bibliografía

- [Abrás 2005] Abrás N.G. y Ballarín L.V. A Weighted K-means Algorithm applied to Brain Tissue Classification .Journal of Computer Science & Technology Volumen 5, 2005. Páginas 121-126.
- [ABTA 2012] American Brain Tumor Association. Brain Tumor Facts. American Brain Tumor Association: <http://www.abta.org/news/brain-tumor-factsheets/>, 2012. Consultado 21/12/2012.
- [Ashburner 2004] Ashburner J., Friston K. y Penny W. HUMAN BRAIN FUNCTION 2nd EDITION. Academic Press Capítulo 5, 2004.
- [Bezdek 1993] Bezdek J. C., Hall L. O., y Clarke L.P. Review of MR image segmentation techniques using pattern recognition. Medical Physics, 20 Agosto 1993. Páginas 1033–1048.
- [Bezdek 1981] Bezdek J. C. Pattern Recognition with Fuzzy Objective Function Algorithms. Plenum Press, 1981.
- [Blink 2004] Blink J. E. Basic MRI Physics. ebook <http://www.mri-physics.net/> , 2004. Consultado 20/02/14
- [Buaer 2011] Bauer S., Nolte L. y Reyes M. Fully Automatic Segmentation of Brain Tumor Images Using Support Vector Machine Classification in Combination with Hierarchical Conditional Random Field Regularization. Lecture Notes in Computer Science Volume 6893, 2011. Páginas 354-361.

- [BrainWeb7] BrainWeb, <http://brainweb.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/>.
- [Brinkmann 1998] Brinkmann, B., Manduca, A., Robb, R.: Optimized homomorphic unsharp masking for MR grayscale inhomogeneity correction. *IEEE Trans. Med. Imag.* 17, 1998. Páginas 161–174.
- [Brown 2003] Brown M. y Semeka R. *MRI: Basic Principles and Applications*. John Wiley and Sons, Inc., Tercera edición, 2003.
- [Caselles 1995] Caselles V., Kimmel R., y Sapiro G. Geodesic active contours. *International Journal of Computer Vision* volumen 22, 1995. Páginas 61–79.
- [Chan 2011] Chan F. T. y Vese A. L. Active contours without edges. *IEEE Transactions on Image Processing* volumen 10, 2011. Páginas 266–277.
- [Choi 1991] Choi H., Haynor D., y Kim Y. Partial volume tissue classification of multichannel magnetic resonance images—a mixel model. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 10 1991. Páginas 395–407.
- [Clatz 2004] Clatz O., Bondiau P. Y., Delingette H., Sermesant M., Warfield S., Malandain G., y Ayache N. Brain tumor growth simulation. Technical report, INRIA, 2004.
- [Clark 1998] Clark M. C., Hall L. O., Goldgof D. B., Velthuisen R., Murtagh R. y Silbiger M. S. Automatic tumor segmentation using knowledge-based techniques. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, volumen 17 1998. Páginas 187–201.
- [Cobzas 2007] Cobzas D., Birkbeck N., Schmidt M. y Jagersand M. 3D Variational Brain Tumor Segmentation using a High Dimensional Feature Set. 11th International Conference on Computer Vision ICCV 2007.
- [Cohen 2000] Cohen M., DuBois R. y Zeineh M. Rapid and effective correction of RF inhomogeneity for high field magnetic resonance imaging. *Hum. Brain Mapp* 10, 2000. Páginas 204–211.

