

SORBONNE UNIVERSITÉ



ANNÉE UNIVERSITAIRE 2023-2024

---

## Projet IMA : Détection des vaisseaux sanguins sur des images histologiques

---

**Encadrants :**

Pr. Isabelle Bloch

Dr. Arun Nadaradjane

**Rédigé par :**  
Thiziri Oumaziz

## 1 Introduction

L'analyse des vaisseaux sanguins dans les images histologiques joue un rôle essentiel dans la compréhension et le suivi de diverses pathologies. Cette analyse est notamment utile pour étudier l'angiogenèse et la néovascularisation associées à plusieurs affections telles que les troubles artériels, les inflammations chroniques et le cancer. Cette démarche est également essentielle en ingénierie tissulaire, où elle aide à la formation d'un réseau vasculaire fonctionnel, indispensable à la cicatrisation et à la régénération des tissus [1]. Par ailleurs, l'étude des vaisseaux sanguins apporte une contribution significative à la recherche sur les maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, en fournissant une vision plus complète du développement de la maladie [2].

Les images histologiques sont des visualisations de tissus biologiques observés au microscope, lesquels ont été préalablement coupés en tranches extrêmement fines, puis traités avec des colorants spécifiques pour révéler certaines caractéristiques. Concernant la détection des vaisseaux sanguins, des méthodes de coloration particulières sont utilisées. Ces méthodes reposent principalement sur l'immuno-coloration, une technique qui utilise des anticorps pour cibler spécifiquement les antigènes présents sur les cellules endothéliales, qui forment la couche interne des vaisseaux sanguins [1] [4]. L'immuno-coloration permet donc de mettre en évidence les vaisseaux sanguins au sein d'un tissu, en se basant sur la reconnaissance spécifique d'éléments cellulaires.

La pratique actuelle pour l'analyse des vaisseaux sanguins dans les images histologiques repose encore sur des opérateurs humains, une activité chronophage et sujette à la subjectivité de l'opérateur [1] [2] [4] [5]. Ainsi, l'objectif de ce projet est d'essayer de dépasser ces limitations en développant une méthode automatique pour la détection des vaisseaux sanguins dans les images histologiques colorées par la méthode Hématoxyline et Éosine (H&E), en exploitant des techniques avancées de traitement et d'analyse d'images.

## 2 Etat de l'art

Les techniques de segmentation des vaisseaux sanguins dans les images histologiques peuvent être classées en fonction de l'espace de couleurs utilisé pour leur traitement. D'une part, certaines méthodes exploitent la représentation en niveaux de gris, où l'intensité des pixels est utilisée comme principal critère pour segmenter les images. D'autre part, d'autres approches s'appuient sur des espaces colorimétriques, tels que RGB (Rouge, Vert, Bleu) et HSV (Teinte, Saturation, Valeur), pour tirer parti des informations de couleur dans la segmentation des tissus.

Parmi les méthodes de segmentation basées sur les niveaux de gris, diverses stratégies ont été proposées, incluant des techniques telles que le clustering par K-means et le mean shift, ainsi que des méthodes qui utilisent le principe de croissance de régions [2]. Toutefois, ces techniques présentent certaines limitations, principalement parce qu'elles ne tirent pas parti des informations de couleur. L'exploitation des données colorimétriques est particulièrement pertinente dans ce contexte, car elle permet une distinction plus marquée des régions d'intérêt [2] [4].

Les méthodes récentes s'appuient généralement sur l'utilisation d'espaces colorimétriques tels que RGB et HSV. Par exemple, Adamo et al. [1] ont développé une méthode basée sur l'utilisation de RGB. Cependant, il est important de noter que ce choix est approprié pour le type de coloration utilisé dans les images qu'ils ont analysées, où les régions d'intérêt sont mises en évidence en rouge ou en vert. Cela n'est pas forcément adapté à d'autres types de colorations, comme H&E dans notre cas. Par ailleurs, l'espace colorimétrique HSV, qui offre une représentation des couleurs plus proche de la perception humaine, est souvent privilégié et est utilisé dans plusieurs méthodes.

Parmi les méthodes proposées dans la littérature, Reyes-Aldasoro et al. [4] ont élaboré un algorithme axé sur la détection des microvaisseaux. Cette méthode utilise l'espace colorimétrique HSV pour distinguer les teintes spécifiques des cellules endothéliales vasculaires colorées, des noyaux cellulaires, et de l'arrière-plan, facilitant l'identification des points de départ pour une technique de segmentation par croissance de régions. Les objets ainsi segmentés, reconnus en tant que microvaisseaux grâce à l'immunomarquage CD31, sont ensuite traités à travers trois opérations morphologiques : le regroupement des éléments isolés qui pourraient constituer un seul vaisseau, la fermeture des espaces étroits entourant la périphérie des objets, et la séparation des objets présentant plusieurs canaux lumineux en vaisseaux distincts. Contrairement à Reyes-Aldasoro et al. [4], Fernández-Carrobles et al. [3] ont utilisé uniquement deux canaux du modèle HSV. Un seuillage binaire inverse est appliqué au canal saturation (S), tandis qu'un seuillage binaire standard est utilisé pour le canal de teinte (H), avec des seuils spécifiques pour isoler les vaisseaux. L'opérateur logique OR combine ensuite les images issues des deux canaux pour segmenter précisément la coloration brune, éliminant d'autres teintes. Les petits artefacts de l'image sont éliminés, pendant le post-traitement, à l'aide des opérations d'érosion et de dilatation. Les faux positifs sont également éliminés sur un critère de taille. La méthode est rapide et produit de bons résultats, mais ne fonctionne pas sur des images de qualité moindre [2] [3]. De leur côté, Bukenya et al. [2] ont proposé une méthode qui exploite uniquement le canal de saturation (S) lors de la segmentation des vaisseaux. Parmi les étapes de l'algorithme : le seuillage Isodata pour l'extraction des vaisseaux, l'identification et l'élimination des composantes connexes plus petites qu'un certain seuil de taille, l'opération de dilatation pour traiter la fragmentation des vaisseaux intacts sur les images et l'apparence artificielle des structures vasculaires.

Il est également à noter que Yi et al. [5] ont proposé une méthode de détection automatique des microvaisseaux dans des images histologiques colorées avec H&E en utilisant un réseau neuronal entièrement convolutif (FCN). Cependant, le défi des méthodes basées sur l'apprentissage profond réside dans le besoin de vastes ensembles de données étiquetées, très difficiles à obtenir pour cette thématique.

Dans le cadre de ce projet, nous exploitons l'espace colorimétrique HSV, qui a prouvé son efficacité dans plusieurs méthodes documentées dans la littérature scientifique. Nous adoptons également les principales étapes utilisées dans les algorithmes classiques, incluant le seuillage, le débruitage et les opérations morphologiques, tout en les ajustant spécifiquement pour les images teintées avec H&E. L'approche basée sur l'apprentissage profond n'est pas retenue, principalement en raison du manque de données étiquetées nécessaires pour entraîner efficacement les modèles.

