

UCLV
Universidad Central
"Marta Abreu" de Las Villas



FIE
Facultad de
Ingeniería Eléctrica

Departamento de Automática y
Sistemas computacionales

TRABAJO DE DIPLOMA

Título Diseño de un sistema automatizado para la detección de
anomalías en imágenes digitales de mama

Autor Eduardo Daniel Suárez Aday

Tutores Prof. Marlen Pérez Díaz, DrC. Prof. Rubén Orozco Morales, DrC.

Santa Clara Junio 2018
Copyright©UCLV

Este documento es Propiedad Patrimonial de la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, y se encuentra depositado en los fondos de la Biblioteca Universitaria “Chiqui Gómez Lubian” subordinada a la Dirección de Información Científico Técnica de la mencionada casa de altos estudios.

Se autoriza su utilización bajo la licencia siguiente:

Atribución- No Comercial- Compartir Igual



Para cualquier información contacte con:

Dirección de Información Científico Técnica. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Carretera a Camajuaní. Km 5½. Santa Clara. Villa Clara. Cuba. CP. 54 830

Teléfonos.: +53 01 42281503-1419

PENSAMIENTO

Supongo que mi fórmula podría ser: sueña, diversifícate y nunca pierdas los detalles.

“Si puedes soñarlo, puedes hacerlo”

Walt Disney

DEDICATORIA

A toda mi familia. En especial a mi mamá, mi papá, mi hermano y mi tía.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y mi hermano por su apoyo incondicional, por su gran sacrificio en todos estos años de estudios.

A mis tutores, la DrC. Marlen Pérez Díaz y el DrC. Rubén Orozco Morales por la oportunidad de trabajar bajo su asesoría; agradezco todas sus enseñanzas y sobre todo, su gran paciencia.

A mis tíos, en especial a mi tía Nélida y a toda mi familia por su ayuda absoluta a lo largo de mi carrera.

A la Dr. Marila Martínez Fortún por sus consejos, apoyo y paciencia.

A mis profesores por sus enseñanzas, su apoyo y sobre todo por sus consejos.

A mis Amigos por estar siempre ahí y compartir esta etapa especial en nuestras vidas.

RESUMEN

El cáncer de mama es una de las principales causas de muerte de la mujer mundialmente. La mamografía por rayos X es el examen diagnóstico por excelencia para su detección temprana. Sin embargo, las lesiones no son fáciles de detectar, debido a las pequeñas diferencias de contraste imagen con el tejido normal circundante. Los sistemas de detección asistidos por computadora (CAD), son una herramienta de ayuda para los radiólogos que facilitan el diagnóstico.

En el presente trabajo se propone un sistema CAD programado en Matlab, que mejora la calidad de imagen, segmenta la glándula mamaria y detecta micro-calcificaciones y masas. Se implementan métodos tales como: la convolución, la segmentación mediante el Laplaciano, la apertura de áreas binarias, la determinación de componentes conexas binarias, la umbralización global basada en entropía y reajuste de imagen, el filtrado morfológico, los métodos iterativos para el mejoramiento del contraste imagen y la segmentación mediante un método de contornos activos. El sistema fue probado con una base de datos anotada de 320 mamografías en vistas laterales oblicuas, que contenía imágenes de mamas glandulares, glandulares-densas y predominantemente adiposas, con lesiones y sanas. El sistema fue evaluado en cuanto a su desempeño con respecto a la anotación de la BD, para una muestra de 115 imágenes.

Se obtuvo una sensibilidad del 93.2 %, una especificidad del 85.3 %, una exactitud del 90.4 % y una precisión del 92 %.

ABSTRACT

Breast cancer is one of the leading causes of death for women worldwide. The X-ray mammography is the diagnostic test preferred for early detection. However, the lesions are not easy to detect, due to the small differences in image contrast with the surrounding normal tissue. Computer-aided detection (CAD) systems are a tool to help radiologists in the diagnosis.

In the present work, a CAD system, programmed in Matlab, is proposed, which improves the image quality, segments the mammary gland and detects micro-calcifications and masses. The following methods were implemented: convolution, Laplacian segmentation, opening of binary areas, determination of binary related components, global thresholding based on entropy and image readjustment, morphological filtering, iterative methods for the improvement of image contrast and segmentation using an active contour method. The system was tested with an annotated database (DB) of 320 mammograms in side oblique views, which contained images of glandular, glandular-dense and predominantly adipose, injured and healthy breasts. The system was evaluated in terms of its performance with respect to the DB annotation, for a sample of 115 images. A sensitivity of 93.2%, specificity of 85.3%, accuracy of 90.4% and precision of 92%. were obtained.

TABLA DE CONTENIDOS

| | |
|---|-----|
| PENSAMIENTO | ii |
| DEDICATORIA | iii |
| AGRADECIMIENTOS | iv |
| RESUMEN | v |
| ABSTRACT..... | vi |
| GLOSARIO | 1 |
| INTRODUCCIÓN | 2 |
| Organización del informe | 5 |
| CAPÍTULO 1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA..... | 6 |
| 1.1 Imagen médica digital | 6 |
| 1.2 Imágenes por rayos x | 7 |
| 1.3 Mamografía | 10 |
| 1.3.1 Interacción de los fotones con la mama | 12 |
| 1.3.2 Tipos de lesiones mamarias | 13 |
| 1.4 Calidad de imagen mamográfica..... | 16 |
| 1.4.1 Contraste imagen | 16 |
| 1.4.2 Resolución espacial..... | 17 |
| 1.4.3 Ruido en la imagen | 17 |
| 1.4.4 Distorsión..... | 18 |
| 1.4.5 Artefactos..... | 18 |

| | | |
|--|---|----|
| 1.5 | Sistemas CAD en mamografías | 18 |
| 1.5.1 | Preprocesamiento | 20 |
| 1.5.2 | Segmentación | 22 |
| 1.5.3 | Extracción de características | 23 |
| 1.5.4 | Clasificación | 23 |
| 1.5.5 | Evaluación | 23 |
| 1.6 | Conclusiones del capítulo | 24 |
| CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS | | 25 |
| 2.1 | Base de datos <i>MiniMammographic</i> | 25 |
| 2.2 | Software | 26 |
| 2.2.1 | Funciones más utilizadas en la tesis | 26 |
| 2.3 | Pre-procesamiento | 27 |
| 2.3.1 | Realce de bordes por el método de convolución | 27 |
| 2.3.2 | Eliminación de artefactos | 29 |
| 2.4 | Segmentación | 30 |
| 2.4.1 | Métodos de entropía. Umbralización de imagen | 31 |
| | Entropía de Kapur | 32 |
| | Entropía de Tsallis | 33 |
| 2.5 | Reajuste de la imagen | 34 |
| 2.6 | Extracción de características. Identificación de anomalías | 35 |
| 2.6.1 | Implementación del filtrado morfológico para la detección de anomalías: Microcalcificaciones | 35 |
| 2.6.2 | Implementación del filtrado morfológico para la detección de masas | 37 |
| 2.7 | Segmentación del tejido pectoral | 38 |
| 2.8 | Evaluación del sistema CAD | 40 |

| | |
|---|----|
| CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 43 |
| 3.1 Convolución | 43 |
| 3.2 Artefactos | 46 |
| 3.3 Segmentación | 46 |
| 3.4 Reajuste de la imagen | 50 |
| 3.5 Detección de anomalías: Micro-calcificaciones | 51 |
| 3.6 Eliminación del tejido pectoral | 53 |
| 3.7 Detección de masas. Mejoramiento del contraste imagen | 54 |
| 3.8 Evaluación del sistema | 59 |
| 3.9 Análisis económico | 61 |
| 3.10 Conclusiones del capítulo | 61 |
| CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 63 |
| Conclusiones | 63 |
| Recomendaciones | 64 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 65 |
| ANEXOS | 70 |
| Anexo I Proceso completo del sistema CAD diseñado | 70 |

GLOSARIO

- **BD (Base de Datos):** Imágenes de mamografía “*MiniMammographic*”.
- **CAD:** Sistema de diagnóstico asistido por computadora.
- **CIR:** Relación contraste imagen.
- **CR (Radiografía Computarizada):** Técnica para la obtención de imágenes digitales que utiliza la digitalización indirecta.
- **DR (Radiografía Digital):** Técnica para la de obtención de imágenes digitales. Este sistema utiliza principalmente digitalización directa.
- **ME:** Máxima entropía.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tipo de lesión cancerígena de mayor ocurrencia entre mujeres y la segunda causa de muerte después del cáncer de pulmón. Esta afección tiene un gran impacto en la sociedad mundial, pues representa el 16% de todos los cánceres femeninos. Además, las proyecciones indican que el número de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en América aumentará en un 46% en el 2030(Martín, 2015).

En Cuba cada año se diagnostican más de 2 200 casos nuevos de cáncer de mama. El 1 % de los que padecen esta afección son hombres. Las edades más avanzadas, de 50 a 64 años, son las de mayor riesgo.(Torres, 2007).

Aproximadamente un 80% de las mujeres con diagnóstico de tumor en etapa I tienen un promedio de supervivencia superior a 5 años, mientras que solo el 25% de las mujeres con diagnóstico de tumores en etapa II-IV muestran expectativas de vida superiores a los 5 años. Por esta razón, el diagnóstico y la prevención temprana es lo más importante desde el punto de vista de tratamiento y cura de posibles enfermedades. Las estadísticas demuestran un descenso en la mortalidad por cáncer de pecho en las mujeres que se realizan estudios mamográficos frecuentes. Se recomienda como medida preventiva realizar un diagnóstico, por lo menos una vez al año, en aquellas mujeres cuyas características de riesgo sean altas (Torres, 2007).

La mamografía ha demostrado ser el método más eficaz para la detección temprana del cáncer de mama, permitiendo diagnosticar la enfermedad en su etapa inicial. Otras técnicas como el ultrasonido, la resonancia magnética o la tomografía computarizada, han demostrado su utilidad para el estudio e identificación de estas anomalías, pero no son tan eficaces para la detección temprana (Frutos Arenas, 2011). La dificultad radica en que la diferencia de contraste imagen de las zonas con lesiones respecto a las zonas sanas de la mama es muy pequeña, por lo que las lesiones pudieran pasar desapercibidas cuando están en etapas iniciales de la enfermedad. Esto atenta contra la posibilidad de cura de la mujer. Por esta razón, en el mundo se desarrollan los

llamados “*screenings*”, que son pruebas diagnósticas practicadas en masa a mujeres mayores de 40 años.

Los inicios de la mamografía se remontan a la primera mitad del siglo pasado. Desde entonces los estudios radiográficos han crecido vertiginosamente hasta convertirse en una de las ramas más importantes de la medicina moderna. Tanto así, que en los años 90 surge y se desarrolla la mamografía digital, primero utilizando la técnica “*Computed Radiography*” (CR), un método digital indirecto, y luego utilizando una técnica completamente digitalizada, “*Digital Radiography*” (DR) en sus variantes indirecta y directa (Frutos Arenas, 2011).

EL cáncer de mama se manifiesta básicamente por algunos tipos de lesiones características como son: masas, micro-calcificaciones y conductos galactóforos con anomalías. La no detección de una lesión no solo depende del tamaño o nivel de contraste imagen, sino de la eficiencia de detección o sensibilidad del mamógrafo, así como del grado de pericia del radiólogo que las detecta y de las condiciones bajo las cuales las visualiza (Perez-Diaz, 2014).

A partir de la tecnología digital se revolucionó la radiografía en general. Con esto se han desarrollado muchos sistemas de diagnóstico asistidos por ordenador (CAD, por sus siglas en inglés) y las técnicas relacionadas han sido objeto de estudio para muchos investigadores y radiólogos. La mayoría de estos sistemas constan de cuatro etapas: pre-procesamiento de datos, segmentación de la lesión, extracción de características, y clasificación. (Juárez Landín, 2008). Bajo este enfoque se desarrolla el presente trabajo.

Justificación de la investigación

Los sistemas automatizados basados en interfaces de PC sirven de gran ayuda a los especialistas a realizar clasificaciones mediante los denominados *Breast Image Reporting and Data System (BIRADS)* (Sangama Collantes, 2017). Las imágenes mamográficas resultan en ocasiones de difícil comprensión, producto de la propia naturaleza de las anomalías de las mamas, el bajo contraste que se produce en las imágenes por la composición similar de los tejidos mamarios y las lesiones, así como a factores tecnológicos diversos como la resolución espacial de la imagen y el ruido sobre esta. Esto puede provocar que las lesiones se hagan imperceptibles, o mostrar patrones confusos, que arrojan falsos positivos o falsos negativos en el diagnóstico.

La doble lectura de mamografías (dos radiólogos leen la misma mamografía) es recomendada para disminuir el margen de error. La ayuda de un diagnóstico asistido por computadora podría

disminuir los esfuerzos de los especialistas médicos. Actualmente, la biopsia sirve como estándar dorado para confirmar si el paciente tiene o no cáncer de mama. Desafortunadamente, la biopsia es un proceso invasivo que, en algunos casos, se hace innecesariamente, debido a un mal diagnóstico o ambigüedad (Mordang, 2017). En este sentido, un sistema automatizado que permita segmentar la glándula (objeto de análisis), del tejido adiposo y que una vez segmentada, permita identificar regiones anómalas como micro-calcificaciones, masas o conductos anormales, resultaría de gran ayuda para los radiólogos. Esta situación conduce a la definición de problema de investigación siguiente:

Problema de investigación

El bajo contraste de las lesiones de mama respecto al tejido sano en las imágenes digitales mamográficas, dificulta su detección por los radiólogos.

Hipótesis

Es posible mejorar la detección de lesiones de mama (masas y micro-calcificaciones) a partir de métodos automatizados en computadora.

Objetivo general

Desarrollar un sistema automatizado que mejore la calidad de imagen, segmente la glándula mamaria, y luego, sobre la región glandular, segmente y detecte las regiones anómalas.

Objetivos específicos

1. Implementar de forma automática sobre PC métodos de realce de bordes, eliminación de artefactos y segmentación de glándula mamaria sobre mamografías digitales.
2. Seleccionar métodos de segmentación para la detección de lesiones en la glándula mamaria, a partir de la utilización de una base de datos anotada (imágenes reales mamográficas de pacientes).
3. Evaluar los métodos de detección de lesiones implementados contra el criterio de un radiólogo experto.
4. Implementar el sistema automatizado integrando todas las etapas de pre-procesamiento, segmentación y detección de anomalías.

5. Evaluar los resultados que arroja el desempeño del sistema automatizado mediante la determinación de los criterios sensibilidad y especificidad, respecto a la anotación de la base de imágenes.

Organización del informe

El informe de investigación se ha organizado de la siguiente forma: Introducción, tres capítulos, conclusiones, recomendaciones, 58 referencias bibliográficas y 1 anexos. Tiene 69 páginas, donde se incluyen 38 figuras y 1 tabla.

CAPÍTULO 1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En este capítulo se exponen aspectos necesarios para comprender el desarrollo del trabajo. Se explica el concepto de imagen digital, cómo ocurre el proceso físico para la obtención de la imagen mamográfica, cuáles son los parámetros que influyen directamente en la calidad de imagen y cómo influyen en la visualización de los objetos de interés. Se exponen además, aspectos relacionados con la anatomía de la mama y sus principales anomalías, así como aspectos importantes para el diseño de los sistemas CAD.

1.1 Imagen médica digital

Una imagen médica digital es la representación gráfica de una estructura, región, órgano o tejido del cuerpo humano, que se obtiene a través de procesos físicos y computacionales ordenados para este fin (Velásquez, 1999).

Físicamente una imagen puede considerarse un objeto plano cuya intensidad luminosa y color puede variar de punto a punto. Las imágenes monocromáticas (blanco y negro) se pueden representar como una función continua y bidimensional de la luz y la intensidad, $f(x,y)$, donde para cada punto de la imagen (x,y) , la función devuelve el valor de la intensidad luminosa (nivel de gris) de la imagen (Ortiz Zamora, 2002).

Para que una imagen pueda ser procesada por una computadora es preciso someter la función $f(x,y)$ a un proceso de discretización. A este proceso se le denomina digitalización. La digitalización descompone la imagen en una matriz de $M \times N$ celdas (píxeles), donde cada píxel posee un valor de luminancia en niveles de gris. La función continua se divide en un rango de n intervalos y se pueden enmarcar por ejemplo en 256 niveles de gris (8 bits). Los sistemas modernos son capaces de discriminar 2^{16} niveles de gris (16 bits) (González y Woods, 2012).

1.2 Imágenes por rayos x

En la radiografía convencional se obtiene la imagen por medio de la exposición de los tejidos a un haz de rayos x. Esto origina variaciones espaciales de intensidad en el haz transmitido, alcanzando un detector compuesto por una pantalla luminiscente que convierte la radiación en fotones de luz que luego impactan en una película radiográfica o un sensor digital. Esta es revelada mediante un proceso químico, para las películas radiográficas convencionales, físico usando láseres en el caso de la CR o es directamente convertido en información digital en la técnica DR, obteniéndose la imagen radiográfica. Todo el proceso de generación de radiación tiene lugar en el tubo de rayos X (figura 1.1), donde se encuentran los electrodos: cátodo y ánodo.

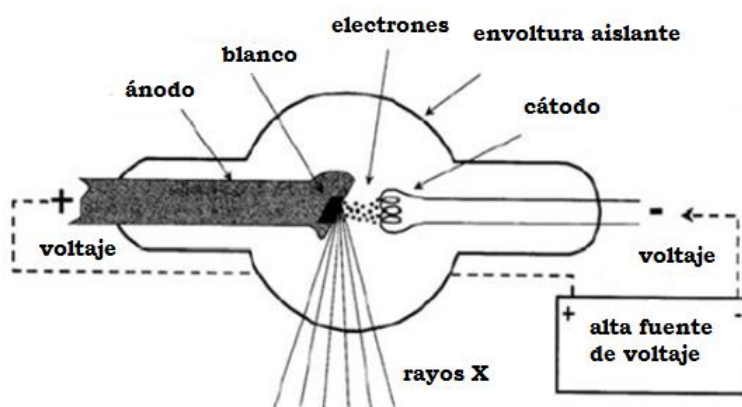


Figura 1.1. Radiografía computarizada.

El cátodo es calentado mediante el paso de una corriente, desprendiéndose electrones que impactan sobre el ánodo. Entre el cátodo y el ánodo existe una diferencia de potencial (kV) que acelera los electrones arrancados. Los electrones que impactan sobre el ánodo producen la radiación X en forma de espectro discreto y continuo, específicamente sobre el punto focal (pequeña área en la superficie cuyas dimensiones tienen un rango usualmente de 0.1mm a 2mm). La causa del espectro continuo es la pérdida de energía durante el frenado de los electrones al interactuar con el núcleo atómico de los átomos del ánodo, en forma de radiación de frenado. En el caso del espectro discreto o característico, la causa es el salto electrónico entre capas energéticas (Bushberg, 2002). En este caso, los electrones acelerados al pasar cerca de la capa interna de los átomos que componen el ánodo, donan su energía a un electrón de la misma que escapa dejando una vacante y al átomo en

un estado excitado. Para regresar el átomo a su estado de equilibrio, otro electrón salta de una órbita de mayor energía (más externa) a la vacante en la órbita de menor energía, emitiéndose la diferencia energética en forma de fotones X, que se observan sobre el espectro como líneas, de ahí el nombre de discreto.

El espectro característico es el utilizado en mamografía, porque mediante el mismo pueden monitorizarse mejor las sutiles variaciones del contraste imagen entre las diferentes estructuras de la mama y sus posibles lesiones, que normalmente presentan coeficientes de atenuación lineal muy semejantes.

Los mamógrafos poseen características particulares que los diferencian del resto de los equipos de rayos X. Los rangos de kV son más bajos, (de 22 a 40 kilo volts) para mejorar el contraste imagen. El punto focal es pequeño, de 0.1mm a 0.3mm para mejorar la resolución espacial. El ánodo y los filtros son usualmente de molibdeno (Mo), rodio (Rh) o wolframio (W), materiales que, en dependencia del espesor y densidad de las mamas proporcionan mejores relaciones de contraste y bajo ruido. La distancia foco –detector es del orden de los 65 cm para disminuir la distorsión (Sprawls, 2003).

Hasta el momento se han desarrollado dos tipos de sistemas de obtención de imágenes digitales por rayos X (que son las que se utilizan en el presente trabajo): la radiografía computarizada (CR) y la digital (DR).