- [Corso 2006] Corso J. J., Sharon E. y Yuille A. Multilevel Segmentation and Integrated Bayesian Model Classification with an Application to Brain Tumor Segmentation. Lecture Notes in Computer Science Volume 4191, 2006. Páginas 790-798.
- [Chunming 2005] Chunming L., Chenyang X., Changfeng G. y Fox D.M. Level Set Evolution Without Re-initialization: A New Variational Formulation. IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 2005.
- [Daumas-Duport 1992] Daumas-Duport C. Histological grading of gliomas. Current Opinion in Neurology and neurosurgery, 5, 1992. Páginas 924-931.
- [Daumas-Duport 2000] Daumas-Duport C., Beuvon F., Varlet P., y Fallet-Bianco, C. Gliomes: Classification de l'OMS et de l'Hôpital Sainte-Anne. Ann. Pathology, 20, 2000. Páginas 413- 428.
- [Davatzikos 1995] Davatzikos C y Prince J. L., An active contour model for mapping the cortex. IEEE Trans. Med. Imag., volumen 14, 1995. Páginas 65-80.
- [Donald 2003] Donald W. M., Elizabeth A. M., Martin J. G. y Martin R. P. MRI, From picture to proton. Cambridge, 2003.
- [Doolittle 2004] Doolittle N. D. State of science in brain tumor classification. In Seminars in Oncology Nursing, volumen 20, 2004. Páginas 224-230.
- [Droske 2005] Droske M., Meyer B. y Rumpf M. An adaptive level set method for interactive segmentation of intracranial tumors. Neurol Res volumen 27, 2005. Páginas 363-370.
- [Dunn 1973] Dunn C. J. A Fuzzy Relative of the ISODATA Process and Its Use in Detecting Compact Well-Separated Clusters. Journal of Cybernetics volumen 3, 1973. Páginas 32-57

- [Elmaoglu 2012] Elmaoglu M. C.A. MRI Handbook: MR Physics, Patient Positioning and Protocols. New York: Springer Science+Business Media, LLC, 2012.
- [Engelhard 2003] Engelhard H. H., Stelea A., y Mundt A. Oligodendroglioma and anaplastic oligodendroglioma: Clinical features, treatment and prognosis. *Surgical Neurology*, 60 2003. Páginas 443–456.
- [Fletcher-Heath 2001] Fletcher-Heath L., Hall L., Goldgof D., y Murtagh F. R. Automatic segmentation of non-enhancing brain tumors in magnetic resonance images. *Artificial Intelligence in Medicine*, 21, 2001. Páginas 43–63.
- [Frahm 1986] Frahm J., Haase A. y Matthaei D. Rapid three-dimensional MR imaging using the FLASH technique. *Journal of computer assisted tomography*. 10, 1986. Páginas 363-8.
- [Grieg 1992] Grieg G., Kubler O., Kikinis R., y Jolesz F. A. , Nonlinear Anisotropic Filtering of MRI Data, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 11 Junio 1992. Páginas 221-232.
- [Gili 2000] Gili J. INTRODUCCIÓN BIOFÍSICA A LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN NEUROIMAGEN. Universidad Autonoma de Barcelona. 2000
- [Gispert 2004] Gispert J., Reig S., Pascau J., Vaquero J., Garcia-Barreno P., y Desco M. Method for bias field correction of brain t1-weighted magnetic resonance images minimizing segmentation error. *Hum Brain Mapp* 22, 2004. Páginas 133–144.
- [Gooya 2012] Gooya A., Pohl M. K., Bilello M., Cirillo L., Biros G., Melhem R. E. y Davatzikos C. GLISTR: Glioma Image Segmentation and Registration. *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, volumen 31, 2012. Páginas 1941-1954.

- [González 2002] González B. M.A., Zisserman P. A. y Brady M. Estimation of the partial volume effect in MRI. *Medical Image Analysis*, volumen 6, 2002. Páginas 389 - 405.
- [Govind 2009] Govind B. C., Babyn S. P., Thomsa B., Shroff M. M. y Haacke M. E. Principles, Techniques, and Applications of T2\*-based MR Imaging and Its Special Applications. *Radiographics*, volumen 29, 2009. Páginas 1433–1449.
- [Hashemi 2010] Hashemi H. R., Bradley G. W. y Lisanti J. C. MRI: The Basics. Lippincott Williams & Wilkins 3rd edition, 2010.
- [Henson 2005] Henson J. W., Gaviani P., y Gonzalez R. G. MRI in treatment of adult gliomas. *The Lancet Oncology*, 6, 2005. Páginas 167–175.
- [Ho 2002] Ho S., Bullitt E. y Gerig G. Level Set Evolution with Region Competition: Automatic 3-D Segmentation of Brain Tumors. *International Conference on Pattern Recognition*, 2002. Páginas 532-535.
- [Hongming 2010] Hongming L., Ming S. y Yong F. Segmentation of Brain Tumors in Multi-parametric MR Images via Robust Statistic Information Propagation. *ACCV 2010*. Páginas 606-617.
- [Hori 2010] Hori D., Katsuragawa S., Murakami R. y Hirai T. Semi-automated segmentation of a glioblastoma multiforme on brain MR images for radiotherapy planning. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*, volumen 66, 2010. Páginas 353-362.
- [Hornak 2014] Hornak P. J. The Basics of MRI.
- [Huttenlocher 1993] Huttenlocher D.P, Klanderman G.A y Rucklidge W.J. Comparing images using the Hausdorff distance. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on* , volumen 15, 1993. Páginas 850 - 863.



