

Segmentación en color para el reconocimiento de leucemia mieloide aguda

José D. Sánchez-Chamorro¹, Rocio Ochoa-Montiel¹,
José Federico Ramírez-Cruz², Miguel A. Carrasco-Aguilar¹

¹ Universidad Autónoma de Tlaxcala,
Facultad de Ciencias Básicas, Ingeniería y Tecnología,
México

² Instituto Tecnológico de Apizaco,
Tecnológico Nacional de México,
México

{demetriosanchezchamorro, ma.rocio.ochoa,
federico.ramirez, macarras2010}@gmail.com

Resumen. En el presente trabajo se propone un método de segmentación en color aplicado al reconocimiento de cinco tipos de leucemia mieloide aguda. Se utilizan técnicas clásicas de procesamiento digital de imágenes que derivan en un método de segmentación competitivo con respecto a otros métodos usados para el reconocimiento de leucemia. Los resultados muestran que la segmentación propuesta es adecuada para imágenes de distinta resolución, así como para imágenes con características distintas. La precisión de clasificación en la mayoría de los casos, supera el 90 % utilizando como clasificadores una red neuronal tipo Perceptron multicapa (MLP), una Máquina de vectores de soporte (SVM), Bosques aleatorios (RF) y Bayes.

Palabras clave: Segmentación en color, aprendizaje supervisado, leucemia.

Color Segmentation for Acute Myeloid Leukemia Recognition

Abstract. In this work, a color segmentation method applied to the recognition of five types of acute myeloid leukemia is proposed. Classical digital image processing techniques are used, resulting in a competitive segmentation method with respect to other methods used for leukemia recognition. The results show that the proposed segmentation is suitable for images of different resolution, as well as for images with different features. The classification accuracy in most cases exceeds 90% using a multilayer Perceptron (MLP) neural network, Support Vector Machine (SVM), Random Forests (RF) and Bayes as classifiers.

Keywords: Color segmentation, supervised learning, leukemia.

1. Introducción

La leucemia es un tipo de cáncer que se encuentra dentro de los diez que provocan mas muertes por cáncer mundialmente [7]. El diagnóstico de este padecimiento es importante para el tratamiento oportuno de la enfermedad, sin embargo su costo es elevado y su disponibilidad limitada principalmente a zonas urbanas [10].

La leucemia se clasifica como aguda o crónica en función de la rapidez con que evoluciona, también se clasifica en Linfocítica y Mielocítica de acuerdo al tipo de células que son afectadas [2]. Una de las técnicas para el diagnóstico de leucemias agudas consiste en el análisis visual de las imágenes de frotis de médula ósea [16].

El análisis morfológico estas imágenes requiere generalmente de la observación de los frotis por personal especializado, lo cual es propenso a errores que pueden culminar en un mal diagnóstico.

El problema del reconocimiento de leucemia aguda a partir de imágenes ha sido tratado con diversas técnicas de visión por computadora y aprendizaje automático. Sin embargo, los principales inconvenientes de la mayoría de estas propuestas son (1) solo diferenciar imágenes de células sanas y de células leucémicas [4], (2) uso de datasets de imágenes pequeños (menos de 110 imágenes) [12] u obtenidos para uso exclusivo del método propuesto [3], (3) datasets que contienen solo una célula por imagen [1], entre otras. Además, en lo que refiere al estudio de subtipos de leucemia, existen mas propuestas dirigidas hacia las leucemias linfocíticas [12, 3, 1, 11].

Aunque paradigmas tradicionales [13, 4, 6] y automáticos [18, 12] para el análisis y reconocimiento de imágenes son usados para tratar el problema del reconocimiento de la leucemia, los enfoques automáticos poseen algunas limitaciones como la gran cantidad de imágenes para su entrenamiento y los recursos computacionales requeridos para un desempeño adecuado. Esto implica el uso adicional de técnicas de aumentación de datos, o de modelos de generativos para dar soporte al problema de la escasez de datos.

Con este marco de referencia, en este trabajo se propone un método de segmentación en color para el reconocimiento de cinco tipos de leucemia mieloide aguda utilizando técnicas clásicas de procesamiento digital de imágenes. En la propuesta se considera un conjunto de 1085 imágenes RGB que contienen una o más células en cada imagen, a diferencia de otras propuestas donde las imágenes contienen una sola célula por imagen con un fondo libre de ruido significativo.

La siguiente sección describe los Materiales y Métodos. La sección 3 presenta la Metodología propuesta. La sección 4 muestra los Experimentos y Resultados. Finalmente, en la sección 5 se encuentran las conclusiones.

