

# Estudio y validación de técnicas de inteligencia artificial aplicadas al análisis de imágenes médicas. Desarrollo de un CAD para la detección de nódulos pulmonares

---

Alberto Rey López

Tesis Doctoral

Directores:

Dr. Alfonso Castro Martínez

Dr. Bernardino Arcay Varela



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Programa de doctorado en Tecnologías de la Información  
y las Comunicaciones

Septiembre 2015



Dr. Bernardino Arcay Varela, Catedrático de Universidad del área de Ciencias da Computación e Intelixencia Artificial de la Universidade da Coruña

Dr. Alfonso Castro Martínez, Profesor Contratado doctor de Universidad del área de Ciencias da Computación e Intelixencia Artificial de la Universidade da Coruña

**CERTIFICAN:**

Que la memoria titulada “Estudio y validación de técnicas de inteligencia artificial aplicadas al análisis de imágenes médicas. Desarrollo de un CAD para la detección de nódulos pulmonares” ha sido realizada por Alberto Rey López bajo nuestra dirección en el Departamento de Tecnoloxías da Información e as Comunicacions de la Universidade da Coruña y concluye la Tesis que presenta para optar al grado de Doctor en Informática de la Universidade da Coruña.

A Coruña, 24 de Septiembre de 2015

Dr. Bernardino Arcay Varela.  
Codirector de la tesis.

Dr. Alfonso Castro Martínez.  
Codirector de la tesis.



## Agradecimientos

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a mis directores de tesis, Bernardino y Alfonso, por su gran ayuda y confianza depositada en mí desde el primer día.

A mis padres por su apoyo y ayudarme en todo momento a conseguir mis objetivos. A mi abuela Josefa por sus ánimos.

A mis amigos, en especial a Roque y Rafa por sus ánimos y apoyo durante todos estos años.

A Luis por toda su ayuda y demostrar ser un gran compañero.

Al Dr. Pedro Sanjurjo por su tiempo y ayuda a la hora de resolver todas las dudas que me han surgido en aspectos clínicos.

A María por su apoyo y estar a mi lado en todo momento.



*A mi abuela Leonor,*





# Resumen

La detección de nódulos pulmonares es una de las áreas más estudiadas y que más atención recibe dentro del campo del análisis de imagen médica. Los principales factores que han provocado esta investigación han sido la elevada complejidad de la estructura pulmonar, dificultando su análisis, así como el progresivo incremento en la incidencia de cáncer de pulmón en las sociedades modernas, convirtiéndose en una de las principales causas de muerte en el mundo.

La presente tesis propone el desarrollo de un prototipo de sistema de ayuda al diagnóstico (CAD) para la detección de nódulos pulmonares. El principal objetivo radica en proporcionar una ayuda significativa a los radiólogos en la tarea del diagnóstico del carcinoma pulmonar, reduciendo su complejidad y tiempo de análisis. Para ello se han identificado y desarrollado las fases generales de un CAD, esto es, preprocesado de la región pulmonar, identificación y segmentación de las regiones candidatas, selección de volúmenes candidatos y por último su clasificación en forma de nódulo o no nódulo.

En cada una de las fases del CAD se ha analizado la adecuación de diferentes algoritmos dentro del campo de la Inteligencia Artificial como son: las máquinas de soporte vectorial, técnicas de clustering difuso y redes de neuronas artificiales. En base a este análisis, se han desarrollado nuevas técnicas que solucionan de forma óptima cada una de las etapas del sistema, destacando el diseño de nuevas técnicas de defuzzificación y un nuevo algoritmo de clustering difuso denominado MSKFCM que mejora la fase de detección de regiones de interés.



# Resumo

A detección de nódulos pulmonares é unha das áreas máis estudadas e que máis atención recibe dentro do campo da análise de imaxe médica. Os principais factores que motivaron esta investigación foron a elevada complexidade da estrutura pulmonar, dificultando a súa análise, así como o progresivo incremento na incidencia do cancro de pulmón nas sociedades modernas, converténdose nunha das principais causas de morte no mundo.

A presente tese propón o desenvolvemento dun prototipo de sistema de axuda ao diagnóstico (CAD) para a detección de nódulos pulmonares. O principal obxectivo radica en proporcionar unha axuda significativa aos radiólogos na tarefa do diagnóstico do carcinoma pulmonar, reducindo a súa complexidade e tempo de análise. Para iso identificáronse e desenvolvéronse as fases principais dun CAD, isto é, pre-procesado da rexión pulmonar, identificación e segmentación das rexións candidatas, selección de volumes candidatos e por último a súa clasificación como nódulo ou non nódulo.

En cada unha das fases do CAD analizouse a adecuación de diferentes algoritmos dentro do campo da Intelixencia Artificial, os cales foron: máquinas de soporte vectorial, técnicas de clustering difuso e redes de neuronas artificiais. En base a esta análise, desenvolvéronse novas técnicas que solucionan de forma óptima cada unha das etapas do sistema, destacando o deseño de novas técnicas de defuzzificación e un novo algoritmo de clustering difuso denominado MSKFCM que mellora a fase detección de rexións de interese.



# Abstract

The detection of lung nodules is one of the most studied areas and that more attention receives within the field of medical image analysis. The main factors that have led this research have been the high complexity of the lung structure, hindering its analysis, as well as the progressive increase of the incidence of lung cancer in modern societies, becoming one of the main causes of death in the world.

This thesis proposes the development of a prototype system of aid to the diagnosis (CAD) for the detection of lung nodules. The main objective is to provide a meaningful aid to the radiologists in the task of diagnosis of lung cancer, reducing its complexity and analysis time. For this purpose have been identified and developed the general phases of a CAD, that is, preprocessing the pulmonary region, identification and segmentation of region candidates, selection of volume candidates and finally its classification in the form of nodule or no nodule.

In each phase of the CAD has been analyzed the adequacy of different algorithms within the field of Artificial Intelligence such as: support vector machines, fuzzy clustering techniques and artificial neural networks. Based on this analysis, have been developed new techniques to solve optimally each of the stages of the system, standing out the design of new techniques of defuzzification and a new algorithm of fuzzy clustering called MSKFCM that improves the phase of detection of regions of interest.



# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Objetivos . . . . .	5
1.2. Estructura de la tesis . . . . .	6
<b>2. Fundamentos y contextualización</b>	<b>9</b>
2.1. Los pulmones . . . . .	9
2.1.1. El cáncer de pulmón . . . . .	11
2.1.2. El nódulo pulmonar solitario . . . . .	15
2.2. Imagen médica . . . . .	17
2.2.1. Tomografía axial computarizada (TAC) . . . . .	20
2.2.2. Sistemas de ayuda al diagnóstico por computador (CAD) . . . . .	22
<b>3. Materiales y métodos</b>	<b>25</b>
3.1. Metodología de desarrollo . . . . .	25
3.2. Materiales . . . . .	26
3.2.1. Lung Image Database Consortium (LIDC) . . . . .	27
3.2.2. Software de desarrollo y pruebas . . . . .	29
<b>4. Segmentación automática de la región pulmonar</b>	<b>31</b>
4.1. Algoritmo de segmentación de la estructura pulmonar . . . . .	33
4.1.1. Extracción de las vías aéreas . . . . .	34

4.1.2.	Segmentación de la región pulmonar . . . . .	37
4.1.3.	Aislamiento de los pulmones . . . . .	42
4.2.	Evaluación del proceso de segmentación . . . . .	43
<b>5.</b>	<b>Detección de regiones de interés</b>	<b>47</b>
5.1.	Algoritmos de clustering difuso analizados . . . . .	48
5.1.1.	Fuzzy C-Means(FCM) . . . . .	50
5.1.2.	Spatial Fuzzy C-Means(SFCM) . . . . .	50
5.1.3.	Kernelized Fuzzy C-Means(KFCM) . . . . .	51
5.1.4.	Spatial Kernelized Fuzzy C-Means(SKFCM) . . . . .	52
5.2.	Algoritmo de clustering difuso propuesto . . . . .	54
5.2.1.	Modified Spatial Kernelized Fuzzy C-Means(MSKFCM) . . . . .	54
5.3.	Análisis de resultados . . . . .	55
5.3.1.	Análisis inicial de detección de ROIs en 2D . . . . .	55
5.3.2.	Reducción de FP en la detección de ROIs en 2D . . . . .	62
5.3.3.	Análisis de detección de ROIs en 3D . . . . .	75
<b>6.</b>	<b>Selección de nódulos candidatos</b>	<b>85</b>
6.1.	Algoritmo propuesto . . . . .	88
6.2.	Resultados . . . . .	94
<b>7.</b>	<b>Selección de características y clasificación</b>	<b>103</b>
7.1.	Selección de características . . . . .	105
7.2.	Clasificación . . . . .	111
<b>8.</b>	<b>Conclusiones y principales aportaciones</b>	<b>127</b>
	<b>Apéndice A</b>	<b>129</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>135</b>



# Índice de tablas

2.1. Incidencia, mortalidad y prevalencia estimada del cáncer de pulmón en 2012. . . . .	13
2.2. Tasas de supervivencia del cáncer pulmonar en función del estado. . .	13
2.3. Estadificación del carcinoma pulmonar. . . . .	14
3.1. Lesiones identificadas por el LIDC/IDRI en los 1018 estudios TC. . .	29
5.1. Valores óptimos de (C-GAMMA) seleccionados para cada combinación.	68
5.2. Valores óptimos de (Núm. Neuronas, Función entrenamiento) seleccionados para cada combinación. . . . .	68
5.3. Porcentajes de VP y FP obtenidos para los cortes de nueve estudios empleando vecindades 2D y 3D. . . . .	80
6.1. Parámetros de análisis de la selección de volúmenes de interés. . . . .	94
6.2. Número de regiones candidatas generadas aplicando el algoritmo propuesto. . . . .	101
7.1. Descriptores seleccionados para cada conjunto de imágenes definido. .	108
7.2. Resultados obtenidos para el conjunto de prueba con redes de neuronas artificiales. . . . .	119
7.3. Resultados obtenidos para el conjunto de prueba con SVM. . . . .	121
7.4. Comparativa de sistemas CAD de otros autores. . . . .	125



# Índice de figuras

2.1. Estructura pulmonar. . . . .	10
2.2. Investigaciones en sistemas CAD. . . . .	22
4.1. Fases del proceso de segmentación pulmonar. . . . .	34
4.2. Extracción de las vías aéreas con decrementos de 2HU. . . . .	37
4.3. Fases de la segmentación pulmonar. . . . .	38
4.4. Resolución de unión entre pulmones. . . . .	40
4.5. Suavizado de la segmentación pulmonar. . . . .	41
4.6. Identificación y eliminación del diafragma. . . . .	42
4.7. Resumen de la segmentación pulmonar. . . . .	44
5.1. Mejores resultados obtenidos para cada uno de los algoritmos fuzzy. . . . .	58
5.2. Ejemplo de segmentación para el corte 21 aplicando los algoritmos fuzzy en 2D. . . . .	61
5.3. Reducción de FP obtenidos para el algoritmo SFCM. . . . .	69
5.4. Reducción de FP obtenidos para el algoritmo SKFCM. . . . .	71
5.5. Reducción de FP obtenidos para el algoritmo MSKFCM. . . . .	73
5.6. Comparativa de la segmentación de un corte aplicando el algoritmo fuzzy y la mejor técnica de defuzzificación. . . . .	74
5.7. Resultados obtenidos para el algoritmo FCM en los estudios analizados. . . . .	77

---

5.8. Resultados obtenidos para el algoritmo SKFCM en los estudios analizados. . . . .	78
5.9. Resultados obtenidos para el algoritmo MSKFCM en los estudios analizados. . . . .	79
5.10. Diferentes tipologías de vecindades. . . . .	81
5.11. Corte segmentado con los algoritmos fuzzy y vecindades 3D. . . . .	82
5.12. Corte segmentado con los algoritmos fuzzy y vecindades 3D. . . . .	83
6.1. Valores y formas del “Shape Index”. . . . .	92
6.2. Particiones generadas para cada nódulo en las pruebas realizadas. . .	95
6.3. Porcentaje de nódulo representado en cada VOI para diferentes umbrales. . . . .	96
6.4. Distribución de las particiones de cada nódulo. . . . .	97
6.5. FP para cada nódulo segmentado. . . . .	98
6.6. Cortes de entrada para el algoritmo de crecimiento. . . . .	99
6.7. Resultados del algoritmo de crecimiento para un nódulo presente en tres cortes. . . . .	100
6.8. Resultados del algoritmo de crecimiento. . . . .	102
7.1. Identificación de los componentes representativos. . . . .	112
7.2. Variabilidad explicada de cada componente. . . . .	112
7.3. Correlación entre componentes. . . . .	113
7.4. Resultados obtenidos con redes de neuronas. . . . .	118
7.5. Resultados obtenidos con SVM. . . . .	120
7.6. Resultados comparativos entre SVM y RNA. . . . .	122
7.7. Ejemplo de detección de nódulo pulmonar. . . . .	123
7.8. Ejemplo de detección de nódulo pulmonar. . . . .	123
7.9. Ejemplo de detección de nódulo pulmonar. . . . .	124

---

7.10. Ejemplo de detección de nódulo pulmonar. . . . .	124
7.11. Ejemplo de detección de nódulo pulmonar. . . . .	125
1. Arquitectura del sistema. . . . .	130
2. Sistema de gestión de plugins. . . . .	131
3. Interfaz de usuario del visualizador. . . . .	133
4. Módulos del interfaz de usuario del visualizador. . . . .	134



# Capítulo 1

## Introducción

El área de la imagen médica ha experimentado un gran avance en los últimos 40 años debido, en gran medida, al desarrollo de nuevas modalidades de adquisición de imágenes, la reducción del coste en la tecnología y a la aparición de nuevos estándares en materia de comunicación y formatos de almacenamiento. Estos factores han propiciado el desarrollo de sistemas de gestión integral de la información dentro del ámbito clínico como son los PACS (“Picture Archiving and Communication System”).

En la actualidad, el uso de la imagen médica digital para el diagnóstico y el pronóstico de enfermedades es una práctica común en la medicina moderna. En este sentido, la incorporación de nuevas técnicas de análisis ya supera el uso meramente diagnóstico, para empezar a emplearse como elementos de ayuda en la práctica clínica en áreas como la radiología intervencionista y la cirugía guiada por imagen.

Una de las áreas más investigadas dentro del campo de la imagen médica y que más atención está recibiendo, es la análisis de la zona torácica y en concreto de la zona pulmonar. Las principales razones de este crecimiento han sido:

- La alta complejidad de la estructura pulmonar con más de 23 divisiones estructurales o generaciones entre la tráquea y los sacos alveolares.
- El gran conjunto de enfermedades pulmonares junto con el difícil diagnóstico y pronóstico de su evolución.
- La alta incidencia en las sociedades modernas del cáncer de pulmón, siendo una de las enfermedades con ratio de mortalidad más elevado.

El cáncer de pulmón es una enfermedad heterogénea y agresiva, declarada como la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y en concreto, en el año 2012, supuso en España un 20,6% del porcentaje total de muertes de entre todos los

tipos de cáncer. A pesar de los avances experimentados en la cirugía, radioterapia y quimioterapia, la tasa de supervivencia media dentro de los cinco años siguientes a su diagnóstico es de las más bajas con un 17,4 %, siendo destacable que su detección en estadios iniciales incrementa las posibilidades de supervivencia a cinco años hasta el 54,8 %. De todo ello, se deduce la gran importancia de su detección precoz al incidir positivamente en la eficacia de su tratamiento.

La manifestación clínica más común de la presencia de cáncer de pulmón primario y en menor medida metastásico es la presencia de nódulos pulmonares, los cuales en estadios iniciales, se presentan como regiones con diámetro menor de 3mm. Por otra parte, la importancia en la detección de un nódulo pulmonar es variable y depende principalmente del contexto clínico, siendo fundamental la labor de los radiólogos [Winer-Muram, 2006] a la hora de identificar factores clínicos (forma, densidad, localización, evolución,...) que definen en gran medida su grado de malignidad y benignidad.

En la actualidad, la radiografía torácica se mantiene como la técnica de imagen médica más común debido a su gran implantación y a su menor coste en comparación con las nuevas modalidades de imagen. Permite obtener la información básica relativa a los nódulos pulmonares en base a los parámetros de tamaño, características morfológicas, densidad y en menor medida su evolución. Sin embargo, en diversos estudios se señala que estas imágenes presentan una baja sensibilidad y una tasa elevada de falsos positivos en la detección de nódulos pulmonares [Shah, 2003].

En este sentido, el desarrollo de nuevas modalidades de imágenes como la tomografía axial computarizada (TAC) y variantes modernas como la tomografía computarizada de baja dosis (LDCT) y la tomografía computarizada multicorte; han permitido realizar exploraciones de la estructura pulmonar de un modo no invasivo y adquirir imágenes con una gran resolución y definición, mejorando la detección y diagnóstico de nódulos pulmonares en estadios iniciales. Estas modalidades permiten la adquisición de cortes menores que 1mm, en una única respiración, con lo que los estudios generados pueden contener más de 600 imágenes de media.

El elevado grado de resolución y espacialidad que proporcionan los TACs permite una mejora en la sensibilidad y especificidad de la detección de los nódulos pulmonares [Awai, 2004; Nietert, 2011]. Sin embargo, debido al gran volumen de imágenes a analizar y al incremento de regiones candidatas, dada la mejora en la definición de las imágenes, provoca que la tarea de interpretación realizada por los radiólogos se convierta en un proceso tedioso y costoso. En este sentido, la sensibilidad en la detección de los nódulos por parte de los radiólogos, varía en función del número de cortes del estudio a analizar y del tamaño de las regiones [Diederich, 1999], siendo menor su valor cuanto más elevado sea el número de imágenes y menor el tamaño de las regiones. Esto es debido principalmente a la dificultad presente en la caracte-



---

rización de las regiones candidatas y a la fatiga acumulada por los especialistas en el proceso de revisión.

Este contexto, junto con el gran avance experimentado en las tecnologías de la información y las comunicaciones, han propiciado el desarrollo de sistemas de ayuda al diagnóstico (CAD) que asistan a los clínicos en la tarea diagnóstica de la detección de nódulos pulmonares y mejoren la eficiencia del proceso, aportando una segunda opinión en forma de información de apoyo a la decisión.

El desarrollo de un sistema CAD incluye diversos procesos entre los que destacan, la selección de un conjunto de casos patológicos y normales con los que identificar las características relevantes al problema; desarrollo de técnicas de imagen médica para las etapas principales como las de segmentación, detección, selección de características y clasificación; definición de la metodología a seguir para la validación de estas técnicas y del funcionamiento global del sistema en cuanto a sensibilidad y especificidad; y por último evaluar el funcionamiento del sistema en la práctica diaria de los radiólogos.

En cuanto al desarrollo del bloque central de un sistema CAD, podemos diferenciar cuatro grandes etapas. En una primera fase se realiza un preprocesado de las imágenes con el objetivo de segmentar el tejido pulmonar, eliminar aquellos elementos innecesarios que puedan interferir en procesos posteriores y con ello reducir el espacio de búsqueda. En la segunda fase se realiza la detección de las regiones de interés, candidatas a nódulos pulmonares, para posteriormente llevar a cabo su segmentación. Por último, se realiza una clasificación a partir de la cual, según sea su finalidad, se pueden distinguir dos tipos de CAD. En el caso de sistemas de ayuda a la detección por computador (CADE) el objetivo buscado es la categorización de las regiones en nódulos y no nódulos. Por el contrario, si el objetivo final de la clasificación es determinar la benignidad o malignidad de los nódulos, se hablaría de sistemas de ayuda al diagnóstico por computador (CADx).

La complejidad del dominio del problema así como la dificultad en la caracterización de los nódulos pulmonares, hacen que las técnicas de Inteligencia Artificial (IA) sean de elevado interés y su uso se haya popularizado en los últimos años [Shiraishi, 2011].

A la hora de evaluar el rendimiento de un sistema CAD se debe tener en cuenta que el sistema debe ser tratado como una segunda opinión, en donde la decisión final recae sobre el radiólogo. Por lo tanto, el rendimiento global será mayor en aquellos casos donde el experto presente dudas y el sistema sea capaz de proporcionar una respuesta correcta que ayude a aclarar la indecisión. De ello, se deduce que por definición el sistema no tiene por qué obtener una mejor sensibilidad y especificidad que el experto en la detección, sino que la ganancia global se obtiene del trabajo en conjunto de ambos.

Cabe señalar que, como todo sistema, un CAD puede realizar clasificaciones erróneas al no identificar nódulos pulmonares (Falsos negativos) o por el contrario clasificar erróneamente regiones como nódulos cuando en realidad no lo son (Falsos positivos). Por este motivo, el rendimiento final en la detección depende en gran medida de que la opinión del experto no se convierta en dependiente de la salida obtenida por el CAD y por contra, se realice un análisis exhaustivo tratando de revisar aquellas posibles regiones no identificadas por el sistema y sobre las que se presenten dudas sobre su naturaleza. Es reseñable la importancia que tiene el hecho de que el sistema presente un ratio de falsos positivos bajo ya que de otro modo podría provocar que el clínico pierda la confianza en la ayuda obtenida por el CAD, provocando una reducción en el rendimiento y por ende, alargando los tiempos de análisis al aumentar las discrepancias entre ambos.

Hasta la actualidad se han llevado a cabo múltiples estudios, [Team, 2011; Matsumoto, 2013; Bogoni, 2012; Godoy, 2013; Schartz, 2014; Jeon, 2012; Lee, 2012; Zhao, 2012; Das, 2014; Teague, 2010; Rubin, 2005; Li F., 2006; Brown, 2005; Awai, 2004; Baldwin, 2011; Pegna, 2009], con el objetivo de determinar los posibles beneficios que se obtendrían en la aplicación de técnicas de cribado empleando como modalidad de imagen las tomografías computarizadas y ayudándose de sistemas CAD para la detección de nódulos pulmonares.

En 2002, el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos, creó un ensayo llamado “National Lung Screening Trial (NLST)”, con el objetivo de determinar los beneficios del uso de la tomografía computarizada de bajo nivel como sustituto de las radiografías torácicas. En él, participaron más de 53000 personas fumadoras de entre 55 y 74 años, con más de 30 años como fumadores o siéndolo hasta 15 años antes del ensayo. En 2010 [Lerner, 2015], se publicaron los resultados en los que se observa una reducción entorno al 15-20% de la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón, al emplear como modalidad la tomografía.

Entre las principales conclusiones presentadas en el estudio, cabe destacar la mejora observada en la detección de ciertos tipos de cáncer en estadios iniciales como los adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas. Por contra, se detalla la gran dificultad de la detección mediante cualquiera de las técnicas, de tipos más agresivos como los de células pequeñas.

Por otra parte, la literatura hace referencia a la existencia de diversos estudios que identifican mejoras en la sensibilidad y especificidad, en la detección de nódulos pulmonares empleando como ayuda los sistemas CAD [Matsumoto, 2013; Bogoni, 2012; Godoy, 2013; Zhao, 2012]. En este caso, se hace hincapié en la necesidad de realizar ensayos en un conjunto de población mayor y no sólo enfocar la evaluación de los sistemas a conjuntos limitados y a un tipo de población con un riesgo en concreto. En este sentido, cabe señalar el ensayo que actualmente se está llevando

a cabo en China [ShanghaiTrial, 2015] y del que se prevé disponer de resultados en 2017.

A pesar de los resultados positivos obtenidos en el ensayo del NLST, el NCI establece que la información recabada es insuficiente para determinar con claridad la necesidad de implantar estudios de cribado para la detección de nódulos pulmonares. Si bien, determina que a pesar de las dudas presentadas es un buen punto de partida que debe completarse con el diseño de nuevos ensayos que aporten más datos y mejoren las técnicas empleadas en los CAD, así como, el ratio beneficio-coste de la implantación de los sistemas. En este sentido, el NCI fundó la base de datos publica “Lung Imaging Database Consortium” (LIDC) [Armato, 2011], con el objetivo de facilitar la evaluación y desarrollo de nuevos sistemas de ayuda al diagnóstico dentro de la comunidad científica.

## 1.1. Objetivos

En la actualidad, el cáncer de pulmón continúa siendo un problema de primera magnitud mundial y con una de las tasas de mortalidad más altas. Debido a ello, la detección de nódulos pulmonares se ha convertido en uno de los tópicos más estudiados dentro del área del análisis de imágenes médicas, lo que ha propiciado el desarrollo de múltiples sistemas de ayuda al diagnóstico para su detección.

En base a los anteriores factores, el desarrollo de nuevas modalidades de imagen como la tomografía axial computarizada y el diseño de nuevas técnicas dentro del campo de la Inteligencia Artificial como las Máquinas de Soporte Vectorial (SVM), algoritmos espaciales de lógica difusa y nuevas arquitecturas de redes de neuronas artificiales; han propiciado la implantación de nuevos sistemas CAD que combinen estos algoritmos y mejoren las técnicas aplicadas hasta la actualidad, buscando la mejora y eficiencia en el proceso de detección de nódulos pulmonares.

El objetivo principal de la presente tesis consiste en el:

- Análisis, diseño y desarrollo de un prototipo de sistema de ayuda al diagnóstico (CAD) que pueda contribuir a la detección temprana y eficaz de nódulos pulmonares en imágenes de tomografías axiales computarizadas, empleando técnicas de Inteligencia Artificial.

Para la consecución de este objetivo se ha planteado el desarrollo de las fases fundamentales que conforman un sistema de ayuda al diagnóstico enfocado a la detección de nódulos pulmonares. Esto es, segmentación pulmonar, identificación de las regiones de interés, segmentación de las regiones candidatas a la presencia de nódulos pulmonares y por último su clasificación final como nódulo/no nódulo.

A partir de estas etapas se plantean la consecución de los siguientes objetivos:

- Análisis, diseño, y desarrollo de un nuevo algoritmo que permita la segmentación automática de la estructura pulmonar en 3D, separando cada pulmón en volúmenes diferentes y eliminando aquellos elementos innecesarios para su evaluación.
- Estudio y análisis de diferentes algoritmos de clustering difuso presentes en la literatura. Se pretende identificar sus bondades y defectos en la detección de regiones de interés candidatas a la presencia de nódulos pulmonares.
- Análisis, diseño y desarrollo de un nuevo algoritmo de clustering difuso con el objetivo de aunar las ventajas observadas en los algoritmos analizados previamente y de este modo tratar de reducir sus limitaciones.
- Estudio y análisis de la mejora en la etapa de defuzzificación<sup>1</sup> de los algoritmos de clustering difuso mediante el uso de técnicas de IA.
- Análisis, diseño y desarrollo de un nuevo algoritmo que realice la identificación y segmentación de los volúmenes candidatos a la presencia de nódulos pulmonares.
- Análisis, diseño y desarrollo de un nuevo algoritmo que clasifique los volúmenes obtenidos en la etapa de segmentación como nódulos o no nódulos.

## 1.2. Estructura de la tesis

La estructura de la presente tesis se desglosa en ocho capítulos, que recogen de una manera clara y estructurada el trabajo realizado.

En el presente capítulo 1 se realiza una breve introducción del dominio del problema sobre el que se basa el trabajo, así como la presentación de los objetivos a alcanzar.

En el capítulo 2 se hace una descripción de los fundamentos teóricos básicos que permiten la contextualización de la estructura pulmonar y el análisis de la imagen médica diagnóstica. En él se introducen los conceptos de nódulo pulmonar solitario y un breve análisis del estado del arte de los sistemas de ayuda al diagnóstico.

El capítulo 3 introduce la metodología y el material empleado en el presente trabajo, en forma de identificación de las técnicas empleadas en cada etapa del sistema y la motivación de su elección. Por otra parte, se introduce la base de datos

---

<sup>1</sup>Proceso mediante el cual se obtiene el valor representativo de un conjunto difuso.

del LIDC, a partir de la cual se obtienen los estudios empleados para el desarrollo y validación del CAD.

En el capítulo 4 se detallan los pasos que se han llevado a cabo en la etapa de segmentación automática de la estructura pulmonar. En un primer punto se realiza una breve descripción del estado del arte para posteriormente presentar el algoritmo diseñado y analizar su rendimiento y resultados.

El capítulo 5 engloba el desarrollo de la etapa de detección de regiones de interés (ROIs). Se ha realizado la división de este capítulo en dos grandes bloques:

- En el primero de ellos, se introducen diferentes algoritmos de clustering difuso, ampliamente usados en el estado del arte, y se propone un nuevo algoritmo buscando aunar las bondades de los revisados previamente. Este bloque concluye con la revisión de los resultados obtenidos a la hora de detectar regiones de interés, empleando factores de espacialidad en dos y tres dimensiones.
- En el segundo bloque, se presenta un análisis con los resultados obtenidos después de combinar los algoritmos de clustering, del paso previo, junto con varias arquitecturas de máquinas de soporte vectorial y redes de neuronas artificiales. El objetivo es obtener una mejora en la fase de defuzzificación de los algoritmos difusos.

En el capítulo 6 se detallan los pasos realizados en la etapa de identificación y segmentación de volúmenes de interés candidatos para la presencia de nódulos pulmonares. En una primera sección, se realiza una breve descripción de las técnicas más empleadas, en otros estudios de sistemas CAD, en la tarea de identificación de regiones candidatas. En un segundo punto, se detalla la propuesta de un nuevo algoritmo de segmentación en el que se combinan filtros multiescala y técnicas de crecimiento de regiones. Por último, se presentan los resultados obtenidos a partir del algoritmo propuesto.

En el capítulo 7 se describe la fase de clasificación de los volúmenes de interés en forma de nódulos/no nódulos. Al igual que en los capítulos anteriores, se comienza con una breve introducción de las técnicas empleadas en otros estudios del mismo dominio; para posteriormente presentar la propuesta del algoritmo diseñado en el presente trabajo. Por último, se detallan los resultados finales obtenidos por el clasificador y el rendimiento global del prototipo CAD propuesto para la detección de nódulos pulmonares.

En el capítulo 8 se indican las principales conclusiones y aportaciones de este trabajo, mencionando las líneas de investigación abiertas por el mismo.

En el anexo se realiza una breve descripción del software de visualización de imagen médica empleado en el desarrollo de la presente tesis.

Por último se detallan las referencias bibliográficas consultadas.

# Capítulo 2

## Fundamentos y contextualización

En este capítulo se realiza una breve descripción y contextualización de cada una de las áreas involucradas en el desarrollo y comprensión de la presente tesis.

En primer lugar, se hace una descripción de la anatomía pulmonar así como de una de las grandes enfermedades que afectan a este órgano, el cáncer de pulmón y su principal manifestación, el nódulo pulmonar solitario. Por último, se realiza una contextualización histórica de la imagen médica digital y en concreto una de las principales técnicas de adquisición de imágenes como la tomografía axial computarizada.

### 2.1. Los pulmones

Los pulmones, Figura 2.1 [Lilly, 2015], se definen como dos órganos esponjosos localizados a ambos lados de la cavidad torácica, ocupando el espacio que resta entre el tórax, diafragma, esófago, timo y ganglios linfáticos.

Ambos se encuentran recubiertos por dos membranas pleurales independientes que sirven de espacio de desplazamiento durante los movimientos respiratorios: la pleura visceral y la pleura parietal. La primera de ellas se encuentra adherida a los pulmones; la segunda reviste la pared torácica, la cara superior del diafragma y las superficies laterales del mediastino, entendido éste, como el espacio existente entre ambas cavidades pleurales y donde se alojan el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el esófago, el timo y otras múltiples estructuras.

El pulmón está al servicio del intercambio de gases, reabsorbiendo oxígeno y eliminando dióxido de carbono. El aire inspirado pasa por un sistema de ramificaciones hasta llegar a los sacos alveolares donde se realiza en última instancia el intercambio gaseoso. Este sistema se puede representar en forma de árbol bronquial, donde la

tráquea constituye la ramificación inicial. Ésta se divide en dos ramas que constituyen los bronquios principales cada uno de ellos dirigidos hacia cada pulmón. El bronquio izquierdo, a su vez, se subdivide en dos bronquios lobulares y el derecho en tres. Éstos se dividen en bronquios segmentarios y así sucesivamente durante aproximadamente 23 divisiones entre la tráquea y los sacos alveolares.

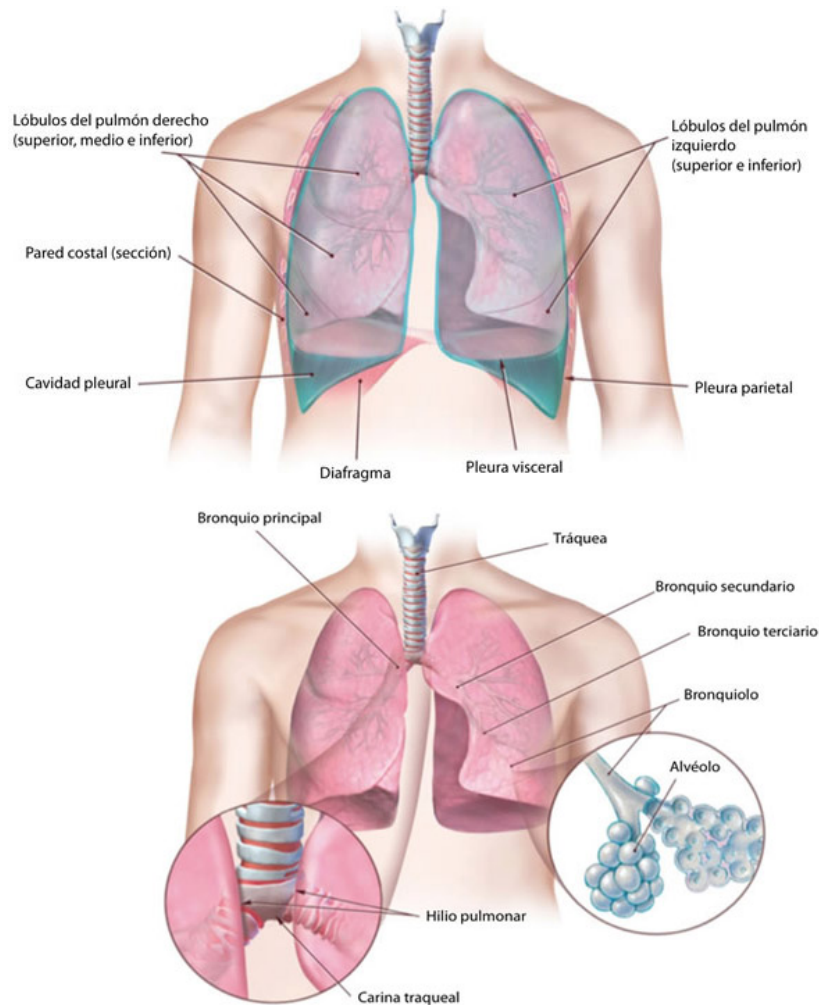


Figura 2.1: Estructura pulmonar.

A parte de las vías aéreas, existen dos estructuras vasculares en los pulmones: arterias y venas. Las arterias acompañan a los bronquios irrigando a los pulmones de sangre. Por contra, las venas drenan la sangre hacia al corazón completando el ciclo pulmonar.

Cada uno de los pulmones se dividen en lóbulos y son identificados por los límites definidos como cisuras. El pulmón derecho consta de tres lóbulos: lóbulo superior, lóbulo medio y lóbulo inferior. Por contra, el pulmón izquierdo consta de dos: el lóbulo superior y el lóbulo inferior. Cada uno de estos lóbulos se dividen en



segmentos pulmonares, diez en el pulmón derecho y ocho en el izquierdo, a los que llega la ramificación de un solo bronquio.

### 2.1.1. El cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es una enfermedad provocada por el desorden de los mecanismos de control de división celular, por el que se produce un crecimiento incontrolado del tejido pulmonar llegando a formar tumores o nódulos. En función de la capacidad de invasión y afectación de las células tumorales a órganos y tejidos periféricos se pueden clasificar en:

- Tumores benignos, aquellos sin capacidad de afectación ni alteración de otros órganos.
- Tumores malignos, aquellos cuyas células pueden infiltrarse en tejido adyacente (infiltración) e invadir, penetrar y destruir otros tejidos del organismo (metástasis).

La mayor parte de los tipos de cáncer de pulmón son carcinomas, esto es, originados en células de tipo epitelial o glandular malignas. En este sentido, existen dos grandes categorías histológicas de carcinoma pulmonar, que abarcan el 90-95 % [Pedrosa, 1997] de los tumores malignos primarios del pulmón, y se categorizan en función del tamaño y apariencia:

- Carcinoma de células pequeñas (del inglés “Small cell lung cancer (SCLC)”). Supone en torno al 20 % del total de casos y se relaciona al hábito de consumo de cigarrillos siendo poco común en personas que nunca han fumado. Tiende a originarse en los bronquios centrales y es la forma más agresiva y de peor diagnóstico en cuanto a la supervivencia, pues aunque las células cancerosas son pequeñas se produce un crecimiento rápido llegando a formar tumores grandes provocando metástasis en órganos.
- Carcinoma de células no-pequeñas (de inglés “Non-small cell lung cancer (NSCLC)”). Es el tipo más común de cáncer de pulmón y conforma alrededor del 80 % del total de casos. Existen tres principales clases:
  - Adenocarcinoma. Está asociado al tabaco aunque se presenta también en no fumadores con enfermedades pulmonares previas [Pedrosa, 1997]. La mayoría de los casos se presentan como una lesión periférica sobre todo en el lóbulo superior.

- Carcinoma epidermoide o escamoso. Se origina principalmente en los bronquios centrales y presenta una capacidad de metastatizar inferior al resto de tipos, por lo que si es tratado a tiempo el pronóstico es relativamente bueno.
- Carcinoma de células grandes. Está asociado al tabaco presentando un comportamiento más agresivo que el adenocarcinoma, con un crecimiento más rápido y metastizando con rapidez. Tiene una apariencia similar al adenocarcinoma con presencia en zonas periféricas.

El resto de los tumores, en torno al 10 % [Pedrosa, 1997], comprende carcinomas de baja malignidad (carcinoides y neoplasias de las glándulas bronquiales), otros procedentes de estructuras mixtas, endodérmicas y mesodérmicas.

La causa más común de cáncer pulmonar es la exposición a largo plazo del humo del tabaco siendo el riesgo mayor en las personas fumadoras frente a aquellos que tienen una exposición pasiva. En hombres, el ser fumador habitual incrementa en un 25 % el riesgo de padecer cáncer pulmonar, en el caso de las mujeres este porcentaje aumenta hasta el 25,7 % [HHSReport, 2014].

Existen otros factores de riesgo que influyen en la aparición del cáncer pulmonar como son la exposición al asbesto [Lemen, 1980], gas radón [Catelinois, 2006] y la contaminación atmosférica [Chen B., 2004]. En la actualidad se están llevando a cabo varios estudios que demuestran la relación directa entre mutaciones genéticas en varios genes como EGFR y ALK que afectan a un 10 % y un 3 % de personas con casos de cáncer pulmonar y para las que ya se ha diseñado un fármaco efectivo [Paez, 2004] [Pao, 2004].

El cáncer de pulmón es el cáncer más común en el mundo, se estima que en 2012 se han detectado 1,8 millones de nuevos casos, lo que supone un 12,9 % del total de la población afectada [Ferlay, 2013]. Representa el 16,7 % de todos los casos de cáncer en hombres (1,2 millones) y en mujeres el 7,6 % (387 mil casos). El patrón geográfico de afectación, Tabla 2.1, difiere entre hombres y mujeres, debido principalmente a la menor exposición de las mujeres al tabaco, presentando en los hombres una mayor incidencia en Europa (53,5 % por 100.000), el este Asiático (50,4 % por 100.000) y Norteamérica (48 % por 100000); por contra, en mujeres de Norteamérica y el Norte de Europa es donde la incidencia es mayor, 33,8 % por 100000 y 23,7 % por 100.000, respectivamente.

En 2012, en España, se registraron 215534 casos de cáncer [SEOM, 2014] de los cuales 26715 casos corresponden al cáncer de pulmón, representando un 16,9 % del total de todos los tipos de cáncer en hombres (21780 casos) y un 5,6 % en el caso de la mujeres (4935 casos). Atendiendo a estos datos, en España, la incidencia del cáncer de pulmón en hombres se encuentra entre las más altas, similar al resto de

Tabla 2.1: Incidencia, mortalidad y prevalencia estimada del cáncer de pulmón en 2012.

Estimaciones (miles)	Hombres			Mujeres		
	Casos	Muertes	5-años prev.	Casos	Muertes	5-años prev.
Mundo	1242	1099	1267	583	491	626
Regiones desarrolladas	490	417	593	268	210	341
Regiones subdesarrolladas	751	682	674	315	281	286
Región Africana	12	11	10	6	6	5
Región Americana	178	149	208	146	113	175
Región Este Mediterránea)	26	23	22	7	6	6
Región Europea	323	283	343	126	105	133
Región Sudeste Asiático	116	104	79	46	42	34
Región Pacífico Oeste	588	528	605	251	220	273
Estados Unidos	112	92	140	102	76	128
China	459	422	431	193	175	179
India	54	49	24	17	15	8
Unión Europea	214	186	234	99	82	106

los países más desarrollados y superior a la media, con una tendencia a aumentar lentamente. En mujeres, la incidencia es ligeramente superior a la tasa mundial y con tendencia a aumentar.

Atendiendo a los datos de la Sociedad Española de Oncología Médica [SEOM, 2014], el cáncer de pulmón ocupa el tercer lugar en incidencia en nuestro país, por detrás del colorrectal y el de próstata, pero sin embargo es el que presenta la tasa de mortalidad más elevada, un 20,6 % con 21118 muertes en 2012, un valor más elevado que la suma de las muertes producidas por los dos más frecuentes.

La tasa media de supervivencia a cinco años de pacientes con cáncer de pulmón una vez diagnosticados es del 17,4 % [Howlader, 2012]. Sin embargo, si atendemos a la misma tasa pero en función del estado del carcinoma, Tabla 2.2, se observa que aquellos casos tratados en un estadio inicial tienen una tasa de supervivencia del 54,8 %.

Tabla 2.2: Tasas de supervivencia del cáncer pulmonar en función del estado.

Estadio	Tasa relativa de supervivencia a 5 años
Localizado (Estadio I)	54,8 %
Disperso	27,4 %
Metástasis	4,2 %
Desconocido	7,5 %

Desde el punto de vista de la estadificación y el tratamiento hay que distinguir entre el carcinoma indiferenciado de células pequeñas que responde principalmente a la quimioterapia y el resto de tipos histológicos, cuyo tratamiento más eficaz es el

quirúrgico en los estadios más iniciales [Pedrosa, 1997]. En este último grupo es útil clasificar los casos para determinar el tratamiento más adecuado.

El sistema que se emplea es el TNM, propuesto por la AJCC (“American Joint Committee on Cancer”) y aceptado internacionalmente. La letra T referencia al tamaño del tumor y la afectación de estructuras importantes como bronquios principales, pleura, diafragma, grandes vasos o corazón. A mayor tamaño y afectación de zonas mayor es la numeración del T1 al T4. La N representa la afectación de los ganglios linfáticos, a mayor afectación mayor la numeración del N1 al N3. Por último la M indica la presencia o no de metástasis, M1 o M0, respectivamente.

De la anterior definición de parámetros surgen diferentes combinaciones denominados estadios que permite la estandarización de la prognosis del cáncer de pulmón. Estos estadios se resumen en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3: Estadificación del carcinoma pulmonar.

Estadio	T	N	M	
<b>Carcinoma oculto</b>	Tx	N0	M0	
<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0	
<b>Estadio I</b>	<b>IA</b>	T1a,b	N0	M0
	<b>IB</b>	T2a	N0	M0
	<b>IIA</b>	T1a,b	N1	M0
<b>Estadio II</b>	<b>IIA</b>	T2a	N1	M0
	<b>IIA</b>	T2b	N0	M0
	<b>IIB</b>	T2b	N1	M0
	<b>IIB</b>	T3	N0	M0
	<b>IIIA</b>	T1,T2	N2	M0
<b>Estadio III</b>	<b>IIIA</b>	T3	N1,N2	M0
	<b>IIIA</b>	T4	N0,N1	M0
	<b>IIIB</b>	T4	N2	M0
	<b>IIIB</b>	Cualquier T	N3	M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b	

La identificación de estadio del carcinoma de pulmón se realiza a partir de diferentes técnicas de diagnóstico que permiten observar las características propias de cada estadio. Las más relevantes son:

- Biopsia de tejido: empleando una fina aguja se extrae tejido o líquido pulmonar y se analiza con el objetivo de observar la presencia de células cancerosas.
- Citología: Con este procedimiento se busca la presencia de células cancerosas a partir de una muestra de esputo.

- Radiografía torácica: mediante la exposición del tórax del paciente a una fuente de rayos X se puede observar en una imagen las partes más densas con lo que permite identificar, con sus limitaciones, lesiones nodulares.
- Mediastinoscopia o punción: Este procedimiento permite observar anomalías en órganos, tejidos y ganglios linfáticos situados en el mediastino. El proceso se realiza mediante un instrumento que posee una lente, además de poder realizar una recogida de tejido y realizar una biopsia para la verificación de células cancerosas.
- Tomografía axial computarizada (TAC): este modelo de adquisición de imágenes permite obtener múltiples imágenes del área explorada a partir de uno o varios haces de rayos X. Es la técnica más precisa en el diagnóstico de pequeños nódulos tumorales en estadio inicial debido a su gran definición y pudiendo identificar la afectación mediastínica, la evaluación de ganglios y presencia de metástasis en otros órganos.
- Tomografía por emisión de positrones (PET): esta técnica consiste en la inyección en el paciente de isótopos con glucosa que tenderá a ser absorbida más rápidamente por las células cancerosas. Mediante el uso de un escáner PET se identificaran aquellas zonas donde se deposita el radio fármaco trasladando al clínico las imágenes para su interpretación. Este tipo de prueba es más adecuada en la detección de grandes y agresivos carcinomas que en la localización de pequeños tumores menores de 8mm.

### 2.1.2. El nódulo pulmonar solitario

El nódulo pulmonar solitario (NPS) se define como una opacidad redondeada, bien o poco definida con un diámetro inferior a 3 cm, presente en radiografías torácicas y TACs [Hansell, 2008]. La simple identificación de un nódulo pulmonar solitario aislado, con una relativa opacidad esférica menor de 3 cm y rodeado de tejido pulmonar normal, no debería ser asociado a priori a ninguna anomalía [Ost, 2003]. En este sentido, un NPS se presenta en un 0,2 % de las radiografías torácicas [Swensen, 1999].

La importancia en la presencia de un nódulo pulmonar es variable y depende principalmente del contexto clínico siendo fundamental la labor de los radiólogos [Winer-Muram, 2006] a la hora de identificar factores clínicos que definen el grado de malignidad y benignidad.

Los factores de riesgo más importantes asociados a malignidad son: el tamaño y la falta de crecimiento y cambios durante dos años del nódulo, la presencia de deter-

minados patrones de calcificación, el ser menor de 40 años y tener antecedentes de tabaquismo y otras exposiciones a elementos ambientales como el radón y asbestos.

En los siguientes apartados se hace una breve descripción de los anteriores factores:

**Tamaño** A mayor tamaño (en la aproximación a 3 cm) mayor es el riesgo de malignidad. Por contra, alrededor del 90 % de los nódulos menores de 2 mm son benignos [Swensen, 2005]. En este sentido, una exploración con radiografía tiene la limitación de sólo permitir identificar nódulos con un diámetro mayor de 9 mm [Winer-Muram, 2006]. El uso de escáneres TAC evita esta limitación detectando nódulos menores de 5 mm.

**Crecimiento** Aquellos nódulos que carecen de crecimiento y cambios durante dos años tienen un bajo riesgo de malignidad. El uso del TAC permite realizar un seguimiento de la evolución desde una etapa más temprana ya que detecta nódulos más pequeños que la radiografía y con mayor definición, en radiografías cambios de 3-5 mm y en TAC 0,3 mm.

**Localización** Existen varios estudios [Swensen, 2000; Garland, 1961] que indican que el cáncer de pulmón se manifiesta en más de 1,5 casos en el pulmón derecho que en el izquierdo y en concreto localizados en los lóbulos superiores. En función de la localización, los nódulos se clasifican en centrales, periféricos y subpleurales.

**Características internas** En función de la densidad del tejido que conforma el nódulo, estos se clasifican en sólidos, parcialmente sólidos o no sólidos. Estos últimos debido a su débil atenuación y bajo contraste, respecto al tejido del parénquima pulmonar, provocan que su identificación en imágenes sea complicada y se reduzca notablemente la sensibilidad en su detección al 53 % en comparación con la de los otros tipos del 73 % [Beigelman-Aubry, 2009]. Aproximadamente el 34 % de este tipo de nódulos son malignos [Henschke, 2002].

Los nódulos parcialmente sólidos tienden a tener un índice de malignidad más elevado que los no sólidos. En este sentido, entre el 40 % y el 50 % de los nódulos de este tipo que presentan un diámetro menor que 1,5 cm son malignos. Por otra parte, el riesgo se incrementa según aumenta el tamaño y en aquellos casos donde la parte sólida se circunscribe al centro del nódulo [Henschke, 2002].

Por último, los nódulos sólidos a pesar de ser el tipo más común, son los que presentan un índice de malignidad inferior. Entorno al 15 % de este tipo de nódulos,

con un diámetro menor que 1 cm, contiene células cancerosas. Análogamente a lo que ocurre en los otros tipos [Henschke, 2002], esta incidencia aumenta con el tamaño.

La calcificación es la característica más importante que ayuda a distinguir entre nódulos sugestivos de ser benignos o malignos. En este sentido, si el nódulo posee un diámetro menor que 3 cm y presenta una de los siguientes patrones de calcificación: central, laminado, difuso y en palomita, puede ser clasificado como benigno. Por contra, otros patrones de calcificación como son los reticulares, punteados, excéntricos y amorfos están asociados a nódulos malignos [Siegelman, 1986].

El uso de la modalidad TAC permite evitar en gran medida los falsos positivos identificados en una exploración a partir de una radiografía, elevando de este modo, la sensibilidad en la clasificación de la calcificación en nódulos menores de 13 mm. En la actualidad, el uso de TC multicorte ha permitido mejorar la observación, con mayor precisión, del patrón de calcificación a lo largo del volumen del nódulo.

El borde que definen a los nódulos es otro factor relevante en su clasificación. En este sentido, patrones irregulares, espiculados o lobulados son indicativos de malignidad. Por contra, bordes regulares y bien definidos se relacionan con nódulos benignos. Sin embargo, no constituye un factor determinante puesto que el 21 % de los nódulos con estas últimas características son definidos como malignos [Brandman, 2011].

**Historial clínico del paciente** La exposición del paciente a factores como el humo del tabaco, agentes como el asbesto y el gas radón, provocan un aumento del índice de padecer cáncer de pulmón. Por otra parte, este riesgo también crece en rangos de edades comprendidas entre los 40-80 años.

## 2.2. Imagen médica

La imagen médica hace referencia al conjunto de tecnologías empleadas para la adquisición de imágenes del cuerpo humano, con fines de diagnóstico clínico, monitorización y realización de planes terapéuticos.

Los avances en la imagen médica no se han detenido desde que Wilhelm Röntgen descubriese los rayos X en 1895 [Pedrosa, 1997], convirtiendo a esta disciplina en una herramienta de apoyo fundamental para el profesional clínico. En este sentido, las grandes innovaciones han venido de la mano del empleo de las nuevas tecnologías, como el uso de computadoras para la adquisición y manipulación de las imágenes y por otra parte del avance de la medicina nuclear.

Estas nuevas técnicas de adquisición incrementan el volumen de información

recibido por el clínico. En este sentido se pueden diferenciar diferentes modalidades de adquisición en función de la energía empleada: Ecografía, Radiología, Medicina Nuclear y Resonancia Magnética.

La ecografía emplea ondas ultrasónicas que se propagan por el tejido, reflejándose en forma de eco en los tejidos de distinta densidad. Ian Donald, en 1955, empleó un aparato de ultrasonidos unidimensional para la medición del perímetro parietal de un feto, introduciendo los ultrasonidos dentro del diagnóstico médico. Dos años más tarde, Donald y Brown presentaron la imagen de ultrasonidos de un tumor genital femenino adquirida mediante un escáner de contacto bidimensional. A partir de esa fecha se realizan nuevos desarrollos que desembocan en los actuales ecógrafos de 3D y 4D en color.