- [INEGI 2005] INEGI. Estadísticas sociodemográficas: El INEGI te informa: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/capsulc=1585>, 2005. Consultado 15/01/13
- [INNN 2013] INNN. <http://www.innn.salud.gob.mx/>, 2013. Consultado 20/06/2013
- [Kai 2007] Kai X., Sooi H., Qussay S., A Study: Segmentation of Lateral Ventricles in Brain MRI Using Fuzzy C-Means Clustering with Gaussian Smoothing. Rough Sets, Fuzzy Sets, Data Mining and Granular Computing Lecture Notes in Computer Science Volume 4482, 2007, Página 161.
- [Kantor 2001] Kantor G., Loiseau H., Vital A., y Mazon J. J. Volume tumoral macroscopique (GTV) et volume cible anatomoclinique (CTV) des tumeurs gliales de l'adulte. *Cancer/Radiother*, 5, 2001. Páginas 581–580.
- [Khotanlou 2008] Khotanlou H. 3D brain tumors and internal brain structures segmentation in MR images, Escuela Superior de Telecomunicaciones ParisTech, 2008.
- [Kittler 1985] Kittler J., Illingworth J., y Fglein J. Threshold selection based on a simple image statistic. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*, 30, Mayo 1985. Páginas 125–147.
- [Kleihues 2000] Kleihues P. y Cavenee W. K. Pathology and genetics of tumours of the nervous system, World Health Organization classification of tumours. 2000. <http://www.brainlife.org/classification/who2000.htm>, Consultado 29/10/12
- [Kom 2007] Kom G., Tiedeu A., y Kom M. Automated detection of masses in mammograms by local adaptive thresholding. *Computers in Biology and Medicine*, 37(1) 2007. Páginas 37–48.
- [Kumar 2011] Kumar V. Sachdeva J., Gupta I. y Khandelwal N. Classification of brain tumors using PCA-ANN.

- World Congress on Information and Communication Technologies (WICT), Dec. 2011. Páginas 1079 - 1083.
- [Kumar M 2011] Kumar M. y Mehta K. K. A Texture based Tumor detection and automatic Segmentation using Seeded Region Growing Method. *Int. J. Comp. Tech. Appl.*, Vol 2 Julio- Agosto 2011. Páginas
- [Leemput 1999] Leemput K., Mase F., Vandermeulen D., y Suentens P. Automated model-based bias field correction of mr images of the brain. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18 1999. Páginas 885–896.
- [Lefhon 2003] Lefhon a., Cates j., y Whitaker R. Gpu-based level sets for 3D brain tumor segmentation. *Proceeding of Medical Image Computig and Computer Aided Intervation (MICCAI)*, 2003. Páginas 568–572.
- [Lewis 2004] Lewis E. y Fox N. Correction of differential intensity inhomogeneity in longitudinal MR images. *Neuro-image* 23, 2004. Páginas 75–83.
- [Li 2010] Li C., Xu C., Gui C. y Fox D. M. Distance Regularized Level Set Evolution and Its Application to Image Segmentation. *IEEE TRANSACTIONS ON IMAGE PROCESSING* volumen 19, 2010.
- [Li 2005] Li C., Xu C., Gui C., y Fox D. M. Level set evolution without reinitialization: A new variational formulation. *Proceedings of the 2005 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition* volumen 1, 2005. Páginas 430-436.
- [Liu 2005] Liu J., Udupa J. K., Odhner D., Hackney D. y Moonis G. A system for brain tumor volume estimation via MR imaging and fuzzy connectedness. *Comput Med Imaging Graph*, 2005. Páginas 21-34.
- [Lopez 2000] Lopez G. M. A. y Sotelo J. Brain Tumors in Mexico: Characteristics and Prognosis of Glioblastoma. *Surg Neurol* 53, 2000. Páginas 157-62.