2. Materiales y métodos

2.1. Leucemia

La leucemia es un tipo de cáncer de la sangre que comienza en la médula ósea, el tejido blando que se encuentra en el centro de los huesos, donde se forman las células sanguíneas. Las leucemias agudas (LA) suponen la proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas y son de avance rápido.

Tabla 1. Clasificación Franco-Americana-Británica (FAB1976).

Leucemias Agudas Mieloblásticas (LMA)	
M0	Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada
M1	Leucemia mieloblástica aguda con maduración mínima
M2	Leucemia mieloblástica aguda con maduración
M3	Leucemia promielocítica aguda (LPA)
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M4 eos	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia
M5	Leucemia monocítica aguda
M6	Leucemia eritroide aguda
M7	Leucemia megacarioblástica aguda
Leucemias Agudas Linfoblásticas (LAL)	
L1	Leucemia linfoblástica típica
L2	Leucemia linfoblástica atípica
L3	Leucemia similar al linfoma de Burkitt

La letalidad media anual de las LA es de tres a cinco casos por cada 100 000 habitantes y hay un notable aumento del padecimiento [17]. La clasificación de las LA están sujetas a una clasificación Franco-Americana-Británica (FAB), en la Tabla 1 se muestra dicha clasificación.

La clasificación FAB está basada en el análisis morfológico de cada uno de los subtipos de leucemia. Esta clasificación divide a las LA en dos tipos: Leucemias Agudas Mieloblásticas (LMA) y Leucemias Agudas Linfoblásticas (LAL) en función del tipo de célula de la cual proceden. En este trabajo se consideran cinco tipos de LMA, los cuales se denotan en negrita en la primera sección de la Tabla 1.

2.2. Segmentación y extracción de rasgos

La segmentación de imágenes es el proceso de seleccionar y agrupar los píxeles que poseen características visuales y numéricas similares entre sí. Existen diversos criterios de selección y agrupación donde características como el color, la textura o la forma son comúnmente usados.

La segmentación puede realizarse en escala de grises o en color, y ser binivel o multinivel de acuerdo a la cantidad de regiones obtenidas de dicha segmentación. Por otra parte, las técnicas para agrupar los píxeles pueden ser basadas en el histograma, por crecimiento y mezcla de regiones, basadas en bordes, entre otras [8].

La segmentación mediante el agrupamiento de píxeles en algún espacio de color de acuerdo se considera como una segmentación basada en pixel. La función de un espacio de color es proporcionar la especificación de color de una manera estandarizada y generalmente aceptada, es decir, un espacio de color es la especificación del sistema de coordenadas tridimensional y un subespacio del sistema, donde cada color está determinado por un punto. Algunos espacios de color usados con frecuencia son: RGB, YIQ, CMY, YCbCr y HSI.

Por otro lado, las características para describir un objeto o sus atributos pueden ser representadas por límites o propiedades externas y por métodos de representación estructural o propiedades internas.

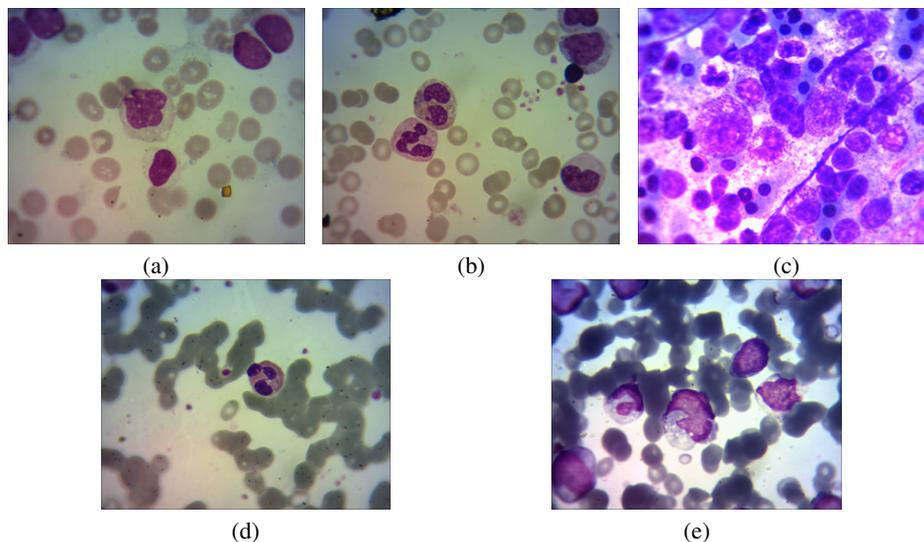


Fig. 1. Imágenes representativas de las clases (a) M0, (b) M2, (c) M3, (d) M4, (e) M5.