En el campo de la radiología se produce un hecho destacable en 1971, cuando Hounsfield describe la tomografía computarizada (TC) basándose en los rayos X. En 1972 se construye el primer equipo de TC en los laboratorios EMI. En la actualidad los avances más sustanciales son la aparición de TC helicoidal, la tecnología multicorte y la doble fuente de emisión, mejorando la velocidad de adquisición y reduciendo la radiación inoculada al paciente.

Los principios de la imagen nuclear radican en el uso de isótopos radiactivos (marcadores) con los que se pretende observar el comportamiento biológico de las zonas receptoras. En 1957, H.O. Anger desarrolla un dispositivo denominado gammacámara con la que se puede observar los haces de radiación gamma. La continua aparición de nuevos radiomarcadores y la aplicación de los principios de la tomografía computarizada provoca que en 1963, Khul y Edwards desarrollen la tomografía computarizada por emisión de fotones (SPECT); con la que se obtienen múltiples imágenes permitiendo su reconstrucción como volumen. En 1973, Ter-Pogossian, hace uso de un nuevo tipo de isótopo radioactivo creando la tomografía por emisión de positrones (PET), permitiendo obtener imágenes de mejor resolución y marcando un mayor número de compuestos biológicos. Los avances en la actualidad de estas técnicas se basan en el desarrollo de nuevos marcadores.

La resonancia magnética (RM) es una de las modalidades de adquisición de imágenes más reciente y con un crecimiento más rápido. El desarrollo más importante surge con los estudios de Felix Bloch y Edward Purcell, en 1946, quienes describen por separado la resonancia en sólidos y líquidos. En 1974, Raymonde Damadian publica una primera imagen de un tumor en un ratón y en 1976 la primera imagen por resonancia magnética del cuerpo humano.

En la actualidad, la resonancia magnética está experimentando un avance muy rápido debido a que a diferencia de otras técnicas no emplea radiación ionizante, por lo que el factor limitante de la resolución y velocidad de adquisición de las imágenes es el desarrollo de la tecnología. Por otra parte, la aparición de nuevos contrastes



permiten el realce o atenuación de diferentes zonas morfológicas con lo que se puede estudiar de un modo detallado estructuras como tejido graso y flujo sanguíneo. Por lo tanto, el uso de esta tecnología en áreas como la cardiología y la neurología está provocando la aparición de nuevas aplicaciones funcionales como los estudios de perfusión del miocardio y la actividad cerebral.

Estas técnicas han contribuido a la generación de un gran volumen de imágenes y en gran medida con diferentes formatos que complican su manejo dentro de las organizaciones sanitarias. En los últimos años, se ha producido una implantación paulatina de nuevos sistemas de Tecnologías de la Información enfocados a una gestión integral de la información y las comunicaciones. Es el caso de los Sistemas de Información Radiológica (RIS) y Sistemas de Archivado y Transmisión de Imágenes (PACS).

El RIS ofrece soporte a la gestión de los departamentos radiodiagnósticos con sus pacientes, de modo que, es posible la citación para la realización de pruebas de imagen médica, la configuración de los diferentes dispositivos de adquisición así como el diagnóstico e informado de cada una de las pruebas de los pacientes. Por otra parte, el PACS permite la adquisición digital de imágenes de las diferentes modalidades disponibles en el centro hospitalario, su almacenamiento y su posterior consulta y distribución necesaria para la realización de los informes.

La interacción y comunicación entre estos dos sistemas se han definido a partir de protocolos estandarizados como el “Health Level 7 (HL7)” y “Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)”.

HL7 constituye un protocolo de referencia para el intercambio, integración y recuperación de información clínica, promovido en 1987 por la organización de desarrollo de estándares, ANSI. Este sistema permite el intercambio de información entre el RIS y el PACS de forma automática.

DICOM es un protocolo de comunicación y almacenamiento promovido por el “American College of Radiology (ACR)” y la “National Electrical Manufacturers Association (NEMA)” en 1985. En él, se define el protocolo de comunicación que permite la interoperabilidad de envío y recepción entre los dispositivos de imágenes y el PACS, independientemente del modelo y fabricante. Además proporciona la definición de la capa de comunicación en el que se especifica la sintaxis, semántica de los comandos, formato de los archivos y los requisitos de calidad mínimos que debe presentar el sistema. Para una correcta comunicación, las modalidades de imágenes deben de incluir la declaración de conformidad DICOM y ser compatible con el PACS.

### 2.2.1. Tomografía axial computarizada (TAC)

La tomografía axial computarizada (TAC) es una técnica de diagnóstico no invasiva basada en el uso de rayos X, mediante la cual se obtienen múltiples cortes axiales del cuerpo del paciente [Pedrosa, 1997].

El principio básico sobre el que se basa esta técnica es la medición de la absorción y atenuación de los rayos X a través del paciente mediante un gran número de proyecciones. Estas proyecciones se efectúan mediante el uso de una o dos fuentes (TC de doble fuente) de rayos X que rotan alrededor del paciente y un conjunto de receptores a lo largo del arco que miden la atenuación de la radiación en diferentes ángulos.

Los valores de los píxeles de las imágenes generadas se calculan en base a la “Ley de Beer-Lambert”, que establece la relación entre la intensidad del haz inicial de rayos X,  $I_0$ , el coeficiente de atenuación lineal  $\mu$ , el espesor del material  $x$  y la intensidad del haz atenuado de rayos X,  $I(x)$ . En base a estos parámetros la imagen resultante se considera como una matriz de diferentes coeficientes de atenuación lineal calculados en base a la siguiente ecuación,  $I(x) = I_0 e^{-\sum_{i=1}^j \mu^{(x)} \Delta x}$ . La resolución del sistema de ecuaciones resultante se realiza mediante un proceso de retroproyección filtrada (FBP), que constituye el estándar para la reconstrucción de la imagen y es realizado por un computador.

La matriz de reconstrucción de los valores de atenuación lineales se transforma en una matriz de números de TC, con la misma dimensión y medidos en unidades Hounsfield (UH). La atenuación de los tejidos expresados en unidades Hounsfield se calcula de acuerdo a la ecuación:

$$UH_{mat} = \frac{\mu_{mat} - \mu_{agua}}{\mu_{agua}} * 1000, \quad (2.1)$$

donde  $\mu_{agua}$  es la atenuación lineal relativa del agua a temperatura ambiente, es decir, 0 HU. Otros valores significativos son, para tejido adiposo de -100 a -80 HU, el pulmón presenta valores entre -950 a -600 HU y para hueso valores superiores a 1000 UH.

En la visualización de las imágenes de TAC es importante especificar los valores de gris que corresponden a un determinado tejido. Para ello, se ajustan los valores del nivel de gris (WL) y el ancho de la ventana (WW). En este sentido, para poder visualizar correctamente la mayoría de tejidos de relevancia clínica en un TAC se necesitan escalas de -1024 a 3071 UH que se corresponden con una profundidad de 12 bits. En el caso de necesitar visualizar partes del paciente con implantes metálicos se puede trabajar con una profundidad de 14 bits. Cabe señalar, que los valores esperados de los tejidos y los reales pueden variar en función del valor de los

parámetros usados en la modalidad del TAC.

Desde la aparición del primer dispositivo en 1971, desarrollado por Godfrey N. Hounsfield, el TC ha experimentado numerosos avances tecnológicos con múltiples aplicaciones en campos como la neurorradiología, oncología, cardiología, radiología intervencionista, etc.

En este sentido, hasta 1974 la tecnología no difería mucho de la propuesta inicial. Se fundamentaba en la rotación conjunta de una única fuente de rayos X y un detector, que realizaban pequeñas traslaciones incrementado su ángulo, con el objetivo de adquirir durante todos estos movimientos la zona deseada. Las mejoras durante estos años se produjeron principalmente en el acortamiento de los tiempos de exploración de un corte, reduciéndose en torno a los 5 minutos.

En 1976, se introdujo la tomografía axial computarizada en la que la adquisición se realizaba mediante una rotación del tubo de rayos X y el uso de una única fila de detectores con cientos de elementos. Esta técnica permitía realizar una exploración completa de TC a partir de una o más series de cortes axiales que cubrían la zona de interés, en las que después de cada corte axial la camilla se movía. El tiempo de cada corte se podía realizar en torno a los 20 segundos.

En 1989 se desarrolla la tomografía computarizada helicoidal que permite, gracias al desplazamiento simultáneo de la camilla y la rotación de la fuente de rayos X, la adquisición continua de las imágenes en una sola inspiración del paciente. Las principales ventajas que se consiguen con esta técnica se basan en la reducción del tiempo de exploración, una mejor resolución y mejora en la reconstrucción de imágenes multiplanares en 3D.

En años posteriores, las mejoras han venido de la mano de los dispositivos TC multicorte (TCMD). En estos escáneres se incorporan varias filas de detectores, de 4 a 64, lo que hace posible la adquisición simultánea de varias regiones en tiempos de rotación muy pequeños de entre 0,3-0,4s. De este modo, se permite adquirir el cuerpo completo de una persona en una única inspiración con grosores de cada corte inferiores a 1 mm. Los equipos multicorte más recientes incorporan varios conjuntos de filas de detectores y doble fuente de rayos X, permitiendo reducir los tiempos de adquisición y exposición a la radiación.

En la actualidad, la tomografía computarizada se ha convertido en una de las modalidades de diagnóstico más empleadas en muchas de las fases del flujo de la actividad clínica como el diagnóstico, planificación de tratamientos, cribados de poblaciones con riesgo y evolución de enfermedades.

### 2.2.2. Sistemas de ayuda al diagnóstico por computador (CAD)

El diagnóstico médico ha experimentado un gran avance en los últimos 50 años en gran medida debido al desarrollo de nueva instrumentación y al crecimiento de las tecnologías de la información y las comunicaciones. En la actualidad, el enfoque del diagnóstico reside en la aplicación de todo el abanico de técnicas y sistemas que tiene el médico a su disposición con el objetivo de obtener una mejor solución al problema clínico.

En este sentido, los sistemas de ayuda al diagnóstico han sido una de las áreas con mayor crecimiento constante, Figura 2.2 [Lilly, 2015], especialmente en el apoyo al diagnóstico por imagen [Doi, 2006], convirtiéndose en parte de la rutina clínica diaria. Desde los años 80, técnicos y clínicos han aunado esfuerzos en aprovechar el crecimiento exponencial de la potencia de los computadores y su reducción de coste, con el objetivo de proporcionar nuevas herramientas de apoyo a la decisión clínica y emplearla como segunda opinión.

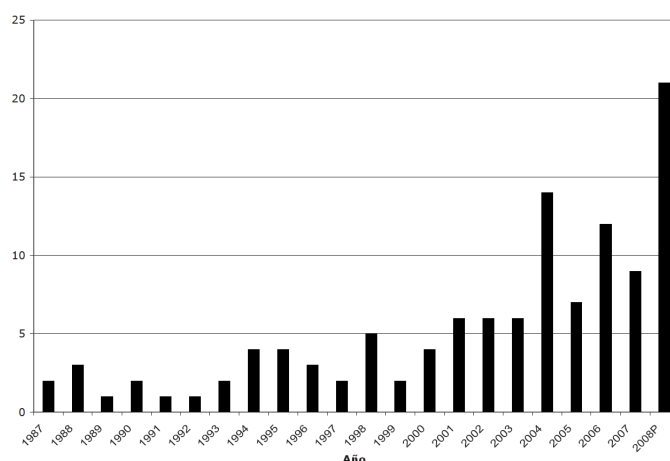


Figura 2.2: Investigaciones en sistemas CAD.

Los sistemas CAD pueden clasificarse en dos grandes subtipos: sistemas de ayuda a la detección por computador (CADE) y sistemas de ayuda al diagnóstico por computador (CADx). Los primeros se centran en detectar y localizar las regiones sospechosas; dejando la caracterización para los sistemas CADx. Haciendo una analogía con el tema central de esta tesis, un sistema CADE tendría como salida la categorización de los nódulos candidatos como nódulos o no nódulos; en cambio un sistema CADx tendría como salida la clasificación de los nódulos detectados como benignos o malignos. El fin de ambos sistemas es mejorar la interpretación y reducir los posibles errores ayudando a la decisión del clínico.

Los sistemas CADE tienen una mejor aplicación en aquellos casos donde existe un

amplio espectro de regiones a analizar y con una mayoría que puede carecer de interés clínico, con lo que su análisis se convierte en una tarea tediosa y costosa en tiempo y recursos. Es el ejemplo de cribados en cáncer de mama [Freer, 2001; Birdwell, 2005], en cáncer colorrectal [Yoshida, 2002] y nódulos pulmonares [Armato, 2002].

Un ejemplo común de este tipo de sistemas son los CAD centrados en la detección de lesiones mamarias. Los primeros diseños datan de mediados de los años 80, resaltando los propuestos por Chan et al. y Zhang et al. en [Chan H.P., 1987; Giger, 1987a]. La interpretación de mamografías supone una tarea compleja para el radiólogo puesto que la identificación de las regiones en las que se localizan las zonas tumorales suelen presentar cambios poco visibles ocultos por tejido denso fibroglandular. En este sentido, la mayor parte de estos CAD se han centrado en la detección de microcalcificaciones y detección de masas [Chan H.P., 1990; Nishikawa, 2007; Chan H., 2004]. Es de relevante interés el estudio de Chan et al. [Chan H.P., 1990] en el que se realiza la primera comparativa donde se demuestra una mejora significativa en la detección de microcalcificaciones en mamografías, cuando los expertos clínicos se apoyan en las decisiones obtenidas como salida del sistema CADe.

Otra de las áreas donde los sistemas CAD han tenido más avance e inclusión ha sido en el análisis de imágenes torácicas y en concreto en la detección de nódulos pulmonares. Desde la aparición de las primeras modalidades de rayos X se han diseñado sistemas CADe con el objetivo de mejorar la detección y proporcionar al radiólogo una ayuda en la interpretación [Giger, 1987b; Katsuragawa, 1988].

Con la aparición de la tomografía computarizada, el desarrollo de nuevos sistemas CAD para la detección de nódulos pulmonares se ha incrementado exponencialmente [Kanazawa, 1998; Armato, 1999; Armato, 2001; Armato, 2004; Arimura, 2004; Dehmeshki, 2007; Gurcan, 2002; Messay, 2010; Tan, 2011]. En este sentido, surgen nuevos retos a abordar en su diseño como el incremento del número de imágenes a estudiar y la mejora de la resolución, con lo que la tarea del análisis del radiólogo se torna tediosa y costosa. Por otro lado, surge la posibilidad real de poder aplicar estos sistemas como parte de un proceso de cribado que permita una mejora en la detección precoz del carcinoma pulmonar.

Existen diversos estudios, al igual que ocurre con el cáncer de mama, que analizan las posibles mejoras que los CAD de detección de nódulos pulmonares aportan a la práctica diaria de los radiólogos. En ellos [Kobayashi, 1996; Sahiner, 2009; Awai, 2004; Brown, 2005; Li F., 2006; Rubin, 2005; Teague, 2010], se observa una mejora significativa en la sensibilidad y especificidad en la detección cuando la decisión final de los radiólogos se apoya en los CADe. Cabe señalar, el estudio de Nietert et al. [Nietert, 2011], en donde se analiza el grado de confianza que depositan ocho radiólogos en un sistema de detección de nódulos en base a las pruebas realizadas con un conjunto predefinido de imágenes. En él se indica que la mayor dificultad surge en

la clasificación de los nódulos pequeños, menores de 4 mm, en donde los radiólogos actúan influenciados por el resultado obtenido por el CAD, añadiendo un grado de incertidumbre ante la desconfianza de no haberlos detectado inicialmente. En este sentido, son aceptados un 11 % de los falsos positivos detectados por el CAD, de lo que se concluye, la importancia de abordar la reducción del ratio de falsos positivos en los nuevos desarrollos de sistemas CAD. Esto hecho trata de evitar el grado de incertidumbre que crea la duda y por ende, la necesidad de realizar pruebas adicionales innecesarias a los pacientes (biopsias, TC,...) y por supuesto buscar el objetivo principal de todo sistema CAD, facilitar la tarea diagnóstica y no aumentar su dificultad.

En la actualidad, cabe destacar la comercialización y aprobación por parte de la “U.S. Food and Drug Administration (FDA)” de varios sistemas CADe para la detección de nódulos y su integración en las estaciones de trabajo como parte de los sistemas PACs. Es el caso de:

- Siemens con el producto syngo.CT Lung CAD [Das, 2014], empleado como alerta de regiones de interés que no han sido identificadas en una primera revisión del clínico.
- General Electrics HealthCare, con su sistema Lung VCAR [Sirohey, 2007], permite la segmentación automática y medición de nódulos pulmonares con una dimensión de entre 2 y 12 milímetros.

# Capítulo 3

## Materiales y métodos

En este capítulo se realiza una descripción de la metodología empleada en el desarrollo de la presente tesis, así como, los materiales seleccionados para su implementación.

En una primera sección 3.1, se indican los pasos y la metodología aplicada en cada una de las etapas del diseño del sistema CAD.

Por último, en la sección 3.2, se hace una revisión de la base de datos de imágenes de TC seleccionada y la especificación del software empleado para la codificación de los algoritmos.

### 3.1. Metodología de desarrollo

El análisis y diseño del sistema CAD, propuesto en la presente tesis, se lleva a cabo mediante la especificación de cada una de las fases identificadas en la literatura como principales [El-Baz, 2013], esto es: preprocesado de la región pulmonar, detección de las regiones de interés, delimitación de las regiones candidatas y por último, clasificación de las regiones en nódulos/no nódulos.

En sentido global, la metodología seguida consiste en un proceso iterativo en el que cada iteración se corresponde con el desarrollo de cada una de las etapas del CAD. Cada iteración se compone de un conjunto de fases que constituyen la evolución temporal del trabajo realizado. En este sentido, en cada etapa se llevan a cabo las siguientes fases:

- Una fase inicial de revisión de la literatura específica del dominio, que permita abordar el problema de un modo crítico y establezca las bases para la obtención de una solución que trate de aunar las ventajas de las técnicas revisadas.

- Especificación de las técnicas empleadas en aquellos estudios que proporcionan resultados relevantes en el problema analizado y que puedan servir como punto de comparativa de los resultados obtenidos en la presente tesis.
- Propuesta de nuevas técnicas que permitan mejorar la solución específica de cada etapa.
- Análisis de los resultados obtenidos a partir de los nuevos algoritmos diseñados. En caso de existir varias propuestas se realiza su comparativa, con el objetivo de obtener una mejor perspectiva de la técnica a seleccionar como parte del sistema. Éste es un punto importante ya que el objetivo principal del presente trabajo consiste en la construcción de un prototipo de sistema CAD, no un sistema final, con lo que la aplicación de diversas técnicas y su comparativa proporcionará una mejor comprensión del problema en aras de que en un futuro se realice la mejora del sistema final.

## 3.2. Materiales

En el ámbito del análisis de imágenes torácicas existen diversas bases de datos que permiten a investigadores y clínicos su uso libre. El principal objetivo reside en mejorar el progreso científico y tener la posibilidad de realizar validaciones y comparativas entre diferentes técnicas al emplear un mismo marco común de información, reduciendo así la variabilidad.

En este sentido, cabe destacar las siguientes bases de datos, entre las que se incluyen varias de uso no público pero de relevancia en el área:

- “ELCAP Lung Image Database” [ELCAP, 2015], disponible desde 2003, dispone de 50 estudios TC anotados donde se indica la presencia de nódulos pulmonares.
- “Centralized CT Image Library (CTIL)” [Clark, 2009], surge como base del estudio de cribado “Lung Screening Trial (NSLT)” llevado a cabo en Estados Unidos. Dispone de 48723 estudios TCs sin anotar. Está pendiente de estar disponible para su uso libre.
- “Nederlands Leuvens Longkanker Screeningsonderzoek (NELSON)” [NELSON, 2015], surge como repositorio de imágenes del estudio de cribado llevado a cabo, desde 2003, en Holanda y Bélgica sobre 15822 individuos. Los estudios TCs solo están disponibles para los miembros del estudio.
- “ITALUNG” [Pegna, 2009], surge como base del estudio de cribado llevado a cabo en Italia sobre 1406 individuos. Las imágenes se encuentran anotadas



mediante un proceso estándar y se encuentran disponibles para fines de investigación y desarrollo de nuevas técnicas de detección de nódulos pulmonares.

En el presente trabajo, se ha seleccionado la base de datos del “Lung Image Database Consortium (LIDC)” [McNitt-Gray, 2007], debido a su libre distribución sin restricciones, su gran conjunto de estudios, la incorporación de metadatos informando de las anotaciones de expertos radiólogos y su empleo en numerosos estudios de diseño de sistemas CAD para la detección de nódulos pulmonares. Esto permitirá llevar a cabo una comparativa y evaluación estandarizada del rendimiento del sistema propuesto en cada una de las fases.

### 3.2.1. Lung Image Database Consortium (LIDC)

En el año 2000, el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos promueve junto con cinco instituciones académicas (Weill Cornell Medical College, University of California, University of Chicago, University of Iowa y University of Michigan) la fundación del “Lung Image Database Consortium (LIDC)” [McNitt-Gray, 2007].

Los objetivos principales del consorcio son:

- La construcción de una base de datos pública de TCs torácicos, accesible vía web, que permita el desarrollo, entrenamiento y evaluación de sistemas de ayuda al diagnóstico (CAD) para la detección de nódulos pulmonares.
- Proporcionar, junto con cada estudio TC, los principales parámetros técnicos de la modalidad de imagen (ej.: espesor del corte, voltaje y algoritmo de reconstrucción); así como aquellos relativos al paciente (ej.: edad, sexo y diagnóstico patológico).
- Proporcionar, junto con cada estudio TC, las regiones identificadas como “verdaderos” nódulos. En este sentido, se incorpora un fichero XML en el que se indica la presencia de uno o más nódulos o su ausencia, el tipo y contorno (especificado mediante las coordenadas de los píxeles que lo forman). Esta información permitirá la comparativa del rendimiento entre los diferentes CAD, eliminando la variabilidad en el conjunto de imágenes de prueba.

En 2004, la Fundación para los Institutos Nacionales de la Salud (“Foundation for the National Institutes of Health” (FNIH)) crea la iniciativa “Image Database Resource Initiative (IDRI)” [Armato, 2011], con el objetivo de proporcionar nuevos recursos a la base de datos del LIDC y mejorar su funcionamiento. Esta iniciativa está formada por dos centros académicos (MD Anderson Cancer Center y Memorial

Sloan-Kettering Cancer Center) y ocho compañías del sector de la imagen médica (AGFA Healthcare, Carestream Health, Fuji Photo Film, GE Healthcare, iCAD, Philips Healthcare, Riverain Medical y Siemens Medical Solutions). A partir de este momento, la iniciativa conjunta pasa a denominarse LIDC/IDRI.

En la actualidad, el repositorio de imágenes está compuesto por 1018 estudios, 244527 cortes, provenientes de 1010 pacientes diferentes. Estos estudios, fueron adquiridos mediante escáneres de TC helicoidales de un amplio rango de fabricantes, entre los que destacan diferentes modelos de los siguientes equipos: GE Medical Systems LightSpeed, Philips Brilliance, Siemens (Definition, Emotion y Sensation) y Toshiba Aquilion. Los principales parámetros empleados en la adquisición fueron:

- Colimación: de 40 mA a 627 mA.
- Voltaje: de 120 kV a 140 kV.
- Grosor del corte: de 0,6 mm a 5 mm
- Intervalo de reconstrucción: de 0,45 mm a 5 mm.
- Tamaño de píxel: de 0,461 mm a 0,977 mm.

Junto con cada uno de los estudios disponibles en el repositorio se incluye un fichero donde se indican las anotaciones de las lesiones observadas. Estas anotaciones se han realizado por un conjunto de doce experimentados radiólogos torácicos a partir de un proceso predefinido y detallado en el trabajo propuesto por McNitt-Gray et al. en [McNitt-Gray, 2007]. En este sentido, cada una de las imágenes fue anotada por cuatro expertos, en primer lugar durante una revisión ciega, para a continuación comunicar las discrepancias encontradas en las anotaciones, permitiendo su corrección.

En este proceso de anotación, los radiólogos tratan de marcar las lesiones identificadas en alguno de los tres posibles grupos predefinidos y consensuados entre todos los socios del consorcio. En este proceso se han definido los siguientes grupos:

- Nódulo  $\geq 3$  mm. Definido como cualquier lesión, considerada como nódulo, en la que su mayor dimensión planar se encuentre dentro del rango de 3-30 mm, independientemente de su histología.
- Nódulo  $< 3$  mm. Definido como cualquier lesión, considerada como nódulo, en la que su mayor dimensión planar sea menor que 3 mm y no es claramente benigna.

- No nódulo  $\geq 3$  mm. Definido como cualquier otra lesión, en la que su mayor dimensión planar sea mayor o igual que 3 mm y no presente características propias de nódulo pulmonar.

Los resultados obtenidos a partir del proceso de anotación se resumen en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1: Lesiones identificadas por el LIDC/IDRI en los 1018 estudios TC.

Descripción	Número de lesiones
Al menos un radiólogo asignó una marca de nódulo $\geq 3$ mm o de nódulo $< 3$ mm	7371
Al menos un radiólogo asignó una marca de nódulo $\geq 3$ mm	2669
Los cuatro radiólogos marcaron la región como nódulo $\geq 3$ mm	928
Los cuatro radiólogos marcaron la región como nódulo $\geq 3$ mm o los cuatro radiólogos marcaron la región como nódulo $< 3$ mm	1940
Los cuatro radiólogos marcaron la región como nódulo $\geq 3$ mm o como nódulo $< 3$ mm	2562

Los 1.018 estudios se encuentran disponibles para ser descargados de forma gratuita a través de la página web del “Cancer Imaging Archive (TCIA)” [CancerIm, 2015] en formato DICOM (anonimizados y sin compresión), junto con su información de metadatos en forma de XML.

### 3.2.2. Software de desarrollo y pruebas

El desarrollo de los algoritmos de cada una de las etapas del CAD se ha llevado a cabo empleando el framework “Insight Segmentation and Registration Toolkit” (en adelante, ITK) [ITK, 2015]. Se trata de un software de código abierto, implementado en el lenguaje de programación C++ que emplea el paradigma de programación genérica. Está compuesto de una serie de librerías, válidas para la segmentación, procesamiento y registro de imágenes.

Esta biblioteca se ha convertido en un estándar en el procesado de imágenes médicas, ya que implementa la mayoría de técnicas y algoritmos de procesado aplicables dentro de esta área. Por otra parte, ITK soporta la mayoría de formatos de imágenes médicas generadas por las diferentes modalidades y en concreto, soporta el estándar DICOM de manera nativa.

Una de las características más importantes que posee, es que al ser código libre, los desarrolladores pueden modificar, usar y extender sus aplicaciones permitiendo una rápida evolución del software. En este sentido, fruto de esta tesis se ha realizado una aportación a este framework con el objetivo de incorporar un módulo de algoritmos de clustering difusos válidos para la segmentación de imágenes [Rey, 2011b].

Por otra parte, en las fases de mejora del proceso de defuzzificación y clasificación final, secciones 5 y 7, se ha hecho uso de la librería BSVM [BSVM, 2015], de uso libre para investigación, que proporciona las implementaciones de las diferentes aproximaciones de máquinas de soporte vectorial analizadas en estas fases. En el caso de la clasificación final, la fase de reducción de dimensionalidad de características se ha llevado a cabo empleando la técnica ROBPCA [Hubert, 2005] implementada en el paquete de software estadístico R [Team, 2014].

La visualización de las imágenes TAC, en formato DICOM, se lleva a cabo mediante el uso de un software de visualización de diseño propio, desarrollado a partir de las librerías MITK y Qt, fruto del proyecto fin de carrera titulado “Desarrollo de un visualizador de imágenes DICOM. Enfocado en la visualización de TACs pulmonares de alta resolución”. Este software ha sido publicado en el libro “Ambient Assisted Living and Home Care” [Rey, 2012b] y se detalla en el apéndice.

## Capítulo 4

# Segmentación automática de la región pulmonar

La segmentación automática de la región pulmonar se presenta como una primera fase, de gran importancia dentro de los sistemas CAD, puesto que permite eliminar aquellos elementos innecesarios que pueden interferir en los sucesivos procesos de análisis. En este sentido, una segmentación precisa, permite la detección y cuantificación de anomalías pulmonares; por contra, una incorrecta segmentación puede provocar una mala definición del contorno pulmonar provocando la pérdida de regiones con presencia de anomalías como nódulos yuxtapleurales, o la incorporación de elementos innecesarios que modifiquen la precisión final del sistema.

La importancia de esta fase ha sido detallada por Armato et al. [Armato, 2004], en donde se indica que en una primera fase de preprocesado se pueden llegar a perder hasta el 17 % del total de nódulos verdaderos de un conjunto de prueba, debido a una incorrecta segmentación. En cambio, si el proceso se diseña adaptado al tipo y características de las imágenes este valor se decrementa hasta un 5 %. Esta situación permite observar las dificultades que se presentan en la etapa de segmentación debido a la variabilidad de las imágenes.

En la literatura existe una gran variedad de estudios enfocados en la segmentación automática pulmonar empleando imágenes TAC [Ukil, 2005; van Rikxoort, 2008; Sun, 2006; Zhou, 2007]. La mayor parte de ellos hacen uso de técnicas de umbralización [Hu, 2001; Armato, 2004; Pu, 2008], basándose en el hecho de que en condiciones normales existe una gran diferencia de atenuación entre el parénquima pulmonar y el tejido circundante.

Armato y Sensakovic [Armato, 2004] proponen un algoritmo que realiza la segmentación de los pulmones, de manera independiente, en cada uno de los cortes que componen el estudio analizado. Para ello, aplican diferentes niveles de umbralización

con el fin de aislar la región pulmonar. En caso de que exista unión de las regiones, a nivel de la línea de unión pleural anterior, recalculan el umbral necesario para eliminarla. En último término, eliminan las vías aéreas principales y aplican una serie de operaciones morfológicas, empleando el algoritmo “rolling-ball”, mediante las que recuperan aquellos vasos y nódulos yuxtapleurales que fueron eliminados en la fase inicial de umbralización.

Hu et al. [Hu, 2001] definen un método automático que segmenta la región pulmonar a partir del volumen 3D que conforma el conjunto de cortes de un estudio. Para ello, extraen la región pulmonar inicial aplicando un algoritmo iterativo que selecciona el umbral óptimo. En segundo lugar, los pulmones izquierdo y derecho son separados en caso de existir las uniones anterior o posterior. Por último, aplican una secuencia de operaciones morfológicas tanto a nivel de corte como de volumen a lo largo del mediastino, con el fin de recuperar pequeñas estructuras pulmonares eliminadas en la umbralización y suavizar la región segmentada.

Messay et al. [Messay, 2010] realizan una segmentación de la región pulmonar basándose en un esquema similar a los propuestos en [Armato, 2004] y [Hu, 2001], presentados anteriormente. Sin embargo, en este caso la extracción inicial de la región pulmonar se realiza aplicando varias fases de umbralización, empleando los niveles prefijados de -500HU y -600HU; acompañados de una serie de operaciones 2D morfológicas y topológicas. En la segunda fase, se elimina la posible existencia de uniones entre los pulmones y por último, aplican un suavizado de la región segmentada empleando técnicas de “rolling-ball” sobre cada corte.

Una de las principales limitaciones presentes en los algoritmos que emplean técnicas de umbralización, consiste en la potencial segmentación incorrecta de la región pulmonar ante la presencia de patologías de gran densidad en los pulmones. En concreto, en el tópico de la detección de nódulos, existe un problema con la posible pérdida de nódulos yuxtapleurales que puedan ser eliminados en el proceso de segmentación y que afecten a una clasificación posterior. En este sentido, recientemente se han publicado nuevos trabajos, [Pu, 2008; Li B., 2001; van Rikxoort, 2009], que tratan de proporcionar una solución a esta limitación. En los siguientes puntos se detallan las soluciones propuestas por los autores de estos tres estudios.

Pu et al. [Pu, 2008] han propuesto un método que busca incorporar aquellos nódulos yuxtapleurales que han sido eliminados durante una fase inicial de umbralización. Para ello, tras una primera fase de suavizado y umbralización, empleando un valor fijo de -500HU, se han definido los bordes internos de cada uno de los pulmones a partir de un proceso de tracking de las regiones marcadas como “no pulmón”. Posteriormente, este borde es empleado como guía en un proceso adaptativo que recupera aquellos nódulos que minimicen la segmentación inicial.

Li and Reinhart [Li B., 2001] proponen una aproximación estadística que emplea

modelos de contorno activo en 3D. Estos modelos son aplicados en una primera fase de segmentación de la región pulmonar, seguidos de un proceso de refinamiento basado en contornos activos en 2D, a través de la técnica de “Snakes”.

Van Rikxoort et al. [van Rikxoort, 2009] presentan un método híbrido, basado en la combinación de una aproximación clásica del problema, como la propuesta por Hu et al. [Hu, 2001], seguida de una etapa de detección de errores en la segmentación inicial. Por último, aplican un esquema de segmentación final basado en un conjunto de imágenes de entrenamiento denominadas atlas, que son transformadas mediante un proceso de registro en la imagen final. Este proceso trata de minimizar una función objetivo que permite obtener un refinamiento de la segmentación inicial. Este método posee un gran coste computacional debido al uso del algoritmo de registro.

Por último, cabe señalar el estudio de Sun et al. [Sun, 2006] en donde se emplea un algoritmo de crecimiento de regiones en 3D, acompañado de operaciones morfológicas, basándose en conocimiento anatómico modelado como un conjunto de reglas semánticas. En este conjunto son definidos los elementos anatómicos como el mediastino, el árbol bronquial central y los pulmones izquierdo y derecho, en base a sus características de forma, volumen, contraste y sus posiciones relativas.

## 4.1. Algoritmo de segmentación de la estructura pulmonar

En este trabajo se ha optado por el diseño de un método automático, capaz de trabajar sobre conjuntos de estudios heterogéneos, de gran variabilidad y que por otra parte, permita obtener conclusiones a la hora de definir su posible aplicación en un proceso de cribado en una población no seleccionada previamente.

En la Figura 4.1 se muestra el diagrama con los pasos que componen el método propuesto. Este algoritmo, publicado en el trabajo de Rey et al. [Rey, 2011c], está compuesto de tres grandes bloques de procesamiento que se inician con la entrada de un estudio TAC y concluye con la reconstrucción de un nuevo estudio TAC 3D, que contiene la región pulmonar aislada de otras regiones anatómicas sin interés en el estudio.

En el primer bloque se realiza la segmentación de la tráquea y bronquios primarios empleando un método de tracking en 3D basado en el crecimiento de regiones, controlando su expansión mediante umbrales, sección 4.1.1.

En un segundo bloque se aplica un algoritmo de umbralización sobre cada uno de los cortes del estudio, con el fin de obtener una segmentación inicial de la región

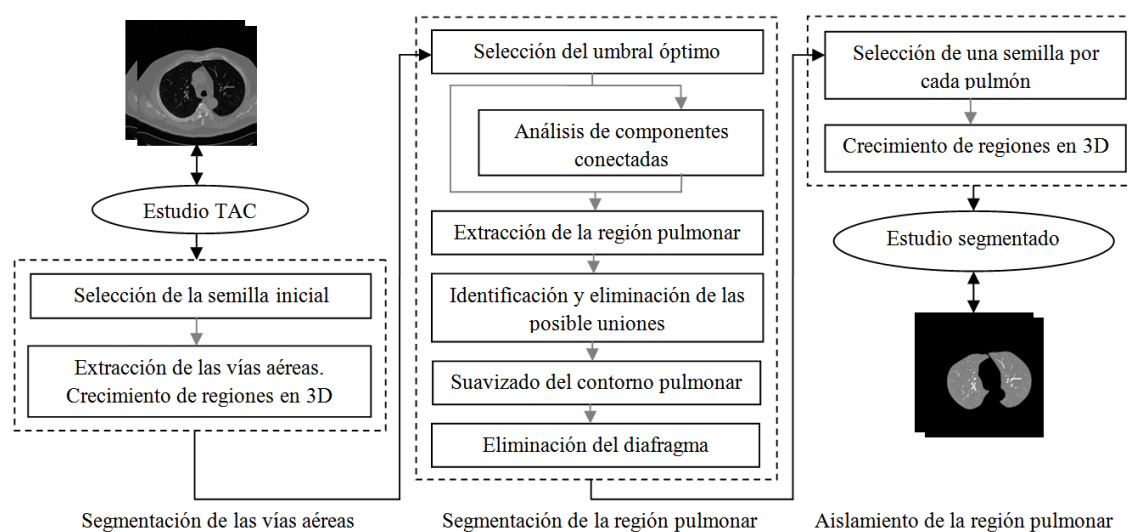


Figura 4.1: Fases del proceso de segmentación pulmonar.

pulmonar, sección 4.1.2. Posteriormente, se realiza un análisis de componentes con el fin de detectar y eliminar las posibles uniones anterior y posterior entre pulmones y la presencia del diafragma. Para finalizar este bloque, se aplican diferentes operaciones morfológicas con el objetivo de suavizar bordes y recuperar regiones de interés eliminadas.

El tercer bloque consiste en la aplicación de un algoritmo convencional de crecimiento de regiones en 3D, con el que se obtiene la segmentación final, eliminando aquellos objetos innecesarios que permanecieran durante las fases precedentes, sección 4.1.3.

Antes de iniciar el proceso de segmentación, los estudios que conforman el conjunto de prueba han sido normalizados a unidades Hounsfield, empleando los valores almacenados en la cabecera DICOM de los estudios TAC.

#### 4.1.1. Extracción de las vías aéreas

En esta fase, las principales vías aéreas son identificadas y aisladas con el objetivo de simplificar y por lo tanto reducir, el coste que supondría su eliminación corte a corte en una etapa posterior. Existen numerosos estudios que proponen diferentes métodos para la segmentación automática o semiautomática del árbol bronquial [van Rikxoort, 2009]. Sin embargo, con esta fase, no se pretende obtener una segmentación precisa sino que se busca aislar regiones del árbol bronquial, como tráquea y bronquios principales, puesto que en procesos sucesivos el resto de subdivisiones aéreas serán incorporadas a la región pulmonar, evitando pérdidas de nódulos que pudiesen estar atacados a vías aéreas secundarias como bronquiolos o vasos vasculares.



El método desarrollado está basado en el algoritmo de crecimiento de regiones en 3D propuesto por Doria et al. [Doria, 2009]. Éste emplea una conectividad de 26 píxeles en una vecindad, presentando una diferencia de crecimiento respecto a los algoritmos tradicionales que radica en el criterio de expansión. Este criterio, Algoritmo 1, se basa en que un píxel es añadido a la región segmentada si su valor permanece dentro de un rango de umbral, para cualquiera de los vecinos que ya están incluidos en la región segmentada. Esta regla permite que el crecimiento sea controlado y gradual, basándose en la diferencia relativa entre cada píxel y sus vecinos, que deberán presentar similitudes en sus valores al estar ya incluidos en la región segmentada.

---

**Algoritmo 1** Algoritmo de crecimiento controlado en 3D
 

---

```

for all Vecino del píxel consultado do
  if El vecino actual está incluido en la región then
    if ((ValorVecino - UmbralInferior)  $\leq$  PíxelConsultado) and (ValorVecino +
      UmbralSuperior)  $\geq$  PíxelConsultado ) then
      Añadir el píxel a la región
    end if
  end if
end for

```

---

Este algoritmo necesita de una semilla inicial que se obtiene mediante un proceso automático de búsqueda sobre los  $N$  primeros cortes axiales del estudio. En la presente tesis, se ha especificado empíricamente un valor de 30 cortes, suficientes para localizar una semilla correcta dentro de la zona traqueal. Este proceso consta de las siguientes fases:

1. Umbralización multi-nivel Otsu [Otsu, 1975]. Se realiza una umbralización a partir del nivel que proporciona el algoritmo de Otsu, ya que permite retener e identificar de una forma sencilla aquellas regiones que aparecen con intensidades bajas, en torno a los -950HU. Este es el caso de la tráquea, caracterizada por los bajos valores de intensidades provocados por el aire existente en su interior.
2. Selección de la semilla inicial. El objetivo consiste en identificar, mediante un análisis de componentes conectados, aquellas regiones que cumplen con unos determinados criterios morfológicos. Para ello, se selecciona el centroide de cada uno de los objetos obtenidos después del proceso de umbralización. Se extraen cada uno de los cortes representados por estos centroides y se realiza un análisis de componentes conectados con el fin de seleccionar el objeto que cumple con el siguiente criterio:

- a) Área: La región deberá tener un área entre  $\pi R_{min}^2$  y  $\pi R_{max}^2$ , donde  $R_{min}$  y  $R_{max}$  son  $50 \text{ mm}^2$  y  $1225 \text{ mm}^2$ .
- b) La región seleccionada deberá tener un índice de circularidad mayor de 0.75 definido como  $C = 4 * \pi(A/P^2)$ , donde A es el área y P el perímetro, respectivamente de la región.

De las regiones que satisfagan estos criterios será seleccionada aquella más cercana al centroide de la imagen, empleando como eje de referencia el axial. Esta selección parte del hecho de que la tráquea, empleando una vista axial, generalmente se encuentra en el medio de la zona torácica, al contrario que en una vista sagital que podría encontrarse desviada.

Por último, la semilla empleada como entrada para el algoritmo de crecimiento, será el centroide de la región seleccionada, que se corresponde con un punto central de la tráquea en un corte dado.

Este proceso de crecimiento es controlado mediante un algoritmo iterativo, que modifica los valores de los umbrales de forma dinámica, decrementándolos en aquellos casos en los que se detecte una expansión incontrolada de la región segmentada entre iteraciones. Este tipo de algoritmos se denominan de “Explosión controlada”. El crecimiento finaliza cuando el tamaño de la región segmentada se incrementa en un factor predeterminado en función de la iteración anterior, ya que esto significa, que se ha producido una fuga dentro del parénquima pulmonar, debido a la poca diferencia de intensidad entre píxeles, sobre todo a niveles de bronquiolos.

Una vez que la tráquea y los bronquios principales han sido identificados y se ha generado su volumen a partir del crecimiento de región controlado, se procede a su eliminación del volumen inicial del TAC. Cabe señalar que aunque el proceso de segmentación de las vías aéreas puede eliminar pequeñas subdivisiones a nivel de bronquiolos, dentro de la región pulmonar, estos serán recuperados en una fase posterior para evitar pérdidas de nódulos.

En este estudio el valor prefijado para los umbrales en la segmentación de las principales vías ha sido de 20 HU con un decremento, en caso de no producirse una expansión incontrolada, de 2 HU entre iteraciones. En la Figura 4.2 se muestra el resultado de la segmentación de las vías aéreas principales obtenidas aplicando los valores indicados anteriormente.

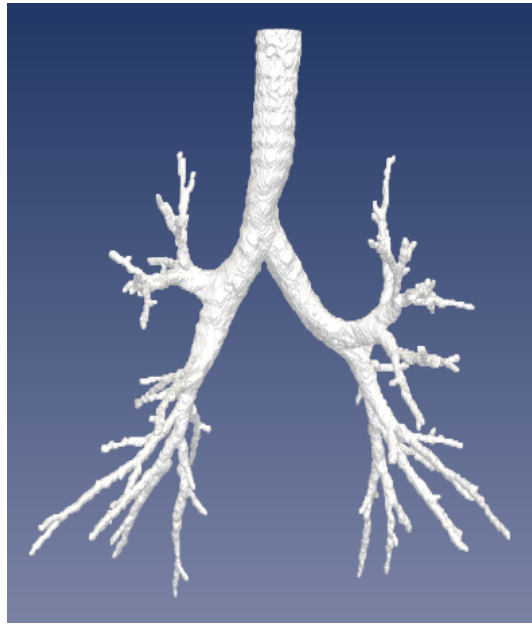


Figura 4.2: Extracción de las vías aéreas con decrementos de 2HU.

#### 4.1.2. Segmentación de la región pulmonar

El objetivo de este paso consiste en la segmentación de aquellos vóxeles<sup>1</sup> que se corresponden con tejido pulmonar denso, de otros identificados como regiones de aire o tejido no denso carentes de relevancia en este estudio. Para ello se encadenan una serie de procesos que se realizan sobre cada uno de los cortes 2D del estudio, con el fin de optimizar la segmentación y adaptar cada algoritmo a cada corte. El algoritmo desarrollado difiere de otros métodos propuestos en la literatura como [Hu, 2001; Farag, 2004], en los que el proceso de segmentación se realiza a partir del volumen 3D o como en [Yim, 2005], donde la región pulmonar es obtenida a partir de un proceso de crecimiento de regiones 3D empleando semillas seleccionadas en los puntos de los bronquios que inciden en el pulmón.

Las etapas principales del algoritmo desarrollado son:

1. Umbralización multi-nivel Otsu de cada corte:

Al igual que ocurre en la selección de la semilla, se realiza una primera binarización de la imagen, aunque en este caso en 2D, con el objetivo de obtener una primera aproximación de la región pulmonar. El método propuesto por Otsu trata de dividir la imagen en  $M$  clases considerando para ello  $M - 1$  umbrales, en nuestro caso uno o dos en función del tipo de dispositivo que adquirió el estudio, para posteriormente calcular el umbral óptimo que maximiza la va-

---

<sup>1</sup>Unidad mínima constitutiva de un objeto tridimensional, es decir, el equivalente del píxel en un objeto 3D.

rianza entre clases, mediante la ecuación  $\sigma_b^2 = \sum_{i=1}^M \omega_i (\mu_i - \mu_T)^2$ , donde  $\omega_i$  es la proporción de la clase,  $\mu_i$  es la intensidad media de la clase, y  $\mu_T$  es la media global de la imagen.

En la Figura 4.3b, se puede observar el resultado obtenido después de aplicar el algoritmo de umbralización sobre un corte en el que previamente se habían extraído las vías aéreas segmentadas, Figura 4.3a. Se puede observar que en el interior del pulmón existen regiones marcadas como fondo, que se corresponden con un nódulo y otros elementos, que serán recuperados en una fase posterior.

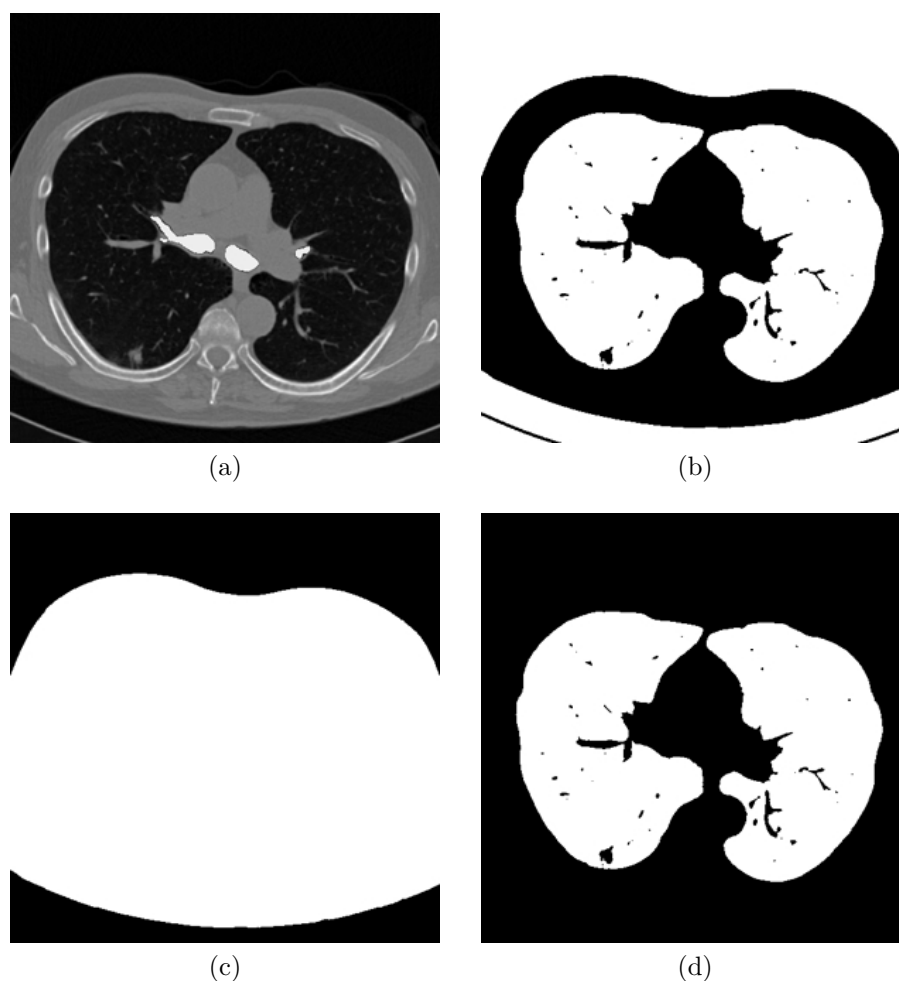


Figura 4.3: (a) Imagen inicial sin vías aéreas. (b) Imagen inicial umbralizada. (c) Máscara de la región torácica. (d) Imagen final segmentada.

## 2. Análisis de componentes conectados:

En este paso se realiza un análisis de componentes conectados en 2D con el objetivo de identificar el objeto más grande de la imagen que se corresponde con la cavidad torácica. Para ello se aplica un operador NOT al objeto identificado como fondo en la Figura 4.3a, para luego obtener una región con su valor

invertido que servirá como máscara, Figura 4.3c, en la extracción de la región pulmonar.

3. Extracción de la región pulmonar:

Partiendo de la máscara calculada en el paso previo, Figura 4.3c y de la imagen umbralizada, Figura 4.3b, se aplica una operación de enmascarado píxel a píxel con el objetivo de retener en la imagen final la región inicial de los pulmones contenida en el interior de la cavidad torácica. Como se observa en la Figura 4.3d, la imagen final no contiene elementos como la tráquea ni las vías aéreas eliminadas durante la fase inicial, con lo que se facilitan las operaciones sucesivas que se realizan sobre cada corte. Este modo de operar difiere de otras propuestas [Armato, 2004] en las que, en este punto, se aplican operaciones morfológicas tratando de eliminar la tráquea, pero que presentan serias limitaciones a la hora de eliminar regiones de los bronquios principales próximos a la región pulmonar.

4. Separación de los pulmones izquierdo y derecho:

En ciertos casos, tras la obtención de la región pulmonar inicial, es posible que los pulmones se encuentren unidos formando un único componente conectado a causa de que la separación entre ellos sea muy pequeña, con lo que la intensidad que presenta la pleura en esta unión es similar a la región buscada. Este hecho provoca que el umbral calculado no sea el óptimo y sea necesario refinar la imagen con el objetivo de separar ambos pulmones. Para ello, se ha extendido el algoritmo de programación dinámica propuesto en [Armato, 2001], a ambas posibles uniones tanto anterior como posterior. Debido a que la pleura posee un valor mayor, en HU, en comparación con el que posee el parénquima pulmonar, el camino marcado por los valores máximos permite obtener la separación entre ellos. Este algoritmo consta de las siguientes fases:

- a) Se identifican los puntos extremos anterior y posterior a lo largo del eje cardíaco.
- b) Se obtiene el valor máximo de cada fila (máximo local) a lo largo de la región definida por la función  $x_p - 5 \leq x \leq x_p + 5$ , donde  $x_p$  se corresponden con cada uno de estos puntos.
- c) Se aplica un método de umbralización común en esta área local, empleando como umbral la media de los valores de máximos locales.

Este proceso se muestra en la Figura 4.4.

