



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE
DEPARTAMENTO DE CIENCIA DE MATERIALES,
ÓPTICA Y TECNOLOGÍA ELECTRÓNICA

Escuela Politécnica Superior de Elche

**HERRAMIENTAS COMPUTACIONALES
BASADAS EN IMAGEN
DE ULTRASONOGRAFÍA PARA
DIAGNÓSTICO MÉDICO**

TESIS DOCTORAL

por

Juan Rodríguez Soler
Ingeniero en Telecomunicaciones

Abril 2017



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE
DEPARTAMENTO DE CIENCIA DE MATERIALES,
ÓPTICA Y TECNOLOGÍA ELECTRÓNICA
Escuela Politécnica Superior de Elche

**HERRAMIENTAS COMPUTACIONALES
BASADAS EN IMAGEN
DE ULTRASONOGRAFÍA PARA
DIAGNÓSTICO MÉDICO**

Autor:

Juan Rodríguez Soler
Ingeniero en Telecomunicaciones

Directores:

José María Sabater Navarro
Doctor Ingeniero Industrial
Nicolás Manuel García Aracil
Doctor Ingeniero Industrial

Elche, Abril 2017

Agradecimientos

Quiero agradecer a las siguientes personas el hecho de haber podido realizar esta tesis doctoral: a mis tutores por haberme casi obligado a finalizarla y haberme dado todos los medios y esfuerzo que ha estado en sus manos, a mis compañeros de laboratorio por haberme ayudado con infinitas dudas y problemas, a mis amigos por los ánimos y a mi familia, mi madre y mi chica por haberme dado fuerzas y voluntad cuando ya no las encontraba.

Gracias a todos.



Resumen

El cáncer es una enfermedad causada por la alteración de los mecanismos que indican a las células cuándo dividirse, provocando la multiplicación sin control de las células afectadas que invaden localmente y a distancia otros tejidos. Es una enfermedad que si no es diagnosticada a tiempo suele presentar una tasa de mortalidad muy alta. Cada año, son diagnosticadas de cáncer 12.7 millones de personas en todo el mundo, siendo la tasa de mortalidad de esta enfermedad de 7.6 millones.

El correcto diagnóstico de la enfermedad es vital para reducir esta tasa. Actualmente se dispone de varios medios para la detección del cáncer tales como la ecografía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y otros específicos para ciertos tipos de cáncer. La ecografía, por sus características es uno de los más importantes, debido principalmente a que: es un procedimiento no invasivo, casi nunca es doloroso, no es costoso, no utiliza radiaciones ionizantes, se pueden observar claramente los tejidos blandos y proporciona una imagen en tiempo real.

La presente Tesis Doctoral se centra en el desarrollo de aplicaciones informáticas y algoritmos que aumenten el potencial de diagnóstico de la técnica de imagen ecográfica para diferentes tipos de cáncer, en concreto el cáncer de próstata, de mama y de tiroides. Para ello, con la ayuda de médicos especialistas en cada rama, se han identificado las mejoras a aplicar en las técnicas de diagnóstico.

Las aplicaciones y algoritmos desarrollados, así como sus resultados, se recopilan en tres publicaciones, dos de ellas incluidas en el Journal Citation Reports (JCR). En el primero de los artículos, *iProstate, a mathematical predictive model-based, 3D-rendering tool to visualize the location and extent of prostate cancer*, se presenta una herramienta software 3D que aplicando algoritmos de predicción, es capaz de predecir la localización y el tamaño de los tumores que haya en la próstata. Esta herramienta también hace posible la visualización de los tumores en una reconstrucción 3D de la próstata del paciente modelada a partir sets de ecografías tomadas con anterioridad. Este trabajo, en principio se desarrolló pensando en su aplicación para ajustar la

radicalidad quirúrgica en el cáncer de próstata y disminuir los efectos adversos. Posteriormente se comprobó su posible idoneidad en el campo de la terapia focal, lo que permitiría aplicar un tratamiento dirigido sólo al tumor y a un pequeño margen de tejido que lo rodea. La aplicación se encuentra en fase experimental en el Hospital La Fe de Valencia y el Hospital Marqués de Vadecilla en Cantabria. El segundo artículo, *Ultrasound based application for intraglandular mapping of breast cancer* presenta una aplicación que mejora el proceso de diagnóstico mediante la exploración ecográfica radial de mama, al presentar toda la información en una reconstrucción 3D de la mama de la paciente. Esta aplicación con registro de software: 09/2011/1874 ha llegado a ser un producto comercial que está siendo explotado bajo el nombre comercial de *Breast Explorer* por la EBT. Instead-Technologies S.L.. Por último, el artículo *First Steps towards a USE System for Non-invasive Thyroid Exploration* presenta una aplicación que haciendo uso de la imagen ecográfica en tiempo real, es capaz de hacer un análisis elastográfico de los tejidos de la glándula tiroides bajo estudio. Este tipo de análisis hace uso de sucesivas imágenes ecográficas capturadas mientras se aplica una presión con la sonda en la zona donde se encuentra el tumor, cualificando mediante algoritmos la dureza de este. Esta aplicación también incluye un sistema experto para ayudar al médico con el diagnóstico de los nódulos.

En resumen, se presentan tres aplicaciones informáticas para diagnóstico médico cuyo nexo de unión es el uso de información ecográfica y de localización para aumentar las capacidades diagnósticas.

Abstract

Cancer is a disease caused by the disruption of the mechanisms that tell cells when to divide, causing uncontrolled multiplication of affected cells, that invade neighboring and distant tissues. It is a disease that if not diagnosed early usually has a very high mortality rate. Each year are diagnosed with cancer 12.7 million people worldwide, being the mortality rate of this disease over 7.6 million.

The correct diagnosis of the disease is vital to reduce this rate. There are currently various resources for the detection of cancer, being ultrasound one of the most important, mainly because: it is a non-invasive procedure, it is almost never painful, it is inexpensive, uses no ionizing radiation, soft tissues can clearly be observed and provides a real-time image.

This Thesis focuses on the development of computer applications and algorithms to enhance the potential of the diagnostic ultrasound imaging technique for different types of cancer, particularly prostate cancer, breast cancer and thyroid cancer. With the help of specialists in each field, some improvements have been identified to be implemented in diagnostic techniques.

The Applications and algorithms developed and their results are reported in three publications, two of them included in the Journal Citation Reports (JCR). In the first article, *iProstate, a mathematical predictive model-based 3D-rendering tool to visualize the location and extent of prostate cancer*, a 3D software tool is presented, that using prediction algorithms, is able to predict the location and extent of tumors in the prostate. This tool also enables the visualization of tumors in a 3D reconstruction of the prostate of the patient. This reconstruction is made from ultrasound image slices previously taken. This work, was originally developed to adjust the surgical radicality in prostate cancer and reduce side effects. Later it has been found its potential suitability in the field of focal therapy, which will allow to implement a targeted therapy for the tumor and its surrounding tissue. The application is in experimental phase in the Hospital La Fe de Valencia and the Marqués de Vadecilla

Hospital in Cantabria. The second article, *Ultrasound based application for intraglandular mapping of breast cancer* presents an application that enhances the diagnostic process using radial ultrasound breast examination and presenting information in a 3D reconstruction of the breast of the patient. This application, with software patent number: 09/2011/1874. has become a commercial product being operated under the trade name of *Breast Explorer* by the EBT. Instead-Technologies S.L. Finally, the article *First Steps towards a USE System for Non-invasive Thyroid Exploration* presents an application that making use of the ultrasound image in real time, is able to make a elastographic analysis of the tissues of the thyroid gland under study. This application also includes an expert system to help the doctor with the diagnosis of the nodules.

Summarizing, three medical diagnostic computer applications are presented, whose link is the use of ultrasound and location information to enhance the diagnostic capabilities.



Índice general

Índice general	I
Índice de tablas	V
Índice de figuras	VII
1. Introducción	1
1.1. Motivación y marco de realización de la tesis	2
1.2. Objetivos y aportaciones de la tesis	3
1.3. Estructura de la tesis	4
1.4. Publicaciones	5
2. Estado del arte	7
2.1. Tipos de tumores estudiados	8
2.1.1. Cáncer de próstata	9
2.1.1.1. Anatomía de la próstata	10
2.1.1.2. Definición	11
2.1.1.3. Incidencia	11
2.1.1.4. Diagnóstico	11
2.1.1.5. Fases	13
2.1.2. Cáncer de mama	14
2.1.2.1. Anatomía de la mama	14

2.1.2.2.	Definición	15
2.1.2.3.	Incidencia	16
2.1.2.4.	Diagnóstico	16
2.1.2.5.	Fases	18
2.1.3.	Cáncer de tiroides	19
2.1.3.1.	Anatomía de la glándula tiroides	19
2.1.3.2.	Definición	20
2.1.3.3.	Incidencia	20
2.1.3.4.	Diagnóstico	20
2.1.3.5.	Fases	21
2.2.	La técnica ecográfica	22
2.2.1.	Introducción	22
2.2.2.	El ecógrafo	22
2.2.3.	Modos de la imagen ecográfica	23
2.2.4.	Beneficios, riesgos y limitaciones	25
2.2.5.	Ecografía prostática	26
2.2.6.	Ecografía mamaria	27
2.2.7.	Ecografía tiroidea	28
2.3.	Diagnóstico médico de tumores	29
2.3.1.	Localización y extensión del cáncer de próstata	29
2.3.2.	Registro del cáncer en un modelo 3D de la mama a través de imagen ultrasónica	33
2.3.3.	Elastografía Ecográfica para la clasificación de nódulos tiroideos	34
3.	Aplicación para la predicción y localización del cáncer de próstata.	39
3.1.	Introducción	40
3.2.	Materiales y métodos	41
3.2.1.	Hardware y software	41

3.2.2.	Técnicas de minería de datos	41
3.2.3.	Aplicación iProstate	43
3.3.	Resultados y discusión	56
4.	Aplicación para la localización y detección del cáncer de mama.	67
4.1.	Introducción	68
4.2.	Materiales y métodos	70
4.2.1.	Hardware	71
4.2.2.	Software	77
4.2.2.1.	Técnicas de registro de imágenes 2D sobre modelo 3D	77
4.2.2.2.	Aplicación iDuctal	80
4.3.	Resultados y discusión	90
5.	Aplicación para la localización y detección del cáncer de tiroides.	91
5.1.	Introducción	92
5.2.	Materiales y métodos	93
5.2.1.	Hardware	93
5.2.2.	Software	94
5.2.2.1.	Técnicas de elastografía	94
5.2.2.2.	Aplicación iThyroid	101
5.3.	Resultados y discusión	109
6.	Conclusiones y líneas de investigación futuras.	111
	Bibliografía	115
A.	Artículos en Revista incluidos en el JCR	123
A.1.	iProstate. A mathematical predictive model-based, 3D-rendering tool to visualize the location and extent of prostate cancer	125

A.2. Ultrasound based application for intraglandular mapping of breast cancer	141
B. Artículos en otras revistas	153
B.1. First Steps towards a USE System for Non-invasive Thyroid Exploration	155



Índice de tablas

2.1. Tabla comparativa de las distintas técnicas de elastografía (Cortesía de Ultrasonix).	36
3.1. Puntuación del parámetro <i>Valoración de la Correlación</i>	45
3.2. Parametros del Perceptrón Multicapa.	57
3.3. Parametros del clasificador Naive Bayes.	57
3.4. Parámetros del clasificador Regresión Logística.	57
3.5. Parámetros del clasificador J48.	58
3.6. Media de los parámetros CCI, TPRs y TPRc en %	65
5.1. Puntuación según las características de nódulo.	103
5.2. Diagnóstico del nódulo según la puntuación total.	104
5.3. Diagnóstico del nódulo según sus características.	104
5.4. Diagnóstico del nódulo según el valor del parámetro Elasto Score. . .	105

Índice de figuras

2.1. Crecimiento de células cancerosas.	8
2.2. Incidencia y mortalidad por tipos de tumores en población total (GLOBOCAN. 2012)	9
2.3. Anatomía de la próstata. (Cortesía de la Asociación Española Contra el Cáncer)	10
2.4. Anatomía de la mama. (Cortesía de la Aecc)	15
2.5. Anatomía de la glándula tiroidea. (Cortesía de la Aecc)	19
2.6. Diagrama de bloques de la ecografía en modo A (Cortesía de Juan Ignacio Arribas).	23
2.7. Diagrama de bloques de la ecografía en modo B (Cortesía de Juan Ignacio Arribas).	23
2.8. Diagrama de bloques de la ecografía en modo M (Cortesía de Juan Ignacio Arribas).	24
2.9. Diagrama de bloques de la ecografía en modo C (Cortesía de Juan Ignacio Arribas).	24
2.10. Imagen ecográfica de la próstata (Extraído de www.ecodigest.net).	26
2.11. Imagen ecográfica de la mama con un nódulo (Extraído de www.ecomedica.med.ec).	27
2.12. Imagen ecográfica de la glándula tiroidea (Extraído de www.swissrad.com).	29
2.13. SIEMENS Acuson S2000 (Extraído de www.healthcare.siemens.com).	33
2.14. U Systems ABUS (Extraído de u-systems.com).	35
2.15. Interfaz del sistema de Hitachi (Cortesía de Hitachi Medical Systems).	37

2.16. Interfaz del sistema de Philips (Cortesía de Phillips Healthcare).	37
3.1. Esquema general de la aplicación iProstate.	43
3.2. Esquema de iProstate con el módulo Base de Datos resaltado.	44
3.3. Definición de las áreas de la próstata. Normal: izquierda. Extendida: derecha.	45
3.4. Módulo Base de Datos de iProstate.	46
3.5. Modelo de la próstata del Hospital La Fe: izq. Modelo de iProstate: der.	47
3.6. Esquema de iProstate con el módulo de entrenamiento resaltado.	47
3.7. Diagrama de flujo de la fase de entrenamiento de iProstate	48
3.8. Interfaz del módulo Test	49
3.9. Diagrama de iProstate con el módulo de test resaltado.	50
3.10. Vista 2D de la predicción de iProstate.	51
3.11. Vista 3D de la predicción de iProstate.	51
3.12. Diferentes ángulos y parámetros para la vista 3D de iProstate	52
3.13. Código de colores para la probabilidad de presencia de cáncer.	52
3.14. Mapa de probabilidad de cáncer en la próstata calculado por iProstate.	53
3.15. Mapa de probabilidad de cáncer por regiones para un paciente dado.	53
3.16. Diagrama de flujo para la predicción.	54
3.17. Esquema de la reconstrucción de la próstata real del paciente.	55
3.18. Porcentaje de informes con un valor superior a X.	58
3.19. CCI para distintos valores de VC para todos los clasificadores.	59
3.20. TPRs para distintos valores de VC para todos los clasificadores.	60
3.21. TPRc para distintos valores de VC para todos los clasificadores.	60
3.22. CCI para distintos valores de VC para el clasificador N.Bayes.	62
3.23. TPRs para distintos valores de VC para el clasificador N.Bayes.	62
3.24. TPRc para distintos valores de VC para el clasificador N.Bayes.	62
3.25. Variación en % de todos los parámetros para distintos valores de VC.	63

3.26. CCI para distintos valores de VC para el clasificador RRNN.	63
3.27. TPRs para distintos valores de VC para el clasificador RRNN.	63
3.28. TPRc para distintos valores de VC para el clasificador RRNN.	64
3.29. Variación en % de todos los parámetros para distintos valores de VC.	64
3.30. Extensión del cáncer en el paciente: izq. Predicción de iProstate: der.	66
4.1. Secuencia de imágenes del procedimiento radial.	69
4.2. Esquema para el marcado de tumores. (Cortesía de FJ. Amorós) . . .	69
4.3. Esquema de interconexión de elementos de iDuctal.	71
4.4. Figura comparativa de las capturadoras Epiphan.	72
4.5. Aspecto y conexiones de la capturadora Epiphan DVI2USB.	73
4.6. Aspecto y conexiones del VGA splitter de Epiphan.	73
4.7. Diagrama de conexión del Splitter.	74
4.8. Funcionamiento del sistema en caso de fallo del Splitter.	74
4.9. Dispositivo PhidgetSpatial 3/3/3.	75
4.10. Dispositivo Phidget Interface Kit 2/2/2.	76
4.11. Montaje de los sensores en la sonda.	77
4.12. Esquema de interconexión de elementos hardware.	77
4.13. Caja del sistema iDuctal.	78
4.14. Esquema interno de la caja del sistema iDuctal.	78
4.15. Diagrama de los módulos software de la aplicación iDuctal.	81
4.16. Módulo Crop antes de realizar el recorte a la imagen ecográfica. . . .	82
4.17. Módulo Crop después de realizar el recorte a la imagen ecográfica. . .	82
4.18. Exploración sectorial: izq. Exploración completa: der.	83
4.19. Captura de pantalla del módulo <i>Ecografía</i>	83
4.20. Diagrama de la base de datos de iDuctal.	84
4.21. Captura de pantalla del módulo “ <i>Base de Datos</i> ”.	85

4.22. Imagen ecográfica de un nódulo mixto de mama (Cortesía de FJ.Amorós).	85
4.23. Imagen ecográfica de un nódulo infiltrante de mama (Cortesía de FJ.Amorós).	86
4.24. Captura de pantalla del módulo para el marcado de anomalías.	86
4.25. Código de colores para el marcado de tumores.	87
4.26. Ejemplo del ajuste de la morfología de la mama.	88
4.27. Representación de los lóbulos en la mama virtual de la paciente.	88
4.28. Ejemplo de la herramienta de marcado en la aplicación iDuctal.	89
4.29. Renderizado en 3D del marcado de la figura anterior.	89
5.1. Esquema de la interconexión de elementos hardware del sistema iThyroid.	94
5.2. Vector del flujo óptico de un objeto en movimiento en una secuencia de video.	95
5.3. Ejemplo del funcionamiento del algoritmo Gunnar-Farneback.	98
5.4. Ejemplo que muestra como se toman las dos imágenes ecográficas antes de aplicar el algoritmo de elastografía.	100
5.5. Izquierda: Imagen del ecógrafo para el ejemplo de la Figura 5.4. Derecha: Imagen elastográfica resultante monocroma del ejemplo de la Figura 5.4 en la que se aprecia la diferente dureza de la esfera central.	100
5.6. Captura de pantalla del módulo Paciente de la aplicación iThyroid.	102
5.7. Ventana con la información del nódulo, <i>score</i> de la elastografía y valoración ecográfica calculada por la aplicación.	105
5.8. Captura de pantalla del módulo "Base de Datos" de la aplicación iThyroid.	106
5.9. Detalle del velcro con el botón y el LED sobre la sonda.	106
5.10. Captura de pantalla del módulo "Elastografía" de la aplicación iThyroid antes de realizar la elastografía.	107
5.11. Captura de pantalla del módulo "Elastografía" de la aplicación iThyroid una vez realizada la elastografía.	108

6.1. Posible interfaz para el posicionamiento de semillas en la próstata. . 112



Glosario de términos

PSA: Antígeno prostático específico.

TNM: Sistema de estadificación de cáncer en el que la T se refiere al tamaño y extensión del tumor principal, la N a la extensión del cáncer que se ha diseminado a los ganglios, y la M a si el cáncer se ha metastatizado.

CEA: Examen de antígeno carcioembrionario.

CA15-3: Antígenos glicoproteico de alto peso molecular con diferentes cadenas de oligosacáridos que generalmente producen los tumores de mama.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

PAAF: Punción por aspiración con aguja fina.

TAC: Tomografía axial computarizada.

JCR: Journal Citation Reports.

RRNN: Redes neuronales.

TC :Tomografía computarizada.

GUI: Graphic User Interface.

Qt: Framework multiplataforma orientado a objetos ampliamente usado para desarrollar programas que utilicen interfaz gráfica de usuario.

VTK: Visualization Toolkit.

WEKA: Waikato Environment for Knowledge Analysis.

PR: Prostatectomía radical.

IA: Informe anatomopatológico.

IEN: Informe de la extensión de la neoplasia.

VC: Valoración de la correlación.

CCI: Correct Classified Instances.

TPRs: True Positive Rate para la clase “sano”.

TPRc: True Positive Rate para la clase “cáncer”.

IMU: Inertial Measurement Unit.

SDK: Software Development Kit.

TPO: Thyroid Peroxidase.

EE: Elastografía ecográfica.



Capítulo 1

Introducción



1.1. Motivación y marco de realización de la tesis

En los tres tipos de cáncer en los que se ha centrado la tesis, se observa un alto ratio de incidencia/mortalidad, lo que implica altas probabilidades de supervivencia. Esta alta tasa de supervivencia es debida al diagnóstico precoz, al correcto seguimiento de la enfermedad y a la posibilidad de una cirugía o tratamientos muy precisos. Esta tesis doctoral proporciona nuevas herramientas para **mejorar el diagnóstico precoz** así como el **seguimiento** de estas enfermedades.

Progresar en la técnica ecográfica puede mejorar significativamente el diagnóstico, el seguimiento y la intervención en los tres tipos de cáncer detallados.

La ecografía es una prueba esencial en el diagnóstico de muchos tipos de cáncer. Se trata de una prueba rápida, barata y sin ningún tipo de efecto secundario ni nocivo para los pacientes. La ecografía no para de evolucionar, siendo cada vez más precisa y más detallada. Además, permite realizar pruebas complementarias a la mera imagen ecográfica. Algunas de estas pruebas son: la ecografía doppler, la ecografía 3D, la elastografía y otras nuevas técnicas cuyo número va creciendo con el paso del tiempo.

La ecografía presenta mucho potencial para la investigación, el desarrollo de nuevas técnicas tanto para el diagnóstico como para el seguimiento y como ayuda en el quirófano para muchos tipos de cáncer.

El desarrollo de esta tesis doctoral se ha realizado en un marco multidisciplinar donde han intervenido especialistas médicos en cada uno de los tipos de cáncer, ingenieros, pacientes y todo el personal involucrado en el diagnóstico y seguimiento de estas enfermedades.

La presente tesis se engloba dentro de un proyecto Cicyt y en colaboración con los siguientes doctores:

- Del Hospital La Fe de Valencia: Dr. José Luis Ruiz.
- De la FemFyC: Dr. F.J. Amorós.
- Del Hospital General de Alicante: Dr. Óscar Moreno

De la colaboración de la Universidad Miguel Hernández con el Hospital General de Alicante y el Hospital La Fe en Valencia, surgió la posibilidad de colaborar en el desarrollo de varias técnicas novedosas para la detección, diagnóstico y ayuda al cirujano, utilizando la información obtenida mediante imagen ecográfica.

1.2. Objetivos y aportaciones de la tesis

La presente tesis persigue la consecución de los siguientes objetivos:

- Desarrollo de diferentes técnicas y algoritmos para mejorar y potenciar la información ofrecida por US.
- Introducción de mejoras tecnológicas basadas en US para el diagnóstico del cáncer.
- Evaluación de diferentes modelos y técnicas para la mejora del diagnóstico temprano del cáncer.

Del trabajo en la conquista de tales objetivos, y aparte del análisis del estado de la técnica en base a las publicaciones existentes, cabe destacar las siguientes aportaciones científicas y tecnológicas para cada tipo de cáncer estudiado. En cuanto a aportaciones científicas la presente tesis expone las siguientes:

- Evaluación en introducción de modelos predictivos en las técnicas de diagnóstico. En concreto se ha profundizado en el modelo de Redes Neuronales (RRNN).
- Mejora en las técnicas de visualización 3D de la imagen US. Para ello se han introducido técnicas de localización 2D de imágenes 2D superponiéndolas a modelos 3D paramétricos.
- Introducción de las técnicas elastográficas como herramienta de diagnóstico del cáncer.

Las siguientes aportaciones tecnológicas surgieron del desarrollo de la presente tesis:

- El desarrollo de una herramienta predictiva y de renderizado 3D para la visualización de la posición y el tamaño del cáncer de próstata.
- El desarrollo de una aplicación para el mapeo intraglandular del cáncer de mama.
- El desarrollo de un algoritmo en conjunto con su aplicación informática para dotar de capacidades elastográficas a un ecógrafo convencional.

Como resultado del trabajo realizado a lo largo de la presente tesis, se han publicado varios artículos científicos, dos de los cuales están incluidos en revistas del Journal Citation Reports (JCR).

1.3. Estructura de la tesis

La estructura de la tesis se presenta en formato de presentación por artículos, desarrollándose cada uno de ellos en su respectivo capítulo de la tesis. Además de estos tres capítulos, la tesis está formada por: un capítulo inicial de introducción, un capítulo que comenta el estado del arte, y un capítulo final de conclusiones.

La presente tesis queda estructurada de la siguiente manera:

CAPITULO 1: En este capítulo se realiza una introducción al cáncer en general, haciendo hincapié en el cáncer de próstata, de mama y de tiroides, así como al empleo de la técnica ecográfica en estos tipos de cáncer. También se recoge la motivación y un breve resumen de las publicaciones y conferencias donde se han presentado los resultados y aportaciones resultantes de esta tesis doctoral.

CAPITULO 2: En el segundo capítulo se realiza un estado del arte de las tres herramientas desarrolladas en esta tesis doctoral. Este capítulo se divide en tres secciones: la primera describe el estado del arte en la predicción de la posición y extensión del cáncer de próstata; la segunda describe el estado del arte para el registro del cáncer de mama en un modelo 3D; y la tercera describe el estado del arte de la elastografía ecográfica para la detección y clasificación del cáncer de tiroides.

CAPITULO 3: Dentro de este capítulo se presenta el desarrollo e implementación de una herramienta software para la predicción del tamaño y posición del cáncer de próstata. Esta herramienta realiza una reconstrucción 3D de la próstata del paciente a partir de un set de imágenes ecográficas. Posteriormente realiza la predicción de la posición y tamaño del cáncer a partir del set de biopsias del paciente, representando los resultados sobre la reconstrucción 3D.

CAPITULO 4: En este capítulo se presenta el desarrollo de un sistema compuesto por elementos hardware y software para el mapeo de anomalías detectadas en la mama. La detección de estas anomalías se realiza mediante la técnica ecográfica. Con los datos proporcionados por el ecógrafo, se realiza una reconstrucción 3D de la mama junto con sus anomalías. Esta reconstrucción permite un buen seguimiento y visualización de la posición y posibles cambios en la estructura de los nódulos a lo largo el tiempo.

CAPITULO 5: En el capítulo 5 se expone el desarrollo de un sistema compuesto por elementos hardware y software para dotar de capacidades elastográficas a cualquier ecógrafo comercial, así como de un sistema experto para la clasificación de los nódulos detectados mediante la ecografía.

CAPITULO 6: Por último, este capítulo expone una serie de conclusiones obtenidas durante el desarrollo de la tesis doctoral y un conjunto de trabajos futuros a realizar para ampliar y continuar con la investigación realizada.

1.4. Publicaciones

El trabajo realizado durante la tesis doctoral ha dado como resultado el siguiente conjunto de publicaciones:

Revistas incluidas en el Journal Citation Reports:

- **Juan Rodriguez**, José M. Sabater-Navarro, Jose Luis Ruiz, Ana Soto, N. Garcia, *iProstate. A mathematical predictive model-based, 3D-rendering tool to visualize the location and extent of prostate cancer*, International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery, vol.7, pp.71-84, Marzo 2011. ISSN: 1478-5951. JCR Q2 (79/199) SURGERY.
- **J. Rodriguez-Soler**, J.M. Sabater-Navarro, N. García, F.J. Amoros, *Ultra-sound based application for intraglandular mapping of breast cancer*, Computer Methods and Programs in Biomedicine, vol 112, Issue 2, pp.293-301 Noviembre 2013, ISSN 0169-2607. JCR Q1 (21/100) COMPUTER SCIENCE THEORY AND METHODS.

Otras revistas:

- **J. Rodriguez**, O. Moreno-Perez, and J. Sabater-Navarro, *First Steps towards a USE System for Non-invasive Thyroid Exploration*, IFMBE Proceedings 41, pp.395-398, 2013, DOI: 10.1007/978-3-319-00846-2-98

Comunicaciones en Congresos:

- **Juan Rodriguez**, José M^a Sabater-Navarro, Javier Amoros, Fco. Javier Badesa, Ricardo Morales. *“Sistema para la detección precoz del cáncer de mama utilizando imágenes de ultrasonografía”*. XIV Convención de Ingeniería eléctrica, CIE 2011. ISBN: 978-959-250-685-5. 14-16 Junio 2011. Los Cayos, Cuba.
- **J. Rodriguez**, J.L. Ruiz-Cerdá, A. Soto, José M^a Sabater-Navarro, N. Garcia *“Herramienta software para visualizar el mapa intraglandular del cáncer de próstata”* Actas del XXIX Congreso anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica CASEIB 2011. ISBN: 978-84-614-2693-4, Noviembre 2011, Cáceres.

- **J. Rodriguez**, J.L. Ruiz, José M. Sabater-Navarro, L.M. Lopez, C. Perez, M.L. Pinto “*Comparison of predictive models for staging prostate cancer*” Proc. Of 3rd IEEE/RAS-EMBS Inter. Conf. On Biomedical Robotics and Biomechatronics BIOROB 2010 ISBN: 978-1-4244-7707-4 IEEE catalog: CFP10BRB-DVD pp: 516-521, 2010, Tokyo. Japan
- **J. Rodriguez**, José M^a Sabater-Navarro, J.M. Azorin, C. Pérez, “*System for the early detection of breast cancer using ultrasound images*” en Proc. Of Int. Conference on Automation and Mechatronics CIAM 2011. pp. 518-521, Oran, Argelia, November 2011.



Capítulo 2

Estado del arte



En este capítulo se hace una revisión del estado del arte de los mecanismos, procedimientos y sistemas empleados y desarrollados en esta tesis doctoral. A continuación se exponen los tipos de tumores estudiados y con los que se ha trabajado en los diferentes sistemas y aplicaciones desarrollados en esta tesis doctoral.

2.1. Tipos de tumores estudiados

Las células que forman los tejidos de nuestro cuerpo, se dividen de forma regular reemplazando a las envejecidas o muertas, manteniendo de esta forma la integridad y el buen funcionamiento del organismo.

Las células poseen una serie de mecanismos que indican los momentos en los que debe empezar a dividirse y cuándo deben permanecer estables. Cuando estos mecanismos se ven alterados, ésta y sus descendientes inician una división incontrolada que con el tiempo dará lugar a un tumor o nódulo

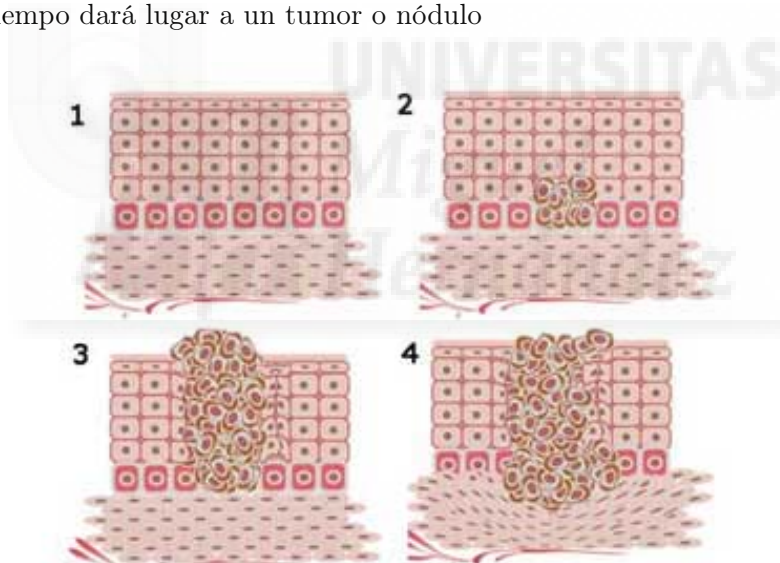


Figura 2.1: Crecimiento de células cancerosas.

Si estas células, además de crecer sin control adquieren la facultad de invadir tejidos y órganos de alrededor (infiltración) y de trasladarse y proliferar en otras partes del organismo (metástasis) se denomina tumor maligno. A este proceso se le denomina cáncer.

Para valorar la incidencia e importancia de este problema de salud pública, existen proyectos como el proyecto GLOBOCAN [1]. Este proyecto tiene como objetivo proporcionar estimaciones contemporáneas de la incidencia, prevalencia y años de vi-

da ajustados a la discapacidad provocada por los principales cánceres a nivel nacional de 184 países del mundo.

A continuación se presenta en la Figura 2.2 los datos de incidencia y mortalidad del cáncer en España para el año 2012 (el último año en el que se ha realizado el informe GLOBOCAN) [2]. La incidencia es el número de casos nuevos de cáncer en un periodo determinado de tiempo, generalmente un año, en un número determinado de habitantes. La mortalidad es el número de fallecimientos por cáncer en un periodo de tiempo determinado, generalmente un año, en un número determinado de habitantes.

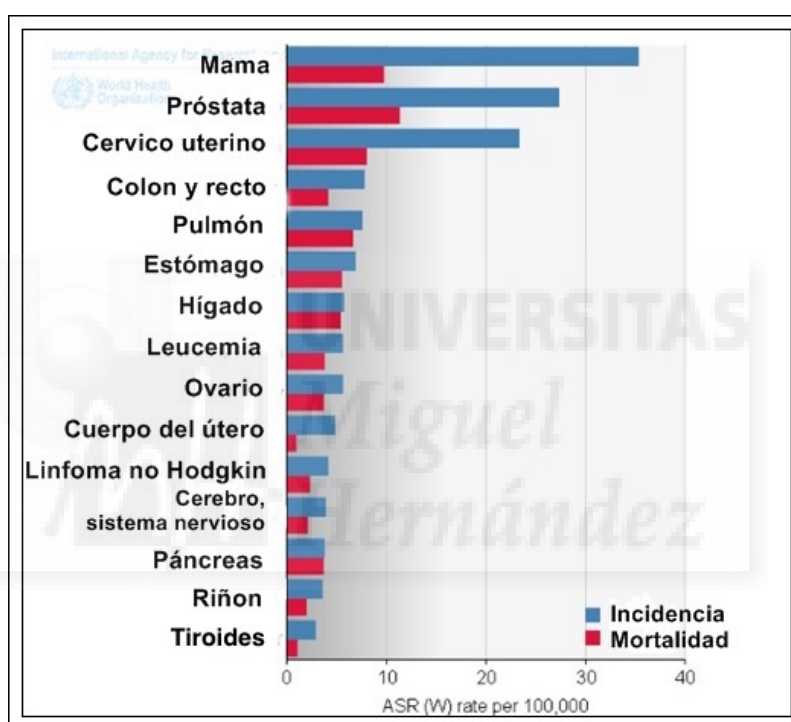


Figura 2.2: Incidencia y mortalidad por tipos de tumores en población total (GLOBOCAN. 2012)

Como se puede observar en la Figura 2.2, tanto el cáncer de mama en mujeres, como el cáncer de próstata en hombres, se encuentran entre los de mayor incidencia en España. Este fue uno de los motivos para su estudio en la presente tesis.

A continuación se describen varios aspectos sobre el cáncer de próstata, el de mama y el de tiroides, que son los que se tratan en esta tesis.

2.1.1. Cáncer de próstata

En esta sección se detallan los aspectos más importantes del cáncer de próstata.

2.1.1.1. Anatomía de la próstata

La próstata es una glándula que existe únicamente en el varón. Es un órgano que está situado en la pelvis, detrás del pubis y delante del recto inmediatamente por debajo de la vejiga. Envuelve a la uretra en su primera porción, atravesándola además en toda su longitud (ver Figura 2.3).

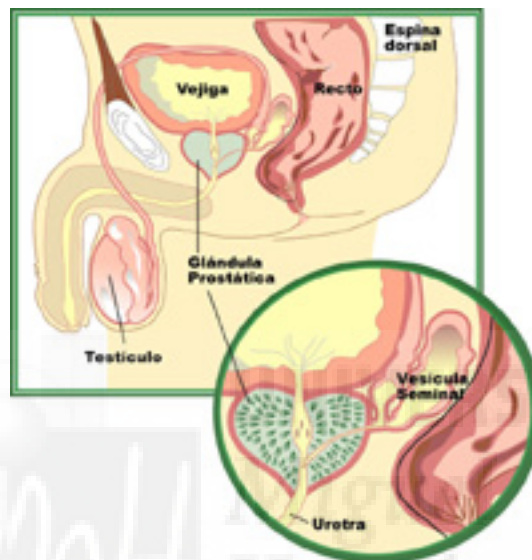


Figura 2.3: Anatomía de la próstata. (Cortesía de la Asociación Española Contra el Cáncer)

Debido a sus características anatómicas, cualquier problema que sufra la próstata, como por ejemplo procesos patológicos benignos o malignos, provocarán alteraciones más o menos importantes en la micción.

El tamaño normal de la próstata es de unos 4 cm de largo por 3 cm de ancho, aunque varía según la edad. Tiene forma de castaña y presenta una fina envoltura llamada cápsula prostática.

La próstata está relacionada con otras estructuras del aparato reproductor como los conductos deferentes, que son los conductos que unen los testículos con la uretra prostática, y las vesículas seminales que son unos saquitos situados encima de la próstata y detrás de la vejiga.

Tanto los conductos deferentes como las vesículas seminales vacían sus secreciones en la uretra prostática mediante el conducto compartido que atraviesa la próstata denominado conducto eyaculador. Estas secreciones junto con el líquido prostático producido por la próstata, saldrán al exterior formando el semen [3].

2.1.1.2. Definición

Se habla de cáncer de próstata cuando las células tumorales capaces de invadir e implantarse en tejidos sanos y alcanzar órganos alejados, se ubican en la próstata.

Este tumor maligno puede crecer de tres maneras [3]:

- Crecimiento local: El crecimiento tumoral invade la cápsula prostática. Con el tiempo, el tumor la rompe e invade tejidos y órganos periprostáticos. Más adelante, el tumor invade la vejiga y el recto.
- Diseminación linfática: La probabilidad de afectación ganglionar y el tamaño del tumor primitivo están claramente relacionados.
- Diseminación hematológica: Es la que se realiza a través de los vasos sanguíneos y suele ser hacia el hueso.

2.1.1.3. Incidencia

En España se diagnostican más de 25.000 nuevos casos de cáncer de próstata anuales. Esto representa el 21 % de los tumores entre los varones. En el mundo, con 899.000 nuevos casos al año, es el segundo cáncer más frecuente en hombres, representando el 13.5 % de todos los tumores masculinos.

En España es el tumor más frecuente seguido por el cáncer de pulmón. Su incidencia es de 57 nuevos casos/100.000 habitantes/año.

Con una mayoría de casos diagnosticados entre los 60 y los 80 años, se considera un tumor propio de edades avanzadas [2].

2.1.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de próstata lleva generalmente cuatro pasos por parte del urólogo: interrogatorio sobre los síntomas relacionados con el cáncer de próstata, realización de un tacto rectal, confección de un test para determinar los niveles de PSA (Antígeno Prostático Específico) y la biopsia de próstata, siendo esta última determinante.

Tacto rectal

El tacto rectal es una exploración sencilla de la próstata a través del ano, ya que esta es fácilmente accesible a través del orificio anal. Esta prueba el médico introduce

uno de sus dedos protegido por un guante y lubricado a través del orificio anal. Al realizarse a través del recto, solo permite palpar la superficie de la próstata que está en contacto con la pared de la viscera.

Las anomalías que se pretenden detectar mediante esta prueba y que harían sospechar de la presencia de cáncer son:

- Nódulos o irregularidades en la superficie.
- Aumento de la consistencia en una porción de la próstata o de manera difusa.
- Alteración en los bordes de la glándula.
- Palpación excesivamente dolorosa.

El tacto rectal solo indica que si existe cáncer, este es palpable. Cánceres pequeños o situados en zonas internas, pueden resultar indetectables mediante este examen [4].

Antígeno prostático específico (PSA)

El PSA es una proteína que produce la próstata. Esta proteína se encuentra en la sangre en pequeñas concentraciones. Mediante un sencillo test de laboratorio con una muestra de sangre, se pueden determinar los niveles de PSA.

El PSA es la prueba diagnóstica con mayor valor predictivo de cuantas existen para el cáncer de próstata.

Sin embargo, en ausencia de cáncer se pueden obtener valores elevados de PSA debido a la edad del paciente y al volumen prostático. A mayor edad y volumen prostático pueden aparecer niveles de PSA elevados sin que haya cáncer en la próstata.

También es posible que, aún con un resultado normal del PSA, el paciente presente cáncer de próstata, ya que existe un porcentaje de cánceres de próstata que no producen niveles altos del PSA.

Si existen anomalías en los niveles de PSA o en el tacto rectal, se recomienda la realización de una ecografía transrectal, así como las correspondientes biopsias de próstata para llegar a un diagnóstico preciso sobre la presencia de cáncer [5].

Ecografía transrectal

Es una prueba diagnóstica que permite visualizar la próstata y las vesículas seminales empleando ultrasonidos. Para su realización se introduce una sonda de ultrasonidos a través del ano. Esta sonda tiene un diámetro aproximado de 2 cm.

Esta prueba posibilita la detección de algunos tumores situados en sitios inaccesibles para el tacto rectal, como el interior de la próstata. También permite examinar el estado de las vesículas seminales para ver si han sido afectadas en el proceso canceroso.

Sin embargo, no todas las lesiones sospechosas que se detectan llegan a ser un cáncer, ni se pueden detectar todos los cánceres con la ecografía transrectal. Por este motivo, en la actualidad no se emplea de forma rutinaria en el diagnóstico del cáncer de próstata.

A día de hoy, su mayor utilidad es la de guiar las agujas para la realización de biopsias de próstata. Con ayuda de la ecografía transrectal, el médico puede seleccionar el área de dónde se quiere obtener la muestra de tejido [6].

Biopsia de próstata

Es el proceso por el cual se obtienen muestras de tejido prostático con la ayuda de un ecógrafo transrectal. Esta prueba es **determinante** en el diagnóstico del cáncer de próstata. Para la realización de la biopsia, se incorpora un dispositivo dotado de una aguja a la sonda ecográfica con el que se realizará la punción.

Estas muestras serán examinadas por el anatomopatólogo quien analizará el tejido con el microscopio y dictaminará el diagnóstico dependiendo de si están afectadas o no por cáncer.

2.1.1.5. Fases

La clasificación del tumor es de suma importancia a la hora de elegir el tratamiento adecuado. Para ello se debe determinar la fase en la que se encuentra el tumor.

El sistema más común en la clasificación del cáncer de próstata es el TNM. Estas siglas caracterizan el cáncer en 3 aspectos: T para el tamaño del cáncer, N si hay afectación de los ganglios linfáticos, M si hay afectación de otros órganos.

Teniendo en cuenta estos aspectos, el cáncer de próstata se puede incluir en las siguientes etapas o estadios [3].

- **Estadio I:** El cáncer no es palpable ni visible por medios diagnósticos. Su diagnóstico es accidental (cuando el paciente acude por otros motivos al urólogo).
- **Estadio II:** Tumor palpable o visible que no sobrepasa los límites de la

próstata. El tumor no se ha diseminado fuera de la próstata.

- **Estadio III:** El cáncer sobrepasa la cápsula y afecta a tejidos que rodean la próstata como las vesículas seminales.
- **Estadio IV:** El tumor se ha diseminado a los ganglios linfáticos o a otras partes del organismo, como los huesos.

Otro parámetro importante es la Suma de Gleason, que determina el nivel de agresividad de las células tumorales agrupándola por categorías.

Sistema de Gleason

Este sistema clasifica en varios grados el aspecto y distribución que las células tumorales presentan al microscopio. Esta clasificación tiene 5 niveles diferentes que miden la agresividad de dichas células. Los niveles van del 1 al 5, siendo 1 el menos agresivo y 5 el más agresivo.

Las células en el interior del cáncer de próstata pueden ser de diferente grado, por lo que se identifican y suman los dos patrones más comunes, de esta forma se obtiene la suma de Gleason.