La *radiografía computarizada* (CR) es una técnica de digitalización indirecta. Muchos sólidos, cuando son expuestos a la radiación electromagnética (rayos X), absorben energía, almacenándose en forma de electrones ubicados en niveles excitados de la red cristalina. Con frecuencia, dichos materiales se des-excitan de manera espontánea e inmediata, emitiendo la energía absorbida en forma de luz visible o ultravioleta. Algunos de ellos no se comportan de ese modo, sino que conservan al menos parte de la energía absorbida, la cual liberan cuando reciben un determinado tipo de estímulo. Un caso particular lo constituyen los llamados fósforos fotoestimulables, que son aquellos que precisan ser iluminados para emitir, también en forma de luz, la energía almacenada en su red. Por sus propiedades, son los que han encontrado una aplicación en la radiología digital. Constituyen la base de los llamados sistemas de radiografía computarizada CR (González y Cabrera, 2010). La figura 1.2 muestra el sistema de adquisición de una imagen CR.

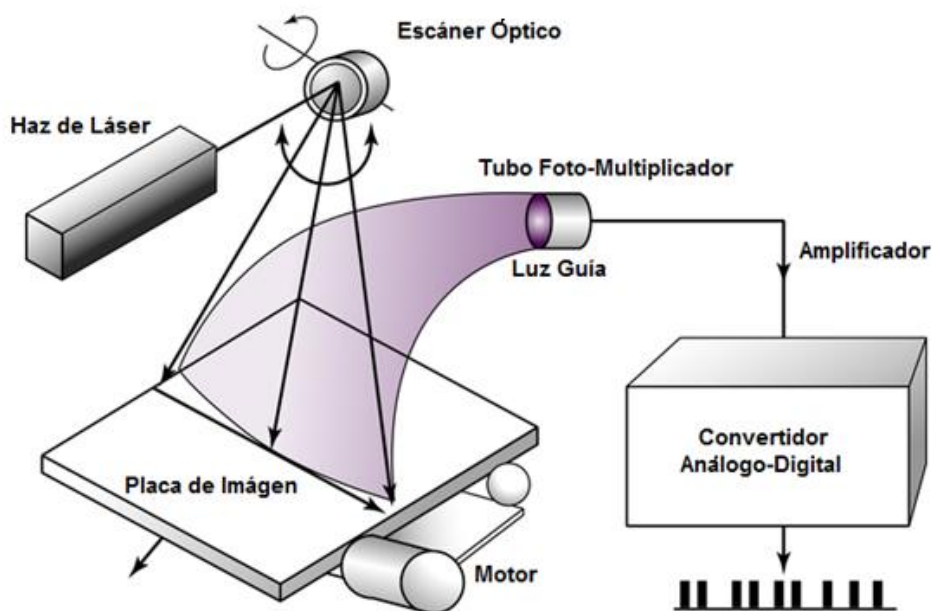


Figura 1.2. Radiografía digital indirecta, técnica CR.

De la figura anterior podemos apreciar que un tubo foto-multiplicador recoge la señal (radiación X que ha atravesado el cuerpo del paciente) y la convierte en una señal eléctrica. Un conversor analógico-digital cuantifica esa señal. Cada una de esas lecturas de la señal produce el valor de exposición correspondiente a un píxel de la imagen y el barrido con el haz láser a lo largo y ancho de toda la superficie dará lugar a una lista de números proporcionales a la cantidad de radiación que llegó a cada zona del fósforo, lista de números que constituye la base de la imagen digital. El tamaño del píxel depende del barrido del haz láser y fundamentalmente del tamaño de dicho haz. Un haz láser más fino puede recoger la luz de una zona más pequeña del fósforo, dando lugar a una matriz con más puntos y por tanto mayor resolución espacial (Chevalier y Torres, 2010).

La radiografía digital (DR) ha sido un importante avance en la digitalización. En esta se miden directamente los fotones de radiación que pasan por la mama e impactan sobre un detector plano (Chevalier y Torres, 2010). La importancia de esto es que el equipo tiene la capacidad de leer los primeros fotones, lo cual no es obtenido con el sistema pantalla-película ni con los sistemas de radiografía computarizada, y además, lee un gran flujo de ellos, permitiendo la obtención de información de una enorme cantidad de puntos de la mama, practicándose un mapeo más exacto de las variaciones de atenuación de los tejidos mamarios. Este sistema se utiliza en mamógrafos

digitales indirectos y mamógrafos digitales directos. La figura 1.3 muestra un esquema de este tipo de sistemas.

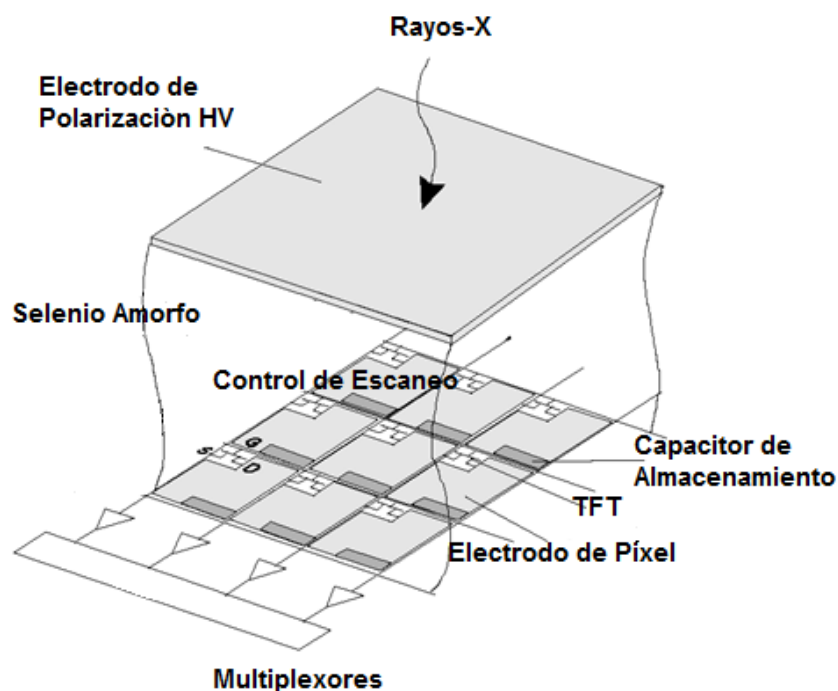


Figura 1.3. Radiografía digital directa, técnica DR.

Los mamógrafos digitales directos tienen detectores de radiación que convierten directamente la información en carga eléctrica. Habitualmente utilizan selenio como foto-detector por su afinidad con los rayos x. Los indirectos ocupan dos pasos en el proceso de digitalización: la radiación convertida en luz es recibida por fotodiodos y transformada en carga eléctrica. Ambos sistemas pertenecen al grupo conocido en la literatura como Radiografía Digital (DR) (Hendee, 2003).

1.3 Mamografía

La mamografía es el estudio diagnóstico que se realiza de las mamas, con el objetivo de detectar anomalías y diferenciar entre las enfermedades benignas y malignas. Es una representación bidimensional de un objeto tridimensional (la mama) que se obtiene a través del grado de atenuación de los rayos X que la atraviesan.

El estudio mamográfico comprende tres posiciones primarias: oblicua, lateral y cráneo-caudal. Con estos procedimientos es posible detectar el cáncer en su primera etapa, etapa preclínica, años

antes de que el tumor alcance un tamaño palpable (aproximadamente mayor a 1 cm) (Rodríguez López, 2012).

La anatomía de la mama está compuesta de tejido adiposo, glándula y conductos galactóforos (figura 1.4).

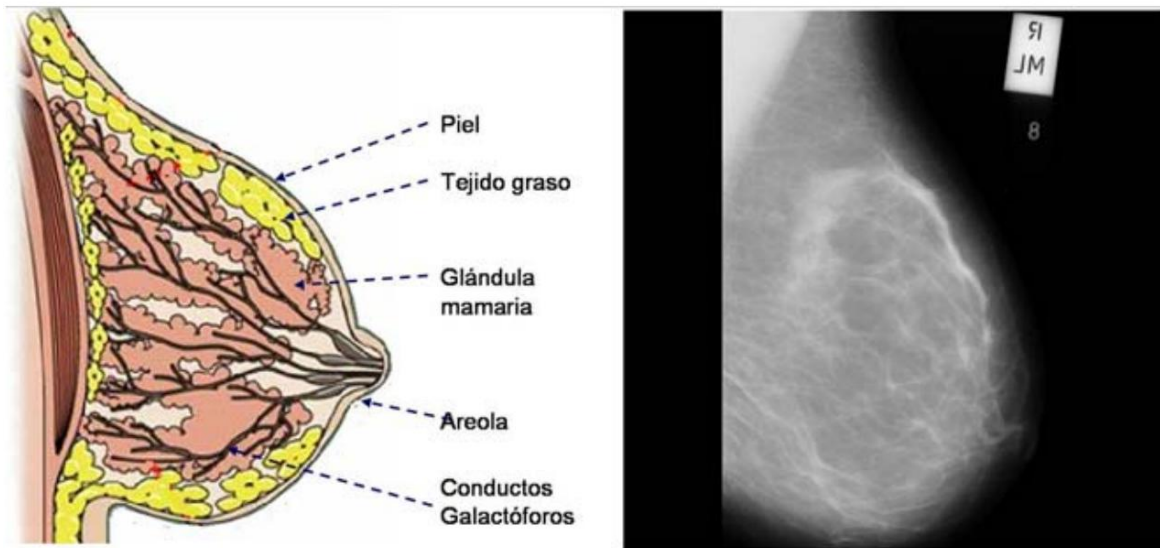


Figura 1.4. Anatomía de la mama y su representación mamográfica.

Existen tres tipos de mamas según su composición: tejido mamario graso, tejido mamario graso-glandular y denso-glandular. Cada uno de ellos tiene diferencias importantes en cuanto a la visibilidad de las anomalías en las imágenes mamográficas. El tejido de una masa tumoral no es fácilmente diferenciable del tejido en una mama glandular densa, en cambio resulta claramente observable en mamas grasas (Figura 1.5).

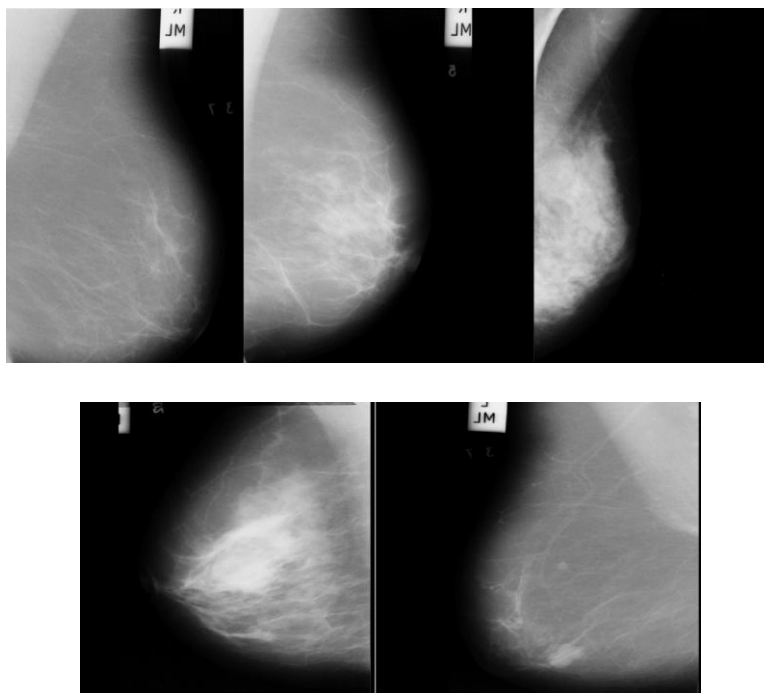


Figura 1.5. Tipo de tejido. a) Adiposo, b) adiposo-glandular, c) glandular denso, d) Masa tumoral en tejido glandular denso, e) masa tumoral en tejido adiposo.

Las malignidades más comunes en mamografías son las masas y las micro-calcificaciones. Actualmente la biopsia sirve como estándar dorado para confirmar si la anomalía de una mama está asociada con una lesión benigna o maligna. Aproximadamente el 80% de los resultados de las biopsias son benignos(Sangama Collantes, 2017). Resulta razonable entonces tratar de disminuir el índice de biopsias innecesarias, ya que esta constituye un proceso invasivo, que en algunos casos podría ser evitado. Para auxiliar a los radiólogos en el diagnóstico se han desarrollado los sistemas CAD.

1.3.1 Interacción de los fotones con la mama

La diferencia de composición y densidad entre los tejidos adiposos y glandular de la mama deben ser suficientes para que se produzcan diferencias en la absorción (por efecto fotoeléctrico) y la dispersión (por efecto Compton) de los fotones de rayos X, al atravesar la mama, cuando su energía es adecuada. Esto se traduce en diferencias de contraste sobre la imagen.

El contraste imagen debe expresar las diferencias de absorción y dispersión entre el tejido glandular y las masas tumorales. Las diferencias más pronunciadas se obtienen con fotones de baja energía. Sin embargo, aún para estas energías, las diferencias correspondientes al tejido glandular

y los carcinomas son pequeñas. Las diferencias entre las calcificaciones y el tejido glandular son más acusadas, pero su diminuto tamaño hace que se necesite muy buena resolución para que sean visibles en la imagen mamográfica (Baños and Alegría, 2003).

Efecto fotoeléctrico

Interacción fotoeléctrica: Este efecto ocurre cuando la radiación X choca contra un átomo del cuerpo del paciente y se absorbe en este. Si el fotón tiene más energía que la necesaria para arrancar un electrón del medio, le transferirá esta energía adicional en forma de energía cinética. Este fenómeno, tiene lugar principalmente para rayos X de baja y mediana energía. El electrón arrancado ioniza entonces el medio (Beutel, 2000).

Efecto Compton

El efecto Compton, es una manifestación de la absorción de rayos X de menor longitud de onda. Un fotón X de alta energía choca con un electrón del cuerpo del paciente, ambas partículas pueden ser desviadas, formando un ángulo con la trayectoria de la radiación incidente. El fotón incidente cede parte de su energía al electrón del medio y puede volver a interactuar en otro punto del cuerpo (dispersión), saliendo con una longitud de onda más larga y por lo tanto de menor energía, y desviado de la posición donde se produjo la primera interacción (Shung, 2012).

1.3.2 Tipos de lesiones mamarias

Micro-calcificaciones

La mayoría de los cánceres detectados corresponden a micro-calcificaciones agrupadas. Son diminutos depósitos de calcio relativamente brillante comparado con el tejido circundante, que puede aparecer como puntos aislados o agrupados en racimos (Figura 1.6). Miden entre 0.05mm y 2mm de tamaño. En dependencia de su tamaño, número y disposición puede deducirse su naturaleza (benigna o maligna) (Moya, 2014).

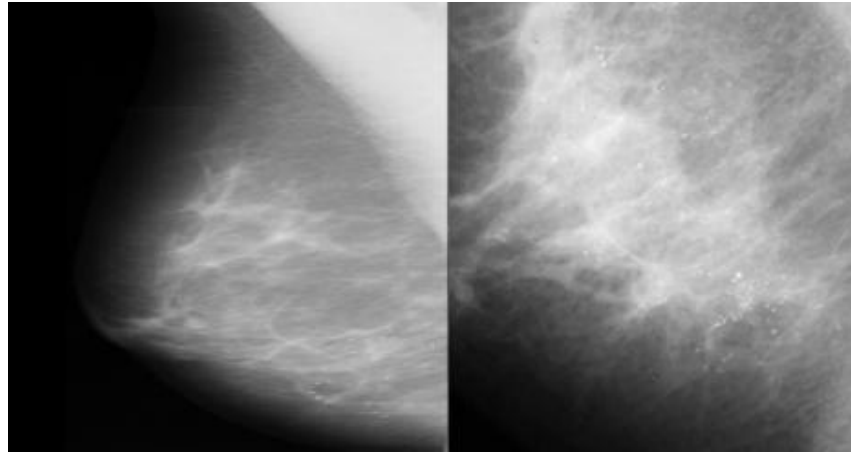


Figura 1.6. Mama de predominio adiposo con presencia de micro-calcificaciones.

Las micro-calcificaciones de forma alargada, redonda u ovalada de gran tamaño y uniformes pueden estar asociadas a un proceso benigno, estas suelen tener un tamaño mayor de 2 mm. Por el contrario las de medida 0.5 mm podrían ser de mayor probabilidad de sospecha maligna, formando líneas finas, delgadas, irregulares, discontinuas. Los radiólogos coinciden que el número mínimo de micro-calcificaciones agrupadas deben ser de 4, 5 o 6, para ser significativa (Moya, 2014).

La caracterización de las lesiones benignas y malignas representa un problema muy complejo aún para un radiólogo experimentado, debido al pequeño tamaño de las mismas y la similitud entre los patrones que las definen como malignas o benignas.

Masas

Por lo general son áreas bien definidas con un borde distintivo y su diámetro puede variar mucho, Figura 1.7.

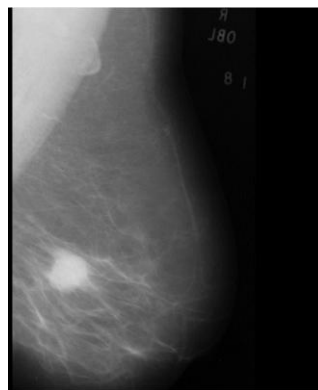


Figura 1.7. Masa adiposa en presencia de una masa circunscrita.

Las masas en ocasiones pueden ser difíciles de detectar, debido a que pueden estar parcialmente cubiertas por tejido glandular. La clasificación de estas masas depende en gran parte de su forma. Si es redonda, tiene una alta probabilidad de asociarse con una patología benigna, mientras que si es espiculada, tiende mayor probabilidad de ser maligna (Erkonen y Smith, 2006), Figura 1.8.



Figura 1.8. Mama adiposa con presencia de una masa espiculada.

Las lesiones espiculadas tienen forma de estrella, con una masa central mayormente densa con espículas lineales radiando en todas direcciones con un patrón irregular (Figura 1.8). Son masas de difícil interpretación diagnóstica, debido a que se confunde con gran facilidad con el tejido mamario sano, presentando bajo contraste con el parénquima mamario.

En general las masas pueden ser: Ovais, cuando es una masa elíptica o en forma de huevo; lobular, cuando presenta contornos ondulados; redonda, cuando es esférica, circular o globular; y finalmente, irregular, cuando no se puede identificar con ninguna de las clasificaciones anteriores. (Rodríguez López, 2012).

Características como la densidad, forma y tamaño inducen a los radiólogos a proponer un diagnóstico de masa benigna o maligna, que luego verifican mediante biopsia. Otro criterio que se sigue para diagnosticar, es la asimetría; que son áreas de tejido fibroglandular más densas y más extensas en una mama que en la otra. Este tipo de análisis permite a los radiólogos comparar estructuras entre ambas mamas.

Algunas mamas presentan la llamada “distorsión de arquitectura” que constituye una distorsión focal respecto a la arquitectura normal de la mama, sin presencia de masas visibles. (De Paredes,

2007) (Figura 1.9). Cuando esta anomalía esta complementada con calcificaciones, masas o asimetrías, puede ser un indicador de malignidad.

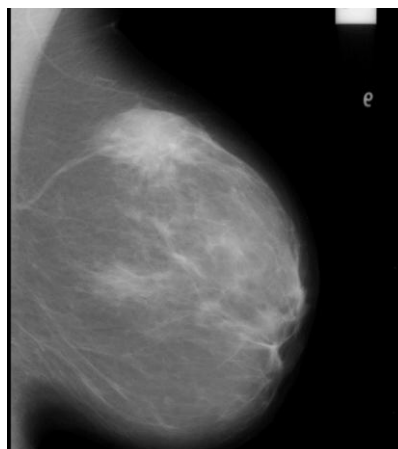


Figura 1.9. Mama adiposa con presencia de una distorsión de la arquitectura.

1.4 Calidad de imagen mamográfica

La calidad de la imagen radiológica es indispensable para realizar un diagnóstico preciso de la patología. Como hemos visto, la mama presenta una anatomía y composición complejas. Las densidades de sus tejidos son muy similares. La distribución y proporción de dichos tejidos no sigue un patrón fijo, variando de mujer a mujer. Los objetos de interés diagnóstico tienen densidades muy similares a los tejidos mamarios en los que están imbuidos. Para un especialista médico, un diagnóstico positivo o negativo no solo depende de la presencia de la lesión en la imagen radiográfica sino de su tamaño, forma, número y configuración. Por esta razón el criterio médico de calidad de imagen se refiere a que en la imagen se visualicen los elementos esenciales anatómicos descritos en las normas (Guertin, 2018).

Sin embargo, desde el punto de vista físico, la calidad de imagen queda descrita por cinco parámetros: Contraste imagen, resolución espacial, ruido, distorsión y presencia de artefactos.

1.4.1 Contraste imagen

El contraste imagen es la diferencia de intensidad luminosa entre dos zonas u objetos distintos. Depende de la atenuación de las distintas estructuras presentes en la mama (coeficiente de atenuación lineal), de la calidad de la radiación que está determinada por la corriente que alimenta el tubo de rayos X (mAs), la diferencia de potencial pico entre cátodo y ánodo (kVp) y el filtrado

de los rayos X de menor energía) y de la cantidad de radiación dispersa presente en la imagen (Efecto Compton).

