

# Desarrollo de una metodología de segmentación y cuantificación automática mediante un umbral adaptativo del enfisema y las regiones de baja densidad funcional pulmonar a partir de imágenes de TCMD

I. Mayorga-Ruiz<sup>1</sup>, F. García-Castro<sup>1</sup>, R. Yébana-Huertas<sup>1</sup>, L. Martí-Bonmatí<sup>1,2</sup>, Á. Alberich-Bayarri<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Quibim, Quantitative Imaging Biomarkers in Medicine, Valencia, España.

<sup>2</sup> Grupo de Investigación Biomédica en Imagen, GIBI2<sup>30</sup>, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España.

## Resumen

**Introducción:** El enfisema pulmonar es una de las principales alteraciones en el parénquima pulmonar debido a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El objetivo de este trabajo es desarrollar una metodología automática para la segmentación de los pulmones, el enfisema pulmonar, las bajas densidades pulmonares y el árbol vascular pulmonar.

**Metodología:** La nueva metodología automática se desarrolló y validó en 23 y 81 adquisiciones respectivamente de tomografía computarizada (TC) de tórax. Los pulmones y vasos sanguíneos se segmentaron y clasificaron atendiendo a la localización espacial de las estructuras detectadas. El enfisema y las bajas densidades funcionales se segmentaron tanto utilizando un umbral fijo de -950 UH como mediante un umbral adaptativo específico a la imagen.

Por último, se cuantificaron los volúmenes absolutos y relativos de enfisema y bajas densidades funcionales. Estos biomarcadores se midieron para cada pulmón, así como en tercios en la dirección cráneo-caudal.

**Resultados:** La ejecución completa del algoritmo es de 30 minutos de promedio. Los valores calculados mediante el umbral adaptativo eran menores que los calculados mediante el umbral fijo. El umbral adaptativo es capaz de caracterizar de una manera más exacta el enfisema pulmonar y las bajas densidades pulmonares. Para el enfisema pulmonar, la mejora es de un 50% siendo del 20% para las bajas densidades funcionales. La mayoría de los estudios fueron clasificados como enfisema centrolobulillar gracias a la clasificación por tercios.

**Conclusiones:** El método de segmentación y cálculo de enfisema pulmonar desarrollado es automático, reproducible, y proporciona resultados que han facilitado su integración en uso clínico.

## 1. Introducción

El enfisema pulmonar se define como un aumento anormal y permanente de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, acompañado de destrucción de sus paredes con o sin fibrosis obvia. Esta causa el 5% de las muertes, así como es la responsable del 35% de trasplantes de pulmón a nivel mundial [1]. Existen tres tipos de enfisema que son: en primer lugar, el centrolobulillar caracterizado por la distribución homogénea del enfisema en el ápex del pulmón. La segunda es la denominada panlobulillar,

caracterizada por la acumulación de parches enfisematosos principalmente en la base del pulmón. Por último, el enfisema paraseptal se caracteriza por que las regiones enfisematosas se encuentran localizadas en la línea septal o adyacente a la pleura [2].

Para la cuantificación se define el valor de -950 unidades Hounsfield (UH), como el umbral más extendido para la segmentación del enfisema pulmonar. Debido a la cronicidad y gravedad de la enfermedad así como a que la imagen de TC multi-detector (TCMD) está significativamente influenciada por las características de adquisición de la imagen, el equipo utilizado, así como las características del paciente, se cree necesario el desarrollo de una metodología que permita la segmentación automática a partir de un umbral adaptativo específico a la imagen del enfisema pulmonar así como de todas aquellas regiones con bajas densidades funcionales, regiones no patológicas, pero con características sospechosas para en un futuro desarrollar enfisema [3].

## 2. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es generar una sucesión de módulos de análisis capaz de segmentar automáticamente el enfisema y bajas densidades pulmonares a partir de imágenes TCMD aplicando el cálculo de un umbral adaptativo específico a la imagen.

Para ello, se descompone en tres objetivos específicos:

1) Desarrollar una metodología automática para la segmentación de las estructuras pulmonares a partir de imágenes TCMD.

2) Implementar el cálculo del umbral adaptativo para la segmentación del enfisema pulmonar y las bajas densidades funcionales.

3) Comprobar la variación entre la cuantificación efectuada mediante la umbralización estándar (-950 UH) y la realizada mediante el umbral adaptativo.

### 3. Material y métodos

Los algoritmos se desarrollaron en Matlab 2015<sup>a</sup> (Mathworks Inc, Natick, MA, USA) como entorno de programación.

