



DETECCIÓN AUTOMATIZADA DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Descargo parcial PBL



22 DE ENERO DE 2021

AINHOA ARRUABARRENA ORTIZ
EDGAR AZPIAZU CRESPO

RESUMEN

El proyecto descrito en el documento se corresponde con el PBL (Project Based Learning) de título “Detección Automatizada del Glioblastoma Multiforme” desarrollado en la Universidad de Mondragón en el Máster de Tecnologías Biomédicas. Se presenta un descargo parcial que recoge los primeros pasos realizados para la implementación de un sistema automatizado cuyos objetivos son la identificación del Glioblastoma Multiforme en resonancias magnéticas para su diagnóstico y el desarrollo de un modelo de inteligencia artificial capaz de realizar una predicción de las probabilidades de supervivencia del paciente y reaparición del tumor. El documento está compuesto por un estado del arte y por los avances realizados en el preprocesamiento de las imágenes (*skull-stripping*) y en la segmentación del tumor.

ABSTRACT

The project described in the document corresponds to the PBL (Project Based Learning) entitled "Detección Automatizada del Glioblastoma Multiforme" developed at the University of Mondragon in the Master of Biomedical Technologies. A partial release is presented, which reflects the first steps taken towards the implementation of an automated system whose objectives are the identification of Multiform Glioblastoma in magnetic resonances for its diagnosis and the development of an artificial intelligence model capable of making a prediction of the patient's survival probabilities and tumour reappearance. The document is composed of a state of the art and advances in image pre-processing (*skull-stripping*) and tumour segmentation.

LABURPENA

Dokumentu honetan azaltzen den proiektua Mondragon Unibertsitateko Teknologia Biomedikoen Masterrean garatu da PBL (Project Based Learning) metodologia jarraituz “Detección Automatizada del Glioblastoma Multiforme” izendapenarekin. Orain arte garatutako pausuak biltzen dituen deskargu partzial bat aurkezten da azken helburu bezala erresonantzia magnetikoetan Glioblastoma Multiformeen identifikazioa helburu duen proiektuan. Gainera, beraien diagnostikoa egin nahi da alde batetik eta gaixoen biziraupen eta berrerortze aukerak iragarriko dituen adimen artifizialeko eredu bat bestetik. Dokumentu honek literaturaren analisi bat eta irudien aurre prozesaketan (*skull stripping*) eta tumoreen segmentazioan egindako aurrerapausoak biltzen ditu.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	Contexto.....	1
1.2.	Objetivos	3
1.3.	Planificación	3
1.3.1.	Diagrama de Gantt	5
2.	ESTADO DEL ARTE	7
2.1.	Glioblastoma multiforme.....	7
2.1.1.	Clasificación de los gliomas.....	7
2.1.2.	Adquisición de imágenes	8
2.1.3.	Proceso de segmentación	9
2.1.4.	Métodos de segmentación	11
2.2.	Métodos de Machine Learning.....	12
2.2.1.	Aprendizaje supervisado.....	13
2.2.2.	Aprendizaje no supervisado.....	15
2.2.1.	Técnicas de Deep Learning	16
2.2.2.	Evaluación de los sistemas.....	17
2.2.3.	Aplicaciones	20
2.3.	Detección de Glioblastoma mediante Machine Learning	22
2.3.1.	Técnicas tradicionales de Machine Learning	22
2.3.2.	Nuevas técnicas de Deep Learning	24
3.	DISEÑO DE LA SOLUCIÓN	27
3.1.	Requisitos técnicos	27
3.2.	Arquitectura	28
3.3.	Dataset	28
3.3.1.	Tratamiento dataset	29
3.4.	Herramientas	30
4.	DESARROLLO	31
4.1.	Preprocesamiento de imágenes	31
4.1.1.	Mejora de la calidad de la imagen	31
4.1.2.	Eliminación del cráneo	31

4.2.	Segmentación del Glioma	35
5.	EVALUACIÓN	38
5.1.	Algoritmo para la eliminación del cráneo.....	38
5.1.1.	Dataset	38
5.1.2.	Resultados.....	38
6.	CONCLUSIONES	40
7.	LÍNEAS FUTURAS	41
8.	BIBLIOGRAFÍA	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Proceso del diagnóstico. Figura traducida de [8].	2
Figura 2. Diagrama de Gantt del proyecto.	6
Figura 3. Clasificación de los gliomas. Figura traducida de [11].	7
Figura 4. Tipos de RM para la detección de tumores. Figura traducida de [15]	8
Figura 5. Bloques principales utilizados en la segmentación. Figura traducida de [17]	9
Figura 6. Segmentación de tumor cerebral semiautomática [27]	11
Figura 7. Ejemplo de aprendizaje no supervisado. Figura traducida de [36].	15
Figura 8: Arquitectura simple de una CNN, formada por 5 capas [41]	16
Figura 9. Matriz de confusión. Figura traducida de [16].	18
Figura 10. Curva PR para distintos valores de umbral [44].	19
Figura 11. Ejemplo de curva ROC [44].	20
Figura 12. Histogramas de la distribución de las características más predictivas de la esperanza de vida [55].	23
Figura 13. Flujo de trabajo del análisis radiómico [62].	25
Figura 14. CNN usada para la segmentación de tumores cerebrales [64]	26
Figura 15. Esquema de la arquitectura del diseño de la solución.	28
Figura 16. Ejemplo de paciente extraído del JSON	29
Figura 17. Algoritmo McStrip. Imagen traducida de [72].	32
Figura 18. Máscara del Nivel 1 obtenida en el algoritmo McStrip.	33
Figura 19. Máscara del Nivel 2 obtenida en el algoritmo McStrip.	33
Figura 20. Diagrama del algoritmo BSE.	33
Figura 21. Máscara del Nivel 3 obtenida en el algoritmo McStrip.	34
Figura 22. Máscara de Consenso obtenida en el algoritmo McStrip.	34
Figura 23: Algoritmo implementado para la segmentación del tumor.	35
Figura 24: Aproximación del histograma mediante la mezcla de Gaussianas [75].	35
Figura 25: Determinación de los h-domes de una imagen en escala de grises [77]	36

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados de los algoritmos de aprendizaje supervisado [37].	14
Tabla 2. Información sobre el dataset	30
Tabla 3. Resultados por sujeto de la evaluación de la extracción de cerebro.	39
Tabla 4. Media de las métricas obtenidas.	39

LISTA DE ACRÓNIMOS

ACC. *Accuracy*
ANN. *Artificial Neural Network*
AUC. *Area Under the Curve*
BD. *Base de Datos*
CNN. *Redes neuronales convolucionales*
CR. *Radiografía Computarizada*
DL. *Deep Learning*
FLAIR. *Fluid Attenuated Inversion Recovery*
FN. *False Negative*
FP. *False Positive*
FPR. *False Positive Rate*
GBM. *Glioblastoma Multiforme*
IA. *Inteligencia Artificial*
ICA. *Independent Component Analysis*
LCE. *Líquido Cerebroespinal*
MB. *Materia Blanca*
MG. *Materia Gris*
ML. *Machine Learning*
NPV. *Negative Predictive Value*
OMS. *Organización Mundial de la Salud*
PCA. *Principal Component Analysis*
PPV. *Positive Predictive Value*
RM. *Resonancia Magnética*
ROC. *Receiver Operating Characteristic*
ROI. *Región de interés*
SNR. *Signal to Noise Ratio*
SVM. *Support Vector Machines*
SVRF. *Support Vector Random Field*
TAC. *Tomografía Axial Computarizada*
TN. *True Negative*
TNR. *True Negative Rate*
TP. *True Positive*
TPR. *True Positive Rate*

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Contexto

El cáncer es el nombre que se da a un conjunto de enfermedades relacionadas. En todos los tipos de cáncer, algunas de las células del cuerpo empiezan a dividirse sin detenerse y se diseminan a los tejidos del derredor [1].

Dentro de los distintos tipos de cáncer, glioma es el término utilizado para referirse a los tumores cerebrales primarios que, a su vez, se clasifican dependiendo de la célula que lo origina. Son los tumores más comunes del sistema nervioso central y agrupan casi el 80% de todos los tipos de tumores del cerebro. En este grupo se incluye el Glioblastoma multiforme (GBM), el tumor más maligno [2].

Los principales tipos de tratamiento actualmente consisten en una combinación entre una cirugía que tiene como objetivo la resección máxima del tumor, radioterapia y quimioterapia. A pesar de estos tratamientos y los avances realizados, siguen sin ser muy eficaces y los pacientes tienen una esperanza de vida alrededor de 16-18 meses y tan solo el 3-5% sobrevive los 5 años [3]. A pesar de que su incidencia sea de menos de 10 por 100000 personas, su mal pronóstico lo convierte en un problema crucial de salud pública. Puede darse a cualquier edad, pero tiene mayor incidencia en el rango de 55 a 60 años.

Una detección precoz del cáncer es de suma importancia. La detección y diagnóstico mediante técnicas de imagen avanzadas reduce la necesidad de una cirugía exploratoria para ello. Además, la posibilidad de detectar y tratar un glioma de bajo grado, antes de que progrese a un GBM, puede marcar la diferencia entre la vida y la muerte [4]. Así, se podrían tratar cuando todavía son pequeños antes de que se conviertan en malignos y aún pueden ser curables mediante cirugía mínimamente invasiva o incluso por métodos de radiación estereotáctica como la radiocirugía [5]. Cabe destacar que no siempre es posible detectar un glioma de bajo grado ya que a veces se generan de nuevo sin evidencias de un precursor de menor grado [6]. La fundación del GBM afirma que una detección precoz podría llegar a posibilitar un tratamiento sin cirugía. También expone que varios estudios han demostrado que la resección del GBM puede estimular cualquier célula cancerígena no eliminada y hacer que crezca hasta un 75% más rápido que antes de la intervención, dando aún más importancia a la detección [7].

Los datos que se extraen para el diagnóstico como para el seguimiento de esta enfermedad se realizan de forma manual habitualmente, siendo evaluados por profesionales para la toma de decisiones.

El proceso de diagnóstico es una actividad compleja y colaborativa que pide de un razonamiento clínico y recogida de información con el objetivo de determinar el estado de salud del paciente. Es un proceso (Figura 1) que se extiende en el tiempo, siendo

iterativo y mientras se da la recogida de información, el objetivo es reducir las dudas sobre el diagnóstico, limitar las distintas posibilidades para el resultado del diagnóstico y desarrollar un entendimiento más preciso y completo del problema de salud del paciente.

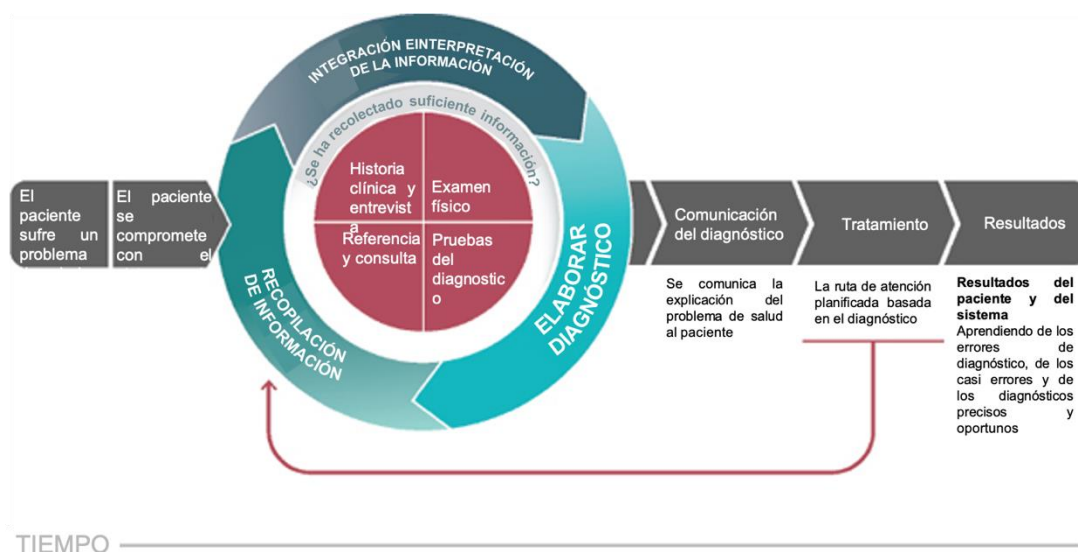


Figura 1. Proceso del diagnóstico. Figura traducida de [8].

La obtención de un diagnóstico correcto es clave, ya que proporciona información sobre el estado del paciente y es la información sobre la cual se basan los tratamientos posteriores para la mejora de este. Los servicios de salud cuentan con un error común para todos los ámbitos de estudio, los errores en el diagnóstico, que siguen produciéndose en una alta proporción.

Es probable que la mayoría de las personas experimente al menos un error de diagnóstico en su vida, a veces con consecuencias devastadoras. Los errores de diagnóstico pueden causar daño a los pacientes al impedir o retrasar el tratamiento adecuado, proporcionar un tratamiento innecesario o perjudicial, o tener repercusiones psicológicas o financieras. Por ejemplo, se han encontrado los siguientes datos [8].

- Un cálculo conservador encontró que el 5% de los adultos de EE. UU. que buscan atención médica cada año experimentan un error de diagnóstico [9].
- La investigación durante décadas sobre las autopsias ha demostrado que los errores de diagnóstico contribuyen a aproximadamente el 10% de las muertes de pacientes.
- Las revisiones de los registros médicos sugieren que los errores de diagnóstico representan entre el 6 y el 17 % de los eventos adversos del hospital.
- Los errores de diagnóstico son el principal tipo de reclamaciones por negligencia médica pagadas, tienen casi el doble de probabilidades de haber resultado en la muerte del paciente en comparación con otras reclamaciones, y representan la mayor proporción de los pagos totales.

A pesar de la presencia generalizada de los errores de diagnóstico y del riesgo de que se produzcan graves daños a los pacientes, estos no han sido muy considerados a la hora de mejorar la calidad y seguridad de los pacientes en los servicios de salud. Sin un enfoque dedicado a mejorar el diagnóstico, estos errores probablemente empeorarán a medida que la prestación de la atención de la salud y el proceso de diagnóstico sigan aumentando en complejidad.

En un futuro, el objetivo es que la inteligencia artificial (IA) sea la encargada de realizar un primer diagnóstico de una forma más precisa a la que pueda realizar el profesional, sirviendo de base para un mejor diagnóstico y formando parte de la experiencia de la medicina personalizada. Hoy en día existen sistemas de este tipo aplicadas a la oncología, como por ejemplo el sistema IBM Watson, encargado de asistir a los médicos a la hora de planificar el tratamiento mediante el análisis de datos clínicos, datos genéticos e imágenes médicas, realizando recomendaciones [10].

1.2. Objetivos

Teniendo todo esto en cuenta, se quiere desarrollar un sistema basado en IA que sea capaz de detectar un GBM partiendo de imágenes médicas adquiridas mediante resonancia magnética (RM) o tomografía axial computarizada (TAC). Asimismo, se quieren combinar las características del tumor extraídas de las imágenes como pueden ser su posición, tamaño, forma o textura con otros datos poblacionales y hábitos de vida sobre los pacientes para tratar de encontrar alguna relación con la aparición del GBM.

El objetivo principal del proyecto es desarrollar un sistema inteligente que realice las siguientes funciones.

- Obtener un primer diagnóstico mediante la detección del tumor desde las imágenes médicas y obtener una clasificación de este.
- Predecir la probabilidad de supervivencia del paciente.
- Pronosticar las posibilidades de tener una recaída tras la eliminación del tumor.

1.3. Planificación

Para la planificación del proyecto, este ha sido dividido en distintas fases que marcarán el desarrollo y son necesarias para alcanzar el objetivo fijado.