Como hemos visto, la mama está compuesta por tejidos blandos y las anomalías no difieren mucho de las zonas sanas en cuanto a atenuación de los fotones X. Por esta razón, es importante lograr un contraste adecuado. Esto se logra seleccionando correctamente la diferencia de potencial entre ánodo y cátodo con valores de kV y filtrado adecuados al tipo de mama.

1.4.2 Resolución espacial

Por resolución espacial se entiende el número de píxeles mostrados en la imagen por unidad de longitud. En la Física médica esto se describe por el valor de la función de transferencia de la modulación (MTF), que no es más que la transformada de Fourier de la función de dispersión de un punto, una línea o un escalón (Esteban, 2008). La MTF, ofrece, para cada frecuencia espacial, la relación entre contraste imagen y resolución espacial y en la medida en que disminuye, su forma se hace más plana.

A mayor resolución espacial, detalles de menor tamaño pueden ser apreciados sobre la imagen, lo que es muy importante para definir por ejemplo los pequeños puntos que representan las microcalcificaciones. Si la resolución no es la suficientemente buena, no se podrían observar o bien se mostrarían como puntos pocos definidos, unidos o borrosos, provocando una incorrecta interpretación de la imagen. De igual modo, los bordes de estructuras y masas tienden a emborronarse.

Elementos como el tamaño del punto focal, la colimación del haz, el tamaño de la matriz de adquisición (tamaño del píxel) o el espesor de los detectores, determinan la resolución espacial existente (Esteban, 2008).

1.4.3 Ruido en la imagen

La presencia del ruido limita la visibilidad o capacidad de detección de los detalles de pequeño tamaño y de los objetos de bajo contraste. Se describe como variaciones aleatorias de la intensidad como consecuencia de la variación estadística del número de fotones que llegan al detector. El elemento de adquisición que fundamentalmente determina el nivel de ruido aleatorio es la corriente de tubo y el tiempo de adquisición. A medida que se incrementa este producto, aumenta el flujo de electrones de cátodo a ánodo, produciendo un mayor número de rayos X desprendidos, que van

hacia el cuerpo del paciente y así aumenta la estadística de señal útil presente en la imagen, disminuyendo el ruido aleatorio.

En las imágenes por rayos X, la distribución de ruido sobre la imagen responde a la estadística de Poisson (Bushberg, 2002), donde la componente de ruido es la desviación típica de la media de la señal (Intensidad del píxel).

1.4.4 Distorsión

Una imagen medica además de presentar los objetos visibles, deben tener una impresión correcta de su tamaño, forma y posición relativa. Las fuentes de distorsión principal en radiografía son la distancia o posición del objeto respecto al ánodo. Cuanto más se alejan los objetos del detector sufren distorsión debido a la dispersión de los fotones (Baena, 2013; Nava, 2006).

1.4.5 Artefactos

Los artefactos son elementos presentes en la imagen que no forman parte del objeto de estudio. Pueden aparecer por movimientos voluntarios o involuntarios del paciente y suciedades en los detectores, o variaciones en la densidad óptica de la imagen, que no reflejan las verdaderas diferencias de atenuación de la radiación en el tejido (Gong, 2017; Huo, 2016; Nam y Baek, 2017).

1.5 Sistemas CAD en mamografías

Una posibilidad de mejorar el diagnóstico y disminuir el número de falsos negativos y falsos positivos, consiste en utilizar sistemas de diagnóstico asistido por ordenador o *computer-aided diagnosis* (CAD). Un sistema de CAD analiza la imagen médica y trata de detectar zonas sospechosas de contener alguna anomalía. Estas zonas son marcadas sobre la propia imagen con un doble objetivo: llamar la atención del profesional hacia la zona sospechosa y aportar una hipótesis plausible respecto al diagnóstico (Rodríguez López, 2012).

En los últimos años se han publicado gran cantidad de trabajos orientados a la detección de lesiones en imágenes mamográficas, normalmente con el objetivo de conseguir un mejor diagnóstico. En este sentido, las técnicas de CAD tratan de caracterizar y detectar patrones normales y anormales dentro de la imagen, con el fin de mejorar la precisión y consistencia diagnóstica obtenida por los radiólogos expertos.

Debe quedar claro que el objetivo final de estos sistemas no es el de sustituir la tarea del radiólogo, en cuanto a dar un diagnóstico definitivo, de modo completamente automático. El objetivo de un sistema de diagnóstico asistido por ordenador puede resumirse en:

- Mejorar el rendimiento del experto responsable de interpretar la imagen, dirigiendo la atención del mismo hacia las zonas de la imagen más sospechosas de contener alguna anomalía.
- Aportar una segunda opinión sobre un diagnóstico determinado.

En muchos casos, la experiencia del profesional encargado de interpretar la imagen, es un factor determinante en el diagnóstico final. Normalmente se requiere una curva de aprendizaje larga para que estos profesionales alcancen unos niveles altos de fiabilidad. Sin embargo, aun en los casos en los que el profesional tiene un grado elevado de experiencia, en muchos tipos de imágenes la detección de lesiones y el diagnóstico, resulta una tarea complicada.

En la Figura 1.10 se muestran las distintas fases que se abordan habitualmente durante la implementación de un sistema CAD de ayuda al diagnóstico de cáncer.

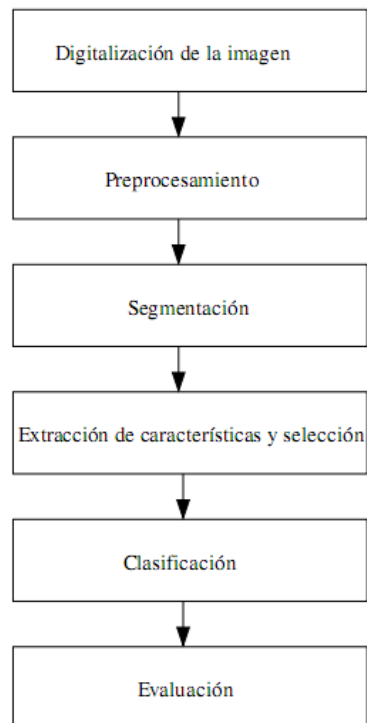


Figura 1.10. Etapas en el diseño de un sistema de diagnóstico asistido por ordenador para imágenes médicas.

El sistema CAD comienza con la digitalización de la imagen adquirida por rayos X, tras lo cual se realiza un pre-procesamiento que ayude a eliminar ruido, mejorar el contraste y realzar las regiones de la imagen de mayor interés. A continuación, en la fase de segmentación, se separa de la imagen la región que no corresponde objeto de estudio (tejido adiposo sin anomalías). En este caso la segmentación es una primera aproximación para luego aislar las regiones sospechosas de lo que claramente corresponde a tejido normal. En la siguiente fase, se extraen y seleccionan las características de las regiones de interés obtenidas en la fase anterior, para posteriormente proceder a su clasificación, otorgando a cada región de interés (una puntuación o nivel de sospecha). Finalmente, es necesario emplear técnicas que permitan evaluar los resultados obtenidos, de manera que éstos puedan ser comparados de un modo objetivo. A continuación, se explica con mayor detalle cada una de estas fases.

El proceso de digitalización de la imagen ha sido explicado previamente en epígrafes anteriores.

1.5.1 Preprocesamiento

Los procesos de mejora de la imagen consisten en una colección de técnicas que buscan mejorar la apariencia visual de una imagen o convertir esta a una mejor forma, adecuado para el análisis por un ser humano o una máquina.

La finalidad principal de este proceso es aumentar las diferencias de intensidad entre las anomalías y el tejido sano (mejora del contraste imagen), así como realzar bordes, lo cual implica mejorar la resolución espacial y se puede además, disminuir el ruido aleatorio. En este sentido, métodos usuales que pueden ser utilizados son:

- La modificación global del histograma de la imagen: Cuando el histograma de luminancia de una imagen natural está muy inclinado hacia los niveles más oscuros; la mayoría de los píxeles poseen una luminancia menor que el promedio. En tales imágenes, un detalle en el rango más oscuro a menudo no es perceptible. Para solucionar este problema se modifica el histograma, así, la imagen original se vuelve a escalar para que abarque todo el rango de valores posibles (Annadurai, 2007; Gonzalez y Woods, 2012).

La luminancia es la cantidad de luz visible que llega al ojo de una superficie. Es la cantidad de luz visible que deja un punto en una superficie en una dirección dada debido a la reflexión, transmisión, y / o emisión. La unidad estándar de luminancia es candela por metro cuadrado (cd / m^2) (Koschan y Abidi, 2008).

- El filtrado del ruido. Una imagen está sujeta a fuentes de ruido debidas al proceso de adquisición probabilístico (ruido aleatorio), así como el debido a los detectores (ruido estructurado) y por último el debido a la cadena de transmisión (ruido electrónico) (Najim, 2013). Todo esto degrada la calidad de la imagen. Estos efectos pueden ser minimizados mediante las técnicas de filtrado. Con ellas se modifica la relación entre píxeles de acuerdo con la información espectral, espacial, morfológica, etc. Técnicas avanzadas de filtrado se utilizan en la actualidad, tales como: filtrado adaptativo (Chen, 2012; Ishak, 2017; Solomon y Breckon, 2011), filtrado anisotrópico (Geusebroek, 2003; Tschumperlé, 2006), filtrado bilateral (Paris, 2009; Paris y Durand, 2009), suavizado mediante minimización del gradiente (Tian y Ma, 2015; Zhang, 2015), métodos Gaussiano y homomórficos.
- Realce de bordes. Dentro de las técnicas de procesamiento de imágenes digitales, las técnicas de mejora y realce de bordes tienen como objetivo mejorar la detección de los límites de estructuras y lesiones, para que la imagen pueda ser visualizada a través de una pantalla de ordenador de la forma más adecuada; es decir, que el sistema visual humano pueda hacer la mejor interpretación posible de lo que en ella aparece. Algunas técnicas que se utilizan son: El detector de Canny (Bao, 2005; Deriche, 1987; Mohamed, 2017), los métodos de gradiente (Alvarado Bueno, 2017) y Laplaciano (Laverde y Yáñez, 2017), el operador de Sobel (Zúñiga-López, 2017), los métodos de convolución, entre otros. (Kim y Casper, 2013; Ström, 2016; Tomasi, 2017).
- Eliminación de artefactos. Consiste en detectar objetos presentes en la imagen que no pertenecen al objeto monitorizado. Se detectan como objetos de bajo o alto nivel de intensidad, que se diferencian de los objetos que los circundan, pero que pueden obstruir la detección en términos de intensidad luminosa, tanto de estructuras como de lesiones en la mama. La presencia de artefactos sobre la imagen puede conducir a tener falsos positivos o falsos negativos en el diagnóstico a partir de las imágenes. Los métodos a emplear son muy variados, según la naturaleza del artefacto. En la práctica, en el contexto de la mamografía, se suelen utilizar métodos morfológicos tales como los publicados por: (Fletcher y Evans, 2005; Kuhnigk, 2006; Raut, 2017; Wang, 2014).

1.5.2 Segmentación

La segmentación es un paso fundamental que condiciona el éxito de las etapas posteriores. Su objetivo es la detección y separación de los objetos de interés, del fondo que los rodea (Chen, 2011). Puede hacerse de modo manual o automático.

En la práctica es común el uso de procedimientos de binarización en escala de grises; es decir, clasificando los valores de intensidad de sus píxeles que tienen características homogéneas en solo dos clases; (blancos para las estructuras de alta intensidad de píxeles y negro para las de baja intensidad), etiquetados como primer plano u objetos, y sistemas de fondo.

El resultado es una imagen binaria formada con el mayor contraste que se puede encontrar en escala de grises. Es decir, la binarización de la imagen es básicamente un proceso de abstracción, basado en eliminar detalles que desde un punto de vista práctico no son esenciales.

Hay una gran variedad de procedimientos desarrollados para segmentar las imágenes en escala de grises que convierten en imágenes binarias o reducir su diversidad de tonos grises a solo unos pocos; por ejemplo:

- Umbralización global. Métodos de entropía. (Abutaleb, 1989; Chen, 2018; De Albuquerque, 2004; Ishak, 2017; Naidu y Kumar, 2017; Yimit, 2013)
- Análisis de textura. (Shareha, 2008)
- Ajuste de nivel. (Chaudhury y Ramakrishnan, 2007; Li, 2014)
- K-means clustering. (Chuang, 2006)
- Redes neuronales convolucionales. (Kim, 2017)
- Región de crecimiento. (Thakur y Anand, 2004)
- Fuzzy c-means. (Chuang, 2006; Elena, 2013; Ghosh y Dubey, 2013)
- Segmentación multiescala. (Bresson, 2006; Sharon, 2000)
- Gráfico de corte. (Boykov y Funka-Lea, 2006; Dung y Binh, 2013)

Sin embargo, ninguno de estos métodos es una solución general. Esto se debe tanto a la variabilidad de las formas de los objetos, como a la variación en la calidad de la imagen;

particularmente, porque las imágenes son comúnmente corrompidas por ruido aleatorio, artefactos o iluminación no uniforme.

1.5.3 Extracción de características

Una vez segmentada la imagen, puede ser necesario extraer características de las distintas regiones de interés seleccionadas, para facilitar la detección de anomalías. El espacio de características puede ser muy grande y complejo, debido a la gran variabilidad que puede darse tanto en el tejido sano como en el tejido normal. Para la selección y extracción de características se pueden implementar métodos basados en características de intensidad, textura y morfología (Raut, 2017; Wang, 2014).

1.5.4 Clasificación

Esta etapa constituye la etapa más fina y culminante de un sistema automatizado completo para la detección de anomalías. Aunque esta etapa no está incluida en la presente tesis, y se recoge dentro de las recomendaciones para la continuación futura del presente trabajo, es importante al menos conceptualizar en qué consiste esta etapa.

La clasificación consiste en que una vez que las características han sido extraídas, se busquen los patrones que permiten ubicar cada anomalía detectada en un grupo asociado a un diagnóstico determinado; por ejemplo: micro-calcificación benigna o maligna, masa espiculada, circunscrita, estrellada, lobular, etc. Los clasificadores que se implementan generalmente en estos sistemas son: los gaussianos, los K-media o las redes neuronales. En ocasiones suelen combinarse proporcionando un mayor rendimiento (Byra, 2016).

1.5.5 Evaluación

Esta etapa consiste en comparar los resultados arrojados por el sistema implementado en comparación con un estándar dorado o *ground truth*. Este patrón de comparación en la práctica suele ser la opinión de expertos, los resultados de las biopsias, los exámenes de histología y patología de tejidos, etc. De esta forma se puede conocer el número de falsos positivos y falsos negativos que se ha obtenido con el sistema automatizado, así como otros indicadores como la predictividad positiva y negativa, el porcentaje de clasificación correcta, la sensibilidad y especificidad del sistema.

1.6 Conclusiones del capítulo

Como se ha podido apreciar a lo largo de este capítulo, la imagen mamográfica digital resulta de difícil comprensión debido al bajo contrastes que existe por lo general entre los tejidos anómalos, sanos y las estructuras; por lo que requiere características de adquisición y procesamiento especiales para lograr una adecuada calidad de imagen.

Es necesario, por tanto, desarrollar sistemas CAD que contribuyan a ayudar en el diagnóstico a los especialistas a partir de un apoyo confiable.

CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS

En este capítulo se describe cómo fueron implementadas las diferentes etapas del sistema CAD propuesto en el presente trabajo en cuanto a pre-procesamiento, segmentación, detección de características y evaluación contra criterio de expertos y base de datos anotada. Se explican, además, los materiales y métodos utilizados para el desarrollo del experimento en cuanto a imágenes y software.

2.1 Base de datos *MiniMammographic*

Sobre la base de datos (BD) obtenida de internet <http://www.mammoimage.org/databases/> se desarrolló todo el procesamiento propuesto y las pruebas y análisis necesarios para la implementación del sistema automatizado.

La Base de datos (imágenes de mamografía) *MiniMammographic*, cuenta con 320 imágenes de 1024x1024 píxeles cada una, en proyección medio lateral oblicua derecha o izquierda. Cada imagen está referenciada por las siglas mdb (*MIAS data base*) y su número correspondiente (mdb001, mdb002....mdb320) y está organizada de la siguiente forma:

Primera columna: Número de referencia de la imagen.

Segunda columna: Característica del tejido mamario (F - mama predominantemente adiposa, G - mama glandular-adiposa, D – mama glandular densa).

Tercera columna: Clase de anomalía presente (CALC – micro-calcificaciones, CIRC – masas circunscritas, SPIC – masas espiculadas, ARCH mamas con distorsión de arquitectura, ASYM – mamas asimétricas, NORM – mamas sin anomalías).

Cuarta columna: Severidad de la anomalía (B – benigna y M - maligna).

Como puede apreciarse de lo anterior, es una base de datos anotada.

2.2 Software

El software utilizado es MATLAB debido al poderoso *Toolbox* de procesamiento de imágenes que posee (MathWorks, Image Processing Toolbox: User's Guide, 2014). Dicho *Toolbox* incluye un amplio rango de operaciones de procesamiento digital de imágenes utilizadas en el presente trabajo, tales como:

- Transformación espacial de imagen.
- Operaciones de vecinos y en bloques.
- Operaciones morfológicas.
- Filtrado lineal y diseño de filtros.
- Análisis de imágenes y mejoramiento.
- Eliminación de emborronamiento.
- Operaciones de segmentación.

Muchas de las funciones del *Toolbox* están en los archivos de MATLAB y son de código abierto. Además, se puede extender la capacidad del *Toolbox* escribiendo archivos propios y funciones y combinar esto con otros *Toolbox*.

2.2.1 Funciones más utilizadas en la tesis

Las funciones más utilizadas en este trabajo fueron:

- *whos()*. Devuelve la información de la imagen, como: nombre, resolución, tamaño en bytes, clase y atributos.
- *imfinfo()*. Devuelve información variada sobre la imagen.
- *imread()*. Carga la imagen.
- *imshow()*. Muestra la imagen en pantalla.
- *im2uint8()*. Convierte la imagen a la clase *uint8*, escala de gris de 0 a 255.
- *im2double()*. Convierte la imagen a la clase *double*, escala de gris de 0 a 1.
- *conv2()*. Convolución en dos dimensiones.
- *imopen()*. Erosiona una imagen y luego dilata la imagen erosionada, utilizando el mismo *strel* de estructura.
- *imclose()*. Dilata una imagen y luego erosiona la imagen dilatada, utilizando el mismo *strel* de estructura.

- *bwareaopen()*. Elimina de la imagen binarizada todos los componentes conectados (objetos), con menos píxeles que lo especificado.
- *imhist()*. Representa el histograma de la imagen.
- *strel class*. Elemento de estructura morfológica.
- *imadjust()*. Ajusta el histograma de la imagen en el rango de valores deseados.
- *bwconncomp()*. Encuentra los componentes conectados (objetos) que hay en una imagen binarizada.
- *imrode()*. Erosiona.
- *imdilate()*. Dilata.
- *imbinarize()*. Convierte a clase *logical* la imagen (convierte en binario la imagen).
- *imadd()*. Suma cada elemento del arreglo de una imagen por el correspondiente elemento del arreglo de la otra.
- *imsubtract()*. Resta cada elemento del arreglo de una imagen por el correspondiente elemento del arreglo de la otra.
- *immultiply()*. Multiplica cada elemento del arreglo de una imagen por el correspondiente elemento del arreglo de la otra.
- *imdivide()*. Divide cada elemento del arreglo de una imagen por el correspondiente elemento del arreglo de la otra.
- *imhmax()*. Suprime todos los valores máximos de intensidad de una imagen.
- *imhmin()*. Suprime todos los valores mínimos de intensidad de una imagen.
- *imsave()*. Crea una salva de la imagen.

2.3 Pre-procesamiento

La finalidad del pre-procesamiento es aumentar las diferencias entre las anomalías y el tejido sano, y eliminar de la imagen todos aquellos objetos que no sean de interés para el estudio de la mama. En esta etapa se llevó a cabo un proceso de realce de bordes y eliminación de artefactos.

2.3.1 Realce de bordes por el método de convolución

Para la imagen 2 D de entrada $I [n1, n2]$ (cada una de las 320 de la BD) se genera una imagen de salida o respuesta $O [n1, n2]$ de la siguiente forma (Figura 2.1):

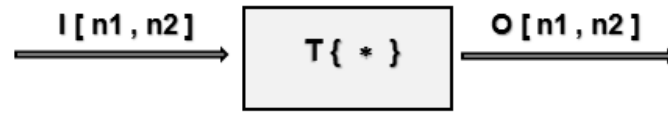


Figura 2.1. Transformación convolución.