### 3 Données utilisées

Les images utilisées sont des images histologiques de tissus cérébraux, collectées dans le but de détecter les vaisseaux sanguins afin d'extraire des données pertinentes sur l'évolution tumorale. Les coupes de tissus ont été colorées selon la méthode Hématoxyline et Éosine (H&E), largement utilisée pour améliorer la visibilité des vaisseaux sanguins dans les tissus cérébraux. L'hématoxyline colore les noyaux d'une teinte bleu foncé, tandis que l'éosine colore les autres structures en rose. Ainsi, la combinaison de ces deux colorants permet d'obtenir une image contrastée dans laquelle les noyaux des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins sont teints en bleu et les parois des vaisseaux en rose [5].

Des images de trois échantillons distincts ont été fournies. Chaque grande image a été découpée en environ 3500 patches, chacun de dimensions  $1000 \times 1000$  pixels. La taille d'un pixel étant, approximativement,  $0.22 \mu\text{m}$ . Une étape préliminaire a consisté à sélectionner exclusivement les patches d'intérêt, représentant les tissus plutôt que simplement le support sur lequel ils étaient positionnés. La sélection des images d'intérêt s'est faite en appliquant un seuil sur la variance des valeurs de teinte de l'image dans le domaine HSV. En effet, les images représentant le support présentaient des teintes plutôt uniformes dans les tons gris, tandis que les images de tissus présentaient une grande variation de couleurs.

**Type de vaisseaux détectés dans le cadre du projet :** Il est essentiel de noter que la morphologie et les caractéristiques des vaisseaux sanguins varient considérablement d'une image à l'autre. Dans certains cas, l'identification précise des vaisseaux nécessite une expertise médicale avancée. Cependant, les vaisseaux de plus grande taille, notamment ceux contenant du sang, sont plus aisément identifiables grâce à la couleur orangée distinctive du sang. Compte tenu des contraintes de temps de ce projet, il est difficile de concevoir un algorithme capable de gérer toutes les variabilités. Ainsi, notre objectif se limite à la détection de vaisseaux sanguins qui présentent des caractéristiques visuelles claires de présence de sang comme illustré dans la figure ci-dessous.

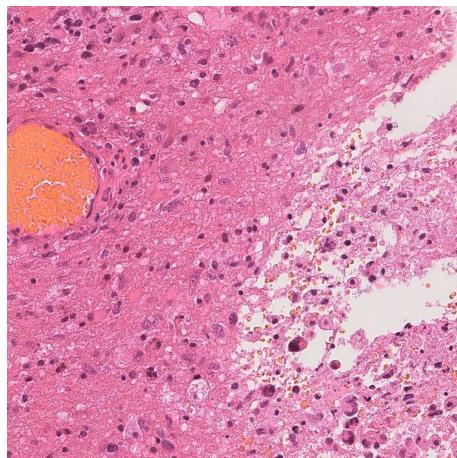


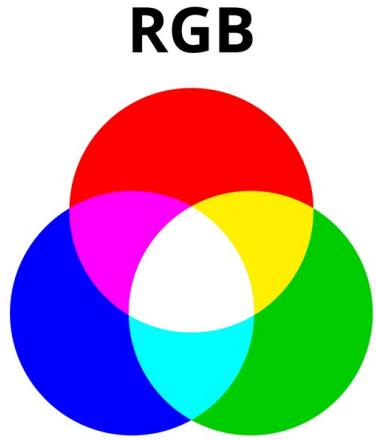
FIGURE 1 – Vaisseau sanguin contenant du sang.

## 4 Essais et méthode retenue

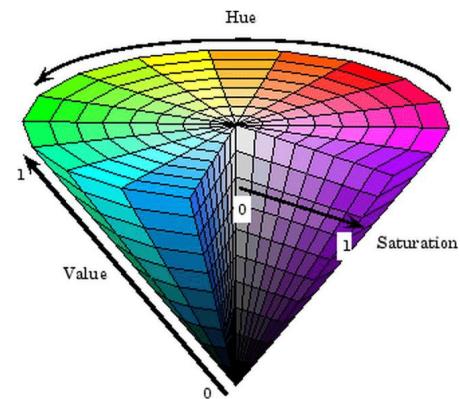
Toutes les étapes ont été réalisées en utilisant Python, principalement avec la bibliothèque OpenCV. Dans la suite du rapport, seules quelques images sont données à titre d'exemple, mais il est important de noter que les tests pour les différentes étapes ont été effectués sur de nombreuses images (environ 30 patches).

### 4.1 Conversion de l'espace de couleurs RGB à HSV

La première étape consiste à effectuer une conversion de l'espace de couleurs RGB à HSV. Les méthodes de détection des vaisseaux sanguins basées sur le modèle de couleur RGB présentent une précision inférieure par rapport à celles qui utilisent d'autres modèles de couleur, tels que HSV, Lab et LUV [2]. Cette disparité s'explique par le fait que les modèles de couleur RGB ne sont pas uniformes perceptuellement. Le modèle de couleur HSV, quant à lui, sépare l'information de luminance des valeurs de teinte, fournissant ainsi un niveau de couleur plus cohérent, ce qui permet l'extraction précise de la région d'intérêt [2] [4]. De ce fait, l'espace colorimétrique HSV a été choisi, comme dans le cas des travaux précédents [2] [3] [4].



(a) Espace de couleurs RGB



(b) Espace de couleurs HSV

### 4.2 Filtrage de l'image

Après la conversion de l'image de l'espace de couleurs RGB vers HSV, un filtre moyenneur de dimensions  $3 \times 3$  est appliqué afin d'améliorer le Rapport Signal sur Bruit (SNR) de l'image, comme cela a été fait en [1]. Cette technique de filtrage est efficace pour réduire le bruit aléatoire présent dans les images, sans compromettre significativement la netteté des structures essentielles, telles que les vaisseaux sanguins.

Remarque : l'utilisation d'un filtre de plus grande taille, telle que  $5 \times 5$ , n'a pas produit de résultats satisfaisants.

### 4.3 Segmentation des vaisseaux sanguins

Une étape de segmentation est mise en œuvre afin d'obtenir un masque binaire représentant une première détection des vaisseaux sanguins. Plusieurs approches ont été testées. Tout d'abord, la méthode de segmentation automatique d'Otsu, utilisée dans [1], a été testée mais s'est avérée inefficace sur des images aussi complexes. Deux autres approches, K-moyennes et l'utilisation de seuils fixés à partir de l'analyse des canaux et des histogrammes, ont abouti à de bons résultats.

#### Méthode des K-moyennes :

La méthode des K-moyennes a été testée en utilisant les trois canaux de l'espace HSV, ainsi que sur le canal de teinte uniquement. L'utilisation exclusive du canal de teinte s'est révélée insuffisante pour une détection efficace des vaisseaux sanguins comme illustré dans la figure 3. Pour obtenir le masque binaire représentant les vaisseaux sanguins, les trois canaux ont été utilisés et le nombre de clusters a été fixé à 5 comme illustré dans la figure 4.

