

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
Escuela de Ingeniería Biomédica
e Instrumentación
Universidad Latina de Panamá
Ciudad de Panamá, Panamá
ccamposva22@gmail.com

Sherine Chung
Escuela de Ingeniería Biomédica
e Instrumentación
Universidad Latina de Panamá
Ciudad de Panamá, Panamá
sherchung@ieee.org

Alexandra Rivera
Escuela de Ingeniería Biomédica
e Instrumentación
Universidad Latina de Panamá
Ciudad de Panamá, Panamá
alexa08rivera@gmail.com

Getsie Sayas
Escuela de Ingeniería Biomédica
e Instrumentación
Universidad Latina de Panamá
Ciudad de Panamá, Panamá
gisayas.03@ieee.org

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.

Keywords— *Segmentation, neural networks, python, convolution, cell nuclei, leukemia, artificial intelligence, U-NET model.*

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 hiper parámetros, así como pruebas finales y despliegue del modelo para su aplicación práctica.

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

I. INTRODUCCIÓN

El concepto de segmentación se refiere al procesamiento de datos visuales a nivel de píxel [1], utilizando diversas técnicas para anotar píxeles individuales como pertenecientes a una clase o instancia específica [1][2]. 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.

En Panamá, la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) [3] y la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) [4], 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 [5]. La primera de estas, LLA, es tipo de cáncer por el que la médula ósea produce demasiados linfocitos (un tipo de glóbulos blancos) [4]; 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 [2][6]. 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 [7]. 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 [7][8].

II. 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. A nivel mundial, el tiempo de diagnóstico para LMA varía entre las dos y cuatro semanas desde la toma de las muestras de biopsias [9], mientras que las muestras biológicas de tomadas para diagnosticar LLA actualmente son tratadas entre una semana y dos meses [1]. Esto representa una desventaja en la eficacia que pueda tener el tratamiento que reciban los pacientes, dado que un estadio avanzado de cualquier tipo de cáncer resulta en una menor posibilidad de recuperación [9]; y, en la República de Panamá, esta realidad se extiende, dado que en el sector público el análisis de una biopsia y la eventual extensión de un diagnóstico confirmado es un proceso que abarca no menos de un mes [10]. Nuestra propuesta busca optimizar este proceso, proporcionando una herramienta eficaz y de bajo costo para apoyar a los especialistas oncólogos, en el diagnóstico médico a partir de imágenes de microscopía.

III. METODOLOGÍA

La propuesta presentada abarca el entrenamiento de una herramienta virtual que permitiese su eventual aplicación en imágenes médicas obtenidas en el entorno clínico. No obstante, nuestro alcance actual nos permite desarrollar un sistema capaz de realizar el procesamiento de imágenes y su posterior identificación a través de las etapas definidas a continuación:

A. 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.

B. Preprocesamiento digital de imágenes

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. Seguidamente se aplica una transformación morfológica para la eliminación de ruido y la contrastación de información que nos interesa; para culminar con un filtro laplaciano con Kernel contrastador seguido de un Kernel Gaussiano, con ayuda de la librería OpenCV, que nos permite resaltar los contornos de los puntos de interés automáticamente.

C. División de datos

Los conjuntos de imágenes obtenidas, con sus respectivas máscaras creadas a través del preprocesamiento de los datos, deben ser preparados para la obtención de un modelo eficaz [11-13]. Con esta finalidad, la división porcentual se categorizó acorde con los valores mostrados a continuación.

- Datos de entrenamiento: un 80% de los datos totales.
- Datos de validación: un 10% de los datos totales.
- Datos de prueba: un 10% de los datos totales.

D. Implementación U-Net

Implementar la arquitectura U-Net utilizando un framework de aprendizaje profundo: TensorFlow [12][14]. Incluyendo la definición de la arquitectura de la red, la función de pérdida y el algoritmo de optimización [15].

E. 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 [11][15].

F. Validación del Modelo

Evalúamos 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 [16][17].

G. Ajuste de hiper parámetros

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 [12].

