



“Aplicación de Segmentación de Núcleos Celulares Utilizando la Arquitectura U-Net: Un Enfoque Basado en Redes Convolucionales para el Estudio de Biopsias Medulares”

Carolina Campos, Sherine Chung, Alexandra Rivera, Getsie Sayas

ccamposva22@gmail.com, sschung@est.ulatina.edu.pa, alexa08rivera@gmail.com, getsiesayas2002@gmail.com

Escuela de Ingeniería Biomédica e Instrumentación

Universidad Latina de Panamá

Abstract-

The project "Application of cell nuclei segmentation using U-NET architecture: an approach based on convolutional neural networks" seeks to develop an advanced method to segment cell centers in microscopic images through the use of deep learning techniques. It is proposed to use the U-NET architecture, known for its effectiveness in the segmentation of biomedical images, specifically adapting it for the task of segmentation of cell centers in samples of biopsies obtained from the bone marrow for early diagnosis or measurement of treatment effectiveness for treatment for acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia.

This approach will improve the precision and efficiency in the identification and quantification of cell nuclei, which has significant applications in fields such as biomedical research and medical diagnosis based on images. To develop an efficient model, stages of data collection and preparing, implementation and training of the model, validation and adjustment of hyperparameters, as well as final tests and deployment of the model for its practical application will be included.

Resumen-

El proyecto "Aplicación de Segmentación de Núcleos Celulares Utilizando la Arquitectura U-Net: Un Enfoque Basado en Redes Neuronales Convolucionales" busca desarrollar un método avanzado para segmentar núcleos celulares en imágenes microscópicas mediante el uso de técnicas de aprendizaje profundo. Se propone emplear la arquitectura U-Net, conocida por su eficacia en la segmentación de imágenes biomédicas, adaptándola específicamente para la tarea de segmentación de núcleos celulares en muestras de biopsias obtenidas de la médula ósea para el diagnóstico temprano o medición de eficacia de tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloide aguda.

Este enfoque permitirá mejorar la precisión y eficiencia en la identificación y cuantificación de núcleos celulares, lo que tiene aplicaciones significativas en campos como la investigación biomédica y el diagnóstico médico basado en imágenes. Para desarrollar un modelo eficiente se incluirá etapas de recopilación y preprocesamiento de datos, implementación y entrenamiento del modelo, validación y ajuste de hiperparámetros, así como pruebas finales y despliegue del modelo para su aplicación práctica.

Keywords-

Segmentation, neural networks, python, convolution, cell nuclei, leukemia, artificial intelligence, U-NET model,

Palabras Clave-

Segmentación, Redes neuronales, Python, convolución, Núcleos celulares, Leucemia, inteligencia artificial, modelo U-NET.

I. Introducción

En Panamá, la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y la Leucemia Mieloide Aguda (LMA), son los tipos de cáncer más comunes en las poblaciones de niños y adolescentes menores a 19 años, teniendo una incidencia anual aproximada a los 400,000 casos anualmente. La primera de estas, LLA, es tipo de cáncer por el que la médula ósea produce demasiados linfocitos (un tipo de glóbulos blancos); mientras que la segunda, LMA, es un tipo de cáncer que afecta a las células precursoras de los glóbulos blancos en la médula ósea y en la sangre periférica. Se caracteriza por la producción descontrolada de células mieloides inmaduras, conocidas como blastos, que reemplazan a las células normales de la médula ósea y la sangre. Ambas convergen en la generación de una deformidad apreciable en las células al ser estudiadas a nivel microscópico, por lo que sus muestras son candidatas ideales para el procesamiento de imágenes por segmentación.