La suma de Gleason oscila entre el valor 2 (1+1) y el 10 (5+5). Un valor en la suma de Gleason inferior o igual a 6 indica un tumor poco agresivo; un valor de 7, un tumor de agresividad intermedia; y un valor igual o superior a 8, un tumor muy agresivo [3].

2.1.2. Cáncer de mama

A continuación se hace una breve explicación de los aspectos más importantes del cáncer de mama.

2.1.2.1. Anatomía de la mama

La mama es una glándula cuya función principal es la producción de leche durante el período de lactancia. Debido a que esta función es inexistente en varones, la mama del varón está atrofiada, por lo tanto el cáncer de mama en varones sólo supone el 1 % del total casos [7].

La mama está constituida por múltiples lóbulos y lobulillos donde se produce la leche. Los lóbulos y lobulillos están unidos por una serie de tubos denominados ductos o conductos galactóforos que conducen la leche hacia el pezón (ver Figura 2.4).

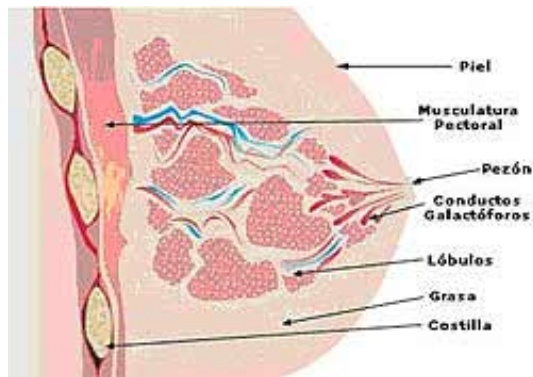


Figura 2.4: Anatomía de la mama. (Cortesía de la Aecc)

También contiene vasos sanguíneos cuya función es proporcionar sangre a la glándula y a los vasos linfáticos, que son los encargados de recoger la linfa.

Los vasos linfáticos confluyen en los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos más cercanos a la mama se encuentran en la axila y a ambos lados del esternón.

La glándula está rodeada de tejido graso que proporciona consistencia y volumen a la mama [7].

2.1.2.2. Definición

El cáncer de mama es un tumor maligno que se origina en el tejido de la glándula mamaria.

Se habla de cáncer de mama cuando las células tumorales se ubican en el tejido glandular de la mama. Es importante recalcar que el cáncer siempre afecta al tejido glandular de la mama y no al tejido graso.

Este tumor puede crecer de tres maneras [7]:

- *Crecimiento local:* El cáncer se extiende por invasión directa, por lo que se infiltra en otras estructuras de la mama diferentes de su origen. Se extiende a estructuras vecinas como la pared torácica y la piel.
- *Diseminación linfática:* El cáncer se extiende a través de los vasos linfáticos de la mama. Los ganglios más afectados suelen ser los axilares, seguidos de los situados en la arteria mamaria interna y los supraclaviculares.
- *Diseminación hematológica:* El cáncer se extiende a través de los vasos sanguíneos preferentemente hacia los huesos, pulmones, hígado y piel.

2.1.2.3. Incidencia

Exceptuando a los cánceres de piel no melanomas, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres de todo el mundo.

Teniendo en consideración ambos sexos, es el segundo más frecuente en el mundo por detrás del cáncer de pulmón.

La incidencia mundial es de 37,4 casos/100.000 h/año, en el norte de Europa es de 82,5 casos/100.000 h/año, en el sur de Europa es de 62,4 casos/100.000 h/año y la española es de 50,9 casos/100.000 h/año. Por otra parte, la norteamericana es de 99,4 casos/100.000 h/año mientras que la de países en desarrollo es de 23,8 casos/100.000 h/año.

En España se diagnostican unos 22.000 casos al año, lo que representa casi el 30 % de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65 años [2].

El número de casos y las tasas de incidencia van aumentando lentamente en todo el mundo y en España en particular. Este aumento presenta una tasa entre el 1 % y el 2 % anual.

En la actualidad, una de cada 8 mujeres posee riesgo de padecer cáncer de mama.

2.1.2.4. Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por parte del ginecólogo creando una historia clínica y realizando una exploración física. Si el médico lo considera necesario, se completa el estudio con una serie de pruebas diagnósticas [8] [9].

Historia clínica

La realización de la historia clínica consiste en una entrevista donde se interroga a la paciente sobre los síntomas que padece y sobre otros problemas de salud, así como hábitos y antecedentes médicos de la paciente y de sus familiares.

Exploración física

Mediante la exploración física se inspeccionan las mamas para detectar cambios en la consistencia, presencia de nódulos y del estado tanto de la piel y como del pezón. También se palpan los ganglios linfáticos en la axila, las fosas supraclaviculares y demás sistemas involucrados.

Pruebas diagnósticas

Las pruebas diagnósticas más habituales para la detección del cáncer de mama son las siguientes:

Análisis de sangre y orina:

Se realiza un hemograma para comprobar el estado de la sangre, una bioquímica renal para validar la función de los riñones, una bioquímica hepática para examinar la función del hígado y la determinación de iones tales como el calcio.

También se examina la presencia de Marcadores Tumorales que para este cáncer en concreto son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el CA 15-3.

Con todos estos análisis se pretende conocer el estado general de la paciente, además de detectar las posibles complicaciones asociadas al proceso tumoral.

Mamografía:

La mamografía es considerada como la prueba más eficaz en la detección precoz del cáncer de mama. La mamografía se realiza mediante un mamógrafo, que se trata de un aparato especial de rayos X. Cada mamografía emite una dosis muy baja de radiación, que permite detectar múltiples problemas, entre ellos el cáncer de mama incluso en etapas precoces de su desarrollo.

Si en la mamografía se descubre una imagen sospechosa de un tumor maligno, se solicitarán más pruebas para conocer la naturaleza de la lesión, así como una ecografía, una resonancia magnética y la realización de biopsias.

Pese a ser una prueba muy eficaz para la detección precoz de tumores malignos de mama, la mamografía tiene la limitación de ser poco eficaz en mujeres jóvenes con mamas densas.

Ecografía:

Se trata de una prueba sencilla, rápida e indolora que se realiza en pocos minutos.

Usualmente se emplea como prueba complementaria a la mamografía, ya que permite diferenciar los nódulos con contenido líquido (generalmente benignos) de las masas sólidas (con más probabilidad de ser malignas).

Es de gran utilidad en el caso de mamas densas, donde la mamografía no es suficientemente efectiva para el diagnóstico.

Ductograma ó galactograma:

Consiste en la introducción de un contraste para su posterior visualización mediante rayos X a través del pezón. Con esta prueba se pretende detectar pequeñas masas intraductales. Se realiza cuando hay descargas hemorrágicas a través del pezón.

Ductoscopia:

Consiste en la introducción de un pequeño endoscopio a través de los conductos galactóforos. Con esta técnica se consigue observar el conducto galactóforo en toda su extensión. Cabe destacar que se encuentra en proceso de investigación para su empleo en diagnósticos.

Resonancia Nuclear Magnética (RNM):

Esta técnica basa su funcionamiento en los diferentes índices de absorción que presentan los tejidos a las ondas de radio. Se puede utilizar con materiales de contraste como el gadolinio para mejorar su definición. A día de hoy, no se conocen ventajas sobre otras técnicas como la mamografía en la detección de tumores pequeños.

2.1.2.5. Fases

La clasificación del tumor es de suma importancia a la hora de elegir el tratamiento adecuado. Para ello se debe determinar en que fase se encuentra [10][11].

Clasificación TNM

El sistema más común en la clasificación del cáncer de mama es en TNM. Estas siglas caracterizan el cáncer en 3 aspectos: T para el tamaño del cáncer, N si hay afectación de los ganglios linfáticos, M si hay afectación de otros órganos.

Estadios clínicos

Teniendo en cuenta estos aspectos, el cáncer de mama se puede incluir en las siguientes etapas o estadios.

- **Estadio 0:** Este estadio corresponde a las lesiones premalignas. Las células tumorales están localizadas exclusivamente en la pared de los lobulillos o de los conductos galactóforos.
- **Estadio I:** El tamaño del tumor es inferior a dos centímetros. No hay afectación de ganglios linfáticos ni metástasis a distancia.

- **Estadio II:** Tumor entre 2 y 5 centímetros, con o sin afectación de ganglios axilares.
- **Estadio III:** El tumor afecta a ganglios axilares y/o piel y pared torácica (músculos o costillas).
- **Estadio IV:** El cáncer se ha diseminado, afectando a otros órganos como hueso o hígado.

La clasificación en estadios está muy relacionada con el pronóstico de la enfermedad y la supervivencia. Así el porcentaje de supervivencia a los 5 años es del 100 % en el estadio I y alrededor del 20 % en el estadio IV.

2.1.3. Cáncer de tiroides

A continuación se hace una breve explicación de varios aspectos importantes del cáncer de tiroides.

2.1.3.1. Anatomía de la glándula tiroides

La glándula tiroides está localizada en la parte anterior del cuello, justo debajo y por delante de la laringe (ver Figura 2.5). Esta formada por dos lóbulos unidos con forma de mariposa. Debido a su localización, habitualmente no se puede palpar, lo que dificulta el diagnóstico de posibles malformaciones e irregularidades.

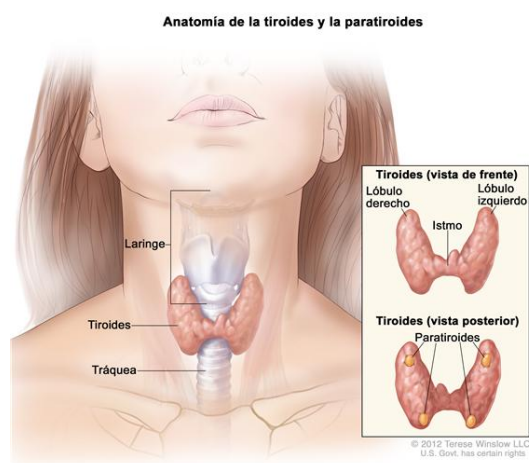


Figura 2.5: Anatomía de la glándula tiroidea. (Cortesía de la Aecc)

El tiroides es una glándula productora de hormonas que contienen yodo. Estas hormonas intervienen en el metabolismo del cuerpo así como en su desarrollo. De esta forma intervienen prácticamente en todas las funciones orgánicas, activándolas y manteniendo el ritmo vital, el ánimo, el peso y los niveles de energía [12].

2.1.3.2. Definición

Se habla de cáncer de tiroides cuando las células tumorales capaces de invadir tejidos sanos y alcanzar órganos alejados e implantarse en ellos están ubicadas en el tiroides.

Los nódulos que pueden aparecer en el tiroides pueden corresponder a tumores benignos o malignos. La mayor parte de los tumores que aparecen en el tiroides son benignos. Recientes estudios elevan el porcentaje de benignidad al 95 % de los tumores [13] [14].

Los tumores benignos pueden formar nódulos únicos o múltiples (bocio multinodular). Generalmente estos tumores contienen líquido, denominándose quistes, aunque en ocasiones son más sólidos, como los nódulos hiperplásicos.

2.1.3.3. Incidencia

Aunque el cáncer de tiroides es un tumor poco frecuente (representa entre el 1 y el 2 % del total de cánceres), es el más común dentro de las neoplasias malignas orientadas en órganos endocrinos, ya que supone más del 92 % de ellos. No obstante, la prevalencia va en aumento, en el caso de nuestro país ya se diagnostican al año 2,1 casos por cada 100.000 habitantes al año, mientras que la cifra en mujeres se triplica (6 casos por 100.000 habitantes/año). Sin embargo, la tasa de mortalidad en España es menor que la media europea (0,53 y 0,68 /100.000 personas-año en varones y mujeres, respectivamente), lo que hace que en la mayoría de los casos sea un tumor con buen pronóstico [2].

2.1.3.4. Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de tiroides lleva generalmente tres pasos por parte del endocrino. El primero de ellos es la confección de la historia clínica, en la que deben aparecer los síntomas del paciente, antecedentes familiares de la enfermedad y los antecedentes personales de otro tumor. El segundo es la exploración física del paciente, la cual, como se ha comentado anteriormente, está dificultada por la localización

de la propia glándula tiroidea, lo que complica las tareas de exploración. Por último, el tercer paso es valorar la necesidad de la realización de otras pruebas teniendo en cuenta la información recabada hasta este momento. Las pruebas complementarias pueden ser las siguientes [12]:

Análisis de sangre:

Con esta prueba se pretende medir los niveles de hormonas tiroideas y tiroglobulina. Unos niveles altos de tiroglobulina puede indicar la presencia de un tumor, aunque también una tiroiditis.

Punción aspirativa con aguja fina: (PAAF)

El único método para saber si un nódulo es maligno es mediante una punción con una aguja o una extirpación para su biopsia. Al realizar la punción, se extrae una pequeña muestra de tejido para su análisis. En ocasiones, la punción no ofrece suficiente información, por lo que se debe realizar una biopsia.

Gammagrafía tiroidea:

Esta prueba consiste en un estudio morfológico y funcional del tiroides, tras la administración de una sustancia radiactiva como el Yodo-131. De esta forma se destacan las áreas anormales del tiroides.

Ecografía cervical:

Esta prueba muestra la naturaleza de los nódulos a través de un monitor. Así, generalmente se puede apreciar si son sólidos o quistes, y comprobar el estado en que se encuentra el resto de la glándula tiroides.

2.1.3.5. Fases

El sistema más común en la clasificación del cáncer de tiroides es en TNM. Estas siglas caracterizan el cáncer en 3 aspectos: T para el tamaño del cáncer, N si hay afectación de los ganglios linfáticos, M si hay afectación de otros órganos.

Teniendo en cuenta estos aspectos, el cáncer de tiroides se puede incluir en las siguientes etapas o estadios [10]:

- Carcinoma papilar o folicular en los pacientes menores de 45 años:
 - **Estadio I:** Sin metástasis.
 - **Estadio II:** Con metástasis.

- Carcinoma papilar o folicular en pacientes mayores de 45 años, o cualquier carcinoma medular:
 - **Estadio I:** Tumor menor de 2 cm.
 - **Estadio II:** Tumor de 2 a 4 cm..
 - **Estadio III:** Tumor mayor de 4 cm. o afectación a ganglios regionales.
 - **Estadio IV:** Tumor muy infiltrante, o con afectación a ganglios más alejados, o metastásico.

- Carcinoma anaplásico: Todos se consideran estadio IV.

2.2. La técnica ecográfica

2.2.1. Introducción

La técnica ecográfica es una técnica diagnóstica que empleando ultrasonidos es capaz de definir los órganos y las diferentes estructuras del cuerpo humano. Los diferentes elementos estructurales de los órganos ofrecen unas propiedades acústicas diferentes. Haciendo uso de estas propiedades, la técnica ecográfica es capaz de generar imágenes que representan al órgano.

2.2.2. El ecógrafo

El ecógrafo utiliza los cristales de su transductor para transmitir ondas de ultrasonidos que se propagan por el interior de los tejidos sobre los que incide. Las ondas de ultrasonidos sufren varios fenómenos físicos al ir atravesando los diferentes tejidos que forman los órganos, se atenúan debido a la absorción y se reflejan y refractan debido a la diferencia de impedancias acústicas (interfase) que presentan los diferentes tejidos por sus distintas densidades.

El ecógrafo recoge mediante otros transductores las ondas (ecos) que se producen por la reflexión en la interfase. Estos transductores transforman las señales acústicas en señales eléctricas que se procesan para componer la imagen. En el procesamiento de esta señal se asigna una intensidad de color a cada punto proporcionalmente a la intensidad del eco recibida (normalmente en la escala de grises) [15].

2.2.3. Modos de la imagen ecográfica

En función del procesamiento de la señal ecográfica, se pueden obtener los diferentes modos de imagen ultrasónica [16]:

Modo A

Es un sistema de eco pulsado compuesto por un generador que estimula simultáneamente el transmisor, el generador de barrido y un receptor que recoge los ecos devueltos. En el visualizador se muestra una línea con amplitud variable. Esta visualización monodimensional es muy exacta pero poco intuitiva, y normalmente se utiliza para medir distancias (ver Figura 2.6).

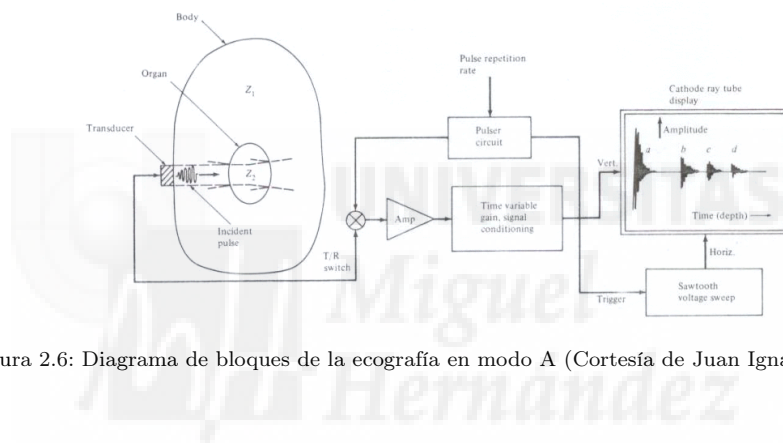


Figura 2.6: Diagrama de bloques de la ecografía en modo A (Cortesía de Juan Ignacio Arribas).

Modo B

Son equipos que representan una sección anatómica del paciente mediante la agrupación de un gran número de líneas A contenidas en el plano de corte. En el visualizador se aprecian varias líneas moduladas en brillo que forman una imagen bidimensional. Más adelante, surgió el Modo B en tiempo real capaz obtener imágenes en tiempo real (hasta 40 imágenes por segundo) (ver Figura 2.7).

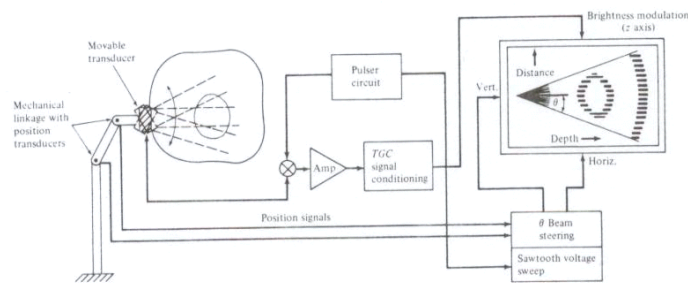


Figura 2.7: Diagrama de bloques de la ecografía en modo B (Cortesía de Juan Ignacio Arribas).

Modo M

Se utiliza para registrar movimientos de estructuras, fundamentalmente del corazón (ecocardiogramas). Un registro en tiempo-posición representa cómo varía una línea de eco A en función del tiempo (ver Figura 2.8).

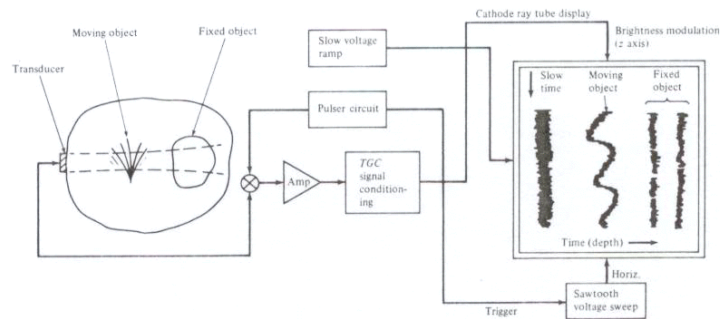


Figura 2.8: Diagrama de bloques de la ecografía en modo M (Cortesía de Juan Ignacio Arribas).

Modo C

Este modo se diferencia del resto de los mencionados hasta ahora ya que no procesa los ecos, sino la señal transmitida que ha atravesado los tejidos. La característica de su imagen es similar a las del Modo B (ver Figura 2.9).

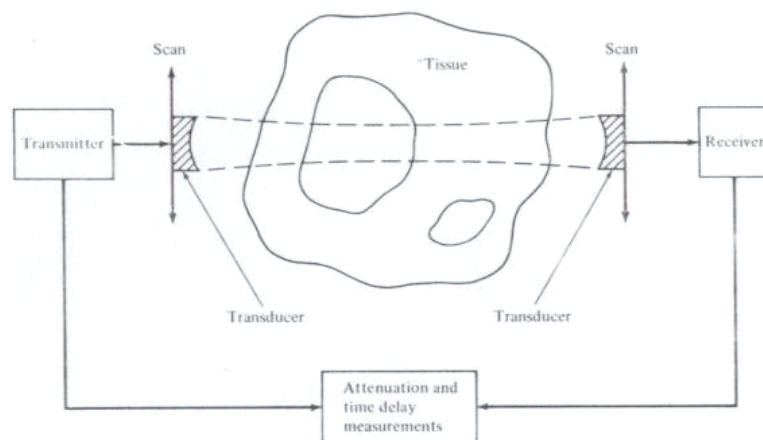


Figura 2.9: Diagrama de bloques de la ecografía en modo C (Cortesía de Juan Ignacio Arribas).

2.2.4. Beneficios, riesgos y limitaciones

A continuación se detallan los beneficios, riesgos y limitaciones del uso de la técnica ecográfica [17]:

Beneficios

- La exploración por ultrasonido no es invasiva (sin agujas o inyecciones).
- Ocasionalmente, un examen por ultrasonido puede resultar incómodo, pero casi nunca es doloroso.
- El ultrasonido es un método que se encuentra ampliamente disponible, es fácil de utilizar y de menor costo que otros métodos por imágenes.
- Las imágenes por ultrasonido son extremadamente seguras y no utilizan radiación ionizante.
- La exploración por ultrasonido proporciona una imagen clara de los tejidos blandos, difíciles de visualizar en las imágenes de rayos X.
- El ultrasonido es capaz de proporcionar imágenes en tiempo real, por lo que es una buena herramienta para guiar procedimientos de mínima invasión tales como las biopsias por aspiración y las aspiraciones con aguja.

Riesgos

Hasta la fecha no se conocen efectos nocivos en humanos con respecto a los ultrasonidos de diagnóstico estándares.

Limitaciones

El aire o el gas producen la reflexión de las ondas de ultrasonido, por lo que la técnica ecográfica no es la adecuada para estudiar el intestino y los órganos que queden ocultos por el intestino. Para los estudios de las afecciones relacionadas con el intestino se emplean otros métodos como los exámenes con bario o la exploración por Tomografía Axial Computerizada (TAC).

Debido a que las ondas acústicas se van atenuando a su paso a través del cuerpo, se hace difícil la exploración de órganos profundos en pacientes de talla grande.

Las masas óseas también reflejan las ondas de ultrasonidos, por lo que solo se puede observar las superficies externas de las estructuras óseas y no su interior (excepto en los infantes ya que poseen más cartílago en sus esqueletos). Para visualizar

la estructura interna de los huesos o de determinadas articulaciones se usan habitualmente otras modalidades de imágenes tales como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

2.2.5. Ecografía prostática

Se trata de un estudio de imagen que se realiza para examinar la próstata y conocer si existen alteraciones en su tamaño o la presencia de nódulos tanto malignos como benignos que puedan afectar a la misma. Este examen se realiza para conocer el estado de la glándula prostática, conocer si existe un crecimiento anormal de la próstata, o si existen nódulos sospechosos de un posible cáncer. Por esta vía también es posible realizar biopsias de próstata para detectar el cáncer precoz en la misma [6].

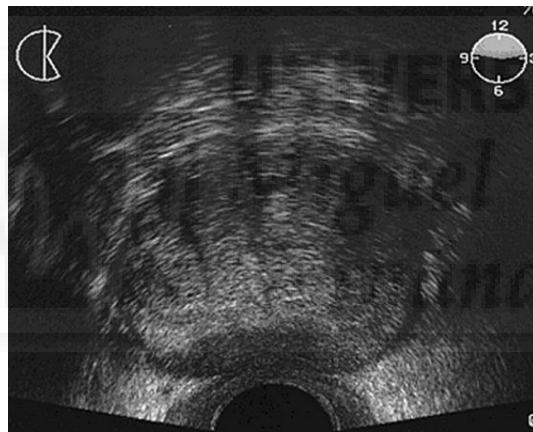


Figura 2.10: Imagen ecográfica de la próstata (Extraído de www.ecodigest.net).

Esta técnica también sirve para valorar las vesículas seminales, conductos eyaculadores y conductos deferentes que puedan estar en relación con infertilidad masculina.

El examen ecográfico consta de varias partes. Para realizar la primera, el paciente debe tener la vejiga llena, por lo que debe beber aproximadamente 4 vasos de agua una hora antes del examen. En esta primera parte, se realiza un estudio de la vejiga llena y posteriormente uno con la vejiga vacía en el que se estudia el residuo postmiccional. Una vez realizados estos estudios, se realiza el examen transrectal para el cual el paciente debe estar acostado en camilla sobre su lado izquierdo y con las piernas flexionales hacia el pecho. Con el paciente en esta postura, se le introduce una sonda cubierta por un preservativo lubricado con gel soluble a través del recto para examinar la próstata y los órganos adyacentes. Este examen se realiza con el

Modo B del ecógrafo, de esta forma es muy sencillo medir el tamaño de la próstata [18].

2.2.6. Ecografía mamaria

La ecografía mamaria sirve para estudiar las mamas bilateralmente en toda su extensión. Se recomienda su realización para detectar nódulos mamarios en mujeres de cualquier edad.

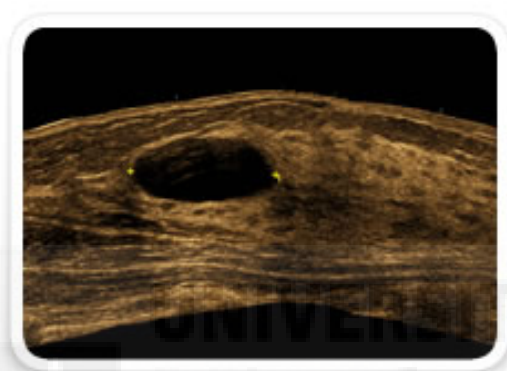


Figura 2.11: Imagen ecográfica de la mama con un nódulo (Extraído de www.ecomedica.med.ec).

La mamografía aporta información tanto de lesiones benignas como de malignas. De encontrarse un nódulo mamográficamente benigno, la ecografía permite conocer su contenido para saber si es sólido (fibroadenoma) o líquido (quiste). Esta clasificación no se puede determinar mediante mamografía. Además permite el estudio diferencial de nódulos o tumores que se palpan en la exploración clínica, así como los que se visualizan en la mamografía, o que eventualmente han sido detectados en estudios de control. También es útil para dirigir la punción de un nódulo y obtener células para el estudio patológico del mismo o para la aspiración de un quiste para drenarlo y así poder enviar su contenido para estudio citopatológico. Si se trata de tumores malignos, la ecografía ofrece información complementaria de vital importancia para su diagnóstico.

Para realizar el examen ecográfico, es necesario que la paciente se acueste boca arriba con las manos detrás de su cabeza y con el pecho descubierto con el fin de poder analizar cada una de las glándulas mamarias. Llegados a este punto, se aplica un gel hidrosoluble previamente calentado sobre la mama a examinar y se realiza el rastreo correspondiente con un transductor específico de tipo lineal y de alta resolución. De esta forma se puede detectar la normalidad o anormalidad de las mismas. La

exploración puede ser libre, pero existen dos opciones bien definidas: la ductal (o radial), y la cartesiana [19].

En la exploración ductal, se coloca un extremo de la sonda en el pezón de la paciente y el otro en la línea vertical hacia arriba, dicho de otra forma, apuntando a las 0 horas. La exploración se realiza manteniendo en su posición el extremo de la sonda que está en el pezón y girando poco a poco el otro extremo hasta realizar una circunferencia completa. De esta forma, se sigue la anatomía de la mama ya que los ductos están situados de forma radial en la glándula, observándose estos en toda su extensión y siendo más sencilla la observación de las posibles anomalías que puedan padecer [11].

En la exploración cartesiana, se realizan barridos con la sonda de forma horizontal o vertical tantas veces como sea necesario hasta cubrir toda la mama. Este procedimiento tiene la desventaja de no seguir la anatomía de la glándula, por lo que se dificulta el seguimiento de los ductos. Este tipo de exploración es la que utilizan los dispositivos de exploración automáticos que hay en el mercado actualmente [20][21].

Cabe destacar que el análisis ecográfico es considerado un método importante para la detección del cáncer mamario [11].

2.2.7. Ecografía tiroidea

Es un examen de imagen que se utiliza para observar la glándula tiroidea. Esta glándula está ubicada en el cuello y regula el metabolismo del organismo.

El objetivo del estudio es determinar el tamaño de la glándula tiroidea y la presencia o no de nodulaciones que puedan estar en relación con bocio o algún nódulo que, por sus características, pueda ser de tipo canceroso [22].

Para realizar este análisis, el paciente debe acostarse en una camilla apoyado sobre la espalda y con el cuello extendido, se aplica el gel soluble y con el transductor se procede a examinar la glándula tiroidea, además de las regiones laterales del cuello en busca de otras anomalías, como por ejemplo, la presencia de ganglios anormalmente grandes o de tipo tumoral. Como en el resto de exámenes descritos anteriormente, la ecografía de tiroidea se realiza en el modo B del ecógrafo [23][24].



Figura 2.12: Imagen ecográfica de la glándula tiroides (Extraído de www.swissrad.com).

2.3. Diagnóstico médico de tumores

En la siguiente sección se realiza un estudio del estado del arte de diferentes técnicas para el diagnóstico médico de tumores.

2.3.1. Localización y extensión del cáncer de próstata

Para ayudar en la predicción de la existencia de cáncer de próstata existen actualmente varios métodos estandarizados: el análisis del Antígeno Prostático Específico (PSA), el tacto rectal, la ecografía transrectal y la biopsia de próstata. Además, una vez que se ha diagnosticado la lesión en la próstata, se debe determinar la extensión tanto local como a distancia de la enfermedad, para ello se realizan la Tomografía Computerizada (TC) y la Gammagrafía ósea.

A continuación se hace una breve descripción de los métodos y de sus capacidades.

PSA:

El análisis del antígeno prostático específico (PSA), una proteína producida por la glándula prostática, mide la concentración del PSA en la sangre. Cuanto más elevada sea la concentración del PSA en un hombre, mayor será la posibilidad de que padezca cáncer de próstata. Sin embargo, hay otras razones por las que puede haber una concentración elevada del PSA, además de que existe la posibilidad de padecer cáncer de próstata sin presentar niveles elevados en el análisis del PSA. El análisis del PSA ha sido usado ampliamente en hombres como herramienta de diagnóstico para el cáncer de próstata. Además, se usa para realizar un seguimiento a hombres que han sido previamente diagnostica-

dos de cáncer de próstata, verificando así si el cáncer ha recurrido (regresado) después del tratamiento inicial o si está reaccionando al tratamiento. Actualmente algunos grupos asesores no recomiendan el uso del análisis del PSA como examen de detección de cáncer de próstata debido a que sus beneficios, son mínimos y los perjuicios pueden ser considerables. Nadie recomienda su uso sin una conversación detallada de las ventajas y desventajas del uso de la prueba [5].

Tacto rectal:

Debido a la proximidad anatómica de la próstata con el recto hace que sea fácilmente accesible a través del orificio anal.

Se trata de una exploración simple y sencilla de realizar para la que no se necesita ningún tipo de tecnología específica. Se lleva a cabo en la misma consulta del médico. Consiste en la introducción de uno de los dedos del explorador protegido por un guante, y lubricado, a través del ano. Permite palpar la superficie de la próstata situada en la parte anterior del recto.

Se trata de una maniobra que puede resultar algo desagradable o incómoda, pero en absoluto dolorosa. Es una prueba de corta duración que permite obtener información clínica muy valiosa al urólogo.

Las alteraciones que se pueden detectar mediante un tacto rectal y que nos pueden hacer sospechar de la presencia de un cáncer de próstata son:

- Nódulos o irregularidades en la superficie.
- Aumento de la consistencia en una porción de la próstata o de manera difusa.
- Alteración en los bordes de la glándula.
- Palpación excesivamente dolorosa.

Aunque la palpación de la próstata sea normal, no excluye la presencia de un posible foco de cáncer. Tan sólo expresa que este no es palpable. Existen cánceres que bien por su pequeño tamaño, o bien porque se hallan situados en zonas internas no palpables, resultan indetectables mediante este tipo de exploración [4].

Ecografía transrectal:

Es una técnica que permite visualizar la próstata y las vesículas seminales mediante el empleo de ultrasonidos. Habitualmente se realiza por un radiólogo o un urólogo. Se lleva a cabo introduciendo una sonda emisora de ultrasonidos a

través del ano. Esta sonda es redonda y alargada con un diámetro aproximado de 1,5-2 cm. La sonda recoge los ecos (ondas de ultrasonido rebotadas al llegar a los tejidos) y mediante la transformación de estos en señales eléctricas, son convertidos en imágenes que se visualizan en un monitor.

La ecografía transrectal permite detectar algunos tumores situados en el interior de la próstata, que serían inaccesibles al tacto rectal, así como examinar el estado de las vesículas seminales y su posible afectación en el proceso canceroso.

Es una exploración que va a producir una sensación incómoda y algo molesta, no siendo en ningún caso dolorosa. Habitualmente, en su realización no se emplean más de 10 minutos.

No todas las lesiones sospechosas que se identifican se corresponden con un cáncer, ni todos los cánceres son visibles con la ecografía transrectal. Por esta razón, actualmente no es empleada de manera rutinaria en el diagnóstico del cáncer de próstata.

La mayor utilidad de la ecografía transrectal en estos momentos es la de servir como guía para la realización de biopsias de próstata, permitiendo elegir las áreas de dónde se quieren obtener las muestras de tejido para su estudio, bien sean de lesiones sospechosas, o bien sean de tejido con características ecográficas normales [18].

Biopsia de próstata:

Constituye la prueba determinante en el diagnóstico del cáncer de próstata. Consiste en la obtención de muestras de tejido prostático con la ayuda de un ecógrafo transrectal. A la sonda de ecografía se le incorpora un dispositivo a través del cual se introduce una aguja larga y fina con la que se realiza la punción y biopsia.

Las muestras de la próstata se envían al anatomopatólogo (especialista que analiza y estudia los tejidos), quien tras analizarlas con el microscopio, emite el diagnóstico, confirmando si están o no afectadas por cáncer [25].

Requiere una preparación previa que consiste en la administración de antibióticos de amplio espectro para evitar infecciones.

Es una prueba relativamente sencilla y corta. La duración del procedimiento oscila entre 15 y 30 minutos. Generalmente es bien tolerada por el paciente, el cual no necesita ingreso hospitalario ni empleo de anestesia general, salvo en personas que tengan problemas anorrectales que pueden requerir anestesia. Con frecuencia, se puede realizar una actividad normal después de someterse a ella.

La realización de biopsias de próstata puede provocar algunas complicaciones, que en la mayoría de las ocasiones se superan sin dejar secuelas. Las más frecuentes son:

- Hemorragia: pudiendo presentar sangre con la emisión de semen, orina o heces.
- Infección urinaria o prostática.
- Retención urinaria.

Tomografía computerizada:

Es una prueba radiológica que mediante el empleo de Rayos-X y un sofisticado hardware, permite la obtención de imágenes bastante precisas de la zona del cuerpo explorada. En el caso de la próstata, su utilidad fundamental es determinar si el cáncer ha sobrepasado los límites de la glándula prostática, afectando a las vesículas seminales o invadiendo los ganglios linfáticos relacionados con la próstata. Es una exploración absolutamente indolora, que con cierta frecuencia precisa una inyección intravenosa de contraste.

Gammagrafía ósea:

Es una exploración muy sensible para determinar la existencia de metástasis óseas, es decir, implantación de tejido tumoral en los huesos, por los que el cáncer de próstata tiene particular afinidad. Se lleva a cabo mediante la inyección intravenosa de una sustancia radioactiva (radiotrazador o isótopo) que se fija en los huesos. Posteriormente, con un lector de radiactividad se pueden reconocer y localizar la presencia de focos de metástasis. Al igual que las anteriores, no supone ninguna experiencia dolorosa.

De todos los métodos descritos, las biopsias de próstata es el único capaz de asegurar que existe cáncer en la próstata. Este método puede dar una localización aproximada de la ubicación del cáncer, pero insuficiente, ya que solo explora la pequeña zona donde se insertan las agujas [25].

No se ha encontrado en la literatura ningún método de predicción de la posición y la extensión del cáncer de próstata que se ayude de algoritmos de predicción alimentados con los resultados de las biopsias de próstata.

2.3.2. Registro del cáncer en un modelo 3D de la mama a través de imagen ultrasónica

Actualmente existen dos herramientas comerciales para la realización de ecografía 3D y posterior reconstrucción de la mama. En estas herramientas es posible marcar los tumores y guardar la información obtenida para futuras consultas. A continuación se realiza una breve descripción de estas herramientas:

SIEMENS Acuson S2000 [21]:

- El sistema proporciona resultados consistentes, reproducibles y que son independientes del operador. Tiene una alta resolución de imagen y la paciente no está expuesta a radiación.
- A diferencia de los exámenes con sonda ecográfica móvil, el sistema ACUSON S2000 puede generar una vista coronal de la mama, lo que proporciona una perspectiva más similar a la vista de un cirujano durante la cirugía.
- Incluye presentación de informes BI-RADS de forma semiautomática, análisis eficiente de las imágenes 3D y un interfaz de usuario customizable.
- Es ergonómico, y durante la realización del examen no necesita las manos del operador. Cuenta con una pantalla táctil.



Figura 2.13: SIEMENS Acuson S2000 (Extraído de www.healthcare.siemens.com).

U Systems ABUS [20]:

- El sistema ABUS es el único sistema de ultrasonidos específicamente aprobado por la FDA para la visualización del cáncer de mama en pacientes

con mama densa.

- Está diseñado para escanear automáticamente la mama de la paciente, capturando múltiples imágenes ecográficas y mostrándolas en 3D para que puedan ser evaluadas por un médico. El sistema ABUS es ideal para pacientes con mama densa, para las cuales la efectividad de la mamografía es limitada.
- El transductor que usa el sistema es el LHD14-6 de 14 MHz, que proporciona un volumen 3D de 15cm x 17cm x 5.0cm. Su alta frecuencia base produce unas imágenes con un nivel de detalle muy alto, y su ancho de banda proporciona un alto contraste, resultando en un nivel de detalle anatómico muy preciso.
- El sistema cuenta con la estación de trabajo somo-VIEWer para la interpretación de los datos obtenidos por el sistema. Esta estación de trabajo permite una revisión de las imágenes rápida, así como la posibilidad de almacenaje en PACS.
- Los volúmenes 3D se presentan en una vista coronal de 2mm de grosor patentada. Esta vista permite un análisis rápido e intuitivo de la anatomía y patología intrincada de la mama.

Ambos sistemas son sistemas cerrados, es decir, no es posible dotar a un ecógrafo estándar de estas capacidades por lo que hay que adquirir el sistema hardware completo para poder hacer uso de sus funciones específicas. Además, estos sistemas realizan la exploración siguiendo coordenadas cartesianas y no polares como en el sistema presentado en esta tesis doctoral. Esto tiene como consecuencia que la exploración de los ductos no sea continua por lo que su resolución depende de la densidad de imágenes de la exploración.

2.3.3. Elastografía Ecográfica para la clasificación de nódulos tiroideos

El tejido de los tumores malignos tiene por lo general una consistencia más dura que el tejido de los tumores benignos. La elastografía ecográfica (EE) mide el grado de elasticidad de los tejidos bajo su estudio mediante la aplicación de una fuerza externa a la sonda ecográfica en el momento de la toma de imágenes. De esta forma es posible diferenciar entre lesiones benignas y malignas [26].

Las técnicas de elastografía que se están usando actualmente se pueden dividir en dos: técnicas por compresión y técnicas “Shear-wave”. Las técnicas por compresión



Figura 2.14: U Systems ABUS (Extraído de u-systems.com).

requieren que el médico presione ligeramente la sonda ecográfica sobre el paciente para recabar datos con el tejido levemente comprimido. Estos datos se comparan con otros de la misma región pero sin presión, calculándose de este modo la elasticidad de los diferentes tejidos presentes en la imagen. Las técnicas “Shear-wave” se basan en la conformación de una onda de presión por la misma sonda ecográfica y el análisis posterior de esa misma onda rebotada en los diferentes tejidos [27]. El sistema diseñado en la presente tesis doctoral utiliza la técnica de compresión. A continuación se muestra una tabla comparando las características de los dos métodos:

	<i>Compresión</i>	<i>Shearwave</i>
<i>Salida</i>	Rigidez relativa	Rigidez absoluta
<i>Frame rate</i>	Hasta 30 FPS	Hasta 2 FPS
<i>Energía en el paciente</i>	Despreciable	Alta

Tabla 2.1: Tabla comparativa de las distintas técnicas de elastografía (Cortesía de Ultrasonix).

Como se observa en la Tabla 2.1 [28], ambos métodos tienen sus ventajas e inconvenientes. La elastografía por compresión obtiene una frecuencia de imágenes mucho mayor que la elastografía “Shear-wave”, por lo que para visualizar en tiempo real la rigidez, la elastografía por compresión se comporta bastante mejor. La energía que se transmite al cuerpo del paciente es mucho menor en el caso de la elastografía por compresión, lo que es una ventaja. Sin embargo, la elastografía “Shear-wave” presenta datos de rigidez absoluta, con lo que los resultados son comparables entre distintas sesiones e incluso entre distintos pacientes.

En cuanto a los sistemas que usan compresión mediante la presión con la sonda, toda la literatura consultada hace uso del ecógrafo Hitachi Logos EUB 8500 [29] que hace uso de un software propietario y cerrado para aplicar los algoritmos elastográficos. Ultrasonix Systems [28] también posee un software propietario para dotar a sus ecógrafos de capacidades elastográficas. Sin embargo, no se ha encontrado en la literatura ninguna referencia de su uso. Ambos sistemas utilizan una gama de colores para presentar los resultados de la elastografía. En la Figura 2.15 se muestra una imagen de la interfaz del Hitachi Logos EUB 8500.

Philips Healthcare por su parte, posee un único sistema en su gama de ecógrafos que utiliza la técnica “Shear-wave”. Este ecógrafo es el modelo Philips iU22[30]. La Figura 2.16 muestra un ejemplo de su interfaz.

Todos los sistemas descritos anteriormente son sistemas propietarios y cerrados, lo que implica que para poder usar el software que da capacidades elastográficas a

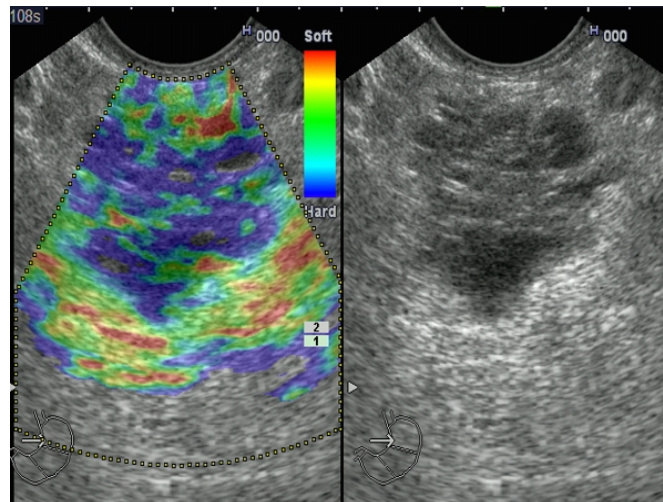


Figura 2.15: Interfaz del sistema de Hitachi (Cortesía de Hitachi Medical Systems).