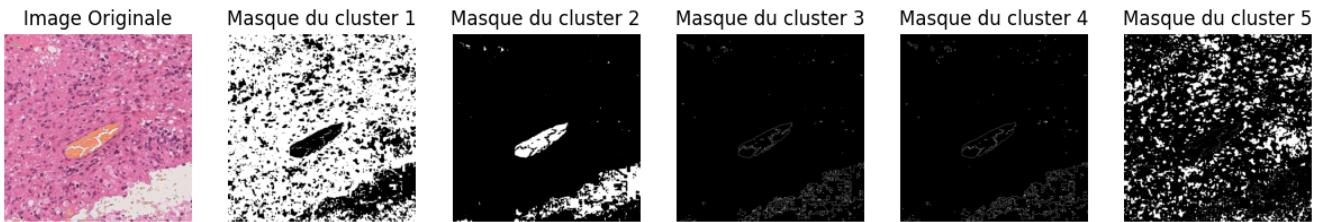


FIGURE 3 – Résultats de l'application de K-moyennes sur le canal de teinte uniquement et avec 5 clusters.

Même avec un plus grand nombre de clusters, l'utilisation exclusive du canal de teinte est insuffisante. En effet, des tests avec des valeurs de K variant de 2 à 15 n'ont pas réussi à séparer clairement les vaisseaux sanguins.

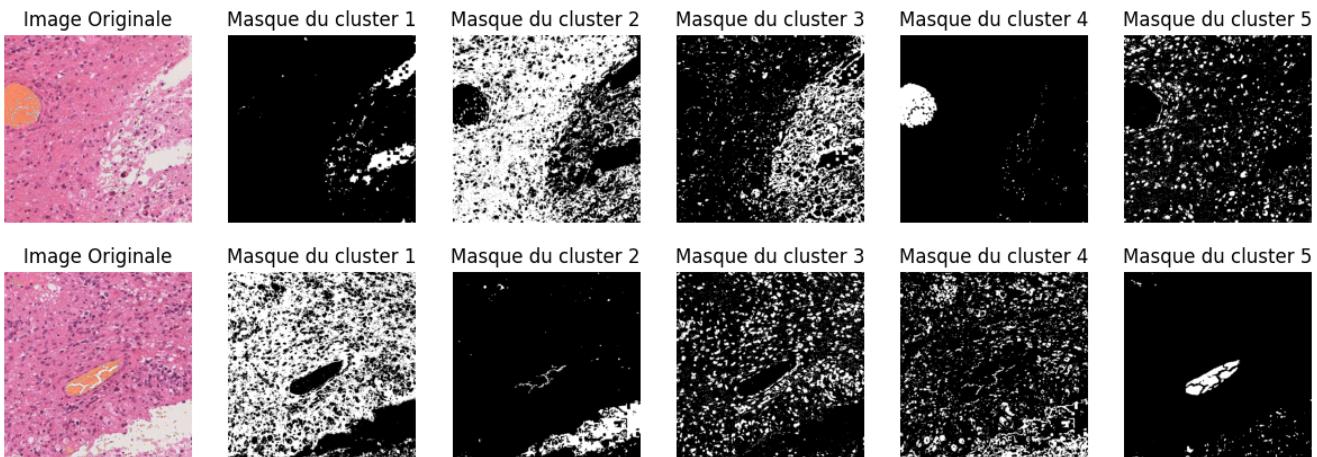


FIGURE 4 – Résultats de l'application de K-moyennes en utilisant les 3 canaux et 5 clusters.

Nous observons que le masque correspondant au cluster 4 pour la première image et celui associé au cluster 5 pour la seconde image représentent bien les vaisseaux sanguins avec un peu de bruit.

## Seuils fixés à partir de l'analyse combinée des canaux et des histogrammes :

La première étape a consisté à examiner les composants des canaux de l'espace couleur HSV de l'image ainsi que l'histogramme du canal de teinte, pour mieux comprendre la distribution des teintes, saturations, et valeurs. Cette analyse est cruciale pour identifier les seuils appropriés capables d'isoler les vaisseaux sanguins. Ci-dessous une illustration des trois canaux HSV d'une image (figure 5) et de l'histogramme du canal de teinte (figure 6).

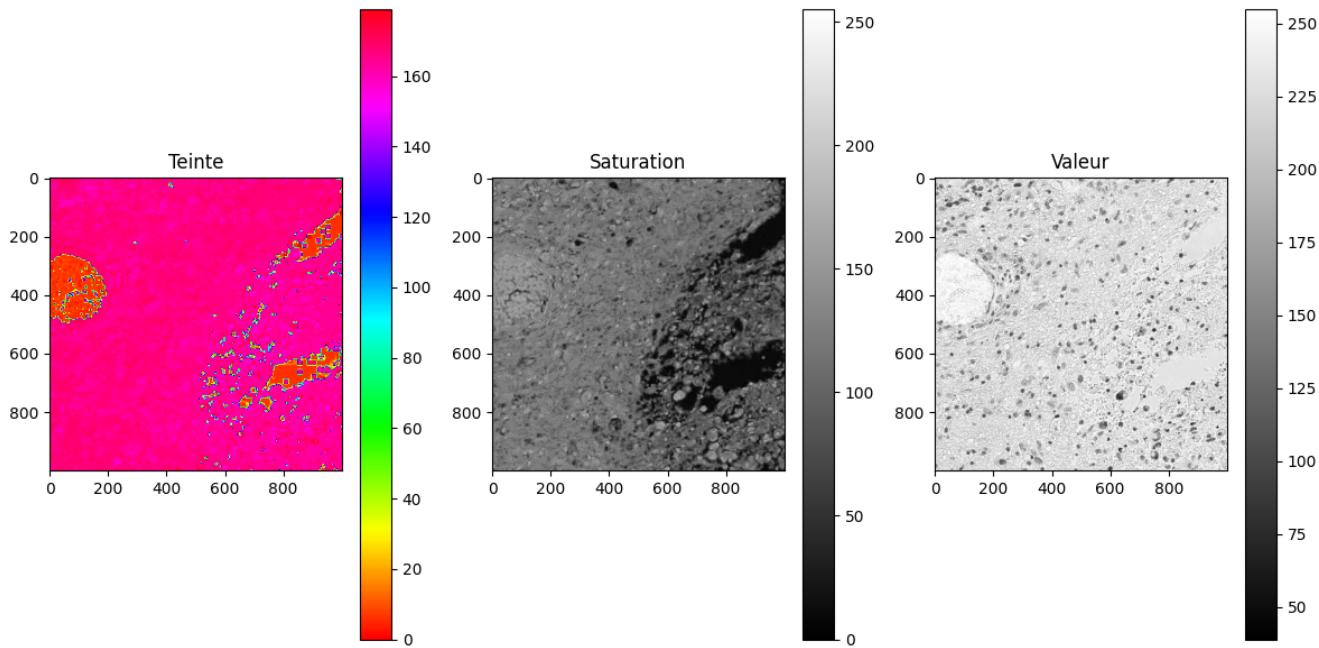


FIGURE 5 – Visualisation des canaux de l'espace couleur HSV.