Por otra parte, el concepto de segmentación se refiere al procesamiento de datos visuales a nivel de píxel, utilizando diversas técnicas para anotar píxeles individuales como pertenecientes a una clase o instancia específica. Esta técnica es aplicada en proyecto definido en el presente informe, buscando mejorar la precisión y eficiencia de la detección de células en muestras biológicas aplicando la segmentación de sus núcleos celulares a través de técnicas de aprendizaje profundo, como es la arquitectura neuronal U-Net, implementando un sistema de regresión capaz de asignar máscaras de un centro de datos a imágenes de microscopía reales.

Justificación

Nuestro proyecto busca mejorar la precisión y eficiencia de la detección de células en muestras biológicas aplicando la segmentación de sus núcleos celulares a través de técnicas de aprendizaje profundo, como es la arquitectura neuronal U-Net. El panorama de aplicación que propone este proyecto está enfocado en proporcionar una herramienta eficaz y de bajo costo totalmente enfocada en optimización, específicamente para campos como la investigación biomédica y el diagnóstico médico a partir de imágenes de microscopía.

II. Metodología

a. Definición de Etapas

Las etapas de desarrollo que definen la eficacia de la segmentación de núcleos es definida en los siguientes puntos:

- *Recopilación de datos:* Reunir el conjunto de imágenes microscópicas que contengan células y sus núcleos para entrenar y evaluar el modelo. Las imágenes utilizadas provienen de bases de datos públicas del campo de la biología celular, cuyas máscaras serán creadas.
 - *Preprocesamiento de datos:* Realizamos tareas como normalización de imágenes, corrección de contraste, eliminación de ruido y ajuste de tamaño para preparar las imágenes para el entrenamiento del modelo. Así mismo, las máscaras creadas siguiendo la misma secuencia de datos con el anexo de la transformación morfológica de dilatación, previa a la etapa de limpieza de ruidos y ajuste del tamaño.
 - Se aplica una transformación morfológica para la eliminación de ruido y la contrastación de información que nos interesa. Se aplica un filtro laplaciano con kernel contrastador para luego aplicar un kernel gaussiano con ayuda de OpenCV para resaltar los contornos.
 - *División de datos:* Dividir el conjunto de datos en conjuntos de entrenamiento, validación y prueba.
 - *Implementación de U-Net:* Implementar la arquitectura U-Net utilizando un framework de aprendizaje profundo: TensorFlow. Incluyendo la definición de la arquitectura de la red, la función de pérdida y el algoritmo de optimización.
 - *Entrenamiento del modelo:* Entrenar la red neuronal convolucional utilizando el conjunto de datos de entrenamiento. Durante el entrenamiento, se ajustan los pesos de la red para minimizar la función de pérdida, que mide la discrepancia entre las segmentaciones predichas y las segmentaciones reales.
 - *Validación del modelo:* Evaluamos el rendimiento del modelo utilizando el conjunto de validación realizando el cálculo de métricas de rendimiento para determinar qué tan bien el modelo está segmentando los núcleos celulares.
 - *Ajuste de hiperparámetros:* Realizar ajustes en los parámetros del modelo, como la tasa de aprendizaje o el tamaño del lote, según los resultados de la validación para mejorar el rendimiento del modelo.
 - *Pruebas finales:* Una vez que se logró un rendimiento satisfactorio en el conjunto de validación, se evalúa el modelo en el conjunto de prueba y superposición de máscaras para obtener una evaluación final de su rendimiento.
- Aplicando estos pasos se espera llegar a la obtención de imágenes correctamente segmentadas, con la aplicación de la superposición de muestras, de manera rápida y eficaz. Permitiendo agilizar el reconocimiento de núcleos celulares en pruebas de crecimiento, cultivo y metástasis en investigación o en muestras de biopsias, o diagnósticos similares para optimizar la obtención de resultados médicos confiables.

