



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

Tesis doctoral

REGISTRO MULTIMODAL DE MAMOGRAFÍAS:
RESONANCIA MAGNÉTICA Y RAYOS-X

de

Juan Antonio Solves Llorens

Supervisado por

Dr. Carlos Monserrat Aranda

Dr. María José Rupérez Moreno

Labhuman

Valencia – Mayo, 2014

REGISTRO MULTIMODAL DE MAMOGRAFÍAS:
RESONANCIA MAGNÉTICA Y RAYOS-X

Juan Antonio Solves Llorens, mayo 2014



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

Dpt. de Sistemas Informáticos y Computación

Los abajo firmantes certificamos que hemos leído y que recomendamos a la *Universitat Politècnica de València* la aceptación de la tesis REGISTRO MULTIMODAL DE MAMOGRAFÍAS: RESONANCIA MAGNÉTICA Y RAYOS-X la cual ha sido realizada por D. Juan Antonio Solves Llorens y que se presenta en esta memoria para optar al grado de Doctor en Ingeniería Informática.

Fecha: Mayo, 2014.

Carlos Monserrat Aranda María José Rupérez Moreno

D. CARLOS MONSERRAT ARANDA, Doctor en Ingeniería Informática, Profesor Titular del Departamento de Sistemas Informáticos y Computación de la *Universitat Politècnica de València*.

D. MARÍA JOSÉ RUPÉREZ MORENO, Doctora por la *Universitat Politècnica de València*, Técnico Superior en Investigación con grado de Doctor del Instituto de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano de la *Universitat Politècnica de València*.

Tesis: REGISTRO MULTIMODAL DE MAMOGRAFÍAS:
 RESONANCIA MAGNÉTICA Y RAYOS-X

Autor: JUAN ANTONIO SOLVES LLORENS

Supervisores: Dr. CARLOS MONSERRAT ARANDA
 Dr. MARÍA JOSÉ RUPÉREZ MORENO

El tribunal nombrado para juzgar la Tesis Doctoral arriba citada, compuesto por los señores:

Presidente: Carlos Alberola López

Vocal: Rosa Cibrián Ortíz de Anda

Secretario: Ignacio Blanquer Espert

Acuerda otorgarle la calificación de _____

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado.

Valencia, mayo 2014

Agradecimientos

A todos y cada uno de los que lo han hecho posible.

Especialmente agradecido a mis directores.

“Y levantó la vista hacia los cielos y preguntó ¿Por qué...?”

“Y los cielos se abrieron y respondieron ¿Por qué no...?”

Hank McCoy

Resumen

Esta tesis presenta un procedimiento completo y automatizado de registro multimodal de mamografías de rayos-X y de resonancia magnética para ayudar a los radiólogos en el diagnóstico de cáncer de mama. Este método permite a los radiólogos, por primera vez, marcar puntos en imágenes de resonancia magnética de la mama y, sin intervención manual, obtener los puntos correspondientes en las imágenes de mamografía de rayos-X craneocaudal y mediolateral y viceversa.

En la metodología desarrollada son segmentadas automáticamente las imágenes de resonancia magnética y de rayos-X utilizando *C-Means* y *Otsu*, respectivamente. El volumen 3D obtenido de la resonancia magnética es comprimido en dos direcciones (craneocaudal y mediolateral) usando un modelo biomecánico de la mama. Por último, las proyecciones de ambas compresiones son segmentadas y registradas mediante transformadas afines y métodos de registro no-rígidos con las imágenes de rayos-X originales.

El procedimiento ha sido validado de manera cualitativa y cuantitativa por dos expertos radiólogos de dos hospitales diferentes. La validación cualitativa fue realizada mediante puntos marcados aleatoriamente y ofreció muy buenos resultados así como acuerdo entre ambos radiólogos. El estudio cuantitativo ha ofrecido una media de error menor de 5 mm entre los puntos marcados por los radiólogos en las imágenes reales y los que se han obtenido mediante la metodología presentada.

La contribución principal de esta tesis es el desarrollo de una metodología completa para el registro automático de imágenes de rayos-X y resonancias magnéticas cuya finalidad es la localización de lesiones sospechosas de tumor en una modalidad de imagen, partiendo de una posición en la otra modalidad de imagen. Los resultados muestran que este proceso puede acelerar el diagnóstico de estas lesiones ya que permite a los radiólogos estimar su posición, con un error clínicamente aceptable.

Resum

Aquesta tesi presenta un procediment complet i automatitzat de registre multimodal de mamografies de rajos-X i de resonància magnètica per ajudar als radiòlegs en el diagnòstic de càncer de mama. Este procediment permet als radiòlegs, per primera vegada, marcar punts en imatges de resonància magnètica de la mama i, sense cap intervenció manual, obtenir els punts corresponents en les imatges de mamografia de rajos-X craneocaudal i mig-lateral i a l'inversa.

En la metodologia desenvolupada les imatges de resonància magnètica i de rajos-X són segmentades automàticament utilitzant *Otsu* y *C-Means*, respectivament. El volum 3D obtés de la imatge de resonància magnètica és comprés en dos direccions (craneocaudal i mig-lateral) utilitzant un model biomecànic de la mama. Per últim, les projeccions de les dos compressions són generades i registrades mitjançant transformades afins i mètodes de registre no-rígid amb les imatges de rajos-X originals .

El procediment ha sigut validat de manera qualitativa i quantitativa per dos experts radiòlegs de dos hospitals diferents. La validació qualitativa va ésser realitzada mitjançant punts marcats aleatòriament i obtingué molt bons resultats així com concordància entre l'opinió dels dos radiòlegs. L'estudi quantitatiu ha obtingut una mitja d'error inferior a 5 mm entre els punts marcats pels radiòlegs en les imatges reals i els obtinguts marcant-los amb l'aplicació.

La contribució principal d'esta tesi és el desenvolupament d'una metodologia completa per al registre automàtic d'imatges de rajos-X i resonància magnètica amb la finalitat de localitzar lèssions sospitoses de tumor en una modalitat d'imatge, partint d'una posició en l'altra modalitat d'imatge. Els resultats mostren que aquest procés pot accelerar el diagnòstic d'estes lèssions ja que permet als radiòlegs estimar la seua posició, amb un error clínicament acceptable.

Abstract

This work presents a complete and automated process of multimodal registration between X-ray and magnetic resonance mammograms to aid radiologists in breast cancer diagnosis. This process allows radiologists, for the first time, to mark points in the magnetic resonance images of the breast and without any manual intervention provides their corresponding points in both breast X-ray images, craniocaudal and mediolateral, and vice versa.

In the developed methodology magnetic resonance images and X-ray images are automatically segmented using the Otsu method and the C-Means method, respectively. The magnetic resonance images are compressed in both directions (craniocaudal and mediolateral) using a biomechanical model of the breast. Finally, a projection of both compressions are performed and registered with the original X-ray images using affine transformations and non-rigid registration methods.

The process has qualitatively and quantitatively been validated by two expert radiologists from two different hospitals. The qualitative validation had been carried out using random points and showed very good results as well as a good agreement between both radiologists. The quantitative study showed a medium error of less than 5 mm between points marked by radiologists and the corresponding points obtained by the application.

The main contribution of this thesis is the development of a complete methodology to automatically register X-ray and magnetic resonance images of the breast, which objective is to locate suspicious lesions in one image modality using a determined position from the other image modality. Results show that this process can accelerate the mammographic screening processes since it permits radiologists to estimate the position of lesions with a clinically acceptable error.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Objetivos	5
1.1.1. Objetivos Secundarios	6
1.2. Contribuciones Principales	8
1.3. Esquema de la tesis	10
2. Cáncer de mama. Diagnóstico y tratamiento	13
2.1. Introducción	13
2.2. El cáncer de mama	14
2.3. Generación de imágenes de RX	20
2.4. Generación de imágenes de RM	23
2.5. Tipos de biopsia	28
3. Segmentación de mamografías de RX	31
3.1. Introducción a la segmentación de mamografías de RX	32
3.2. Métodos implementados	45
3.3. Resultados y conclusiones	54
3.4. Resumen	56
4. Segmentación de mamografías de RM	57
4.1. Introducción a la segmentación de mamografías de RM	57
4.2. Métodos implementados	61
4.3. Resultados y conclusiones	76

4.4. Resumen	79
5. Deformación virtual de la mama	81
5.1. Modelado biomecánico de la mama	82
5.2. Simulación de la compresión mamográfica	91
5.3. Análisis del efecto de la gravedad	93
5.4. Efecto de la piel	101
5.5. Impacto del músculo pectoral	103
5.6. Modelo implementado	106
5.7. Resumen	106
6. Registro RX-RM y marcado de puntos	109
6.1. Introducción al registro RX-RM	110
6.2. Proyección virtual de la mama	116
6.2.1. Introducción a la proyección virtual de la mama	117
6.2.2. Trabajo realizado	119
6.2.3. Resultados y conclusiones	120
6.3. Implementación del registro RX-RM	124
6.4. Marcado de puntos RX-RM y RM-RX	134
6.5. Resultados	135
6.6. Resumen	142
7. Conclusiones	143
7.1. Conclusiones finales	143
7.2. Fuerzas y debilidades	145
7.3. Trabajo futuro	146
7.4. Publicaciones derivadas de la tesis	147

Capítulo 1

Introducción

El cáncer de mama es uno de los problemas de salud más importante en las mujeres [1]. Su mortalidad está relacionada con el tamaño del tumor y el tiempo de detección [1, 2, 3]. Para su detección se han establecido varios tipos de imágenes: rayos-X, resonancias magnéticas, ecografías, etc. Sin embargo, hay ocasiones en las que la detección con una modalidad no es suficiente, como en el caso de tumores pequeños, y se hace necesaria una fusión o registro entre dos o más modalidades.

El registro entre imágenes de rayos-X (RX) y de resonancia magnética (RM) es un campo estudiado por la ayuda que puede prestar a los médicos en su lucha contra el cáncer de mama. Las notables diferencias entre ambos tipos de imágenes justifican estos estudios y la complejidad con la que se encuentran los especialistas que tienen que analizar y relacionar ambos tipos de imagen.

Las imágenes de RX, también llamadas radiografías, son proyecciones bidimensionales del tejido interno de una mama comprimida entre dos placas con la paciente en posición de bipedestación (vertical). Los RX atraviesan

la mama y se van atenuando al atravesar tejidos con diferente opacidad radiológica, imprimiendo la imagen en la placa con la energía que les queda tras atravesar completamente la mama. Por lo tanto, cada punto en la imagen puede contener información de varios tejidos y de, posiblemente, diferentes posiciones dentro de la mama. Para una correcta representación de la mama, los estudios con imágenes de RX utilizan varias imágenes captadas mediante ángulos y posiciones diferentes. El proceso estándar consta de dos imágenes: Cráneo-Caudales (CC) y Oblicuo-Laterales (MLO). Las imágenes CC se obtienen al atravesar los RX la mama de arriba a abajo de manera completamente vertical, mientras que las MLO se obtienen al atravesar los RX la mama de manera transversal. La mamografía de RX es el método más estandarizado y usado para la detección del cáncer de mama, principalmente debido a su bajo coste, aunque tenga sus limitaciones [4, 5]. Por ejemplo, su especificidad (las estructuras benignas son clasificadas como sospechosas en un 65 %-85 % de los casos) y su sensibilidad (la densidad de algunos tumores es similar a la de tejidos benignos en un 5 %-15 %) son limitadas [6, 7].

Las imágenes de RM, también llamadas simplemente resonancias, son imágenes tridimensionales del tejido interno de una mama. Al contrario que las radiografías, las resonancias se obtienen mediante perturbaciones del campo magnético de los átomos de la mama y se obtienen sin ningún tipo de compresión mamográfica y con la paciente en posición prono (boca abajo). Por lo tanto, tenemos información tridimensional de la distribución de tejidos de la mama. Las imágenes de RM obtienen buenos resultados en la detección de pequeños tumores [4, 8, 9] , pero carecen de estandarización y son caras.

La combinación de ambas modalidades supone, por lo tanto, todo un avance en el diagnóstico del cáncer de mama ya que lesiones sospechosas de tumor detectadas mediante mamografías de RX pueden no ser detectadas

en las imágenes de RM y viceversa, lo cual dificulta su diagnóstico. Esta combinación, como se verá más adelante, no es una tarea sencilla ya que se trata de una tarea multidisciplinar donde varias áreas de investigación están implicadas, como por ejemplo: la segmentación de imágenes, la simulación virtual de compresiones, la proyección de volúmenes 3D y el registro de imagen.

Los primeros intentos de hacer un registros RX-RM fueron llevados a cabo por *Behrenbruch et al.* [10] en 2003 y por *Marti et al.* [11] en 2004. Estos autores utilizaban los límites de la mama y marcadores internos artificiales para ajustar las proyecciones del volumen de la RM a las imágenes de RX correspondientes. En estos trabajos se hacía imprescindible contar con la ayuda de un especialista en cada paso del proceso para que interviniera manualmente en la segmentación, establecimiento de marcas, etc. En estos primeros intentos no se tenían en cuenta las deformaciones que se producen en el interior de la mama ya que, como se ha comentado, se intentaba registrar la proyección del volumen sin deformar con las imágenes de RX reales.

Poco después, comenzaron los trabajos con simulación de las deformaciones experimentadas durante la generación de imágenes de RX. El uso de elementos finitos para la simulación de la compresión utilizando modelos biomecánicos se extendió. Uno de los primeros intentos realizados sobre seis pacientes obtuvo una media de error en el registro de 4.3 mm [12]. Sin embargo, esta aproximación necesitaba interaccionar con un experto radiólogo durante la mayor parte del proceso.

Autores como *Rajagopal et al.* [13] o *Chung et al.* [14] utilizaron modelos biomecánicos diferentes a los anteriores para localizar microcalcificaciones en RM, pero la media del error de su metodología no fue cuantificada. Extendiendo el método de la localización de microcalcificaciones al registro

real entre RM e imagen de RX CC, *Reynolds et al.* [15] consiguió una buena evaluación de 4 casos pero sólo cualitativamente (a nivel visual) y aún sin ser un proceso completamente automatizado. *Lee et al.* [16], mediante la optimización de la posición de la mama en las placas durante la simulación de la compresión, consiguió reducir el error cuantificado de registro de 16.4 mm a 3.1 mm. Sin embargo, sólo se evaluó un caso y el proceso aún requería mucha interacción humana.

Sólo recientemente se han conseguido metodologías automatizadas de registro. La metodología de *Hopp et al.* [17] presenta 79 casos estudiados donde se realiza el registro automático de RM con imagen de RX CC. Basado en un trabajo previo [18], los autores sugieren que extender la aplicación al registro de imagen de RX MLO es trivial. Sin embargo, la presencia del músculo pectoral en las MLO y la proyección del volumen de RM cuando los vóxeles que lo forman no son iguales en las tres direcciones dificultan esta extensión, como se demostrará en esta tesis.

Otros trabajos recientes utilizan transformadas afines para realizar el registro. Inicialmente, se presentaron sin evaluación mediante casos reales ni simulación de la compresión mamográfica [19]. Posteriormente, añadieron la compresión virtual a su estudio evaluando el registro RM-RX CC con 10 casos y añadiendo un modelo elipsoidal de la mama [20]. En estos trabajos se ha obtenido un error de 19.4 mm con las transformadas afines y de 12.7 mm con el modelo elipsoidal.

Un método de registro RM-RX presentado por *Mertzanidou et al.* [21], con ambas modalidades CC-MLO y prácticamente automático, ha evaluado 49 casos con una media de error en el registro de 13.1 mm. Sin embargo, aún requiere intervención manual para la segmentación del músculo pectoral en las imágenes de RX MLO.

En esta tesis se ha desarrollado una metodología completa para el registro

automático RM-RX en ambas direcciones CC y MLO. El proceso se ha implementado en una aplicación que permite marcar un punto en la RM y la aplicación muestra el punto correspondiente en la imagen de RX CC y MLO, o se puede marcar un punto en la imagen de RX CC y otro en la de RX MLO y la aplicación mostrará el punto correspondiente en la RM.

En este proceso la segmentación de las imágenes de RX CC y MLO (tejido graso, denso y músculo pectoral), la segmentación de imágenes de RM (tejido graso, denso, piel y músculo pectoral), la compresión virtual CC y MLO de la mama mediante MEF y un modelo biomecánico, la proyección virtual de estas compresiones y el registro entre las imágenes de RX reales y las proyecciones virtuales se realiza de manera totalmente automática.

La aplicación desarrollada que utiliza la metodología presentada en esta tesis servirá de ayuda para combinar la información de las imágenes de RX y de RM sin que los radiólogos tengan que establecer mentalmente comparaciones entre las proyecciones 2D de una mama deformada con un volumen 3D sin comprimir, ayudándoles en sus diagnósticos y agilizando así el proceso del análisis de imágenes mamográficas. Para mayor facilidad de uso, se ha implementado una interfaz de fácil manejo con la que los radiólogos puedan interactuar sin dificultades y, a través de la cual, estos radiólogos han llevado a cabo la validación cualitativa y cuantitativa del método de registro desarrollado.

1.1. Objetivos

El objetivo principal de esta tesis es la definición de una metodología que realice el registro entre mamografías de RX y de RM sin intervención manual. Es decir, la única interacción humana durante el proceso será la de

seleccionar inicialmente las imágenes correspondientes y, una vez finalizado el proceso, el marcado de puntos de interés en las imágenes de RX o de RM. El sistema se encargará de realizar automáticamente todas las tareas necesarias para que se muestre el punto en el otro tipo de imagen. Estas tareas que se muestran de manera esquematizada en la figura 1.1 son: segmentación de imágenes (tanto de RX como de RM), deformación virtual de la mama, proyección de la mama deformada, registro entre la imagen de RX real y la obtenida virtualmente, y la identificación del punto correspondiente en la otra modalidad de imagen.

1.1.1. Objetivos Secundarios

Para el registro entre imágenes de RX y de RM, se necesitan dos imágenes 2D de RX y una 3D de RM. Con la RM se obtiene un modelo tridimensional de la mama que se deformará virtualmente para obtener dos proyecciones con las condiciones similares a cómo se obtienen las imágenes de RX reales. Con el registro de ambas proyecciones (las reales y las virtuales) se podrán identificar puntos en ambas modalidades de mamografía.

Para simplificar la información presente en las imágenes, se ha de obtener un método válido de segmentación de imágenes de RX y de RM. Por método válido se entiende un método eficaz y eficiente con el que obtener unas segmentaciones correctas de ambos tipos de imágenes. La segmentación de las imágenes de RX servirá para separar el tejido denso del tejido graso, y la de las RM servirá para separar el tejido graso, el denso y la piel.

La RM segmentada ha de deformarse virtualmente para emular el proceso de compresión que se produce durante la obtención de imágenes de RX. Por lo tanto, se ha de simular el comportamiento biomecánico de la mama de manera que se puedan obtener resultados aceptables en un periodo de

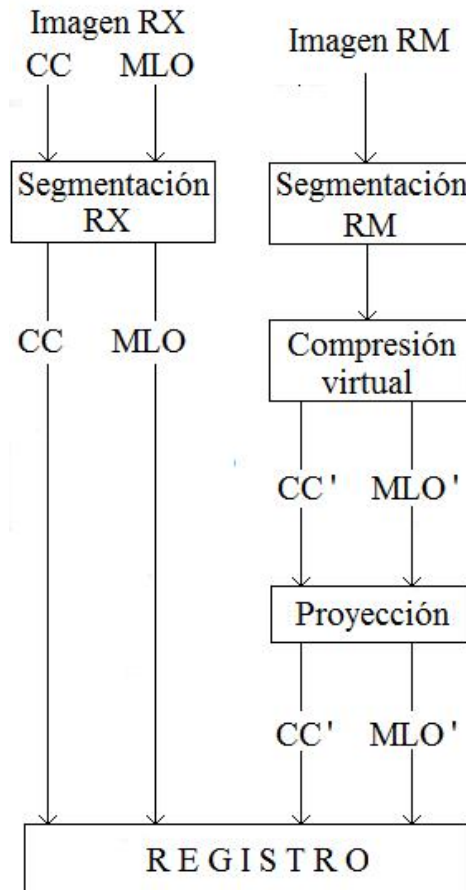


Figura 1.1: *Proceso seguido para el registro RX-RM.*

tiempo reducido. Para utilizar la imagen tridimensional de la mama en un modelo biomecánico es necesario, además, averiguar la manera de convertir la imagen de RM en una malla que pueda utilizarse en un programa de elementos finitos (EF) que es la herramienta habitualmente utilizada en modelado biomecánico.

Se ha de obtener un método de proyección para emular el proceso de RX con el que obtener radiografías virtuales a partir de la mama deformada y que pueda modificar la posición del emisor de RX para obtener las proyecciones en la posición adecuada.

Por último, se tiene que conseguir un método de registro que permita registrar correctamente las imágenes de RX virtuales y reales con un error métrico que sea clínicamente aceptable. Además, hay que determinar la forma en la que se obtendrán los puntos de las imágenes de RX correspondientes al punto de la imagen de RM marcado por el usuario o el punto de la imagen de RM correspondiente a los puntos de las imágenes de RX marcados por el usuario.

1.2. Contribuciones Principales

La contribución principal de esta tesis es la construcción de una metodología para el registro entre imágenes de RM-RX completamente automatizada, es decir, sin la intervención del usuario en ninguna parte del proceso excepto en la elección de las imágenes a analizar. El proceso automatizado incluye la segmentación de RM y las dos modalidades de imágenes de RX (CC y MLO), la deformación virtual de la RM, su proyección y el registro final.

Durante el desarrollo de la investigación se han podido analizar diferentes

metodologías de segmentación, evaluando junto a radiólogos expertos las que ofrecen mejores resultados para el objetivo final del estudio.

Se ha obtenido un algoritmo para obtener una segmentación más realista de la piel en las imágenes de RM y se ha demostrado su impacto e importancia en el proceso de deformación virtual.

Las diferencias en la simulación de la compresión de las mamas cuando se considera o no la gravedad también han sido evaluadas durante el desarrollo de esta tesis, demostrando que los resultados son más realistas con una aplicación adecuada de la fuerza de la gravedad.

Se ha presentado un método de registro que combina las transformadas afines con modelos no rígidos para un correcto registro entre las imágenes de RX virtuales y reales que ofrece resultados adecuados.

Por último, se ha validado la metodología empleando imágenes sin lesiones o que presentaban lesiones muy pequeñas en ambas modalidades. La presencia de lesiones de tamaño medio o grande implica que el radiólogo puede establecer la correspondencia entre modalidades de manera relativamente fácil, mientras que la aplicación está diseñada para ser utilizada cuando no hay correspondencia visual o ésta resulta compleja dado el tamaño de la lesión a analizar. Es por ello que se ha llevado a cabo una validación cuantitativa (en los casos que los expertos han podido marcar equivalencias visualmente) y una cualitativa (en la que los expertos han evaluado aproximadamente marcas realizadas al azar) obteniéndose unos excelentes resultados.

1.3. Esquema de la tesis

Los objetivos y contribuciones principales de esta tesis se han presentado en este capítulo. Los siguientes capítulos describen cada uno de los pasos seguidos en la metodología desarrollada para realizar el registro RX-MR.

El capítulo 2 presenta una introducción sobre el cáncer de mama femenino y las modalidades de imágenes tratadas en la tesis (de RX y de RM).

En el capítulo 3 se aborda la segmentación de las imágenes de RX, tanto CC como MLO. También se analizan las características y configuraciones de las imágenes utilizadas, el estado del arte sobre el tema, las investigaciones realizadas en esta tesis y el método elegido finalmente por los médicos.

El capítulo 4 describe la segmentación de las imágenes de RM. También cuenta con un repaso bibliográfico, las características de las imágenes usadas, las pruebas realizadas en esta tesis y el método finalmente seleccionado.

Como se ha comentado anteriormente, para la deformación virtual de la mama se ha utilizado un modelo biomecánico. De este modo, en el capítulo 5 se presenta el uso de modelos biomecánicos para la deformación virtual de la mama, los modelos propuestos en la literatura, las pruebas realizadas en esta tesis y la configuración final seleccionada. También se menciona el método seleccionado para volver a transformar la malla deformada en una imagen 3D estándar para poder ser tratada a continuación. Los programas *ANSYS®* y *Simpleware®* son presentados también en esta sección ya que han sido empleados para la deformación virtual y la generación de mallas, respectivamente. Estos programas cuentan con sus correspondientes licencias y permisos de uso para esta tesis y su inclusión en una aplicación. Ambos paquetes han sido integrados de modo que el usuario no tiene que conocer su funcionamiento ni interactuar con ellos. Es la aplicación final la encargada de comunicarse automáticamente con los programas externos

mediante *scripts*.

Todo lo referente al registro de las imágenes y el proceso de obtención de los puntos equivalentes RX-RM o RM-RX se encuentra en el capítulo 6. Lo que se ha usado hasta la fecha de elaboración de esta tesis en la bibliografía, la proyección virtual de la mama deformada, el modelo de proyección de RX que se intenta emular, los parámetros que se han tenido en cuenta para su implementación, los estudios realizados, los problemas observados y la solución final adoptada en la aplicación son expuestos y explicados en este capítulo. También se mencionará el *software* Matlab® , porque se ha utilizado en este apartado debido a su facilidad de cálculo con matrices. Al igual que con el resto de programas externos, se dispone de licencia y permiso de uso.

Las conclusiones de esta tesis se presentan en el capítulo 7: aportaciones, beneficios y problemas de la aplicación y trabajo futuro.

Capítulo 2

Cáncer de mama. Diagnóstico y tratamiento

2.1. Introducción

En este capítulo se van a describir los conceptos más importantes relacionados con esta enfermedad, los cuales pueden ser interesantes para entender las motivaciones, importancia y dificultad de esta tesis.

El registro entre imágenes de RX y de RM es, como se ha mencionado anteriormente, un campo de estudio cuyo objetivo es asistir a los médicos en el proceso de detección del cáncer de mama. Las diferencias existentes entre ambos tipos de imagen demuestran la complejidad con la que se encuentran los especialistas que tienen que analizar y relacionar ambos tipos de imagen. La combinación de ambas modalidades supone una gran ayuda para el especialista ya que las zonas sospechosas de tumor detectadas mediante mamografías de RX pueden no ser obvias en las correspondientes imágenes de RM y viceversa. La existencia de una herramienta o metodología como

la propuesta en esta tesis podrá ayudar al cribado y, más importante, al diagnóstico en este tipo de casos.

2.2. El cáncer de mama

El cáncer de mama es el crecimiento anómalo de células malignas en el tejido mamario. Es uno de los problemas de salud más importantes en mujeres [1]. Su mortalidad está relacionada con el tamaño del tumor y el tiempo de detección [1, 2, 3], y sólo el cáncer de pulmón causa más muertes por cáncer que el de mama en mujeres [3]. La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estima que, en el 2015, será el cáncer más diagnosticado en mujeres españolas (figura 2.1).

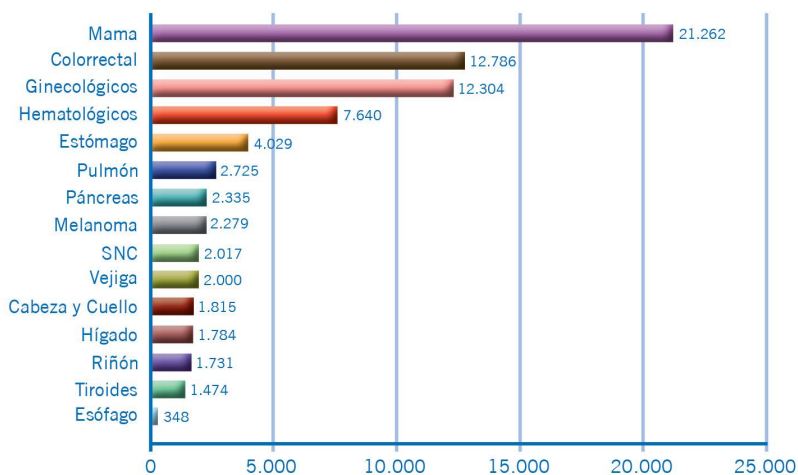


Figura 2.1: *Incidencia estimada de cáncer en mujeres en 2015 por SEOM.*

En el interior de la mama femenina hay entre 15 y 20 secciones llamadas lóbulos (figura 2.2). Cada lóbulo está formado por secciones más pequeñas llamadas lobulillos, que contienen grupos de pequeñas glándulas capaces de generar leche, que es transportada entre ellos y al exterior mediante los llamados conductos. El espacio entre los lóbulos y los conductos lo forma el tejido denso de la mama. La mama también contiene vasos linfáticos que están conectados a pequeños tejidos llamados nodos linfáticos. El resto de espacio en el interior de la mama lo ocupa el tejido graso.