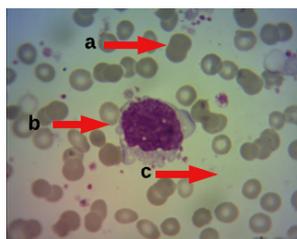


Fig. 2. Imagen de leucemia tipo M2. (a) Célula de no interés (b) Núcleo (c) Fondo.

También es deseable que las características sean invariantes a escala, rotación, y traslación. Particularmente, en el caso de las imágenes de frotis de leucemia propiedades como el color y la textura del núcleo de las células son relevantes para su reconocimiento.

La textura está relacionada con la distribución espacial de los tonos de gris también definida por la uniformidad, densidad, grosor, rugosidad, regularidad, intensidad y direccionalidad de medidas discretas del tono y de sus relaciones espaciales. Es posible definir la textura como un arreglo de píxeles cuya relación es la variación espacial de los tonos de grises.

Un enfoque clásico para el manejo de la textura es el basado en la matriz de coocurrencia de niveles de gris (GLCM), la cual es una matriz de frecuencias con la que un píxel con un nivel de gris (i) aparece en una relación de espacio específica con otro píxel de nivel de gris (j).

Las matrices de concurrencia son medidas de segundo orden porque consideran parejas de píxeles vecinos, separados una distancia δ y en un determinado ángulo θ .

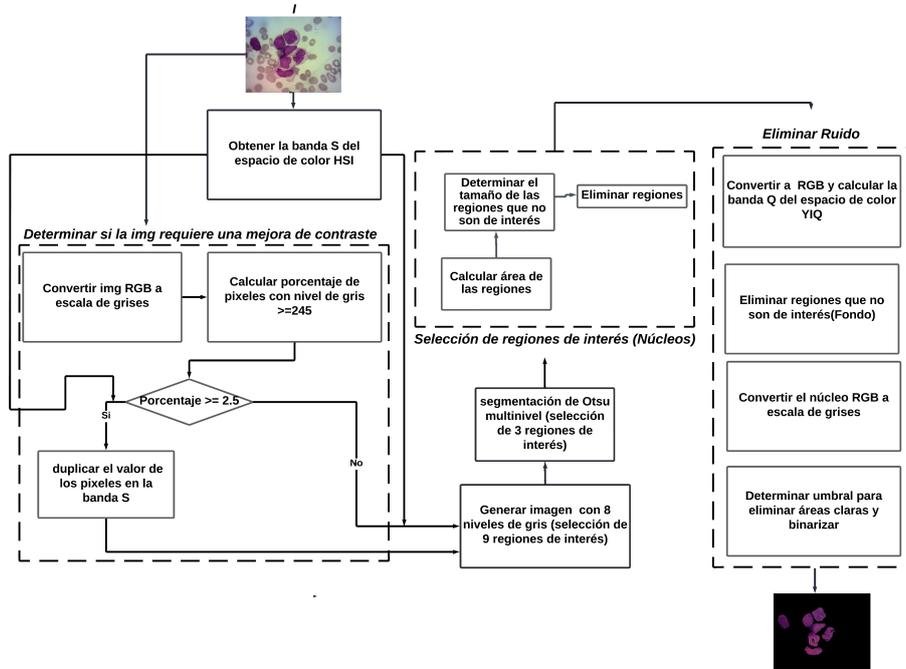


Fig. 3. Método de segmentación propuesto.

Por tanto, las matrices de coocurrencia pueden revelar ciertas propiedades sobre la distribución espacial de los grises en la textura de la imagen. La matriz de coocurrencia C_{ij} se calcula utilizando la Ecuación 1:

$$C_{ij} = \frac{P_{ij}}{\sum_{i,j=1}^G P_{ij}}, \quad (1)$$

donde P_{ij} representa el número de ocurrencias de los niveles de gris i y j dentro de una ventana, dado un cierto par (δ, θ) ; y G es el número cuantizado de niveles de gris.

Aunque existen varios descriptores de textura obtenidos a partir de la GLCM [9], algunos de ellos son invariantes a diversos cambios, como: uniformidad, entropía, disimilitud, contraste, diferencia inversa, momento de diferencia inversa y correlación [5].