#### 3.1. Base de datos utilizada

Para desarrollar y testear la metodología que se va a presentar a continuación se utilizaron dos bases de datos retrospectivas compuesta por 23 y 81 estudios respectivamente realizados a pacientes con EPOC (39 varones y 42 mujeres en la base de datos de testeo) realizadas entre agosto de 2012 y mayo 2017. Los pacientes involucrados en el estudio de testeo tienen una distribución media en edad de  $35 \pm 18$  años ( $36 \pm 16$  varones vs.  $35 \pm 19$  mujeres).

- Parámetros de adquisición

Los estudios TCMD de pulmón se adquirieron con un sistema de 256 detectores (iCT, Philips Healthcare, Best, The Netherlands). El protocolo de adquisición consistió en 120kVp de voltaje, entre 100-250mAs de corriente del tubo de rayos X, utilizando la opción de modulación de dosis. La resolución espacial en el plano fue de  $0.255 \times 0.255$  mm y el ancho de corte de 0.625mm. Los estudios se reconstruyeron utilizando la ventana de mediastino con el kernel B20f. Así mismo, los estudios se adquirieron en apnea inspiratoria debido a que los pacientes que padecen enfisema toleran mejor este tipo de apnea, así como que los detalles anatómicos característicos del enfisema son más fácilmente visibles.

#### 3.2. Procesado de las imágenes

Con el objetivo de segmentar automáticamente los pulmones, el enfisema y las bajas densidades funcionales los estudios de TCMD deben ser procesados, desde la lectura de las imágenes hasta la clasificación de las estructuras detectadas. Inicialmente las imágenes DICOM fueron convertidas a formato NIFTI-1 (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) para una mejor gestión de la memoria.

Una vez leídas, las imágenes fueron binarizadas con un umbral de -450 UH con el fin de realizar una segmentación preliminar de los pulmones. Tras el estudio del histograma de la imagen se fijaron las -450 UH como el umbral óptimo para la binarización de la imagen fuente. La segunda fase del procesado de las imágenes está orientada a eliminar posibles errores de segmentación. Para ello, la imagen umbralizada se filtró mediante un algoritmo de componentes conectados usando los 8 vecinos más cercanos como ventana. A continuación, se rellenaron todos los huecos presentes mediante un algoritmo de relleno o *floodfill*, para crear máscaras sólidas que se utilizarán para la segmentación posterior de las imágenes originales (Figura 1).



Figura 1. Segmentación pulmonar preliminar

Tras la segmentación de la imagen con las máscaras previamente obtenidas se procede a clasificar las estructuras detectadas en pulmón derecho e izquierdo. Esta clasificación se realizó inicialmente mediante el uso de la transformación Watershed [4], y de la transformada de la distancia [5] que se usaron para la detección del plano que pasa entre ambos pulmones minimizando así problemas en la separación de los pulmones (Figura 2).

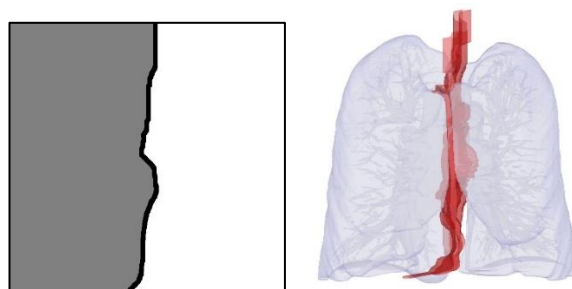


Figura 2. Plano divisorio (izq). Visualización 3D de los pulmones segmentados a partir del TC original y del plano divisorio (der)

El siguiente paso del algoritmo es la clasificación de las estructuras detectadas en pulmón derecho e izquierdo. Para ello se implementó una metodología basada en la localización espacial de las estructuras, así como el tamaño de los mismos. Atendiendo a la localización espacial se impuso la condición de que para ser considerado pulmón la diferencia entre las coordenadas x e y del centroide debe ser 10 o -10 en función de que sea pulmón izquierdo o derecho respectivamente. Así mismo, la coordenada z del centroide debe estar localizada en los dos tercios superiores del volumen total del estudio. Por último, una estructura es considerada pulmón si el volumen de la misma es al menos el 10% del volumen total del estudio. Estos umbrales de clasificación se fijaron tras el estudio detallado de los mejores umbrales de clasificación.

Finalmente, y previo a la cuantificación, se procedió a segmentar los vasos sanguíneos, el enfisema pulmonar y las bajas densidades funcionales.

- Segmentación de vasos sanguíneos:

Los vasos sanguíneos en los TC de tórax se visualizan como pequeñas estructuras hiper intensas, debido a ello se procedió a realizar una segmentación inicial a partir de la diferencia entre la imagen original y su complementaria. Posteriormente mediante el uso de un filtro Frangi [6], que usa los autovectores de la matriz Hessiana para calcular la probabilidad de que una región de la imagen contenga vasos sanguíneos, se refinó la segmentación preliminar de los vasos.