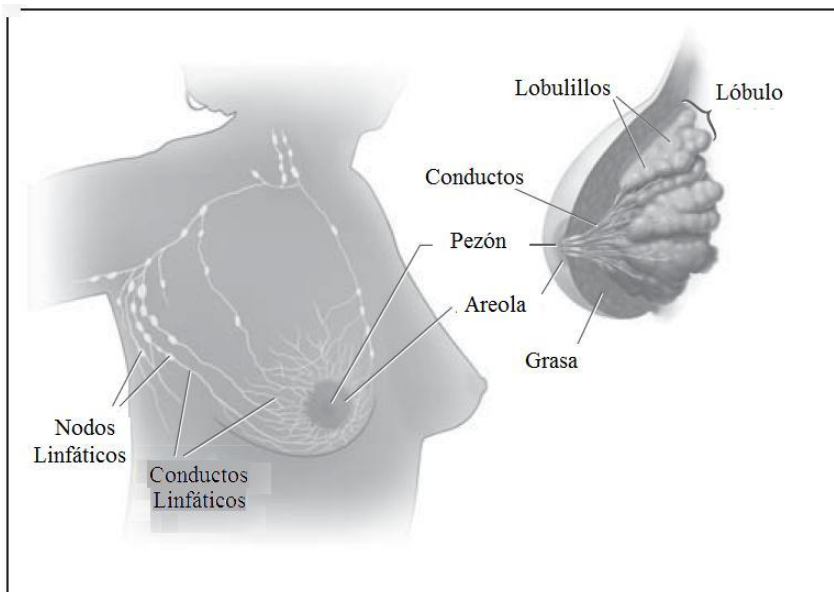


Figura 2.2: Estructuras dentro de la mama (imagen obtenida a través del portal *TSID.net*).

Las células normales crecen y se dividen para formar más cuando el cuerpo las necesita. Cuando se hacen viejas o resultan dañadas, “mueren” y nue-

vas células las reemplazan. Este proceso, en ocasiones, funciona de forma incorrecta y se forman nuevas células cuando el cuerpo no las necesita, y las células viejas o dañadas no “mueren” como deberían. Este crecimiento anómalo de células suele formar una masa de tejido llamada tumor.

La mayoría de los tumores que se generan en la mama son benignos, es decir, ni se extienden ni son peligrosos. Se deben principalmente a factores genéticos y sus únicos efectos son inflamatorios y molestos. Los malignos pueden ser localizados o haberse extendido a través de los vasos sanguíneos o linfáticos y se clasifican en varios tipos dependiendo del lugar de la mama donde se ha producido el crecimiento anormal y el estado de desarrollo en el que se encuentren:

- Carcinoma ductal *in situ*: Se origina en las células de las paredes de los conductos mamarios. Muy localizado, no se ha extendido a otras zonas ni ha producido metástasis. La tasa de curación es aproximadamente del 100 %.
- Carcinoma ductal infiltrante o invasivo: Se origina en el conducto mamario pero consigue pasar al tejido adiposo de la mama, y puede llegar a extenderse por otras partes del cuerpo. Es el más frecuente y se da en el 80 % de los casos.
- Carcinoma lobular *in situ*: Se origina en las glándulas mamarias y, a pesar de no tratarse de un verdadero cáncer, aumenta el riesgo de que la mujer pueda desarrollarlo en el futuro. Una vez detectado es importante que la mujer se realice una mamografía de control al año y varios exámenes clínicos para vigilar posibles complicaciones.
- Carcinoma lobular infiltrante o invasivo: Se inicia en las glándulas mamarias pero consigue extenderse y destruir otros tejidos. Entre el

10 % y el 15 % de los tumores de mama son de este tipo. Su detección mediante mamografía es más difícil.

- Carcinoma inflamatorio: es un cáncer poco común, representa un 1 % del total de los tumores cancerosos de la mama. Es agresivo y de rápido crecimiento. La apariencia de la piel se vuelve gruesa y ahuecada, y pueden aparecer arrugas y protuberancias. En estos casos las células bloquean los vasos linfáticos.

El cáncer tiene un tratamiento y pronóstico diferentes según la etapa en la que se encuentre. El Comité Conjunto Americano del Cáncer utiliza el sistema *TNM* para establecer la etapa adecuada. Es el sistema más extendido:

- La letra *T* seguida de un número del 0 al 4 indica el tamaño del tumor y la propagación a la piel o a la pared del tórax (debajo de la mama). Cuando más alto es el número, mayor es la propagación.
- La letra *N* seguida por un número del 0 al 3 indica si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos de la mama y si éstos están en contacto con otras estructuras.
- La letra *M* seguida de un número 0 o 1 indica si se ha extendido a otros órganos.

Otra nomenclatura establece los estados mediante una simple enumeración [22]:

- Estado *0*: No existe cáncer como tal, pero se han encontrado células anómalas que aumentan las posibilidades de sufrirlo.
- Estado *I*: El tumor es menor de 2 cm y no hay metástasis.

- Estado *II*: Subdividido en Estado *IIA* y *IIB*. En el Estado *IIA*, El tumor no mide 2 cm pero los gánglios de la axila están afectados o mide entre 2 y 5 cm. En el Estado *IIB*, el tumor mide más de 5 cm pero los ganglios de la axila no están afectados.
- Estado *III*: Subdividido en Estado *IIIA* y *IIIB*. El *IIIA* indica que mide menos de 5 cm y se ha extendido por los ganglios axilares, y éstos están unidos entre ellos o a otras estructuras; o que mide más de 5 cm y los ganglios axilares están también afectados. El *IIIB* indica que el cáncer se ha extendido a otros tejidos cercanos a la mama (como la piel o la pared torácica) o que el cáncer se ha diseminado a los ganglios dentro de la pared torácica.
- Estado *IV*. Indica que el cáncer se ha extendido a otras estructuras del cuerpo ajenas a la mama.

Las causas que generan el cáncer de mama son desconocidas pero sí se conocen algunos factores de riesgo, es decir, situaciones que aumenten las probabilidades de padecer la enfermedad [23, 24]. Algunos de los factores de riesgo más conocidos son los siguientes:

- Sexo: Es más probable que se produzca en mujeres.
- Edad: A mayor edad, mayor probabilidad: el 60 % de los casos se da en mujeres de más de 60 años. El porcentaje es más elevado aún después de los 75 años.
- Genes: Existen dos genes identificados que están relacionados con una mayor probabilidad de desarrollar el cáncer de mama cuando se produce algún cambio o mutación en ellos. Están identificados como *BRCA1* y *BRCA2*. Según algunos estudios parece que entre el 50 %

y el 60 % de mujeres que han heredado estos genes mutados pueden desarrollar el cáncer antes de los 70 años.

- Antecedentes familiares: Cuando un pariente de “primer grado” (madre, hermana o hija) ha padecido cáncer de mama, se duplica el riesgo de padecerlo. Si lo ha sufrido un pariente “más lejano”, el aumento del riesgo es moderado.
- Antecedentes personales: Una enfermedad mamaria benigna anterior aumenta el riesgo en las mujeres que tienen un elevado número de conductos mamarios. Por otra parte, el riesgo de padecer cáncer en una mama sana en las mujeres que ya han sufrido uno (en la otra mama) es distinto a la reaparición del cáncer en una mama que ya lo ha sufrido con anterioridad.
- Raza: Las mujeres blancas son más propensas a tener esta enfermedad pero las de raza negra tienen una mortalidad mayor, probablemente debido a que se les detecta en estados más avanzados. Las que tienen un riesgo más bajo son las asiáticas e hispanas.
- Períodos menstruales: Cuanto antes se empieza con la menstruación, mayor es el riesgo (de dos a cuatro veces mayor) si se compara con aquellas que comenzaron más tarde. Lo mismo ocurre con la menopausia: las mujeres con una menopausia tardía tienen mayor riesgo. El embarazo después de los 30 años también aumenta el riesgo. Estos factores, aunque muy frecuentes, suelen tener poca incidencia sobre el riesgo de padecer cáncer.

Existen varios procedimientos para la detección de cáncer de mama (examen físico, mamografía de RX, ecografía, mamografía de RM, biopsias...), siendo la mamografía de RX el más utilizado y estandarizado de todos

ya que, como se ha comentado antes, resulta un procedimiento con una excelente relación cribado/coste [4, 5].

2.3. Generación de imágenes de RX

Las imágenes de RX se obtienen enviando RX sobre la zona de interés del paciente (la mama, en este caso). Una parte de esos rayos es absorbida por el cuerpo y otra llega a un detector, tras atravesar la zona de interés, lo cual permite la generación de la imagen.

Los RX, descubiertos en 1895 por el alemán *Wilhelm Conrad Roentgen*, son capaces de penetrar objetos opacos y proporcionar una imagen de su estructura interna por lo que han sido la herramienta más utilizada en medicina clínica para finalidades tanto terapéuticas como de diagnosis.

Un sistema de radiografía consta de un generador de RX, un filtro, un diafragma y una rejilla para obtener la imagen (figura 2.3). El generador de RX genera electrones, los acelera y los hace interaccionar con un material específico. Para ello, dispone de dos electrodos: un cátodo que emite electrones cuando circula corriente por él (mediante efecto termoelectrónico) y un ánodo (formado por tungsteno o wolframio, normalmente) conectado a un potencial positivo que atrae a los electrones acelerados. El generador de RX se encuentra aislado, para evitar choques de electrones con partículas que no sean el ánodo y aumentar la eficacia del proceso generador.

Cuando los electrones acelerados interaccionan con los átomos del ánodo, la radiación electromagnética que se produce se conoce como RX. Esta radiación puede producirse por radiación característica o por radiación de frenado.

La radiación característica se produce con el choque de electrones acelera-

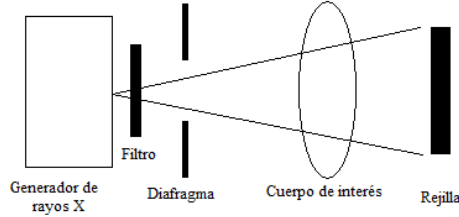


Figura 2.3: *Sistema de radiografía.*

dos con electrones de las capas más internas de los átomos del ánodo. Estos electrones del ánodo son arrancados de sus órbitas por el golpe y reemplazados por otros electrones de las capas más externas. Es este reemplazo el que produce la radiación característica conocida como RX. En radiología, la radiación característica de interés es la que se produce con la expulsión de electrones de la capa K , por ello, la energía de los electrones acelerados tiene que ser superior a la energía de enlace de esa capa K (69.4 keV para el Wolframio, por ejemplo).

La radiación de frenado se produce cuando los electrones acelerados se acercan al núcleo de un átomo del ánodo y se desvían de sus trayectorias al ser atraídos por el núcleo. La desaceleración de estos electrones genera una pérdida de energía que se emite en forma de radiación (RX).

Por lo tanto, los RX están formados por las radiaciones característica y de frenado que se producen cuando los electrones acelerados interactúan con los átomos del ánodo.

Aunque los RX generados se proyectan en todas las direcciones, el ánodo se encuentra inclinado para proporcionar una dirección predominante. Las radiaciones menos energéticas son menos eficaces y, por lo tanto, se eliminan

mediante la utilización de un filtro en la dirección predominante que las absorbe. Por último, se emplea un diafragma para regular la dirección del haz de RX.

Cuando los RX atraviesan la zona de interés, pueden pasar dos cosas: que no se produzca ninguna interacción o que interaccione con los electrones de los átomos del cuerpo de interés.

Si un fotón de RX transfiere toda su energía a un electrón y lo arranca de su órbita, el vacío dejado por el electrón lo ocupa otro de alguna capa externa y el fotón incidente desaparece. Este movimiento genera la emisión de otro fotón y recibe el nombre de efecto fotoeléctrico.

Si un fotón de RX transfiere parte de su energía a un electrón, el fotón es desviado de su trayectoria y el electrón es arrancado de su órbita. Se produce como antes el paso de un electrón de alguna capa externa y la emisión de otro fotón, recibiendo el nombre de efecto *Compton*.

Los fotones producidos por los efectos fotoeléctrico y *Compton* son eliminados mediante una parrilla antidifusora.

Los rayos que no han interactuado se usan para imprimir la radiografía, y los que han interactuado proporcionan los diferentes niveles de gris ya que su atenuación depende de las estructuras y espesor de la materia atravesada (figura 2.4).

Existen varias imágenes de RX según la posición en la que son tomadas. Las más frecuentes son las Craneocaudales (CC), donde las placas de compresión se sitúan paralelas al suelo y las Oblicuo-mediolaterales (MLO) donde las placas están inclinadas 45° respecto del suelo (figura 2.4).

Para obtener la imagen de RX pueden utilizarse radiografía analógica o digital. La analógica se obtiene utilizando placas fotográficas y es la manera más extendida y barata; la digital puede obtenerse digitalizando las radio-

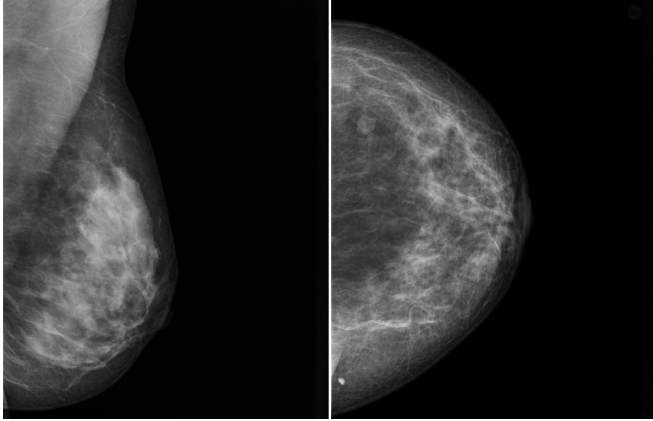


Figura 2.4: *Imagen de RX MLO (izquierda) y CC (derecha), donde pueden apreciarse distintas atenuaciones de gris (músculo pectoral, tejido graso, tejido denso).*

grafías analógicas u obtenerse directamente mediante placas fosforescentes fotosensibles. La obtención de radiografías digitales es cara y aún no está extendida; en esta tesis se han utilizado radiografías analógicas, las cuales han sido digitalizadas.

2.4. Generación de imágenes de RM

Para la generación de imágenes de RM, se aplica un campo magnético al cuerpo de interés (las mamas, en este caso) para que se encuentre en equilibrio dentro de ese campo. Luego, se altera ese equilibrio mediante una onda de radiofrecuencia y se espera a que cada elemento del cuerpo vuelva a las condiciones de equilibrio anteriores. Al volver a estas condiciones, se emiten ondas electromagnéticas de radiofrecuencia que son captadas por

una antena para generar la imagen de RM. Las ventajas de esta modalidad de imagen médica son: que utiliza una radiación segura que no es perjudicial para el cuerpo, que atraviesa huesos sin atenuarse (o la atenuación es despreciable en esos casos) y que permite captar imágenes en cualquier plano.

El fenómeno de la RM fue descubierto a la vez por *Felix Block* y *Edward Purcell* en 1946. Ambos descubrieron que algunos núcleos atómicos, al verse sometidos a un campo magnético, absorben selectivamente energía en forma de radiación electromagnética de radiofrecuencia. Esta energía la “devuelven” cuando regresan a un estado de equilibrio, generando una señal eléctrica que puede captarse mediante una antena. En 1971, *Raymond Damadian* descubrió que los tiempos de relajación magnética eran distintos para tejidos sanos y tumorosos y es a partir de esa década cuando empiezan a obtenerse las imágenes de RM.

Las partículas elementales tienen una propiedad llamada espín, que consiste en un momento angular intrínseco de valor fijo. Para toda carga en movimiento el espín representa propiedades magnéticas. Cuando el número de protones o electrones es par, los espines tienen sentidos opuestos y se anulan, por lo que el fenómeno de la RM es efectiva con núcleos atómicos que tengan un número impar de elementos. Los átomos de Hidrógeno que sólo tienen un protón, son los que se usan generalmente para la obtención de imágenes en RM.

Si no hay un campo magnético presente, los espines de los protones de Hidrógeno se encuentran orientados al azar y su momento magnético total (la suma de todos los valores de los espines de cada elemento) es 0. Cuando sobre los protones de Hidrógeno actúa un campo magnético (B), sus momentos magnéticos se modifican para ser paralelos a B . Como llevan asociado un movimiento de rotación, la combinación de éste con la fuerza

ejercida por B genera un movimiento giroscópico (también llamado de precesión) con el que el protón gira alrededor de su eje y el eje gira alrededor de la dirección de B . La orientación puede ser paralela (con la misma orientación que B) o antiparalela (con la orientación opuesta a B). La orientación paralela corresponde a un estado energético bajo y la antiparalela a uno alto.

Las imágenes de RM trabajan con vóxeles, elementos de volumen del cuerpo. En un vóxel hay muchos núcleos, y la suma de todos sus momentos magnéticos se llama vector magnetización (M). Este vector es paralelo al campo magnético B cuando está en estado de equilibrio (el estado menos energético). Para pasar los elementos a un estado de excitación (más energético), se aplica energía de la misma frecuencia. La frecuencia que se usa para los campos magnéticos en las RM recibe el nombre de frecuencia de precesión o de *Larmor*, y pertenece al rango de frecuencias de las ondas electromagnéticas de radiofrecuencia. Esta energía se envía mediante pulsos de radiofrecuencia de corta duración para excitar los núcleos de Hidrógeno. Para que el proceso sea eficaz, la onda de radiofrecuencia debe de tener un campo magnético perpendicular al de los átomos (B) para que el giro de M sea máximo. Al enviar el pulso y absorber los núcleos su energía, el vector M gira un ángulo α respecto al eje Z . Este ángulo depende de la intensidad del pulso y de su duración. Los ángulos más utilizados en imágenes de RM son los de 90 y 180 grados, los ángulos menores de 90 se usan para obtener imágenes de manera más rápida; el pulso que provoca un giro de α grados se llama pulso α .

Cuando se quita el pulso de radiofrecuencia, el sistema vuelve a la situación de equilibrio original mediante un proceso de relajación. La energía es absorbida por el medio en un tiempo que depende de su composición. Durante esta relajación, la componente Z de M va recuperando su valor original, mientras que la componente XY va disminuyendo y girando alrededor del

eje Z . Este movimiento de la componente XY genera una señal eléctrica (llamada señal de libre precesión) que es la recogida por una antena y la que proporciona la imagen de RM, una vez obtenida la de todos los vóxeles.

Para obtener imágenes de RM hay que repetir el pulso varias veces. La configuración y tiempos de las secuencias es un tema de investigación abierto y que queda fuera del alcance de esta tesis, pero hay algunas secuencias consideradas básicas como: Espín-Eco, Inversión-Recuperación, Gradiente-Eco o Saturación-Recuperación.

Los píxeles de las imágenes de RM obtenidas mediante la señal recibida en la antena contienen información de un vóxel del cuerpo estudiado. Para seleccionar un corte (plano transversal) del cuerpo, se aplica un gradiente de campo magnético en la dirección Z para que actúe junto al campo uniforme B . Con ésto, se conseguirá que cada corte tenga un campo B de distinto valor y, por lo tanto, la frecuencia de precesión también será distinta. A la hora de enviar el pulso de frecuencia para excitar los núcleos, se envían con una frecuencia concreta al valor del campo adecuado y sólo se excitarán los elementos pertenecientes a ese corte. El valor del gradiente y el ancho de banda de la frecuencia del pulso determinarán el grosor del corte: cuanto más grande sea el gradiente y menor el ancho de banda, más delgado será el corte.

Para identificar las filas en el corte, se utiliza la fase. El llamado gradiente codificador de fase (gradiente en la dirección Y) se activa entre el pulso de radiofrecuencia y la obtención de la señal para que los espines del corte en concreto (el del campo más intenso) precesen de manera más rápida que el resto durante ese tiempo. Esta diferencia de fase se detecta utilizando la transformada de *Fourier*, creando un número N de señales con diferentes fases para codificar las N filas. Análogamente, el gradiente codificador de columnas (gradiente en la dirección X) se utiliza para identificar las colum-

nas del corte en cuestión y también se utiliza la transformada de Fourier para establecer sus valores. De este modo, se obtendrá una matriz $R \times A$ donde R tendrá la información de las frecuencias y A la de las fases. La inversa de la transformada de *Fourier* permitirá obtener la imagen 2D del corte tratado.

Al final del proceso, se obtiene un número de imágenes igual al número de cortes seleccionado. Estas imágenes suelen almacenarse en formato *Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM)*, un formato de imagen médica estándar. El formato *DICOM* se utiliza para el manejo, almacenamiento y transmisión de imágenes médicas, e incluye un formato de fichero con una cabecera definida en la que se almacenan datos de interés relacionados con la imagen (por ejemplo, para mamografías pueden encontrarse valores relacionados con la posición, datos personales del paciente, valores del campo magnético...) y está ampliamente integrado en hospitales.

Las imágenes de RM no están tan estandarizadas como las de RX y pueden encontrarse imágenes con varias configuraciones (figura 2.5): n° de cortes, diferentes señales de supresión de tejidos, etc.

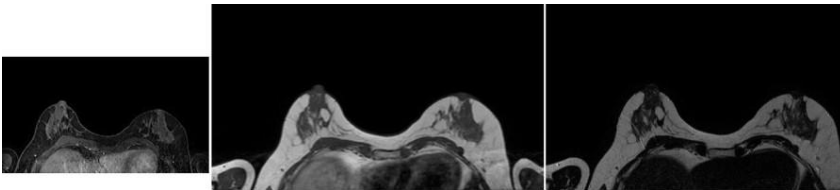


Figura 2.5: Corte de *DICOM* con supresión de grasa (izquierda), $T1$ (centro) y $T2$ (derecha).

2.5. Tipos de biopsia

La biopsia es una operación realizada para la extracción de tejido de una zona específica del cuerpo y suele ser un procedimiento sencillo. Para el tema relacionado con esta tesis, si un médico encuentra algo sospechoso en un estudio de imágenes mamográficas o mediante el tacto, procederá a la realización de una biopsia. Un patólogo (especialista en el diagnóstico de enfermedades) analizará la muestra de tejido para determinar la existencia de células cancerosas. Si se detecta la presencia de cáncer, se pasa a analizar las características del mismo.

Existen diferentes técnicas para la realización de biopsias, y se intenta siempre utilizar el procedimiento menos invasivo. Éste será el que implique la menor incisión y cantidad de cicatrices posible. Sin embargo, la elección final del procedimiento dependerá de cada situación particular. La biopsia puede realizarse mediante la utilización de una aguja que atraviesa la mama para extraer la muestra de tejido, o puede consistir en un procedimiento quirúrgico menor consistente en cortar a través de la piel para extraer el tejido sospechoso.

Existen principalmente tres tipos de biopsia [25]:

- **Biopsia por aspiración con aguja fina (*FNAB*)**. El médico utiliza una aguja muy fina colocada en una jeringa para extraer una cantidad mínima del tejido sospechoso. Este tipo de biopsia puede pasar por alto el cáncer si el especialista no acierta en la zona donde está el tejido sospechoso.
- **Biopsia por punción con aguja gruesa (*CNB*)**. Similar a la *FNAB* pero utilizando una aguja un poco más grande. Por lo general no deja cicatrices ni internas ni externas, y tiene más probabilidades de obtener un resultado más claro que la *FNAB* al obtener una

cantidad mayor de tejido.

- **Biopsia quirúrgica (abierta)**. Esta biopsia se realiza mediante el corte del seno para extraer una cantidad determinada de la zona sospechosa para ser observada en el microscópio. Se la denomina *por incisión* si sólo se extrae una parte del tejido, y *por escisión* si se extrae todo el tejido sospechoso.

Tras la extracción del tejido, en algunos casos se coloca un marcador en la zona donde se realizó la biopsia. Estos marcadores son dispositivos diminutos metálicos que aparecen en las imágenes mamográficas, y sirven para marcar el lugar donde se realizó y poder observar en estudios posteriores si se ha producido algún cambio.

Las imágenes mamográficas (de RX, de RM y ecografías) pueden utilizarse para guiar la inserción de la aguja (en las *FNAB* y *CNB*) al médico encargado de la biopsia. La metodología presentada en esta tesis puede asistir también al médico encargado de realizar la biopsia al disponer de la información combinada de las modalidades de RX y de RM, ya que le permitirá observar la zona sospechosa en ambas modalidades de imagen.

Capítulo 3

Segmentación de mamografías de RX

El objetivo principal de esta tesis es la creación de una metodología que permita el registro entre mamografías de RX y de RM sin intervención manual, para ello, uno de los primeros pasos que debe realizarse es la segmentación (diferenciación por tejidos) de ambas imágenes. En este capítulo se describe el trabajo que se ha llevado a cabo para conseguir la segmentación de radiografías. Se explicará lo que ha hecho la comunidad científica respecto a este tema, las pruebas realizadas durante el desarrollo de esta tesis y los métodos finalmente elegidos para formar parte de la aplicación final. La segmentación de las imágenes de RX dejará las imágenes CC y MLO segmentadas en tejido graso y tejido denso, eliminando cualquier artefacto presente en el fondo de la imagen, así como el músculo pectoral que suele aparecer en las MLO. Serán estas imágenes segmentadas las que se registren con las proyecciones virtuales generadas.

3.1. Introducción a la segmentación de mamografías de RX

La segmentación de mamografías de RX para su posterior tratamiento informático ha sido un campo ampliamente explorado y estudiado por la comunidad científica. En primer lugar, se utilizan métodos de segmentación para separar la mama del fondo de la radiografía (muy importante en radiografías analógicas, ya que pueden contener mucho ruido de fondo). Una vez aislada la mama, los métodos de segmentación se utilizan para separar tejidos internos (denso, graso, piel, etc.) y/o masas anómalas (tumores, masas sospechosas, etc.) que faciliten el análisis de las imágenes.

Segmentación del fondo

Para segmentar la mama del fondo se han utilizado diferentes aproximaciones, desde una simple umbralización [26] a segmentación manual utilizando programas profesionales como *Scion Image*® y *PhotoShop*® [27]. Se han propuestos varios métodos de detección de objetos [28] en los que, en un primer momento, se binariza la imagen de manera que los objetos (la mama y objetos extraños/ruido del fondo) quedan etiquetados con un valor y el fondo con otro y después se separa el objeto de mayor área, que será la mama. El problema principal de esta aproximación es que si la imagen presenta bordes luminosos, se incluirán en el objeto mayor. Otro problema es que el valor de gris que se utilice para umbralizar la imagen afectará al límite entre lo que se considere fondo y lo que se considere objeto, de manera que el proceso puede quedarse con menos mama de la necesaria o pasar información de fondo como parte de la mama. Estas complicaciones pueden atenuarse realizando un preumbralizado con los valores de gris

más elevados y más bajos de la mamografía, eliminando los posibles bordes luminosos y la incierta frontera entre objetos y fondo.

Algunos autores han optado por métodos de segmentación basados en semillas [28, 29], en los que se define una rejilla que divide la imagen en zonas independientes, denominadas ventanas. De cada ventana se debe encontrar el píxel de mayor brillo (máximo local) que es lo que se llama semilla. Dependiendo del tamaño de ventana, se obtiene un número más o menos elevado de semillas que representan a toda la población de píxeles. Cada zona, al ser independiente, se puede estudiar en paralelo. La idea fundamental del algoritmo de segmentación es la asignación de píxeles con el nivel de gris más o menos parecido a la misma región. Una región se puede definir como el conjunto de píxeles vecinos entre sí, cuya diferencia de tonalidad con la semilla de la región pertenece al mismo rango. Una vez “plantadas” las semillas, se crean estas regiones que marcan las zonas de riesgo en la mamografía. La fiabilidad del proceso depende, en todo momento, del plantado de semillas y de la precisión con la que se realice su posterior colocación. El amplio abanico de opciones e implementaciones posibles (*kdtrees*, árboles binarios balanceados, colas de vecinos, *threads*, soluciones *ad-hoc*...), junto con los diferentes conjuntos de prueba empleados hace difícil determinar qué opciones son las que obtienen mejores resultados.

Otros autores han intentado segmentar la imagen del fondo utilizando matrices de coocurrencias y detección de texturas [30]. La matriz de coocurrencia representa la dependencia espacial entre dos niveles de gris de la imagen. Esta matriz se forma para cada vector dado, definiendo la separación espacial entre dos píxeles sobre los cuales se calcula la dependencia de niveles de gris y reagrupando las estimaciones de la densidad de probabilidad conjunta de todas las parejas de puntos separados por el vector. Al final, todos los componentes son divididos por el número total de parejas analizadas. Se obtienen varios parámetros de evolución a partir de la ma-

triz, y con ellos se obtiene la textura correspondiente. Los parámetros más significativos son: el contraste, que mide la repartición de los coeficientes de la matriz con respecto a la diagonal principal; el momento angular de segundo orden, que indica el nivel de homogeneidad de la textura; y el momento de orden cuatro, que establece relaciones entre tres píxeles. Sin embargo, los resultados obtenidos por estos procedimientos dependen en gran medida de la calidad de la mamografía (en las muy claras, por ejemplo, se suele tomar como parte de la textura de la mama zonas claras de la imagen que en realidad no corresponden a la mama).

Dependiendo del grado de perfección con el que se pretenda segmentar la mama, se puede encontrar en la literatura algunos métodos más complicados. Por ejemplo, en *Huang et al.* [31] utilizan una umbralización basada en *K-Means (clustering)* para separar automáticamente la mama del fondo de la mamografía, mientras que *Wirth et al.* [32] la separación se realiza mediante un algoritmo de lógica difusa (*fuzzy logic*). También pueden encontrarse trabajos como el de *Dharshana et al.* [33] donde se utiliza un algoritmo *Fast-Marching* junto a operadores morfológicos para la estimación de la zona de la mama.