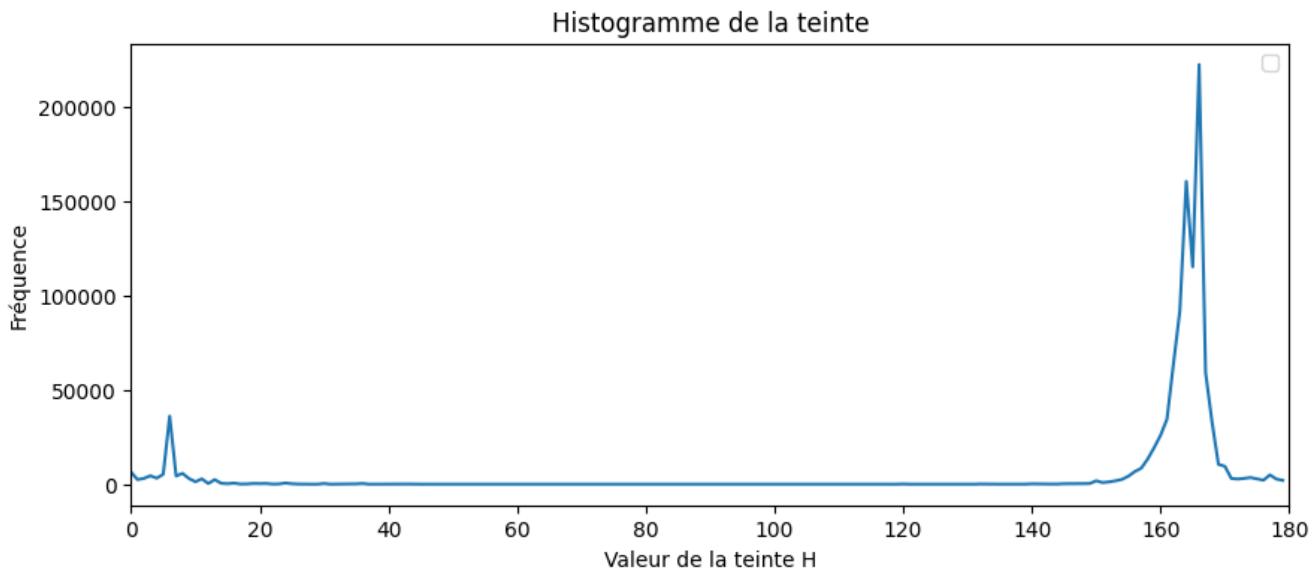


FIGURE 6 – Histogramme de teinte (H).

L'analyse de ces figures pour plusieurs images a permis de retenir deux plages de valeurs de teintes pour cibler les couleurs orange et rose orangé. Ces plages de valeurs ont été définies de  $0^\circ$  à  $20^\circ$  et de  $168^\circ$  à  $180^\circ$  pour la teinte (H) (sur OpenCV). En ce qui concerne les canaux de saturation (S) et de valeur (V), des plages étendues ont été conservées, allant de 50 à 255. Les seuils les plus restrictifs sont appliqués spécifiquement sur le canal de teinte car il est le plus discriminant dans le cas de la coloration H&E. La figure 7 illustre le résultat obtenu pour une image.

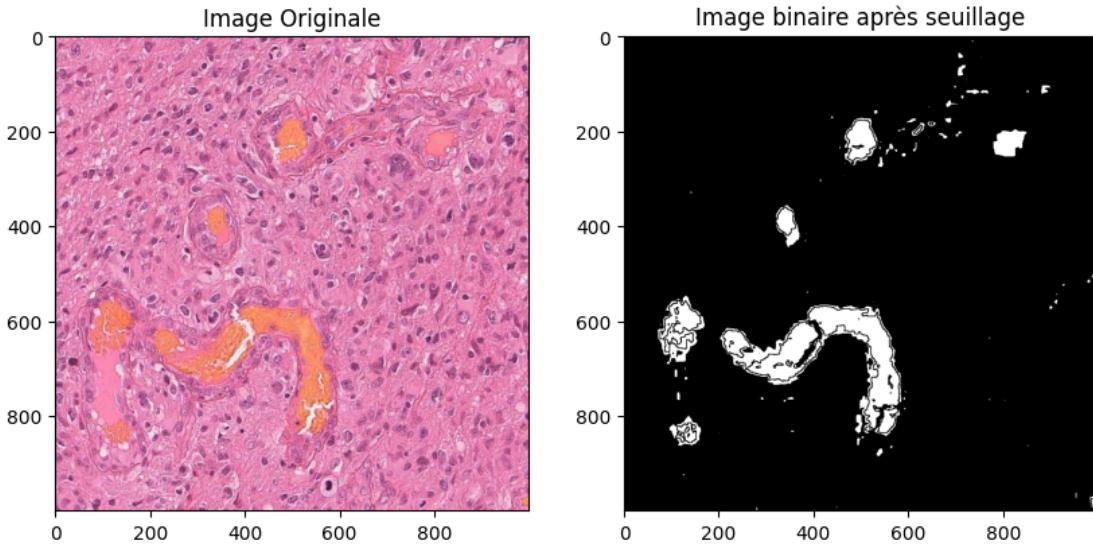


FIGURE 7 – Résultat de la segmentation réalisée avec des seuils fixés manuellement.

Nous pouvons voir que cette stratégie donne également de bons résultats.

Remarque : l'utilisation exclusive du canal de teinte, ainsi que sa combinaison avec le canal de saturation, ont été testées. Bien que ces méthodes aient été suffisantes pour certaines images, l'utilisation des trois canaux s'est avérée nécessaire dans certains cas pour obtenir de meilleurs résultats.

Ainsi, deux approches peuvent être retenues pour l'étape de segmentation : l'application de K-moyennes sur les trois canaux HSV avec K fixé à 5, ou bien l'utilisation de seuils fixés manuellement.

#### 4.4 Elimination du bruit

Nous pouvons constater, dans les images précédentes, la présence de composantes indésirables en plus des objets d'intérêt. Trois stratégies ont été testées pour éliminer ce bruit :

- L'utilisation d'un simple filtre médian avec différentes tailles  $3 \times 3$ ,  $5 \times 5$ ...
- La détection des composantes connexes (en 8-connexité) et l'élimination des composantes en dessous d'un certain seuil de taille.

- L'application de l'opération d'érosion qui est un processus de morphologie mathématique appliqué aux images binaires, visant à réduire la taille des objets en éliminant les pixels sur leurs bords. Ce processus contribue à éliminer les petites composantes indésirables et à affiner les contours des formes présentes dans l'image. L'érosion s'effectue en déplaçant un élément structurant prédéfini sur l'ensemble de l'image. À chaque position, seuls les pixels pour lesquels l'élément structurant est entièrement inclus dans l'objet (c'est-à-dire, tous les pixels sous l'élément structurant correspondent à l'objet) sont conservés. Les autres pixels, notamment ceux qui se trouvent en périphérie des objets, sont supprimés, résultant en une réduction de leurs tailles. Dans notre cas, les objets d'intérêt sont les vaisseaux sanguins détectés.