- Segmentación de enfisema pulmonar y bajas densidades funcionales:

El enfisema pulmonar y las bajas densidades funcionales se segmentaron mediante dos métodos, inicialmente se usó el método estándar del umbral fijo y segundo se implementó el cálculo de un umbral adaptativo específico a la imagen.

#### - Método umbral fijo:

Se utilizó un valor de -950 UH de umbral para la segmentación del enfisema, para la segmentación de las bajas densidades funcionales se utilizó el rango comprendido entre -950 UH y -856 UH.

#### - Método umbral adaptativo:

Inicialmente se segmentó el aire de la imagen usando como umbral los -950 UH de tal manera que a diferencia de lo realizado para la segmentación del enfisema se tomaba como 1 todos los valores mayores al umbral de -950 UH. Una vez segmentado el aire de la imagen se calculó el nuevo umbral adaptativo siendo este la suma de la media del primer 2% de valores de aire de la imagen más la desviación estándar de todos los valores de aire extracorpóreo de la imagen.

$$U_{adap} = media(2\% \text{ aire}) + std(\text{aire})$$

*Ecuación 1: Cálculo del umbral adaptativo*

Para las bajas densidades funcionales se asumió que las regiones inespecíficas eran aquellas comprendidas entre -856, valor fijado como parénquima sano y 94 UH sobre el umbral adaptativo previamente calculado. Se asumió este valor de 94 UH ya que es la diferencia que existe entre -856 y -950 UH en el caso del método fijo, existiendo por ende esta diferencia también en el método adaptativo.

Por último, se procedió a cuantificar los volúmenes absolutos y relativos frente al volumen pulmonar de los vasos sanguíneos, enfisema y bajas densidades funcionales. Para proveer información con significado los biomarcadores se calcularon tanto para el pulmón izquierdo como para el derecho, así como para los tercios pulmonares facilitando de esta manera la posibilidad de inferir la etiología del enfisema. El algoritmo finaliza con la reconstrucción de los volúmenes 3D, así como la superposición de las segmentaciones sobre las imágenes fuente (Figura 3), de esta manera no sólo se provee información cuantitativa sobre la enfermedad sino

morfológica de la distribución de la misma en los pulmones.

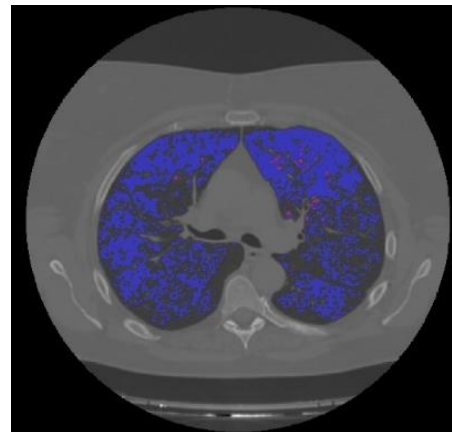


Figura 3. Imagen fuente con segmentación de enfisema (rojo) y bajas densidades (azul) superpuestas

## 4. Resultados y Discusión

La metodología automática presentada fue desarrollada y validada satisfactoriamente en 23 y 81 estudios TC de tórax retrospectivamente, obteniendo una ratio de eficiencia en ejecución del 100%. El tiempo medio en ejecución fue de 30 minutos dependiendo este directamente del tamaño del estudio. Para una correcta visualización, así como para obtener resultados confiables, el ancho de corte mínimo requerido es de 2 mm.

	Valores medios de % de enfisema y bajas densidades funcionales (BDF)		
	Hombre	Mujer	Total
<b>% Total Enfisema Fijo</b>	16,08	13,13	12,95
<b>% Total Enfisema Adaptativo</b>	8,66	7,82	7,50
<b>% Total BDF Fijo</b>	48,79	49,80	49,55
<b>% Total BDF Adaptativo</b>	39,65	38,10	39,30

Tabla 1. Valores medios de % de enfisema y bajas densidades funcionales (BDF)

La validación de la segmentación pulmonar se realizó mediante inspección visual, superponiendo mediante fusión de imágenes sobre la imagen fuente las máscaras

obtenidas en la segmentación. Pudiendo de esta manera verificar que la segmentación pulmonar se realizaba correctamente en todos los estudios utilizados.

Atendiendo a los biomarcadores de imagen calculados a partir de los TC de tórax, se puede apreciar que el volumen pulmonar derecho es un 14.04% y 10.66% mayor que el pulmón izquierdo para hombres y para mujeres respectivamente.

En la Tabla 1, se muestran los valores medios relativos frente al volumen pulmonar total obtenidos tras la cuantificación del enfisema pulmonar y las bajas densidades funcionales mediante tanto el método de umbral fijo como para el de umbral adaptativo atendiendo al sexo. Así mismo, también se proveen los valores medios totales en toda la muestra estudiada sin distinción de sexo.