3. Metodología

En esta sección se describe la metodología de esta propuesta. Primero se presenta el diseño del esquema de segmentación propuesto para el reconocimiento de los tipos de leucemia M0, M2, M3, M4 y M5. También se describe la extracción de características extraídas y la clasificación utilizando una red neuronal de tipo perceptrón multicapa, una máquina de vectores de soporte, bosques aleatorios y Bayes, respectivamente.

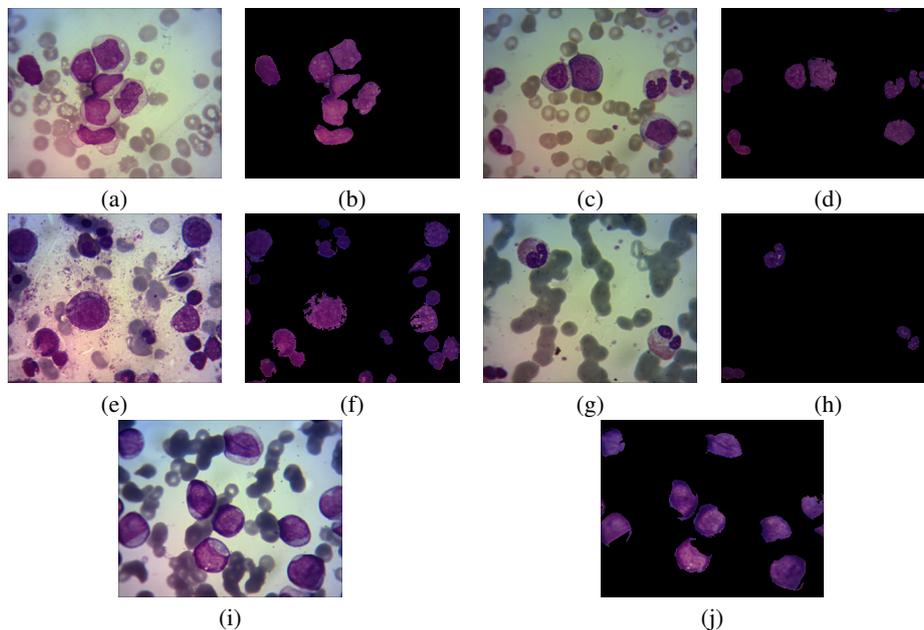


Fig. 4. Ejemplos de la base de datos: (a), (c), (e), (g), and (i) son imágenes de las clases M0, M2, M3, M4, and M5, respectivamente. Las imágenes en (b), (d), (f), (h), y (j) son de los núcleos segmentados de cada imagen.

3.1. Segmentación por color

El método de segmentación propuesto se enfoca en extraer el núcleo de las células dado que presenta características relevantes para el reconocimiento de las clases de leucemia: M0, M2, M3, M4 y M5.

El método consta de 3 fases. En la primera se recibe como entrada una imagen a color y se evalúa si esta imagen requiere un preprocesamiento para eliminar el exceso de brillo. Cada una de las clases de leucemia presenta distintos rasgos, como se puede ver en la Figura 1.

También es importante notar que la iluminación es variable en las imágenes de algunas clases de leucemia, por ejemplo, en la Figura 1 (e) se muestra una imagen de la clase M5 donde se aprecia una mayor cantidad de brillo con relación al resto de las imágenes.

En la segunda fase se utiliza la imagen de la banda S del espacio de color HSI y se realiza una segmentación en dos pasos, primero generando una imagen con 8 niveles de gris y posteriormente aplicando una segmentación multinivel (usando 2 umbrales) con el método de Otsu [15]. Como resultado se obtienen 3 regiones de interés: el núcleo, células que no son de interés y el fondo. Estas regiones se muestran en la Figura 2.

En la tercera fase se aplica un post-procesamiento para eliminar regiones de la segmentación que no corresponden al núcleo de la célula. Esta fase se compone de dos etapas, en la primera se eliminan regiones pequeñas que tienen características similares al núcleo, pero que no forman parte de este.

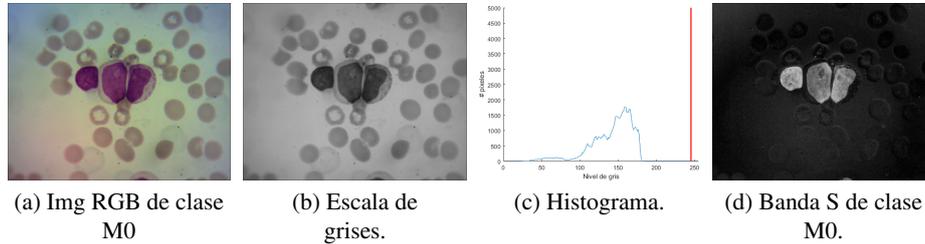


Fig. 5. Imagen de la clase M0 que no necesita la mejora de contraste.