1. Elaboración de un estado del arte sobre la detección del GBM multiforme y de las técnicas empleadas para su diagnóstico. El estado del arte deberá contener información sobre los siguientes puntos.
 - Información sobre el impacto que tiene este diagnóstico, un análisis de datos numéricos sobre la aparición del tumor, por ejemplo, sintomatología, tasa de mortalidad o tratamiento tras diagnóstico.
 - Información sobre sistemas de detección y diagnóstico que hayan sido desarrollados hasta la fecha y puedan ser encontrados en distintas publicaciones. Estos sistemas no deben ser necesariamente para el

diagnóstico del GBM multiforme. Diferentes métricas y parámetros de evaluación del sistema inteligente que se encuentran en la literatura deberán de ser analizados para poder aplicar estos al desarrollo del sistema propio y realizar una evaluación correcta de este.

2. Obtención del conjunto de datos con los datos poblacionales y las imágenes médicas necesarias para el desarrollo del proyecto.
 - Selección de un conjunto de datos que contenga un mínimo de 50 sujetos, incluyendo imágenes y biomarcadores asociados a los sujetos.
3. Análisis del problema y planteamiento de su resolución de forma clara. Definir los diferentes pasos por los que pasarán los datos para la obtención del sistema inteligente, nombrando todas las herramientas que vayan a usarse en el proyecto y el papel que tienen estas en la resolución de este.
4. Aprendizaje del lenguaje de programación Python para su empleo en el desarrollo del proyecto.
 - Aprendizaje de Python básico.
 - Aprendizaje de las librerías de Python para el procesamiento de imagen, Machine Learning (ML) y Deep Learning (DL).
5. Análisis de las imágenes médicas para la detección del GBM.
 - Procesamiento previo de las imágenes médicas para facilitar el paso posterior de identificación del tumor.
 - Localización del tumor mediante técnicas de procesamiento de imagen.
 - Extracción de marcadores a partir de la imagen procesada para el sistema de predicción.
 - Se plantea la detección de la zona del tumor mediante DL (identificación en la propia imagen de la zona del GBM) como mejora para el sistema. (Extra)
6. Desarrollo del sistema de predicción mediante los datos poblacionales y los marcadores extraídos mediante ML / DL.
 - Selección de los parámetros poblacionales para el desarrollo del sistema.
 - Organización y procesamiento de los datos que van a ser empleados por el sistema inteligente.
 - Elaboración del sistema de detección y predicción del desarrollo del GBM en un futuro.
7. Validación del sistema inteligente mediante el cálculo de distintas métricas de evaluación extraídas en el estado del arte. La fiabilidad del resultado final deberá ser evaluada de forma adecuada acorde a los métodos empleados en otras soluciones.

La siguiente fase se plantea como una fase opcional, la cual será desarrollada solamente en caso de contar con tiempo extra para el desarrollo del proyecto.

8. Desarrollo de una interfaz gráfica para la gestión de pacientes y exhibir los diagnósticos y las predicciones del sistema, además de datos estadísticos.
 - Definición de una base de datos (BD) para el almacenamiento de los datos de los pacientes y su gestión.

- Interfaz gráfica que permita la gestión de los pacientes, permitiendo realizar las funciones CRUD (*Create, Read, Update and Delete*).
- Visualización de distintas variables estadísticas.

1.3.1. Diagrama de Gantt

El desarrollo del proyecto se va a realizar en un tiempo aproximado de 4 meses, dividido en bloques de dos meses. Aunque esto sea así, el desarrollo del proyecto también se plantea en paralelo al desarrollo de las clases. Por esta razón, se ha desarrollado un único diagrama de Gantt para la planificación, teniendo la posibilidad de poder adelantar o retrasar tareas en función del ritmo de trabajo.

Además de las fases técnicas definidas, cada uno de los bloques de dos meses tiene que ir acompañado de una memoria que recoja información sobre las tareas realizadas en ese periodo de tiempo y una presentación al finalizar el segundo bloque de tiempo dedicado al proyecto. Estos se definen como entregas o hitos, y su desarrollo deberá darse en paralelo al desarrollo del proyecto.

De esta forma, se expone el diagrama de Gantt desarrollado en la Figura 2.

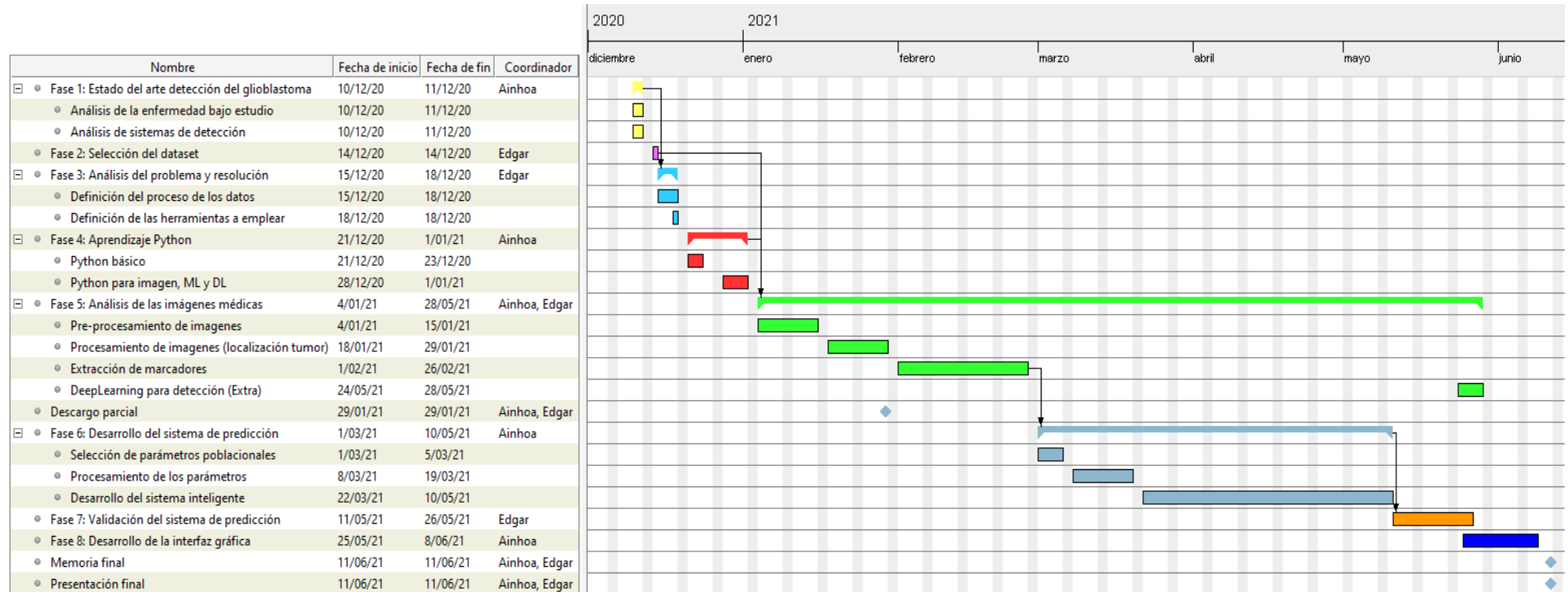


Figura 2. Diagrama de Gantt del proyecto.

2. ESTADO DEL ARTE

En esta sección se expone información sobre la enfermedad bajo estudio, el GBM multiforme, así como un resumen de ML y sus aplicaciones en el ámbito médico y para el procesamiento del glioma, información necesaria para la comprensión de la motivación de este proyecto.

2.1. Glioblastoma multiforme

Los siguientes apartados recogen información básica sobre el GBM, la adquisición de imágenes asociadas a estos y su análisis.

2.1.1. Clasificación de los gliomas

Más allá de la clasificación de los gliomas en diferentes tipos, estos tumores se clasifican de acuerdo con la presencia de características anaplásicas en tumores de bajo grado (o grado 2 de la Organización Mundial de la Salud (OMS)) y de alto grado (tanto grado 3 de la OMS o anaplásico y grado 4 de la OMS o GBM). Los gliomas de grado 1 son gliomas bien delimitados, y pueden ser curados si son completamente resecables. Los gliomas entre los grados 2 y 4 se encuentran entre los denominados gliomas difusos para los que no se dispone de un tratamiento curativo [11]. Esta clasificación se puede ver de una forma visual en la Figura 3.

Grado \ Tipo	OMS grado I	OMS grado II	OMS grado III	OMS grado IV
	Circunscripción	Bajo grado	Difuso	Alto grado
Astrocitoma	Astrocitoma pilocítico	Astrocitoma de grado bajo	Astrocitoma anaplásico	Glioblastoma
Oligodendroglioma		Oligodendroglioma de bajo grado	Oligodendroglioma anaplásico	
Oligoastrocitoma		Oligoastrocitoma de bajo grado	Oligoastrocitoma anaplásico	

Figura 3. Clasificación de los gliomas. Figura traducida de [11]

Los GBM pertenecen al grado 4 y son los más comunes (53%). Los gliomas difusos de grado 2 (difusos de bajo grado) y grado 3 (anaplásicos) representan aproximadamente el 30% de todos los gliomas. La edad media en el momento del diagnóstico de estos gliomas es de 64, 43 y 56 años, respectivamente. Por otra parte, los gliomas pediátricos más comunes son los de grado 1 (predominantemente astrocitomas pilocíticos) que representan el 33% de los gliomas pediátricos [12].

2.1.2. Adquisición de imágenes

La adquisición de imágenes desempeña un papel central en el diagnóstico, la caracterización, la vigilancia y el seguimiento terapéutico de los tumores intracraneales. La detección del GBM se basa tanto en técnicas invasivas como técnicas de imagen no invasivas.

El método por excelencia [13] para detectar los tumores son los escáneres de RM debido al contraste superior que ofrecen en tejidos blandos, lo que permite visualizar mejor la complejidad y heterogeneidad del tumor. En el caso de que el paciente no pueda someterse a una RM o los resultados sean contradictorios, se suele recomendar el uso de un TAC. La RM proporciona información estructural multiplanar de alta resolución y una caracterización de los tejidos sustancialmente mejorada en comparación con un TAC [14].

Existen distintos tipos de tipos entre las imágenes de RM y cada una es más adecuada a la hora de detectar distintas partes de los tumores. Entre estos tipos de RM, las imágenes ponderadas T1 con aumento de contraste (T1Gd con gadolinio, por ejemplo) son útiles para observar la alteración de la barrera hematoencefálica. El área necrótica puede ser apreciada por la parte hipo intensa del núcleo del tumor. En cambio, las imágenes ponderadas T2 y la *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR), se emplean para determinar la extensión del tumor y del edema [15]. Este comportamiento se aprecia en la Figura 4.

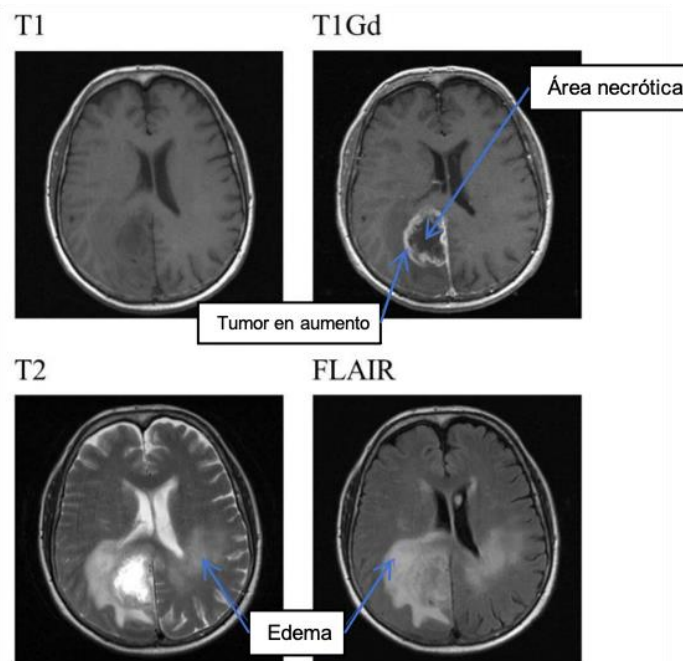


Figura 4. Tipos de RM para la detección de tumores. Figura traducida de [15]

2.1.3. Proceso de segmentación

La segmentación manual de los volúmenes tumorales requiere mucho tiempo y sufre de una gran variabilidad de un caso a otro. Esto limita su uso en la práctica clínica. Los métodos asistidos por ordenador reducen el tiempo de segmentación y demuestran una buena concordancia con segmentaciones manuales verificadas [16].

El diagrama de los principales pasos involucrados en la segmentación se puede ver en la Figura 5.

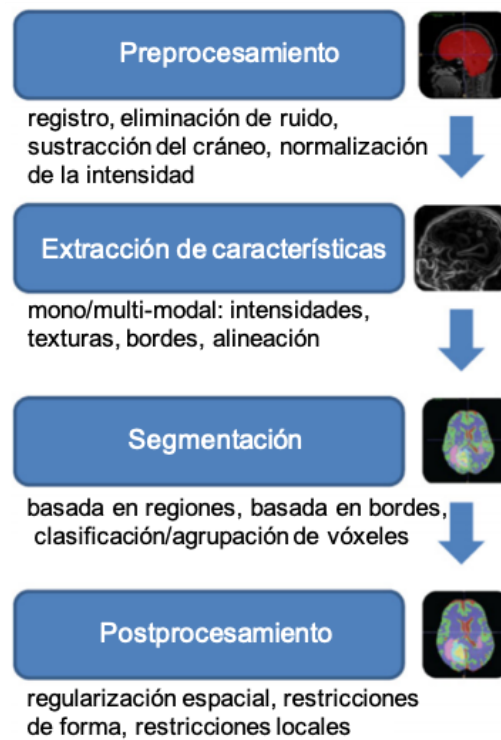


Figura 5. Bloques principales utilizados en la segmentación. Figura traducida de [17]

Los pasos de un proceso de segmentación se describen en los siguientes apartados.

a) Preprocesamiento

Las imágenes suelen contener imperfecciones que pueden disminuir el rendimiento de la segmentación. Las principales causas de estas imperfecciones suelen ser una baja resolución, la presencia de artefactos, distorsión geométrica, un bajo contraste o un alto nivel de ruido. Mediante el preprocesamiento de las imágenes se busca reducir lo máximo posible estos defectos para así maximizar el rendimiento del algoritmo [18].

El primer paso en el preprocesamiento de imágenes suele centrarse en eliminar el ruido. Estas técnicas deben aplicarse cuidadosamente para no introducir nuevos artefactos que puedan hacer que la imagen se vuelva borrosa. Para ello, se pueden

aplicar distintos filtros como pueden ser el filtro Gaussiano o el filtro de mediana entre otros [19].

Una de las técnicas recomendadas para mejorar las imágenes es la ecualización del histograma. Un histograma es una representación gráfica de la distribución de los tonos dentro de la figura. La ecualización del histograma consiste en cambiar la distribución de los valores convirtiéndola en uniforme. Así, se mejora el rango dinámico del histograma, aumentando de la misma forma su contraste [20].

La segmentación del cerebro, también denominado extracción del cerebro o eliminación del cráneo, es un paso importante de la mayoría de los estudios que emplean la RM como tecnología de imagen médica. Este paso se emplea por ejemplo en preprocesamiento para el estudio volumétrico del cerebro [21], estudio de la esclerosis múltiple [22], evaluación de la esquizofrenia [23] o planificación de intervenciones neuroquirúrgicas [24].