5. Suavizado:

Como paso final de este bloque, se realiza un suavizado de la región pulmonar segmentada, en la que cada pulmón previamente separado, es sometido a operaciones morfológicas en 2D con el objetivo de recuperar áreas de interés que

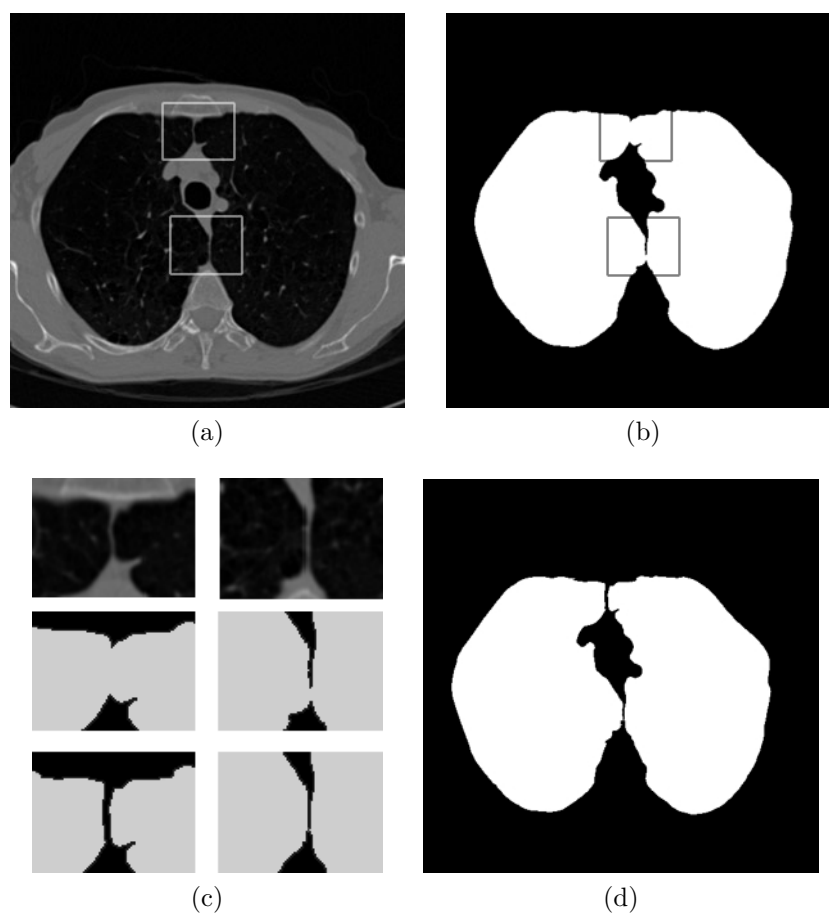


Figura 4.4: (a) Imagen inicial con presencia de uniones. (b) Umbralización de la imagen inicial. (c) Detalle de las zonas conflictivas. (d) Imagen final con los pulmones separados.

se pudiesen haber eliminado en fases previas. En este sentido, a pesar de que el suavizado recupera elementos carentes de interés en el análisis, como venas y arterias pulmonares, así como vías aéreas secundarias; dada su morfología tubular y tamaño apreciable, se podrán identificar con cierta facilidad en fases posteriores con lo que no supondrán un problema a la hora de provocar falsos positivos en la clasificación final.

La primera operación que se lleva a cabo es un rellenado de cavidades interiores de la región pulmonar, con el objetivo de incluir vasos y otras estructuras de alta densidad que fueron excluidas en el proceso de umbralización. Por último, se aplica una operación morfológica de cierre definida por la función,  $A \bullet B = (A \oplus B) \ominus B$ , en donde,  $A$  denota cada objeto de la imagen y  $B$  es un elemento con forma de disco que posee un tamaño prefijado empíricamente a un valor del 2% del valor de la dimensión- $x$  de la imagen. En la Figura 4.5, se observa el resultado que se obtiene después del suavizado de la región pulmonar; en

el borde inferior de observa la presencia de un nódulo yuxtopleural que es recuperado a través del proceso de cierre.

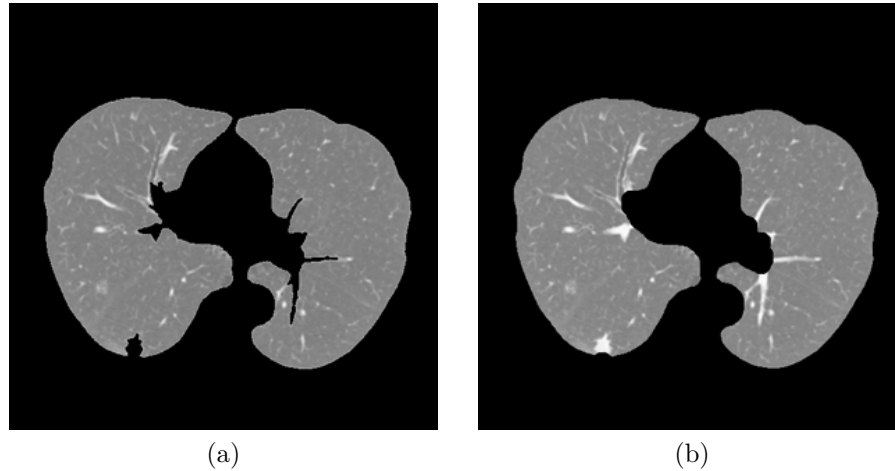


Figura 4.5: (a) Imagen inicial. (b) Imagen final segmentada tras aplicar un suavizado del contorno.

#### 6. Identificación y eliminación del diafragma:

Como consecuencia del proceso de rellenado de cavidades de la fase anterior puede suceder que se incorporen de nuevo a la región segmentada estructuras anatómicas como grandes masas tumorales o el diafragma. La incorporación del primer elemento tiene relevancia ya que afecta a la precisión del sistema CAD. Por el contrario, el diafragma carece de importancia en el análisis y podría provocar falsos positivos en la clasificación.

Por consiguiente, esta fase trata de detectar y posteriormente eliminar el diafragma de la región segmentada, al mismo tiempo que busca no eliminar aquellos posibles nódulos de gran tamaño que puedan alterar el rendimiento final del CAD.

La presencia del diafragma se observa en aquellos cortes que muestran el final de los lóbulos inferiores y pueden solaparse con el tejido pulmonar, al presentarse como una cavidad convexa, como por ejemplo la Figura 4.6. Por este motivo, este proceso se restringe al último tercio de los cortes que componen el estudio.

Con el objetivo de reducir el coste computacional que se genera al tratar de identificar al diafragma en numerosos cortes, se restringe la búsqueda únicamente a aquellas imágenes que presentan una gran varianza, provocada por la gran diferencia de intensidades existente entre el tejido pulmonar y el diafragma.

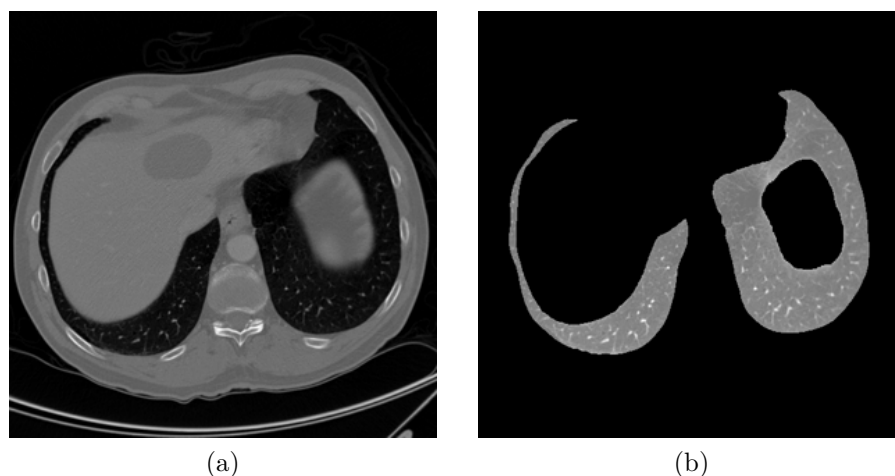


Figura 4.6: (a) Imagen inicial. (b) Imagen final segmentada sin diafragma.

Una vez que se detecta un corte con esta característica, Figura 4.6a, se aplica un operador *NOT* a la imagen umbralizada. El objetivo es seleccionar, empleando un análisis de componentes conectados, el objeto más grande de la imagen resultante ignorando el fondo, ahora marcado en primer término. Por último, este objeto seleccionado, es eliminado de la segmentación si cumple las características:

- a) Su tamaño físico es mayor que el 10% del total del objeto que lo engloba.
- b) Presenta una intensidad menor que -100 HU.

En la imagen de la Figura 4.6b, se observa la segmentación final obtenida tras excluir la región que se corresponde con el diafragma del interior del pulmón derecho.

### 4.1.3. Aislamiento de los pulmones

El último bloque del proceso de segmentación consiste en la aplicación de un algoritmo de crecimiento de región en 3D, empleando una conectividad de 26 píxeles vecinos, partiendo de dos semillas iniciales una por cada pulmón previamente segmentado y separado. Con esta última etapa se pretenden eliminar aquellos elementos que no fueron previamente descartados durante el proceso de segmentación y que carecen de interés. Es el caso de elementos como partes de la camilla, ciertas zonas del colon, etc.



## 4.2. Evaluación del proceso de segmentación

Este método ha sido probado en 120 estudios TAC provenientes de la base de datos del LIDC, seleccionados aleatoriamente dentro de un conjunto de más de 400. Esto supone la selección de más de 25000 imágenes, en donde, no se ha tenido en cuenta el fabricante de la modalidad que ha adquirido dichos estudios, ni el tipo de paciente ni patologías. Se pretende probar el sistema en un entorno lo más real posible como sería un proceso de cribado.

Una limitación que se presenta a la hora de analizar los resultados obtenidos, en cuanto precisión y sensibilidad, es que la base de datos del LIDC no proporciona las máscaras con la segmentación de la región pulmonar realizada por el grupo de radiólogos que forman parte de este proyecto. Por lo tanto, dada esta limitación, se ha optado por seleccionar tres cortes de cada uno de los 120 estudios, en cada una de las secciones que presentan particularidades como son los lóbulos superior, medio e inferior. En la Figura 4.7 se puede observar el resultado obtenido para un corte de cada una de estas secciones de un estudio aleatorio.

Atendiendo a los resultados obtenidos, cabe señalar que en el primer bloque del algoritmo, la semilla inicial fue incorrectamente seleccionada en un 5 % del total de estudios probados y dentro de este valor, el 3 % se corresponde con casos en donde la tráquea se encontraba desplazada. En este sentido, el proceso de eliminación de la tráquea presenta la misma tasa de fallo que la fase anterior, puesto que en todos los casos que se identifica correctamente la tráquea, la segmentación de las vías aéreas se realiza de forma satisfactoria sin producirse fugas finales no controladas por el algoritmo de expansión.

Los mayores problemas que han surgido en esta etapa se observan en aquellos estudios que presentan patologías como enfisema, en donde el proceso de umbralización se torna complejo, al presentar los pulmones regiones con intensidades difusas que se confunden con tejido no denso por lo que son eliminadas de la segmentación inicial. Esta situación se ha dado en un 1 % de los estudios probados. Cabe indicar que este porcentaje se vio reducido al emplear una selección de umbral corte a corte, con lo que se consigue encontrar un compromiso entre tejidos y evitar, de este modo, perder regiones de la cara interior del parénquima.

Otro caso que requiere especial atención es la recuperación de nódulos yuxtapleurales. Como se ha comentado en la sección 4.1.2, el proceso de “closing” ha obtenido buenos resultados recuperando el 95 % de este tipo de nódulos, si bien presenta una limitación en el caso de que la región a recuperar tenga un gran tamaño, situación que requerirá de un análisis y mejora futura. La solución propuesta obtiene buenos resultados, recuperando regiones pegadas a la pleura de un tamaño no elevado. Sin embargo, el algoritmo presenta limitaciones en cuanto a recuperación de grandes

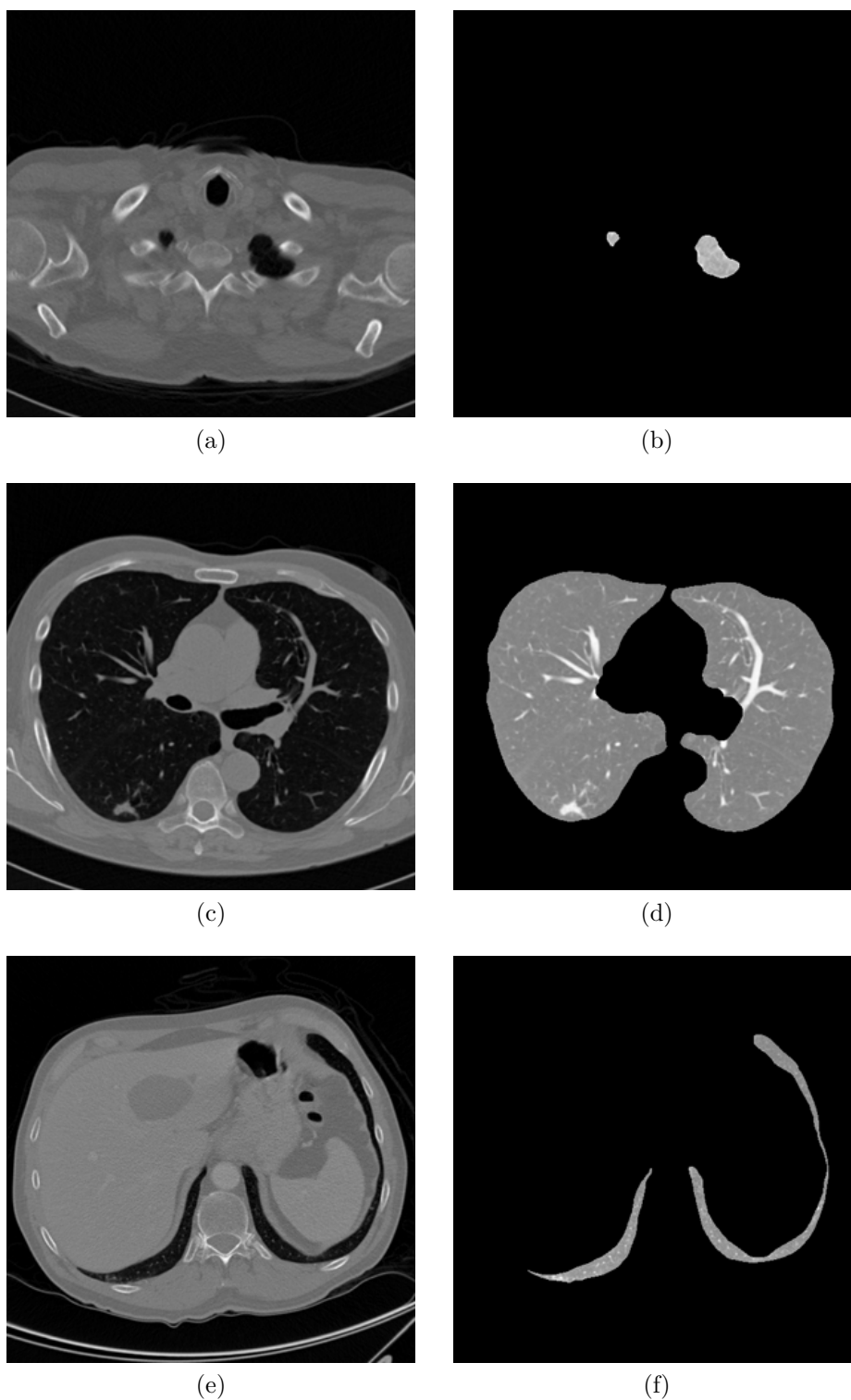


Figura 4.7: (a) Imagen inicial del primer tercio de un estudio. (b) Imagen final segmentada del primer tercio de un estudio. (c) Imagen inicial del segundo tercio de un estudio. (d) Imagen final segmentada del segundo tercio de un estudio. (e) Imagen inicial del tercer tercio de un estudio. (f) Imagen final segmentada del tercer tercio de un estudio.

nódulos o grandes masas tumorales yuxtopleurales.

Para solucionar estas problemáticas se ha desarrollado una solución intermedia que consiste en la creación de una máscara inicial de cada pulmón, corte a corte, aplicando el algoritmo “Convex Hull” propuesto en [Andrew, 1979]. Esta máscara sirve como imagen de velocidad para poder aplicar el algoritmo de “Level Set” propuesto en [Sethian, 1999]. Esta técnica busca, a través del uso de curvas de nivel, obtener una aproximación del contorno del parénquima pulmonar evitando eliminar regiones de tejido afectado o grandes masas yuxtopleurales de tejido canceroso.

Sin embargo, esta solución planteada presenta un gran coste computacional y limitaciones a la hora de generar el contorno, puesto que es muy difícil obtener una buena configuración de sus parámetros. En este sentido, los resultados obtenidos varían de forma considerable a lo largo de los cortes, obteniendo resultados incorrectos que provocan la adicción de tejido que no pertenece a la región pulmonar pudiendo provocar graves errores de clasificación en etapas posteriores. Puesto que estas situaciones se dieron en torno al 2% del total de los estudios y además estos nódulos serían fácilmente apreciables en una primera exploración por parte de los radiólogos, se ha optado por no incorporar este paso al proceso de segmentación.

Si bien, cabe recalcar que sería una posible línea futura de investigación, el aplicar un nuevo método que tuviera un coste computacional menor y unos resultados óptimos. En la literatura existen otras propuestas para recuperar grandes masas yuxtopleurales, como el caso de la presentada por Rikxoort et al. en [van Rikxoort, 2009]. Sin embargo, el coste de estas soluciones sigue siendo muy elevado para un sistema CAD como el propuesto en la presente tesis.



# Capítulo 5

## Detección de regiones de interés

En esta fase se aborda la detección de regiones de interés con el objetivo de reducir el espacio de búsqueda y obtener el menor número de áreas candidatas para la presencia de nódulos. Para ello se ha realizado un análisis tanto en 2D como en 3D aplicando una serie de algoritmos de clustering difuso que emplean diferentes estrategias en la clasificación de los píxeles.

En la literatura, esta fase de identificación de regiones candidatas es llevada a cabo empleando diversas técnicas entre las que destacan los algoritmos de umbralización multi-nivel [Armato, 1999; Armato, 2001; Messay, 2010], algoritmos genéticos que emplean coincidencia de plantillas de esferas Gaussianas y discos [Farag, 2004; Lee, 2001], algoritmos de clustering [Kanazawa, 1998; Gurcan, 2002; Kubo, 2002; Yamada, 2003], análisis de componentes conectadas en imágenes previamente umbralizadas [Saita, 2004] y la aplicación de algoritmos de realce de estructuras [Paik, 2004; Li B., 2001; Tan, 2011]. Sin embargo, estas técnicas presentan limitaciones en aquellos casos donde se busca identificar regiones con patrones difusos como es el caso de los nódulos pulmonares.

En este sentido, como se ha introducido en la sección 2.1, la región pulmonar y en concreto aquellas regiones que contienen nódulos, se presentan en una imagen TAC con una densidad de tejido variable en forma de mapa de gradientes. Por consiguiente, cabe señalar que por ejemplo, los algoritmos tradicionales de reconocimiento de patrones como k-Means, clúster jerárquico o clustering probabilístico, no obtienen buenos resultados ya que su rigidez impide la segmentación adecuada de estas regiones.

Dentro del grupo de algoritmos que emplean técnicas de clustering, encontramos que Kanazawa et. al [Kanazawa, 1998], Kubo et al. [Kubo, 2002] y Yamada et al. [Yamada, 2003] emplean técnicas de clustering difuso, si bien los resultados obtenidos en estos estudios presentan limitaciones.

En concreto, Kanazawa et al. realiza la segmentación de aquellas regiones con interés en su análisis, como vasos sanguíneos y nódulos, empleando un algoritmo de clustering difuso para luego proceder a la identificación de sus características y de este modo delimitar dichas regiones. Kubo et al. extraen las regiones de interés iniciales aplicando el algoritmo Fuzzy C-Means [Bezdek, 1981], en conjunción de un análisis de la curvatura en la superficie pulmonar. Por último, Yamada et al. proponen un método de extracción de regiones en imágenes torácicas consistente en tres pasos combinando umbralización, operaciones morfológicas para finalmente, por medio de un algoritmo de clustering difuso, obtener las regiones de interés finales que serán las candidatas a la presencia de nódulos.

En la presente tesis se ha optado por la elección de algoritmos de clustering difuso como técnica de detección. Estos algoritmos han sido aplicados con éxito en numerosos campos entre los que se encuentra la segmentación de imágenes médicas. Destacan por su capacidad para manejar información multidimensional, permitiendo su fácil adaptación a las imágenes TC tanto en 2D como en 3D. Por otra parte, presentan una baja sensibilidad al ruido, lo que permitirá realizar una mejor diferenciación entre las regiones candidatas a la presencia de nódulos y otras sin carácter clínico. Por último, presentan una característica muy importante en este contexto ya que su gran capacidad para manejar información ambigua permite su buena adecuación en imágenes TAC debido a su bajo ratio señal/ruido [Sutton, 2000].

## 5.1. Algoritmos de clustering difuso analizados

Las bases de la teoría de conjuntos difusos, propuestas por Zadeh [Zadeh, 1965], introducen la idea de la inclusión difusa definida por medio de una función de pertenencia. A partir de este artículo, han surgido numerosos estudios que tratan de aplicar estos conceptos con el objetivo de resolver y modelar problemas complejos, obteniendo buenos resultados en la clasificación de información ambigua.

Uno de los trabajos que ha tenido una mayor relevancia dentro del campo la Lógica Difusa ha sido el algoritmo Fuzzy C-Means (FCM), propuesto por Bezdek [Bezdek, 1981]. Este algoritmo, al contrario que los algoritmos de clustering clásicos, permite que cada píxel de una imagen pueda pertenecer a varias clases, denominadas clúster, con diferentes grados de pertenencia. Sin embargo, presenta varias desventajas como que el uso de la distancia euclídea lleva a que el FCM sólo detecte conjuntos hiperesféricos y por otra parte, el no tener en cuenta la información espacial a la hora de la clasificación lo convierte en muy sensible al ruido y otras variaciones presentes en una imagen.

En la actualidad, han surgido diferentes trabajos [Pham, 2002; Ahmed, 2002;

Zhang D., 2002; Chen S., 2004; Chuang, 2006] que tratan de resolver estas limitaciones incorporando información espacial a la implementación original del FCM basándose en el hecho de las similitudes existentes en las características de los píxeles vecinos.

Por otra parte, en los últimos años han surgido nuevas técnicas que generalizan algoritmos lineales, dentro del área del aprendizaje máquina, tratando de obtener una solución al problema de la separación no lineal de clases. Para ello, proyectan el espacio de entrada a un espacio de características multidimensional de un modo no lineal a partir de funciones kernel. Es el caso de las máquinas de soporte vectorial (SVM) [Cristianini, 2002; Schölkopf, 1997] y componentes principales kernelizadas (KPCA) [Schölkopf, 1998]. Esta metodología también ha sido aplicada en los algoritmos de clustering difuso y en concreto sobre el FCM [Wu, 2003; Zhang D., 2002; Chen S., 2004; Zhang D.Q., 2004; Chen L., 2011], con el objetivo de mejorar sus características y limitaciones.

La tendencia reciente busca combinar tanto la información espacial como las funciones kernel tratando de aunar las ventajas de ambas técnicas e implementar nuevos algoritmos como los propuestos en [Chen S., 2004; Zhanaty, 2009; Kannan, 2012]

Entre los algoritmos que siguen estas nuevas metodologías, se han seleccionado aquellos que incorporan los avances más recientes dentro del campo de la segmentación de imágenes y que ha sido evaluada su adecuación en el tópico de la detección de nódulos pulmonares. Esta evaluación se ha realizado en un estudio preliminar desarrollado en nuestro grupo de investigación y publicado en el trabajo de Castro et al. [Castro, 2010b].

Los algoritmos seleccionados han sido aquellos que hacen uso de información espacial para la clasificación de cada píxel y aquellos que incorporan funciones kernel para tratar problemas no lineales. Estos algoritmos son el SFCM [Chuang, 2006], KFCM [Zhang D.Q., 2004; Chen S., 2004] y SKFCM [Chen S., 2004].

Del mismo modo, a partir de estas técnicas se ha propuesto un nuevo algoritmo denominado MSKFCM [Castro, 2010a; Rey, 2011b] que combina los algoritmos SFCM y KFCM. Finalmente, este conjunto de algoritmos serán los analizados en esta etapa de detección de regiones de interés.

Cabe señalar, que los resultados obtenidos con los algoritmos seleccionados serán comparados con los alcanzados por el FCM, al tratarse del primer algoritmo difuso desarrollado y que es ampliamente usado como referencia en la literatura.

### 5.1.1. Fuzzy C-Means(FCM)

El algoritmo FCM fue propuesto por Bezdek [Bezdek, 1981] y permite dividir una colección finita de elementos  $X = \{x_1, \dots, x_n\}$  contenidos en un espacio euclídeo de dimensión  $p$ , en  $c$  conjuntos difusos, mediante la minimización de la siguiente función objetivo:

$$JS_m^\phi = \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^N u_{ik}^m \|x_k - v_i\|^2, \quad (5.1)$$

donde  $N$  es el número de píxeles a clasificar,  $m$  es un factor de ponderación que determina el factor de difusividad presente en la clasificación, este debe ser mayor que 1. La matriz de pertenencias  $U$ , que contiene los elementos  $u_{ik}$ , representa el grado de pertenencia de cada píxel  $k$  a cada clase  $i$  satisfaciendo  $U \subset \{u_{ik} \in [0, 1] / \sum_{i=1}^c u_{ik} = 1, \forall k \text{ y } 0 < \sum_{k=1}^N u_{ik} < N, \forall i\}$ . Por último los elementos  $\{v_i\}_{i=1}^c$  representan los centroides o prototipos de cada uno de los clústeres o conjunto difusos.

Los principales pasos que minimizan la función objetivo del algoritmo propuesto por Bezdek son:

1. Prefijar los valores del número de clústeres a particionar la imagen  $c$ , el número de iteraciones máximo  $t_{\text{máx}}$ ,  $m > 1$  y el umbral de error  $\epsilon > 0$ . Inicializar los prototipos de las clases iniciales  $V^{(0)}$ .
2. Calcular los factores de pertenencia de cada elemento a cada clúster:

$$u_{ik} = \left( \sum_{j=1}^c \frac{\|x_k - v_j\|^{\frac{2}{m-1}}}{\|x_k - v_i\|^{\frac{2}{m-1}}} \right)^{-1} \quad 1 \leq i \leq c, \quad 1 \leq k \leq n \quad (5.2)$$

3. Calcular los nuevos centroides de la imagen a partir de las nuevos factores de pertenencia:

$$v_i = \frac{\sum_{k=1}^n u_{ik}^m x_k}{\sum_{k=1}^n u_{ik}^m} \quad (5.3)$$

4. Si el error permanece por debajo del umbral prefijado  $\|V^t - V^{t+1}\| \leq \epsilon$ , parar el algoritmo. En caso contrario, repetir el paso anterior.

### 5.1.2. Spatial Fuzzy C-Means(SFCM)

Este algoritmo, propuesto por Chuang et al. [Chuang, 2006], modifica el FCM incorporando un termino con información espacial a su función objetivo. En este sentido, se modifica la ponderación de las pertenencias considerando la distribución



de la vecindad de cada píxel, tratando de obtener regiones más homogéneas y reducir los efectos del ruido.

En una primera fase, este algoritmo calcula las pertenencias iniciales de cada píxel aplicando una iteración del algoritmo FCM. Posteriormente, se introduce el término espacial a través de la función:

$$h_{ij} = \sum_{k \in NB(x_j)} u_{ik} \quad 1 \leq i \leq c, \quad 1 \leq j \leq n \quad (5.4)$$

donde  $NB$  representa una ventana centrada en el píxel en consideración. Esta estructura puede ser configurada tanto en forma como en tamaño, pudiendo tomar formas poliédricas.

El siguiente paso del algoritmo consiste en el cálculo de la función de pertenencia a través de la ecuación:

$$u'_{ij} = \frac{u_{ij}^p h_{ij}^q}{\sum_{k=1}^c u_{kj}^p h_{kj}^q}, \quad (5.5)$$

donde  $p$  y  $q$  son factores que controlan la importancia de los términos  $u_{ij}$  y  $h_{ij}$  y  $c$  el número de clústeres.

En el último paso son calculados los centroides finales, en donde, ya se tiene en cuenta el nuevo factor de peso espacial. Para ello se aplica la función:

$$v_i = \frac{\sum_{j=1}^n u'_{ij}{}^m x_j}{\sum_{j=1}^n u'_{ij}{}^m} \quad (5.6)$$

El error presente se calcula como la diferencia de los centroides entre dos iteraciones consecutivas  $\|V^t - V^{t+1}\| \leq \epsilon$  y si su valor es menor que un determinado umbral, el proceso se para. En caso contrario, se inicia una nueva iteración que comienza con el cálculo de los centroides iniciales a partir del FCM.

### 5.1.3. Kernelized Fuzzy C-Means(KFCM)

Este algoritmo diseñado por Chen and Zhang en [Chen S., 2004], propone una modificación en la función objetivo del FCM. Para ello se introduce una función kernel que permite transformar el espacio de entrada en un espacio de características multidimensional, en donde los problemas no lineales pueden ser resueltos de una forma más eficiente, como probó Cover en [Cover, 1965].

En este método los prototipos son calculados en el espacio de entrada original y son mapeados implícitamente al espacio de características multidimensional, aplicando para ello una función kernel. Esta metodología es contraria a la planteada en

el trabajo de Zhang et al. [Zhang D., 2002], donde los centroides son calculados en el espacio multidimensional como una combinación lineal de todos los datos de entrada, lo que dificulta su interpretación. Por consiguiente, la primera opción permite generar nuevas distancias métricas más robustas que la distancia euclídea a través de funciones kernel que satisfagan el teorema de Mercer [Müller, 2001], así como reducir la complejidad computacional del segundo tipo.

En esta tesis se ha seleccionado como función kernel la función gaussiana de base radial (GRBF), descrita por la ecuación:

$$K(x, y) = \exp\left(-\frac{\|x - y\|^2}{2\sigma^2}\right) \quad (5.7)$$

Por tanto, introduciendo el kernel de la Ecuación 5.7 en la función objetivo del FCM se obtiene la ecuación que minimiza este algoritmo:

$$JS_m^\phi = 2 \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^N u_{ik}^m (1 - K(x_k, v_i)) \quad (5.8)$$

Derivando esta función respecto a las variables  $u_{ik}$  y  $v_i$  se obtiene un algoritmo iterativo que consta de los siguientes pasos:

1. Prefijar el valor  $c$ ,  $m$ ,  $\epsilon$ ,  $t_{\text{máx}}$  así como el valor de los centroides iniciales.
2. Calcular las pertenencias aplicando la función:

$$u_{ik} = \frac{(1 - K(x_k, v_i))^{-1/(m-1)}}{\sum_{j=1}^c (1 - K(x_k, v_j))^{-1/(m-1)}} \quad 1 \leq i \leq c, \quad 1 \leq k \leq n \quad (5.9)$$

3. Actualizar el valor de los centroides, aplicando la función:

$$v_i = \frac{\sum_{k=1}^n u_{ik}^m K(x_k, v_i) x_k}{\sum_{k=1}^n u_{ik}^m K(x_k, v_i)} \quad (5.10)$$

4. Si el error permanece por debajo del umbral prefijado  $\|V^t - V^{t+1}\| \leq \epsilon$ , parar el algoritmo. En caso contrario, repetir la iteración a partir de la Ecuación 5.9.

#### 5.1.4. Spatial Kernelized Fuzzy C-Means (SKFCM)

Este algoritmo fue propuesto por Zhang and Chen en [Zhang D.Q., 2004] e introduce una modificación sobre el algoritmo KFCM propuesto en el mismo trabajo.

Éste incorpora un factor de penalización con información espacial referente a la vecindad de cada píxel, que permite controlar la sensibilidad al ruido y controlar la segmentación hacia una solución más homogénea. Por otro lado, la incorporación de funciones de kernel, al igual que ocurre en el algoritmo presentado anteriormente en la sección 5.1.3, permite transformar el espacio de entrada en uno de mayor dimensionalidad.

Como función kernel se ha seleccionado la función gaussiana de base radial, al igual que la definida en la Ecuación 5.7.

Aplicando el mismo proceso de derivación de la función objetivo, realizado en el KFCM, se obtiene un algoritmo iterativo que trata de minimizar la siguiente función:

$$JS_m^\phi = \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^N u_{ik}^m (1 - K(x_k, v_i)) + \frac{\alpha}{N_R} \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^N u_{ik}^m \sum_{r \in N_k} (1 - u_{ir})^m, \quad (5.11)$$

donde  $\{\sum_{i=1}^c u_{ik} = 1, \forall k \text{ y } 0 < \sum_{k=1}^N u_{ik} < N, \forall i\}$ ,  $N_k$  representa una ventana que puede tomar diferentes formas y tamaños centrada en  $x_k$ ,  $N_R$  es la cardinalidad de dicha ventana y  $\alpha$  ( $0 < \alpha < 1$ ) es un parámetro que controla el efecto del término de penalización espacial.

Este proceso consta de los siguientes pasos:

1. Prefijar el valor  $c$ ,  $m$ ,  $\alpha$  y  $\epsilon$  así como el valor de los centroides iniciales y la forma y tamaño de la ventana.
2. Cálculo de los factores de pertenencia:

$$u_{ik} = \frac{\left( (1 - K(x_k, v_i)) + \frac{\alpha}{N_R} \sum_{r \in N_k} (1 - u_{ir})^m \right)^{\frac{-1}{(m-1)}}}{\sum_{j=1}^c \left( (1 - K(x_k, v_j)) + \frac{\alpha}{N_R} \sum_{r \in N_k} (1 - u_{jr})^m \right)^{\frac{-1}{(m-1)}}} \quad (5.12)$$

3. Actualización de los centroides:

$$v_i = \frac{\sum_{k=1}^n u_{ik}^m K(x_k, v_i) x_k}{\sum_{k=1}^n u_{ik}^m K(x_k, v_i)} \quad (5.13)$$

4. Estos pasos son repetidos hasta que se satisfaga la condición  $\max_{i,k} \|u_{ik}^t - u_{ik}^{t-1}\| \leq \epsilon$ .

## 5.2. Algoritmo de clustering difuso propuesto

En el estudio propuesto por Castro y Arcay [Castro, 2010a], se propone un nuevo algoritmo de clustering difuso y se realiza una comparativa con otros algoritmos del estado del arte. En él, se observa que dicho algoritmo obtiene buenos resultados al mostrar una buena insensibilidad al ruido sobre las imágenes TAC probadas, así como, una buena estabilidad en cuanto al ratio de verdaderos positivos y falsos positivos. Sin embargo, este algoritmo presenta un problema en cuanto a coste computacional ya que emplea una metodología “kernelized”, similar a la planteada por Zhang et al. [Zhang D., 2002], lo que dificulta su análisis y hace impracticable su aplicación en estudios TAC con muchas imágenes al no presentar los resultados en el espacio original de entrada.

Para tratar de solventar estas limitaciones, se propone una variación en este algoritmo que consiste en partir del método planteado por Chen and Zhang en [Chen S., 2004], en el que se maneja la función kernel como una transformación implícita en el espacio multidimensional, con lo que se el coste computacional de cálculo y análisis se ve reducido drásticamente.

### 5.2.1. Modified Spatial Kernelized Fuzzy C-Means(MSKFCM)

Este algoritmo ha sido propuesto por nuestro grupo en el trabajo de Rey et al. [Rey, 2011b] y trata de aunar las ventajas que presentan los algoritmos SFCM [Chuang, 2006] y KFCM [Chen S., 2004] en cuanto a insensibilidad al ruido, variaciones de gradiente local y resolución de problemas no lineales complejos.

Como función kernel se ha empleado la función gaussiana de base radial al igual que la definida en la Ecuación 5.7.

El proceso de cálculo se resume en las siguientes fases:

1. Selección de los parámetros iniciales:  $c$  número de clúster a particionar la imagen de entrada, prefijar el valor inicial de los centroides, prefijar un valor para el parámetro  $m$ . Y por último especificar el tamaño y forma de la ventana de vecindad, así como los valores de los parámetros  $p$  y  $q$  que controlan su importancia.
2. Cálculo de los factores de pertenencia:

$$u_{ik} = \frac{(1 - K(x_k, v_i))^{-1/(m-1)}}{\sum_{j=1}^c (1 - K(x_k, v_j))^{-1/(m-1)}} \quad 1 \leq i \leq c, \quad 1 \leq k \leq n \quad (5.14)$$

3. Actualización de las pertenencias incorporando el factor espacial:

$$u'_{ik} = \frac{u_{ik}^p h_{ik}^q}{\sum_{j=1}^c u_{jk}^p h_{jk}^q} \quad (5.15)$$

donde  $h_{ik} = \sum_{z \in NB(x_k)} u_{iz}$ .  $NB$  representa una ventana centrada en el píxel  $x_k$  que puede tomar diferente forma y tamaño.

4. Obtención de los centroides:

$$v_i = \frac{\sum_{k=1}^n u'_{ik}{}^m K(x_k, v_i) x_k}{\sum_{k=1}^n u'_{ik}{}^m K(x_k, v_i)} \quad (5.16)$$

5. Si el error permanece por debajo del umbral prefijado  $\|V^t - V^{t+1}\| \leq \epsilon$ , parar el algoritmo. En caso contrario, repetir la iteración a partir de la Ecuación 5.14.

En resumen, al tratar de aunar las dos técnicas más empleadas en la actualidad dentro del desarrollo de algoritmos de clustering difuso, buscamos optimizar el proceso de clasificación de los nódulos, mejorando de esto modo la tasa de verdaderos positivos a partir del uso de funciones kernel que realicen una mejor separación de clases en espacios multidimensionales y reducir falsos positivos empleando información espacial de la vecindad de cada píxel.

## 5.3. Análisis de resultados

En esta sección se presentan y evalúan los resultados proporcionados por cada uno de los algoritmos seleccionados para la realización de la fase de detección de regiones de interés. Para la obtención de los resultados se han planteado diferentes metodologías de estudio tanto en 2D como en 3D.

### 5.3.1. Análisis inicial de detección de ROIs en 2D

La primera fase del análisis tiene como objetivo principal el realizar una aproximación inicial de cómo se comportan los algoritmos de clustering difuso a la hora de detectar aquellas regiones que pueden ser susceptibles a la presencia de nódulos. Por lo tanto, el objetivo final no consiste en obtener unos resultados precisos y conclusivos, sino obtener una primera aproximación y selección de los valores de aquellos parámetros que maximizan la tasa de verdaderos positivos y minimizan la de falsos positivos en la de detección de nódulos.

## Conjunto de prueba

Para llevar a cabo este análisis se han seleccionado 23 cortes de diferentes estudios, previamente preprocesados empleando el método propuesto en la sección 4.

Estos estudios provienen de la base de datos del LIDC y fueron adquiridos de diferentes pacientes. Cada uno de los 23 cortes han sido seleccionados tratando de construir un conjunto de prueba heterogéneo que incluyese una selección de los posibles tipos de nódulos, en función de su naturaleza, localización y densidad, que pueden detectarse en un proceso de cribado. Se han incluido nódulos con bordes espiculados, irregulares y lobulados, localizados en zonas centrales y periféricas incluyendo aquellos yuxtapleurales y por último con diferentes grados de densidad como nódulos sólidos, calcificados y no homogéneos.

Los algoritmos que se han analizado en esta primera fase son el FCM (sección 5.1.1), SFCM (sección 5.1.2), KFCM (sección 5.1.3), SKFCM (sección 5.1.4) y el MSKFCM (sección 5.2.1). Se han seleccionado aquellos que presentan características espaciales, que emplean funciones kernel y con los que se podría obtener una idea global del comportamiento en el proceso de detección.

## Métricas de análisis

En esta etapa se ha seleccionado como métrica de evaluación de los resultados los verdaderos positivos (VP) y los falsos positivos (FP). El principal motivo de esta decisión es debido a que las máscaras proporcionadas por el LIDC sólo muestran la ubicación y forma de los nódulos presentes obviando otras estructuras presentes en el estudio.

La tasa de verdaderos positivos indica el número de píxeles que forman parte del nódulo, delimitado por los radiólogos en las máscaras, y que son clasificados como tal por los algoritmos de clustering. Esta tasa influye en la sensibilidad del sistema, por lo que se pretende obtener un valor lo más alto posible.

Por contra, los falsos positivos serán aquellos píxeles que no forman parte del nódulo marcado y que son clasificados por los algoritmos como parte de él. Este dato está relacionado con la especificidad del sistema e interesa que su valor sea lo menor posible.

## Resultados

En una primera fase se ha optado por realizar un análisis de los resultados obtenidos con los algoritmos FCM y KFCM, con el objetivo de establecer una comparativa

posterior y poder delimitar la importancia del factor espacial, presente en los algoritmos SFCM, SKFCM y MSKFCM, en la detección de nódulos pulmonares. En este sentido, tanto el algoritmo FCM, empleado como referencia en la literatura; como su versión kernel, KFCM, suponen una buena guía de comparación

Los parámetros comunes a los algoritmos analizados que se han variado en el proceso de evaluación han sido: el número de clústeres de [3,5], el tamaño de la vecindad de los algoritmos espaciales entre [3, 5 y 7], el factor de ponderación  $m$  entre [1,2] y se ha empleado una inicialización aleatoria de los centroides iniciales.

En la Figura 5.1 se pueden observar los mejores resultados obtenidos aplicando cada uno de los algoritmos sobre las 23 imágenes que conforman el conjunto de prueba. En concreto, la Figura 5.1a y Figura 5.1b presentan los resultados obtenidos con el algoritmo FCM en forma de porcentajes de VP y FP, respectivamente.

Los resultados del FCM muestran una variabilidad acusada en torno a los ratios de VP, siendo de relevancia los obtenidos con las imágenes 7, 13 y 21, con presencia de nódulos yuxtapleurales pegados al borde de los pulmones. En ellas se observan valores bajos de VP por debajo del 50 % para las dos primeras imágenes, que difieren de los altos ratios de VP, en torno al 100 %, obtenidos para aquellos cortes con presencia de nódulos sólidos como por ejemplo el 9, 10, 22 y 23.

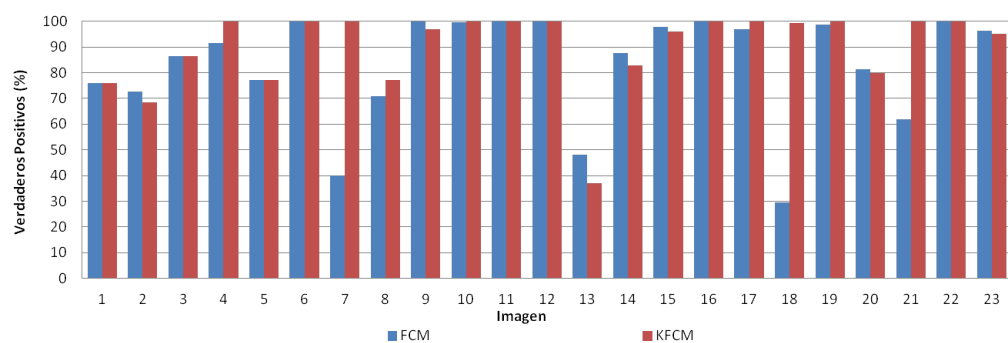
Cabe señalar, que las imágenes 1, 2 y 20 presentan un decremento en los valores de VP debido a que durante la fase de extracción de la región pulmonar se han eliminado parte de los píxeles que conforman el borde de los nódulos yuxtapleurales presentes en los cortes. Si bien, en estos casos, los ratios de VP cercanos al 80 % no suponen un problema para fases posteriores.

Por el contrario, el FCM presenta buenos resultados en cuanto a la tasa de falsos positivos, manteniéndose en su conjunto dentro del rango 1 %–10 %, con excepción de dos cortes donde este porcentaje se eleva hasta el 20 %.

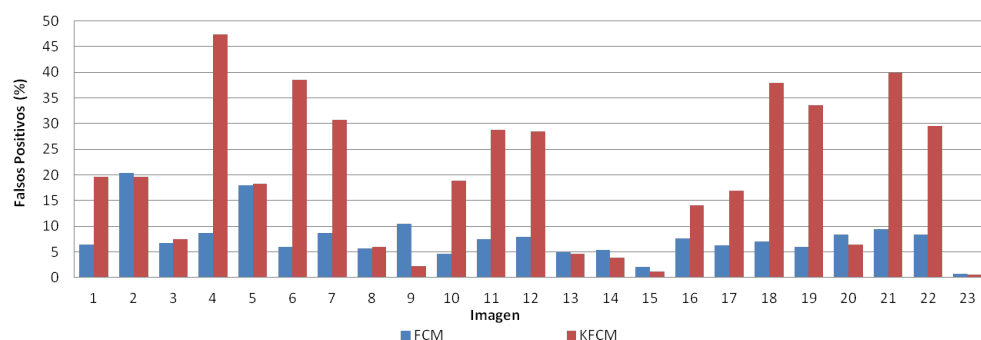
Por otra parte, la selección inicial de los centroides no es un parámetro influyente en los resultados obtenidos ya que apenas se producen variaciones significativas, clasificando en todos los casos los nódulos en el mismo clúster final.

La tasa de acierto observada indica que el FCM no se ajusta adecuadamente a la distribución espacial que describe al conjunto de píxeles que conforman las regiones delimitadas como nódulos. En este sentido, los centroides resultantes producen una segmentación incorrecta de la imagen, clasificando como nódulo partes claramente diferenciables por su intensidad.

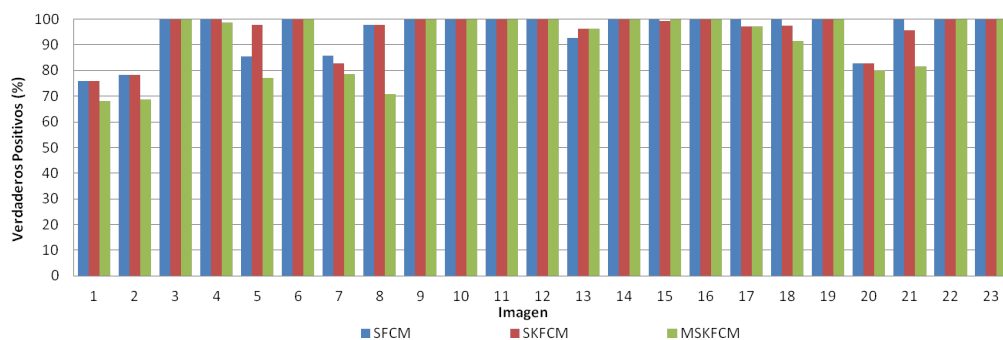
El siguiente algoritmo analizado ha sido el KFCM. En la Figura 5.1a y Figura 5.1b se muestran los mejores resultados obtenidos, para el conjunto de prueba, siguiendo la misma metodología que en el caso del FCM. En este caso, a mayores



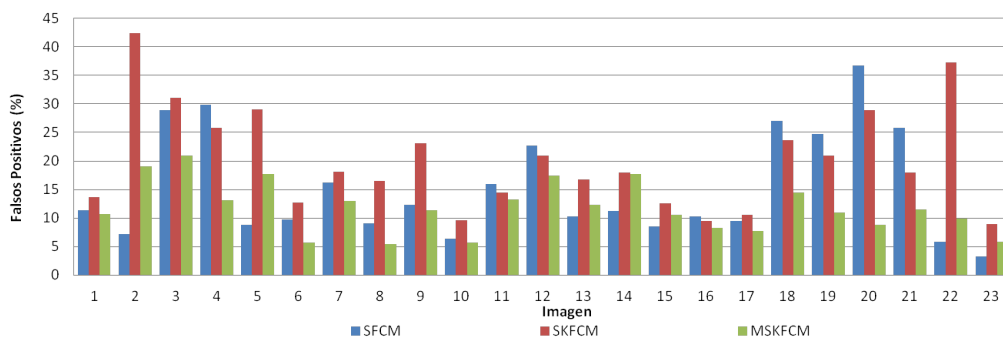
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 5.1: (a) Tasa de VP obtenidos con los algoritmos de clustering difuso no espaciales. (b) Tasa de FP obtenidos con los algoritmos de clustering difuso no espaciales. (c) Tasa de VP obtenidos con los algoritmos de clustering difuso espaciales. (d) Tasa de FP obtenidos con los algoritmos de clustering difuso espaciales.



de los parámetros comunes, se ha analizado el parámetro  $\sigma$  de la función kernel variando en un rango de [150,750]

Los ratios de verdaderos positivos presentan una variabilidad menos acusada que en el caso anterior, con agrupamientos más densos entorno a valores mayores que el 80 % a excepción del corte 13. Sin embargo, estos resultados se ven penalizados por el alto índice de falsos positivos que demuestran la incorrecta clasificación de los nódulos al considerarlos como tejido pulmonar sin interés clínico.

En este sentido, a pesar del uso de una función kernel en el cálculo de la pertenencias, el hecho de emplear únicamente la información proporcionada por el valor de las intensidades de los píxeles, sin tener en cuenta el factor espacial, provoca una clasificación inadecuada.

Evaluando el comportamiento de este algoritmo se observa que al incrementar el valor de la sigma se produce un decremento en los ratios de FP. Sin embargo, los nódulos de algunos cortes son clasificados en diferente clúster que el resto, lo que supone una gran desventaja en la obtención de un método de segmentación automático ya que a priori no se podría saber el clúster representativo de las ROIs y por lo tanto invalidaría fases posteriores afectando al rendimiento del clasificador final. Por otra parte, ante valores bajos de la sigma se observa un incremento de FP pero con un comportamiento más estable clasificando a todos los nódulos en el mismo clúster.

Atendiendo a la elevada tasa de falsos positivos obtenida, el algoritmo KFCM no constituye una buena elección para la detección de ROIs en entornos de mucha variabilidad, puesto que se dificulta en gran medida la clasificación final de los nódulos en siguientes fases.

En el caso del SFCM, se han analizado a mayores los parámetros  $p$  y  $q$  tomando valores en un rango de [0,2]. Este algoritmo presenta una tasa de acierto (VP), Figura 5.1c, próxima al 100 % para la mayoría del conjunto de prueba, siendo el peor resultado obtenido del 76 %. En cuanto a la tasa de falsos positivos, Figura 5.1d, presenta unos resultados contenidos en torno al rango 10 %–15 % salvo para cuatro imágenes que obtienen valores cercanos al 25 % llegando en un caso al 36 %.

Estos resultados muestran una buena detección de los nódulos, con valores muy altos, principalmente debidos al factor espacial presente en su cálculo. Sin embargo, en ciertas imágenes como la 20 y 21, que presentan nódulos difusos, su funcionamiento se ve perjudicado al verse influenciado por la existencia de un gradiente de intensidades pequeño en la vecindad de cada píxel del nódulo, que provoca errores de clasificación al incluir un número elevado de píxeles vecinos en la región final.

El valor de los parámetros  $p$  y  $q$  que mejores resultados produce es 1 en ambos casos. Por otra parte, al aumentar el valor de influencia de  $h$ , a través del parámetro

$q$ , se obtuvieron tasas de VP más elevadas y de FP menores, lo que indica que el factor espacial influye de una manera decisiva a la hora de controlar la precisión de la región segmentada del nódulo.

Por otra parte, los parámetros analizados a mayores para el algoritmo SKFCM han sido la  $\sigma$ , modificando su valor dentro del rango de [150,750] y el valor  $\alpha$  variando entre [0,1].

De acuerdo a los resultados obtenidos a partir de la selección óptima de parámetros, el algoritmo SKFCM presenta una tasa de acierto muy pareja al SFCM con valores cercanos al 95 %. Sin embargo, se produce un incremento de la tasa de FP promediando unos valores dentro del rango 15 %-20 %, llegando a valores mayores que el 40 %, como en el caso de la imagen de prueba número 2. Estos resultados son obtenidos empleando una ventana de  $3 \times 3$ , un valor de  $\alpha$  de 0.5, un valor de  $m$  de 2 y una  $\sigma$  de 375.

Las pruebas indicaron que los factores decisivos en la segmentación son el tamaño de la ventana empleada para el cálculo de la vecindad, el factor  $\alpha$  de la penalización del mismo, así como la  $\sigma$  empleada en la función kernel. Cuanto más grande era la vecindad empleada en el cálculo de la espacialidad mayor número de VP, pero al contrario que el SFCM, mayor era el número de FP obtenido. Lo que indica que la espacialidad aumenta el rango de inclusión de píxeles en la región final, produciendo errores de clasificación con vecindades grandes.