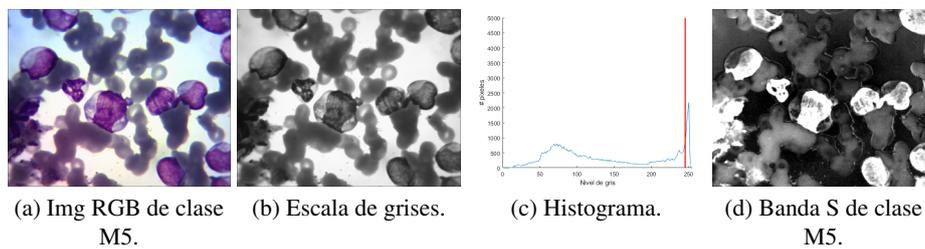


Fig. 6. Imagen de la clase M5 que necesita mejora de contraste.

En la siguiente etapa se utiliza el color como criterio para la eliminación de regiones que no cumplen con las características de color de un núcleo, el cual típicamente tiene una coloración en tonos morados. En la Figura 3 se presenta el diagrama del método de segmentación propuesto.

3.2. Extracción de características

A partir de la imagen segmentada, se extraen características de textura y color para el reconocimiento de las clases de leucemia M0, M2, M3, M4 y M5. En este trabajo se extraen los descriptores de 7 características de textura basadas en la GLCM: uniformidad, entropía, disimilitud, contraste, diferencia inversa, momento de diferencia inversa, correlación.

Por otra parte, el color es útil para identificar a los núcleos celulares debido a que estos sobresalen en la imagen a causa de su coloración en distintos tonos morados. En diferentes espacios de color algunas bandas son relevantes para la identificación de los núcleos celulares. Para seleccionar la información de color útil en la imagen, se evalúan cuatro espacios de color: YIQ, YCbCr, HSI, Lab. Cada uno de estos espacios de color tienen una banda en la que resaltan ciertos rasgos del color en la imagen. Las bandas seleccionadas en este trabajo son: Q de YIQ, Cb de YCbCr, H de HSI, b de Lab. Posteriormente, se calcula el promedio de las bandas seleccionadas para obtener cuatro descriptores de color.

Las siete características de textura y las cuatro de color descritas previamente se extraen de cada imagen para la clasificación utilizando como clasificadores una red MLP con una arquitectura de cuatro capas ocultas cuya estructura es [40 20 20 40], y 55 épocas. Estos parámetros fueron obtenidos por experimentación. También se probó con un SVM, RF y Bayes.

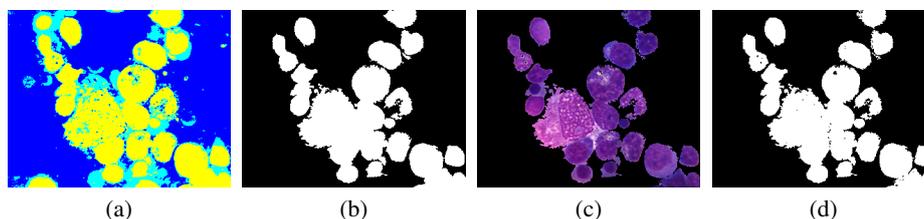


Fig. 7. Etapas de la selección de regiones de interés de una imagen de la clase M3.

RF se inicializó con 500 árboles y la clasificación se realiza por mayoría de votos. La validación del aprendizaje es a través de una validación cruzada en 5 particiones.

4. Experimentos y resultados

En esta sección se presentan los experimentos y resultados del esquema de segmentación propuesto, así como los resultados de clasificación de los tipos de leucemia M0, M2, M3, M4, M5. Primero se describe el conjunto de imágenes, así como el hardware y software utilizados.

Posteriormente, se presentan los experimentos realizados en la fase segmentación de núcleos celulares, así como una evaluación comparativa del método de segmentación propuesto. Finalmente, se describe el proceso para la clasificación de imágenes, y los resultados obtenidos.

4.1. Base de datos, Hardware y Software

El conjunto de datos utilizado se compone de 1085 imágenes de frotis de médula ósea de cinco subtipos de leucemia: M0, M2, M3, M4 y M5, 217 de cada clase. Las imágenes fueron tomadas de [14], son a color y están en formato PNG con resolución de 1280×1024 píxeles.

Para los experimentos se construyeron tres conjuntos de imágenes con diferente resolución cada uno: 128×160 , 256×320 , y 512×640 . El redimensionamiento se hizo con una interpolación bicúbica.

