

**USO DE LA GEOMETRÍA FRACTAL EN LA DINÁMICA DEL
CRECIMIENTO DE TUMORES EN PULMÓN**



JOSE GREGORIO VERGARA HERNÁNDEZ

Pontificia Universidad Javeriana

Facultad de Ciencias Básicas

Maestría en Física Médica

Bogotá- Colombia.

2019

**USO DE LA GEOMETRÍA FRACTAL EN LA DINÁMICA DEL
CRECIMIENTO DE TUMORES EN PULMÓN**

JOSE GREGORIO VERGARA HERNÁNDEZ

Trabajo de grado para optar al título de Magister en Física Médica

Director

Francisco Torres Hoyos, PhD

Codirector

Alfonso Leyva Rojas, PhD

Pontificia Universidad Javeriana

Facultad de Ciencias Básicas

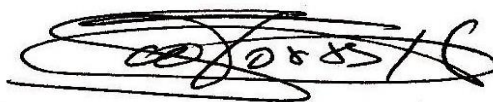
Maestría en Física Médica

Bogotá- Colombia.

2019

**USO DE LA GEOMETRÍA FRACTAL EN LA DINÁMICA DEL
CRECIMIENTO DE TUMORES EN PULMÓN**

NOTA DE ACEPTACIÓN:



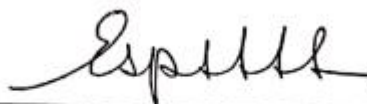
DIRECTOR DE TRABAJO DE GRADO



CODIRECTOR DE TRABAJO DE GRADO



**Jurado: Dr. Segundo Martínez
PhD. Bioingeniería y Física Médica**



**Jurado: Dra. María Esperanza Castellano
PhD. Física Radiológica y Médica**



**Jurado: Msc. Mauricio Arciniegas
Físico Médico Centro Javeriano oncológico**

BOGOTÁ D.C, MARZO DEL 2019.

**USO DE LA GEOMETRÍA FRACTAL EN LA DINÁMICA DEL
CRECIMIENTO DE TUMORES EN PULMÓN**



BOGOTÁ D.C, MARZO DEL 2019.

ARTÍCULO 23, RESOLUCIÓN #13 DE 1946.

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Sólo velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vean en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”

Dedicado a Dios todo poderoso
A mis padres
Pedro Vergara y Josefa Hernández
Mis Hermanas
Eloísa y Katherine

AGRADECIMIENTO

A La Fundación Universitaria Navarra, por permitirme el tiempo necesario para poder realizar los viajes a Bogotá en mi periodo de estudio.

Agradezco al Dr. Francisco Torres Hoyos por su dirección y ayuda incondicional en el desarrollo de mi trabajo de grado.

Agradezco al Dr. Alfonso Leyva Rojas, por su codirección y su apoyo en los momentos difíciles durante mi proceso de formación.

Agradezco a cada uno de mis docentes por aportar su valioso conocimiento en pro de mi formación como físico médico.

A mis compañeros de maestrías por brindarme su apoyo incondicional en los momentos que más lo necesité.

RESUMEN

El crecimiento tumoral es un proceso complejo caracterizado por la proliferación incontrolable de células que invade a los tejidos vecinos. Entender este tipo de proceso es muy relevante para el diagnóstico y la definición de estrategias terapéuticas apropiadas. Esto implica iniciar la valoración de su complejidad de acuerdo a los descriptores producidos por el análisis de escalamiento y la geometría fractal, que en esencia definen el crecimiento geométrico del tumor. En este trabajo se calcularon los exponentes críticos de rugosidad local (α_{loc}) y dimensión fractal (dF) caracterizando *in vivo* y en 3D el crecimiento tumoral de células no pequeñas, adenocarcinomas en pulmón y pulmón sano, mediante imágenes axiales tomográficas (CT).

Para el cálculo de la dimensión fractal se determinó inicialmente la matriz de punto tridimensional del tumor, la cual se obtuvo mediante el método de segmentación de imágenes K-medias. Una vez obtenida la matriz se calculó con ella la dimensión fractal de Hausdorff (dF), aplicando el algoritmo de conteo por cajas (Box Counting, en inglés). En la interfaz del tumor huésped, se calculó el exponente de rugosidad local (α_{loc}) mediante la utilización de un algoritmo que usa el ancho de la interfaz y las pequeñas áreas subtendidas en el ángulo sólido, que se genera entre el centro de masa de la lesión y su periferia. Los resultados obtenidos en cuanto la dimensión fractal y coeficiente de rugosidad local, mostraron que son parámetros útiles para la caracterización de este tipo de lesiones, ya que los resultados mostraron similitud en cada grupo histológico estudiado (tumores de células no pequeñas, adenocarcinomas de pulmón y pulmón sano).

Palabras claves: crecimiento tumoral dimensión fractal, cáncer de pulmón, análisis de escala y coeficiente de rugosidad local

ABSTRACT

Tumor growth is a complex process due to the uncontrollable proliferation of cells that invade neighboring tissues. This type of process is very relevant for the diagnosis and definition of adequate therapeutic strategies. This implies the assessment of its complexity according to the descriptors, as well as the scaling analysis and the fractal geometry, which in essence define the geometric growth of the tumor. In this work we can calculate the factors of local rugosity (α_{loc}) and fractal dimension (dF) characterizing *in vivo* and in 3D the tumor growth of non-small cells, adenocarcinomas in lung and healthy lung, by means of tomographic axial images (CT).

For the calculation of the fractal dimension, the three-dimensional point matrix of the tumor was initially determined, which was obtained by the method of segmentation of average K-images. Once the matrix was obtained, the fractal dimension of Hausdorff (dF) was calculated with it, applying the box counting algorithm. At the host tumor interface, the local roughness exponent (α_{loc}) was calculated by using an algorithm that uses the width of the interface and the small areas subtended at the solid angle, which is generated between the center of mass of the injury and its periphery. The results obtained in terms of the fractal dimension and local roughness coefficient, showed that they are parameters that can be used for the characterization of this type of lesions, since the results showed similarity in each histological group studied (non-small cell tumors, adenocarcinomas of lung and healthy lung)

Key words: tumor growth, fractal dimension, lung cancer, scale analysis and coefficient of local roughness

Índice general

AGRADECIMIENTO	vii
RESUMEN	viii
ABSTRAC	ix
Índice de figuras	xii
Índice de tabla.....	xiv
OBJETIVO GENERAL	xv
OBJETIVOS ESPECIFICOS	xv
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEÓRICO	2
2.1. Clasificación del cáncer pulmonar.....	2
2.2. Cáncer pulmonar de células no pequeñas (CCPN)	2
2.2.1. Adenocarcinoma in situ (AIS).....	2
2.2.2. Adenocarcinoma mínimamente invasivo (AMI).....	3
2.2.3. Adenocarcinoma invasor.....	3
2.2.4. Carcinoma de células escamosas.....	4
2.2.5. Carcinoma de células grandes.....	4
2.3. Cáncer de pulmón microcítico (o de células pequeñas).....	5
2.4. Geometría fractal.....	5
2.4.1. Dimensión fractal.....	6
2.4.2. Fractales auto- similares.....	8
2.4.3 Fractales auto-afines.....	9
2.5. Modelo balístico de deposición (BD).....	10
2.6. Dinámica de escalamiento.....	10
2.7. Imagen digital	12
2.8. Segmentación de imágenes	12
2.9. Morfología matemática.....	13
2.10. Transformaciones morfológicas.....	13
2.10.1. Erosión.....	13
2.10.2. Dilatación	14
2.11. Método de segmentación k-medias.....	15
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
3.1. Selección de las imágenes.....	17
3.2. Segmentación de las imágenes.....	18
3.2.1. Delimitación que contiene el volumen tumoral.....	18

3.2.2. Selección de los centroides a partir de los picos mostrado en el histograma de umbralización	19
3.2.3. Segmentación de las imágenes de acuerdo al método K – medias y aplicación de operadores morfológicos	20
3.2.4. Obtención y selección de los contornos	22
3.3. Cálculo del ancho de la interfaz del tumor huésped y coeficiente de rugosidad local <i>aloc</i>	24
3.4. Cálculo de la dimensión fractal del tumor huésped	26
4. RESULTADO Y ANALISIS	27
4.1 Cálculo de la dimensión fractal.....	27
4.2 .Calculo del coeficiente de rugosidad <i>aloc</i>	29
5. CONCLUSIONES	33
6. BIBLIOGRAFÍA	34
7. APÉNDICES	37

Índice de figuras

Figura 1. Corte axial de TC DE de adenocarcinoma in situ periférico, se muestra un nódulo en vidrio esmerilado puro de aproximadamente 2 cm de tamaño.	2
Figura 2. Lesión periférica parcialmente sólida en lóbulo superior izquierdo no mayor de 2.0 cm de diámetro. El componente sólido (flecha) tiene una extensión aproximada ligeramente superior a 5.0 mm	3
Figura 3. Nódulo con componente sólido cercano al 90% de 14mm: adenocarcinoma invasor	3
Figura 4. Cáncer de células escamosas en bronquio lobar inferior derecho con neumonía obstructiva asociada (flecha)	4
Figura 5. Tumor mayor de 7.0 cm de diámetro en lóbulo inferior izquierdo y de contornos discretamente irregulares, sugerente de carcinoma de células grande	4
Figura 6. Cáncer de células pequeñas. El tumor se origina en un bronquio central provocando una gran masa compuesta por tumor y adenopatías mediastínicas bilaterales, comprimiendo e invadiendo vía aérea y principales ramas arteriales pulmonares y probablemente e esófago y aorta descendente (flechas)	5
Figura 7. Fractal matemático que simula la geometría de un helecho, mostrando su propiedad de escalamiento.	6
Figura 8. Regresión lineal de los puntos ($\text{Log}(x)$, $\text{Log}(1/y)$) obtenido en las 3 iteraciones.	8
Figura 9. Brócoli de Bruselas (a) mostrando la característica auto-similar al repetirse el aspecto de la planta original, (b) al ser ampliada una sección de la misma.	9
Figura 10. Fractal auto-afín estadístico: curvas fractales para diferentes valores de exponentes de Hurst (H) o de rugosidad (α): H=0.9, comportamiento persistente; H=0.5, comportamiento aleatorio; y H=0.1, comportamiento anti-persistente.	10
Figura 11. Deposición balística (BD), partiendo de un sustrato inicialmente plano, las partículas se posicionan aleatoriamente por encima del sustrato.	10
Figura 12. Representación de una imagen digital	12
Figura 13. Erosión de f por el elemento estructurante Y	14
Figura 14. Dilatación de f por el elemento estructurante Y.	14
Figura 15. Esquema de funcionamiento del método k-medias, las curvas cerradas definen las clases y los puntos rojos corresponden a los centroides.	16
Figura 16. Collage de imágenes representativas de las lesiones de 9 paciente procesado la colección RIDER LUNG CT.(base de dato TCIA)	17
Figura 17. Collage de imágenes de paciente seleccionado con adenocarcinomas de la colección LUNG-CT	18
Figura 18. Selección manual del ROI una vez cargada las imágenes al programa	19
Figura 19. Delimitación manual de la lesión tumoral, a partir de los cortes que mostro el programa una vez se seleccionó el ROI (ejemplo del paciente RC266)	19
Figura 20. Histograma de Umbralización mostrado por cada conjunto de imágenes antes de llevar a cabo el proceso de segmentación.	20
Figura 21. Corroboración manual del tumor una vez que se realiza la segmentación mediante el algoritmo de las k-medias	20
Figura 22. Diagrama de flujo correspondiente al algoritmo realizado para la segmentación de imágenes CT con lesiones tumorales de pulmón	22
Figura 23. Representación de los cuatro pasos que se hicieron para tener finalmente la segmentación corte a corte de las imágenes CT de cada tumor.	22
Figura 24. Diagrama de flujo para el algoritmo de detección de bordes o contornos del tumor. Los píxeles son aceptados cuando: el píxel central del filtro de máscara 3x3, 0, pertenece a la imagen segmentada y la suma S es inferior a 9	23

Figura 25. Selección de contornos de la interfaz tumor, mediante el algoritmo utilizado para este trabajo.....	24
Figura 26. (a) Interfaz tumor - anfitrión, (b) puntos de la interfaz muestreada en un casquete esférico de superficie o área s (c) ángulo sólido, subtendido por la superficie del casquete esférico s , (d) esfera de muestreo con la cual se analiza toda la interfaz del tumor - anfitrión, (e) radio promedio de la región muestreada, (f) cálculo de la interfaz total del tumor - anfitrión utilizando la ecuación 2.....	
Figura 27. Comportamiento de $W(s)$, para tumores pulmonares de células no pequeñas, descrito por la ecuación 3. La pendiente, que corresponde a la región que describe la ley de potencia, determina el exponente de rugosidad α_{loc} mientras que la región de saturación determina $W(\Sigma)$ o $W(4\pi)$	25
Figura 28. Cálculo de la dimensión fractal para tumores de pulmón de cáncer de células no pequeñas mediante el algoritmo de conteo por cajas, N es el número de cajas y ϵ es el tamaño de la caja. El valor obtenido para la dimensión fractal	26
Figura 29. Dimensión fractal para células no pequeñas calculadas con el algoritmo de conteo por cajas. El valor promedio $dF = 2,05 \pm 0.05$	27
Figura 30. Dimensión fractal para adenocarcinomas con el algoritmo de conteo por cajas. El valor promedio es: $dF = 1.98 \pm 0.02$	28
Figura 31. Comportamiento de ley de potencia para el ancho de la interfaz de tumores de pulmón de células no pequeñas.....	29
Figura 32. Comportamiento de ley de potencia para el ancho de la interfaz de tumores de células no pequeñas.....	29
Figura 33. Comportamiento de ley de potencia para el ancho de la interfaz de adenocarcinomas de pulmón.....	30
Figura 34. Comportamiento de la ley de potencia para adenocarcinomas de pulmón	31

Índice de tabla.

Tabla 1. Dimensión fractal calculada para tumores de pulmón de células no pequeñas y pulmón sano para.....	27
Tabla 2. Dimensión fractal calculada para adenocarcinomas.....	28
Tabla 3. Coeficiente de rugosidad local para células no pequeñas.....	30
Tabla 4. Coeficiente de rugosidad local para adenocarcinoma	31
Tabla 5. Dimension fractal dF , exponente crítico de rugosidad local α_{loc} y suma de ambos para tumores de células no pequeñas	32
Tabla 6. Resumen de los resultados de la dimensión fractal, dF y el exponente crítico de rugosidad local α_{loc} , para los diferentes grupos histológicos estudiados	32

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar la dinámica del crecimiento tumoral en pulmón de cáncer de células no pequeñas, utilizando geometría de fractales y análisis de escalamiento, para determinar los exponentes críticos de rugosidades locales α_{loc} y la dimensión fractal

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Calcular la dimensión fractal (d_F) en el tumores de pulmón de células no pequeñas y pulmón sano, usando el algoritmo de conteo de caja o Box Counting.
2. Determinar los exponentes críticos de rugosidad local (α_{loc}) en lesiones tumorales de cáncer de células no pequeñas y pulmón sano, a partir del análisis de escalamiento e invarianza de escala.
3. Caracterizar a partir de la dimensión fractal y los exponentes críticos de rugosidad la dinámica del crecimiento tumoral en cáncer de pulmón de células no pequeñas y adenocarcinomas.

1. INTRODUCCIÓN

El crecimiento de las colonias celulares causantes de la formación tumoral, se ve limitada por factores químicos, biológicos y espaciales, lo cual no implica que su proliferación sobre el tejido sano y a otros órganos muestre tendencias deterministas y probabilísticas que pueden ser descritos mediante modelos matemáticos y condicionamientos físicos. El estudio del crecimiento tumoral ha llamado la atención desde el siglo XX a matemáticos interesados en aplicaciones biológicas logrando adaptar modelos de crecimientos poblacionales con el fin de predecir en el tiempo el tamaño de una determinada población de células carcinogénicas [1].

Los modelos teóricos más simples aplicados a este tipo de problemas solo tratan con el número total de células dentro del tumor y considerando que el crecimiento puede ser exponencial, Gompertziano, reacción-difusión o logística, entre otros [2,3]. En ese sentido, los modelos anteriores no toman en consideración aspectos esenciales como la disposición espacial o la extensión de las células cancerosas dentro de una ubicación anatómica específica, que son cruciales para determinar tanto el crecimiento como la invasividad del tumor, por tal motivo modelos espacio temporales como lo es el modelo Epitaxial Mediante Haces Moleculares (MBE) o balístico que se caracteriza por: 1), una tasa de crecimiento lineal, 2), la restricción de la actividad de crecimiento en el borde exterior de la célula colonia o tumor, y 3), difusión en la superficie de la colonia, busca definir ciertas cantidades universales (denominados exponentes críticos) que permiten la caracterización de la dinámica de crecimiento del tumor [4], tal como se refleja en los estudios de crecimiento *in vitro* e *in vivo* los cual mostraron que cierto tipo de universalidad en la dinámica del crecimiento tumoral puede determinarse evaluando sus propiedades geométricas a través de exponentes críticos de rugosidad [5-8].