Se trata de un paso de suma importancia para la posterior identificación de los distintos tejidos cerebrales, ya que determina una región de interés (ROI). De esta forma se reducen los errores de clasificación del tejido en la segmentación y a su vez se disminuye el tiempo de ejecución al eliminar los objetos de la imagen que no pertenecen al cerebro [25].

b) Extracción de características

La característica más común en la segmentación de tumores es el análisis de las intensidades presentes en la imagen. Esto se debe a que cada tejido presenta un tono distinto. También ocurre lo mismo con las texturas de las distintas partes del tumor. Los gradientes de intensidad o las características basadas en los bordes pueden utilizarse para la formación de un contorno del borde del tumor.

Dependiendo de los datos disponibles, todas estas características pueden ser computadas desde una sola modalidad de RM o de imágenes multimodales. Combinando las características de diferentes modalidades se logra mejorar los resultados de la segmentación [17].

c) Segmentación

La segmentación consiste en dividir las imágenes obtenidas en segmentos mediante la identificación de las distintas partes que la componen, facilitando así el estudio de las imágenes para su posterior análisis. Es un paso clave para el diagnóstico asistido por computadora, la cirugía, la radioterapia y la planificación de la quimioterapia. Los distintos tejidos pueden tener valores grises similares, lo que presenta desafíos para la segmentación precisa, repetible y estable de los gliomas [26].

Los distintos métodos existentes y sus características se explican más en detalle en 2.1.4 Métodos de segmentación.

d) Postprocesamiento

Se puede incluir un paso de postprocesamiento que incluya operaciones morfológicas o de umbral. Un postprocesamiento basado en el ajuste de la región puede imponer la coherencia espacial después de la clasificación de los tejidos difusos [17].

2.1.4. Métodos de segmentación

El estándar actual se basa en mediciones ortogonales bidireccionales de un solo plano. Las principales investigaciones, así como los grandes ensayos clínicos se basan en esas medidas. Aun así, una volumetría tridimensional del tumor y del edema peritumoral ayudaría claramente a un mejor análisis del cambio longitudinal del tumor a lo largo del tiempo y a planificar el tratamiento. Los métodos de segmentación manual en 3D son tediosos, subjetivos y llevan mucho tiempo. Con los avances en las capacidades de computación y el refinamiento de los algoritmos, hay un creciente interés en los métodos de segmentación de gliomas semiautomáticos y automatizados [27]. La Figura 6 muestra una segmentación semiautomática de un glioma.

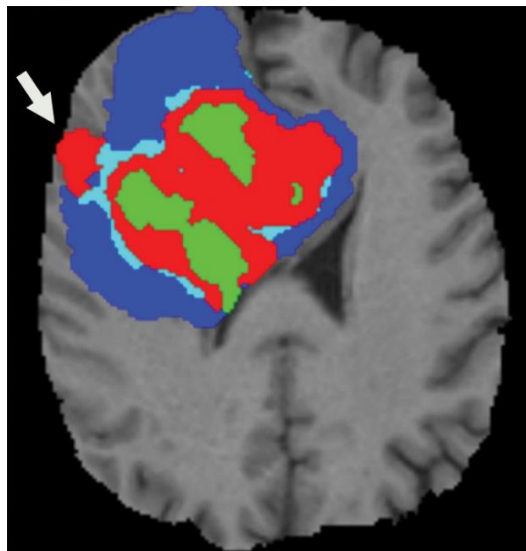


Figura 6. Segmentación de tumor cerebral semiautomática [27]

Se puede apreciar que la segmentación se divide en 4 secciones principales.

- Rojo: región en aumento.
- Verde: núcleo necrótico.
- Azul claro: tumor que no está en aumento.
- Azul oscuro: edema.

La diversidad de las aplicaciones del procesamiento de imágenes ha dado lugar al desarrollo de varias técnicas de segmentación de imágenes. Esto se debe a que no hay un único método adecuado para todas las imágenes. Los métodos de segmentación aplicados en RM pueden ser agrupados de la siguiente forma [28].

- Segmentación manual: un operador humano segmenta y etiqueta una imagen a mano. Es una tarea intensiva y que requiere mucho tiempo. Aun así, todavía se sigue utilizando para definir un *ground truth* [29].
- Métodos basados en la intensidad: clasifica píxeles o vóxeles individuales basándose en su intensidad. En el caso de RM cerebrales, se distinguen 3 tipos de tejidos principales: materia blanca, materia gris y líquido cerebroespinal [30].
- Métodos basados en atlas: si se dispone de un atlas o plantilla del cerebro humano para una población de interés específica, este método puede ser una herramienta poderosa para la segmentación de RM cerebrales. El atlas contiene información sobre la anatomía del cerebro y se utiliza como referencia para segmentar nuevas imágenes. Su principal ventaja es la posibilidad de segmentar cualquier estructura cerebral disponible en el atlas sin ningún coste adicional [31].
- Métodos basados en la superficie: incluyen métodos basados en la superficie, como los modelos deformables que incluyen contornos y superficies activas. Los modelos deformables utilizan curvas o superficies paramétricas cerradas para delinear los límites de las regiones [32].
- Métodos de segmentación híbridos: dado que la selección de la técnica más apropiada para una aplicación determinada es una tarea difícil, puede ser necesaria una combinación de varias técnicas para lograr el objetivo de la segmentación. La idea es combinar diferentes métodos de segmentación complementarios en un enfoque híbrido para evitar las desventajas de cada método por separado y mejorar la precisión de la segmentación [33].

2.2. Métodos de Machine Learning

El aumento de conocimiento y comprensión de las enfermedades ha conllevado el crecimiento de la información y datos asociados a estos, en parte gracias a los avances que ha habido en herramientas de análisis cuantitativo y cualitativo en cuanto a mediciones de parámetros fisiológicos. Al contar con un campo de datos tan grande, este se convierte en un escenario ideal para el uso de técnicas de ML. El potencial de herramientas de ML como plataforma para la obtención de información de numerosas fuentes en un sistema para la asistencia en la toma de decisiones está siendo descubierto [34].

Todo proceso de aprendizaje consiste en dos fases distintas que se definen a continuación [35].

1. Estimación de las dependencias desconocidas de un sistema a partir de un conjunto de datos determinado
2. Empleo de las dependencias estimadas para predecir los nuevos productos del sistema.

El objetivo principal de las técnicas de ML es producir un modelo que pueda utilizarse para realizar una clasificación, predicción, estimación o cualquier otra tarea

similar. Los algoritmos de ML existentes se pueden clasificar en dos grupos: aprendizaje supervisado y aprendizaje no supervisado. Además, existe la posibilidad de aplicar algoritmos de aprendizaje semi-supervisado, lo que combina elementos de los dos grupos.

2.2.1. Aprendizaje supervisado

El aprendizaje supervisado se refiere a técnicas donde un modelo se entrena con una serie de entradas o características asociadas a un resultado relevante, con el objetivo de que cuando el modelo esté entrenado, este sea capaz de predecir el resultado mediante la introducción de nuevos datos. Los resultados de las predicciones de los modelos del aprendizaje supervisado pueden ser discretos o continuos.

A veces, para que el algoritmo de ML sea capaz de comprender la información de las entradas, por ejemplo, en el reconocimiento de imágenes o procesamiento del lenguaje, las variables (píxeles o palabras en este caso) deben ser procesadas para extraer de estos una serie de características identificables que puedan ser representadas en una matriz numérica. En el caso de las imágenes, una característica puede ser el color del píxel y en el caso de las palabras, el número de veces que aparece en un texto.

Una vez que un conjunto de datos se ha organizado en características y resultados, se le puede aplicar un algoritmo de ML. El algoritmo se mejora iterativamente para reducir el error de predicción mediante una técnica de optimización [36].

Es importante tener en cuenta que al entrenar los algoritmos de ML es posible sobreajustar el algoritmo a un conjunto de datos específico, lo que da lugar a un modelo de predicción que no generaliza bien a los nuevos datos. Esto se denomina *overfitting* y el riesgo de que este se dé puede reducirse mediante el uso de bases de datos de mayor tamaño, reducción del número de características seleccionando solo las más importantes o gracias a las técnicas de división de los datos que se explican en el apartado 2.2.2 Evaluación de los sistemas.

Se distinguen dos tipos de algoritmos dentro del aprendizaje supervisado.

a) Clasificación

Un modelo que produce categorías discretas (a veces denominadas clases) se denomina algoritmo de clasificación. Por ejemplo, mediante este tipo de algoritmos se puede determinar si un tumor es benigno o maligno.

En la práctica, los algoritmos de clasificación devuelven la probabilidad de una clase (entre 0 para imposible y 1 para definitiva). Típicamente, transformaríamos cualquier probabilidad superior a 0,50 en una clase de 1, pero este umbral puede ser alterado para mejorar el rendimiento del algoritmo según sea necesario.

Existen distintos tipos de algoritmos que entran dentro de este grupo, algunos se nombran a continuación [37] y sus rendimientos se comparan en la Tabla 1.

- *Decision Trees*: se emplean para organizar gráficamente la información sobre posibles opciones, consecuencias y valor final. Se utilizan para decidir entre varios cursos de acción. Crean una representación visual de los diversos riesgos, recompensas y valores potenciales de cada opción.
- Clasificación mediante Naive Bayes: método probabilístico para la clasificación multiplicando las probabilidades individuales de cada par de atributos-valor. Este simple algoritmo asume la independencia entre los atributos.
- Redes neuronales artificiales (Artificial Neural Networks o ANN): sistema diseñado para simular la forma en la que el ser humano analiza y procesa la información. Se construyen mediante capas de neuronas interconectadas entre ellas. Normalmente una única capa es suficiente para la clasificación de la mayoría de conjunto de datos.
- *Support Vector Machines* (SVM): es una función que toma el espacio de entrada de baja dimensión y lo transforma en un espacio de mayor dimensión, es decir, convierte un problema no separable en un problema separable. Es muy útil cuando se trata de problemas donde la separación a realizar no es lineal y se puede emplear también para problemas de regresión.

Tabla 1. Resultados de los algoritmos de aprendizaje supervisado [37].

	<i>Decision Trees</i>	Naive Bayes	Redes Neuronales	SVM
<i>Accuracy (ACC)</i>	**	*	***	****
Velocidad aprendizaje	***	*****	*	*
Velocidad de clasificación	***	***	****	****
Manejo de atributos irrelevantes	***	**	*	****
Tolerancia a atributos redundantes	**	*	**	***
Prevención de <i>overfitting</i>	**	***	*	**

b) Regresión

Un modelo que devuelve una predicción de un valor continuo se conoce como algoritmo de regresión. El uso del término regresión en el ML varía de su uso en la estadística, donde la regresión se utiliza a menudo para referirse tanto a los resultados binarios (es decir, la regresión logística) como a la salida continua (es decir, la regresión lineal). Por ejemplo, este tipo de modelos se pueden emplear para predecir la esperanza de vida de un individuo o la dosis tolerable de quimioterapia.

2.2.2. Aprendizaje no supervisado

El aprendizaje no supervisado se refiere a técnicas donde el modelo se entrena con una serie de entradas o características que no tienen asociadas un resultado o etiqueta de la clase a la que pertenecen. De esta forma, el objetivo del sistema es desarrollar y organizar los datos, buscando características comunes entre ellos, y cambiando en base a los conocimientos internos.

Estas técnicas se denominan a menudo técnicas de reducción de dimensiones. A veces se emplean métodos no supervisados junto con los métodos de aprendizaje supervisado, ya que, al comprimir la información de un conjunto de datos en menos características o dimensiones, se pueden evitar problemas como el alto costo de los cálculos [36].

En la Figura 7 se muestra visualmente una técnica de reducción de dimensiones. En esta figura, los datos originales se muestran a la izquierda representados por distintas formas y se introducen en un algoritmo de aprendizaje no supervisado que agrupa los datos. Las características que no tienen suficiente relevancia se excluyen, reduciendo así el número de características dentro del conjunto de datos y permitiendo la agrupación.

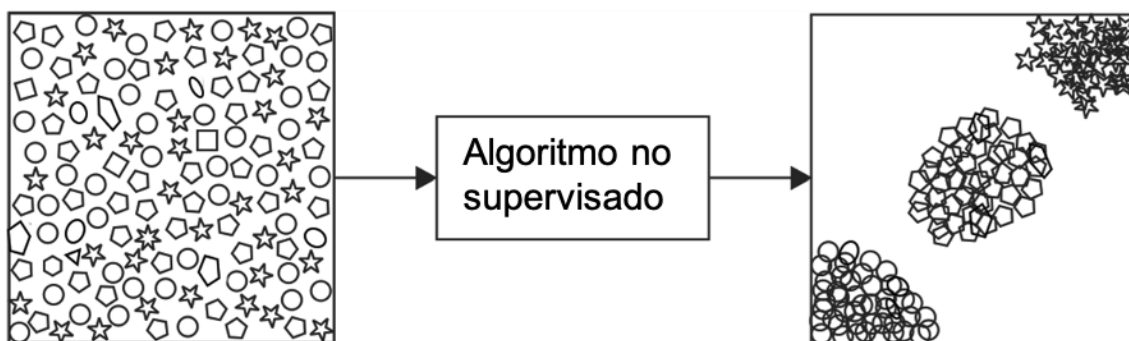


Figura 7. Ejemplo de aprendizaje no supervisado. Figura traducida de [36].

Los algoritmos de aprendizaje no supervisado pueden dividirse en dos grupos.

- *Clustering*: Un problema de *clustering* se presenta cuando se quiere descubrir las agrupaciones inherentes de los datos.
- *Asociación*: Un problema de aprendizaje de reglas de asociación es cuando se quiere descubrir reglas que describan grandes porciones de los datos. Por ejemplo, una regla de asociación puede ser que las personas que compran X también tienden a comprar Y.

Los algoritmos principales de aprendizaje no supervisado pertenecientes a estos dos grupos se presentan a continuación.

- *K-means clustering*: comienza con un primer grupo de centroides seleccionados al azar, que se utilizan como puntos de inicio para cada clúster, y luego realiza cálculos iterativos para optimizar las posiciones de los centroides, deteniéndose solo cuando los centroides se han estabilizado (agrupación exitosa) o se ha llegado al número máximo de iteraciones.

- *Principal Component Analysis* (PCA): técnica utilizada para reducir la dimensionalidad de los conjuntos de datos de alta dimensión, conservando la estructura original y las relaciones inherentes al conjunto de datos original.
- *Independent Component Analysis* (ICA): técnica para la obtención de bases linealmente independientes para los datos, es decir, identifica componentes o fuentes independientes de los datos.
- ANN: aprende a categorizar los datos en base la distancia entre los clústeres dentro de ella. La técnica empleada se denominan mapas autoorganizados y se trata de mapas computacionales topográficos de inspiración biológica que aprenden mediante la auto-organización de sus neuronas [38].

2.2.1. Técnicas de Deep Learning

El DL es una forma de aprendizaje automático que permite a los ordenadores aprender de la experiencia y entender el mundo en términos de una jerarquía de conceptos. Dado que el ordenador reúne conocimientos a partir de la experiencia, no es necesario que un operador humano especifique formalmente todos los conocimientos que necesita el ordenador. La jerarquía de conceptos permite al ordenador aprender conceptos complicados construyéndolos a partir de otros más simples. Estas jerarquías tienen varias capas de profundidad [39]. Se refiere a ANN con varias capas.

Unas de las redes neurales profundas más populares son las redes neuronales convolucionales (CNN). Las CNN tienen un excelente rendimiento en problemas de ML, especialmente en las aplicaciones que tratan con datos de imágenes, visión por ordenador y en el procesamiento del lenguaje natural. El aspecto más beneficioso de las CNN es la reducción del número de parámetros en las ANN [40].

Las CNN se componen de tres tipos de capas principales: capas convolucionales, capas de agrupación y capas totalmente conectadas. La unión de estas capas forma una arquitectura de CNN como la de la Figura 8.