H. Validación del Modelo

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 [17].

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 [14][16].

IV. RESULTADOS

A. Funcionamiento del modelo

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 que el conjunto de códigos utilizados, así como las etapas de procesamiento mencionadas a continuación, son descritas en nuestro repositorio de GitHub proporcionado [\[link\]](#).

1) Preprocesamiento de imágenes para la obtención de máscaras y refinamiento de las muestras a utilizar.

2) Procesamiento de datos y separación de batches 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.

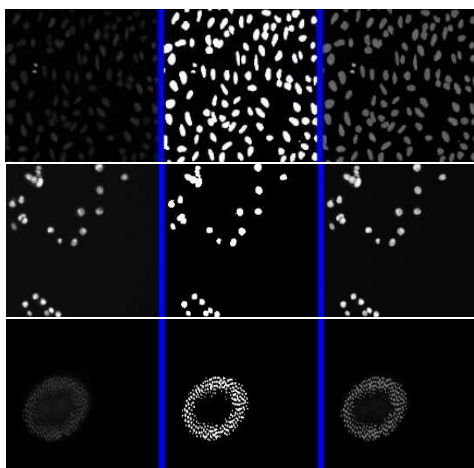


Fig. 1. Comparación de imágenes originales en primera columna, con su máscara en la segunda y la superposición de ambas en la tercera columna, para imágenes microscópicas oscuras o poco contraste.

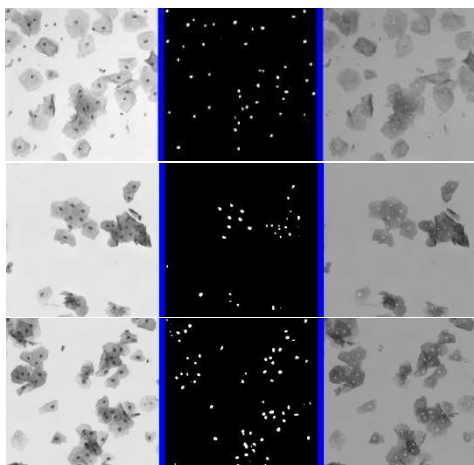


Fig. 2. Comparación de imágenes originales en primera columna, con su máscara en la segunda y la superposición de ambas en la tercera columna, para imágenes microscópicas en escala de grises.

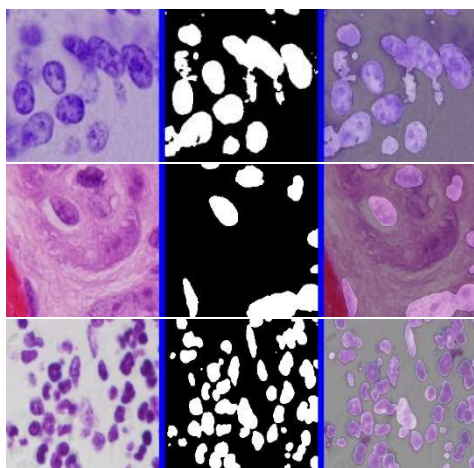


Fig. 3. Resultados 3: Comparación de imágenes originales en primera columna, con su máscara en la segunda y la superposición de ambas en la tercera columna, para imágenes microscópicas en color.

Como parte del desarrollo de este proyecto establecemos nuestra innovación en base al costo y accesibilidad. 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 una coincidencia entre las muestras y los datos almacenados que ayude al alcance de diagnósticos [Fig. 1] – [Fig. 3].

B. Eficiencia del modelo

El gráfico mostrado [Fig. 5] describe el rendimiento del sistema, incluyendo las etapas de obtención de imágenes correctamente segmentadas y la aplicación de la superposición de muestras, de manera rápida y eficaz. Generando un porcentaje de predicciones correctas de aproximadamente 88% con una cantidad de muestras definida de 670 tomas microscópicas de células con estructuras definidas en mayor y menos grado.