La transformación T consiste en el empleo de un filtro de convolución. El algoritmo de convolución implementado usó la convolución discreta, según la ecuación (2.1).

$$O(x,y) = \sum_{i=-\infty}^{\infty} \sum_{j=-\infty}^{\infty} I(x-i,y-j) * H(i,j) = H(i,j) * I(i,j) \quad (2.1)$$

Donde O (x, y) es la posición del píxel de salida (x, y) en la imagen de salida, I (x, y) es píxel correspondiente en la imagen de entrada y H (i, j) es el filtro convolución usado (kernel). Tanto la entrada como la salida consisten en la multiplicación de los píxeles, ancho por alto. El píxel que está siendo actualmente calculado, O(x, y), es la suma de todos los píxeles, I(x, y) en la imagen de entrada multiplicado por los coeficientes del kernel, H (Figura 2.2).

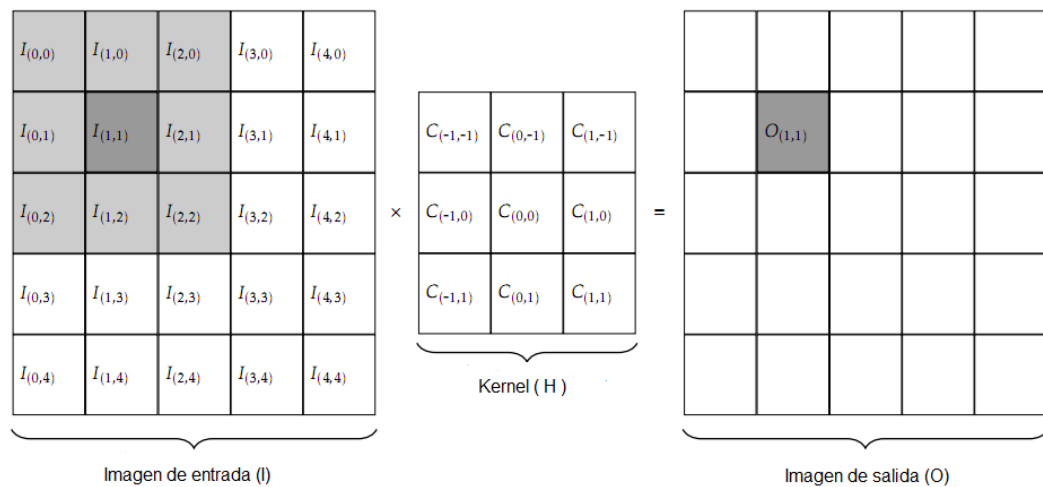


Figura 2.2. La imagen de entrada, I, con 5x5 píxeles y 3x3 del filtro kernel, H. El resultado de salida, O, será de 5x5, donde cada píxel ha sido procesado.

En dependencia de los coeficientes del filtro kernel, la salida de la imagen será diferente.

Diversos filtros kernel fueron implementados para lograr diferentes efectos sobre la imagen (Doychev, 2002):

$$H1 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 4 & 0 \\ -3 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad \text{Efecto iluminación}$$

$$H2 = \begin{bmatrix} -1/8 & -1/8 & -1/8 \\ -1/8 & 9/8 & -1/8 \\ -1/8 & -1/8 & -1/8 \end{bmatrix} \quad \text{Efecto de agudización}$$

$$H3 = \begin{bmatrix} 0 & -1 & 0 \\ -1 & 5 & -1 \\ 0 & -1 & 0 \end{bmatrix} \quad \text{Realce por Laplaciano}$$

$$H4 = \begin{bmatrix} -1/4 & -1/4 & -1/4 \\ -1/4 & 3 & -1/4 \\ -1/4 & -1/4 & -1/4 \end{bmatrix} \quad \text{Realce de bordes}$$

2.3.2 Eliminación de artefactos

Las imágenes de la base de datos *MiniMammographic*, en su mayoría presentan artefactos tales como etiquetas, franjas blancas, letras y números, que no son objeto de interés para la visualización del radiólogo (Figura 2.3). Estos artefactos, en su mayoría, de gran intensidad en la escala de grises, influyen sobre el histograma de la imagen; afectando entonces etapas posteriores como la segmentación y la detección de características.

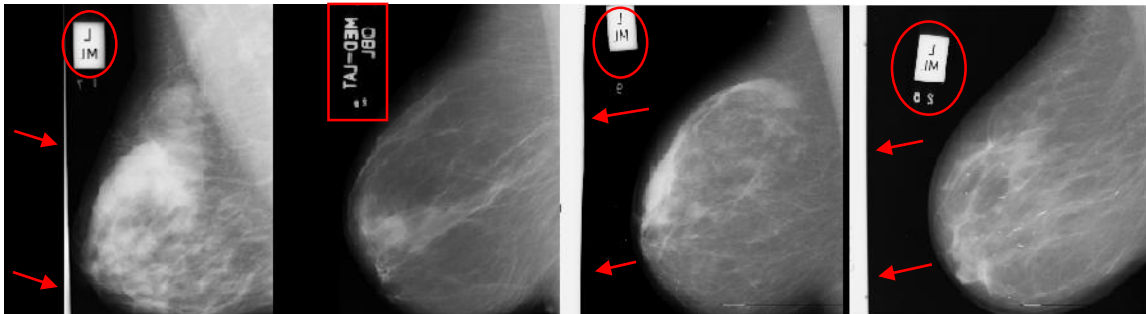


Figura 2.3. Imagen mamográfica con múltiples artefactos.

Para la implementación de eliminación de artefactos, la imagen se considera compuesta por varios objetos: fondo oscuro, mama, etiquetas, franjas blancas, letras y números. Para ello, se procede a identificar estos objetos; se separan unos de otros cuando hay varios solapados y se eliminan aquellos que no son de interés.

Para eliminar los objetos que no son de interés se procedió de la siguiente manera. En muchas ocasiones las franjas y/o etiquetas están adheridas a la mama por líneas finas de píxeles claros (aquellos de intensidad mayor a la del fondo oscuro). Para separar estos objetos, se aplicó a la imagen un procedimiento de erosión seguido de una dilatación, denominado *imopen*, utilizando el mismo elemento de estructura para ambas operaciones. El elemento de estructura (*strel*) en este caso son líneas delgadas. En este trabajo se utilizaron 2 *strel*. Uno de ellos es el '*line*', 10, 0; lo cual significa que se usan líneas de 10 píxeles de largo y 0 grados de inclinación para las líneas horizontales y *strel* '*line*', 10, 90; para las líneas verticales.

En el caso de las etiquetas, cuando estas se superponen a regiones de la mama, deben ser retiradas sin afectar el objeto de estudio. Para cumplir este requisito se llevó la imagen a sistema binario, paso necesario para identificar uno a uno los objetos que componen la misma. Para identificar y separar estos objetos, se utilizó un procedimiento de apertura de áreas binaria y una determinación de componentes conexas binaria. En el caso de este trabajo este aspecto se implementó utilizando las funciones de Matlab *bwareaopen* y *bwconncomp*. Con estos procedimientos se identificó el objeto de interés (mama) que es el de mayor número de píxeles en área.

El umbral de binarización fue escogido por el método de umbralización del Laplaciano .

2.4 Segmentación

El objetivo de la segmentación es la ubicación automatizada y la delineación de las estructuras que representan los objetos de interés; y el desafío es extraer, de la imagen completa, estos objetos con precisión. En estas imágenes médicas, la segmentación juega un papel fundamental para la cuantificación de los volúmenes de tejido y localización de patologías.

En el presente trabajo se utilizaron diversos métodos de segmentación, destacándose los basados en entropía de Shannon, para la segmentación de la glándula, los basados en filtros morfológicos para segmentar las micro-calcificaciones e identificar las masas. En los siguientes acápite se describe cada uno en detalles.

2.4.1 Métodos de entropía. Umbralización de imagen

En este trabajo se utilizó la segmentación de dos niveles, o binarización de imágenes. Los píxeles del mismo conjunto de la imagen binaria comparten las mismas propiedades, como intensidad, textura, etc.

Previo a la binarización se utilizó la umbralización. Los enfoques que se utilizaron para esto fueron los criterios de entropía de Shannon por su facilidad de cálculo. La principal suposición que se realizó durante la umbralización, consistió en determinar la entropía del histograma de imagen como la suma de regiones de primer plano y fondo, lo que significa establecer un umbral. En este trabajo se implementaron diferentes tipos de umbral, basados en la entropía de Shannon, que son:

- La entropía de Kapur. Conocido como el enfoque de máxima entropía (ME), el método de umbralización de Kapur se basa en la entropía de Shannon (Kapur et al., 1985).
- La entropía de Tsallis, también es una generalización de un parámetro de la entropía de Shannon, que generaliza el concepto a sistemas físicos no extensivos, es decir, a aquellos cuya entropía total cumple con el principio de aditividad (Naidu and Kumar, 2017) .
- Entropía 1 y entropía 2, que son generalizaciones de la entropía de Shannon (Caballero et al., 2018; Chen et al., 2018).

En la entropía de Shannon, la cantidad de píxeles Q en una imagen f , puede ser interpretada como un mensaje de L símbolos (L niveles de gris). Si un mensaje X tiene L símbolos denotados por $\{X_i\}_{i=0}^{L-1}$ (i. e., $0 \leq i \leq L - 1$) y la probabilidad del símbolo i -ésimo X_i está dado por p_i , entonces $p_i \geq 0$ y $\sum_{i=0}^{L-1} p_i = 1$. En este caso el mensaje puede ser especificado por un vector de probabilidad, o una distribución de densidad probabilística (PDD) discreta, $p = \{p_0, \dots, p_{L-1}\}$ donde p_i es la probabilidad de X_i .

Para cada símbolo X_i , podemos definir (2.2):

$$I(X_i) = \log_a 1/p_i \quad (2.2)$$

El término $\log_a(1/p_i)$ indica la cantidad de incertidumbre asociada con el i -ésimo nivel de gris de la imagen, porque un símbolo de mayor improbabilidad ($p_i \rightarrow 0$) indica una mayor incertidumbre o aleatoriedad.

La base del logaritmo (a) determina las unidades de la entropía. Las unidades comunes son "Shannon" o "bits" cuando $a=2$, "nat" para $a=e$ (número de Euler), o "Hartley" para $a=10$. La expresión para el cálculo de esta entropía es (2.3):

$$S(X) = - \sum_{i=0}^{L-1} p(i) * \log_a p_i \quad (2.3)$$

Entropía de Kapur

La idea básica detrás del concepto de umbralización del ME de Kapur es elegir el umbral que maximiza la cantidad total de información, es decir, las entropías totales proporcionadas por dos particiones resultantes de la imagen con umbral: fondo "A" y objetos "O".

La entropía de Shannon de fondo, denominada clase_A y de objeto, denominada clase_O se definen respectivamente por (2.4):

$$w(0, Th - 1) = \sum_{i=0}^{Th-1} p_i \quad (2.4)$$

$w(0, Th - 1)$, es el peso de la clase de fondo para el rango $[0, Th-1]$, y (2.5):

$$w(Th, L - 1) = \sum_{i=Th}^{L-1} p_i \quad (2.5)$$

es el peso del objeto clase A definida sobre el rango $[Th, L-1]$,

Se cumple que (2.6):

$$w(0, Th - 1) + w(Th, L - 1) = 1 \quad (2.6)$$

Las entropías de Kapur para fondo (2.7) y objeto (2.8) se pueden obtener como:

$$S_A = - \sum_{i=0}^{Th-1} \frac{p_i}{w(0, Th - 1)} * \log_a \left(\frac{p_i}{w(0, Th - 1)} \right) \quad (2.7)$$

$$SO = - \sum_{i=th}^{L-1} \frac{pi}{w(Th, L-1)} * \log_a\left(\frac{pi}{w(Th, L-1)}\right) \quad (2.8)$$

Donde, se cumple que: $\sum_{i=0}^{Th-1} \frac{pi}{w(0, L-1)} = 1$ y $\sum_{i=th}^{Th-1} \frac{pi}{w(Th, L-1)} = 1$

Entonces, la entropía de Shannon de la imagen de umbral de dos niveles es (2.9):

$$\begin{aligned} SME(Th) &= SB(Th) + SO(Th) \\ &= \log_a[w(0, Th-1) * w(Th, L-1)] + \frac{S(Th)}{w(0, Th-1)} \\ &\quad + \frac{St - S(Th)}{w(Th, L-1)} \end{aligned} \quad (2.9)$$

Donde:

$$St = - \sum_{i=0}^{L-1} pi * \log_a(pi) \quad Y \quad S(Th) = - \sum_{i=0}^{Th-1} pi * \log_a(pi)$$

El método de Kapur selecciona el umbral óptimo al maximizar la entropía de la siguiente manera (2.10):

$$hOptima = \operatorname{argmax} \{ SME(Th) \} \quad 0 < Th < L-1 \quad (2.10)$$

Entropía de Tsallis

Para una imagen K en niveles de gris, $pi = p1, p2, p3, \dots, pk$ constituye la probabilidad de distribución de los niveles. De esta distribución se derivan dos probabilidades de distribución; una del objeto clase_A y otra del fondo clase_B. La probabilidad de distribución de las clases del objeto y el fondo, A y B, está dado por:

$$pA: \frac{p1}{pA}, \frac{p2}{pA}, \dots, \frac{pt}{pA} \quad Y \quad pB: \frac{p1}{pB}, \frac{p2}{pB}, \dots, \frac{pt}{pB}$$

$$\text{Donde } pA = \sum_{i=1}^t pi \quad Y \quad pB = \sum_{i=t+1}^k pi$$

La entropía de Tsallis para cada distribución está definida como (2.11) y (2.12):

$$S\left(\frac{A}{q}\right)(t) = 1 - \sum_{i=1}^t \frac{\left(\frac{pi}{pA}\right)^q}{q-1} \quad (2.11)$$

$$S\left(\frac{B}{q}\right)(t) = 1 - \sum_{i=t+1}^k \frac{\left(\frac{pi}{pB}\right)^q}{q-1} \quad (2.12)$$

Donde $q > 0$, es un parámetro de regulación del valor de la entropía.

La entropía de Tsallis es paramétricamente dependiente del valor umbral t , para el primer plano y el fondo. Esto es formulado como la suma de cada entropía (2.13):

$$S_q(t) = \frac{1 - \sum_{i=1}^t (pA)^q}{q-1} + \frac{1 - \sum_{i=t+1}^k (pB)^q}{q-1} + (1-q) * \frac{1 - \sum_{i=1}^t (p.}{q-1} * \frac{1 - \sum_{i=t+1}^k (pB)^q}{q-1} \quad (2.13)$$

Se maximiza la información medida entre las dos clases (objeto y fondo) y una vez maximizada la luminancia del nivel t , es considerada como el óptimo valor umbral, según la siguiente expresión:

$$t_{Optimo} = \operatorname{argmax} \left[S\left(\frac{A}{q}\right)(t) + S\left(\frac{B}{q}\right)(t) + (1-q) * S\left(\frac{A}{q}\right)(t) * S\left(\frac{B}{q}\right)(t) \right] \quad (2.14)$$

2.5 Reajuste de la imagen

Una vez segmentada la mama, el histograma queda compuesto por una gran cantidad de píxeles negros (intensidad = 0). Además, por píxeles que se definieron como fondo, y por píxeles definidos como objeto, con intensidad mayor que el umbral seleccionado en los métodos de entropía explicados anteriormente. En este paso de reajuste de la imagen, se extendieron los píxeles a toda la escala de gris, generándose así un mayor contraste y realizándose aún más los objetos de interés.

2.6 Extracción de características. Identificación de anomalías

Con la imagen segmentada y reajustada, ya se pueden diferenciar más fácilmente en algunos casos las anomalías del tejido sano. En esta etapa, las anomalías deben ser identificadas y realzadas. El espacio de características a identificar es muy grande y complejo, debido a la gran variabilidad que puede darse tanto en el tejido sano como en el canceroso. Nuevamente acudimos a métodos de segmentación, pero esta vez se usó el filtrado morfológico para las micro-calcificaciones y masas.

2.6.1 Implementación del filtrado morfológico para la detección de anomalías: Microcalcificaciones

Se utilizó el filtrado morfológico para la detección de las micro-calcificaciones. La morfología es un enfoque en el análisis de imágenes basado en asumir que una imagen se compone de estructuras. El filtrado morfológico utiliza operadores morfológicos para transformar la imagen original en otra mediante su interacción con una imagen de forma y tamaño determinados, conocida como elemento de estructura (*strel*).

El procesamiento morfológico partió de distinguir las estructuras relevantes e irrelevantes. En este caso, los rasgos geométricos en la imagen que sean similares en forma y tamaño al *strel* seleccionado se transforman, mientras que los otros se preservan.

Una mama con micro-calcificaciones presenta diminutas agrupaciones de píxeles brillantes, en ocasiones levemente más brillante que el tejido sano, con forma de diamante o disco de aproximadamente 3 o 4 píxeles de radio (en caso del disco).

Una vez recibida la imagen pre-procesada, segmentada y reajustada, se precedió a localizar en las mamas (glándula y tejido graso) todos aquellos objetos con características similares en forma y tamaño a las micro-calcificaciones. Aplicando una operación morfológica de dilatación con un *strel* de tipo '*diamond*' 3, que significa identificar un objeto brillante en forma de diamante, de diámetro 3 píxeles, se aumentó el tamaño de estos objetos, con el objetivo de estimular la visualización y localización de estas anomalías. El tamaño del *strel* dependió de la resolución de la imagen, que en este caso son de 1024 x 1024 píxeles, mientras que los objetos de interés (micro-calcificaciones) son del orden de 3 píxeles.

$A(x,y)$ y $B(u,v)$ describe la matriz de niveles de gris y la matriz de elemento estructural respectivamente, los operadores de erosión y dilatación quedaron definidos por las ecuaciones (2.15) y (2.16).

$$A \circledast B = \min\{A(x + u, y + v) - B(u, v)\} \quad (2.15)$$

$$A \oplus B = \max\{A(x - u, y - v) + B(u, v)\} \quad (2.16)$$

El operador de erosión redujo el tamaño de los objetos, incrementó el tamaño de los puntos o regiones oscuras y eliminó los pequeños detalles. Los objetos brillantes menores que la máscara fueron eliminados, luciendo la imagen resultante más oscura que la original. El operador de dilatación actuó de forma inversa, incrementó y disminuyó el tamaño de los objetos y las regiones oscuras en la imagen, respectivamente.

El operador *opening* es equivalente a la aplicación de la erosión seguido de una dilatación con el mismo elemento de estructura. Mientras el operador *closing* actuó de forma inversa. Las expresiones son las siguientes (2.17) y (2.18):

$$A \circ B = (A \circledast B) \oplus B \quad (2.17)$$

$$A \bullet B = (A \oplus B) \circledast B \quad (2.18)$$

El operador *opening* eliminó las conexiones débiles entre los objetos y los pequeños detalles, mientras el *closing* eliminó las pequeñas regiones oscuras y realzó las grietas.

Posteriormente se procedió a realzar en la imagen la intensidad de estos objetos identificados. Para ello se calcularon las transformaciones *Top-Hat* (2.19) y *Bottom-Hat* (2.20). *Top-Hat* fue obtenido substrayendo de la imagen original el *opening* de la propia imagen, y *Bottom-Hat* fue obtenido substrayendo la imagen original del *closing* de la propia imagen.

$$TopHat(A) = Ath = A - (A \circ B) \quad (2.19)$$

$$BottomHat(A) = Abh = (A \bullet B) - A \quad (2.20)$$

Es posible adicionar brillo a algunas áreas de las imágenes como resultado del operador *opening* y substraer las áreas oscuras como resultado del resultado del operador *closing*. Entonces, se obtendría un mejoramiento en el contraste entre las zonas brillantes y las oscuras. La combinación

del *Top-Hat* y *Bottom-Hat* da como resultado una imagen resultante A_0 que cumple con la siguiente expresión (2.21).

$$A_0 = A + Ath - Abh \quad (2.21)$$

Para esta operación se utilizó un *strel* correspondiente al de los objetos anteriormente dilatados, ('diamond', 5).

2.6.2 Implementación del filtrado morfológico para la detección de masas

En este método para el realce de masas, se proponen transformaciones morfológicas para el mejoramiento de contraste de las imágenes de mama. Primero se determinó la forma y el tamaño de la máscara deseada (*strel*) para realizar las transformaciones morfológicas (Raut, 2017). Generalmente la máscara deseada se selecciona arbitrariamente. La máscara en forma de disco fue utilizada debido a que es independiente a cambios de rotación y se utiliza comúnmente en imágenes médicas (Bushberg, 2002). El tamaño de la máscara fue dependiente de la imagen de entrada.

Para acondicionar la imagen se aplicaron un filtro *Top-Hat* y *Bottom-Hat*, usando máscaras de diferentes radios. Así se mejoró el contraste imagen para cada máscara. Para determinar qué imagen tiene mejor contraste una vez aplicadas las transformaciones morfológicas, se calculó una relación de contraste imagen (CIR) (Firoz, 2016).