- [Mahesh 2004] Mahesh M. R. y Tse V. Diagnosis and staging of brain tumors. In *Seminars in Roentgenology*, volumen 39, 2004. Páginas 347–360.
- [Maksoud 2002] Maksoud Y. A., Hahn Y. S. y Engelhard H. H. Intra-cranial ependymoma. *Neurosurg Focus*, volumen 13, 2002. Páginas 1-5.
- [Marieb 2000] Marieb E. N. *Human Anatomy and Physiology*. Benjamin-Cummings Publishing Company 5th edition, 2000.
- [Martini 2004] Martini F. H., *Fundamentals of Anatomy and Physiology*. 6th edn. San Francisco: Pearson Education, Inc. 2004.
- [Mazzara 2004] Mazzara G., Velthuisen R., Pearlman J., Greenberg H., y Wagner H. Brain tumor target volume determination for radiation treatment planning through automated mri segmentation. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, volumen 59, 2004. Páginas 300–312.
- [Medscape 2013] Zondervan R. L. Body CT Scanning in Young Adults: Examination Indications, Patient Outcomes, and Risk of Radiation-Induced Cancer. <http://www.medscape.com/viewarticle/808811>. 2013. Consultado 14/02/14.
- [Meyer 1995] Meyer C., Bland P. y Pipe, J. Retrospective correction of intensity inhomogeneities in MRI. *IEEE Trans. Med. Imag.* 14 1995. Páginas 36–41.
- [Miller 1981] Miller A., Hoogstraten B., Staquet M., y Winkler M. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, volumen 47,1981. Páginas 207–214.
- [Milles 2004] Milles J., Zhu Y.M., Chen N., Panych L.P., Gimenez G. y Guttmann C.R. MRI intensity nonuniformity correction using simultaneously spatial and gray-level histogram information. *Proc. SPIE Med. Imag.* volumen 5370, 2004. Páginas 734–742.

- [Ming-Ni 2007] Ming-Ni W., Chia-Chen L. y Chin-Chen C. Brain Tumor Detection Using Color-Based K-Means Clustering Segmentation. *Intelligent Information Hiding and Multimedia Signal Processing*, 2007. Páginas 245 - 250.
- [MNI 2013] Mercier L., Del Maestro R. F., Petrecca K., Araujo D., Haegelen C. y Collins D. L. On-line database of clinical MR and ultrasound images of brain tumors. <http://www.bic.mni.mcgill.ca/Services/ServicesBITE> 2013. Consultado 20/02/2014.
- [Moler 2002] Moler C. Numerical computing with matlab. <http://www.mathworks.com/moler/> visitado 2002. 08/10/2013 22:00.
- [Moonis 2002] Moonis G, Liu J, Udupa JK, et al. Estimation of tumor volume with fuzzy-connectedness segmentation of MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*, volumen 23, 2002;. Páginas 356-63.
- [MRTIP 2013] Magnetic Resonance - Technology Information Portal, Member of SoftWays' Medical Imaging Group: <http://www.mr-tip.com/serv1.php>, 2013. consultado 20/06/2013.
- [Natarajan 2012] Natarajan P., Krishnan N., Kenkre N.S., Nancy S. y Singh B.P. Tumor detection using threshold operation in MRI brain images. *IEEE International Conference on Computational Intelligence & Computing Research (ICCIC)*, 2012. Páginas: 1 - 4.
- [Neema 2009] Neema M., Guss Z. M., Stankiewicz J. M., Arora A., Healy C. B., y Bakshi R. Normal findings on brain FLAIR MRI scans at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*, volumen 30, 2009. Páginas 911–916.
- [Nyul 2000] Nyul L., Udupa J. y Zhang X. New variants of a method of mri scale standardization. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 19, 2000. Páginas 143–150.
- [O'Donnell 2001] O'Donnell, L. Semi-automatic medical image segmentation. Master's thesis, MIT, 2001.