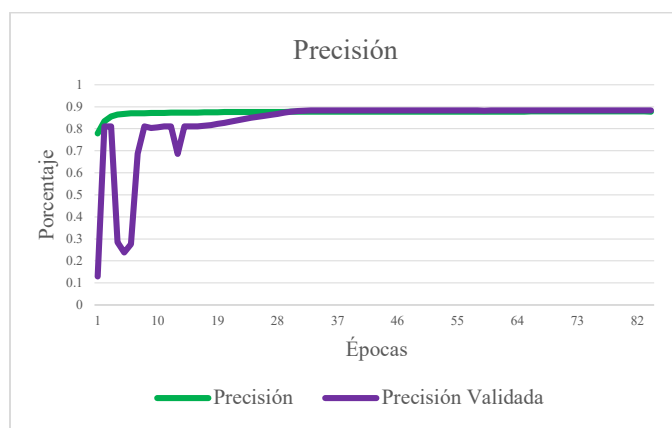


Fig. 4. Gráfica de precisión y precisión validada.

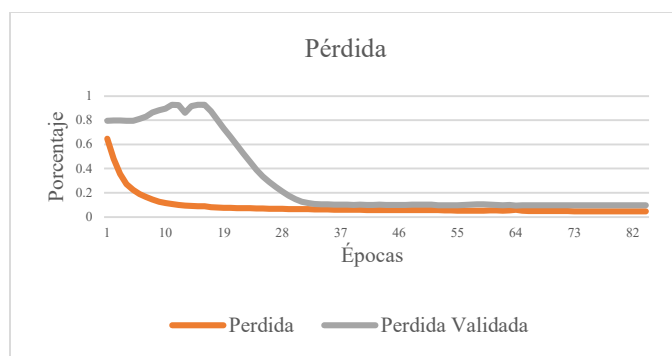


Fig. 5. Gráfica de pérdida y pérdida validada

V. INNOVACIÓN Y PROYECCIONES A FUTURO

1) *Innovación Nacional*: Definimos un sistema de bajo costo y fácil de aplicar a las herramientas existentes en el campo médico, siendo una herramienta completamente digital con alta adaptabilidad ante la modernización de los procesos cuya área de aplicación se encuentra dentro del espectro de la biología celular.

2) *Proyección a Futuro - Implementación en muestras de pacientes diagnosticados con LMA y LLA*: Los resultados obtenidos de la implementación de este modelo con imágenes celulares de uso libre, nos llevan a establecer firmemente la potencial evolución del sistema a una herramienta que permita asistir en el diagnóstico de LMA y LLA, a partir de muestras microscópicas medulares. Para esto, el sistema se encuentra en constante entrenamiento con la implementación de un aumento en la cantidad de muestras que conforman nuestros datasets y la adición de un sistema automatizado para el preprocesamiento de estas nuevas imágenes de biopsias, en nuestra denominada “Etapa 2”. No obstante, los autores de este proyecto realizamos la observación de que las imágenes probadas en las etapas actuales de entrenamiento permanecen como parte de bases de datos públicas, absteniéndonos temporalmente de la inclusión de reglamentaciones bioéticas propias en este documento; resaltando que los autores reconocen que, en próximas instancias de continua mejora e implementación de proyecto a gran escala, serán abordadas conforme a lo establecido por las instituciones regulatorias nacionales.

La metodología implementada en la denominada “Etapa 2” involucra la transferencia de conocimiento del modelo presentado en este artículo para su constante entrenamiento con nuevos datos, incluyendo nuevas imágenes celulares cuyas máscaras son generadas y tratadas siguiendo la metodología previamente descrita. A la fecha, en esta etapa se ha obtenido un porcentaje de exactitud considerable del 76%, permitiéndonos obtener los resultados preliminares mostrados en las siguientes figuras [Fig. 6]; no obstante, se mantiene en entrenamiento para elevar este porcentaje a una escala favorable para la continuidad del proyecto.