Por otra parte otro parámetro importante capaz de describir el crecimiento de forma desordenada del tumor es la dimensión fractal, debido a que las colonias celulares, al igual que muchos objetos naturales son fractales [9,10], los cuales forman contorno irregular difícil de medir con la geometría euclidiana clásica. Sin embargo, los contornos pueden dar valiosas indicaciones acerca de su comportamiento dinámico.

Considerando lo anterior en este estudio se pretende calcular en tumores sólidos de pulmón, mediante el proceso de segmentación de imágenes tomográficas, los coeficientes de rugosidad y dimensión fractal, con el fin de caracterizar su dinámica de crecimiento. Con estos parámetros podremos evaluar si la forma de progresión en el tejido huésped del cáncer de células no pequeñas en pulmón corresponde a algún modelo universal de crecimiento como el MBE, lo cual serviría para la creación de futuras aplicaciones diagnósticas a través del procesado de imágenes médicas.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Clasificación del cáncer pulmonar

El cáncer pulmonar se divide en células pequeñas (CPCP) que representa entre el 10 y el 15% del total de tratamiento preferentemente médico y el cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) que representa el 85 a 90%, [11,12]. Éste último grupo histológico será el estudiado en el presente trabajo y por ende mostraremos más detalles de su forma diagnóstica mediante exámenes radiológicos de tórax ya que la metodología de éste estudio se fundamenta en la segmentación de lesiones tumorales en pulmón a partir de imágenes tomográficas.

2.2. Cáncer pulmonar de células no pequeñas (CCPN)

Éste grupo histológico presenta una subclasificación dada por: adenocarcinoma (40-50%), el carcinoma escamoso (25%) y el de células grandes (10%) [13], de otra parte La International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) establecieron recientemente una nueva clasificación para los adenocarcinomas, diferenciando entre adenocarcinomas invasores versus adenocarcinoma in situ y mínimamente invasor, debido a las diferencias moleculares, aspecto radiológico, pronóstico y alternativas de tratamiento [14].

2.2.1 Adenocarcinoma in situ (AIS).

Este tipo de adenocarcinomas se puede ver en imágenes CT, como nódulos en vidrio esmerilado puro con diámetros hasta de 3.0cm, figura 1. La opacidad en vidrio esmerilado se debe al crecimiento lepidico de estas lesiones, lo que significa que las células neoplásicas se adosan o recubren las paredes alveolares, sin invadir el estroma pulmonar miofibroblástico [15].



Figura 1. Corte axial de TC de adenocarcinoma in situ periférico, se muestra un nódulo en vidrio esmerilado puro de aproximadamente 2 cm de tamaño. [15]

2.2.2. Adenocarcinoma mínimamente invasivo (AMI).

Lesión de hasta 3.0 cm de diámetro, habitualmente de opacidad en vidrio esmerilado y con un componente invasivo sólido con un diámetro de hasta 5.0 mm (Figura 2). La invasión sólo afecta al estroma pulmonar, sin comprometer vasos sanguíneos, linfáticos ni pleura; de haberla, el tumor pasa a ser invasivo. [16]



Figura 2. Lesión periférica parcialmente sólida en lóbulo superior izquierdo no mayor de 2.0 cm de diámetro. El componente sólido (flecha) tiene una extensión aproximada ligeramente superior a 5.0 mm [16]

2.2.3. Adenocarcinoma invasor.

Supone más del 70 -90% de todos los tumores pulmonares resecaados. Se clasifican según el subtipo histológico predominante (lepídico, acinar, papilar, micropapilar y solido). El término "predominante" se añade a todas las categorías de adenocarcinoma invasivo, ya que la mayoría de estos tumores se componen de una mezcla compleja y heterogénea de subtipos histológicos. A continuación la figura 3 muestra el tipo de nódulo de componente solido muy característico de este tipo de lesiones.[15]

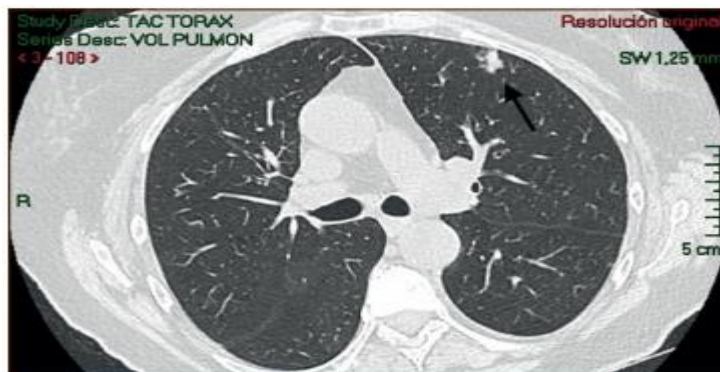


Figura 3. Nódulo con componente sólido cercano al 90% de 14mm: adenocarcinoma invasor [13]

2.2.4. Carcinoma de células escamosas.

Este tipo de anaplasia se ubica preferentemente central, originándose en bronquios principales, lobares o segmentarios. Suele manifestarse como lesión endobronquial, obstrucción bronquial, infiltración de pared bronquial e invasión local. Da metástasis más tardías. Frecuentemente provoca atelectasia o bien neumonía obstructiva como se muestra en la figura 4. Tiene estrecha relación con tabaquismo

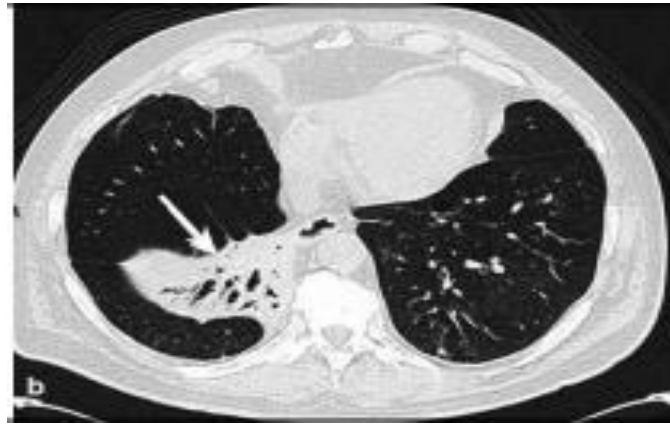


Figura 4. Cáncer de células escamosas en bronquio lobar inferior derecho con neumonía obstructiva asociada (flecha) [16]

2.2.5. Carcinoma de células grandes.

Los tumores de células grandes tienen tendencia a presentarse en el ápice pulmonar, De gran tamaño y habitualmente periférico. Presenta características imaginológicas similares con el adenocarcinoma, exceptuando por su tamaño, generalmente mayor de 4.0 cm como se ve en la figura 5. Da metástasis tempranas. Se asocia con tabaquismo.



Figura 5. Tumor mayor de 7.0 cm de diámetro en lóbulo inferior izquierdo y de contornos discretamente irregulares, sugerente de carcinoma de células grande [17]

2.3. Cáncer de pulmón microcítico (o de células pequeñas)

Su nombre se le atribuye al tamaño observado de las células cancerosas en el microscopio. Este cáncer también se conoce como cáncer de células en grano de avena, carcinoma de células avenoides. Es de origen neuroendocrino. Habitualmente ya diseminado al momento del diagnóstico. Se localiza generalmente en bronquios principales o lobares. Invade bronquios y provoca masas hiliares y/o perihiliares de tamaño significativo. Se asocia con extenso compromiso ganglionar metastásico hilar y mediastínico (Figura 6) Da además metástasis a distancia precoces. Muy mal pronóstico. Asociado con tabaquismo. [16,18]



Figura 6. Cáncer de células pequeñas. El tumor se origina en un bronquio central provocando una gran masa compuesta por tumor y adenopatías mediastínicas bilaterales, comprimiendo e invadiendo vía aérea y principales ramas arteriales pulmonares y probablemente e esófago y aorta descendente (flechas) [16]

2.4. Geometría fractal.

En el año 1975 el francés Benoît Mandelbrot, introduce el concepto de fractal, que deriva del vocablo latino fractus, (que significa irregular o quebrado)[19]. Un Fractal es una figura que puede ser espacial o plana formadas por componentes infinitos. Su principal característica es que su apariencia y la manera en que se distribuye estadísticamente no varían aun cuando se modifique la escala empleada en la observación, por tanto, no pertenecen a la geometría Euclídea, dado que disponen de una esencial que se repite a distintas escalas.

El fractal puede ser creado por el hombre, incluso con intenciones artísticas, aunque también existen estructuras naturales que son fractales, tales como copos de nieves, helechos, coliflor, etc. que se corresponden a conjunto de formas generadas normalmente por procesos matemáticos repetitivos y que se caracterizan por tener el mismo aspecto a cualquier escala de observación, tener longitud infinita, no ser diferenciables y poseer dimensión fraccional o fractal. Actualmente, aún se mantienen las cuatro características

mencionadas su acepción es: formas geométricas que pueden ser separadas en partes, cada una de las cuales es una versión reducida del todo [20]

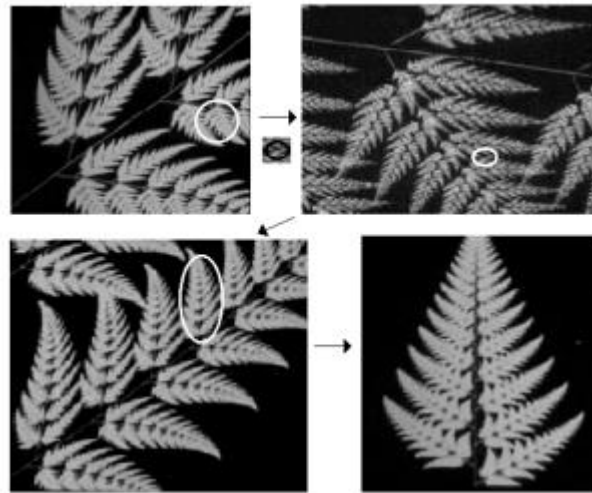


Figura 7.Fractal matemático que simula la geometría de un helecho, mostrando su propiedad de escalamiento [21].

La figura 7 muestra la representación de un helecho resultado de modelación matemática utilizando geometría de fractales. Se aprecia que, al aumentar la amplificación, el aspecto de la figura resultante no cambia.

2.4.1. Dimensión fractal.

El concepto principal de la geometría es la dimensión fractal (D_f), que es una propiedad del objeto la cual nos indica qué tanto ocupa el espacio que lo contiene, y que puede adquirir valores continuos en el espacio de los números reales, entre 0 y 3.[21].

Muchas de las colonias naturales, y entre ellas las colonias celulares forman figuras irregulares de tal forma que, para medirla algunas veces, se recurre hacer aproximación a la geometría euclidiana, lo que no resulta confiable, por tal razón se hizo necesario desarrollar una nueva geometría, denominada geometría fractal, la cual se corresponde con las irregularidades de los objetos presentes en la naturaleza, estableciéndose así una nueva forma de medida adecuada para estudiarlos [22].

La geometría fractal ha sido de gran utilidad en el estudio de diferentes dinámicas, así como a estructuras anatómicas, logrando establecer diferencias morfológicas y fisiológicas asociadas a estados de enfermedad y normalidad, específicamente en cáncer [3]. La aplicación de esta geometría a diferentes estructuras anatómicas, tanto a nivel experimental como clínico, ha permitido obtener caracterizaciones objetivas que diferencian normalidad de enfermedad, en áreas en las que la aplicación de la geometría euclidiana no había podido producir respuestas objetivas.

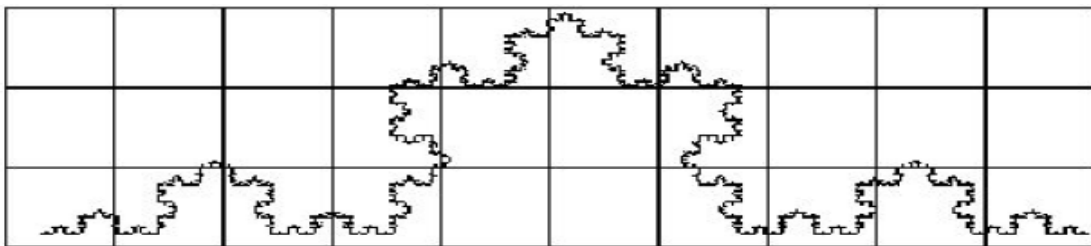
Una de las dimensiones fractales más utilizadas es la dimensión de Hausdorff, (df), dimensión ésta que caracteriza la irregularidad de los objetos, y para su determinación se utiliza el algoritmo de conteo por cajas (Box Counting, en inglés) propuesto por Russel, que esencialmente cuenta el número de cajas que contiene la estructura fractal y establece

una relación de ley de potencia entre éste número y el tamaño de la caja (vóxel). Este algoritmo iterativo se puede resumir en los siguientes pasos:

1. Determinación del rectángulo que recubre todo el objeto de estudio.
2. División del rectángulo en cajas o celdas del mismo tamaño t .
3. Conteo de las celdas que contienen parte del objeto de estudio.
4. Almacenamiento de puntos (x, y) , donde la abscisa x corresponde al tamaño de las cajas en esta iteración y la ordenada y al número de cajas que contienen parte del objeto.
5. Reducción del tamaño de las cajas y se vuelve al punto 2 tantas veces hasta alcanzar el tamaño del pixel.
6. Gráfica de los puntos $(\log(x), \log(y))$ obtenido en cada iteración.
7. Cálculo de la pendiente de la gráfica.

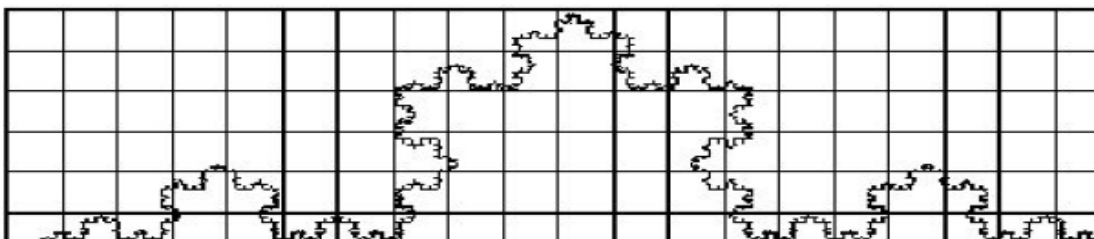
A manera de ejemplo podemos tomar la curva de Koch que se muestra a continuación, para entender lo descrito anteriormente, esto es:

Iteración $i = 1$, tamaño de la caja $t = 10$, en la figura se observa que de las 30 cajas en que se ha dividido el rectángulo que contiene la curva, sólo 18 contienen parte de ella, lo que conduce a construir el punto $p1 = (10, 18)$

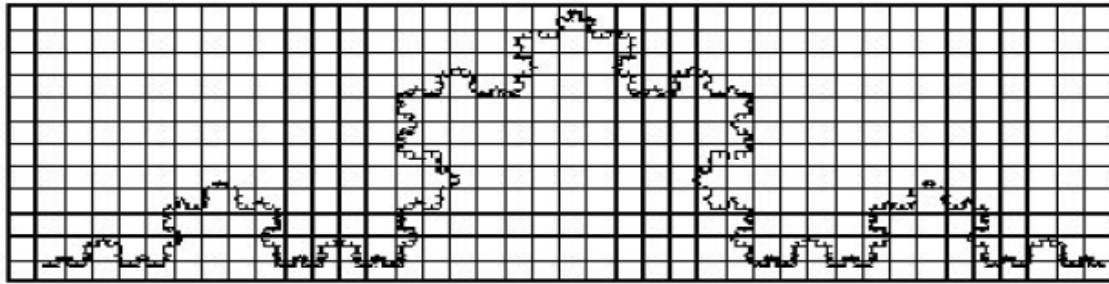


Aumentando el número de iteraciones y disminuyendo el tamaño de la dimensión de la caja se tiene que:

Iteración $i = 2$, tamaño de la caja $t = 5$, en la figura siguiente se observa que 41 de 120 cajas contienen parte de la curva, con lo cual se obtiene el punto $p2 = (5, 41)$



Iteración $i = 3$, tamaño $t = 2.5$, se tiene que 105 de 480 cajas contienen la parte de la curva, obtenemos el punto $p3 = (2.5, 105)$



Una vez se cumple con las iteraciones se calcula para cada punto $(\text{Log}(x), \text{Log}(1/y))$ cuyos resultados se usaron para realizar la gráfica de la figura 8, cuya regresión lineal arroja una pendiente de 1.2721 que corresponde a la dimensión fractal de la curva de Koch

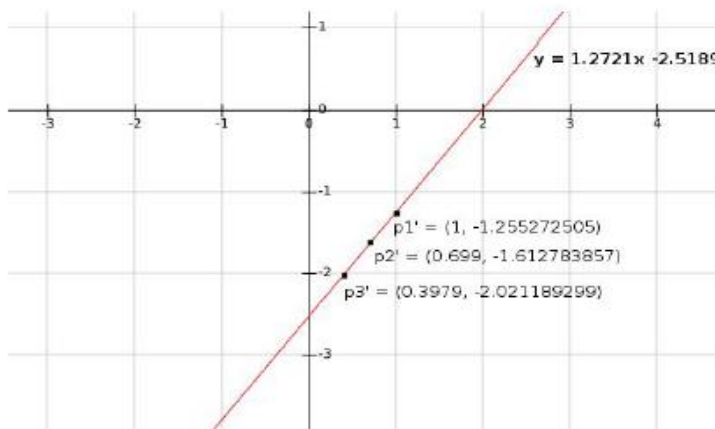


Figura 8. Regresión lineal de los puntos $(\text{Log}(x), \text{Log}(1/y))$ obtenido en las 3 iteraciones. [23]

2.4.2. Fractales auto- similares.

La transformación o escalamiento de similitud consiste en generar una copia similar de un objeto cualquiera en una escala diferente. Para ello se utiliza el *factor de escalamiento* (proporcionalidad). De este modo, dos objetos son similares si poseen la misma geometría, aunque tengan diferente tamaño.