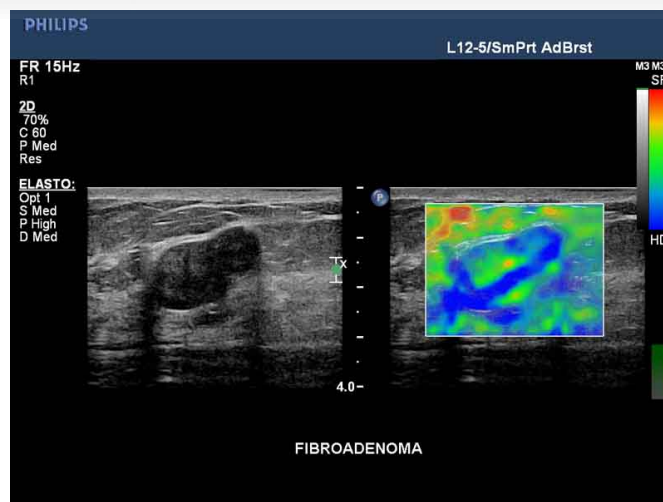


Figura 2.16: Interfaz del sistema de Philips (Cortesía de Phillips Healthcare).

los ecógrafos, hay que adquirir sistemas de la marca y en la mayoría de los casos un sistema en concreto, por lo que si se quisiese dotar a un hospital de un sistema de ecografía elastográfica habría que adquirir un sistema completo y por lo tanto muy costoso.



Capítulo 3

Aplicación para la predicción y
localización del cáncer de próstata.



3.1. Introducción

La Prostatectomía Radical (PR) es uno de los principales tratamientos para el cáncer de próstata que queda confinado dentro de la glándula. Consiste en la extirpación de toda la glándula prostática y de algunos tejidos de alrededor de esta. La cirugía puede realizarse con una aproximación retropúbica abierta radical, con una aproximación perineal radical, con una aproximación laparoscópica transperitoneal o con una aproximación extraperitoneal radical. Independientemente de la técnica, los objetivos de la PR son: eliminar el cáncer completamente con márgenes quirúrgicos negativos, reducir al mínimo las complicaciones perioperatorias y optimizar la recuperación de la potencia y la continencia urinaria. Para cumplir con estos objetivos en hombres con función eréctil normal, los cirujanos tienen que lograr la preservación bilateral de los fascículos neurovasculares, así como una disección apical precisa con un trauma mínimo para el esfínter de la uretra. Teóricamente, esto se puede lograr en todos los pacientes con el cáncer limitado al órgano. Sin embargo, el poder recuperar la función eréctil y evitar los márgenes quirúrgicos positivos no son resultados independientes, y lograr el resultado en uno puede comprometer al otro. En estudios con series de intervenciones grandes, la tasa de márgenes quirúrgicos positivos puede ser tan alta como 23% [31], aunque existe una amplia evidencia de que el control del cáncer y los resultados funcionales pueden variar entre los cirujanos [32]. Antes de la operación, el proceso de planificación de la PR se basa en el estadio, tratando de definir con precisión la ubicación y el tamaño del tumor dentro de la próstata. El tacto rectal es actualmente la modalidad más utilizada para definir la extensión. En concreto, en el Hospital La Fe de Valencia, que es el centro con el que se colaboró en el desarrollo del trabajo presentado en este capítulo, ésta es la modalidad comúnmente utilizada. Sin embargo, a pesar de técnicas avanzadas como la tomografía por resonancia magnética, ecografía transrectal duplex o tomografía por emisión de positrones, no existe tecnología que pueda mapear con precisión el cáncer de próstata en la glándula. Por lo tanto, para planificar la cirugía, los urólogos del Hospital La Fe se basan principalmente en la información proporcionada por el examen histopatológico de la biopsia. No obstante, los procedimientos de biopsia transrectal estándar fueron desarrollados para mejorar la detección del cáncer de próstata, pero no para ubicar o estadiar con precisión dicho cáncer. Los procedimientos que se siguen para realizar biopsias en la actualidad, tienen una precisión muy limitada a la hora de determinar la posición y el tamaño del tumor dentro de la próstata. Se puede tener una idea aproximada de la posición del tumor considerando la posición de las muestras positivas de la biopsia. De la misma forma, se puede tener una idea aproximada del volumen del tumor considerando el número de muestras positivas y la longitud o porcentaje

de tumor en esas muestras [25]. Los patólogos documentan la información histopatológica de las biopsias sobre papel. Por lo tanto, antes de comenzar con la cirugía, el cirujano tiene que realizar un ejercicio de abstracción mental para visualizar esa información escrita para planificar la cirugía. La abstracción y visualización mental son habilidades individuales que pueden presentarse en diferentes niveles dependiendo del cirujano. Esto puede explicar la diferencia en los resultados para la PR que hay entre diferentes cirujanos experimentados. El objetivo en el proceso de creación de esta aplicación fue crear una herramienta 3D para facilitar la visualización de la localización y el tamaño de los tumores dentro de la próstata. Esta herramienta debía estar basada en modelos matemáticos predictivos desarrollados con la información de las muestras de las biopsias.

3.2. Materiales y métodos

3.2.1. Hardware y software

La realización del trabajo presentado en este capítulo se ha ejecutado sobre un computador iMac 5,1 de la marca Apple, donde se han desarrollado toda la programación y pruebas. En cuanto al software, se ha empleado:

- **XCode** como entorno de programación [33].
- **Librerías Qt** para la programación de la interfaz gráfica de usuario (GUI) [34].
- **Librerías VTK** para la visualización de las figuras 2D y 3D. Estas librerías de código abierto permiten la visualización 2D y 3D de imágenes medicas [35] [36].
- **Software WEKA** para las tareas de generación de modelos y clasificación. WEKA es una colección de algoritmos de aprendizaje para máquinas enfocado a tareas de minería de datos. WEKA contiene herramientas para preprocesamiento de datos, clasificación, regresión, clustering, asociación de reglas y visualización [37] [38].

3.2.2. Técnicas de minería de datos

Bajo el nombre de minería de datos se engloba todo un conjunto de técnicas encaminadas a la extracción de conocimiento procesable, implícito en las bases de

datos.

Las bases de la minería de datos se encuentran en la inteligencia artificial y en el análisis estadístico. Mediante los modelos extraídos utilizando técnicas de minería de datos se aborda la solución a problemas de predicción, clasificación y segmentación.

Las técnicas de la minería de datos no son más que algoritmos, más o menos sofisticados, que se aplican sobre un conjunto de datos para obtener ciertos resultados.

Unas de las técnicas más representativas y que se utilizarán en la aplicación desarrollada (que se presenta en la próxima sección) son [39]:

- **Redes Neuronales (RRNN):** Son un paradigma de aprendizaje y procesamiento automático inspirado en la forma en que funciona el sistema nervioso de los animales. Se trata de un sistema de interconexión de neuronas en una red que colabora para producir un estímulo de salida. Algunos ejemplos de red neuronal son:
 - El Perceptrón.
 - El Perceptrón Multicapa.
 - Redes de Kohonen.
- **Regresión Logística:** Es útil para modelar la probabilidad de un evento ocurriendo como función de otros factores. Es un modelo lineal generalizado que usa como función de enlace la función *logit*. La regresión logística es usada extensamente en las ciencias médicas y sociales.
- **Árboles de decisión:** Un árbol de decisión es un modelo de predicción utilizado en el ámbito de la inteligencia artificial. Dada una base de datos se construyen estos diagramas de construcciones lógicas, muy similares a los sistemas de predicción basados en reglas, que sirven para representar y categorizar una serie de condiciones que suceden de forma sucesiva, para la resolución de un problema. Algunos de los ejemplos de árboles de decisión son:
 - Algoritmo ID3.
 - C4.5.
- **Clasificadores Bayesianos:** Estos engloban a los clasificadores Bayesianos ingenuos. Un clasificador Bayesiano ingenuo (Naive Bayes) es un clasificador probabilístico basado en el teorema de Bayes y algunas hipótesis simplificadoras adicionales. Es a causa de estas simplificaciones, que se suelen resumir en la hipótesis de independencia entre las variables predictoras, que recibe el apelativo de ingenuo.

3.2.3. Aplicación iProstate

iProstate es el nombre de la aplicación que se creó para generar una representación 3D de la próstata del paciente con la localización del cáncer y su extensión a partir de su informe anatomopatológico.

La aplicación iProstate consta de varios módulos que realizan diferentes funciones:

- **Base de Datos:** Almacena la información de los pacientes.
- **Entrenamiento:** Genera los diferentes modelos de predicción citados en el apartado anterior. Uno de los objetivos primarios de esta aplicación era seleccionar cual de estos modelos predictivos se comporta mejor en el caso de la predicción de la extensión del cáncer de próstata.
- **Test:** Genera un diagnóstico para la posición y extensión del cáncer para un determinado paciente.

En la Figura 3.1 se muestra un esquema de la aplicación iProstate.

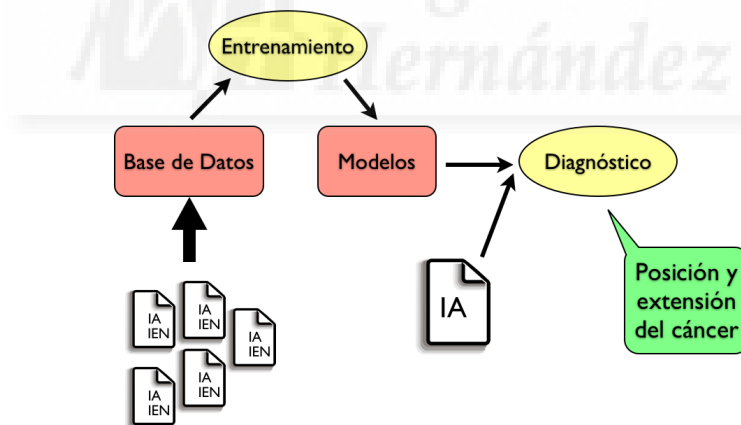


Figura 3.1: Esquema general de la aplicación iProstate.

A continuación se detallan los módulos de los que consta la aplicación iProstate..

Base de datos

El núcleo de la aplicación iProstate es su base de datos. Esta base de datos se creó en un principio con los informes anatomopatológicos de 277 pacientes que

fueron sometidos a una prostatectomía radical. En la Figura 3.2 se señala la parte del esquema de la aplicación que corresponde a este módulo.

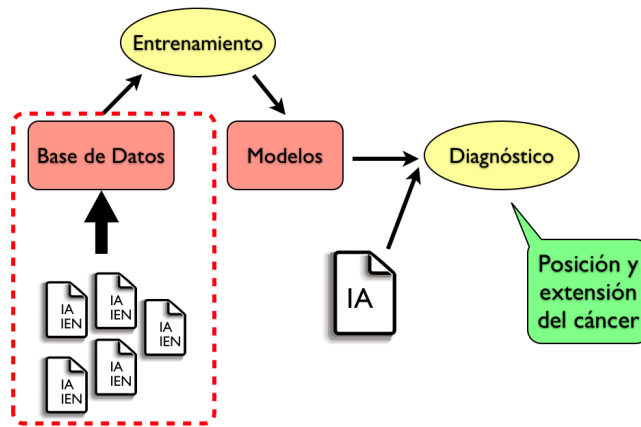


Figura 3.2: Esquema de iProstate con el módulo Base de Datos resaltado.

En esta base de datos se guarda la siguiente información:

- Longitud de los tubos de la biopsia (mm).
- Porcentaje de tumor en los tubos (%).
- Suma de Gleason ($x + y$).
- PSA (ng/ml).
- Volumen de la próstata (mm^3).
- Valoración de la correlación (0 – 10).
- Esquema de la glándula prostática con la extensión de la neoplasia.

Cada paciente tiene dos informes, el informe anatomopatológico (IA) que es el que se obtiene antes de realizar la cirugía y que contiene los 5 primeros puntos (a - e) anteriormente mencionados, y el informe de la extensión de la neoplasia (IEN) (Figura 3.5 izquierda) que contiene el último punto (g) y que se obtiene tras la realización de la prostatectomía radical (PR), indicando mediante tinta negra sobre un esquema predeterminado, dónde se ha encontrado cáncer.

Para relacionar la IEN y la IA, se ha definido un nuevo parámetro denominado *Valoración de la Correlación* (VC) cuya finalidad es medir la correlación que hay entre el IA y el IEN, esto es, si en la biopsia previa a la PR para una determinada

zona de la próstata aparece cáncer, posteriormente a la PR debería aparecer cáncer en el IEN para que se diese una buena correlación. El parámetro VC se introdujo para hacer la selección de los informes a emplear antes de la generación de los modelos predictivos. Este proceso se hace para evitar la inserción de errores en los modelos por la introducción de un informe erróneo. Para asignar esta puntuación de un modo totalmente objetivo, se hizo uso de la Tabla 3.1 y la Figura 3.3. La tabla muestra una forma de puntuar las biopsias frente a la extensión de la neoplasia teniendo en cuenta la denominación de zonas apical, medial y craneal definida en la Figura 3.3 (derecha). Esta definición es una versión de la normal a la que se le han extendido los bordes de cada zona (craneal, medial y apical). De este modo se tienen en cuenta los pequeños errores que los médicos puedan cometer en la toma de biopsias.

Biopsia (Cáncer)	IEN (Cáncer)	VC
SI	NO	-1
SI	SI	+1
NO	NO	0
NO	SI	0

Tabla 3.1: Puntuación del parámetro *Valoración de la Correlación*

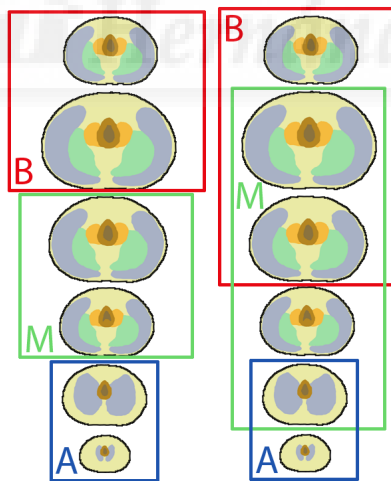


Figura 3.3: Definición de las áreas de la próstata. Normal: izquierda. Extendida: derecha.

Una vez que se le da la puntuación a cada biopsia del informe, la siguiente fórmula se definió para obtener el parámetro VC.

$$VC = 10 \frac{(Positivos - Negativos)}{Total} \quad (3.1)$$

De esta forma se puntuaron los 277 informes iniciales. La base de datos se usó para entrenar los modelos predictivos que se utilizaron posteriormente para predecir la posición y extensión del cáncer. Cuantos más pacientes tuviese la base de datos, mejores modelos se obtendrían. Se consideró que los 277 pacientes disponibles inicialmente era un número suficiente, aunque posteriormente se fue ampliando esta cantidad. La aplicación iProstate tiene un módulo llamado *Base de Datos* en el que se pueden introducir pacientes con todos sus datos en la base de datos de la aplicación. La Figura 3.4 muestra el aspecto de este módulo.

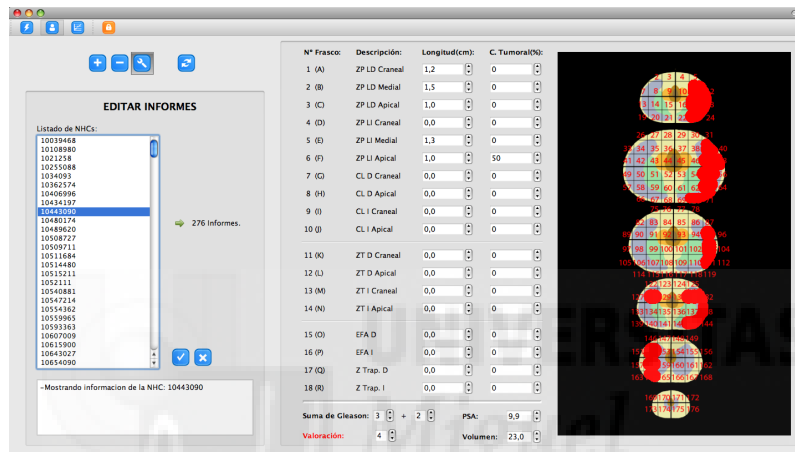


Figura 3.4: Módulo Base de Datos de iProstate.

Para introducir el IEN, se empleó el modelo utilizado en el Hospital de La Fe de Valencia, Figura 3.5 (izquierda). Se copió el modelo de la próstata y se insertó en el GUI del módulo *Base de Datos*. El modelo de la próstata se dividió en una cuadrícula con 176 regiones susceptibles de padecer neoplasia.

Para marcar las regiones con cáncer las regiones con cáncer (en negro en el dibujo) se hace click sobre la región correspondiente en la interfaz de la aplicación. Las regiones cambian a color rojo una vez que se seleccionan, indicando la presencia de cáncer.

Además de ser necesaria para los demás módulos de la aplicación, esta base de datos puede servir para almacenar toda la información de los pacientes descrita anteriormente en formato digital en el hospital. De esta manera, esta información puede ser consultada de una forma rápida y cómoda.

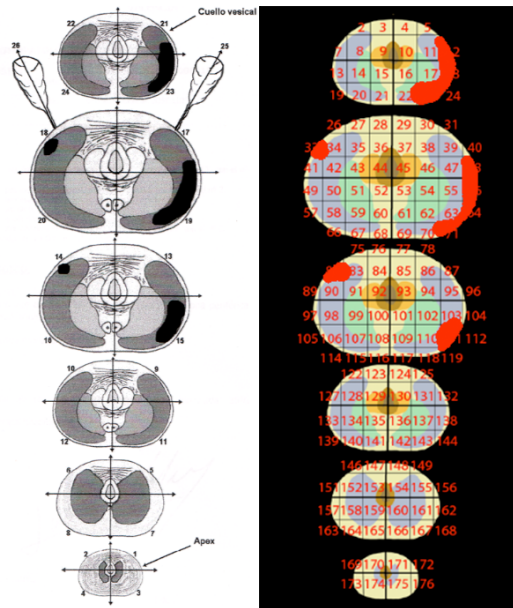


Figura 3.5: Modelo de la próstata del Hospital La Fe; izq. Modelo de iProstate; der.

Entrenamiento de la base de datos

En la fase de entrenamiento, la aplicación hace uso de todos los informes presentes en la base de datos para generar los modelos de predicción. Estos modelos son usados más tarde para predecir la posición y extensión del cáncer en pacientes a los que todavía no se les ha practicado cirugía. En la Figura 3.6 se señala la parte del esquema de la aplicación que corresponde a este módulo.

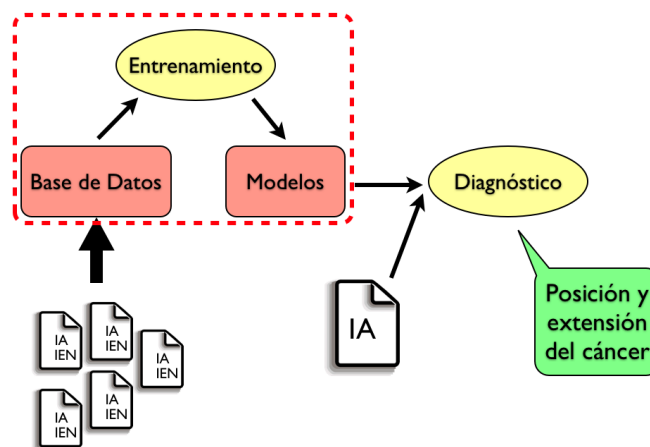


Figura 3.6: Esquema de iProstate con el módulo de entrenamiento resaltado.

En esta fase se genera un modelo de predicción para cada región de la prósta-

ta. En total se generan 176 modelos (uno por región) por cada clasificador que se quiere testear. Para esta versión de la aplicación, se generaron los modelos usando los informes anatomopatológicos de 277 pacientes a los que se le había practicado una prostatectomía radical. Para generar estos modelos la aplicación hace uso de la herramienta WEKA. La Figura 3.7 muestra el diagrama de flujo de la etapa de entrenamiento.

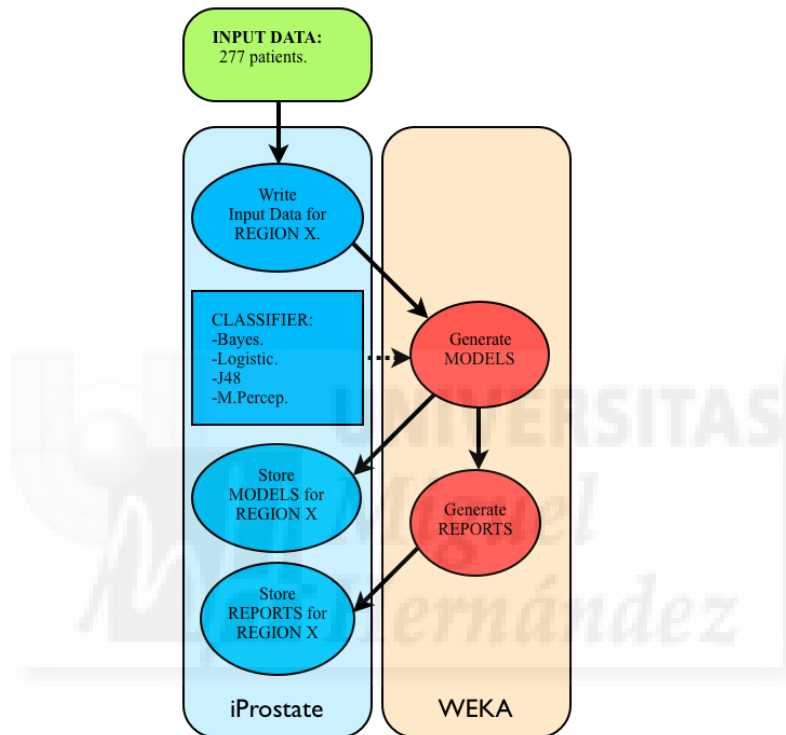


Figura 3.7: Diagrama de flujo de la fase de entrenamiento de iProstate

Realización del diagnóstico

El módulo “*Test*” es el que se utilizará para predecir la presencia y posición del cáncer en un determinado paciente. En este módulo se introducen los datos del paciente a la aplicación mediante una interfaz idéntica a la del módulo “*Base de Datos*”, como se muestra en la Figura 3.8.

Los datos de entrada al clasificador se obtienen del informe anatomopatológico de la biopsia, así como de la ecografía. Estos datos son:

- a) Longitud de las muestras biopsiadas.

Nº Frasco:	Descripción:	Longitud(cm):	C. Tumoral(%):
1 (A)	ZP LD Craneal	2,0	2
2 (B)	ZP LD Medial	2,0	0
3 (C)	ZP LD Apical	3,0	20
4 (D)	ZP LI Craneal	2,5	0
5 (E)	ZP LI Medial	1,9	0
6 (F)	ZP LI Apical	1,5	0
7 (G)	CL D Craneal	3,0	12
8 (H)	CL D Apical	2,0	2
9 (I)	CL I Craneal	2,0	0
10 (J)	CL I Apical	1,2	0
11 (K)	ZT D Craneal	0,0	0
12 (L)	ZT D Apical	0,0	0
13 (M)	ZT I Craneal	0,0	0
14 (N)	ZT I Apical	0,0	0
15 (O)	EFA D	0,0	0
16 (P)	EFA I	0,0	0
17 (Q)	Z Trap. D	0,0	0
18 (R)	Z Trap. I	0,0	0

Suma de Gleason: 3 + 4
 PSA: 12,5
Volumen: 50,6

Figura 3.8: Interfaz del módulo Test

- b) Porcentaje tumoral de las muestras.
- c) Suma de Gleason.
- d) PSA.
- e) Volumen de la glándula.

Una vez introducidos los datos de entrada y dada la orden de testear los datos del paciente, la aplicación hace uso de los modelos previamente generados por WEKA para calcular la posición del cáncer en la próstata y la probabilidad de acierto en cada uno de los puntos. Una vez que se han calculado todos estos datos, iProstate procede a su representación. En la Figura 3.9 se señala la parte del esquema de la aplicación que corresponde a la realización del diagnóstico.

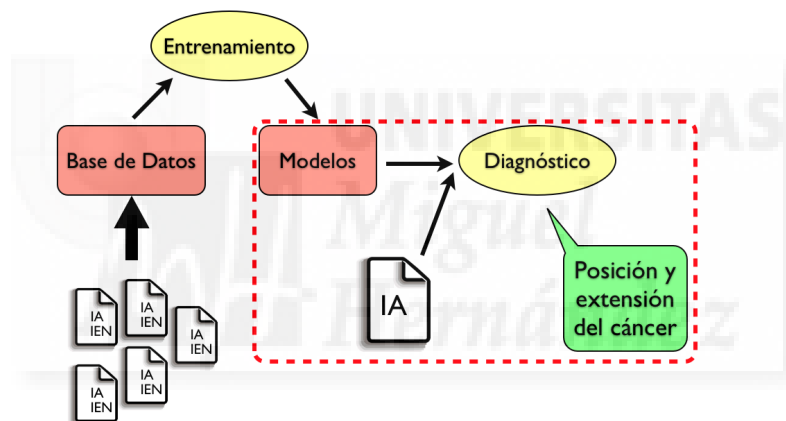


Figura 3.9: Diagrama de iProstate con el módulo de test resaltado.

Para representar la presencia y posición del cáncer y la probabilidad de acierto del algoritmo para esa zona, se generan dos dibujos, uno en 2D y otro en 3D. La representación en 2D sigue el esquema utilizado para la introducción de datos en el módulo “*Base de Datos*”, mientras que la representación en 3D utiliza una reconstrucción tridimensional de la próstata basada en el esquema 2D. El resultado se muestra en la Figura 3.10 y la Figura 3.11 .

A la representación tridimensional de la próstata se le puede aplicar rotaciones en cualquier eje así como zoom. También se puede modificar la transparencia de cada zona (representadas en diferente color) hasta hacerla invisible o totalmente opaca. Ejemplos de estas funcionalidades se muestran en la Figura 3.12 . Estas pueden ser de gran ayuda al cirujano, ya que puede centrarse en zonas más específicas, o puede situar la próstata con la misma orientación que en la intervención real.

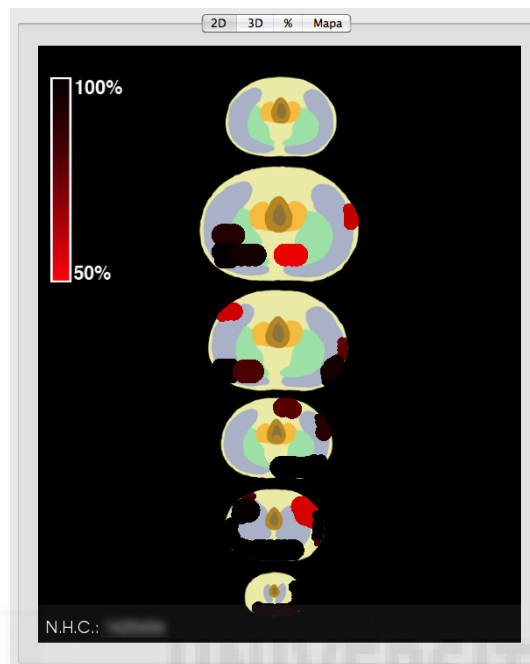


Figura 3.10: Vista 2D de la predicción de iProstate.



Figura 3.11: Vista 3D de la predicción de iProstate.

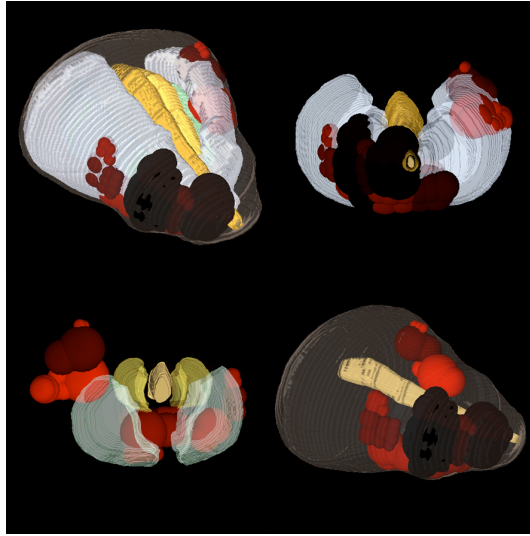


Figura 3.12: Diferentes ángulos y parámetros para la vista 3D de iProstate

Se ha seguido un código de colores que va desde el rojo vivo al negro para la representación del cáncer. Este código indica la probabilidad de acierto que tiene WEKA en su predicción. El código de colores se muestra en la Figura 3.13.



Figura 3.13: Código de colores para la probabilidad de presencia de cáncer.

La aplicación iProstate también muestra dos ventanas más de diagnóstico. Una de ellas muestra la probabilidad total de cáncer por regiones teniendo en cuenta todos los informes de la base de datos. Una captura de esta ventana se muestra en la Figura 3.14 . La otra ventana muestra la probabilidad de cáncer por cuadrantes de la próstata. La Figura 3.15 muestra una captura de esta ventana.

En la Figura 3.16 se muestra el esquema general de funcionamiento de la fase test de la aplicación.

Representación 3D de la próstata real del paciente

La aplicación iProstate permite insertar la morfología real de la próstata del paciente mediante un conjunto de ecografías previamente tomadas por el médico.

Para crear el modelo en 3D de la próstata del paciente, el médico inserta el set

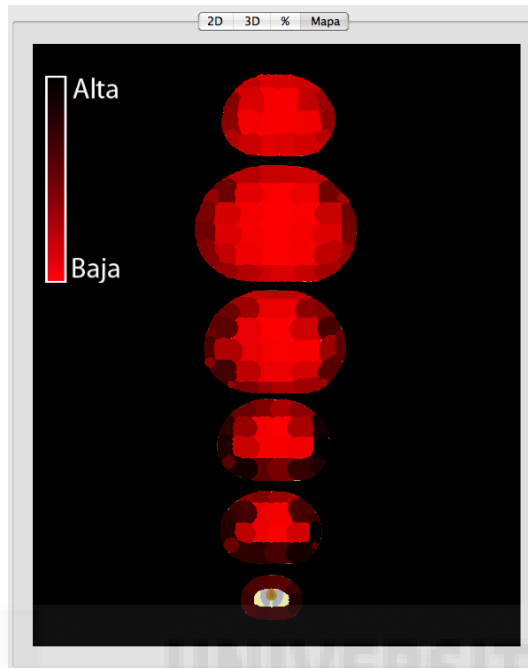


Figura 3.14: Mapa de probabilidad de cáncer en la próstata calculado por iProstate.



Figura 3.15: Mapa de probabilidad de cáncer por regiones para un paciente dado.

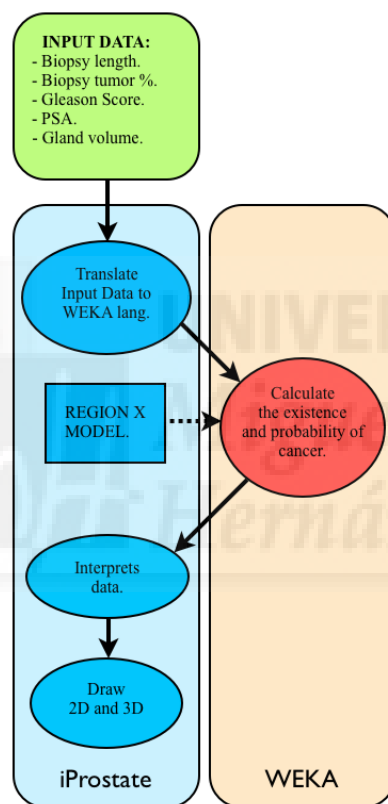


Figura 3.16: Diagrama de flujo para la predicción.

de imágenes ecográficas de la próstata, indicando el ancho y alto de los cortes de la próstata y la separación entre cortes. Seguidamente marca la próstata en cada imagen mediante una herramienta de dibujo implementada en el módulo. A partir de aquí, iProstate generará un modelo de prostata en 3D utilizando la técnica de Marching Cubes [40] (ver Figura 3.17)

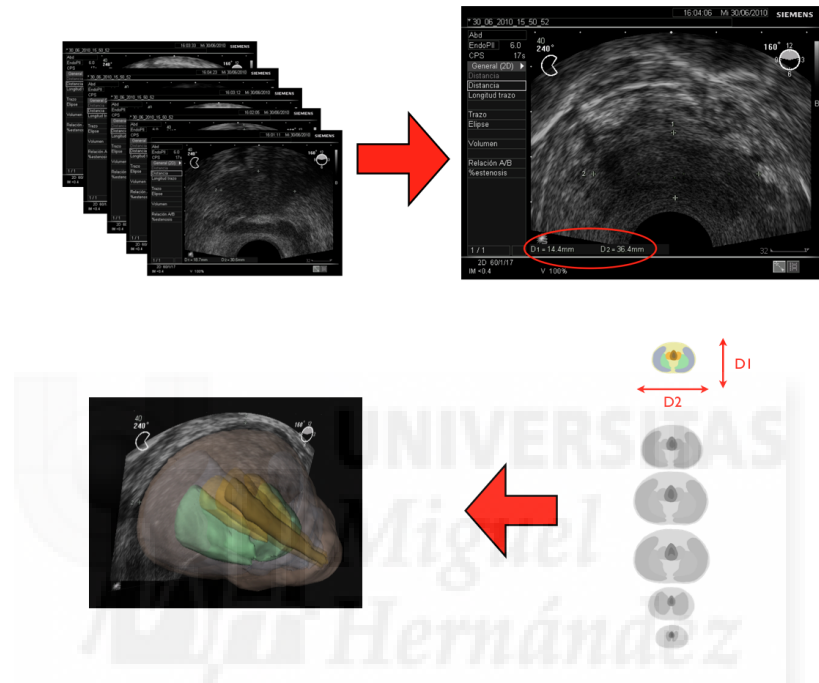


Figura 3.17: Esquema de la reconstrucción de la próstata real del paciente.

En el módulo de visualización en 3D, se pueden superponer las imágenes ecográficas reales sobre la representación 3D para comprobar si se observa alguna anomalía en las zonas en las que se predice cáncer.

Estadísticas

En la fase de entrenamiento, WEKA realiza una serie de tests para comprobar el comportamiento de los modelos que genera. WEKA utiliza todos los IA con sus respectivos IEN para la generación de los modelos, pero deja algunos fuera de la fase de entrenamiento para poder utilizarlos más tarde para probar la eficacia de los modelos que ha generado. Si se utilizasen los mismos informes para generar los modelos y para probarlos saldrían unos resultados excelentes que no reflejarían la realidad. Esta técnica de test se llama Cross-Validation. De todos los parámetros que calcula WEKA en los Cross-Validation Tests se eligieron el CCI y el TPR para

presencia y ausencia de cáncer.

A continuación se hace una breve descripción de estos parámetros:

- **CCI** (Correct Classified Instances) es un parámetro que calcula la proporción de instancias correctamente clasificadas del total de instancias. Este parámetro muestra que porcentaje del total de predicciones han sido correctas para una región en concreto.
- **TPR** (True Positive Rate) es un parámetro específico para cada clase en el clasificador. En este caso hay dos clases: Sano y Cáncer. El TPR calcula la proporción de instancias correctamente clasificadas de una clase de entre el total de instancias clasificadas que pertenecen a esa clase.

El módulo "*Estadísticas*" de la aplicación iProstate muestra una tabla con los valores medios de los parámetros CCI y TPR para todas las regiones de la próstata, así como gráficas para todos estos parámetros y clasificadores.

3.3. Resultados y discusión

Se generaron modelos para 4 tipos distintos de clasificadores para comprobar cual de ellos proporcionaba el mejor funcionamiento con la aplicación. Los clasificadores fueron los siguientes:

Red Neuronal

El modelo de red neuronal utilizado fue el Perceptrón Multicapa. El Perceptrón Multicapa es una red neuronal artificial, donde cada una de las múltiples capas de nodos está totalmente conectada con la siguiente. Los Perceptrones Multicapa son capaces de distinguir datos que no son linealmente separables. La aplicación WEKA permite configurar varios parámetros del Perceptrón Multicapa. La configuración se muestra en la Tabla 3.2.

Naive Bayes

Naive Bayes es un clasificador probabilístico basado en la asunción de independencia condicional, que asume que la aparición de una característica específica conociendo el valor de la clase no está relacionada con la aparición de cualquier otra característica en el set de datos. La aplicación WEKA permite configurar varios parámetros para el clasificador Naive Bayes. La configuración utilizada se muestra en la Tabla 3.3.

Decrease learning rate	No
Hidden layers	1
Learning rate	0.3
Momentum	0.2
Nominal to binary filter	Yes
Normalize attributes	Yes
Reset	Yes
Seed	0
Training time	500
Validation set size	0
Validation threshold	20

Tabla 3.2: Parametros del Perceptrón Multicapa.

Use kernel estimator	No
Use supervised discretization	No

Tabla 3.3: Parametros del clasificador Naive Bayes.

Regresión Logística

El clasificador de Regresión Logística en WEKA es un modelo de regresión logística multinomial con un estimador en cresta. Los parámetros que se pueden configurar se muestran en la Tabla 3.4.

Ridge	1.0E-8
Maximum number of iterations	-1(until convergence)

Tabla 3.4: Parámetros del clasificador Regresión Logística.

J48

El clasificador J48 es un algoritmo de inducción de árbol de decisiones derivado del C4.5. Los parámetros que se pueden configurar en WEKA y sus valores se muestran en la Tabla 3.5.

Antes de realizar los modelos, se realizó un estudio para evaluar el número de informes de los 277 disponibles que se emplearían para el entrenamiento de los modelos. Se trata de un paso fundamental en cualquier proceso de entrenamiento de modelos, ya que un informe erróneo (cualquiera que sea el motivo) puede empeorar

Binary splits	No
Confidence factor	0.25
Minimum instances per leaf	2
Reduced error pruning	No
Subtree raising	Yes
Pruned	Yes
Laplace smoothing	No

Tabla 3.5: Parámetros del clasificador J48.

de manera considerable el rendimiento del modelo entrenado. Para seleccionar los informes con los que se entrenaron los modelos, se utilizó el parámetro VC, ya que este indica la correlación existente entre un informe y sus biopsias. De esta forma, se propuso utilizar todos los informes con un valor de su VC superior a cierto número para entrenar los modelos.

La Figura 3.18 muestra el porcentaje de informes del total que tienen un valor superior a X.

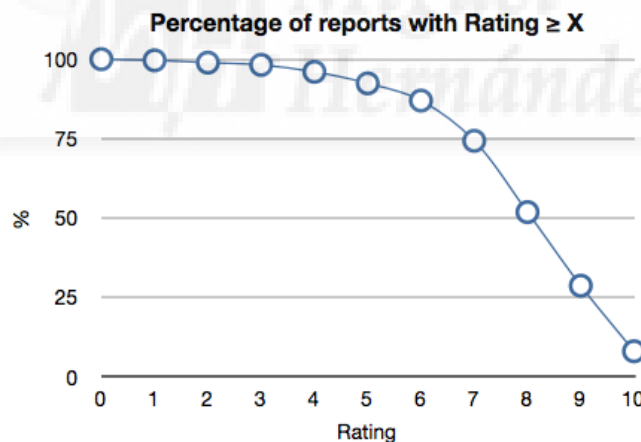


Figura 3.18: Porcentaje de informes con un valor superior a X.

Al entrenar los modelos hay que introducir la máxima cantidad de informes posibles del total, ya que de esta forma el conjunto de informes será más representativo de la realidad. Observando la Figura 3.18 se puede ver que introducir únicamente los informes a partir de un parámetro VC superior a 7 en adelante, es poco realista, ya que se dejan muchos informes fuera del proceso y el modelo deja de ajustarse a la realidad. Para no desechar demasiados informes y no usar una valoración muy baja, un buen compromiso es utilizar el valor 6, ya que se utilizan el 87% de los informes

para generar los modelos de predicción. Este valor se decidió conjuntamente con los expertos del Hospital La Fe de Valencia.

Una vez seleccionados los informes que se iban a utilizar para la generación de los modelos predictivos, se hicieron dos tandas de entrenamientos, el primero de ellos utilizando los siguientes parámetros de entrada de su IA:

- Longitud de la biopsia.
- Porcentaje de tumor.

En esta primera tanda de ensayos se estudió la variación de los parámetros CCI y TPR. Para ver el funcionamiento de los diferentes clasificadores, se realizaron tandas de entrenamientos para todos ellos entrenándolos con informes con su parámetro VC superior a 0, 5, 6, 7 y 8. Una vez efectuado este proceso, se extrajo la información referente a los parámetros CCI, TPR Sano y TPR Cáncer para evaluar su comportamiento. Los valores mostrados en las Figuras 3.19, 3.20 y 3.21 son los valores medios de estos parámetros para todas las regiones de la próstata.

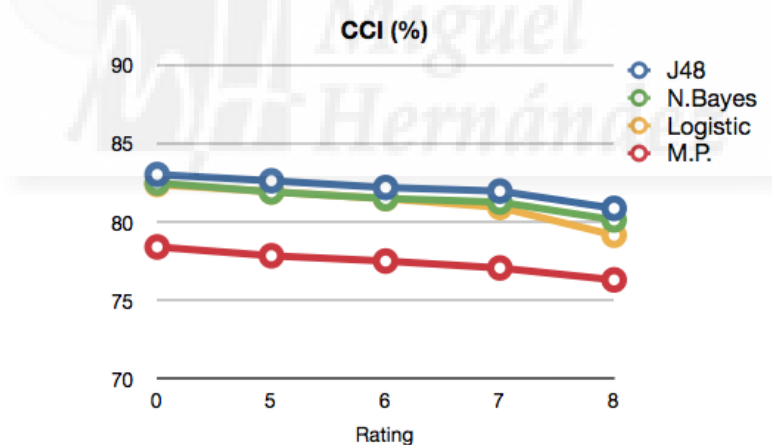


Figura 3.19: CCI para distintos valores de VC para todos los clasificadores.

En cuanto a la evolución de los parámetros CCI, TPRs y TPRc con la valoración de los informes escogidos, se observa que el CCI y TPRs empeoran y el TPRc mejora. Relativamente, el TPRc mejora más rápidamente que los parámetros CCI y TPRs empeoran conforme aumenta el parámetro VC. Teniendo en cuenta que el parámetro TPRc, en este caso particular, es el parámetro más importante, se observa que los clasificadores que mejor se comportan son RRNN (Redes Neuronales) y N.Bayes (Naive Bayes). También se deduce que la predicción mejora (para el grupo de informes usado) si entrenamos el clasificador con informes cuya valoración sea más alta.

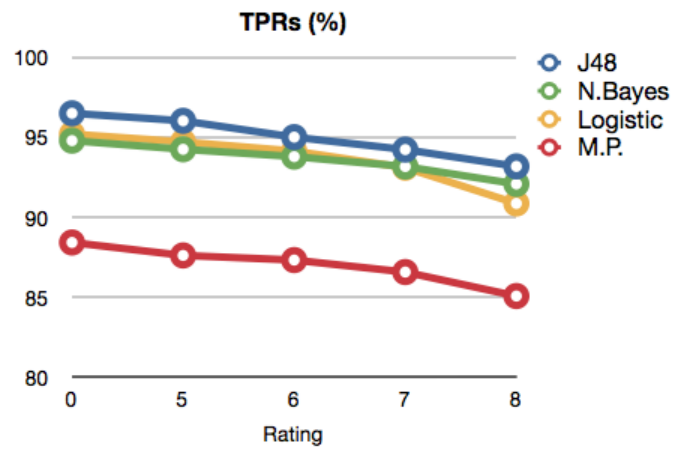


Figura 3.20: TPRs para distintos valores de VC para todos los clasificadores.

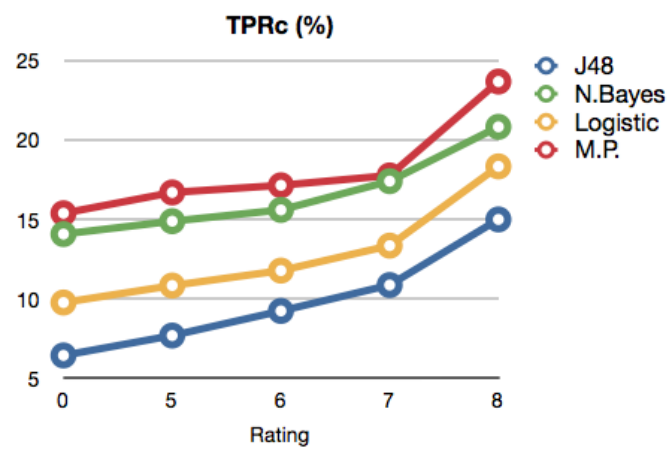


Figura 3.21: TPRc para distintos valores de VC para todos los clasificadores.