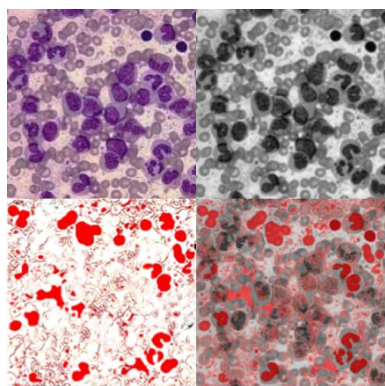


Fig. 6. Preliminar etapa 2: Células mioeloides A - Comparación de imágenes originales (cuadro izquierdo superior), imágenes mejoradas por el preprocesamiento de imágenes (cuadro derecho superior), máscara generada a partir de filtrado de píxeles (cuadro izquierdo inferior) y superposición de máscara e imagen mejorada (cuadro derecho inferior).

Completada esta etapa de entrenamiento, aspiramos al desarrollo de últimas pruebas con biopsias medulares con malformaciones indicativas de leucemia, obtenidas a nivel nacional, lo que complementaría una siguiente fase denominada “Etapa 3”. El actual sistema en funcionamiento es considerado por los autores como una base firme que apunta al constante crecimiento de las redes neuronales implementadas en las etapas prácticas de este artículo, permitiendo afirmar que es posible llegar a un potencial medio totalmente automatizado capaz de identificar, a través del reconocimiento de los núcleos celulares anormales, muestras microscópicas de pacientes con LMA o LLA en distintas etapas de la enfermedad, asistiendo en su diagnóstico preliminar y, consecuentemente, agilizar sus procesos de tratamiento.

VI. CONCLUSIONES

Las imágenes médicas del entorno clínico son de suma importancia para el diagnóstico de ciertas patologías. En nuestro caso tomamos un enfoque en imágenes celulares similares a 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 mieloide aguda en particular son muy prevalentes en menores de 19 años. Guiando nuestra atención al 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.

Por su parte, el uso de inteligencia artificial (IA) y aprendizaje automático en el análisis de imágenes médicas no solo optimiza la precisión del diagnóstico, sino que también acelera significativamente el proceso de identificación de células malignas. Estas tecnologías pueden integrarse en los flujos de trabajo clínicos para proporcionar diagnósticos más rápidos y precisos, lo que es crucial para iniciar el tratamiento de manera oportuna y mejorar los resultados para los pacientes. La automatización del análisis también libera a los profesionales de la salud de tareas repetitivas, permitiéndoles enfocarse en la toma de decisiones clínicas críticas y en el cuidado directo del paciente. De este modo, es posible establecer que la combinación de la experiencia y obtención de muestras visuales digitalizadas en entornos clínicos con herramientas avanzadas de IA tiene el potencial de transformar el diagnóstico y tratamiento de la leucemia y otras enfermedades hematológicas, mejorando así la calidad de vida y las tasas de supervivencia de los pacientes.

Finalmente, el modelo implementado en el actual artículo maneja el potencial escalamiento a una herramienta capaz de asistir no solo en el estudio de muestras medulares de pacientes sospechosos de leucemia; sino de otras condiciones oncológicas cuyos efectos se vean reflejados a través de cambios drásticos en la morfología celular.

DECLARACIONES Y AGRADECIMIENTOS

El modelo presentado en esta investigación fue entrenado y puesto a prueba previamente utilizando imágenes microscópicas con mayor y menos definición de núcleos, obtenidas del repositorio de imágenes de acceso abierto [Anexo A-7]. De manera similar, las tomas que ilustran las biopsias medulares utilizadas en la validación del modelo fueron obtenidas de los repositorios de acceso público “*ALL Image Dataset*” [12] y “*The Cancer Imaging Archive*” [13].

Expresamos nuestro agradecimiento al M.Sc. Rangel I. Alvarado W por su tutela en el desarrollo de este proyecto, así como las herramientas teóricas y prácticas proporcionadas para completar su ejecución. Finalmente, consideramos apropiado agradecer, de igual manera, al Ing. Roberto Hassell por su guía en el desarrollo teórico y práctico implementado, en la etapa de preprocesamiento de imágenes, como parte de nuestra investigación y propuesta de proyecto innovador en Panamá.