- b. Establecimiento de puntos de innovación y objetivos específicos

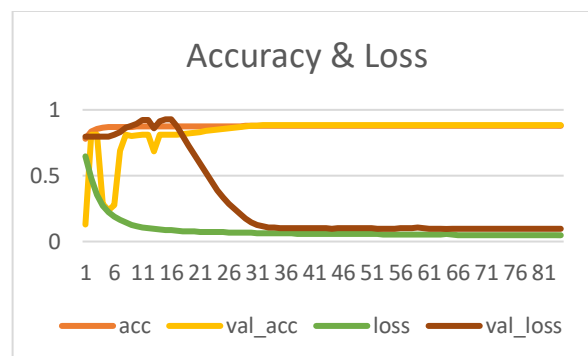
Como parte del desarrollo de este proyecto establecemos nuestra innovación acorde con los siguientes parámetros de costo, accesibilidad y prevalencia de la privacidad del paciente. Permitiéndonos establecer el objetivo de diseño específico de implementar un modelo U-Net capaz de analizar máscaras de distintas procedencias cuyos núcleos celulares y estructuras externas han sido resaltados en una o tres capas de color, procesarlas junto con imágenes celulares de interés y, finalmente, determinar las máscaras con mayor coincidencia con cada imagen proporcionada, a nivel de píxeles por regiones determinadas; estableciendo entonces una coincidencia entre las muestras y los datos almacenados que ayude al alcance de diagnósticos.

III. Desarrollo del Proyecto

El modelo U-net de red neuronal se utiliza para visión por computadora, aplicando técnicas de segmentación semántica en las que se da el reconocimiento de píxeles o conjunto de píxeles asociados a una etiqueta o categoría. Para esto mencionamos el conjunto de códigos utilizados, las etapas de procesamiento son mencionadas a continuación y descritas en su repositorio de github.

1. Preprocesamiento de imágenes para la obtención de máscaras y refinamiento de las muestras a utilizar.
2. Procesamiento de datos y separación de baches para entrenamiento, prueba y validación.
3. Entrenamiento del modelo U-Net con los datos proporcionados.
4. Pruebas de predicción de máscaras, eligiendo la muestra de entre 10 a 20 máscaras aleatorizadas y evaluación del rendimiento.
5. Superposición de máscaras ante imágenes de células a nivel microscópico para evaluar la precisión en sus predicciones. Los resultados de esta etapa pueden encontrarse en el anexo [Anexo 2, Fig. 1-4]

IV. Resultados



Gráfica 1 Gráfica de precisión, precisión validada, pérdida y pérdida validada.

Obtención de imágenes correctamente segmentadas, con la aplicación de la superposición de muestras, de manera rápida y eficaz. Generando un porcentaje de predicciones correctas de aproximadamente 87%.

V. Innovación y consideraciones a futuro

1. Innovación

- Sistema de bajo costo y fácil de aplicar a las herramientas existentes en el campo médico.
- Herramienta completamente digital con alta adaptabilidad ante la modernización, con área de aplicación variada dentro del espectro de la biología celular y molecular.
- Integración de redes neuronales notablemente más eficaces que otros sistemas de detección de objetos de grado médico a nivel nacional.

2. Proyección de Negocio

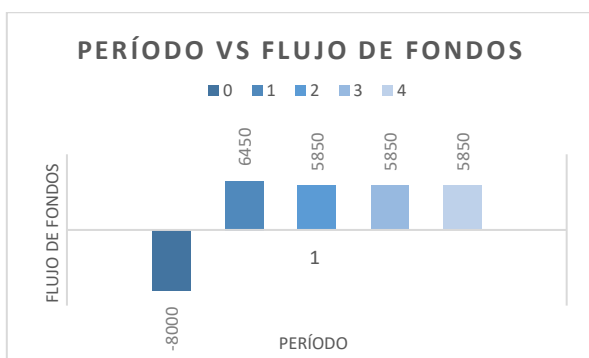
- *Consideraciones a futuro*
Aspiramos a vender este software a tres instituciones de la salud, siendo estas, “Panama Cancer Clinic”, “Instituto Oncológico” y “Hospital del Niño”. Planeamos implementar un modelo de negocio donde venderemos licencias del software anuales para generar ganancias y para poder implementar optimizaciones en el tiempo.