La selección de la máscara apropiada es el paso principal en este método. Consistió en incrementar el tamaño del *strel* hasta obtener un resultado óptimo. Se entiende como óptimo en nuestro caso, el de mayor CIR. El aumento de contraste consistió en adicionar brillo a las regiones de interés más densas y substraer las regiones oscuras.

En escala de grises, el contraste imagen está determinado por la diferencia en la brillantez del objeto de interés y sus alrededores. Se utilizó el CIR para estimarlo y valorar cómo mejora la calidad de imagen. Para esto se calculó el valor de la luminancia en dos diferentes rectángulos concéntricos centrados en cada píxel de la imagen. Con esto se obtiene píxel a píxel el contraste local como (2.22):

$$C(x, y) = \frac{|p - a|}{|p + a|} \quad (2.22)$$

Donde p y a son los promedios en niveles de gris en el centro de la ventana compuesto por una matriz de 3×3 píxeles y el alrededor de ella (cuadrado de 7×7 píxeles), para cada ubicación de los píxeles de la imagen (x,y) , respectivamente. La Figura 2.4 muestra la representación gráfica del cálculo del contraste.

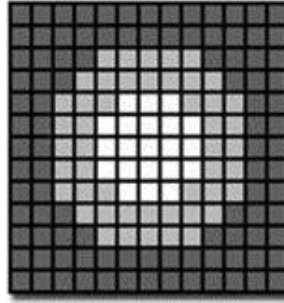


Figura 2.4: Ventana que representa la región local.

$C(x,y)$ es el contraste medido. Finalmente, CIR se calcula por la siguiente ecuación:

$$CIR = \frac{\sum_{(x,y) \in R} (C(x,y) - \hat{C}(x,y))^2}{\sum_{(x,y) \in R} C^2(x,y)} \quad (2.23)$$

Donde R es la región de interés, C y \hat{C} son el contraste local medido en la imagen original y mejorada respectivamente.

El método implementado determina un *strel* inicial (máscara), y aplica la generalización de la ecuación (2.21). El *strel* inicial quedó definido en forma de disco y con un radio de 20 píxeles, y se va incrementando en 10 unidades. En cada iteración se calcula el CIR correspondiente que determina la calidad de imagen en términos de contraste. El proceso termina cuando el CIR de una iteración sea menor que el de la anterior, quedando determinado el *strel* adecuado para la imagen de entrada.

2.7 Segmentacion del tejido pectoral

El tejido pectoral brinda información valiosa para la interpretación del radiólogo, ya que en él pueden presenciarse otras patologías del paciente como ganglios dudosos, etc. En este sistema se pretende presentar varias vistas que sirvan de comparación para el especialista, con diferentes resultados tanto de la presencia de micro-calcificaciones como de masas. Sin embargo, el tejido pectoral influye en la determinación del *strel* idóneo para el realce de contraste. Por esta razón se

quiere segmentar el mismo para que en los operadores morfológicos solo influya el tejido que corresponde a la región de interés.

Para segmentar el tejido pectoral se requirió realzar esta región. En la mayoría de los casos la misma es más brillante que el resto de las regiones, sobre todo en la parte superior. Luego va descendiendo en intensidad hacia el centro de la mama. Para ejecutar este paso se aplicó un realce aplicando la ecuación (2.21) con un *strel*('diamond',150) homogéneo para todas las imágenes de mama. De esta forma se incrementan en intensidad, todas las regiones grandes, principalmente la zona pectoral (Figura 2.5).

Luego se segmentó la imagen realzada aplicando varios métodos de umbralización, tales como: Shannon, Entropías 1 y 2 (Caballero et al., 2018; Chen et al., 2018), Kapur (Kapur et al., 1985) y Tsallis (Naidu and Kumar, 2017), explicados anteriormente. Con todos estos métodos se obtiene un determinado umbral. Se compararon todos los umbrales y se seleccionó el mayor de todos por imagen, para discriminar las regiones que no son tejido pectoral.

Una vez segmentada la imagen se aplicó un proceso de erosión para eliminar de los alrededores del tejido pectoral, los pequeños conglomerados de píxeles que obstaculizan el siguiente paso.

Con el tejido pectoral segmentado y erosionado, se procedió a encerrar esta región en una subregión de imagen, con el objetivo que solo contenga dicho tejido. Para esto se determinan dos puntos del borde superior del pectoral y se trazó una recta, determinada por $y = m \cdot x + n$, donde n es el intercepto con el borde superior de la imagen y m la pendiente (recta azul de la Figura 2.5). Para que el tejido pectoral quede completamente encerrado se realiza un corrimiento de la recta obtenida, corriendo el intercepto y disminuyendo la pendiente. Esta operación queda representada por la recta roja (Figura 2.5).

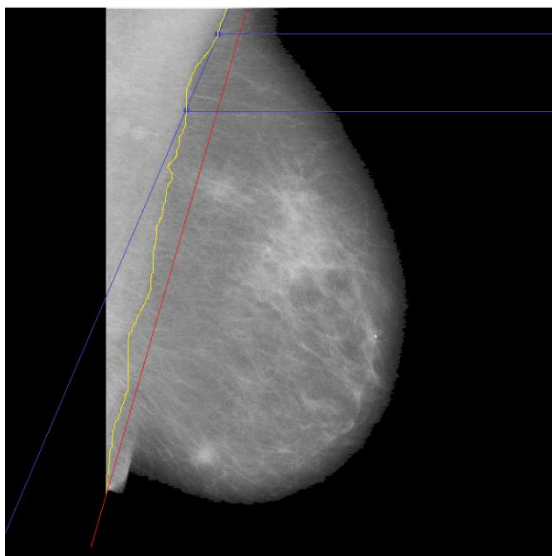


Figura 2.5: Segmentación de la región pectoral

El siguiente paso consistió en aplicar el método de contornos activos (Caselles Costa y Frangi Caregnato, 2006) para encerrar la región pectoral que se encuentra dentro de la subregión roja de la imagen que comprende la marca amarilla (Figura 2.5). Luego se segmentó la región pectoral y se substraía de la imagen original.

2.8 Evaluación del sistema CAD

Para evaluar el desempeño del sistema CAD se compararon los resultados del mismo, con la opinión de una radióloga experta, con más de 10 años diagnosticando a partir de mamografías. Para ello se seleccionaron 115 imágenes correspondientes a vistas laterales oblicuas de mamas derechas e izquierdas, de la BD original. De estas imágenes 30 presentaban calcificaciones; de ellas 9 eran imágenes correspondientes a mamas glandulares, 15 glandulares-densas y 6 predominantemente adiposas. Otras 41 imágenes presentaban masas, 18 espiculadas y 23 circunscritas. De las espiculadas, había 6 imágenes de mamas glandulares, 7 glandulares-densas y 5 predominantemente adiposas. De las circunscritas, había 7 imágenes de mamas glandulares, 3 glandulares-densas y 13 predominantemente adiposas. Además, se incluyeron 44 imágenes normales correspondientes a mamas sanas; de ellas, 15 eran glandulares, 16 eran glandulares-densas y 13 predominantemente adiposas. En cada imagen se seleccionó una región normal o anormal, para realizar una tarea de observación forzada, aprovechando la anotación de la base.

Las imágenes originales se mostraron de forma consecutiva sobre un visor (XnViewMP) y este sobre una computadora i3 con resolución 1600 x 900 píxeles. El ejercicio se realizó en una habitación con iluminación tenue (menos de 25 lux) con una visualización variable entre 20 cm y 40 cm de la pantalla, según el criterio de confort de la radióloga para cada imagen. La radióloga fue forzada a observar para cada imagen y sin información previa, la región seleccionada de la BD, de la cual se conoce con exactitud si se corresponde con una región normal, una masa o zona de micro-calcificaciones. En el contenido de las 100 imágenes se garantizó una distribución equitativa entre imágenes de mamas glandular-densas, glandulares y adiposas con anomalías tales como micro-calcificaciones y masas circunscritas y espiculadas, así como de imágenes normales.

Una vez que la radióloga diagnostica la zona (en normal, micro-calcificación o masa), se le muestra la misma imagen procesada por el sistema CAD propuesto, con los diversos resultados o salidas que este ofrece. La radióloga verifica si el sistema confirma su diagnóstico, si este puede ser mejorado cuando el sistema ofrece resultados que no se aprecian a simple vista o cuando el sistema ofrece resultados que no son ciertos o que no se pueden verificar. Para evaluar el sistema se compararon los resultados contra la anotación de la base. En este sentido, se contabilizaron el número de verdaderos positivos (Vp) y negativos (Vn), y de falsos positivos (Fp) y negativos (Fn) obtenidos, así como los siguientes índices:

$$\text{Exactitud: } \frac{Vp + Vn}{Vp + Vn + Fp + Fn} \quad (2.24)$$

$$\text{Precisión: } \frac{Vp}{Vp + Fp} \quad (2.25)$$

$$\text{Sensibilidad: } \frac{Vp}{Vp + Fn} \quad (2.26)$$

$$\text{Especificidad: } \frac{Vn}{Vn + Fp} \quad (2.27)$$

$$\text{AUC: } \frac{1}{2} * \left(\frac{Vp}{Vp + Fn} + \frac{Vn}{Vn + fp} \right) \quad (2.28)$$

AUC significa área bajo la curva “*Receiving Operating Characteristic (ROC)*”.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente capítulo se presentan y discuten los resultados de los algoritmos implementados en las etapas de pre-procesamiento, segmentación e identificación de características, así como la evaluación del sistema propuesto.

3.1 Convolución

Fueron implementados cuatro *kernels* (H1, H2, H3, H4) que producen diferentes efectos sobre la imagen como son: realzar los pequeños detalles, los bordes y aumentar intensidad en la escala de gris, para generar una mejoría preliminar en el contraste imagen, sin afectar otros detalles importantes como textura de la mama o generar ruido. A continuación, se comparan los resultados para una imagen (Figura 3.1).

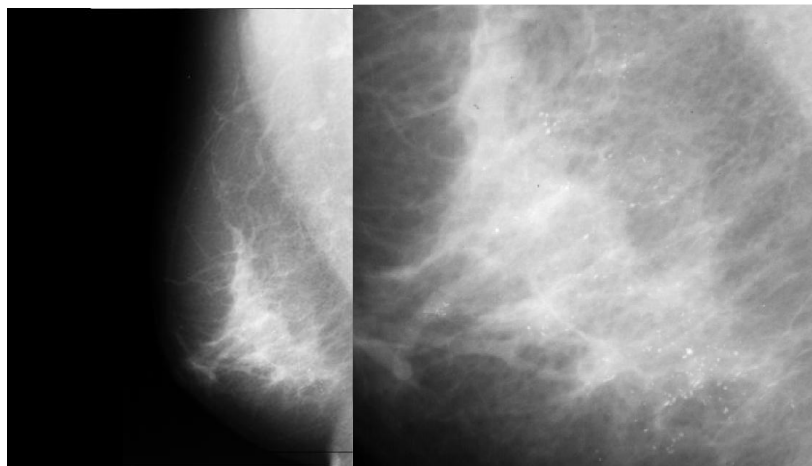


Figura 3.1: Imagen mdb233 de la base de datos. Mama con predominio de tejido glandular, con micro-calcificaciones.

El *kernel* H1 produce los siguientes resultados:

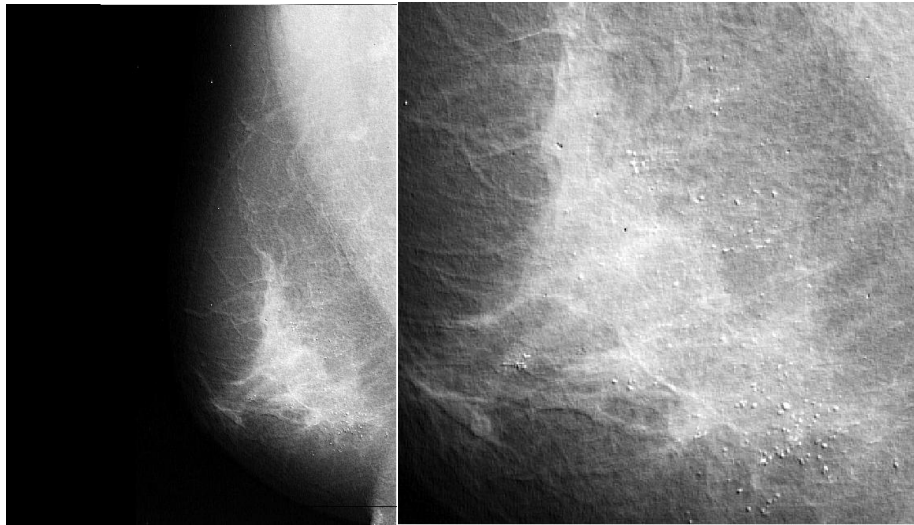


Figura 3.2: Imagen mdb233 de la base de datos procesada con el *kernel* H1.

Las micro-calcificaciones se pueden observar más fácilmente, pero la textura de la mama cambia considerablemente.

El *kernel* H2 produce los siguientes resultados que se observan en la Figura 3.3.

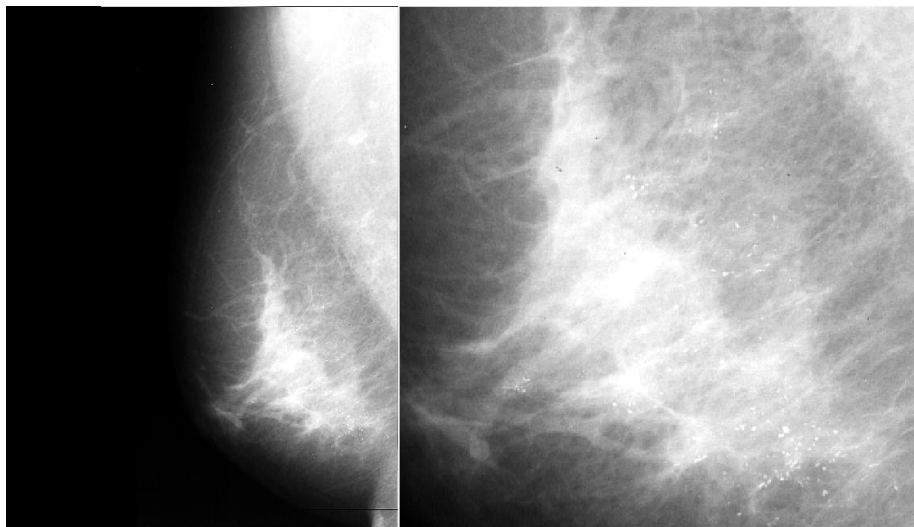


Figura 3.3: Imagen mdb233 de la base de datos procesada con el *kernel* H2.

Este *kernel* agudiza la intensidad de los niveles de gris en regiones de interés y de no interés, perdiéndose detalles y contraste entre las regiones cercanas.

El *kernel* H3 produce los resultados que se observan en la Figura 3.4.

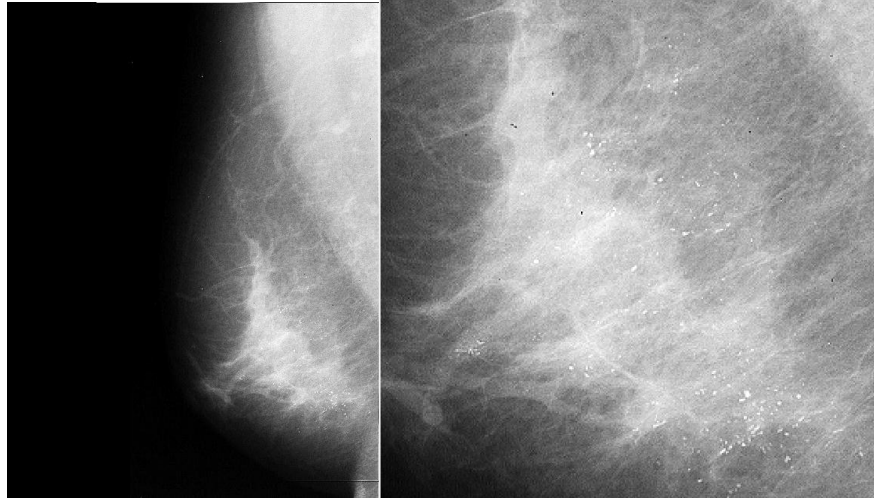


Figura 3.4: Imagen mdb233 de la base de datos procesada con el *kernel* H3.

Las micro-calcificaciones se pueden observar con mayor facilidad, sin embargo, el nivel de ruido sobre la imagen se incrementa.

El *kernel* H4 produce los resultados que se observan en la Figura 3.5.

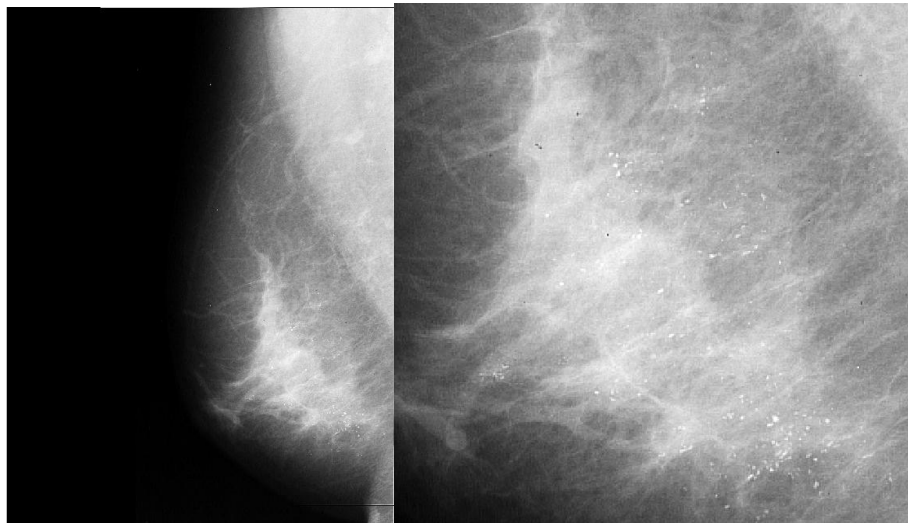


Figura 3.5: Imagen mdb233 de la base de datos procesada con el *kernel* H4.

Este *kernel* realza detalles, aunque menos que H3, pero no introduce tanto ruido como el anterior, lo cual es un aspecto importante a tener en cuenta para las etapas de procesamiento siguientes. Es, por tanto, un *kernel* más conservador.

Por lo expresado, H4 ofreció los mejores resultados y fue el seleccionado para el proceso de convolución de las imágenes. Los resultados se mantienen independientemente del tipo de mama (grado de glandularidad) y del tipo de lesión que incluyen.

3.2 Artefactos

En la siguiente etapa se eliminaron de las imágenes los artefactos. Obsérvese que la imagen resultante, además de estar limpia de artefactos, presenta un fondo completamente negro (intensidad de píxeles igual a cero). Sin embargo, se obtiene la imagen de una mama levemente modificada en sus bordes. Esto se debe a que estos bordes están compuestos por píxeles de intensidad menor que el nivel de umbralado utilizado para segmentar la imagen. No obstante, esto no ocasiona problemas para la posterior interpretación de la imagen, puesto que, el umbral con que se segmenta en esta etapa, resultado del método del Laplaciano, es siempre menor que el umbral obtenido con los métodos de segmentación de la siguiente etapa. Esta etapa de eliminación de artefactos constituye una etapa intermedia, invisible para el observador. La Figura 3.6 muestra los resultados de esta etapa para dos imágenes diferentes.

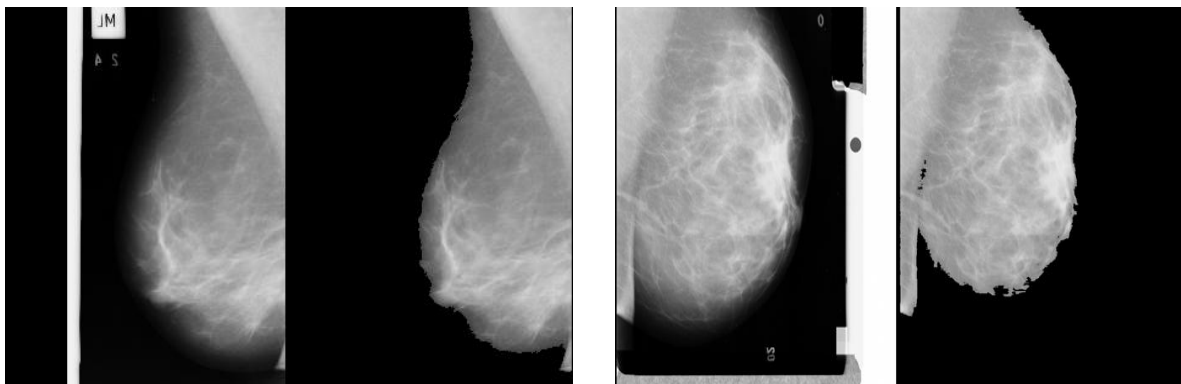


Figura 3.6: Eliminación de artefactos (Izquierda: imagen original. Derecha: Imagen pre-procesada sin artefactos)

3.3 Segmentación

La imagen ya pre-procesada, con bordes realzados y sin artefactos, está lista para pasar a la siguiente etapa; segmentación de la región glandular.