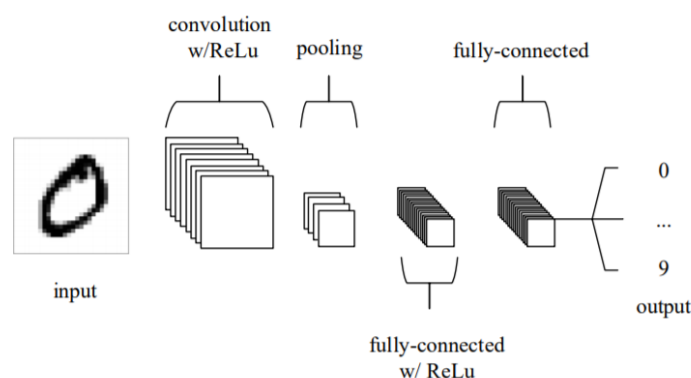


Figura 8: Arquitectura simple de una CNN, formada por 5 capas [41]

- La capa de entrada contiene los valores de los píxeles de la imagen.
- La capa convolucional determinará la salida de las neuronas que están conectadas a regiones locales de la entrada mediante el cálculo del producto

escalar entre sus pesos y la región conectada al volumen de entrada. La unidad lineal rectificadora (ReLU) tiene como objetivo aplicar una función de activación “por elementos” a la salida de la activación producida por la capa anterior.

- La capa de agrupación realiza un *downsampling* en la dimensionalidad espacial de la entrada, reduciendo el número de parámetros dentro de esa activación.
- Las capas totalmente conectadas intentan producir puntuaciones de clase a partir de las activaciones, que se utilizan para la clasificación.

2.2.2. Evaluación de los sistemas

Los datos empleados para la fase de entrenamiento del modelo no pueden ser empleados para la evaluación de este, dado que el sistema recordará esa combinación concreta y realizará una predicción correcta para todos los datos. Para poder realizar la evaluación de los sistemas obtenidos de forma correcta, existen dos métodos de separación de datos distintos para la creación del modelo [42].

- *Holdout*: los datos de entrenamiento se subdividen en conjuntos de entrenamiento y de validación. El conjunto de entrenamiento se utiliza para entrenar la red, mientras que el conjunto de validación se utiliza para evaluar el rendimiento de la red mediante la estimación de su error medio absoluto [43]. Esta técnica se emplea dado su simplicidad, velocidad y flexibilidad, pero se asocia a una alta variabilidad, ya que las diferencias entre el conjunto de datos empleados para el entrenamiento y el testeo del modelo pueden afectar a la precisión de las predicciones.
- *Cross-validation*: divide los datos en un grupo para el entrenamiento y otro para la evaluación. La técnica más habitual se denomina *k-fold*, y consiste en dividir el conjunto de datos original en k grupos distintos del mismo tamaño, a los cuales se les denomina *folds*. El entrenamiento del modelo se repite k veces, empleando cada vez un conjunto para la validación y el resto para el entrenamiento. La estimación del error se promedia sobre todas las combinaciones para obtener la eficacia total de nuestro modelo.

Para poder evaluar correctamente el rendimiento del sistema se definen distintos parámetros. Por ejemplo, en el caso de la clasificación: True Positive (TP), True Negative (TN), False Positive (FP) y False Negative (FN) que se expresan de forma gráfica en la Figura 9, lo que se denomina matriz de confusión. Mediante estos parámetros se obtienen las distintas métricas que se explican a continuación.

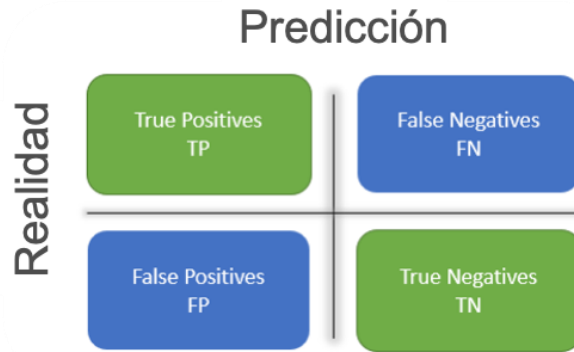


Figura 9. Matriz de confusión. Figura traducida de [16].

a) Accuracy

Muestra el porcentaje de predicciones realizadas correctamente por el sistema. Se obtiene mediante la fórmula definida en la ecuación (1).

$$ACC = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (1)$$

b) Sensitivity o Recall (True Positive Rate o TPR)

Se define como la capacidad de clasificar los elementos positivos como tal y se obtiene mediante la ecuación (2).

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN} \quad (2)$$

c) Specificity (True Negative Rate o TNR)

Se define como la capacidad de clasificar los elementos negativos como tal y se obtiene mediante la ecuación (3).

$$TNR = \frac{TN}{TN + FP} \quad (3)$$

d) Precision o valor predictivo positivo (Positive Predictive Value o PPV)

Expresa cuales de los casos clasificados como positivos, cuales se corresponden en la realidad con un caso positivo. Se obtiene mediante la ecuación (4).

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} \quad (4)$$

e) Valor predictivo negativo (Negative Predictive Value o NPV)

Expresa cuales de los casos clasificados como negativos, cuales se corresponden en la realidad con un caso negativo. Se obtiene mediante la ecuación (5).

$$NPV = \frac{TN}{TN + FN} \quad (5)$$

f) Valor F1

Se trata de la media armónica entre el valor de *precision* y *recall*. De esta forma con una única métrica se evalúan ambos parámetros y de esta forma, cuanto mayor sea el valor de F1, mejor. Se calcula de la forma expresada en la ecuación (6).

$$F1 = \frac{2}{\frac{1}{PPV} + \frac{1}{TPR}} = \frac{2 * PPV * TPR}{PPV + TPR} \quad (6)$$

Uno de los problemas que presenta esta métrica es que *precision* y *recall* tienen el mismo peso, por lo que depende de la aplicación habrá que buscar otras métricas para mejorar esta interpretación.

g) Curva PR

Se trata de la curva entre la *precision* y el *recall* para distintos umbrales de probabilidad, lo que permite el estudio del equilibrio entre la tasa de positivos reales y la tasa de negativos reales. Un ejemplo de esta curva se observa en la Figura 10. De esta forma, la parte superior izquierda de la gráfica es el espacio ideal donde ambos valores son los más altos posibles. A partir esta curva, también se calcula el *Area Under the Curve* (AUC), que sirve como resumen del rendimiento del modelo, siendo este mejor cuanto mayor sea el valor del AUC.

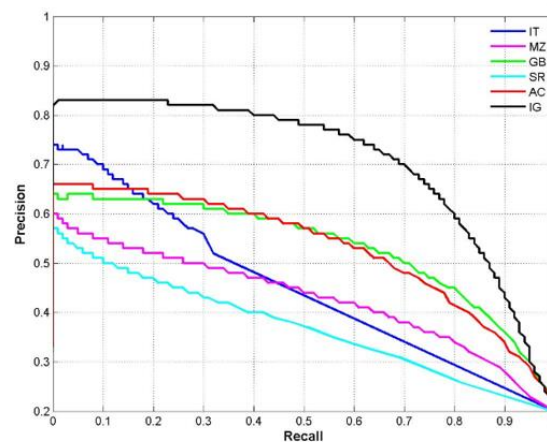


Figura 10. Curva PR para distintos valores de umbral [44].

h) Curva ROC

Herramienta útil para la evaluación de sistemas de clasificación binarios. La curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) y representa el TPR o *recall* y el *False Positive Rate* (FPR), cuya formula está representada por la ecuación que se encuentra en (7).

$$FPR = 1 - TNR = \frac{FP}{TN + FP} \quad (7)$$

En la curva ROC, la parte superior izquierda de la gráfica representa una clasificación perfecta realizada por el sistema (Figura 11). De esta forma se compara el

rendimiento del sistema con los resultados de un sistema donde la clasificación se realiza de forma aleatoria (representada mediante una línea roja en la Figura 11). A partir esta curva también se calcula el AUC, que sirve como resumen del rendimiento del modelo, siendo este mejor cuanto mayor sea el valor del AUC.

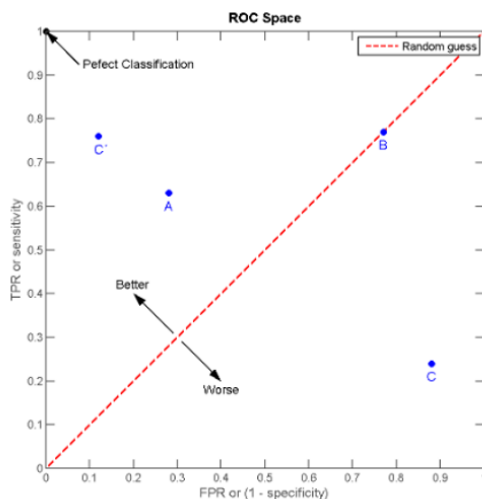


Figura 11. Ejemplo de curva ROC [44].

2.2.3. Aplicaciones

Dos de las áreas donde el uso de ML puede ser beneficioso dentro del campo de la medicina son el diagnóstico y predicción del resultado. Esto incluye la posibilidad de identificar algunas emergencias médicas como pueden ser las recaídas o las transiciones a enfermedades distintas.

Algunas de las aplicaciones de ML que se usan hoy en día en un contexto médico se expresan a continuación [45].

a) Chatbot

Programa informático con el cual se puede mantener una conversación gracias a la IA. Aplicados en este contexto, cuentan con capacidad para reconocer el lenguaje e identificar patrones en la expresión de los pacientes para realizar un diagnóstico potencial, prevenir enfermedades o recomendar un curso de acción apropiado.

Por ejemplo, una startup con sede en U.K. ha desarrollado la aplicación *Babylon Health* [46], que mediante el reconocimiento del lenguaje, compara los síntomas que recibe de un usuario con una BD de enfermedades. En respuesta, recomendará un curso de acción apropiado basado en una combinación de los síntomas reportados, el historial del paciente y sus circunstancias. La aplicación también está diseñada para integrar los datos de los dispositivos del paciente para controlar los signos vitales como el ritmo cardíaco y el nivel de colesterol.

b) Patología

Se basa en el análisis de laboratorio de los fluidos corporales como la sangre y la orina, así como de los tejidos, para realizar diagnósticos de enfermedades. Se emplea la visión artificial y tecnologías de IA para realizar estas tareas que hasta este momento solo eran capaz de hacer patólogos mediante el uso de microscopios.

Con el objetivo mejorar la velocidad y la precisión de los diagnósticos, un equipo de investigadores procedentes del Centro Médico Beth Israel Deaconess y de la Facultad de Medicina de Harvard han utilizado DL para entrenar un algoritmo capaz de integrar el reconocimiento de lenguaje y de imágenes para diagnosticar tumores en tejido. Este algoritmo demostró un 92% del éxito, algo menos que el 96% de acierto con el que cuentan los profesionales. Sin embargo, combinando el uso del algoritmo y el diagnóstico por parte de profesionales, el porcentaje del acierto obtenido asciende al 99,5% [47].

c) Enfermedades raras

Se emplea software de reconocimiento facial con técnicas de ML como ayuda al diagnóstico de enfermedades raras. Las fotos de los pacientes se analizan mediante el análisis facial y mediante DL se detectan fenotipos que se correlacionan con enfermedades genéticas raras.

La aplicación Face2Gene [48] es un software de reconocimiento facial se está combinando con el aprendizaje de la máquina para ayudar a los médicos a diagnosticar enfermedades raras (en este caso, de los rasgos dismórficos faciales). Las fotos de los pacientes se analizan mediante el análisis facial y mediante DL se detectan fenotipos que se correlacionan con enfermedades genéticas raras. La plataforma está actualmente disponible sólo para profesionales y así prevenir falsos positivos, soportando más de 7.500 trastornos.

d) Oncología

DL se está empleando para entrenar algoritmos para diversas funciones, como segmentar un tumor o realizar un seguimiento del desarrollo de un tumor, a un nivel comparable al de los profesionales médicos.

Investigadores de la Universidad de Stanford han desarrollado un algoritmo empleando DL, en concreto CNN para el diagnóstico de cáncer de piel. Entrenan el algoritmo con un conjunto de datos de 129.450 imágenes clínicas, que se traducen en 2.032 enfermedades diferentes. Su desempeño se comprobó contra 21 dermatólogos certificados en imágenes clínicas probadas por biopsia, demostrando que el algoritmo desarrollado logra un rendimiento a la par de todos los expertos [49].

2.3. Detección de Glioblastoma mediante Machine Learning

En las últimas décadas se ha realizado una evolución continua en lo que respecta a la investigación sobre el cáncer. Se han aplicado distintos métodos, por ejemplo, la detección temprana, para identificar los tumores antes de que causen síntomas, creando a su vez nuevas estrategias.

Con la introducción de las nuevas tecnologías en la medicina, se han recopilado grandes cantidades de datos sobre cáncer a disposición de la investigación científica. Sin embargo, la predicción precisa de los resultados de una enfermedad sigue siendo un reto para los médicos, lo que ha provocado que métodos de ML se hayan convertido en una herramienta popular para investigadores en este campo de estudio. Estas técnicas pueden descubrir e identificar patrones y relaciones entre ellos a partir de complejos conjuntos de datos, que a simple vista pueden pasar desapercibidos por el análisis de un profesional. Además, algunas técnicas son capaces de predecir eficazmente los resultados futuros de un tipo de cáncer.

En los últimos años se han desarrollado nuevos enfoques de IA para gliomas con los que poder predecir su grado y genómica a partir de imágenes, automatizar su diagnóstico y proporcionar información sobre su pronóstico [50]. Técnicas nuevas de DL, así como redes neuronales y CNN han facilitado la extracción automatizada de datos clínicos relevantes para la planificación del tratamiento y la monitorización posterior al mismo [51].

2.3.1. Técnicas tradicionales de Machine Learning

En este apartado se presentan ejemplos de técnicas tradicionales de ML tanto para la extracción y predicción de distintos parámetros del GBM, así como para su segmentación.

a) Predicción

La radiómica, la extracción de alto rendimiento de características de imágenes cuantitativas tiene el potencial de proporcionar información sobre la fisiopatología subyacente y de desarrollar biomarcadores que son difíciles de descubrir mediante la inspección visual. Normalmente, la radiómica incluye las siguientes fases: preprocesamiento de las imágenes, estimación de características, selección de características, clasificación y evaluación [12]. Varios estudios han demostrado que la combinación de la radiómica con técnicas tradicionales de ML es capaz de diferenciar el GBM de otros tipos de cáncer como un linfoma o tumores cerebrales metastásicos [52], [53], prediciendo información genética sobre el tumor, así como su posible respuesta ante el tratamiento o la posibilidad de sobrevivir a él [54].

Se han hecho estudios basados en características extraídas de imágenes de RM con las que, mediante un algoritmo de ML, poder predecir la expectativa de vida y el

subtipo molecular del tumor. Utilizando la validación cruzada se asegura la generalización de los pronosticadores creados a nuevos pacientes. A pesar de las diversas correlaciones entre las características de las imágenes, la expresión genómica y la supervivencia reportadas en la literatura, ningún análisis ha sido lo suficientemente contundente como para entrar en la práctica clínica. Por lo tanto, existe una dificultad considerable a la hora de determinar los biomarcadores que han de usarse y cuáles proporcionarán el resultado más exacto y reproducible. Por ejemplo, la Figura 12 muestra la distribución de las características más predictivas que marcan la supervivencia del paciente.