- [Osher 1988] Osher S. y Sethian A. S. Fronts propagating with curvature dependent speed: Algorithms based on hamilton-jacobi formulations. JOURNAL OF COMPUTATIONAL PHYSICS, volumen 79, 1988. Páginas 12–49.
- [Osher 2002] Osher S. y Fedkiw R. Level Set Methods and Dynamic Implicit Surfaces. Springer-Verlag, 2002.
- [Pearce 2012] Pearce S. M., Salotti A. J., Little P. M., Lee C., McHugh K., Pyo K. K., Howe L. N., Ronckers M. C., Rajaraman P., Craft W. A., Parker L. y González B. A. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumors: a retrospective cohort study. The Lancet, Volume 380, 2012. Páginas 499-505.
- [Perona 1990] Perona P. y Malik J., Scale-Space and Edge Detection Using Anisotropic Diffusion, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 12 julio, 1990. Páginas 629-639.
- [Pham 1999] Pham D. y Prince J. Adaptive fuzzy segmentation of magnetic resonance images. IEEE Trans. Med. Imag. 18, 1999. Páginas 737–752.
- [Phillips 1995] Phillips W. E., Velthuizen R. P., Phupanich S., Hall L. O., Clarke L. P. y Silbiger M. L. Applications of Fuzzy C-Means Segmentation Technique for Tissue Differentiation in MR Images of a Hemorrhagic Glioblastoma Multiforme. Journal of Magnetic Resonance Imaging, volumen 13, 1995. Páginas 277–290.
- [Peretti 2013] Peretti P. Imaging in Oligodendroglioma: <http://emedicine.medscape.com/article/342958-overview#showall>, 2013. Consultado 21/11/2013.
- [Pirzkall 2001] Pirzkall A., McKnight T., Graves E., Carol M., Sneed P., Wara W., Nelson S., Verhey L., y Larson D. Mr-spectroscopy guided target delineation for

- highgrade gliomas. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*, volumen 50, 2001. Páginas 915–928.
- [Prastawa 2003] Prastawa M., Bullitt E., Moon N., Leemput K. V. y Gerig G. Automatic brain tumor segmentation by subject specific modification of atlas priors. *Academic Radiology*, volumen 10, 2003. Páginas 1341–1348.
- [Pluim 2003] Pluim J., Maintz J., y Viergever M. Mutual-information-based registration of medical images: a survey. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 22 2003. Páginas 986–1004.
- [Rusu 2011] Rusu A. Tesis: Segmentation of bone structures in Magnetic Resonance Images (MRI) for human hand skeletal kinematics modelling. Institute of Robotics and Mechatronics German Aerospace Center (DLR), 2011.
- [Sachdeva 2012] Sachdeva J, Kumar V, Gupta I, Khandelwal N y Ahuja C. K. A novel content-based active contour model for brain tumor segmentation.. *Magn Reson Imaging*, Junio 2012. Páginas 694-715.
- [Salvado 2006] Salvado O, Hillenbrand C, Zhang S, Wilson D. L. Method to correct intensity inhomogeneity in MR images for atherosclerosis characterization. *IEEE Trans Med Imaging* 25, 2006.
- [Sapra 2013] Sapra P., Singh R. y Khurana S. Brain Tumor Detection Using Neural Network. *International Journal of Science and Modern Engineering (IJISME)* Volumen 1, Agosto 2013 . Páginas 83-88.
- [Schmidt 2005] Schmidt M., Tesis: Automatic Brain Tumor Segmentation. University of Alberta 2005.
- [SS 2013] Secretaria de Salud. Guía de Práctica Clínica del Glioma Cerebral de alto grado (Astrocitoma-oligodendroglioma III-IV) en el Adulto. México: Secretaria de Salud; 2013.