Por último, para el caso del algoritmo MSKFCM, los parámetros analizados a mayores han sido  $p$  y  $q$  tomando valores en un rango de [0,2] y la  $\sigma$  modificando su valor dentro del rango de [150,750].

En este sentido, el algoritmo MSKFCM obtiene una tasa de VP elevada, cercana al 95 % de media y que al contrario que los algoritmos precedentes, presenta unos valores de FP estables en torno al 10 % con el peor valor del 18 %.

Este algoritmo presenta una estabilidad muy buena en base a la selección inicial de parámetros, concluyendo que el tamaño de la vecindad y su factor asociado son aquellos que producen una mayor influencia en los resultados. De este modo, cuanto mayor es el tamaño de la vecindad y su factor, menor es la tasa de VP y FP.

De estos análisis iniciales se desprenden varias conclusiones en cuanto al funcionamiento y comportamiento de los algoritmos analizados.

En primer lugar, se observa que los parámetros más cruciales a la hora de obtener una buena optimización de los resultados son los referentes al tamaño de la vecindad y su factor de influencia y por otra parte, la sigma en el caso de los algoritmos que emplean una función kernel.

Por otra parte, se observa que las tasas de VP no suponen un problema en la

detección precisa de las regiones que presentan nódulos. Sin embargo, los ratios de FP en algoritmos como el SFCM y SKFCM son altos para esta etapa, ya que el número de regiones candidatas que recibiría la fase de clasificación sería elevado pudiendo perjudicar la precisión final del sistema y aumentar el coste computacional.

En la Figura 5.2 se muestra un ejemplo de segmentación realizada para un corte de un estudio con presencia de nódulo, delimitado en rojo, aplicando cada uno de

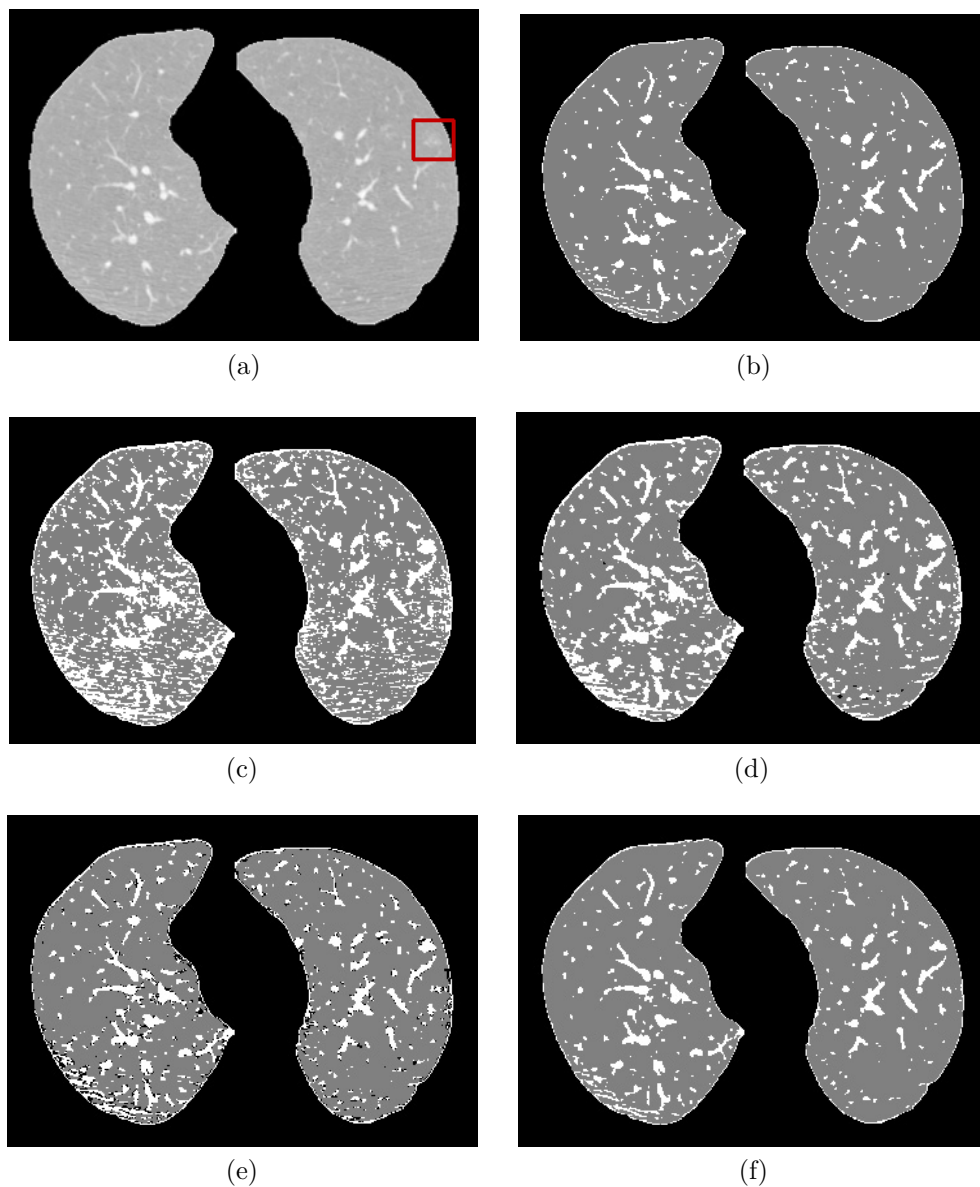


Figura 5.2: (a) Imagen 21 original. (b) Segmentación empleando el algoritmo FCM. (c) Segmentación empleando el algoritmo KFCM. (d) Segmentación empleando el algoritmo SFCM. (e) Segmentación empleando el algoritmo SKFCM. (f) Segmentación empleando el algoritmo MSKFCM.

En base a las conclusiones obtenidas, surge una nueva fase con el objetivo de analizar diversas técnicas que permitan reducir las tasas de FP, obtenidas con los algoritmos analizados, pero buscando mantener o elevar los ratios de VP. En la siguiente sección se detallan las técnicas y la motivación de su elección así como la metodología empleada en el análisis.

### 5.3.2. Reducción de FP en la detección de ROIs en 2D

Las técnicas elegidas se engloban dentro de las redes neuronales artificiales y el aprendizaje máquina, ya que entendemos que el factor espacial y la tipología de los nódulos conforman un binomio con características identificables mediante patrones. Este hecho, supone un buen punto de partida para el uso de estas técnicas que en la literatura se han empleado con éxito en imágenes médicas y en el campo del reconocimiento de patrones [Jiang, 2010].

En la literatura se presentan diferentes estudios que emplean diversas técnicas para la reducción de falsos positivos como paso previo a la clasificación.

En este sentido, cabe destacar los trabajos de Armato et al. [Armato, 1999; Armato, 2001; Armato, 2002], en los que emplea estrategias como los sistemas de reglas [Armato, 2001; Armato, 2004] y análisis discriminante lineal (LDA) [Armato, 2002]. Por otra parte, es reseñable el trabajo de Suzuki et al. [Suzuki, 2003] donde aplica redes de neuronas de entrenamiento masivo (MTANN) obteniendo buenos resultados.

Arimura et al. [Arimura, 2004], desarrolló un método basado en la extracción de características de las imágenes a partir de un clasificador que combina junto a una red neuronal de entrenamiento masivo, similar a la empleada en [Suzuki, 2003]. Lin et al. [Lin, 1996], emplea como técnica de reducción de falsos positivos una red de neuronas convolucionadas, basadas en una arquitectura que representa las regiones de las imágenes a partir de la salida de diferentes filtros.

Böröczky et al. [Böröczky, 2006] propone un algoritmo genético que permite seleccionar un conjunto de características que serán empleadas como entrada en el entrenamiento de un sistema de máquinas de soporte vectorial (SVM), reduciendo de este modo el número de falsos positivos.

Retico et al. [Retico, 2008] proponen un sistema que asocia a cada vóxel de las regiones inicialmente detectadas como nódulos, un valor formado por la intensidad de su vecindad 3D y los autovalores de las matrices gradiente y Hessiana. Cada uno de estos vectores de características son clasificados mediante una red de neuronas artificiales “feed-forward”, entrenada para identificar a cada vóxel como parte de un nódulo o parte de tejido sano.

En la presente tesis, se ha optado por aplicar a esta etapa de reducción de falsos positivos un enfoque similar al propuesto en [Retico, 2008]. En este caso, al tratarse de un análisis inicial en 2D, se han generado una serie de vectores a partir de las matrices de salida que contienen los factores de pertenencia, fruto del resultado de los algoritmos difusos analizados en la fase previa, sección 5.3.1.

El principal objetivo consiste en obtener una idea de la capacidad de generalización y estabilidad de los algoritmos difusos cuando son combinados con diferentes técnicas de clasificación. Se busca obtener una mejor reclasificación a la hora de realizar el proceso de defuzzificación, permitiendo reducir los ratios de falsos positivos. Las técnicas de defuzzificación propuestas en la presente tesis se encuentran publicadas en los trabajos de Rey et al. [Rey, 2011a; Rey, 2011d].

En la siguiente sección se detallarán las técnicas empleadas y la metodología seguida a la hora de generar los vectores que servirán de entrada a los algoritmos analizados.

### **Técnicas empleadas**

Las máquinas de soporte vectorial (SVM), propuestas inicialmente por Vapnik [Vapnik, 1995; Vapnik, 1998], se definen como una técnica de aprendizaje supervisado enfocada a la solución de problemas de clasificación y análisis de regresión.

Esta técnica fue diseñada inicialmente para su aplicación en problemas de clasificación binaria, sin embargo, se ha generalizado para su aplicación en problemas multiclase [Hsu, 2002]. En esta tesis se ha optado por la aplicación de esta aproximación, dado que el principal objetivo consiste en realizar una clasificación más precisa de las regiones pulmonares segmentadas en la fase previa y no tanto la de realizar una clasificación binaria que precise si un píxel es clasificado como nódulo o no.

La resolución de problemas no dicotómicos empleando SVM multiclase puede realizarse mediante diferentes aproximaciones, descritas en [Hsu, 2002]. Sin embargo, en esta fase, el objetivo buscado no consiste en realizar una comparativa entre ellos sino que se busca obtener una aproximación de los beneficios que puede aportar el uso global de esta técnica en el ámbito de nuestro problema.

En este sentido, en la literatura destacan las propuestas de Weston and Watkins [Weston, 1999] y Kreβel [Kreβel, 1999]. Estas propuestas son representativas de las dos grandes aproximaciones comúnmente empleadas, esto es, solucionar el problema mediante la descomposición y la combinación de múltiples clasificadores binarios a partir de los cuales se puede aplicar la implementación inicial de un SVM o por el contrario, solucionar el problema mediante el uso de una única función de

optimización que considere todo el conjunto de datos.

La propuesta de Kreβel, one-against-one [Kreβel, 1999], construye  $k(k - 1)/2$  clasificadores, donde  $k$  representa el número de clases. Cada  $i$ -ésimo SVM binario es entrenado a partir de los datos de dos clases diferentes enfrentadas, resultando  $l$  conjuntos de entrenamiento  $(x_1, y_1), \dots, (x_l, y_l)$ , donde  $x_i \in R^n$ ,  $i=1, \dots, l$  e  $y_i \in \{1, \dots, k\}$  representa la clase de  $x_i$ . Para cada uno de los pares de datos de las clases  $i$ -ésima y  $j$ -ésima, se resuelve el siguiente problema binario de clasificación:

$$\begin{aligned} \min_{w^{ij}, b^{ij}, \xi^{ij}} \quad & \frac{1}{2}(w^{ij})^T w^{ij} + C \sum_t \xi_t^{ij} (w^{ij})^T \\ & (w^{ij})^T \phi(x_t) + b^{ij} \geq 1 - \xi_t^{ij}, \quad \text{si } y_t = i \\ & (w^{ij})^T \phi(x_t) + b^{ij} \leq -1 + \xi_t^{ij}, \quad \text{si } y_t = j \\ & \xi_t^{ij} \geq 0, \end{aligned} \quad (5.17)$$

donde cada elemento  $x_t$  es mapeado a un espacio de características multidimensional aplicando la función  $\phi$ . El parámetro  $C$  representa un factor de penalización.

En la obtención del resultado de la clasificación final se emplea una estrategia de voto, en donde cada clasificador es considerado como un voto individual. La estrategia que se emplea en esta tesis se denomina “máximo-vence” y es idéntica a la aplicada por Hsu et al. en [Hsu, 2002].

La función de decisión es definida como  $f_{ij}(x) = ((w^{ij})^T \phi(x) + b^{ij})$ , a partir de la que podemos denotar como función de votación a:

$$V_i(x) = \sum_{j=1, \dots, q, j \neq i} s(f_{ij}(x)), \quad (5.18)$$

donde la función  $s(t)$  mapea la decisión a un valor de  $\{0,1\}$

$$s(t) = \begin{cases} 1, & \text{si } t \geq 0 \\ 0, & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (5.19)$$

Por lo tanto, atendiendo a esta estrategia, cuando un elemento  $x_t$  es clasificado a la clase  $i$ -ésima ( $f_{ij}(x_t) > 0$ ), el voto asociado a este elemento verá incrementado su valor en una unidad de acuerdo a la Ecuación 5.18; en otro caso permanecerá con el mismo valor. Al finalizar el proceso de votación, el valor que tome  $V_i$  será la suma de todos los votos hechos por todos los clasificadores que emitieron su voto hacia la clase  $i$ -ésima.

La decisión final, será realizada empleando la siguiente expresión:

$$\text{Clase } i\text{-ésima}^*(x) = \operatorname{argmax}_{i=1, \dots, q} V_i(x) \quad (5.20)$$

En caso de empate entre dos clases, será seleccionada aquella que tenga el índice menor.

La propuesta de Weston and Watkins [Weston, 1999] trata de solucionar los problemas multiclase en una única optimización. Para ello, construye  $k$  reglas de decisión dicotómicas donde la función  $m$ -ésima  $w_m^T \phi(x) + b$ , separa los vectores de la clase  $m$ , que sirven de entrada al entrenamiento, de los otros vectores construidos. A pesar de generarse  $k$  reglas de decisión, como en la anterior aproximación [Kreβel, 1999], todas ellas son resueltas como un único problema de optimización, definido por:

$$\begin{aligned} w^{ij}, b^{ij}, \xi^{ij} \quad & \frac{1}{2} \sum_{m=1}^k w_m^T w_m + C \sum_{i=1}^l \sum_{m \neq y_i} \xi_i^m w_{yi}^T \phi(x_i) \\ & + b_{yi} \geq w_m^T \phi(x_i) + b_m + 2 - \xi_i^m, \\ \xi_t^{ij} \geq 0, \quad & i = 1, \dots, l, \quad m \in \{1, \dots, k\} \setminus y_i \end{aligned} \quad (5.21)$$

Atendiendo a esta ecuación, se obtiene la función de decisión definida como:

$$f(x) = \operatorname{argmax}_{m=1, \dots, k} (w_m^T \phi(x) + b_m) \quad (5.22)$$

Las redes de neuronas artificiales se han aplicado con éxito dentro del campo de la clasificación y el reconocimiento de patrones [Jiang, 2010]. Su funcionamiento, similar al de los discriminantes lineales, consiste en transformar una observación general multidimensional en una decisión escalar variable. Sin embargo, al contrario que estos, normalmente emplean funciones de transformación no lineales [Sonka, 2000].

Existen diferentes tipos de redes neuronales diferenciadas principalmente en base a la tipología, arquitectura y entrenamiento empleado. En esta tesis se han seleccionado aquellas redes que son comúnmente empleadas dentro del campo de la imagen médica [Haykin, 2004], como son la red “Backpropagation” y la red de neuronas de base radial.

Las redes “Backpropagation” (BPNN) [Jiang, 2010] poseen una arquitectura consistente en un grupo de neuronas dispuestas en múltiples capas empleando conexiones unidireccionales con pesos entre los nodos y las capas contiguas. Emplean el algoritmo de aprendizaje supervisado denominado retropropagación del error “Backpropagation”, a partir del que se modifican dinámicamente los valores de los pesos y “bias” de cada neurona de la red, con el objetivo de minimizar el error de salida. Por otra parte, se enmarcan dentro del conjunto de redes “Feed-Forward”, en las que las señales se propagan hacia adelante a través de las neuronas que conforman cada una de las capas, sin existir conexiones hacia atrás y normalmente tampoco

recurrentes y laterales a excepción de algunos modelos concretos.

En la presente tesis, se ha definido una arquitectura de red basada en tres capas con una de ellas oculta. Como funciones de transferencia se han seleccionado las funciones sigmoide y lineal para la capa oculta y de salida, respectivamente. En las pruebas realizadas se han empleado diferentes tipos de algoritmos de entrenamiento dentro de las categorías de: descenso de gradiente, gradiente conjugado y quasi-newton.

La arquitectura de la red de base radial (RBFNN) [Jiang, 2010] está representada mediante tres capas de neuronas. A diferencia de la anterior tipología, las neuronas de la capa oculta emplean la función de base radial para calcular su salida.

La estrategia de entrenamiento seleccionada para esta técnica consiste en una aproximación híbrida dividida en dos fases, en las que se combinan los aprendizajes no supervisado y supervisado. En la primera fase, se emplea un algoritmo de aprendizaje no supervisado propuesto en [Kanungo, 2002]. Este algoritmo propone una variante del k-Means clásico que permite reducir el coste computacional, empleando una estructura en forma de árbol e información adicional. En la segunda fase se obtiene la salida mediante un algoritmo supervisado como el error cuadrático medio.

### Conjunto de entrenamiento

En esta etapa se ha empleado el mismo conjunto de imágenes seleccionadas para la realización de las pruebas en la sección anterior 5.3.1.

A diferencia de la metodología seguida en la sección 5 de detección de ROIs, en este caso, el conjunto de entrenamiento que sirve de entrada a las técnicas seleccionadas no serán las imágenes originales, sino que, se construirá un conjunto formado por las pertenencias obtenidas como salida por cada uno de los algoritmos de clustering difusos analizados: SFCM, SKFCM y MSKFCM. Atendiendo a los resultados obtenidos en la fase previa, se han segmentado las imágenes empleando tres clústeres que representan: tejido pulmonar, nódulo y fondo.

El conjunto de entrenamiento se crea a partir de la salida no defuzzificada de los algoritmos de clustering del siguiente modo:

1. Seleccionar un conjunto de píxeles de cada clúster segmentado en la etapa previa, de modo que sea proporcional al porcentaje de cada uno de ellos en la imagen segmentada. Es decir, si un clúster representa el 20 % del total la imagen segmentada, son seleccionados aleatoriamente el 20 % de los píxeles de ese clúster.

De este modo, el conjunto de entrenamiento se ve reducido en tamaño sin pro-



ducirse la pérdida de las características presentes en el conjunto de la imagen segmentada. A pesar de que inicialmente las imágenes segmentadas presentan tres clúster, se ha observado que se obtienen mejores resultados dividiendo la región marcada como nódulo en dos subconjuntos: uno que se corresponde con los píxeles que verdaderamente pertenecen al nódulo y otro subconjunto en donde se agrupan el resto de los píxeles que realmente no forman parte de él.

2. A partir de los índices de los píxeles seleccionados en el paso anterior, se obtienen los factores de pertenencia que corresponden a la salida no defuzzificada de los algoritmos de clustering. Los factores de cada píxel son presentados como una fila dentro del conjunto de entrenamiento, representando una entrada a los SVM y redes seleccionadas.
3. Los dos pasos previos son repetidos para cada una de las imágenes seleccionadas que forman parte del conjunto de entrenamiento.

El conjunto de entrenamiento empleado en esta etapa sigue esta metodología de selección de valores. En este sentido, se han empleado tres imágenes del total de las veintitrés, seleccionando aquellas que presenten nódulos y características comunes en el resto y que permitan establecer una generalización. Puesto que el conjunto de imágenes de prueba no es elevado, este porcentaje de selección, alrededor del 15% del total, es suficiente para representar las características presentes en el espacio de entrada. Sin embargo, este conjunto seleccionado debería incrementarse en aquellos casos donde se desee probar un conjunto de imágenes más grande, con el fin, de mejorar la capacidad de generalización de los algoritmos analizados.

## Resultados

Los resultados obtenidos son analizados en función de cada una de las doce combinaciones que surgen al emplear las salidas no defuzzificadas de cada uno de los algoritmos de clustering difusos, como entrada a los dos tipos de máquinas de soporte vectorial y a las dos tipologías de red.

Por otra parte, dada la complejidad de la parametrización y optimización de las técnicas empleadas en esta sección, primero se aborda un análisis en el que se detalla el comportamiento y resultados obtenidos variando los valores de los parámetros de entrada. En un segundo enfoque se comparan los resultados obtenidos con cada combinación generada, empleando las configuraciones óptimas con las que se obtienen los mejores resultados finales.

Los parámetros que se han variado en las combinaciones que emplean SVM son el coste de regularización  $C$ , la función de kernel empleada y su parámetro gamma

$\gamma$ . Los parámetros  $C$  y  $\gamma$  toman los valores dentro de los rangos  $[0.05, 2]$  y  $[10, 600]$ , respectivamente. Por otra parte, se han analizado las siguientes funciones de kernel: función de base radial (RBF), función sigmoide y polinomial de grado 3. En este sentido, el número total de combinaciones analizadas es de 264, pero dado que el objetivo final es obtener una conclusión global acerca de la validez de estas combinaciones, como técnicas de reducción de FP, se presentarán los resultados obtenidos empleando la selección óptima de parámetros. De este modo, la Tabla 5.1 y Tabla 5.2, muestran la selección de parámetros con los que se han obtenido los resultados que serán analizadas a continuación.

Tabla 5.1: Valores óptimos de (C-GAMMA) seleccionados para cada combinación.

Tipos de SVM	Algoritmos difusos		
	SFCM	SKFCM	MSKFCM
OAO <sup>1</sup> RBF	(0,05-10)	(0,3-500)	(0,05-10)
OAO-SIGMOID	(0,8-10)	(0,5-500)	(0,05-10)
OAO-POLYNOMIAL	(0,1-10)	(0,08-150)	(0,1-400)
MSVM <sup>2</sup> RBF	(0,05-10)	(0,5-300)	(0,1-10)
MSVM-SIGMOID	(0,5-10)	(1,5-10)	(0,05-100)
MSVM-POLYNOMIAL	(0,05-150)	(0,08-200)	(0,1-300)

<sup>1</sup> uno-contra-uno.

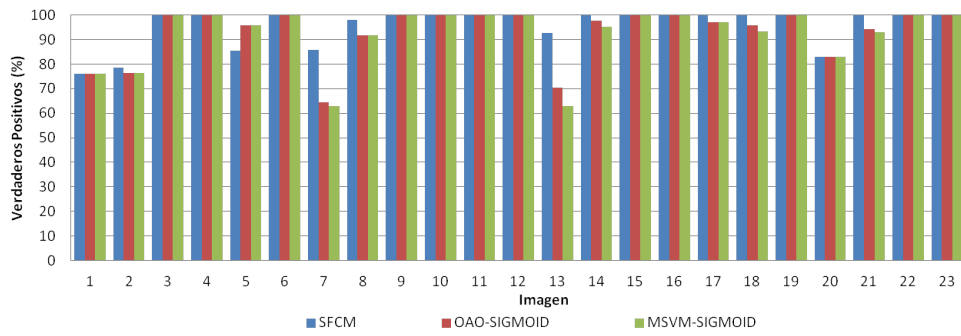
<sup>2</sup> SVM multi-clase (Método Weston).

Tabla 5.2: Valores óptimos de (Núm. Neuronas, Función entrenamiento) seleccionados para cada combinación.

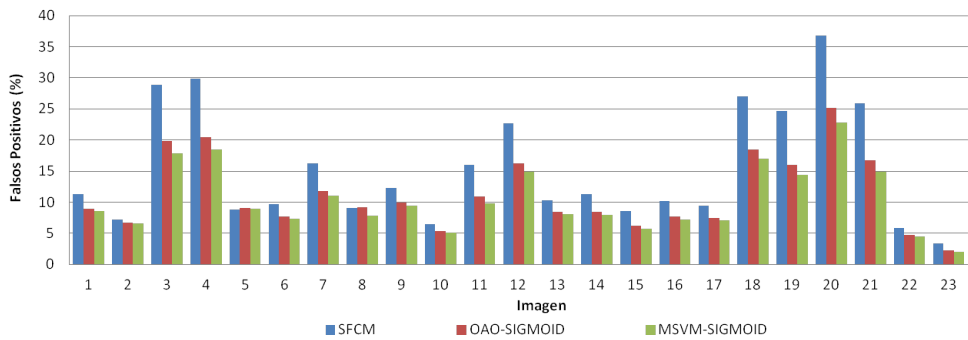
Tipo de red	Algoritmos difusos		
	SFCM	SKFCM	MSKFCM
BPNN	(3,trainbfg)	(3,trainbfg)	(3,trainbfg)
RBFNN	(3,trainbfg)	(3,trainbfg)	(3,trainbfg)

La Figura 5.3 muestra los resultados obtenidos para cada una de las combinaciones analizadas del algoritmo SFCM. Se observa que tanto las combinaciones de SVM y redes mantienen las tasas de VP entorno al 85 % para la mayoría del conjunto, incluso mejorando este valor para la imagen 5; presentando la combinación SVM–Sigmoide el mejor resultado pero sin grandes diferencias. Esta tasa se corresponde con las obtenidas inicialmente con el algoritmo difuso a excepción de las imágenes 7 y 13, en donde se reduce en torno a un 20 % al existir problemas a la hora de reclasificar los nódulos yuxtapleurales presentes.

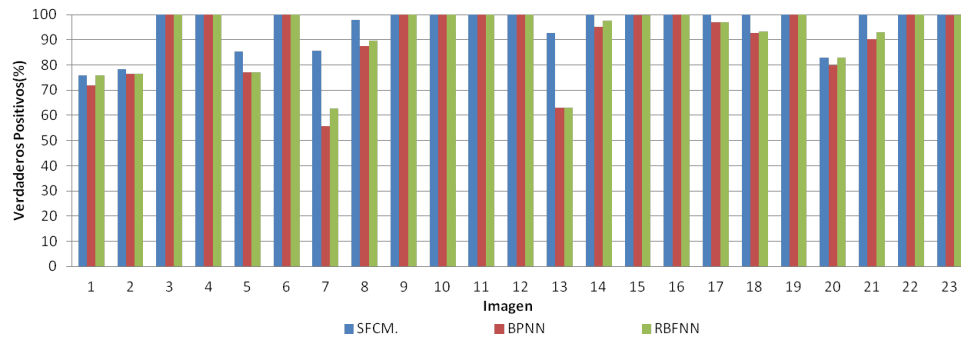
En cuanto a los ratios de FP, las combinaciones de redes y en concreto la red BPNN obtiene la mayor reducción, en torno a un 3 % general aunque llegando a un 10 % en las imágenes 4 y 20, caracterizadas con nódulos sólidos y bien delimitados.



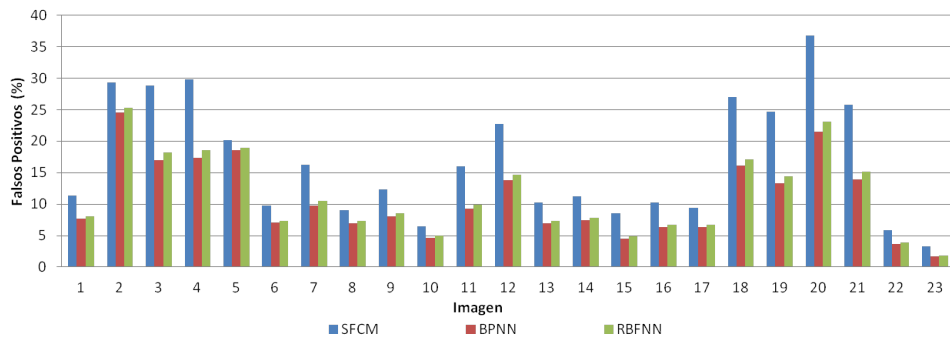
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 5.3: (a) Tasa de verdaderos positivos para el SFCM con SVM. (b) Tasa de falsos positivos para el SFCM con SVM. (c) Tasa de verdaderos positivos para el SFCM con Redes. (d) Tasa de falsos positivos para el SFCM con Redes.

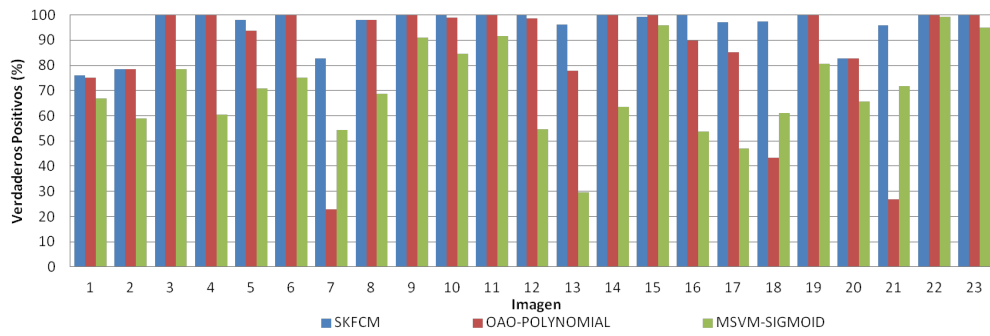
En general, las combinaciones del SFCM obtienen buenos resultados, reduciendo el valor de los FP para todo el conjunto, llegando a valores del 10 % y manteniendo las tasas de VP de la segmentación inicial para todo el conjunto e incluso mejorándose en un caso concreto. Los resultados muestran que las combinaciones diseñadas presentan una buena estabilidad sin apenas variabilidad y produciendo una reducción notable en los falsos positivos iniciales.

En la Figura 5.4 se presentan los resultados obtenidos a partir de las combinaciones con el algoritmo SKFCM. En este caso, se observa una variabilidad mucho más significativa que en el caso anterior. Se observa que la tasa de VP presenta severos problemas en las imágenes 7 y 21 (nódulos yuxtapleurales) con un decrecimiento de hasta un 35 % en la red BPNN y la combinación de SVM OAO—Polinomial. En términos de VP, el mejor resultado es obtenido con la combinación de la red RBFNN con la que se mantienen los resultados iniciales del algoritmo difuso, presentado variaciones en algunas imágenes pero manteniendo una estabilidad suficiente.

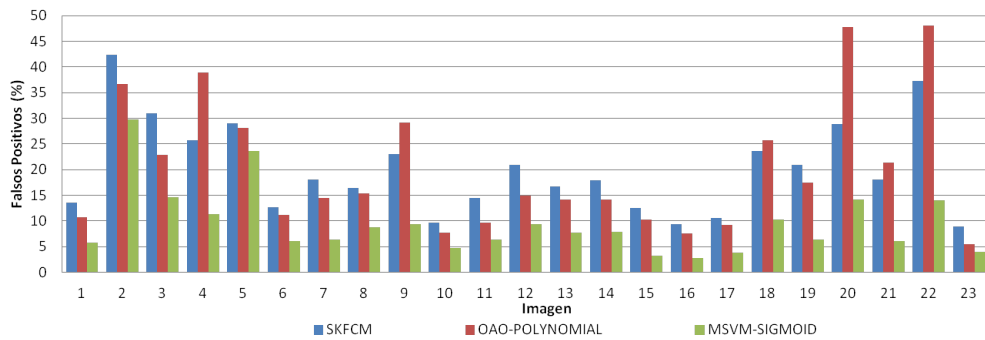
En el caso de la tasas de FP se observa la misma variabilidad de resultados, entre métodos, que la mostrada en los VP. Para las combinaciones con la red BPNN y el SVM OAO—Polinomial se observan problemas de clasificación ya que la tasa de FP se ve incrementada, en varias imágenes como la 4 y 20, en torno a un 15 % con respecto al valor inicial obtenido con el algoritmo difuso. La combinación con la red RFBNN presenta una reducción general, muy significativa para la imagen 22, aunque en otras imágenes como la 12 y 19 se produce un ligero incremento de este valor. Los resultados obtenidos para el SVM MSVM—Sigmoide son aquellos que presentan los mejores valores con reducciones muy significativas para las imágenes 4, 19, 20, 21 y 22 llegando hasta un 35 % y en general con una reducción media en más de un 10 %.

En este caso, aunque los valores obtenidos para la combinación con el SVM MSVM—Sigmoide, en cuanto a reducción de falsos positivos sea muy significativa y buena, se ve penalizada por graves errores en la detección de los nódulos, con lo que su funcionalidad no es adecuada para un sistema CAD de ejecución automática. Por otro lado, aunque a primera vista se pueden apreciar unos buenos resultados en la combinación con la red RBFNN, con ratios de VP manteniéndose y FP decreciéndose significativamente, esta situación presenta un resultado negativo implícito ya que aunque los nódulos son clasificados correctamente, en muchas ejecuciones son clasificados hacia otro clúster con lo que las fases posteriores del CAD presentarían problemas ya que no serían capaces de identificar en que clúster se han clasificado inicialmente los nódulos.

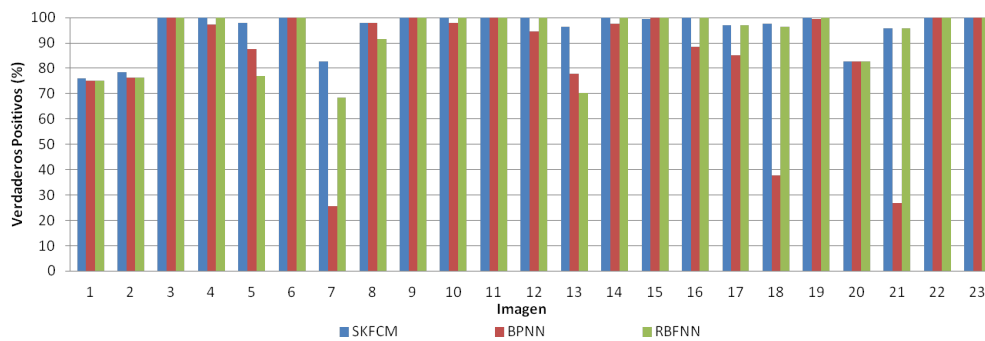
De acuerdo a los resultados analizados, las combinaciones del SKFCM presentan problemas que hacen su uso no aconsejable en un entorno que presente una alta variabilidad, ya que los resultados muestran graves errores de clasificación a la hora



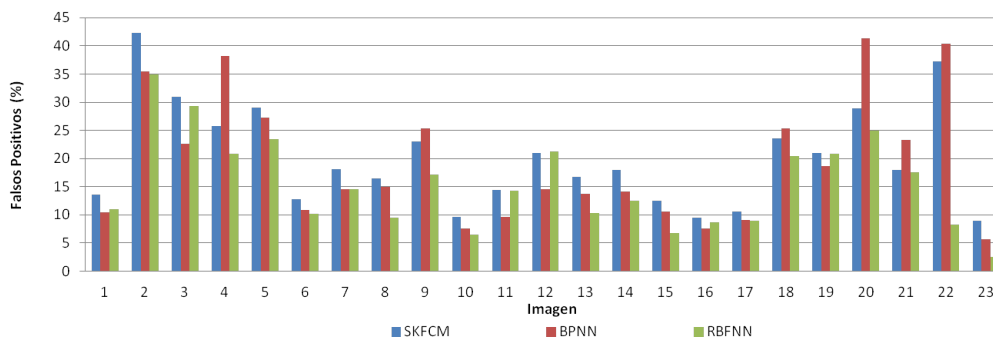
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 5.4: (a) Tasa de verdaderos positivos para el SKFCM con SVM. (b) Tasa de falsos positivos para el SKFCM con SVM. (c) Tasa de verdaderos positivos para el SKFCM con Redes. (d) Tasa de falsos positivos para el SKFCM con Redes.

de identificar las estructuras segmentadas inicialmente con el algoritmo SKFCM.

Por último, en la Figura 5.5, se muestran los resultados obtenidos con las combinaciones generadas a partir del algoritmo MSKFCM.

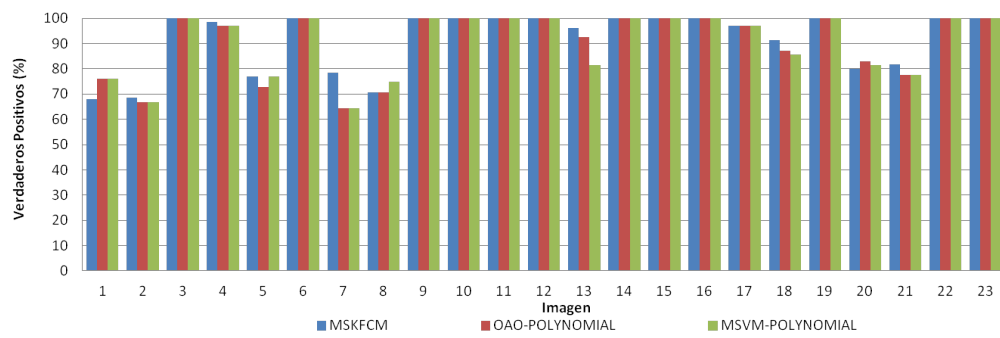
Las combinaciones generadas a partir de los dos tipos de SVM y la red BPNN muestran unos resultados muy similares en cuanto a ratios de VP, ya que mantienen con estabilidad los resultados obtenidos inicialmente por el algoritmo MSKFCM, salvo pequeñas variaciones tanto a favor como en contra. Sin embargo, la combinación con la red RBF obtiene resultados con una alta variabilidad llegando a producirse graves errores en la clasificación como el caso de las imágenes 2, 5, 7 y 18, con decrementos de hasta un 30 % penalizando su funcionamiento.

En cuanto a reducción de las tasas de FP, todas las combinaciones presentan resultados muy parejos sólo variando para las imágenes 2 y 5, en las que se produce una reducción de más de un 8 % en el caso de la red RBFNN. En general, la reducción de FP presenta un valor promedio del 2 % con algunos incrementos no significativos para dos imágenes.

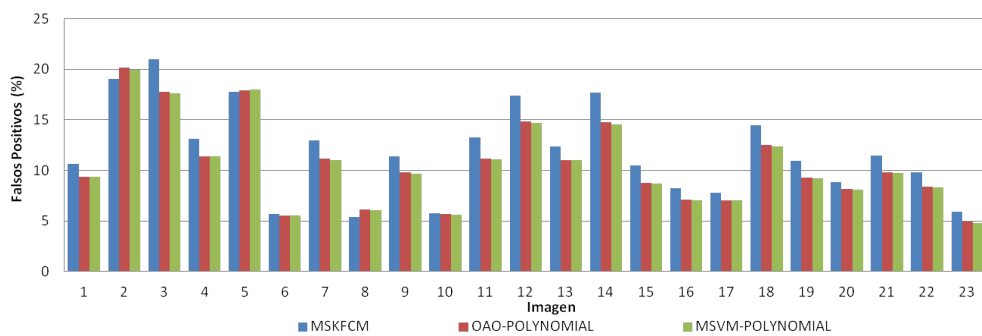
Los resultados obtenidos con las combinaciones de la red BPNN y los dos SVM presentan buenos resultados, con un comportamiento muy estable, presentando ratios de VP que se mantienen respecto a los valores iniciales y con una reducción de FP general aunque en un porcentaje no elevado. En este caso, conviene señalar que a diferencia de los anteriores algoritmos fuzzy, que presentaban tasas de FP en un rango del [0 %-40 %], este algoritmo ya presentaba buenos resultados de FP dentro del rango [0 %-20 %], con lo que mejorar la clasificación inicial se dificulta. A pesar de ello se han obtenido reducciones estables pero de baja magnitud.

En referencia a los resultados obtenidos se observa que las combinaciones del algoritmo SFCM, con los dos tipos de redes y SVM, junto con las generadas a partir del MSKFCM, a excepción de la red RBFNN, obtienen mejoras en cuanto a la reducción de falsos positivos. Si bien, en el caso del MSKFCM, no se produce una reducción muy significativa en base a los buenos resultados obtenidos inicialmente. Por otra parte, estas combinaciones mantienen los ratios de VP e incluso en algunos casos realizan una mejora reasignando aquellos píxeles mal clasificados por los algoritmos de clustering difuso. En este sentido, el algoritmo MSKFCM junto con la red BPNN presenta los resultados más adecuados, en cuanto a estabilidad y sensibilidad, para su aplicación en la actual fase de defuzzificación.

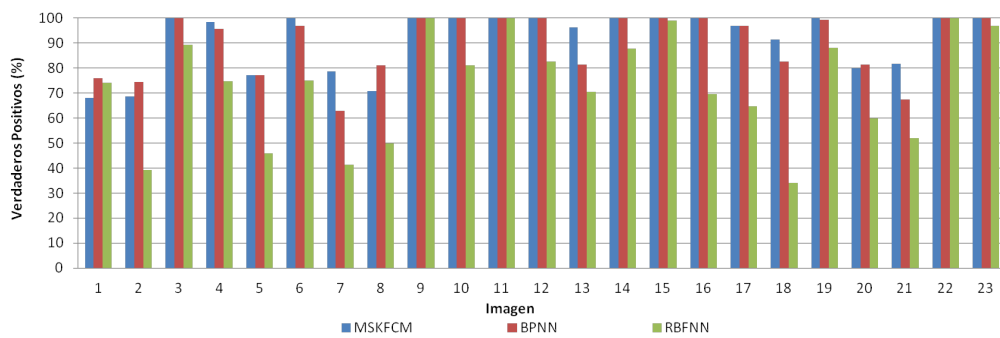
En la Figura 5.6 se muestran las regiones de interés detectadas por los tres algoritmos de clustering difuso analizados en esta fase, aplicando la técnica de defuzzificación con el algoritmo SVM OAO-POLYNOMIAL. Con el objetivo de poder observar las variaciones obtenidas y realizar una comparativa visual del funcionamiento de esta fase, se han incorporado en la primera columna los resultados iniciales.



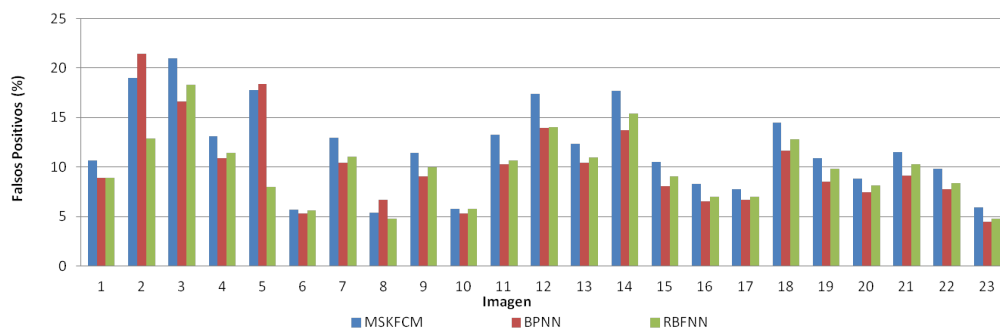
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 5.5: (a) Tasa de verdaderos positivos para el MSKFCM con SVM. (b) Tasa de falsos positivos para el MSKFCM con SVM. (c) Tasa de verdaderos positivos para el MSKFCM con Redes. (d) Tasa de falsos positivos para el MSKFCM con Redes.

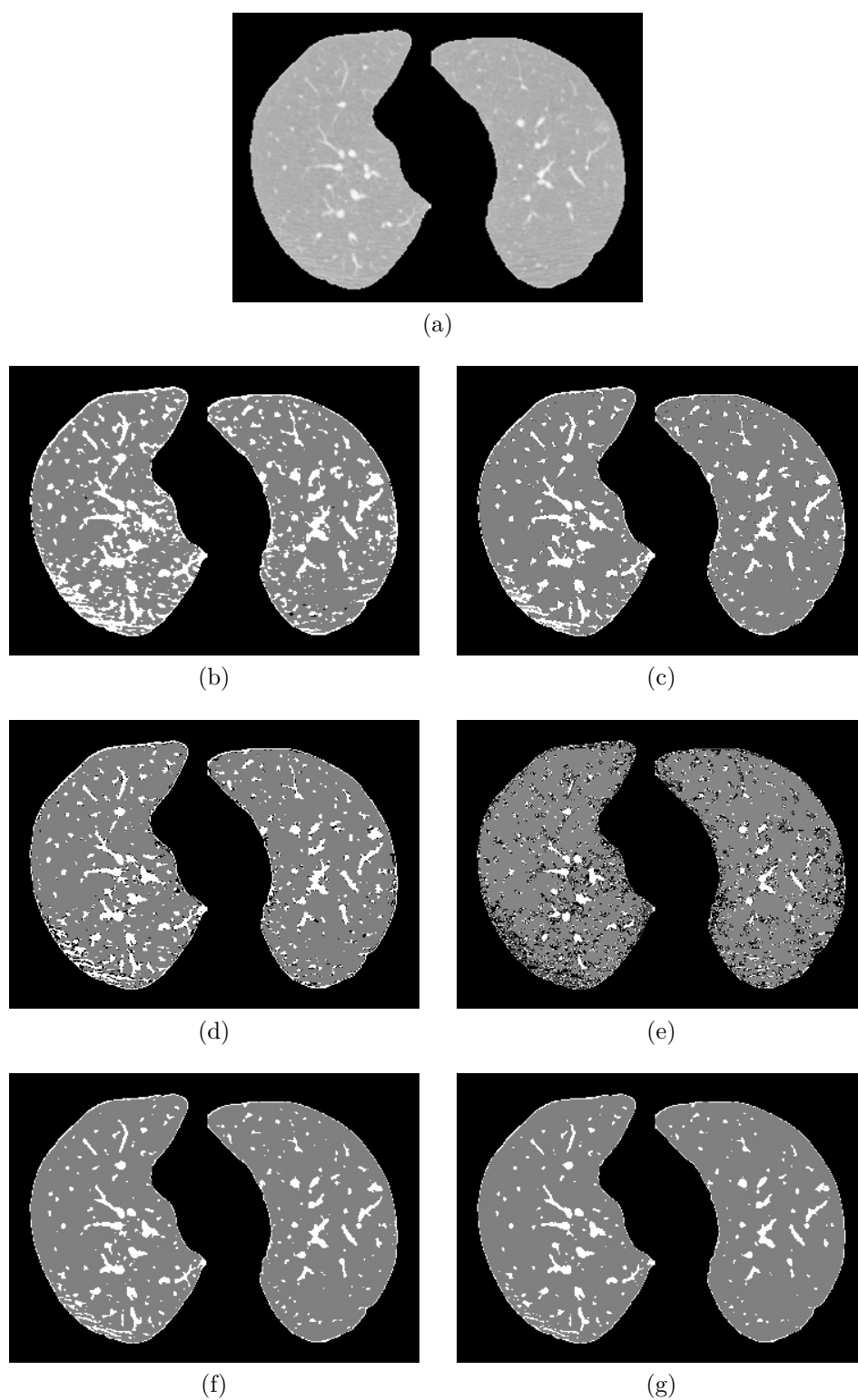


Figura 5.6: (a) Imagen 21 original. (b) Segmentación empleando el algoritmo inicial SFCM. (c) Segmentación empleando el algoritmo SFCM con SVM OAO-POLYNOMIAL. (d) Segmentación empleando el algoritmo inicial SKFCM. (e) Segmentación empleando el algoritmo SKFCM con SVM OAO-POLYNOMIAL. (f) Segmentación empleando el algoritmo inicial MSKFCM. (g) Segmentación empleando el algoritmo MSKFCM con SVM OAO-POLYNOMIAL.



A tenor de los resultados obtenidos, la combinación de estas técnicas podría ser incluida como paso previo en el desarrollo del CAD, si bien se ha concluido que el porcentaje de mejora se produce principalmente en base a los resultados de la segmentación inicial realizada con los algoritmos de clustering difuso. Por lo tanto, se ha decidido realizar un reanálisis de los algoritmos iniciales pero remarcando la importancia que tiene la información espacial 3D en este problema, tratando de incorporarla como parámetro en los algoritmos definidos en la sección 5.

### 5.3.3. Análisis de detección de ROIs en 3D

En esta fase se ha llevado a cabo la modificación de los algoritmos SKFCM y MSKFCM, analizados en la sección 5.3.1, que emplean funciones kernel e incorporan información espacial 2D. El factor espacial aplicado en estos algoritmos ha sido modificado de modo que se permite la incorporación de vecindades 3D con diferentes tamaños y tipologías geométricas [Rey, 2011b; Rey, 2012a]. De este modo, se incorpora mayor información en el proceso de cálculo de los algoritmos difusos espaciales, realizando el análisis a nivel de estudio 3D en vez de a nivel corte 2D.

El uso de información espacial en 3D busca obtener una mejor clasificación de las estructuras anatómicas, reduciendo la pérdida de información y el ruido generado al analizar las regiones en 2D y en último término, conseguir una mejor representación real de los píxeles marcados como nódulos.

En este análisis no se ha incorporado el SFCM ya que a tenor de los resultados obtenidos inicialmente en la evaluación 2D, presenta tasas de VP similares a las presentadas por el MSKFCM pero con un comportamiento más variable en cuanto a los FP, incrementando su valor en más de un 15% para varios cortes. Por otra parte, comparten la misma ecuación de cálculo de las pertenencias en función del factor espacial.

El objetivo principal de esta fase consiste en analizar los resultados obtenidos por los algoritmos espaciales empleando información 3D y realizar una comparativa de su comportamiento respecto al uso vecindades 2D. Por otra parte, para obtener una mejor evaluación del rendimiento de las modificaciones introducidas, se han analizado a nivel de estudio los resultados obtenidos empleando el algoritmo FCM que carece del factor espacial.

### Conjunto de prueba

El conjunto de prueba empleado en esta sección, difiere del seleccionado en los análisis 2D previos, puesto que está formado por nueve estudios TAC proporciona-

dos por la base de datos del LIDC. Estos estudios han sido seleccionados buscando obtener una representación heterogénea de los posibles tipos de nódulos que se pudiesen detectar en un estudio TAC. El proceso de selección se ha realizado del mismo modo que el seguido en las 23 imágenes iniciales, analizadas en la sección 5.

A priori el número de estudios seleccionados no es elevado, sin embargo, dado que el objetivo es obtener una idea general del funcionamiento y mejora aportada por el empleo de información espacial en 3D; así como, la identificación de los parámetros que más influyen en este proceso y sus principales problemas, se entiende que el uso de un número elevado de imágenes podría elevar el coste del análisis y desviar los objetivos iniciales.

En este sentido, acotando el conjunto de prueba, se permite obtener una selección óptima de los parámetros de una forma más rápida, tratando al mismo tiempo de no perder su generalización en el dominio. Aun siendo no elevado el número de estudios, en términos de imágenes, el conjunto está compuesto por más de 1500 cortes, que entendemos suficiente para alcanzar los objetivos planteados.

## Métricas de análisis

En esta fase, las gráficas empleadas serán aquellas que enfrentan la fracción de verdaderos positivos (VPFR/VPR) con la fracción de falsos positivos (FPFR/FPR). Esta representación, de acuerdo al estudio [Kundel, 2008], facilita la interpretación de los resultados presentando la sensibilidad de los algoritmos analizados para los diferentes estudios de prueba.

Para el cálculo de estas gráficas es necesario la obtención de dos nuevas variables que serán las fracciones de verdaderos positivos y de falsos negativos. En el primer caso, la tasa VPR se corresponde con el porcentaje de píxeles detectados del total existente en la máscara. Por contra, el valor que toma la tasa FPR se corresponde con el número de píxeles que forman parte de la región identificada como nódulo pero que el algoritmo no los clasifica como tal.

## Resultados

Los parámetros analizados para los algoritmos FCM, SKFCM y MSKFCM, han sido los mismos que los seleccionados en la fase de detección de regiones en 2D, sección 5.3.1. En este sentido, se han vuelto a realizar las mismas pruebas de la fase inicial pero ampliando los resultados para el nuevo conjunto de prueba en 3D. De este modo se pretende observar las posibles mejoras o anomalías que pudieran producirse y por otra parte, disponer de datos suficientes para realizar en una segunda fase un análisis comparativo entre la metodología 2D y 3D.

En la Figura 5.7 se muestran los resultados obtenidos con el algoritmo FCM, para los cortes no atípicos de cada uno de los nueve estudios del conjunto de prueba.