## 5. Discusión

El enfisema pulmonar se caracteriza por la destrucción del parénquima pulmonar causando la reducción de las densidades pulmonares en los estudios de TC.

Se puede apreciar que los volúmenes pulmonares femeninos son alrededor de un 12.61% inferiores a los de los varones. Por otro lado, y en cuanto a la segmentación del enfisema pulmonar, se aprecia que de media la cuantificación realizada mediante el método de umbral fijo es un 54.39 % mayor que la realizada mediante el umbral adaptativo. Se puede inferir que la segmentación mediante umbral fijo sobreestima el enfisema presente en el estudio de TC de tórax debido a que no tiene en cuenta las características de adquisición, ni las del escáner ni del paciente.

En cuanto a la cuantificación de las bajas densidades funcionales (BDF) se aprecia una disminución del 20.69% entre los valores calculados mediante el umbral fijo y los segmentados mediante el umbral adaptativo.

Atendiendo a la cuantificación en tercios pulmonares, mayoritariamente las detecciones enfisematosas y de bajas densidades pulmonares se ven localizadas en el ápex pulmonar, así mismo, gracias a las visualizaciones 3D se puede apreciar que tiene una distribución homogénea haciendo pensar que mayoritariamente los pacientes estudiados sufren de enfisema tipo centrolobulillar. Actualmente, varios estudios defienden la clasificación fenotípica del enfisema pulmonar, por ejemplo, Kloth et al utiliza el software Pulmo 3D para segmentar el enfisema pulmonar mediante un umbral de -950 UH. Esta segmentación le permite diferenciar entre la distribución homogénea del enfisema característica del fenotipo centrolobulillar de la distribución en parches característica del panlobulillar [7].

El estudio presentado, tiene varias limitaciones, la primera es que para una correcta segmentación del enfisema y las bajas densidades funcionales los estudios deben estar reconstruidos con la ventana de mediastino y el kernel B20f. Así mismo, la metodología de cuantificación del enfisema o de las bajas densidades funcionales no está validada para adquisiciones de TC en baja dosis. La tercera, es que la base de datos utilizada no es muy amplia

por lo que los resultados y conclusiones obtenidos deben seguir siendo investigados. La cuarta es la ausencia de una validación completa de los resultados de la cuantificación del enfisema por parte de un especialista.

## 6. Conclusiones

La segmentación mediante un umbral adaptativo específico a la imagen es capaz de caracterizar de una manera más precisa el enfisema pulmonar y las bajas densidades pulmonares. Para el enfisema pulmonar, la mejora en la precisión es de un 50% siendo del 20% para las regiones con bajas densidades funcionales. En trabajos futuros esta conclusión será comprobada mediante la comparación de los resultados frente al diagnóstico de un especialista.

La etiología del enfisema pulmonar puede inferirse a partir de la cuantificación de los estudios TC de tórax en los distintos tercios pulmonares, predominando en los estudios analizados el fenotipo centrolobulillar.

## Referencias

- [1] Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 *PLoS Medicine*. 2006 Nov 28; 209–224
- [2] Takahashi M, Fukuoka J, Nitta N, et al. Imaging of pulmonary emphysema: A pictorial review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2008;3(2):193-204.
- [3] Owringi AM, Entwistle B, Lu A, Chiu J, Hussain N, Etemad-Rezai R, Parraga G. Semi-automated scoring of pulmonary emphysema from X-ray CT: trainee reproducibility and accuracy. *Eur J Radiol*. 2013 Nov;82(11):e734-41.
- [4] Meyer, Fernand, Topographic distance and watershed lines, *Signal Processing*, Vol. 38, July 1994, pp. 113-125
- [5] Maurer, Calvin, Rensheng Qi, and Vijay Raghavan, A Linear Time Algorithm for Computing Exact Euclidean Distance Transforms of Binary Images in Arbitrary Dimensions, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, Vol. 25, No. 2, February 2003, pp. 265-270.
- [6] A.F. Frangi, W.J. Niessen, K.L. Vincken, M.A. Viergever. Multiscale vessel enhancement filtering. In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI'98, W.M. Wells, A. Colchester and S.L. Delp (Eds.), *Lecture Notes in Computer Science*, vol. 1496 - Springer Verlag, Berlin, Germany, 1998, pp. 130-137.
- [7] Kloth C, Thaiss WM, Ditt H, et al. Segmental bronchi collapsibility: computed tomography-based quantification in patients with chronic obstructive pulmonary disease and correlation with emphysema phenotype, corresponding lung volume changes and clinical parameters. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(12):3521-3529.