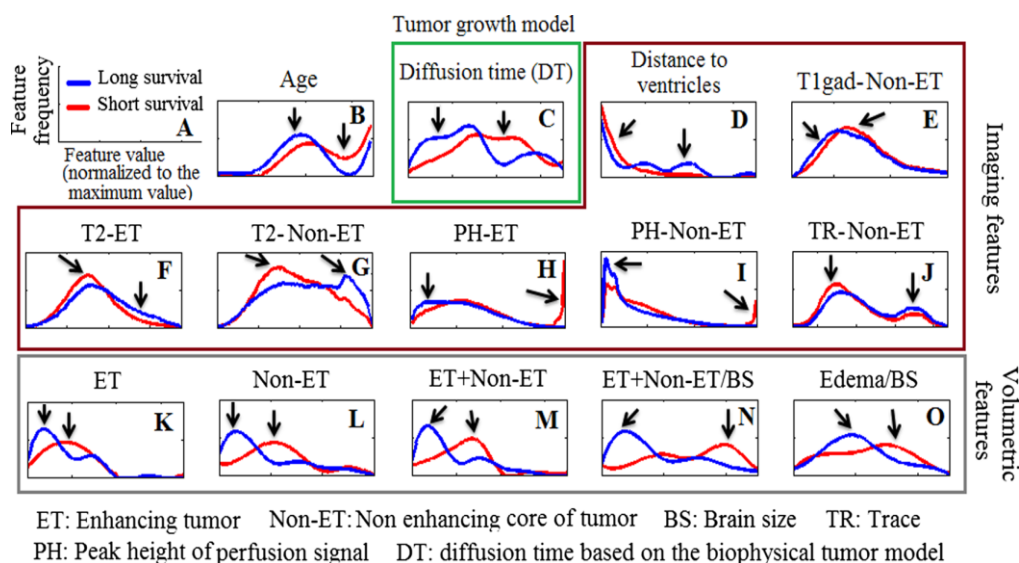


Figura 12. Histogramas de la distribución de las características más predictivas de la esperanza de vida [55].

Como demuestran los histogramas, es frecuente que existan pequeñas diferencias entre los supervivientes a corto y a largo plazo, y sólo surgen patrones distintivos que predicen la supervivencia mediante la integración de múltiples rasgos. Teniendo esto en cuenta, se han logrado predecir de forma no invasiva y precisa las variables clínicas y genómicas de los pacientes. La esperanza de vida de los pacientes (corta, media, larga) se ha predicho con un ACC del 80% mientras que en la clasificación del subtipo molecular se ha obtenido un 76% [55].

También se han realizado estudios para tratar de mejorar la clasificación de los tejidos de GBM heterogéneos. Así, se ha predicho el grado del glioma presente en los pacientes. Para ello, se han extraído varias características haciendo uso de radiómica para, después, seleccionar las más significativas. Tras esto, se ha entrenado y probado un método de clasificación usando árboles de decisión *random forest*. Se ha obtenido una predicción consistente del grado del tumor en el 96% de los casos analizados [56].

Estudios realizados mediante regresión logística han logrado diferenciar entre gliomas de bajo grado y GBMs con un *accuracy* del 93%, una sensibilidad del 97% y un AUC de 0.94 [57].

b) Segmentación

Las SVM son una herramienta útil para tareas de clasificación por lo que se han llegado a utilizar para la segmentación de tumores. Cabe destacar que asumen que los datos (vóxeles individuales) están distribuidos independiente e idénticamente lo cual no es muy adecuado para aplicaciones como la segmentación. La técnica de *random forest* [58] o la de Campos Aleatorios de Markov (MRF) [59], son otras técnicas de clasificación populares que también se han aplicado en tareas de segmentación de tumores. Aun así, para superar las desventajas de estos métodos, otros modelos como *Support Vector Random Field* (SVRF) han sido estudiados y se ha determinado que muestra un mejor resultado que las técnicas anteriormente citadas [60].

Se han realizado estudios para tratar de segmentar no solo el tumor sino realizar también la segmentación específica de tres tipos de tejidos relevantes de los Gliomas de alto grado como las células activas, el núcleo necrótico y el edema. Para ello, se ha hecho uso de bosques de decisión como método de clasificación discriminatorio y, después, han sido combinados con un modelo generativo de la apariencia de los tejidos. Esto se logra utilizando estimaciones iniciales de la probabilidad de los tejidos basadas en modelos de mezcla Gaussianos entrenados como entradas adicionales para el bosque, junto con los datos de las RMs [61].

2.3.2. Nuevas técnicas de Deep Learning

En este apartado se exponen distintos métodos de DL enfocados en la extracción y predicción de características del GBM del mismo modo que se explica su aplicación en la segmentación.

a) Predicción

La extracción de características relevantes es una tarea crítica en la radiómica. Muchos estudios utilizan características extraídas a mano o explícitamente diseñadas. Estas incluyen la forma, intensidad y textura de los tumores entre otras. Aun así, estos rasgos de imagen son poco profundos y de bajo orden y es posible que no caractericen plenamente la heterogeneidad de la imagen, por lo que pueden limitar el potencial del modelo radiómico. El aprendizaje por transferencia puede incorporarse al modelo radiómico actual para la extracción de características profundas de varias capas de una CNN. El flujo del análisis radiómico se expone en la Figura 13.

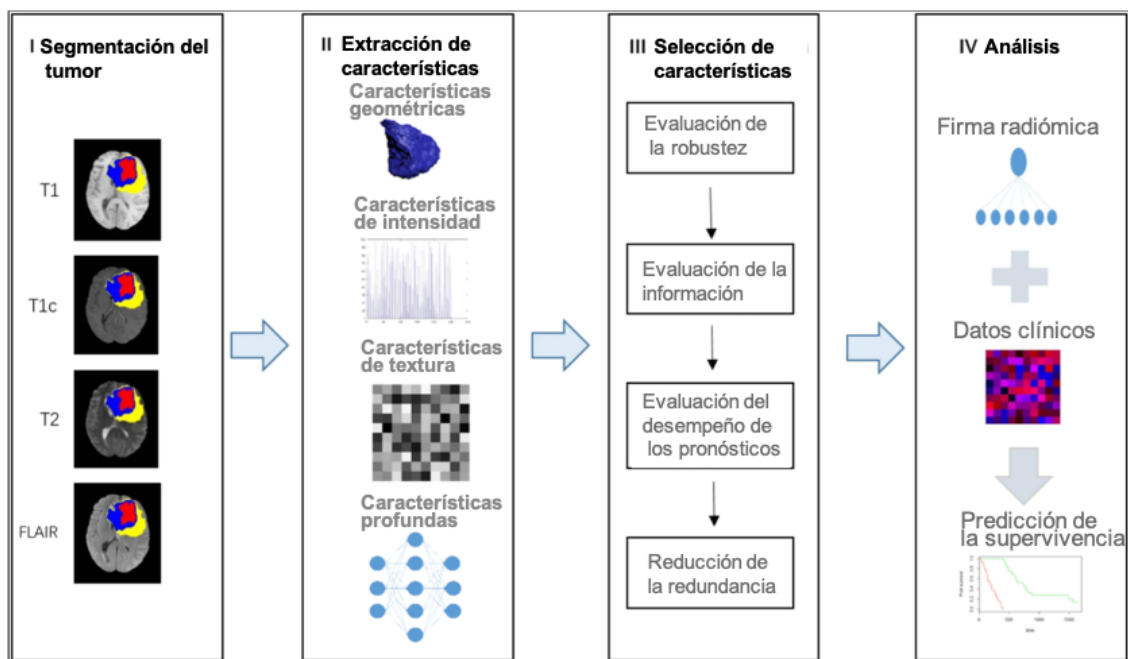


Figura 13. Flujo de trabajo del análisis radiómico [62].

Estos rasgos profundos contienen información más abstracta de las imágenes médicas y pueden proporcionar más patrones de predicción en comparación con los rasgos extraídos a mano [62].

b) Segmentación

Las CNN son el método asistido por ordenador puntero para la segmentación del GBM. Superan a los métodos alternativos que utilizan clasificadores de decisión independientes para extraer características de textura e intensidad. Se utiliza un conjunto de datos pre-annotados para entrenar la arquitectura de las CNN y realizar una serie de convoluciones matemáticas a través de múltiples capas interdependientes. Así se determina la relación entre las imágenes de entrada y las de salida. Después, la CNN puede ser validada en distintos conjuntos de datos de prueba. Teniendo esto en cuenta, se puede identificar el fondo de la imagen de RM y diferenciar tres regiones jerárquicas del tumor como pueden ser el tumor entero, su núcleo y el núcleo en aumento [63].

Por ejemplo, DeepMedic es una CNN tridimensional con una alta calificación en el desafío de segmentación de tumores cerebrales (BRATS). DeepMedic asigna clases a cada vóxel de forma independiente usando la intensidad y la información de características locales. Ha demostrado que las mediciones volumétricas de las subregiones del tumor pueden medirse con gran precisión a partir de imágenes preoperatorias de RM. Además, la CNN puede integrarse en el flujo de trabajo radiológico para acortar el tiempo de segmentación hasta 20 minutos por paciente comparado con una segmentación completamente manual [16].

Otros estudios han evaluado la implementación de una segmentación completamente automática usando DL. Brevemente, la red de segmentación consiste

de 3 instancias en cascada de una CNN bidimensional [64]. Esta arquitectura se puede observar en la Figura 14.

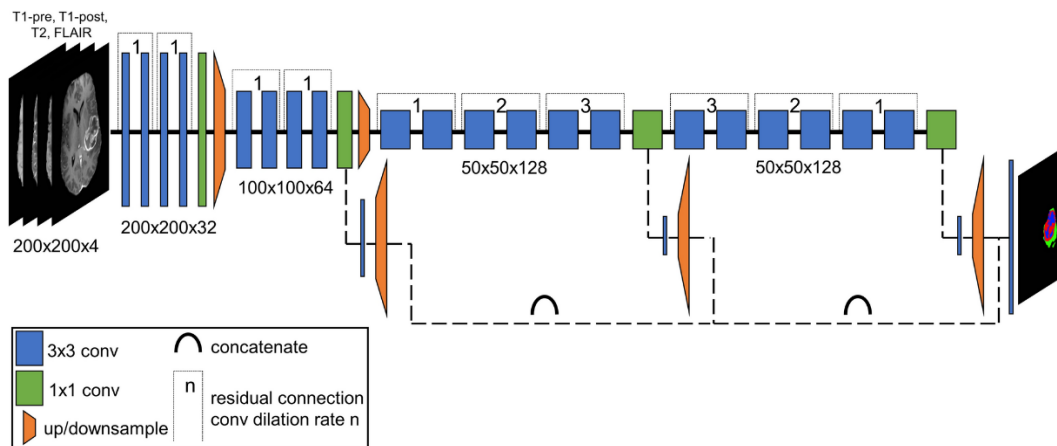


Figura 14. CNN usada para la segmentación de tumores cerebrales [64]

Además, también se ha seguido un enfoque basado en la radiómica para predecir el estado de varios biomarcadores genéticos comunes y clínicamente relevantes en los GBM utilizando únicamente imágenes preoperatorias de RM. El método desarrollado ha demostrado ser útil para predecir distintas mutaciones en los GBMs.

Aun así, el rendimiento de estas técnicas de DL se puede ver afectado por el coste computacional que requieren sus arquitecturas complejas y la necesidad de grandes cantidades de datos de entrenamiento para obtener buenos resultados [27].

3. DISEÑO DE LA SOLUCIÓN

Con los datos que se han recogido hasta el momento en este documento, se ha realizado un diseño de la solución al problema definido para la realización de los objetivos marcados. Este diseño se describe en los siguientes apartados.

3.1. Requisitos técnicos

Para definir los servicios que va a realizar el sistema se han definido una serie de requisitos funcionales con los que debe cumplir.

- El sistema permitirá la visualización de las imágenes médicas y los biomarcadores de los pacientes almacenados en la BD.
- El sistema permitirá la introducción de nuevos pacientes (imágenes y datos poblacionales) y se guardarán los nuevos datos en la BD.
- El sistema realizará una detección del GBM a partir de las imágenes introducidas.
- Los resultados obtenidos de la detección deben ser mostrados, incluyendo las imágenes y datos necesarios para la comprensión del resultado obtenido de forma sencilla.
- Los resultados anteriores permitirán la confirmación del diagnóstico del paciente por parte del profesional médico correspondiente.
- Tras la confirmación de un profesional, el modelo será reentrenado usando los datos del paciente introducido.
- El sistema realizará una predicción del desarrollo del GBM a partir de imágenes y biomarcadores cuando se confirme el diagnóstico. Así, indicará si se prevé que el paciente sobreviva a los siguientes 12 meses o no.
- El sistema permitirá generar un informe en un documento de texto a partir de los datos del paciente.
- El sistema mostrará datos estadísticos que puedan ser obtenidos a partir de los datos de la BD.
- El sistema por desarrollar debe basarse en datos obtenidos de al menos 50 pacientes para asegurar la fiabilidad del sistema de predicción.
- El sistema deberá ser capaz de localizar el tumor con una precisión de $\pm 0.1\text{mm}$.
- El sistema deberá evaluarse empleando distintos parámetros y pruebas estadísticas. El sistema tiene que ser capaz de realizar las predicciones con una sensibilidad del 0.7, especificidad del 0.7, ACC del 70%, VPP y VPN del 70% y AUC del ROC del 0.8.
- Identificar las variables más relevantes que contribuyen a la predicción.

Como objetivo adicional, si se logran todos los puntos anteriores dentro de los límites marcados, los resultados obtenidos en la predicción y el diagnóstico, así como, en caso de tener un diagnóstico desfavorable, la imagen médica con el Glioblastoma detectado, deben mostrarse al usuario en una interfaz gráfica. Esta interfaz también

debe posibilitar la introducción de nuevos pacientes para el diagnóstico. Además, dicha interfaz debe ser intuitiva y fácil de usar para todo tipo de usuarios.

Se han definido una serie de requisitos del software para la organización y desarrollo de distintos apartados del proyecto.

- El sistema será desarrollado en el lenguaje de programación Python, siguiendo el estándar PEP8 para el estilo del código.
- El código será analizado mediante SonarQube para el cálculo de distintas métricas que determinen la calidad del código y que se cumplen los estándares definidos en PEP8.
- Git se empleará como herramienta de control de versiones, almacenando el repositorio de forma remota mediante GitHub.
- La BD se definirá en SQL.

3.2. Arquitectura

En la Figura 15 se muestra de forma esquemática la arquitectura del diseño de la solución planteado para llevar a cabo el proyecto.

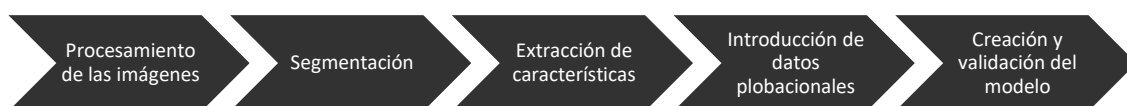


Figura 15. Esquema de la arquitectura del diseño de la solución.

En los siguientes puntos se hace una breve descripción de cada uno de los pasos, definiendo los puntos a realizar en cada paso.

- Preprocesamiento de las imágenes. Las imágenes RM se han procesado para posibilitar la obtención de datos de los siguientes pasos. Las acciones realizadas engloban la mejora del contraste para la mejora de la relación señal/ruido o *Signal to Noise Ratio* (SNR). Además, se ha eliminado de las imágenes todos los elementos que no son el cerebro, por ejemplo, el cráneo.
- Segmentación. El objetivo de este paso es identificar y delimitar en la imagen los distintos componentes presentes en el cerebro: la materia gris (MG), la materia blanca (MB), el líquido cerebroespinal (LCE) y el GBM.
- Extracción de características.
- Introducción de los datos poblacionales.
- Creación del modelo.
- Validación.