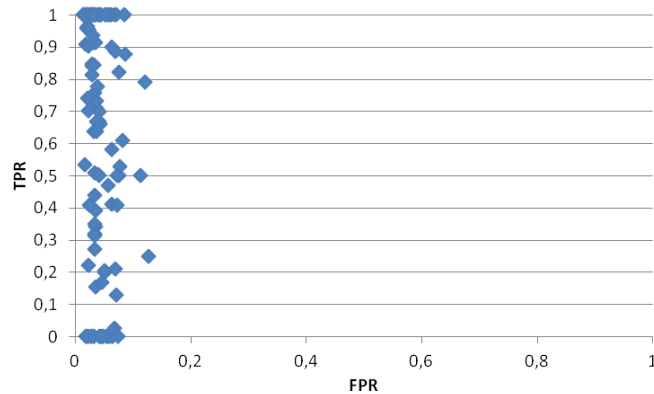


Figura 5.7: Resultados obtenidos para el algoritmo FCM en los estudios analizados.

Los resultados obtenidos en esta etapa sobre un conjunto más amplio de cortes corroboran la evaluación realizada en el análisis 2D inicial, sección 5.3.1. En ellos se observa una variabilidad acusada en cuanto al acierto de los píxeles que conforman cada nódulo. En el mismo sentido, se mantienen los buenos resultados en cuanto a la tasa de falsos positivos, manteniéndose dentro del rango 1 %–15 %.

Cabe señalar que aquellos nódulos en los que no se ha podido clasificar ningún píxel, se corresponden en más del 85 %, con nódulos definidos por un único píxel y que según el proceso de marcado, los radiólogos no han podido establecer su tipología debido a su tamaño (menores de 2 mm) o características poco conclusas. Esta situación se repetirá en los siguientes algoritmos analizados y en relación a los objetivos planteados en este trabajo no presenta un interés elevado, ya que se pretende obtener una identificación clara de los nódulos en base a los criterios delimitados por los radiólogos del LIDC. A pesar de ello, se ha optado por su inclusión en los análisis para presentar el comportamiento de los algoritmos y la clasificación de los mismos.

De acuerdo a los análisis y evaluaciones realizadas en ambas fases, el algoritmo FCM se presenta como una solución muy rígida para su uso dentro del entorno de gran variabilidad que se analiza en esta tesis.

En la Figura 5.8 se muestran los mejores resultados obtenidos aplicando el algoritmo SKFCM sobre el conjunto de prueba. Se ha empleado un kernel Gaussiano y una vecindad de dimensión 3x3.

Al contrario que en el algoritmo FCM analizado anteriormente, en este caso, la relación de los ratios de falsos positivos y verdaderos positivos es más contenida.

Presenta valores de acierto agrupados en torno al 80 %, con cierta variabilidad dentro del rango 30 %–70 % para aquellos nódulos de naturaleza difusa y yuxtapleurales, en donde la segmentación ha eliminado cierto borde que el algoritmo ha sido incapaz de recuperar. Por contra, presenta una tasa promedio de falsos positivos contenida en torno al 20 %, si bien, para algunos nódulos este valor se incrementa hasta un valor máximo cercano al 50 %, como consecuencia de la presencia de ruido que influye negativamente en la función espacial del algoritmo.

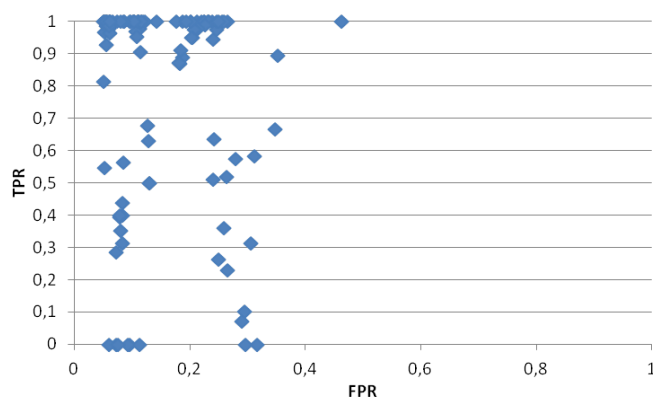


Figura 5.8: Resultados obtenidos para el algoritmo SKFCM en los estudios analizados.

El parámetro más influyente en la evaluación del SKFCM ha sido la sigma de la función Gaussiana. En este sentido, se observa una variación significativa en los resultados obtenidos ya que el incremento de los valores de la sigma provocan la obtención de regiones más homogéneas reduciendo el número de falsos positivos. Este comportamiento perjudica la detección de nódulos difusos, caracterizados por regiones con gradiente variable, aunque por otra parte, permite mantener los resultados obtenidos en nódulos sólidos.

En la Figura 5.9 se muestran los resultados obtenidos aplicando el algoritmo MSKFCM, propuesto en este trabajo.

Se observa una tasa de verdaderos positivos elevada, centrada en dos grandes agrupaciones dentro de los rangos del 50 %–70 % y en mayor medida del 80 %–100 %. En este caso, los nódulos difusos y yuxtapleurales que presentaban dificultades aplicando el algoritmo SKFCM, obtienen ratios de VP contenidos dentro del rango 45 %–70 % y una tasa de FP siempre menor que el 15 %. Por contra, los nódulos bien definidos y sólidos son clasificados con buenos resultados promediando valores mayores de VP que el 80 %.

En cuanto a los valores obtenidos en torno a los ratios de falsos positivos, se observa una reducción significativa de los valores con respecto al SKFCM, estando

éstos más próximos a los obtenidos con el FCM. Los valores se centran en torno al rango promedio del 5 %–15 % con una variabilidad poco significativa.

Cabe señalar, que al contrario de lo que ocurre en los anteriores algoritmos analizados, en donde la modificación del valor inicial de los centroides puede provocar que los nódulos detectados sean clasificados en clústeres diferentes; en este caso, al segmentar la imagen empleando tres clases esta situación no se produce, clasificando todos los nódulos identificados a la misma clase final. De este modo, se evita que la selección de un valor inicial no óptimo de los centroides provoque que los posibles nódulos detectados sean descartados en fases sucesivas, al ser considerados como tejido pulmonar, provocando graves errores de precisión final en el CAD.

El anterior resultado supone la consecución de un objetivo principal en este trabajo al tratar de desarrollar un algoritmo que pueda trabajar en un proceso automático, no supervisado, sin que se produzcan errores de clasificación de los posibles nódulos segmentados en esta fase inicial.

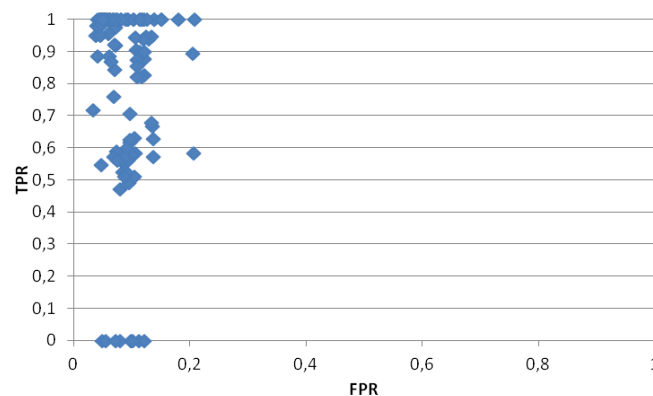


Figura 5.9: Resultados obtenidos para el algoritmo MSKFCM en los estudios analizados.

Uno de los aspectos en los que se ha realizado un análisis más detallado ha sido la variación de la función de pertenencia espacial empleada en los algoritmos SKFCM y MSKFCM. En este sentido, se ha realizado una segunda fase de análisis evaluando los resultados obtenidos empleando diferentes tipologías de vecindades en 2D y 3D.

En la Tabla 5.3 se muestran los resultados que se han obtenido para un corte específico de cada uno de los nueve estudios del conjunto de prueba, numerados del 1 al 9, empleando diferentes tamaños de vecindades y seleccionando como elemento estructural un cubo(3D) o un cuadrado(2D), Figura 5.10a. Señalar, que aunque en este trabajo se ha seleccionado esta tipología se puede emplear cualquier distribución geométrica como la esférica, Figura 5.10b.

En los cortes seleccionados están representadas diferentes tipologías de nódulos,

Tabla 5.3: Porcentajes de VP y FP obtenidos para los cortes de nueve estudios empleando vecindades 2D y 3D.

			3x3	3x3x3	5x5	5x5x5	7x7	7x7x7
			2D	3D	2D	3D	2D	3D
1	MSKFCM	VP	61,80	61,80	43,60	60,00	41,80	50,90
		FP	6,90	7,30	3,80	6,30	3,60	5,90
	SKFCM	VP	49,10	63,60	49,10	63,60	60,00	63,60
		FP	5,00	34,20	5,20	29,40	5,80	31,30
2	MSKFCM	VP	30,90	49,40	27,20	45,70	23,50	42,00
		FP	3,30	5,70	3,10	5,00	2,90	4,40
	SKFCM	VP	34,60	51,90	34,60	51,90	35,80	53,10
		FP	3,70	26,30	3,70	29,60	3,70	31,10
3	MSKFCM	VP	100,00	95,70	65,20	30,40	47,80	21,70
		FP	4,80	3,60	3,80	1,90	1,80	1,70
	SKFCM	VP	95,70	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
		FP	3,50	10,10	8,00	19,20	14,90	23,40
4	MSKFCM	VP	100,00	95,00	95,00	95,00	90,00	95,00
		FP	9,40	6,30	6,00	5,50	5,00	5,30
	SKFCM	VP	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
		FP	30,80	23,80	32,80	26,60	34,30	41,70
5	MSKFCM	VP	78,90	78,90	78,90	78,90	0,00	76,30
		FP	13,60	13,70	9,50	13,90	3,00	14,50
	SKFCM	VP	89,50	89,50	89,50	89,50	89,50	92,10
		FP	20,90	35,20	26,10	38,50	28,70	40,10
6	MSKFCM	VP	96,90	90,70	93,80	88,70	85,60	67,00
		FP	17,40	6,70	15,80	4,30	15,70	3,70
	SKFCM	VP	97,90	97,30	99,00	97,90	99,00	97,90
		FP	31,10	21,30	33,50	27,50	35,30	30,20
7	MSKFCM	VP	43,80	43,80	42,20	42,20	42,20	32,80
		FP	7,00	6,80	6,20	5,50	5,30	4,70
	SKFCM	VP	43,80	43,80	43,80	43,80	43,80	43,80
		FP	9,70	8,40	15,30	15,90	21,00	21,20
8	MSKFCM	VP	98,80	97,60	97,60	84,50	100,00	84,50
		FP	4,60	3,80	3,60	2,60	4,40	2,40
	SKFCM	VP	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
		FP	6,00	5,20	8,60	10,10	11,70	14,20
9	MSKFCM	VP	97,80	95,10	92,20	92,10	91,60	91,60
		FP	5,50	1,70	1,10	1,10	0,90	0,90
	SKFCM	VP	97,00	97,80	100,00	100,00	100,00	100,00
		FP	2,40	5,90	13,00	14,70	17,10	19,20

así como, casos problemáticos ocurridos en la segmentación inicial de los pulmones, cortes de los estudios 2 y 7, en donde parte del nódulo yuxtapleural ha sido eliminado erróneamente en la fase de preprocesado.

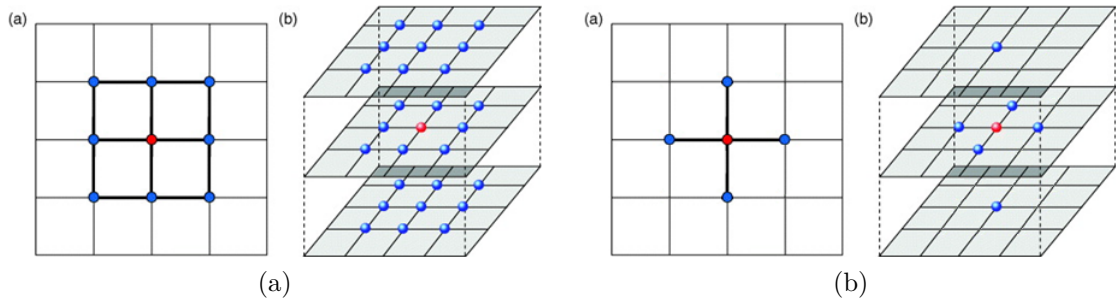


Figura 5.10: (a) Tipología cúbica. (b) Tipología esférica.

Los valores presentados en la Tabla 5.3 corroboran en detalle los resultados observados en la Figura 5.8 y Figura 5.9. En esta tabla se observa que el algoritmo SKFCM presenta una tasa elevada de VP que se ve penalizada por la alta variabilidad de los valores de FP, degradando el rendimiento global de este algoritmo. En el caso del MSKFCM se muestra un algoritmo muy estable en todo el conjunto con una tasa de falsos positivos baja.

Por otra parte, es reseñable el comportamiento de cada uno de estos algoritmos en función del tipo y tamaño de la vecindad seleccionada.

En el caso del SKFCM se observa que se producen variaciones significativas entre 2D y 3D como en los casos de los cortes de los estudios 1 y 2. En ellos, se muestra un incremento de las tasas de VP y FP que llega hasta un 28% en el primer caso. Con respecto al tamaño de la ventana, se observa que ante un aumento del radio de la vecindad se produce un aumento tanto en los valores de verdaderos positivos como falsos positivos. Los mejores resultados en cuestión de estabilidad y ratios, se obtienen empleando ventanas de 3x3 con vecindades 2D.

En el caso del MSKFCM se muestra la buena estabilidad del algoritmo, en la que únicamente se produce variación significativa en el corte del estudio 2. Por otra parte, al contrario que en el SKFCM, cuando se aumenta el tamaño de la vecindad se produce una disminución en los valores de los falsos positivos y verdaderos positivos. Los mejores resultados en cuestión de estabilidad y ratios, se obtienen empleando ventanas de 3x3x3 con vecindades 3D, aunque no existe una diferencia significativa con el caso de vecindades 2D y mismo radio.

A partir de la evaluación del factor espacial, se observa que el algoritmo SKFCM prioriza la información espacial que contienen los píxeles pertenecientes al clúster etiquetado como nódulo, de modo que, cuanto mayor sea el tamaño de la vecindad mayor será esta región. Por contra, en el MSKFCM, se produce el efecto contrario

ya que se asigna un mayor peso a la influencia de los píxeles pertenecientes al tejido pulmonar, con lo que cuanto mayor sea la vecindad, mayor será este clúster y menor será la región clasificada como nódulo.

En la Figura 5.11 y Figura 5.12 se muestran dos cortes de diferentes estudios con presencia de nódulos, en los que se ha aplicado el proceso de detección de regiones en 3D empleando los algoritmos evaluados en esta fase.

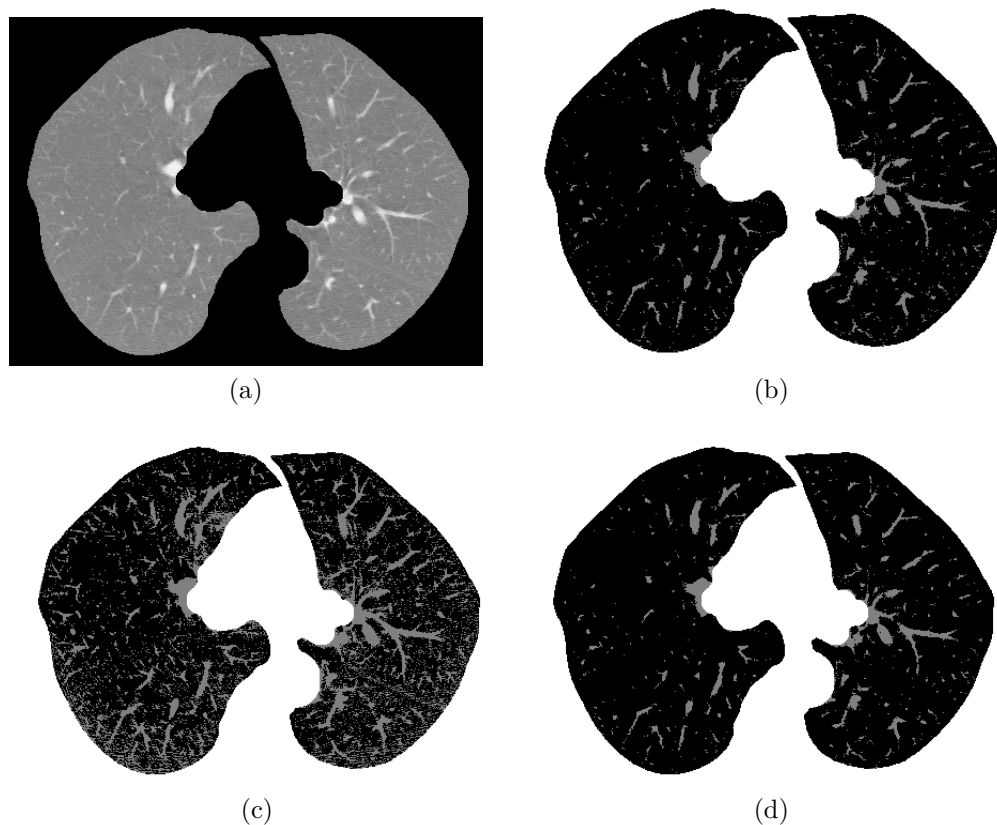


Figura 5.11: (a) Corte original. (b) Segmentación empleando el algoritmo FCM. (c) Segmentación empleando el algoritmo SKFCM. (d) Segmentación empleando el algoritmo MSKFCM.

En función de los resultados obtenidos aplicando los diferentes algoritmos analizados, se observa que aquellas técnicas identificadas como *tradicionales*, como es el caso del FCM no proporcionan una buena respuesta ante entornos que presentan mucha variabilidad debido a las limitaciones presentes en sus funciones de cálculo de pertenencias.

Por contra, aquellos algoritmos que incorporan información espacial en su función objetivo son los que obtienen una mejor respuesta. Dentro de este grupo, aquellos que combinan el factor espacial y el uso de funciones kernel han demostrado ser los más adecuados para su aplicación en la detección de nódulos pulmonares. Cabe



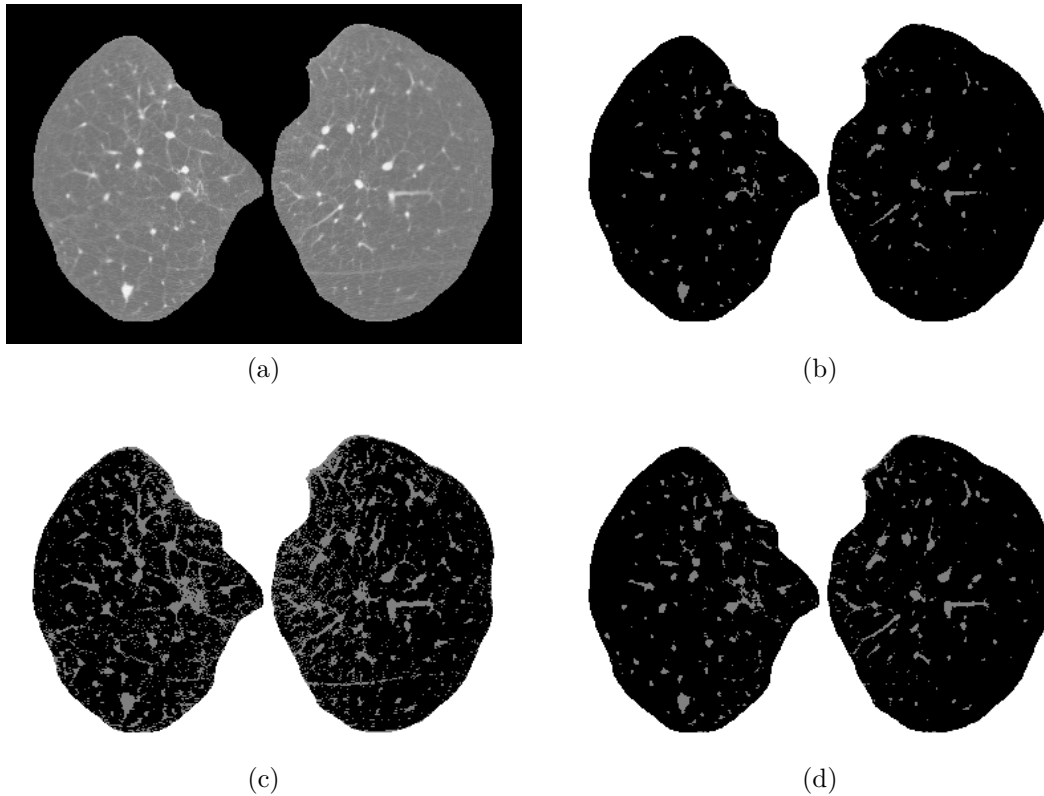


Figura 5.12: (a) Corte original. (b) Segmentación empleando el algoritmo FCM. (c) Segmentación empleando el algoritmo SKFCM. (d) Segmentación empleando el algoritmo MSKFCM.

señalar, que el uso de vecindades 3D mejora en algunos casos la detección de ROIs si bien no influye de manera decisiva en los resultados finales.

En función de la buena estabilidad obtenida en las pruebas realizadas en la asignación de las ROIs a un mismo clúster y las altas tasas de VP, así como, sus valores contenidos en los FP, se ha considerado al algoritmo MSKFCM como el más adecuado para la realización de la detección inicial de aquellas regiones de interés caracterizadas por la presencia de nódulos pulmonares.

Este análisis coincide con el obtenido aplicando la mejora de la etapa de defuzzificación, en donde, la combinación MSKFCM con SVM y RNA, a excepción de la red RBFNN, obtenía el mejor rendimiento en cuanto a ratios y estabilidad. A tenor de los resultados que presenta el MSKFCM aplicando el nuevo método de defuzzificación, en comparación con los obtenidos aplicando vecindades 3D, no se ha observado una reducción significativa de los ratios de FP que justifique el coste computacional que supone realizar un análisis corte a corte de los estudios. Por otra parte, a pesar de la similitud presente en los ratios de VP y FP aplicando factores espaciales 2D o 3D, evaluando los resultados obtenidos a partir de estos últimos

se observa que los bordes de los volúmenes que conforman los nódulos detectados son más homogéneos entre cortes que los obtenidos con vecindades 2D. Este hecho facilitaría la reconstrucción de los volúmenes candidatos que se llevará a cabo en la siguiente etapa, ya que no existirían grandes saltos entre regiones de los nódulos permitiendo obtener volúmenes más homogéneos próximos a la forma ideal esférica de los nódulos.

La salida obtenida aplicando el MSKFCM será empleada como entrada de la siguiente fase del sistema CAD, en concreto a la etapa de selección de nódulos candidatos. Los mejores resultados se han obtenido segmentando los estudios en tres clústeres: fondo, tejido pulmonar y candidatos a nódulos; y aplicando una tipología de vecindad cúbica en 3D con un tamaño de 3x3x3.

# Capítulo 6

## Selección de nódulos candidatos

El objetivo principal de esta fase consiste en la identificación y segmentación de los volúmenes candidatos a nódulos pulmonares, a partir de las imágenes segmentadas obtenidas en la fase previa. Se desarrolla como un paso intermedio entre la identificación inicial de las regiones detectadas por los algoritmos de clustering difuso y su clasificación final en forma de nódulos.

En la presente tesis se ha optado por incorporar esta fase como paso posterior a una primera etapa de reducción de las regiones candidatas, buscando por una parte, no sólo obtener una mejor aproximación en 3D de las regiones previamente identificadas; sino que, además se busca solucionar casos en los que los nódulos se encuentran atacados a una estructura vascular o aérea, pudiendo provocar que el volumen que delimita el nódulo sea segmentado incorrectamente.

En la introducción de este trabajo, sección 2.1.2, se han definido a los nódulos pulmonares como estructuras anómalas, las cuales generalmente pueden ser definidas mediante formas esféricas o en su defecto contienen elementos esféricos. Partiendo de este hecho, en el desarrollo de esta fase se ha optado por aplicar una combinación de técnicas basadas en el realce de estructuras junto con un algoritmo de crecimiento de regiones en 3D.

En este sentido, se ha desarrollado un nuevo algoritmo que trata de realzar aquellas regiones identificadas como nódulos, a diferencia de otras estructuras como las vasculares y aéreas, las cuales generalmente presentan formas cilíndricas y alargadas y cuya inclusión pueden influir negativamente en la precisión final del sistema.

Para la segmentación de los volúmenes candidatos se ha optado por la modificación de la técnica de crecimiento de regiones, ya aplicada con éxito en la fase de segmentación de las vías aéreas en el capítulo 4. En este caso, se ha incorporado al proceso de crecimiento la información proporcionada por el algoritmo de realce permitiendo que la expansión sea más precisa y controlada basándose en estos nuevos

parámetros espaciales.

En la literatura, tanto esta fase como la descrita en la sección 5, son comúnmente agrupadas en una única etapa que tiene como objetivo la detección de los nódulos candidatos. En la anterior sección se han presentado los diferentes grupos de técnicas que han sido aplicadas con éxito en este tópico, centrándose principalmente en los algoritmos de clustering. Sin embargo, como se ha comentado previamente, en este trabajo se ha optado por la elección de técnicas de realce de estructuras y crecimiento de regiones. En el estado del arte existen numerosos artículos que presentan diferentes técnicas que tratan de segmentar los nódulos candidatos aplicando este tipo de algoritmos.

Cabe señalar el trabajo de Dehmeshky et al. [Dehmeshki, 2007], donde se propone la detección de nódulos pulmonares basándose en su naturaleza ideal esférica. Para ello, realizan un preprocesado tratando de realzar aquellos objetos con topologías esféricas mediante una combinación de filtros convolutivos empleando kernels esféricos de diferentes tamaños. Por último, aplican un algoritmo genético cuya función objetivo es construida a partir de las características geométricas presentes en las imágenes, obtenidas mediante la función “Shape Index”. Esta misma función es empleada en diversas fases de diferentes artículos [Zhang X., 2005; Murphy, 2009; Ye, 2009].

Zhang et al. [Zhang X., 2005], emplean los índices “Shape Index” y “Curvedness” como factores de entrada a una red de neuronas celular buscando diferenciar entre nódulos pulmonares no yuxtapleurales y otras estructuras sin carácter esférico e interés. Estos índices caracterizan la superficie de cada vóxel presente en los TACs helicoidales analizados en este trabajo.

Los anteriores factores vuelven a ser empleados por Murphy et al. en [Murphy, 2009], pero en este caso con diferente objetivo. Los autores definen un esquema compuesto por varias etapas para la detección de los nódulos pulmonares. En la etapa definida como detección de nódulos candidatos, son empleados tanto el “Shape Index” como el “Curvedness” con el objetivo de obtener una aproximación de la topología de la superficie. De este modo, a partir de un algoritmo de umbralización simple obtienen un conjunto de semillas seleccionando aquellos vóxeles definidos dentro de un rango predeterminado para estos parámetros. Por último, estas semillas serán utilizadas en un algoritmo de umbralización por histéresis que agrupa vóxeles con características similares en base a los factores topológicos previos, obteniendo las regiones finales candidatas a la presencia de nódulos pulmonares.

Ye et al. [Ye, 2009], proponen una solución similar a la propuesta en [Murphy, 2009]. Se propone la combinación de diferentes parámetros que modelen tanto las características locales topológicas volumétricas y características estadísticas sobre las intensidades de cada vóxel, con el objetivo de detectar los posibles nódulos pulmo-

---

nares tanto sólidos como de tipo (“Ground Gloss Opacity”) GGO. Estos parámetros son calculados a partir del “Shape Index” y el filtro “Dot Filter”, respectivamente. Este último, se basa en los autovalores de la matriz Hessiana, para realzar objetos con estructura esférica. En base a la combinación de la información topológica y de dispersión local de las intensidades en las estructuras seleccionadas, se obtiene un descriptor empleado como entrada a un algoritmo adaptativo de umbralización que es refinado posteriormente a partir de una técnica de segmentación estadística, mediante la que se obtienen los nódulos candidatos finales.

A parte del empleo de estos descriptores de forma, en la literatura existen trabajos que emplean otro tipo de filtros de realce de estructuras como los propuestos en [Agam, 2005; Matsumoto, 2006; Zhou, 2007; Retico, 2008; van Rikxoort, 2008]. Dentro de ellos, cabe destacar los trabajos de Agam et al. [Agam, 2005] y Retico et al. [Retico, 2008].

En el primero [Agam, 2005], se propone un filtro de realce de vasos sanguíneos y nódulos presentes en el interior de la región pulmonar. Se basa en los autovalores de la matriz de correlaciones que contiene las primeras derivadas parciales, tratando de resolver ambigüedades que se puedan presentar entre estas estructuras en el proceso de detección de los nódulos pulmonares. Una conclusión muy importante que se desprende de este estudio es que se obtienen mejores resultados en la detección empleando filtros de realce basados en la matriz Hessiana (derivadas de orden dos) y no empleando el anterior método que involucra el uso de derivadas de primer orden, que aun siendo menos sensibles al ruido provocan un acierto menor.

El segundo estudio [Retico, 2008], se propone un método automático en la selección de los nódulos candidatos. Para ello se aplica el filtro de realce “Dot Filter”, como en [Murphy, 2009], buscando realzar las estructuras con topología esférica a partir de modelos de distribución Gaussiana. En este caso, se emplea la variante multi-escala del algoritmo ya que obtiene una mejora en su sensibilidad al emplear diferentes tamaños del parámetro sigma para la función Gaussiana. Aquellos puntos con valores máximos en la salida del filtro serán definidos como las localizaciones de los posibles nódulos. Por último, se realizará un proceso de reducción de falsos positivos, a partir de la vecindad de los píxeles detectados previamente, del que se obtendrá la lista final con los centroides de los nódulos candidatos finales.

Atendiendo a los trabajos existentes y sus principales conclusiones, se ha optado por la combinación del filtro “Dot Filter” y el índice “Shape Index”. Con este filtro, se busca realzar aquellas estructuras esféricas y con ellas los nódulos pulmonares, tratando de diferenciarlos principalmente de vías aéreas y vasos vasculares, que presentan topologías tubulares. El índice nos permitirá evaluar las características de forma y superficie presentes en las imágenes con el objetivo de proporcionar una guía de avance robusta al algoritmo de crecimiento en su proceso de expansión iterativo.

## 6.1. Algoritmo propuesto

El algoritmo propuesto en este trabajo busca la combinación de las ventajas que proporcionan el filtro “Dot Filter” multiescala y el índice “Shape Index”.

El filtro “Dot Filter” multiescala propuesto por Li et al. en [Li Q., 2008], busca realizar aquellos objetos, presentes tanto en imágenes 2D como en 3D, que son modelados a partir de formas esféricas en favor de otras topologías con formas tubulares y planas. Para ello, determina las características geométricas locales de cada vóxel a partir del cálculo de los autovalores de la matriz Hessiana y su evaluación mediante una función que los relaciona.

Esta función es definida para cada vóxel de una imagen 3D como:

$$Z_{dot}(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) = \begin{cases} \frac{|\lambda_3|^2}{|\lambda_1|} & \text{si } \lambda_1 < 0, \lambda_2 < 0 \text{ y } \lambda_3 < 0 \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases}, \quad (6.1)$$

donde  $\lambda_1, \lambda_2$  y  $\lambda_3$  ( $|\lambda_1| > |\lambda_2| > |\lambda_3|$ ) son los autovalores que se obtienen a partir de la matriz Hessiana  $H$  definida para cada vóxel de una imagen 3D, como:

$$H = \begin{pmatrix} I_{xx} & I_{xy} & I_{xz} \\ I_{yx} & I_{yy} & I_{yz} \\ I_{zx} & I_{zy} & I_{zz} \end{pmatrix}, \quad (6.2)$$

donde cada elemento de la matriz se corresponde con la derivada parcial de segundo orden de la imagen original.

Los signos de los autovalores son representativos y seleccionados de forma que se prioriza la búsqueda de objetos con intensidades altas sobre fondos de baja intensidad. Li [Li Q., 2008], propone diferentes funciones en base a la estructura a realizar, modificando para ello, la ordenación de los autovalores en base a su signo.

Por otra parte, cabe señalar que la estimación de la matriz Hessiana basada en el cálculo de las derivadas parciales de segundo orden es muy sensible al ruido. En consecuencia, para tratar de reducir este factor no deseable y por ende tener presente el realce de objetos esféricos en base a su tamaño, se aplica un suavizado Gaussiano previo al cálculo de la matriz Hessiana, seleccionando diferentes escalas del parámetro  $\sigma$ .

La selección de las escalas empleadas para realizar el suavizado se basa en el conocimiento a priori del tamaño de los nódulos pulmonares que se pretenden realizar. En esta tesis se han seleccionado diámetros dentro del rango  $[d_{min} = 2mm, d_{max} = 20mm]$ , en base a la información presente en las máscaras proporcionadas por el LIDC. En ellas los nódulos menores de 2mm únicamente son marcados como un punto que in-

forma de su centroide, por lo que el realce de este tipo de tamaños no tiene relevancia al no disponer del contorno marcado. Por otra parte el diámetro máximo seleccionado se considera un tamaño suficientemente grande para englobar al resto de los nódulos presentes en la base de datos. De hecho el diámetro máximo de un nódulo incluido en la base de datos del LIDC [Armato, 2011] es de 30mm y como ejemplo, en el estudio del LIDC [Reeves, 2007] de 518 módulos marcados, únicamente 6 superaban los 20 mm de diámetro.

En base a este rango de diámetros se pueden establecer las escalas empleadas para el suavizado Gaussiano. Denominando a  $N$  el número discreto de escalas a aplicar y asumiendo que un nódulo puede ser aproximado a partir de una Gaussiana 3D [Li Q., 2008], denotando al diámetro nodular como  $4\sigma$ , se obtiene un factor de escala  $\sigma = d/4$ . De este modo, el rango de escalas toma los valores de  $[\sigma_{min} = 0,5, \sigma_{max} = 5]$  obteniéndose a partir de las ecuaciones:

$$\begin{aligned} \sigma_i &= r^{i-1} \sigma_{min}, \text{ donde } i = 1, \dots, N \\ r &= (d_{max}/d_{min})^{\frac{1}{N-1}} \end{aligned} \quad (6.3)$$

La salida final del filtro multiescala se corresponde con el valor máximo obtenido a partir de cada una de las iteraciones individuales del “Dot Filter”, empleando para ello un suavizado Gaussiano con sigma  $\sigma_i$ . La función empleada es la siguiente:

$$Z_{dot\ máx} = \max(\sigma_i^2 z_{dot}(\sigma_i)) \text{ para cada } i = 1, \dots, N. \quad (6.4)$$

Por tanto, a partir de la función  $Z_{dot\ máx}$ , se calculará una matriz Hessiana para cada vóxel de la que se obtendrá un valor de la esfericidad relativa de los objetos en base a su tamaño.

Una vez que se ha definido la forma de realzar los objetos esféricos presentes en las imágenes, se pretende combinar con un índice que nos permita cuantificar la forma de la superficie de dichos objetos.

En este sentido, el “Shape Index” volumétrico, propuesto inicialmente por Koenderink [Koenderink, 1990], proporciona una medida cuantitativa de la topología de la superficie en la vecindad de cada uno de los vóxeles que componen una imagen 3D.

Esta medida está basada en el concepto de “Curvatura”, definiendo a esta como una propiedad local asociada a cada uno de los puntos de una superficie. En este sentido, una isosuperficie  $P$  que toma un valor de intensidad  $\alpha$  en un espacio definido en  $\mathbb{R}^3$  es definida como:

$$P \equiv p = (x, y, z) \in \mathbb{R}^3; h(p) = \alpha \quad (6.5)$$

La anterior definición de una isosuperficie puede ser generalizada para cada punto  $p$  en el que el término  $z$  es expresado mediante una función  $\phi$  a partir de las variables  $x$  e  $y$ , obteniendo la expresión:

$$P(u, v) = \{(u, v) \in \mathbb{R}^2; h(u, v, \phi(u, v)) = \alpha\} \quad (6.6)$$

A partir de esta expresión pueden ser calculadas las derivadas parciales de la función  $P$  en términos de  $u$  y  $v$ .

$$\begin{aligned} P_u &\equiv \frac{\partial P(u, v)}{\partial u}, & P_v &\equiv \frac{\partial P(u, v)}{\partial v}, \\ P_{uu} &\equiv \frac{\partial^2 P(u, v)}{\partial^2 u}, & P_{uv} &\equiv \frac{\partial^2 P(u, v)}{\partial u \partial v}, & P_{vv} &\equiv \frac{\partial^2 P(u, v)}{\partial^2 v} \end{aligned} \quad (6.7)$$

En función de estas derivadas parciales pueden ser definidas la primera y segunda forma fundamental de la geometría diferencial de una superficie, Ecuación 6.8.

$$\begin{aligned} E &\equiv P_u \cdot P_u, & F &\equiv P_u \cdot P_v, & G &\equiv P_v \cdot P_v, \\ L &\equiv P_{uu} \cdot Q, & M &\equiv P_{uv} \cdot Q, & N &\equiv P_{vv} \cdot Q, \end{aligned} \quad (6.8)$$

donde  $Q \equiv \frac{P_u \times P_v}{\|P_u \times P_v\|}$  representa el vector normal a la superficie  $S$ ,  $\times$  denota el producto vectorial entre dos vectores y  $\cdot$  el producto escalar.

El cálculo de la información relativa a la curvatura de cada vóxel, mediante el uso de isosuperficies, es un proceso muy costoso en tiempo y coste computacional, por lo que se ha seguido el método propuesto en los trabajos de Thirion & Gourdon [Thirion, 1995] y Monga & Benayoum [Monga, 1995]. En ellos se plantea el cálculo de la primera y segunda forma fundamental geométrica mediante el uso de la derivación implícita. Para ello, parten del hecho de que una función  $f(x, y, z) \in \mathbb{R}^3$ , infinitamente diferenciable, puede ser obtenida mediante la convolución de una imagen 3D  $I(x, y, z)$  con un filtro Gaussiano  $g(x, y, z)$ .

Empleando la Ecuación 6.6 se obtiene que  $P_u = (1, 0, \frac{\partial \phi}{\partial u})$  y en consecuencia la función 3D diferenciable se puede expresar mediante  $f(x, y, z) = f(u, v, \phi())$ . Aplicando derivación implícita sobre esta función se obtiene:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi}{\partial u} &= -\frac{\partial f / \partial u}{\partial f / \partial \phi} = -\frac{f_x}{f_z}, & \text{con lo que} \\ P_u &= \frac{\partial P}{\partial u} = (1, 0, \frac{\partial \phi}{\partial u}) = (1, 0, -\frac{f_x}{f_z}) \end{aligned} \quad (6.9)$$

De este modo, los términos de la Ecuación 6.8 se pueden calcular de la siguiente



forma:

$$\begin{aligned}
 E &= 1 + \frac{f_x^2}{f_z^2}, \quad F = \frac{f_x f_y}{f_z^2}, \quad G = 1 + \frac{f_y^2}{f_z^2}, \quad L = \frac{(2f_x f_z f_{xz} - f_x^2 f_{zz} - f_z^2 f_{xx})}{R}, \\
 M &= \frac{(f_x f_z f_{yz} + f_y f_z f_{xz} - f_x f_y f_{zz} - f_z^2 f_{xy})}{R}, \quad N = \frac{(2f_y f_z f_{yz} - f_y^2 f_{zz} - f_z^2 f_{yy})}{R}, \\
 R &= f_z^3 \sqrt{\frac{|f|}{f_z^2}}, \quad |f| = \sum_{i=x,y,z} f_i^2
 \end{aligned} \tag{6.10}$$

Por otra parte, considerando cada uno de los vóxeles  $p_i$  que componen la superficie S, se definen las curvaturas principales  $k_1$  y  $k_2$  en cada  $p_i$  como los valores mínimo y máximo, respectivamente, de todas las posibles curvaturas normales contenidas en S que pasan por cada punto. Estos valores son las soluciones  $k_i$  que satisfacen la ecuación:

$$(EG - F^2)k_i^2 + (2FM - EN - GL)k_i + (LN - M^2) = 0 \tag{6.11}$$

En consecuencia, la curvatura Gaussiana  $K$  y la curvatura media  $H$ , que representan la curvatura intrínseca en cada punto de una superficie, son definidas como:

$$\begin{aligned}
 K &= k_1 k_2 = \frac{LN - M^2}{EG - F^2} \\
 H &= \frac{1}{2}(k_1 + k_2) = \frac{EN - 2FM + GL}{2(EG - F^2)}
 \end{aligned} \tag{6.12}$$

Las curvaturas principales en cada vóxel de una imagen pueden obtenerse a partir de las expresiones de la Ecuación 6.12, empleando las funciones [Faugeras, 1993]:

$$k_1(p) = H(p) + \sqrt{H^2(p) - K(p)}, \quad k_2(p) = H(p) - \sqrt{H^2(p) - K(p)} \tag{6.13}$$

Finalmente, el valor del “Shape Index” volumétrico  $SI(p)$  en cada vóxel  $p$  es definido como el valor local del “Shape Index” de la isosuperficie que pasa por cada punto  $p$ . Su expresión es la siguiente:

$$SI(p) = \frac{1}{2} - \frac{1}{\pi} \arctan \frac{k_1(p) + k_2(p)}{k_1(p) - k_2(p)}, \tag{6.14}$$

donde se cumple que  $k_1 \neq k_2$  y  $k_1 \geq k_2$ .

Cabe señalar que la anterior Ecuación 6.14, propuesta por Dorai et al. en [Dorai,

1997], difiere de la planteada inicialmente por Koenderink [Koenderink, 1990]. En esta tesis se ha optado por emplear la primera ya que el rango de valores que puede tomar el “Shape Index” varía entre  $[0, 1]$  al contrario que en el segundo caso que sería entre  $[-1, 1]$ , por lo que, como veremos a continuación, conllevaría dificultades en la selección de los umbrales empleados en la función de inclusión del algoritmo de crecimiento.

El rango de valores que puede tomar el “Shape Index” se corresponden con cada una de las diferentes formas de la superficie, excepto para el plano, en la que el valor de las curvaturas principales ( $k_1$  y  $k_2$ ) es 0 y por lo tanto se produce una indeterminación. En esta tesis se ha optado por asignar un valor específico de  $-1$  al “Shape Index”, con propósito computacional, cuando se produce esta situación. En la Figura 6.1 se muestran las formas más características de la superficie junto con los valores asociados de este índice.

Por ejemplo, una esfera tendrá la misma curvatura para todas las direcciones y por lo tanto el valor del “Shape Index” será 1. Por otro lado, las estructuras tubulares, que carecen de curvatura a lo largo de su eje y máxima curvatura en las direcciones ortogonales, tendrán un valor de 0,5.

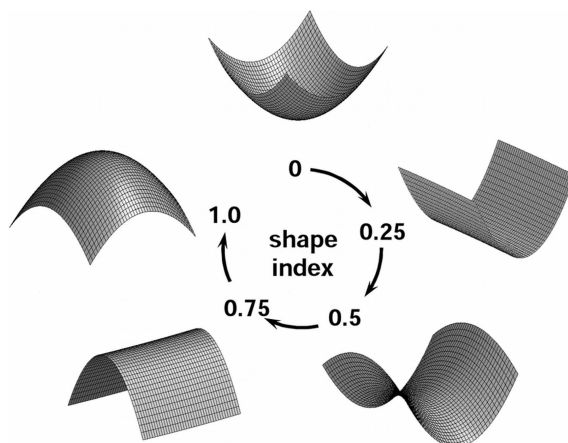


Figura 6.1: Valores y formas del “Shape Index”.

Una de las características más importantes que proporciona el “Shape Index”, en cuanto al análisis de superficies, es la variación gradual de su valor entre las transiciones de cada una de las formas que toma. Gracias a esta característica, es posible el uso de rangos que determinen la naturaleza de cada uno de los puntos analizados. Por ejemplo, en este trabajo, los nódulos pulmonares son caracterizados mediante estructuras esféricas pero que en su mayoría no son ideales, por lo que se emplearan valores cercanos al 1 para tratar de delimitarlas.

En este sentido se han seleccionado un conjunto de rangos del “Shape Index”, a partir de los cuales se busca la identificación de los nódulos pulmonares y su

diferenciación de estructuras vasculares, los cuales serán empleados como parámetros de selección en el algoritmo de crecimiento.

El algoritmo de crecimiento empleado en este punto, se corresponde con el aplicado en la fase de segmentación de las vías aéreas, sección 4.1.2, pero al que se ha modificado la fase de inclusión de cada vóxel a la región final. El proceso de expansión aplicado se detalla en el Algoritmo 2.

---

**Algoritmo 2** Algoritmo de expansión 3D controlado.

---

```

for all Vecino del píxel consultado do
  if El vecino actual está incluido en la región then
    if ( ((ValorVecino - UmbralInferior)  $\leq$  PíxelConsultado)
      and ((ValorVecino + UmbralSuperior)  $\geq$  PíxelConsultado)
      and ((ValorVecinoSI - UmbralSuperiorSI)  $\leq$  PíxelConsultadoSI)
      and ((ValorVecinoSI + UmbralSuperiorSI)  $\geq$  PíxelConsultadoSI) ) then
      Añadir el píxel a la región
    end if
  end if
end for

```

---

Este criterio se basa en que un píxel es añadido a la región segmentada si su valor permanece dentro de un rango de umbral, tanto para el valor de la intensidad como el valor que toma el “Shape Index”, para cualquiera de sus vecinos que ya están incluidos en la región segmentada.

Este algoritmo necesita como punto de partida una semilla a partir de la cual se inicie el proceso iterativo. En este caso, se ha empleado como método de selección de semillas el mismo proceso empleado en [Murphy, 2009]. En este trabajo se aplica un algoritmo simple de umbralización sobre el mapa de valores obtenidos con el algoritmo “Dot Filter”. El objetivo consiste en obtener las semillas que se corresponden con aquellos vóxeles que maximizan el valor de este filtro y representan superficies esféricas idealmente asociadas con los nódulos pulmonares. El valor empleado como parámetro de umbralización ha sido 0,94.

Cada uno de estos vóxeles, que contienen los puntos de concentración máxima de esfericidad, son empleados como semilla para el proceso de crecimiento de región. Este proceso es iterativo y se detalla en el Algoritmo 3.

Por último, una vez que ha finalizado este proceso, se obtiene como resultado cada uno de los volúmenes que se corresponden con candidatos a la presencia de nódulos pulmonares y que servirán como entrada a la fase final de clasificación.

---

**Algoritmo 3** Algoritmo de crecimiento 3D controlado.

---

```

for all Semillas que maximizan el “Dot Filter” do
  Iniciar el proceso de crecimiento de región.
  Eliminación de la región segmentada de la imagen inicial.
end for
if Si existen regiones sin extraer en la imagen original then
  Seleccionar aleatoriamente las vóxeles que servirán como semillas.
  Repetir proceso.
end if

```

---

## 6.2. Resultados

El conjunto de entrenamiento y prueba empleado para la obtención de los resultados de esta etapa se corresponde con el seleccionado en la sección previa 5 y consta de nueve estudios TAC provenientes de la base de datos del LIDC.

En un primer enfoque de análisis se han realizado diferentes pruebas iniciales buscando delimitar aquellos parámetros de entrada de los algoritmos que posean una mayor influencia en la variabilidad de los resultados. Los parámetros analizados han sido los indicados en la Tabla 6.1.

Tabla 6.1: Parámetros de análisis de la selección de volúmenes de interés.

Parámetro	Selección	Valor
Sigma mínima	Fija	0,5
Sigma máxima	Fija	5
Pasos	Fija	4
Intensidad (umbral inferior)	Fija	200 HU
Intensidad (umbral superior)	Fija	200 HU
Crecimiento (umbral inferior)	Variable	[ 0,05–0,75 ]
Crecimiento (umbral superior)	Variable	[ 0,05–0,75 ]

Cabe señalar que la selección del tamaño de las diferentes iteraciones del “Shape Index”, correspondientes al tamaño de búsqueda de los volúmenes candidatos, se había prefijado a unos valores predeterminados basados en fundamentos clínicos y por lo tanto no se ha analizado.

En estas pruebas se ha identificado que los parámetros más influyentes en los resultados finales se corresponden con la amplitud del rango de umbrales del algoritmo de crecimiento. En la Figura 6.2 se muestran los resultados obtenidos aplicando el algoritmo propuesto sobre cada uno de los estudios del conjunto de prueba, empleando diferentes umbrales como parámetros de entrada. El gráfico indica el grado de partición obtenido para cada uno de los nódulos presentes en los estudios selec-

cionados.

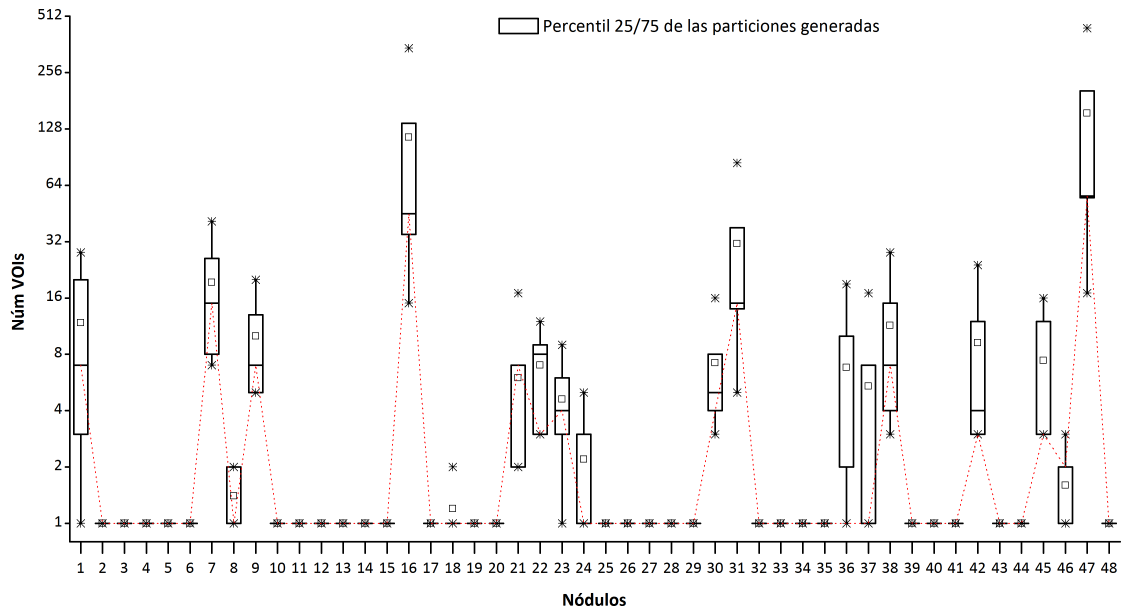


Figura 6.2: Particiones generadas para cada nódulo en las pruebas realizadas.

Como se puede observar entre las diferentes ejecuciones, la amplitud de la partición de los nódulos, sobre todo de aquellos espiculares, sufre variaciones muy acusadas llegando incluso a observarse resultados anómalos. Por ejemplo, los nódulos 16 y 47 ante una selección de umbrales pequeños 0,05(ambos), producen un número de particiones en forma de volúmenes de interés (VOIs) muy elevado, superando los 300, lo que provoca que su análisis posterior se vea muy mermado al perderse mucha información espacial relativa a la forma y distribución de los nódulos. En general, se observa que ante umbrales pequeños  $<0,1$  se genera un porcentaje de particionamiento elevado que puede influir negativamente en la fase final de la clasificación. Estos resultados se muestran en el gráfico como los valores máximos de cada nódulo, llegando a ser extremos acusados.

El efecto contrario se produce con selecciones de umbrales amplios  $>0,5$ . En este caso se obtienen porcentajes bajos de particionamiento y los nódulos obtenidos concuerdan en un grado elevado con la selección ideal del contorno identificado por los radiólogos. Sin embargo, cabe señalar que este bajo particionamiento conlleva implícito un problema de segmentación cuya solución se identificó como una de las principales justificaciones para el diseño de esta fase. Este problema consiste en la fuga de vóxeles que se produce en el crecimiento de la región nodular hacia estructuras vasculares y aéreas, provocando que los volúmenes se anexasen y su análisis posterior sea ineficiente y de poco valor. En el gráfico anterior, los valores mínimos se corresponden con la selección de umbrales elevados  $>0,5$ .