Les résultats suivants ont été obtenus :

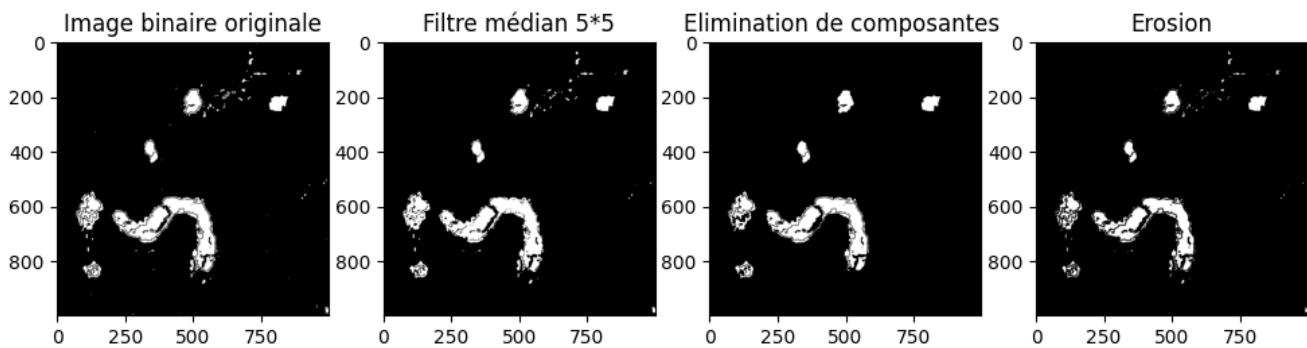


FIGURE 8 – Résultats de l'étape d'élimination du bruit.

Nous pouvons constater que la stratégie consistant à détecter les composantes connexes et à éliminer celles sous un certain seuil de taille donne des résultats assez satisfaisants. Elle est d'ailleurs utilisée dans différentes méthodes [1] [2]. C'est celle qui est retenue pour la suite des expérimentations.

## 4.5 Amélioration de l'aspect morphologique des vaisseaux sanguins

Dans cette partie, l'objectif est d'améliorer la façon dont les vaisseaux apparaissent visuellement dans les images selon leur forme, leur taille, leur continuité, leur régularité, etc.

### 4.5.1 Opération de fermeture

Avant de définir ce qu'est l'opération de fermeture, il est important de définir ce qu'est l'opération de dilatation. La dilatation est une opération duale de l'opération d'érosion dans le domaine de la morphologie mathématique des images, visant à augmenter la taille des objets en ajoutant des pixels à leurs contours dans le cas binaire. Cette méthode est utilisée pour combler certains trous et espaces entre les objets, ainsi que pour connecter les éléments proches. Comme pour l'érosion, la dilatation s'effectue en déplaçant un élément structurant prédéfini sur l'ensemble de l'image. Cependant, au lieu de conserver uniquement les pixels pour lesquels l'élément structurant

est entièrement inclus dans l'objet, la dilatation ajoute des pixels à l'objet à chaque position où l'élément structurant touche l'objet, même partiellement. Cela résulte en une expansion des objets présents dans l'image.

L'opération de fermeture est une technique de morphologie mathématique qui combine la dilatation suivie de l'érosion. Elle sert à combler les petits trous et espaces vides à l'intérieur des objets présents dans l'image binaire, et à régulariser les contours tout en conservant la forme et la taille globales des objets. Cela aide à améliorer l'aspect des structures, dans notre cas les vaisseaux sanguins, en fusionnant les éléments proches et en éliminant les petites ouvertures et irrégularités.

Nous obtenons les résultats suivants :

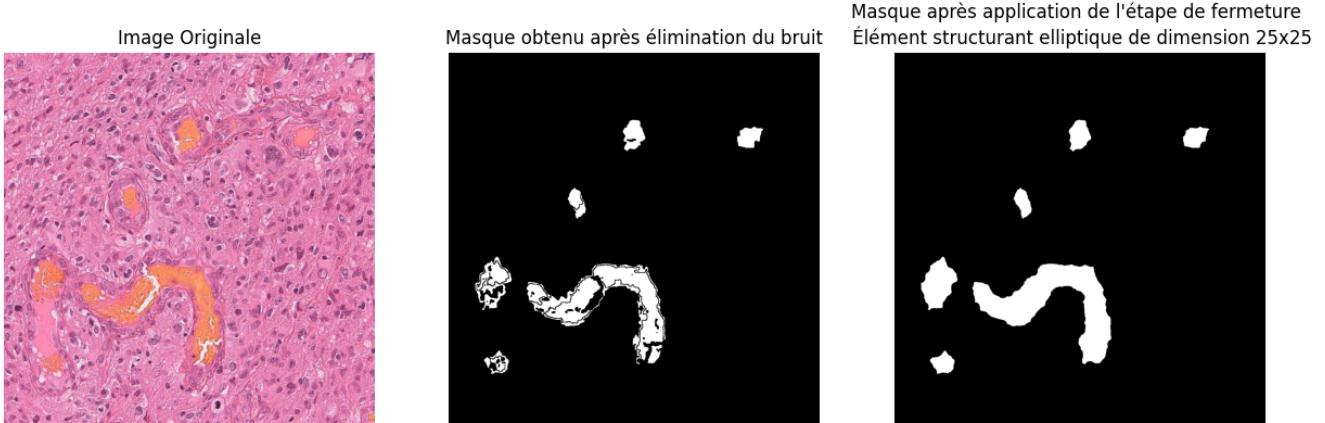


FIGURE 9 – Résultat de l'application de l'opération de fermeture morphologique.

Remarque : il est à noter que selon la forme et la taille du vaisseau à détecter, le type et la taille de l'élément structurant varient.

#### 4.5.2 Interpolation par spline cubique

Dans certains cas, le vaisseau sanguin à détecter est très fin et seules quelques portions de ce vaisseau sont détectées après l'étape de segmentation, comme illustré dans la figure 10. Il est donc nécessaire de trouver un moyen pour interpoler ces différentes composantes. La stratégie adoptée consiste d'abord à générer le squelette associé aux composantes connectées, puis à interpoler les points de ce squelette à l'aide d'une spline cubique. Toutefois, il est important de mentionner que cette méthode présente certaines limites. En effet, nous pouvons observer que le vaisseau possède plusieurs branches ; cependant, une seule branche doit être sélectionnée pour l'interpolation afin d'obtenir un résultat cohérent. Le résultat de cette opération est présenté dans la figure 11.