Los fractales auto-similares son estructuras que permanecen invariantes ante los cambios de escala, es decir, son isotrópicos (tienen las mismas propiedades en todas las direcciones), permanecen invariantes cuando cambia la escala uniformemente en todas las direcciones. Un ejemplo de un fractal auto-similar naturales es el coliflor y el brócoli de Bruselas mostrado en la figura 9.

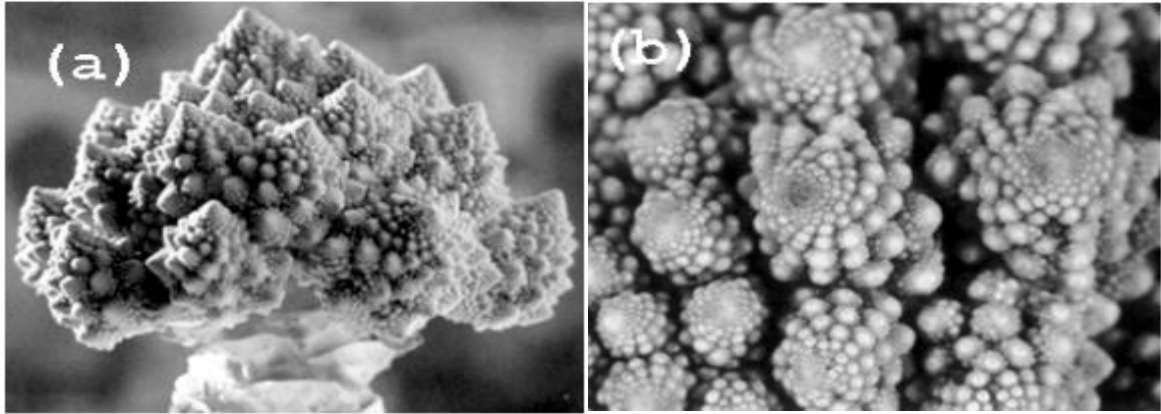


Figura 9.Brócoli de Bruselas (a) mostrando la característica auto-similar al repetirse el aspecto de la planta original, (b) al ser ampliada una sección de la misma. [21]

2.4.3 Fractales auto-afines.

Un objeto fractal se dice que es auto-afín cuando permanece invariante bajo la escala de transformación anisotrópica (diferentes escalas en todas las direcciones). A pesar de sus diferencias, en una escala de transformación, las direcciones no son completamente independientes. Si al hacer un zoom, uno de los ejes de coordenadas se transforma en un factor b , $x \rightarrow bx$ el resto de los ejes coordenados deben ser reescalados en un factor b^{a_i} , $x_i \rightarrow b^{a_i}x_i$, con el objeto de preservar el conjunto invariante. Los exponentes a son llamados exponentes de Hurst o de rugosidad y nos indican cuál es el grado de anisotropía del conjunto. Cabe resaltar que los exponentes de Hurst (H) son un indicador para determinar si un fenómeno o una serie de tiempo presentan un comportamiento fractal. Para la interpretación de los resultados de un análisis mediante el exponente de Hurst, se observa que si [24]:

- Un exponente de Hurst en el rango $0.5 < H < 1$ corresponde a series temporales que muestran procesos persistentes o correlacionados (un periodo de crecimiento es seguido de otro análogo), y presentan un aspecto “suave” (estas son las fluctuaciones de Josué). Esto es, si las fluctuaciones se incrementan (o descienden) en el pasado suponen un incremento (o descenso) en el promedio de las fluctuaciones en el futuro. La persistencia es útil para describir procesos generados por retroalimentación positiva. Un $H=1$ indicaría un comportamiento determinístico y por lo tanto se deben buscar métodos que no se basen en fractales para analizar el fenómeno.
- Un exponente de Hurst en el rango $0 < H < 0.5$ corresponden a un comportamiento antipersistente o anti-correlacional (un periodo de crecimiento es seguido de otro de decrecimiento) que se caracteriza por un mayor contenido de alta frecuencia (estas son las fluctuaciones de Noé). Contrariamente al caso anterior, un incremento (o descenso) en las fluctuaciones del pasado suponen un descenso (o incremento) en las fluctuaciones del futuro. Este tipo de señales son muy irregulares y parecen estar por mecanismos de estabilización. Un $H=0$ indicaría la existencia de ruido blanco.
- Un valor $H=0.5$ indica ausencia de correlaciones entre los incrementos de la señal. El comportamiento de la serie es completamente aleatoria. Así se tiene que en la serie temporal con $H=0.5$ los incrementos son independientes y su correlación es 0.

Conociendo la interpretación de los datos, desde esta perspectiva se puede tomar el exponente de Hurst como índice de caracterización de complejidad. En esta lógica, un exponente de Hurst elevado indica la presencia de una complejidad baja (correlación positiva) mientras que un exponente de Hurst bajo indica la presencia de una complejidad alta (correlación negativa) [25]. En la figura 10 se puede observar un fractal auto-afín y su comportamiento para diferentes valores de H

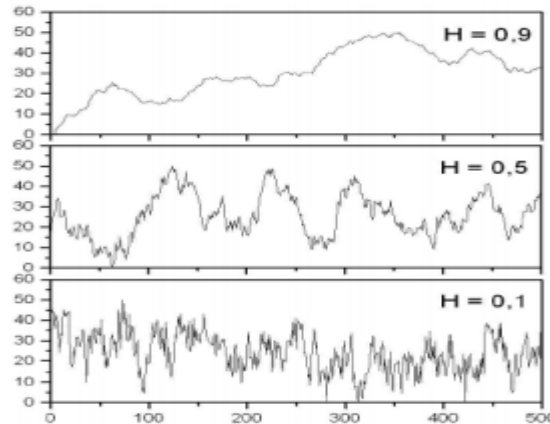


Figura 10. Fractal auto-afín estadístico: curvas fractales para diferentes valores de exponentes de Hurst (H) o de rugosidad (α): $H=0.9$, comportamiento persistente; $H=0.5$, comportamiento aleatorio; y $H=0.1$, comportamiento anti-persistente. [24]

2.5. Modelo balístico de deposición (BD).

Se propuso originalmente como un modelo simple para la sedimentación. Este tipo de crecimiento consiste en la adición de una gran cantidad de células sobre un sustrato a velocidad constante y ubicación al azar, lo cual conlleva a la formación de monocapas sucesivas como se esquematiza en la Figura 11.[26]

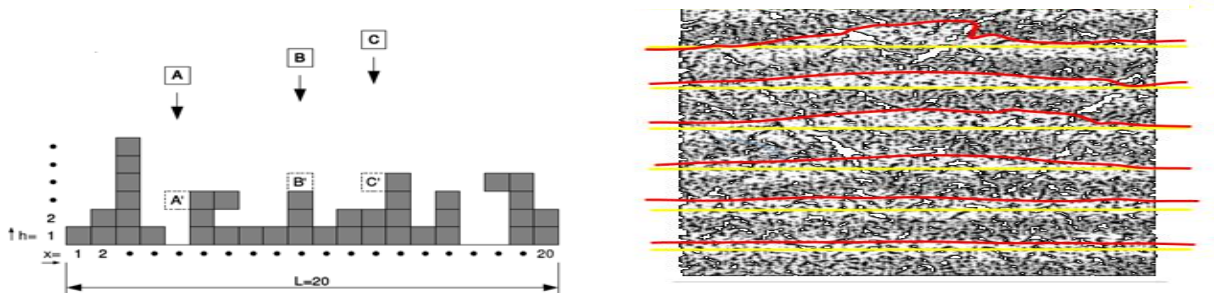


Figura 11. Deposición balística (BD), partiendo de un sustrato inicialmente plano, las partículas se posicionan aleatoriamente por encima del sustrato. [27]

2.6. Dinámica de escalamiento.

Nuestra vida transcurre en interacción con las interfaces. Aun cuando nos interesamos en el interior de algo, no es posible alcanzarlo sin cruzar primero una superficie. En el caso particular de una célula, la membrana plasmática actúa no sólo como una barrera

altamente selectiva, sino que muchos procesos ocurren directamente en la superficie misma. Por ejemplo, la primera interacción, que tiene un médico con el tumor de un paciente, suele ser la imagen de la superficie de la masa tumoral, a través de los métodos complementarios de diagnóstico. Sin embargo, la morfología de las superficies puede ser muy diferente dependiendo de la escala con la que se observa. Un epitelio puede ser suave a simple vista y sin embargo puede ser rugoso cuando se le observa con un microscopio.

En una amplia variedad de procesos naturales e industriales, tales como la formación de cristales, deposición de vapor, corrosión, erosión, crecimientos biológicos, la superficie o interfaz que se forma fluctúa y cambia su morfología con el tiempo [22].

En general, en tales procesos existe una competencia entre las actuaciones aleatorias, o al azar, que tienden a incrementar la rugosidad de la superficie, y los procesos de relajación, que tienden a suavizarla. El estudio de superficies utilizando el escalado dinámico se basa en los conceptos de escala y fractalidad, y se ha convertido en una poderosa herramienta para el estudio de superficies en crecimiento [7], para ello se define los siguientes momentos:

Momento de primer orden: consiste en generar aleatoriamente la mayor cantidad de radios posibles, sin que se traslapen, para determinar el radio promedio que permita construir el casquete esférico para explorar la superficie del tumor a analizar, esto es:

$$\langle r \rangle = N^{-1} \sum_{i=1}^N r_i(t) \quad (1)$$

Donde

N : número de puntos de la interfaz del tumor.

r_i : distancia del i -ésimo punto de la interfaz al centro de masa del tumor.

Momento de segundo orden: se define como la varianza de la posición de la interfaz del tumor huésped como función de la superficie s y el tiempo t , esto es:

$$w(s, t) = \left\{ \frac{1}{s} \sum_{r_i \in s} [r_i(t) - \langle r_i \rangle_s]^2 \right\}_{\Sigma}^{\frac{1}{2}} = \{w(s)\}_{\Sigma}^{\frac{1}{2}} \quad (2)$$

Σ : Interfaz total del tumor.

$\langle \cdot \rangle_s$: Promedio local, tomando el tamaño s de todos los subconjuntos de la interfaz del tumor.

$\{ \cdot \}_{\Sigma}$: Promedio sobre Σ .

$W(s,t)$: Ancho de la interfaz del tumor huésped, la cual proporciona una medida de las fluctuaciones locales de la interfaz alrededor de la posición promedio.

2.7. Imagen digital

Una imagen digital se define matemáticamente como una función continua $f(x, y)$, la cual ha sido discretizada tanto en las coordenadas espaciales como en los valores de intensidad luminosa. Una imagen digital puede considerarse entonces como una matriz cuyos índices de filas y columnas (i, j) , identifican un punto de la imagen y el valor correspondiente al elemento de matriz indica el nivel de gris en el punto como se puede observar en la figura 12. Los elementos de un arreglo o distribución digital como la que hemos descrito, se les denomina comúnmente píxeles.

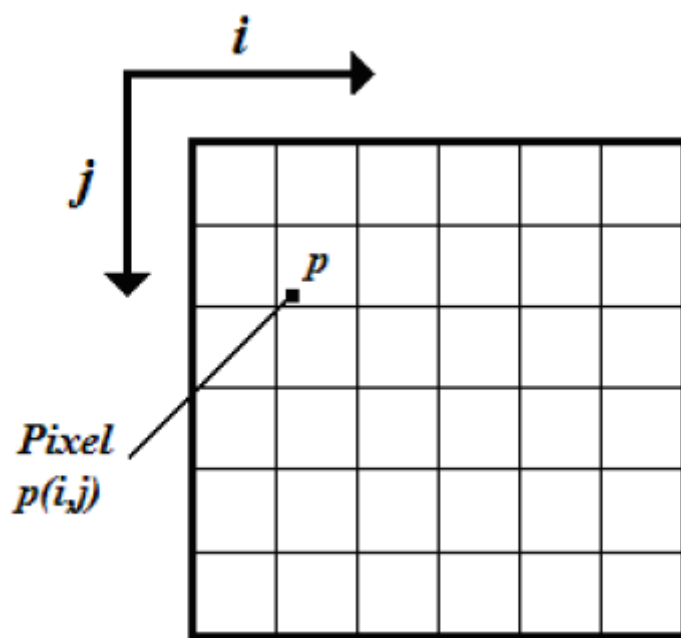


Figura 12. Representación de una imagen digital [29]

2.8. Segmentación de imágenes

En términos matemáticos, la segmentación de una imagen es una partición del dominio D_f en conjuntos disjuntos no vacíos $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ llamados segmentos, de tal forma que la unión de todos los segmentos es igual a D_f [30]. La segmentación de una imagen se puede describir entonces como la partición o separación de ésta en diferentes regiones, donde cada región es medianamente homogénea con respecto a ciertas propiedades que definen a una estructura presente en dicha región, es por esto que si el dominio de la imagen viene dado por D_f , la segmentación consiste en determinar la serie de conjuntos $X_n \subset D_f$ cuya unión es el dominio completo D_f [31]. Por lo tanto, se satisface que:

$$D_F = \bigcup_{n=1}^N X_n \quad (3)$$

Este procedimiento nos permite hacer una interpretación cuantitativa y cualitativa de los datos de la imagen. Para realizar la segmentación se debe tener un conocimiento previo

de cuales son aquellas propiedades que definen a cada estructura, como por ejemplo niveles de intensidad, contornos y textura.

Después de que una imagen es segmentada, ésta por lo general se representa asignándole a cada uno de los segmentos un valor particular de nivel digital, por ejemplo un nivel de gris diferente a cada segmento, en el caso de las imágenes en escala de grises. Otra alternativa es mostrar solamente los límites de cada segmento. Esto permite una representación binaria de la imagen segmentada.

2.9. Morfología matemática

La morfología matemática es una técnica de procesamiento digital de imágenes, la cual tiene sus bases establecidas en la “teoría de conjuntos”, cuyos primeros trabajos se deben a Minkowsky (1901) y Hadwiger (1959). La continuación de estos trabajos de investigación se daría posteriormente a conocer como una técnica no lineal de tratamiento de señales. La mayor parte de esta teoría ha sido desarrollada en el Centre de Morphologie Mathématique (CMM) de “Ecole des Mines de Paris. [29]

Esta técnica de procesamiento no lineal se centra en el estudio de la geometría que poseen las estructuras presentes en las imágenes, donde las operaciones morfológicas dan como resultado la simplificación de los datos, conservando así las principales características de las formas de los objetos y eliminando los aspectos que sean irrelevantes, es decir, este sistema de operadores permite que las formas subyacentes sean identificadas y reconstruidas de forma óptima a partir de sus formas distorsionadas. Esto convierte a la morfología matemática en una gran herramienta usada con los siguientes propósitos:

- Supresión de ruido.
- Simplificación de formas.
- Marcar, ampliar y reducir objetos, es decir, destacar las estructuras de los objetos.
- Segmentación de imágenes.
- Determinar áreas, perímetros, etc. de los objetos, en otras palabras describir en forma cualitativa a los objetos.