Por último, la selección de umbrales que presentan valores promedios entre

$0,1 < \text{Umbral} < 0,5$ , son los que generan mejores resultados promedios en la relación particionamiento/aislamiento del nódulo. Los valores medios están representados mediante el símbolo  $\square$ .

Los mejores resultados obtenidos en cuanto a particionamiento promedio se han obtenido seleccionando el valor 0,2 como umbral tanto superior como inferior. Los valores obtenidos a partir de estos parámetros como entrada al algoritmo propuesto se muestran en la Figura 6.2 mediante una línea de puntos sobrepuesta a los resultados generales. El índice de partición obtenido se ajusta, para la mayoría de los nódulos, con los mínimos locales y en menor medida se ajustan al porcentaje medio como en el caso de los nódulos 1, 7 y 9. En casos aislados como en los nódulos 21 y 46 el porcentaje de partición se ajusta al máximo local obteniendo un resultado no óptimo, si bien, como veremos más adelante esta segmentación no supone un coste excesivo debido a que la región principal del nódulo es retenida en más de un 70 %. A modo de introducción, cabe señalar que mediante esta selección de parámetros no se ha producido ninguna fuga de vóxeles y todos los nódulos obtenidos están aislados.

En la Figura 6.3 se muestran los porcentajes totales de cada nódulo que son segmentados en el VOI de mayor tamaño obtenido por el algoritmo de crecimiento. Los valores obtenidos a partir de la selección de umbrales con valor 0,2, línea verde, muestran un índice de segmentación alto, mayor del 70 % salvo para el nódulo 1 que es de un 60 %.

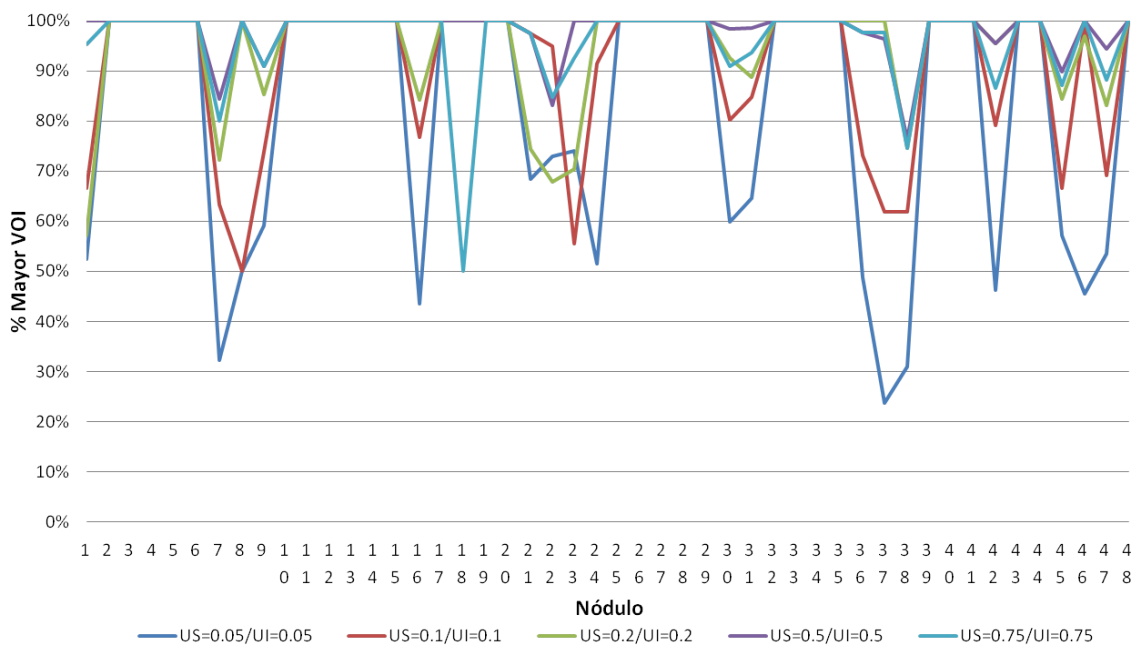


Figura 6.3: Porcentaje de nódulo representado en cada VOI para diferentes umbrales.

En este sentido, observando la Figura 6.4, se identifica que en aquellos casos en los que la región principal no segmenta la totalidad del nódulo, existe al menos otro VOI, que en conjunto, retienen más del 90 % de los vóxeles del nódulo. En el caso de los nódulos 21, 22 y 23 se observa que a pesar de que las VOIs principales no contienen la totalidad del nódulo, existe una segunda región que agrupa en más de un 85 % la región restante del nódulo. De este modo, la información asociada a los nódulos es retenida en volúmenes lo suficientemente representativos para poder extraer la información que permita su clasificación final de un modo correcto.

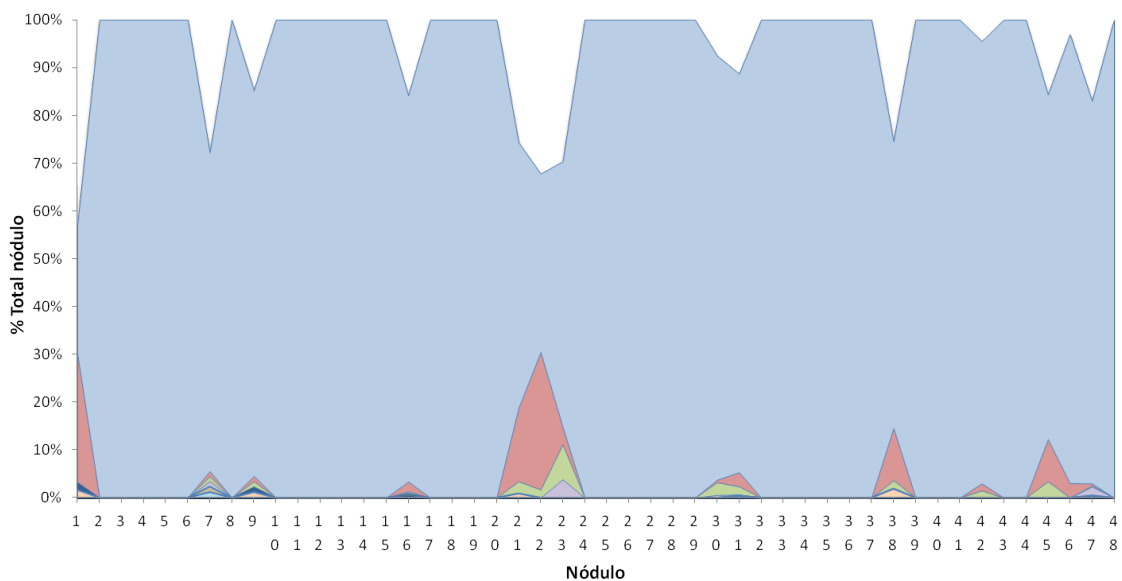


Figura 6.4: Distribución de las particiones de cada nódulo.

Por otra parte, en la Figura 6.5 se observa el número de falsos positivos, en número de vóxeles, que se incorporan al volumen final de cada uno de los nódulos segmentados estableciendo como umbral superior e inferior el valor 0,2. Al igual que ocurre en la Figura 6.2, los valores más significativos se corresponden con los nódulos con intensidades variables, identificados a patrones difusos, en los que el número de particiones generado es mayor que en comparación a nódulos sólidos y bien definidos. Cabe señalar, que la distribución de los FP se produce de forma simétrica gracias a los criterios de expansión del algoritmo de crecimiento, de modo que se encuentran recubriendo a la región del nódulo formando un borde externo.

Los resultados obtenidos a partir de los umbrales seleccionados en la presente tesis indican que la partición realizada por el algoritmo propuesto, no es acusada y a lo sumo los volúmenes identificados fragmentan el 15 % de su información en forma de múltiples regiones pequeñas que serían difíciles de clasificar. En este sentido, la información es retenida inicialmente por un gran VOI principal acompañado en el peor de los casos por otra región que segmenta en más de un 85 % el resto del volumen identificado.

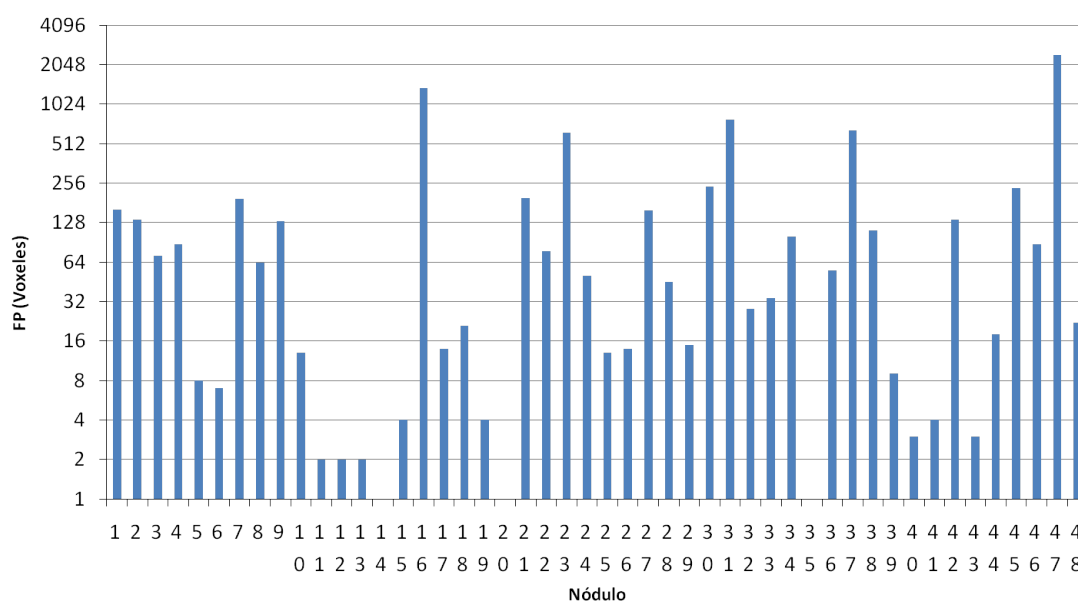


Figura 6.5: FP para cada nódulo segmentado.

En el caso de la selección de umbrales pequeños  $<0,1$ , se observa en la Figura 6.3, que el porcentaje de segmentación de la VOI principal se decrementa de manera acusada. Por ejemplo, en los nódulos 7 y 37 se produce un decremento de más de un 40 % y en general en más de un 20 %, provocando la generación de múltiples VOIs que conforman cada uno de los nódulos en cuestión. Este comportamiento provoca la pérdida de información importante relativa a la forma y características de los nódulos, necesaria para su correcta clasificación en la fase final del CAD. Por tanto, ante umbrales pequeños, el comportamiento del algoritmo no es óptimo para los objetivos de esta tesis.

Por contra, como se ha indicado anteriormente, el empleo de umbrales  $>0,5$  provoca el efecto contrario y los porcentajes toman valores medios mayores de un 80 %. A pesar de obtener buenos porcentajes de partición, su empleo no es óptimo para la segmentación de los nódulos ya que se pueden producir fugas de vóxeles en el crecimiento que provoquen un mal funcionamiento del clasificador final.

En la Figura 6.6 se observa la segmentación inicial obtenida a partir del algoritmo de clustering difuso MSKFCM de la fase anterior, en la que un nódulo se encuentra atacado a una estructura tubular. La secuencia de imágenes presentada en la Figura 6.7 muestra la salida obtenida con el algoritmo propuesto, aplicando diferentes valores para los umbrales de crecimiento sobre las ROIs detectadas por el algoritmo fuzzy.

En el caso de umbrales pequeños,  $0,1$ , la unión de estructuras se soluciona y se obtiene una segmentación correcta aunque con problemas debido al alto índice



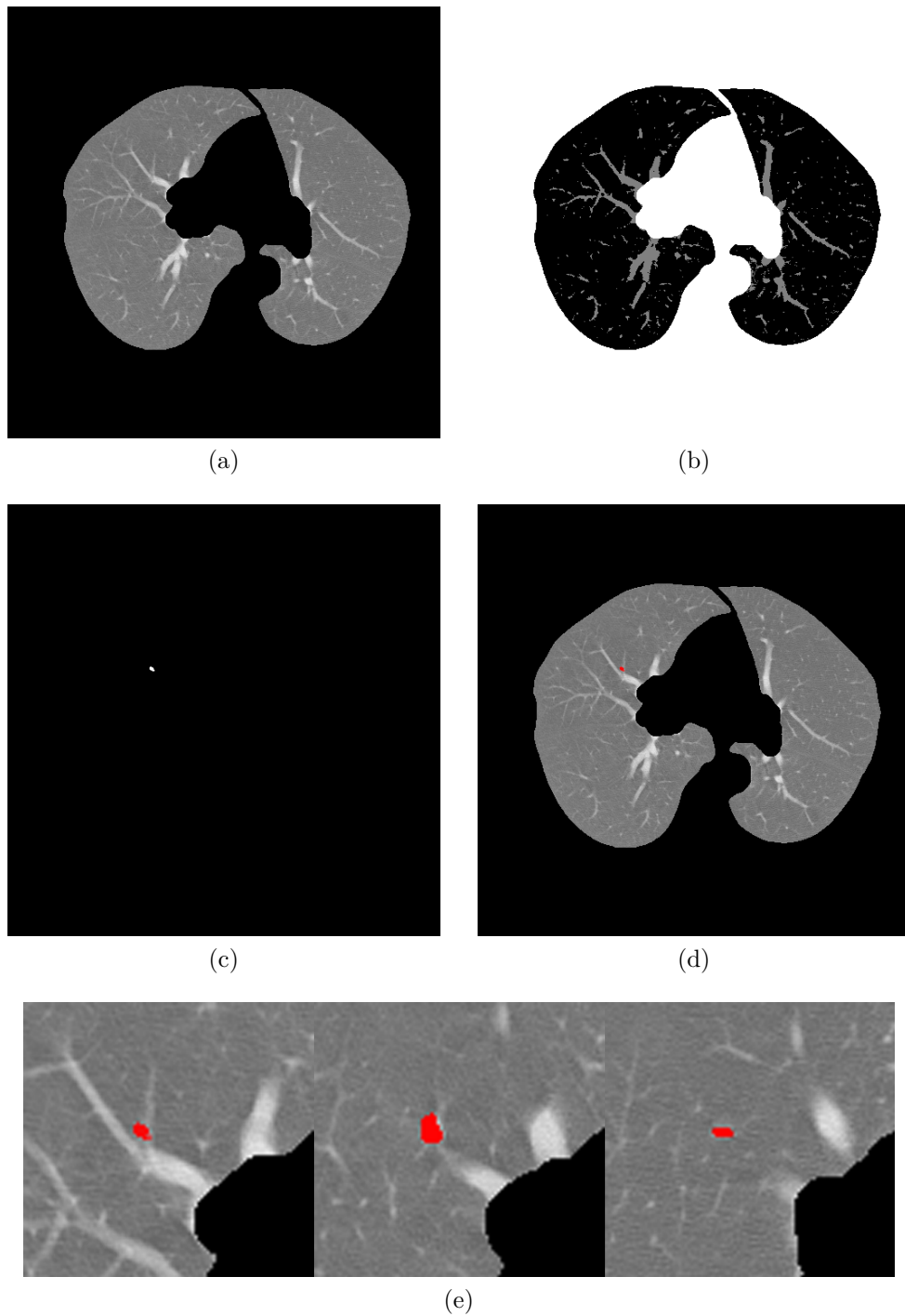
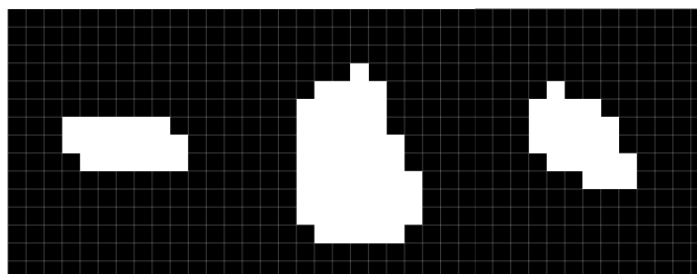
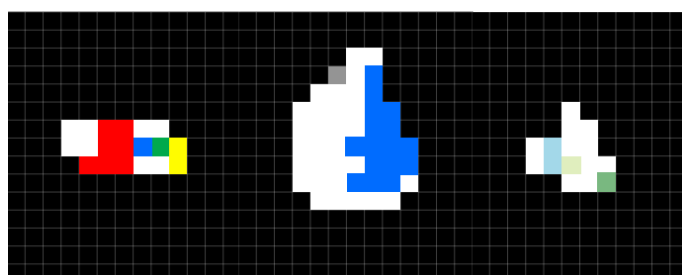


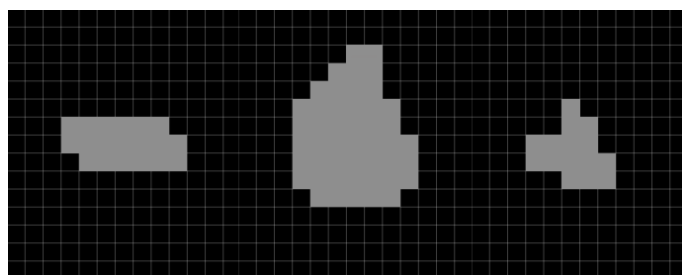
Figura 6.6: (a) Corte con la presencia de un nódulo. (b) Corte tras aplicar el algoritmo MSKFCM. (c) Corte con la máscara del nódulo. (d) Corte con la región del nódulo superpuesta. (e) Imagen detallada del nódulo en cada corte.



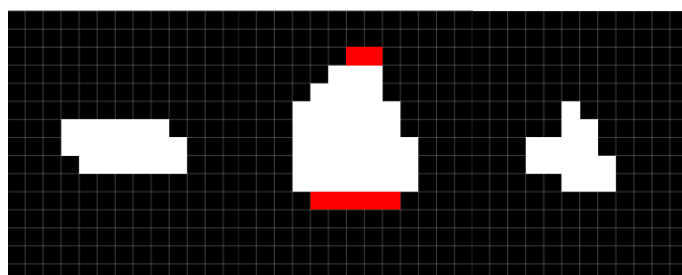
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 6.7: (a) Máscaras de cada sección del nódulo. (b) Resultado de cada sección con umbral 0,1. (c) Resultado de cada sección con umbral 0,5. (d) Resultado de cada sección con umbral 0,2.

de particionamiento, indicado en las imágenes mediante regiones de diferente color. Mediante la selección de umbrales altos, 0,5, la segmentación es incorrecta ya que aunque la región del nódulo se segmenta como un único volumen, en color gris, la unión entre nódulo y vaso persiste debido a fugas en el algoritmo de crecimiento y su clasificación posterior se vería gravemente afectada. Por último, mediante el uso de umbrales medios, 0,2, se observa que la segmentación del nódulo es correcta y el particionamiento de las regiones es controlado y dentro de los establecido.

En las siguientes imágenes de la Figura 6.8 se muestran diferentes resultados obtenidos con la selección de umbrales de 0,2. El comportamiento observado es similar al identificado con el algoritmo de clustering difuso MSKFCM, ya que, ante nódulos sólidos y bien definidos se producen segmentaciones correctas y bien delimitadas. Sin embargo, los casos con resultados divergentes se dan para nódulos difusos y espiculares, al estar éstos definidos mediante gradientes variables en los que el algoritmo de crecimiento, a pesar de ayudarse de la información estructural ("Shape Index"), no logra obtener tan buenos resultados como en aquellos en los que el gradiente está acotado en rangos pequeños.

En resumen, el algoritmo propuesto para la segmentación de los volúmenes candidatos a la presencia de nódulos, obtiene buenos resultados mediante el empleo de umbrales medios que son capaces de conseguir un compromiso entre la partición de los nódulos a analizar y la solución de los problemas introducidos con la segmentación inicial difusa. Estas regiones servirán como entrada a la siguiente fase en la que serán clasificadas e identificadas como nódulos o no.

En la Tabla 6.2 se indica el número final de VOIs generadas mediante el algoritmo de crecimiento propuesto para cada uno de los estudios de prueba.

Estudio	Núm. VOIs	Núm. Nódulos
1	10	6
2	13	3
3	35	11
4	8	3
5	3	3
6	13	5
7	9	7
8	7	6
9	60	4

Tabla 6.2: Número de regiones candidatas generadas aplicando el algoritmo propuesto.

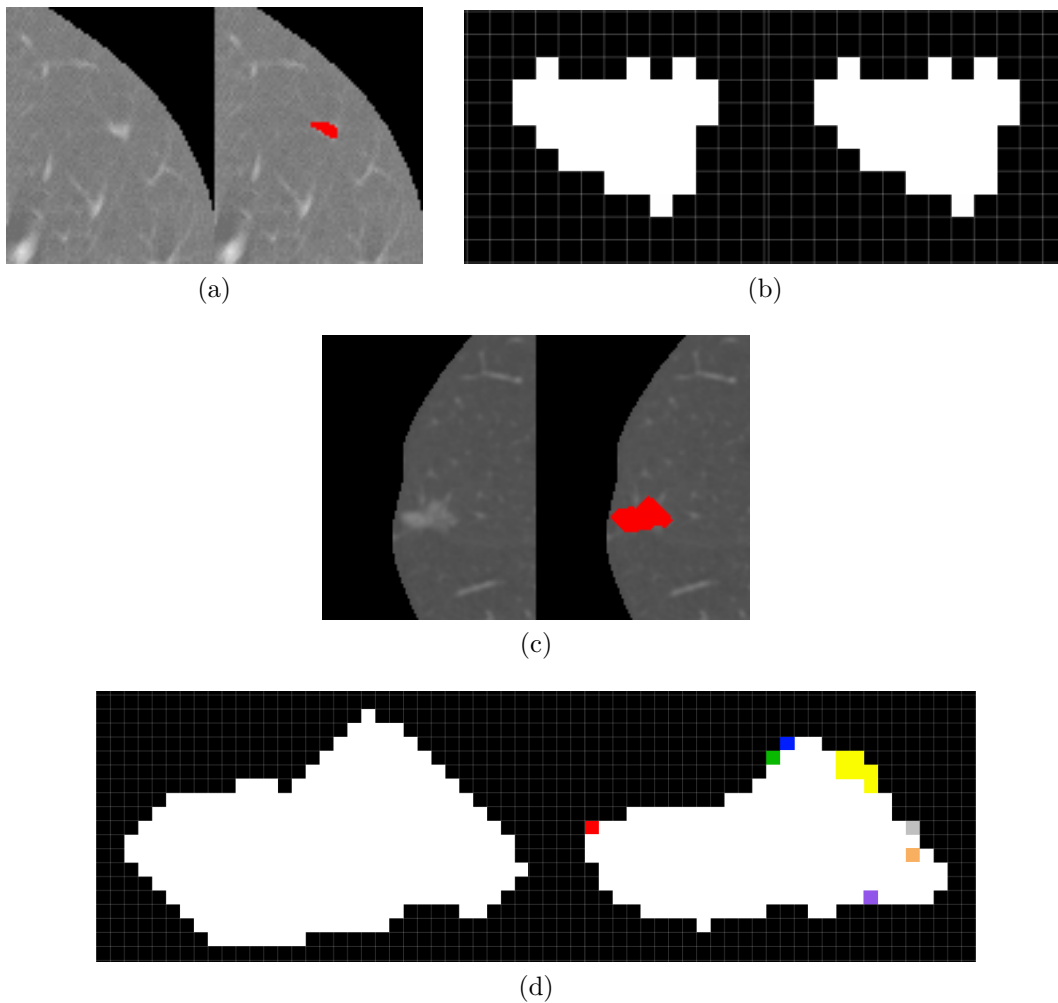


Figura 6.8: (a) Sección y máscara de un nódulo del estudio 1. (b) Resultados obtenidos para la sección del nódulo del estudio 1. (c) Sección y máscara de un nódulo del estudio 3. (d) Resultados obtenidos para la sección del nódulo del estudio 3.

# Capítulo 7

## Selección de características y clasificación

En este capítulo se detallan los pasos realizados en la etapa final de clasificación de los volúmenes candidatos a nódulos, identificados en la fase anterior, capítulo 6. Se busca obtener un resultado preciso haciendo uso de las características específicas de los nódulos y descartar aquellas regiones que no se correspondan con un nódulo.

Realizando una revisión de la literatura, se observa la aplicación de diversas técnicas empleadas para la tarea de clasificación [El-Baz, 2013], siendo de especial relevancia aquellas que emplean clasificadores basados en características.

En este sentido, son mayoritarios los estudios que emplean clasificadores lineales y basados en reglas [Gurcan, 2002; Armato, 2001; Lee, 2001; Mekada, 2003; Matsumoto, 2006; Mendonça, 2005; Li Q., 2008; Messay, 2010]. Cabe destacar el estudio de Gurcan et al. [Gurcan, 2002], en el que se seleccionan diversas características de las regiones identificadas en la fase de segmentación, tanto en 2D como en 3D, para posteriormente aplicar un clasificador de tipo lineal.

En 2010, Messay et al. [Messay, 2010], presentan un estudio en el que siguen un esquema similar al presentado por Gurcan. Para ello, identifican un conjunto de características, 2D y 3D, a partir de un proceso de selección secuencial. Estas características, sirven de entrada a dos sistemas de análisis discriminante, tanto lineal como cuadrático.

Atendiendo a este conjunto de estudios, cabe señalar que las técnicas de análisis por discriminante sufren de limitaciones a la hora de tratar con conjuntos imbalanceados y valores atípicos, además de, limitarse a dominios con distribuciones gaussianas como el caso del análisis discriminante lineal [Yang, 2012].

De modo similar, otros autores aplican aproximaciones que difieren en la técnica

de clasificación empleada. Es el caso de los estudios [Awai, 2004; Zhang L., 2004; Golosio, 2009; Tan, 2011], donde se combinan técnicas de selección de características y redes de neuronas artificiales. En este sentido, Awai et al. [Awai, 2004], identifica parámetros básicos de las regiones como el volumen, diámetro y circularidad; que sirven como entrada a la red de neuronas artificiales permitiendo la clasificación de las lesiones en nódulos o no. Por otra parte, Tam et al. [Tan, 2011], proponen la combinación de algoritmos genéticos para la selección de las características más representativas dentro de un conjunto inicial de 45; junto con la aplicación de una red de neuronas artificiales para la realización de la clasificación final en base a la salida de los algoritmos genéticos.

Por otra parte, al contrario de los clasificadores, que hacen uso de las características de las regiones inicialmente segmentadas y candidatas a nódulos, se han desarrollado técnicas dentro del campo del aprendizaje máquina que emplean los valores de los píxeles/vóxeles directamente como entrada a los sistemas de clasificación. Los estudios [Suzuki, 2012; Suzuki, 2003; Arimura, 2004; Retico, 2008], son casos donde se emplean los valores de las imágenes como parámetros de clasificación.

Como ejemplo de este conjunto de técnicas, cabe señalar, el estudio de Suzuki et al. [Suzuki, 2003]. En él, se emplea un conjunto de redes de neuronas MTANN (red de neuronas multicapa modificada) entrenadas a partir de imágenes y subregiones de los estudios TCs, además de, la indicación del grado de similitud de cada entrada a la existencia de un nódulo. El objetivo final radica en la obtención de un sistema que permita la detección de los posibles nódulos en TCs y la reducción de falsos positivos a partir del entrenamiento previo.

En este sentido, a pesar de las ventajas que supone el evitar la fase de segmentación y los posibles errores de identificación de las regiones, estas técnicas son costosas en tiempo y capacidad de cómputo. Por otra parte, necesitan la creación de un conjunto de prueba lo suficientemente robusto para obtener una capacidad de generalización correcta en este dominio.

Análogamente, Retico et al [Retico, 2008], propusieron un sistema basado en redes MTANN, con el objetivo de reducir la cantidad de falsos positivos obtenidos en la fase previa de selección de nódulos candidatos y realizar, de este modo, una mejor clasificación. El conjunto de entrenamiento, al igual que en [Suzuki, 2003], se obtiene de los valores que toman los vóxeles de los volúmenes candidatos.

Por último, cabe señalar otras técnicas empleadas en diferentes estudios en la fase de clasificación como el uso de Lógica Difusa [Kumar, 2011], Máquinas de Soporte Vectorial [Ye, 2009; Teramoto, 2013] y técnicas de clustering [Murphy, 2009; Tanino, 2003].

En la presente tesis se ha optado por la propuesta de un nuevo algoritmo que

trate de realizar un refinamiento de los volúmenes previamente segmentados y sea capaz de explotar las características de los mismos. En este sentido, se ha realizado el desarrollo en dos fases secuenciales y complementarias.

En una primera fase, se identificaron aquellas características más relevantes de los volúmenes, que permiten llegar a inferir la idoneidad relativa a la presencia de nódulos. En consecuencia, se han seleccionado 113 parámetros referentes a la geometría, intensidad y gradiente tanto en 2D como en 3D.

Dado el elevado número de parámetros analizados, se ha realizado un paso intermedio, aplicando un análisis de componentes principales (PCA) con el objetivo de reducir la dimensionalidad del conjunto de variables del problema. En este caso, debido a que el número de elementos  $\gg$  número de variables se ha seleccionado una técnica de PCA robusta que sea capaz de manejar conjuntos imbalanceados. La variante aplicada es la propuesta por Hubert et al. en el estudio [Hubert, 2005], publicado en 2005.

La última fase del algoritmo propuesto consiste en realizar la clasificación de las regiones en base a las características extraídas anteriormente. Para ello se han aplicado, por separado, dos técnicas de inteligencia artificial que han obtenido buenos resultados en la fase de reducción de falsos positivos, sección 5.3.2. Las técnicas seleccionadas son las redes de neuronas artificiales, en este caso una arquitectura común “feed-forward” y las máquinas de soporte vectorial (SVM).

Con la selección de estas dos técnicas de IA se pretende realizar una evaluación y comparativa de los resultados obtenidos a partir de cada una de ellas. De este modo, se puede obtener una perspectiva global de su funcionamiento y dar respuesta a uno de los objetivos principales de la tesis.

A continuación se hace una descripción detallada de cada una de las fases desarrolladas y del diseño final del algoritmo propuesto. Para finalizar este capítulo, se analizan los resultados obtenidos por el clasificador en base a los parámetros seleccionados y la técnica de clasificación empleada.

## 7.1. Selección de características

El proceso de selección de las características presentes en los volúmenes candidatos se ha realizado priorizando aquellos factores que permiten clasificar y generalizar el modelo de un nódulo pulmonar en función de su forma, geometría y densidad. De este modo, se han seleccionado 113 descriptores tanto en 2D como en 3D. Para el caso de 2D, se han evaluado las características del corte con mayor área de los que conforman el volumen candidato.

Las características de forma de los volúmenes y las regiones de su interior son factores importantes a la hora de poder discriminar estructuras esféricas y circulares, respectivamente, de aquellas que presentan forma cilíndrica o tubular (venas, vasos, ...). Siendo las primeras caracterizaciones propias del patrón ideal de un nódulo. Para la obtención de las características de forma se han aplicado las técnicas de “Shape Index” y Curvatura, definidas en la sección 6.1 del capítulo anterior, tanto al conjunto de VOIs como a la mayor sección 2D de estos volúmenes.

Esta información puede ser complementada con el diseño de una nueva región a partir de la aplicación de una técnica común de dilatación seleccionando un radio específico. De este modo, se pretende obtener la caracterización de la forma modelada en el contorno de los nódulos candidatos. Por consiguiente, se podría mejorar la información del contexto local e incrementar el rendimiento del clasificador en aquellos casos donde, después de la fase de segmentación, aún persistan regiones con contornos pegados a pequeñas estructuras vasculares.

Por otra parte, se han seleccionado factores geométricos que proporcionan información relativa al tamaño, estructura y disposición de los VOIs. Este tipo de características, por ejemplo, permiten descartar candidatos que a pesar de poseer una forma esférica presenten diámetros elevados y geometrías no comunes, que constituyan masas tumorales fácilmente detectables en una revisión del experto y que no constituyen parte del dominio de la presente tesis.

Por último, descriptores de intensidad y gradiente ofrecen información acerca del valor de la densidad y su distribución sobre el tejido pulmonar que conforma el VOI. Al igual que ocurre con las características de forma, se ha considerado que para poder sacar el máximo partido a estos descriptores es conveniente analizar los valores que toman en la región definida anteriormente a partir de la técnica de dilatación. El objetivo que se busca es potenciar la información que contrasta la densidad interior de los candidatos a nódulos con su exterior. Así pues, si un nódulo candidato presenta valores altos para los descriptores de intensidad y en la región exterior que lo rodea ocurre lo mismo, este hecho podría indicar una probabilidad menor de la presencia de un verdadero positivo.

En función de lo descrito anteriormente, cabe indicar los conjuntos de imágenes sobre los que se han extraído las características seleccionadas:

1. Volúmenes candidatos obtenidos en la etapa de segmentación previa. En adelante, se indica como V.
2. Volúmenes obtenidos después de aplicar el algoritmo “Shape Index” al anterior conjunto. Indicado como VS.
3. Volúmenes obtenidos después de aplicar el algoritmo de Curvatura al conjunto



inicial. Indicado como VC.

4. Cortes que contienen el mayor área segmentada de cada uno de los volúmenes del conjunto V. Indicado como C.
5. Cortes que contienen el mayor área segmentada de cada uno de los volúmenes obtenidos en el segundo conjunto VS. Indicado como CS.
6. Cortes que contienen el mayor área segmentada de cada uno de los volúmenes obtenidos en el tercer conjunto VC. Indicado como CC.
7. Cortes obtenidos después de aplicar un algoritmo de dilatación con radio 5 al cuarto conjunto C. Indicado como CD.
8. Cortes obtenidos después de aplicar un algoritmo de dilatación con radio 5 al quinto conjunto CS. Indicado como CDS.
9. Cortes obtenidos después de aplicar un algoritmo de dilatación con radio 5 al sexto conjunto CC. Indicado como CDC.

En la Tabla 7.1 se especifican los descriptores seleccionados para cada uno de los conjuntos de imágenes calculados y con respecto a su dimensión, tanto en 2D como en 3D.

A continuación, se realiza una breve descripción de cada descriptor seleccionado.

**Número de vóxeles:** Se corresponde con el tamaño del objeto en base al número de vóxeles que lo conforman.

**Media:** Se corresponde con la media aritmética del valor de los píxeles/vóxeles que conforman la región.

**Mediana:** Se corresponde con la mediana obtenida a partir del valor de los píxeles/vóxeles que conforman la región.

**Sumatorio:** Se corresponde con el sumatorio de los valores de los píxeles/vóxeles que conforman la región.

**Varianza:** Se corresponde con la varianza presente en el conjunto de los valores de los píxeles/vóxeles que conforman la región.

**Coefficiente de Curtosis:** Este coeficiente analiza la forma que presenta la distribución de valores respecto a la media de los píxeles/vóxeles que conforman la región.

**Coefficiente de asimetría:** Determina el grado de asimetría que posee la distribución de valores de los píxeles/vóxeles que conforman la región.

Características	Conjunto de imágenes									
	V	VS	VC	C	CS	CC	CD	CDS	CDC	
Número de vóxeles	×									
Media	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
Mediana	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
Sumatorio	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
Varianza	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
Coficiente de Curtosis	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
Coficiente de asimetría	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
Elongación	×			×						
Coficiente de planicidad	×			×						
Desviación típica	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
Mínimo	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
Máximo	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
Coficiente de redondez	×			×						
Tamaño físico	×			×						
Perímetro	×			×						
Radio esférico equivalente	×			×						
Perímetro esférico equivalente	×			×						
Cetroide. Eje X	×			×						
Centroide. Eje Y	×			×						
Centroide. Eje Z	×									
Centro de gravedad. Eje X	×			×						
Centro de gravedad. Eje Y	×			×						
Centro de gravedad. Eje Z	×									
Momento principal de inercia. Eje X	×			×						
Momento principal de inercia. Eje Y	×			×						
Momento principal de inercia. Eje Z	×									
Diámetro de Feret	×			×						

Tabla 7.1: Descriptores seleccionados para cada conjunto de imágenes definido.

**Elongación:** Describe la diferencia existente entre el tamaño máximo y mínimo de las dimensiones de una región.

**Coficiente de planicidad:** Especifica el ratio presente entre los valores intermedio y menor de los autovalores de la matriz de covarianza. Objetos planos se corresponde con coeficientes cercanos a 0.

**Desviación típica:** Describe el grado de dispersión de los valores de los píxeles/vóxeles que conforman la región con respecto al valor promedio.

**Mínimo:** Identifica al valor mínimo de los píxeles/vóxeles que conforman la región.

**Máximo:** Identifica al valor máximo de los píxeles/vóxeles que conforman la región.

**Coficiente de redondez:** Indica el ratio entre el tamaño de la región y el mayor diámetro a lo largo de las dimensiones de la hiperesfera que la engloba. Este

coeficiente proporciona una métrica que indica el grado de ajuste de una región a un círculo (2D) o a una esfera (3D).

**Tamaño físico:** Se corresponde con el tamaño, en unidades físicas, de la región.

**Perímetro:** Especifica el número total de píxeles/vóxeles que componen los límites de la región.

**Radio esférico equivalente:** Se corresponde con el radio equivalente de la hiperesfera del mismo tamaño físico que la región.

**Perímetro esférico equivalente:** Se corresponde con el perímetro equivalente de la hiperesfera del mismo tamaño físico que la región.

**Centroide:** Identifica las coordenadas físicas de la posición central de la superficie de la región. El valor de las coordenadas no está limitado a pertenecer dentro de la región, en este sentido, la posición puede estar fuera de la región si no es convexo.

**Centro de gravedad:** Identifica las coordenadas del centro de gravedad de la región.

**Momentos principales de inercia:** Describen el perfil de intensidad subyacente en la región. Estos descriptores son invariantes a la translación, escala y rotación.

**Diámetro de Feret:** Determina el valor, en unidades físicas, del diámetro de la hiperesfera que incluye a la región en cuestión. Es decir, la mayor distancia existente entre dos puntos cualesquiera de la región.

Una vez seleccionado el conjunto de características y dado el elevado número de variables y su posible dependencia lineal, se ha realizado un análisis de la matriz de covarianza. Con ello, se pretende observar el grado de correlación entre las variables y detectar la posible redundancia en los datos que servirán como entrada al clasificador final, ya que esto podría influir negativamente en la capacidad de generalización y por ende en el rendimiento del sistema.

A partir de la matriz de covarianzas se han detectado valores elevados de correlación entre numerosas variables, presentando valores  $> 0.9$ . En este caso, la aplicación de técnicas de reducción de dimensionalidad, como el análisis de componentes principales (PCA), debe aplicarse tras comprobar su adecuación mediante técnicas como el test Bartlett o la prueba de adecuación de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) [Kaiser, 1974].

En el caso del test de Bartlett, las características del conjunto de datos de la presente tesis hacen que su aplicación no sea la adecuada, como advierten numerosos

autores, debido a que no se cumple la norma de que el tamaño muestral/número de variables sea menor que 5.

Por tanto, tras aplicar la prueba de adecuación de Kaiser-Meyer-Olkin, sobre el conjunto obtenido a partir de la selección de las características, se ha obtenido un valor KMO global de 0.82, próximo al máximo de 1, podemos concluir la adecuación en la aplicación del análisis de componentes principales.

El análisis PCA es un método estadístico popular que trata de mantener la variabilidad estructural de los datos a partir del menor número de componentes. Esto es, trata de realizar una reducción de la dimensionalidad de las variables preservando, en lo posible, la variabilidad contenida en el espacio original.

Esta técnica consiste en obtener aquellas proyecciones que retienen la máxima variabilidad de los datos sobre las primeras combinaciones lineales, denominadas “Componentes Principales”. En este sentido, la primera componente se corresponde a la dirección en la cual la proyección de los datos presenta la máxima variabilidad. Análogamente, la segunda componente será ortogonal a la primera y maximizará la varianza de las observaciones proyectadas en ella. Este proceso se realizará consecutivamente hasta obtener todas las componentes principales que en última instancia se corresponderán con los autovalores de la matriz de covarianzas.

Esta aproximación clásica, analiza por tanto, la variabilidad a partir de la varianza en función de los autovalores y autovectores de la matriz de correlación. En consecuencia, el proceso es altamente sensible a la presencia de elementos atípicos que en un momento dado, incrementen la varianza en una proyección carente de interés. A la postre, esta proyección será identificada como una componente principal provocando la pérdida de información y degradación del análisis.

En función de estas limitaciones y dadas la presencia de elementos atípicos dentro de las características observadas en el conjunto de los volúmenes, se ha optado por la selección de una técnica de reducción de dimensionalidad robusta. En la literatura existen diversas aproximaciones que buscan la estimación de la matriz de covarianza de la muestra mediante métodos robustos. En este sentido cabe señalar los estudios de Rousseeuw et al. [Rousseeuw, 1999] y Croux et al. [Croux, 1996]. En el primero, se propone una variante del método clásico “Minimum Covariance Determinant (MCD)”, capaz de manejar conjuntos de datos con dimensiones moderadas a partir del uso de un estimador robusto de la matriz de covarianza. Por el contrario, el segundo estudio propone el uso de la técnica “Projection Pursuit” que evita el uso de estimadores, al realizar directamente las estimaciones robustas de los autovalores y autovectores a partir de la maximización de la varianza resultante de la proyección de los datos en subespacios de menor dimensión.

En la presente tesis se ha optado por la aplicación de la técnica propuesta por

Hubert et al. en [Hubert, 2005]. Este algoritmo combina las ventajas del uso de estimadores robustos como el MCD, que evitan la sensibilidad de valores atípicos en los datos; y la aplicación de “Projection Pursuit” para una reducción dimensional inicial proporcionando un mejor tratamiento de conjuntos de alta dimensionalidad.

Este método consiste en tres grandes pasos [Hubert, 2005]:

- Se aplica un preprocesado del conjunto de datos ( $n \times p$ , donde  $n$  es el número de observaciones y  $p$  el número de variables) con el objetivo de reducir la dimensionalidad en al menos  $n-1$  dimensiones.
- En un segundo paso, se realiza una medida de la atipicidad de cada observación. Para ello, se proyectan los datos en diferentes direcciones y se calcula el estimador MCD obteniendo la distancia estandarizada de cada observación al centro de los datos. Los valores máximos de estas distancias sobre todas las proyecciones se definen como la atipicidad de la observación. En este sentido, los valores de las observaciones con menor atipicidad son empleados para el cálculo de la matriz de covarianzas, de modo que se obtienen las  $k$  componentes principales a partir de:  $l_k/l_1 \geq 10 \cdot e^{-3}$  y  $\sum_{j=1}^k l_j / \sum_{j=1}^r l_j \geq 0.8$ .
- En el último paso se proyecta el conjunto de datos en el subespacio de  $k$  dimensiones, con lo que los autovectores de esta nueva matriz de covarianza determinan las componentes principales robustas.

En la Figura 7.1 se pueden observar las componentes principales identificadas, después de aplicar el algoritmo de Hubert, en el conjunto de datos compuesto por las características seleccionadas para cada volumen candidato. Se observa que el conjunto de datos inicial se puede proyectar en un espacio de 15 componentes principales que retienen el 98,6% de la variabilidad.

La selección del conjunto final de componentes principales se ha realizado de acuerdo al criterio de Kaiser, por el cual, son retenidas aquellas componentes con autovalores  $> 1$ . De acuerdo a la Figura 7.1 y Figura 7.2, se observa que 15 componentes cumplen este criterio y retienen un 98,6% de la variabilidad del conjunto de datos.

En la Figura 7.3 se observan las correlaciones finales del conjunto final de componentes principales seleccionadas y que servirán como entrada al clasificador.

## 7.2. Clasificación

En la fase de clasificación se realiza la identificación final de los volúmenes candidatos en forma de nódulo o no nódulo. Esta identificación se lleva a cabo en base

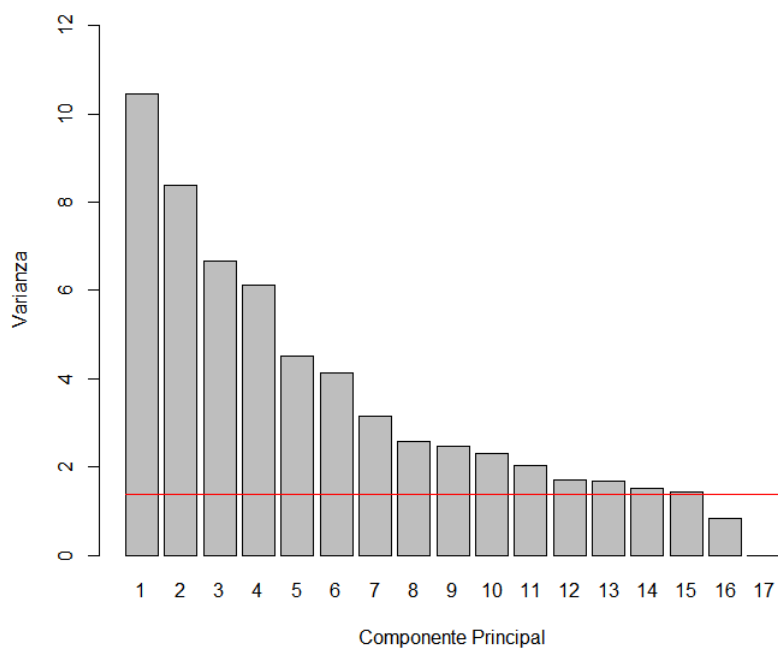


Figura 7.1: Identificación de los componentes representativos.

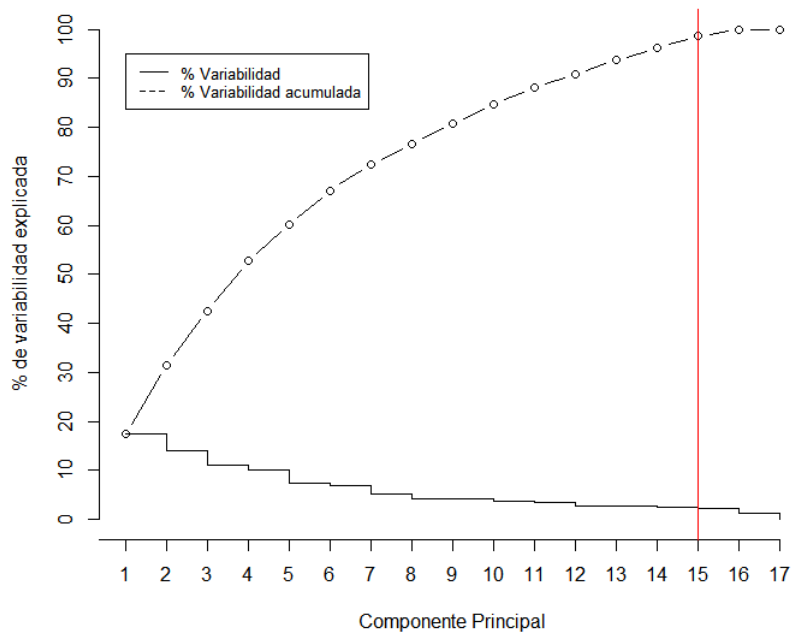


Figura 7.2: Variabilidad explicada de cada componente.

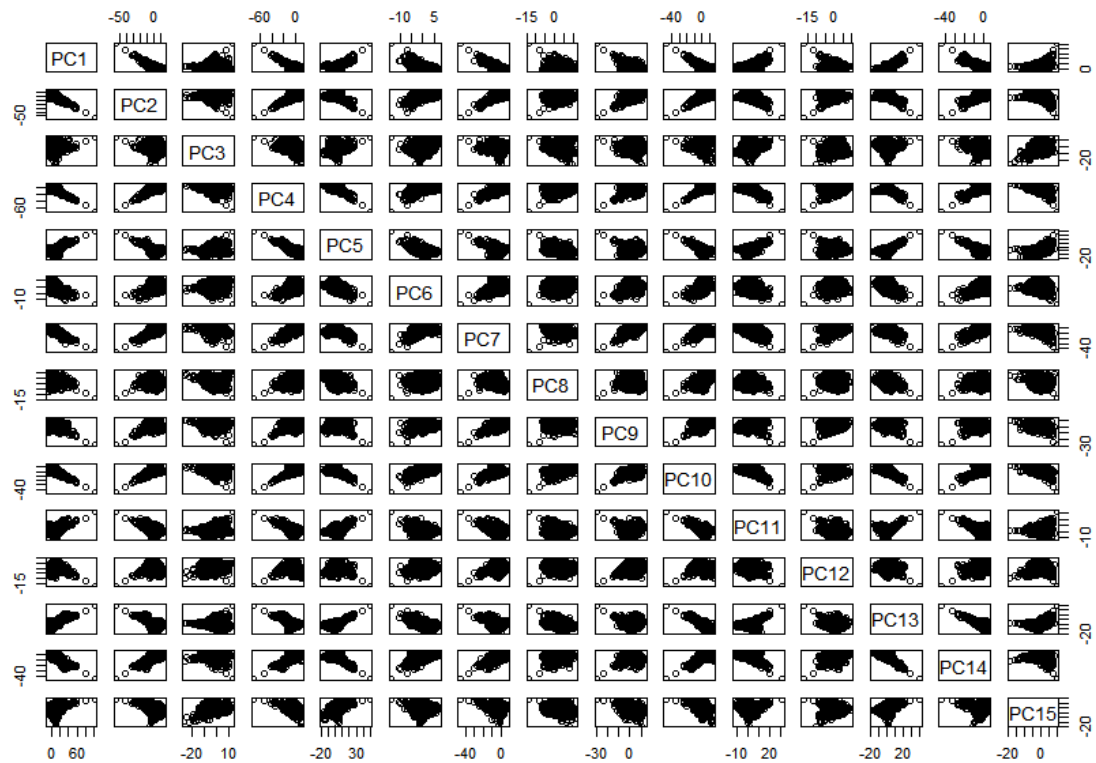


Figura 7.3: Correlación entre componentes.

a las 15 características seleccionadas, para cada uno de los volúmenes candidatos, a partir del proceso de PCA robusto indicado en la etapa previa de este capítulo.

En este sentido, se han elegido un conjunto de técnicas de aprendizaje supervisado ampliamente aplicadas en la literatura y en concreto en la fase de reducción de falsos positivos de la etapa de detección de ROIs incluida en la presente tesis, sección 5.3.2. Las técnicas seleccionadas han sido las redes de neuronas artificiales y las máquinas de soporte vectorial.

### Técnicas aplicadas

Dentro de los diferentes tipos de redes de neuronas artificiales presentes en la literatura, se ha seleccionado la arquitectura de red “Backpropagation”, introducida en la sección 5.3.2. En las pruebas realizadas se han modificado los parámetros referentes al número de neuronas de la capa oculta, así como diferentes tipos de algoritmos de entrenamiento de las categorías: descenso de gradiente, “Levenberg-Marquardt”, regularización bayesiana y gradiente conjugado.

En el caso de las SVM, a diferencia de la aproximación multiclase aplicada en

la etapa de reducción de FP de ROIs, en esta fase se ha optado por aplicar técnica de clasificación binaria analizando las formulaciones: “ $C$ -SVC ( $C$ -support vector classification)”, “ $\nu$ -SVC ( $\nu$ -support vector classification)” y “Distribution estimation (one-class SVM)”.

La aproximación  $C$ -SVC, propuesta por Boser et al. [Boser, 1992] y Cortes y Vapnik [Cortes, 1995], hace uso de un parámetro de regularización  $C$  tratando de obtener una solución al problema de optimización definido por la Ecuación 7.1.