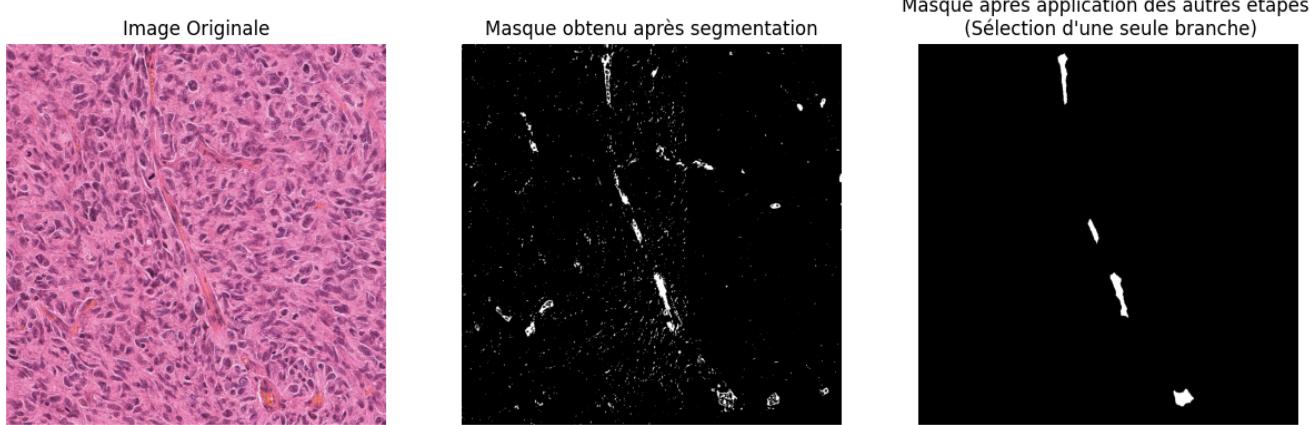


FIGURE 10 – Illustration de la détection partielle de vaisseaux sanguins fins après segmentation.

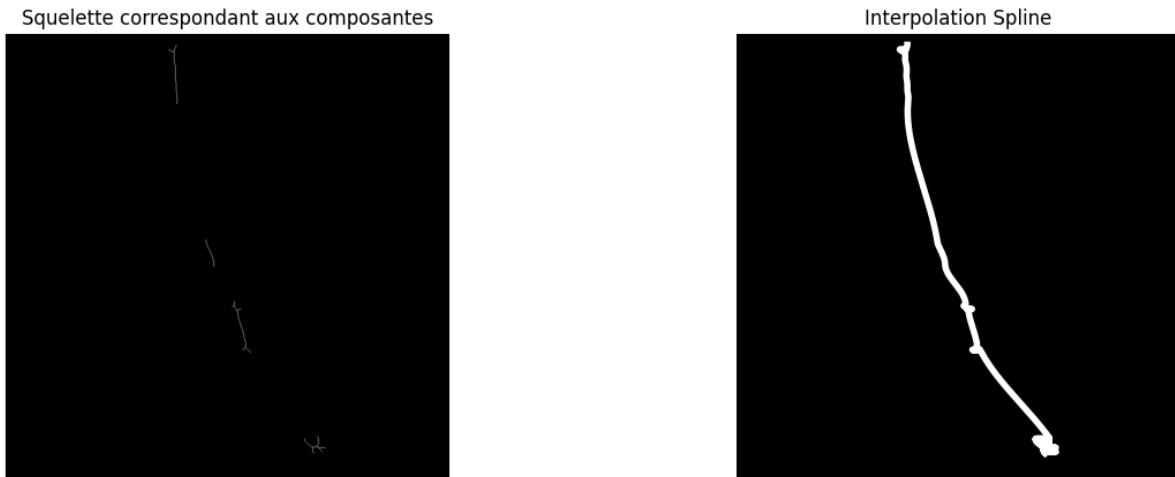
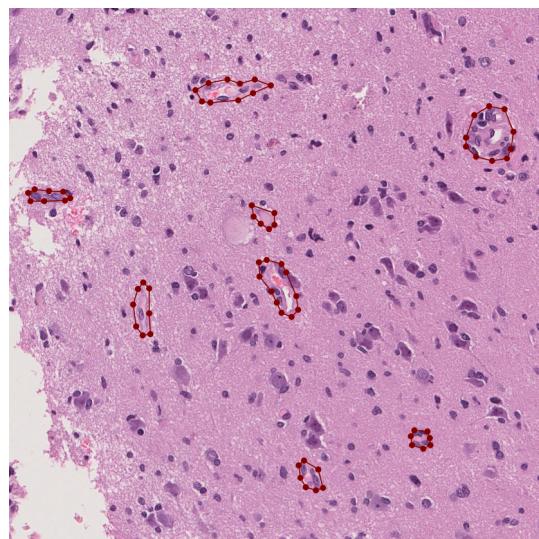


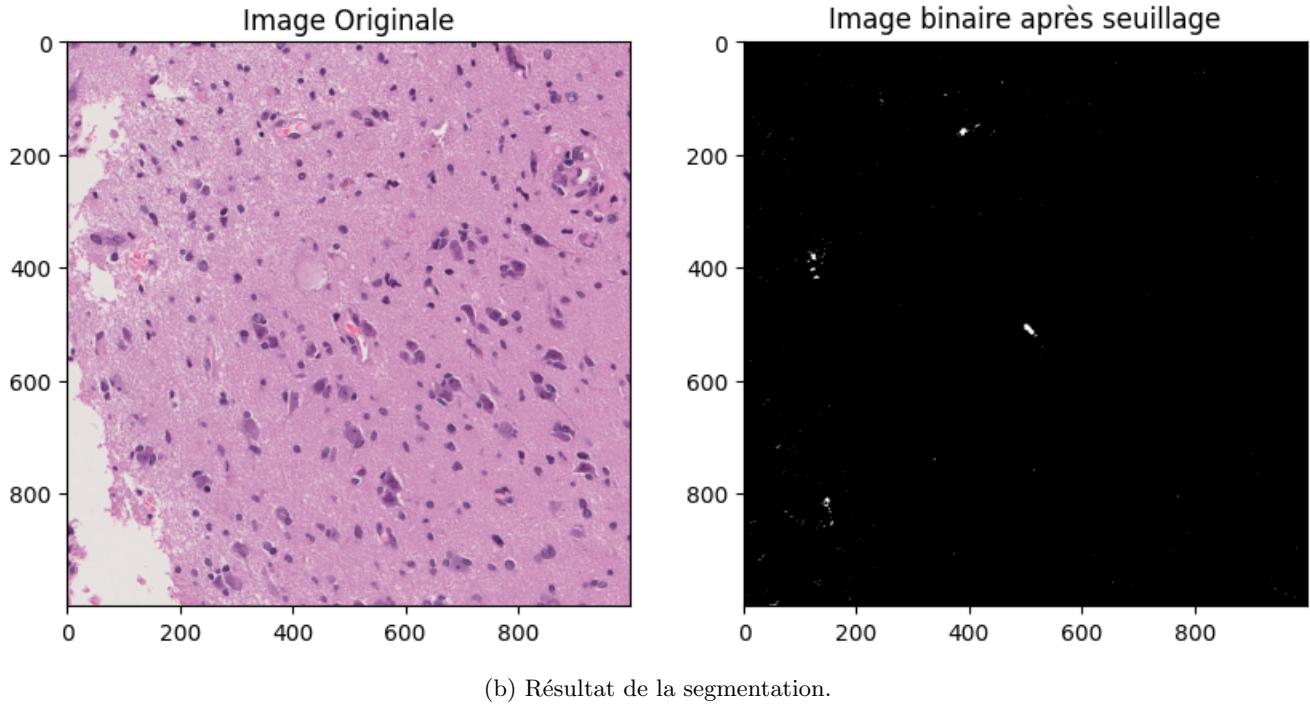
FIGURE 11 – Illustration de l'étape d'interpolation par Spline Cubique.