- *Estadística del negocio*
Como podemos ver en la Tabla.1, utilizamos valores hipotéticos calculados a partir de estimaciones de nuestros salarios y costos del hardware y venta para determinar el flujo de fondos por un periodo de 5 años.

Tabla 1 Periodo y Flujo de Fondos del negocio.

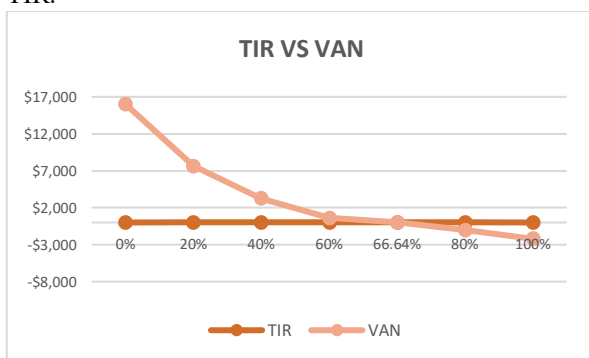
Periodo	Flujo de Fondos
0	-8000
1	6450
2	5850
3	5850
4	5850

En la Gráfica.2, se puede observar su relación.



Gráfica 22 – Relación de Periodo y Flujo de Fondos de proyección de negocio.

También hacemos un análisis de VAN vs TIR, como se observa en la Gráfica 2, que se utiliza un análisis de Van para determinar si la inversión en un proyecto genera ingresos superiores a la rentabilidad y un análisis de TIR.



Gráfica 33 – Análisis de TIR vs VAN

También, podemos observar que según la Gráfica 3, empezamos a generar una ganancia al 66.63% del valor de TIR; antes de este porcentaje se estaría generando pérdidas.

VI. Conclusión

Las imágenes médicas del entorno clínico son de suma importancia para el diagnóstico de ciertas patologías. En nuestro caso tomamos un enfoque en las biopsias tomadas de la médula ósea. Estas en particular son analizadas en caso cáncer de sangre, conocido como la leucemia. En este tipo de cáncer, destacando las linfoblástica aguda y la mieloides aguda en particular son muy prevalentes en menores de 19 años. Lo cual llamo nuestra atención en el protocolo de pruebas clínicas que se toman no solo para el diagnóstico sino también para el seguimiento de esta enfermedad.

Entendiendo que un diagnóstico temprano puede suponer una diferencia radical en el tratamiento del cáncer tomamos un enfoque de ayuda por herramientas de filtrado y visión por computadora para el análisis de biopsias que se toman de estos pacientes. A través de estas herramientas se toma la capacidad de las computadoras para comparar imágenes ya conocidas para validar el resultado de la segmentación y la información que puede proporcionar.

Anexos

Recursos aplicados en la aplicación de la metodología.

- Laptop HP Omen
 - Tarjeta Gráfica NVIDIA GeForce GTX 3060 & Intel(R) UHD
 - CPU 11th Gen Intel Core i7 - 11800H 2.30 GHz
- Entorno de librerías Anaconda
 - Numpy
 - OpenCV
 - glob2
 - tqdm
 - imshowtools
 - scipy
 - matplotlib
 - TensorFlow
 - keras
 - Jupyter Notebook

- Drivers NVIDIA gpu computing toolkit
 - CUDA
 - cuDNN
- Recurso Humano | 4 personas
- Ejecución del modelo, validación de datos | 40 horas contabilizadas
- Conceptos previos | 3 meses
- Instalaciones de la Universidad
- Base de datos | The Royal College of Pathologists & Proporcionados por el docente de la cátedra
- Buena conexión de red
- Tiempo de análisis

Resultados de las imágenes por el dataset proporcionado en GitHub:

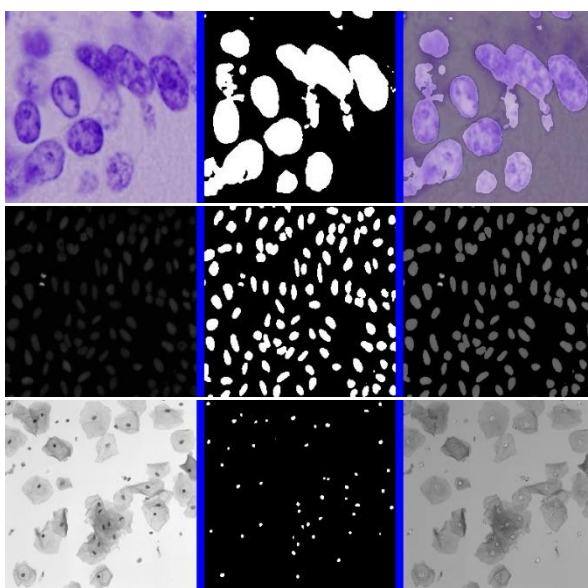


Fig. 1 Comparación de imágenes originales en primera columna, con su máscara en la segunda y la superposición de ambas en la tercera columna.

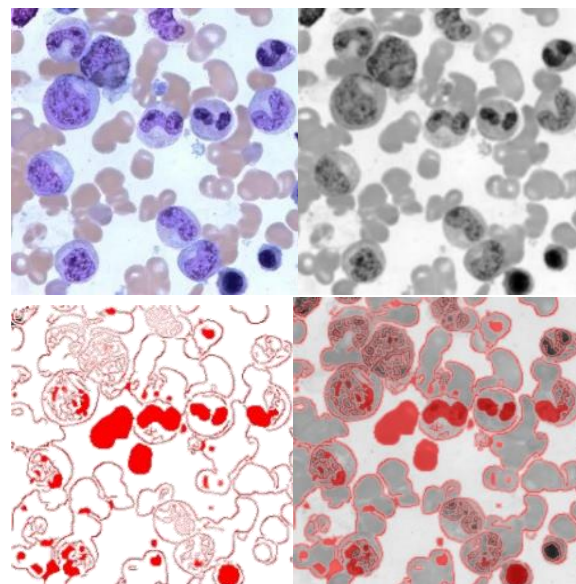


Fig. 2 Células linfoblásticas A - Comparación de imágenes originales (cuadro izquierdo superior), imágenes mejoradas por el preprocesamiento de imágenes (cuadro derecho superior), máscara generada a partir de filtrado de píxeles (cuadro izquierdo inferior) y superposición de máscara e imagen mejorada (cuadro derecho inferior).

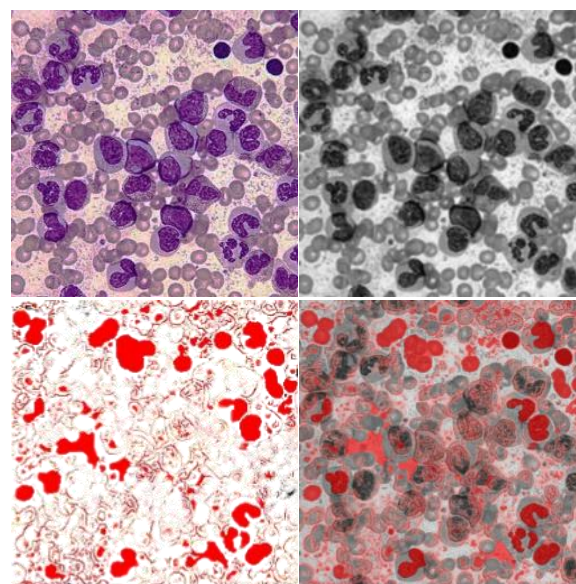


Fig. 3 Células mieloideas A - Comparación de imágenes originales (cuadro izquierdo superior), imágenes mejoradas por el preprocesamiento de imágenes (cuadro derecho superior), máscara generada a partir de filtrado de píxeles (cuadro izquierdo inferior) y superposición de máscara e imagen mejorada (cuadro derecho inferior).