Los cuatro métodos de umbralización empleados: Entropía 1 y 2, Kapur y Tsallis, ofrecen los resultados que se observan en las Figuras 3.8 a la 3.11. Estos métodos se promediaron,

obteniéndose una segmentación que es una combinación de estos (Figura 3.12). El objetivo de promediarlos es encontrar un compromiso entre el resultado de la segmentación y el tipo de mama; ya que hay métodos que funcionan mejor para un tipo de mama que para otras. En algunos casos pueden sobre-segmentar y en otros producir una segmentación insuficiente en algunas imágenes. Ningún método es general para todo tipo de imágenes (Hernandez-Juarez et al., 2017).

Una vez realizada la segmentación por cualquiera de los métodos, se le realizó un ajuste fino, a partir del criterio de la radióloga experta. El mismo consiste en modificar el umbral, multiplicándolo por un factor k , que está entre 0 y 1, y que garantiza que la glándula segmentada contenga una apariencia verdaderamente ajustada al criterio médico.

A continuación, se presenta el resultado de cada método de umbralización, para una misma imagen de entrada con su histograma correspondiente. Se incluye el ajuste fino, así como el promedio de los cuatro métodos.

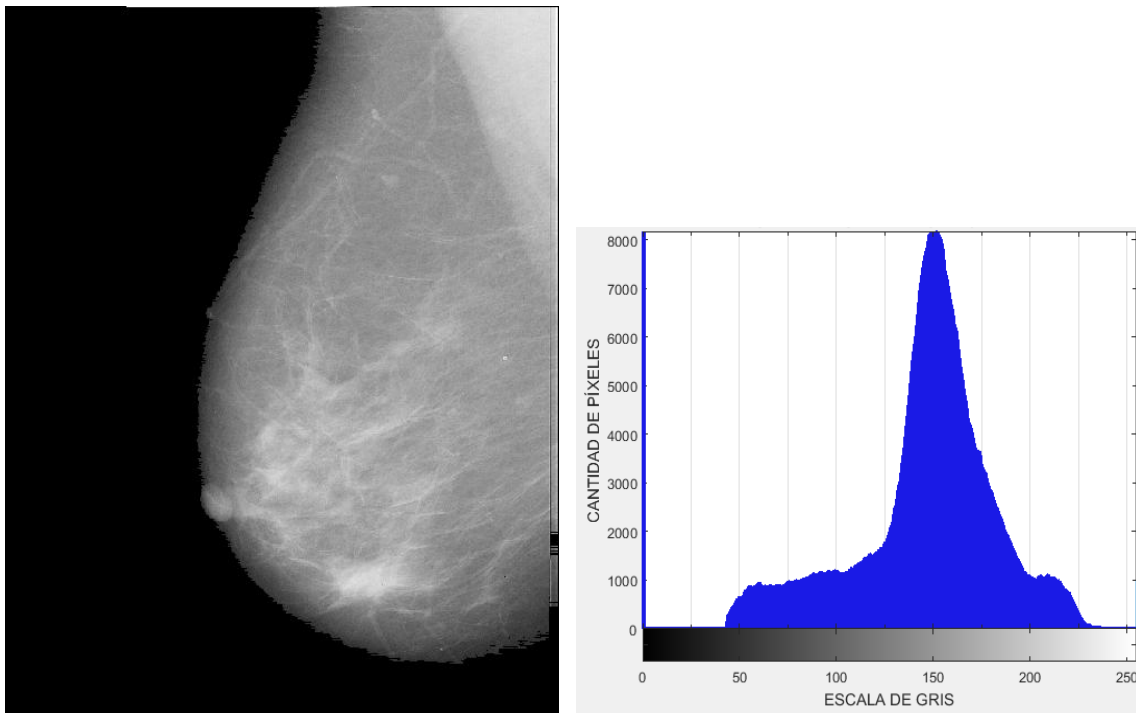


Figura 3.7: Imagen pre-procesada sin segmentar y su histograma.

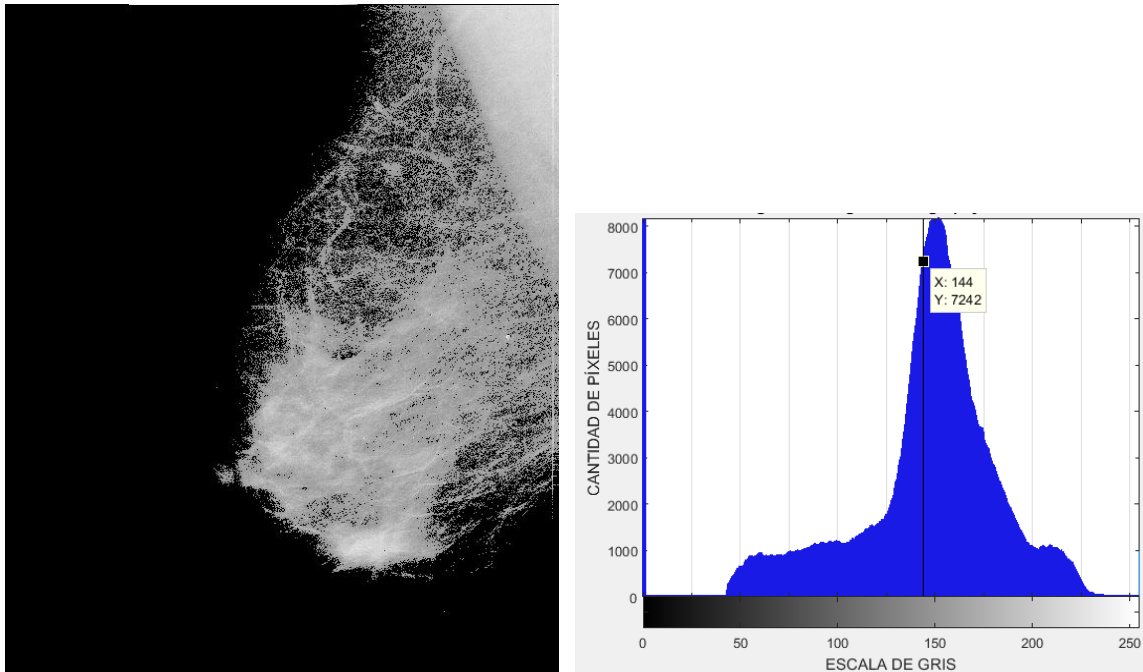


Figura 3.8: Segmentación por el método de Entropía 1. Umbral=144 y $k=0.8$

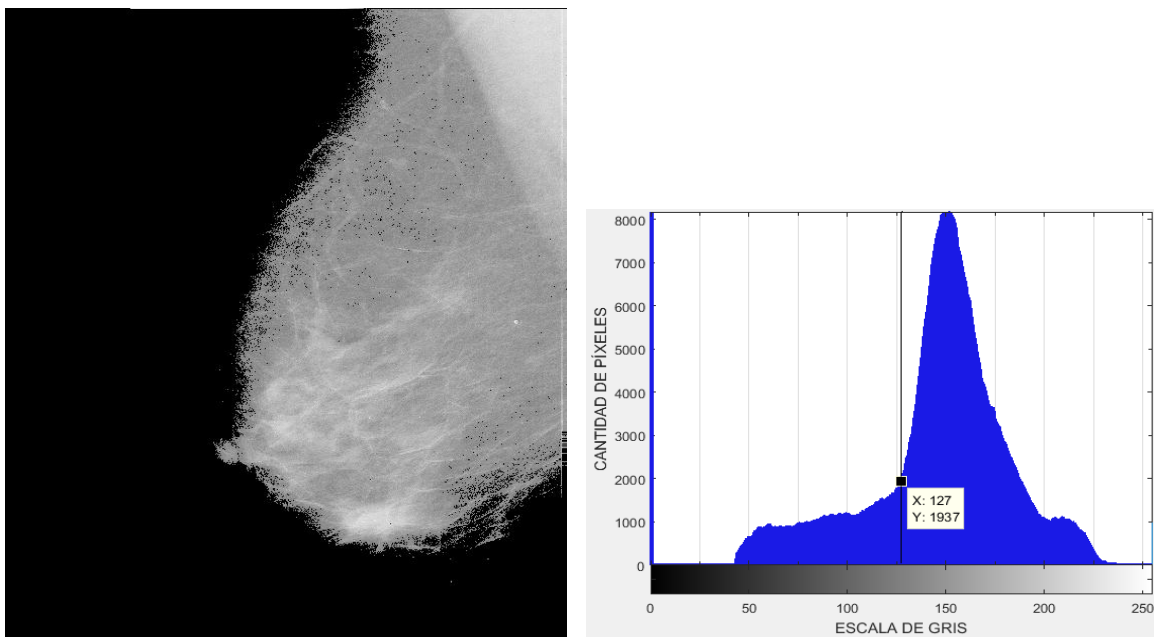


Figura 3.9: Segmentación por el método de Entropía 2. Umbral=127 y $k=1$ Se observa que, para esta imagen, con este método, se obtuvo un umbral muy conservador, quedando bastante tejido adiposo, que no es objeto de interés.

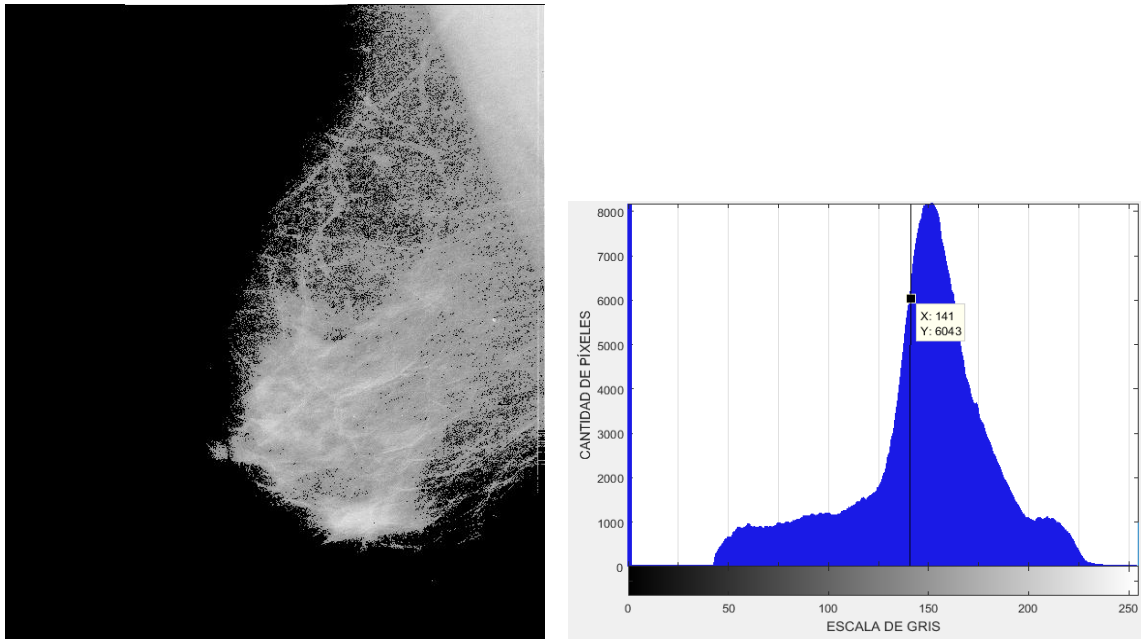


Figura 3.10: Segmentación por el método de Kapur. Umbral=141 y $k=0.85$

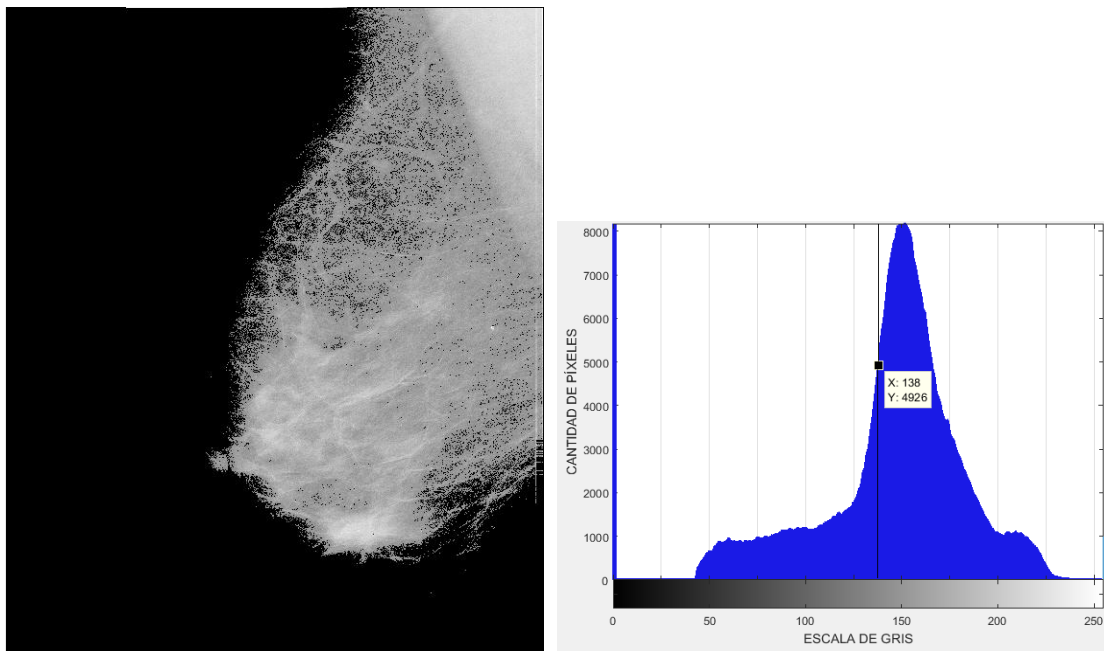


Figura 3.11: Segmentación por el método de Entropía de Tsallis. Umbral=138 y $k=0.8$.

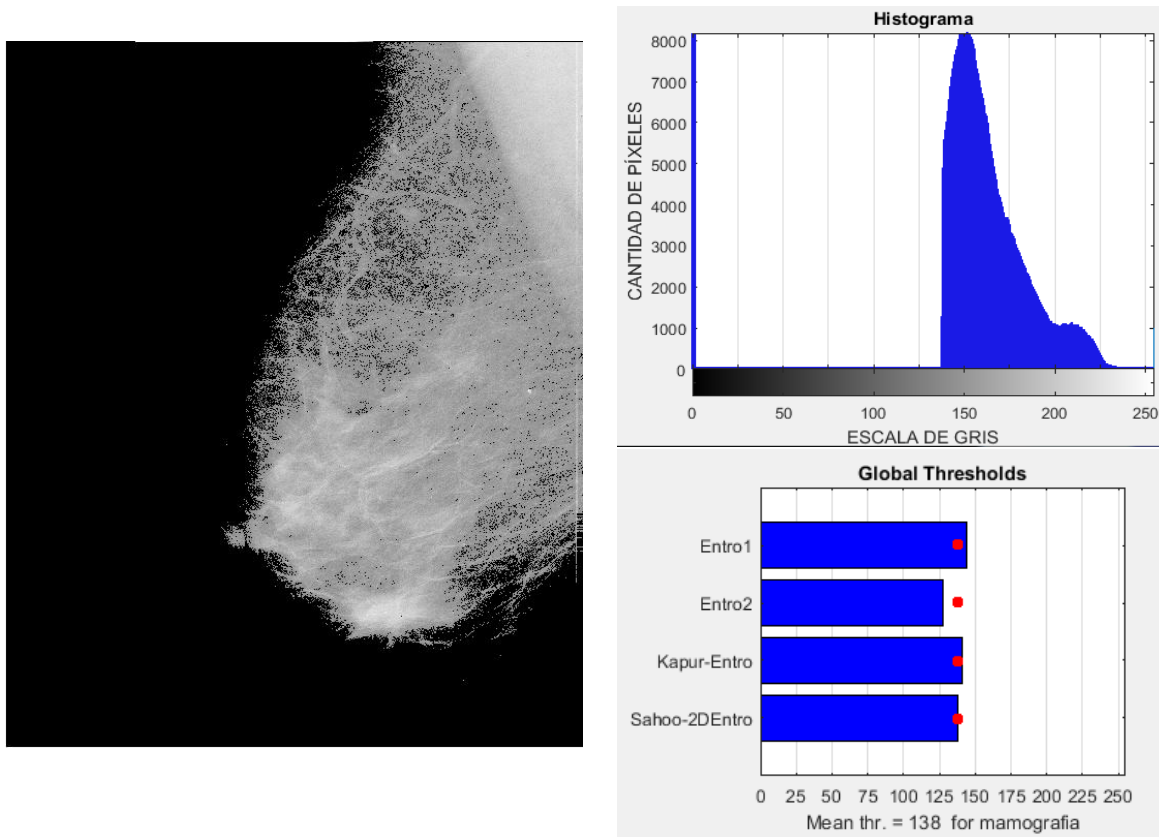


Figura 3.12: Segmentación por el promedio de los métodos de segmentación global. Umbral=138. Como se puede apreciar, el método promedio ofrece visualmente el mejor resultado al dejar una cantidad de tejido glandular que satisface la opinión médica.

3.4 Reajuste de la imagen

Una vez segmentada la glándula, se reajusta para que la imagen ocupe todo el rango de niveles de gris. Así, los píxeles de menor intensidad, que suponen parte de las regiones de menor interés, ocuparán el espacio de menor intensidad en la escala de grises, y los píxeles de mayor intensidad, que ocupan las regiones de más interés, mantienen su intensidad. Se genera así, un mayor contraste entre las regiones de interés y el tejido sano.

A continuación, se muestra reajustado el promedio de los cuatro métodos de umbralización que fue segmentado en la etapa anterior (Figura 3.13).

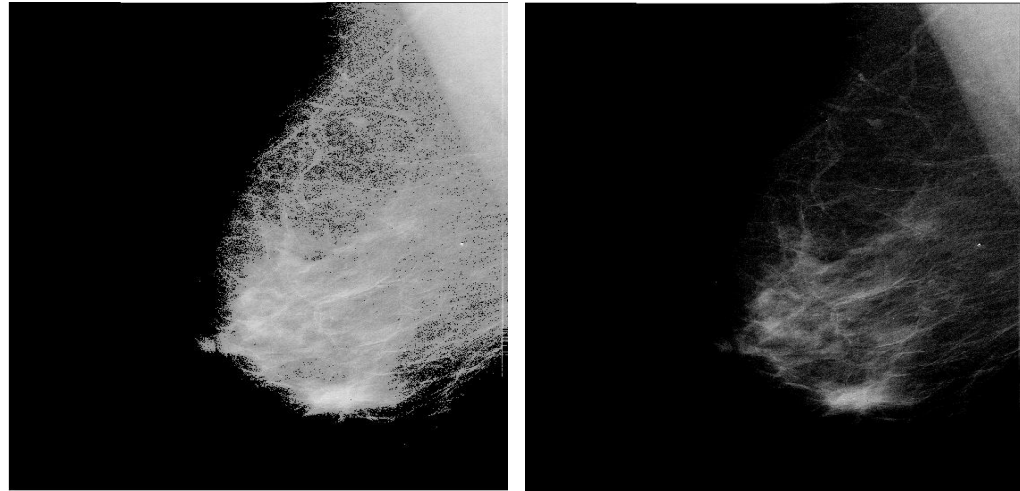


Figura 3.13: Segmentación por el método de Entropía 1 y su reajuste.

Seguidamente se muestra en la Figura 3.14 la modificación que se produce en el histograma del método promedio de segmentación global luego de su reajuste.

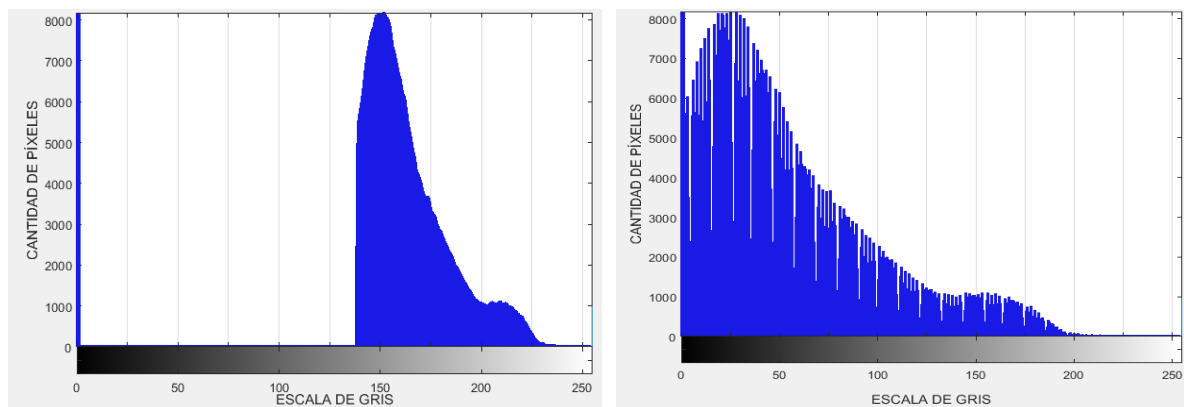


Figura 3.14: Histograma del promedio de los métodos de segmentación global y su reajuste.