En la segunda tanda de tests se utilizaron los siguientes parámetros de los IA para el entrenamiento de los modelos:

- Longitud de la biopsia.
- Porcentaje de tumor.
- Suma de Gleason.
- PSA.
- Volumen de la próstata.

En esta segunda tanda de ensayos también se estudió la variación de los parámetros CCI y TPR.

Los parámetros “*Longitud*” y “*Carga tumoral*” de las biopsias aportan información relevante a los clasificadores para realizar su función, ya que aportan información directa sobre la presencia de cáncer, en cambio con los parámetros “*Gleason*”, “*PSA*” y “*Volumen prostático*” no existe tal certeza. Para ver si se mejoraba la predicción de los clasificadores, se realizó esta tanda de entrenamientos añadiendo estos nuevos parámetros de entrada.

Solo se muestran los resultados para los clasificadores RRNN y N.Bayes ya que a la vista de los resultados anteriores son los que mejor comportamiento poseen. Los resultados para el clasificador Naive Bayes se pueden ver en las Figuras 3.22, 3.23, 3.24, 3.25, y los resultados para el clasificador RRNN en las Figuras 3.26, 3.27, 3.28, 3.29, en las que “*Normal*” significa que el clasificador ha sido entrenado con los parámetros “*Longitud*” y “*Carga tumoral*” de las biopsias, y “*+*” significa que el clasificador ha sido entrenado con los parámetros “*Longitud*” y “*Carga tumoral*” de las biopsias, “*Gleason*”, “*PSA*” y “*Volumen prostático*”.

Analizando las gráficas para el clasificador N.Bayes, se puede observar que no existe variación significativa al alimentar el clasificador con los nuevos parámetros, salvo en el caso del TPRc que incluso empeora en un rango del 2 % al 8 % según el parámetro VC seleccionado.

Analizando las gráficas para el clasificador RRNN, se puede observar que en general no hay mucha variación al alimentar el entrenador con estos nuevos parámetros, salvo para el parámetro TPRc que mejora en un rango del 2 % al 12 %. Para la mejora del 12 % el parámetro VC tiene un valor de 6. Este es el valor de VC que se decidió usar para la selección de los informes. En la Tabla 3.6 se muestran los resultados

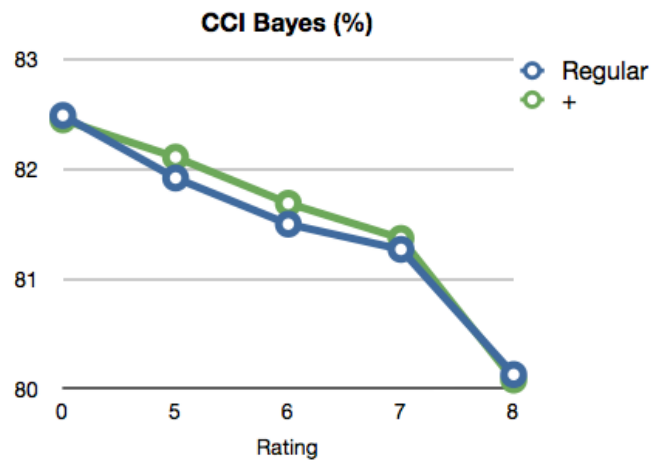


Figura 3.22: CCI para distintos valores de VC para el clasificador N.Bayes.

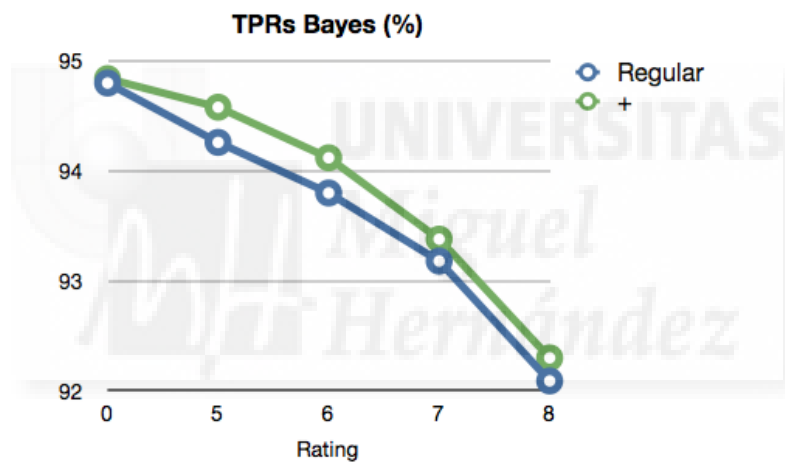


Figura 3.23: TPRs para distintos valores de VC para el clasificador N.Bayes.

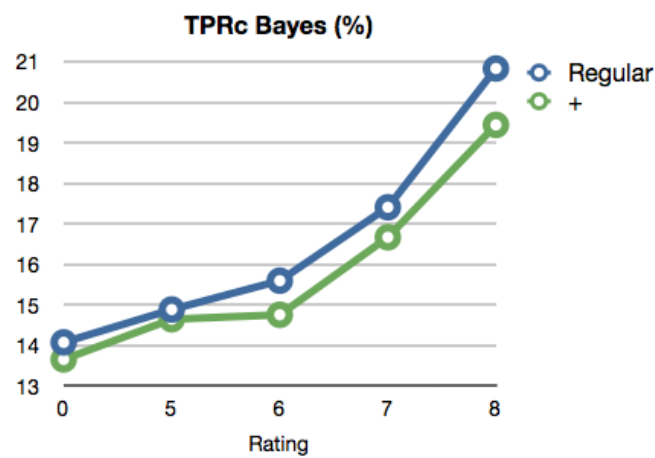


Figura 3.24: TPRc para distintos valores de VC para el clasificador N.Bayes.

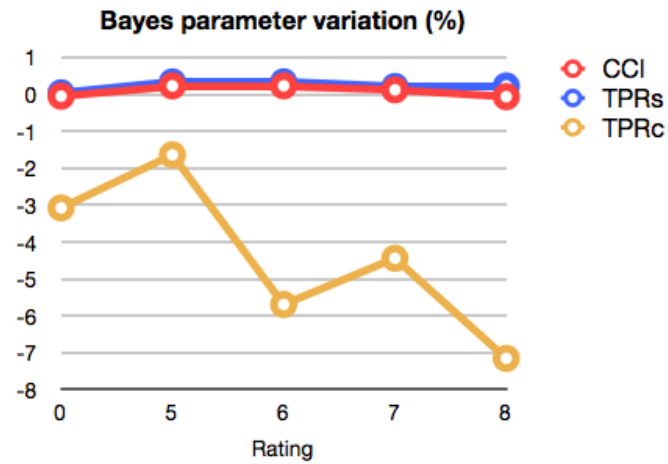


Figura 3.25: Variación en % de todos los parámetros para distintos valores de VC.

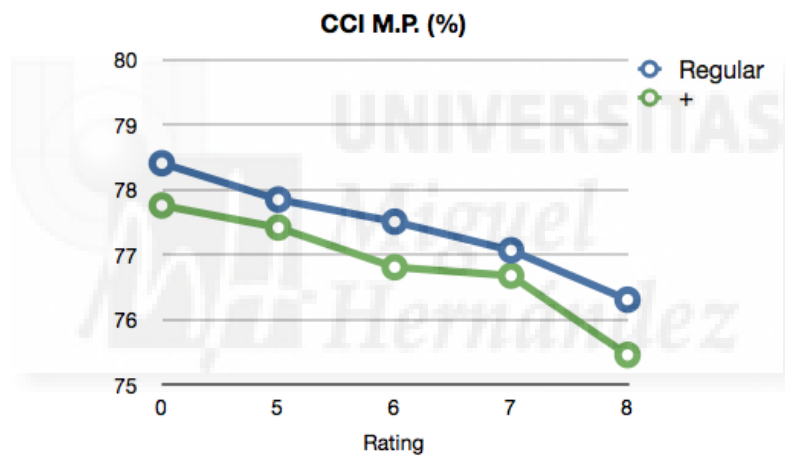


Figura 3.26: CCI para distintos valores de VC para el clasificador RRNN.

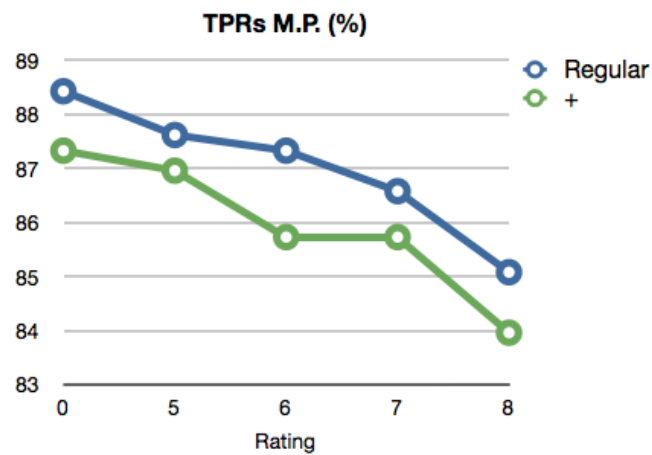


Figura 3.27: TPRs para distintos valores de VC para el clasificador RRNN.

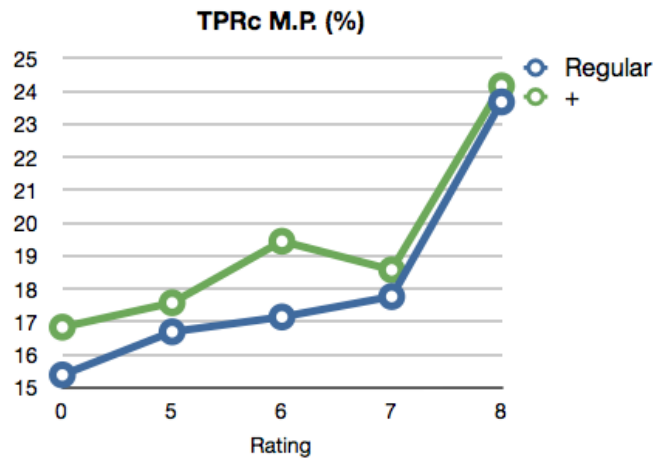


Figura 3.28: TPRc para distintos valores de VC para el clasificador RRNN.

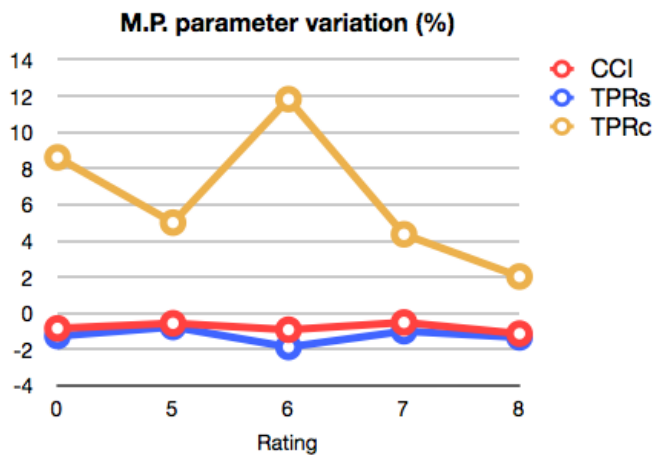


Figura 3.29: Variación en % de todos los parámetros para distintos valores de VC.

obtenidos de calcular la media de todas las regiones para los parámetros CCI y TPR para un valor del parámetro VC igual a 6.

	CCI	TPR sano	TPR Cáncer
M.Percep.	76,8	85,7	19,5
Naive Bayes	81,7	94,1	14,8
Logistic R.	81,1	93,4	12,7
J48	82,4	95,3	9,2

Tabla 3.6: Media de los parámetros CCI, TPRs y TPRc en %

De los resultados anteriores y teniendo en cuenta los resultados expuestos en la Tabla 3.6, se puede concluir que añadir los parámetros “*Gleason*”, “*PSA*” y “*Volumen prostático*” al entrenamiento del clasificador no aporta ninguna mejora a su funcionamiento posterior salvo en el caso del clasificador RRNN y para el parámetro TPRc (empeorando CCI y TPRs). Por lo tanto estos parámetros no son relevantes para la predicción de la posición y extensión del cáncer.

De todos los clasificadores probados, los que mejor se han comportado han sido las RRNN y el N.Bayes. Las RRNN teniendo un mejor comportamiento en cuanto a hallar la posición del cáncer y el N.Bayes en cuanto a la posición en donde no hay cáncer.

Estudiando varias predicciones realizadas por el software iProstate con el clasificador RRNN, se concluyó que el resultado TPRc del 20% que presenta, no es un mal dato como se puede pensar a priori. Observando la Figura 3.30, se puede ver que teniendo en cuenta la predicción de cáncer cuando esta esté formada por varias zonas adyacentes y que además tenga una probabilidad de acierto alta (color más oscuro), el cirujano se puede formar una idea bastante aproximada a la realidad de la posición del cáncer.

Al mostrar los resultados de iProstate a cirujanos, estos hicieron hincapié en que para ellos era más útil saber dónde no existía cáncer, ya que casi todos los casos de cáncer de próstata se tratan con braquiterapia, y para ellos es muy útil conocer dónde no existe posibilidad de que haya cáncer para salvar dicha zona de la radiación que este método produce.

Por lo tanto, unos resultados del 94% de TPRs son muy prometedores en este caso.

La Figura 3.30 muestra como la aplicación iProstate es capaz de realizar predicciones bastante aceptables de la posición y extensión del tumor. Se puede observar

que en función del color y el agrupamiento de la predicción se pueden descartar falsos positivos, mejorando la predicción considerablemente.

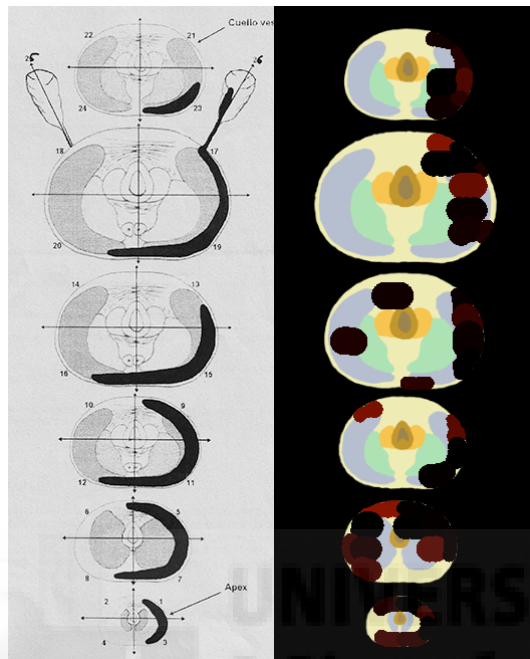


Figura 3.30: Extensión del cáncer en el paciente: izq. Predicción de iProstate: der.

Capítulo 4

Aplicación para la localización y
detección del cáncer de mama.



4.1. Introducción

Las pruebas de imagen médica que se suelen utilizar en el diagnóstico del cáncer de mama son la mamografía, la ecografía y la resonancia magnética [8]. La técnica utilizada y aceptada a nivel mundial para la detección precoz es la mamografía. Sin embargo, si la mamografía se utiliza en conjunto con otras técnicas, se mejorará significativamente la detección del cáncer de mama. Hoy en día, la ecografía es la prueba de imagen más importante junto con la mamografía para la evaluación diagnóstica de la mama. Accesibilidad, bajo coste y ausencia de radiación ionizante se encuentran entre sus mejores características [42] [43]. La ecografía de mama es una excelente herramienta para distinguir entre los quistes y masas sólidas, y puede ayudar a diferenciar entre tumores benignos y malignos [44]. En estudios recientes, la ecografía, en conjunto con la mamografía ha ayudado significativamente a detectar más casos de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo en comparación con el uso exclusivo de la mamografía. Las mamografías por si solas detectaron el 50 % de los cánceres de mama que estaban presentes. La adicción de la ecografía a la mamografía elevó el porcentaje al 78 % [45]. El uso de la ecografía de alta resolución como un complemento de la mamografía en las mujeres con mamas densas puede conducir a la detección de un número significativo de cánceres que de otro modo quedarían ocultos. Estos tumores no son diferentes en tamaño de los tumores no palpables detectados por mamografía. La mayoría de estos tumores son pequeños cánceres invasivos que aún no se han extendido a los ganglios linfáticos. La detección precoz es muy importante en este tipo de tumores [45] [46] [47].

Para llevar a cabo una exploración ecográfica de mama, la exploración radial (también llamada exploración ductal) es la técnica que mejor se adapta a la correspondencia entre la imagen ecográfica y la anatomía de la mama. Esta técnica muestra adecuadamente los lóbulos mamarios y los ductos [11]. Para llevar a cabo el examen con esta técnica, un extremo de la sonda se coloca sobre el pezón y el otro extremo se coloca apuntando hacia el exterior de la mama. El examen comienza con la sonda colocada en la posición de la hora cero, es decir, en la parte superior de la mama en posición vertical (Figura 4.1, parte superior izquierda), y continúa haciendo un giro de 360 grados en sentido horario teniendo como centro el pezón. De esta forma se obtienen imágenes de cortes radiales de la mama que muestran los lobulillos y los ductos.

Hay que utilizar una sonda lineal larga para obtener la mejor imagen de la estructura lobular. También se utiliza un espaciador para optimizar la visualización de las estructuras de la superficie y de sus particularidades. Este examen radial y

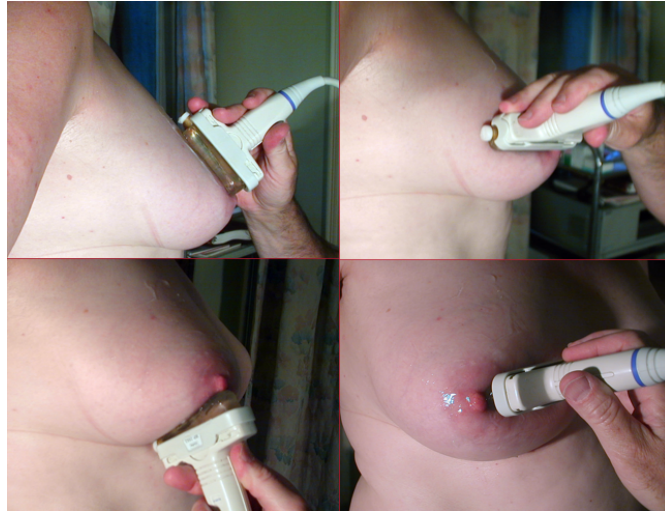


Figura 4.1: Secuencia de imágenes del procedimiento radial.

análisis ducto-lobular corresponden a un enfoque innovador basado en el principio de seguir la anatomía [11]. El principal inconveniente de esta técnica es el tiempo de duración de la exploración (alrededor de 30 min) y que la localización de la sonda no es exacta. Estas imágenes se guardan con una estimación de la posición hecha por el médico por lo que no es exacta. Para dibujar las anomalías observadas, es altamente recomendable adoptar un esquema similar al que se muestra en la Figura 4.2. Este esquema es la mejor forma de evaluar la patología completa, de mostrar la información a médicos y cirujanos y comparando esquemas sucesivos, evaluar la evolución de las anomalías observadas.

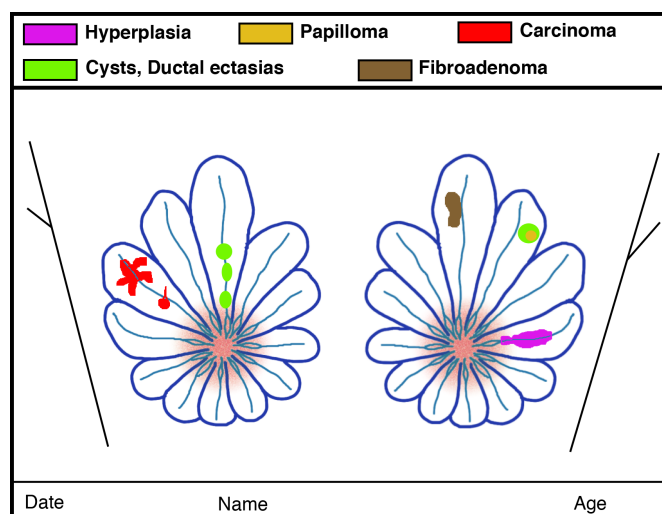


Figura 4.2: Esquema para el marcado de tumores. (Cortesía de FJ. Amorós)

Anteriormente a este trabajo no se ha publicado ningún trabajo sobre ninguna aplicación informática que haga uso de la exploración radial ecográfica y la mejora, aunque sea una técnica ampliamente usada en clínicas privadas y en revisiones ginecológicas. La aplicación que se presenta en esta tesis se bautizó con el nombre de iDuctal y forma parte de una familia de aplicaciones médicas basadas en la imagen ecográfica expuestas en esta tesis. iDuctal es parte del grupo de herramientas de diagnóstico y planificación [48]. El sistema iDuctal nace de una serie de reuniones mantenidas con especialistas en ginecología. De estas reuniones surgieron varios de los objetivos que tendría que satisfacer el sistema. Estos fueron: posibilidad de guardar las imágenes ecográficas obtenidas mediante la técnica radial de una forma efectiva y fácil; posibilidad de marcar los tumores o nódulos encontrados y de poder hacer un seguimiento de ellos en el tiempo; y poder presentar toda esta información en un modelo 3D generado a partir de la mama de la paciente.

4.2. Materiales y métodos

En el diseño del sistema iDuctal se tuvo muy en cuenta que fuese universal y de costo reducido. Por esta razón los componentes que conforman el sistema fueron seleccionados teniendo en cuenta su compatibilidad el mayor número de ecógrafos del mercado y para que no implicasen un gran desembolso económico. Para que la aplicación pudiese trabajar con las imágenes ecográficas, estas debían ser obtenidas del ecógrafo y debían ser trasladadas al ordenador, así que se optó por el uso de una capturadora de video externa. La capturadora debería así obtener las imágenes que el ecógrafo presentara en pantalla, trasladándolas al ordenador para su uso por la aplicación iDuctal. Además, como se explicará posteriormente la aplicación necesita conocer la orientación de la sonda ecográfica en el momento de la captura de la imagen ecográfica. Para este propósito se usó una IMU (Inertial Measurement Unit) [49] de tamaño reducido que se pudiera acoplar a la sonda y que enviara esta información en tiempo real al ordenador. En el esquema del sistema, el médico debe accionar un dispositivo en el momento que desee obtener una imagen del ecógrafo. Este dispositivo debía poder acoplarse a la sonda del ecógrafo para que el médico pudiese accionarlo mientras realiza el examen a la paciente.

El esquema básico de la interconexión de estos elementos se muestra en la Figura 4.3.

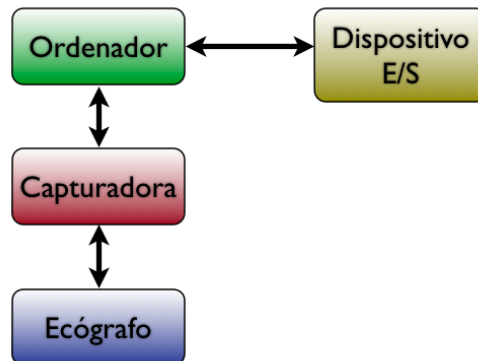


Figura 4.3: Esquema de interconexión de elementos de iDuctal.

4.2.1. Hardware

El hardware necesario para el sistema debía de contar con los siguientes elementos:

- Capturadora de video externa.
- Ordenador.
- IMU.
- Dispositivo de E/S para botones y leds.

A continuación se detallan los elementos hardware que se utilizaron y el motivo de su elección.

Ordenador

Para la elección del ordenador se tuvo en cuenta el tamaño, ya que no debía de ser muy voluminoso para mantener el sistema con un tamaño reducido. También se tuvo en cuenta en la elección la fiabilidad del sistema operativo, ya que el sistema debía ser capaz de trabajar durante muchas horas seguidas sin ningún fallo ni cuelgue del sistema. De los tres sistemas operativos generales en el mercado se eligió el Mac OSX sobre Windows y Linux, ya que presenta una gran robustez y fiabilidad. En cuanto al modelo de ordenador se eligió el Mac Mini, ya que ofrecía una potencia muy razonable en un tamaño muy reducido, siendo además la gama de ordenadores Mac más asequible.

Las especificaciones del ordenador son las siguientes:

- **Procesador:** Core i7 de Intel de cuatro núcleos a 2,3 GHz (Turbo Boost de hasta 3,3 GHz) con 6 MB de caché de nivel 3.
- **Capacidad:** Disco duro de 1 TB a 5.400 rpm.
- **Gráficos:** HD Graphics 4000 de Intel.
- **Memoria:** 4 GB (dos módulos de 2 GB) de memoria DDR3 a 1.600 MHz.

Capturadora de video

Para capturar la señal de video del ecógrafo se usó de una capturadora externa de video. En su elección se tuvo en cuenta que su entrada de video fuese del tipo VGA, ya que tras el estudio de las especificaciones técnicas de ecógrafos de varias marcas, se concluyó que este es el estándar más usado en la salida de video de los ecógrafos comerciales. Además, en el mismo estudio se comprobó que cuando un ecógrafo no dispone de salida externa de video, su monitor va conectado al aparato mediante este estándar. De esta forma aunque el ecógrafo no disponga de salida externa, se puede conectar la capturadora mediante un “*Splitter*”. Estos dispositivos recogen la señal mediante una entrada y la dividen en dos salidas. De este modo se puede conectar el ecógrafo al “*Splitter*”, usando una de las salidas del “*Splitter*” para el monitor y la otra para el sistema iDuctal.

Para realizar la captura de video se optó por la gama de capturadoras de la marca Epiphan, ya que son capturadoras externas que toman señales mediante los estándares VGA o HDMI y las transforman para trasladarlas al ordenador mediante el puerto USB.

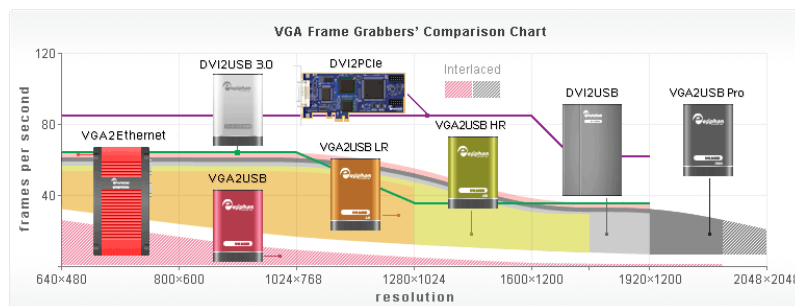


Figura 4.4: Figura comparativa de las capturadoras Epiphan.

En la Figura 4.4 se puede ver una tabla que muestra los “*frames por segundo*” (FPS) que puede ofrecer la gama de capturadoras de Epiphan a distintas resoluciones de captura. La capturadora que se escogió para el sistema iDuctal fue el modelo

DVI2USB [50] debido a que ofrece la mejor relación rendimiento/precio, siendo además su rendimiento adecuado para esta aplicación.



Figura 4.5: Aspecto y conexiones de la capturadora Epiphan DVI2USB.

Además es la única capturadora externa de modo dual (VGA y DVI / HDMI) que puede capturar y transmitir imágenes y vídeos con calidad diagnóstica a partir de una fuente de vídeo VGA o DVI (como un ecógrafo) y transferirlas a un puerto USB de un ordenador. Prácticamente todos los ecógrafos tienen salidas VGA, DVI o salidas HDMI, de modo que el dispositivo DVI2USB es compatible con todos ellos. En caso de que el ecógrafo no tenga una salida de vídeo específica, la señal de vídeo se puede obtener a partir de la salida para el monitor VGA mediante un “*Splitter*” VGA. El “*Splitter*” activo de Epiphan “*VGA Splitter*” [51] cumple con este propósito. El Epiphan VGA Splitter divide una fuente VGA en un puerto VGA *Ground Loop* aislado, y un segundo puerto *Pass Through* tolerante a fallos. A diferencia de los cables “*Y-splitter*” tradicionales y de los divisores activos, este divisor se conecta con el cable VGA existente, intercepta las señales VGA, las amplifica, y a continuación genera un segundo puerto “*Ground Loop*”. De esta forma los dos dispositivos conectados a la salida del “*VGA Splitter*” reciben una señal clara y sin atenuar.



Figura 4.6: Aspecto y conexiones del VGA splitter de Epiphan.

El uso de este tipo de “*Splitter*” ofrece una ventaja crítica, y es que ante un fallo, (por falta de corriente o fallo interno) la salida “*Pass Through*” siempre funciona. De este modo, el monitor del ecógrafo se conectaría a esta salida, haciéndolo inmune a estos fallos y permitiendo al operador del ecógrafo seguir utilizándolo sin problemas.

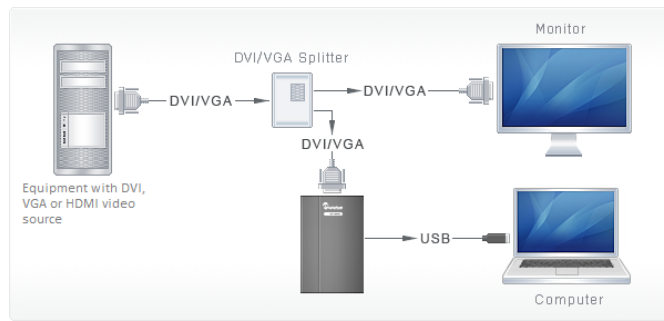


Figura 4.7: Diagrama de conexión del Splitter.

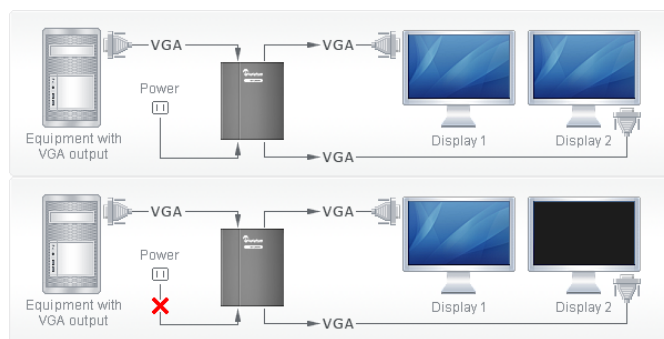


Figura 4.8: Funcionamiento del sistema en caso de fallo del Splitter.

IMU (Inercial Measurement Unit)

Se eligió la IMU para el sistema iDuctal teniendo en cuenta las siguientes especificaciones: tenía que ser lo suficientemente pequeña y ligera como para poder ser acoplada a la sonda del ecógrafo sin molestar al médico en la exploración, y debía de ser totalmente compatible con el sistema operativo OSX.

Tras una búsqueda exhaustiva se decidió usar la IMU 1056 - PhidgetSpatial 3/3/3 de la marca Phidgets, dado su reducido tamaño, compatibilidad con OS X y fiabilidad probada [52].

Este sensor, mide la aceleración estática y dinámica en 3 ejes hasta 5g, el campo magnético en 3 ejes hasta ± 4 Gauss y la rotación angular en 3 ejes hasta $\pm 400^\circ$ por segundo. La IMU 1056 se ha testado rigurosamente para asegurar que los datos que ofrece se corresponden con los movimientos físicos reales. Este sensor presenta un filtro para el voltaje de entrada que garantiza un ruido mínimo y una operación correcta del sensor. Por lo tanto el sensor tiene un compás de 3 ejes, un giroscopio de 3 ejes y un acelerómetro de 3 ejes montados en su placa. La comunicación con el ordenador se realiza mediante una conexión USB.

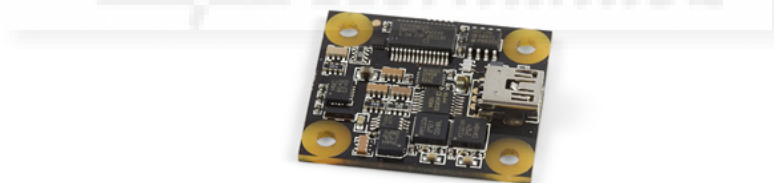


Figura 4.9: Dispositivo PhidgetSpatial 3/3/3.

Dispositivo E/S

Para la adquisición de imágenes, el médico necesita un dispositivo que sea fácil de accionar durante la exploración. Para este propósito se diseñaron un botón y un indicador LED que se sitúan sobre la sonda del ecógrafo.

Tanto el botón como el LED, necesitan un interfaz para comunicarse con el ordenador. Se eligió el Interface Kit 2/2/2 de Phidgets [53] ya que como se indicó

anteriormente, los dispositivos de la marca Phidgets son muy robustos. Además la marca Phidgets posee librerías para programar todos sus dispositivos en OS X. El InterfaceKit 2/2/2 tiene dos entradas analógicas, dos entradas digitales y dos salidas digitales. Una de las entradas digitales se usa para el botón y una de las salidas digitales se usa para el indicador LED. El dispositivo se conecta directamente a un puerto USB del ordenador y de él sale un cable de 12 hilos que implementa todas las salidas y entradas.



Figura 4.10: Dispositivo Phidget Interface Kit 2/2/2.

Montaje de los sensores en la sonda

Tanto la IMU como el dispositivo E/S debían estar sobre la sonda. La IMU para poder medir su orientación, y el dispositivo E/S para que el doctor pudiese pulsar el botón de captura de imagen con la misma mano que sujeta la sonda. Para situar el IMU sobre la sonda, se utilizó una caja transparente de metacrilato con las medidas exactas de la placa y se le añadió un sistema de tornillos con palometa para fijarla al principio del cable que sale de la sonda ecográfica. En esa posición no interfiere con la mano del médico cuando sujeta la sonda. Para situar el botón y el indicador LED en una posición de la sonda donde el médico pudiese pulsar el botón se recurrió a una tira de velcro ajustable. En esta tira se integraron el botón y el led mediante soldadura en un doble forro. De manera que no sobresalen más que un par de milímetros de la tira de velcro. El montaje se puede ver en la Figura 4.11.

Interconexión de los elementos hardware del sistema

El sistema hardware completo se puede ver en la Figura 4.12. La salida VGA del ecógrafo se conecta a la capturadora de video, que a su vez se conecta al ordenador mediante una conexión USB. La IMU y el dispositivo E/S se unen al ordenador

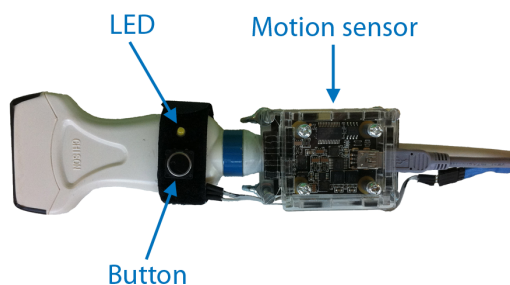


Figura 4.11: Montaje de los sensores en la sonda.

mediante dos conexiones USB

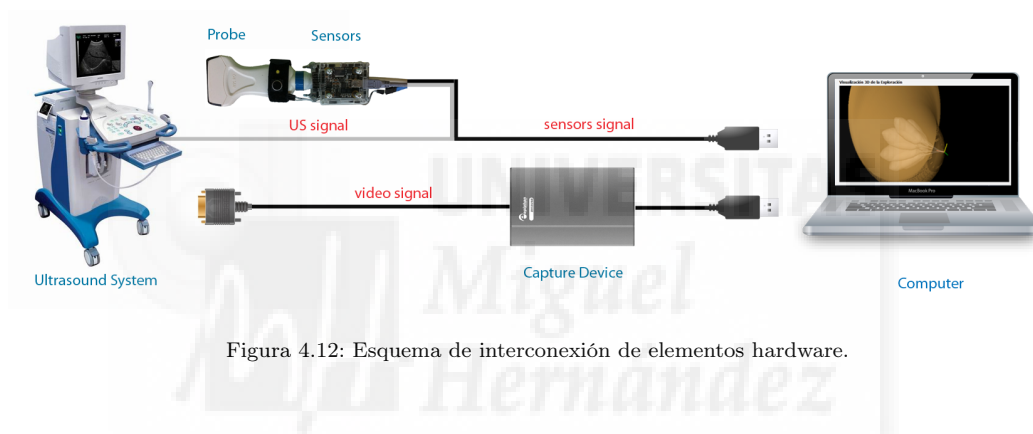


Figura 4.12: Esquema de interconexión de elementos hardware.

Montaje final

Para facilitar el montaje en el hospital, se introdujeron todos los elementos posibles en una caja, reduciendo así considerablemente el número de cables y conexiones. De esta forma también se redujo sustancialmente el tiempo de montaje del sistema.

El esquema de los elementos de la caja, así como su conexiones se muestra en la Figura 4.14. La Figura 4.13 muestra el aspecto final de la caja.

4.2.2. Software

4.2.2.1. Técnicas de registro de imágenes 2D sobre modelo 3D

Se llama registro al cálculo de una transformación geométrica de los puntos en una imagen de un objeto con sus puntos correspondientes en una imagen distinta del mismo objeto o en una imagen de otro objeto. Las imágenes pueden ser 2D y 3D.



Figura 4.13: Caja del sistema iDuctal.

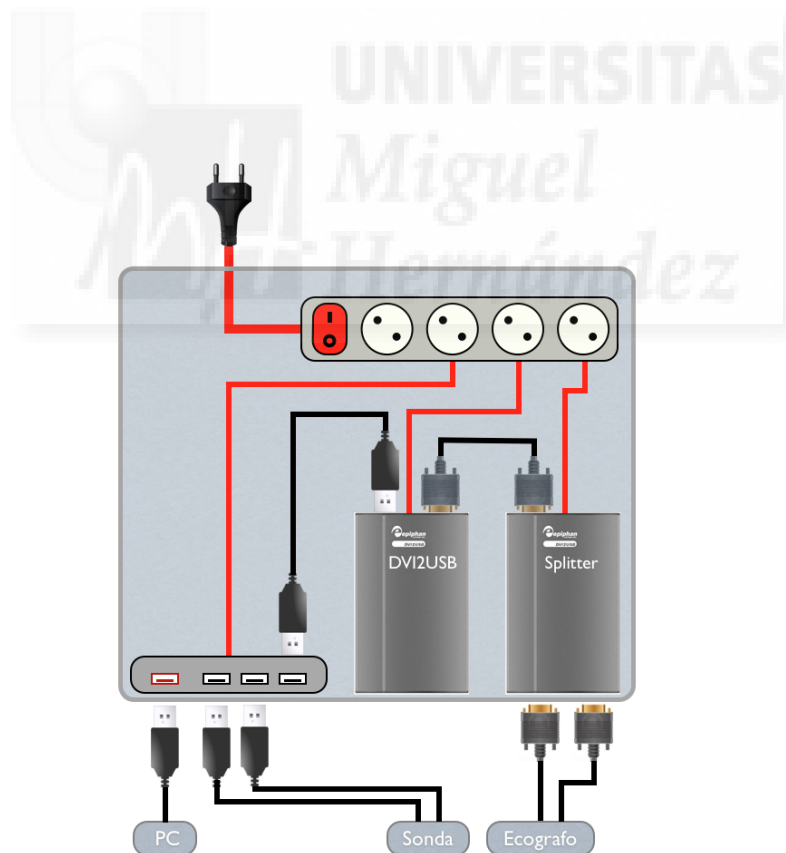


Figura 4.14: Esquema interno de la caja del sistema iDuctal.

En esta tesis se han utilizado imágenes 2D provenientes de un ecógrafo e imágenes 3D paramétricas generadas con anterioridad. Las dos imágenes pueden provenir del mismo paciente, de pacientes diferentes o de un paciente y un modelo. Se ha utilizado la última opción en esta tesis, ya que las imágenes 2D son capturadas in-situ del paciente, y el modelo 3D paramétrico se genera con anterioridad, teniendo en cuenta las características morfológicas del paciente.

En un algoritmo de registro, las entradas son las imágenes que se pretenden registrar, a la salida se tendrá una transformación geométrica que mapea los puntos de una imagen a los puntos correspondientes en la otra. En esta tesis, este proceso se realiza automáticamente, colocándose la imagen captada por el ecógrafo en 2D sobre el modelo 3D inmediatamente tras la toma.

La transformación que se ha realizado es una transformación rígida. Las transformaciones geométricas rígidas son las que mantienen las distancias entre los diferentes puntos de cada imagen, la rectitud de las líneas, la planitud de las superficies y los ángulos entre líneas rectas. En general este tipo de transformaciones consisten en una traslación y una rotación [54].

La traslación es un vector 3D t que está determinado por sus componentes t_x , t_y , t_z con respecto a los ejes coordenados x , y , z

Para la rotación se han utilizado matrices ortogonales de rotación. En general:

$$x' = T(x) \quad (4.1)$$

Si T es un transformación rígida:

$$x' = R_x + t \quad (4.2)$$

donde R es una matriz ortogonal de 3 x 3, lo que implica que:

$$R^t R = R R^t = I(\text{matriz identidad}) \quad (4.3)$$

Así:

$$R^{-1} = R^t \quad (4.4)$$

Esta clase de matrices incluye las rotaciones apropiadas que producen transformaciones rígidas de objetos físicos y las inapropiadas que además de rotar el objeto

lo reflejan. Las rotaciones inapropiadas se pueden eliminar si se incluye la restricción:

$$\det(R) = 1 \quad (4.5)$$

Los parámetros de una rotación apropiada son los 3 ángulos de rotación (ó ángulos de Euler) $\theta_x, \theta_y, \theta_z$, alrededor del eje cartesiano respectivo. El ángulo se considera positivo si la rotación alrededor del eje es en sentido horario, visto desde el origen en la dirección positiva del eje. (mano derecha apuntando en sentido positivo y vista desde atrás). La rotación de un objeto alrededor de los ejes x, y, z está dada por:

$$R = R_z(\theta_z)R_y(\theta_y)R_x(\theta_x) \quad (4.6)$$

Las matrices representan las rotaciones alrededor de los ejes Z, Y, X respectivamente, Sustituyendo la definición de cada matriz de rotación se tiene:

$$R = \begin{bmatrix} \cos\theta_z & -\sin\theta_z & 0 \\ \sin\theta_z & \cos\theta_z & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos\theta_y & 0 & \sin\theta_y \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin\theta_y & 0 & \cos\theta_y \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\theta_x & -\sin\theta_x \\ 0 & \sin\theta_x & \cos\theta_x \end{bmatrix} \quad (4.7)$$

El proceso de registro 2D-3D de la presente tesis realiza primero una traslación en el eje Y de la imagen 2D así como rotaciones en los ejes X, Z e Y respectivamente para ajustar la imagen 2D a la representación de la mama 3D según la orientación que la IMU acoplada a la sonda ecográfica.

4.2.2.2. Aplicación iDuctal

Para la programación del software iDuctal en la plataforma Mac OS X se usó el software XCode [33]. Este SDK (Software Development Kit) es propietario de Apple, por lo que se integra perfectamente en la plataforma OS X. También se usaron las librerías VTK (Visualization Toolkit) [35] para el desarrollo de entornos 3D. Estas librerías tienen su versión para la plataforma OS X. Además se usaron las librerías propietarias de Phidgets para poder controlar los dispositivos IMU y de E/S.

El software iDuctal se desarrolló teniendo en cuenta varios objetivos que se detallan en los siguientes puntos:

- Tener una herramienta de captura de imágenes ecográficas en la que se capture también la orientación de la sonda ecográfica.