2.10. Transformaciones morfológicas

Las transformaciones morfológicas son algunas operaciones simples basadas en la forma de la imagen, que normalmente se aplican a imágenes binarias. Necesita dos entradas, una es nuestra imagen original, la segunda se llama elemento estructurante o núcleo (kernel) que decide la naturaleza de la operación. Dos operadores morfológicos básicos son Erosión y Dilatación y se define a continuación [29]

2.10.1. Erosión.

La erosión de una imagen por un elemento estructurante Y se denota $\varepsilon_Y(f)(x)$ y se define como el mínimo de las traslaciones f de por los elementos s de Y . Por tanto, el valor erosionado en un píxel dado x , es el valor mínimo de la imagen en la ventana (dominio) definida por el elemento estructurante cuando su origen está en x [30], esto es:

$$\varepsilon_Y(f)(x) = \min f(x + s) \quad (4)$$

En las imágenes en escala de grises, para obtener la erosión se desplaza el elemento estructurante sobre toda la imagen y se reemplaza el píxel central por el mínimo de los niveles digitales que se encuentren dentro de los márgenes impuestos por el elemento

estructurante, para una posición específica. La erosión como resultado permite destacar las zonas oscuras presentes en la imagen, tal como mostramos en la figura 13

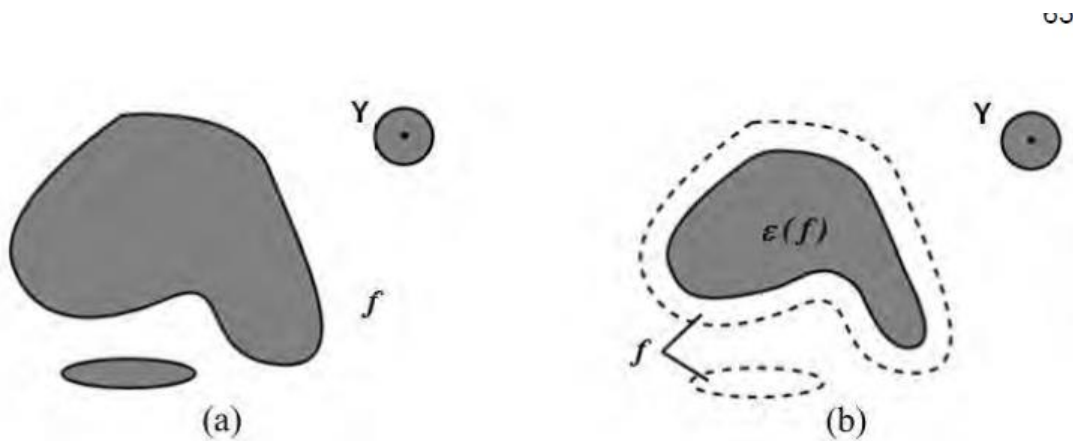


Figura 13. Erosión de f por el elemento estructurante Y . [29]

2.10.2. Dilatación

La dilatación es la operación dual de la erosión, por tanto la dilatación de una imagen por un elemento estructurante corresponde al máximo valor de las traslaciones definida por la forma del elemento estructurante en cada punto de la imagen y se denota por la ecuación (5). En otras palabras, el valor dilatado en un píxel dado (x), es el que corresponde al valor máximo de la imagen en la zona definida por el elemento estructurante cuando el origen se encuentra posicionado en x . [30]. La anterior definición la podemos resumir en la siguiente relación funcional:

$$\delta_Y(f)(x) = \max f(x + s) \quad (5)$$

En las imágenes en escala de grises, se obtiene la dilatación desplazando al EE por toda la imagen y reemplazando el píxel central por el máximo de los niveles digitales que se encuentren dentro de los márgenes impuestos por el EE, para una posición específica. Contrario a la erosión, la dilatación permite destacar las zonas claras en una imagen como se muestra en la figura 14

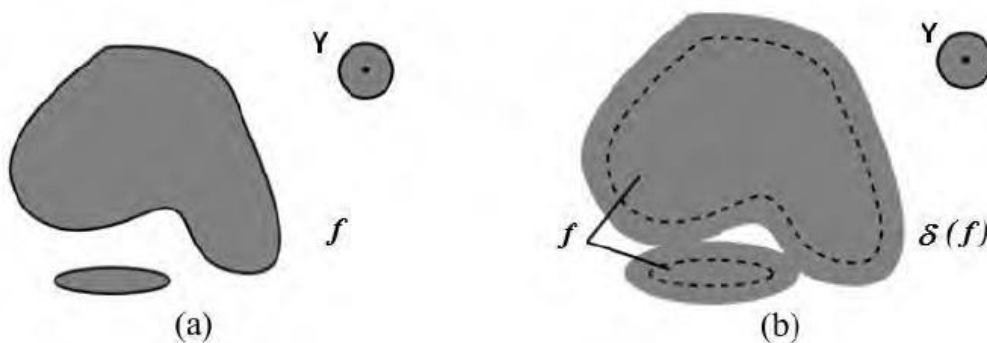


Figura 14. Dilatación de f por el elemento estructurante Y . [29]

2.11. Método de segmentación k-medias

Para realizar la segmentación de las lesiones tumorales en cada corte de las imágenes CT se empleó el algoritmo propuesto por MacQueen en el año 1968, llamado métodos de las K-medias [32], el cual busca agrupaciones naturales en un conjunto de datos multidimensionales empleando una medida de similitud o diferencia. Para efectuar esta agrupación, las clases no son establecidas a priori sino establecidas a partir de los propios datos. El agrupamiento consiste en clasificar los datos dentro de varios grupos y la clasificación los asigna según los datos tengan características similares a elementos representativos de cada grupo. El agrupamiento se basa en un algoritmo heurístico de clasificación no jerárquica que, partiendo de un número concreto de centroides o grupos previamente definidos por el usuario, trata de seleccionar una configuración que minimice la dispersión de los valores de las variables utilizadas en la clasificación dentro de cada grupo, maximizando la variación entre los grupos.[33]

Dadas m -muestras, tales que se pueden representar por un vector característico n -dimensional, el objetivo del método por particiones es agrupar las muestras dentro de grupos tales que los miembros de cada grupo compartan características similares. Cada grupo es etiquetado por un vector característico n -dimensional, que es el promedio de todos los miembros en el grupo, definido como centroide μ .

El algoritmo k -medias para la segmentación de imágenes incluye los siguientes pasos:

1. Inicializar el número de clases, k , y centroides μ_j .
2. Asignar un píxel o vóxel a la clase o grupo cuyo centroide es el más cercano, en el espacio n -dimensional característico.
3. Después de que todos los píxeles o vóxeles, han sido asignados, se recalculan los centroides.
4. Se repiten los pasos 2 y 3 hasta que todos los centroides no cambien considerablemente.

Los anteriores pasos se esquematizan en la figura 15.

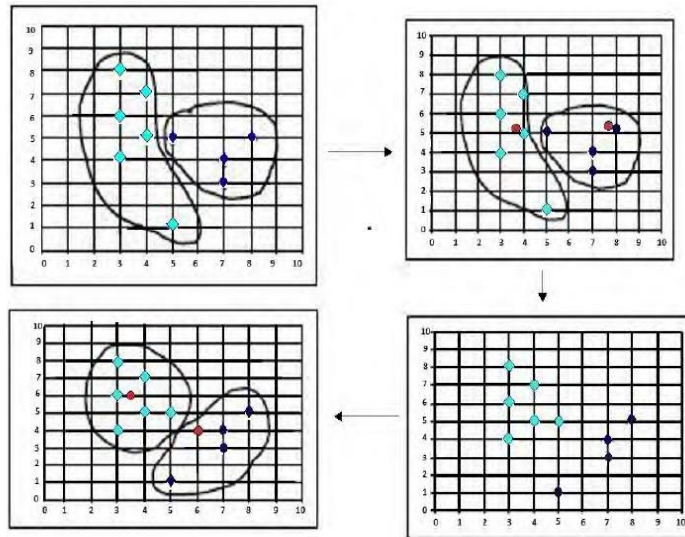


Figura 15. Esquema de funcionamiento del método k -medias, las curvas cerradas definen las clases y los puntos rojos corresponden a los centroides. [29]

El algoritmo de agrupamiento k -medias minimiza la suma de la varianza intra-grupo, definida como:

$$Q = \sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^m \|v_i^j - \mu_j\|^2 \quad (6)$$

Donde v_i^j es la i -ésima muestra del j -ésimo elemento de la clase k_j del grupo y μ_j es el centroide del j -ésimo grupo, definido como la media de $v_i^j \in k_j$.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Selección de las imágenes

Se usaron imágenes tomográficas de 16 pacientes descargadas de la página web The Cancer Imaging Archive (TCIA). TCIA es una base de datos que alberga una gran cantidad de archivo de imágenes médicas de cáncer accesibles para su descarga pública. Los datos están organizados como "Colecciones", típicamente pacientes relacionados por una enfermedad común (por ejemplo, cáncer de pulmón). En ese orden de idea se procedió a buscar las colecciones de imágenes de pulmón de cáncer de células no pequeñas encontrando dos colecciones llamadas RIDER Lung CT y Lung CT y dentro de estas colecciones se escogieron los pacientes bajo los siguientes criterios:

- Lesión bien diferenciada ya sea con medios de contraste o sin contraste.
- Tumores ubicados por fuera del mediastino.
- Tumores con fronteras bien delimitadas para facilitar el proceso de segmentación.

A continuación, la figura 16 muestra los 9 casos en los cuales 8 son reportados como paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas y un pulmón sano, mientras que la figura 17 muestra los 6 casos de pacientes diagnosticado con adenocarcinomas de pulmón.

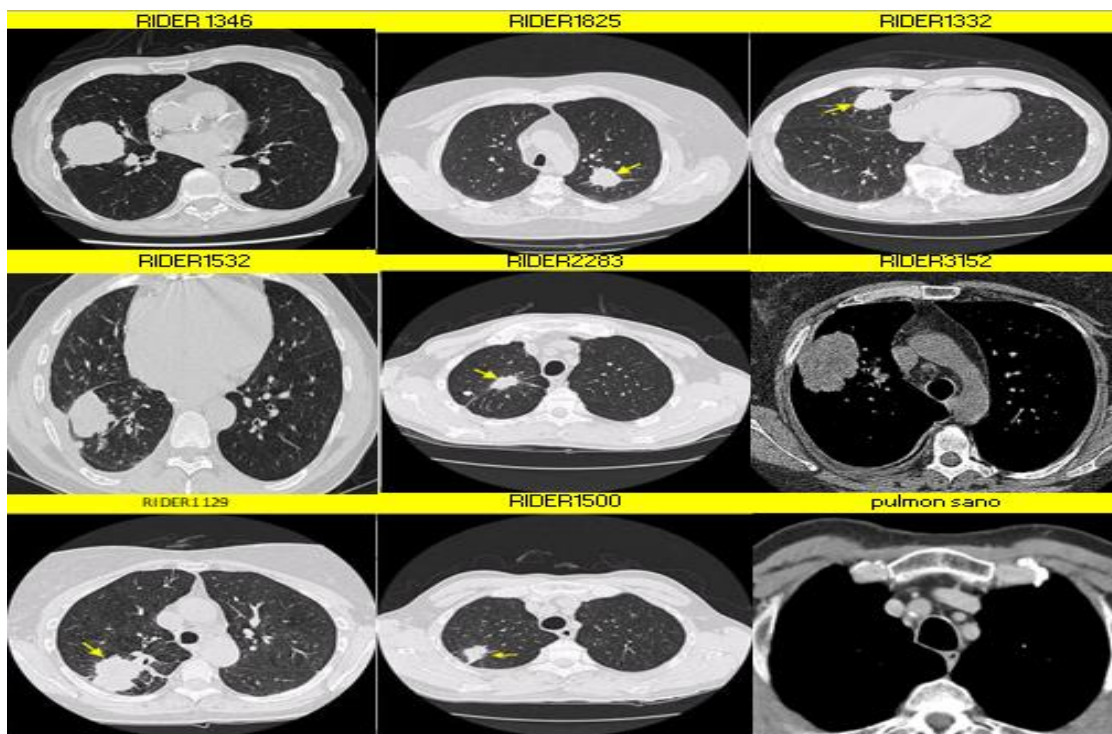


Figura 16. Collage de imágenes representativas de las lesiones de 9 paciente procesado la colección RIDER LUNG CT.(base de dato TCIA)

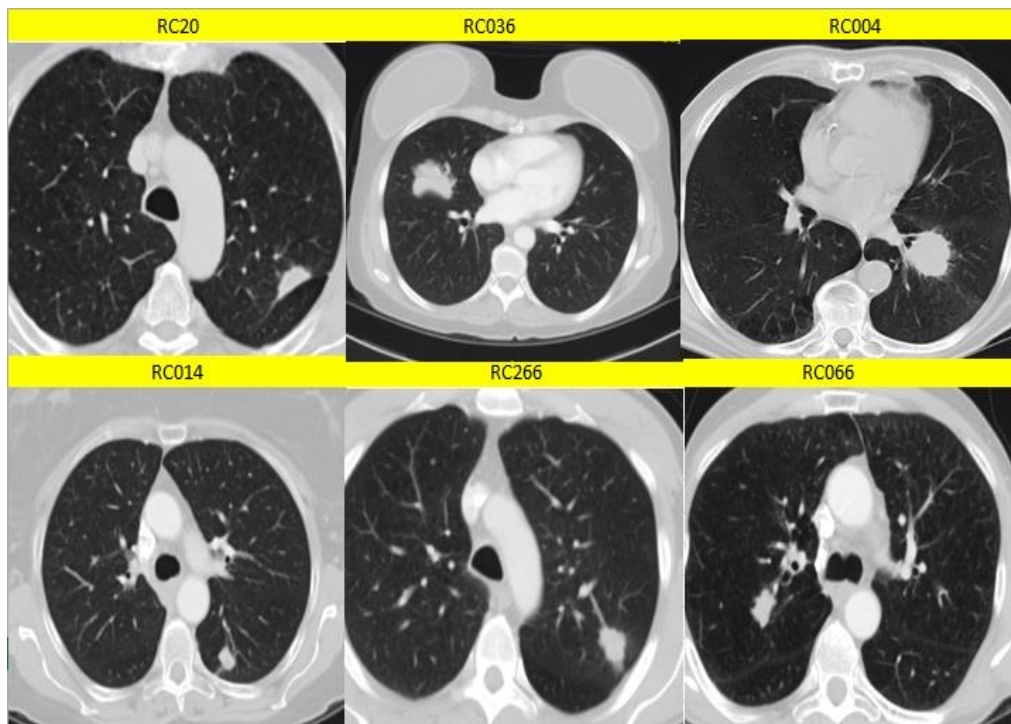


Figura 17. Collage de imágenes de paciente seleccionado con adenocarcinomas de la colección LUNG-CT

3.2. Segmentación de las imágenes

Con el objetivo de poder segmentar cada uno de los tumores seleccionado para este trabajo se siguieron los siguientes pasos:

1. Delimitación de la región que contiene el volumen tumoral.
2. Selección de los centroides a partir de los picos mostrado en el histograma de Umbralización
3. Segmentación de las imágenes de acuerdo al método -k medias.
3. Aplicación de los operadores morfológicos.
4. Obtención y selección de contornos.

A continuación, mostraremos en detalle cada uno de los pasos que se siguió para tener finalmente la segmentación del tumor corte a corte de las imágenes CT

3.2.1. Delimitación que contiene el volumen tumoral.

El primer paso para segmentar el tumor en cada corte de las imágenes de CT es cargar la carpeta de imágenes al programa escrito en Matlab el cual se muestra en el apéndice A. de este trabajo. Una vez cargado el paciente, el algoritmo muestra la opción para seleccionar manualmente la región de interés (ROI), como se muestra en la figura 18, luego una vez se selecciona el ROI el programa te muestra de una en una cada imagen

que solo contienen el tumor para que manualmente seleccione la lesión dentro del ROI, tal como se muestra en la figura 19

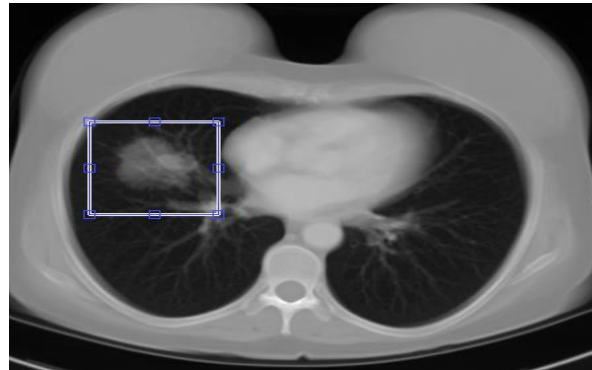


Figura 18.selección manual del ROI una vez cargada las imágenes al programa

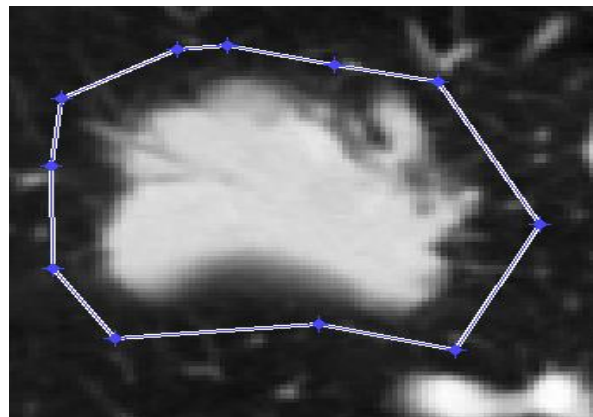


Figura 19.Delimitación manual de la lesión tumoral, a partir de los cortes que mostro el programa una vez se seleccionó el ROI (ejemplo del paciente RC266)

3.2.2. Selección de los centroides a partir de los picos mostrado en el histograma de umbralización

Luego de haber seleccionado cada uno de las imágenes en los pasos anteriores el mismo programa te muestra el histograma de Umbralización en el que se pueden ver que los picos de mayor intensidad corresponden a los pixeles del fondo (negro) y los picos de menor intensidad correspondes a los pixeles con tonalidades de grises que corresponden al tumor. Cabe resaltar que para llevar a cabo el proceso de segmentación mediante el algoritmo de las k-medias fue necesario la selección manual de los picos los cuales se tomaron los de menor intensidad que por lo general mostraban intensidad alrededor de 1000 (valor que corresponde a la tonalidad del tumor) tal como se observa en la figura 20, esto con el objetivo de definir los centroides que necesita el programa para realizar la

segmentación, tal como se muestra en diagrama de flujo de la figura 22 para el algoritmo de las k-medias.