Las Figuras 1 y 4 muestran algunos ejemplos de estas imágenes, donde se puede observar que la iluminación es variable y en algunos casos puede ocasionar que regiones del fondo sean consideradas como células de interés, o viceversa.

Además en algunas clases de leucemia como M3 existen aglomeraciones de células y elementos del fondo con características similares, representando un reto para la segmentación. Los experimentos se ejecutaron en un equipo AMD Ryzen 5, 12.0 GB RAM, Windows 11 y MATLAB.

4.2. Segmentación en color

En la primera etapa de la segmentación se determina si la imagen de entrada requiere una mejora de contraste, para lo cual se siguen los pasos mostrados en el diagrama de la Figura 3.

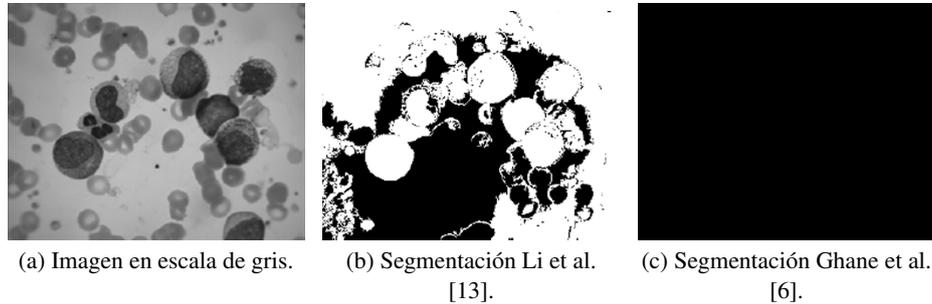


Fig. 8. Resultados de la segmentación de una imagen de la clase M3.

Tabla 2. Tiempo (minutos) de segmentación.

Dataset	Cant.Imgs	Propuesta	Li	Ghane
ALLIDB2	260	0.1390	01:36.4	01:05
Miktec	674	1.3238	07:26	03:43
Proyecto	1085	2.2887	06:46	04:56.6

En las Figuras 5 y 6 se presentan los resultados de la primera fase de segmentación aplicados a imágenes que si requieren mejora de contraste, así como a imágenes que no lo requieren. Esto se observa en los histogramas en los cuales el umbral indicado con una línea roja determina si la mejora es requerida.

Finalmente, en la tercera fase de la segmentación se lleva a cabo la selección de regiones de interés en donde se procesa la imagen obtenida en la segunda fase de la segmentación. En la Figura 7 es posible observar cada una de las etapas del post-procesamiento, la primera columna representa la imagen generada por Otsu, la segunda columna representa la binarización y selección de regiones, en la tercera columna se observa la imagen en RGB y finalmente en la cuarta columna se observa el resultado final de la segmentación.

El método se probó con las imágenes de cada conjunto propuesto en la sección 4.1 cuya resolución es distinta, mostrando que la segmentación es adecuada en todos los casos siendo invariante a los cambios de escala.

Para evaluar el método de segmentación propuesto se comparará con dos métodos de segmentación, Li et.al. [13] y Ghane et.al. [6]. En los experimentos se probó cada método con los datasets de los otros trabajos, respectivamente. En todos los casos la segmentación propuesta obtuvo resultados favorables, a diferencia de los métodos usados para la comparación, lo cual se muestra en la Figura 8 donde se presenta el resultado de la segmentación de estos métodos.

Considerando las características de los datasets, es posible notar que el método de Ghane et.al. [6] no logró aislar a las regiones de interés, lo cual es una desventaja con respecto a este trabajo. También se realizó una medición del tiempo para cada método de segmentación para comparar el desempeño del método propuesto. Los resultados se muestran en la Tabla 2, donde se puede observar que la segmentación propuesta tiene un mejor desempeño con relación a los métodos comparados.

Tabla 3. Resultados de la precisión de clasificación de prueba con la normalización $Z - score$.