- [Seung-Seok 2010] Seung-Seok C., Sung-Hyuk C. y Tappert C. C. A Survey of Binary Similarity and Distance Measures. *SYSTEMICS, CYBERNETICS AND INFORMATICS*, volumen 8, 2010. Páginas 43-48.
- [Siemens 2014] Siemens 2014. Introducing the pulse sequence. *Magnets, Spins and Resonances: An introduction to the basics of Magnetic Resonance*. Global Siemens. 2014
- [Simmons 1994] Simmons A., Tofts P., Barker G., y Arridge S. Sources of intensity nonuniformity in spin echo images at 1.5 t. *Magn Reson Med* volumen 32 1994. Páginas 121–128.
- [Shawe-Taylor 2004] Shawe-Taylor J. y Cristianini N. *Kernel Methods for Pattern Analysis*. Cambridge University Press 2004.
- [Sloan 2011] Sloan A. Surgery for glioblastoma multiforme, *J Neurosurg*, volumen 114, 2011. Páginas 585-586.
- [Soha1 978] Soha J. M., y Schwartz A. A. Multispectral histogram normalization contrast enhancement, *Proceedings of the 5th Canadian Symposium on Remote Sensing*, Victoria, BC, Canada, 1978. Páginas. 86-93.
- [Sled 1998] Sled J., Zijdenbos A. y Evans A. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans. Med. Imaging* 17, 1998. Páginas 87–97.
- [Smith 2011] Smith N. B., y Webb A. *Introduction to Medical Imaging: Physics, Engineering and Clinical Applications*. Cambridge: Cambridge University Press, 2011.
- [SPM 2013] Wellcome Trust Centre for Neuroimaging. *Statistical Parametric Mapping*. University College London, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> 2013, consultado 20/02/2014.
- [Su 2012] Su P., Xue Z., Yang J. y Wong s. t. Support vector machine (SVM) active learning for automated

- Glioblastoma segmentation. 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), 2012. Páginas 598 - 601.
- [Sussman 1995] Sussman M., Smereka P. y Osher S. A level set approach for computing solutions to incompressible two-phase flow. *J. Comput. Phys.*, volumen 114, 1994. Páginas 146–159.
- [Suzuki H 1991] Suzuki H. y Toriwaki J. Automatic segmentation of head mri images by knowledge guided thresholding. *NMR Image Processing and Pattern Recognition Volume 15, Issue 4, July–August 1991*, Páginas 233–24.
- [Therasse 2000] Therasse P., Arbuck S., Eisenhauer E., Wanders J., Kaplan R., Rubinstein L., y et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*, volumen 92, 2000. Páginas 205–216.
- [Tiwari 2012] Tiwari S., Bansal A. y Sagar R. IDENTIFICATION OF BRAIN TUMORS IN 2D MRI USING AUTOMATIC SEEDED REGION GROWING METHOD. *Journal of Education Volume 2*, 2012. Páginas 41- 43.
- [Tsiotsios 2012] Tsiotsios C. y Petrou M. On the choice of the parameters for anisotropic diffusion in image processing, *Pattern Recognition*, 2012.
- [UR 2014] University of Rochester, Medical Center. <http://www.urmc.rochester.edu/libraries/courses/neuroslides04/other.cfm>, 2014. Consultado 20/02/2014.
- [Upadhyay 2011] Upadhyay N y Waldman A. D. Conventional MRI evaluation of gliomas. *Br J Radiol* volumen 2, páginas 107 - 111, 2011.
- [Vaidyanathan 1995] Vaidyanathan M., Clarke L. P. y Velthuizen R.P. Comparison of supervised MRI segmentation methods for tumor volume determination during the-