Segmentación del músculo pectoral

Una vez se ha conseguido separar la mama del fondo, eliminando posibles errores y artefactos gráficos en la imagen, hay que segmentar el músculo pectoral para eliminarlo por carecer de interés para el análisis que se pretende realizar o para separarlo del resto de la mama para evitar que se confunda con otros tejidos. Esta segmentación es un proceso aún más delicado que el de separar la mama del fondo. Sea cual sea la estrategia a seguir, el primer paso es decidir la orientación de la mama (si es izquierda

o derecha) para saber en qué lugar hay que empezar a buscar el músculo pectoral. Afortunadamente, es un proceso bastante sencillo y con múltiples aproximaciones: desde analizar la curvatura de los dos bordes de la mama hasta calcular el centro de masa del objeto y ver en qué mitad hay más píxeles, pasando por la división de la imagen en regiones y estudiándolas individualmente. La verdadera dificultad es, una vez determinada la orientación, conseguir segmentar de manera adecuada el músculo pectoral.

Una aproximación rápida y no demasiado acertada es suponer unas inclinaciones predeterminadas para el músculo pectoral, segmentar la mama teniendo en cuenta cada una de las inclinaciones y ver cual de las imágenes resultantes es la más adecuada (comparando la parte segmentada que representa el músculo, por ejemplo). Aunque es fácilmente implementable, se desaconseja esta aproximación a menos que se necesite una segmentación aproximada y no demasiado acertada.

Entre las técnicas de separación del músculo pectoral, hay autores que se decantan por el crecimiento de regiones [34, 35, 36]. Para ello, se planta una semilla en el músculo pectoral (que, una vez determinada la orientación de la mama, será el primer píxel del lado recto) y se utiliza un algoritmo de crecimiento de regiones para determinar la zona a la que pertenece al músculo. Existen multitud de algoritmos de crecimiento de regiones con diferentes métodos correctores para impedir que se incluyan zonas de la mama en la región correspondiente al músculo [34, 35, 36] (figura 3.1).

Otros métodos se basan en el uso de la geometría y la determinación de rectas para eliminar el músculo, al igual que hemos comentado anteriormente, pero empleando técnicas más complejas [37] como transformar la imagen mediante la transformada de Hough para detectar las líneas rectas e intentar elegir la que representa el límite entre el músculo y la mama (figura 3.2), o usar el mismo principio geométrico citado anteriormente pe-

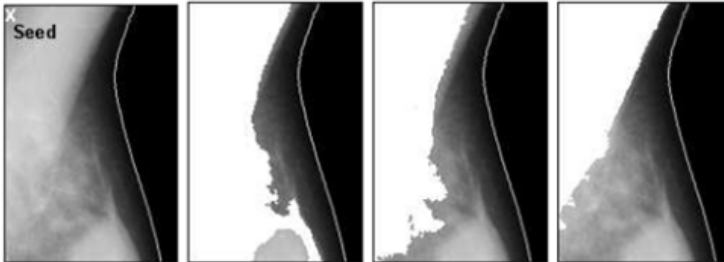


Figura 3.1: *Diferentes crecimientos de regiones a partir de una misma semilla.*

ro utilizando *ROIs* (*Regions Of Interest*, ventanas concretas de la imagen) y métodos iterativos son algunas de las opciones que se están barajando actualmente.

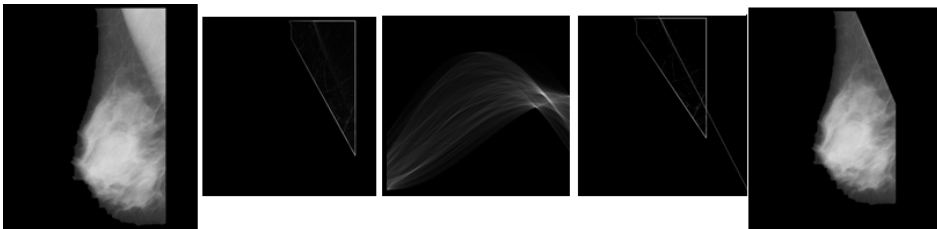


Figura 3.2: *Segmentación Hough. De izquierda a derecha: imagen de RX original, ROI con filtro Sobel, transformada de Hough, elección de recta y imagen de RX segmentada.*

Segmentación de tejidos internos

Como sucedía con el fondo y el músculo pectoral, algunos autores clasifican manualmente los tipos de tejido mediante programas comerciales en tejido graso, denso y lesionado [27].

Existe una aproximación que segmenta el Tejido FibroGranular (*FGT*) de las radiografías aprovechando el conocimiento sobre la anatomía de las estructuras de la mama y su apariencia radiográfica [38]. Esta aproximación usa un operador sensitivo para diferenciar entre las intensidades medias de dos ventanas concéntricas circulares. Los diámetros de estas ventanas se eligen de acuerdo al tamaño medio de los *Terminal Duct Lobular Units* (*TDLU*) que forman el *FGT* (1-2 mm). La distribución espacial de estos *TDLU* se usa para establecer la posición del *FGT*, mediante un “emborronamiento” gaussiano sobre los *TDLU* detectados (figura 3.3).

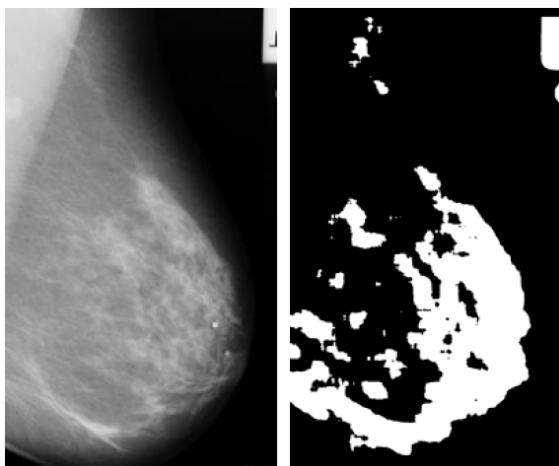


Figura 3.3: Segmentación de *FGT* mediante el método mencionado en Bakic et al. [38].

Otros estudios segmentan microcalcificaciones en radiografías empleando el método llamado *Blanket Method* [31]. En un primer momento, se utilizan los límites superior Ur e inferior Lr para obtener la superficie del área ($S(r)$) de un objeto en (x, y) con un nivel de gris de $I(x, y)$. Al ser $S(r)$ proporcional a r , así se puede calcular la dimensión fractal D basada en $\log S(r)$ y $\log r$, como puede verse en las ecuaciones 3.1 y 3.2.

$$S(r) = kr^{(2-D)} \quad (3.1)$$

$$D = 2 - \frac{\log S(r) - \log k}{\log r} \quad (3.2)$$

$S(r)$ será una superficie de la imagen con una varianza especificada por r , mientras que D puede usarse como una medida de la textura de la imagen. Para la detección de microcalcificaciones, se tienen en cuenta gradientes y varianzas elevados en la textura de las microcalcificaciones. En el trabajo mencionado [31], se refina esta búsqueda añadiendo un segundo paso en el que se eligen sólo las zonas sospechosas de mayor intensidad mediante operadores específicos para realzar contrastes, considerando que las señales más luminosas son las que corresponden a microcalcificaciones.

Otros autores han conseguido una segmentación bastante precisa de microcalcificaciones combinando técnicas matemáticas (*Active Rays* con *B-spline wavelets*) para determinar un margen inicial para después precisarlo mediante un crecimiento de regiones limitado al margen señalado (figura 3.4) [39]. El trabajo concluye sugiriendo que la combinación de *Active Rays* con el crecimiento de regiones es equiparable al criterio visual humano.

Varios clasificadores estadísticos también han sido probados para la segmentación de tejidos en radiografías [40]. Para estos casos, se construye

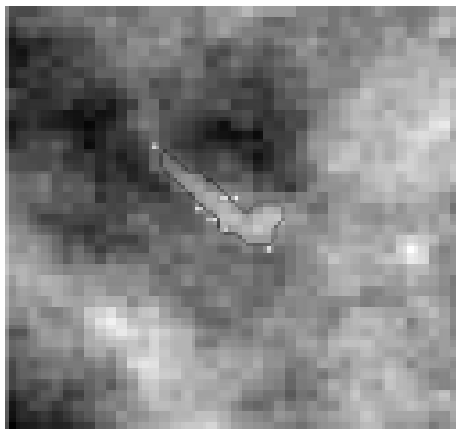


Figura 3.4: *Segmentación de microcalcificaciones en el artículo de Arkidis et al. [39].*

un árbol de decisiones binario (*BDT*) a partir de vectores de características formados por píxeles vecinos de cada píxel de la imagen (texturas), obteniendo regiones sospechosas en las radiografías analizadas con el *BDT* (figura 3.5).

La clasificación del tejido en graso y granular en radiografías utilizando varios vectores de características también ha sido ampliamente tratado: granulometría mediante aperturas y texturas de *Law*, obteniendo mejores resultados al utilizar las texturas de *Law* [41, 42, 43, 44].

Las mixturas gaussianas se han aplicado también para obtener *ROIs* de tejido fibroglandular [45]. Como paso previo, la mamografía se bajo-muestra en 3 resoluciones diferentes y sus datos se combinan utilizando la mixtura gaussiana resuelta mediante un algoritmo conocido como *Expectation-Maximization* (*EM*). La ventaja de este método complejo es que permite

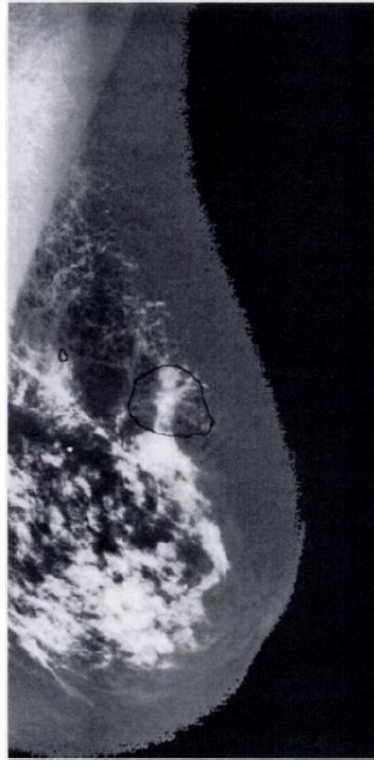


Figura 3.5: *Detección de regiones sospechosas mediante BDT en Kegelmeyer et al. [40].*

la elección de *ROIs* de manera no supervisada (automática).

El uso de *Support Vectors Machine* (*SVM*) también se ha empleado para intentar segmentar el tejido en normal y anormal [46]. En este caso se obtienen vectores de características usando texturas basadas en el índice de *Moran* y el coeficiente de *Geary* (figura 3.6). El índice de *Moran* proporciona información sobre la correlación espacial entre píxeles, con valores entre (+1, -1), de correlación total espacial positiva a correlación total espacial negativa. Este índice da un indicador global de la correlación de la imagen. Por otro lado, el coeficiente de *Geary* muestra las diferencias entre pares de píxeles, con valores entre (0, 2), de correlación espacial positiva a correlación espacial negativa. Este coeficiente es sensible a las diferencias entre píxeles cercanos. Mediante estas características, el *SVM* clasifica subventanas de las mamografías en tejido normal y anormal, ofreciendo en el artículo un acierto del 96 %.

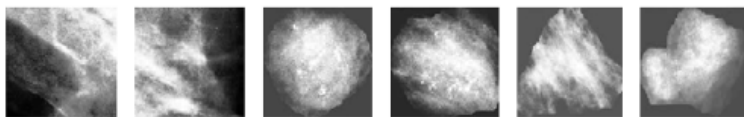


Figura 3.6: *ROIs* clasificados por el *SVM* en tejido normal (las dos primeras *ROIs*) y anormal (el resto de *ROIs*).

Un método interesante para la segmentación de masas, aunque sin especificar el tipo de tejido que las forman, es el presentado por *Rojas et al.* [47] bajo las consideraciones de que un objeto en una imagen sólo existe si su contraste entre él y el fondo es elevado y que las masas en una mamografía comparten algunas características. Primero, se realiza una operación de mejora de contraste entre las estructuras de la mama y su fondo mediante una serie de pasos (figura 3.7): multiescalado, parametrización de

cada imagen escalada, aplicación de una función no lineal que mejora cada imagen escalada, combinación de imágenes mejoradas.

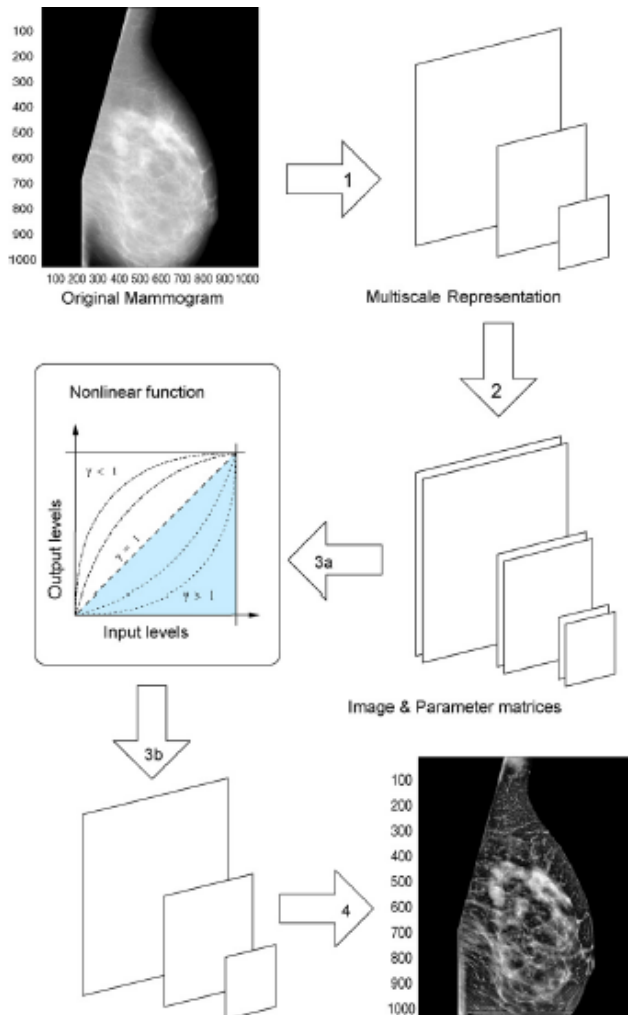


Figura 3.7: *Proceso de mejora de la imagen de Rojas et al. [47].*

A la imagen mejorada se le aplica una umbralización multinivel para separar regiones en función de su densidad. En el trabajo al que se hace mención [47], se obtienen 30 niveles de segmentación que se consideran adecuados (figura 3.8). Este conjunto de imágenes sufre un proceso de selección (eliminando las imágenes nulas o con escasos píxeles, considerando que una zona con menos de 150 píxeles es despreciable) y se extrae un extenso conjunto de características de las imágenes restantes (área, perímetro, excentricidad y otras). La selección de regiones “sospechosas” se realiza en función de estos parámetros.

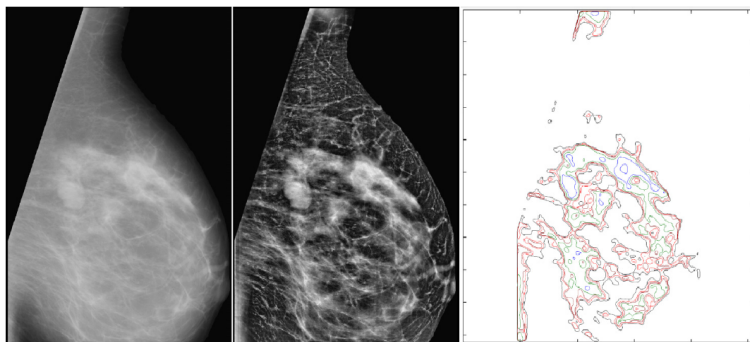


Figura 3.8: De izquierda a derecha: imagen original, imagen mejorada y regiones obtenidas mediante umbralización multinivel de Rojas et al. [47].

También se ha estudiado el uso de filtros y operaciones sobre las radiografías para segmentar “zonas sospechosas” de contener tejidos dañados. En *Camparini et al.* [48] por ejemplo, aplican un filtro gaussiano, uno pasa-alto, una umbralización adaptativa y, por último, los operadores morfológicos (erosiones y dilataciones). Con estas operaciones, reducen las zonas de tejido a estudiar de manera drástica para ayudar a los médicos (figura 3.9).

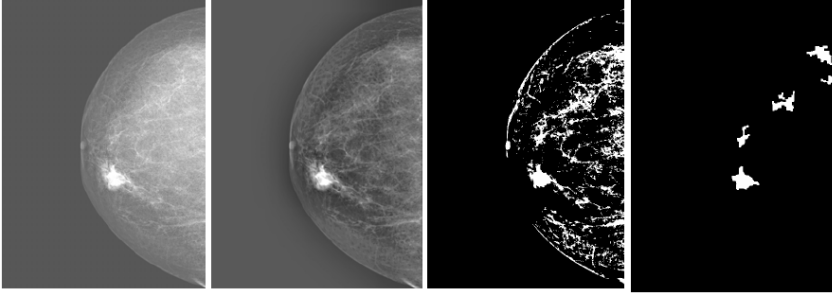


Figura 3.9: De izquierda a derecha: imagen original, filtro pasa-alto, umbralización y el resultado de aplicar erosiones y dilataciones en Campanini et al. [48].

Aproximaciones clásicas de técnicas de segmentación también han sido utilizadas para la segmentación de tejidos en imágenes de RX como por ejemplo la segmentación *Otsu* [49]. Este método fue presentado por primera vez por Nobuyuki Otsu en 1978 y es ampliamente utilizado en segmentación [50, 51]. Es un método no paramétrico y sin supervisión que selecciona automáticamente un valor de umbralización a partir de la información presente en la imagen.

El análisis de *clusters* es un método de clasificación no supervisado que intenta agrupar un conjunto de observaciones (datos) en subconjuntos (*clusters*) de manera que los elementos dentro de un *cluster* comparten algunas propiedades que son similares, mientras que los *clusters* permanecen diferentes unos de otros [50, 51]. El análisis de *clusters* ha sido usado con mamografías en trabajos relacionados con la separación de la mama del fondo, la delimitación de masas sospechosas o el análisis de la densidad de mama [52, 53].

3.2. Métodos implementados

Para el proceso de registro desarrollado en esta tesis, se ha de elegir un método de segmentación de imágenes de RX rápido y eficiente que permita clasificar el tejido graso y denso de las imágenes tanto CC como MLO de un estudio mamográfico cualquiera. Como se ha comentado previamente, se han elegido ambas proyecciones por ser estándares en los protocolos de mamografías.

La imagen CC es una radiografía obtenida con la mama de la paciente aplastada mediante dos placas paralelas al suelo (figura 3.10 izquierda). Esta modalidad permite una visualización clara del tejido graso retroglándular, el tejido medial de la mama y del tejido glandular lateral. La imagen MLO es una radiografía obtenida con la mama de la paciente aplastada mediante dos placas rotadas 45° respecto a la normal del suelo (figura 3.10 derecha). Esta modalidad permite una visualización clara del músculo pectoral, el ángulo inframamario, el tejido glandular superior y el tejido graso retroglándular.

Las imágenes utilizadas en el método desarrollado y las que acepta la aplicación desarrollada son radiografías digitalizadas a partir de radiografías analógicas, aunque la aplicación puede utilizar también radiografías digitales reales en formato *DICOM*. Estas imágenes se presentan en formato *JPEG* con 256 niveles de gris y un tamaño de 710x545 píxeles, donde un píxel corresponde a 0.3x0.3 mm de la radiografía real. Se han seleccionado las imágenes que no tienen tumores visibles o son minúsculos y prácticamente imperceptibles, ya que la detección de estos tumores es la finalidad del registro y, por lo tanto, la de la metodología desarrollada.

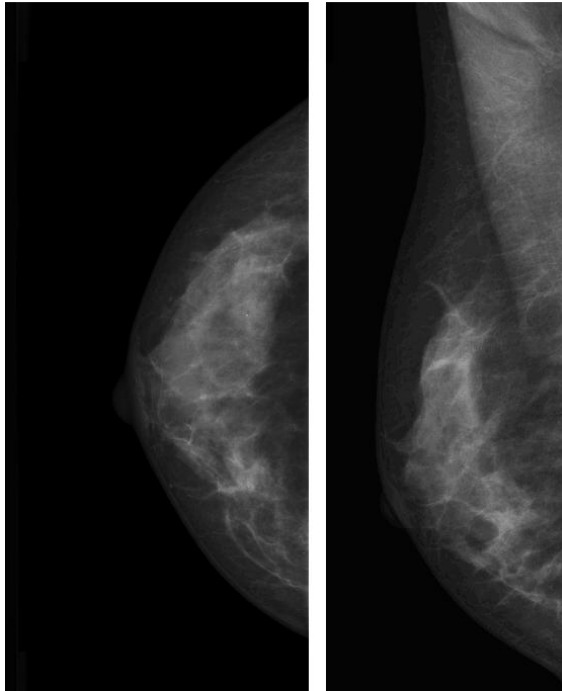


Figura 3.10: *Imagen de RX CC (izquierda) y MLO (derecha).*

Preproceso

En primer lugar, se ha de realizar un preproceso de las imágenes para eliminar ruido e información ajena a la mama (figura 3.11). Este preproceso comienza determinando de manera automática si la imagen corresponde a la mama izquierda o la derecha. Para ello, se aplica la llamada proyección horizontal de la imagen. Esta proyección cuantifica las intensidades de los píxeles que hay a ambos lados de la imagen, con lo que se puede averiguar la parte vacía (cuyos niveles de gris serán próximos a 0) y la parte donde se encuentra la mama (con niveles de gris más elevados) para convertir todos los píxeles de la parte vacía al nivel de gris determinado como valor de fondo. A la otra parte de la imagen se le aplica una umbralización simple con un valor de umbral obtenido experimentalmente y una operación de cierre para evitar la creación de nuevos artefactos y aberraciones en los límites de la mama.

Cuando la imagen está libre de ruido de fondo, la modalidad MLO aún presenta el problema del músculo pectoral. En este trabajo se ha implementado un método que utiliza la transformada de *Hough* [34, 54] y un método optimizado para elegir la línea correspondiente al músculo pectoral y eliminarlo de la imagen [55].

La transformada de *Hough* permite encontrar patrones en las imágenes, como rectas o circunferencias. En concreto, para un número n de puntos en una imagen, si se requiere la búsqueda de todas las rectas que pasen por esos n puntos, la transformada de *Hough* permite acelerar el proceso de esa búsqueda sin tener que realizarla de manera iterativa calculando cada recta de cada punto y sus intersecciones. Al considerar un punto (x, y) del espacio y la ecuación de la recta $y = ax + b$, por el punto (x, y) pasa una infinidad de rectas que satisfacen la ecuación para diferentes valores de a y b . Sin embargo, si se reformula la ecuación como $b = -xa + y$ y se considera



Figura 3.11: *Imagen de RX MLO con músculo pectoral (lado izquierdo) y ruido de fondo (lado derecho).*

el plano ab llamado espacio de parámetros, se obtiene una única recta para el punto (x, y) . Otro punto cualquiera (x', y') también tendrá una única recta en el espacio de parámetros, y su intersección con la anterior será un único punto (a', b') donde a' será la pendiente y b' la ordenada de la recta que contiene a los dos puntos (x, y) y (x', y') .

El espacio de parámetros del algoritmo de la transformada de *Hough* está formado por celdas acumuladoras (figura 3.12) con un eje horizontal que contiene las pendientes (a) y uno vertical que corresponde a las ordenadas (b), con un valor inicial de 0 en todas ellas. Iterativamente, para cada punto (x, y) de la imagen se calcula el valor b mediante la ecuación reformulada anterior, y el acumulador (a, b) se va incrementando en una unidad. Por lo tanto, un valor v en el acumulador (a', b') indica que v puntos del plano xy caen sobre la recta $y = a'x + b'$. Por razones prácticas, la metodología del punto de *Hough* utiliza la representación normal de la recta $p = x \cos G + y \sin G$ de modo que el espacio de parámetros lo formarán sinusoidales (y no rectas) a lo largo del plano Gp , y los límites del eje horizontal pasarán a ser $(-90^\circ, 90^\circ)$. El ejemplo clásico de la transformada de *Hough* puede verse en la figura 3.13: una imagen que contiene cuatro puntos al ser convertida mediante la transformada de *Hough* obtiene cuatro sinusoidales en el espacio Gp que se cortan por seis puntos distintos (ya que los puntos de corte con $G = 90^\circ$ son iguales que los obtenidos en $G = -90^\circ$). Estos seis puntos se corresponden con las seis rectas que pasan por los cuatro puntos de la imagen original (los lados del cuadrado y las diagonales interiores).

Para aplicar el método de *Hough* a la detección del músculo pectoral, la imagen de RX se reducirá a la región de interés donde ha de encontrarse el músculo que corresponde con la parte superior del lado de la imagen donde se encuentre la mama y se procesa con un filtro de *Sobel* [34]. Este filtro marcará los grandes desniveles entre el brillo de los píxeles, dejando mar-

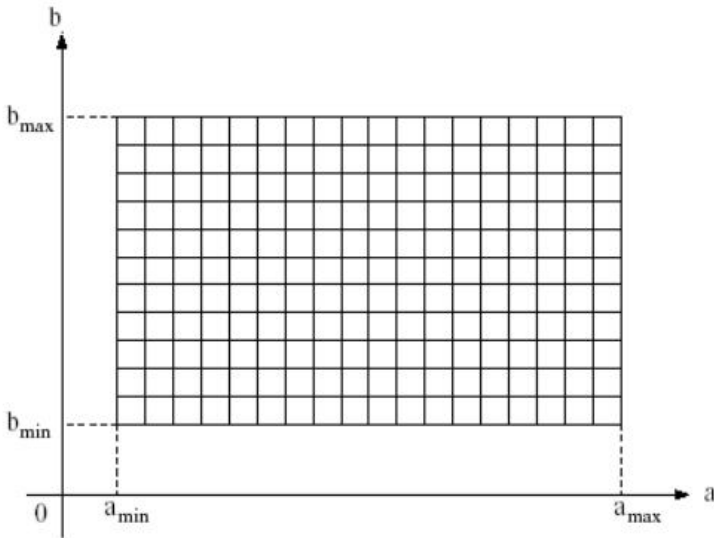


Figura 3.12: *Espacio de parámetros de la transformada de Hough.*

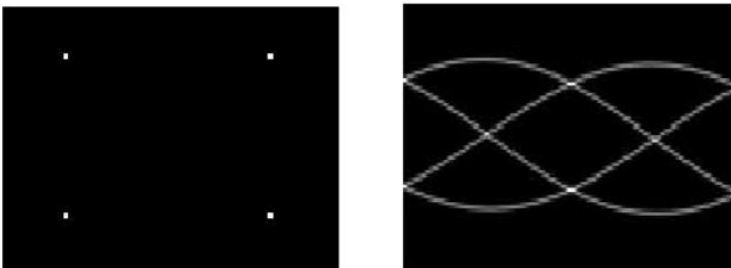


Figura 3.13: *Imagen original de un rectángulo (izquierda) y su transformada de Hough (derecha).*

cados en la imagen los bordes de la mama y la zona limítrofe del músculo pectoral (figura 3.14).

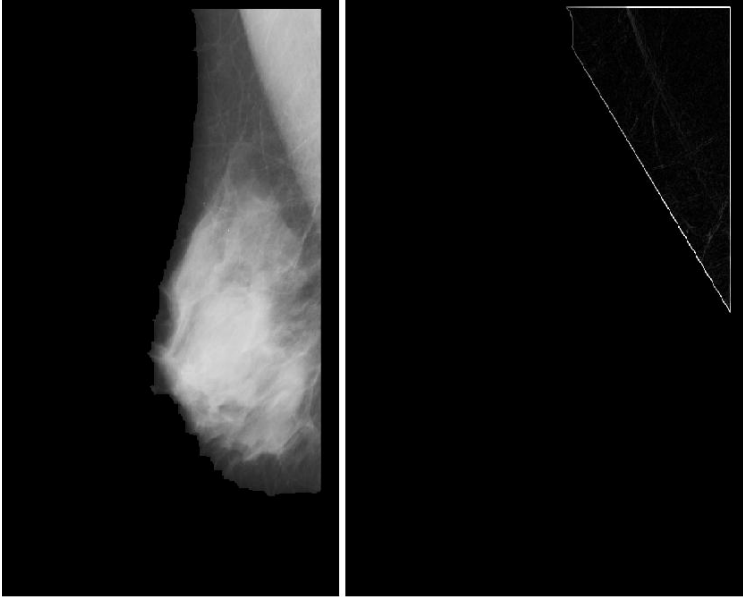


Figura 3.14: *Imagen original (izquierda) y ROI con filtro de Sobel (derecha).*

Se seleccionarán las líneas con la inclinación más adecuada para ser analizadas mediante la transformada de *Hough*: las líneas correspondientes a los límites de la mama tendrán un ángulo próximo a los 90° o 0° por lo que pueden descartarse. El resto de líneas es analizada con *Hough* para establecer la que atraviesa más puntos y esa será la usada como base para detectar el músculo pectoral (figura 3.15).