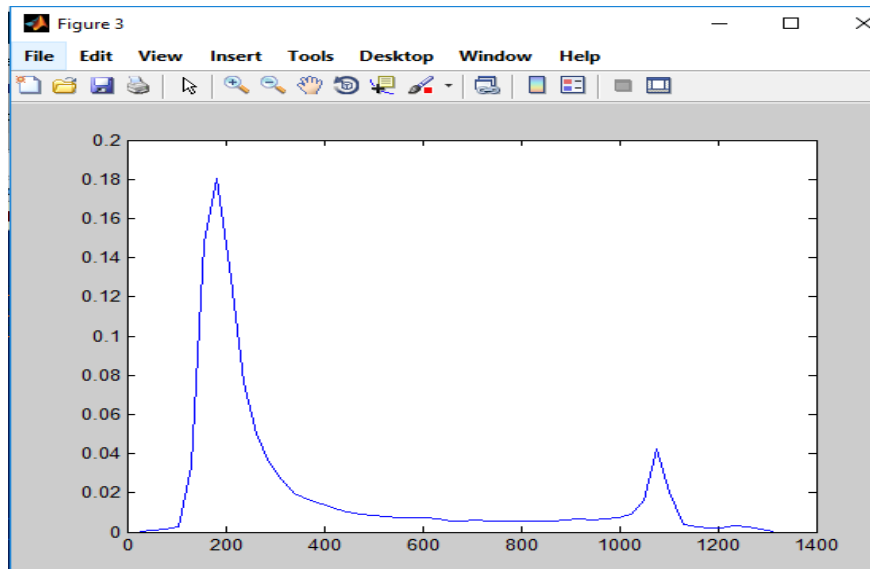


Figura 20. Histograma de Umbralización mostrado por cada conjunto de imágenes antes de llevar a cabo el proceso de segmentación.

3.2.3. Segmentación de las imágenes de acuerdo al método K – medias y aplicación de operadores morfológicos

Una vez que se seleccionen los centroides en el paso anterior el programa comienza a segmentar cada una de las imágenes siguiendo el diagrama de flujo de la figura 22. Una vez terminado de segmentar el programa empezó a mostrar cada una de las imágenes con el fin de confirmar si lo segmentado corresponde a la lesión tal como se muestra en la figura 21

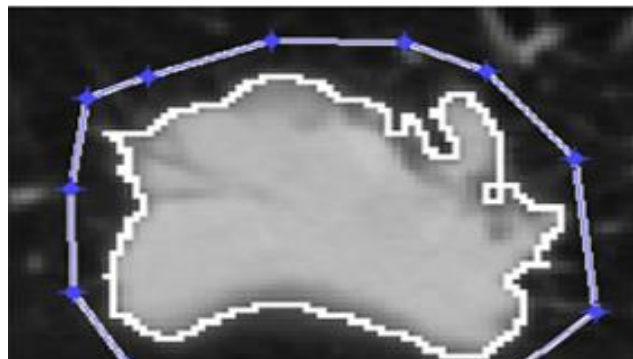


Figura 21. Corroboración manual del tumor una vez que se realiza la segmentación mediante el algoritmo de las k-medias

Una vez corroboradas todas imágenes, el programa realiza la última segmentación la cual aplicar los operadores morfológicos de erosión y dilatación los cuales permiten eliminar

estructuras pequeñas y llenar o cerrar huecos presentes en el volumen de interés. Finalmente, lo descrito para tener la segmentación del tumor se muestra paso a paso en la figura 23

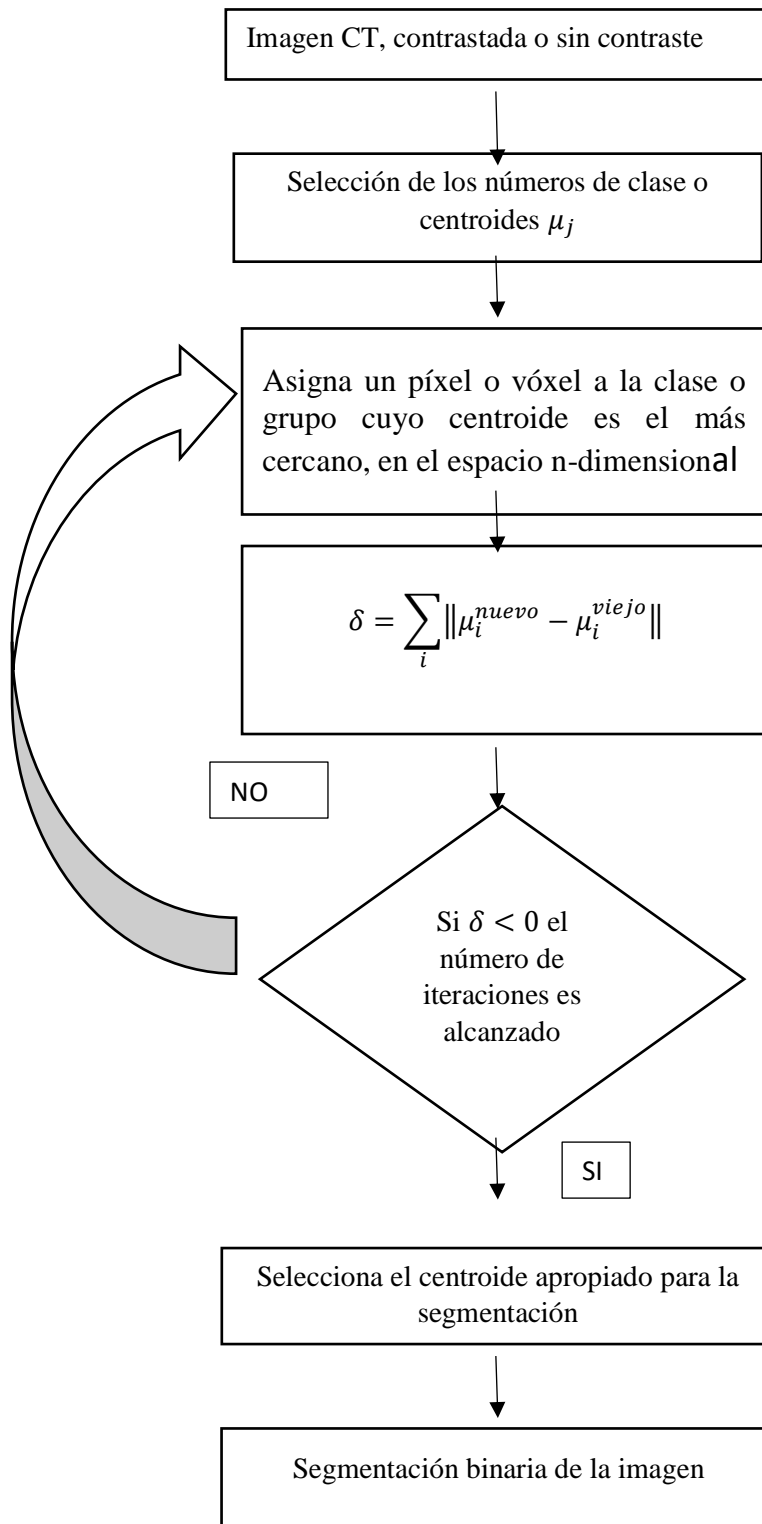


Figura 22. Diagrama de flujo correspondiente al algoritmo realizado para la segmentación de imágenes CT con lesiones tumorales de pulmón

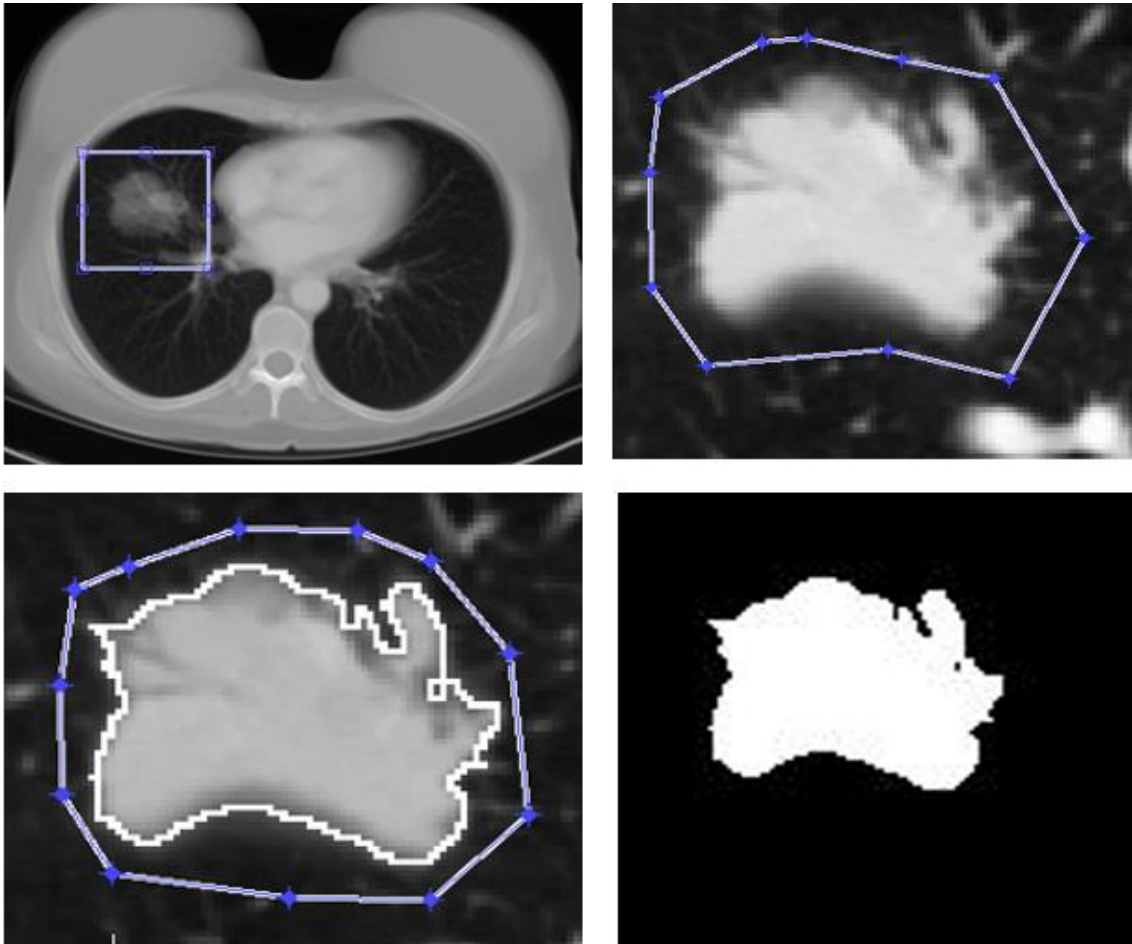
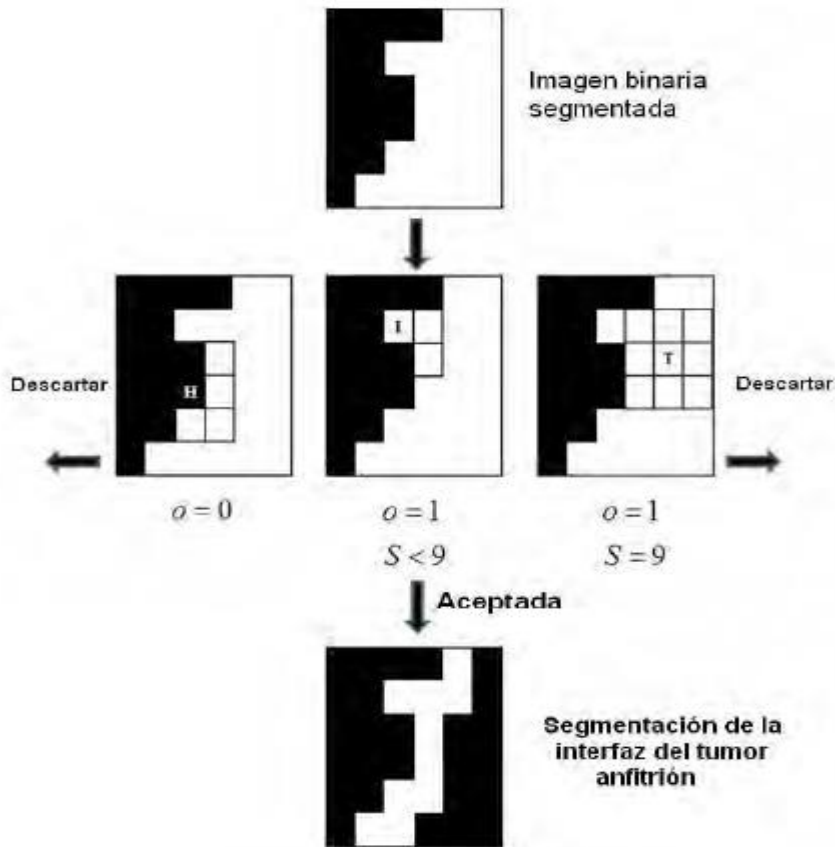


Figura 23. Representación de los cuatro pasos que se hicieron para tener finalmente la segmentación corte a corte de las imágenes CT de cada tumor.

3.2.4. Obtención y selección de los contornos

Con el objetivo de obtener los puntos de la superficie pertenecientes a la interfaz del tumor huésped, se procedió a utilizar un algoritmo de extracción de borde o contorno, que consiste en la aplicación de un filtro o máscara (matriz de tamaño 3x3) a la imagen previamente segmentada, que contiene el volumen del tumor. Este filtro discrimina los píxeles, que constituyen la imagen, de la siguiente manera: si el píxel central de la máscara 3x3 es parte de la imagen segmentada entonces la suma sobre todos los píxeles incluidos en la máscara 3x3 se lleva a cabo, asignando 1 (uno) si el píxel pertenece a la imagen segmentada y 0 (cero) si no. Si la suma de la máscara es menor que 9 (nueve), el píxel central de la máscara 3x3 pertenece a la interfaz tumor-anfitrión, lo que se representa en el diagrama de flujo de la figura 26



$$s = \sum_{t \in \text{Mascara}} P_t; P = \begin{cases} 1 & \text{si } P \in \text{imagen segmentada} \\ 0 & \text{en otro lugar} \end{cases}$$

Figura 124. Diagrama de flujo para el algoritmo de detección de bordes o contornos del tumor. Los píxeles son aceptados cuando: el píxel central del filtro de máscara 3x3, 0, pertenece a la imagen segmentada y la suma S es inferior a 9 [1]

Una vez aplicado el anterior algoritmo a las imágenes binarias segmentadas, éste selecciona los contornos relacionados únicamente con la interfaz tumor - anfitrión, generando imágenes como las que se observan en la figura 25.

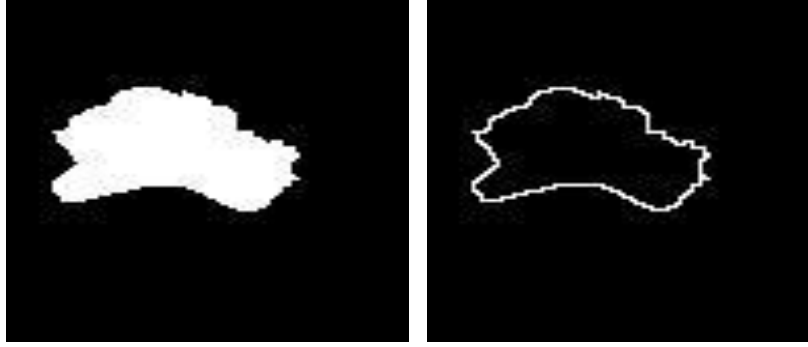


Figura 25. Selección de contornos de la interfaz tumor, mediante el algoritmo utilizado para este trabajo.

3.3. Cálculo del ancho de la interfaz del tumor huésped y coeficiente de rugosidad local α_{loc}

Una vez obtenida la matriz de punto, como resultado del proceso de segmentación se aplicaron las ecuaciones (1) y (2) para calcular el coeficiente de rugosidad local α_{loc} en la interfaz del tumor anfitrión, la cual es completamente muestreada con esferas idénticas, tal como se muestra en la figura 28

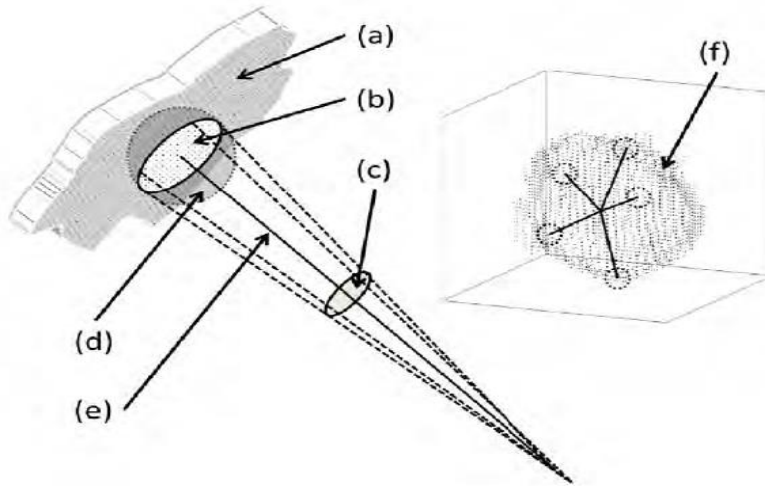


Figura 26. (a) Interfaz tumor - anfitrión, (b) puntos de la interfaz muestreada en un casquete esférico de superficie o área s (c) ángulo sólido, subtendido por la superficie del casquete esférico s , (d) esfera de muestreo con la cual se analiza toda la interfaz del tumor - anfitrión, (e) radio promedio de la región muestreada, (f) cálculo de la interfaz total del tumor - anfitrión utilizando la ecuación 7.