- Poseer una base de datos para guardar a los pacientes y las imágenes obtenidas del ecógrafo.
- Tener una herramienta para marcar los tumores o anomalías que se detecten en las imágenes ecográficas.
- Ser capaz de realizar una reconstrucción 3D de la mama de la paciente y posicionar las imágenes ecográficas en dicha reconstrucción en su posición y orientación correcta.

En la Figura 4.15 se muestra un diagrama inicial de la aplicación iDuctal.

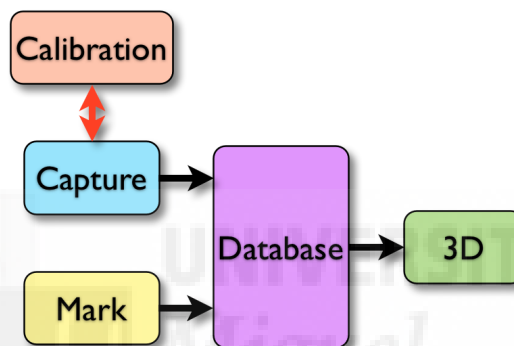


Figura 4.15: Diagrama de los módulos software de la aplicación iDuctal.

A continuación se detalla el desarrollo de cada módulo.

Captura de imágenes ecográficas

La pantalla de un ecógrafo muestra más información aparte de las imágenes capturadas por la sonda. La aplicación iDuctal posee un módulo para calibrar la porción de imagen de la pantalla del ecógrafo que se desea capturar, de este modo se puede ajustar la captura para que solamente encuadre la imagen obtenida por la sonda. Este módulo fue programado usando la tecnología Quartz de Apple [55]. En las Figuras 4.16 y 4.17 se muestra dicho módulo. La Figura 4.16 muestra el módulo con la imagen del ecógrafo sin calibrar, mientras que la Figura 4.17 muestra el módulo con la imagen una vez ha sido calibrada.

Este ajuste hay que realizarlo solo una vez, ya que se guarda en la memoria de la aplicación.

Una vez que la captura del ecógrafo está ajustada, se procede a la captura de imágenes ecográficas. En el momento en el que el médico vaya a dar comienzo a la

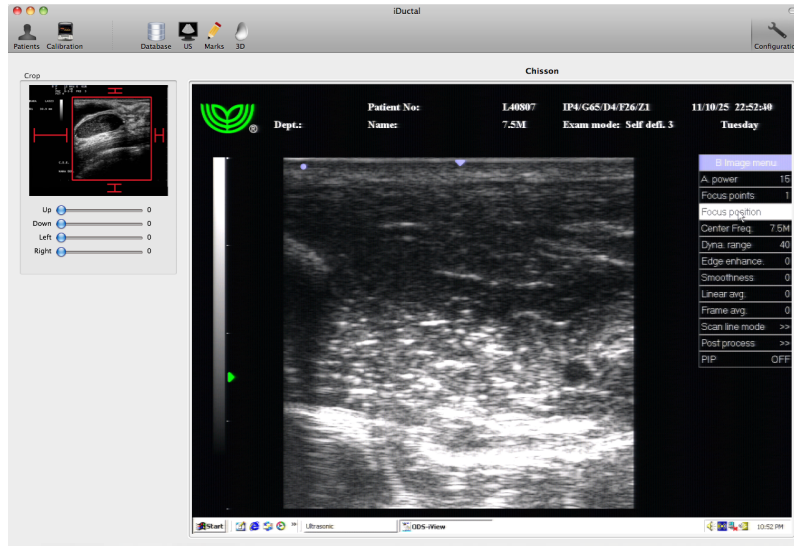


Figura 4.16: Módulo Crop antes de realizar el recorte a la imagen ecográfica.

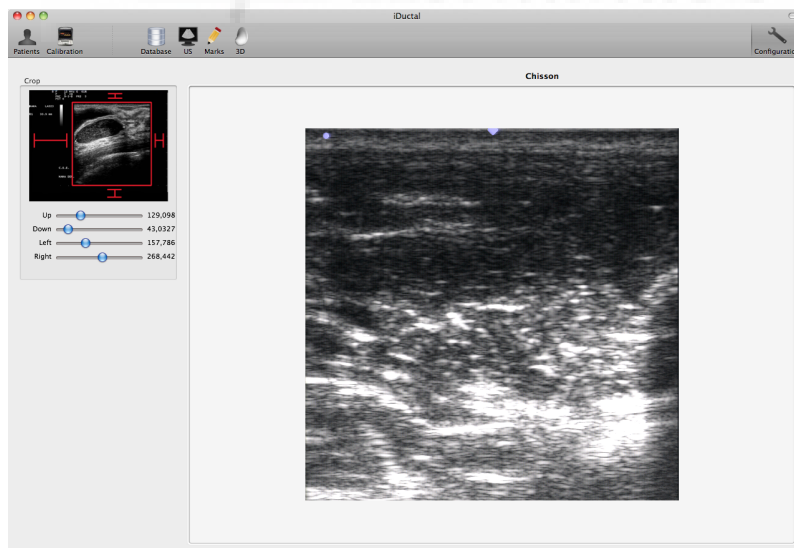


Figura 4.17: Módulo Crop después de realizar el recorte a la imagen ecográfica.

exploración radial de la mama, debe ingresar en el módulo “*Ecografía*”. Este módulo presenta varios elementos: una amplia ventana donde se ve en tiempo real la pantalla del ecógrafo, una tabla con las imágenes ya obtenidas con sus correspondientes orientaciones y un cuadro con la orientación. En este cuadro se representa la orientación de la sonda mediante una línea en la mama de color rojo (además de indicar la orientación de la sonda en grados) y las orientaciones de las imágenes ya obtenidas que se representan por líneas en la mama de color gris. En la Figura 4.18 se muestran dos imágenes del cuadro, una para una exploración sectorial de la mama y otra para una exploración completa.

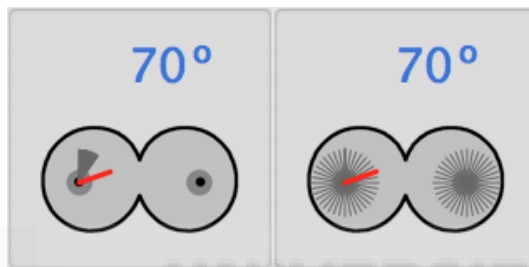


Figura 4.18: Exploración sectorial: izq. Exploración completa: der.

Para capturar una nueva imagen, el médico debe pulsar el botón de la sonda y la imagen se guardará en la base de datos con la información sobre su orientación. Aunque al capturar la imagen se vea la pantalla del ecógrafo al completo, solo se guardará la porción de la imagen que se ajustó en el módulo “*Configuración*”. Este módulo se programó usando las tecnologías Quartz y Quicktime [56] de Apple. La Figura 4.19 muestra una captura de pantalla del módulo “*Ecografía*”.

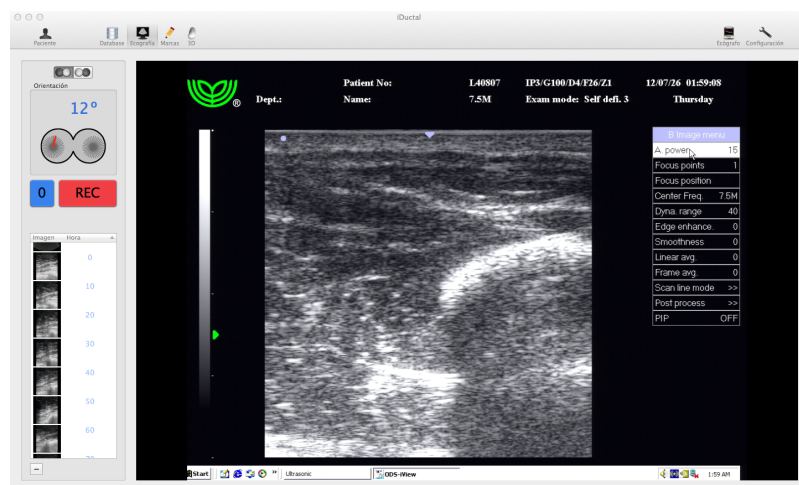


Figura 4.19: Captura de pantalla del módulo *Ecografía*.

Base de datos

El núcleo de la aplicación iDuctal es su base de datos. Esta base de datos se construyó usando la tecnología Core Data [57] de Apple. Esta base de datos guarda varios elementos: la información general de los pacientes, las imágenes ecográficas capturadas en el módulo “*Ecografía*”, sus marcas, y los modelos 3D de la mama y los ductos. El esquema general de la base de datos se muestra en la Figura 4.20. Como se puede apreciar en la Figura 4.20 el esquema de la base de datos es el siguiente: cada entidad “*Paciente*” de la base de datos, está relacionada con una o varias entidades “*Set*”. La entidad “*Set*” representa las exploraciones realizadas al paciente. Cada entidad “*Set*” está relacionada con una o dos entidades “*Mama*” dependiendo de si la exploración se realiza en una o las dos mamas. La entidad “*Mama*” está relacionada con una o varias entidades “*Ducto*”, con una o varias entidades “*Imagen*” y con una entidad “*Mama 3D*”. La entidad “*Ducto*” representa a un modelo de ducto 3D que se puede añadir a la representación 3D de la mama. La entidad “*Imagen*” representa a las imágenes capturadas por el médico durante la exploración. La entidad “*Mama 3D*” representa al modelo 3D de la mama de la paciente. La entidad “*Imagen*” está relacionada con las entidades “*Línea*”, “*Texto*”, “*Círculo*” y “*Dibujo*” en una relación uno a varios. Estas entidades representan los dibujos y marcas que el doctor puede añadir a las imágenes ecográficas capturadas.

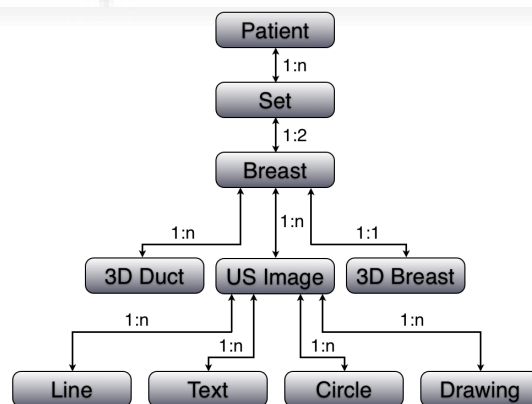


Figura 4.20: Diagrama de la base de datos de iDuctal.

La Figura 4.21 muestra la ventana del módulo “*Base de Datos*”. Esta ventana muestra la lista de exploraciones para el paciente seleccionado, las listas de imágenes ecográficas capturadas para las mamas izquierda y derecha para la exploración seleccionada y una vista en detalle de la imagen seleccionada en la lista de imágenes.

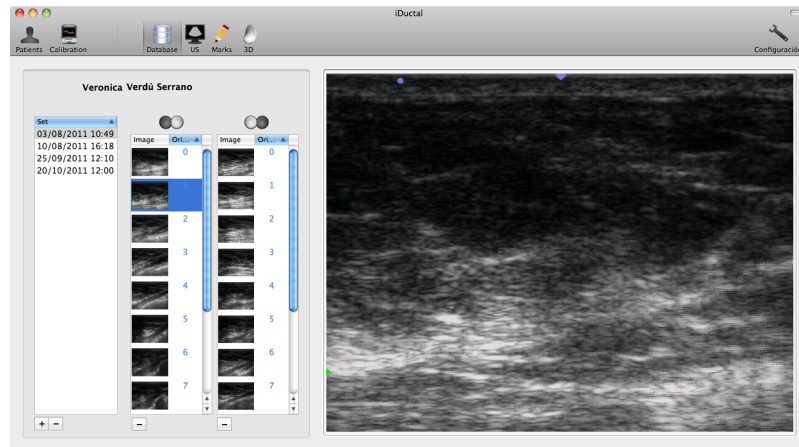


Figura 4.21: Captura de pantalla del módulo “Base de Datos”.

Marcado de tumores

La aplicación iDuctal posee un módulo para el marcado de tumores. Una captura de pantalla de este módulo se puede apreciar en la Figura 4.24.

Los nódulos se pueden presentar en la mama con forma más o menos esférica (nódulos sólidos, quísticos y mixtos), o con forma irregular (nódulos infiltrantes).



Figura 4.22: Imagen ecográfica de un nódulo mixto de mama (Cortesía de F.J.Amorós).

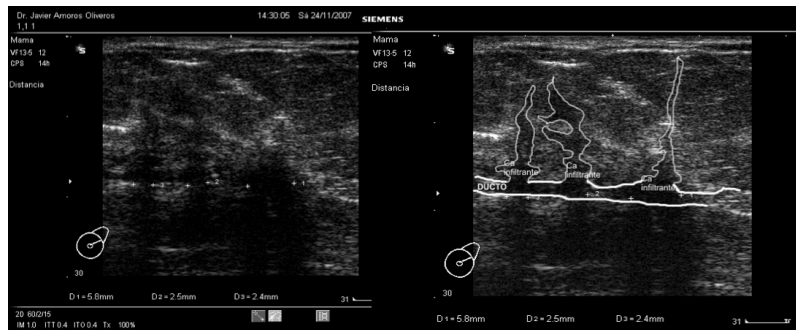


Figura 4.23: Imagen ecográfica de un nódulo infiltrante de mama (Cortesía de F.J.Amorós).



Figura 4.24: Captura de pantalla del módulo para el marcado de anomalías.

En este módulo se pueden marcar nódulos con forma esférica o casi esférica (como el de la Figura 4.22) con un círculo que en la representación 3D aparecerá como una esfera. También se puede marcar libremente con la forma deseada, y esto aparecerá en la representación 3D como un tubo, de esta forma se pueden marcar nódulos infiltrantes como el de la Figura 4.23. Además se pueden dibujar líneas y texto que no aparecerán en la representación 3D. Este módulo es fundamental, ya que todo lo que se marque aquí aparecerá en la representación 3D de la mama de la paciente en el mismo lugar que en el que está en la mama real. Esto es posible ya que cada imagen ecográfica obtenida se guarda junto a su posición y orientación real en la mama de la paciente. Las marcas se guardan en la base de datos, por lo que es sucesivas exploraciones los médicos pueden comparar marcas hechas con anterioridad y ver la evolución de las anomalías. Para marcar las anomalías se sigue un código de colores para que resulte más fácil la revisión por parte de los médicos. El código de colores se muestra en la Figura 4.25, indicando cada color un tipo de anomalía distinta.

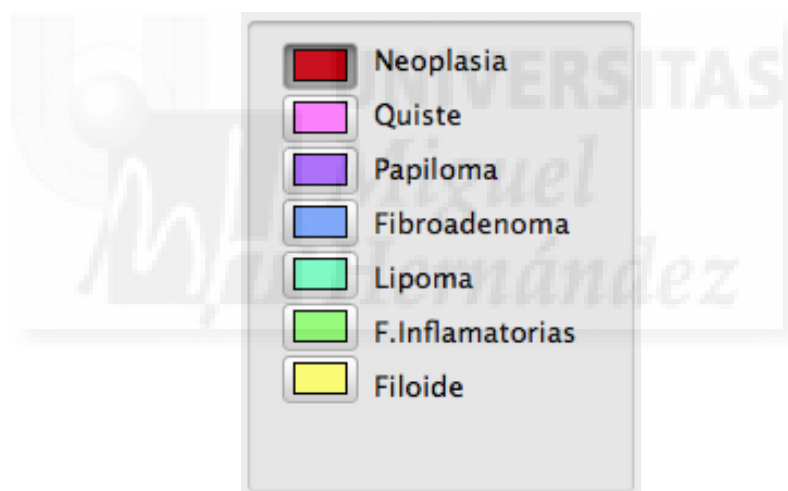


Figura 4.25: Código de colores para el marcado de tumores.

Reconstrucción 3D de la mama

La aplicación iDuctal posee un módulo llamado “3D” que muestra la reconstrucción de la mama de la paciente junto con las imágenes ecográficas obtenidas previamente convenientemente colocadas así como sus marcas. La reconstrucción 3D de la mama parte de un modelo generado previamente mediante Autodesk Inventor Professional [58]. Este modelo hace de base, y el médico mediante unos controles modifica la morfología para ajustarlo a la mama real de la paciente. A continuación se muestran unos ejemplos del ajuste del modelo 3D para una paciente (Figura 4.26)

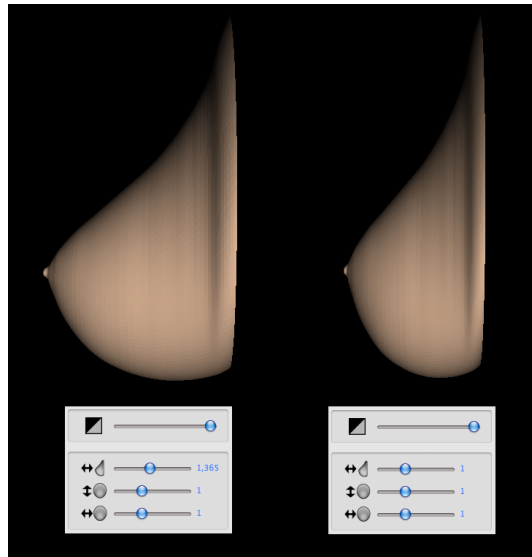


Figura 4.26: Ejemplo del ajuste de la morfología de la mama.

En este mismo módulo se pueden añadir reconstrucciones 3D de los ductos de la paciente. El médico los observa en la ecografía y en este módulo los va añadiendo ajustando sus características morfológicas a las de la paciente. De este modo se puede hacer un seguimiento del crecimiento de estos, que puede indicar algún proceso patológico.

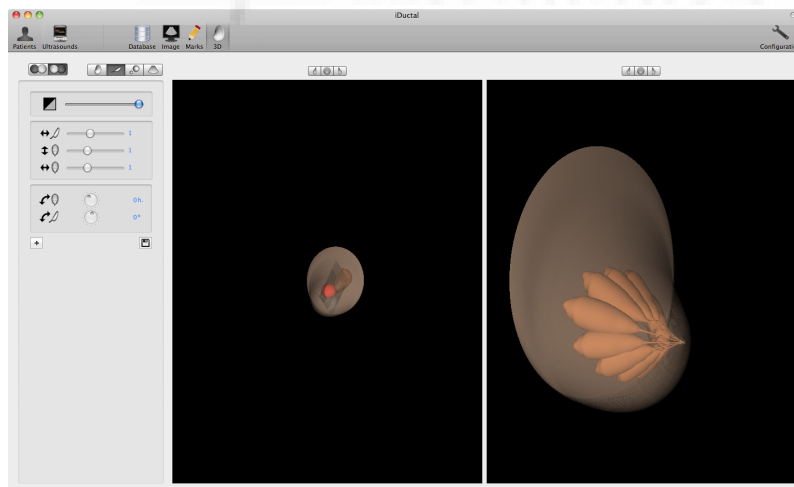


Figura 4.27: Representación de los lóbulos en la mama virtual de la paciente.

Junto a la representación 3D de la mama y los ductos, la aplicación iDuctal dibuja en la mama todas las imágenes ecográficas que se almacenaron de la paciente para esa sesión. Estas imágenes se colocan automáticamente siguiendo el modelo de la

piel, y pueden ser ajustadas en tamaño para que se ajusten al tamaño de la sonda con las que se tomaron. De este modo el médico tiene una visión global de todas las ecografías y del lugar donde se tomaron. Si se dibujaron marcas sobre alguna de las ecografías, en la representación 3D aparecerán como esferas o como tubos, para marcar con precisión la posición y el tamaño de las anomalías, así como su tipo mediante el código de colores. Las Figuras 4.28 y 4.29 muestra un ejemplo del marcado de ecografías 3D y su posterior renderizado en 3D.

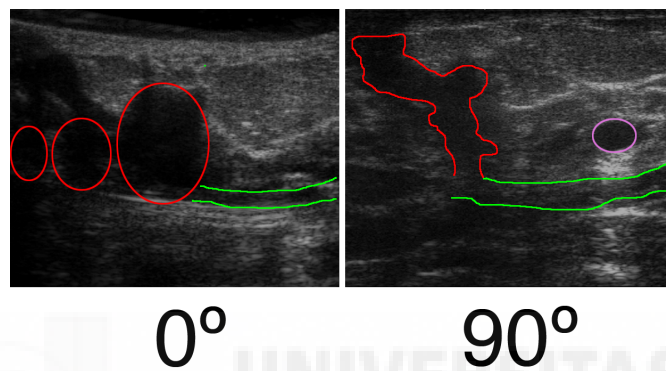


Figura 4.28: Ejemplo de la herramienta de marcado en la aplicación iDuctal.

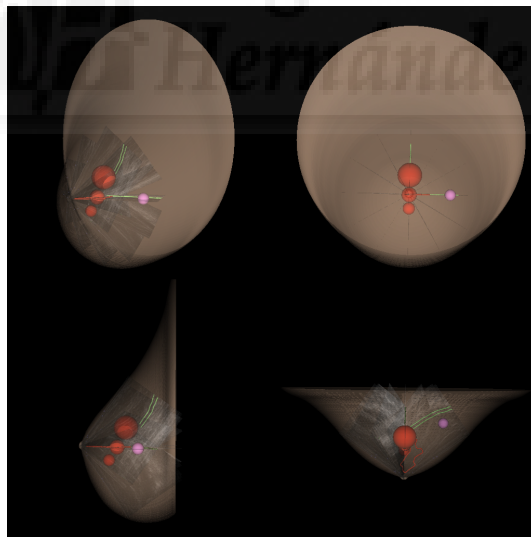


Figura 4.29: Renderizado en 3D del marcado de la figura anterior.

Toda la escena en 3D se puede rotar y se puede hacer zoom sobre ella, para poder observar la mama desde cualquier ángulo y en el detalle que sea necesario. También se puede cambiar la opacidad de todos los elementos para poder ver otros que se encuentren ocultos. Toda la programación de la visualización 3D se realizó con la

ayuda de las librerías VTK.

4.3. Resultados y discusión

El sistema iDuctal está siendo probado en dos clínicas privadas. Hasta la fecha se ha probado que el sistema iDuctal facilita la estandarización del proceso de exploración ecográfica de la mama, y que en algunos casos ha permitido la detección precoz de cánceres difícilmente detectables mediante la mamografía estándar. Como conclusión, este trabajo presenta una técnica innovadora para la detección y estudio del cáncer de mama en un escenario 3D. Se presenta una primera versión de esta aplicación para estandarizar el proceso de examen ecográfico de la mama.

En la actualidad no se dispone de datos estadísticos debido a que en la mayoría de casos se utiliza para la detección precoz de cáncer, y todavía no se han realizado estudios clínicos con grupos de control para evaluar las capacidades del uso del software iDuctal.



Capítulo 5

Aplicación para la localización y
detección del cáncer de tiroides.



5.1. Introducción

La mejor prueba diagnóstica disponible hoy en día para la diferenciación de nódulos benignos de malignos en la glándula tiroidea es la Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF). Esta técnica presenta una sensibilidad y especificidad muy altas [59]. Sin embargo, esta prueba tiene sus limitaciones, ya que alrededor del 15 % de especímenes son sin diagnóstico [60] y alrededor del 20 % son indeterminados [61], por lo que alrededor del 30 % de las muestras analizadas son no concluyentes [13]. A estas limitaciones hay que añadir que las lesiones quísticas o hemorrágicas que no proporcionan un número suficiente de células para el diagnóstico pueden presentar una citología sin diagnóstico. Por otra parte, una proporción considerable de los nódulos sólidos no proporciona material suficiente para el análisis citológico [59][60]. Además, en hasta el 20 % de todas las muestras PAAF, la citología se clasifica como indeterminada a pesar de que el material recogido es suficiente [62]. Aparte de la PAAF, hay múltiples indicadores de malignidad como los datos clínicos y los patrones ecográficos. Los datos clínicos son muy limitados en la predicción de malignidad en lesiones indeterminadas. Otros indicadores que no marcan una diferencia estadística significativa son: el sexo, la presencia de nódulos mayores de 3 cm, la peroxidasa tiroidea (TPO) y la presencia de un solo nódulo o de una glándula multinodular. De la misma manera, los patrones ecográficos tienen poco valor predictivo de malignidad con la excepción de las microcalcificaciones [63].

Los cánceres de tiroides tienen una consistencia más dura que los nódulos tiroideos benignos. La elastografía ecográfica (EE) hace uso de esta propiedad, ya que estudia la rigidez de los nódulos mediante la medición del grado de elasticidad bajo la aplicación de una fuerza externa, pudiendo diferenciar así lesiones malignas de benignas [26]. Varios estudios han demostrado que es una herramienta eficaz para predecir la malignidad de los nódulos tiroideos [63] [26] [64].

La EE también es eficaz en la selección prequirúrgica de los nódulos tiroideos con citología indeterminada o no diagnóstica. Algunos estudios muestran una sensibilidad del 97 % para la detección de cáncer de tiroides, una especificidad del 100 %, un valor predictivo positivo de 100 %, y un valor predictivo negativo de 98 % [63] [64]. Como la EE es una técnica muy reciente, los ecógrafos que pueden realizar la misma son escasos y muy costosos.

El sistema presentado en esta tesis ha sido denominado iThyroid. Este sistema se puede añadir a cualquier ecógrafo, proporcionándole de este modo capacidades elastográficas, así como una base de datos completa para los datos clínicos del paciente y para los datos de nódulos individuales. iThyroid hace posible que cualquier

hospital o clínica pueda disponer de esta poderosa herramienta de una forma muy económica.

5.2. Materiales y métodos

Los ecógrafos actuales que ofrecen un análisis elastográfico, parten de los datos en bruto de la sonda. Mediante la aplicación de algoritmos a estos datos, realizan el análisis elastográfico y lo muestran por pantalla. El sistema iThyroid tenía como primer objetivo que se pudiese usar en cualquier ecógrafo comercial, y que su conexión fuese inmediata. Sin embargo, tener acceso a los datos de la sonda no era posible, ya que cada fabricante de ecógrafos utiliza conexiones diferentes para sus sondas. Además, los datos transmitidos por estas no están codificados por los mismos protocolos. De esta manera surgió la idea de realizar el análisis elastográfico a partir de la imagen mostrada por la pantalla del ecógrafo, ya que todos los ecógrafos comerciales tienen una salida VGA extra o en su defecto una para su propio monitor, en cuyo caso podría dividirse mediante un dispositivo externo. El mecanismo de realización de la elastografía ecográfica es:

1. Captura de la imagen del ecógrafo sin presión en la sonda.
2. Captura de la imagen del ecógrafo con presión en la sonda.
3. Aplicar un algoritmo de imagen que compare las dos imágenes.
4. Hallar las zonas que han sufrido compresión y su medida.

Aparte de poder funcionar en cualquier ecógrafo, otros objetivos fueron que debía ser un sistema robusto y barato. Teniendo en cuenta estas especificaciones se eligió cuidadosamente el hardware.

5.2.1. Hardware

El hardware consistió en los siguientes elementos:

- Apple MacBook Pro con OSX 10.7.
- Capturadora Epiphan DVI2USB.
- Interface de entrada/salida PhidgetInterfaceKit 2/2/2.

El hardware se distribuye entre un ordenador Mac completo y una caja con el resto de elementos conectados en su interior. Estos elementos están interconectados como se muestra en la Figura 5.1.

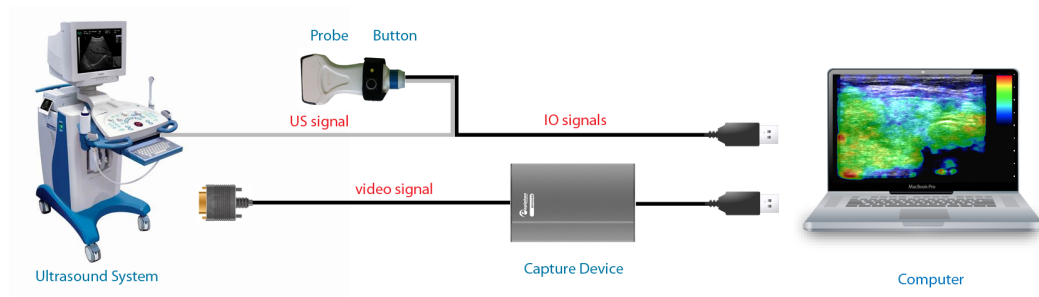


Figura 5.1: Esquema de la interconexión de elementos hardware del sistema iThyroid.

Para implementar el botón y el indicador LED para tomar las imágenes ecográficas (se explicará más adelante) se usó el Phidget InterfaceKit 2/2/2, cuyos elementos y funcionamiento ya se explicaron en el apartado del sistema iDuctal. Para capturar las imágenes del ecógrafo, se usó la capturadora de video DVI2USB de la que ya se dio una extensa explicación en el apartado del sistema iDuctal. Se utilizó la misma caja con las mismas conexiones que se explicaron en el apartado del sistema iDuctal, salvo que en este caso no hubo que conectar la IMU a los puertos USB de la caja.

5.2.2. Software

La aplicación iThyroid se programó en Mac OSX usando XCode como entorno de programación. La base de datos que lleva integrada se desarrolló usando la tecnología Core Data de Apple debido a su robustez y fiabilidad. La aplicación iThyroid está diseñada para trabajar con capturadoras Epiphan y con sensores Phidgets, ya que se integraron sus librerías para programar las partes de captura de imagen y datos.

5.2.2.1. Técnicas de elastografía

Para la realización del algoritmo de elastografía se utilizó como base un algoritmo de flujo óptico, ya que este tipo de algoritmos trata de detectar el movimiento de los píxeles entre dos imágenes parecidas.

Este algoritmo funciona de la siguiente manera:

Algoritmo de flujo óptico

Los algoritmos de flujo óptico, tratan de calcular el movimiento de cada voxel entre dos imágenes de una misma escena capturadas en momentos t y $t + \Delta t$. Estos métodos se denominan diferenciales ya que están basados en aproximaciones locales por series de Taylor de la señal de la imagen, usando derivadas parciales con respecto a las coordenadas espaciales y temporales.

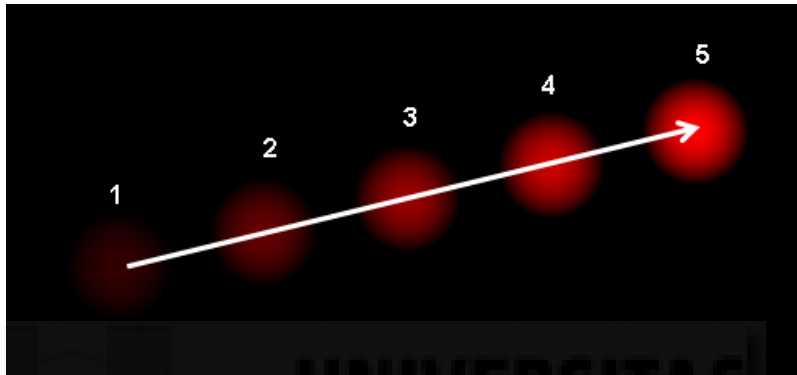


Figura 5.2: Vector del flujo óptico de un objeto en movimiento en una secuencia de video.

Para el caso de dos dimensiones espaciales más el tiempo ($2D + t$), un voxel en (x, y, t) con intensidad $I(x, y, t)$ se habrá movido $\Delta x, \Delta y$ y Δt entre dos imágenes consecutivas, con lo que se puede establecer la siguiente restricción en cuanto a la constancia del brillo:

$$I(x, y, t) = I(x + \Delta x, y + \Delta y, t + \Delta t) \quad (5.1)$$

Si se asume que el movimiento es pequeño, la restricción de la imagen en $I(x, y, t)$ se puede desarrollar con series de Taylor para obtener:

$$I(x, y, t) = I(x + \Delta x, y + \Delta y, t + \Delta t) = I(x, y, t) + \frac{\partial I}{\partial x} \Delta x + \frac{\partial I}{\partial y} \Delta y + \frac{\partial I}{\partial t} \Delta t + H.O.T \quad (5.2)$$

De estas ecuaciones resulta que:

$$\frac{\partial I}{\partial x} \Delta x + \frac{\partial I}{\partial y} \Delta y + \frac{\partial I}{\partial t} \Delta t = 0 \quad (5.3)$$

o:

$$\frac{\partial I}{\partial x} \frac{\Delta x}{\Delta t} + \frac{\partial I}{\partial y} \frac{\Delta y}{\Delta t} + \frac{\partial I}{\partial t} \frac{\Delta t}{\Delta t} = 0 \quad (5.4)$$

que resulta en:

$$\frac{\partial I}{\partial x} V_x + \frac{\partial I}{\partial y} V_y + \frac{\partial I}{\partial t} = 0 \quad (5.5)$$

Donde V_x , V_y son las componentes x e y de la velocidad o flujo óptico de $I(x, y, t)$ y $\frac{\partial I}{\partial x}$, $\frac{\partial I}{\partial y}$ y $\frac{\partial I}{\partial t}$ son las derivadas de la imagen en (x, y, t) en sus correspondientes direcciones. I_x , I_y y I_t se pueden escribir para las derivadas como sigue:

$$I_x V_x + I_y V_y = -I_t \quad (5.6)$$

o

$$\nabla I^T \cdot \vec{V} = -I_t \quad (5.7)$$

Esta es una ecuación con dos incógnitas que no se puede resolver. Esto se conoce como el *problema de apertura* de los algoritmos de flujo óptico. Para poder hallar el flujo óptico, se necesita otro conjunto de ecuaciones dadas por alguna restricción adicional. Todos los algoritmos de flujo óptico incluyen alguna condición adicional para estimar el flujo.

Dentro del conjunto de algoritmos de flujo óptico existen dos tipos: de flujo óptico disperso y de flujo óptico denso. Los algoritmos de flujo óptico disperso calculan la velocidad de ciertos píxeles de la imagen generalmente con alguna característica que los hace fáciles de analizar. Por el contrario, los algoritmos de flujo óptico denso calculan la velocidad de todos los píxeles de la imagen.

Para la realización de esta aplicación se requirió un algoritmo de flujo óptico denso, ya que se necesita conocer el movimiento de todos los tejidos en las imágenes ecográficas.

De todos los algoritmos de flujo óptico denso existentes, se eligió el de Gunnar-Farneback [65], ya que es el que mejores resultados ha dado en los tests realizados en diferentes estudios [66][67][68].

El algoritmo Gunnar-Farneback es un algoritmo de estimación de movimiento entre dos imágenes. Este algoritmo utiliza polinomios cuadráticos para calcular

el movimiento entre las imágenes. Esto se puede hacer de forma eficiente usando la transformación de la expansión polinomial. En el caso del algoritmo Gunnar-Farneback, la diferencia con otros métodos está en que los polinomios cuadráticos generan un modelo de señal local expresado en un sistema de coordenadas local tal que:

$$f(x) \sim x^T A_x + b^T x_c \quad (5.8)$$

donde A es una matriz simétrica, b es un vector y c es un escalar.

Un ejemplo del resultado del algoritmo Gunnar-Farneback se puede ver en la imagen 5.3, donde la dirección del movimiento está indicada por el color y la velocidad por el brillo.

Para implementar el algoritmo de flujo óptico Gunnar-Farneback en la aplicación se utilizaron las librerías OpenCV.

Librerías OpenCV

Las librerías OpenCV son unas librerías libres bajo licencia BSD (Berkeley Software Distribution) de visión artificial desarrolladas originalmente por Intel en el año 1999. La licencia BSD permite su uso libre con propósitos comerciales y de investigación. Su uso abarca desde sistemas de seguridad con detección de movimiento, hasta aplicaciones de control de procesos donde se requiere reconocimiento de objetos [69]

La biblioteca OpenCV es multiplataforma, conteniendo más de 500 funciones abarcando una amplia gama de áreas en el campo de la visión.

Esta biblioteca proporciona un entorno de desarrollo fácil de utilizar y muy eficiente. Esto es debido a que su programación se ha realizado en código C y C++ optimizados, aprovecha las capacidades de los procesadores multinúcleo y utiliza el sistema de primitivas de rendimiento integradas de Intel (IPP)

La función que calcula el algoritmo de flujo óptico Gunnar-Farneback con sus parámetros es la siguiente:

```
void calcOpticalFlowFarneback(InputArray prev, InputArray next, InputOutputArray flow, double pyr_scale, int levels, int winsize, int iterations, int poly_n, double poly_sigma, int flags)
```

Los parámetros con una breve explicación son los siguientes:

- **prev**: Primera imagen de entrada con un solo canal de 8 bits.



Figura 5.3: Ejemplo del funcionamiento del algoritmo Gunnar-Farneback.

- **next**: Segunda imagen de entrada del mismo tamaño y tipo que *prev*.
- **flow**: Imagen resultado del flujo que tiene el mismo tamaño que *prev* y es del tipo CV_32FC2.
- **pyr_scale**: Parámetro que especifica la escala de la imagen (<1) para construir pirámides para cada imagen. $\text{pyr_scale}=0.5$ para una pirámide clásica, donde cada capa es la mitad que la anterior.
- **levels**: Número de capas de pirámide incluida la imagen inicial. $\text{levels}=1$ significa que no se crean capas adicionales y que solo se usan las imágenes originales.
- **winsize**: Promedia el tamaño de la ventana. Valores grandes mejoran la robustez del algoritmo al ruido en la imagen y mejoran la probabilidad de detectar movimientos rápidos en la imagen, pero producen un campo de movimiento más borroso.
- **iterations**: Número de iteraciones que el algoritmo realiza en cada nivel de pirámide.
- **poly_n**: Número de píxeles vecinos que se usan para calcular la expansión polinomial en cada píxel. Valores grandes de este parámetro resulta en que la imagen se aproximará con superficies más suaves obteniendo un algoritmo más robusto y un campo de movimiento más borroso. Normalmente los valores usados son 5 ó 7.
- **poly_sigma**: Desviación estándar de Gauss que se usa para suavizar las derivadas usadas como base para la expansión polinomial. Normalmente los valores usados son 1,1 o 1,5 dependiendo de si se ha elegido para poly_n el valor 5 ó 7.

El algoritmo de elastografía que se diseñó, realiza los siguientes pasos para obtener la imagen elastográfica a partir de dos imágenes ecográficas:

1. Obtiene dos imágenes del nódulo, una sin presionar la sonda y otra con presión.
2. Aplica un filtro B/N a las imágenes.
3. Aplica el algoritmo de flujo óptico Gunnar-Farneback utilizando las dos imágenes anteriores, obteniéndose una imagen con componentes de velocidad V_x y V_y para cada píxel.

- Obtiene el módulo de la velocidad $|V|$ para cada píxel aplicando la fórmula:

$$|V| = \sqrt{V_x^2 + V_y^2}$$

- Obtiene el mayor valor del módulo de la velocidad $|V|_{max}$ de entre los valores del módulo de la velocidad $|V|$ de todos los píxeles de la imagen.
- Normaliza el valor de la velocidad para cada píxel aplicando la fórmula $|V|/|V|_{max}$
- Aplica a cada píxel un color según su velocidad normalizada y un índice de colores preestablecido.
- Fusiona la segunda imagen ecográfica monocromática con la imagen elastográfica en colores para presentarla en la aplicación.

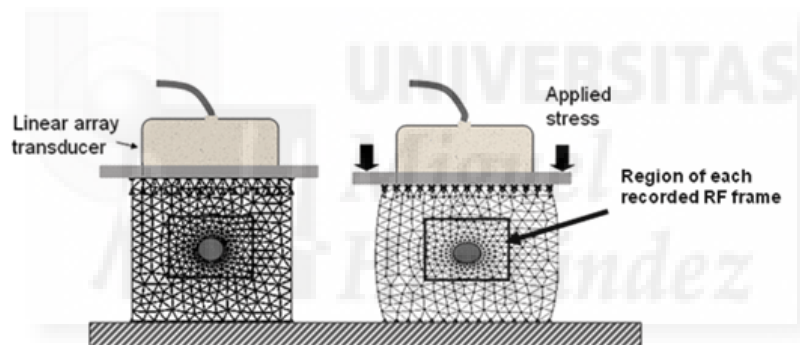


Figura 5.4: Ejemplo que muestra como se toman las dos imágenes ecográficas antes de aplicar el algoritmo de elastografía.

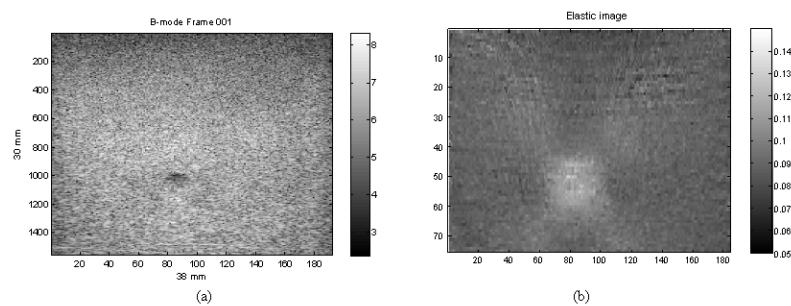


Figure 1: Phantom image sets (a) B-mode (b) Elastogram

Figura 5.5: Izquierda: Imagen del ecógrafo para el ejemplo de la Figura 5.4. Derecha: Imagen elastográfica resultante monocroma del ejemplo de la Figura 5.4 en la que se aprecia la diferente dureza de la esfera central.

5.2.2.2. Aplicación iThyroid

Al desarrollar la aplicación iThyroid, el objetivo principal fue que fuese muy fácil de manejar y que consumiese el mínimo tiempo posible al médico. Por este motivo se tuvo muy en cuenta reducir las pulsaciones de ratón y pulsadores al mínimo para realizar las acciones, así como un uso mínimo del teclado. La aplicación se dividió en cuatro módulos: “*Paciente*”, “*Base de Datos*”, “*Elastografía*” y “*Configuración*”.

Módulo Paciente

En el módulo “*Paciente*” se añaden pacientes a la base de datos con todos los datos relevantes del historial clínico. Estos datos son:

- *SIP*: Número de identificación del Sistema de Identificación Poblacional.
- *Fecha de nacimiento*: Fecha de nacimiento del paciente.
- *Sexo*: Sexo del paciente.
- *TSH inicial*: Cantidad de hormona estimulante de la tiroides.
- *Función tiroidea*: Puede ser tiroides hipoactiva, hiperactiva o normal según los análisis.
- *Autoinmunidad Tiroidea Positiva*: Si el paciente sufre de desórdenes tiroideos autoinmunes.
- *Antecedentes familiares CDT*: Si el paciente tiene antecedentes familiares de cáncer diferenciado de tiroides.
- *Número de nódulos >5mm*: Cuántos nódulos presenta el paciente en el tiroides mayores de 5 milímetros.

En la Figura 5.6 se muestra una captura del módulo Paciente.

Módulo Base de Datos

En el módulo “*Base de Datos*” se añaden las exploraciones a los pacientes, así como los nódulos que se vayan encontrando con sus características ecográficas. En este módulo se pueden repasar las imágenes elastográficas que se tomen en las exploraciones, así como la información del nódulo para cada exploración de cada paciente.

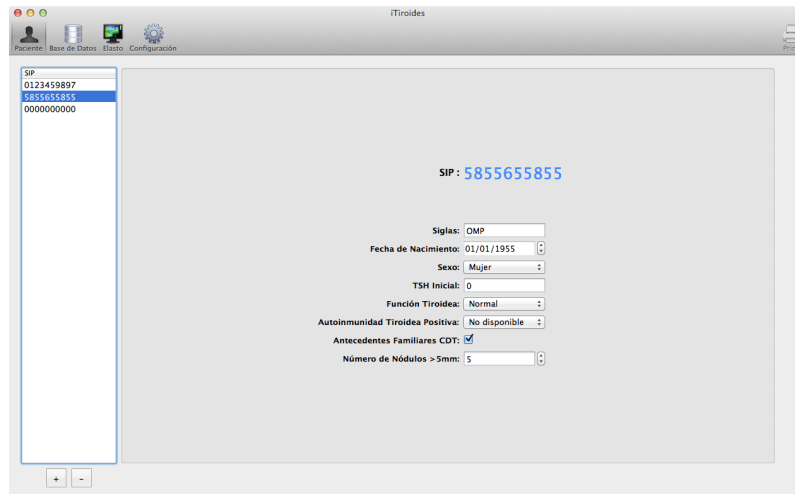


Figura 5.6: Captura de pantalla del módulo Paciente de la aplicación iThyroid.