Para mejorar la línea a partir de la que se divide la mama del músculo pectoral, se aplicó una modificación al método de *Hough* [55] en la que tras

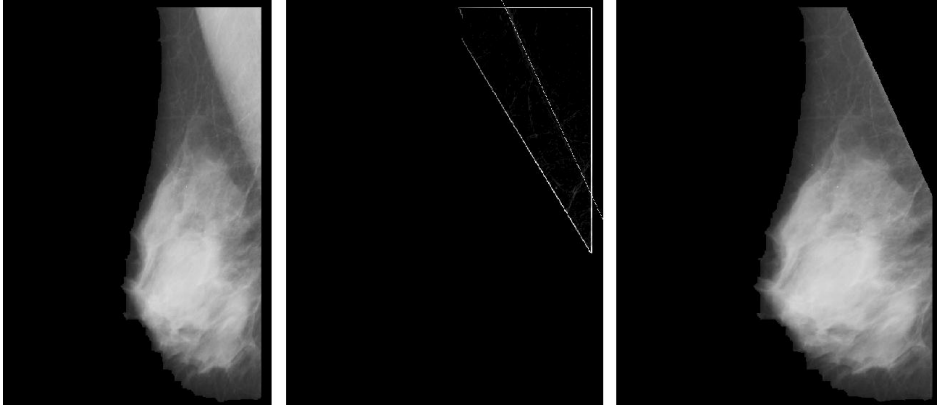


Figura 3.15: *Imagen original (izquierda), ROI con recta seleccionada (centro) e imagen con músculo eliminado (derecha).*

detectar la línea se refina para ajustarse mejor a las zonas de curvatura que puedan existir en el músculo pectoral real.

Segmentación del tejido graso y denso

Con las radiografías preprocesadas y sin músculo pectoral, la aplicación realiza la segmentación de la imagen para separar el tejido denso del tejido graso. Con la intención de aplicar un método rápido y eficaz para la segmentación del tejido en las imágenes de RX, se han estudiado dos métodos generales de segmentación de imágenes para que los radiólogos decidiesen cuál era el mejor.

El primer método que se estudió fue la segmentación *Otsu* [49, 50, 51]. Como se ha comentado anteriormente, es un método no paramétrico y sin supervisión que selecciona automáticamente un valor de umbralización.

En esta técnica, los niveles de gris se separan en dos clases intentando maximizar la fórmula presentada en la ecuación 3.3.

$$E = (\nu_T w(k) - \nu(k))^2 / w(k)(1 - w(k)) \quad (3.3)$$

Donde $w(k)$ y $\nu(k)$ son los momentos acumulativos de orden cero y uno del histograma hasta el nivel k , respectivamente, y ν_T es la media total de niveles de gris de la imagen original. En este trabajo, el método *Otsu* ha sido modificado para que ignore el nivel de gris cero (identificado como el valor de fondo de la imagen) para que el fondo no afecte a la clasificación. En la aplicación se ha empleado una versión modificada del método *Otsu* en la que se utiliza la varianza en lugar de la media y una función de penalización con la que garantizar una segmentación más suave con *Otsu* [56].

El otro método testeado para la segmentación de imágenes de RX es el análisis de *clusters*. El análisis de *clusters*, como se ha mencionado anteriormente, es un método de clasificación no supervisado que intenta agrupar un conjunto de observaciones (datos) en subconjuntos (*clusters*) de manera que los elementos dentro de un *cluster* comparten algunas propiedades que son similares, mientras que los *clusters* permanecen diferentes unos de otros [50, 51]. En esta ocasión el análisis de *clusters* será utilizado para segmentar las imágenes en tejido graso y denso. El objetivo del algoritmo de *clustering* es minimizar la Suma de Errores Cuadráticos (*SSE*) de un número C de *clusters*, como muestra la ecuación 3.4.

$$SSE = \sum \sum \|x - m_c\|^2 \quad (3.4)$$

Donde x es un elemento de los datos y m_c es la media del *cluster* c . Para

conseguirlo, los datos son distribuidos de manera aleatoria en cada *cluster* y, luego, el algoritmo elige la partición óptima minimizando el *SSE* del *cluster* y calcula el impacto en la fórmula del *SSE* moviendo cada dato de un *cluster* a otro y eligiendo como *cluster* final el que la minimice. Para ello, si $\|x - m_c\|^2 < \|x - m_i\|^2$ el elemento x pertenecerá al *cluster* m_c en vez de al m_i .

Para este trabajo, a parte de una clasificación de píxeles individuales se ha implementado una clasificación por subventanas. En esta modificación, la mama se divide en subventanas y se utiliza la media, el módulo o todos los píxeles de las subventanas para establecer la media de los *clusters*.

3.3. Resultados y conclusiones

Un total de 33 radiografías fueron segmentadas con los métodos descritos en la subsección 3.2. Las imágenes fueron facilitadas por los hospitales colaboradores en esta investigación (*Hospital Clinic Benidorm* y el *Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València*) y contenían las modalidades CC y MLO de ambas mamas (derecha e izquierda).

Para evaluar los resultados, se prepararon 264 segmentaciones diferentes (ocho por cada radiografía). Estas segmentaciones fueron evaluadas independientemente por tres expertos radiólogos pertenecientes a los dos hospitales mencionados. Debido a la inicialización aleatoria del algoritmo de *clustering* cada experimento fue repetido cinco veces, y las configuraciones (figura 3.16) fueron: ventanas de 1x1 (clasificación por píxeles) y de 3x3 (utilizando media, módulo y píxeles individuales); y cada configuración se probó con 2 y 3 *clusters* (usar más de 3 *clusters* implicaría la interacción humana para elegir cuál de ellos pertenece a cada tejido). La idea de estas

configuraciones es que mostrarán si hay diferencias significantes entre clasificar píxeles individuales o grupos de ellos, y el impacto del número de *clusters* utilizados.

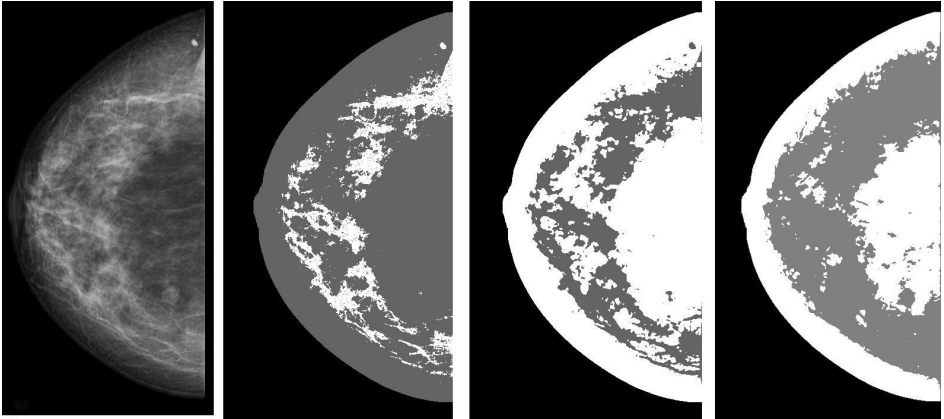


Figura 3.16: De izquierda a derecha: imagen original, segmentación *Otsu*, *C-Means* con 3 *clusters* y *C-Means* con 2 *clusters*.

Para asegurar la veracidad e independencia de la evaluación, las segmentaciones fueron etiquetadas al azar para cada caso de estudio. Por ejemplo, para la radiografía número 1 la segmentación *Otsu* fue etiquetada como “A”, la configuración de *clusters* 1 como “B”, la configuración 2 como “C”, etc. mientras que para la radiografía número 2 la segmentación *Otsu* sería “C”, la configuración de *clusters* 1 como “A”, etc.

Tras clasificar los casos, los expertos concluyeron que la segmentación *Otsu* realiza la mejor segmentación en la mayoría de los casos: dos expertos evaluaron la segmentación *Otsu* como la mejor en el 90.91 % y el 84.84 % de los casos, respectivamente; el tercero clasificó la segmentación *Otsu* como la mejor en sólo el 42.42 % de los casos, pero la votó como el segundo mejor

método en el 33.33 % el resto de casos.

Según los expertos, los métodos de *clustering* en las radiografías presentadas tienden a sobreestimar el *parenchyma* (el tejido denso), sin ninguna diferencia significativa entre el uso de la media, el módulo o los píxeles completos a la hora de clasificar los *clusters*. Esta sobreestimación no se aprecia con la segmentación *Otsu*, y es la razón principal por la que eligieron este método.

3.4. Resumen

En este capítulo se ha descrito la parte relacionada con la segmentación de mamografías de RX. Se ha realizado un repaso a la bibliografía existente sobre la segmentación de imágenes de RX y se han descrito los métodos implementados (Otsu y C-Means) y el preproceso para obtener la segmentación. Los radiólogos decidieron que el método Otsu ha de utilizarse en la aplicación ya que el que obtiene mejores resultados que el C-Means, según su opinión experta. Estas imágenes segmentadas se utilizarán para el registro con las proyecciones virtuales generadas a partir de las mamas virtuales deformadas obtenidas mediante la simulación de la compresión mamográfica.

Capítulo 4

Segmentación de mamografías de RM

Este capítulo describe la investigación llevada a cabo para conseguir la segmentación de las imágenes de RM. Se analizará el estado del arte respecto a la segmentación de RM, se presentarán los métodos probados y finalmente los elegidos para formar parte del desarrollo. La RM segmentada de esta manera se utilizará para generar un volumen 3D con el que realizar la compresión virtual para simular la compresión de la mama durante el proceso de obtención de imágenes de RX.

4.1. Introducción a la segmentación de mamografías de RM

Al igual que con la segmentación de imágenes de RX, inicialmente, algunos autores segmentaron manualmente las imágenes 3D axiales de RM en teji-

do graso y glandular mediante programas *software* adecuados [57, 58]. En imágenes de RM, el uso de tintes inyectados en el cuerpo para facilitar la visualización de sólo algunos elementos permite segmentar el tejido dañado de forma sencilla mediante resta de imágenes pre y post tintadas [58, 59].

Yang et al. [60] propusieron una clasificación de tejidos graso, glandular, músculo y tumor en mamografías obtenidas por RM basada en filtros de *Kalman* (figura 4.1). Teniendo en cuenta que, a la hora de obtener imágenes de RM, suelen estimarse tres parámetros ($T1$, $T2$ y PD) que permiten generar imágenes multispectrales que convierten las variaciones de tejido en contrastes en la imagen, los autores del artículo consideraron las imágenes de RM como una combinación lineal espectral: asumieron que la mama obtenida mediante RM está formada por múltiples “señales” de objetos (en este caso tejidos) de modo que cada píxel está compuesto por una combinación lineal de estas señales. El filtro de *Kalman* puede reflejar cambios abruptos en la abundancia de las señales mediante la ecuación llamada *Abundance State Equation (ASE)* la cual determina, estima y actualiza recursivamente la abundancia de cada señal; luego estima cada una de las sustancias empleando las fracciones de abundancia de las sustancias como base para la clasificación. El nivel de gris de cada píxel resultante era, por lo tanto, la mezcla de sustancias presentes en el píxel y no una clasificación pura de píxels. El artículo compara los resultados obtenidos con los que se obtienen empleando un tratamiento clásico con *K-Means*, mostrando mejoras.

Otros trabajos también tratan de la segmentación de los vasos sanguíneos en imágenes de RM, ya que presentan unas intensidades similares a las de tumores y tejidos dañados en RM [61]. En estos casos se usan las imágenes de máxima intensidad (*MIP*). Para ello, se aplican matrices hessianas sobre las imágenes 2D para identificar los vasos sanguíneos paralelos al plano de proyección. Al segmentar la imagen obtenida, sólo permanecen los va-

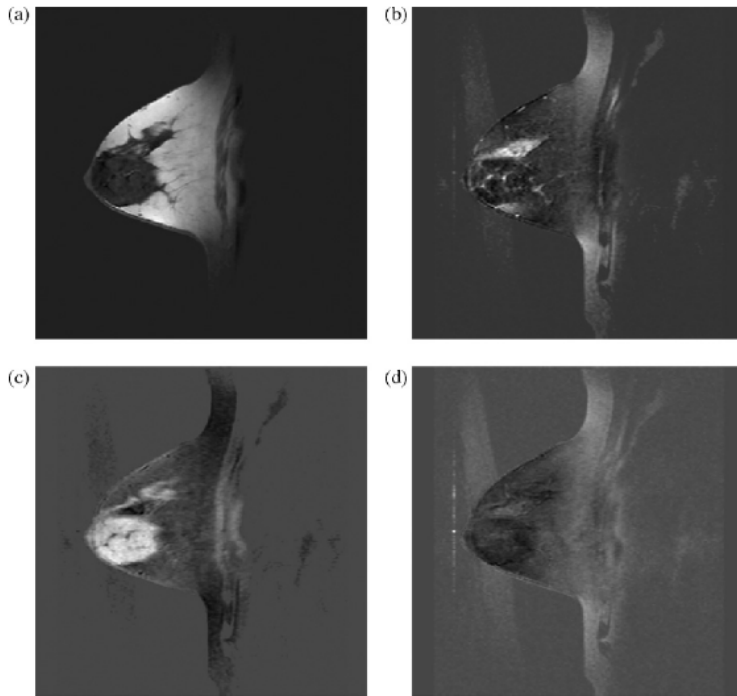


Figura 4.1: Segmentación mediante filtro de Kalman en Yang et al. [60]: tejido graso (a), glandular (b), tumor (c), músculo pectoral (d).

sos sanguíneos, tejidos dañados/tumores y estructuras pequeñas de elevada intensidad. Las dos últimas estructuras se eliminan mediante algún método para la detección de zonas sospechosas, quedando lo que queda en la imagen como vasos sanguíneos. En este punto, para detectar los vasos perpendiculares al plano de proyección se observan las imágenes anteriores y posteriores (en la que ya se han segmentado también los vasos sanguíneos) para establecer las estructuras que prevalecen en varias imágenes sucesivas (y que, por tanto, tienen profundidad perpendicular) y se identifican también como vasos sanguíneos (figura 4.2).

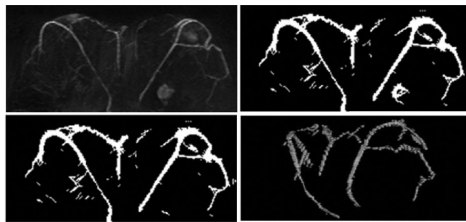


Figura 4.2: *MIP original (superior izquierda), resultado de aplicar matriz hessiana (superior derecha), segmentación de zona sospechosa (inferior izquierda), versión 3D tras detectar vasos sanguíneos perpendiculares (inferior derecha) de Lin et al. [61].*

Raba et al. [34] clasificó las principales metodologías de segmentación de tejidos en imágenes de RM de mama en: métodos de umbralización, de gradiente, aproximación poligonal, utilización de contornos activos y utilización de clasificadores.

La entropía también ha sido usada en ocasiones para implementar métodos de umbralización [51, 52, 62, 63]. Estos métodos se basan en explotar la entropía de los niveles de gris que forman el histograma, maximizando la entropía de la imagen segmentada. Esta maximización se interpreta como

el máximo intercambio de información posible. También hay autores que utilizan la minimización de la entropía cruzada entre la imagen original y la segmentada, interpretando la minimización como la cantidad de información que se preserva [51, 62].

Son bastante habituales los métodos de segmentación basados en *clustering*: *C-Means*, *K-Means*, *Fuzzy C-Means*, etc [30, 51, 64]. Estas metodologías ofrecen, al igual que cuando se utilizan en imágenes de RX, una clasificación automática de tejidos mediante algoritmos que clasifican la información en grupos (*clusters*).

También se han tenido en cuenta las posibilidades de utilizar texturas para segmentar el tejido graso y denso de las RM. La extracción de información de texturas en imágenes para su segmentación ha sido ampliamente utilizado en la segmentación de imágenes y se basan en extraer de las imágenes conjuntos de píxeles con los que extraer información para clasificar dichas imágenes [41, 46, 65].

4.2. Métodos implementados

Para la aplicación que se pretende implementar, se ha de elegir un método de segmentación de imágenes de RM rápido y eficiente que permita clasificar el tejido graso y denso de las imágenes de un estudio de RM mamográfico cualquiera. Como ya se había comentado, las imágenes utilizadas para la realización de pruebas para la aplicación y las que ésta acepta son resonancias almacenadas en formato *Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM)*. Las imágenes fueron obtenidas mediante una máquina *PHILIPS ACHIEVA 1.5T* con las siguientes características: configuración axial *T2 TSE* con $TR = 5000$ ms, $TE = 120$ ms, *flip angle* =

90°, grosor de corte de 2 mm, tamaño de píxel de 0.5x0.5 y un tamaño de matriz de 448x512. La aplicación utiliza las secuencias *T2* de las imágenes *DICOM* originales; se ha elegido esta secuencia por su habilidad en mostrar las estructuras de la mama claramente, su número de cortes (80) y porque no utiliza ninguna clase de señal de supresión para enmascarar tejidos.

Preproceso

Como ocurría en la segmentación de radiografías (capítulo 3), el primer paso en la segmentación de resonancias consiste en un preproceso para eliminar la información que no es necesaria o que puede conducir a errores. En este caso, se trata del ruido de fondo, el músculo pectoral y el tejido que aparece en las resonancias y no pertenece a las mamas. El ruido de fondo se elimina junto con la segmentación de la piel, que será tratado más adelante.

Aunque finalmente se ha optado por un modelo biomecánico que no contempla el músculo pectoral (como se verá en el capítulo siguiente) y la segmentación del tejido ajeno a las mamas se ha limitado a eliminar todos los píxeles de la imagen que sean inferiores al píxel central superior que no corresponde al fondo (figura 4.3), se ha implementado una segmentación del músculo pectoral basado en el trabajo de *Wang et al.* [66] para poder estudiar las diferencias en la aplicación si se tiene en cuenta el músculo pectoral o se ignora.

Para la detección del músculo pectoral, se utiliza un filtro de matriz hessiana. Sus valores permiten diferenciar algunas estructuras geométricas en imágenes 3D [67]. La aplicación de un filtro hessiano de segunda derivada permite detectar este contorno del músculo pectoral, y puede ser utilizado para la eliminación del mismo (figura 4.4).

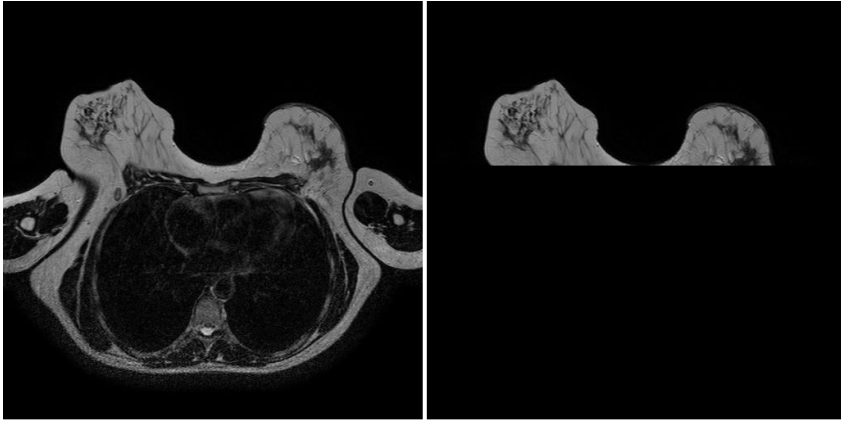


Figura 4.3: Corte de RM original (izquierda) y segmentado sin músculo pectoral (derecha).



Figura 4.4: De izquierda a derecha: imagen de RM original, aplicación del filtro hessiano y máscara para eliminar el músculo pectoral resultante.

En el trabajo mencionado se han definido dos medidas, $R_{sheet} = \frac{|\lambda_2|}{|\lambda_1|}$ y $R_{noise} = \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}$, siendo λ_1 , λ_2 y λ_3 los valores propios de la imagen definidos para formar el filtro (ecuación 4.1) tales que $|\lambda_1| \geq |\lambda_2| \geq |\lambda_3|$.

$$p = \begin{cases} 0, & \text{si } \lambda_1 = 0. \\ \exp\left(\frac{-R_{sheet}^2}{2\alpha^2}\right)\left(1 - \exp\left(\frac{-R_{sheet}^2}{2\beta^2}\right)\right) & \text{sino.} \end{cases} \quad (4.1)$$

Donde los parámetros α y β controlan la sensibilidad del filtro. Siguiendo las indicaciones del artículo mencionado, se ha utilizado $\alpha = 0,5$ y $\beta = \frac{1}{2}max(R_{noise})$.

Segmentación de piel

La necesidad de obtener una segmentación correcta del tejido graso y denso de la mama obliga a enfrentarse al problema de la piel en las imágenes de resonancia. Su nivel de gris es igual o muy parecido al del tejido denso y si no se trata adecuadamente, puede resultar problemático a la hora de implementar el modelo biomecánico que simula la compresión de la mama. Trabajos anteriores han usado aproximaciones a la piel basados en el grosor para representarla [68, 69]. En ellas, un número constante de mm alrededor de la mama es considerado piel. Esta aproximación no tiene en cuenta problemas como el engrosamiento de piel debido a la presencia de masas sospechosas cercanas a la misma o la zona del pezón. Para la realización de esta tesis, se ha desarrollado un método de segmentación de piel basado en el filtro de curvatura y el método de clasificación de *C-Means*.

El proceso de segmentación de la piel está dividido en etapas (figura 4.5) y ofrece la ventaja de segmentar también el ruido de fondo que aparece en las imágenes de resonancia. Inicialmente, se separan las mamas del resto

de la imagen. Como se ha indicado antes, es una operación sencilla en la que es suficiente con elegir automáticamente el punto central de la imagen de RM que no es fondo (el más bajo de entre todos los cortes centrales) y cambiar a color fondo todos los píxeles que estén por debajo de él.

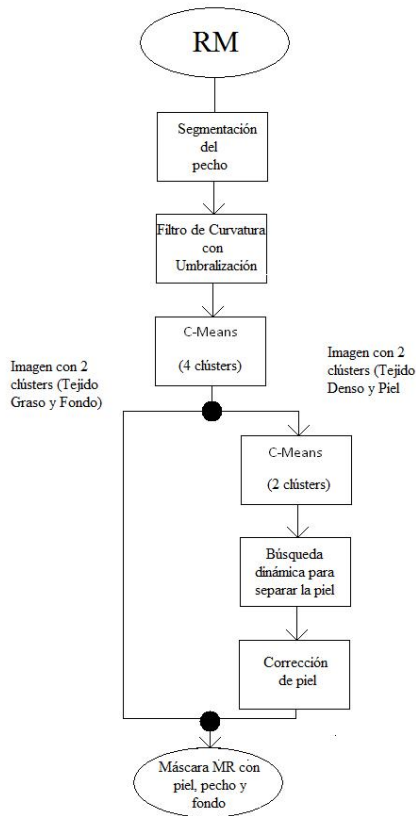


Figura 4.5: *Proceso de segmentación de piel.*

El ruido presente en las secuencias $T2$ (y también en otro tipo de secuen-

cias) tiene varios orígenes: la respiración del paciente, ruido añadido por la propia máquina, etc. Para eliminarlo, se ha implementado y aplicado un filtro de curvatura [70, 71]. Los filtros de curvatura realizan un suavizado que preserva los bordes de los objetos utilizando *Level Sets* [72, 73, 74]. La intensidad de los contornos de la imagen son usados como *Level Sets*, donde la intensidad de cada píxel forma uno de ellos. La función de *Level Set* resultante evoluciona bajo el control de una ecuación de difusión donde la velocidad es proporcional a la curvatura del contorno según la ecuación 4.2.

$$It = k | \Delta I | \quad (4.2)$$

En esta ecuación, k representa la curvatura, It es la derivada temporal del *Level Set* y ΔI representa el gradiente de la imagen. Con este filtro, el ruido desaparece rápidamente mientras las superficies grandes de la imagen evolucionan lentamente, lo que permite la conservación de los bordes reales.

Los valores típicos de los parámetros del algoritmo son 0.0625 para el tiempo de paso en imágenes 3D y 10 como número de iteraciones. Números mayores resultarían en mayores suavizados, por lo que peligraría la integridad de los bordes reales y aumentaría también el tiempo de cálculo. Tras aplicar el filtro, los píxeles considerados ruido de fondo han sido eliminados o agrupados alrededor de la mama con niveles de gris bajos. Por lo tanto, ha de aplicarse una operación de umbralización para eliminarlos, con un valor de umbral determinado experimentalmente (equivalente a 6 si se reescala el histograma a 255 valores).

Con el ruido eliminado como se ha explicado, se aplica a la imagen resultante un análisis de clústers mediante *C-Means*. Este método de clasificación ya ha sido descrito en la sección 3.2 del capítulo 3, y ha sido utilizado am-

pliamente en la segmentación de resonancias magnéticas por otros autores [52, 53, 75] como se ha comentado en la sección 4.1.

Una partición de 4 *clusters* es suficiente para dividir la resonancia en 4 clases: la que contiene los píxeles más oscuros correspondientes al fondo y las partes densas más oscuras de la mama, la que contiene los píxeles más claros que pertenecen al tejido graso y dos con píxeles de valores intermedios que contienen la piel y tejido denso. Son los píxeles que pertenecen a estos dos *clusters* los que son reclasificados mediante un nuevo *C-Means* con 2 *clusters*. Esta nueva clasificación consigue separar la capa de piel que rodea a la mama del tejido denso (aunque aún clasifica píxeles sueltos de tejido denso como piel). Añadiendo estos dos *clusters* reclasificados a los dos que contienen el fondo y el tejido graso, se obtiene una nueva imagen con un fondo diferenciado de la mama. Se elige automáticamente el objeto más grande de la imagen que no pertenezca al fondo (la mama) y se le aplica una operación de apertura y cierre para suavizar el borde de la mama (figura 4.6).

En este punto, es posible separar la piel de los píxeles que queden de tejido denso mediante una búsqueda dinámica ampliada a 3 mm en la zona del pezón que es donde puede haber contacto entre la piel y el tejido denso, como sugiere la bibliografía [76]. Si se encuentra algún píxel aislado de valor “denso”, se pasa a “piel”.

La segmentación de piel final necesita algunas mejoras. El proceso anterior puede dejar algunos artefactos con valor de píxel “piel” en el interior de la mama o con valor de píxel “denso” en la piel, del grosor de un píxel. Éstos pueden eliminarse mediante una búsqueda interna, consultando los vecinos conexos de cada píxel.

El método descrito permite segmentar la piel en los cortes 2D de las imágenes *DICOM* originales, pero la naturaleza 3D de las imágenes puede dejar

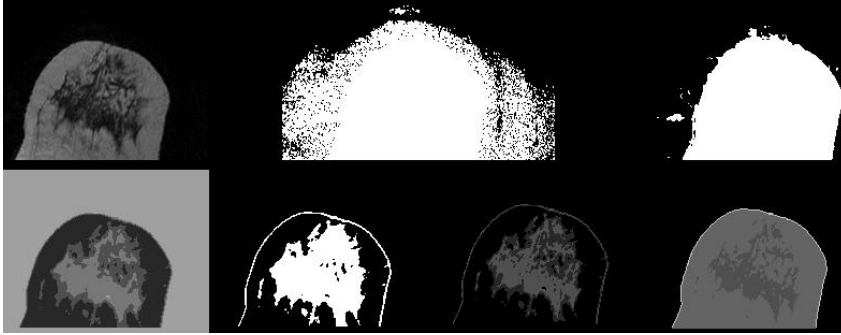


Figura 4.6: De izquierda a derecha (arriba): corte de RM original, píxeles con nivel de gris mayores de 0, píxeles con nivel de gris mayores que 0 tras filtro de curvatura y umbralización. (abajo): C-Means inicial de 4 clusters, clusters con tejido denso y graso, nuevo C-Means con 2 clusters, píxeles de piel finales (en blanco).

huecos entre los cortes que generen agujeros (espacios vacíos en la piel) en la reconstrucción 3D, dejando tejido interno de la mama en contacto con el exterior. Para resolver este problema, una búsqueda iterativa 3D se ha de implementar para que añada píxeles de piel cuando encuentre algún píxel perteneciente a un tejido interno en contacto con el fondo (figura 4.7). Los píxeles finalmente etiquetados como “piel” pueden ser usados como máscara para eliminar la piel de la resonancia original, permitiendo que no interfiera en la segmentación de tejido graso/denso.

Segmentación de tejidos internos

Para la segmentación de tejido graso y denso en imágenes de RM, en esta tesis, se han probado métodos geométricos [34], *Otsu* [51], entropía, *C-Means* y *Fuzzy C-Means* [51, 64, 30].