- rapy. Magn Reson Imaging, volumen 13, 1995. Páginas 719-728.
- [Vemuri 2005] Vemuri P., Kholmovski E., Parker D. y Chapman B. Coil sensitivity estimation for optimal SNR reconstruction and intensity inhomogeneity correction in phased array MR imaging. IPMI 2005. LNCS, volumen 3565, 2005. Páginas 603–614.
- [Veloz 2007] Veloz A., Chabert S., Salas R., Orellana A. y Vielma J. Fuzzy Spatial Growing for Glioblastoma Multi-forme Segmentation on Brain Magnetic Resonance Imaging. CIARP 2007, LNCS 4756, 2007. Páginas 861-870.
- [Vokurka 1999] Vokurka E., Thacker N., y Jackson, A. A fast model independent method for automatic correction of intensity non-uniformity in mri data. JMRI, 10 1999. Páginas 550–562.
- [Wang 2009] Wang T., Cheng I. y Basu A. Fluid Vector Flow and Applications in Brain Tumor Segmentation. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Marzo 2009. Páginas 781-789.
- [Waxman 1999] Waxman, S. G. Correlative Neuroanatomy. McGraw-Hill, edición 24, 1999.
- [WebMD 2011] WebMD Medical Reference. Diagnosing Brain Cancer WebMD Medical Reference 2011: <http://www.webmd.com/cancer/brain-cancer/brain-cancer-diagnosis> . Consultado 25/12/2012.
- [WebMD 2012] WebMD Medical Reference. Brain Tumors in Adults: <http://www.webmd.com/cancer/brain-cancer/brain-tumors-in-adults>, 2012. Consultado 29/10/12.
- [Wells 1996] Wells W., Grimson E., Kikinis R. y Jolesz F. Adaptive segmentation of MRI data. IEEE Trans. Med. Imag. 15, 1996. Páginas 429–442.

- [Wen 2001] Wen P. Y., Teoh S. K., y Black P. M. Brain Tumors. Churchill Livingstone, Segunda edición, 2001.
- [Westbrook 2002] Westbrook C. MRI at a Glance. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2002.
- [Witkin 1983] Witkin P. A. Scale-space filtering. IJCAI, 1983. Páginas 1019–1022.
- [Woolsey 2003] Woolsey T. J. H. y Gado M. The Brain Atlas: A Visual Guide to the Human Central Nervous System. Wiley, segunda edición, 2003.
- [Xavierarockiaraj 2012] Xavierarockiaraj S., Nithya K. y Maruni D.R. Brain Tumor Detection Using Modified Histogram Thresholding-Quadrant Approach. Journal of Computer Applications (JCA) Volume V, Issue 1, 2012. Páginas 21-25.
- [Yang 2007] Yang Y. y Huang S. IMAGE SEGMENTATION BY FUZZY C-MEANS CLUSTERING ALGORITHM WITH A NOVEL PENALTY TERM. Computing and Informatics volumen 26, 2007. Páginas 17-31.
- [Zadeh 1965] Zadeh L. A. Fuzzy Sets. Inform. and Control volumen 8, 1965. Páginas 338–353.
- [Zexuan 2007] Zexuan J., Quansen S., Yong X., Qiang C., Deshen X., Dagan F. Generalized rough fuzzy c-means algorithm for brain MR image segmentation. Computer Methods and Programs in Biomedicine Volume 108, Issue 2, November 2012, Página 644.
- [Zhang 2008] Zhang Y., Matuszewski J. B. y Moore J. C. Medical image segmentation using new hybrid level-set method. In Proceedings of the 2008 Fifth International Conference BioMedical Visualization: Information Visualization in Medical and Biomedical Informatics. 2008. Páginas 71-76.
- [Zheng 2005] Zheng L. y Xiangjian H. Classification Techniques in Pattern Recognition. 13th International Conference in Central Europe on Computer Graphics, Visualization and Computer Vision Volume 13, 2005.

- [Zijdenbos 1995] Zijdenbos A., Dawant B., y Margolin R. Intensity correction and its effect on measurement variability in mri. In Computer Assisted Radiology 1995.
- [Zou 2004] Zou H. K., Wells M. W. y Warfield K. S. Three validation metrics for automated probabilistic image segmentation of brain tumours. *Statistics in Medicine*, volumen 23, 2004. Páginas 1259-1282.
- [Zukic 2011] Zukić D., Egger J., Bauer M. H. A., Kuhnt D., Carl B., Freisleben B., Kolb A. y Nimsky C. Glioblastoma Multiforme Segmentation in MRI Data with a Balloon Inflation Approach. *Proc. of the 6th Russian-Bavarian Conference on Bio-Medical Engineering*, 201.