Num. corrida	Máquina de vectores de soporte	Perceptron multicapa	Bosques Aleatorios	Bayes
1	93.53	96.00	93.53	76.30
2	93.23	94.46	92.30	77.23
3	93.23	95.69	92.30	77.53
4	93.53	95.69	92.30	77.23
5	93.84	94.15	93.53	76.92
6	93.84	95.69	91.69	76.61
7	92.92	94.15	92.61	76.92
8	92.61	92.92	94.15	76.61
9	92.61	95.69	94.15	76.30
10	92.92	93.54	93.84	76.61
11	93.53	94.46	92.30	77.23
12	92.92	95.08	93.84	76.30
13	93.84	94.46	92.92	76.61
14	93.53	95.08	92.61	77.23
15	94.15	94.77	92.92	76.00
16	92.92	94.15	93.84	76.61
17	93.84	94.15	93.23	76.61
18	92.30	94.46	92.30	76.61
19	93.23	92.92	93.53	76.00
20	94.15	95.08	93.84	76.61
21	93.23	92.92	92.30	76.92
22	93.84	94.46	92.61	77.23
23	93.53	92.92	94.76	76.30
24	93.53	94.77	92.61	76.92
25	93.23	95.08	92.61	77.23
26	93.53	94.77	93.23	77.23
27	93.23	95.69	92.92	77.23
28	93.53	95.15	92.92	76.61
29	93.23	93.54	93.53	76.30
30	93.23	94.15	93.53	77.23
<i>Media</i>	93.36	94.54	93.10	76.78
σ	$\pm 0,45$	$\pm 0,85$	$\pm 0,73$	$\pm 0,42$

4.3. Clasificación

Para la clasificación se utilizaron las 11 características descritas en la sección previa. Las características texturales fueron obtenidas a partir de la GLCM utilizando 8 niveles de gris, $\delta = 1$, and $\theta = \{0, 45, 90, 135\}$. De esta manera se calculó la uniformidad, entropía, disimilitud, contraste, diferencia inversa, momento de diferencia inversa, y la correlación.

Estas características se obtuvieron para cada valor de θ . Después, se promediaron las cuatro orientaciones para cada característica, obteniendo así 7 características para cada imagen. Las 4 características de color corresponden al promedio de las bandas de color Q de YIQ, Cb de YCbCr, H de HSI, y b de Lab.

	1	2	3	4	5	
1	60	4	0	1	0	92.30
2	1	62	0	1	1	95.38
3	0	1	63	0	1	96.92
4	0	2	0	63	0	96,92
5	0	1	0	0	64	98.46

96

Fig. 9. Matriz de confusión de la corrida con mayor precisión de clasificación.

Previo al entrenamiento de los clasificadores MLP, SVM, RF y Bayes, la matriz de características se normalizó con la función Z-score. La arquitectura de la red MLP esta descrita en la sección 3.2. En todos los casos se realizaron 30 ejecuciones, donde el conjunto de datos se dividió en 70 % para entrenamiento y 30 % para prueba. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

La matriz de confusión para el mejor de los casos utilizando una MLP se muestra en la Figura 9, donde se puede observar que la clase mejor reconocida es la M5, mientras que M0 alcanzó una precisión de clasificación más baja, con un 92,30%. En los clasificadores SVM y RF el desempeño en general es ligeramente menor, mientras que con Bayes los resultados son más bajos debido probablemente a la existencia de algún tipo de dependencia de las características.

5. Conclusiones

En este trabajo se presentó un método de segmentación de imágenes para el reconocimiento de cinco tipos de leucemia aguda. Cabe señalar que el problema de reconocimiento de subtipos de leucemia mieloide aguda ha sido poco estudiado. Además, el método de segmentación es robusto con respecto a la resolución de las imágenes, logrando buenos resultados para distintos tamaños de imágenes.

En la comparación con dos métodos de segmentación existentes en la literatura, ha demostrado su utilidad al segmentar adecuadamente otros conjuntos de imágenes. Por otro lado, la precisión en la clasificación de las 5 clases de leucemia tuvo un desempeño adecuado, alcanzando un índice de precisión de clasificación superior al 90 % en la mayoría de las pruebas realizadas.

De esta manera, con el desarrollo de este trabajo se presenta un marco de referencia útil para como apoyo en el diagnóstico médico enfocado al reconocimiento de leucemia mieloide aguda a partir de imágenes de frotis de médula ósea.

El método propuesto es susceptible de mejora para lograr el reconocimiento de cualquier tipo de leucemia aguda a un bajo costo computacional y un buen desempeño. Otro uso es en el área educativa, como herramienta de autoevaluación en el reconocimiento visual de leucemias agudas para estudiantes que se forman en el área clínica.

Algunos aspectos por evaluar a futuro son la influencia de la calidad de las imágenes en el método de segmentación propuesto, lo cual implica ampliar los experimentos utilizando nuevos conjuntos de imágenes. De igual manera, el análisis de las características de las imágenes para determinar cuáles son los métodos de aprendizaje automático más adecuados para un mejor desempeño en el problema del reconocimiento de tipos de leucemia aguda, es una área de oportunidad en este trabajo.