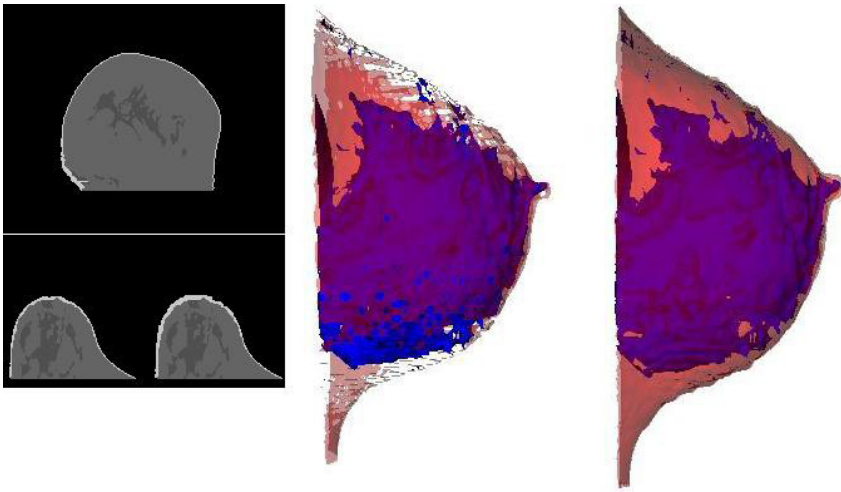


Figura 4.7: De izquierda a derecha: artefacto de piel de 1 píxel de grosor (arriba), engrosamiento de piel debido al añadido 3D de píxeles de piel (abajo), piel con agujeros, piel reconstruida sin agujeros.

El método geométrico utilizado consiste en la creación de un triángulo a partir del histograma de la imagen. Para ello, se establece una recta entre el punto más bajo del histograma y el más alto para, seguidamente, detectar el punto del histograma más alejado de la recta que se encuentre entre los puntos límite de la misma (figura 4.8). Este punto será utilizado como el valor que separará los puntos “claros” (tejido graso) de los “oscuros” (tejido denso) de la imagen.

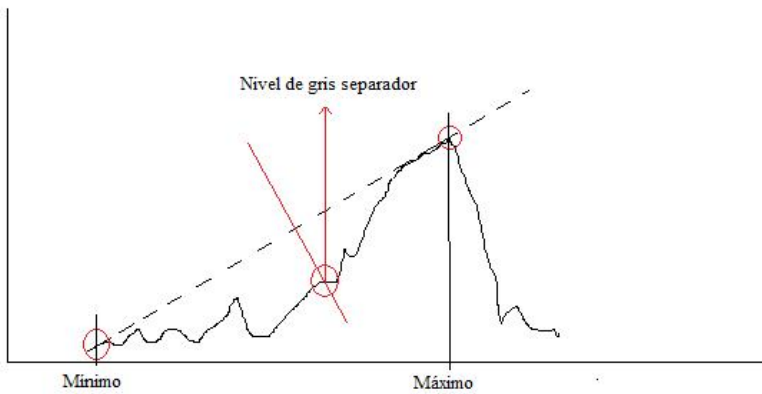


Figura 4.8: Método geométrico aplicado al histograma de una imagen.

Este cálculo puede realizarse independientemente para cada corte de la *DICOM* usando cada uno de sus histogramas, o utilizar el histograma global de la *DICOM* (la suma del histograma de cada corte).

El método de *Otsu* ha sido analizado en la sección 3.2 del capítulo 3. Al tratarse de una secuencia *DICOM*, puede calcularse el valor de umbral global o uno local para cada corte.

Se han probado también varias segmentaciones mediante entropía para se-

parar el tejido graso y el denso de las imágenes de RM.

Se ha utilizado la entropía cruzada donde se usa la minimización de una distancia teórica. Esta distancia es la definida por *Kullback-Leiber* [51] como muestra la ecuación 4.3. Ésta refleja la distribución de la imagen original $p(g)$ y la de la segmentada $q(g)$.

$$D(p, q) = \sum q(g) \log\left(\frac{q(g)}{p(g)}\right) \quad (4.3)$$

La minimización tiene como restricción que las dos imágenes tienen la misma intensidad media en ambas clases “graso” y “denso” (ecuaciones 4.4 y 4.5).

$$\sum_{g \leq T} g = \sum_{g \leq T} m_f(T) \quad (4.4)$$

$$\sum_{g \leq T} g = \sum_{g \leq T} m_b(T) \quad (4.5)$$

El umbral óptimo se obtendrá mediante la minimización de la ecuación 4.6, aunque hay varios estudios con variaciones sobre esta minimización [51].

$$\sum_{g=0}^T q(g) \log\left(\frac{q(g)}{p(g)}\right) + \sum_{g=T+1}^G p(g) \log\left(\frac{p(g)}{q(g)}\right) \quad (4.6)$$

Como prueba relacionada con la maximización de la entropía, se ha seguido el método descrito por *Yen et al.* [51, 77]. En este método, las dos clases se consideran dos fuentes diferentes en las que la maximización de la suma de

sus entropías corresponde a una umbralización óptima. La maximización que hay que realizar en este método corresponde a la de la fórmula de la ecuación 4.7, donde C_b y C_f se definen mediante las ecuaciones 4.8 y 4.9.

$$C_b(T) + C_f(T) \quad (4.7)$$

$$C_b(T) = -\log \sum_{g=0}^T \frac{p(g)}{P(T)} \quad (4.8)$$

$$C_f(T) = -\log \sum_{g=T+1}^G \frac{p(g)}{1 - P(T)} \quad (4.9)$$

El otro método probado con maximización de entropía ha sido el planteado por *Sahoo et al.* que utiliza tres valores diferentes de umbralización [51, 78]. Se emplea la ecuación de entropía *Renyi* para los valores denso (H_f) y graso (H_b), para un parámetro p , como muestran las ecuaciones 4.10 y 4.11.

$$H_f^p = \frac{1}{1-p} \ln \sum_{g=0}^T \frac{p(g)}{P(T)} \quad (4.10)$$

$$H_b^p = \frac{1}{1-p} \ln \sum_{g=0}^T \frac{p(g)}{P(T)} \quad (4.11)$$

Los tres valores de umbralización T_1 , T_2 y T_3 se obtienen maximizando la

suma de las entropías *Renyi* para los tres rangos de p : $0 < p < 1$, $p > 1$ y $p = 1$. Los valores para $p > 1$ corresponden al valor de umbral que se obtiene en el método de *Yen et al.* comentado anteriormente.

El método de *clustering* mediante *C-Means* ya ha sido comentado en la sección 3.2 del capítulo 3. Como allí, también se ha utilizado la media, el módulo y los píxeles individuales como medida tanto a nivel de corte como a nivel global. Como añadido, también se ha probado el llamado método de *Fuzzy C-Means*. En esta versión, la pertenencia de un píxel a cada *cluster* no es completa sino parcial. Es decir, para un caso con 2 *clusters*, un elemento a pertenece en un porcentaje a un *cluster* $C1$ y en el resto de porcentaje al otro *cluster* $C2$. La media y la pertenencia a la clase “graso” (b) o “denso” (f) se calculan con las ecuaciones 4.12 y 4.13, respectivamente.

$$m_k = \frac{\sum_{g=0}^G gp(g)\nu_k^T(g)}{\sum_{g=0}^G p(g)\nu_k^T(g)}, k = f, b \quad (4.12)$$

$$\nu_f^T = \frac{1}{1 + \left(\frac{d(g,m_f)}{d(g,m_b)}\right)^{\frac{2}{\pi}} - 1}, \nu_b^T(g) = 1 - \nu_f^T(g) \quad (4.13)$$

En las ecuaciones anteriores, d es la función de distancia (media, módulo, valor individual) entre el nivel de gris del píxel y la media de la clase, y T es el índice de pertenencia. Puede observarse que con $T=1$ se obtienen las ecuaciones del *clustering C-Means* de la sección 3.2 del capítulo 3. Las pruebas realizadas en esta tesis han abarcado el rango $1 < T < 11$.

Para aplicar las texturas a la segmentación de RM, la clasificación de texturas (agrupaciones impares de $P \times P$ píxeles) se ha utilizado para clasificar el píxel central de la textura; se ha hecho así porque, en principio, la clasi-

ficación por texturas clasificaría los grupos de píxeles como densos/grasos y no los píxeles de manera individual. Se ha experimentado con matrices de co-ocurrencia, texturas de energía y eigenfiltros.

Las matrices de co-ocurrencia estudian las distribuciones de intensidades entre los píxeles [51, 79]. Estas matrices expresan las frecuencias relativas $P(i, j | d, \theta)$ en las que dos píxeles de coordenadas polares (d, θ) aparecen con intensidades i, j . Las matrices de co-ocurrencia se calculan mediante la ecuación 4.14.

$$C_{d,\theta}(i, j) = \sum_{p=1}^n \sum_{q=1}^m V \quad (4.14)$$

Con $V = 1$ si $I(p, q) = i$ y $I(p + d, q + \theta) = j$ y $V = 0$ en caso contrario. En las pruebas realizadas, las coordenadas (d, θ) se han limitado a las direcciones de los 8-vecinos con un grosor de 1, 2 y 3 píxeles.

Las texturas de energía (o de *Law*) son otro método clásico de segmentación mediante texturas. Se obtienen convolucionando tres máscaras básicas $L3=(1\ 2\ 1)$, $E3=(-1\ 0\ -1)$, $S3=(-1\ 2\ -1)$ para obtener las 9 máscaras de *Law* [51, 80]:

$$\begin{pmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 2 & 4 & 2 \\ 1 & 2 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -2 & 0 & 2 \\ -1 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -1 & 2 & -1 \\ -2 & 4 & -2 \\ -1 & 2 & -1 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} -1 & -2 & -1 \\ 0 & 0 & 0 \\ 1 & 2 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & -2 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1 & 2 & -1 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} -1 & -2 & -1 \\ 2 & 4 & 2 \\ -1 & -2 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & -1 \\ -2 & 0 & 2 \\ 1 & 0 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & -2 & 1 \\ -2 & 4 & -2 \\ 1 & -2 & 1 \end{pmatrix}$$

Estas máscaras se aplican sobre las imágenes para obtener nueve características de las mismas para ser clasificadas luego mediante cualquier clasificador (*C-Means*, en este caso).

Los Eigenfiltros utilizan subventanas de 3x3 píxeles para formar matrices de covarianza de 9x9 con las que caracterizar las imágenes. Por ejemplo, una subventana v de la imagen podría contener los siguientes niveles de gris:

$$\begin{pmatrix} 1 & 2 & 3 \\ 4 & 5 & 6 \\ 7 & 8 & 9 \end{pmatrix}$$

Con estos niveles de gris, se formaría la matriz de covarianza C :

$$\begin{pmatrix} a & b & f & c & d & k & g & m & h \\ b & a & b & e & c & d & l & g & m \\ f & b & a & j & e & c & i & l & g \\ c & e & j & a & b & f & c & d & k \\ d & c & e & b & a & b & e & c & d \\ k & d & c & f & b & a & j & e & c \\ g & l & i & c & e & j & a & b & f \\ m & g & l & d & c & e & b & a & b \\ h & m & g & k & d & c & f & b & a \end{pmatrix}$$

donde $a = 9$, $b = 6$, $c = 6$, $d = 4$, $e = 4$, $f = 3$, $g = 3$, $h = 1$, $i = 1$, $j = 2$, $k = 2$, $l = 2$ y $m = 2$. Una vez obtenidas las características de las imágenes mediante estas covarianzas, se procede a su clasificación.

4.3. Resultados y conclusiones

Para evaluar el método de la segmentación de la piel, tres radiólogos diferentes analizaron la piel de diez imágenes de RM segmentadas y también compararon los resultados con los obtenidos mediante el método habitual de establecer una piel artificial de 3 mm de grosor alrededor de la mama. El método del grosor fijo fué rechazado debido al excesivo grosor de la piel en algunos cortes de la RM [81].

El experto clasificó cada corte como “Malo” si lo marcado como piel eran en realidad parte del fondo o del tejido interno de la mama, “Tolerable” si lo marcado como piel era razonable o “Correcto”. Los resultados se muestran en la tabla 4.1. La clasificación mostró un alto porcentaje de cortes válidos y pocos cortes clasificados como “Malos”. El radiólogo confirmó que los cortes marcados como “Tolerables” pertenecían a las regiones de piel que habían experimentado un “engrosamiento” de píxeles debido a la corrección 3D explicada en la Sección anterior. Los cortes clasificados como “Malos” correspondían a regiones de aire formadas naturalmente por la posición de los pacientes durante la toma de la RM que habían sido clasificados como piel, o a cortes que no contienen piel pero había sido añadida por la corrección 3D. Aún así, este porcentaje de cortes “Malos” es muy reducido respecto al de los cortes válidos. Para evitar esta creación de píxeles piel donde no corresponde, basta con impedir que se aplique la corrección 3D en los cortes iniciales y finales de la *DICOM*. En particular, se ha comprobado experimentalmente que es suficiente con ignorar los 5 cortes iniciales y finales. La piel es un factor importante cuando se plantea cualquier segmentación de RM [53, 76, 82, 83]. Su nivel de gris es un problema por ser similar al del tejido denso, ya que puede llegar a confundir la segmentación del mismo. El proceso de segmentación descrito mediante el uso de filtros de curvatura permite obtener una piel realista que permitirá obtener me-

Tabla 4.1: *Media de los casos validados (% de cortes pertenecientes a cada categoría) por tres expertos [81].*

CASO	BIEN	TOLERABLE	MALO
1	61.67 %	21.25 %	17.08 %
2	57.50 %	27.92 %	14.58 %
3	70.43 %	21.66 %	07.91 %
4	62.93 %	29.16 %	07.91 %
5	47.51 %	33.33 %	19.16 %
6	54.17 %	27.08 %	18.75 %
7	62.50 %	22.92 %	14.58 %
8	58.76 %	29.58 %	11.66 %
9	56.68 %	27.91 %	15.41 %
10	60.42 %	27.50 %	12.08 %
11	40.00 %	40.84 %	19.16 %
12	58.76 %	27.91 %	13.33 %
13	52.51 %	30.83 %	16.66 %
14	52.50 %	28.33 %	19.17 %
15	56.25 %	25.00 %	18.75 %

jores resultados cuando se utilice el modelo biomecánico de la mama para simular su compresión [81].

La clasificación de la RM en tejido graso y denso se limita a la segmentación de dos tejidos, una vez eliminada la piel, el fondo y el músculo pectoral. Las pruebas realizadas con los métodos explicados en la sección anterior ofrecen resultados muy similares (figura 4.9). Esto puede deberse a la relativa sencillez de segmentar dos tejidos una vez eliminados los elementos ajenos a los mismos. Con los tiempos de ejecución también igualados, y para evitar un engorroso análisis a los expertos de píxel a píxel, se decidió utilizar en la aplicación la segmentación *C-Means* por haber sido demostrada su fiabilidad en la segmentación de tejido graso/denso mediante varios estudios [52, 53] como se comentó al principio del capítulo.

Hay que señalar que durante las pruebas de la segmentación de RM mediante *C-Means* se encontró un problema: las mamas que presentaban una

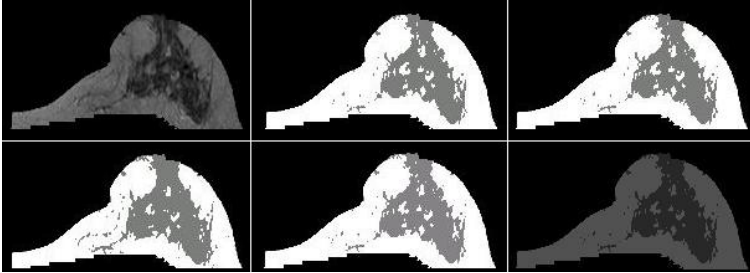


Figura 4.9: *Diferentes segmentaciones de un corte de RM. Arriba (de izquierda a derecha): corte sin piel ni músculo, segmentación por geometría y por Otsu. Abajo (de izquierda a derecha): segmentación por entropía, por C-Means (2 clusters) y por Fuzzy C-Means (2 clusters).*

cantidad elevada de tejido denso daban problemas en la segmentación y producían un resultado pobre. Esta salvedad se solucionó haciendo una clasificación previa de los píxeles mediante entropía. Esta clasificación previa se utiliza como inicial para la segmentación *C-Means*, y produce que la segmentación que funcionaba bien obtenga los mismos resultados que aplicando sólo *C-Means* mientras que la que funcionaba mal ofrezca ahora buenos resultados (figura 4.10).

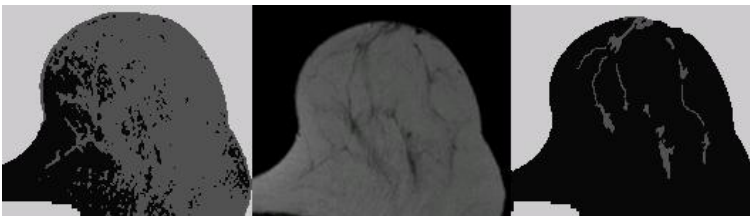


Figura 4.10: *Resultado sin segmentación previa (izquierda), corte de RM original (centro) y resultado con segmentación previa (derecha).*

Con la RM segmentada en tejido denso, graso y piel se puede plantear un modelo biomecánico que emule el comportamiento de los tejidos correctamente a partir de la RM segmentada para simular la compresión de la mama durante una mamografía de RX.

4.4. Resumen

En este capítulo se ha descrito la parte relacionada con la segmentación de imágenes de RM. Se ha presentado un estado del arte sobre la segmentación de imágenes de RM y se han descrito los métodos probados (Otsu, C-Means, geometría, entropía, texturas) así como el preproceso implementado para obtener la segmentación. Tres expertos radiólogos diferentes validaron el método propuesto para la segmentación de la piel y, ante los resultados similares que se obtuvieron en la segmentación de tejido graso/denso, se eligió el método C-Means por ser uno de los más utilizados y fiables en la bibliografía existente. También se ha segmentado el músculo pectoral de las RM para su posible utilización en el modelo biomecánico. La RM segmentada se utilizará para obtener el volumen 3D de la mama que será comprimido virtualmente, simulando las compresiones que se realizan durante la mamografía de RX.

Capítulo 5

Deformación virtual de la mama

En este capítulo se describe el trabajo realizado en esta investigación sobre la simulación de la deformación de la mama durante la mamografía de RX. Se realizará una introducción a los modelos biomecánicos propuestos en la literatura para simular el comportamiento mecánico de la misma, los métodos y técnicas estudiados para llevar a cabo la simulación y los finalmente elegidos para formar parte del proceso. Con la imagen de RM segmentada mediante el método explicado en el capítulo anterior, se genera el volumen 3D de la mama y la malla de elementos finitos que permite realizar dos compresiones: una en la dirección CC y otra en la dirección MLO. Los volúmenes de las mamas comprimidas de esta manera serán utilizados para obtener las proyecciones virtuales CC y MLO correspondientes.

5.1. Modelado biomecánico de la mama

Los modelos biomecánicos se encargan del estudio de los mecanismos de un cuerpo vivo con un interés especial en las fuerzas ejercidas por determinadas fuerzas en la estructura del mismo. El estudio de modelos biomecánicos para modelar el comportamiento de la mama es un campo activo de estudio ya que puede jugar un papel muy importante en distintas aplicaciones relacionadas con: realización de biopsias [27, 84], registro de imágenes [12, 58, 85, 86, 87], diagnóstico de cáncer [68, 88], etc. Principalmente se han estudiado dos clases diferentes de deformaciones de mama: la deformación por placas y la deformación por cargas de gravedad. La deformación mediante placas ha sido utilizada en estudios de registro multimodal [12, 14, 89] o para biopsia guiada [27], mientras que la deformación por cargas de gravedad se ha utilizado en estudios de planificación de cirugía de mama y también de cirugía guiada [12, 86].

Un buen modelo biomecánico de la mama necesita de una representación geométrica realista de la anatomía de la mama, modelos matemáticos que representen correctamente el comportamiento mecánico de sus tejidos y una gran precisión para las condiciones de carga y de contorno. Si bien la precisión del modelo depende de estos factores, la obtención de esta información no es sencilla.

Aunque los modelos biomecánicos pueden representarse mediante diversos métodos (*B-Splines*, superficies implícitas, etc.), los modelos de elementos finitos son los más usados en el campo de la mama [12, 13, 15, 16, 17, 69]. Con estos modelos se puede modelar la interacción entre diferentes tipos de tejido de la mama, predecir deformaciones complejas y establecer las propiedades de diferentes tejidos.

Los componentes de la mama pueden dividirse en tres clases de tamaño:

pequeños (vasos sanguíneos, limfomas, nervios y los conductos más pequeños), medianos (lóbulos estructuras de conexión entre tejidos) y grandes (tejido denso y graso). Los modelos biomecánicos de la mama suelen modelar el tejido graso, el tejido denso, el tejido tumoral si existe y la piel.

El modelado explícito de los elementos de pequeño tamaño, como por ejemplo los ligamentos de *Cooper*, no ha sido contemplado aún [87], porque no son visibles en ninguna modalidad de imagen por lo que no se pueden segmentar. En otros casos como el de la piel, la literatura disponible utiliza distintas aproximaciones [12, 58, 69]: en el mejor de los casos la modela como parte del tejido graso [86], lo modela como una capa sencilla de píxeles que rodean el tejido interno, o bien se utiliza una membrana 2D para recubrir los elementos 3D del tejido denso y graso. Sin embargo, durante el desarrollo de esta investigación, la piel fue segmentada con el procedimiento explicado en el capítulo anterior y se demostró, como se detallará más adelante, que existen diferencias significativas en la simulación de la compresión mamográfica cuando se utiliza una lámina o cuando se utiliza la piel real [81].

El proceso para simular el comportamiento mecánico de un objeto empieza con la creación de un modelo físico. Este modelo será siempre una aproximación del comportamiento real del objeto debido a la imposibilidad de reproducir completamente el mismo, por lo que hay una serie de simplificaciones que han de considerarse. Las ecuaciones generadas, aún con las simplificaciones, son demasiado complejas para ser resueltas analíticamente, por lo que suelen usarse métodos de cálculo numérico, como el método de los elementos finitos (MEF), para obtener soluciones aproximadas.

De forma simplificada, se puede decir que un MEF particiona el complejo dominio del problema en subespacios más pequeños donde las ecuaciones pueden ser resueltas de manera aproximada [87]. Es decir, el MEF está ba-

sado en la asunción de que el comportamiento de un cuerpo continuo puede ser representado mediante el comportamiento del cuerpo discretizado por elementos de menor tamaño. De este modo, el cuerpo continuo es dividido en líneas, áreas o volúmenes en un número discreto de elementos finitos (EF). Estos elementos están interconectados mediante un número discreto de puntos llamados nodos. De esta forma, la relación entre la posición de un punto del cuerpo continuo dentro de un elemento y la posición de ese nodo se define mediante un conjunto de funciones de interpolación llamadas funciones de forma. Estas funciones de forma son determinadas por la geometría del elemento elegido y deben representar la caracterización completa del continuo.

Respecto al modelo biomecánico elegido para simular el comportamiento de la mama, existen fundamentalmente dos aproximaciones: comportamiento lineal elástico o comportamiento hiperelástico.

Modelo lineal elástico

Este modelo tiene dos parámetros principales que caracterizan el comportamiento del material: el módulo de Young (E) y el coeficiente de *Poisson* (ν). E representa la relación entre estrés y tensión en la dirección de la fuerza aplicada, mientras que ν se refiere a la relación entre la tensión longitudinal y la lateral. La ecuación 5.1, conocida como ley de *Hooke* generalizada,

muestra la relación estrés-tensión para el caso tridimensional.

$$\begin{pmatrix} \sigma_{xx} \\ \sigma_{yy} \\ \sigma_{zz} \\ \tau_{xy} \\ \tau_{yz} \\ \tau_{xz} \end{pmatrix} = \mathbf{D} \begin{pmatrix} \varepsilon_{xx} \\ \varepsilon_{yy} \\ \varepsilon_{zz} \\ \gamma_{xy} \\ \gamma_{yz} \\ \gamma_{xz} \end{pmatrix} \quad (5.1)$$

Donde σ_{ij} es la tensión perpendicular en la dirección ij , τ_{ij} es la tensión tangencial, ε_{ij} la deformación perpendicular y γ_{ij} la deformación tangencial. \mathbf{D} es la matriz de rigidez del material para el caso tridimensional y contiene las propiedades del material.

Para materiales isotrópicos, la matriz \mathbf{D} se define como muestra la ecuación 5.2.

$$\mathbf{D} = \frac{E}{(1 + \nu)(1 - 2\nu)} \begin{pmatrix} 1 - \nu & \nu & \nu & 0 & 0 & 0 \\ \nu & 1 - \nu & \nu & 0 & 0 & 0 \\ \nu & \nu & 1 - \nu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1-2\nu}{2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1-2\nu}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1-2\nu}{2} \end{pmatrix} \quad (5.2)$$

E y ν suelen utilizarse para caracterizar el comportamiento elástico de los materiales. Sin embargo, también pueden utilizarse otras medidas como el módulo de *Bulk*, K , (ecuación 5.3) o el módulo de rigidez, G (ecuación 5.4).

$$K = \frac{E}{3(1 - 2\nu)} \quad (5.3)$$

$$G = \frac{E}{2(1 + \nu)} \quad (5.4)$$

K representa la resistencia al cambio de volumen y G mide el cambio en la forma de un cuerpo sujeto a fuerzas cortantes.

La ecuación constitutiva del modelo lineal elástico se define por medio del potencial de tensión-energía, como muestra la ecuación 5.5.

$$W_{LE} = \frac{1}{2} \sigma_{ij} \varepsilon_{ij} \quad (5.5)$$

Modelos hiperelásticos

Los modelos hiperelásticos se utilizan para modelar materiales con comportamiento elástico sujetos a grandes deformaciones. Por esta razón, la relación tensión-deformación es elástica no lineal.

Si un sólido es sometido a un campo de desplazamiento $u_i(x_k)$, el gradiente de deformación se define como muestra la ecuación 5.6.

$$F_{ij} = \delta_{ij} + \frac{\partial u_i}{\partial x_j} \quad (5.6)$$

Donde δ_{ij} es 1 si $i = j$ y 0 si $i \neq j$.

El jacobiano del gradiente de deformación se define como muestra la ecuación 5.7.

$$J = \det(F) \quad (5.7)$$

El tensor de deformación izquierdo *Cauchy-Green* se muestra en la ecuación

5.8.

$$\mathbf{B} = \mathbf{F} \cdot \mathbf{F}^T \quad (5.8)$$

Las principales direcciones de elasticidad se definen como en la ecuación 5.9.

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= \sqrt{e_1} \\ \lambda_2 &= \sqrt{e_2} \\ \lambda_3 &= \sqrt{e_3} \end{aligned} \quad (5.9)$$

Donde e_1 , e_2 y e_3 son los tres valores propios de \mathbf{B} .

De este modo, las invariantes de \mathbf{B} se definen como muestra la ecuación 5.10.

$$\begin{aligned} I_1 &= \text{trace}(\mathbf{B}) = B_{kk} = \lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2 \\ I_2 &= \frac{1}{2}(I_1^2 - B_{ik}B_{ki}) = \lambda_1^2\lambda_2^2 + \lambda_2^2\lambda_3^2 + \lambda_3^2\lambda_1^2 \\ I_3 &= \det(\mathbf{B}) = J^2 = \lambda_1^2\lambda_2^2\lambda_3^2 \end{aligned} \quad (5.10)$$

En la ecuación 5.11 se muestran otras invariantes del tensor de deformación izquierdo *Cauchy-Green*. Su uso es conveniente cuando se requiere modelar materiales cercanos a la incompresibilidad. Se les conoce como invariantes

de desviación elástica.

$$\begin{aligned}\bar{I}_1 &= \frac{I_1}{J^{2/3}} \\ \bar{I}_2 &= \frac{I_2}{J^{4/3}} \\ J &= \sqrt{\det((B))}\end{aligned}\tag{5.11}$$

En esta tesis, los dos modelos hiperelásticos estudiados son los conocidos como *Neo-Hookeano* y *Mooney-Rivlin*. El potencial de la energía de tensión en el modelo *Neo-Hookeano* se define en la ecuación 5.12.

$$W_{NH} = \frac{\mu_0}{2}(\bar{I}_1 - 3) + \frac{1}{d}(J - 1)^2\tag{5.12}$$

Donde μ_0 es el módulo de corte inicial del material, \bar{I}_1 es la primera invariante de desviación elástica, d es un parámetro de incompresibilidad material relacionado con el módulo inicial de Bulk $K_0 = \frac{2}{d}$ y J es el determinante del gradiente de deformación elástica. Del mismo modo, el potencial de la energía de tensión en el modelo *Mooney-Rivlin* se define como indica la ecuación 5.13.

$$W_{MR} = \sum_{i,j=0}^N C_{ij}(\bar{I}_1 - 3)^i(\bar{I}_2 - 3)^j + \sum_{i=1}^N \frac{1}{d_i}(J - 1)^{2i}\tag{5.13}$$

Donde $C_{00} = 0$, C_{ij} son constantes de material y \bar{I}_2 es la segunda invariante de desviación elástica.

Modelo polinomial de orden 2

La función de energía polinomial tiene la forma general descrita en la ecuación 5.14.

$$\Psi = \sum_{i+j=1}^N (I_1 - 3)^i (I_2 - 3)^j \quad (5.14)$$

Las ecuaciones de *Neo-Hookean* y *Mooney-Rivlin* anteriores son casos concretos de la ecuación polinomial general. En esta tesis se utilizó la ecuación polinomial de orden 2 definida en la ecuación 5.15.

$$\Psi = \sum_{i+j=0}^2 C_{ij} (\bar{I}_1 - 3)^i (\bar{I}_2 - 3)^j + \sum_{k=1}^2 \frac{1}{d_k} (J - 1)^{2k} \quad (5.15)$$

Las definiciones de la ecuación 5.15 son análogas a las de la ecuación 5.13.