Para cada muestra que utilizamos, los puntos de la interfaz muestreada se circunscribieron, permanentemente, dentro de un casquete esférico de superficie de área s . El comportamiento de ley de potencia es observado a pequeños valores de s (comparando con el área de la superficie asociada a la interfaz Σ), en consecuencia, la ecuación 2 se reduce a:

$$W(S) \sim S^{\alpha_{loc}} \quad (7)$$

Donde α_{loc} es el exponente de rugosidad local [7, 28]. Note que la evolución temporal no es considerada en la ecuación 3 debido a que los datos del tumor que exhiben ésta dependencia temporal no pudieron ser estimados exactamente. y en la gran mayoría de los casos es desconocido. En la figura 27 mostramos el comportamiento del ancho de la interfaz, $W(s)$, en función del área s , para células no pequeñas

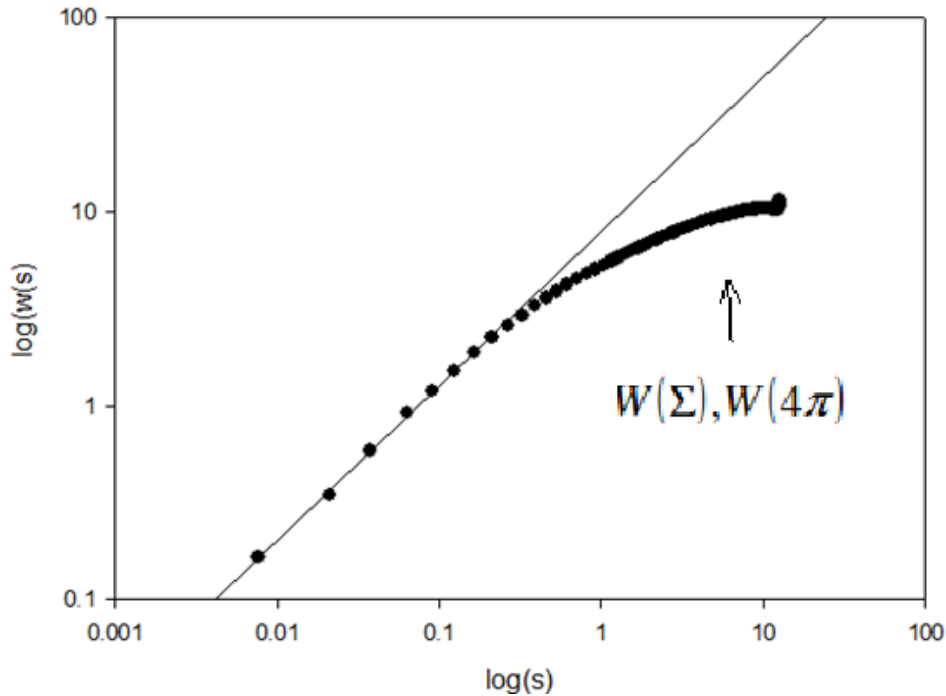


Figura 137. Comportamiento de $W(s)$, para tumores pulmonares de células no pequeñas, descrito por la ecuación 3. La pendiente, que corresponde a la región que describe la ley de potencia, determina el exponente de rugosidad α_{loc} mientras que la región de saturación determina $W(\Sigma)$ o $W(4\pi)$.

La figura 27 muestra las curvas características que presentaron los tumores que se le realizó el cálculo de la interfaz, donde se diferencian dos zonas, una correspondiente a la recta, en escala logarítmica, donde $W(s)$, exhibe un comportamiento de ley de potencia a pequeñas escalas, tal como lo predice la ecuación 7 y donde la pendiente de dicha región determina el exponente de rugosidad local α_{loc} . En la segunda región, o sea, donde aparece una especie de codo en la gráfica, se percibe una tendencia a saturación asintótica, lo que determina el valor de $W(\Sigma)$, donde Σ es el área total de la superficie de la interfaz tumor - huésped o equivalentemente $W(4\pi)$.

3.4. Cálculo de la dimensión fractal del tumor huésped

Como la interfaz tumor - anfitrión exhibe geometría fractal, es muy importante calcular la dimensión fractal, esto es, la dimensión de capacidad o dimensión de Hausdorff, d_f . A menudo se calcula por medio del muy conocido algoritmo de conteo por cajas propuesto por Russel que esencialmente cuenta el número de cajas que contiene la estructura fractal y establece una relación de ley de potencia entre éste número y el tamaño de la caja (vóxel) o escala ϵ , tales que la dimensión fractal pueda ser estimada por:

$$d_f = - \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\log(N(\epsilon))}{\log(\epsilon)} \quad (7)$$

Donde $N(\epsilon)$ es el número de cajas necesarias para cubrir completamente la estructura fractal y ϵ es el tamaño de la caja. [35,37].

Cabe resaltar que la gráfica mostrada en la figura 28 los datos de $\log(N(\epsilon))$ vs $\log(\epsilon)$ fueron arrojados por el algoritmo escrito en Matlab para el cálculo de a dimensión fractal el cual se muestra en el apéndice del trabajo.

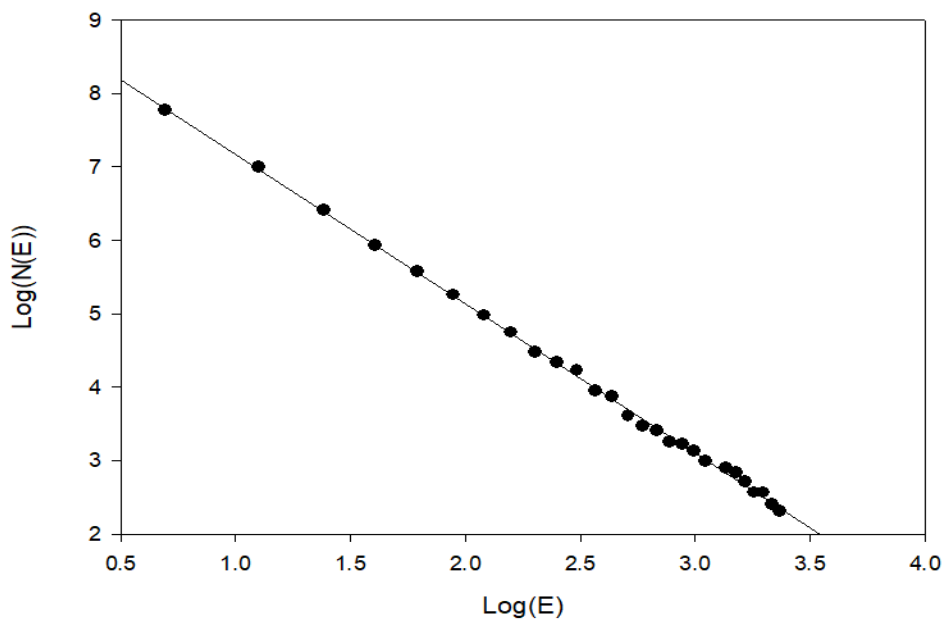


Figura 28. Grafica característica para el cálculo de la dimensión fractal para tumores de pulmón de cáncer de células no pequeñas mediante el algoritmo de conteo por cajas, $N(\epsilon)$ es el número de cajas y (ϵ) es el tamaño de la caja

4. RESULTADO Y ANALISIS

4.1 Cálculo de la dimensión fractal.

Un número total de 16 casos de paciente con tumores en pulmón, se sometieron al análisis de escalamiento. Dichas lesiones se clasificaron histológicamente en tres grupos a saber: adenocarcinomas (6 casos), células no pequeñas (8 Casos) y pulmón sano (2 Caso). En todos los casos la interfaz del tumor huésped, muestra una geometría fractal caracterizada por un número no entero comprendido entre 1.98 – 2.8, que es coherente con lo que se espera para las interfaces fractales incrustadas en un espacio euclidiano tridimensional [35-37], como se muestra en la tabla 1 y 2 y en las figuras 29 y 30. Cabe resaltar que los valores de la dimensión fractal calculado para pulmón sano reportado en la tabla 1 y tabla 2, el proceso se llevó a cabo a partir de la segmentación total de un solo pulmón por paciente.

Tabla 1. Dimensión fractal calculada para tumores de pulmón de células no pequeñas y pulmón sano para.

Paciente	df	$error$	R^2
RIDER1346	2.06	0.01	0.999
RIDER1835	2.03	0.01	0.998
RIDER1332	2.03	0.01	0.998
RIDER1532	2.03	0.01	0.999
RIDER2283	2.13	0.01	0.998
RIDER3152	2.01	0.01	0.998
RIDER1129	2.05	0.01	0.998
RIDER1500	1.98	0.02	0.997
Pulmón sano	2.80	0.01	0.998

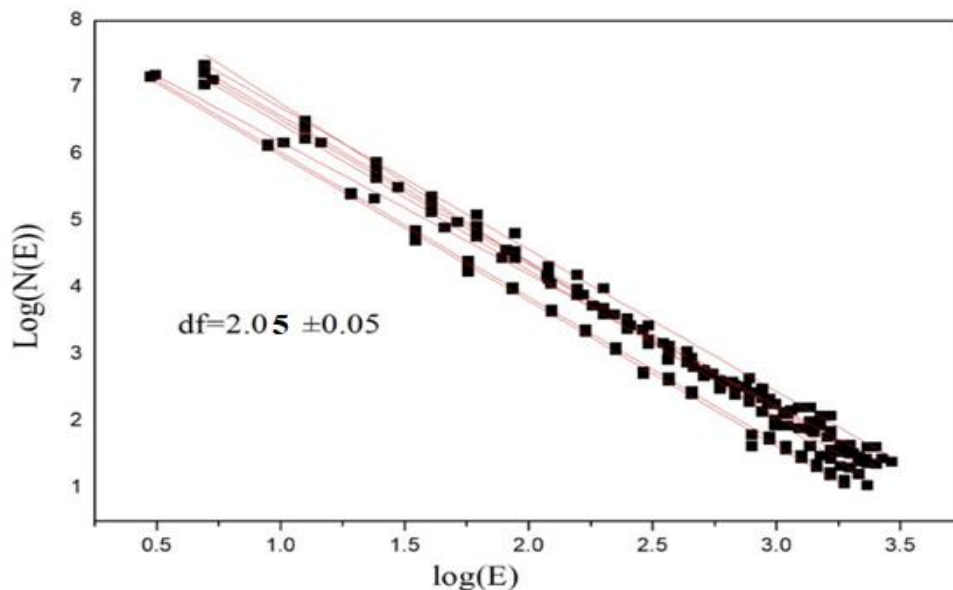


Figura 29. Dimensión fractal para células no pequeñas calculadas con el algoritmo de conteo por cajas. El valor promedio $df = 2,05 \pm 0.05$.

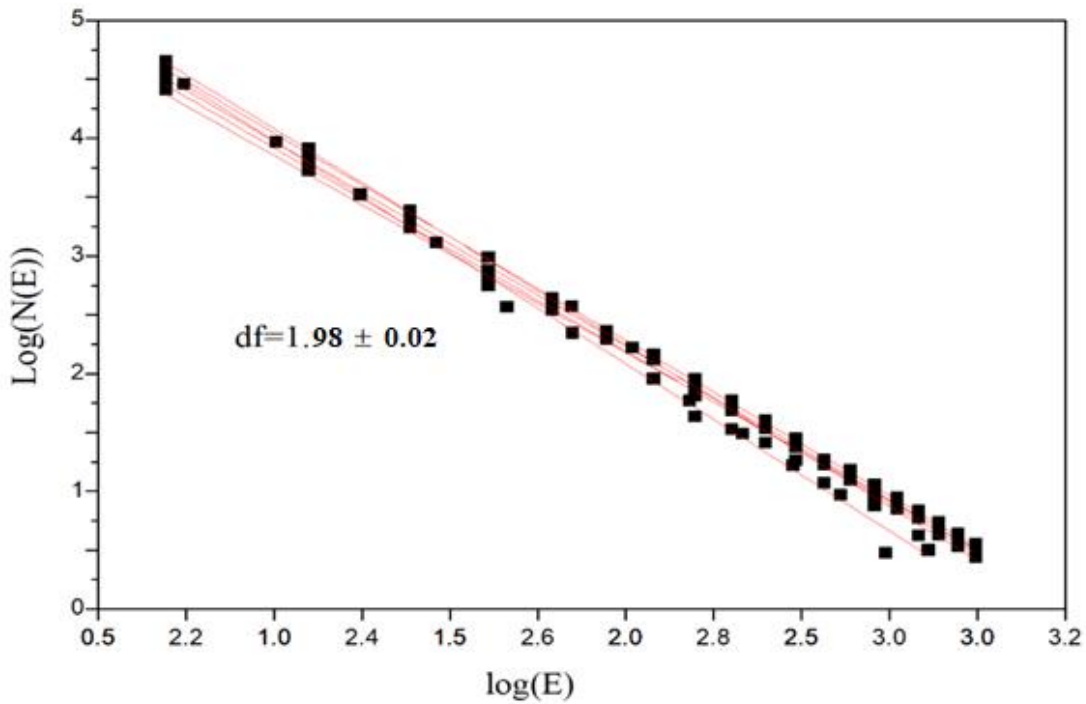


Figura 30.Dimensión fractal para adenocarcinomas con el algoritmo de conteo por cajas. El valor promedio es: $df = 1.98 \pm 0.02$.

Tabla 2.Dimensión fractal calculada para adenocarcinomas de pulmon.

Paciente	df	<i>error</i>	R^2
RC020	2.02	0.04	0.998
RC036	1.97	0.01	0.997
RC004	1.99	0.01	0.997
RC014	1.99	0.02	0.997
RC266	2.01	0.01	0.998
RC066	1.99	0.01	0.999
Pulmón sano	2.70	0.02	0.997

En La tabla 1 y 2 se observa que las lesiones tumorales en mención tienen similar dimensión fractal, lo que induce a pensar que pese a que el crecimiento tumoral es un proceso natural de forma desordenada y aleatoria, este tipo de célula se rigen llevando un modelo de crecimiento que puede ser tal vez descrito por un modelo espacio temporal como el que plante Brú a través del modelo de deposición balístico.

4.2 .Calculo del coeficiente de rugosidad α_{loc} .

Se calculó el exponente de rugosidad local, α_{loc} , y en cada caso se observó, que mostraban un comportamiento de ley de potencia para células no pequeñas, con algunas variaciones dentro de cada grupo histológico como se muestra en las Figuras 32 y tabla 2.

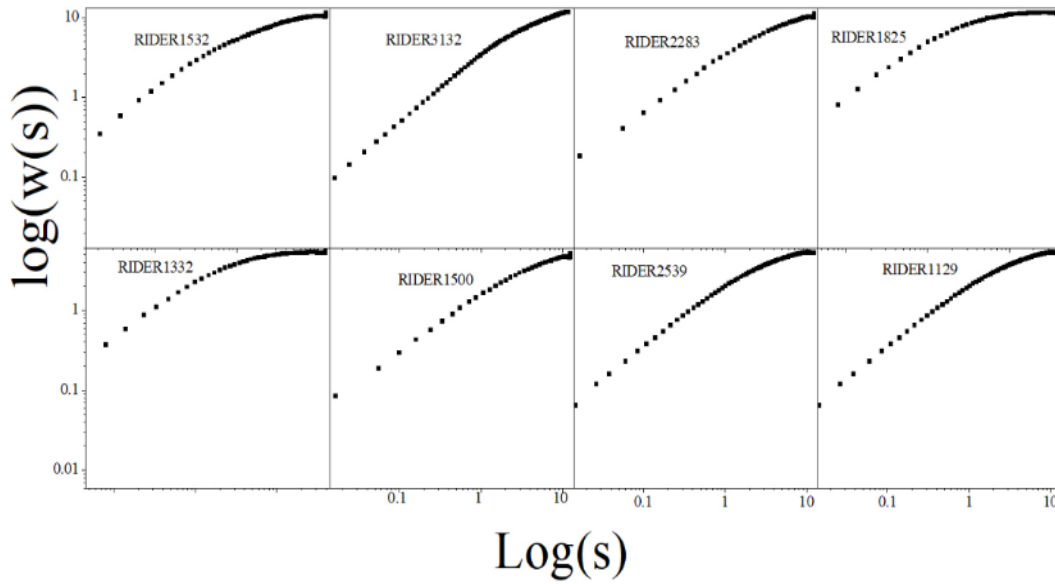


Figura 31. Comportamiento de ley de potencia para el ancho de la interfaz de tumores de pulmón de células no pequeñas.