## 5 Résultats et discussion

Comme mentionné précédemment, l'algorithme développé réussit à détecter les vaisseaux sanguins qui présentent des caractéristiques visuelles claires de présence de sang. Cela est dû au fait que l'étape de segmentation, qui est l'étape centrale, repose entièrement sur les informations de couleur, notamment la teinte orange du sang. Toutefois, l'algorithme ne parvient pas à détecter les vaisseaux sanguins qui ne manifestent pas cette caractéristique, comme dans le cas des vaisseaux de la figure 12, étiquetés par le médecin.



(a) Annotations du médecin.



(b) Résultat de la segmentation.

FIGURE 12 – Illustration d'un cas non pris en charge par l'algorithme.

De plus, puisque l'algorithme se base sur la détection de sang, il peut parfois y avoir des faux positifs où l'algorithme détecte du sang qui ne correspond pas nécessairement à un vaisseau sanguin, mais plutôt à des gouttes résultant du découpage des tissus.

Toutefois, l'algorithme présente de bons résultats lorsque les vaisseaux sont assez grands et qu'ils contiennent du sang. La figure 13 illustre quelques exemples des résultats obtenus avec l'algorithme, montrant une bonne détection des vaisseaux sanguins.

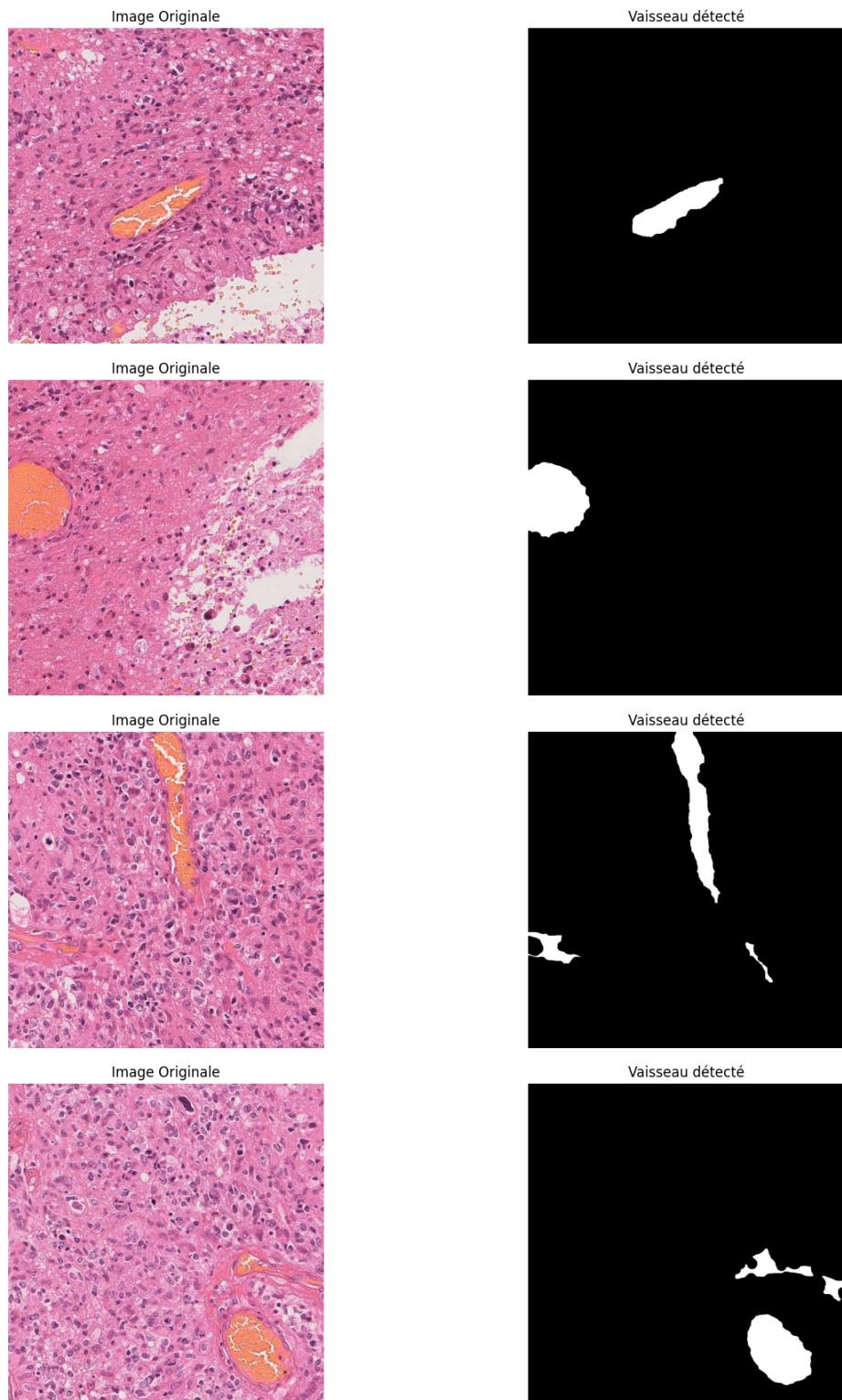


FIGURE 13 – Exemples de bonnes détections des vaisseaux sanguins.