Utilización de MEF para la deformación virtual de la mama

Los primeros estudios en los que se utilizó el MEF para la deformación de las mamas emplearon compresión mamográfica, biopsias guiadas y cargas de gravedad [27, 68, 90].

Posteriormente, estos estudios han ido aumentando al igual que las diferentes finalidades para los que se realizan. Por ejemplo, para el registro entre mamas de una misma paciente que sufren un aumento irregular del volumen de sus mamas *Roose et al.* [91, 92] utilizaron un modelo homogéneo de materiales elásticos lineales. El registro entre imágenes de RX CC y MLO también ha sido abordado mediante el MEF, utilizando materiales elásticos lineales para obtener errores inferiores a 3 mm con una aproximación

homogénea [26] o sin validar con una heterogénea [93].

Para el registro RM-RX en el que se centra esta tesis, varios grupos de investigación han utilizado el MEF para realizarlo. Así, se han empleado modelos heterogéneos con materiales elásticos lineales que han permitido la predicción de la localización de lesiones [12, 94].

Las grandes deformaciones que experimenta la mama cuando es comprimida durante el proceso de obtención de imágenes de RX hace que los investigadores se decidan por la utilización del MEF para modelizar estas grandes deformaciones [95]. Aunque las propiedades mecánicas de la mama difieren significativamente entre cada paciente [96], hay muchos estudios que han utilizado las propiedades presentes en la literatura [12, 13, 26, 94]. Sin embargo, en otros estudios se han utilizado propiedades mecánicas particulares de cada paciente pero considerando el modelo de manera homogénea, es decir, sin diferenciar entre tejidos [13, 14, 97]. Las posibilidades y opciones son tan diversas, que se ha llegado a determinar que la funcionalidad y adecuación del modelo depende únicamente de la finalidad para la que se construye [87].

El comportamiento mecánico de los tejidos de la mama se ha obtenido mediante estudios tanto *in vivo* como *ex vivo*. Algunos de ellos han utilizado el módulo lineal elástico de Young, revelando que hay una gran variedad de rangos de elasticidad diferente y la existencia de un comportamiento no lineal de los diferentes tejidos [96, 98, 99].

Para obtener las propiedades no lineales, los investigadores han planteado modelos hiperelásticos (principalmente *Neo-Hookeanos*) tanto en muestras *in vivo* como *ex vivo* [13, 99, 100]. Estos estudios han demostrado que son dependientes de cada paciente, lo que dificulta el uso de datos estadísticos para modelar propiedades individuales.

Condiciones de contorno

Con el modelo establecido, se han de aplicar las condiciones de contorno que acaban de modelar el problema. En relación a la compresión de la mama, las condiciones de contorno que suelen usarse hacen referencia a las placas que realizan la compresión, la parte posterior de la mama que en el entorno virtual está libre pero en realidad está conectada al resto del cuerpo mediante el músculo pectoral y la posición de la paciente. Otras condiciones de contorno más complejas suelen ser ignoradas como, por ejemplo, la respiración de la paciente durante el proceso.

De manera general, en los estudios se asume que la mama está firmemente anclada a la pared pectoral mediante el músculo pectoral. Esta suposición debe investigarse con más detalle para mejorar la simulación de la deformación por esa zona [12, 101].

La compresión de la mama en el proceso de obtención de imágenes de RX mediante compresión mamográfica puede ser simulado mediante problemas de contacto, simulando la acción de las placas [99], o mediante desplazamiento de superficie en la que se simula el desplazamiento de los elementos en contacto con la placa [102].

5.2. Simulación de la compresión mamográfica

Para la simulación de la deformación de la mama se probaron diferentes modelos biomecánicos partiendo de diferentes configuraciones: mama con piel real y con piel aproximada a lámina, con músculo pectoral y sin él, diferentes modelos biomecánicos y elementos. La simulación de la compresión mamográfica se implementó con la ayuda del *software* comercial de elementos finitos *ANSYS*®. Dicha compresión fue modelada formulando

un problema de contacto, en el que sólo se desplaza una placa: la superior. El movimiento de los nodos de la mama se restringió en la pared pectoral, limitándolo al vertical en ambas direcciones (arriba y abajo) y horizontal sólo en dirección contraria al músculo pectoral [88].

El elemento elegido para la malla en *ANSYS*® fue el *SOLID186* para las mallas de los tres tejidos, excepto cuando la piel se consideró una lámina constante en cuyo caso se utilizó el elemento *SHELL181* para modelarla [58, 103].

En la simulación, el volumen 3D de la mama se sitúa entre dos placas rígidas. Los nodos que se encuentran inicialmente en contacto con la placa fija se restringieron en todas las direcciones para evitar problemas de movimiento rígido y se aplica un desplazamiento a la placa móvil para simular la compresión. Para la simulación de la compresión CC las placas se colocaron paralelas al suelo, mientras que para la MLO son rotadas 45°. Adicionalmente, se definió un contacto sin fricción entre la superficie de la mama y las placas para facilitar la simulación, debido a que el coeficiente de fricción entre la mama y las placas es desconocido.

Por último, el parámetro necesario para simular la compresión de la mama es el valor de compresión utilizado en la compresión real. El desarrollo final obtiene este dato de las propias imágenes de RX (si están en formato *DICOM*) o el usuario lo introduce manualmente (si las imágenes están en un formato distinto al *DICOM*). En las pruebas realizadas para validar la metodología propuesta en esta tesis, el valor se introdujo manualmente en el script de ejecución de *ANSYS*® para cada caso, tomando el valor real proporcionado por el técnico que realizó la radiografía.

Generación del volumen 3D

Para la generación del volumen 3D de la mama se ha utilizado la RM segmentada según lo descrito en el capítulo anterior y el *software Simpleware*®. Este programa genera el volumen 3D de los tejidos segmentados (graso, denso y piel) y obtiene la malla MEF asociada a ellos.

A la imagen de RM segmentada se le aplica una serie de filtros para poder obtener una malla de calidad: un filtro gaussiano con un valor σ entre 0.4 y 0.7 en todas las direcciones para suavizar las superficies de los tejidos, un filtro de eliminación de islas para modificar píxeles aislados que podrían dar problemas y, por último, un filtro de rellenado de huecos para eliminar los posibles huecos generados por los filtros anteriores. Tras la aplicación de los filtros mencionados, *Simpleware*® genera una malla de calidad (figura 5.1) que es utilizada por *ANSYS*® para la simulación de la compresión mamográfica.

5.3. Análisis del efecto de la gravedad

Durante la obtención de las imágenes de RM la mama está sujeta a las fuerzas de la gravedad ya que la paciente permanece en posición prono. Por lo tanto, para una simulación lo más realista posible, se necesita establecer el estado de referencia libre de cargas, en este caso libre de las fuerzas de gravedad que afectan a la mama en esa posición.

Algunas publicaciones tratan este estado sin carga de gravedad. Hay grupos que han utilizado el problema inverso para obtener el estado de referencia [104, 105]. Sin embargo, los algoritmos proporcionados presentan un coste computacional bastante alto. *Rajagopal et al.* [13, 105] identificó el estado de referencia obteniendo imágenes de RM de la mama inmersa en agua,

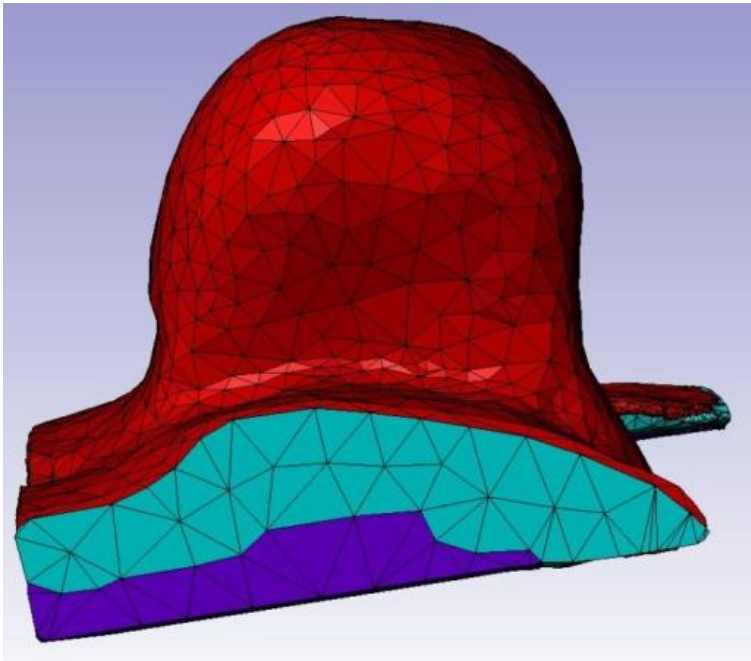


Figura 5.1: *Malla obtenida con Simpleware® , donde puede observarse la malla de la piel (rojo), tejido graso (azul) y músculo pectoral (violeta).*

sin embargo, este procedimiento está alejado del protocolo clínico para la toma de estas imágenes. Por otra parte, *Pérez del Palomar* [100] estimó las modificaciones morfológicas de la mama bajo carga de gravedad para cirugía plástica. Para ello, propuso que el efecto de la gravedad en la posición prono se compensaba aplicando la fuerza de la gravedad en dirección contraria. Esta aproximación ha sido utilizada en esta tesis para estudiar la influencia de la gravedad en la simulación de la compresión mamográfica.

Se han estudiado cuatro modelos diferentes sugeridos en la bibliografía para simular el comportamiento biomecánico de la mama:

- Un modelo elástico lineal con los siguientes módulos de Young: $E_{piel}=8800$ Pa, $E_{graso}=1000$ Pa y $E_{denso}=10000$ Pa, y 0.49 para el coeficiente de *Poisson* [89].
- Un modelo hiperelástico no lineal *Neo-Hookeano* utilizando como parámetros para la ecuación 5.12 los valores $\frac{\mu_{Graso}}{2}=3000$ Pa y $\frac{\mu_{Denso}}{2}=12000$ Pa [106].
- Un modelo hiperelástico no lineal *Mooney-Rivlin* utilizando como parámetros de la ecuación 5.13 los valores para el tejido graso de $C_{10}=46420$ Pa, $C_{01}=-31770$ Pa, $C_{20}=37070$ Pa, $C_{11}=1960$ y $C_{02}=1510$ Pa; y para el tejido denso de $C_{10}=42830$ Pa, $C_{01}=-36540$ Pa, $C_{20}=51830$ Pa, $C_{11}=7330$ y $C_{02}=520$ Pa [69].
- Un modelo polinomial de segundo orden utilizando como parámetros de la ecuación 5.15 los valores para el tejido graso de $C_{10}=310$ Pa, $C_{01}=300$ Pa, $C_{20}=3800$ Pa, $C_{11}=2250$ Pa y $C_{02}=4700$ Pa; y para el tejido denso de $C_{10}=330$ Pa, $C_{01}=280$ Pa, $C_{20}=7700$ Pa, $C_{11}=4490$ Pa y $C_{02}=9400$ Pa [99].

Para la piel, en todos los casos, se utilizaron los parámetros sugeridos en la

bibliografía [89]: $C_{10}=31$ Pa, $C_{01}=30$ Pa, $C_{20}=50$ Pa, $C_{11}=22.5$ y $C_{02}=60$ Pa. La densidad de la piel, el tejido graso y el tejido denso también se obtuvieron de la literatura [13, 103] y fueron, respectivamente: 1000 Kg/m^3 , 920 Kg/m^3 y 1040 Kg/m^3 .

Para simular la compresión mamográfica CC de seis pacientes referidos como P1-P6, con un rango de edad desde 37 a 77 años, se usaron los siguientes dos casos:

- **Caso A:** La configuración prono se usó como el estado de referencia para el paciente en posición vertical (posición de la mama cuando se realiza la mamografía de RX); la fuerza de la gravedad es ignorada en este caso.
- **Caso B:** Desde la configuración prono, el estado sin tensión es calculado y usado como estado de referencia para el paciente en posición vertical; la fuerza de la gravedad es aplicada en este caso.

Para estudiar el efecto de la gravedad, las mamas de seis pacientes fueron escaneadas en un *Philips ACHIEVE* de 1.5 T, con un $TR=5000$ ms, $TE=120$ ms, *flip angle*= 90° , tamaño de matrix de 448×512 y una anchura de corte de 2 mm. Las imágenes *DICOM* resultantes fueron segmentadas en tres tejidos (como se ha explicado en capítulos anteriores): piel, graso y glandular.

Las imágenes segmentadas se usaron para generar el volumen de la mama mediante el *software* comercial *Simpleware*®. Los filtros utilizados para obtener un modelo 3D más realista fueron: suavizado gaussiano (con valores sigma en las direcciones x , y y z entre 0.4 y 0.7), borrado de islas y relleno de huecos. Los tejidos graso y denso fueron mallados como elementos tetraédricos, y la piel como una lámina de 3mm de grosor [107]. Las condiciones de contorno fueron establecidas de la manera más realis-

ta posible ya que unas condiciones inadecuadas pueden introducir grandes errores y enmascarar el efecto de modelos con diferentes materiales [69]. La compresión de la mama se modeló como una compresión de una placa (la superior) formulada como un problema de contacto. El movimiento de la mama se restringió en la pared pectoral para las direcciones anterior y posterior [88] (figura 5.2). La figura 5.3 muestra un esquema del proceso.

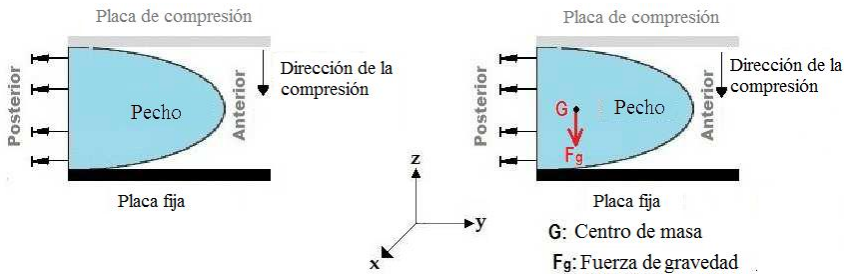


Figura 5.2: Condiciones de contorno de la compresión de la mama sin fuerza de la gravedad (izquierda) y con ella (derecha).

En muchos casos, marcas artificiales en las mamas se han utilizado para validar los modelos biomecánicos propuestos [88, 108]. También hay casos en los que se ha utilizado la fuerza de resistencia a la compresión [109]. En esta tesis, se utilizaron las fuerzas de compresión para comparar los resultados en el estudio de la influencia de la fuerza de la gravedad.

Las tablas de la 5.1 a la 5.4 muestran la comparación entre las fuerzas de compresión obtenidas para ambos casos de estudio. La tabla 5.5 muestra las diferencias (en porcentaje) entre las fuerzas de compresión obtenidas en la simulación de la compresión mamográfica considerando la gravedad y sin considerarla.

La fuerza de compresión real obtenida varía desde 78 a 138 N. Esto coincide

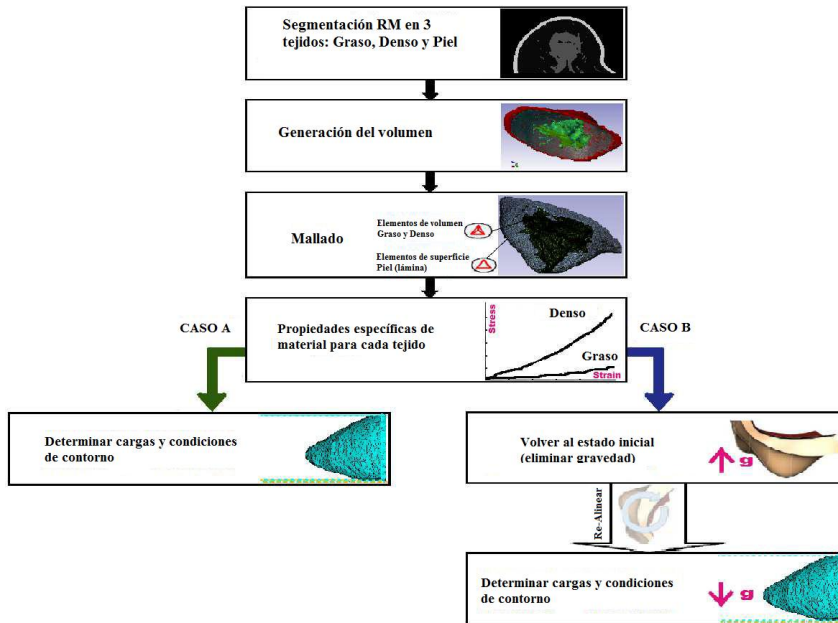


Figura 5.3: Proceso llevado a cabo para la simulación de la mamografía de RX.

Tabla 5.1: Fuerzas de compresión (en N) para el modelo lineal.

Caso	Con gravedad	Sin gravedad
1	6.6118	6.0815
2	7.2131	6.5882
3	5.8576	5.4040
4	2.6723	2.1027
5	3.4528	2.5349
6	5.1540	4.2473

Tabla 5.2: Fuerzas de compresión (en N) para el modelo Neo-Hookeano.

Caso	Con gravedad	Sin gravedad
1	7.1991	6.7236
2	27.602	20.996
3	17.701	17.256
4	7.2231	6.8221
5	11.946	10.771
6	19.278	18.099

Tabla 5.3: Fuerzas de compresión (en N) para el modelo Mooney-Rivlin.

Caso	Con gravedad	Sin gravedad
1	139.55	138.94
2	512.66	511.90
3	492.46	494.62
4	107.70	114.77
5	241.65	229.60
6	430.73	430.81

con, por ejemplo, *Sullivan et al.* [110] donde los valores varían de 49 a 186.9 N. En el estudio realizado para esta tesis, ninguno de los cuatro modelos utilizados proporciona la fuerza de compresión real para todos los pacientes. El modelo lineal elástico y el *Neo-Hookeano* proporcionan valores por debajo de este rango. El modelo *Mooney-Rivlin* se acerca a estos valores solamente en dos casos (P1 y P4) donde las fuerzas reales eran 118

Tabla 5.4: *Fuerzas de compresión (en N) para el modelo polinomial.*

Caso	Con gravedad	Sin gravedad
1	61.669	66.123
2	259.59	233.61
3	291.84	287.67
4	48.617	52.971
5	134.07	157.38
6	195.26	210.55

Tabla 5.5: *Diferencias entre las fuerzas de compresión obtenidas en la simulación de la compresión mamográfica considerando la gravedad y no considerándola.*

Caso	Elástico lineal	<i>Neo-Hookeano</i>	<i>Mooney-Rivlin</i>	Polinomial
1	8.72 %	7.07 %	0.44 %	6.74 %
2	9.48 %	31.46 %	0.15 %	11.12 %
3	8.39 %	2.58 %	0.44 %	1.45 %
4	27.09 %	5.88 %	6.16 %	8.22 %
5	36.21 %	10.91 %	5.25 %	14.81 %
6	21.26 %	6.51 %	0.02 %	7.26 %

y 108 N, respectivamente. Sin embargo, para los otros cuatro pacientes, se obtuvieron valores más altos que se alejan mucho más del rango. Los valores obtenidos para el modelo polinomial se encuentran dentro del rango de las fuerzas reales en tres casos (P1, P4 y P5), pero los valores obtenidos para el resto de pacientes estaban tan alejados de los reales como en los de *Mooney-Rivlin*. Estos resultados sugieren que el modelo polinomial podría representar el comportamiento de la compresión mamográfica de manera más acertada que el resto, pero los parámetros deberían ser medidos para cada paciente individualmente. Por otra parte, la mama en posición prono sin corregir la gravedad no debería ser usada como una aproximación al estado inicial para la simulación de mamografía de RX, ya que se pueden cometer errores importantes (de hasta un 10 %) tal y como muestra la tabla 5.5 y, aunque con el modelo *Mooney-Rivlin* se obtienen diferencias

pequeñas, ya se ha comentado que este modelo no proporciona fuerzas de compresión próximas a las reales.

5.4. Efecto de la piel

Los estudios referenciados a lo largo de este capítulo han considerado los tejidos grasos y densos reales obtenidos de, por ejemplo, la segmentación de imágenes de RM pero ninguno ha considerado la piel real. En ellos, la piel ha sido aproximada como una membrana de un grosor constante que recubre toda la mama. Durante el desarrollo de esta tesis, no se han encontrado estudios que comparen diferencias significativas cuando se utiliza la aproximación comentada o una representación de la piel más precisa. Las aproximaciones modelan la capa fija como una membrana de elementos 3D o 2D, y no tiene en cuenta situaciones como engrosamiento de piel debido a masas sospechosas cerca de la zona de la piel [111, 112] o la zona del pezón. El método de segmentación de piel presentado en el Capítulo anterior ha permitido estudiar el impacto de la piel en los modelos biomecánicos. Para ello, se han estudiado las diferencias en la compresión al aplicar la aproximación de la piel como una membrana de grosor fijo y al aplicar el método de segmentación de piel explicado anteriormente [113].

Como en el caso del estudio del impacto de la gravedad, se ha utilizado el *software* ANSYS® para la simulación de la compresión mamográfica mediante el MEF, y *Simpleware*® para la obtención del volumen 3D con los mismos filtros aplicados. A la hora de generar la malla, se utilizó la piel segmentada con el método presentado en el capítulo 4 o se substituyó por una membrana 2D de grosor fijo (1 mm) que recubría a toda la mama (figura 5.4).

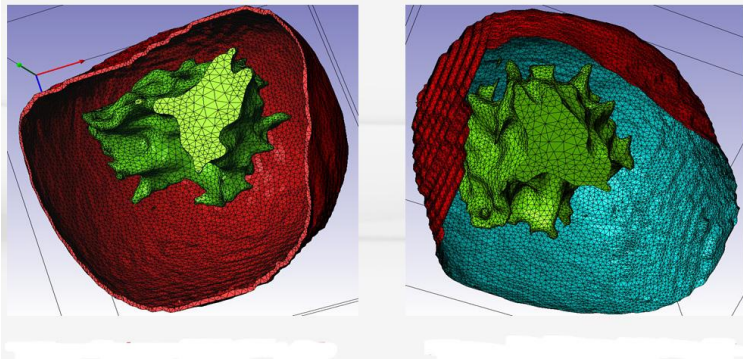


Figura 5.4: Volumen 3D con la piel segmentada (izquierda) y representada como una lámina (derecha).

El elemento elegido para la construcción de las mallas 3D de tres tejidos fue el *SOLID186* excepto cuando la piel se consideró una membrana 2D. En este caso, el elemento de membrana elegido fue el *SHELL181* con grosor de 1 mm [100, 101]. Para simular el comportamiento biomecánico de los tejidos de la mama en compresión, se utilizó el modelo hiperelástico *Neo-Hookeano* de la ecuación 5.12 con los valores empleados por *Pérez del Palomar et al.* [100] para el tejido graso y denso, y el valor propuesto por *Hendriks et al.* [114] para la piel, que son: $\frac{\mu_{graso}}{2} = 3$ kPa, $\frac{\mu_{denso}}{2} = 12$ kPa y $\frac{\mu_{piel}}{2} = 50$ kPa, respectivamente.

Para la simulación de la compresión mamográfica, se utilizaron las mismas condiciones de contorno para ambos casos de estudio (el de utilizar la piel real y la aproximación de grosor uniforme) en las que se tuvo en cuenta que la mama estaba sometida a la fuerza de la gravedad en la posición inicial y que, por tanto, su efecto debía ser corregido tal y como se ha visto en la sección anterior. Los nodos relacionados con el músculo pectoral fueron restringidos de la manera expuesta en el estudio anterior (figura 5.1

derecha).

En el presente estudio, se obtuvieron las fuerzas de reacción de las placas del mamógrafo y se compararon con las fuerzas de reacción obtenidas con los métodos que modelan la piel como membrana 2D y con los métodos que tienen en cuenta la piel real segmentada con el procedimiento descrito en el capítulo anterior. La tabla 5.6 muestra los resultados que se obtuvieron con siete pacientes diferentes (1-7), donde se puede observar que el error cometido cuando se utiliza una membrana como aproximación de la piel es considerable en la mayoría de los casos. Lo cual confirmó que era necesario considerar la piel real en el modelo biomecánico elegido para simular el comportamiento de la mama en la metodología descrita en esta tesis.

Tabla 5.6: *Resultados de la simulación de la compresión de mama.*

Caso	Fuerza de reacción (N) con piel segmentada	Fuerza de reacción (N) con lámina	Error cometido
1	30.745	25.891	15.8 %
2	246.73	189.44	23.2 %
3	172.90	129.37	25.2 %
4	96.938	92.763	4.3 %
5	155.68	126.13	19.0 %
6	45.653	41.435	9.2 %
7	54.858	46.273	15.6 %

5.5. Impacto del músculo pectoral

En el marco de este trabajo, la deformación virtual de la mama se ha analizado utilizando dos segmentaciones de las imágenes de RM diferentes: con y sin músculo pectoral. Para las pruebas sin músculo, las resonancias se han cortado utilizando el punto más alto del músculo pectoral y para las pruebas con músculo se ha utilizado un porcentaje del mismo (figura 5.5).

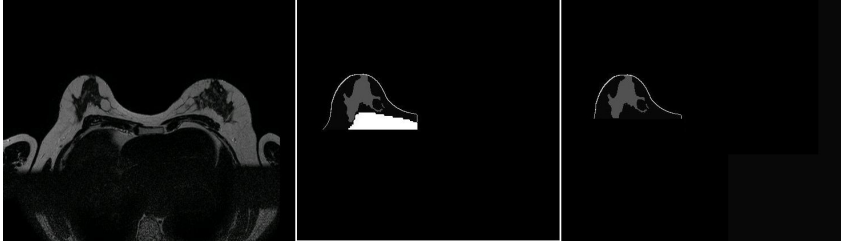


Figura 5.5: Corte de RM original (izquierda), segmentación con músculo pectoral (centro) y sin músculo (derecha).

Las pruebas realizadas con músculo pectoral implicaban la definición de una nueva malla para representar el músculo pectoral y un modelo biomecánico para el mismo. En cuanto a las condiciones de contorno, se intentó que el músculo pectoral se desplazara lo menos posible, pero fijando sólo el lado que se considera pegado al cuerpo de la paciente. En ambos casos se utilizó para la mama un modelo *Neo-Hookean* (ecuación 5.12) para simular su comportamiento cuyos parámetros ya han sido indicados en el apartado anterior del estudio del impacto de la piel.

Respecto a los resultados obtenidos, la simulación de la compresión mamográfica llevada a cabo con la versión sin músculo pectoral consiguió converger en todos los casos sin incidencias y con el valor de compresión indicado por los médicos, tardando para cada par CC-MLO (figura 5.6) una hora. El tiempo varió en más o menos 20 minutos dependiendo de la complejidad de la malla y del valor de compresión indicado.

Las pruebas realizadas con la versión que incluye el músculo pectoral fueron menos esperanzadoras. En un principio, no se llegó a completar el 100 % de compresión con los valores facilitados por los médicos en ninguno de los procesos de compresión simulados y sólo un reducido grupo ellos consiguió

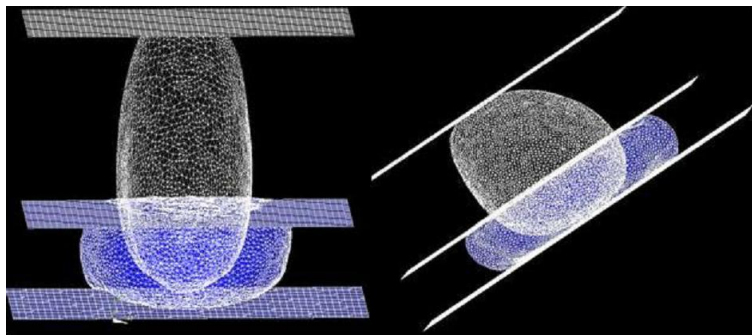


Figura 5.6: *Compresiones virtuales realizadas mediante ANSYS® : CC (izquierda) y MLO (derecha).*

finalizar al reducir el valor de compresión correspondiente un 10 %. Además, el coste de tiempo fue de más de 2 horas; otros casos pudieron finalmente converger reduciendo el valor original de compresión hasta un 30 %.

Para tratar de mejorar resultados, el modelo *Neo-Hookean* se cambió por el de *Mooney-Rivlin* (ecuación 5.13) y se realizaron de nuevo las simulaciones de las compresiones. Sin embargo, los resultados obtenidos fueron igual de pobres que con el modelo *Neo-Hookeano*.

Por lo tanto, la metodología descrita en esta tesis utiliza el modelo sin músculo pectoral (figura 5.5, derecha) porque ofrece unos resultados más rápidos que el modelo con músculo pectoral y además, de este modo, se asegura la convergencia de la solución con la compresión real, dejando este modelo para investigaciones posteriores. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el uso del modelo sin músculo pectoral dejará la zona próxima al músculo pectoral fuera del alcance del marcado de puntos en la aplicación, ya que no será considerada por la misma. Como puede apreciarse en las imágenes de ejemplo, es una zona reducida y alejada de la masa central de la

mama que es donde se suelen localizar las zonas de interés que comprenden los objetivos de esta tesis.

5.6. Modelo implementado

Tras todas las pruebas realizadas, el modelo elegido para la metodología propuesta utilizará la gravedad, la piel segmentada y la RM sin músculo pectoral.