En este módulo se añade también la valoración que el médico hace de la elastografía para el nódulo en cuestión mediante unos botones con unos dibujos que hacen de guía. Una característica importante de este módulo es que realiza una valoración ecográfica de riesgo de malignidad del nódulo que se está añadiendo a la base de datos mientras se añaden su información ecográfica.

Las características que se pueden seleccionar son las siguientes:

- *T/W*: Esta característica tiene en cuenta la relación alto/ancho del nódulo.
- *Márgenes*: Aspecto de los márgenes del nódulo.
- *Ecogenicidad*: Comportamiento ecogénico del nódulo.
- *Calcificaciones*: Si el nódulo presenta calcificaciones y el aspecto de estas.
- *Vascularización*: Si el nódulo presenta vascularización y el tipo de esta.
- *Adenopatías patológicas*: Número de adenopatías patológicas si las presenta.
- *Elasto Score*: Aspecto del nódulo en la imagen elastográfica.

Con ayuda de varios médicos del servicio de endocrinología del Hospital General de Alicante, se realizó una tabla con puntuaciones para cada una de las características que puede presentar el nódulo. De esta forma mientras se añade esta información en la aplicación, esta va valorando el riesgo de malignidad del nódulo y lo presenta mediante un gráfico que va cambiando de color según el riesgo.

Las puntuaciones que se asignaron a cada característica del nódulo se pueden ver en la tabla 5.1:

Característica	Valor	Puntuación
T/W	—	0
	≤ 1	0
	> 1	2
	$> 1 / > 1$	3
Márgenes	—	0
	Bien definidos / Lisos	0
	Mal definidos / Lisos	2
	Espiculado / Lobulado	3
Ecogenicidad	—	0
	Hiperecogénico	0
	Isoecogénico	1
	Hipoecogénico	2
	Muy hipoecogénico	3
Calcificaciones	—	0
	No	0
	Periféricas	1
	Macrocalcificaciones	2
	Microcalcificaciones	3
Vascularización	—	0
	No	0
	Periférica	1
	Intranodular	2

Tabla 5.1: Puntuación según las características de nódulo.

Al sumar la puntuación de cada característica se tiene una puntuación total de la malignidad del nódulo. La tabla 5.2 ofrece una guía de los resultados según la puntuación total.

Con estas dos tablas se explica como funciona la valoración ecográfica de riesgo de malignidad "Por puntos", como se ve en la Figura 5.7. La valoración ecográfica de riesgo de malignidad "Por características" situada justo debajo de esta, tiene otro sistema de evaluación. Este sistema se explica en la Tabla 5.3.

La característica 'Elasto Score' se selecciona una vez se ha analizado la imagen elastográfica y se compara con los seis gráficos que hay en los tres niveles, como se

Puntuación Total	Diagnóstico del nódulo
≤ 2	Benigno
> 2 y ≤ 5	Bajo Riesgo
> 5 y ≤ 8	Moderado Riesgo
> 8 y ≤ 11	Alto Riesgo
> 11 y ≤ 14	Maligno

Tabla 5.2: Diagnóstico del nódulo según la puntuación total.



Característica	Valor	Diagnóstico
T/W	—	Bajo riesgo
	≤ 1	Bajo riesgo
	> 1	Bajo riesgo
	$> 1 / > 1$	Maligno
Márgenes	—	Bajo riesgo
	Bien definidos / Lisos	Bajo riesgo
	Mal definidos / Lisos	Bajo riesgo
	Espiculado / Lobulado	Posibilidad Maligno

Tabla 5.3: Diagnóstico del nódulo según sus características.

observa en la Figura 5.7. El grado de malignidad del nódulo se explica en la Tabla 5.4.

Valor Elasto Score	Diagnóstico
1	Benigno / Bajo Riesgo
2	Moderado Riesgo
3	Alto Riesgo / Maligno

Tabla 5.4: Diagnóstico del nódulo según el valor del parámetro Elasto Score.

Con estos tres diagnósticos diferentes que realiza la aplicación, el doctor puede hacerse una idea bastante precisa del tipo de nódulo que está analizando.

En la Figura 5.7 se muestra una captura de esta ventana, y en la Figura 5.8 una captura del módulo base de datos con una imagen elastográfica seleccionada.

The screenshot shows a software window titled 'IDENTIFICACIÓN: DI01'. Under the 'Características' section, several dropdown menus are visible: T/W: <=1, Márgenes: Mal definidos + Lisos, Ecogenicidad: Hiperecogénico, Calcificaciones: Microcalcificaciones, Vascularización: Periférica, and Adenopatías patológicas: 4. Below this is the 'Elasto Score' section with three radio buttons (1, 2, 3) and corresponding elastography images. The 'Valoración ecográfica de riesgo de malignidad' section includes a 'Por puntos' bar chart showing 5 out of 10 points (Moderado riesgo), a 'Por características' bar chart showing 2 out of 4 points (Bajo riesgo), and an 'ECO Benigno' dropdown menu set to 'Quiste simple'.

Figura 5.7: Ventana con la información del nódulo, score de la elastografía y valoración ecográfica calculada por la aplicación.

Módulo Elastografía

Aquí es dónde se toman las imágenes ecográficas para la elastografía y donde se

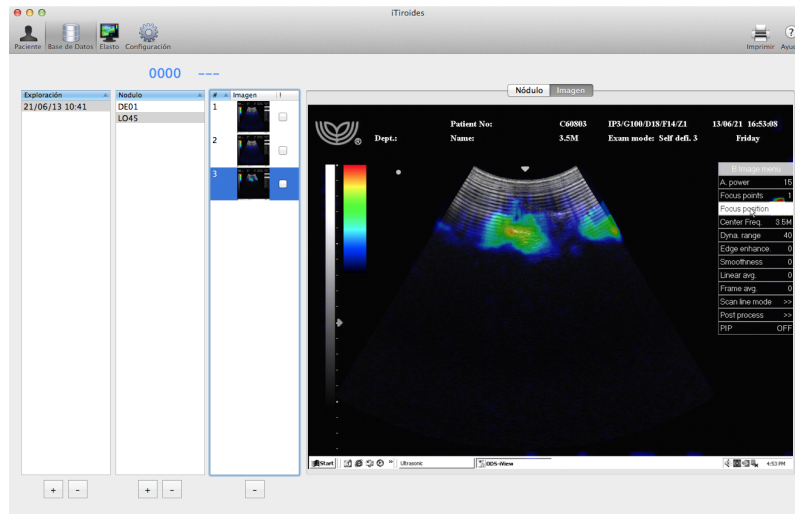


Figura 5.8: Captura de pantalla del módulo "Base de Datos" de la aplicación iThyroid.

compone la imagen elastográfica. Para el diseño de este módulo se tuvo en cuenta que el médico está realizando una exploración ecográfica y no puede estar pulsando botones en un ordenador, ya que afectaría a la exploración y ralentizaría el proceso. Por este motivo se instaló un botón en un velcro que se fija a la sonda ecográfica. De este modo el médico puede pulsar el botón mientras realiza la exploración con la misma mano que está sujetando la sonda. La Figura 5.9 muestra la colocación del pulsador en una sonda ecográfica.



Figura 5.9: Detalle del velcro con el botón y el LED sobre la sonda.

El proceso de toma de una imagen elastográfica se explica en los siguientes pasos:

1. Se coloca la sonda sobre el nódulo que se desea estudiar.
2. Sin ejercer presión en la sonda, se aprieta el botón que hay sobre la sonda para capturar la primera imagen. Esta imagen aparecerá en un cuadro de la pantalla.
3. Se ejerce una presión con la sonda en el mismo lugar y se pulsa el botón de

nuevo para capturar la segunda imagen. Esta imagen aparecerá en otro cuadro en la pantalla. Inmediatamente se realizan los cálculos y se muestra en un tercer cuadro más grande la imagen elastográfica creada a partir de las dos anteriores. Esta imagen se guarda automáticamente en la base de datos para una revisión posterior.

4. Se pulsa otra vez el botón de la sonda para resetear todos los cuadros y empezar con otra imagen elastográfica.

Como se puede ver el proceso es muy sencillo y no toma más de 3 segundos en realizarse. En la Figura 5.10 se muestra una captura del módulo “*Elastografía*” sin capturas de imágenes. En la Figura 5.11 se muestra una captura del módulo “*Elastografía*” con capturas de imágenes y la imagen elastográfica ya calculada.

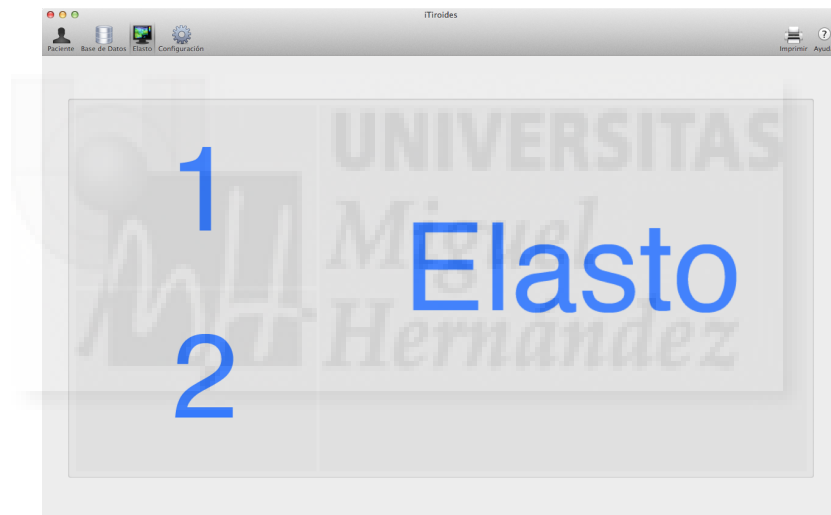


Figura 5.10: Captura de pantalla del módulo “*Elastografía*” de la aplicación iThyroid antes de realizar la elastografía.

Módulo Configuración

En el módulo “*Configuración*” se pueden ajustar varios parámetros de la aplicación como se explica a continuación.

Leyenda

En esta ventana se puede ajustar la posición de la leyenda de colores que indica la dureza de los tejidos en la imagen elastográfica que se guarda en la base de datos.

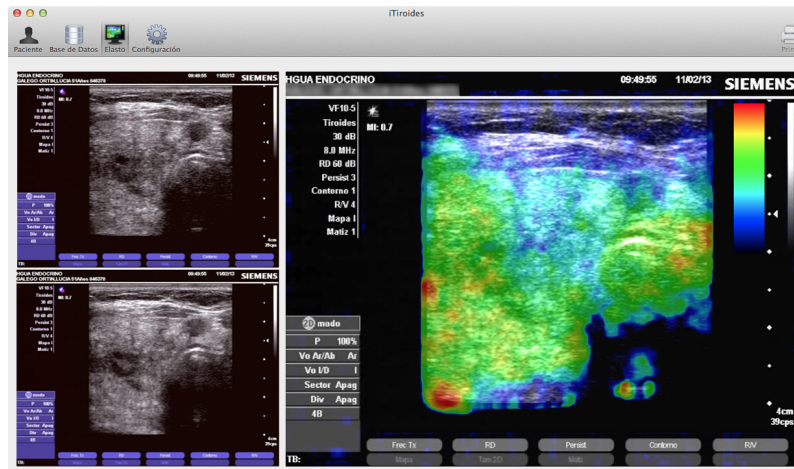


Figura 5.11: Captura de pantalla del módulo "Elastografía" de la aplicación iThyroid una vez realizada la elastografía.

Captura

Permite ajustar la región de interés de la captura de la pantalla del ecógrafo a la que se le aplica el algoritmo de elastografía.

Elastografía

Aquí se pueden ajustar todos los parámetros del algoritmo Gunnar-Farneback, aunque no se aconseja, ya que por defecto viene ya calibrado para este tipo de aplicación. Otros controles permiten ajustar la transparencia de la imagen elastográfica que se superpone a la imagen ecográfica original. La imagen elastográfica se puede presentar de varias formas, mediante un código de varios colores (por defecto), mediante diferentes tonalidades de un mismo color o mediante vectores que indican la magnitud y dirección del desplazamiento de los píxeles. Se aconseja la codificación por colores ya que es visualmente mucho más intuitiva. Por último, en este módulo se puede ajustar la escala de valores de desplazamiento que tomará el índice de colores. Se puede seleccionar un modo automático que busca el máximo valor de desplazamiento de toda la imagen y le asigna el color del tope de la escala, o se puede introducir manualmente este valor.

Módulo de impresión

En este módulo es posible imprimir los datos clínicos del paciente, la información ecográfica del nódulo, su valoración ecográfica de riesgo de malignidad, y su imagen elastográfica.

5.3. Resultados y discusión

Actualmente el sistema iThyroid está siendo probado por el servicio de endocrinología del Hospital General de Alicante. El objetivo es crear una base de datos con 1000 pacientes para evaluar la especificidad y sensibilidad del algoritmo de elastografía usado, ya que se compararán las predicciones del algoritmo con los resultados de la PAAF y con las características ecográficas. Al final del periodo de prueba del sistema iThyroid, se realizarán unos cuestionarios a los médicos para conocer si el sistema es fácil y cómodo de manejar y para comprobar que genera información de valor para el diagnóstico del cáncer de tiroides. Hasta la fecha los resultados que ofrece la aplicación iThyroid concuerdan en un grado muy alto con el diagnóstico final que se realiza a los pacientes, por lo que se esperan resultados muy prometedores.

Capítulo 6

Conclusiones y líneas de investigación futuras.



En cada una de las tres herramientas desarrolladas se ha podido comprobar que su uso mejora el diagnóstico del cáncer en cada una de sus variantes.

En la versión de iProstate expuesta en esta tesis, se entrenaron los clasificadores con 277 pacientes. Actualmente se está utilizando en el Hospital La Fe de Valencia y los clasificadores están siendo entrenados con un número mucho mayor de pacientes, con lo que se espera que los resultados mejoren. Actualmente se está desarrollando una segunda versión de la aplicación iProstate en la que se ha dividido la próstata en 600 regiones en vez de 176 con lo que la resolución de la predicción mejorará en casi cuatro veces. Además se incluirá como dato de entrada el sentido de la aguja de la biopsia, con lo que se espera mejorar bastante la predicción de la posición del cáncer. En colaboración con el Hospital la Fe de Valencia se está estudiando el desarrollo de un módulo en la aplicación iProstate para el marcado de la posición de las semillas en braquiterapia. De este modo se evitaría irradiar zonas sanas de la próstata con el consiguiente beneficio para el paciente [41]. En la Figura 6.1 se propone una posible interfaz para el posicionamiento de las semillas en la próstata observándose el radio de acción de la radiación así como su intensidad.

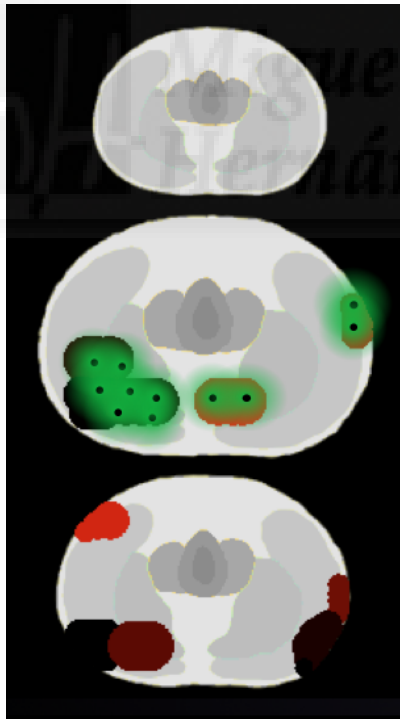


Figura 6.1: Posible interfaz para el posicionamiento de semillas en la próstata.

La aplicación iDuctal a mejorado considerablemente la visualización y el seguimiento de los nódulos en la mama al mostrar una representación 3D de la mama

real de las pacientes. Los médicos involucrados en las pruebas que se están llevando a cabo en la actualidad están muy satisfechos con la interfaz, la visualización, la comodidad y el ahorro de tiempo que la aplicación iDuctal les ofrece.

Actualmente se está desarrollando un dispositivo hardware que realizará la exploración radial de la mama de forma automática, con lo que previsiblemente se mejorará el tiempo de obtención de las imágenes ecográficas, así como la homogeneidad de las imágenes ecográficas obtenidas y su posterior registro en el modelo 3D de la mama. De esta forma, al comparar modelos 3D de la mama de una paciente con sus correspondientes ecografías registradas en el modelo pertenecientes a diferentes sesiones, se mejorará ostensiblemente su equivalencia espacial, ya que el dispositivo robótico realizará la exploración exactamente de la misma forma cada vez.

La aplicación iThyroid ha demostrado ser una herramienta de gran utilidad en la detección y clasificación de nódulos en la glándula tiroides en las pruebas que se están llevando a cabo el servicio de endocrinología del Hospital General de Alicante. A diferencia de otras pruebas, su realización es in situ y rápida, siendo los resultados generados por la aplicación inmediatos, por lo que no se tiene que esperar a otra cita para obtener un diagnóstico, agilizando el proceso de decisión en cuanto a tratamientos.

Actualmente se está trabajando en un dispositivo hardware adosado a la sonda ecográfica que realice la presión necesaria para la toma de la segunda imagen ecográfica. Este dispositivo aplicará la misma presión siempre, por lo que los resultados del algoritmo elastográfico serán iguales independientemente del operador del ecógrafo, de la prueba, y del paciente, con lo que se podrá hacer un estudio mucho más estandarizado de los resultados obtenidos.

Bibliografía

- [1] World Health Organization - International Agency for Research on Cancer, “Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.” <http://globocan.iarc.fr>, Accessed: Diciembre 2013.
- [2] Sociedad Española de Oncología Médica, *El Cáncer en Cifras - España 2013*, 2013.
- [3] A. Eguino, A. I. Fernández, I. Fernández, G. García, J. A. Moreno, and C. Pascual, *Cáncer de próstata, una guía práctica*. Asociación Española Contra el Cáncer, 2004.
- [4] Fundación Multidisciplinaria de Oncología, “Análisis preventivos, tacto rectal.” http://www.fmo.org.ar/ap_de_prostata.html, Accessed: Septiembre 2013.
- [5] Instituto Nacional del Cáncer, “Análisis del antígeno prostático específico (psa).” <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/deteccion-diagnostico/antigeno-prostatico-especifico>, Accessed: September 2013.
- [6] Asociación Española Contra el Cáncer, “Cáncer de próstata, diagnóstico.” <https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCERDEPROSTATA/Paginas/diagnostico.aspx>, Accessed: September 2013.
- [7] Asociación Española Contra el Cáncer, *Cáncer de mama*. Asociación Española Contra el Cáncer, 2014.
- [8] American Cancer Society, “Early detection, diagnosis and staging topics..” www.cancer.org, Accessed: Septiembre 2011.
- [9] Asociación Española Contra el Cáncer, “Diagnóstico precoz.” www.aecc.es, Accessed: Septiembre 2011.
- [10] “Fases del cáncer.” www.aecc.es, Accessed: Septiembre 2011.

- [11] J. Amorós, G. Dolfín, and M. Teboul, *Atlas de ecografía de la mama*. Torino, Italy: Ananke, 2009.
- [12] “Cáncer de tiroides.” www.aecc.es, Accessed: Abril 2013.
- [13] D. S. Cooper, G. M. Doherty, B. R. Haugen, R. T. Kloos, S. L. Lee, S. J. Mandel, E. L. Mazzaferri, B. McIver, F. Pacini, M. Schlumberger, S. I. Sherman, D. L. Steward, and R. M. Tuttle, “Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.,” *Thyroid*, vol. 19, pp. 1167–1214, Nov 2009.
- [14] H. Gharib, E. Papini, and R. Paschke, “Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects.,” *Eur J Endocrinol*, vol. 159, pp. 493–505, Nov 2008.
- [15] E. Cerezo, J. Cano, and F. Escario, “Principios básicos físicos y técnicos de la ecografía diagnóstica,” 2012.
- [16] D. M. Martínez and J. I. Arribas, “El ecógrafo.” http://www.lpi.tel.uva.es/~nacho/docencia/ing_ond_1/trabajos_05_06/io1/public_html/ecografo.html, Accessed: Octubre 2012.
- [17] American College of Radiology, Radiological Society of North America, “Ultrasonido general.” <http://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=genus>, Accessed: Noviembre 2013.
- [18] Ecomedica Centro de Diagnóstico Ecográfico, “Ecografía prostática.” <http://www.ecomedica.med.ec/para-pacientes/estudios-ecograficos/ecografia-prostatica>, Accessed: September 2013.
- [19] Ecomedica Centro de Diagnóstico Ecográfico, “Ecografía de mama.” <http://www.ecomedica.med.ec/para-pacientes/estudios-ecograficos/ecografia-mamaria>, Accessed: Septiembre 2012.
- [20] U Systems, “Abus dense breast screening.” <http://u-systems.com>, Accessed: Febrero 2013.
- [21] Siemens AG, “Acuson s2000 ultrasound system.” <http://www.healthcare.siemens.com/ultrasound/cardiovascular/acuson-s2000-ultrasound-system>, Accessed: Agosto 2013.
- [22] Ecomedica Centro de Diagnóstico Ecográfico, “Ecografía tiroidea.” <http://www.ecomedica.med.ec/para-pacientes/estudios-ecograficos/8-ecografia-tiroidea>, Accessed: September 2012.

- [23] V. . P. Kharchenko, P. M. Kotlyarov, M. Mogutov, Y. K. Alexandrov, A. Sencha, Y. N. Patrunov, and D. Belyaev, *Ultrasound Diagnostics of Thyroid Diseases*. Springer, 2010.
- [24] H. Baskin, *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA*. Springer, second ed., 2008.
- [25] J. Castiñeiras Fernández and J. L. Ruiz Cerdá, “Diálogo urología anatomía patológica: ¿qué información espera el urólogo del patólogo?,” *Actas Urológicas Españolas*, vol. 31, pp. 943–943, 2007.
- [26] T. Rago, M. Scutari, F. Santini, V. Loiacono, P. Piaggi, G. Di Coscio, F. Basolo, P. Berti, A. Pinchera, and P. Vitti, “Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology.,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 95, pp. 5274–5280, Dec 2010.
- [27] P. R. Hoskins and W. Svensson, “Current state of ultrasound elastography,” *Ultrasound*, vol. 20, pp. 3–4, 02 2012.
- [28] Analogic Ultrasound Group, “Ultrasonix elastography.” <http://www.ultrasonix.com/products/elastography>, Accessed: Febrero 2013.
- [29] Hitachi Medical Systems, “Hitachi eub-8500.” <http://contentx.thinx.ch/m/mandanten/184/topic5197.html>, Accessed Febrero 2013.
- [30] Phillips Healthcare, “Phillips healthcare elastography.” <http://www.healthcare.philips.com/main/products/ultrasound/technologies/elastography.wpd>, Accessed: Marzo 2013.
- [31] S. A. Boorjian, R. J. Karnes, P. L. Crispen, R. E. Carlson, L. J. Rangel, E. J. Bergstralh, and M. L. Blute, “The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era.,” *J Urol*, vol. 183, pp. 1003–1009, Mar 2010.
- [32] F. J. Bianco, A. J. Vickers, A. M. Cronin, E. A. Klein, J. A. Eastham, J. E. Pontes, and P. T. Scardino, “Variations among experienced surgeons in cancer control after open radical prostatectomy.,” *J Urol*, vol. 183, pp. 977–982, Mar 2010.
- [33] Apple Inc., “Developer: Xcode 4.” <http://developer.apple.com/xcode/>, Accessed: Junio 2011.

- [34] Digia plc, “Qt library.” <http://www.trolltech.com/products/qt/whitepaper/qt-whitepaper.html>, Accessed: 2010.
- [35] Kitware, *VTK User’s guide*. Kitware, 2006.
- [36] W. Schroeder, K. Martin, and B. Lorensen, *The visualization toolkit: an object-oriented approach to 3D graphics*. Kitware, 2006.
- [37] “Weka: Data mining software..” <http://www.cs.waikato.ac.nz/ml/weka/>, Accessed: Abril 2010.
- [38] M. Hall, E. Frank, G. Holmes, B. Pfahringer, P. Reutemann, and I. H. Witten, “The weka data mining software: An update,” *SIGKDD Explor. Newsl.*, vol. 11, pp. 10–18, Nov. 2009.
- [39] M. Hall, I. Witten, and E. Frank, *Data Mining. Practical machine learning tools and Techniques*. Morgan Kaufmann Publishers., January 2011.
- [40] W. E. Lorensen and H. E. Cline, “Marching cubes: A high resolution 3d surface construction algorithm,” *SIGGRAPH Comput. Graph.*, vol. 21, pp. 163–169, Aug. 1987.
- [41] *Braquiterapia de rescate para el tratamiento de la recaída bioquímica del cáncer de próstata después del tratamiento con radioterapia externa.*, (Alcoi), Febrero 2009.
- [42] H. Villa Velásquez, J. Pavón Romero, N. Jaramillo Botero, and M. S. J.C, “Ultrasonografía de mama,” *MedUNAB*, vol. 9, no. 2, pp. 98–107, 2006.
- [43] BreastCancer.org, “Ultrasound.” www.breastcancer.org, Accessed: Septiembre 2011.
- [44] A. T. Stavros, D. Thickman, C. L. Rapp, M. A. Dennis, S. H. Parker, and G. A. Sisney, “Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions.,” *Radiology*, vol. 196, pp. 123–134, Jul 1995.
- [45] W. A. Berg, “Beyond standard mammographic screening: mammography at age extremes, ultrasound, and mr imaging.,” *Radiol Clin North Am*, vol. 45, pp. 895–906, Sep 2007.
- [46] W. Buchberger, A. Niehoff, P. Obrist, P. DeKoekkoek-Doll, and M. Dunser, “Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography.,” *Semin Ultrasound CT MR*, vol. 21, pp. 325–336, Aug 2000.

- [47] V. P. Jackson, H. E. Reynolds, and D. R. Hawes, "Sonography of the breast.," *Semin Ultrasound CT MR*, vol. 17, pp. 460–475, Oct 1996.
- [48] J. Rodriguez, J.-M. Sabater, J.-L. Ruiz, A. Soto, and N. Garcia, "iprostate, a mathematical predictive model-based, 3d-rendering tool to visualize the location and extent of prostate cancer.," *Int J Med Robot*, vol. 7, pp. 71–84, Mar 2011.
- [49] S. Madgwick, R. Vaidyanathan, and A. Harrison, "An efficient orientation filter for inertial measurement units (imus) and magnetic angular rate and gravity (marg) sensor arrays," tech. rep., Department of Mechanical Engineering, April 2010.
- [50] Epiphan Systems, "Video capture, recording and broadcasting." www.epiphan.com, Accessed: Junio 2012.
- [51] "Epiphan vga splitter." <http://www.epiphan.com/products/vga-splitter/>, Accessed:Junio 2012.
- [52] Phidgets Inc., "Phidgets-phidgetspatial 3/3/3." www.phidgets.com, Accessed: Enero 2012.
- [53] "Phidgets-phidget interface kit 2/2/2." www.phidgets.com, Accessed:Marzo 2012.
- [54] F. Arambula, *Análisis de imágenes médicas*, 2008.
- [55] "Apple quartz technology." <https://developer.apple.com>, Accessed:Diciembre 2011.
- [56] "Quicktime for developers." <https://developer.apple.com>, Accessed:Diciembre 2011.
- [57] "Apple core data technology." <https://developer.apple.com>, Accessed:Diciembre 2010.
- [58] "Autodesk inventor: Overview." <http://www.autodesk.es/products/inventor/overview>, Accessed:Febrero 2010.
- [59] M. R. Castro and H. Gharib, "Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls.," *Endocr Pract*, vol. 9, pp. 128–136, Mar-Apr 2003.
- [60] R. Redman, H. Zalaznick, E. L. Mazzaferri, and N. A. Massoll, "The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules.," *Thyroid*, vol. 16, pp. 55–60, Jan 2006.

- [61] T. Rago, G. Di Coscio, F. Basolo, M. Scutari, R. Elisei, P. Berti, P. Miccoli, R. Romani, P. Faviana, A. Pinchera, and P. Vitti, "Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and hupsilonrthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients.," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 66, pp. 13–20, Jan 2007.
- [62] C. M. Lewis, K.-P. Chang, M. Pitman, W. C. Faquin, and G. W. Randolph, "Thyroid fine-needle aspiration biopsy: variability in reporting.," *Thyroid*, vol. 19, pp. 717–723, Jul 2009.
- [63] T. Rago, F. Santini, M. Scutari, A. Pinchera, and P. Vitti, "Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules.," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 92, pp. 2917–2922, Aug 2007.
- [64] F. Tranquart, A. Bleuzen, P. Pierre-Renoult, C. Chabrolle, M. Sam Giao, and P. Lecomte, "Elastosonography of thyroid lesions.," *J Radiol*, vol. 89, pp. 35–39, Jan 2008.
- [65] G. Farnebäck, "Very high accuracy velocity estimation using orientation tensors, parametric motion and simultaneous segmentation of the motion field," in *Proceedings of the Eighth IEEE International Conference on Computer Vision*, vol. 1, (Vancouver, Canada), pp. 171–177, 2001.
- [66] J. de Boer and M. Kalksma, "Choosing between optical flow algorithms for uav position change measurement," tech. rep., Nationaal Regieorgaan Praktijkgericht Onderzoek SIA, 2015.
- [67] *Optical flow estimation using local features*, 2015.
- [68] T. Kroeger, R. Timofte, D. Dai, and L. Van Gool, "Fast optical flow using dense inverse search," tech. rep., arXiv, 2016.
- [69] Itseez, "Open source computer vision." <http://opencv.org>, Accessed: Junio 2012.
- [70] K. Ain and M. Rosenthal, *The Complete Thyroid Book*. Mc Graw Hill, second ed., 2011.
- [71] D. Koundal, S. Gupta, and S. Singh, "Computer-aided diagnosis of thyroid nodule: A review," *International Journal of Computer Science & Engineering Survev (IJCSES)*, vol. 3, pp. 67–83, Agosto 2012.

- [72] S. Okida, M. H. B.S.Canalli, F. M. de Azevedo, and J. L. Marques, “Expert system to support the diagnosis of thyroid nodules,” in *Proceedings of the Twenty-second Annual EMBS International Conference*, (Chicago IL), 2000.
- [73] V. A. Moyer, “Screening for prostate cancer: U.s. preventive services task force recommendation statement.,” *Ann Intern Med*, vol. 157, pp. 120–134, Jul 2012.
- [74] F. H. Schroder, J. Hugosson, M. J. Roobol, T. L. J. Tammela, S. Ciatto, V. Nelen, M. Kwiatkowski, M. Lujan, H. Lilja, M. Zappa, L. J. Denis, F. Recker, A. Paez, L. Maattanen, C. H. Bangma, G. Aus, S. Carlsson, A. Villers, X. Rebillard, T. van der Kwast, P. M. Kujala, B. G. Blijenberg, U.-H. Stenman, A. Huber, K. Taari, M. Hakama, S. M. Moss, H. J. de Koning, and A. Auvinen, “Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up.,” *N Engl J Med*, vol. 366, pp. 981–990, Mar 2012.
- [75] G. L. Andriole, E. D. Crawford, R. L. r. Grubb, S. S. Buys, D. Chia, T. R. Church, M. N. Fouad, C. Isaacs, P. A. Kvale, D. J. Reding, J. L. Weissfeld, L. A. Yokochi, B. O’Brien, L. R. Ragard, J. D. Clapp, J. M. Rathmell, T. L. Riley, A. W. Hsing, G. Izmirlian, P. F. Pinsky, B. S. Kramer, A. B. Miller, J. K. Gohagan, and P. C. Prorok, “Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up.,” *J Natl Cancer Inst*, vol. 104, pp. 125–132, Jan 2012.
- [76] M. J. Barry, “Clinical practice. prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer.,” *N Engl J Med*, vol. 344, pp. 1373–1377, May 2001.
- [77] I. M. Thompson, D. K. Pauler, P. J. Goodman, C. M. Tangen, M. S. Lucia, H. L. Parnes, L. M. Minasian, L. G. Ford, S. M. Lippman, E. D. Crawford, J. J. Crowley, and C. A. J. Coltman, “Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter.,” *N Engl J Med*, vol. 350, pp. 2239–2246, May 2004.
- [78] H. Frey, “Realtime elastography. a new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity.,” *Radiologe*, vol. 43, pp. 850–855, Oct 2003.
- [79] Y. Hong, X. Liu, Z. Li, X. Zhang, M. Chen, and Z. Luo, “Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules.,” *J Ultrasound Med*, vol. 28, pp. 861–867, Jul 2009.
- [80] Asociación Española Contra el Cáncer, “Sobre el cáncer.” www.aecc.es/sobreelcancer.aspx, Accessed: Diciembre 2013.
- [81] Digia plc, “Qt webpage.” <http://qt.nokia.com>, Accessed: Abril 2010.

- [82] Apple Inc., “Xcode.” <http://developer.apple.com/technologies/tools/xcode.html>, Accessed: Enero 2010.
- [83] A. Jemal, R. Siegel, E. Ward, T. Murray, J. Xu, and M. J. Thun, “Cancer statistics, 2007.,” *CA Cancer J Clin*, vol. 57, pp. 43–66, Jan-Feb 2007.



Apéndice A

Artículos en Revista incluidos en el JCR



A.1. iProstate. A mathematical predictive model-based, 3D-rendering tool to visualize the location and extent of prostate cancer

Autores: Juan Rodríguez soler^a, José María Sabater^a, Jose Luis Ruiz^b, Ana Soto^b, Nicolás García-Aracil^a,

Estado: Publicado

Revista: International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery

ISSN: 1478-5951

DOI: 10.1002/rcs.372

Clave: A

Volumen: 7

Número: 1

Páginas 71-84

Fecha de publicación: Marzo 2011

Editorial: WILEY-BLACKWELL

Lugar de publicación: COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA

Factor de impacto 2011: 1.588

Grupo: B, segundo quintil (79/199) en la categoría *SURGERY*

^aBiomedical Neuroengineering, Universidad Miguel Hernandez de Elche, Spain (www.nbio.umh.es)

^bGrupo de Endocrinología, Hospital La Fe de Valencia, Spain.

iProstate, a mathematical predictive model-based, 3D-rendering tool to visualize the location and extent of prostate cancer

Juan Rodriguez¹
Jose-Maria Sabater^{1*}
Jose-Luis Ruiz²
Ana Soto²
Nicolas Garcia¹

¹Neuroengineering Research Group,
Miguel Hernandez University, 03202
Elche, Spain

²Hospital La Fe de Valencia, 46009
Valencia, Spain

*Correspondence to:
Jose-Maria Sabater,
Neuroengineering Research Group,
Miguel Hernandez University,
03202 Elche, Spain.
E-mail: j.sabater@umh.es

Abstract

Background Prostate cancer is the most common non-cutaneous cancer in men. Radical prostatectomy (RP) is a mainstay of treatment for organ-confined prostate cancer. Preoperatively, the process of planning RP is based on local stage and precisely defines the location and size of disease within the prostate. Nowadays, there is no technology that can accurately map prostate cancer within the gland. Hence, urologists rely mainly on information provided by histopathological examination of biopsy cores, but this information does not accurately locate or stage prostate cancer. The purpose of this study was to provide the surgeon with a 3D visualization tool capable of showing the location and extent of tumour within the prostate.

Methods To perform this task, an application named iProstate, which makes use of four different mathematical predictive models that use biopsy cores information, was developed. These predictive models were trained with 277 clinical reports from patients who had undergone radical prostatectomy. Two sets of data from the patient reports were used to train the predictive models, the first containing the lengths of the biopsy cores and the tumour percentages of the biopsy cores information, and the second containing the lengths of the biopsy cores, tumour percentages of the biopsy cores, Gleason score, PSA and gland volume information.

Results Multilayer Perceptron was the predictive model that scored the better results, giving a better approximation in the prediction of location and extent of tumour in the prostatic gland. Gleason score, PSA and gland volume proved to be important variables for the training of the predictive model.

Conclusions The application was able to perform predictions of the location and extent of tumour that were very close to the real location and extent of tumour observed in the whole mount radical prostatectomy specimens, therefore its implementation in clinical assessment and follow-up should be considered. Copyright © 2011 John Wiley & Sons, Ltd.

Keywords prostate; staging; computer-assisted diagnosis

Introduction

Prostate cancer (cancer that forms in tissues of the prostate, a gland in the male reproductive system found below the bladder and in front of the rectum; Figure 1) is the most common non-cutaneous cancer in men. The widespread

Accepted: 3 December 2010

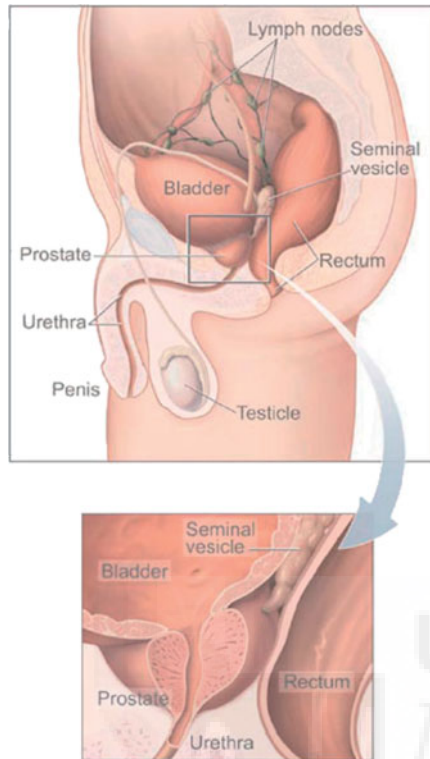


Figure 1. Prostate (courtesy of the National Cancer Institute: www.cancer.gov)

use of prostate-specific antigen (PSA) has led towards a higher proportion of clinically localized, well-differentiated cancers at diagnosis in the USA and northern Europe (1). Approximately 75% of patients with prostate cancer have organ-confined disease at diagnosis.

Radical prostatectomy (RP) is a mainstay of treatment for organ-confined prostate cancer. The surgery can be done with an open radical retropubic or radical perineal approach or through a transperitoneal or extraperitoneal laparoscopic radical approach. Regardless of the technique, the goals of RP are to remove the cancer completely with negative surgical margins, minimize perioperative complications and optimize recovery of potency and urinary continence. To meet these goals with men with normal erectile function, surgeons have to achieve bilateral preservation of the neurovascular bundles (NVBs) and a precise apical dissection with minimal trauma to the sphincter apparatus of the urethra. Theoretically, this is achievable in all patients with organ-confined disease. However, recovery of erectile function and avoidance of positive surgical margins are not independent outcomes, and attaining a desired outcome in one often compromises the other. In large series (2), the reported rate of positive surgical margins can be as high as 23%, although there is extensive evidence that

cancer control and functional outcomes may vary among surgeons (3).

Preoperatively, the process of planning RP is based on local stage and precisely defines the location and size of disease within the prostate. Digital rectal examination is currently the most common modality used at La Fe Hospital of Valencia to define the local extent. However, despite advanced techniques, such as magnetic resonance tomography, colour duplex transrectal ultrasound or cholin positron emission tomography/computed tomography, there is no technology that can accurately map prostate cancer within the gland. Therefore, to plan surgery, La Fe Hospital urologists rely mainly on information provided by histopathological examination of biopsy cores. However, standard transrectal biopsy strategies have been developed to improve prostate cancer detection but not to accurately locate or stage the prostate. Current biopsies strategies have limited accuracy in determining the location and size of tumour within the prostate. An approximation of this information can be achieved by considering the location of positive biopsy cores and tumour volume estimated by number of positive biopsies cores and length or percentage of cancer.

The pathologist documents biopsy histopathological information on paper. Therefore, before starting surgery, the surgeon has to carry out an exercise of mental abstraction to visualize such written information to plan surgery. Mental abstraction and visualization are individual skills than can have different levels among surgeons and it might explain variations among experienced surgeons in cancer control outcome, apart from surgical experience.

The objective of this study was to create a 3D rendering tool in order to allow or facilitate better visualization of the location and extent of tumour within the prostate, based on mathematical predictive models developed with information of biopsy cores.

Materials and Methods

To help the understanding of the work, some terms and parameters used in the generated models (4), are defined below:

- *Prostate-specific antigen (PSA)*. The prostate makes PSA and a high PSA level is commonly caused by benign prostatic hyperplasia (BPH) or prostatitis (inflammation of the prostate). Prostate cancer may also cause a high PSA level. BPH or prostatitis are not cancer.
- *Gleason score*. This is a parameter to grade the cancer. The grade tells how much the tumour tissue differs from normal prostate tissue and suggests how fast the tumour is likely to grow. Gleason scores are in the range 2–10. To come up with the Gleason score, the pathologist uses a microscope to look at the patterns of cells in the prostate tissue. The most common pattern is given a grade of 1 (most like normal cells) to 5 (most

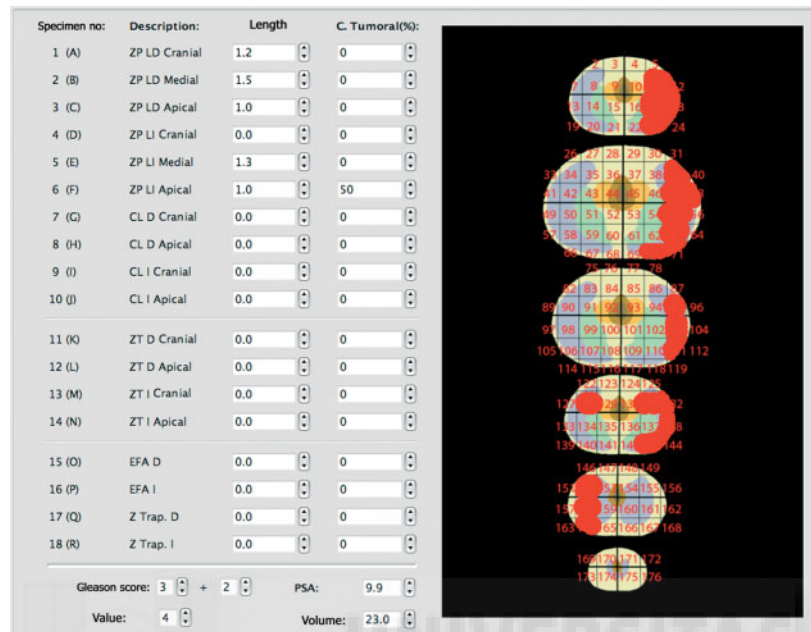
iProstate, a mathematical predictive model-based, 3D-rendering tool

Figure 2. Data input GUI

abnormal). If there is a second most common pattern, the pathologist gives it a grade of 1 to 5 and adds the two most common grades together to make the Gleason score. If only one pattern is seen, the pathologist counts it twice. For example, $5 + 5 = 10$. A high Gleason score (such as 10) means a high-grade prostate tumour. High-grade tumours are more likely than low-grade tumours to grow quickly and spread.

- *Tumour length and percentage.* These parameters are extracted from the biopsies. They represent the length of the biopsy cylinder and the percentage of tumour found on it. Each flask contains one cylinder. The biopsy is carried out in a standardized way, taking at least 10 biopsy cores using the Vienna nomograms.

Hardware and software

To perform this work, an iMac 5.1 was used. All the programming and tests were done on this machine. The software used is detailed below:

- *XCode* (5) as programming environment.
- *Qt libraries* (6) were used for the graphic user interface (GUI) programming. Qt (7) is a cross-platform application and UI framework.
- *VTK libraries* (8) were used for two- and three-dimensional (2D and 3D) visualization. These open source libraries allow the 2D and 3D visualization of medical images, making easier the programming of applications that make use of DICOM images.