3.3. Dataset

El conjunto de datos seleccionado pertenece al programa *Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium* (CPTAC) llevado a cabo por la *Office of Cancer Clinical*

Proteomics Research (OCCPR) en el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de EE. UU. Este programa tiene el objetivo de impulsar la investigación del cáncer proporcionando datos y ensayos a investigadores de forma libre [65].

Este dataset recibe el nombre CPTAC-GBM [66] y se ha obtenido desde la página *The Cancer Imaging Archive*, formada por el NCI. Se trata de una plataforma de información de libre acceso y de código abierto para apoyar las iniciativas de búsqueda, desarrollo y educación que utilizan la imagen médica avanzada del cáncer [67].

Cuenta con dos tipos de imágenes médicas disponibles. Por un lado, se encuentran las imágenes de radiología de 66 pacientes, obtenidas por distintos métodos (RM, TAC y Radiografía computarizada o CR). De estas imágenes, se han seleccionado las obtenidas por RM. Por otro lado, se cuenta con imágenes patológicas de 189 pacientes. Además, se incluyen datos clínicos de todos los pacientes en un archivo de formato JSON. A continuación, se presenta un ejemplo de los datos poblacionales disponibles de cada paciente.

```
{
  "tumor_code": "GBM",
  "case_id": "C3L-00016",
  "discovery_study": "No",
  "gender": "Male",
  "age": 60,
  "height_in_cm": 175,
  "weight_in_kg": 88,
  "BMI": 28.81,
  "race": "White",
  "ethnicity": "Not Hispanic or Latino",
  "vital_status_at_12months_follow_up": "Deceased",
  "alcohol_consumption": "Alcohol consumption equal to or less than 2 drinks
per day for men and 1 drink or less per day for women",
  "tobacco_smoking_history": "Lifelong non-smoker: Less than 100 cigarettes
smoked in lifetime",
  "tumor_status_at_12months_follow_up": "With Tumor",
  "cause_of_death_at_12months_follow_up": "Decline in health-due to GBM",
  "days_from_initial_diagnosis_to_last_contact_at_12months_follow_up": 77,
  "days_from_initial_pathologic_diagnosis_to_death_at_12months_follow_up": 77
}
```

Figura 16. Ejemplo de paciente extraído del JSON

Para el desarrollo del proyecto se va a hacer uso de las imágenes de radiología además de los datos clínicos disponibles.

3.3.1. Tratamiento dataset

Una vez que adquiridas las imágenes radiológicas, se ha realizado un filtrado de estas con el fin de eliminar la información innecesaria y poder ver realmente los datos que se disponen. Esto se debe a que a cada paciente se le han realizado varios tipos de RM con las que poder identificar distintas características, pero no se ha seguido un único proceso en todos los casos.

Teniendo esto en cuenta, se ha decidido identificar y mantener solamente las imágenes de RM axiales T2, T1, FLAIR y T1 con contraste. Se han analizado las imágenes de los 66 pacientes y se ha formado una tabla indicando la presencia o la ausencia de cada uno de estos tipos de imágenes en cada caso. Hace falta destacar que ciertos pacientes no contenían ninguna de estas imágenes o eran defectuosas haciendo imposible su tratamiento. Así, se han obtenido los datos de la Tabla 2.

Tabla 2. Información sobre el dataset

TOTAL	VÁLIDOS	AX T2 (%)	AX T1 (%)	AX FLAIR (%)	AX T1C (%)
66	54	72.22	61.11	62.96	57.41

Se puede apreciar que de los 66 pacientes iniciales solo 54 contienen información relevante. Las imágenes T2 son las más comunes por lo que los resultados alcanzados partiendo de estas imágenes serán más contundentes que los obtenidos por ejemplo mediante las imágenes T1 con contraste ya que son las que menos pacientes presentan.

3.4. Herramientas

Durante el desarrollo del proyecto, se ha hecho uso de distintas herramientas para dar respuesta a las partes que lo componen.

Por una parte, se ha decidido desarrollar el código en Python. Python es un lenguaje de programación interpretado, interactivo y orientado a objetos. Combina una notable potencia con una sintaxis clara [68]. Para este proyecto, se ha hecho uso de una versión 3.8 de Python.

Por otra parte, se ha optado por Visual Studio Code para la programación. Visual Studio Code es un editor de código simplificado que admite operaciones de desarrollo como la depuración, la ejecución de tareas y el control de versiones. Su objetivo es proporcionar las herramientas que un desarrollador necesita para un ciclo rápido de construcción y depuración de código [69]. Mediante una extensión es posible obtener soporte de Python incluyendo nuevas características como el *linting* que destaca los problemas sintácticos y estilísticos del código [70]. Cabe destacar que se ha seguido la guía de estilo PEP8 como base para el *linting* [71].

Además, se han usado las siguientes librerías principales:

- numpy 1.18.5 para la computación numérica y manejo de arrays.
- pydicom 2.1.2 para la lectura y escritura de archivos médicos DICOM.
- scikit-image 0.18.1 para el procesamiento de imágenes.
- medpy 0.4.0 para el procesamiento y filtrado de imágenes.
- scipy 1.6.0 para operaciones morfológicas y filtrado de imágenes.
- matplotlib 3.2.2 para la visualización de figuras.
- scikit-learn 0.24.1 para módulos de ML y minado de datos.

4. DESARROLLO

En el siguiente apartado se describen los pasos ejecutados para la resolución del problema, siguiendo las acciones definidas en el apartado 3 DISEÑO DE LA SOLUCIÓN.

4.1. Preprocesamiento de imágenes

Antes de realizar la segmentación del glioma dentro de la RM, se han llevado a cabo dos pasos para mejorar la calidad de la segmentación y la extracción del glioma. Para obtener esto, se ha mejorado la imagen y se ha eliminado todo tejido que no forma parte del cerebro de la imagen.

4.1.1. Mejora de la calidad de la imagen

Para la mejora de la calidad de las RM de la BD, se ha realizado una ecualización del histograma, para así mejorar el contraste de la imagen. Esto se debe a que los siguientes pasos de segmentación van a ser realizados con técnicas que dependen de la intensidad del píxel para separar distintos tejidos, por lo que el contraste entre estos debe ser lo óptimo posible.

4.1.2. Eliminación del cráneo

Para la eliminación del cráneo se ha implementado un algoritmo basado en intensidades y bordes, que identifica el volumen correspondiente al cerebro dentro de la imagen y la extrae. Para ello, extrae una máscara que representa el volumen del cerebro.

El algoritmo implementado recibe el nombre de McStrip (Minneapolis Consensus Strip) [72], donde los autores definen una estrategia jerárquica para crear la máscara que defina el tejido que pertenece al cerebro. Se identifican 3 niveles distintos, y en cada nivel se define una máscara con un algoritmo distinto. Se da por hecho que cada una de estas máscaras va a generar un error a la hora de realizar la extracción, por lo que proponen llegar a un “acuerdo” entre las máscaras. Esto se obtiene mediante una regla basada en votos, donde para que un píxel sea aceptado como válido, debe tener al menos dos votos.

La capacidad de obtener una extracción correcta dependerá de las influencias entre las máscaras, las cuales se definen en la Figura 17. El objetivo de este algoritmo es que la máscara obtenida al final sea más exacta que las intermedias, por lo que los diferentes algoritmos aplicados tienden a realizar distintos errores.

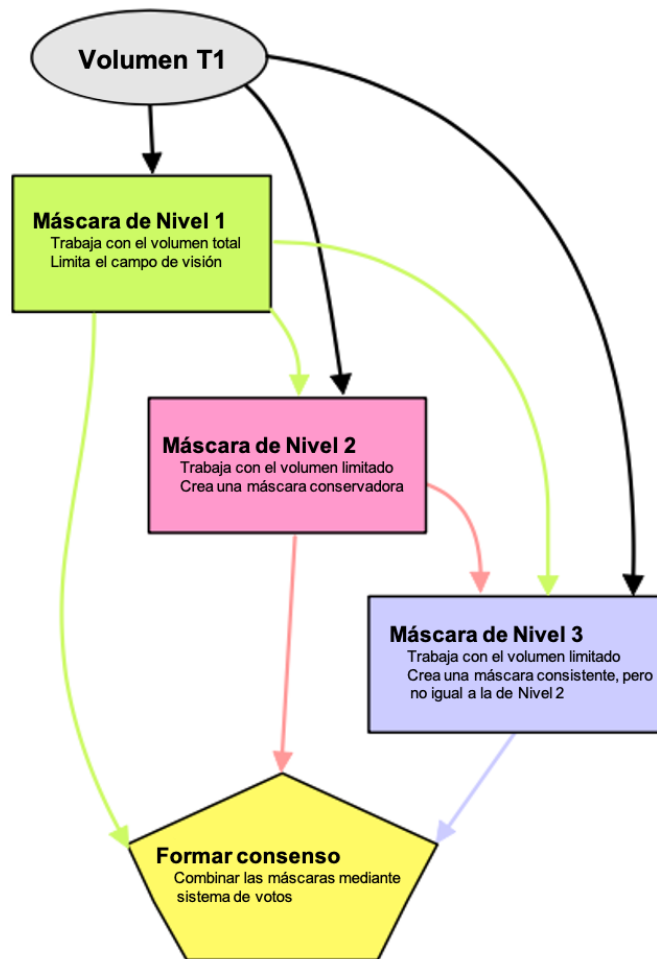


Figura 17. Algoritmo McStrip. Imagen traducida de [72].

a) Máscara de Nivel 1

A la máscara de Nivel 1 le denominan *coarse mask* o máscara gruesa, ya que su único objetivo es el de restringir el campo de visión, es decir, delimitar dentro del volumen de la imagen médica lo que se corresponde con la cabeza del sujeto.

Con este objetivo se emplea el método de Otsu, técnica de *thresholding* que permite diferenciar el fondo de la imagen mediante el cálculo del umbral que marque la diferencia entre el fondo y los objetos sobre este. Este método prueba con distintos valores del umbral, y en aquel valor que consiga minimizar la varianza dentro del segmento es seleccionado [73].

En la Figura 18 se muestra (de izquierda a derecha) la imagen original, la máscara de Nivel 1 obtenida a partir de esa imagen y la máscara aplicada a la imagen original.



Figura 18. Máscara del Nivel 1 obtenida en el algoritmo McStrip.

b) Máscara de Nivel 2

La máscara de Nivel 2 se obtiene al aplicar el método de Otsu para la obtención de distintos valores de umbral a partir del volumen original. Mediante esto, en vez de diferenciar el fondo del objeto, se definen 5 clases distintas (fondo, líquido cerebroespinal, materia gris, materia blanca y cráneo) y se obtienen los valores de umbral que separan el histograma en estas clases.

Una vez se obtienen los valores de umbral, se aplica la máscara de nivel 1 al volumen y se eliminan los valores que corresponden al cráneo y al fondo. Se aplican operaciones morfológicas y se selecciona la región con el volumen más grande, que se corresponderá con el cerebro.

En la Figura 19 se observa (de izquierda a derecha) la imagen original, la máscara de Nivel 3 obtenida a partir de esa imagen y la máscara aplicada a la imagen original.



Figura 19. Máscara del Nivel 2 obtenida en el algoritmo McStrip.

c) Máscara de Nivel 3

El algoritmo implementado para la máscara de Nivel 3 se corresponde con el algoritmo que se denomina Brain Surface Extractor o BSE. La máscara del Nivel 1 se emplea como delimitante en este algoritmo, ya que se le aplica a la RM que se introduce.

El diagrama paso a paso del proceso de la extracción del cerebro para para este algoritmo define de la Figura 20.

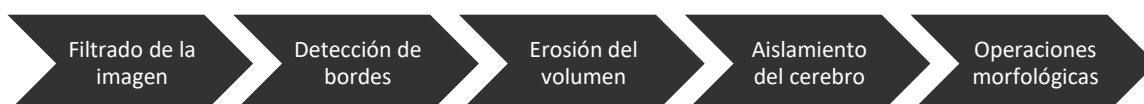


Figura 20. Diagrama del algoritmo BSE.

A continuación, se describe cada uno de los pasos ejecutados [74].

- Para mejorar la detección de bordes y eliminar irregularidades, se aplica un filtro espacial. Este filtro se denomina filtro anisotrópico de difusión, que suaviza las pequeñas diferencias de contraste e intensifica las grandes, lo que permite que los bordes de alto contraste se mantengan en la imagen mientras que las de bajo contraste se difuminan.
- Con el objetivo de detectar los bordes, se aplica el filtro LoG o *Laplacian of Gaussian*. Consiste en filtrar la imagen con un filtro gaussiano para posteriormente aplicarle un filtro Laplaciano. De esta forma, la imagen pasa a ser binaria conservando los valores mayores a 0 objeto y eliminando los menores.
- El volumen se erosiona para eliminar los pequeños objetos que pueden quedar adheridos al cerebro.
- El cerebro se aísla identificando el volumen más grande y eliminando el resto de las regiones. El volumen se dilata para compensar la erosión anterior.
- Se realizan operaciones morfológicas para eliminar posibles agujeros que queden en la máscara.

En la Figura 21 se observa (de izquierda a derecha) la imagen original, la máscara de Nivel 3 obtenida a partir de esa imagen y la máscara aplicada a la imagen original.



Figura 21. Máscara del Nivel 3 obtenida en el algoritmo McStrip.

d) Máscara de Consenso

La máscara de consenso se obtiene mediante una regla basada en votos. Partiendo de las máscaras de los tres niveles obtenidos anteriormente, para que un píxel sea aceptado, deberá estar incluido en al menos dos de las máscaras obtenidas. Después, se realizan operaciones morfológicas para llenar agujeros que puede haber presente en la máscara final.

En la Figura 22 se observa (de izquierda a derecha) la imagen original, la máscara de Nivel 3 obtenida a partir de esa imagen y la máscara aplicada a la imagen original.



Figura 22. Máscara de Consenso obtenida en el algoritmo McStrip.

4.2. Segmentación del Glioma

Tras haber eliminado el cráneo de la imagen, se quiere aislar el tumor del resto del cerebro. Los tumores de mayor tamaño no suelen ser un gran problema a la hora de segmentarlos, pero las intensidades, el tamaño y la forma de otros tumores más pequeños se asemejan a otras partes sanas del cerebro lo que dificulta su detección. Para hacer frente a esto, se ha desarrollado un método de segmentación automático.

El algoritmo se ha desarrollado basándose en varias técnicas propuestas para la segmentación de tumores [75] y modificándolas para la aplicación en cuestión. La Figura 23 muestra el diagrama general de los distintos pasos implicados en el proceso.

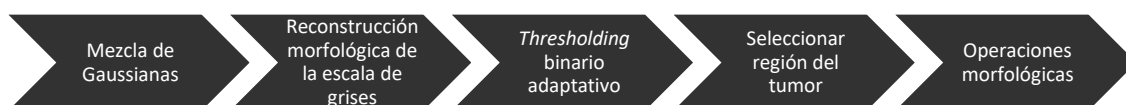


Figura 23: Algoritmo implementado para la segmentación del tumor.

El punto de partida de este algoritmo son las imágenes obtenidas tras la eliminación del cráneo. Los siguientes apartados profundizan en el funcionamiento de cada uno de estos pasos.

a) Mezcla de Gaussianas

Un modelo de mezcla Gaussiana es un modelo probabilístico que supone que todos los puntos de datos se generan a partir de una mezcla de un número finito de distribuciones Gaussianas con parámetros desconocidos [76].

En este caso, este método se aplica usando tres distribuciones Gaussianas. Del resultado de estas tres distribuciones, una corresponde al fondo negro de la imagen, otra representa las partes del cerebro de gran intensidad y la restante corresponde al resto del cerebro. Cada una de estas distribuciones obtenidas estará definida por su media y su covarianza. Estos datos se aplican como parámetros en las siguientes operaciones. Esta distribución se puede apreciar en la Figura 24.