El modelo empleado finalmente para simular el comportamiento biomecánico de los tejidos de la mama es el de *Neo-Hookean* empleado durante las pruebas con la piel y el músculo pectoral. Como ya se ha comentado, los modelos lineales son insuficientes para modelar la compresión de la mama y el modelo *Mooney-Rivlin* consume más tiempo para obtener resultados similares o peores. Para un método automatizado y estándar como el que se busca, el modelo *Neo-Hookeano* es suficiente. Ésto quedará comprobado en el capítulo siguiente, con la validación final de la metodología propuesta.

5.7. Resumen

Este capítulo ha descrito cómo llevar a cabo la simulación de la compresión mamográfica. Se ha realizado un repaso a la bibliografía relacionada con este tema y el uso de los modelos biomecánicos y, posteriormente, se han comentado las pruebas realizadas durante la búsqueda de un modelo y unas condiciones de contorno adecuadas que permitan alcanzar los objetivos que se buscan en la aplicación. El uso de la gravedad, la piel segmentada, un modelo Neo-Hookean y la eliminación del músculo pectoral de las RM son los elementos más importantes a tener en cuenta en la simulación que se

desprenden del estudio realizado, el cual también ha servido para corroborar el método de segmentación de piel presentado en el capítulo 4. Los dos volúmenes comprimidos en modalidad CC y MLO serán utilizados para obtener las proyecciones virtuales equivalentes tal y como se verá en el capítulo siguiente.

Capítulo 6

Registro RX-RM y marcado de puntos

En este capítulo se hace un resumen a la literatura existente sobre el registro RX-RM y los estudios realizados en esta tesis, así como el proceso seguido para conseguir la proyección de las mamas deformadas virtualmente y el seguido para establecer la correspondencia entre los puntos de las imágenes de RX y RM. El registro entre las proyecciones virtuales segmentadas y las de RX reales segmentadas según lo descrito en el capítulo 3 no es una tarea sencilla. Las diferencias inherentes entre ellas requiere de un proceso de registro complejo. El establecimiento de correspondencias entre puntos RX y RM necesita de un recorrido por todas las etapas del proceso: RM \Rightarrow Deformación Virtual \Rightarrow Proyección \Rightarrow Registro \Rightarrow RX o el inverso RX \Rightarrow Registro \Rightarrow Proyección \Rightarrow Deformación Virtual \Rightarrow RM, dependiendo de en qué modalidad se han marcado los puntos. Los resultados mostrados en este capítulo validan la metodología propuesta en esta tesis [115].

6.1. Introducción al registro RX-RM

La naturaleza bidimensional de las imágenes de RX y la tridimensionalidad de las imágenes de RM, las diferentes condiciones en que se obtienen y la información diferente que contienen sus píxeles son, como ya se ha comentado en el capítulo introductorio de este trabajo, las razones por las que el registro entre las imágenes de RX y de RM no es un proceso sencillo.

El registro de imágenes se basa en la búsqueda de una función que permita la asociación (o mapeado) de una imagen (llamada imagen fuente) sobre otra (llamada imagen objetivo). Prácticamente todos los estudios de registro RX-RM han seguido el proceso descrito en esta tesis: obtener proyecciones de las RM para registrarlas con las de RX originales.

Uno de los primeros intentos de registro entre ambas modalidades [10] utilizaba unas marcas internas detectadas manualmente y los bordes mismos de la mama para registrar las imágenes RX (tanto las CC como las MLO) con las proyecciones de las imágenes RM sin ninguna compresión ni cambio virtual en la postura del paciente. Para salvar estas diferencias, los autores intentan una “descompresión” de las imágenes RX para que se asemejen a las condiciones de la mama en una imagen RM (figura 6.1). El principal inconveniente con el que se encontraron los autores es que el registro entre imágenes que no tengan ninguna marca interna común en ambas modalidades de imagen ofrecía resultados muy pobres. Otros autores también probaron el registro de las proyecciones de la imagen de RM, con resultados similares [11, 12].

Posteriormente, se aplicaron modelos biomecánicos para comprimir virtualmente las imágenes de RM y empezaron a registrarse estas proyecciones deformadas con las imágenes de RX originales. Uno de estos primeros trabajos [12] estudió varios registros: el registro rígido, el que tenía en cuenta

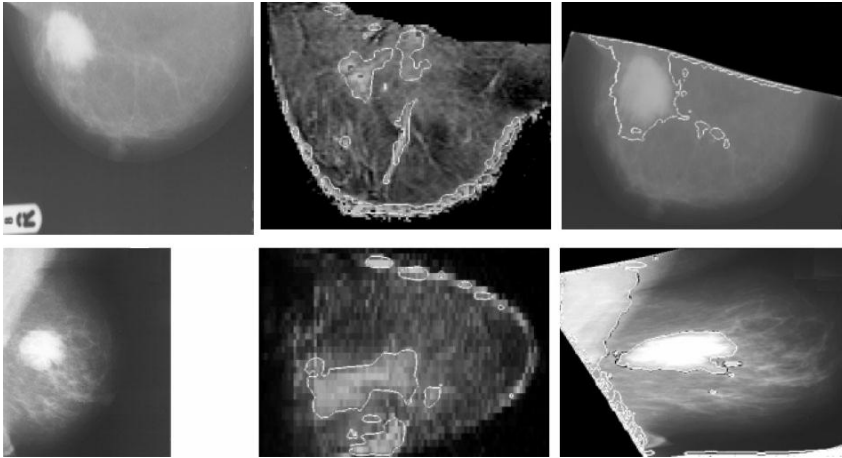


Figura 6.1: De izquierda a derecha: imagen de RX original, proyección de RM sin compresión, registro de las dos anteriores en Behrenbruch et al. [10].

las placas de compresión y el que actualiza los límites de los bordes de la mama. Los dos primeros métodos no ofrecían resultados satisfactorios, principalmente porque los tamaños de la proyección y de la RX real eran bastante diferentes. Este efecto, llamado “anisotropía macroscópica”, fue rebajado con el tercer método. Mediante la actualización de bordes (figura 6.2), la proyección virtual era “estirada” para que sus límites coincidieran con la imagen de RX real mejorando así los resultados del registro.

Otros autores, que simulan la compresión del volumen 3D que se obtiene mediante imágenes de RM, utilizan técnicas de *warping* para transformar el volumen original con el comprimido (figura 6.3). Aunque podría utilizarse como base para realizar una especie de registro, la falta de casos probados y de más investigaciones relacionadas lo deja como una posibilidad a explorar.

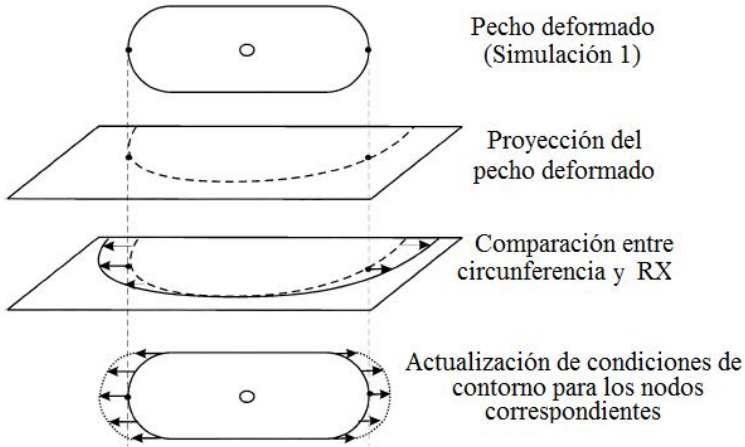


Figura 6.2: Actualización de bordes tras un primer registro en Ruitter et al. [12].

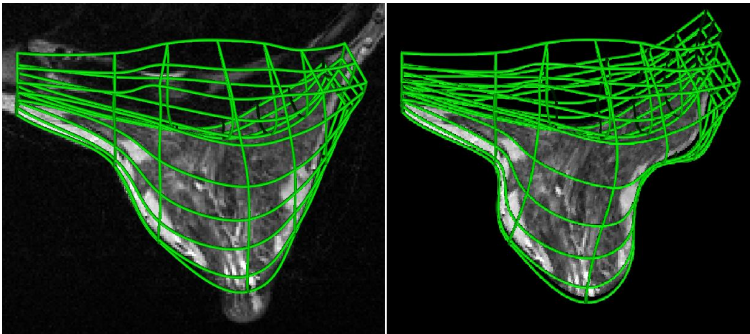


Figura 6.3: Imagen original (derecha) y transformada (izquierda) en Chung et al. [14].

Estudios más recientes utilizan transformaciones afines para realizar el registro entre las proyecciones de la deformación virtual de la mama y las RX reales [19]. En este caso, *Mertzanidou et al.* usaron la Correlación Cruzada Normalizada (*NCC*) como medida de similitud para la realización del registro, definida tal y como muestra la ecuación 6.1.

$$NCC(M, S) = \frac{\sum_{i=1}^N (M_i S_i)}{\sqrt{\sum_{i=1}^N M_i^2 \sum_{i=1}^N S_i^2}} \quad (6.1)$$

Donde N es el número total de píxeles en la región donde la similitud es calculada, M la radiografía real y S hace referencia a la simulada. En este estudio, los científicos se encontraron con un problema de expansión no física del volumen durante el proceso de compresión CC, que solucionaron introduciendo restricciones de volumen en su sistema de proyección. Los resultados de este experimento sólo fueron evaluados mediante proyecciones virtuales y comparación visual (figura 6.4), de modo que no se puede cuantificar el éxito de la metodología empleada.

También hay trabajos en los que no se realiza registro entre imágenes de RX y de RM [15, 18] y, simplemente, se utiliza el error que hay en la posición de regiones tumorosas en la proyección virtual de la RM respecto a su posición real en las de RX (figura 6.5). Como ocurría con los intentos de hacer el registro con marcas en regiones de la mama, el principal inconveniente de estas aproximaciones es que se necesitan imágenes donde haya zonas reconocibles en común.

El uso de las transformadas afines para el registro es probado una vez más por *Mertzanidou et al.* [21]; esta vez con una matriz de doce parámetros que incluyen traslaciones, rotaciones, escalado y de deformación (*shearing*) como extensión a su trabajo anterior [19], manteniendo el uso de la restric-

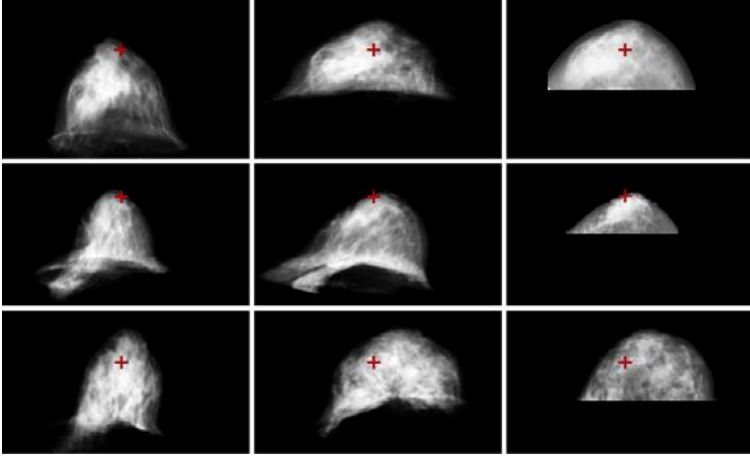


Figura 6.4: De izquierda a derecha: proyección RM, registro RM-RX imagen de RX original en Mertzanidou et al. [19].

ción del volumen y la medida de NCC en la ecuación 6.1. Los resultados del estudio establecen una media de error de 13.1 mm. Sin embargo, tal y como se comentó en la introducción de esta tesis, el proceso completamente desarrollado no era del todo automático ya que requería de la intervención manual para la segmentación del músculo pectoral.

Por último, *Hopp et al.* mejoran su método de comparación directa entre la proyección y las RX reales modificando el modelo 3D comprimido para que se asemeje más al tamaño de las RXs (figura 6.6) [17] y concluye que, con este modelo, el registro RM-RX es posible con un error asumible para los médicos. Sin embargo, como también se ha comentado en la introducción de esta tesis, el registro sólo se lleva a cabo en la modalidad CC y no en la MLO. Sugiere, además, que en este caso es trivial, pero la investigación llevada a cabo en esta tesis ha probado que no lo es. Tanto la segmentación

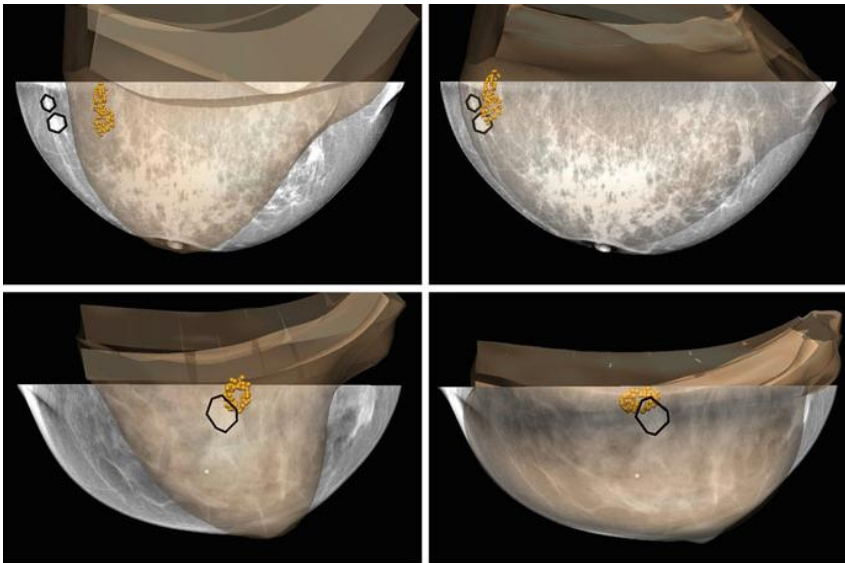


Figura 6.5: *Volúmenes no comprimidos (izquierda) y sus correspondientes comprimidos (derecha) en Reynolds et al. [15]*

del músculo pectoral en la MLO como la generación de la proyección virtual, como se verá más adelante en este capítulo, conllevan su dificultad y hacen que este proceso esté lejos de ser trivial.

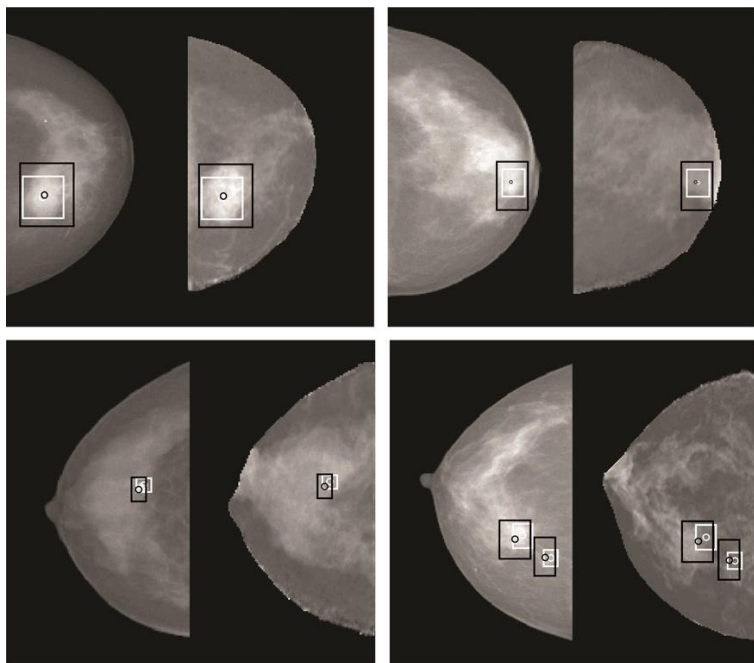


Figura 6.6: Pares imagen de RX real-proyección de RM en Hopp et al. [17].

6.2. Proyección virtual de la mama

Para proceder al registro entre las imágenes de RX y las de RM, se ha de registrar la imagen de RX segmentada y las proyecciones de las deformaciones producidas a partir de la RM también segmentadas. Esta segmentación

de las proyecciones se ha realizado de forma análoga a la de las RX.

6.2.1. Introducción a la proyección virtual de la mama

La simulación de la generación de imágenes de RX se ha estudiado en esta tesis principalmente por la necesidad de obtener proyecciones de las RM para proceder al registro entre imágenes.

Uno de los principales objetivos de la radiología es maximizar la cantidad de información a conseguir, minimizando la exposición a la radiación del paciente. Esta optimización es complicada por las siguientes razones:

- Variables asociadas a la fuente de RX, la anatomía del paciente, la rejilla que filtra los RX antes de chocar con la placa y el sistema detector de RX.
- El examen de RX involucra diferentes partes del cuerpo y tareas.
- La dosis de RX es indicativa del riesgo para el paciente pero no es obtenible sin tener en cuenta los diferentes órganos y tiempos de exposición necesarios.
- La percepción para evaluar la calidad de la imagen depende del radiólogo.

Aunque estos problemas ya han sido abordados en estudios previos [116, 117], no hay ningún simulador capaz de tener en cuenta todas estas complicaciones [11, 12, 14, 16, 17].

Una de las aproximaciones más utilizadas es la de emplear un algoritmo de generador de rayos para obtener las proyecciones del volumen de la RM [118, 119, 120]. En ella, el volumen 3D se sitúa en una localización (l) y

orientación (o) determinadas en un espacio 3D a una distancia (d) de la fuente virtual de RX (f). Esta distancia focal d se suele determinar de manera realista, bien con la información de las *DICOMs* o con la facilitada por el radiólogo, y la fuente f se enfoca al centro del volumen 3D. El centro del detector (D) también se sitúa a la distancia adecuada de la fuente. La ecuación de un rayo ϕ atravesando un volumen 3D desde la fuente a un punto (u, v) del detector se obtiene resolviendo la ecuación 6.2.

$$P(k_1, k_2, u_0, v_0)T(l)R(o) \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{pmatrix} = \lambda \begin{pmatrix} u \\ v \\ 1 \end{pmatrix} \quad (6.2)$$

Donde la matriz de proyección perspectiva $P(k_1, k_2, u_0, v_0)$, la traslación $T(l)$ y la rotación en los ejes x , y y z $R(o)$ describen la posición y proyección relativa al detector, mientras que λ denota un factor de magnificación de perspectiva arbitrario.

La trayectoria de un rayo ϕ hará que atraviere planos axiales (n_a), coronales (n_c) y sagitales (n_s) de vóxeles en el volumen 3D (V). La muestra más completa de un rayo cualquiera se obtendrá al muestrear el volumen V en planos p , de manera que se obtenga el mayor número de intersecciones con el rayo según la dirección marcada por la ecuación 6.3.

$$p = \begin{cases} \text{axial si } n_a \leq n_c \text{ y } n_a \geq n_s \\ \text{coronal si } n_c \leq n_a \text{ y } n_c \geq n_s \\ \text{sagital si } n_s \leq n_a \text{ y } n_s \geq n_c \end{cases} \quad (6.3)$$

6.2.2. Trabajo realizado

Para la generación de radiografías virtuales en la metodología descrita a lo largo de esta tesis, se optó por un sistema de proyección ampliamente utilizado mediante un sistema de proyección de rayos [118, 119, 120], como se ha comentado previamente.

La librería *ITK*, una librería gratuita para el manejo y manipulación de imágenes médicas, tiene una función que permite la proyección 2D a partir de un volumen tridimensional definido por una imagen *DICOM*. Sus parámetros de entrada son la posición del emisor de RX, su ángulo, la distancia del emisor al receptor y el tamaño del receptor. El volumen 3D se sitúa automáticamente a media distancia entre el emisor y el receptor.

Para la obtención de las proyecciones, los volúmenes deformados se pasan a sendas imágenes *DICOM*. Este proceso se basa en obtener cortes del volumen 3D completo con las mismas características que los cortes de las imágenes *DICOM* originales (las que contienen el volumen sin deformar). La *DICOM CC* se obtiene de la deformación *CC*, y la *MLO* de la correspondiente deformación *MLO*.

La función *ITK* se configura para cada tipo de proyección, situando los parámetros para que coincidan con los de la generación de la imagen de *RX CC* (situando la fuente sobre la mama, perpendicular al suelo) a una distancia adecuada de la *DICOM CC* y se hace lo mismo con las *MLO* (aquí la fuente se encuentra inclinada 45° hacia la derecha o la izquierda, dependiendo de si se trata de la mama derecha o la izquierda). Las proyecciones resultantes son almacenadas como un archivo de imagen para ser tratadas posteriormente.

El algoritmo de proyección de rayos de las *ITK* se basa en la integración de los valores de intensidad a lo largo de los rayos que atraviesan todos los

vóxeles del plano hasta el punto focal definido. El valor de intensidad de un punto x en una imagen P 2D se define mediante la ecuación 6.4.

$$P(x) = \int_0^1 M(T(e + \lambda(x - e)))d\lambda \quad (6.4)$$

Es decir, el valor de intensidad en el punto x de P es igual a la integral de las intensidades de la imagen 3D M obtenidas a lo largo del rayo que va desde x al punto focal de proyección e , tras aplicar la transformada T . La ecuación del rayo se parametriza mediante la variable λ que es 0 si el rayo está en x , y 1 si está en el punto focal e . De esta forma, cada rayo va perdiendo intensidad mientras atraviesa cada vóxel de la imagen (dependiendo de su intensidad) hasta que llega al lugar donde “imprime” su valor de intensidad restante.

6.2.3. Resultados y conclusiones

La función *ITK* para la proyección de volúmenes permite obtener una proyección *CC* visualmente adecuada a partir de la *DICOM CC* obtenida. La única manipulación final que hay que hacer en la imagen es una simple rotación para que la mama proyectada quede en la misma situación que la *RX* real. La validación real de la proyección generada se obtendrá al validar la metodología propuesta en esta tesis al completo.

La proyección *MLO* ha presentado alguna dificultad adicional. Al ser una proyección oblicua sobre unos vóxeles que no son del mismo tamaño en las tres direcciones (0.5 mm en x e y , mientras que 2 mm en la dirección z) el resultado ofrecido originalmente es una imagen muy borrosa (figura 6.8) y menos nítida que su homóloga *CC*. Este problema se ha solucionado modificando en un grado la rotación, a 44° en vez de 45°, y eliminando de

la imagen resultante los niveles de gris más bajos que son los que coinciden con las zonas emborronadas de la imagen (figura 6.9).

Se obtuvieron las proyecciones de 10 casos (un total de 20 proyecciones, 10 CC y 10 MLO) y se comprobó mediante un análisis visual que eran efectivamente las proyecciones de los volúmenes deformados (figura 6.7).

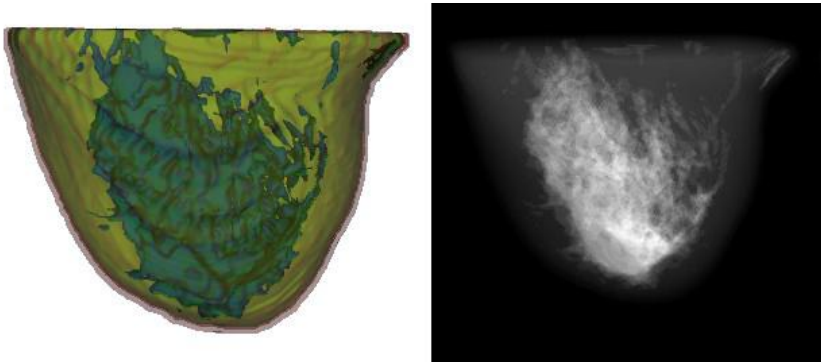


Figura 6.7: *Volumen comprimido CC (izquierda) y su correspondiente proyección (derecha).*

Las proyecciones obtenidas se segmentan con el mismo método que la segmentación de las imágenes RX (sin utilizar la segmentación del músculo pectoral porque en las proyecciones ya no aparece) y es con estas proyecciones segmentadas con las que se lleva a cabo el registro con las RX reales. Las divergencias entre el ángulo de proyección (que puede variar mínimamente de un caso a otro) y la distancia de la fuente a la mama (que también puede variar entre casos) se intentarán solucionar mediante el registro de las imágenes, ya que en aras de conseguir una metodología automática para todos los casos se han de hacer asunciones como las mencionadas.

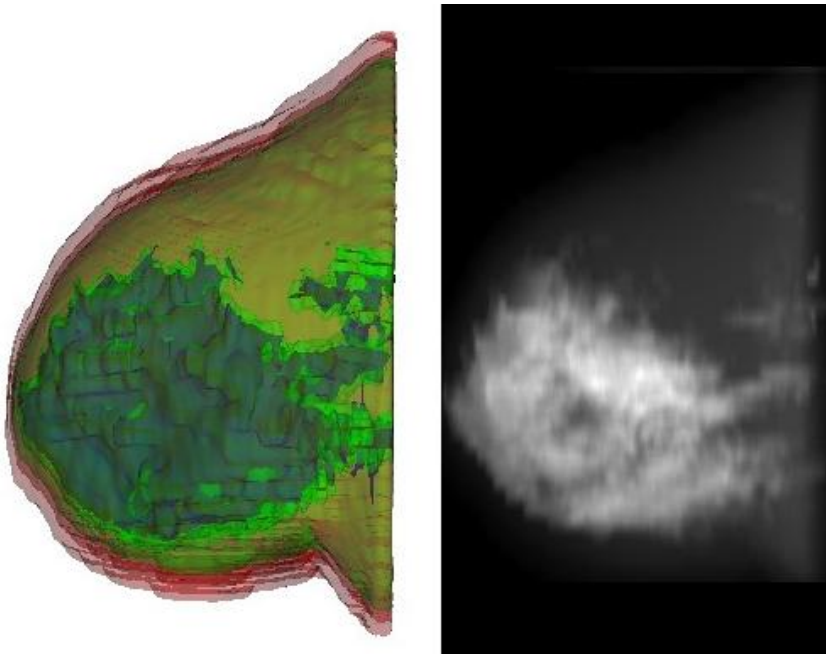


Figura 6.8: *Volumen comprimido MLO (izquierda) y su correspondiente proyección (derecha) con problema de “emborronamiento”.*

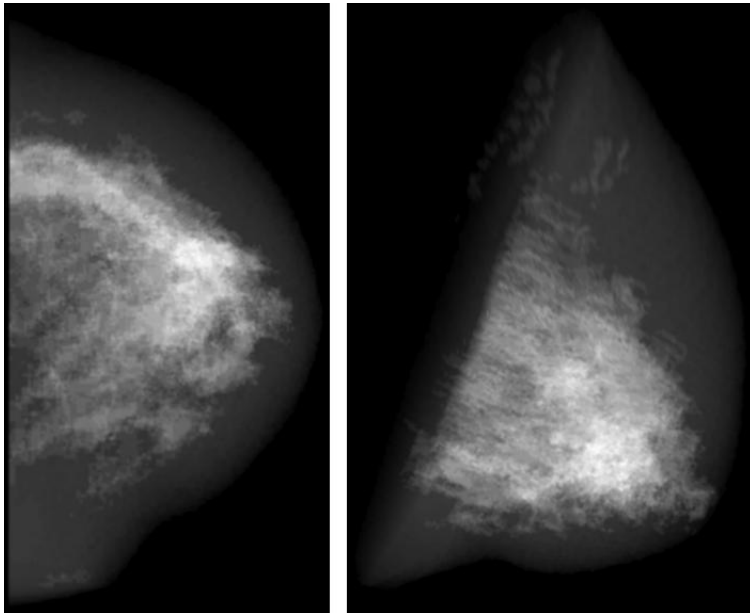


Figura 6.9: *Proyecciones finales CC (izquierda) y MLO sin el problema del “emborronamiento” (derecha).*

6.3. Implementación del registro RX-RM

Inicialmente, se realizaron pruebas con el método de transformadas afines para ver si era suficientes para aproximar las proyecciones virtuales obtenidas a las reales. El método de transformadas afines utiliza una matriz de $N \times N$ elementos y un vector $N \times 1$ para gestionar rotaciones, escalados, deformaciones (*shearing*) y traslaciones, donde N es el número de dimensiones. El criterio de optimización, también llamado métrica, que permite determinar la evolución del registro hasta llegar al paso final se probó con diferentes métodos: información mútua, diferencia de gradientes, coeficiente *Kappa* y diferencia de cuadrados.

La IM mide cuánta información se puede obtener de la otra imagen a partir de las intensidades de sus píxeles [121]. Esta métrica se define en términos de entropía. Si $H(A)$, definida como en la ecuación 6.5, es la entropía de la intensidad de píxel de la imagen A , $H(B)$ la de la imagen B , $H(A, B)$ definida como en la ecuación 6.6, es la unión de entropías de las intensidades de píxeles de A y B y si A y B son independientes, entonces se cumplen las ecuaciones 6.7 y 6.8.

$$H(A) = - \int p_A(a) \log p_A(a) da \quad (6.5)$$

$$H(A, B) = \int p_{AB}(a, b) \log p_{AB}(a, b) dadb \quad (6.6)$$

$$p_{AB}(a, b) = p_A(a)p_B(b) \quad (6.7)$$

$$H(A, B) = H(A) + H(B) \quad (6.8)$$

Sin embargo, si existe alguna dependencia, entonces se cumple la inecuación 6.9.

$$H(A, B) < H(A) + H(B) \quad (6.9)$$

La diferencia definida en la ecuación 6.10 se llama Información Mútua.