- *WEKA software* (9) was used to generate the predictive models and for classification tasks. WEKA is a collection of machine learning algorithms focused on data mining. WEKA contains tools for data preprocessing, classification, regression, clustering, association rules and visualization. The algorithms can either be applied directly to a dataset or called from your own Java code.

Data mining

The term 'data mining' includes a whole set of techniques for the extraction of processable knowledge implicit to the data bases. The background of data mining is found in artificial intelligence and statistical analysis. Through the models extracted using data mining techniques, the solutions to prediction, classification and segmentation problems are dealt with. Data mining techniques are more or less sophisticated algorithms that are applied to a set of data to obtain results. Some of the most representative techniques that were used in the application iProstate (which is presented in the next section) are:

- *Neural networks.* These are a paradigm of learning and automatic processing. They are inspired by the way the nervous system of animals works. Each is an interconnection system of neurons in a network that collaborates to produce an output stimulus. Some examples of neural networks are:

Perceptron.
Multilayer Perceptron (MP).

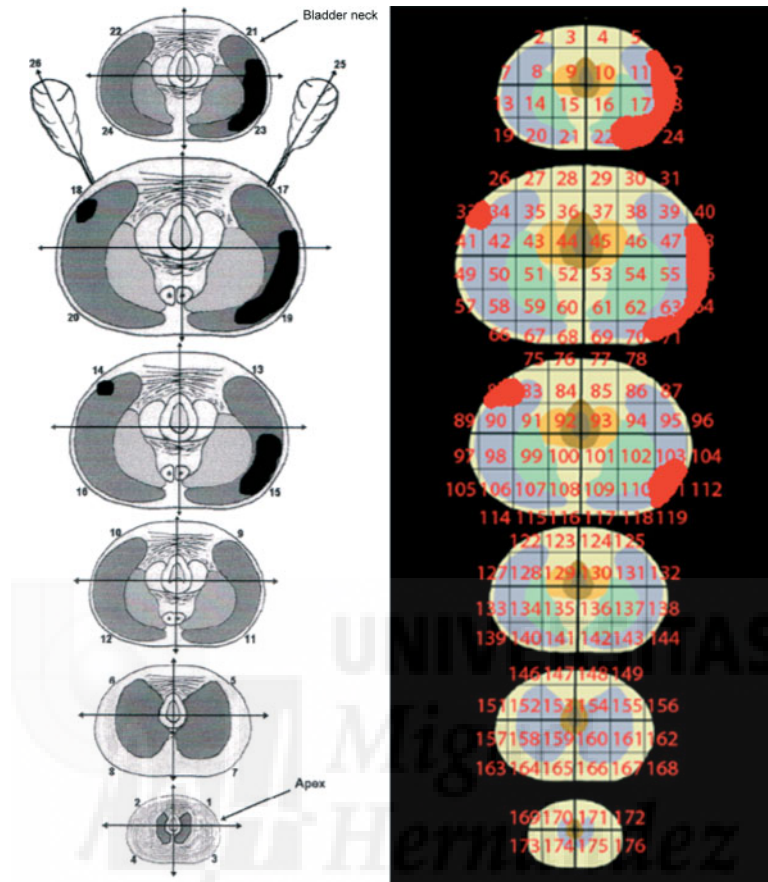


Figure 3. La Fe Hospital scheme (left); application UI (right)

Kohonen networks.

- *Logistic regression.* This is useful to model the probability of occurrence of an event as a function of various factors. It is a generalized linear model that uses as link function the logit function. Logistic regression is widely used in the social and medical sciences.
- *Decision trees.* These are prediction models used in the scope of artificial intelligence. They build logical construction diagrams, starting from a database. They are very similar to the prediction systems based on rules that are used to represent and categorize a set of conditions that happen successively to solve a problem. Some examples of decision trees are:
 ID3 algorithm.
 C4.5.
- *Bayesian classifiers.* These include the naive Bayes classifier, which is a probabilistic classifier based on Bayes' theorem and some additional simplifying hypotheses. Because of these simplifications, it receives the appellation 'naive'.

Table 1. Rating parameter grading

Biopsy (cancer)	Gland scheme (cancer)	Rating
Yes	No	-
Yes	Yes	+
No	No	None
No	Yes	None

iProstate

iProstate is the name of the application that was created to render the 3D representation of the prostate and the location and extent of the tumour within it. iProstate makes use of a wide database of patient reports and four different mathematical predictive models to perform this task. The predictive models (classifiers) used were:

- Multilayer Perceptron.
- Logistic regression.
- J48 (an evolution of C4.5.).
- Naive Bayes.

iProstate, a mathematical predictive model-based, 3D-rendering tool

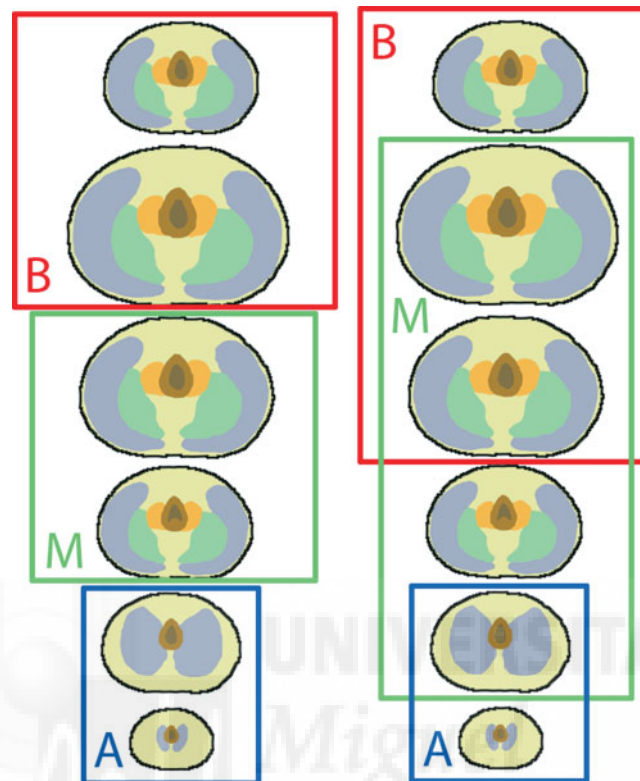


Figure 4. Regular BMA scheme (left); modified BMA scheme (right)

iProstate is divided into four modules:

- Database.
- Training.
- Test.
- Statistics.

Database module

The database module is where the reports from patients who have undergone a radical prostatectomy are introduced. This database has a dual purpose: first, it is used to provide the necessary data to train the predictive models; second, it is useful as digital storage for the clinical histories of the patients. This database stores the following information about patients:

1. Biopsy core lengths.
 2. Tumour percentages of the biopsy cores.
 3. Gleason scores.
 4. PSA.
 5. Prostatic gland volumes.
 6. Ratings.
 7. Scheme of the glands with the neoplastic extension.
- These data correspond to the 2D graphic information

obtained after the pathological analysis of the whole-mount radical prostatectomy specimens.

Each patient has two associated reports. The first contains the results of the biopsies, the Gleason score, PSA and the prostate volume. This report is performed before the RP and it was called the biopsies report. The second has the scheme of the gland with the neoplastic extension. This report is performed after the RP and is called the RP report. Until point 6, data are inserted into the database through numerical fields like those in Figure 2.

To introduce the scheme of the gland with the neoplastic extension, the Six Slices Prostate Model used at La Fe Hospital, Valencia, was used (Figure 3, left). This paper-based prostate model was transferred to the iProstate Database Graphic User Interface (GUI). This 2D prostate model was divided into 176 regions (Figure 3, right).

To transfer the neoplastic extension data from the paper-based prostate model into the iProstate Database prostate model, regions in the latter have to be clicked to change the state between 'Cancer' and 'Sane'. The 'Sane' state is depicted by adding no colour to the region in the prostate model, while the 'Cancer' state is depicted by adding red colour into the region. Figure 3 shows an example of this transfer.

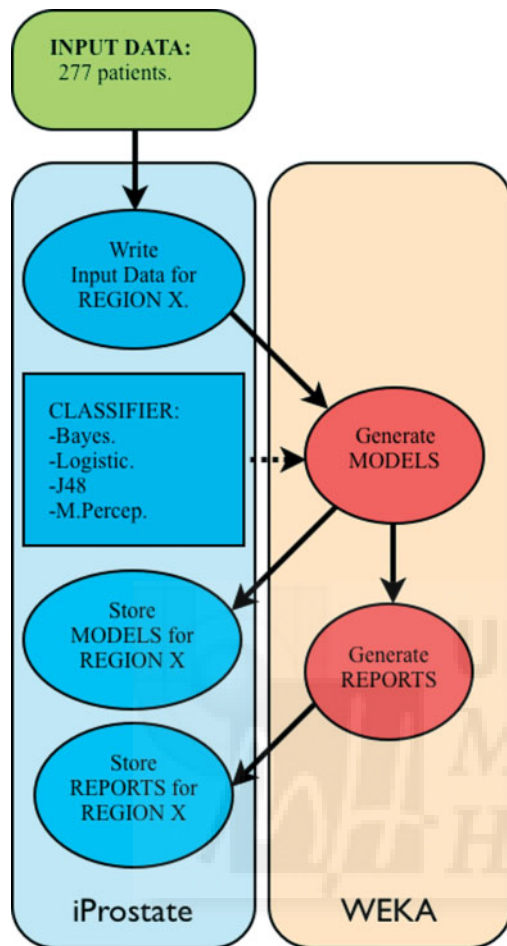


Figure 5. Models generation flowchart

The Rating parameter measures the correlation between the patient's biopsies report and his RP report. This parameter was introduced to make a selection of reports before using them to train the iProstate predictive models. This is a common process that is done before training any predictive model, and it prevents the introduction of anomalous data that could insert errors into the predictive model. To obtain the value of the Rating parameter of a patient, the presence of cancer in all the biopsy cores and the presence of cancer in the scheme of the gland with the neoplastic extension have to be correlated. In this process, each biopsy core is rated according to Table 1.

The areas in the prostate gland were named longitudinally from back to front as base, medial and apical, and laterally as right and left. To perform the correlation, the boundaries between areas were widened, since it is very easy for the surgeon to make a mistake and cross

a boundary in the process of taking biopsies. The base, medial and apical areas of the regular prostate scheme and the widened one are shown in Figure 4.

Once all the biopsies of a report have been rated, the next formula is applied to obtain the value of the Rating parameter of that patient:

$$\text{Rating} = 10 \times [(\text{positives} - \text{negatives}) / \text{total}]$$

Besides being necessary for the subsequent modules of the application, the database is used to store all the information regarding patients in digital format, making it easy to add, modify, delete or consult a report.

Training module

In the training module, iProstate made use of the data contained in the database to generate the prediction models that would be used later to predict the location and extent of cancer in patients who have not already undergone surgery.

In this module, a predictive model for each of the 176 regions of the iProstate prostate model was generated. A total of 176 predictive models for each of the four classifiers used was generated. To generate each of these predictive models, the data from 277 patients who had undergone RP were used. To generate these predictive models, the application made use of the WEKA tool. Figure 5 shows a flowchart of the Training module.

Test module

The Test module was used to predict the location and extent of the tumour in the patient's prostate. In this module, the patient data were introduced into the application through an interface identical to that in the database shown in Figure 6. The input data for the classifier were obtained from the biopsies reports. These data were:

- Length of the biopsy cores.
- Tumour percentages of the biopsy cores.
- Gleason scores.
- PSA.
- Gland volumes.

Once the data were introduced, iProstate made use of the predictive models previously generated by WEKA to calculate the presence of tumour and its probability of success in each region of the prostate. Once these calculations were done, the rendering was performed.

To visualize the location and extent of tumour predicted by the predictive models, and the probability of success of the prediction (also calculated by the predictive models), two renderings were performed, one in 2D and other in

iProstate, a mathematical predictive model-based, 3D-rendering tool

Specimen no:	Description:	Length:	C. Tumoral(%):
1 (A)	ZP LD Cranial	2.0	2
2 (B)	ZP LD Medial	2.0	0
3 (C)	ZP LD Apical	3.0	20
4 (D)	ZP LI Cranial	2.5	0
5 (E)	ZP LI Medial	1.9	0
6 (F)	ZP LI Apical	1.5	0
7 (G)	CL D Cranial	3.0	12
8 (H)	CL D Apical	2.0	2
9 (I)	CL I Cranial	2.0	0
10 (J)	CL I Apical	1.2	0
11 (K)	ZT D Cranial	0.0	0
12 (L)	ZT D Apical	0.0	0
13 (M)	ZT I Cranial	0.0	0
14 (N)	ZT I Apical	0.0	0
15 (O)	EFA D	0.0	0
16 (P)	EFA I	0.0	0
17 (Q)	Z Trap. D	0.0	0
18 (R)	Z Trap. I	0.0	0

Gleason score: 3 + 4

PSA: 12,5

Volume: 50,6

Figure 6. Data input GUI for the test module

3D. The 2D rendering followed the scheme of the prostate used for the introduction of data in the database, while the 3D rendering performed a 3D reconstruction of the 2D rendering. The renderings are shown in Figures 7 and 8.

The 3D rendering of the prostate and tumour can be rotated on any axis and also zoomed. Also it is possible to modify the opacity of any area of the prostate (represented by different colours), making it possible to turn them invisible or totally opaque. This is shown in Figure 9.

The probability of success in tumour detection is shown through a colour chart. This chart starts

from red, indicating 50% of probability of success, and ends with black, indicating 100% of probability of success. This colour chart is shown in Figure 10; Figure 11 shows the flowchart of the Test module.

Statistics module

During the training stage, WEKA performed a series of tests to check the reliability of the prediction models. These tests were performed with reports that were not used to train the models, thus providing reliable results.

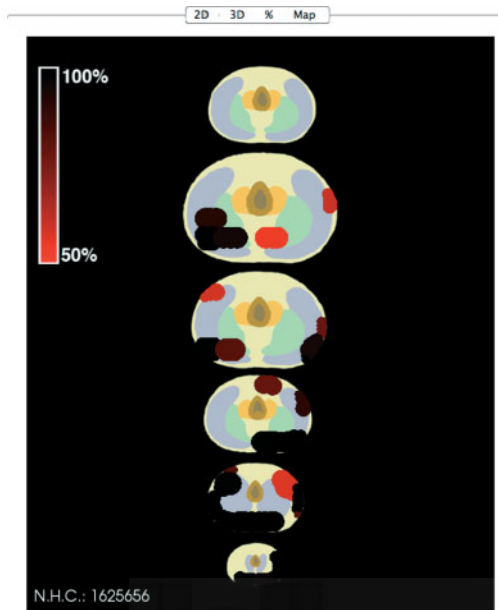


Figure 7. 2D iProstate prostate visualization

This technique is called ‘cross-validation’. The Statistics module was programmed to extract the information from the cross-validation tests for each classifier and each region of the prostate.

Three parameters from these tests were considered: CCI, TPR Sane and TPR Cancer:

- Correct classified instances (CCI) is a parameter that calculates the proportion of correctly classified instances against the total classified instances. This parameter shows which percentage from the total of predictions is correct for a particular prostate region.
- True positive rate (TPR) is a specific parameter for each class in the classifier. In this case there are two classes, Sane and Cancer. The TPR calculates the proportion of correct classified instances of a class against the total classified instances that really belong to that class. In the case of the Cancer class, it shows the proportion of the total that has been correctly classified for a particular prostate region.

The statistics module shows a table with the average values of the parameters CCI and TPR of all prostate regions as well as plots for all these parameters and classifiers.

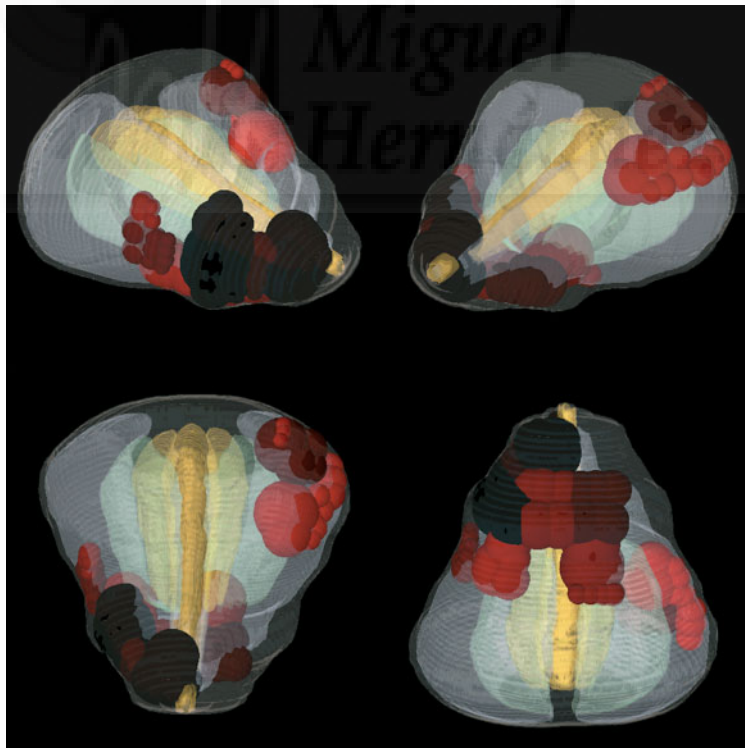


Figure 8. Composition of various 3D iProstate prostate visualizations

iProstate, a mathematical predictive model-based, 3D-rendering tool

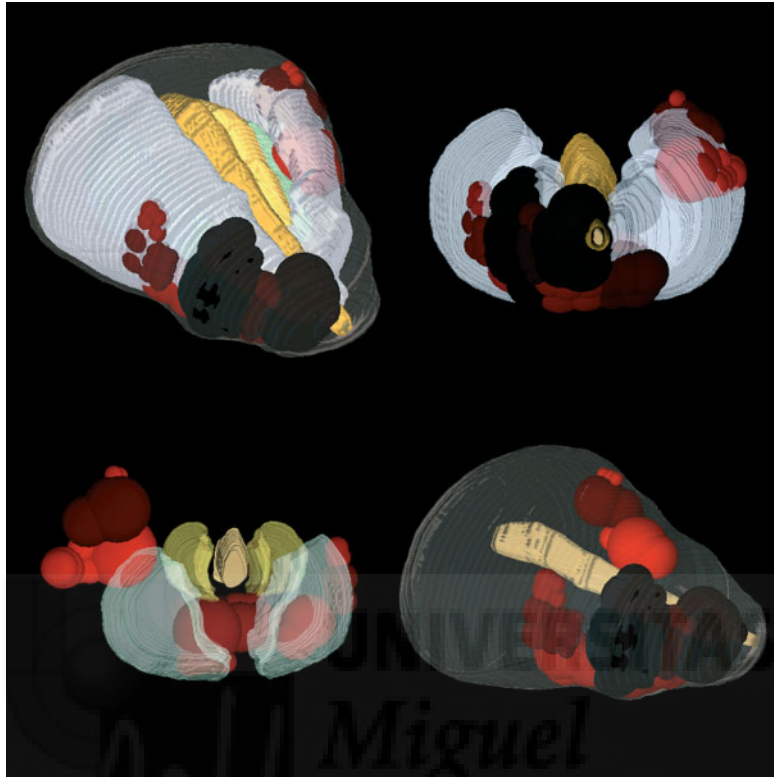


Figure 9. Composition with different visualization options



Figure 10. Colour chart for probability of success

Results

Predictive models were generated for four different types of classifiers to check which of them worked better with these types of data. These classifiers were:

- Multilayer Perceptron.
- Naive Bayes.
- Logistic regression.
- J48.

Rating parameter

The first-performed study consisted of seeing how many of the patient reports were out of the predictive models training stage when the Rating parameter filter was applied. Figure 12 shows the percentage of reports from the total that have higher scores than the reference.

First round of tests

In these tests, the variations of the parameters CCI and TPR against the Rating parameter, using the biopsies report parameters Biopsy cores length and Tumour percentage of the biopsy cores, as input parameters for the training of the classifiers, was studied. To know the performance of the different classifiers, five training rounds were performed with different Rating values. Once this was done, the information regarding CCI, TPR Sane and TPR Cancer parameters was extracted. The values shown in Figures 13–15 are average values of all prostate regions.

Second round of tests

In these tests, the variations of the parameters CCI and TPR against the Rating parameter, using the biopsies report parameters Biopsy cores length, Tumour percentage of the biopsy cores, Gleason score, PSA and Prostatic volume, as input parameters for the training of the classifiers, was studied.

It is obvious that the parameters Biopsy cores length and Tumour percentage of the biopsy cores give relevant

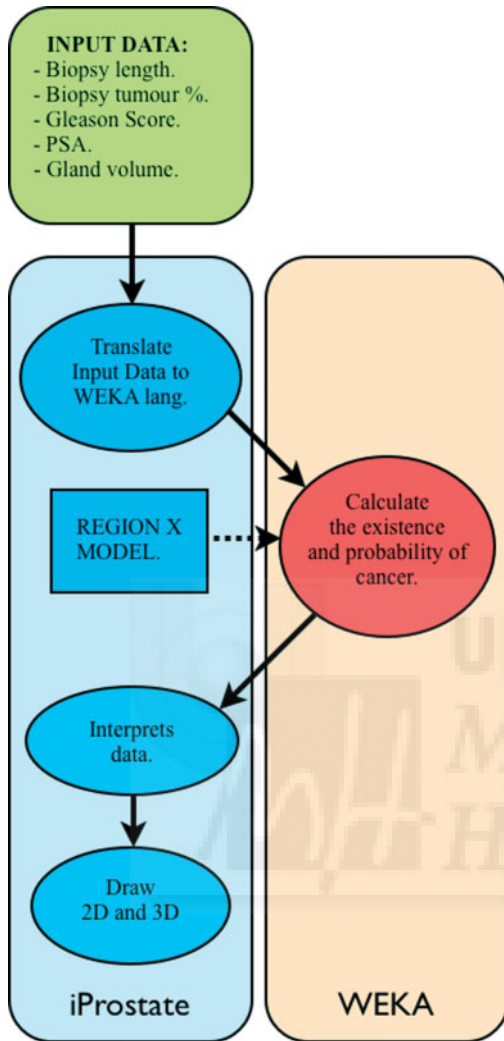


Figure 11. Test flowchart

information to the classifiers; however, this cannot be stated for the parameters Gleason score, PSA and Prostatic volume. A second round of tests was performed to find out whether adding these parameters to the training of the classifiers would improve its prediction. At this point only the results for the Multilayer Perceptron and Naive Bayes classifiers are shown.

The results for the Naive Bayes classifier are shown in Figures 16–19, and those for the Multilayer Perceptron classifier in Figures 20–23, where ‘Regular’ means that the input parameters used to train the classifiers were Biopsy cores length and Tumour percentage of the biopsy cores, and ‘+’ means that the input parameters were Biopsy cores length, Tumour percentage of the biopsy cores, Gleason score, PSA and Prostatic volume.

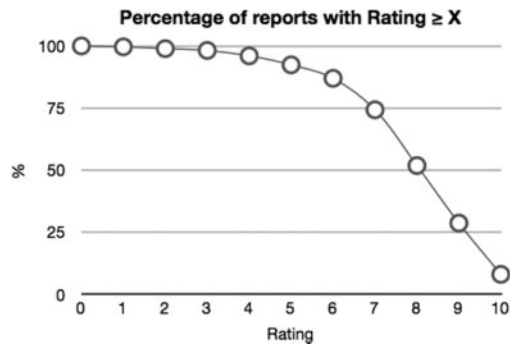


Figure 12. Percentage of reports with rating ≥ X

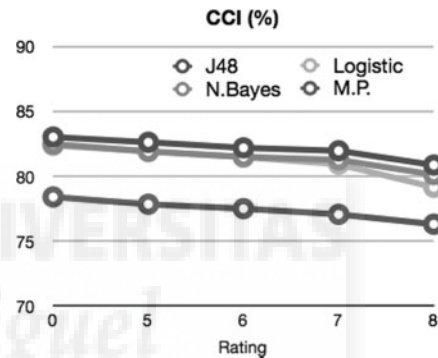


Figure 13. CCI vs. rating for all the classifiers

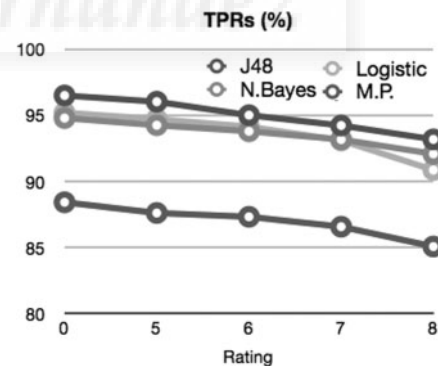


Figure 14. TPRs vs. rating for all the classifiers

Discussion

When training predictive models, the maximum number of patient reports (sample) is desirable because this set of reports will be more representative of the population. Figure 12 shows why inserting into the set reports in which Rating ≥ 7 is unrealistic – because a lot of patient reports are out of the set and the predictive models

iProstate, a mathematical predictive model-based, 3D-rendering tool

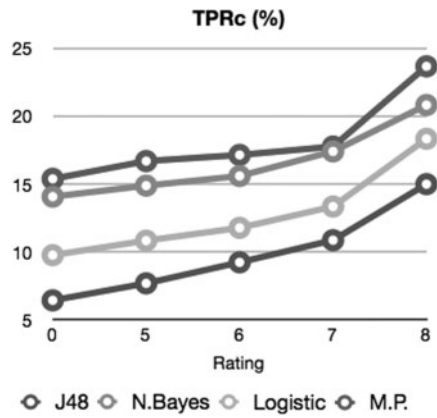


Figure 15. TPRc vs. rating for all the classifiers

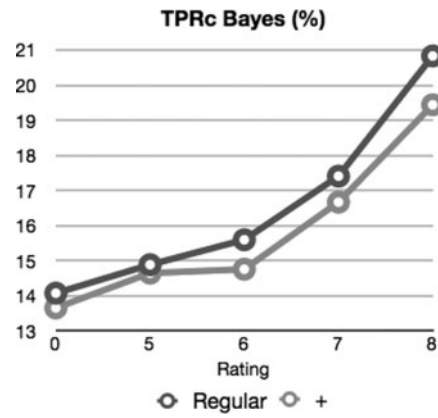


Figure 18. TPRc vs. rating for Bayes classifier

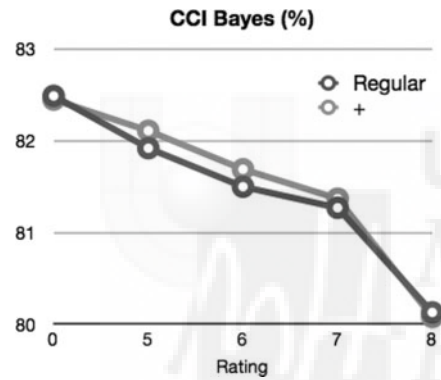


Figure 16. CCI vs. rating for Bayes classifier

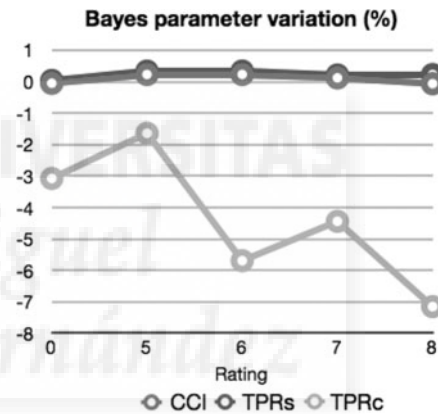


Figure 19. Variation of parameters for Bayes classifier

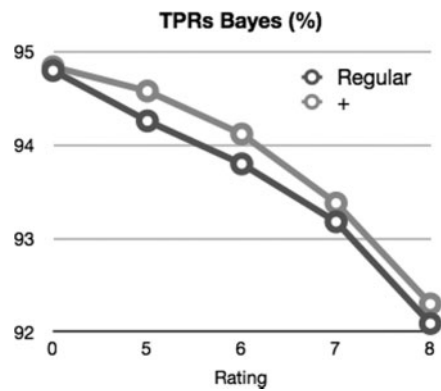


Figure 17. TPRs vs. rating for Bayes classifier

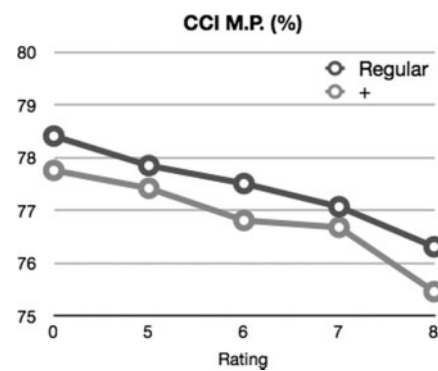


Figure 20. CCI vs. rating for MP classifier

obtained through this set would no longer represent the population. To not discard many patient reports and to not use a low Rating value, a good compromise was to use the Rating value 6. In this way, 87% of

the patient reports were used to generate the predictive models.

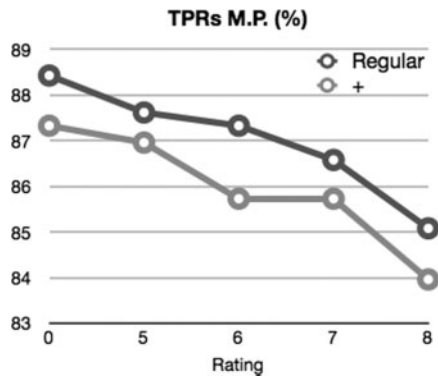


Figure 21. CCI vs. rating for MP classifier

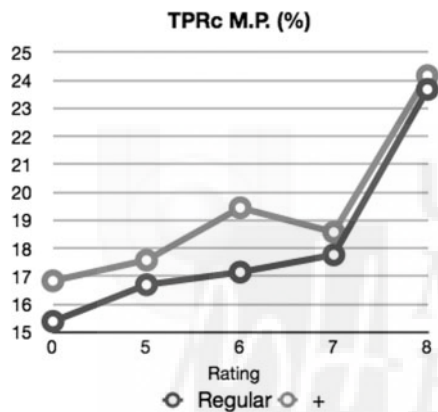


Figure 22. CCI vs. rating for MP classifier

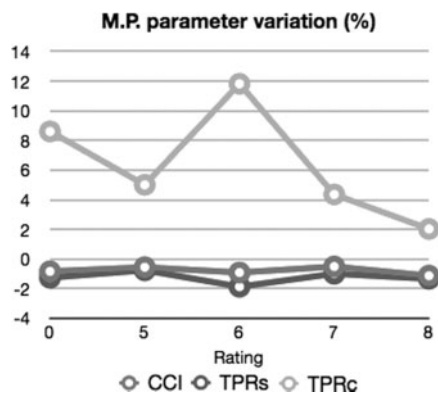


Figure 23. Variation of parameters for MP classifier

Regarding the evolution of the parameters CCI, TPR Sane and TPR Cancer with the Rating parameter, Figures 13–15 show that the CCI and TPR Sane have

a negative evolution, while the parameter TPR Cancer improves.

If the value of the Rating parameter increases, the TPR Cancer parameter increases relatively faster than the CCI and TPR Sane parameters decrease. In this application, the TPR Cancer parameter is the most important parameter, so the Multilayer Perceptron and Naive Bayes are the classifiers that do the better job. Figure 15 also shows that the prediction for cancer improves if the classifiers are trained with patient reports with higher Rating values.

As can be seen, analysing the plots for the Naive Bayes classifier (Figures 16–19), there is little variation between the results of the classifier with 'Regular' input parameters and the classifier with '+' input parameters, except for the TPR Cancer parameter, which even decreases in the range 2–8%.

Analysing the plots for the Multilayer Perceptron classifier (Figures 20–23), it can be seen that there is little variation between the results of the classifier with 'Regular' input parameters and the classifier with '+' input parameters, except for the TPR Cancer parameter, which increases in the range 2–12%. To increase a value of 12%, the Rating parameter has to have a value of 6, which is just the value selected in the Rating parameter discussion.

Table 2 shows the results obtained from calculating the average values of the CCI and TPR parameters for all the prostate regions for a Rating value of 6. The results are shown as percentages. Table 2 shows that the best classifier for this task is the Multilayer Perceptron, due to the fact that the most important parameter is the TPR Cancer parameter. Also, adding the input parameters Gleason score, PSA and Prostatic volume has been shown to improve the results for this classifier.

Conclusions and Future Studies

iProstate is already in the development stage. To generate the models, only 277 patient reports have been used, when it would be necessary to include many more. Currently more patient reports are being collected, and soon better predictive models will be obtained.

Figure 24 shows how iProstate is able to perform predictions that are very close to the actual tumour in the patient's resected prostate (note that the colour chart used allows some false positives to be discarded). iProstate is beginning to be used for prospective purposes, so its real value will be known soon.

Improvement of the 3D module for rendering the real patient's prostate in surgery planning

It is proposed to fuse the information generated by the predictive model with a 3D reconstruction generated from an ultrasound scan of the patient's prostate, instead of a general prostate model. This will allow the surgeon to

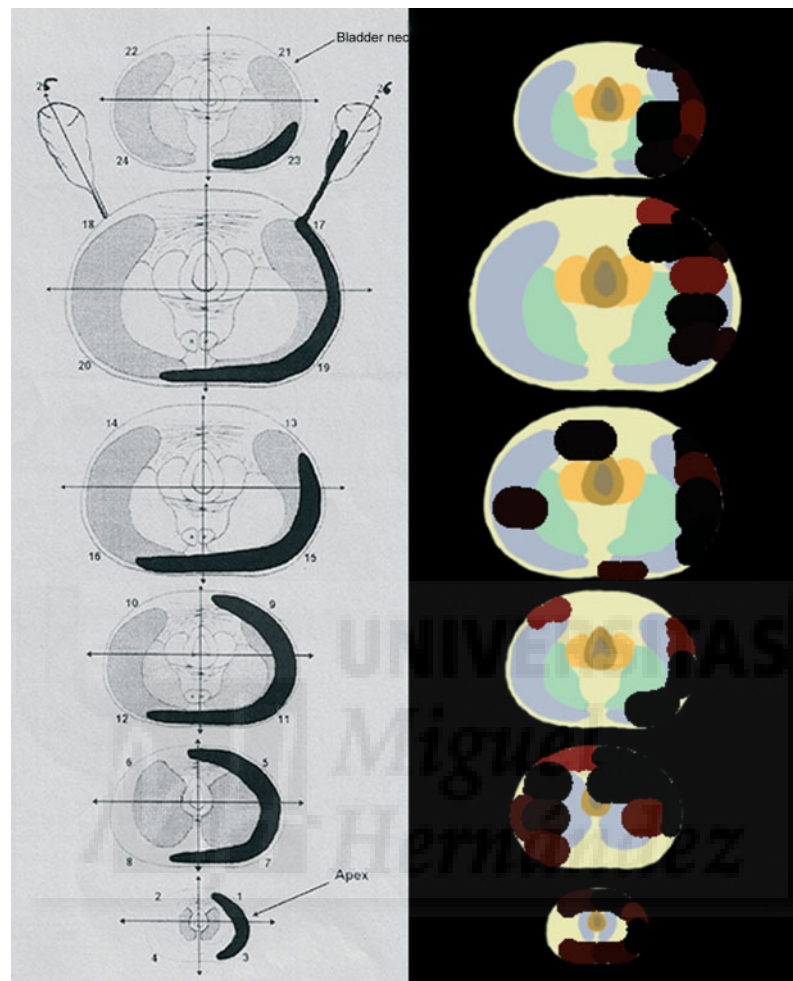
iProstate, a mathematical predictive model-based, 3D-rendering tool

Figure 24. Comparison between RP report and iProstate prediction

Table 2. Average values for CCI and TPR parameters (%)

	CCI	TPR Sane	TPR Cancer
Multilayer Perceptron	76.8	85.7	19.5
Naive Bayes	81.7	94.1	14.8
Logistic regression	81.1	93.4	12.7
J48	82.4	95.3	9.2

make better planning for surgery, as the representation of the prostate will be morphologically equal to the real one.

Adjusting iProstate for brachytherapy

Prostatic brachytherapy is a treatment for localized prostate cancer. The objective is to irradiate the prostate

with a high dose with limited effects on the bladder and rectum, by implanting iodine 125 (^{125}I) seeds inside the prostatic gland.

The procedure is to perform a transrectal ultrasound scan with the same equipment and the same conditions in which the implant will be performed. In the procedure, image slices will be captured every 5 mm from the base to the apex. The area of each image slice is calculated to finally estimate the volumetry and the morphology of the prostate. With this information, the radiotherapist will set the number and distribution of the seeds to implant inside the prostate.

The procedure on iProstate application will be to adjust the 2D prostate model to fit the image slices made by the transrectal ultrasound scan. See Figure 25. Once this is done, the prediction of location and extent of tumour performed by iProstate will help the surgeon when

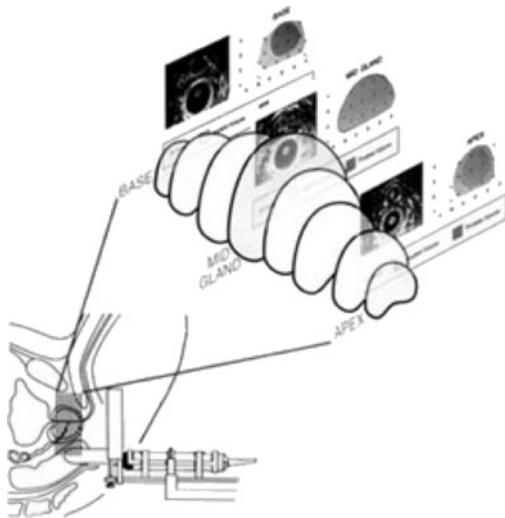


Figure 25. Volumetry process

planning the number and distribution of seeds inside the patient's prostate (10). Now this procedure is performed by studying the biopsy results.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the contributions of the National Research Organization and the reviewers' comments. This study was supported by Hospital La Fe Foundations.

References

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics. *Cancer J Clin* 2007; **57**: 43–66.
2. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, *et al.* The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. *J Urol* 2010; **183**(3): 1003–1009.
3. Bianco FJ, Vickers AJ, Cronin AM, *et al.* Variations among experienced surgeons in cancer control after open radical prostatectomy. *J Urol* 2010; **183**: 977–983.
4. Fernández JC, Cerdá JLR. Diálogo urología anatómica patológica. Qué información espera el urólogo del patólogo? *Actas Urológ Español Org Ofic Difusión Asoc Español Urol* 2007; **31**(9): 943–944.
5. Xcode webpage: <http://developer.apple.com/technologies/tools/xcode.html> (accessed 2010).
6. Qt library: <http://www.trolltech.com/products/qt/whitepaper/qt-whitepaper.html>; vol 1, 1–50 2002.
7. Qt webpage: <http://qt.nokia.com> (accessed 2010).
8. Schroeder W, Martin K, Lorensen B. *The Visualization Toolkit. An Object Oriented Approach to 3D Graphics*. Kitware: New York; 2004.
9. Hall M, Frank E, Holmes G, *et al.* The WEKA Data Mining Software: An Update. *ACM SIGKDD Explorations Newsletter* 2009; **11**(1).
10. Sacoto CDC, Pascual EM, Marco SL, *et al.* Braquiterapia de rescate para el tratamiento de la recaída bioquímica del cáncer de próstata después del tratamiento con radioterapia externa. In XLIII Congreso de Urología, Alcoi, February 2009.

A.2. Ultrasound based application for intraglandular mapping of breast cancer

Autores: Juan Rodríguez Soler ^a, José María Sabater ^a, Nicolás García Aracil ^a, Francisco Javier Amorós ^b

Estado: Publicado

Revista: Computer Methods and Programs in Biomedicine

ISSN: 0169-2607

DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.01.015

Clave: A

Volumen: 112

Número: 2

Páginas: 293-301

Fecha de publicación: Noviembre 2013

Editorial: ELSEVIER IRELAND LTD

Lugar de publicación: ELSEVIER HOUSE, BROOKVALE PLAZA, EAST PARK SHANNON, CO, CLARE 00000, IRELAND

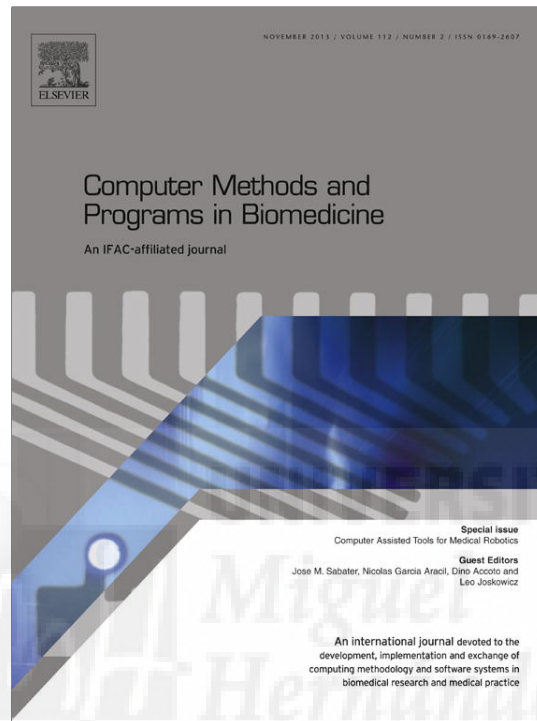
Factor de impacto 2012: 1.555

Grupo: B, segundo quintil (21/100) en la categoría *COMPUTER SCIENCE, THEORY & METHODS*

^aBiomedical Neuroengineering, Universidad Miguel Hernández de Elche, Spain (www.nbio.umh.es)

^bSpanish Section of Medical Ultrasound Association, Spain

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>

Author's personal copy

COMPUTER METHODS AND PROGRAMS IN BIOMEDICINE 112 (2013) 293–301



ELSEVIER

journal homepage: www.intl.elsevierhealth.com/journals/cmpb



Ultrasound based application for intraglandular mapping of breast cancer

J. Rodríguez-Soler^a, J.M. Sabater-Navarro^{a,*}, N. García^a, F.J. Amorós^b

^a Nbio Group at the Miguel Hernández University, Spain

^b Spanish Section of Medical Ultrasound Association, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 September 2012

Accepted 18 January 2013

Keywords:

Computer medical apps

Breast cancer

US exploration

ABSTRACT

Purpose: Breast cancer is the most common malignant tumor among women worldwide. Breast cancer is one of the few cancers that can be early detected, and the survival rate of the women whose breast cancers are detected on their initial stage is virtually 100%. At the present time, ultrasound (US) is the most important imaging test together with the mammogram for the diagnostic evaluation of the breast. Recent studies have shown that ultrasound, in addition to mammography, helps doctors to spot significantly more cancers compared with mammograms alone.

This work intends to standardize the process of the US breast examination, the storage and marking of the US images and their subsequent visualization and comparison.

Methods: It presents an innovative technique for the intraglandular mapping of breast cancer in a 3D scene. An anatomical based model of the breast is used for storage of the US images. Hardware equipment needed for the breast examination is described. Soft application programmed on Apple tools is fully described. The database for the storage is presented.

Results: First clinical applications of the presented tool are reported. Currently, the system is being distributed free of charge to clinical personal in order to evaluate its benefits.

Conclusions: A first version of an application to standardize the process of the US breast examination is presented. First reports show the feasibility of the system to be applied on clinics.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Breast cancer is the most common malignant tumor among women worldwide. Recent data shows that more than half of cases are diagnosed in developed countries: 370.000 cases per year in Europe (27.4%) and 230.000 in North America (31.3%). It is estimated that the risk of suffering breast cancer is about 1 by 8 in women. Hopefully, breast cancer is one of the few cancers that can be early detected. The survival rate of the women whose breast cancers are detected on their initial stage is virtually 100% [1], hence the importance of early detection.