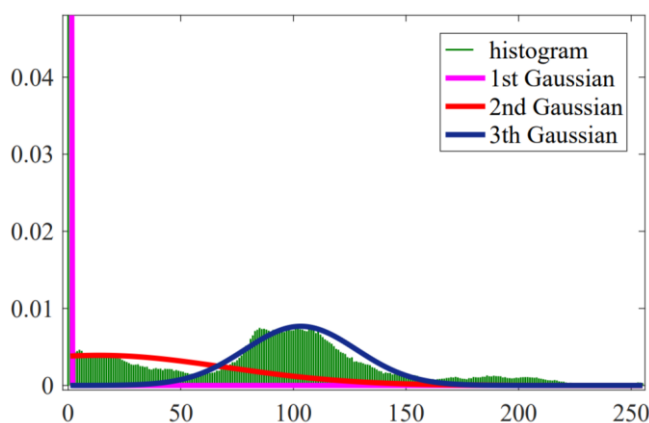


Figura 24: Aproximación del histograma mediante la mezcla de Gaussianas [75]

b) Reconstrucción morfológica de la escala de grises

Debido a que la zona del tumor tiende a ser de mayor intensidad que el resto del cerebro, se ha optado por la reconstrucción morfológica para identificar estos picos y facilitar la segmentación. La reconstrucción utiliza dos imágenes:

- Una semilla que especifica los valores que se propagan. Para obtener la semilla, se ha restado la media de la distribución Gaussiana de mayor covarianza a la imagen original.
- Una máscara que da el valor máximo permitido en cada píxel. La máscara es la imagen original de la que se dispone.

En este caso se ha aplicado la reconstrucción por dilatación, donde se conectan las regiones marcadas por los máximos locales en la semilla. Los máximos locales con valores superiores a la imagen semilla se truncan hasta el valor de la semilla mientras que los píxeles vecinos menores o iguales a esa semilla se conectan a la región saturada.

La imagen reconstruida resultante es exactamente igual a la imagen original, pero con los picos recortados. Por lo tanto, la sustracción de esta imagen reconstruida de la imagen original deja sólo sus picos de mayor intensidad. Esta operación se conoce como *h-dome* y deja los rasgos de altura 'h' en la imagen sustraída. La Figura 25 ilustra el proceso descrito.

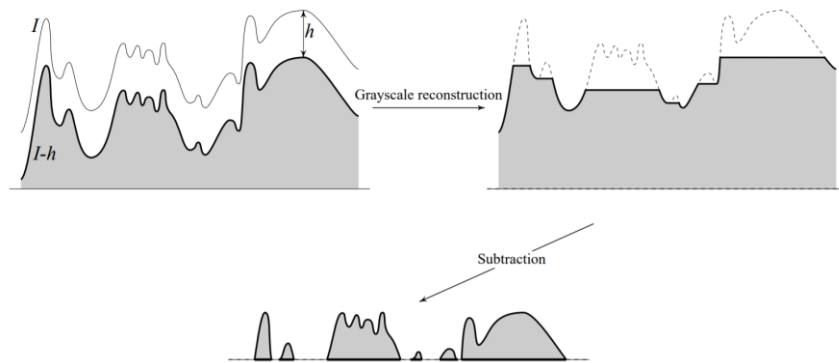


Figura 25: Determinación de los h-domes de una imagen en escala de grises [77]

c) Threshold binario adaptativo

A continuación, se aplica un *threshold* binario que solo mantendrá las zonas de más intensidad eliminando las que queden por debajo del umbral. Para determinar el umbral, por una parte, se calcula el percentil 99.9 de la imagen original. Esto se debe a que las áreas de intensidad relevante corresponden a al menos el 0.1% de la imagen [75]. Después, a este valor se le resta la media de la distribución Gaussiana de mayor covarianza. Teniendo esto en cuenta, se crea una máscara según el siguiente criterio:

$$M_{i,j} = f(x) = \begin{cases} 0, & I_{i,j} < threshold \\ 1, & I_{i,j} \geq threshold \end{cases}$$

d) Detección de la región con mayor intensidad media

Debido a que la máscara creada puede estar compuesta por varias regiones y el objetivo es aislar solamente el tumor, se ha desarrollado un algoritmo para detectar la región con mayor intensidad media entre todas ellas. Además, también se ha establecido un área mínima que debe superar la región en cuestión para evitar que la zona detectada sea simplemente un punto aislado sin mayor importancia.

e) Operaciones morfológicas

Finalmente, se realizan ciertas operaciones morfológicas como la dilatación, el llenado de agujeros, el cerrado o la erosión con el fin de cerrar posibles agujeros en la zona tumoral detectada y mejorar su definición. Esta máscara final obtenida se puede multiplicar con la imagen original para aislar el tumor de esta.

5. EVALUACIÓN

En este apartado se realiza una evaluación de las distintas implementaciones realizadas para el desarrollo del proyecto.

5.1. Algoritmo para la eliminación del cráneo

Se ha creado un pequeño programa que compara la máscara resultante de la implementación del algoritmo para la eliminación del cráneo con una máscara que se considera como la realidad (*ground truth*).

5.1.1. Dataset

Para poder evaluar el algoritmo correctamente, se necesita de la RM original y la máscara que se considerará como la realidad, es decir, cual sería la máscara resultante de una extracción perfecta.

Dado que el dataset seleccionado para el desarrollo del proyecto no cuenta con la máscara de la extracción perfecta, se ha empleado un dataset [78] disponible en la Internet Brain Segmentation Repository (IBSR) de la página Neuroimaging Tools & Resources Collaboratory. Cuenta con imágenes de RM de 18 pacientes distintos, y todos cuentan con el volumen original, la máscara resultante de la extracción y el volumen con el cráneo eliminado.

5.1.2. Resultados

Se han calculado dos tipos de métricas. Por un lado, se calcula el error de la segmentación obteniendo el número de falsos positivos (FP) y de falsos negativos (FN). Estas métricas se obtienen dividiendo el número de vóxeles clasificados erróneamente como cerebro o no cerebro, respectivamente, entre el número de vóxeles que pertenecen al cerebro en el volumen.

Por otro lado, se calcula el índice de *Jaccard* para obtener el grado de similitud entre los dos volúmenes. Este índice se calcula mediante la división de la intersección y la unión de ambos volúmenes.

Los resultados por cada sujeto se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados por sujeto de la evaluación de la extracción de cerebro.

ID	FP	FN	Jaccard	ID	FP	FN	Jaccard	ID	FP	FN	Jaccard
IBSR_01	0,252	0,021	0,782	IBSR_07	0,004	0,087	0,910	IBSR_13	0,093	0,028	0,889
IBSR_02	0,064	0,037	0,906	IBSR_08	0,008	0,090	0,903	IBSR_14	0,033	0,027	0,942
IBSR_03	0,092	0,016	0,901	IBSR_09	0,004	0,439	0,559	IBSR_15	0,157	0,018	0,849
IBSR_04	0,035	0,024	0,943	IBSR_10	0,008	0,078	0,915	IBSR_16	0,127	0,011	0,878
IBSR_05	0,435	0,013	0,688	IBSR_11	0,205	0,736	0,219	IBSR_17	0,152	0,011	0,858
IBSR_06	0,149	0,012	0,860	IBSR_12	0,005	0,102	0,893	IBSR_18	0,051	0,023	0,930

La media de las métricas se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Media de las métricas obtenidas.

FP	FN	Jaccard
0,104	0,098	0,824

Los resultados obtenidos son buenos exceptuando en los sujetos con id IBSR_05, IBSR_09 e IBSR_11. Esto se debe a que en los volúmenes originales se observa una mayor calidad de la imagen, y ese ruido no permite el correcto rendimiento del algoritmo.

6. CONCLUSIONES

Tras finalizar la primera fase del proyecto y haber analizado el trabajo realizado, se han sacado varias conclusiones.

Antes que nada, se ha logrado encontrar una BD válida con información de RM de suficiente volumen, 66 pacientes en concreto. Aun así, no todos los pacientes incluyen la misma información y hay ciertos pacientes con imágenes defectuosas en la vista axial, por lo que se ha de valorar el uso de otra vista adicional como puede ser la sagital o la coronal.

Se ha realizado un análisis extenso del estado del arte para evaluar la situación actual y enmarcar el proyecto teniendo en cuenta los recursos y el tiempo disponibles. Por ejemplo, se ha observado que nuevas técnicas de DL son las que actualmente ofrecen mejores resultados para la segmentación, pero por ahora se han descartado por su mayor complejidad.

A pesar del trabajo y los avances realizados, ningún objetivo principal ha sido completado en su totalidad. Aun así, se han efectuado pasos importantes en objetivos como el preprocesamiento de las imágenes y su posterior segmentación para aislar el tumor. Respecto al preprocesamiento, se ha logrado quitar el cráneo, pero queda margen de mejora en el tratamiento de las imágenes. La evaluación ha mostrado unos resultados que, aun siendo relativamente buenos, hay que mejorar ya que el proceso de segmentación pide de una extracción más exacta posible del cerebro. Por el momento, el método desarrollado se ha centrado en imágenes de RM T1.

En cuanto a la segmentación, la localización del tumor es el objetivo en desarrollo al final de esta primera fase a falta de ajustar el sistema planteado y mejorar los resultados hasta el momento.

Cabe destacar que a pesar de no haber logrado ningún objetivo principal esto estaba previsto en la planificación y el proyecto transcurre en los tiempos marcados.

7. LÍNEAS FUTURAS

En este apartado se presentan las mejoras y siguientes pasos a desarrollar para la continuación del proyecto. El objetivo es realizar todos estos desarrollos a lo largo de la segunda parte del proyecto.

La primera tarea que realizar será la de finalizar la implementación de la segmentación del tumor, tarea que se encuentra en un estado de desarrollo avanzado. Además, se plantea la mejora del apartado del preprocesamiento de las imágenes médicas, dado que la mala calidad de distintos volúmenes presentes en la BD dificulta la extracción del cerebro y, en consecuencia, la segmentación del tumor. Al igual que se ha hecho con la segmentación del cerebro, la segmentación del tumor deberá ir con su respectiva evaluación.

En relación con la parte de preprocesamiento, se plantea modificar o mejorar las implementaciones para posibilitar que el código sea capaz de realizar las mismas funciones para RM de tipo T2 y FLAIR, convirtiendo el sistema en uno multi-modal, lo que permitiría la obtención de más información sobre el tumor.

Una vez se cuenta con la extracción del tumor, se deberán obtener una serie de características de este, para su introducción como parámetro en el sistema inteligente.

Con la información obtenida del glioma y con los biomarcadores de los sujetos, se desarrollará el sistema inteligente para la realización de predicciones de supervivencia y recaída. Este sistema deberá ser validado para comprobar su correcto funcionamiento. Se obtendrán los parámetros más relevantes para las predicciones y así optimizar el sistema.

Todo el código desarrollado deberá ser comprobado mediante herramientas de análisis estático. De esta forma se podrán identificar bugs y desarrollar un código seguro, además de comprobar que se han seguido las buenas prácticas establecidas por PEP8.

En caso de contar con el tiempo suficiente, se implementará una interfaz gráfica que permita la gestión de los datos y visualización de las imágenes médicas.

8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] «¿Qué es el cáncer? - Instituto Nacional del Cáncer», feb. 09, 2015. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es> (accedido nov. 13, 2020).
- [2] F. Hanif, K. Muzaffar, kahkashan Perveen, S. Malhi, y S. Simjee, «Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment», *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 18, n.º 1, ene. 2017, doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.3.
- [3] D. Armocida, A. Pesce, F. Di Giammarco, A. Frati, A. Santoro, y M. Salvati, «Long Term Survival in Patients Suffering from Glioblastoma Multiforme: A Single-Center Observational Cohort Study», *Diagnostics*, vol. 9, n.º 4, p. 209, nov. 2019, doi: 10.3390/diagnostics9040209.
- [4] «Early Detection Can Be Key to Surviving a Brain Tumor», *Weill Cornell Brain and Spine Center*, ago. 08, 2016. <https://weillcornellbrainandspine.org/early-detection-can-be-key-surviving-brain-tumor> (accedido dic. 09, 2020).
- [5] P. J. Kelly, «Gliomas: Survival, origin and early detection», *Surg. Neurol. Int.*, vol. 1, dic. 2010, doi: 10.4103/2152-7806.74243.
- [6] «Glioblastoma (GBM) – American Brain Tumor Association». https://www.abta.org/tumor_types/glioblastoma-gbm/ (accedido dic. 09, 2020).
- [7] «Early Detection», *Glioblastoma Foundation*. <https://glioblastomafoundation.org/research/early-detection> (accedido nov. 13, 2020).
- [8] Committee on Diagnostic Error in Health Care, Board on Health Care Services, Institute of Medicine, y The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *Improving Diagnosis in Health Care*. Washington, D.C.: National Academies Press, 2015, p. 21794.
- [9] H. Singh, A. Meyer, y E. Thomas, «The frequency of diagnostic errors in outpatient care: Estimations from three large observational studies involving US adult populations», *BMJ Qual. Saf.*, vol. 23, abr. 2014, doi: 10.1136/bmjqs-2013-002627.
- [10] «Assessing Concordance With Watson for Oncology, a Cognitive Computing Decision Support System for Colon Cancer Treatment in Korea | JCO Clinical Cancer Informatics». <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/CCI.17.00109> (accedido dic. 10, 2020).
- [11] W. Taal, J. Bromberg, y M. Bent, «Chemotherapy in glioma», *CNS Oncol.*, vol. 4, pp. 1-14, abr. 2015, doi: 10.2217/cns.15.2.
- [12] T. C. Booth, M. Williams, A. Luis, J. Cardoso, K. Ashkan, y H. Shuaib, «Machine learning and glioma imaging biomarkers», *Clin. Radiol.*, vol. 75, n.º 1, pp. 20-32, ene. 2020, doi: 10.1016/j.crad.2019.07.001.
- [13] C. Okuma y R. Fernández, «EVALUACIÓN DE GLIOMAS POR TÉCNICAS AVANZADAS DE RESONANCIA MAGNÉTICA», *Rev. Médica Clínica Las Condes*, vol. 28, n.º 3, pp. 360-377, may 2017, doi: 10.1016/j.rmcl.2017.05.005.
- [14] A. A. Abd-Elghany *et al.*, «Radiological characteristics of glioblastoma multiforme using CT and MRI examination», *J. Radiat. Res. Appl. Sci.*, vol. 12, n.º 1, pp. 289-293, ene. 2019, doi: 10.1080/16878507.2019.1655864.