Agradecimientos Los autores agradecen a la Universidad Autónoma de Tlaxcala y a la Red de Inteligencia Computacional Aplicada (RedICA-CONACYT) por las facilidades para el desarrollo de este trabajo.

Referencias

1. Alagu, S., Bhoopathy, K.: Acute lymphoblastic leukemia diagnosis in microscopic blood smear images using texture features and SVM classifier. Alliance International Conference on Artificial Intelligence and Machine Learning, pp. 175–186 (2019)
2. American Cancer Society: Leucemia. (2023) <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia.html>
3. Bodzas, A., Kodytek, P., Zidek, J.: Automated detection of acute lymphoblastic leukemia from microscopic images based on human visual perception. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, vol. 8 (2020) doi: 10.3389/fbioe.2020.01005
4. Boldú, L., Merino, A., Alférez, S., Molina-Borrás, A., Acevedo, L. A., Rodellar, J.: Automatic recognition of different types of acute leukaemia in peripheral blood by image analysis. Journal of Clinical Pathology, vol. 72, no. 11 (2019) doi: 10.1136/jclinpath-2019-205949
5. Clausi, D. A.: An analysis of co-occurrence texture statistics as a function of grey level quantization. Canadian Journal of Remote Sensing, vol. 28, no. 1, pp. 45–62 (2002) doi: 10.5589/m02-004
6. Ghane, N., Vard, A., Talebi, A., Nematollahy, P.: Classification of chronic myeloid leukemia cell subtypes based on microscopic image analysis. EXCLI Journal, vol. 18, pp. 382–404 (2019) doi: 10.17179/excli2019-1292
7. Global Center Observatory, T.: International Agency for Research on Cancer. (2023) <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/33-Hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf>
8. Gonzalez, R. C., Woods, R. E., Eddins, S. L.: Digital image processing using MATLAB. Pearson (2010)
9. Haralick, R. M., Shamugam, K., Dinstein, I. H.: Textural features for image classification. IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics, vol. 3, no. 6, pp. 610–621 (1973) doi: 10.1109/TSMC.1973.4309314
10. Howard, S., Zaidi, A., Cao, X., Weil, O., Bierre, B., Patte, C., Samudio, A., Haddad, L., Lam, C., Moreira, C., Pereira, A., Harif, M., Hessissen, L., Choudhury, S., Fu, L., Caniza, M. A., Lecciones, J., Traore, F., Ribeiro, R., Gagnepain-Lacheteau, A.: The my child matters programme: Effect of public–private partnerships on paediatric cancer care in low-income

- and middle-income countries. *The Lancet Oncology*, vol. 19, no. 5, pp. e252–e266 (2018) doi: 10.1016/S1470-2045(18)30123-2
11. Khandekar, R., Shastry, P., Jaishankar, S., Faust, O., Sampathila, N.: Automated blast cell detection for acute lymphoblastic leukemia diagnosis. *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 68 (2021) doi: 10.1016/j.bspc.2021.102690
 12. Kumar, J. K., Sekhar, D. H.: Nucleus and cytoplasm–based segmentation and actor-critic neural network for acute lymphocytic leukaemia detection in single cell blood smear images. *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 58, no. 1, pp. 171–186 (2020) doi: 10.1007/s11517-019-02071-1
 13. Li, Y., Zhu, R., Mi, L., Cao, Y., Yao, D.: Segmentation of white blood cell from acute lymphoblastic leukemia images using dual-threshold method. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2016, pp. 1–12 (2016) doi: 10.1155/2016/9514707
 14. Ochoa-Montiel, R., Sossa, H., Olague, G.: Improving leukemia image classification by extracting and transferring knowledge by evolutionary vision. *Research in Computing Science*, vol. 150, no. 11, pp. 167–176 (2021)
 15. Otsu, N.: A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, vol. 9, no. 1, pp. 62–66 (1979) doi: 10.1109/tsmc.1979.4310076
 16. Rodak, B. F., Carr, J. H.: *Clinical hematology atlas*. Saunders (2016)
 17. Ruiz-Argüelles, G. J., Ruiz-Delgado, G. J.: *Fundamentos de hematología*. Editorial Médica Panamericana (2014)
 18. Vogado, L., Veras, R., Aires, K., Araújo, F., Silva, R., Ponti, M., Tavares, J. M.: Diagnosis of leukaemia in blood slides based on a fine-tuned and highly generalisable deep learning model. *Sensors*, vol. 21, no. 1 (2021) doi: 10.3390/s21092989