The imaging tests that are usually used in breast cancer diagnosis are the mammogram, ultrasound (US) and breast MRI [2]. The technique commonly used and globally accepted for early detection is mammography. Nevertheless, if mammography is used together with other techniques, it will significantly improve breast cancer detection. Nowadays, US is the most important imaging test together with the mammogram for the diagnostic evaluation of the breast. Accessibility, low cost and absence of ionizing radiation are among its best features [3,4].

Breast US is an excellent tool to distinguish between cysts and solid masses, and could help to differentiate between benign and malignant tumors [5]. In recent studies, ultrasound in addition to mammography helped doctors spot significantly more breast cancers in high-risk women compared with mammograms alone. Mammograms spotted 50% of the breast

* Corresponding author. Tel.: +34 966658426; fax: +34 966658979.

E-mail address: j.sabater@umh.es (J.M. Sabater-Navarro).

0169-2607/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.01.015>

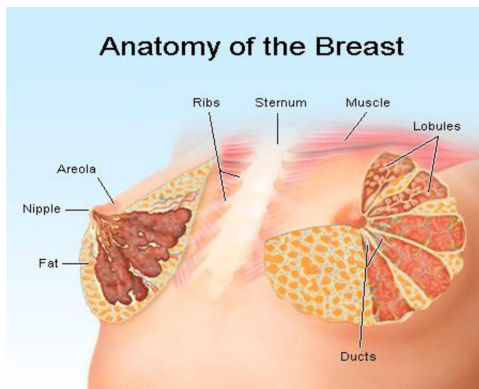


Fig. 1 – Anatomy of the breast (Courtesy of Medicine Net).

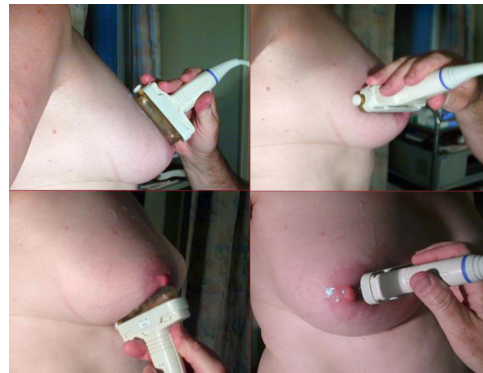


Fig. 2 – Radial US technique.

cancers that were present. Adding ultrasound to mammography raised the percentage to 78% [6].

The use of high-resolution US as an adjunct to mammography in women with dense breasts may lead to detection of a significant number of otherwise occult cancers that are not different in size from non palpable mammographically detected cancers. Most of these cancers were small invasive cancers that had not yet spread to the lymph nodes. These are the types of cancers that are more urgent to find [6-8].

To perform an US exploration, Breast Radial US is the technique that best suits the correspondence between anatomy and US image. This technique shows adequately the mammary lobules and ducts [9]. Briefly, Breast Radial US is a technique that shows the mammary lobules and ducts (Fig. 1), thus, it keeps the correspondence between anatomy and US image.

To perform the examination with this technique, one end of the probe is placed over the nipple and the other end is placed pointing outwards. The examination begins with the probe placed at the zero hour mark, that is, at the top of the breast in vertical position (Fig. 2, upper left), and continues making a 360 degrees clockwise turn over the nipple. Radial US slices of the breast that show the lobules and ducts are performed this way.

A long linear probe is used to obtain the best image of the lobular structure. Also a spacer is used to optimize the visualization of the surface structures and its particularities. This radial examination and ducto-lobular analysis correspond to an innovative approach based on the principle of following the anatomy [9].

The main drawback of this technique is the time duration of the examination (around 45 min) and the difficult localization of the 3D position of the probe, i.e. the information of the US image is 2D, and it is stored as a pack of slices when the real storage should be done using the polar coordinates used for the exploration.

To draw the observed abnormalities, it is highly recommended to adopt a scheme similar to the one shown in Fig. 3 or one similar to this. This scheme is the best way to assess

the complete pathology, to give global information to doctors and surgeons, and by comparison, to evaluate the evolution of the abnormalities detected [9].

To the knowledge of the authors, there is no previous published work about informatics tools for helping the ductal exploration, despite it is a widespread technique used on private clinics or on gynecologists' revisions.

The application presented here is named iDuctal and is part of a family of US based medical oriented apps being developed at University Miguel Hernández [10]. The final goal of those apps is to integrate them on a complete surgical system [11] that could be used in the global process of surgical operation. iDuctal is part of the diagnosis and pre-planning tools.

iDuctal system was born from the necessity of storing the US images obtained with the radial US procedure in an effective and easy way. The objectives were also to have the possibility of mark the tumors, track them over time, and to present all the stored information on a 3D model of the breasts of the patient. Part of iDuctal application is based on Fig. 3 scheme, but iDuctal improves its functionality by adding a third dimension to it.

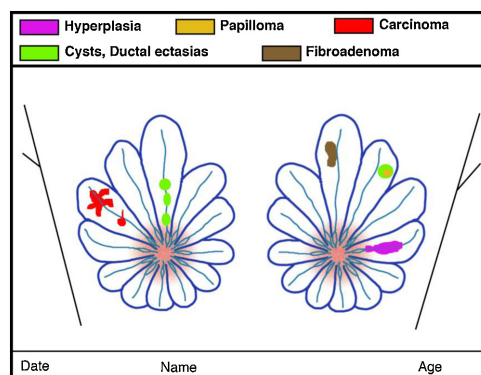


Fig. 3 – Scheme to mark breast abnormalities by hand.

Author's personal copy

The remainder of the paper is structured as follows. Section 2 shows the material and methods used on the development of the application. The structure of the database is designed according to the anatomical model used for the breast. Details and screenshots of the application are also given. Section 3 shows the first results obtained by doctor Amoros on his private clinic and the conclusions of this work. Future work and improvements on the application are detailed at last section.

2. Materials and methods

iDuctal system was designed under the premises that it should work in every hospital or clinic and that it should be inexpensive. For this reason, the system was designed to work with almost any standard US machine of the market.

3. Hardware and software

The hardware of the system consisted of:

- Chison 8800 Digital Ultrasound System with a plane probe. Any other US system can be used instead.
- Apple Mac Pro with Mac OSX 10.7.
- Video capture device Epiphan DVI2USB.
- Phidget Spatial 3/3/3 sensor.
- Phidget Interface Kit 2/2/2.

The system can be mounted on any US machine and on any Apple computer with Mac OSX, thus the only hardware acquisition should be the video capture device and the sensors.

A diagram of the iDuctal system is shown in Fig. 4.

The iDuctal software has to know the orientation of the US probe at any moment, so a motion sensor was installed in the US probe. When the doctor wants to store an US image, they push a button placed on the probe lighting a LED that signals the action. The assembly of all these elements on the US probe is shown in Fig. 5.

To capture the video from the US machine, an Epiphan DVI2USB™ device was chosen. It is the only external, dual-mode (VGA & DVI/HDMI) digital video capture device that can capture and broadcast diagnostic-quality images and videos from a VGA, DVI, HDMI video source such as an US machine, and transfer to a USB port on a computer. Virtually all US machines have VGA, DVI or HDMI outputs, so DVI2USB fits them all. In case that the US Machine does not have a specific video output, the video signal can be obtained from

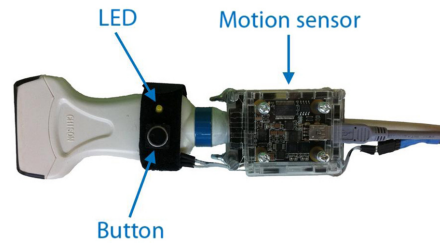


Fig. 5 – US probe with sensors and I/O hardware attached.

the monitor VGA or HDMI plug using a VGA splitter. Epiphan's active VGA Splitter GLI™ was chosen for this purpose. It splits a VGA source into one Ground Loop Isolated VGA port, and a second fault-tolerant pass through VGA output port. Unlike traditional Y-splitter cables and active splitters, this splitter connects to the existing VGA cable, intercepts the VGA signals, amplifies the signals, and then generates a second ground loop isolated VGA output port [12].

To sense the orientation of the US probe, a Phidget Spatial 3/3/3 motion sensor was used. This sensor has a 3-axis compass, a 3-axis gyroscope and a 3-axis accelerometer. It connects directly to a computer's USB port [13].

The button and the signaling LED were implemented using a Phidget Interface Kit 2/2/2. This interface kit has two analog inputs (not used), two digital inputs one of which is used for the button, and two digital outputs one of which is used for the signaling LED [13].

4. iDuctal application

The software needed for the iDuctal system is the iDuctal application. When designing iDuctal application, the team had to deal with the implementation of some essential features. iDuctal had to have a robust database to store all the information regarding the patient, her breasts and the explorations performed. It has to be capable of record US machine's images and store them conveniently with attached information about the date and orientation when they were recorded. iDuctal application should have an easy tool to make a 3D model of the patient's breasts, and also must have a tool to mark the tumors on the US images and present them on the 3D model of the breast, this way, the global three-dimensional localization of the tumors is obtained easily from the program,

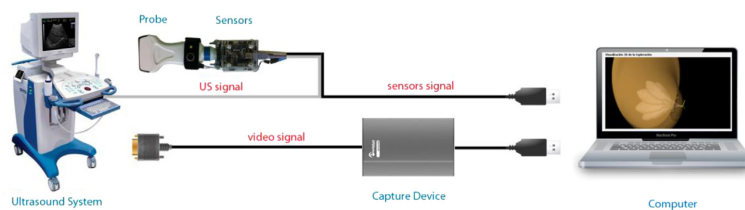


Fig. 4 – iDuctal system diagram.

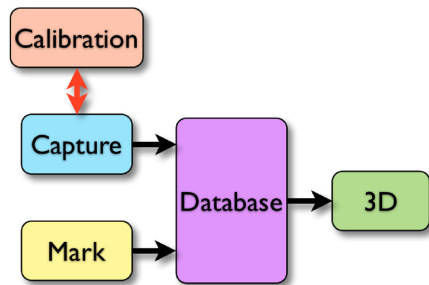


Fig. 6 – Diagram of the iDuctal application modules.

and this information can be given to the surgeons or to the surgical planning module.

iDuctal application was programmed using XCode 4 [14] in a OSX 10.7 environment. It also makes use of VTK visualization toolkit [15] for 3D rendering. iDuctal application is designed to work with Epiphany USB video capturers to get the images of the US machine and with Phidgets sensors to get the 3D localization of the probe and I/O signals.

When designing iDuctal application, the premises were to facilitate the doctor tasks and to not add any additional time or load to the exploration procedure. iDuctal application is divided into five modules, each one represented with a different window in the application. The modules are depicted in Fig. 6. The arrows represent the direction of data flow.

5. US image acquisition

The US image acquisition is performed by the external video capture device that is attached to the VGA output of the US machine. For more complete US systems that have export functions of the US image, iDuctal is prepared to avoid the use of the video capture and use the SDK of the own US system, but in commonly used and cheap US system, the video capture is needed. iDuctal application has a module to calibrate the US images captured from the US machine. This module was programmed using Quartz technologies by Apple [16]. In this module it is possible to crop the US machine screen until the captured image corresponds to the US image only. Fig. 7 shows the calibration module before and after performing the calibration to the US machine's screen capture.

The calibration has to be done only once. iDuctal stores the calibration values for each US machine.

There is a module for the image acquisition procedure. This module was programmed using Quartz and QuickTime technologies by Apple [17]. The module shows the complete US machine screen at full resolution and screenshots for the images already captured for a given breast and patient with their orientation information. The module shows a box with representations of the breasts with superposed lines where US images were captured. It also shows the orientation of the probe in degrees. Fig. 8 shows two images of the box with the

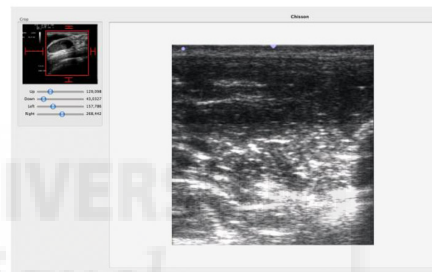
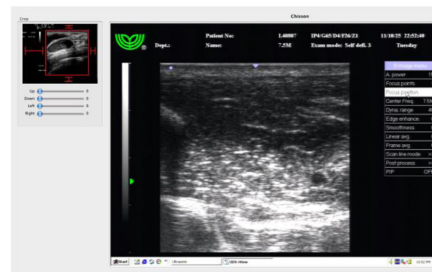


Fig. 7 – Upper: US machine screen without calibration. Bottom: with calibration.

representation of the breasts for a sectorial exploration of the right breast and a whole exploration of both breasts.

To capture an image set for a patient, first a new set has to be created for the patient at the database module (explained later). Then the doctor switches to the capture module and performs a radial exploration of the breasts pushing the capture button placed on the probe or the “Rec” button on the screen, when an image has to be captured. The image automatically becomes part of the image list for the breast with its orientation information.

This process is very quick and do not involve any extra effort or time than a regular Radial US exploration.

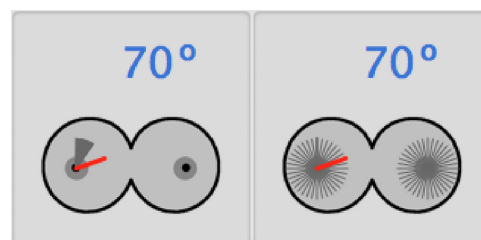


Fig. 8 – Sectorial exploration vs whole exploration.

Author's personal copy

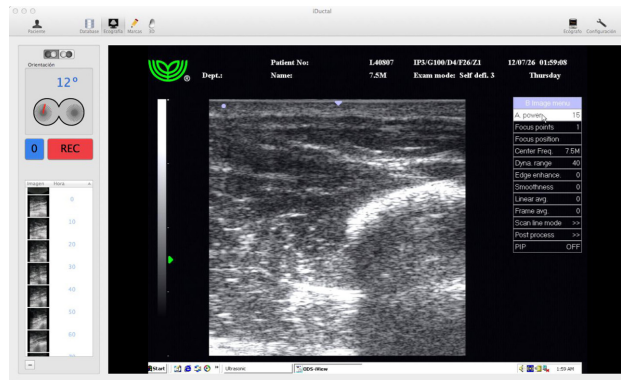


Fig. 9 – Capture module window.

Fig. 9 shows a screenshot of the capture module where all their elements can be recognized.

Although the entire US machine screen can be seen in the US machine capture window, only the part that represents the US image is captured.

6. Database

The core of iDuctal application is its database. It was constructed using Core Data technologies by Apple whose main feature is its reliability. The database stores the general information of the patient, the US Images captured, their marks, and the 3D breast and ducts models. The scheme of the database is shown in Fig. 10.

Each Patient entity in the database is related to one or many Set entities. The Set entity represents the explorations performed to a patient. Each Set entity is related to one or two Breast entities depending on whether the exploration is performed to one or two breasts. The Breast entity is related to one or many Duct entities, to one or many US Image entities,

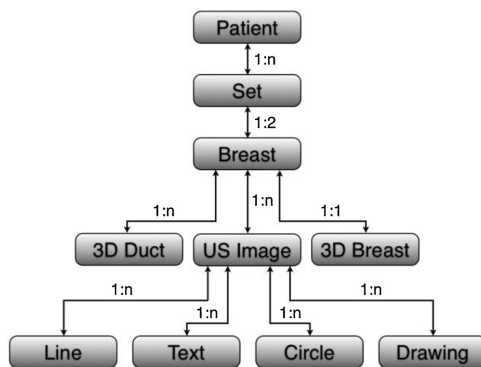


Fig. 10 – Data base diagram.

and to one 3D Breast entity. The Duct Entity represents a duct 3D model that can be added to the 3D representation of the breast. The US Image entity represents the US images captured by the doctor during the exploration. The 3D Breast entity represents the 3D model of the breast of the patient. The US Image entity is related to the Line, Text, Circle and Drawing entities in a one to many relationships. These entities represents the drawings performed by the doctor on the US images.

Fig. 11 shows the window for the Database module. This window shows the set list for the selected patient, the right and left breast image lists for the selected set, and the detailed view of the selected image in the breast list.

7. Marking the US images

Once the exploration has been performed and the US images have been stored in the database, they can be reviewed to mark tumors, suspicious regions or breast structures. This is especially useful to track the evolution of tumors and to show the findings to other doctors or surgeons.

The iDuctal application's Mark module performs this task. This module was programmed using Quartz and Core Image technologies by Apple. The module has four drawing tools: circle, line, text and free draw. The color of the marks can be chosen from a color code (Fig. 12) that indicates the nature of the marks, making it easy to recognize the marked structures.

Fig. 13 shows an US image with and without marks.

The marks are stored along with the images in the database for further revision and comparison with another set images for the same patient. This is an easy and quick way to track the evolution of abnormalities over time.

7.1. Anatomical model used on 3D module

iDuctal application uses an anatomical model of the breast for its 3D module. For the construction of the 3D visualization, the entities and bodies were modeled using Autodesk Inventor Professional and parametric design [16]. After designing a parametric entity (i.e. the skin of the breast or a duct),

Author's personal copy

298

COMPUTER METHODS AND PROGRAMS IN BIOMEDICINE 112 (2013) 293–301

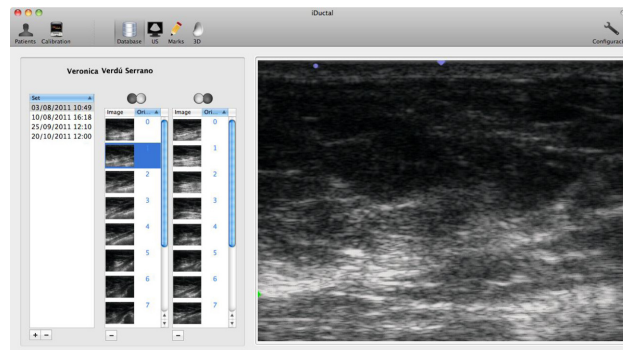


Fig. 11 – Window of the database module.

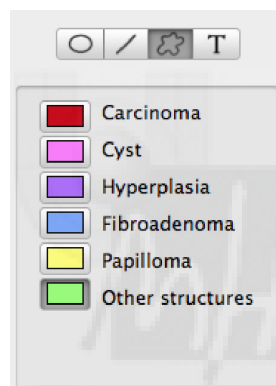


Fig. 12 – Interface for the color and tool selection.

the complete 3D environment is built by giving values to the parameters. This way, the clinician defines the volume of the breast or the number of lobules.

The breast model used had three parameters to model its morphology: N, T and W. The N parameter represents the number of lobes of the breast, and typically has values between 12 and 20. The T parameter represents the type of lobes, and has values from 1 to 4. Lobes of type 1 have few lobules (6–11) while type 4 has more than 80. The volume of the lobes is bigger if they have a greater number of lobules. The W parameter represents the size of the lobules, and has values from 1 to 5 depending on the size of the breast of the patient.

7.2. 3D visualization module

iDuctal performs a 3D representation joining together four elements: a 3D model of the breast, 3D models of the lobules, US Images, and the marks associated with the images. This module was programmed using QuickTime and Quartz technologies by Apple, and VTK libraries from Kitware.

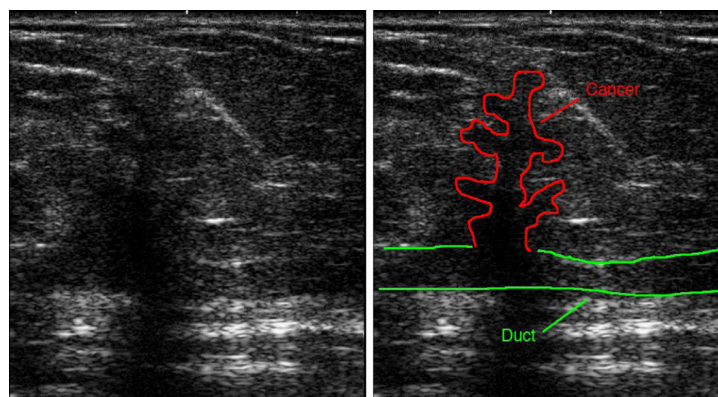


Fig. 13 – Left: US captured image. Right: Same image with marks.

Author's personal copy

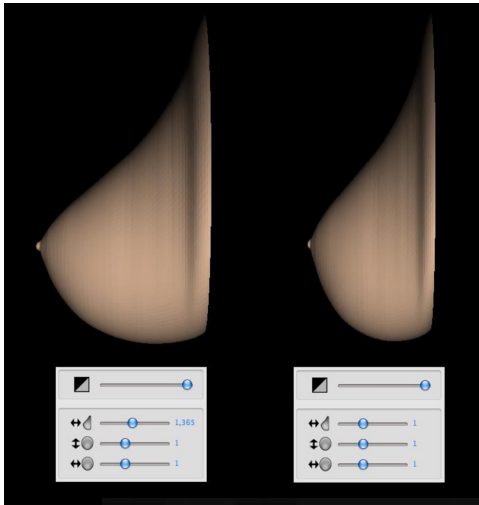


Fig. 14 – Adjustment of the breast model along the Z-axis.

For each patient, the model of the breast has to be adjusted to fit her morphology. This is performed with three adjustment controls that enlarges or shrinks the model along three axes. An example showing the adjustment of a breast model is shown in Fig. 14. The model for each breast can be adjusted individually.

The adjustment of the models of the lobes is performed in the same way except that there are also controls for their positioning. The lobe models are placed one by one, adjusting their particular morphology uniquely. The use of the lobe models is optional. Their use is indicated for tracking their increase or decrease of volume within time due to several factors. Fig. 15 shows a twelve lobes model for a particular patient.

The US images for the selected set of a patient are placed automatically into the breast model of the patient. Each image is placed with the same orientation as when it was captured, and it is also placed following the skin of the model. The relative size of the images with the breast model can be modified

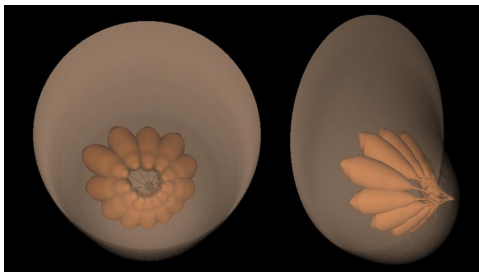


Fig. 15 – Front and oblique view for a particular twelve lobes model of a young and healthy patient.

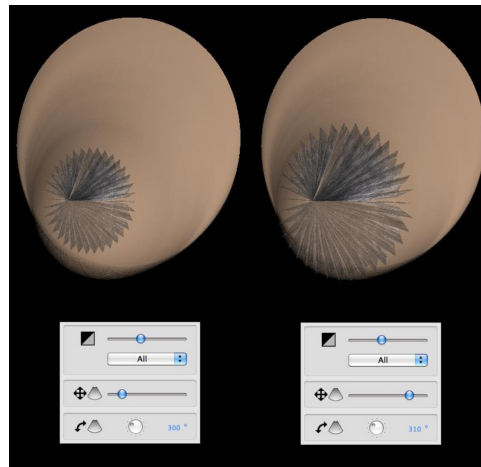


Fig. 16 – Left: Adjustment for a small US probe. Right: Adjustment for a large US probe.

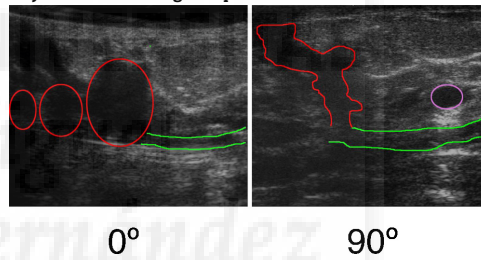


Fig. 17 – Two US images of a set oriented on 0 and 90 degrees respectively with their marks.

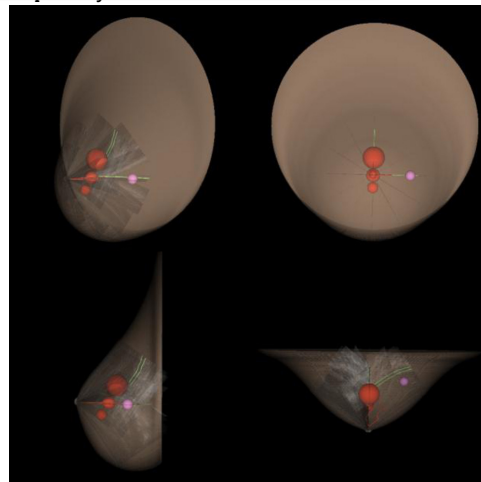


Fig. 18 – Four different views for Fig. 15 set 3D representation.

Author's personal copy

300

COMPUTER METHODS AND PROGRAMS IN BIOMEDICINE 112 (2013) 293–301



Fig. 19 – 48 age old female with a hypochoic zone at 42 mm of the nipper at 9–10 h lobule. Lobectomy and histology exam confirm the diagnostic.

to match the relative size of the US probe with the real breast. Also the space between the US images and the skin of the breast can be adjusted to make them fit together. Fig. 16 shows the adjustment of the US images for a selected set for two different US probe sizes.

iDuctal places 3D representations of the marks in the same place where they were placed in the US image in the marks module. Circles in the marks module are presented as spheres in the 3D representation. Free draws in the marks module are presented as tubes in the 3D representation. Text is presented as plain text in both modules. Lines are only drawn in the marks module. Fig. 17 shows several marks drawn in two US images with orientation 0° and 90° respectively for a particular set. Fig. 18 shows their representation in the 3D scene.

The 3D scene can be rotated and zoomed. The opacity for all the elements in the 3D scene can be modified one by one or in groups. This way it is possible to show some elements that would otherwise be hidden behind others or to focus in a particular element of the 3D representation.

8. Results and conclusions

Currently, iDuctal system is being tested in two private clinics. At the end of the trial period some questionnaires will be given to the doctors to know if the system presents an advantage compared to the traditional methods.

The use of iDuctal facilitates the standardization of the ductal exploration, and in some cases it has allowed an early detection. Some of these cases are published on [9] as the one showed in Fig. 19. Some data of these studies is previous to the implementation of iDuctal, so the results of the using of this program are difficult to evaluate.

As a conclusion, this paper presents an innovative technique for the intraglandular mapping of breast cancer in a 3D scene. An anatomical based model of the breast is used for storage of the US images. A first version of an application to standardize the process of the US breast examination is presented.

Acknowledgements

This work is dedicated (in memoriam) to FJ. Amoros for his inspiration and time dedicated to explain the clinical needs of ductal exploration. Authors acknowledge the support of the

Spanish Ministerio de Innovación y Ciencia through the action DPI2010-21126-C03-02.

REFERENCES

- [1] Asociación Española Contra el Cáncer. *Diagnóstico precoz*. Retrieved September 20, 2011, from aecc Contra el Cáncer: www.aecc.es, 2011, September 20.
- [2] American Cancer Society. *Early detection, diagnosis, and staging topics*. Retrieved September 15, 2011, from American Cancer Society: www.cancer.org, 2011, September 15.
- [3] H. Villa Velásquez, J.C. Pavón Romero, N. Jaramillo Botero, J.C. Mantilla Suárez, *Ultrasonografía de mama*. MedUNAB IX (2) (2006) 98–107.
- [4] Breastcancer.org. *Ultrasound*. Retrieved September 12, 2011, from Breastcancer.org: www.breastcancer.org, 2011, September 12.
- [5] A.T. Stavros, D. Thickman, C.L. Rapp, M.A. Dennis, S.H. Parker, G.A. Sisney, *Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions*, *Radiology* 196 (1995) 123–134.
- [6] W.A. Berg, *Beyond Standard Mammographic Screening: Mammography at Age Extremes, Ultrasound, and MR Imaging*, *Ultrasound Clinics* 4 (2) (2009) 135–147.
- [7] W. Buchberger, A. Niehoff, P. Obrist, P. DeKoekoek-Doll, M. Dünser, *Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography*, *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI* 21 (4) (2000) 325–336.
- [8] V.P. Jackson, H.E. Reynolds, D.R. Hawes, *Sonography of the breast*, *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI* 17 (5) (1996) 460–475.
- [9] J. Amorós, G. Dolfin, M. Teboul, *Atlas de ecografía de la mama*. (G. Espinal, Trans.), Ananke, Torino, Italy, 2009.
- [10] J. Rodríguez, J.-M. Sabater, J.-L. Ruiz, A. Soto, N. García, *iProstate, a mathematical predictive model-based, 3D-rendering tool to visualize the location and extent of prostate cancer*, *International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery* 7 (1) (2011) 71–84.
- [11] J.M. Sabater, N. García, C. Perez, *Kinematics of a robotic 3UPS1S spherical wrist designed for laparoscopic applications*, *International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery* 6 (3) (2010) 291–300.
- [12] Epiphan Systems. *Video capture, recording and broadcasting*. Retrieved from Epiphan Systems: <http://www.epiphan.com/>, 2012, June.
- [13] Phidgets. *Products for USB sensing and control*. Retrieved from: Phidgets: <http://www.phidgets.com/>, 2012, May.
- [14] Xcode. *Developer: Xcode 4*. Retrieved from Apple developer: <http://developer.apple.com/xcode/>, 2011, June.

Author's personal copy

COMPUTER METHODS AND PROGRAMS IN BIOMEDICINE 112 (2013) 293–301

301

- [15] VTK. Retrieved from Visualization ToolKit: <http://www.vtk.org/>, 2012, April.
- [16] (a) Quartz Technologies, Graphics and Animation. Retrieved from Apple developer: <https://developer.apple.com/technologies/mac/graphics-and-animation.html>, 2011, November.;
- (b) Autodesk, Retrieved from Autodesk Inventor Products: <http://usa.autodesk.com/autodesk-inventor/>, 2012, January.
- [17] QuickTime, QuickTime for developers. Retrieved from Apple developer: <https://developer.apple.com/quicktime/>, 2011, November.



Apéndice B

Artículos en otras revistas



B.1. First Steps towards a USE System for Non-invasive Thyroid Exploration

Autores: Juan Rodríguez Soler ^a, Oscar Moreno Pérez ^b José María Sabater ^a,

Estado: Publicado

Revista: IFMBE Proceedings

DOI: 10.1007/978-3-319-00846-2_98

Clave: A

Volumen: 41

Páginas, 395-398

Fecha de publicación: Diciembre 2013

Editorial: Springer International Publishing



^aBiomedical Neuroengineering, Universidad Miguel Hernández de Elche, Spain
(www.nbio.umh.es)

^bHospital General de Alicante, Alicante, Spain

First Steps towards a USE System for Non-invasive Thyroid Exploration

J. Rodriguez¹, O. Moreno-Perez², and J. Sabater-Navarro¹

¹nBio Research Group, Miguel Hernandez University, Elche, Spain

²Hospital General de Alicante, Alicante, Spain

Abstract—About 50% of the general population presents nodules in the thyroid gland. Although 90% of such nodules are benign, the cytological examination of material obtained by fine-needle aspiration (FNA) shows a 30% of not conclusive results. Apart from FNA, clinical data and echographic patterns are very limited in the prediction of malignancy in indeterminate nodules. Recently, ultrasound elastography (USE) has been proposed to study the elasticity of nodules by measuring its deformation under the application of a gentle pressure with the ultrasound (US) probe. Several recent studies show the effectiveness of USE for predicting malignancy of unselected thyroid nodules. These studies found a very high sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for the detection of thyroid cancer. USE is a recent technique that is implemented in a few commercial US machines and thus very expensive. The system presented in this paper is a very affordable alternative to these USE commercial options, giving USE capabilities to a standard US machine. This system has been developed to be installed on every commercial US machine, and to be easy and little time consuming to operate. The system includes a complete database where clinical data for the patients and different tests and echographic data for the nodules can be stored for further studies.

Keywords—Thyroid, cancer, nodule, ultrasonography, elastography.

I. INTRODUCTION

Nodules in the thyroid gland are a common finding in the general population. 5% of subjects present nodules that are palpable. This percentage increases to 50% if thyroid ultrasound is used [1-3]. Fortunately, over 90% of such nodules are benign. Hashimoto's thyroiditis, which is the most common cause of hypothyroidism, is associated with an increased risk of thyroid nodules. Iodine deficiency is also known to cause thyroid nodules.

The best single test for differentiating malignant from benign nodules is the cytological examination of material obtained by fine-needle aspiration (FNA). This test has a high sensitivity and specificity [4]. The problem with FNA cytology is that about 15% of specimens are non-diagnostic [5], and about 20% are indeterminate [6]. Therefore, about 30% of samples tested with FNA are not conclusive [2]. Cystic or hemorrhagic lesions that do not provide a sufficient number of cells for diagnosis may present a non-diagnostic cytology. Moreover, a considerable proportion of

solid nodules fail to provide sufficient material for cytological analysis [4-5]. Additionally, in up to 20% of all FNA specimens, cytology is classified as indeterminate even though the collected material is adequate [7].

Aside from FNA, there are multiple indicators of malignancy like clinical data and echographic patterns. Clinical data is very limited in the prediction of malignancy in indeterminate lesions. Sex, presence of nodules larger than 3 cm, TPO, single nodule or multinodular gland, none of these indicators made a significant statistical difference. In the same way, echographic pattern was poorly predictive of malignancy with the exception of spot microcalcifications [8].

Thyroid cancers have a harder consistency than benign thyroid nodules. US elastography (USE) has been proposed to study the stiffness of nodules by measuring the degree of elasticity under the application of an external force, thus differentiating malignant from benign lesions. Several studies have proven USE as an effective tool for predicting malignancy of unselected thyroid nodules. USE was also effective in the presurgical selection of thyroid nodules with indeterminate or not diagnostic cytology. Some studies found for the detection of thyroid cancer a sensitivity of 97%, a specificity of 100%, a positive predictive value of 100%, and a negative predictive value of 98% [8-9]. As USE is a very recent technique, the US machines that can perform it are few and very expensive.

The system introduced here is an add-on for any commercial US machine, providing them USE capabilities and a complete data base for patient clinical data and individual nodule data. iThyroid makes possible for any hospital or clinic to have this powerful tool for a small outlay of money.

The system presented here is named iThyroid and is part of a family of US based medical oriented apps being developed at University Miguel Hernández [10]. The final goal of those apps is to integrate them on a complete surgical system [11] that could be used in the global process of surgical operation. iThyroid is part of the diagnosis and pre-planning tools.

II. MATERIALS AND METHODS

iThyroid system was designed under the premises that it should work in every hospital or clinic and that it should be

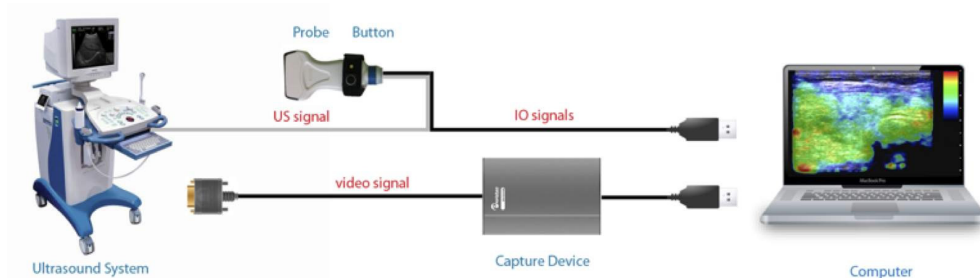


Fig. 1 iThyroid system diagram.

robust and inexpensive. For this reason, the hardware was carefully selected to meet these requirements and thus work with almost any standard US machine in the market.

The basic idea behind the system is to capture two US images of the nodule applying different forces to the probe, and then apply an algorithm to calculate the elasticity of the nodule under pressure.

The hardware of the system consisted of:

- Chison 8800 Digital Ultrasound System with a plane probe. (Any other US machine can be used instead).
- Apple Mac Pro with MacOSX10.7. (Any Mac computer can be used instead)
- Video capture device Epiphan DVI2USB.
- PhidgetInterfaceKit 2/2/2.

The hardware is distributed as follows: a US machine with a planar probe, a Mac computer and a container box with all the other hardware needed (video capture device, VGA splitter, interface kit, USB hub, cables, leds and buttons). These elements are connected as shown in Figure 1.

To send the capture signal to the computer, a button and a led have to be installed in the US probe. This is achieved with a special Velcro strap that has this elements installed as shown in Figure 2.

The button and the signaling LED were implemented using a Phidget Interface Kit 2/2/2. This interface kit has two analog inputs (not used), two digital inputs one of which is used for the button, and two digital outputs one of which is used for the signaling LED [12].

To capture the video from the US machine, an Epiphan **DVI2USB** device was chosen. It is the only external, dual-mode (VGA & DVI/HDMI) digital video capture device that can capture and broadcast **diagnostic-quality images and videos** from a VGA, DVI, HDMI video source such as



Fig. 2 Probe with the Velcro strap attached.

an US machine, and transfer to a USB port on a computer. Virtually all US machines have VGA, DVI or HDMI outputs, so DVI2USB fits them all. In case that the US Machine does not have a specific video output, the video signal can be obtained from the monitor VGA or HDMI plug using a VGA splitter. Epiphan's active VGA Splitter GLI was chosen for this purpose. It splits a VGA source into one Ground Loop Isolated VGA port, and a second fault-tolerant pass through VGA output port. Unlike traditional Y-splitter cables and active splitters, this splitter connects to the existing VGA cable, intercepts the VGA signals, amplifies the signals, and then generates a second ground loop isolated VGA output port [13].

A. iThyroid Software

iThyroid application was programmed using XCode 4 [14] in a OSX 10.7 environment. It makes use of OpenCV (Open Source Computer Vision) libraries [15] for elastography calculations and image algorithms. The database is programmed with Core Data Technologies by Apple due to its reliability (Figure 3). iThyroid application is designed to work with Epiphan USB video capture devices to get the images of the US machine and with Phidgets sensors to get I/O signals.

The algorithm used to calculate the USE image was the Gunnar-Farneback optical flow algorithm, that belongs to the OpenCV's motion analysis and object tracking family [16]. The Gunnar-Farneback algorithm was applied to every pixel in the US images.

iThyroid application was developed to be easy and intuitive to operate. The processes that the doctors have to perform were thought to consume the minimum time possible. Thus, the number of mouse clicks to perform actions was reduced to the minimum.

iThyroid application consists of four modules: Patient module, Data Base module, Elastography module and Configuration module. The Patient module is where patients are added to and selected from the database as well as their clinical data.

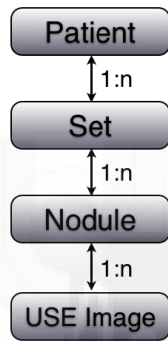


Fig. 3 Database diagram.

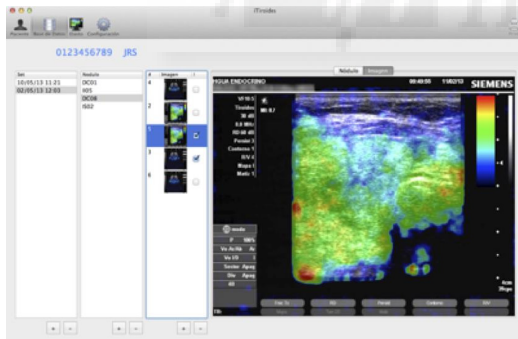


Fig. 4 Database window.

In the Database module, sets (different explorations) are added to the patients, as well as the nodules found with their characteristics and USE images. In this module is possible to revise the images obtained by the Elastography module.

These images can be marked as important or delete them if they are not necessary. A screenshot of the Database module is shown in Figure 4.

The Elastography module is where the US images are captured to compute the USE image. The USE image can be displayed in three ways: monochrome coded, vectors or color coded (Figure 5). The color coded presentation is the most popular.

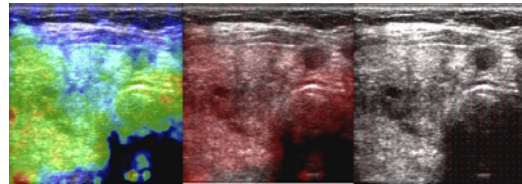


Fig. 5 Left: color coded USE, center: monochrome coded USE, right: vector coded USE.

The procedure for the USE image generation is performed as follows:

The US probe is positioned over the nodule under study and then the button attached to the probe is pressed. This will capture one US image that will be shown in the window marked with '1'.

The US probe is gently pressed against the nodule and the button attached to the probe is pressed. This will capture another US image that will be shown in the window marked with '2'. Immediately the USE image will be calculated using the US images previously captured and the result will be shown in the window marked with 'Elasto'. This USE image will be automatically stored in the database for that nodule.

To reset the Windows and start with another nodule or repeat the procedure with the same, the button attached to the US probe has to be pressed one last time.

An Elasto module window is shown in Figure 6.

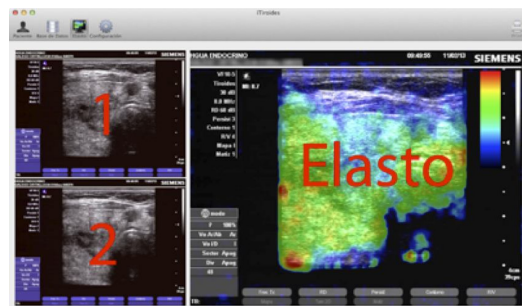


Fig. 6 Elasto window.

In the Configuration module, the different parameters for the USE algorithm can be configured. These settings have to be done only the first time that the iThyroid system is mounted with a new US machine.

Finally, it is also possible to print selected USE images as well as export clinical and nodule data for individual or all the patients in the data base for further statistical studies.

III. RESULTS AND CONCLUSIONS

At the present time, iThyroid system is being tested at the Hospital General de Alicante, having a great acceptance by doctors. The goal is to generate a 1000 patients database to evaluate the specificity and sensibility of the elastographic algorithm used.

At the end of the trial period some questionnaires will be given to the doctors to know if the system is friendly to use and if it presents an advantage compared to the traditional methods.

ACKNOWLEDGMENT

Authors acknowledge the support of the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad through the action DPI2010-21126-C03-02.

REFERENCES

- Rago et al. (2010) Real-Time Elastosonography: Useful Tool for Refining the Presurgical Diagnosis in Thyroid Nodules with Indeterminate or Nondiagnostic Cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 95(12):5274–5280
- Cooper DS, Doherty GM et al. (2009) American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19:1167–1214
- Gharib H, Papini E, Paschke R 2008 Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. *Eur J Endocrinol* 159: 493–505
- Castro MR, Gharib H 2003 Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 9:128–136
- Redman R, Zalaznick H, Mazzaferri EL, Massoll NA 2006 The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 16: 55–60
- Rago et al. 2007 Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hurthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:13–20
- Lewis CM, Chang KP et al. 2009 Thyroid fine-needle aspiration biopsy: variability in reporting. *Thyroid* 19:717–723
- Rago T, Santini F et al. (2007) Elastosonography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2917–2922
- Tranquart F, Bleuzen A, Pierre-Renault P, Chabrolle C, Sam Giau M, Lecomte P 2008 Elastosonography of thyroid lesions. *J Radiol* 89: 35–39
- J. Rodriguez, J.-M. Sabater, J.-L. Ruiz, A. Soto, N. Garcia, iProstate, a mathematical predictive model-based, 3D-rendering tool to visualize the location and extent of prostate cancer, *International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery* 7 (1) (2011) 71–84.
- J.M. Sabater, N. Garcia, C. Perez, Kinematics of a robotic 3UPS1S spherical wrist designed for laparoscopic applications, *International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery* 6 (3) (2010) 291–300.
- Phidgets. Products for USB sensing and control. Retrieved from: Phidgets: <http://www.phidgets.com/>, 2012, May.
- Epiphan Systems. Video capture, recording and broadcasting. Retrieved from Epiphan Systems: <http://www.epiphan.com/>, 2012, June.
- Xcode. Developer: Xcode 4. Retrieved from Apple developer: <http://developer.apple.com/xcode/>, 2011, June.
- OpenCV. Open Source Computer Vision. Retrieved from OpenCV: <http://opencv.org>, 2012, June.
- Farneback, G. (2001) Very high accuracy velocity estimation using orientation tensors, parametric motion, and simultaneous segmentation of the motion field International Conference on Computer Vision., ICCV 2001. Proceedings. Eighth IEEE 171 - 177 vol.1