- [15] C. Dupont, N. Betrouni, N. Reyns, y M. Vermandel, «On Image Segmentation Methods Applied to Glioblastoma: State of Art and New Trends», *IRBM*, vol. 37, n.º 3, pp. 131-143, jun. 2016, doi: 10.1016/j.irbm.2015.12.004.
- [16] Y. Wan, R. Rahmat, y S. J. Price, «Deep learning for glioblastoma segmentation using preoperative magnetic resonance imaging identifies volumetric features associated with survival», *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 162, n.º 12, pp. 3067-3080, dic. 2020, doi: 10.1007/s00701-020-04483-7.
- [17] S. Bauer, R. Wiest, L.-P. Nolte, y M. Reyes, «A survey of MRI-based medical image analysis for brain tumor studies», *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, n.º 13, pp. R97-R129, jun. 2013, doi: 10.1088/0031-9155/58/13/R97.
- [18] K. Sheela.V y D. Babu, «Pre-Processing Technique for Brain Tumor Detection and Segmentation», 2015. /paper/Pre-Processing-Technique-for-Brain-Tumor-Detection-Sheela.V.-Babu/75dbea602733c5120552162fb948371b8127a940 (accedido ene. 20, 2021).
- [19] S. Suhas y C. R. Venugopal, «MRI image preprocessing and noise removal technique using linear and nonlinear filters», en *2017 International Conference on Electrical, Electronics, Communication, Computer, and Optimization Techniques (ICEECOT)*, dic. 2017, pp. 1-4, doi: 10.1109/ICEECOT.2017.8284595.
- [20] M. Sunaryo y M. Hariadi, «Preprocessing on Digital Image using Histogram Equalization: An Experiment Study on MRI Brain Image», 2016. /paper/Preprocessing-on-Digital-Image-using-Histogram-%3A-An-Sunaryo-Hariadi/3fce14df2185e2f1ffa93f7610e8a7ec8e536ae6 (accedido ene. 21, 2021).
- [21] A. Makropoulos *et al.*, «Automatic Whole Brain MRI Segmentation of the Developing Neonatal Brain», *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 33, n.º 9, pp. 1818-1831, sep. 2014, doi: 10.1109/TMI.2014.2322280.
- [22] F. Zhou, Y. Zhuang, H. Gong, J. Zhan, M. Grossman, y Z. Wang, «Resting State Brain Entropy Alterations in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis», *PLOS ONE*, vol. 11, n.º 1, p. e0146080, ene. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0146080.
- [23] P. Tanskanen *et al.*, «Hippocampus and amygdala volumes in schizophrenia and other psychoses in the Northern Finland 1966 birth cohort», *Schizophr. Res.*, vol. 75, n.º 2-3, pp. 283-294, jun. 2005, doi: 10.1016/j.schres.2004.09.022.
- [24] J. Leote, R. G. Nunes, L. Cerqueira, R. Loução, y H. A. Ferreira, «Reconstruction of white matter fibre tracts using diffusion kurtosis tensor imaging at 1.5T: Pre-surgical planning in patients with gliomas», *Eur. J. Radiol. Open*, vol. 5, pp. 20-23, 2018, doi: 10.1016/j.ejro.2018.01.002.
- [25] S. Roy y P. Maji, «A simple skull stripping algorithm for brain MRI», en *2015 Eighth International Conference on Advances in Pattern Recognition (ICAPR)*, Kolkata, India, ene. 2015, pp. 1-6, doi: 10.1109/ICAPR.2015.7050671.
- [26] Y. Wu, Z. Zhao, W. Wu, Y. Lin, y M. Wang, «Automatic glioma segmentation based on adaptive superpixel», *BMC Med. Imaging*, vol. 19, n.º 1, p. 73, ago. 2019, doi: 10.1186/s12880-019-0369-6.
- [27] E. Lotan, R. Jain, N. Razavian, G. M. Fatterpekar, y Y. W. Lui, «State of the Art: Machine Learning Applications in Glioma Imaging», *Am. J. Roentgenol.*, vol. 212, n.º 1, pp. 26-37, oct. 2018, doi: 10.2214/AJR.18.20218.
- [28] I. Despotović, B. Goossens, y W. Philips, «MRI Segmentation of the Human Brain: Challenges, Methods, and Applications», *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2015, pp. 1-23, 2015, doi: 10.1155/2015/450341.

- [29] M. Ben Abdallah, M. Blonski, S. Wantz-Mezieres, Y. Gaudeau, L. Taillandier, y J.-M. Moureaux, «Statistical evaluation of manual segmentation of a diffuse low-grade glioma MRI dataset», *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Int. Conf.*, vol. 2016, pp. 4403-4406, ago. 2016, doi: 10.1109/EMBC.2016.7591703.
- [30] A. Bianchi, J. V. Miller, E. T. Tan, y A. Montillo, «BRAIN TUMOR SEGMENTATION WITH SYMMETRIC TEXTURE AND SYMMETRIC INTENSITY-BASED DECISION FORESTS», *Proc. IEEE Int. Symp. Biomed. Imaging Nano Macro IEEE Int. Symp. Biomed. Imaging*, vol. 2013, pp. 748-751, abr. 2013, doi: 10.1109/ISBI.2013.6556583.
- [31] M. B. Cuadra, C. Pollo, A. Bardera, O. Cuisenaire, J.-G. Villemure, y J.-P. Thiran, «Atlas-based segmentation of pathological MR brain images using a model of lesion growth», *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 23, n.º 10, pp. 1301-1314, oct. 2004, doi: 10.1109/TMI.2004.834618.
- [32] A. Essadiki, E. Ouabida, y A. Bouzid, «Brain tumor segmentation with Vander Lugt correlator based active contour», *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 160, pp. 103-117, jul. 2018, doi: 10.1016/j.cmpb.2018.04.004.
- [33] J. Long *et al.*, «Cascaded hybrid residual U-Net for glioma segmentation», *Multimed. Tools Appl.*, vol. 79, n.º 33, pp. 24929-24947, sep. 2020, doi: 10.1007/s11042-020-09210-z.
- [34] «Ascent of machine learning in medicine», *Nat. Mater.*, vol. 18, n.º 5, Art. n.º 5, may 2019, doi: 10.1038/s41563-019-0360-1.
- [35] K. Kourou, T. P. Exarchos, K. P. Exarchos, M. V. Karamouzis, y D. I. Fotiadis, «Machine learning applications in cancer prognosis and prediction», *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, vol. 13, pp. 8-17, ene. 2015, doi: 10.1016/j.csbj.2014.11.005.
- [36] J. A. M. Sidey-Gibbons y C. J. Sidey-Gibbons, «Machine learning in medicine: a practical introduction», *BMC Med. Res. Methodol.*, vol. 19, n.º 1, p. 64, dic. 2019, doi: 10.1186/s12874-019-0681-4.
- [37] S. Anto, «Supervised Machine Learning Approaches for Medical Data Set Classification-A Review», ene. 2011.
- [38] S. Damilola, «A Review of Unsupervised Artificial Neural Networks with Applications», *Int. J. Comput. Appl.*, vol. 181, n.º 40, pp. 22-26, feb. 2019, doi: 10.5120/ijca2019918425.
- [39] K. G. Kim, «Book Review: Deep Learning», *Healthc. Inform. Res.*, vol. 22, n.º 4, p. 351, 2016, doi: 10.4258/hir.2016.22.4.351.
- [40] S. Albawi, T. A. Mohammed, y S. Al-Zawi, «Understanding of a convolutional neural network», en *2017 International Conference on Engineering and Technology (ICET)*, ago. 2017, pp. 1-6, doi: 10.1109/ICEngTechnol.2017.8308186.
- [41] K. O'Shea y R. Nash, «An Introduction to Convolutional Neural Networks», *ArXiv151108458 Cs*, dic. 2015, Accedido: ene. 22, 2021. [En línea]. Disponible en: <http://arxiv.org/abs/1511.08458>.
- [42] S. Mutuvi, «Introduction to Machine Learning Model Evaluation», *Medium*, feb. 05, 2020. <https://heartbeat.fritz.ai/introduction-to-machine-learning-model-evaluation-fa859e1b2d7f> (accedido dic. 14, 2020).
- [43] D. Johari, T. K. A. Rahman, y P. Dr. I. Musirin, «ANN Model Selection and Performance Evaluation for Lightning Prediction System», jul. 2009.

- [44] K. Nighania, «Various ways to evaluate a machine learning models performance», *Medium*, ene. 30, 2019. <https://towardsdatascience.com/various-ways-to-evaluate-a-machine-learning-models-performance-230449055f15> (accedido dic. 14, 2020).
- [45] D. Faggella, «Machine Learning for Medical Diagnostics - 4 Current Applications», *Emerj*. <https://emerj.com/ai-sector-overviews/machine-learning-medical-diagnostics-4-current-applications/> (accedido dic. 10, 2020).
- [46] «Babylon Health UK - The Online Doctor and Prescription Services App», *Babylon Health*. <https://www.babylonhealth.com/> (accedido dic. 11, 2020).
- [47] «Better Together». <https://hms.harvard.edu/news/better-together> (accedido dic. 11, 2020).
- [48] «Face2Gene Technology - How It Works», *Face2Gene*. <https://www.face2gene.com/technology-facial-recognition-feature-detection-phenotype-analysis/> (accedido dic. 11, 2020).
- [49] A. Esteva *et al.*, «Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks», *Nature*, vol. 542, n.º 7639, Art. n.º 7639, feb. 2017, doi: 10.1038/nature21056.
- [50] J. Valdebenito y F. Medina, «Machine learning approaches to study glioblastoma: A review of the last decade of applications», *Cancer Rep.*, vol. 2, n.º 6, p. e1226, 2019, doi: <https://doi.org/10.1002/cnr2.1226>.
- [51] H. Sotoudeh *et al.*, «Artificial Intelligence in the Management of Glioma: Era of Personalized Medicine», *Front. Oncol.*, vol. 9, 2019, doi: 10.3389/fonc.2019.00768.
- [52] Z. Qian *et al.*, «Differentiation of glioblastoma from solitary brain metastases using radiomic machine-learning classifiers», *Cancer Lett.*, vol. 451, pp. 128-135, jun. 2019, doi: 10.1016/j.canlet.2019.02.054.
- [53] C. Chen, X. Ou, J. Wang, W. Guo, y X. Ma, «Radiomics-Based Machine Learning in Differentiation Between Glioblastoma and Metastatic Brain Tumors», *Front. Oncol.*, vol. 9, 2019, doi: 10.3389/fonc.2019.00806.
- [54] S. Bae *et al.*, «Robust performance of deep learning for distinguishing glioblastoma from single brain metastasis using radiomic features: model development and validation», *Sci. Rep.*, vol. 10, n.º 1, Art. n.º 1, jul. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-68980-6.
- [55] L. Macyszyn *et al.*, «Imaging patterns predict patient survival and molecular subtype in glioblastoma via machine learning techniques», *Neuro-Oncol.*, vol. 18, n.º 3, pp. 417-425, jun. 2015, doi: 10.1093/neuonc/nov127.
- [56] J. Jeong *et al.*, «Machine-learning based classification of glioblastoma using delta-radiomic features derived from dynamic susceptibility contrast enhanced magnetic resonance images», *Quant. Imaging Med. Surg.*, vol. 9, n.º 7, pp. 1201-1213, jul. 2019, doi: 10.21037/qims.2019.07.01.
- [57] K. Li-Chun Hsieh, C.-Y. Chen, y C.-M. Lo, «Quantitative glioma grading using transformed gray-scale invariant textures of MRI», *Comput. Biol. Med.*, vol. 83, pp. 102-108, abr. 2017, doi: 10.1016/j.combiomed.2017.02.012.
- [58] N. J. Tustison *et al.*, «Optimal Symmetric Multimodal Templates and Concatenated Random Forests for Supervised Brain Tumor Segmentation (Simplified) with ANTsR», *Neuroinformatics*, vol. 13, n.º 2, pp. 209-225, abr. 2015, doi: 10.1007/s12021-014-9245-2.

- [59] K. Held, E. R. Kops, B. J. Krause, W. M. Wells, R. Kikinis, y H.- Muller-Gartner, «Markov random field segmentation of brain MR images», *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 16, n.º 6, pp. 878-886, dic. 1997, doi: 10.1109/42.650883.
- [60] C.-H. Lee, M. Schmidt, A. Murtha, A. Bistritz, J. Sander, y R. Greiner, «Segmenting Brain Tumors with Conditional Random Fields and Support Vector Machines», en *Computer Vision for Biomedical Image Applications*, Berlin, Heidelberg, 2005, pp. 469-478, doi: 10.1007/11569541_47.
- [61] D. Zikic *et al.*, «Decision Forests for Tissue-Specific Segmentation of High-Grade Gliomas in Multi-channel MR», en *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2012*, Berlin, Heidelberg, 2012, pp. 369-376, doi: 10.1007/978-3-642-33454-2_46.
- [62] J. Lao *et al.*, «A Deep Learning-Based Radiomics Model for Prediction of Survival in Glioblastoma Multiforme», *Sci. Rep.*, vol. 7, n.º 1, Art. n.º 1, sep. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-10649-8.
- [63] G. Wang, W. Li, S. Ourselin, y T. Vercauteren, «Automatic Brain Tumor Segmentation using Cascaded Anisotropic Convolutional Neural Networks», *ArXiv170900382 Cs*, dic. 2017, doi: 10.1007/978-3-319-75238-9_16.
- [64] E. Calabrese, J. E. Villanueva-Meyer, y S. Cha, «A fully automated artificial intelligence method for non-invasive, imaging-based identification of genetic alterations in glioblastomas», *Sci. Rep.*, vol. 10, n.º 1, Art. n.º 1, jul. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-68857-8.
- [65] «CPTAC | Office of Cancer Clinical Proteomics Research». <https://proteomics.cancer.gov/programs/cptac> (accedido dic. 17, 2020).
- [66] National Cancer Institute Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium (CPTAC), «Radiology Data from the Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium Glioblastoma Multiforme [CPTAC-GBM] collection». The Cancer Imaging Archive, 2018, doi: 10.7937/K9/TCIA.2018.3RJE41Q1.
- [67] K. Clark *et al.*, «The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository», *J. Digit. Imaging*, vol. 26, n.º 6, pp. 1045-1057, dic. 2013, doi: 10.1007/s10278-013-9622-7.
- [68] «General Python FAQ — Python 3.9.1 documentation». <https://docs.python.org/3/faq/general.html#what-is-python> (accedido ene. 22, 2021).
- [69] «Visual Studio Code Frequently Asked Questions». <https://code.visualstudio.com/docs/supporting/faq> (accedido ene. 22, 2021).
- [70] «Python - Visual Studio Marketplace». <https://marketplace.visualstudio.com/items?itemName=ms-python.python> (accedido ene. 22, 2021).
- [71] «PEP 8 -- Style Guide for Python Code», *Python.org*. <https://www.python.org/dev/peps/pep-0008/> (accedido ene. 22, 2021).
- [72] K. Rehm, K. Schaper, J. Anderson, R. Woods, S. Stoltzner, y D. Rottenberg, «Putting our heads together: a consensus approach to brain/non-brain segmentation in T1-weighted MR volumes», *NeuroImage*, vol. 22, n.º 3, pp. 1262-1270, jul. 2004, doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.011.
- [73] «Otsu Thresholding - The Lab Book Pages». <http://www.labbookpages.co.uk/software/imgProc/otsuThreshold.html> (accedido ene. 21, 2021).

- [74] «Extract Brain: Extract Brain Surface (BSE) - MIPAV». [https://mipav.cit.nih.gov/pubwiki/index.php/Extract_Brain:_Extract_Brain_Surface_\(BSE\)](https://mipav.cit.nih.gov/pubwiki/index.php/Extract_Brain:_Extract_Brain_Surface_(BSE)) (accedido ene. 21, 2021).
- [75] W. Benesova, «Segmentation of Brain Tumors from Magnetic Resonance Images using Adaptive Thresholding and Graph Cut Algorithm», 2016. /paper/Segmentation-of-Brain-Tumors-from-Magnetic-Images-Benesova/0cf0cb7439e3de4137382ce40a41ea97a598a885 (accedido ene. 21, 2021).
- [76] «2.1. Gaussian mixture models — scikit-learn 0.24.1 documentation». <https://scikit-learn.org/stable/modules/mixture.html> (accedido ene. 21, 2021).
- [77] L. Vincent, «Morphological grayscale reconstruction in image analysis: applications and efficient algorithms», *IEEE Trans. Image Process.*, vol. 2, n.º 2, pp. 176-201, abr. 1993, doi: 10.1109/83.217222.
- [78] T. Rohlfing, «Image Similarity and Tissue Overlaps as Surrogates for Image Registration Accuracy: Widely Used but Unreliable», *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 31, n.º 2, pp. 153-163, feb. 2012, doi: 10.1109/TMI.2011.2163944.