## Evaluation quantitative

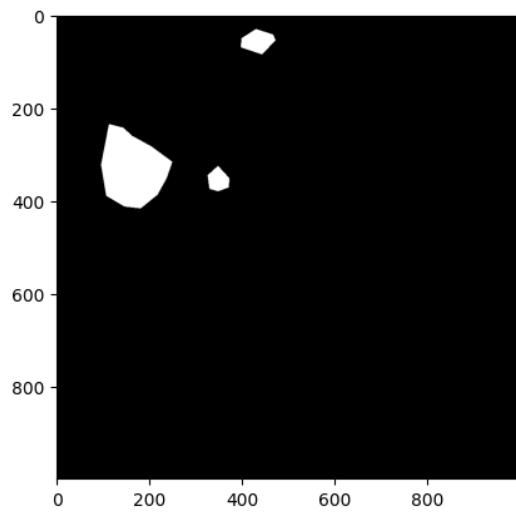
Malheureusement, très peu d'images annotées par le médecin contiennent des vaisseaux sanguins du même type que ceux que l'algorithme développé cherche à détecter. Nous présentons ici une évaluation quantitative préliminaire sur quelques images qui montrent des vaisseaux sanguins suffisamment grands et contenant du sang, et donc détectables par l'algorithme. Cette évaluation a été réalisée sur 5 images seulement. Bien entendu, elle n'est pas suffisante et doit être effectuée sur un plus grand nombre d'images pour être significative. Toutefois, elle nous permet de quantifier la qualité de notre segmentation de manière préliminaire. La métrique utilisée est :

**La distance de Dice** qui est une mesure de similarité entre deux ensembles binaires. Elle est couramment utilisée pour évaluer la performance des algorithmes de segmentation d'image en comparant les pixels prédits à ceux des annotations de référence. La formule du coefficient de Dice est :

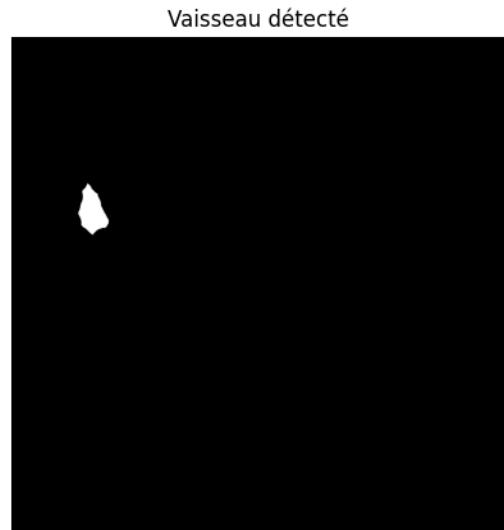
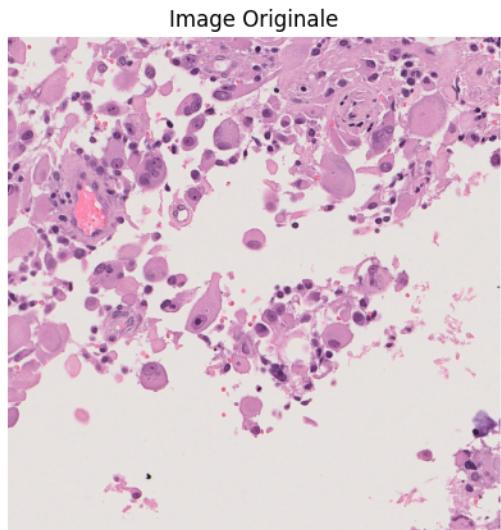
$$D = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|}$$

où  $|A \cap B|$  est le nombre de pixels communs (l'intersection) entre  $A$  le masque de référence et  $B$  le masque prédit, et  $|A|$  et  $|B|$  sont respectivement le nombre de pixels dans les masques de référence et prédit. La valeur de  $D$  varie de 0 (aucune similarité) à 1 (identique).

La moyenne des distances de Dice obtenues sur les 5 images est de **0.45**. Cette valeur peut paraître faible, mais elle est justifiable par plusieurs éléments. En effet, même pour les vaisseaux contenant du sang (détectés par l'algorithme), le vaisseau ne se limite pas à la seule zone contenant du sang. Ainsi, une partie du vaisseau est omise dans le masque généré. Le vaisseau illustré dans la figure 14 en est un parfait exemple ; nous pouvons voir la différence entre le masque produit par l'algorithme et celui obtenu manuellement. Pour ce masque, par exemple, la distance de Dice est faible, elle est de **0.27**.



(a) Annotations du médecin.



(b) Masque obtenu avec l'algorithme.

FIGURE 14 – Illustration de la détection partielle d'un vaisseau sanguin.

Nous pouvons voir qu'il est parfois très délicat de détecter les vaisseaux sanguins pour une personne sans expertise médicale. Par conséquent, un algorithme beaucoup plus sophistiqué est nécessaire pour gérer tous ces cas de figure. Un tel algorithme pourrait intégrer bien plus d'informations que les simples données visuelles, comme par exemple des données sur la répartition des vaisseaux.

L'algorithme développé dans le cadre de ce projet pourrait servir de composant dans un algorithme plus complet. Il pourrait également être affiné pour prendre en charge un type de vaisseaux avec une forme bien définie, ce qui éviterait d'adapter manuellement les étapes à chaque forme de vaisseau.

## 6 Conclusion et perspectives

Dans ce projet, nous avons développé une méthode pour la détection de vaisseaux sanguins sur des images histologiques de tissus cérébraux. Cette méthode exploite l'espace colorimétrique HSV et repose sur des étapes de segmentation, de débruitage, et sur l'utilisation d'opérations morphologiques. La méthode présente des résultats prometteurs, mais elle a néanmoins des limitations. En effet, elle se limite à la détection de vaisseaux sanguins présentant des caractéristiques visuelles claires de présence de sang et dans certains cas elle ne parvient pas à détecter la totalité du vaisseau. De plus, les différentes étapes doivent être adaptées en fonction de la taille et de la forme des vaisseaux, notamment en ce qui concerne les seuils et la forme et la taille de l'élément structurant lors des opérations morphologiques. En perspectives de travaux futurs, il serait intéressant de combiner les étapes de l'approche classique avec des modèles d'apprentissage profond pour automatiser la détection et permettre la détection de vaisseaux moins explicites visuellement, bien que cela nécessite la disponibilité de grandes bases de données étiquetées. Dans le cadre d'une approche par apprentissage profond, il serait également intéressant de combiner les images avec des informations et connaissances fournies par des professionnels du domaine médical.

## Références

- [1] A. Adamo, A. Bruno, G. Menallo, M. G. Francipane, M. Fazzari, R. Pirrone, E. Ardizzone, W. R. Wagner, and A. D'Amore. Blood Vessel Detection Algorithm for Tissue Engineering and Quantitative Histology. *Annals of Biomedical Engineering*, 50(4) :387–400, 2022.
- [2] F. Bukenya, C. Nerissa, S. Serres, M. C. Pardon, and L. Bai. An automated method for segmentation and quantification of blood vessels in histology images. *Microvascular Research*, 128 :103928, March 2020.
- [3] M. M. Fernández-Carrobles, I. Tadeo, R. Noguera, M. García-Rojo, O. Déniz, J. Salido, and G. Bueno. A morphometric tool applied to angiogenesis research based on vessel segmentation. *Diagnostic Pathology*, 8(Suppl 1) :S20, September 2013.
- [4] C. C. Reyes-Aldasoro, L. J. Williams, S. Akerman, C. Kanthou, and G. M. Tozer. An automatic algorithm for the segmentation and morphological analysis of microvessels in immunostained histological tumour sections. *Journal of Microscopy*, 242(3) :262–278, June 2011.
- [5] F. Yi, L. Yang, S. Wang, L. Guo, C. Huang, Y. Xie, and G. Xiao. Microvessel prediction in H&E Stained Pathology Images using fully convolutional neural networks. *BMC Bioinformatics*, 19(1) :64, February 2018.