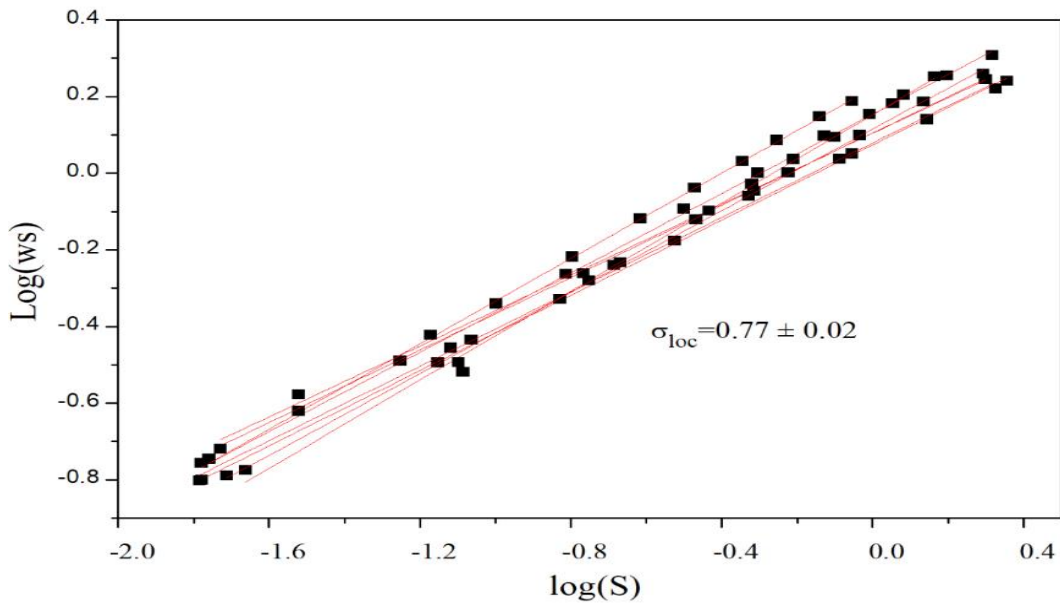


Figura 32. Comportamiento de ley de potencia para el ancho de la interfaz de tumores de células no pequeñas

Tabla 3. Coeficiente de rugosidad local para células no pequeñas.

Paciente	α_{loc}	error	R^2
RIDER1346	0.78	0.006	0.999
RIDER1825	0.75	0.01	0.998
RIDER1332	0.78	0.01	0.998
RIDER1532	0.79	0.01	0.998
RIDER2283	0.72	0.006	0.999
RIDER3152	0.76	0.01	0.997
RIDER1129	0.79	0.01	0.996
RIDER1500	0.77	0.01	0.998

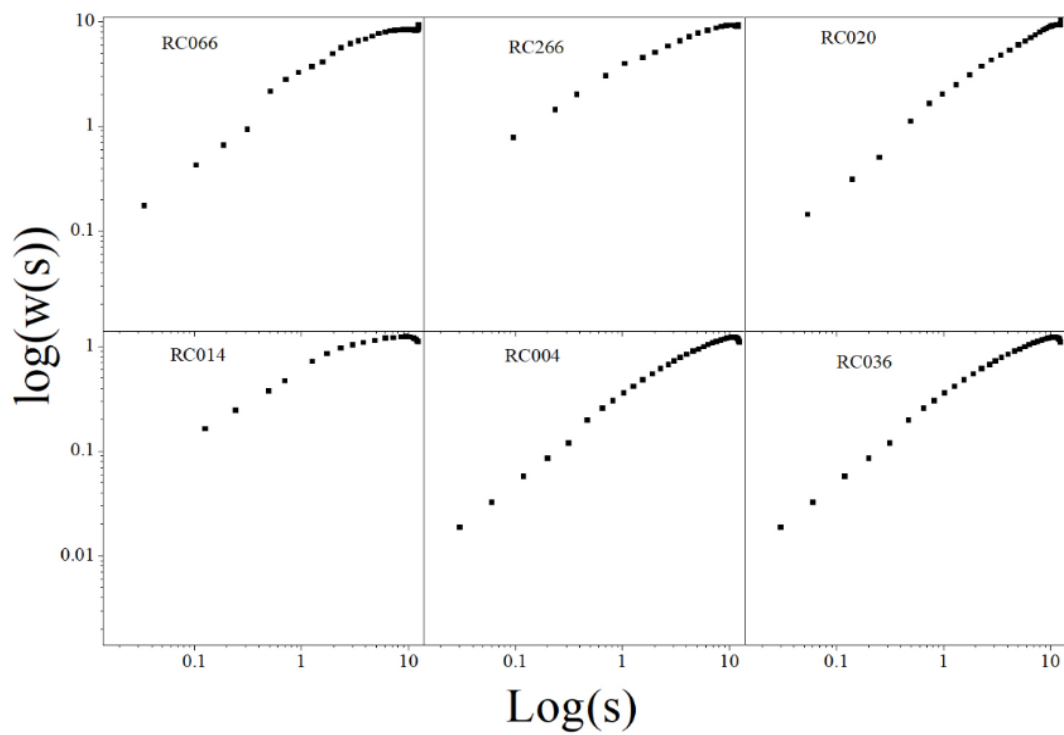


Figura 33. Comportamiento de ley de potencia para el ancho de la interfaz de adenocarcinomas de pulmón.

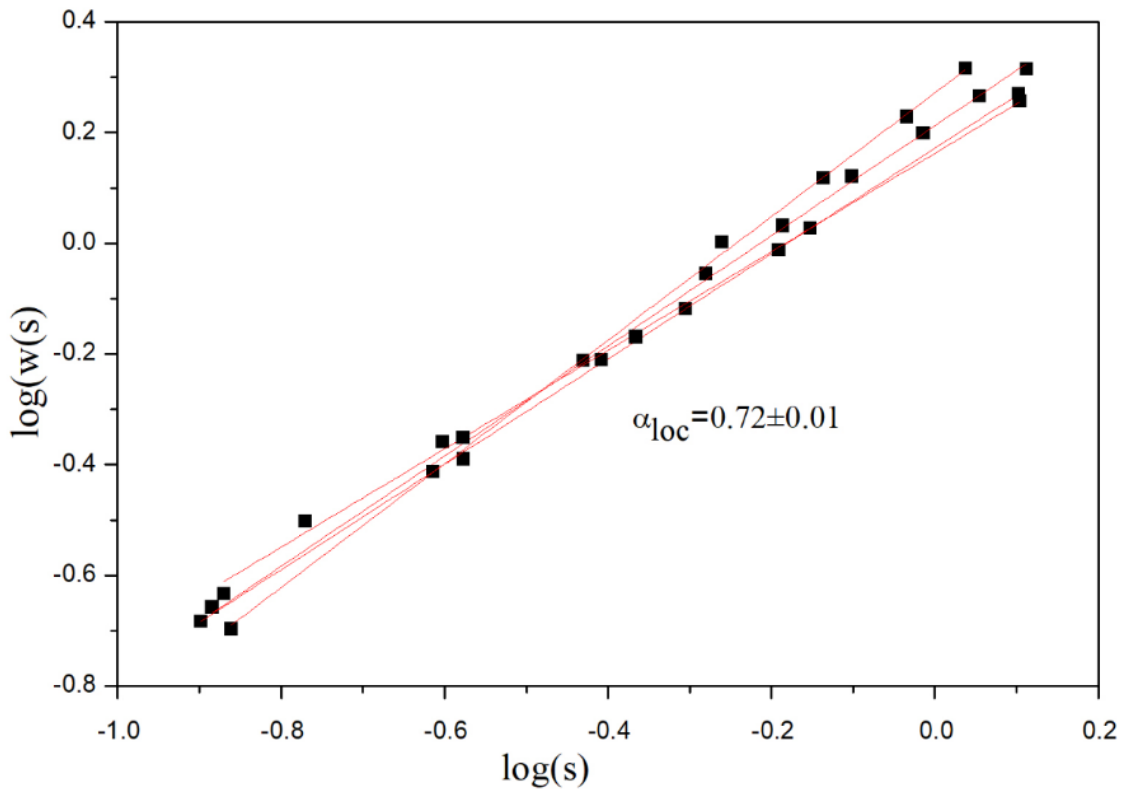


Figura 34. Comportamiento de la ley de potencia para adenocarcinomas de pulmón

Tabla 4. Coeficiente de rugosidad local para adenocarcinoma

Paciente	α_{loc}	error	R^2
RC036	0.71	0.01	0.997
RC004	0.70	0.01	0.998
RC266	0.731	0.001	0.999
RC014	0.713	0.001	0.999
RC020	0.721	0.001	0.999
RC066	0.724	0.001	0.998

Tabla 5. Dimension fractal d_F , exponente crítico de rugosidad local α_{loc} y suma de ambos para tumores de células no pequeñas

paciente	d_f	α_{loc}	$\alpha_{loc} + d_f$
RIDER1346	2.06 ± 0.01	0.78 ± 0.006	2.845
RIDER1835	2.03 ± 0.01	0.75 ± 0.01	2.78
RIDER1332	2.03 ± 0.01	0.78 ± 0.01	2.81
RIDER1532	2.03 ± 0.01	0.79 ± 0.01	2.82
RIDER2283	2.13 ± 0.01	0.72 ± 0.006	2.858
RIDER3152	2.01 ± 0.01	0.76 ± 0.01	2.77
RIDER1129	2.05 ± 0.01	0.79 ± 0.01	2.84
RIDER1500	1.98 ± 0.02	0.77 ± 0.01	2.72

En la tabla 6 se resume los resultados de la dimensión fractal, d_F y el exponente crítico de rugosidad local α_{loc} , para los diferentes grupos histológicos estudiados.

Tabla 6. Resumen de los resultados de la dimensión fractal, d_F y el exponente crítico de rugosidad local α_{loc} , para los diferentes grupos histológicos estudiados

Pacientes	d_f	α_{loc}
Tumores de células no pequeñas	$2,05 \pm 0.05$	0.77 ± 0.02
adenocarcinomas	1.98 ± 0.02	0.72 ± 0.02
Pulmón sano	2.75 ± 0.02	0.21 ± 0.01

De la tabla 6 se puede observar que los tumores de células no pequeñas y los adenocarcinomas en sus exponentes de rugosidad local, poseen una pequeña, pero significativa, variación del orden de las centésimas, lo que hace pensar que las dinámicas del crecimiento tumoral de estos grupos histológicos pertenecen a la misma clase universal [40]. Otro aspecto que se resalta es que los adenocarcinomas es una subclasificación de la clase de tumores de cáncer de células no pequeñas y que su diferencia radica en marcadores moleculares, pronósticos y diagnóstico mas no de su forma y tamaño celular [14].

Por otra parte, también se observó que en la tabla 5 la suma de la dimensión fractal y el coeficiente de rugosidad local no dieron la dimensión Euclídea tridimensional 3, que es el resultado que se esperaría de la relación descrita en la ecuación 8 planteada por Family. F -Vicsek Ansatz [38], por tal motivo, se induce a pensar que este grupo histológico, su dinámica no obedece al modelo de deposición balística propuesto por Brú, ya que tiene como requisito que la suma los dos parámetros (d_f , α_{loc}) de la dimensión Euclídea en la cual se realiza el estudio en nuestro caso se esperaba 3 porque el estudio se realizó a partir de imágenes 3D [39].

$$d_f + \alpha_{loc} = d_E \quad (8)$$

Donde d_E es la dimensión Euclídea del espacio donde la estructura fractal está embebida.

5. CONCLUSIONES

Se estudió la dinámica del crecimiento tumoral mediante el análisis de escalamiento y la geometría fractal, a partir del cálculo de la dimensión fractal y del coeficiente de rugosidad local para cada uno de los grupos histológicos estudiados (células no pequeñas, adenocarcinomas y pulmón sano).

De este trabajo se puede inferir que la dimensión fractal calculada en los tres tipos histológicos puede caracterizar las colonias celulares, debido a que cada grupo celular mostró una dimensión fractal característica. Dicho hallazgo es un importante aporte para futuras aplicaciones en el diagnóstico médico.

Así mismo se encontró que la superficie de los tumores de células no pequeñas y adenocarcinomas tienen similar grado de rugosidad ya que no hubo diferencias significativas en los valores calculados de α_{loc} . Cabe resaltar que dicho comportamiento tal vez obedezca a que desde el punto de vista microscópico el tamaño observado es similar.

De la tabla 6 se deduce que la suma algebraica entre los exponentes críticos de rugosidad local de las células no pequeñas y los adenocarcinomas, con sus respectivas dimensiones fractales, da como resultado un valor numérico menor que la dimensión euclídea donde se encuentra embebido el tumor, es decir, menor que 3. Por tanto, el modelo de crecimiento no cumple con la condición de Family F -Vicsek Ansatz [38], o sea, que no corresponde al modelo balístico, contrario a lo que ocurre con los tejidos de pulmón sano que si obedecen a un crecimiento balístico.

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Ortiz, A. C., & Peña, J. Z. (2010). Uso de modelos matemáticos para la descripción del crecimiento de tumores cancerosos. *Nova*, 8(14), 140-147.
- [2]. Brú, A., & Herrero, M. A. (2006). From the Physical Laws of Tumor Growth to Modelling Cancer Processes. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 16(supp01), 1199–1218. <https://doi.org/10.1142/S0218202506001510>
- [3]. Tracqui, P., Cruywagen, G. C., Woodward, D. E., Bartoo, G. T., Murray, J. D., & Alvord, E. C. (1995). A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. *Cell Proliferation*, 28(1), 17–31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1995.tb00036.x>
- [4]. Tracqui, P., Cruywagen, G. C., Woodward, D. E., Bartoo, G. T., Murray, J. D., & Alvord, E. C. (1995). A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. *Cell Proliferation*, 28(1), 17–31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1995.tb00036.x>
- [5]. Brú, A., Albertos, S., García-Asenjo, J. A. L., & Brú, I. (2004). Pinning of Tumoral Growth by Enhancement of the Immune Response. *Physical Review Letters*, 92(23), 238101. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.92.238101>
- [6]. Brú, A., Casero, D., de Franciscis, S., & Herrero, M. A. (2008). Fractal analysis and tumour growth. *Mathematical and Computer Modelling*, 47(5–6), 546–559. <https://doi.org/10.1016/j.mcm.2007.02.033>
- [7]. Brú, A., & Herrero, M. A. (2006). From the Physical Laws of Tumor Growth to Modelling Cancer Processes. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 16(supp01), 1199–1218. <https://doi.org/10.1142/S0218202506001511>
- [8]. Torres Hoyos, F., & Martín-Landrove, M. (2012). 3-D in vivo brain tumor geometry study by scaling analysis. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, 391(4), 1195–1206. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2011.09.034>
- [9]. Losa, G. A., Baumann, G., & Nonnenmacher, T. F. (1992). Fractal dimension of pericellular membranes in human lymphocytes and lymphoblastic leukemia cells. *Pathology-Research and Practice*, 188(4-5), 680-686.
- [10]. Cross, S. S., A. J. C. McDonagh, T. J. Stephenson, D. W. Cotton, and J. C. Underwood. 1995. Fractal and integer-dimensional geometric analysis of pigmented skin lesions. *Am. J. Dermatopathol.* 17:374-378.
- [11]. Peters, S., Adjei, A. A., Gridelli, C., Reck, M., Kerr, K., Felip, E. E. S. M. O., & ESMO Guidelines Working Group. (2012). Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 23(suppl_7), vii56-vii64.
- [12]. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004

- [13].Clavero, J. M. (2015). Nódulos pulmonares. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(3), 302-312.
- [14]. Travis, W.D. et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011, 6(2): 244–285
- [15]. Esparcía Carles Fonfria. "Nueva clasificación del adenocarcinoma de pulmón: lo que el radiólogo debe saber." (2012).
- [16] Pefaur, D. Raúl. "Imaginología actual del cáncer pulmonar." *Revista Médica Clínica Las Condes* 24.1 (2013): 44-53.
- [17]David Ladrón De Guevara,PET-CT en cáncer pulmonar, *Rev Med Chile* 2010; 138: 1441-1450
- [18].https://www.aecc.es/comunicacion/publicaciones/documents/guia_ca_pulmon.pdf
- [19]. B. B. Mandelbrot, D.E. Passoja and A. J. Paullay, *Nature*, 308, 721, (1984)
- [20]. Johana Lizeth Pinilla Velandia, estudio de factibilidad sobre la aplicación de la geometría fractal en la caracterización de la porosidad de las rocas sedimentarias [2004].
- [21].González González, V. A., & Guerrero Salazar, C. A. (2001). Fractales: fundamentos y aplicaciones, parte I: concepción geométrica en la ciencia e ingeniería. *Ingenierías*, 4(10), 53-59.
- [22].Rodríguez, J., Prieto, S., Correa, C., Posso, H., Bernal, P., Puerta, G., ... & Rojas, I. (2010). Generalización fractal de células preneoplásicas y cancerígenas del epitelio escamoso cervical. Una nueva metodología de aplicación clínica. *Revista Med*, 18(2), 173-181.
- [23]. Ivorra Rodríguez, G. (2017). Cálculo de la dimensión fractal sobre objetos 3D.
- [24].Hernández Sierra, A. A. (2010). Análisis fractal, simulación y predicción del crecimiento de interfaces complejas obtenidas por borurado (Doctoral dissertation).
- [25].Quezada Len, A. (2007). Fractales y opinión pública: una aplicación del exponente de Hurst al estudio de la dinámica de la identificación ideológica.
- [26] A.L. Barabasi and H.E. Stanley, *Fractal Concepts in Surface Growth*, Cambridge University Press, Cambridge, England, 1995
- [27].https://www.researchgate.net/figure/1857256_fig1_FIG-1-Model-of-ballistic-deposition-The-particle-B-settles-at-the-top-of-an-earlier
- [28]Brú, A., J. M. Pastor, I. Fernaud, S. Melle, and I. Brú . 1998. Super-rough dynamics on tumour growth. *Phys. Rev. Lett.* 81:4008–4011
- [29] F. Torres, Estudio in vivo de la dinámica del crecimiento tumoral cerebral mediante el análisis de escalamiento. Tesis doctoral universidad Simón Bolívar 2012.
- [30] P. Soille. *Morphological Image Analysis, Principles and Applications*. Springer, 1999.