Como se puede apreciar, el nuevo histograma abarca casi toda la escala de grises, lo cual genera un mayor contraste imagen.

3.5 Detección de anomalías: Micro-calcificaciones

A continuación se muestra el resultado de la aplicación del método de filtrado morfológico para la detección de micro-calcificaciones.

La Figura 3.15 nos muestra una mama glandular densa, donde, según la anotación de la BD, contiene micro-calcificaciones. Se puede apreciar que estas no son visibles en la imagen original. Cuando esto sucede en la práctica clínica, los radiólogos declaran la imagen no útil para diagnóstico, y recomiendan acudir a otras técnicas para hacer el mismo. Sin embargo, se puede apreciar, cómo las micro-calcificaciones aparecen resaltadas, a partir de los resultados del sistema CAD propuesto.

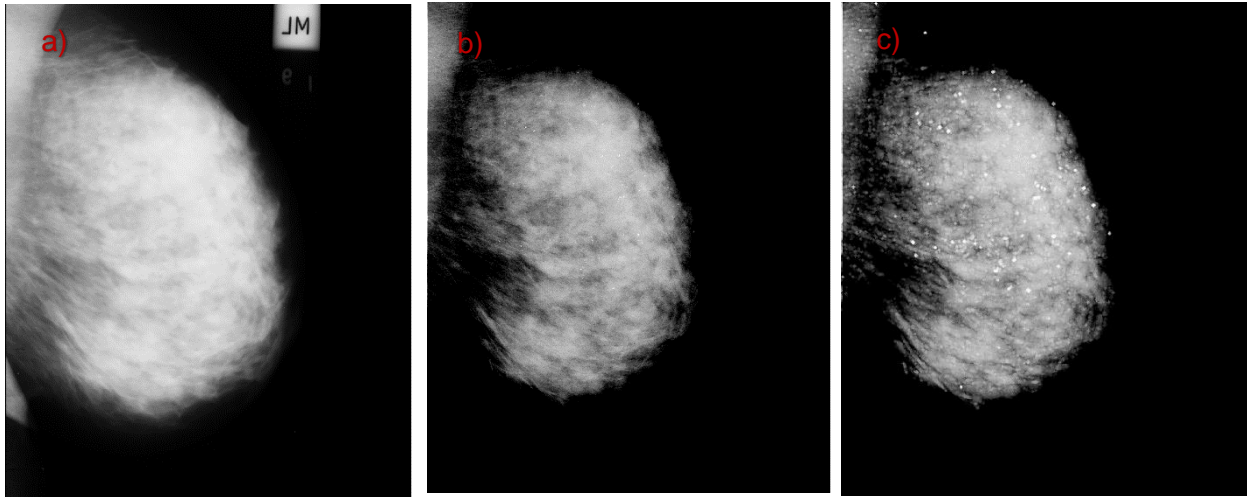


Figura 3.15: a) Imagen mdb216 original. b) Imagen segmentada, reajustada y con las micro-calcificaciones detectadas en su tamaño real. c) Imagen con micro-calcificaciones realzadas y dilatadas.

La operación morfológica de dilatación, aumentó el tamaño de las micro-calcificaciones con el objetivo de enfocar la visualización y localización de estas anomalías por parte del personal médico. Este es uno de los aspectos de mayor utilidad de los sistemas CAD, ya que significa un apoyo al diagnóstico. Este aspecto es de alto valor social, puesto que ayuda a detectar el cáncer en sus primeras etapas. Desde el punto de vista clínico, se ha estudiado que una mama con micro-calcificaciones es una mama enferma o en proceso de desarrollar una lesión maligna (Baños and Alegría, 2003). Esto significa, que un sistema que ayude a detectar lesiones en su estado primario, años antes de que se pueda diagnosticar clínicamente, resulta de gran utilidad e importancia.

3.6 Eliminación del tejido pectoral

El tejido pectoral fue eliminado conjugando filtros morfológicos, métodos de segmentación global por umbral y método de contornos activos. La figura 3.16 muestra toda la secuencia de procesamiento de una imagen hasta este punto.

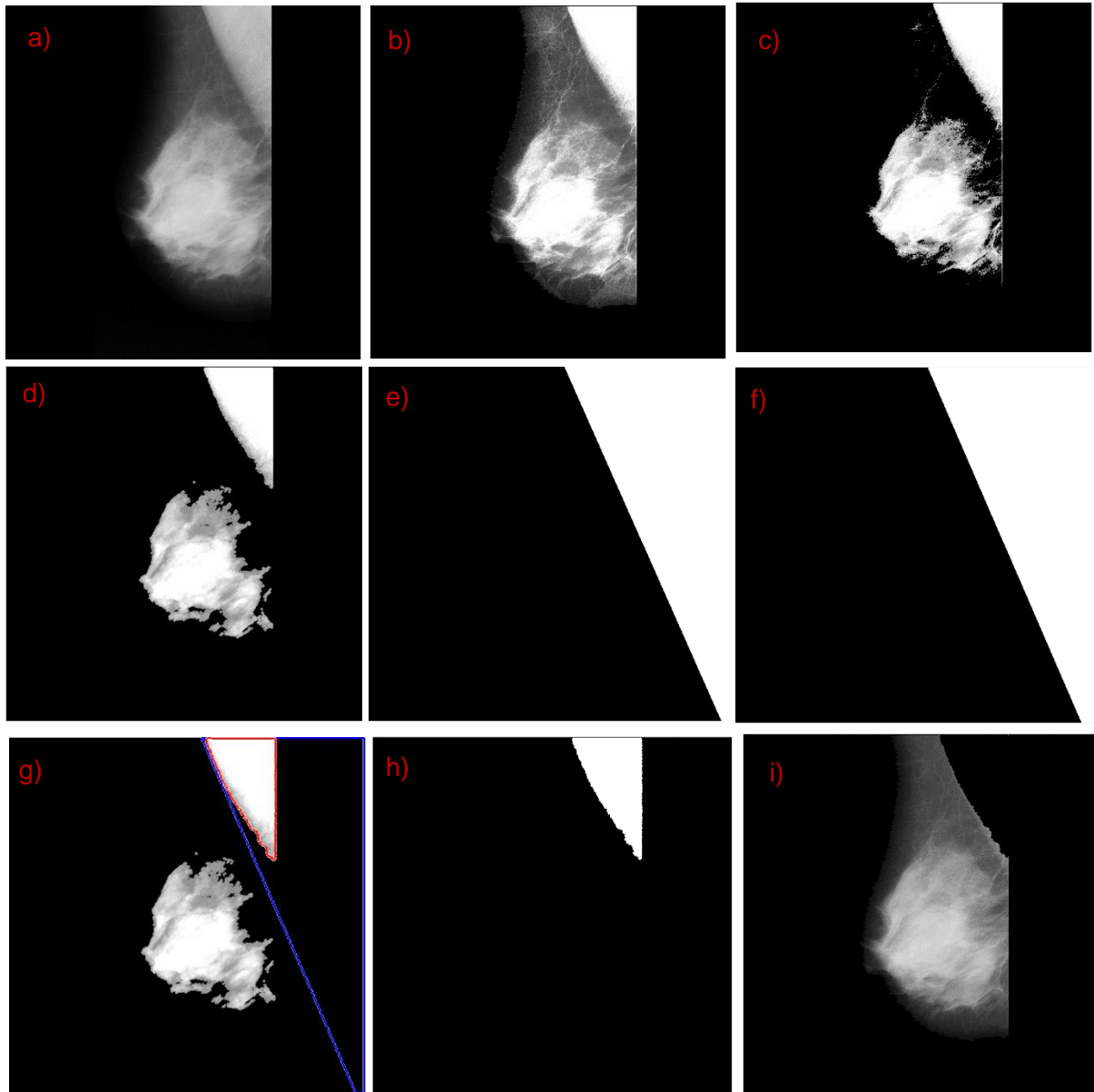


Figura 3.16. Etapa completa de segmentación del tejido pectoral, a) imagen original, b) intensificada por operadores morfológicos, c) segmentada, d) erosionada, e) máscara inicial, f) máscara adaptada, g) método de contornos activos, h) tejido pectoral segmentado, i) mama sin tejido pectoral.

Como se puede apreciar, la imagen original es intensificada aplicando los operadores morfológicos. Luego de esto se aprecia que el tejido pectoral aumenta mucho en intensidad, al igual que otras regiones de la mama que presentan un tejido muy denso. La imagen se segmenta eliminando todos los píxeles grises o poco claros, dejando solo los píxeles muy brillantes. Cuando es segmentada, pueden quedar píxeles o conglomerados pequeños de píxeles brillantes en la cercanía superior del tejido pectoral, que pueden ser parte del tejido glandular aislado o ruido sobre la imagen. Para eliminar estas pequeñas agrupaciones de píxeles que no forman parte del tejido pectoral, se erosiona la imagen con un elemento de estructura pequeño que no modifica la forma del tejido de interés. En este punto se pasa a seleccionar dos puntos que determinen la ecuación de la recta para la determinación de la máscara que luego se adapta mediante correcciones. Finalmente, con el método de contornos activos se segmenta el tejido pectoral y se subtrae de la imagen.

3.7 Detección de masas. Mejoramiento del contraste imagen

Para detectar masas se aplicaron transformaciones morfológicas para incrementar el contraste de las imágenes médicas. En la Figura 3.17 se muestra la imagen original de una mama glandular que contiene una masa circunscrita marcada en rojo. El resto de las imágenes muestran el progreso del algoritmo, mostrándose el incremento de contraste, hasta llegar al resultado final.

Como se puede apreciar, a medida que aumenta el *strel* la calidad del realce de la masa se incrementa debido al incremento del contraste imagen, medido a partir del CIR, hasta llegar a un valor óptimo (imagen e). La imagen f muestra un realce no óptimo, ya que el tamaño del *strel* no se corresponde con el objeto a detectar y por ende el contraste disminuye. Esto se evidencia en un menor valor numérico del CIR.

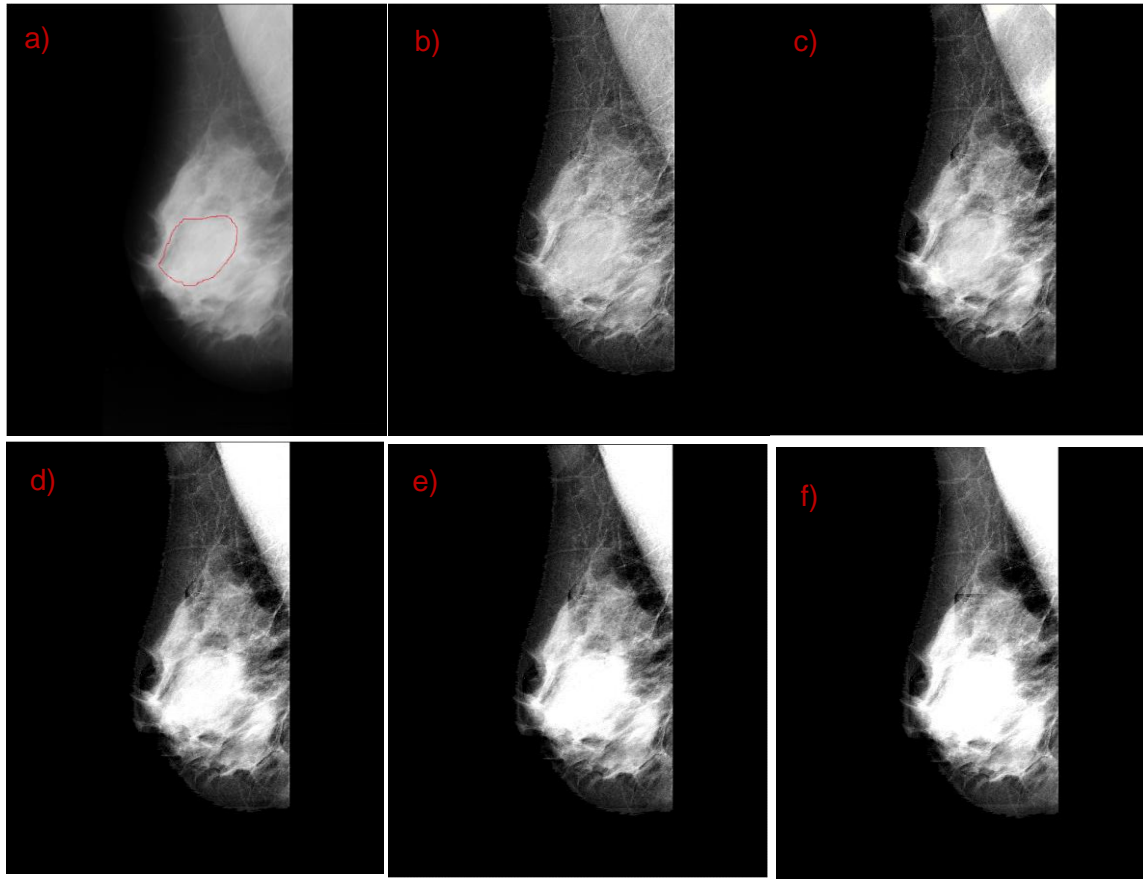


Figura 3.17: a) imagen original. b) imagen realizada con máscara inicial de radio 20 píxeles y $CIR=0.0618$. c) imagen realizada con una máscara de radio 70 píxeles y $CIR=0.148$. d) imagen realizada con una máscara inicial de radio 110 píxeles y $CIR=0.194$. e) Imagen realizada con una máscara de radio 150 píxeles y $CIR=0.356$. f) Imagen realizada con una máscara de radio 160 píxeles y $CIR=0.329$.

Para la optimización del CIR se realizó un proceso iterativo que alcanza su punto máximo en 14 iteraciones, comenzando a descender a partir de ese punto (Figura 3.18)

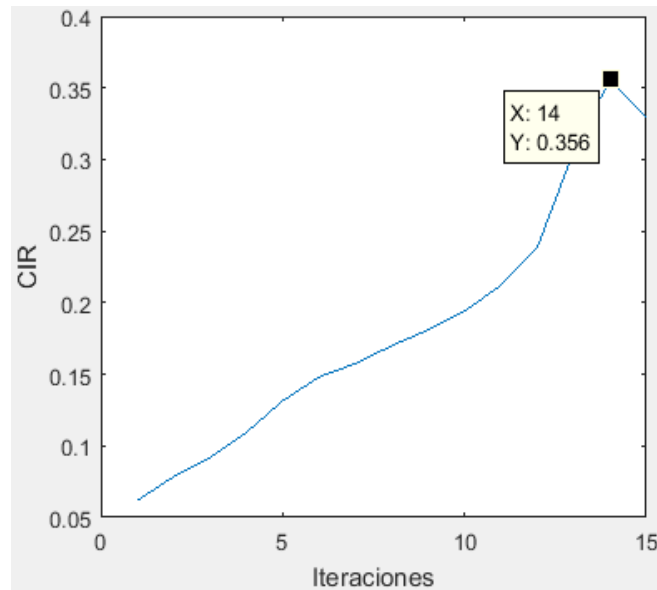


Figura 3.18: Optimización del algoritmo de realce de masas a partir del valor del CIR.

La Figura 3.19 muestra el mismo algoritmo de realce de masas, pero sobre la imagen segmentada por el método de promedio de umbralización global y reajustada. Esto es útil porque concentra el análisis sobre la zona de interés, mostrando otra perspectiva para el análisis de la imagen por el radiólogo. De este modo, el facultativo médico puede tener una comparación respecto a la imagen original.

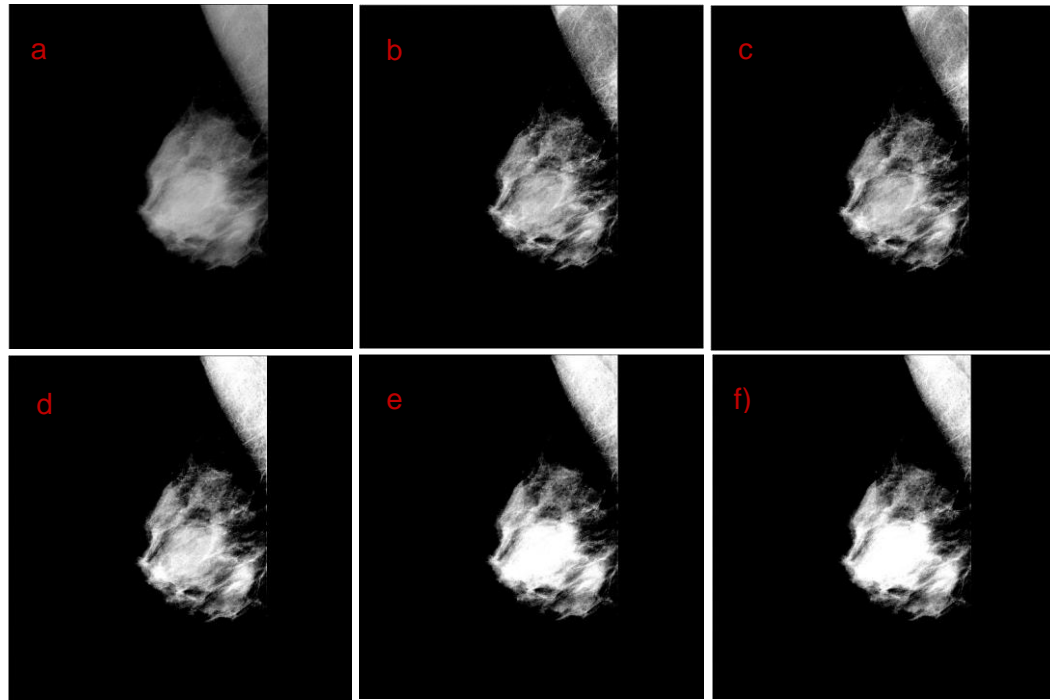


Figura 3.19: a) imagen segmentada y reajustada. b) realizada con una máscara inicial de radio 20 píxeles y CIR=0.528, c) realizada con una máscara de radio 60 píxeles y CIR=0.905, d) realizada con una máscara de radio 90 píxeles y CIR=1.009, e) realizada con una máscara de radio 120 píxeles y CIR=1.039 y f) realizada con una máscara de radio 130 píxeles y CIR=1.037.

La figura 3.20 muestra la correspondiente optimización del algoritmo a partir del valor del CIR

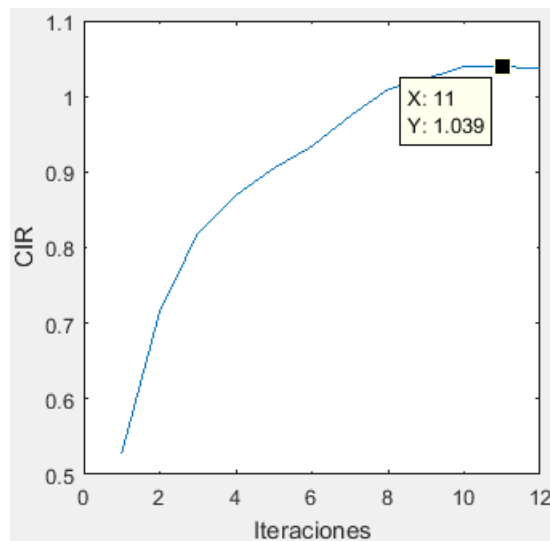


Figura 3.20: Optimización del algoritmo de realce de masas a partir del valor del CIR.

En las Figuras 3.21 y 3.22 se muestra el mismo análisis pero para una imagen sin el tejido pectoral.