Dados los vectores de entrenamiento  $x_i \in R^n, i = 1, \dots, l$ , pertenecientes a dos clases, y el vector  $y \in R^l$  tal que  $y_i \in \{1, -1\}$ , el problema de optimización se define como:

$$\begin{aligned} \min_{w,b,\xi} \quad & \frac{1}{2}w^T w + C \sum_{i=1}^l \xi_i, \\ & y_i(w^T \phi(x_i) + b) \geq 1 - \xi_i, \quad \xi_i \geq 0, \quad i = 1, \dots, l. \end{aligned} \quad (7.1)$$

Puesto que  $\phi(x_i)$  transforma los valores  $\xi_i$  a un espacio de dimensión superior y esto puede provocar que el vector  $w$  presente una elevada dimensionalidad, la anterior ecuación puede resolverse a partir de la solución dual:

$$\begin{aligned} \min_{\alpha} \quad & \frac{1}{2}\alpha^T Q\alpha - e^T \alpha \\ & 0 \leq \alpha_i \leq C, \quad i = 1, \dots, l, \\ & y^T \alpha = 0. \end{aligned} \quad (7.2)$$

Donde  $e$  representa al vector unidad,  $C \geq 0$  es el límite superior,  $Q$  es una matriz  $l \times l$  semidefinida positiva,  $Q_{ij} \equiv y_i y_j K(x_i, x_j)$  y  $K(x_i, x_j) \equiv \phi(x_i)^T \phi(x_j)$  la función kernel. La función decisión se calcula, en último término, a partir de la Ecuación 7.3.

$$f(x) = \text{sign}\left(\sum_{i=1}^l y_i \alpha_i K(x_i, x) + b\right). \quad (7.3)$$

La arquitectura de SVM  $\nu$ -SVC, propuesta por Schölkopf et al. en [Schölkopf, 2000], introduce una nueva variable  $\nu \in (0, 1]$  que permite controlar el número de vectores de soporte y los errores de entrenamiento.

A partir de la Ecuación 7.1, e intercambiando el factor de regularización  $C$  por el nuevo parámetro  $\nu$  se obtiene la siguiente ecuación que define el problema de



optimización:

$$\begin{aligned} \min_{w,b,\xi,\rho} \quad & \frac{1}{2}w^T w - \nu\rho + \frac{1}{l} \sum_{i=1}^l \xi_i \\ & y_i(w^T \phi(x_i) + b) \geq \rho - \xi_i, \quad \xi_i \geq 0, \quad i = 1, \dots, l, \quad \rho \geq 0. \end{aligned} \quad (7.4)$$

Del mismo modo que en la técnica  $C$ -SVC el problema puede resolverse a partir de la solución dual:

$$\begin{aligned} \min_{\alpha} \quad & \frac{1}{2}\alpha^T Q\alpha \\ & 0 \leq \alpha_i \leq 1/l, \quad i = 1, \dots, l, \\ & e^T \alpha \geq \nu, \quad y^T \alpha = 0. \end{aligned} \quad (7.5)$$

Donde  $Q_{ij} \equiv y_i y_j K(x_i, x_j)$ . La función de decisión resultante es:

$$f(x) = \text{sign}\left(\sum_{i=1}^l y_i \alpha_i K(x_i, x) + b\right). \quad (7.6)$$

Las funciones de kernel analizadas para las SVM han sido:

- Polinomial:  $K(x_i, x_j) = (\gamma x_i^T x_j + r)^d, \gamma > 0$ .
- Sigmoide:  $K(x_i, x_j) = \tanh(\gamma x_i^T x_j + r)$
- Base radial:  $K(x_i, x_j) = \exp(-\gamma \|x_i - x_j\|^2), \gamma > 0$ .

Las variables  $\gamma$ ,  $r$  y  $d$  son parámetros ajustables de cada kernel.

Por último, cabe señalar que aunque la aproximación “One-class SVM”, propuesta por Schölkopf et al. en [Schölkopf, 2001], ha sido analizada en el presente trabajo, debido a los malos resultados obtenidos con una tasa de FP muy elevada y por tanto no adecuada al objetivo de la presente tesis, se ha optado por no incorporar su análisis y comparativa en el apartado de resultados.

## Conjunto de entrenamiento

El conjunto de entrenamiento empleado en la evaluación se ha construido a partir de la selección de un subconjunto de los volúmenes candidatos obtenidos en la fase previa de segmentación de volúmenes, sección 6. El conjunto inicial consta de 228591 volúmenes, de los cuales 158 se corresponden con regiones asociadas a los 48 nódulos presentes en los 9 estudios analizados.

En la presente tesis, el conjunto de entrenamiento se ha construido a partir de una selección aleatoria proporcional de los volúmenes presentes en cada uno de los dos grupos a clasificar. Es decir, se ha seleccionado un porcentaje de los volúmenes que no se corresponden con nódulos y otro porcentaje que de acuerdo al proceso de marcado del LIDC son nódulos.

En el caso de los volúmenes marcados como no nódulos se ha incluido aproximadamente el  $\approx 10\%$ . Por contra, se ha seleccionado aproximadamente el  $\approx 20\%$  de los volúmenes que si se corresponden con nódulos.

Las características de cada uno de estos volúmenes seleccionados, obtenidas con el procedimiento de reducción de dimensionalidad PCA, sirven de entrada tanto para las RNA como para las SVM. Al tratarse de técnicas supervisadas, la salida deseada para cada uno de los volúmenes, será la proporcionada por las máscaras de los estudios LIDC, en este sentido, se marcará como -1 a las regiones que no se corresponden con nódulo y con el valor 1 a las que sí lo son.

Por otra parte, el conjunto de prueba con el que se realizará la evaluación de los resultados, estará formado por aquellos volúmenes que no forman parte del conjunto de entrenamiento.

## Métricas de análisis

En problemas de clasificación binarios, es común el uso de curvas ROC, “Receiver Operating Characteristic”, para cuantificar el rendimiento global de un sistema. Este gráfico enfrenta la sensibilidad obtenida (fracción de verdaderos positivos) en función del valor calculado como 1-especificidad (fracción de falsos positivos), todo ello para un rango de umbrales posibles del clasificador.

A partir del análisis de las curvas ROC es posible evaluar el rendimiento de un sistema, de forma que, calculando el área bajo la curva obtendremos un valor dentro del rango  $(0,1]$ . De modo que, cuanto más se aproxime a 1 (mayor diferencia de FVP a favor de FFP) mejor rendimiento presenta.

Sin embargo, en problemas donde sea necesario la detección y clasificación de un determinado número de patrones o como en el caso de la presente tesis, lesiones en la imagen, este tipo de curvas no proporcionan la correcta cuantificación final del sistema. Dado que se busca la clasificación de cada uno de los píxeles que componen los cortes de las TACs de acuerdo a su correspondencia como parte de un nódulo, el análisis ROC podría dar lugar a una curva con un área próxima a 1, a pesar de que la detección de los verdaderos positivos fuese muy baja. Esto ocurre debido a que el conjunto de píxeles que conforman los nódulos reales es muy pequeño en comparación al resto de píxeles del corte, por lo tanto la sensibilidad sería muy

elevada debido a lo imbalanceado de los conjuntos.

Por este motivo, se ha seleccionado como técnica de cuantificación del rendimiento global del sistema las curvas FROC (“Free Response Operating Characteristic”). Estas curvas modelan la relación existente entre la sensibilidad y la tasa media de falsos positivos que se produce en el segmento a evaluar. En la presente tesis se ha optado por evaluar el rendimiento del clasificador en función de la tasa de detección de nódulos y su incorrecta clasificación, en forma de FP por estudio. Por lo tanto las curvas evaluadas en la siguiente sección de resultados mostrarán la sensibilidad del sistema en función de la tasa media de FP por estudio.

Este sistema es apropiado en aquellos casos donde se pretende encontrar un compromiso entre la tasas de acierto y la de fallos, por ello ha sido empleado en numerosos estudios dentro del campo de la detección de nódulos pulmonares como técnica comparativa que permita evaluar el rendimiento de diferentes sistemas. Es el caso de los estudios propuestos en [Suzuki, 2003; Retico, 2008; Murphy, 2009; van Rikxoort, 2009; Messay, 2010; Tan, 2011].

## Resultados

En esta sección se presentan los resultados obtenidos en la etapa de clasificación aplicando cada una de las técnicas de aprendizaje supervisado seleccionadas.

En primer lugar, se ha realizado una clasificación de los volúmenes candidatos empleando las redes de neuronas artificiales, en concreto la tipología “Backpropagation”. En la presente tesis se ha definido una arquitectura de red basada en tres capas, en la que la capa intermedia se corresponde con la oculta.

Los parámetros que se han variado, con el objetivo de obtener la mejor optimización, han sido:

- El número de neuronas de la capa oculta, variando dentro del rango [5,50].
- La función de transferencia de la capa oculta, variando entre sigmoide y tangencial.
- El algoritmo de entrenamiento, variando entre descenso de gradiente, “Levenberg-Marquardt”, regularización bayesiana y gradiente conjugado.

En la Figura 7.4 se muestran los resultados obtenidos con la selección óptima de parámetros para la arquitectura presentada anteriormente. Cabe señalar que el parámetro que mayor variabilidad introduce en la clasificación final ha sido el algoritmo de entrenamiento. En concreto, los mejores resultados se han obtenido seleccionando los algoritmos de regularización bayesiana y “Levenberg-Marquardt”.

Por contra, la modificación de los parámetros referentes al número de neuronas de la capa oculta y la función de transferencia, suponen pequeños cambios en el rendimiento final del clasificador, por lo que se ha optado por no incorporar estos valores a la evaluación.

Puesto que el objetivo final de esta fase consiste en proporcionar una comparativa entre aquellas técnicas de IA que mejor aproximación final aporten al problema de la clasificación de nódulos, la evaluación del rendimiento mediante curvas FROC se realizará a partir de la selección de parámetros óptima para cada una de las técnicas evaluadas.

La Figura 7.4 presenta los resultados obtenidos con RNA empleando una arquitectura de tres capas, en la que la capa oculta contiene 40 neuronas y una función de transferencia sigmoide. En el caso de la capa de salida la función de transferencia seleccionada ha sido lineal.

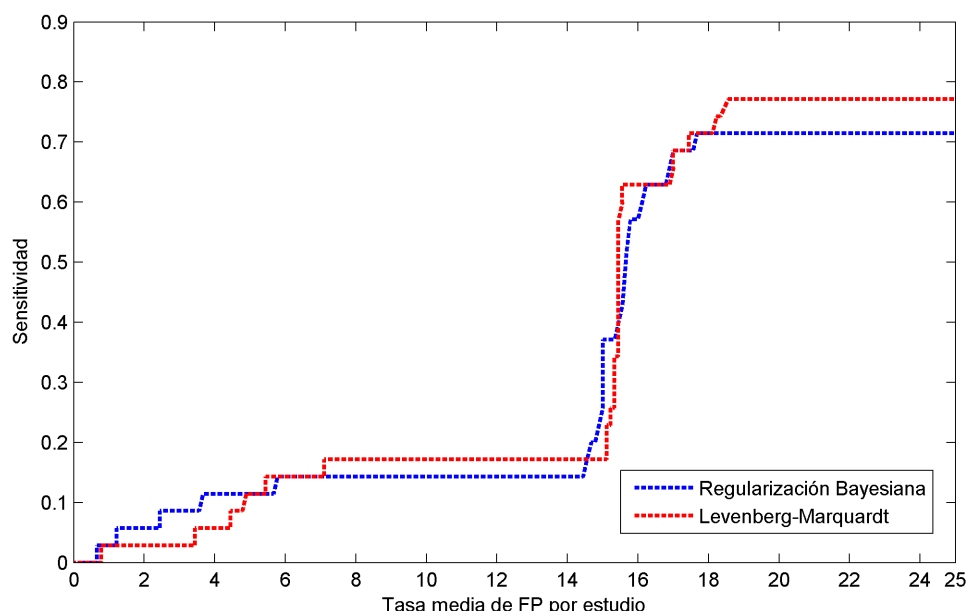


Figura 7.4: Resultados obtenidos con redes de neuronas.

Los valores obtenidos para ambos algoritmos de entrenamiento reflejan resultados similares, si bien, la técnica “Levenberg-Marquardt” obtiene una mejor sensibilidad, en torno al 77,1 %, presentando una tasa promedio superior a 18 falsos positivos por estudio.

Por otra parte, se observa que en el rango de (14,19) falsos positivos por estudio se produce un crecimiento exponencial de la sensibilidad, aumentando en un 60 % y un 57 % para los algoritmos “Levenberg-Marquardt” y regularización bayesiana, respectivamente. Analizando los volúmenes que provocan este aumento se observa que se tratan de regiones con patrones difusos, en los que la red presenta dificultades

en su clasificación al encontrar similitudes con otros volúmenes, que si bien no se corresponden con nódulos, presentan parámetros de intensidad similares. Este hecho provoca un aumento de la tasa de FP al clasificar erróneamente estos volúmenes similares.

En la Tabla 7.2 se muestran en detalle los resultados obtenidos con cada tipo de red. Como se ha indicado anteriormente, las diferencias entre algoritmos no son acusadas, si bien la tasa de FP de ambos tipos no se adecua a los objetivos propuestos inicialmente en la presente tesis. Una tasa como la obtenida, en torno a 18 FP por estudio, para una sensibilidad del 77 %, puede llevar a que el clínico no observe una mejora considerable en la detección de nódulos y por contra el sistema introduzca discrepancias en cuanto a su clasificación, debido al elevado número de FP.

Tabla 7.2: Resultados obtenidos para el conjunto de prueba con redes de neuronas artificiales.

Entrenamiento	Sensibilidad	Nódulos detectados	Tasa de FP
“Levenberg-Marquardt”	77,10 %	27/35	18,6
Regularización bayesiana	71,40 %	25/35	17,7

Por otro lado, con el fin de obtener una mejor aproximación de la adecuación de las técnicas de IA a la solución propuesta, se ha realizado un análisis de los resultados obtenidos seleccionando las máquinas de soporte vectorial como técnica de clasificación, empleando el mismo conjunto de prueba que las RNA.

Al igual que en el desarrollo previo, en una primera fase, se ha optimizado la arquitectura de las SVM tratando de obtener las combinaciones de parámetros que proporcionen las mejores soluciones al problema de clasificación. En este sentido los parámetros que se han variado han sido:

- El tipo de SVM entre:  $C$ -SVC,  $\nu$ -SVC y “One-class-SVM”.
  - En el caso del tipo  $C$ -SVC, se ha modificado el valor del coste de regularización  $C$  variando entre [5, 150].
  - En el caso del tipo  $\nu$ -SVC, se ha modificado el valor del parámetro  $\nu$  variando entre [0,0001, 0,05].
- La función kernel aplicada a cada uno de los tipos de SVM del punto anterior. Se han analizado las funciones: polinomiales de grado 2 y 3, sigmoide y base radial.
- Los parámetros gamma  $\gamma$  y  $r$  relativos a las funciones kernel, modificando los valores entre [0,1, 150] y [1, 4].

En la Figura 7.5 se muestran los resultados obtenidos con los diferentes tipos de máquinas de soporte vectorial. Como se ha señalado anteriormente, los resultados obtenidos a partir del tipo “One-class SVM” no se han incorporado al análisis debido a la alta tasa de FP, siendo superior a 100 FP/estudio, lo que hace que su incorporación a un sistema CAD no sea adecuada. Por tanto, las curvas FROC presentadas se corresponden con los tipos  $C$ -SVC y  $\nu$ -SVC junto con las combinaciones de las dos funciones kernel que presentan los mejores resultados de clasificación; esto es, el kernel polinomial de grado 3 y la función de base radial.

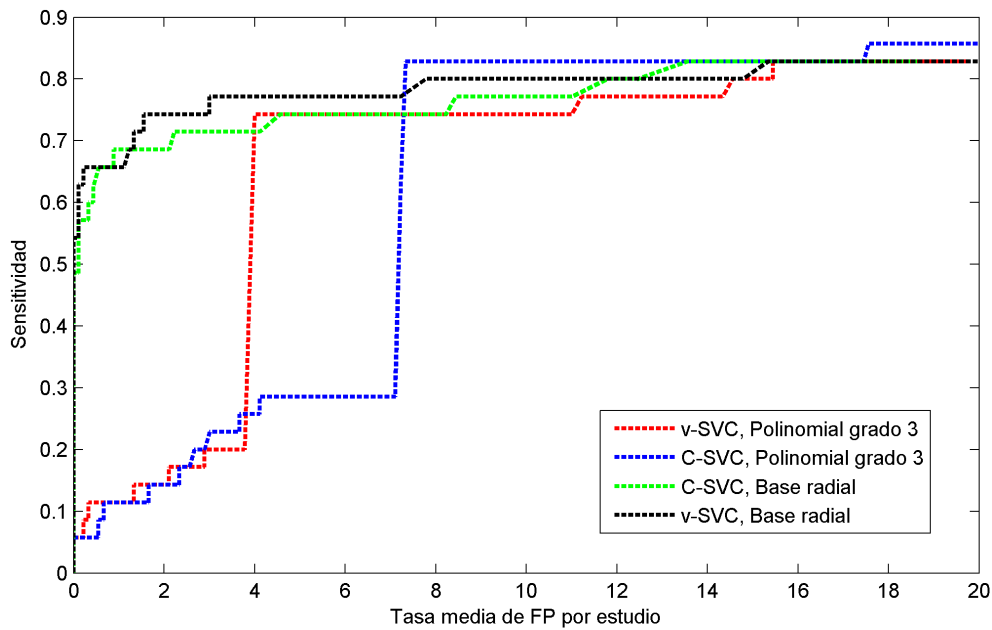


Figura 7.5: Resultados obtenidos con SVM.

La principal diferencia observada en los resultados de la Figura 7.5, radica en la mayor sensibilidad a bajos ratios de FP que se obtiene con las combinaciones de SVM empleando como kernel la función de base radial. En este sentido, los tipos  $\nu$ -SVC y  $C$ -SVC presentan una sensibilidad del 65,7% y 68,6% para una tasa de 1 FP por estudio; incrementándose hasta un 77,1% y un 71,4% en el caso de una tasa de 3 FP/estudio, respectivamente.

En el caso de los resultados obtenidos con el kernel polinomial de grado 3, se observa un comportamiento similar al obtenido con las RNA, puesto que se produce un crecimiento exponencial de la sensibilidad ante umbrales concretos de FP, con la salvedad de que en este caso, la tasa de FP/estudio se reduce considerablemente. En este sentido, en torno a las tasas de 4 FP/estudio para el tipo  $\nu$ -SVC y de 7 para el tipo  $C$ -SVC, se produce un incremento en la sensibilidad de ambos algoritmos en torno al 54%, llegando a obtener tasas de acierto del 74,3% y 82,9%, respectivamente.

Atendiendo a los resultados individuales de cada tipo de SVM analizado, se observa que las combinaciones  $C$ -SVC con kernel polinomial y  $\nu$ -SVC con kernel de base radial, presentan los mejores resultados obteniendo una sensibilidad del 82,9 % con 7,2 FP/estudio y del 77,1 % con 3 FP/estudio, respectivamente. En función del objetivo final del sistema CAD se podría emplear una técnica u otra, puesto que si se pretende maximizar la sensibilidad del sistema a costa de aumentar los FP, siempre dentro de un rango aceptable como en este caso que se observa un incremento de 4 FP/estudio, se podría elegir el tipo  $C$ -SVC. Por el contrario, si lo que se pretende es minimizar el ratio de FP/estudio a costa de reducir la sensibilidad, en este caso un porcentaje aceptable del 5,8 %, se podría seleccionar el tipo  $\nu$ -SVC.

En la Tabla 7.3, se presentan en detalle los resultados obtenidos para cada combinación óptima de SVM. Los clasificadores presentan un porcentaje de nódulos no detectados del 17,1 % y 22,9 %, respectivamente. En el primer caso, el 66,6 % de los nódulos que no han sido detectados presentan características de patrones difusos y bordes poco definidos, por el contrario, el 33,3 % se corresponde con nódulos asociados a estructuras vasculares o aéreas. En el caso del SVM de tipo  $\nu$ -SVC con kernel de base radial, estos porcentajes pasan a ser del 75 % en el caso de patrones difusos y del 25 % en fallos de clasificación de nódulos asociados a otras estructuras.

Por contra, el sistema presenta una elevada sensibilidad para aquellos nódulos con densidades altas como los calcificados.

Tabla 7.3: Resultados obtenidos para el conjunto de prueba con SVM.

Tipo de SVM y kernel	Sensibilidad	Nódulos detectados	Tasa de FP
$C$ -SVC, Polinomial grado 3	82,9 %	29/35	7,1
$\nu$ -SVC, Base radial	77,1 %	27/35	3

En la Figura 7.6, se muestra una comparativa con los mejores resultados obtenidos para cada una de las técnicas de IA analizadas, esto es, RNA y SVM.

La principal diferencia observada radica en la reducción de la tasa de FP por estudio obtenida por el SVM. En este caso, se produce un decremento de 11,5 falsos positivos en los puntos umbrales ( $\approx 7$  y  $\approx 15$ ) de crecimiento del valor de la sensibilidad, llegando a presentar valores de acierto del 62,9 % y 82,9 % para cada tipo de clasificación.

En conjunto, las diferentes combinaciones analizadas de SVM en función del kernel empleado, obtienen mejores resultados que las RNA. En este sentido, la mejor optimización diseñada para la arquitectura de red de neuronas artificiales obtiene una sensibilidad del 77,1 % para una tasa de 18,6 FP/estudio. Por contra, el peor de los tipos de SVM obtiene para la misma sensibilidad un ratio de 11,2 FP/estudio, es decir, una reducción de 7,4 FP. Del mismo modo, si tenemos en cuenta la mejor

optimización de las SVM obtenemos unos valores de 7,3 FP para una sensibilidad de 82,9%, esto es, no sólo presenta una reducción de 11,3 FP/estudio sino que además se incrementa la sensibilidad en un 5,8%.

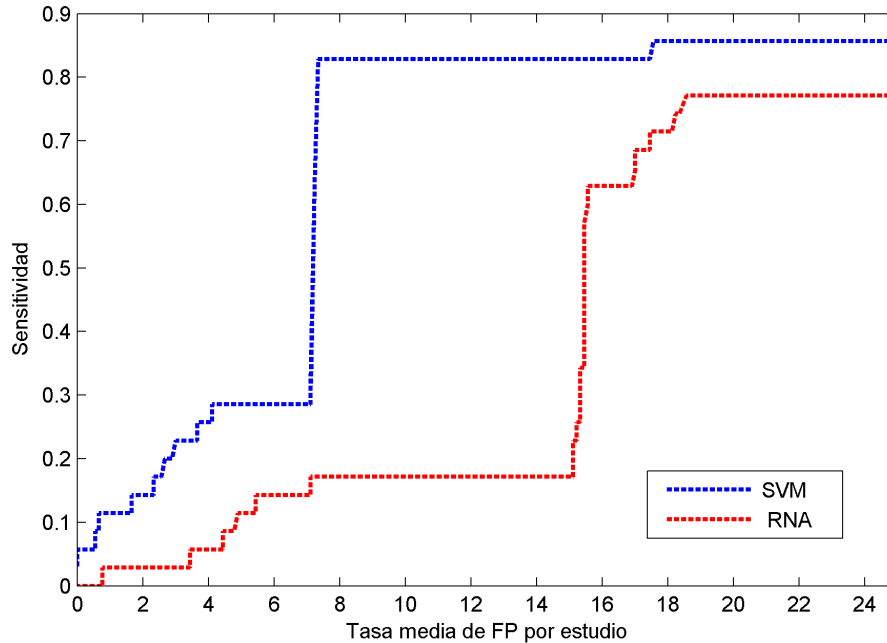


Figura 7.6: Resultados comparativos entre SVM y RNA.

En las Figuras 7.7, 7.8, 7.9 y 7.10, se observan los resultados obtenidos en la correcta detección de diferentes nódulos mostrando los resultados de cada una de las fases del sistema propuesto en la presente tesis. Por contra, la Figura 7.11 muestra un corte de un nódulo clasificado erróneamente como no nódulo. Los píxeles en color verde denotan a la máscara del nódulo proporcionada por el LIDC, por contra, en rojo se presentan los píxeles del nódulo segmentado por el algoritmo de clustering difuso y aislado por el algoritmo de selección de VOIs.

Por otra parte, como se menciona en la sección de materiales 3.2, uno de los principales objetivos de la creación de bases de datos públicas de TACs pulmonares, como en el caso del LIDC, radica en la posibilidad de establecer comparativas entre estudios de diferentes autores a partir de un marco común. Con ello se busca la mejora y progreso científico en la tarea de detección de los nódulos pulmonares.

En este sentido, establecer una comparativa con sistemas CAD previos es una tarea compleja debido a la variabilidad que puede existir en el conjunto de estudios seleccionado, por ejemplo, el número de casos, la tipología de los nódulos, tamaño de cortes, espaciado, etc. Esta variabilidad tiene un impacto en el rendimiento final del sistema. A pesar de estas limitaciones, entendemos que es importante realizar una comparativa relativa que permita obtener una idea general del funcionamiento del CAD presentado.



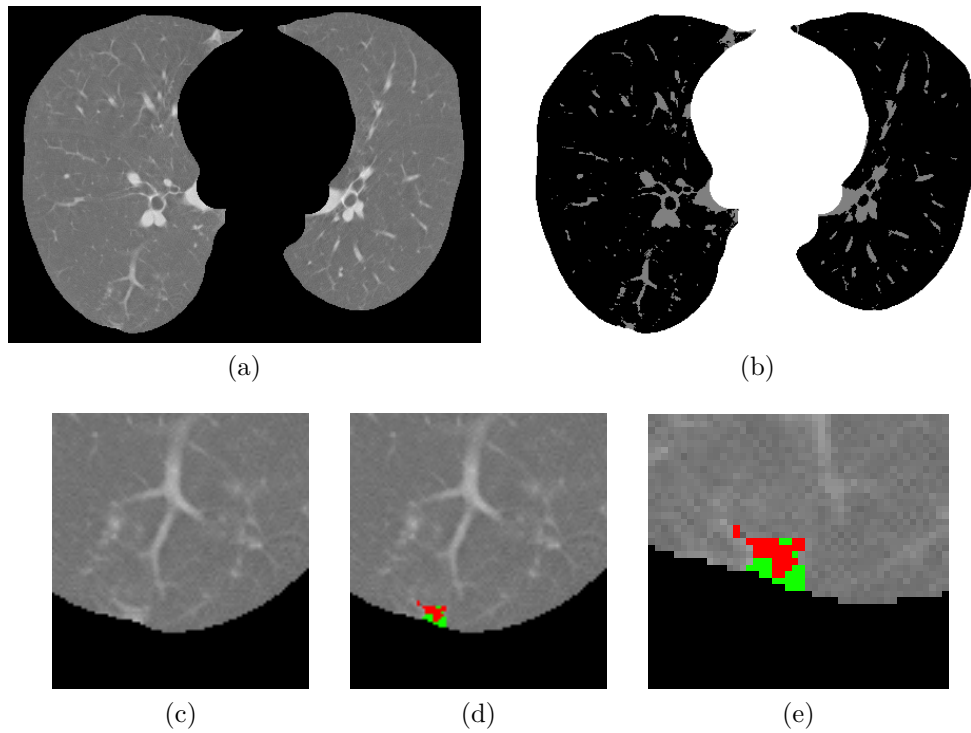


Figura 7.7: (a) Corte con la presencia de un nódulo. (b) Corte tras aplicar el algoritmo MSKFCM. (c)(d)(e) Imagen con la región del nódulo superpuesta.

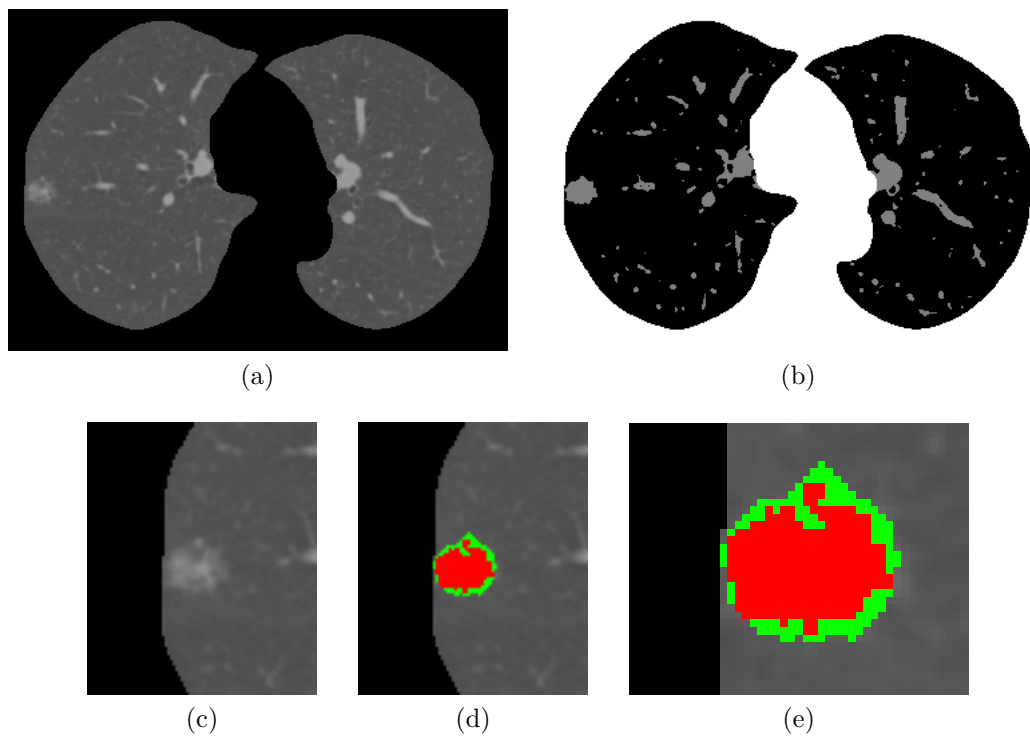


Figura 7.8: (a) Corte con la presencia de un nódulo. (b) Corte tras aplicar el algoritmo MSKFCM. (c)(d)(e) Imagen con la región del nódulo superpuesta.

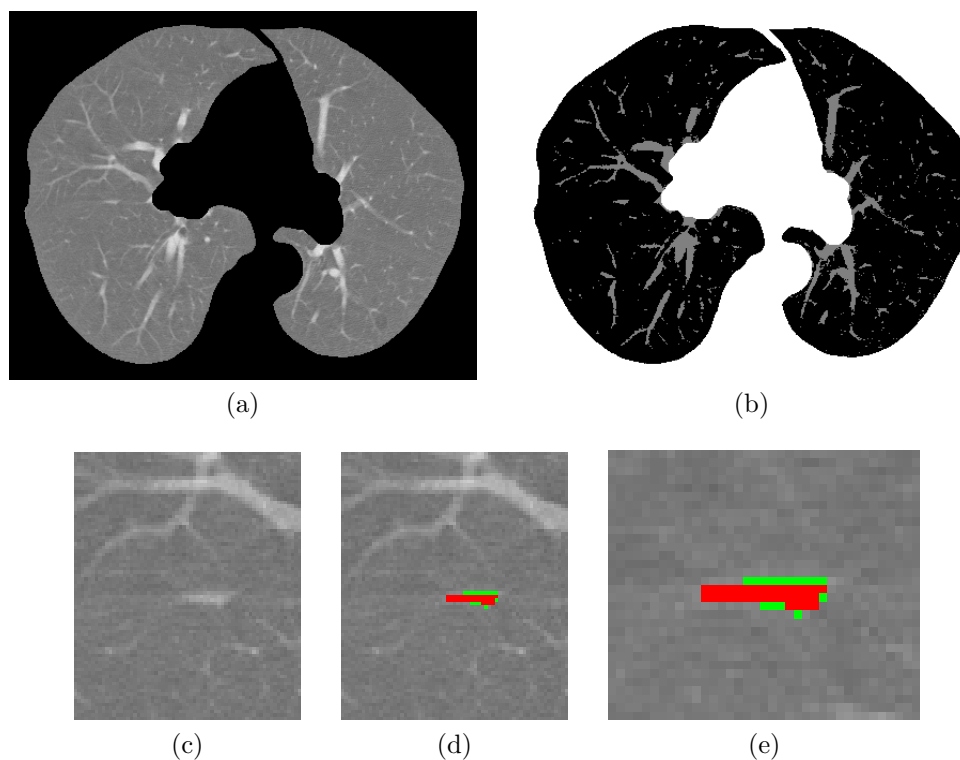


Figura 7.9: (a) Corte con la presencia de un nódulo. (b) Corte tras aplicar el algoritmo MSKFCM. (c)(d)(e) Imagen con la región del nódulo superpuesta.

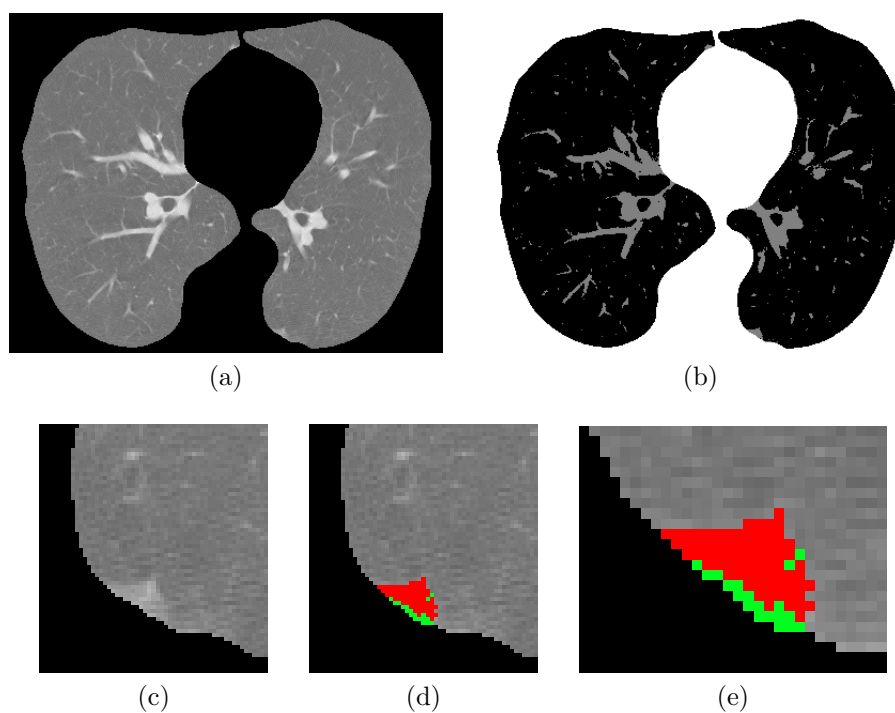


Figura 7.10: (a) Corte con la presencia de un nódulo. (b) Corte tras aplicar el algoritmo MSKFCM. (c)(d)(e) Imagen con la región del nódulo superpuesta.

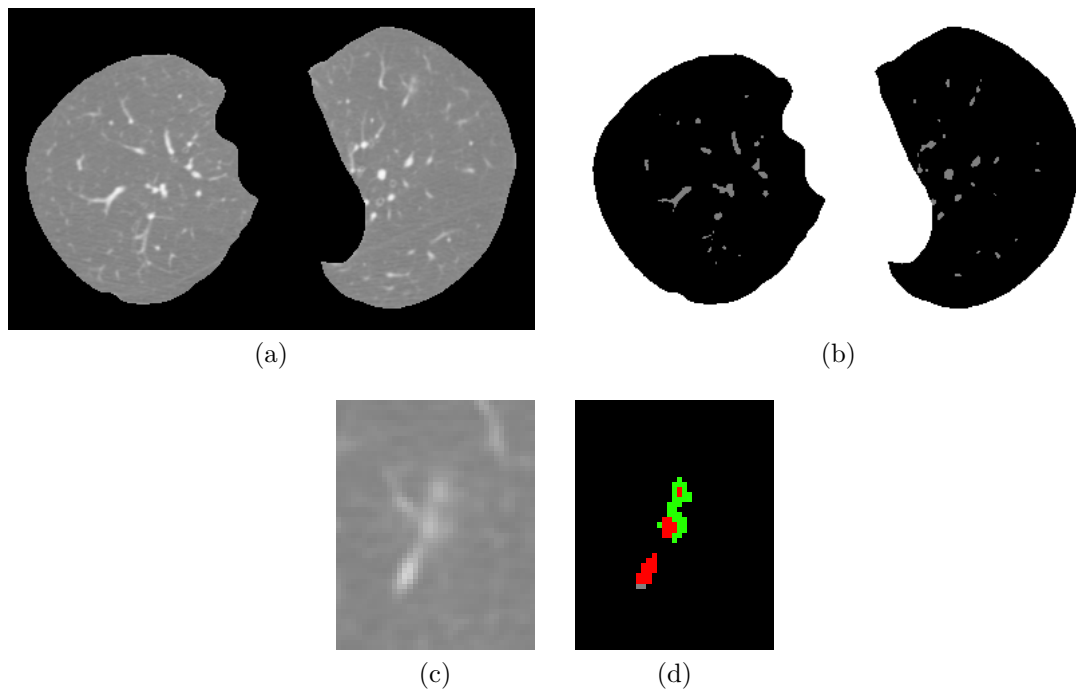


Figura 7.11: (a) Corte con la presencia de un nódulo. (b) Corte tras aplicar el algoritmo MSKFCM. (c)(d)Imagen con la región del nódulo superpuesta.

Atendiendo a los estudios referenciados en la presente tesis y considerando la evolución en el tiempo del tópico de la detección de nódulos, se presenta la Tabla 7.4. Realizando un análisis de los resultados obtenidos por los diferentes autores, se observa que el rendimiento del prototipo de sistema CAD planteado en la presente tesis es consistente con dichos estudios, presentando sensibilidades en torno al 82 % dentro de un ratio de FP/estudio de 7,3.

Tabla 7.4: Comparativa de sistemas CAD de otros autores.

Estudio	Criterio de tamaño de nódulo	Sensibilidad	Tasa media de FP/estudio
Gori et al. [Gori, 2007]	>5mm	74,7 %	3,8
Murphy et al. [Murphy, 2009]	-	80 %	4,2
Ye et al. [Ye, 2009]	3-20	90,2 %	7,7
Messay et al. [Messay, 2010]	3-30	83 %	3
Tan et al. [Tan, 2011]	3-30	87,5 %	4
Choi et al. [Choi, 2014]	3-30	97,5	6,76

Por otra parte, si bien los resultados obtenidos son prometedores, cabe indicar la limitación que supone el hecho de haber empleado un conjunto de estudios limitado, con lo que en desarrollos futuros sería interesante extender el análisis a un conjunto

más grande, lo que permitiría establecer una evaluación mayor.

En la misma línea, la falta de caracterización de los nódulos incluidos en la base de datos del LIDC supone una limitación a la hora de establecer conclusiones, más detalladas, sobre el rendimiento del clasificador en función de parámetros relevantes como: la tipología, tamaño, estructura, evolución, etc. Si bien este análisis no constituye un objetivo de este trabajo, podría abrir nuevas líneas de investigación.

Por último, cabe señalar que acorde a los resultados obtenidos en la presente tesis se puede concluir que las técnicas de IA analizadas, tanto los algoritmos de clustering difuso, con el algoritmo propuesto MSKFCM como mejor solución a la segmentación de regiones de interés; así como las máquinas de soporte vectorial para la fase de defuzzificación y clasificación, constituyen una solución válida para la creación de un sistema CAD válido para la detección de nódulos pulmonares.

# Capítulo 8

## Conclusiones y principales aportaciones

Las principales conclusiones de la presente tesis se presentan en los siguientes puntos:

- Se ha realizado el análisis, diseño y desarrollo de un prototipo de sistema de ayuda al diagnóstico, enfocado en la detección temprana y eficaz de nódulos pulmonares en imágenes de tomografías axiales computarizadas. Durante las fases del desarrollo se ha analizado la adecuación de diferentes técnicas de Inteligencia Artificial al proceso de detección.
- Se han desarrollado, analizado y evaluado cada una de las fases que conforman la estructura general de un CAD, esto es, la segmentación de la región pulmonar, la posterior identificación de las regiones de interés, la segmentación de los volúmenes candidatos a la presencia de nódulo pulmonares y por último su clasificación en forma de nódulo/no nódulo.
- Se ha realizado el análisis, diseño y desarrollo de un nuevo algoritmo de segmentación automática de la estructura pulmonar combinando técnicas 2D y 3D. Este algoritmo permite separar cada pulmón en volúmenes diferentes y eliminar elementos innecesarios que puedan interferir en el rendimiento del sistema mejorando otras soluciones.
- Se ha analizado y demostrado la posibilidad de aplicar los algoritmos de clustering difuso más relevantes del estado del arte: FCM, SFCM, KFCM y SKFCM, en la fase de detección de regiones de interés candidatas a la presencia de nódulos pulmonares. Se han identificado las bondades y defectos de estos algoritmos.
- Se ha realizado el análisis, diseño, desarrollo y evaluación de un nuevo algoritmo de clustering difuso, el MSKFCM. Se ha comprobado que este algoritmo

reduce las limitaciones de los anteriores algoritmos analizados y mejora la detección de regiones presentando un comportamiento estable.

- Se ha realizado el análisis y evaluación de la mejora en la etapa de defuzzificación de los algoritmos de clustering difuso mediante el uso de técnicas de IA. Se ha analizado la combinación de redes de neuronas artificiales y máquinas de soporte vectorial junto con los mejores algoritmos de clustering difuso tanto en 2D como en 3D, obteniendo buenos resultados en forma de reducción de falsos positivos.
- Se ha realizado el análisis, diseño y desarrollo de un nuevo algoritmo de crecimiento de regiones controladas, partiendo de semillas seleccionadas automáticamente, que permite la identificación y segmentación de los volúmenes candidatos a la presencia de nódulos pulmonares.
- Se ha realizado el análisis, diseño y desarrollo de un nuevo algoritmo que realiza la clasificación de los volúmenes candidatos en forma de nódulo/no nódulo. Se ha demostrado la adecuación en esta fase de técnicas de IA, en concreto, las máquinas de soporte vectorial.
- El sistema CAD desarrollado presenta una sensibilidad del 82% y una tasa de FP/estudio de 7,3. Estos resultados muestran valores similares a los obtenidos por otros CAD presentes en el estado del arte.

# Apéndice A

## Visualizador de imágenes médicas

En este apéndice se realiza una breve introducción del visualizador de imágenes médicas diseñado en el Laboratorio Interdisciplinar de Aplicaciones de la Inteligencia Artificial, por Alberto Rey, Alfonso Castro y Bernardino Arcay; y publicado en el libro “Ambient Assisted Living and Home Care” [Rey, 2012b] en 2012. Este software surge fruto del proyecto fin de carrera, del presente autor, titulado “Desarrollo de un visualizador de imágenes DICOM. Enfocado en la visualización de TACs pulmonares de alta resolución”.

El visualizador ofrece la funcionalidad básica que requiere, el personal clínico, en la tarea diaria del análisis de imagen médica. Además, provee una arquitectura modular a partir de la cual se pueden integrar nuevas funcionalidades en forma de módulos, permitiendo de este modo, soportar nuevas tareas realizadas en la rutina clínica o permitir la integración con otros sistemas del entorno hospitalario.

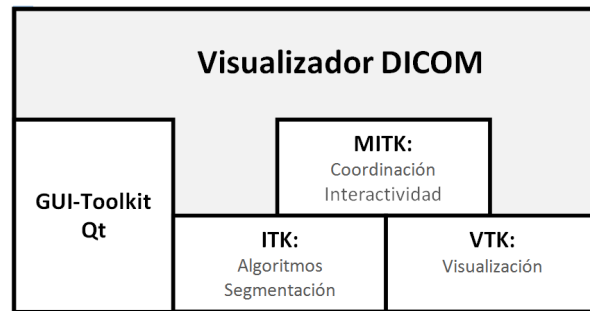
Por otra parte, la interfaz de usuario diseñada proporciona una gran versatilidad al sistema, ya que permite que el usuario modifique, según sus necesidades, el manejo y visualización de varios estudios al mismo tiempo a partir del uso de pestañas agrupables.

El visualizador permite el manejo de los principales formatos de imagen médica como pueden ser DICOM, MetaImage, Analyze, NIFTI, etc. En general, puede extenderse la incorporación de nuevos formatos a través del diseño de clases que permitan su lectura.

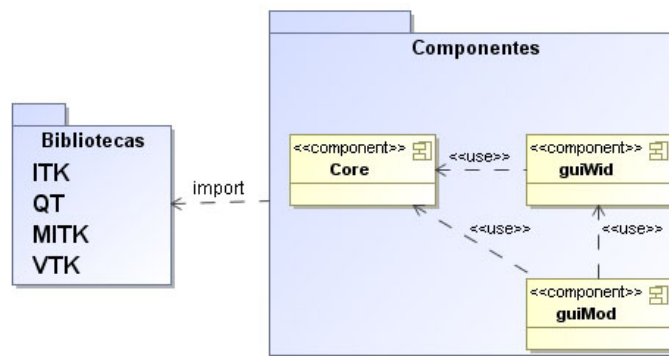
## Arquitectura

El diseño de la aplicación se ha llevado a cabo principalmente a partir de las librerías “Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK)” y Qt, ambas de código abierto. En ciertos componentes no proporcionados por los anteriores frameworks,

se han seleccionado las librerías “Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK)” y “Visualization Toolkit (VTK)”. En la Figura 1a, se muestra la distribución de la arquitectura de alto nivel en función de las librerías que la componen.



(a)



(b)

Figura 1: (a) Arquitectura en base a las librerías empleadas. (a) Arquitectura en base a las componentes desarrollados.

Por contra, la Figura 1b muestra los tres componentes principales de los que consta la aplicación, esto es, el *Core* y los componentes *guiWid* y *guiMod*.

El *Core* se encargar de encapsular aquellos componentes y clases independientes de la capa vista, como por ejemplo, el modelo de datos. Los elementos que componen el modelo datos se basan en representaciones abstractas de elementos físicos y que pueden ser renderizados en una escena de visualización, por ejemplo, imágenes, superficies, puntos, etc.

Por otra parte, el uso de estructuras en forma de árbol permite la visualización y manejo de un modo jerárquico, dentro de una escena, de múltiples objetos interrelacionados físicamente. Cada nodo del árbol, encapsula en su interior el objeto representado, su información geométrica (2D o 3D), un elemento que permite su interacción en la escena y diferentes propiedades con información complementaria.

El componente *guiWid* incluye aquellos objetos visuales que componen la interfaz de usuario y permiten el manejo e interacción con las imágenes. Por consiguiente,



esta capa se encarga del renderizado de objetos en la escena, además del manejo de los eventos generados en respuesta a la interacción del usuario.

El componente *guiMod* está compuesto por un conjunto de módulos independientes que encapsulan funcionalidades dentro de la aplicación. En este sentido, el visualizador propuesto está compuesto inicialmente por los módulos de: visualización, intensidad, medidas y video.

La integración de los módulos dentro de la aplicación se lleva a cabo a partir de un sistema de gestión de plugins. En esencia, cada módulo es definido como un plugin, permitiendo a los usuarios realizar nuevas operaciones sobre el modelo, a través del diseño de la lógica de operaciones y nuevos controles en la interfaz de usuario.

En la Figura 2 se muestra la estructura general que debe seguir el diseño de un módulo/plugin para su correcta integración en el visualizador. En este sentido, cada módulo debe implementar una interfaz común e incorporar un control visual para su manejo. A partir de estos requisitos la clase “QPluginLoader” será capaz de integrar, en tiempo de ejecución y sin ningún otro requerimiento, cada uno de los módulos diseñados en la aplicación.

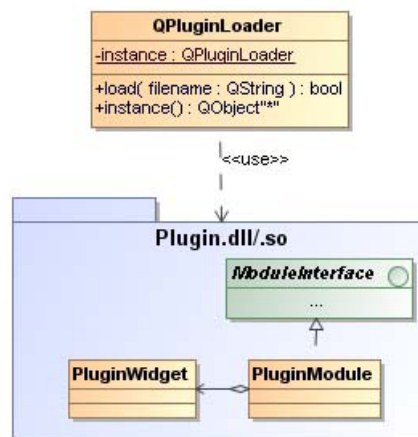


Figura 2: Sistema de gestión de plugins.

Por lo tanto, la integración de nuevas funcionalidades se lleva a cabo de un modo transparente para el usuario y su diseño puede realizarse por múltiples equipos independientes, únicamente implementando una interfaz común.

En la Figura 3a se muestra la interfaz gráfica del visualizador, en la que se observan tres escenas diferentes. Cada escena, representada en cada una de las tres pestañas, muestra un estudio renderizado a partir de cuatro proyecciones diferentes: Sagital, Coronal, Transversal y 3D. En el caso de la escena inferior, junto con el estudio de TAC torácico se muestra superpuesta la superficie de la región pulmonar.

En la Figura 3b se observa un estudio TAC torácico junto con la superposición de la superficie segmentada de las principales vías aéreas.

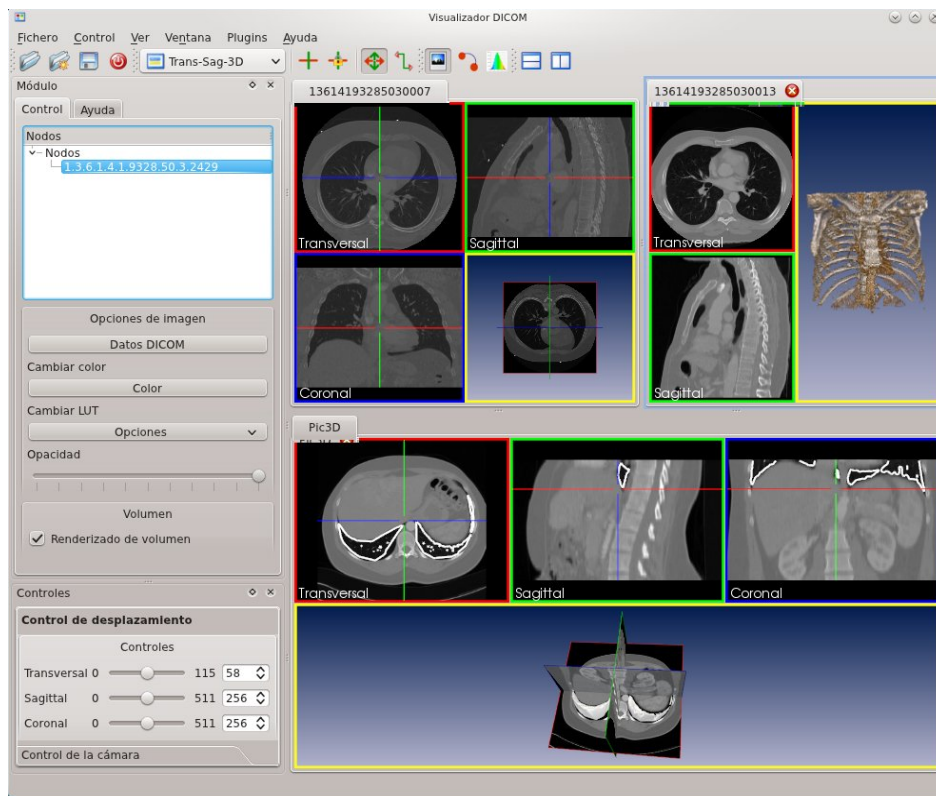
En la Figura 4a y Figura 4b se muestra el interfaz de usuario que modelan las acciones de los módulos de medición y modificación de intensidades a través del histograma, respectivamente.

En el primer caso, se han realizado diferentes mediciones lineales y en forma angular, mostrándose los valores en unidades físicas de milímetros y grados. Dentro de este módulo es posible realizar mediciones de recorridos por lo que se requiere el marcado de varios puntos de control.