AFILIACIONES

Las autoras de esta investigación pertenecen a la carrera de Licenciatura en Ingeniería Biomédica e Instrumentación de la Universidad Latina de Panamá. Adicional a esta institución y sus docentes expresan su exoneración de afiliaciones directas con cualquier otra institución perteneciente a la República de Panamá, así como de otras entidades internacionales.

ANEXOS

A. Recursos Aplicados en el desarrollo de la metodología

1. Laptop HP Omen
 - 1.1. Tarjeta Gráfica NVIDIA GeForce GTX 3060 & Intel(R) UHD
 - 1.2. CPU 11th Gen Intel Core i7 - 11800H 2.30 GHz
2. Entorno de librerías Anaconda
3. Ejecución del modelo, validación de datos | Aproximado de 12 horas contabilizadas para cada entrenamiento
4. Conceptos previos | 3 meses
5. Base de datos de entrenamiento | Data Science Bowl [Acceso] y The Royal College of Pathologists [web]

REFERENCIAS

- [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] Mancero Rodríguez, M. J., Arellano Salinas, K. D. la P., Santo Cepeda, K. A., & Rodríguez Revelo, M. E. (2020). Leucemia linfoblástica aguda diagnostico. *RECIMUNDO*, 4(2), 53-63. <https://doi.org/10.26820/recimundo/4.2>.mayo.2020.53-63
- [5] F. A. Lagunas-Rangel, “Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer”, *Gaceta Mexicana de Oncología*, vol. 15, n.º 3, pp. 150-157, may 2016, doi: 10.1016/j.gamo.2016.05.007.
- [6] “Revista FANLYC 2023”. <https://www.fanlyc.org/revista-fanlyc-2023/>
- [7] M. José et al., «Leucemia linfoblástica aguda diagnostico», *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, jun. 2020, doi: 10.26820/recimundo/4.2).mayo.2020.53-63.
- [8] Q. S. Yamilé, H. P. Carlos, C. F. Yusleidy, Q. S. Yamilé, H. P. Carlos, y C. F. Yusleidy, “Leucemia mieloide aguda: influencia pronóstico de algunos biomarcadores y su respuesta terapeutica”. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892021000300006
- [9] C. I. E. Diaz et al., «Leucemia linfoblástica aguda aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes», *Redalyc.org*, 2019. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55964142016>
- [10] Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Demóstenes Arosemena”, MINSA. “Boletín del departamento de registros y estadísticas de salud”, 2022. [En línea]. Disponible en: <https://www.ion.gob.pa/site/wp-content/uploads/2015/05/BOLETIN-2022-1.pdf>
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Zhang Z, Wu C, Coleman S, Kerr D. DENSE-INception U-net for medical image segmentation. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020 Aug;192:105395. doi: 10.1016/j.cmpb.2020.105395. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32163817.
- [14] N. Ibtchaz y M. S. Rahman, “MultiResUNet: Rethinking the U-Net architecture for multimodal biomedical image segmentation”, *Neural Networks*, vol. 121, pp. 74-87, ene. 2020
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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
- [18] M. R. Mete, “Valor actual neto y tasa de retorno: su utilidad como herramientas para el análisis y evaluación de proyectos de inversión”, *FIDES ET RATIO*, vol. 7, n.o ISSN 2071-081X, pp. 67-85, mar. 2014, [En línea]. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/pdf/rfer/v7n7/v7n7_a06.pdf
- [19] “Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) image dataset”, Kaggle, 30 de abril de 2021. <https://www.kaggle.com/datasets/mehradaria/leukemia>
- [20] The Cancer Imaging Archive (TCIA), “C-NMC-2019 - The Cancer Imaging Archive (TCIA)”, The Cancer Imaging Archive (TCIA), 13 de diciembre de 2023. <https://www.cancerimagingarchive.net/collection/c-nmc-2019>