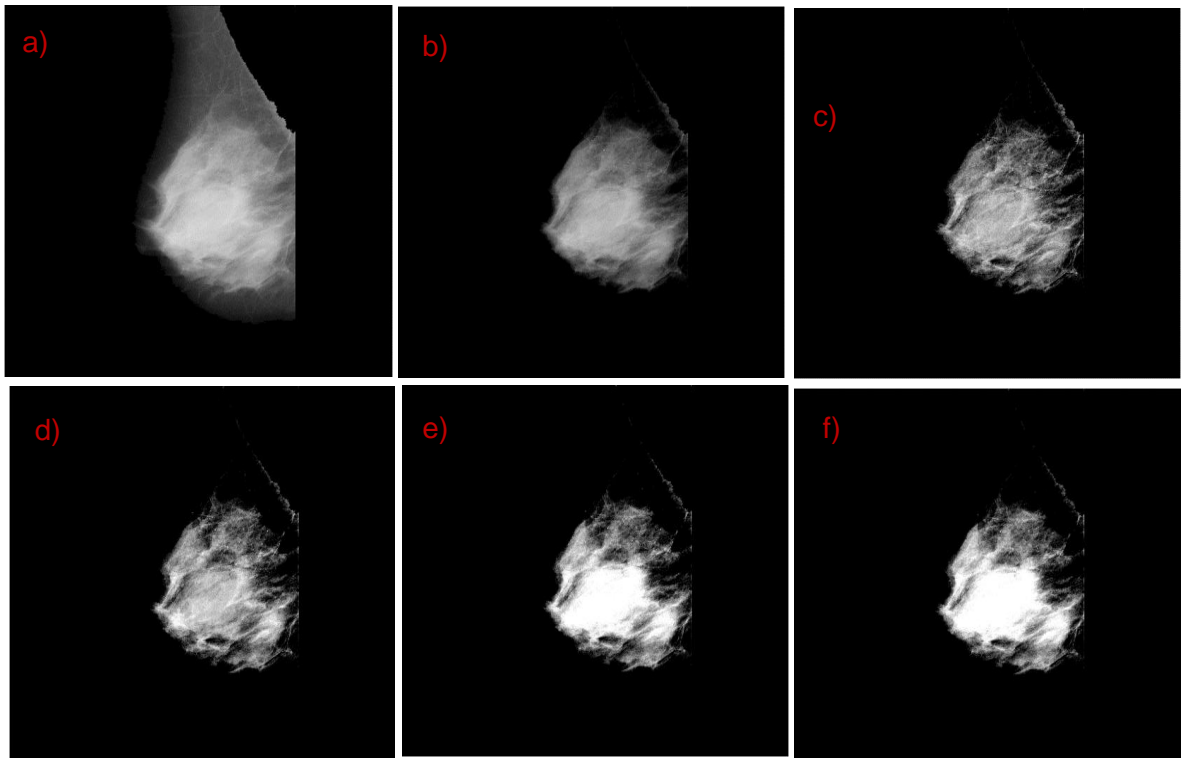


Figura 3.21: a) Imagen original pre-procesada y eliminado el tejido pectoral b) original pre-procesada, eliminado el tejido pectoral, segmentada y reajustada, c) imagen realzada con una máscara inicial de radio 20 píxeles y CIR=0.519, d) realzada con una máscara de radio 70 píxeles y CIR=0.860, e) realzada con una máscara de radio 120 píxeles y CIR=0.958 y f) realzada con una máscara de radio 130 píxeles y CIR=0.926.

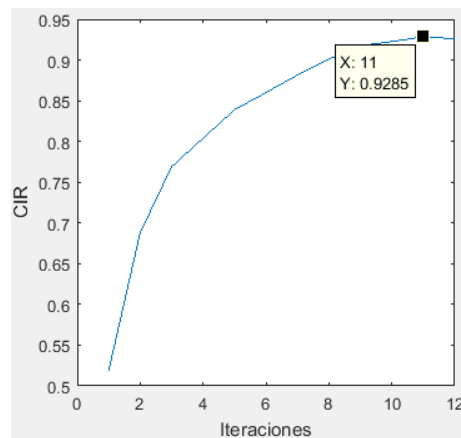


Figura 3.22: Optimización del algoritmo de realce de masas a partir del valor del CIR.

Finalmente mostramos en la Figura 3.23 otra posibilidad que ofrece el sistema CAD propuesto, que es mostrar solo la segmentación de la lesión. Para esto se utilizó el método basado en la entropía de Tsallis (Naidu and Kumar, 2017), multiplicado por un factor $k=1.02$.



Figura 3.23: Anomalía (masa) segmentada.

En el anexo 1 se muestra el proceso completo del sistema CAD desarrollado con una imagen.

3.8 Evaluación del sistema

A continuación mostramos los resultados de desempeño del sistema, por comparación con la anotación de la base, a partir de 115 imágenes evaluadas.

| Índice | Valor numérico o porcentual |
|------------------------------|-----------------------------|
| Verdaderos positivos (VP) | 69 |
| Verdaderos negativos (VN) | 35 |
| Falsos positivos (FP) | 6 |
| Falsos negativos (FN) | 5 |
| Exactitud | 90.4 % |
| Precisión | 92% |
| Sensibilidad | 93.2% |
| Especificidad | 85.3% |
| Área bajo la curva ROC (AUC) | 89.2 % |

Se debe resaltar que 41 de las 115 imágenes incluidas en este análisis son correspondientes a mamas glandulares-densas, las cuales son de muy difícil diagnóstico y en la mayoría de los casos los radiólogos no pueden llegar a una conclusión a partir de la simple inspección de las imágenes mamográficas. Esto induce a pensar que los resultados que ofrece el sistema contribuyen significativamente a mejorar el diagnóstico, por lo que pueden considerarse buenos.

Dentro de los falsos positivos detectados, 2 se corresponden con mamas glandulares densas. Cuando esto sucede en la práctica del diagnóstico, el radiólogo sospecha que la compresión de la mama generó un artefacto, que debe de verificar si se aprecia en la imagen cráneo caudal. Si no se aprecia lesión en esa imagen, entonces lo apreciado en la imagen lateral oblicua se considera un falso positivo, es decir, la lesión no existe. Sin embargo, en la evaluación realizada del sistema CAD propuesto no ha incluido aún esta posibilidad, porque la base de datos utilizada no incluye los dos tipos de imágenes. Esto nos induce a pensar, que si el sistema se evalúa con esta posibilidad, todos los indicadores mejorarán.

Por otra parte, 37 imágenes fueron correspondientes a mamas glandulares. Entre estas hubo un falso negativo, correspondiente a una micro-calcificación. Esto implica que el sistema pudiera ser ajustado en cuanto a los umbrales de los métodos de segmentación empleados para lograr detectar aún más micro-calcificaciones o incluir otros métodos de segmentación. No obstante, esta micro-calcificación, tampoco fue observada por la radióloga experta al visualizar la imagen sin procesar. Además, hubo 4 falsos positivos en mamas que según la BD eran normales. En este caso, para ajustar el sistema se requiere una BD con imágenes cráneo caudales que sirva para verificar si hay o no una lesión real. El sistema arrojó también 2 falsos negativos en masas espiculadas.

En el caso de las imágenes con tejido predominantemente adiposo, el sistema arrojó 1 FN, que tampoco fue apreciado por la radióloga. Además, hubo también 1 FN en masa circunscrita, que sugiere el refinamiento del método de segmentación empleado.

El AUC presentó un valor de 89.2 %. Se refiere a una curva de reales positivos contra falsos positivos. En la medida en que los falsos positivos bajan, aumenta la sensibilidad del sistema y el área bajo la curva. El valor obtenido en esta evaluación se considera bueno y con tendencia a mejorar, cuando se evalúe el sistema con una base de datos con imágenes cráneo-caudales.

Otro aspecto que puede mejorar los indicadores de desempeño del sistema es incrementar la muestra de imágenes a evaluar.

3.9 Análisis económico

El presente sistema aún no tiene registro ni se puede comercializar, por tanto, no tiene una estimación económica realizada. El sistema debe además refinarse, en el sentido de elaborar una interfaz de usuario para facilitar su uso. Por otra parte, en nuestro país existe la entidad SOFTEL, cuyo objeto social es la comercialización de software para el uso en entidades de la salud pública.

Según la literatura especializada (<https://velneo.es>, consultado 10 de junio de 2018), para poner precio a un software se deben hacer análisis de número de horas utilizadas en la elaboración del mismo, que fueron aproximadamente 200 horas en nuestro caso. Otros aspectos son el precio de la licencia de operación, los costos de mantenimiento y los costos indirectos. Por ejemplo, uno de los sistemas profesionales que actualmente se comercializa a nivel mundial, que sirve para segmentar la glándula mamaria, es el Volpara (<https://volparasolutions.com>, consultado 10 de junio de 2018), cuyo precio en el mercado es de 2000.00 Euros.

Se debe de resaltar, que independientemente del valor económico que tenga el sistema CAD propuesto, su mayor impacto es social; ya que, al servir de ayuda al radiólogo para mejorar la exactitud y precisión de su diagnóstico, contribuye a la detección temprana del cáncer de mama y por tanto también, a reducir costos de tratamiento de pacientes con lesiones más avanzadas.

3.10 Conclusiones del capítulo

- El *kernel* de convolución escogido para realzar bordes fue H4, ya que aumenta la resolución espacial sin introducir exceso de ruido.
- Se eliminaron satisfactoriamente todos los artefactos sobre la imagen a partir de la combinación de la segmentación por el método del Laplaciano, la apertura de áreas binarias y la determinación de componentes conexas binarias.
- La glándula mamaria fue segmentada satisfactoriamente a partir del promedio de cuatro métodos de umbralización global, basados en criterios de entropía y reajuste de imagen.
- Las micro-calcificaciones fueron detectadas adecuadamente a partir del filtrado morfológico realizado.
- Las masas fueron detectadas satisfactoriamente a partir de implementar un método iterativo para el mejoramiento del contraste imagen, con la segmentación previa del tejido pectoral mediante un método de contornos activos.

- El sistema CAD propuesto presenta indicadores de desempeño por encima del 90 %.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- 1) Se implementaron exitosamente métodos de convolución para realzar bordes, método Laplaciano, apertura de áreas binarias y determinación de componentes conexas para la eliminación de artefactos sobre la imagen y métodos basados en la entropía para segmentar la glándula mamaria.
- 2) Sobre la glándula segmentada se lograron detectar exitosamente lesiones de tipo micro-calcificaciones y masas con el empleo de filtros morfológicos y realce de contraste, respectivamente.
- 3) Se realizó el ajuste de todo el sistema CAD propuesto a partir de una BD anotada y la opinión de una radióloga experta.
- 4) Se integraron todas las etapas de procesamiento de imágenes en una secuencia que comprende: pre-procesar para realzar bordes y eliminar artefactos, segmentar la glándula, reajustar la imagen, detectar micro-calcificaciones y masas y eliminar el tejido pectoral.
- 5) El sistema CAD propuesto presenta una sensibilidad del 93.2 %, una especificidad del 85.3 %, una exactitud del 90.4 % y una precisión del 92 % con la BD anotada utilizada.

Recomendaciones

- Incluir en el sistema CAD una etapa de clasificación de anomalías a partir de implementar técnicas de inteligencia artificial.
- Evaluar el sistema con bases de dato que incluyan imágenes DR y CR (no escaneadas), así como imágenes de vistas craneo caudales de la mama.
- Ajustar los métodos de segmentación utilizados para disminuir las tasas de falsos positivos y negativos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abutaleb, A.S., 1989. Automatic thresholding of gray-level pictures using two-dimensional entropy. *Comput. Vis. Graph. Image Process.* 47, 22–32.
- Balleyguier, C., Ayadi, S., Van Nguyen, K., Vanel, D., Dromain, C., Sigal, R., 2007. BIRADSTM classification in mammography. *Eur. J. Radiol.* 61, 192–194.
- Baños, M.A., Alegría, C.L., 2003. Bases físicas y biológicas del radiodiagnóstico médico. EDITUM.
- Beutel, J., Kundel, H.L., Van Metter, R.L., 2000. Handbook of medical imaging: Physics and psychophysics. Spie Press.
- Boykov, Y., Funka-Lea, G., 2006. Graph cuts and efficient ND image segmentation. *Int. J. Comput. Vis.* 70, 109–131.
- Bresson, X., Vanderghenst, P., Thiran, J.-P., 2006. Multiscale active contours. *Int. J. Comput. Vis.* 70, 197–211.
- Bushberg, J.T., 2002. The essential physics of medical imaging. Lippincott Williams & Wilkins.
- Byra, M., Nowicki, A., Wróblewska-Piotrkowska, H., Dobruch-Sobczak, K., 2016. Classification of breast lesions using segmented quantitative ultrasound maps of homodyned K distribution parameters. *Med. Phys.* 43, 5561–5569.
- Chaudhury, K.N., Ramakrishnan, K.R., 2007. Stability and convergence of the level set method in computer vision. *Pattern Recognit. Lett.* 28, 884–893.
- Chen, C.-Y., Hsia, C.-W., Lin, C.-Y., 2012. TDBLMS-Based Adaptive Filter for Image SNR Enhancement. *Int. J. Comput. Commun. Eng.* 1, 218.

- Chen, J., Guan, B., Wang, H., Zhang, X., Tang, Y., Hu, W., 2018. Image thresholding segmentation based on two dimensional histogram using gray level and local entropy information. *IEEE Access* 6, 5269–5275.
- Chen, Y.B., 2011. A robust fully automatic scheme for general image segmentation. *Digit. Signal Process.* 21, 87–99.
- Chevalier, M., Torres, R., 2010. Mamografía digital. *Rev. Física Médica* 11.
- Chuang, K.-S., Tzeng, H.-L., Chen, S., Wu, J., Chen, T.-J., 2006. Fuzzy c-means clustering with spatial information for image segmentation. *Comput. Med. Imaging Graph.* 30, 9–15.
- De Albuquerque, M.P., Esquef, I.A., Mello, A.G., 2004. Image thresholding using Tsallis entropy. *Pattern Recognit. Lett.* 25, 1059–1065.
- De Paredes, E.S., 2007. Atlas of mammography. Lippincott Williams & Wilkins.
- Dung, N.D.T., Binh, H.T.T., 2013. Using contour information for image segmentation, in: *Soft Computing and Pattern Recognition (SoCPaR), 2013 International Conference Of. IEEE*, pp. 258–263.
- Elena, M., 2013. Fuzzy c means clustering in matlab. *7th Int. Days Stat. Econ. Prague* 905–914.
- Erkonen, W.E., Smith, W.L., 2006. *Radiologia 101: Bases e fundamentos*. Rio de Janeiro: Revinter Ltda.
- Esteban, J.M.C., 2008a. Indicadores de calidad en imágenes digitales en programas de control de calidad en mamografía.
- Frutos Arenas, F.J., Seguí Azpilcueta, M., Nieto Parra, J.A., Segovia Vergel, C., Palma Gastón, A., Olloqui Martín, E., 2011. Técnicas de diagnóstico por la imagen en cáncer de mama. Vol. 23. *Números 1 2 Marzo Junio* 2012.
- Geusebroek, J.-M., Smeulders, A.W., Van De Weijer, J., 2003. Fast anisotropic gauss filtering. *IEEE Trans. Image Process.* 12, 938–943.
- Ghosh, S., Dubey, S.K., 2013. Comparative analysis of k-means and fuzzy c-means algorithms. *Int. J. Adv. Comput. Sci. Appl.* 4.

- González, I.H., Cabrera, R.T., 2010. Características, ventajas y limitaciones de los sistemas de adquisición digital de imágenes radiográficas.
- Gonzalez, R.C., Woods, R.E., 2012. Digital image processing. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall.
- Guertin, M.-H., Théberge, I., Zomahoun, H.T.V., Dufresne, M.-P., Pelletier, É., Brisson, J., 2018. Mammography Clinical Image Quality and the False Positive Rate in a Canadian Breast Cancer Screening Program. *Can. Assoc. Radiol. J.* 69, 169–175.
- Hendee, W.R., Ritenour, E.R., Hoffmann, K.R., 2003. Medical imaging physics. *Med. Phys.* 30, 730–730.
- Ishak, A.B., 2017. A two-dimensional multilevel thresholding method for image segmentation. *Appl. Soft Comput.* 52, 306–322.
- Juarez landin, c., 2008. desarrollo de técnicas de reconocimiento y procesamiento utilizando un sistema CAD para aplicaciones en medicina y otras áreas.
- Kim, S., Casper, R., 2013. Applications of Convolution in Image Processing with MATLAB. Univ. Wash.
- Kim, Y., Hwang, I., Cho, N.I., 2017. A New Convolutional Network-in-Network Structure and Its Applications in Skin Detection, Semantic Segmentation, and Artifact Reduction.
- Koschan, A., Abidi, M., 2008. Digital color image processing. John Wiley & Sons.
- Li, C., Xu, C., Gui, C., Fox, M.D., 2005. Level set evolution without re-initialization: a new variational formulation, in: Computer Vision and Pattern Recognition, 2005. CVPR 2005. IEEE Computer Society Conference On. IEEE, pp. 430–436.
- Li, L.Z., Han, S., Wang, W.M., Tan, H., Zhou, Q., 2014. A New Approach for Gray Image Segmentation using Level Set Method, in: Applied Mechanics and Materials. Trans Tech Publ, pp. 372–376.
- Mordang, J.-J., Gubern-Mérida, A., Bria, A., Tortorella, F., Heeten, G., Karssemeijer, N., 2017. Improving computer-aided detection assistance in breast cancer screening by removal of obviously false-positive findings. *Med. Phys.* 44, 1390–1401.

- Moya, C.J.S., 2014a. Construcción de una base de datos de imágenes de mamografía para la identificación de microcalcificaciones. Universidad Tecnológica de Pereira. Facultad de Ingenierías Eléctrica, Electrónica, Física, y Ciencias de la Computación. Maestría en Ingeniería Eléctrica.
- Naidu, M.S.R., Kumar, P.R., 2017. Tsallis Entropy Based Image Thresholding for Image Segmentation, in: Computational Intelligence in Data Mining. Springer, pp. 371–379.
- Ortiz Zamora, F.G., 2002. Procesamiento morfológico de imágenes en color: aplicación a la reconstrucción geodésica.
- Paris, S., Durand, F., 2009. A fast approximation of the bilateral filter using a signal processing approach. *Int. J. Comput. Vis.* 81, 24–52.
- Paris, S., Kornprobst, P., Tumblin, J., Durand, F., 2009. Bilateral filtering: Theory and applications. *Found. Trends® Comput. Graph. Vis.* 4, 1–73.
- Perez-Diaz, M., 2014. Techniques to evaluate the quality of medical images, in: AIP Conference Proceedings. AIP, pp. 39–45.
- Raut, P.T.G.P.N., 2017. Image Enhancement using Mathematical Morphology. *Int. J. Eng. Comput. Sci.* 6.
- Rodríguez Lopez, V., 2012. Análisis de imágenes de mamografía para la detección de cáncer de mama. *Temas Cienc. Tecnol.* 15, 39–45.
- Shareha, A.A.A., Rajeswari, M., Ramachandram, D., 2008. Textured Renyi Entropy for Image Thresholding, in: Computer Graphics, Imaging and Visualisation, 2008. CGIV'08. Fifth International Conference On. IEEE, pp. 185–192.
- Sharon, E., Brandt, A., Basri, R., 2000. Fast multiscale image segmentation, in: Computer Vision and Pattern Recognition, 2000. Proceedings. IEEE Conference On. IEEE, pp. 70–77.
- Shung, K.K., Smith, M., Tsui, B.M., 2012. Principles of medical imaging. Academic Press.
- Solomon, C., Breckon, T., 2011. Fundamentals of Digital Image Processing: A practical approach with examples in Matlab. John Wiley & Sons.
- Ström, H., 2016. A Parallel FPGA Implementation of Image Convolution.

- Thakur, A., Anand, R.S., 2004. A local statistics based region growing segmentation method for ultrasound medical images.
- Tian, Y., Ma, H., 2015. L0 Gradient based Image Smoothing Method for Ear Identification. *Int. J. Signal Process. Image Process. Pattern Recognit.* 8, 61–68.
- Tomasi, C., 2017. Image Correlation, Convolution and Filtering.
- Torres, P., Guerra, M., Galán, Y., García, M., Lezcano, M., Fernández, L., 2007. Incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer cubana: Trienio 2000-2002. *Rev. Cuba. Med.* 46.
- Tschumperlé, D., 2006. Fast anisotropic smoothing of multi-valued images using curvature-preserving PDE's. *Int. J. Comput. Vis.* 68, 65–82.
- Velásquez, A.R., 1999. Procesamiento de imágenes médicas. *Iatreia* 12, 12–18.
- Wang, G., Wang, Y., Li, H., Chen, X., Lu, H., Ma, Y., Peng, C., Wang, Y., Tang, L., 2014. Morphological background detection and illumination normalization of text image with poor lighting.
- Wettlaufer, J., 1996. Physical Principles of Medical Imaging. *Radiology* 200, 504–504.
- Yimit, A., Hagihara, Y., Miyoshi, T., Hagihara, Y., 2013. 2-D direction histogram based entropic thresholding. *Neurocomputing* 120, 287–297.
- Zhang, W., Cao, Y., Zhang, R., Li, L., Wen, Y., 2015. Image Denoising via Gradient Minimization with Effective Fidelity Term. *Math. Probl. Eng.* 2015.

ANEXOS

Anexo I Proceso completo del sistema CAD diseñado