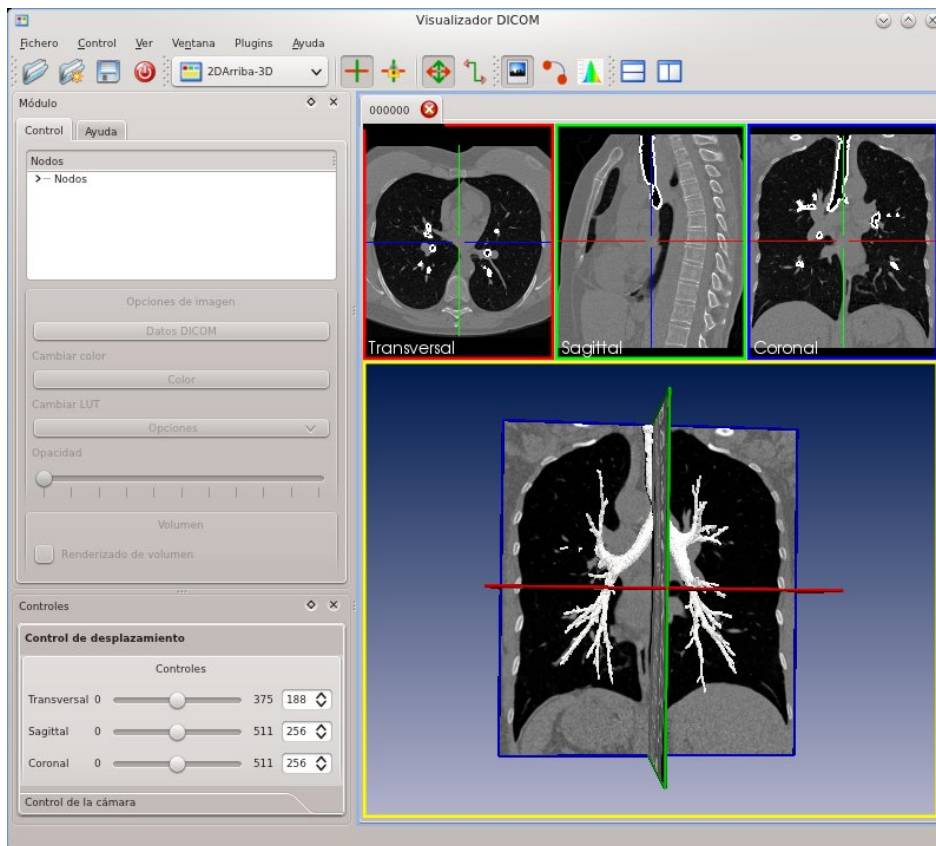
En el caso del módulo de intensidades, modificando los umbrales sobre el histograma es posible modificar el contraste de la escena de forma dinámica. Cabe señalar que un usuario puede aplicar niveles de contraste predefinidos mediante su especificación en un archivo XML

Atendiendo a los objetivos de la presente tesis, el visualizador se ha empleado en diferentes etapas del diseño del sistema CAD. Por ejemplo, en la visualización de estudios DICOM, medición de ROIs y VOIS, superposición de superficies, manejo de intensidades y mapas de colores para el realce de estructuras, etc. Por otra parte, la posibilidad de visualizar y gestionar en varias escenas estudios diferentes, ha sido de gran ayuda y aporta un gran valor a la aplicación diseñada.

Por último, cabe señalar que todas las fases del sistema CAD propuesto en la presente tesis podrían incluirse como un módulo más del visualizador, permitiendo al personal clínico la detección de nódulos pulmonares a partir de estudios TAC en formato DICOM.

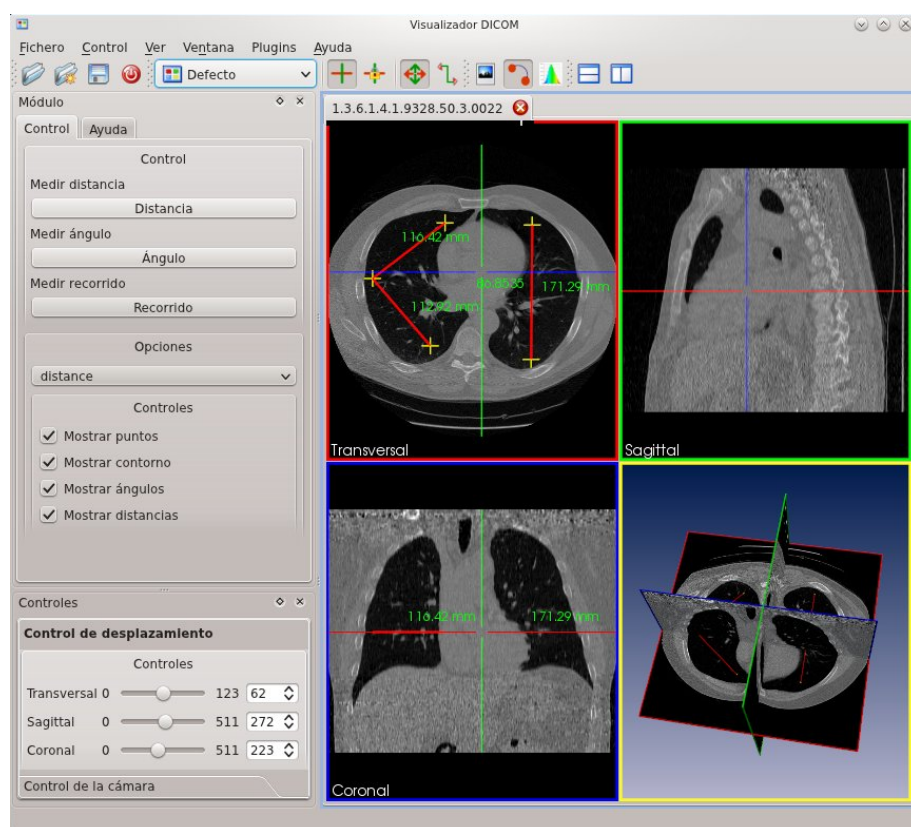


(a)

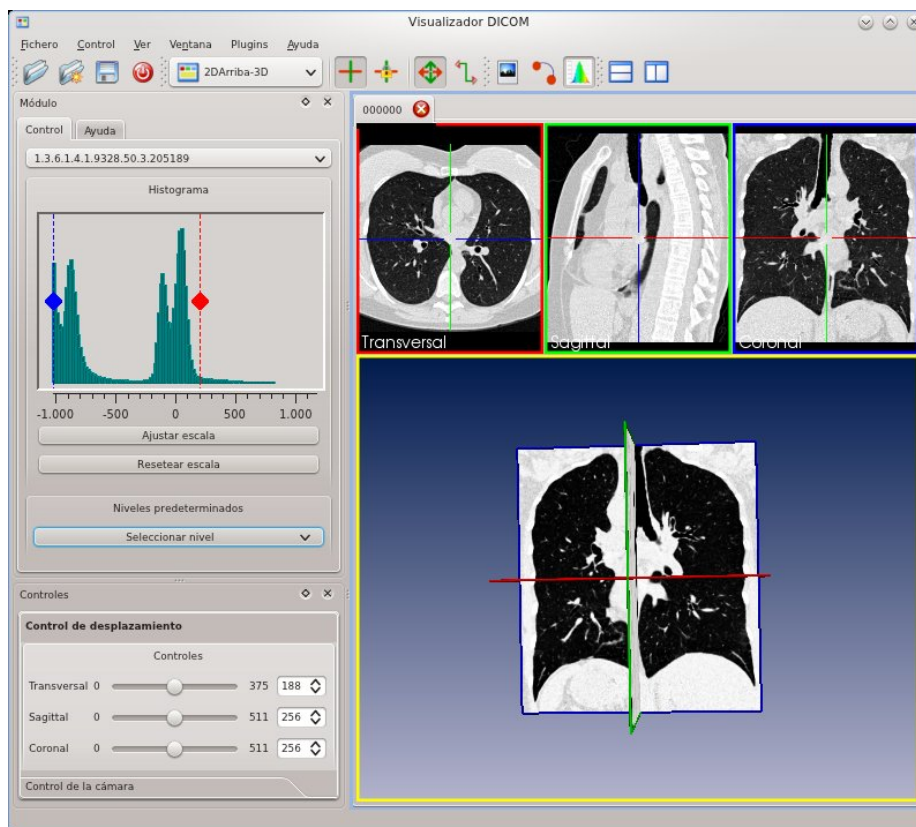


(b)

Figura 3: (a) Distribución de escenas en pestañas. (b) Superposición de TAC torácico y superficie.



(a)



(b)

Figura 4: (a) Módulo de medición. (b) Módulo de intensidades.

# Bibliografía

- [BSVM, 2015] Bsvm: A library for support vector machines. <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/bsvm>. Accedido: 2015-05-01. Citado en p. 30
- [CancerIm, 2015] Cancer imaging archive. <http://www.cancerimagingarchive.net/>. Accedido: 2015-05-01. Citado en p. 29
- [ELCAP, 2015] Elcap public lung image database. <http://www.via.cornell.edu/lungdb.html>. Accedido: 2015-05-01. Citado en p. 26
- [ITK, 2015] Insight segmentation and registration toolkit. <http://www.itk.org/>. Accedido: 2015-05-01. Citado en p. 29
- [Lilly, 2015] Lilly oncología. cancer de pulmón. Accedido: 2015-01-01. Citado en p. 9, 22
- [NELSON, 2015] Nelson project. <http://www.nelsonproject.nl/>. Accedido: 2015-05-01. Citado en p. 26
- [ShanghaiTrial, 2015] Screening for early lung cancer in Shanghai, China. Accedido: 2015-05-01. Citado en p. 5
- [Agam, 2005] Agam, G., Armato, S. G., and Wu, C. (2005). Vessel tree reconstruction in thoracic ct scans with application to nodule detection. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 24(4):486–499. Citado en p. 87
- [Ahmed, 2002] Ahmed, M. N., Yamany, S. M., Mohamed, N., Farag, A., Moriarty, T., et al. (2002). A modified fuzzy c-means algorithm for bias field estimation and segmentation of mri data. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 21(3):193–199. Citado en p. 49
- [Pedrosa, 1997] Alvarez-Pedrosa, C. and Gómez, R. (1997). *Diagnóstico por imagen: tratado de radiología clínica: Pedrosa*. Diagnóstico por imagen: tratado de radiología clínica. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. Citado en p. 11, 12, 14, 17, 20

- [Andrew, 1979] Andrew, A. M. (1979). Another efficient algorithm for convex hulls in two dimensions. *Information Processing Letters*, 9(5):216–219. Citado en p. 45
- [Arimura, 2004] Arimura, H., Katsuragawa, S., Suzuki, K., Li, F., Shiraishi, J., Sone, S., and Doi, K. (2004). Computerized scheme for automated detection of lung nodules in low-dose computed tomography images for lung cancer screening 1. *Academic Radiology*, 11(6):617–629. Citado en p. 23, 62, 104
- [Armato, 1999] Armato, S. G., Giger, M. L., Moran, C. J., Blackburn, J. T., Doi, K., and MacMahon, H. (1999). Computerized detection of pulmonary nodules on ct scans 1. *Radiographics*, 19(5):1303–1311. Citado en p. 23, 47, 62
- [Armato, 2002] Armato, S. G., Li, F., Giger, M. L., MacMahon, H., Sone, S., and Doi, K. (2002). Lung cancer: Performance of automated lung nodule detection applied to cancers missed in a ct screening program 1. *Radiology*, 225(3):685–692. Citado en p. 23, 62
- [Armato, 2004] Armato, S. G. and Sensakovic, W. F. (2004). Automated lung segmentation for thoracic ct: Impact on computer-aided diagnosis1. *Academic Radiology*, 11(9):1011–1021. Citado en p. 23, 31, 32, 39, 62
- [Armato, 2001] Armato III, S. G., Giger, M. L., and MacMahon, H. (2001). Automated detection of lung nodules in ct scans: preliminary results. *Medical physics*, 28(8):1552–1561. Citado en p. 23, 39, 47, 62, 103
- [Armato, 2011] Armato III, S. G., McLennan, G., Bidaut, L., McNitt-Gray, M. F., Meyer, C. R., Reeves, A. P., Zhao, B., Aberle, D. R., Henschke, C. I., Hoffman, E. A., et al. (2011). The lung image database consortium (lidc) and image database resource initiative (idri): a completed reference database of lung nodules on ct scans. *Medical physics*, 38(2):915–931. Citado en p. 5, 27, 89
- [Awai, 2004] Awai, K., Murao, K., Ozawa, A., Komi, M., Hayakawa, H., Hori, S., and Nishimura, Y. (2004). Pulmonary nodules at chest ct: Effect of computer-aided diagnosis on radiologists’ detection performance. *Radiology*, 230(2):347–352. Citado en p. 2, 4, 23, 104
- [Baldwin, 2011] Baldwin, D., Duffy, S., Wald, N., Page, R., Hansell, D., and Field, J. (2011). Uk lung screen (ukls) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose ct screening for lung cancer. *Thorax*, pages thx–2010. Citado en p. 4
- [Beigelman-Aubry, 2009] Beigelman-Aubry, C., Hill, C., Boulanger, X., Brun, A., Leclercq, D., Golmard, J., Grenier, P., and Lucidarme, O. (2009). Evaluation of a

- computer aided detection system for lung nodules with ground glass opacity component on multidetector-row ct. *Journal de radiologie*, 90(12):1843–1849. Citado en p. 16
- [Bezdek, 1981] Bezdek, J. C. (1981). *Pattern recognition with fuzzy objective function algorithms*. Springer Science & Business Media. Citado en p. 48, 50
- [Birdwell, 2005] Birdwell, R. L., Bandodkar, P., and Ikeda, D. M. (2005). Computer-aided detection with screening mammography in a university hospital setting. *Radiology*, 236(2):451–457. Citado en p. 23
- [Bogoni, 2012] Bogoni, L., Ko, J. P., Alpert, J., Anand, V., Fantauzzi, J., Florin, C. H., Koo, C. W., Mason, D., Rom, W., Shiau, M., et al. (2012). Impact of a computer-aided detection (cad) system integrated into a picture archiving and communication system (pacs) on reader sensitivity and efficiency for the detection of lung nodules in thoracic ct exams. *Journal of digital imaging*, 25(6):771–781. Citado en p. 4
- [Böröczky, 2006] Böröczky, L., Zhao, L., and Lee, K. P. (2006). Feature subset selection for improving the performance of false positive reduction in lung nodule cad. *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, 10(3):504–511. Citado en p. 62
- [Boser, 1992] Boser, B. E., Guyon, I. M., and Vapnik, V. N. (1992). A training algorithm for optimal margin classifiers. In *Proceedings of the fifth annual workshop on Computational learning theory*, pages 144–152. ACM. Citado en p. 114
- [Brandman, 2011] Brandman, S. and Ko, J. P. (2011). Pulmonary nodule detection, characterization, and management with multidetector computed tomography. *Journal of thoracic imaging*, 26(2):90–105. Citado en p. 17
- [Brown, 2005] Brown, M. S., Goldin, J. G., Rogers, S., Kim, H. J., Suh, R. D., McNitt-Gray, M. F., Shah, S. K., Truong, D., Brown, K., Sayre, J. W., et al. (2005). Computer-aided lung nodule detection in ct: Results of large-scale observer test1. *Academic radiology*, 12(6):681–686. Citado en p. 4, 23
- [Castro, 2010a] Castro, A., Boveda, C., and Arcay, B. (2010). Comparison of various fuzzy clustering algorithms in the detection of roi in lung ct and a modified kernelized-spatial fuzzy c-means algorithm. In *Information Technology and Applications in Biomedicine (ITAB), 2010 10th IEEE International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine*, pages 1–4. IEEE. Citado en p. 49, 54
- [Castro, 2010b] Castro, A., Bóveda, C., Rey, A., and Arcay, B. (2010b). An analysis of different clustering algorithms for roi detection in high resolutions ct lung

- images. In *Computer Vision and Graphics*, pages 241–248. Springer. Citado en p. 49
- [Catelinois, 2006] Catelinois, O., Rogel, A., Laurier, D., Billon, S., Hemon, D., Verger, P., and Tirmarche, M. (2006). Lung cancer attributable to indoor radon exposure in france: impact of the risk models and uncertainty analysis. Citado en p. 12
- [Chan H., 2004] Chan, H., Sahiner, B., and Hadjiiski, L. (2004). Computer-aided diagnosis in screening mammography. *Advances in Breast Imaging: Physics, Technology, and Clinical Applications—Categorical Course in Diagnostic Radiology Physics*, pages 191–204. Citado en p. 23
- [Chan H.P., 1987] Chan, H.-P., Doi, K., Galhotra, S., Vyborny, C. J., MacMahon, H., and Jokich, P. M. (1987). Image feature analysis and computer-aided diagnosis in digital radiography. i. automated detection of microcalcifications in mammography. *Medical Physics*, 14(4):538–548. Citado en p. 23
- [Chan H.P., 1990] Chan, H.-P., Doi, K., VYBRONY, C. J., Schmidt, R. A., Metz, C. E., Lam, K. L., Ogura, T., Wu, Y., and MacMahon, H. (1990). Improvement in radiologists' detection of clustered microcalcifications on mammograms: The potential of computer-aided diagnosis. *Investigative radiology*, 25(10):1102–1110. Citado en p. 23
- [Chen B., 2004] Chen, B., Hong, C., and Kan, H. (2004). Exposures and health outcomes from outdoor air pollutants in china. Citado en p. 12
- [Chen L., 2011] Chen, L., Chen, C. P., and Lu, M. (2011). A multiple-kernel fuzzy c-means algorithm for image segmentation. *Systems, Man, and Cybernetics, Part B: Cybernetics, IEEE Transactions on*, 41(5):1263–1274. Citado en p. 49
- [Chen S., 2004] Chen, S. and Zhang, D. (2004). Robust image segmentation using fcm with spatial constraints based on new kernel-induced distance measure. *Systems, Man, and Cybernetics, Part B: Cybernetics, IEEE Transactions on*, 34(4):1907–1916. Citado en p. 49, 51, 54
- [Choi, 2014] Choi, W.-J. and Choi, T.-S. (2014). Automated pulmonary nodule detection based on three-dimensional shape-based feature descriptor. *Computer methods and programs in biomedicine*, 113(1):37–54. Citado en p. 125
- [Chuang, 2006] Chuang, K.-S., Tzeng, H.-L., Chen, S., Wu, J., and Chen, T.-J. (2006). Fuzzy c-means clustering with spatial information for image segmentation. *computerized medical imaging and graphics*, 30(1):9–15. Citado en p. 49, 50, 54



- [Clark, 2009] Clark, K. W., Gierada, D. S., Marquez, G., Moore, S. M., Maffitt, D. R., Moulton, J. D., Wolfsberger, M. A., Koppel, P., Phillips, S. R., and Prior, F. W. (2009). Collecting 48,000 ct exams for the lung screening study of the national lung screening trial. *Journal of digital imaging*, 22(6):667–680. Citado en p. 26
- [Cortes, 1995] Cortes, C. and Vapnik, V. (1995). Support-vector networks. *Machine learning*, 20(3):273–297. Citado en p. 114
- [Cover, 1965] Cover, T. (1965). Geomeasureal and statistical properties of systems of linear inequalities in pattern recognition. *IEEE Trans. Electron. Comput.*, 14:326–334. Citado en p. 51
- [Cristianini, 2002] Cristianini, N. and Scholkopf, B. (2002). Support vector machines and kernel methods: the new generation of learning machines. *Ai Magazine*, 23(3):31. Citado en p. 49
- [Croux, 1996] Croux, C. and Ruiz-Gazen, A. (1996). A fast algorithm for robust principal components based on projection pursuit. In *Compstat*, pages 211–216. Springer. Citado en p. 110
- [Das, 2014] Das, M., Mühlenbruch, G., Heinen, S., Mahnken, A., Salganicoff, M., Stanzel, S., Günther, R., and Wildberger, J. (2014). Performance evaluation of a computer-aided detection algorithm for solid pulmonary nodules in low-dose and standard-dose mdct chest examinations and its influence on radiologists. *The British journal of radiology*. Citado en p. 4, 24
- [SEOM, 2014] Sociedad Española de Oncología Médica (2014). Las cifras del cáncer en españa 2014. Technical report, SEOM. Citado en p. 12, 13
- [Dehmeshki, 2007] Dehmeshki, J., Ye, X., Lin, X., Valdivieso, M., and Amin, H. (2007). Automated detection of lung nodules in ct images using shape-based genetic algorithm. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 31(6):408–417. Citado en p. 23, 86
- [Diederich, 1999] Diederich, S., Semik, M., Lentschig, M., Winter, F., Scheld, H., Roos, N., and Bongartz, G. (1999). Helical ct of pulmonary nodules in patients with extrathoracic malignancy: Ct-surgical correlation. *AJR. American journal of roentgenology*, 172(2):353–360. Citado en p. 2
- [Doi, 2006] Doi, K. (2006). Diagnostic imaging over the last 50 years: research and development in medical imaging science and technology. *Physics in medicine and biology*, 51(13):R5. Citado en p. 22

- [Dorai, 1997] Dorai, C. and Jain, A. K. (1997). Cosmos—a representation scheme for 3d free-form objects. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, 19(10):1115–1130. Citado en p. 92
- [Doria, 2009] Doria, D. (2009). Region growing using a criterion on the region boundary. *Insight Journal*. Citado en p. 35
- [El-Baz, 2013] El-Baz, A., Beache, G. M., Gimel'farb, G., Suzuki, K., Okada, K., Elnakib, A., Soliman, A., and Abdollahi, B. (2013). Computer-aided diagnosis systems for lung cancer: challenges and methodologies. *International journal of biomedical imaging*, 2013. Citado en p. 25, 103
- [Farag, 2004] Farag, A. A., El-Baz, A., Gimel'farb, G. G., Falk, R., and Hushek, S. G. (2004). Automatic detection and recognition of lung abnormalities in helical ct images using deformable templates. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI 2004*, pages 856–864. Springer. Citado en p. 37, 47
- [Faugeras, 1993] Faugeras, O. (1993). *Three-dimensional computer vision: a geometric viewpoint*. MIT press. Citado en p. 91
- [Ferlay, 2013] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D., Forman, D., and Bray, F. (2013). Globocan 2012 v1. 0, cancer incidence and mortality worldwide: Iarc cancerbase no. 11 [internet]. international agency for research on cancer, lyon. Technical report. Citado en p. 12
- [Freer, 2001] Freer, T. W. and Ullissey, M. J. (2001). Screening mammography with computer-aided detection: Prospective study of 12,860 patients in a community breast center. *Radiology*, 220(3):781–786. Citado en p. 23
- [Garland, 1961] Garland, L. H. (1961). Bronchial carcinoma—lobar distribution of lesions in 250 cases. *California medicine*, 94(1):7. Citado en p. 16
- [Giger, 1987a] Giger, M. L., Doi, K., MacMahon, H., Dwyer III, S. J., and Schneider, R. H. (1987a). Computerized detection of lung nodules in digital chest radiographs. In *The Marketplace for Industrial Lasers*, pages 384–387. International Society for Optics and Photonics. Citado en p. 23
- [Giger, 1987b] Giger, M. L., Doi, K., MacMahon, H., Dwyer III, S. J., and Schneider, R. H. (1987b). Computerized detection of lung nodules in digital chest radiographs. In *The Marketplace for Industrial Lasers*, pages 384–387. International Society for Optics and Photonics. Citado en p. 23

- [Godoy, 2013] Godoy, M. C., Kim, T. J., White, C. S., Bogoni, L., de Groot, P., Florin, C., Obuchowski, N., Babb, J. S., Salganicoff, M., Naidich, D. P., et al. (2013). Benefit of computer-aided detection analysis for the detection of sub-solid and solid lung nodules on thin-and thick-section ct. *American Journal of Roentgenology*, 200(1):74–83. Citado en p. 4
- [Golosio, 2009] Golosio, B., Masala, G. L., Piccioli, A., Oliva, P., Carpinelli, M., Cataldo, R., Cerello, P., De Carlo, F., Falaschi, F., Fantacci, M. E., et al. (2009). A novel multithreshold method for nodule detection in lung ct. *Medical physics*, 36(8):3607–3618. Citado en p. 104
- [Gori, 2007] Gori, I., Fantacci, M., Martinez, A. P., and Retico, A. (2007). An automated system for lung nodule detection in low-dose computed tomography. In *Medical Imaging*, pages 65143R–65143R. International Society for Optics and Photonics. Citado en p. 125
- [Gurcan, 2002] Gurcan, M. N., Sahiner, B., Petrick, N., Chan, H.-P., Kazerooni, E. A., Cascade, P. N., and Hadjiiski, L. (2002). Lung nodule detection on thoracic computed tomography images: preliminary evaluation of a computer-aided diagnosis system. *Medical Physics*, 29(11):2552–2558. Citado en p. 23, 47, 103
- [Hansell, 2008] Hansell, D. M., Bankier, A. A., MacMahon, H., McLoud, T. C., Muller, N. L., and Remy, J. (2008). Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*, 246(3):697–722. Citado en p. 15
- [Haykin, 2004] Haykin, S. and Network, N. (2004). *A comprehensive foundation*, volume 2. Citado en p. 65
- [Henschke, 2002] Henschke, C. I., Yankelevitz, D. F., Mirtcheva, R., McGuinness, G., McCauley, D., and Miettinen, O. S. (2002). Ct screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *American Journal of Roentgenology*, 178(5):1053–1057. Citado en p. 16, 17
- [Howlader, 2012] Howlader N, Noone AM, K. M. G. J. M. D. A. S. K. C. Y. M. R. J. T. Z. M. A. L. D. C. H. F. E. C. K. e. Seer cancer statistics review 1975-2012. Citado en p. 13
- [Hsu, 2002] Hsu, C.-W. and Lin, C.-J. (2002). A comparison of methods for multiclass support vector machines. *Neural Networks, IEEE Transactions on*, 13(2):415–425. Citado en p. 63, 64
- [Hu, 2001] Hu, S., Hoffman, E., Reinhardt, J. M., et al. (2001). Automatic lung segmentation for accurate quantitation of volumetric x-ray ct images. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 20(6):490–498. Citado en p. 31, 32, 33, 37

- [Hubert, 2005] Hubert, M., Rousseeuw, P. J., and Vanden Branden, K. (2005). Robpca: a new approach to robust principal component analysis. *Technometrics*, 47(1):64–79. Citado en p. 30, 105, 111
- [Jeon, 2012] Jeon, K. N., Goo, J. M., Lee, C. H., Lee, Y., Choo, J. Y., Lee, N. K., Shim, M.-S., Lee, I. S., Kim, K. G., Gierada, D. S., et al. (2012). Computer-aided nodule detection and volumetry to reduce variability between radiologists in the interpretation of lung nodules at low-dose screening ct. *Investigative radiology*, 47(8):457. Citado en p. 4
- [Jiang, 2010] Jiang, J., Trundle, P., and Ren, J. (2010). Medical image analysis with artificial neural networks. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 34(8):617–631. Citado en p. 62, 65, 66
- [Kaiser, 1974] Kaiser, H. F. and Rice, J. (1974). Little jiffy, mark iv. *Educational and psychological measurement*. Citado en p. 109
- [Kanazawa, 1998] Kanazawa, K., Kawata, Y., Niki, N., Satoh, H., Ohmatsu, H., Kakinuma, R., Kaneko, M., Moriyama, N., and Eguchi, K. (1998). Computer-aided diagnosis for pulmonary nodules based on helical ct images. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 22(2):157–167. Citado en p. 23, 47
- [Kannan, 2012] Kannan, S., Ramathilagam, S., Devi, P., and Sathya, A. (2012). Improved fuzzy clustering algorithms in segmentation of dc-enhanced breast mri. *Journal of medical systems*, 36(1):321–333. Citado en p. 49
- [Kanungo, 2002] Kanungo, T., Mount, D. M., Netanyahu, N. S., Piatko, C. D., Silverman, R., and Wu, A. Y. (2002). An efficient k-means clustering algorithm: Analysis and implementation. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, 24(7):881–892. Citado en p. 66
- [Katsuragawa, 1988] Katsuragawa, S., Doi, K., and MacMahon, H. (1988). Image feature analysis and computer-aided diagnosis in digital radiography: Detection and characterization of interstitial lung disease in digital chest radiographs. *Medical Physics*, 15(3):311–319. Citado en p. 23
- [Kobayashi, 1996] Kobayashi, T., Xu, X.-W., MacMahon, H., Metz, C. E., and Doi, K. (1996). Effect of a computer-aided diagnosis scheme on radiologists' performance in detection of lung nodules on radiographs. *Radiology*, 199(3):843–848. Citado en p. 23
- [Koenderink, 1990] Koenderink, J. (1990). *Solid Shape*. Artificial Intelligence Series. Mit Press. Citado en p. 89, 92

- [Kreβel, 1999] Kreβel, U. H. (1999). Advances in kernel methods. chapter Pairwise classification and support vector machines, pages 255–268. Citado en p. 63, 64, 65
- [Kubo, 2002] Kubo, M., Kubota, K., Yamada, N., Kawata, Y., Niki, N., Eguchi, K., Ohmatsu, H., Kakinuma, R., Kaneko, M., Kusumoto, M., et al. (2002). Cad system for lung cancer based on low-dose single-slice ct image. In *Medical Imaging 2002*, pages 1262–1269. International Society for Optics and Photonics. Citado en p. 47
- [Kumar, 2011] Kumar, S. A., Ramesh, J., Vanathi, P., and Gunavathi, K. (2011). Robust and automated lung nodule diagnosis from ct images based on fuzzy systems. In *Process Automation, Control and Computing (PACC), 2011 International Conference On*, pages 1–6. IEEE. Citado en p. 104
- [Kundel, 2008] Kundel, H., Berbaum, K., Dorfman, D., Gur, D., Metz, C., and Swensson, R. (2008). Receiver operating characteristic analysis in medical imaging. *ICRU Report*, 79(8):1. Citado en p. 76
- [Lee, 2001] Lee, Y., Hara, T., Fujita, H., Itoh, S., and Ishigaki, T. (2001). Automated detection of pulmonary nodules in helical ct images based on an improved template-matching technique. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 20(7):595–604. Citado en p. 47, 103
- [Lee, 2012] Lee, Y., Tsai, D.-Y., Hokari, H., Minagawa, Y., Tsurumaki, M., Hara, T., and Fujita, H. (2012). Computerized detection of lung nodules by ct for radiologic technologists in preliminary screening. *Radiological physics and technology*, 5(2):123–128. Citado en p. 4
- [Lemen, 1980] Lemen, R., Dement, J., and Wagoner, J. (1980). Epidemiology of asbestos-related diseases. Citado en p. 12
- [Lerner, 2015] Lerner, J. C., Montagnolo, A. J., Solomon, R. P., Coates, J. V. H., Nobel, M. J. J., Bruley, M. E., Downing, C. G. D., Keller Jr, M. J. P., Myers, J. L., Skorup, T. E., et al. Computed tomography with computer-aided detection for lung cancer screening. Citado en p. 4
- [Li B., 2001] Li, B. and Reinhardt, J. M. (2001). Automatic generation of object shape models and their application to tomographic image segmentation. In *Medical Imaging 2001*, pages 311–322. International Society for Optics and Photonics. Citado en p. 32, 47
- [Li F., 2006] Li, F., Li, Q., Engelmann, R., Aoyama, M., Sone, S., MacMahon, H., and Doi, K. (2006). Improving radiologists' recommendations with computer-aided diagnosis for management of small nodules detected by ct. *Academic radiology*, 13(8):943–950. Citado en p. 4, 23

- [Li Q., 2008] Li, Q., Li, F., and Doi, K. (2008). Computerized detection of lung nodules in thin-section ct images by use of selective enhancement filters and an automated rule-based classifier. *Academic radiology*, 15(2):165–175. Citado en p. 88, 89, 103
- [Lin, 1996] Lin, J.-S., Lo, S.-C. B., Hasegawa, A., Freedman, M. T., and Mun, S. K. (1996). Reduction of false positives in lung nodule detection using a two-level neural classification. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 15(2):206–217. Citado en p. 62
- [Matsumoto, 2006] Matsumoto, S., Kundel, H. L., Gee, J. C., Gefter, W. B., and Hatabu, H. (2006). Pulmonary nodule detection in ct images with quantized convergence index filter. *Medical Image Analysis*, 10(3):343–352. Citado en p. 87, 103
- [Matsumoto, 2013] Matsumoto, S., Ohno, Y., Aoki, T., Yamagata, H., Nogami, M., Matsumoto, K., Yamashita, Y., and Sugimura, K. (2013). Computer-aided detection of lung nodules on multidetector ct in concurrent-reader and second-reader modes: A comparative study. *European journal of radiology*, 82(8):1332–1337. Citado en p. 4
- [McNitt-Gray, 2007] McNitt-Gray, M. F., Armato, S. G., Meyer, C. R., Reeves, A. P., McLennan, G., Pais, R. C., Freymann, J., Brown, M. S., Engelmann, R. M., Bland, P. H., et al. (2007). The lung image database consortium (lidc) data collection process for nodule detection and annotation. *Academic radiology*, 14(12):1464–1474. Citado en p. 27, 28
- [Mekada, 2003] Mekada, Y., Kusanagi, T., Hayase, Y., Mori, K., Hasegawa, J.-i., Toriwaki, J.-i., Mori, M., and Natori, H. (2003). Detection of small nodules from 3d chest x-ray ct images based on shape features. In *International Congress Series*, volume 1256, pages 971–976. Elsevier. Citado en p. 103
- [Mendonça, 2005] Mendonça, P. R., Bhotika, R., Sirohey, S. A., Turner, W. D., Miller, J. V., and Avila, R. S. (2005). Model-based analysis of local shape for lesion detection in ct scans. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2005*, pages 688–695. Springer. Citado en p. 103
- [Messay, 2010] Messay, T., Hardie, R. C., and Rogers, S. K. (2010). A new computationally efficient cad system for pulmonary nodule detection in ct imagery. *Medical Image Analysis*, 14(3):390–406. Citado en p. 23, 32, 47, 103, 117, 125
- [Monga, 1995] Monga, O. and Benayoun, S. (1995). Using partial derivatives of 3d images to extract typical surface features. *Computer vision and image understanding*, 61(2):171–189. Citado en p. 90

- [Müller, 2001] Müller, K.-R., Mika, S., Rätsch, G., Tsuda, K., and Schölkopf, B. (2001). An introduction to kernel-based learning algorithms. *Neural Networks, IEEE Transactions on*, 12(2):181–201. Citado en p. 52
- [Murphy, 2009] Murphy, K., van Ginneken, B., Schilham, A. M., De Hoop, B., Gietema, H., and Prokop, M. (2009). A large-scale evaluation of automatic pulmonary nodule detection in chest ct using local image features and k-nearest-neighbour classification. *Medical Image Analysis*, 13(5):757–770. Citado en p. 86, 87, 93, 104, 117, 125
- [Nietert, 2011] Nietert, P. J., Ravenel, J. G., Taylor, K. K., and Silvestri, G. A. (2011). Influence of nodule detection software on radiologists’ confidence in identifying pulmonary nodules with computed tomography. *Journal of thoracic imaging*, 26(1):48. Citado en p. 2, 23
- [Nishikawa, 2007] Nishikawa, R. M. (2007). Current status and future directions of computer-aided diagnosis in mammography. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 31(4):224–235. Citado en p. 23
- [HHSReport, 2014] U.S. Department of Health and Human Services (2014). The health consequences of smoking—50 years of progress: A report of the surgeon general. Technical report, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. Citado en p. 12
- [Ost, 2003] Ost, D., Fein, A. M., and Feinsilver, S. H. (2003). The solitary pulmonary nodule. *New England Journal of Medicine*, 348(25):2535–2542. Citado en p. 15
- [Otsu, 1975] Otsu, N. (1975). A threshold selection method from gray-level histograms. *Automatica*, 11(285-296):23–27. Citado en p. 35
- [Paez, 2004] Paez, J. G., Jänne, P. A., Lee, J. C., Tracy, S., Greulich, H., Gabriel, S., Herman, P., Kaye, F. J., Lindeman, N., Boggon, T. J., et al. (2004). Egfr mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 304(5676):1497–1500. Citado en p. 12
- [Paik, 2004] Paik, D. S., Beaulieu, C. F., Rubin, G. D., Acar, B., Jeffrey Jr, R. B., Yee, J., Dey, J., and Napel, S. (2004). Surface normal overlap: a computer-aided detection algorithm with application to colonic polyps and lung nodules in helical ct. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 23(6):661–675. Citado en p. 47
- [Pao, 2004] Pao, W., Miller, V., Zakowski, M., Doherty, J., Politi, K., Sarkaria, I., Singh, B., Heelan, R., Rusch, V., Fulton, L., et al. (2004). Egf receptor gene

- mutations are common in lung cancers from “never smoker” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(36):13306–13311. Citado en p. 12
- [Pegna, 2009] Pegna, A. L., Picozzi, G., Mascalchi, M., Carozzi, F. M., Carrozzi, L., Comin, C., Spinelli, C., Falaschi, F., Grazzini, M., Innocenti, F., et al. (2009). Design, recruitment and baseline results of the itlung trial for lung cancer screening with low-dose ct. *Lung Cancer*, 64(1):34–40. Citado en p. 4, 26
- [Pham, 2002] Pham, D. L. (2002). Fuzzy clustering with spatial constraints. In *Image Processing. 2002. Proceedings. 2002 International Conference on*, volume 2, pages II–65. IEEE. Citado en p. 49
- [Pu, 2008] Pu, J., Roos, J., Chin, A. Y., Napel, S., Rubin, G. D., and Paik, D. S. (2008). Adaptive border marching algorithm: automatic lung segmentation on chest ct images. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 32(6):452–462. Citado en p. 31, 32
- [Reeves, 2007] Reeves, A. P., Biancardi, A. M., Apanasovich, T. V., Meyer, C. R., MacMahon, H., van Beek, E. J., Kazerooni, E. A., Yankelevitz, D., McNitt-Gray, M. F., McLennan, G., et al. (2007). The lung image database consortium (lidc): a comparison of different size metrics for pulmonary nodule measurements. *Academic radiology*, 14(12):1475–1485. Citado en p. 89
- [Retico, 2008] Retico, A., Delogu, P., Fantacci, M. E., Gori, I., and Martinez, A. P. (2008). Lung nodule detection in low-dose and thin-slice computed tomography. *Computers in biology and medicine*, 38(4):525–534. Citado en p. 62, 63, 87, 104, 117
- [Rey, 2011a] Rey, A., Arcay, B., and Castro, A. (2011a). Study on various defuzzification methods for fuzzy clustering algorithms to improve rois detection in lung cts. In *Fuzzy Systems (FUZZ), 2011 IEEE International Conference on*, pages 2123–2130. IEEE. Citado en p. 63
- [Rey, 2011b] Rey, A., Castro, A., and Arcay, B. (2011b). Fuzzy clustering algorithms for image segmentation. Citado en p. 30, 49, 54, 75
- [Rey, 2011c] Rey, A., Castro, A., and Arcay, B. (2011c). An improved algorithm for the automatic isolation of lungs in ct studies. In *Biomedical Engineering, 2011 10th International Workshop on*, pages 1–4. IEEE. Citado en p. 33
- [Rey, 2011d] Rey, A., Castro, A., and Arcay, B. (2011d). Study of various neural networks to improve the defuzzification of fuzzy clustering algorithms for rois



- detection in lung cts. In *Advances in Computational Intelligence*, pages 273–281. Springer. Citado en p. 63
- [Rey, 2012a] Rey, A., Arcay, B., and Castro, A. (2012a). Evaluación de algoritmos de clustering difuso espaciales para el uso de vecindades 3d en el análisis de estudios tacs de alta resolución. In *XVI Congreso Español sobre Tecnologías y Lógica Fuzzy. ESTYLF 2012*, pages 498–503. ESTYLF. Citado en p. 75
- [Rey, 2012b] Rey, A., Castro, A., Dafonte, J. C., and Arcay, B. (2012b). A novel visualizer of medical images by integrating an extensible plugin framework. In *Ambient Assisted Living and Home Care*, pages 41–48. Springer. Citado en p. 30, 129
- [Rousseeuw, 1999] Rousseeuw, P. J. and Driessen, K. V. (1999). A fast algorithm for the minimum covariance determinant estimator. *Technometrics*, 41(3):212–223. Citado en p. 110
- [Rubin, 2005] Rubin, G. D., Lyo, J. K., Paik, D. S., Sherbondy, A. J., Chow, L. C., Leung, A. N., Mindelzun, R., Schraedley-Desmond, P. K., Zinck, S. E., Naidich, D. P., et al. (2005). Pulmonary nodules on multi-detector row ct scans: Performance comparison of radiologists and computer-aided detection. *Radiology*, 234(1):274–283. Citado en p. 4, 23
- [Sahiner, 2009] Sahiner, B., Chan, H.-P., Hadjiiski, L. M., Cascade, P. N., Kazerooni, E. A., Chughtai, A. R., Poopat, C., Song, T., Frank, L., Stojanovska, J., et al. (2009). Effect of cad on radiologists’ detection of lung nodules on thoracic ct scans: analysis of an observer performance study by nodule size. *Academic radiology*, 16(12):1518–1530. Citado en p. 23
- [Saita, 2004] Saita, S., Oda, T., Kubo, M., Kawata, Y., Niki, N., Sasagawa, M., Ohmatsu, H., Kakinuma, R., Kaneko, M., Kusumoto, M., et al. (2004). Nodule detection algorithm based on multislice ct images for lung cancer screening. In *Medical Imaging 2004*, pages 1083–1090. International Society for Optics and Photonics. Citado en p. 47
- [Schartz, 2014] Schartz, K., Berbaum, K., Madsen, M., Thompson, B., Mullan, B., Caldwell, R., Hammett, B., Ellingson, A., and Franken Jr, E. (2014). Multiple diagnostic task performance in ct examination of the chest. *The British journal of radiology*. Citado en p. 4
- [Schölkopf, 1997] Schölkopf, B. (1997). *Support vector learning*. GMD-Bericht ; 287. Oldenbourg, München, Germany. Citado en p. 49

- [Schölkopf, 2001] Schölkopf, B., Platt, J. C., Shawe-Taylor, J., Smola, A. J., and Williamson, R. C. (2001). Estimating the support of a high-dimensional distribution. *Neural computation*, 13(7):1443–1471. Citado en p. 115
- [Schölkopf, 1998] Schölkopf, B., Smola, A., and Müller, K.-R. (1998). Nonlinear component analysis as a kernel eigenvalue problem. *Neural computation*, 10(5):1299–1319. Citado en p. 49
- [Schölkopf, 2000] Schölkopf, B., Smola, A. J., Williamson, R. C., and Bartlett, P. L. (2000). New support vector algorithms. *Neural computation*, 12(5):1207–1245. Citado en p. 114
- [Sethian, 1999] Sethian, J. A. (1999). *Level set methods and fast marching methods: evolving interfaces in computational geometry, fluid mechanics, computer vision, and materials science*, volume 3. Cambridge university press. Citado en p. 45
- [Shah, 2003] Shah, P. K., Austin, J. H., White, C. S., Patel, P., Haramati, L. B., Pearson, G. D., Shiau, M. C., and Berkmen, Y. M. (2003). Missed non-small cell lung cancer: Radiographic findings of potentially resectable lesions evident only in retrospect 1. *Radiology*, 226(1):235–241. Citado en p. 2
- [Shiraishi, 2011] Shiraishi, J., Li, Q., Appelbaum, D., and Doi, K. (2011). Computer-aided diagnosis and artificial intelligence in clinical imaging. In *Seminars in nuclear medicine*, volume 41, pages 449–462. Elsevier. Citado en p. 3
- [Siegelman, 1986] Siegelman, S. S., Khouri, N., Leo, F., Fishman, E., Braverman, R., and Zerhouni, E. (1986). Solitary pulmonary nodules: Ct assessment. *Radiology*, 160(2):307–312. Citado en p. 17
- [Sirohey, 2007] Sirohey, S. (2007). Lung vcar: a technical description. ge healthcare web site, 2005. Citado en p. 24
- [Sonka, 2000] Sonka, M. and Fitzpatrick, J. M. (2000). *Handbook of medical imaging (Volume 2, Medical image processing and analysis)*. Citado en p. 65
- [Sun, 2006] Sun, X., Zhang, H., and Duan, H. (2006). 3d computerized segmentation of lung volume with computed tomography. *Academic radiology*, 13(6):670–677. Citado en p. 31, 33
- [Sutton, 2000] Sutton, M. A., Bezdek, J., and Cahoon, T. (2000). *Handbook of Medical Imaging: Processing and Analysis*, chapter Image Segmentation by Fuzzy Clustering: Methods and Issues, pages 87–126. Citado en p. 48
- [Suzuki, 2012] Suzuki, K. (2012). Pixel-based machine learning in medical imaging. *Journal of Biomedical Imaging*, 2012:1. Citado en p. 104

- [Suzuki, 2003] Suzuki, K., Armato III, S. G., Li, F., Sone, S., and Doi, K. (2003). Massive training artificial neural network (mtann) for reduction of false positives in computerized detection of lung nodules in low-dose computed tomography. *Medical Physics*, 30(7):1602–1617. Citado en p. 62, 104, 117
- [Swensen, 2005] Swensen, S. J., Jett, J. R., Hartman, T. E., Midthun, D. E., Mandrekar, S. J., Hillman, S. L., Sykes, A.-M., Aughenbaugh, G. L., Bungum, A. O., and Allen, K. L. (2005). Ct screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*, 235(1):259–265. Citado en p. 16
- [Swensen, 1999] Swensen, S. J., Silverstein, M. D., Edell, E. S., Trastek, V. F., Aughenbaugh, G. L., Ilstrup, D. M., and Schleck, C. D. (1999). Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. In *Mayo Clinic Proceedings*, volume 74, pages 319–329. Elsevier. Citado en p. 15
- [Swensen, 2000] Swensen, S. J., Viggiano, R. W., Midthun, D. E., Müller, N. L., Sherrick, A., Yamashita, K., Naidich, D. P., Patz, E. F., Hartman, T. E., Muhm, J. R., et al. (2000). Lung nodule enhancement at ct: Multicenter study. *Radiology*, 214(1):73–80. Citado en p. 16
- [Tan, 2011] Tan, M., Deklerck, R., Jansen, B., Bister, M., and Cornelis, J. (2011). A novel computer-aided lung nodule detection system for ct images. *Medical physics*, 38(10):5630–5645. Citado en p. 23, 47, 104, 117, 125
- [Tanino, 2003] Tanino, M., Takizawa, H., Yamamoto, S., Matsumoto, T., Tateno, Y., and Iinuma, T. (2003). A detection method of ground glass opacities in chest x-ray ct images using automatic clustering techniques. In *Medical Imaging 2003*, pages 1728–1737. International Society for Optics and Photonics. Citado en p. 104
- [Teague, 2010] Teague, S. D., Trilakis, G., and Dharaiya, E. (2010). Lung nodule computer-aided detection as a second reader: influence on radiology residents. *Journal of computer assisted tomography*, 34(1):31–39. Citado en p. 4, 23
- [Team, 2011] Team, N. L. S. T. R. et al. (2011). Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine*, 365(5):395. Citado en p. 4
- [Team, 2014] Team, R. C. (2014). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Citado en p. 30
- [Teramoto, 2013] Teramoto, A. and Fujita, H. (2013). Fast lung nodule detection in chest ct images using cylindrical nodule-enhancement filter. *International journal of computer assisted radiology and surgery*, 8(2):193–205. Citado en p. 104

- [Thirion, 1995] Thirion, J.-P. and Gourdon, A. (1995). Computing the differential characteristics of iso-intensity surfaces. *Computer vision and image understanding*, 61(2):190–202. Citado en p. 90
- [Ukil, 2005] Ukil, S., Hoffman, E. A., and Reinhardt, J. M. (2005). Automatic lung lobe segmentation in x-ray ct images by 3d watershed transform using anatomic information from the segmented airway tree. In *Medical Imaging*, pages 556–567. International Society for Optics and Photonics. Citado en p. 31
- [van Rikxoort, 2009] van Rikxoort, E. M., de Hoop, B., Viergever, M. A., Prokop, M., and van Ginneken, B. (2009). Automatic lung segmentation from thoracic computed tomography scans using a hybrid approach with error detection. *Medical physics*, 36(7):2934–2947. Citado en p. 32, 33, 34, 45, 117
- [van Rikxoort, 2008] van Rikxoort, E. M., Van Ginneken, B., Klik, M., and Prokop, M. (2008). Supervised enhancement filters: application to fissure detection in chest ct scans. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 27(1):1–10. Citado en p. 31, 87
- [Vapnik, 1995] Vapnik, V. (1995). *The nature of statistical learning theory*. Springer-Verlag New York, Inc. Citado en p. 63
- [Vapnik, 1998] Vapnik, V. (1998). *Statistical Learning Theory*. John Wiley and Sons, Inc. Citado en p. 63
- [Weston, 1999] Weston, J. and Watkins, C. (1999). Multi-class support vector machines. In *Proceedings 7th ESANN. Brussels*. Citado en p. 63, 65
- [Winer-Muram, 2006] Winer-Muram, H. T. (2006). The solitary pulmonary nodule. *Radiology*, 239(1):34–49. Citado en p. 2, 15, 16
- [Wu, 2003] Wu, Z.-d., Xie, W.-x., and Yu, J.-p. (2003). Fuzzy c-means clustering algorithm based on kernel method. In *Computational Intelligence and Multimedia Applications, 2003. ICCIMA 2003. Proceedings. Fifth International Conference on*, pages 49–54. IEEE. Citado en p. 49
- [Yamada, 2003] Yamada, N., Kubo, M., Kawata, Y., Niki, N., Eguchi, K., Omatsu, H., Kakinuma, R., Kaneko, M., Kusumoto, M., Nishiyama, H., et al. (2003). Roi extraction of chest ct images using adaptive opening filter. In *Medical Imaging 2003*, pages 869–876. International Society for Optics and Photonics. Citado en p. 47
- [Yang, 2012] Yang, N., He, R., Zheng, W.-S., and Wang, X. (2012). Robust large margin discriminant tangent analysis for face recognition. *Neural Computing and Applications*, 21(2):269–279. Citado en p. 103

- [Ye, 2009] Ye, X., Lin, X., Dehmeshki, J., Slabaugh, G., and Beddoe, G. (2009). Shape-based computer-aided detection of lung nodules in thoracic ct images. *Bio-medical Engineering, IEEE Transactions on*, 56(7):1810–1820. Citado en p. 86, 104, 125
- [Yim, 2005] Yim, Y., Hong, H., and Shin, Y. G. (2005). Hybrid lung segmentation in chest ct images for computer-aided diagnosis. In *Enterprise networking and Computing in Healthcare Industry, 2005. HEALTHCOM 2005. Proceedings of 7th International Workshop on*, pages 378–383. IEEE. Citado en p. 37
- [Yoshida, 2002] Yoshida, H., Masutani, Y., Maceneaney, P., Rubin, D. T., and Dachman, A. H. (2002). Computerized detection of colonic polyps at ct colonography on the basis of volumetric features: Pilot study. *Radiology*, 222(2):327–336. Citado en p. 23
- [Zadeh, 1965] Zadeh, L. A. (1965). Fuzzy sets. *Information and control*, 8(3):338–353. Citado en p. 48
- [Zanaty, 2009] Zanaty, E. A., Aljahdali, S., and Debnath, N. (2009). A kernelized fuzzy c-means algorithm for automatic magnetic resonance image segmentation. *Journal of computational methods in science and engineering*, 9(2):123. Citado en p. 49
- [Zhang D., 2002] Zhang, D. and Chen, S. (2002). Fuzzy clustering using kernel method. In *The 2002 International Conference on Control and Automation, 2002. ICCA, 2002*, pages 123–127. Citado en p. 49, 52, 54
- [Zhang D.Q., 2004] Zhang, D.-Q. and Chen, S.-C. (2004). A novel kernelized fuzzy c-means algorithm with application in medical image segmentation. *artificial intelligence in medicine*, 32(1):37–50. Citado en p. 49, 52
- [Zhang L., 2004] Zhang, L., Fang, M., Naidich, D. P., and Novak, C. L. (2004). Consistent interactive segmentation of pulmonary ground glass nodules identified in ct studies. In *Medical Imaging 2004*, pages 1709–1719. International Society for Optics and Photonics. Citado en p. 104
- [Zhang X., 2005] Zhang, X., McLennan, G., Hoffman, E. A., and Sonka, M. (2005). Automated detection of small-size pulmonary nodules based on helical ct images. In *Information Processing in Medical Imaging*, pages 664–676. Springer. Citado en p. 86
- [Zhao, 2012] Zhao, Y., de Bock, G. H., Vliegenthart, R., van Klaveren, R. J., Wang, Y., Bogoni, L., de Jong, P. A., Mali, W. P., van Ooijen, P. M., and Oudkerk, M.

- (2012). Performance of computer-aided detection of pulmonary nodules in low-dose ct: comparison with double reading by nodule volume. *European radiology*, 22(10):2076–2084. Citado en p. 4
- [Zhou, 2007] Zhou, C., Chan, H.-P., Sahiner, B., Hadjiiski, L. M., Chughtai, A., Patel, S., Wei, J., Ge, J., Cascade, P. N., and Kazerooni, E. A. (2007). Automatic multiscale enhancement and segmentation of pulmonary vessels in ct pulmonary angiography images for cad applications. *Medical physics*, 34(12):4567–4577. Citado en p. 31, 87