- [31] E. Coto. Métodos de Segmentación de Imágenes Médicas. Technical Report. Caracas, Venezuela, 2003..
- [32] Villagra, Andrea, **y otros, y otros**. Análisis de medidas no-supervisadas de calidad en clusters obtenidos por K-means y Particle Swarm Optimization. Santa Cruz, Argentina.
- [33].Gimenez, Y. (2010). Clasificación no supervisada: El método de k-medias. Departamento de Matemática Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Universidad de Buenos Aires.[Consulta: 15-01-2015] Disponible en: [http://cms. dm. uba. ar/academico/carreras/licenciatura/tesis/2010/Gimenez_Yanina. pdf](http://cms.dm.uba.ar/academico/carreras/licenciatura/tesis/2010/Gimenez_Yanina.pdf).
- [34].Barabasi, A. L., and H. E. Stanley. 1995. Fractal Concepts in Surface Growth. Cambridge University Press, Cambridge
- [35]Barabási, A.-L., & Stanley, H. E. (1996). Fractal Concepts in Surface Growth. Zeitschrift Für Physikalische Chemie. https://doi.org/10.1524/zpch.1996.193.Part_1_2.218a
- [36]Ben-Avraham, D., & Havlin, S. (2000). Diffusion and reactions in fractals and disordered systems. Cambridge University Press.
- [37]Feder, J. (1998). Fractals. New York, New York, USA: Plenum Press.
- [39]Family, F., & s Vicsek, T. (1991). Dynamics of fractal surfaces. World Scientific.
- [40]Brú, A., Alós, E., Nuño, J.C., de Dios, M.F., 2015. Scaling in complex systems: a link between the dynamics of networks and growing interfaces. Sci. Rep. 4 (1), 7550.<http://dx.doi.org/10.1038/srep07550>.

7. APÉNDICES

A. Algoritmo utilizado para la segmentación de las imágenes

```
% Adquisición de las imágenes con contraste

folder = uigetdir('F:\PULMON', 'Indique el directorio para las
imágenes AXIALES ');
cd(folder)
d = dir;
[Nc Mc] = size(d);
IM1 = 14;
IM2 = 20;

for k=3:Nc
    info = dicominfo(d(k).name);
    ind = info.InstanceNumber;
    if (ind >= IM1) && (ind <= IM2)
        I = dicomread(info);
        indice = ind - IM1 + 1;
        X0 = info.ImagePositionPatient(1);
        Y0 = info.ImagePositionPatient(2);
        Z0(indice) = info.ImagePositionPatient(3);
        dataC(:, :, indice) = I(:, :, 1);
    end
end
Nc = IM2 - IM1 + 1;
dx = info.PixelSpacing(1);
dy = info.PixelSpacing(2);
Ns = Nc;
DIF = double(dataC);

% Elimina elementos innecesarios en la memoria

clear dataC I

% Procede a recortar el volumen para limitarse a la lesión tumoral

[n m p] = size(DIF);
SUPDIF(:, :) = DIF(:, :, 1);
for k=2:p
    SUPDIF(:, :) = SUPDIF(:, :) + DIF(:, :, k);
end

Nm = round(double(Ns/2));
figure, imshow(SUPDIF(:, :), [], 'InitialMagnification', 1000)
disp('Entre las coordenadas de los pixeles extremos para el volumen a
seleccionar');
B = imrect;
pos = getPosition(B);
xo=round(pos(1));
xf=round(pos(1) + pos(3));
yo=round(pos(2));
yf=round(pos(2) + pos(4));
```

```

for k=1:Ns
    for i=yo:yf
        for j=xo:xf
            ROI(i-yo+1,j-xo+1,k) = DIF(i,j,k);
        end
    end
end
figure, imshow(ROI(:,:,Nm), [], 'InitialMagnification','fit')
maxROI = max(max(max(ROI)));

% Se segmenta manualmente el órgano

for k=1:Ns
    imshow(ROI(:,:,k), [])
    MASKO(:,:,k) = roipoly;
end

% Salva datos temporalmente

folder = uigetdir('F:\Astrocitoma', 'Indique el directorio para salvar
datos');
cd(folder)
save DATA MASKO DIF ROI info

% Elimina elementos innecesarios en la memoria

clear DIF

% Calcula el histograma en el volumen de interés (Puede usarse para
% calcular el umbral con algún criterio diferente al utilizado como
base en
% este código)

[n m p] = size(ROI);
bino = 50;
delta = double(maxROI/bino);
for k=1:bino
    if (k == 1)
        grey(k) = delta;
    else
        grey(k) = grey(k-1) + delta;
    end
end
histo = zeros(bino,p);
for i=1:n
    for j=1:m
        histo = histo + hist(ROI(i,j,:),grey);
    end
end
H = histo(:,1);
for k=2:p
    H = H + histo(:,k);
end
suma = 0;
for k=1:bino
    suma = suma + H(k);
end
H = double(H/suma);
figure, plot(grey',H)

```

```
% Se procede a filtrar el volumen imagen a través del algoritmo kmeans
% suponiendo solamente dos o tres niveles de gris.
```

```
cont = 0;
for k=1:p
    for i=1:n
        for j=1:m
            if (MASKO(i,j,k) == 1)
                cont = cont + 1;
                LISTA(cont) = ROI(i,j,k);
            end
        end
    end
end
opts = statset('MaxIter',500);
[IDX,C,sqrsum] =
kmeans(LISTA,5,'start','uniform','replicates',20,'options',opts);
%[IDX,C,sqrsum] =
kmeans(LISTA,3,'start','uniform','replicates',20,'options',opts);
C
indi = input('Indique que centroide va a utilizar 1: ');

segidx = indi;
indi = input('Indique que centroide va a utilizar 2: ');
segidx1=indi;

indi = input('Indique que centroide va a utilizar 3: ');
segidx2=indi;
% Se segmenta la imagen de acuerdo a la clasificación dada por kmeans

FROI = zeros(n,m,p);
BWROI1 = zeros(n,m,p);
cont = 0;
cont1 = 0;
for k=1:p
    for i=1:n
        for j=1:m
            if (MASKO(i,j,k) == 1)
                cont = cont + 1;
                if (IDX(cont) == segidx )||(IDX(cont) == segidx1
)|| (IDX(cont) == segidx2)
                    FROI(i,j,k) = ROI(i,j,k);
                    cont1 = cont1 + 1;
                    LISTAH(cont1) = FROI(i,j,k);
                    BWROI1(i,j,k) = 1;
                end
            end
        end
    end
end
figure, imshow(FROI(:,:,Nm),[],'InitialMagnification','fit')

% Se calcula el histograma de volumen de interés filtrado y se compara
con
% el obtenido de la imagen sin filtrar

maxLISTAH = max(LISTAH);
delta = double(maxLISTAH/bino);
for k=1:bino
    if (k == 1)
```

```

        greyl(k) = delta;
    else
        greyl(k) = greyl(k-1) + delta;
    end
end
HF = hist(LISTAH,greyl);
suma = 0;
for k=1:bin0
    suma = suma + HF(k);
end
HF = double(HF/suma);
figure, plot(grey',H,greyl',HF)

% Eliminación de estructuras pequeñas y cierre de huecos en el volumen
de
% interés

BWROI2 = bwareaopen(BWROI1,20,6);
BWROI3 = BWROI2;
% for k=1:p
%     BWROI3(:,:,k) = imfill(BWROI2(:,:,k),'holes');
% end

% Se limita el volumen de interés solamente a los cortes que contienen
el
% tumor

% cont = 1;
% BWROI(:,:,1) = zeros(n,m);
% for k=1:p
%     V = sum(sum(BWROI3(:,:,k)));
%     if (V == 0);
%     else
%         figure,
%         imshow(BWROI3(:,:,k),[],'InitialMagnification','fit')
%         resp = input('Se acepta: SI:1 NO:0 ');
%         if (resp == 1)
%             cont = cont + 1;
%             BWROI(:,:,cont) = BWROI3(:,:,k);
%         end
%     end
% end
% BWROI(:,:,cont+1) = zeros(n,m);
% p = cont + 1;
BWROI = BWROI3;
clear BWROI1 BWROI2 BWROI3

% Se filtra cada corte del volumen de interés para contener las
regiones
% relacionadas con el tumor

% for k=2:p-1
%     MAS = roipoly(BWROI(:,:,k));
%     BWROI(:,:,k) = BWROI(:,:,k).*MAS;
% end

% Cálculo de bordes y construcción de datos para generar la superficie

SROI = zeros(n,m,p);
for k=1:p

```

```

for i=2 n-1
    for j=2:m-1
        if (BWROI(i,j,k) == 0)
            else
                a(1,1) = BWROI(i-1,j-1,k);
                a(1,2) = BWROI(i-1,j,k);
                a(1,3) = BWROI(i-1,j+1,k);
                a(2,1) = BWROI(i,j-1,k);
                a(2,2) = BWROI(i,j,k);
                a(2,3) = BWROI(i,j+1,k);
                a(3,1) = BWROI(i+1,j-1,k);
                a(3,2) = BWROI(i+1,j,k);
                a(3,3) = BWROI(i+1,j+1,k);
                S = sum(sum(a));
                if (S == 9)
                    else
                        SROI(i,j,k) = 1;
                    end
                end
            end
        end
    end
end

ps = info.PixelSpacing;
pzz = info.SliceThickness;
[ze zi] = size(pzz);
if (ze == 0)
    pz = 1;
else
    pz = pzz;
end

% Se selecciona la frontera correspondiente con seguridad al tumor

% maxfroi = max(max(max(FROI)));
maxfroi = max(max(max(ROI)));
for k=1:p
    for i=1:n
        for j=1:m
            if (SROI(i,j,k) == 1)
                ROI(i,j,k) = maxfroi;
            end
        end
    end
end

for k=1:p
    imshow(ROI(:,:,k), [], 'InitialMagnification','fit')
    MAS = roipoly;
    SROI(:,:,k) = SROI(:,:,k).*MAS;
    BWROI(:,:,k) = BWROI(:,:,k).*MAS;
end

% Se establece la lista de puntos ubicados en la superficie

cont = 0;
for k=1:p
    for i=1:n
        for j=1:m
            if (SROI(i,j,k) == 1)

```



```

        cont = cont + 1;
        X = (j + xo - 2)*dx + X0;
        Y = (i + yo - 2)*dy + Y0;
        Z = Z0(k);
        LS(cont) = struct('c',[X Y Z]);
    end
end
end
end

% Se salvan los datos de la segmentación y las imágenes segmentadas

save DATAS BWROI SROI LS ps pz
folder = uigetdir('F:\Astrocitoma', 'Indique el directorio para salvar
imagenes segmentadas');
cd(folder)
for k=1:p
    nombre = num2str(k);
    imwrite(BWROI(:,:,k), ['ImaSegmen_' nombre '.jpeg'], 'jpeg');
end
folder = uigetdir('F:\Astrocitoma', 'Indique el directorio para salvar
la superficie');
cd(folder)
for k=1:p
    nombre = num2str(k);
    imwrite(SROI(:,:,k), ['ImaSegmen_' nombre '.jpeg'], 'jpeg');
end

close all

```

B. Algoritmo usado para el cálculo de la dimensión fractal

```
% Búsqueda de datos de superficie

folder = uigetdir('C:\Indique el directorio para los datos de
superficie para un solo tipo de corte');
cd(folder)
load dataS
[M N P] = size(SROI);
maximo = max([M N P]);
NN = round(log(maximo)/log(2));
MM = 2^NN;
if (MM < maximo)
    NN = NN + 1;
    MM = 2^NN;
end
SROIE = zeros(MM,MM,MM);
for i=1:M
    for j=1:N
        for k=1:P
            SROIE(i,j,k) = SROI(i,j,k);
        end
    end
end
suma = zeros(1,MM);
for s=1:MM
    for ic=1:s:MM-s+1
        for jc=1:s:MM-s+1
            for kc=1:s:MM-s+1
                flag = 0;
                for i=1:s
                    for j=1:s
                        for k=1:s
                            if (SROIE(ic+i-1,jc+j-1,kc+k-1) == 1)
                                flag = 1;
                                suma(s) = suma(s) + 1;
                                break;
                            end
                        end
                    end
                end
                if (flag == 1)
                    break;
                end
            end
            if (flag == 1)
                break;
            end
        end
    end
end
end
end
LN = log(suma);
e = 1:s;
LE = log(e);

figure, plot(LE, LN, 'bd')

fid = fopen('Df.txt', 'w');
for i=1:MM
    fprintf(fid, '%e %e %e %e\n', LE(i), LN(i), e(i), suma(i));
end
```

c. Algoritmo utilizado para calcular el ancho de la interfaz tumoral

```
% Búsqueda de datos de superficie

folder = uigetdir('Indique el directorio para los datos de
superficie');
cd(folder)
load DATAS

[MM NN] = size(LS);
R1 = zeros(1,NN);

sumai = 0;
sumaj = 0;
sumak = 0;
for t=1:NN
    sumai = sumai + LS(t).c(1);
    sumaj = sumaj + LS(t).c(2);
    sumak = sumak + LS(t).c(3);
end
i0 = sumai/NN;
j0 = sumaj/NN;
k0 = sumak/NN;
v0 = ps(1)*ps(2)*pz;
d0 = (3*v0/(4*pi))^(1/3);
d1 = (v0)^(2/3);
Nd = 100;

cont1 = 0;
% for d=1:2*DD
for d=2:Nd
    tStart = tic;
    for t=1:NN
        i = LS(t).c(1);
        j = LS(t).c(2);
        k = LS(t).c(3);
        r(1) = sqrt((i-i0)^2 + (j-j0)^2 + (k-k0)^2);
        cose(1) = 1;
        R1(t) = r(1);
        cont = 1;
        for s=1:NN
            if (s == t)
            else
                ip = LS(s).c(1);
                jp = LS(s).c(2);
                kp = LS(s).c(3);
                R = sqrt((ip-i)^2 + (jp-j)^2 + (kp-k)^2);
                if (R <= d*d0)
                    cont = cont + 1;
                    r(cont) = sqrt((ip-i0)^2 + (jp-j0)^2 + (kp-k0)^2);
                    cose(cont) = ((ip-i0)*(i-i0) + (jp-j0)*(j-j0) +
(kp-k0)*(k-k0))/(r(cont)*r(1));
                end
            end
        end
        RR = zeros(1,cont);
        coseT = zeros(1,cont);
        for s=1:cont
            RR(s) = r(s);
        end
    end
end
```

```

        coseT(s) = cose(s);
    end
    meanR = mean(RR);
    sigma = std(RR,1);
    cosemin = min(coseT);
    Omega = 2*acos(-1)*(1 - cosemin);
    Area = Omega*(meanR^2);
    W2 = sigma^2;
    if (W2 > 0)
        cont1 = cont1 + 1;
        LWS(cont1) = struct('W2',W2,'s',Area,'O',Omega);
    end
    O(t) = Omega;
    A(t) = Area;
    W(t) = W2;
end
meanA = mean(A);
meanO = mean(O);
meanW2 = mean(W);
LWD(d-1) = struct('W2',meanW2,'s',meanA,'O',meanO);

tElapsed = toc(tStart);
TiempoRestante = (Nd - d + 1)*tElapsed/60;
disp(['Ciclo: ' num2str(t) ' Tiempo Ciclo: ' num2str(tElapsed) '
T.Restante(min): ' num2str(TiempoRestante)])
end
meanR1 = mean(R1);
A1 = 4*acos(-1)*(meanR1^2);
for i=1:cont1
    A(i) = LWS(i).s;
end
Amax = max(A);

save Data2Ws LWS LWD meanR1 A1 Amax cont1

```