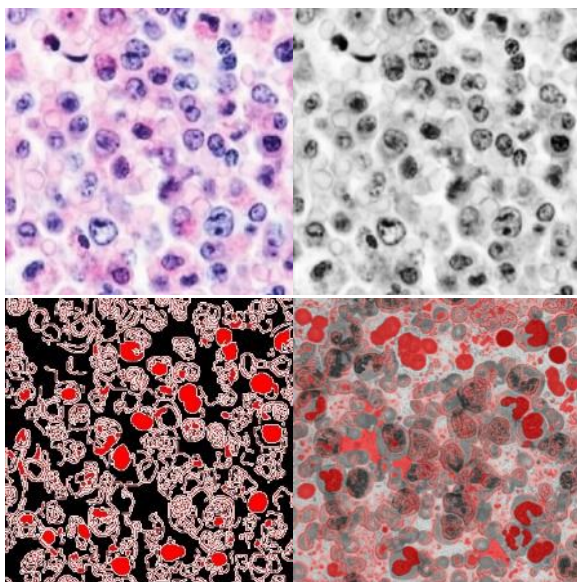


Fig. 4 Células linfoblásticas B - Comparación de imágenes originales (cuadro izquierdo superior), imágenes mejoradas por el preprocesamiento de imágenes (cuadro derecho superior), máscara generada a partir de filtrado de píxeles (cuadro izquierdo inferior) y superposición de máscara e imagen mejorada (cuadro derecho inferior).

VII. Referencia Bibliográfica

- [1] H. Gao y S. Ji, “Graph U-Nets”, *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 44, núm. 9, pp. 1–1, 2021.
- [2] N. Siddique, S. Paheding, C. P. Elkin, y V. Devabhaktuni, “U-net and its variants for medical image segmentation: A review of theory and applications”, *IEEE Access*, vol. 9, pp. 82031–82057, 2021.
- [3] K. T. Rajamani, P. Rani, H. Siebert, R. ElagiriRamalingam, y M. P. Heinrich, “Attention-augmented U-Net (AA-UNet) for semantic segmentation”, *Signal Image Video Process.*, vol. 17, núm. 4, pp. 981–989, 2023.
- [4] Y. Wang, C. Zhou, H.-P. Chan, L. M. Hadjiiski, A. Chughtai, y E. A. Kazerooni, “Hybrid U-Net-based deep learning model for volume segmentation of lung nodules in CT images”, *Med. Phys.*, vol. 49, núm. 11, pp. 7287–7302, 2022.
- [5] Y. Huang, J. Jiao, J. Yu, Y. Zheng, y Y. Wang, “RsALUNet: A reinforcement supervision U-Net-based framework for multi-ROI segmentation of medical images”, *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 84, núm. 104743, p. 104743, 2023.
- [6] X.-X. Yin, L. Sun, Y. Fu, R. Lu, y Y. Zhang, “U-Net-based medical image segmentation”, *J. Healthc. Eng.*, vol. 2022, p. 4189781, 2022.
- [7] MultiResUNet: Rethinking the U-Net architecture for multimodal biomedical image segmentation.
- [8] N. S. Punni y S. Agarwal, “Modality specific U-Net variants for biomedical image segmentation: a survey”, *Artif. Intell. Rev.*, vol. 55, núm. 7, pp. 5845–5889, 2022.
- [9] T. Wen et al., “Review of research on the instance segmentation of cell images”, *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 227, núm. 107211, p. 107211, 2022.
- [10] T. Vicar et al., “Cell segmentation methods for label-free contrast microscopy: review and comprehensive comparison”, *BMC Bioinformatics*, vol. 20, núm. 1, p. 360, 2019