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) \quad (6.10)$$

La métrica de diferencia de gradientes utiliza la diferencia en las derivativas de las imágenes. Estas derivativas se filtran mediante una función de suavizado y luego se suman. Esta métrica pretende dirigir el registro mediante los bordes de las estructuras de las imágenes, dejando en un segundo plano la información que pueda haber en el interior de las estructuras mencionadas.

La métrica del coeficiente *Kappa* utiliza intersecciones espaciales de imágenes binarias, identificando píxeles que tengan un mismo nivel de intensidad. El coeficiente *Kappa* K se calcula mediante la ecuación 6.11.

$$K = \frac{|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (6.11)$$

Donde X es el número de píxeles de uno de los dos niveles de gris de la imagen. Este parámetro calcula la fracción del área común de las dos imágenes.

La métrica de la diferencia de cuadrados (DC) es un método clásico de optimización y utiliza la media de cuadrados de la diferencia de intensidades

entre ambas imágenes, a nivel de píxel, tal y como muestra la ecuación 6.12.

$$DC(A, B) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (A_i - B_i)^2 \quad (6.12)$$

Donde A_i es el píxel i de la imagen A , B_i es el píxel i de la imagen B y N es el número de píxeles. Esta métrica se utiliza al suponer que la intensidad en un punto representando un valor debe ser la misma en ambas imágenes.

Para analizar todas estas métricas, se realizaron dos experimentos diferentes. Primero se realizó el registro sin deformar virtualmente la RM y después se hizo el registro con las RM deformadas virtualmente.

En la primera aproximación, se utilizaron las proyecciones de la RM sin deformar para registrar con las imágenes de RX (figura 6.10). Los resultados aceptables se obtenían con las métricas de cuadrado de medias y coeficiente *Kappa*, ya que eran las únicas capaces de expandir la proyección virtual lo suficiente para que se asemejara a la real. El coeficiente *Kappa* daba buenos resultados si la imagen binaria a considerar correspondía con la formada por el fondo y la mama completa (sin diferenciar entre tejido graso y denso).

También se hicieron pruebas utilizando métodos de registro no rígidos. El método de la *B-Spline* deformable [122, 123] asigna un vector de deformación a cada punto del espacio de la imagen. Este vector es calculado mediante una interpolación *B-Spline* a partir de los valores de deformación de los puntos situados en una rejilla. A pesar de que el método utiliza una transformada para tratar los problemas relacionados con el escalado, las rotaciones y la deformación, las pruebas realizadas muestran que la diferencia de escala entre las imágenes de RX y las proyecciones virtuales son insalvables para este método no rígido, produciendo resultados inferiores al

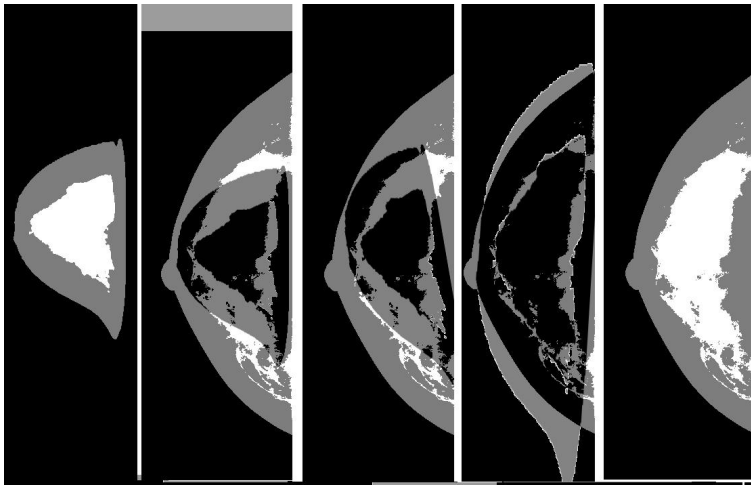


Figura 6.10: *De izquierda a derecha: proyección virtual sin comprimir, registro por IM, registro por diferencia de gradientes, registro por coeficiente Kappa e imagen de RX segmentada.*

método rígido de las transformadas afines.

Se probaron también varios registros basados en el MEF, uno implementado con las *ITK* y otro con el mismo *ANSYS®*. Sin embargo, el de las *ITK* sufrió también el problema de la diferencia de tamaños y se obtenían registros bastante pobres y que se correspondían más con deformaciones que con una operación de registro (figura 6.11). Con el registro planteado en *ANSYS®*, la mayor dificultad consistía en obtener automáticamente una malla de las imágenes 2D de manera automática y con la suficiente calidad para que *ANSYS®* consiguiera deformarla, pero no se consiguió obtener un método general y automatizado para todos los casos.

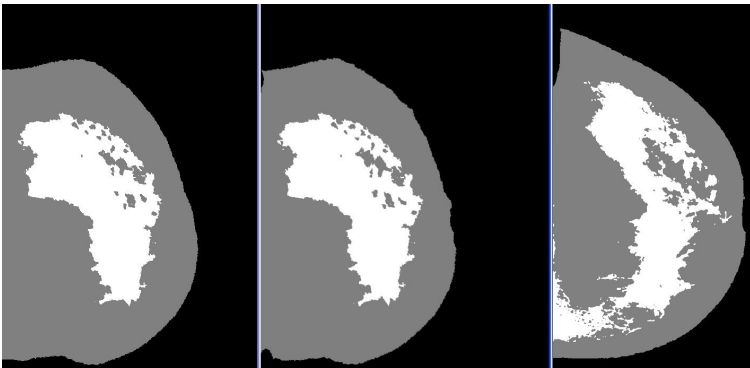


Figura 6.11: De izquierda a derecha: proyección virtual comprimida, registro obtenido mediante MEF, imagen de RX.

Los pobres resultados obtenidos al registrar proyecciones del volumen sin deformar se podían observar visualmente ya que ni llegaba a coincidir el contorno de la imagen de RX real y la registrada (figura 6.10, cuarta imagen).

Se repitieron los métodos anteriores utilizando la proyección de los volúme-

nes deformados de la mama. Al comprobarse que estos métodos de registro eran insuficientes para obtener un buen registro de las imágenes, se optó por una aproximación mixta en la que se hace un primer registro de la imagen mediante el uso de las transformadas afines y se realiza un segundo registro con un método no rígido.

Al volver a probar las métricas descritas anteriormente para el registro mediante transformadas afines para registrar las proyecciones de las RM deformadas con las imágenes de RX, se pudo comprobar que se consigue una mejor aproximación utilizando el coeficiente *Kappa* (usando como imagen binaria la formada por el fondo y la mama) que utilizando la diferencia de cuadrados. Esta diferencia respecto a la situación anterior puede explicarse mediante las diferencias entre la proyección deformada y la proyección sin deformar. Cuando se intentaba registrar una proyección sin deformar con la RX, la diferencia de cuadrados obtenía una mejor aproximación por la ausencia de deformaciones en el contorno. Ahora, con las proyecciones deformadas virtualmente, el coeficiente *Kappa* es capaz de mejorar el registro al utilizar, como se ha comentado anteriormente, los bordes de la mama para los cálculos.

Tras un primer registro mediante transformadas afines utilizando la métrica del coeficiente *Kappa*, se obtiene una primera imagen intermedia de tamaño y forma aproximada a la de RX real (figura 6.12), lo que permite a la aplicación solventar el problema de la anisotropía macroscópica (diferencia de tamaño entre la imagen de RX real y la proyección obtenida) mencionado en la sección anterior. Esta imagen aproximada se usará para ser registrada con la de RX real utilizando un método más complejo. Este registro previo se hace necesario porque los métodos complejos de registro probados necesitan imágenes con un tamaño, forma y orientación similares para obtener buenos resultados.

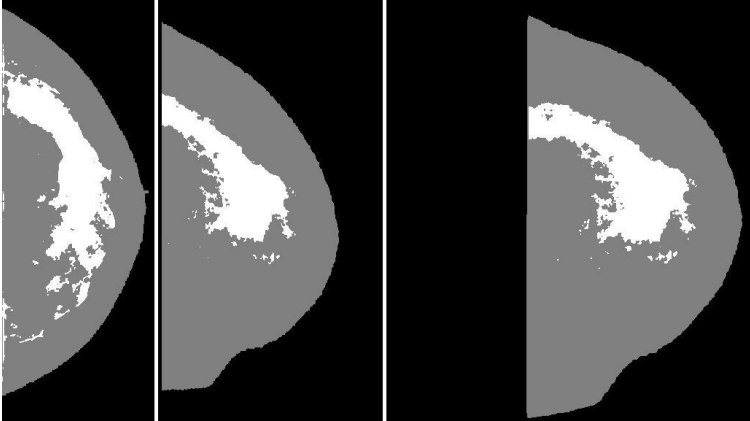


Figura 6.12: Registro inicial mediante transformadas afines: imagen de RX segmentada (izquierda), imagen registrada (centro) y proyección virtual del volumen deformado (derecha).

Los métodos no rígidos probados para el registro final han sido variados: *B-Splines*, MEF y deformaciones libres de forma. Al emplear de nuevo el método de la *B-Spline*, se observó que era insuficiente para obtener un registro fiable del tejido interno de la mama.

El registro MEF mediante *ANSYS*® seguía con los mismos problemas que sin un primer registro, y las pruebas realizadas con el implementado mediante las *ITK* no fueron concluyentes; no se pudieron establecer unos parámetros adecuados que solucionaran la mayoría de casos de manera satisfactoria.

Rueckert et al. propusieron un método de registro no rígido consistente en deformaciones libres de forma (*FFD*), modeladas como *B-Splines*, para registrar diferentes modalidades de RM [124]. Como en el caso del método de las *B-Splines* deformables, el control de las deformaciones viene dado

por una rejilla de puntos situada en el espacio de las imágenes. Basándose en esta metodología, se utilizó una rutina en *Matlab*® para probar su aplicación en el registro de imágenes de RX y de RM.

Definido el dominio de la imagen como en la ecuación 6.13 y la rejilla de puntos de control $\phi_{i,j,k}$ de $n_x \times n_y \times n_z$, se puede definir el producto tensor de un *FFD* como indica la ecuación 6.14.

$$\sigma = (x, y, z) \mid 0 \leq x < X, 0 \leq y < Y, 0 \leq z < Z \quad (6.13)$$

$$T_{local}(x, y, z) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 B_l(u) B_m(v) B_n(w) \phi_{i+l, j+m, k+n} \quad (6.14)$$

Donde $i = \lfloor x/n_x \rfloor - 1$, $j = \lfloor y/n_y \rfloor - 1$, $k = \lfloor z/n_z \rfloor - 1$, $u = x/n_x - \lfloor x/n_x \rfloor$, $v = y/n_y - \lfloor y/n_y \rfloor$, $w = z/n_z - \lfloor z/n_z \rfloor$ y B_t representa la t -ésima función de la *B-Spline* definida mediante las ecuaciones 6.15, 6.16, 6.17 y 6.18.

$$B_0(u) = (1 - u)^3/6 \quad (6.15)$$

$$B_1(u) = (3u^3 - 6u^2 + 4)/6 \quad (6.16)$$

$$B_2(u) = (-3u^3 + 3u^2 + 3u + 1)/6 \quad (6.17)$$

$$B_3(u) = u^3/6 \quad (6.18)$$

En este método, los puntos de control ϕ actúan como parámetros del *FFD* y la deformación alcanzable por el mismo depende de la resolución de la rejilla. Ésta es también la definición de los grados de libertad del método y, por lo tanto, de su coste computacional.

El problema que se pretende resolver mediante *FFD* es un problema 2D ya que se trata de registrar las proyecciones de la RM deformada con las RX reales, con lo que se elimina una dimensión completa en las ecuaciones (la z). Ésto permite un coste computacional reducido aunque la resolución de la rejilla sea grande.

Para que las deformaciones del *FFD* sean suaves y no bruscas, se plantea una función penalizadora para las *B-Splines* como la definida por la ecuación 6.19.

$$C = \frac{1}{V} \int_0^X \int_0^Y \int_0^Z \left(\left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \right)^2 + \left(\frac{\partial^2 T}{\partial y^2} \right)^2 + \left(\frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \right)^2 + 2 \left(\frac{\partial^2 T}{\partial xy} \right)^2 + 2 \left(\frac{\partial^2 T}{\partial xz} \right)^2 + 2 \left(\frac{\partial^2 T}{\partial yz} \right)^2 \right) dx \, dy \, dz \quad (6.19)$$

Donde V denota el volumen del dominio de la imagen y donde la métrica utilizada en la implementación es la de la información mútua, explicada anteriormente.

La utilización de un primer registro mediante transformadas afines y un segundo registro no rígido utilizando *FFD* permite un registro entre las proyecciones deformadas de RM y las RX originales bastante acertado (figura 6.13), como se verá en el siguiente apartado.

Para completar el estudio, también se realizó una comparativa de marcado de puntos utilizando las proyecciones del volumen sin comprimir con este método de registro mixto. Los resultados mostraron un error mayor al prescindir de la compresión virtual y una mejora significativa al emplearlo.

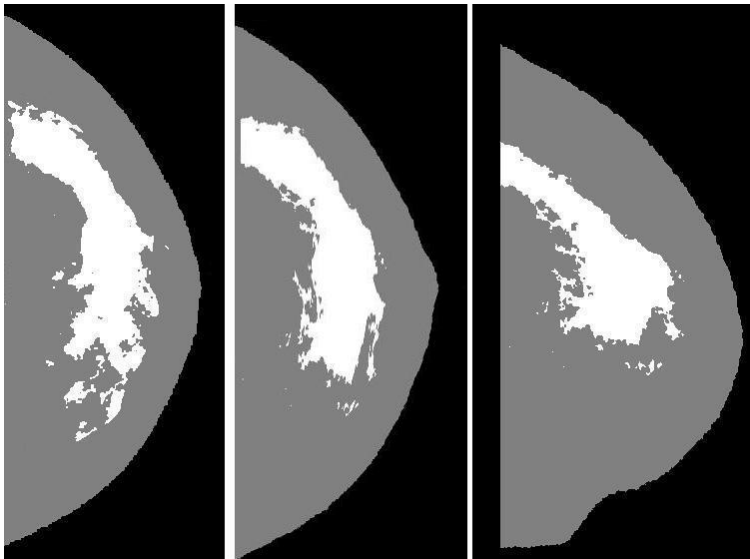


Figura 6.13: Registro final no rígido: imagen de RX segmentada (izquierda), imagen registrada (centro) y registro inicial (derecha).

6.4. Marcado de puntos RX-RM y RM-RX

Como el objetivo de la metodología desarrollada a lo largo de esta tesis es facilitar la identificación de puntos de una modalidad de imagen a la otra, se ha de ser capaz de obtener los puntos equivalentes a los marcados en cualquiera de las dos modalidades.

Para obtener el punto adecuado en la RX CC y en la RX MLO a partir de un punto marcado en la RM, tras finalizar el proceso de registro entre imágenes, el sistema ha de realizar varios pasos:

- El primero de ellos es obtener las coordenadas tridimensionales que corresponden al punto marcado en la RM para poder situarlo en el volumen 3D. Transformar el punto marcado en el correspondiente al volumen es trivial, pues la DICOM contiene información sobre la correspondencia entre un píxel y la posición real.
- Con las coordenadas 3D del punto, se obtienen sus valores correspondientes en el volumen deformado tanto para la CC como para la MLO. Esta correspondencia se obtiene de la información que genera ANSYS® durante los procesos de compresión.
- Los puntos en los volúmenes comprimidos CC y MLO son proyectados mediante el sistema de proyección virtual (cada uno en su configuración CC/MLO correspondiente) y mediante las transformadas de los métodos de registro utilizados se obtiene su equivalente en las imágenes de RX reales.

El proceso inverso, el de obtener el punto en la RM adecuado a los puntos marcados en las imágenes de RX CC y MLO es algo más laborioso:

- A partir del punto marcado en las de RX CC y MLO, se obtienen

los puntos correspondientes a las proyecciones virtuales CC y MLO utilizando las transformadas inversas de los métodos de registro utilizados. Mediante estos puntos y utilizando el sistema de proyección, se obtiene el haz de electrones virtual desde la fuente del sistema hasta el punto marcado en su configuración CC y la MLO, respectivamente.

- Se extraen del volumen 3D comprimido CC los tetraedros por los que pasa el haz virtual CC, y del volumen comprimido MLO los que atraviesa el haz virtual MLO. Las coordenadas baricéntricas de los tetraedros de ambos grupos se pasan a sus correspondientes en el volumen 3D original sin compresión (utilizando una vez más la información de *ANSYS®*).
- De forma ideal, el tetraedro que fuera común a la curva que forman los tetraedros CC y la curva de los MLO sería el tetraedro elegido. Sin embargo, las aproximaciones y simplificaciones realizadas tanto en el MEF como en el mallado hacen esta elección más complicada; si no existe el tetraedro común, se escoge el que más se aproxime a ambas curvas.
- El centro del tetraedro elegido se transforma a las coordenadas correspondientes de la imagen *DICOM* de la RM original. Este punto será el punto correspondiente a los marcados en las imágenes de RX CC y MLO.

6.5. Resultados

Uno de los principales inconvenientes a la hora de implementar una metodología de estas características es su evaluación como herramienta clínicamente válida para ayudar a los médicos, es decir, como método de ayuda

para casos en los que las lesiones no son visibles en ambas modalidades de imagen. Se necesitan, por lo tanto, esta clase de casos para realizar la validación ya que, por ejemplo, una lesión grande puede condicionar el registro facilitándolo, con lo que no sería una buena medida para determinar la validez de la metodología presentada. No obstante, la utilización de imágenes en los que no haya tumores visibles en ambas modalidades dificulta la evaluación de los resultados.

Encontrar equivalencias entre ambas modalidades sin un tumor fácilmente detectable es algo muy complicado incluso para especialistas. Esta dificultad añadida ha llevado a evaluar la aplicación de dos maneras distintas: con marcas aleatorias realizadas y juzgadas visualmente por dos expertos diferentes y con marcas establecidas mediante un concienzudo análisis de expertos radiólogos [115].

Para el análisis cualitativo visual, se marcaron aleatoriamente un total de 90 puntos en 6 casos diferentes (15 puntos por caso). Dos expertos radiólogos de dos hospitales diferentes los evaluaron como “Aceptable” o “Incorrecto”, dependiendo de si el punto se encontraba en la zona correcta de la mama o no. Todos los puntos fueron votados como “Aceptables”, dudando sólo en los puntos marcados en la zona media de la mama. Esta zona, según estos radiólogos, es la más complicada de juzgar porque la compresión a la que se somete la mama hace que el tejido interno de la misma se sitúe en zonas insospechadas. Lo cual es, como ya se ha comentado anteriormente, una de las razones por las que se ha investigado una metodología para realizar el registro RX-RM.

La validación cuantitativa se realizó mediante 14 casos de diferentes pacientes que firmaron su consentimiento para la utilización de su información clínica. La edad media de estas pacientes fue de 56.8 años y comprendió edades entre 34 y 90 años. La compresión aplicada a cada paciente siguió

los protocolos médicos, y varió de 39.22 % a 73.21 % con un valor medio del 50.41 %. La cantidad de compresión depende del criterio de los médicos y del dolor que puede soportar la paciente, así que difirió para cada caso. Para validar cuantitativamente la aplicación, dos radiólogos marcaron puntos correspondientes a pequeñas lesiones (casos 11 a 14) o estructuras visibles (casos 1 a 10) en ambas modalidades de imágenes y los puntos equivalentes fueron obtenidos mediante la metodología descrita en esta tesis. El proceso se realizó en ambas direcciones, tanto de RM a imagen de RX (figura. 6.14 y figura 6.15) como de imagen de RX a RM (figura 6.16), y sólo se realizó una marca por cada paciente. La distancia euclídea entre puntos y los puntos obtenidos se midieron en mm. La media de los errores obtenidos se muestran en la tabla 6.1.

Tabla 6.1: *Media del error en mm entre puntos marcados por radiólogos y los obtenidos mediante la metodología descrita, media y desviación típica del registro RM-RX (CC y MLO) y del RX-RM.*

Caso	Error CC (mm)	Error MLO (mm)	Error RM (mm)
1	3.8	6.9	4.1
2	2.1	4.2	3.4
3	5.0	4.1	2.5
4	3.4	3.9	3.8
5	4.3	5.6	5.1
6	6.1	3.9	3.7
7	2.5	4.1	3.2
8	5.1	6.9	6.2
9	5.3	4.7	4.5
10	3.2	5.9	3.3
11	6.7	3.6	4.6
12	2.4	6.1	3.3
13	9.2	6.4	7.3
14	4.2	3.2	4.2
Error Medio	4.2	4.8	4.1
Desviación Típica	1.9	1.3	1.3

Los resultados de la tabla 6.1 muestran una media de error de 4.2 ± 1.3

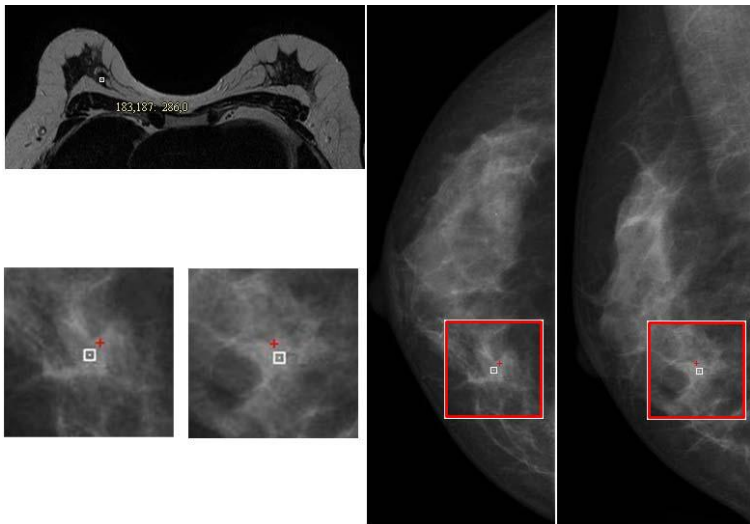


Figura 6.14: Registro de RM a RX. Marca realizada por radiólogo en la imagen de RM (marca blanca en imagen izquierda), marcas realizada por radiólogo en las imágenes de RX CC y MLO (marcas blancas en imágenes centro y derecha) y marcas obtenidas por la metodología (marcas rojas en imágenes centro y derecha).

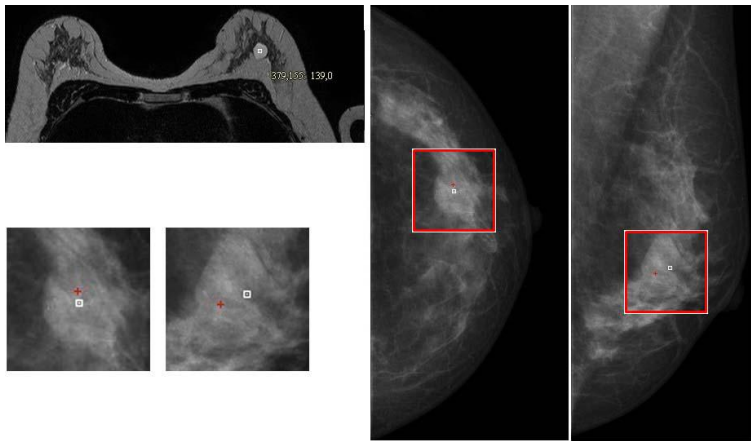


Figura 6.15: Registro de RM a RX. Marca realizada por radiólogo en la imagen de RM (marca blanca en imagen izquierda), marcas realizada por radiólogo en las imágenes de RX CC y MLO (marcas blancas en imágenes centro y derecha) y marcas obtenidas por la metodología (marcas rojas en imágenes centro y derecha).

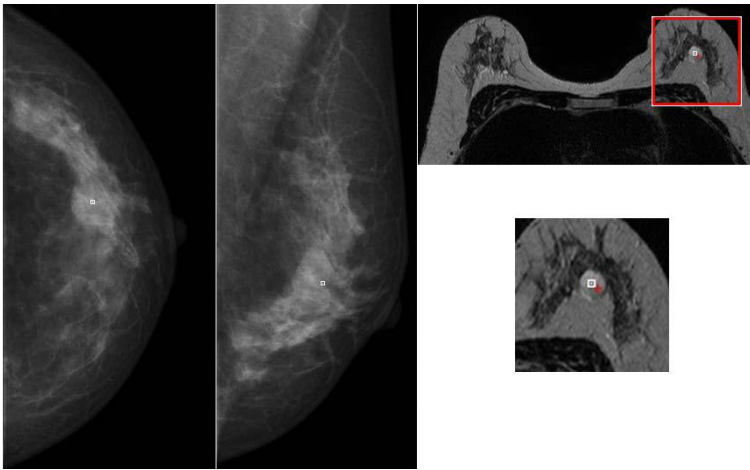


Figura 6.16: Registro de RX a RM. Marcas realizadas por radiólogo en las imágenes de RX CC y MLO (marcas blancas en las dos primeras imágenes), marca realizada por radiólogo en la imagen de RM (marca blanca imagen izquierda) y marca obtenida por la metodología (marca roja en imagen izquierda).

mm para el registro de RM a RX CC, 4.8 ± 1.3 mm para el registro de RM a RX MLO y de 4.1 ± 1.3 mm para el registro de RX a RM. Estos resultados suponen un error clínicamente aceptable y menor que el presente en trabajos similares. Ésto puede deberse a una simulación biomecánica de la compresión mamográfica más precisa ya que considera cada tejido (graso, glandular y piel) de manera independiente.

Tabla 6.2: *Error en mm entre puntos marcados por radiólogos y los obtenidos mediante las proyecciones sin deformación virtual (de RM a RX).*

Caso	Error CC (mm)	Error MLO (mm)
11	8.3	13.2
12	5.1	9.3
13	14.0	8.7
14	7.8	7.1

Es importante señalar la variabilidad de los pacientes, cuya edad varía de 34 a 90 años, ya que implica una elevada variabilidad de formas y composición de las mamas usadas para la validación lo que demuestra, además, la robustez de la metodología descrita en esta tesis. Sin embargo, aunque los resultados son prometedores, la metodología descrita debe ser validada con una mayor cantidad de casos de estudio.

Las diferencias obtenidas al realizar el proceso del marcado sin compresión virtual han sido las esperadas. Los resultados empeoran bastante (tabla 6.2), justificando el empleo de un modelo biomecánico para un correcto registro RX-RM.

6.6. Resumen

En este capítulo se han descrito los métodos de registro implementados que han permitido la validación de la metodología presentada a lo largo de esta tesis. Se ha descrito desde la generación de la proyección virtual de la RM segmentada hasta el procedimiento llevado a cabo para marcar los puntos en una modalidad de imagen y obtenerlos en la otra. La validación llevada a cabo sobre casos reales pone de manifiesto el potencial de la metodología descrita en esta tesis así como la viabilidad para su uso clínico.

Capítulo 7

Conclusiones

7.1. Conclusiones finales

En esta tesis se ha presentado una metodología completamente automática para el registro de imágenes de RX y de RM. Esta metodología implementada en una aplicación permite a los radiólogos cargar las imágenes de RX y de RM deseadas, marcar puntos en una modalidad de imagen y obtener los puntos equivalentes en la otra. En el transcurso de esta disertación, se ha ido explicando cada paso de la metodología en el capítulo correspondiente. Así, la segmentación de las imágenes se ha tratado en los capítulos 3 y 4, la deformación virtual de la mama en el capítulo 5 y el registro de las imágenes y el establecimiento de correspondencias entre puntos en el capítulo 6.

La metodología de registro de mamografías de RX y de RM descrito en la presente tesis realiza las siguientes aportaciones científico-técnicas:

- La utilización de la entropía para mejorar la segmentación de las

mamas “superdensas” en imágenes de RX. Las imágenes de RX con mamas muy densas generaban unas segmentaciones bastante pobres. Incluir una segmentación previa mediante entropía ha permitido que mejore la segmentación de estas mamas y no interfiere en la calidad de la segmentación de otro tipo de mamas.

- La segmentación de la piel en imágenes de RM. Como se ha comentado en esta tesis, se ha presentado un método innovador para la segmentación de la piel en imágenes de RM. Dicho método, validado por expertos radiólogos, permite una segmentación más veraz de los tejidos de la mama.
- Inclusión de la piel durante el proceso de compresión virtual. La segmentación de la piel ha permitido estudiar su efecto de mejora en la simulación de la deformación mamográfica por primera vez, ya que hasta el momento sólo se habían utilizado aproximaciones para representarla como una membrana de un grosor fijo.
- Registro multimodal RX-RM mediante una combinación de transformadas afines y métodos no rígidos. Esta combinación ofrece resultados muy prometedores y ha sido validada por expertos radiólogos.

La validación en los puntos críticos del proceso de registro presentado se ha realizado con la ayuda de varios expertos radiólogos de dos hospitales diferentes, al igual que la validación final de la correspondencia entre puntos presentada en el capítulo 6 que también sirve para completar la validación de la metodología propuesta en esta tesis. A pesar de la dificultad que supone evaluar la correspondencia de puntos entre imágenes de diferente modalidad sin ninguna marca visual común a todas, se han conseguido establecer correspondencias en 14 casos diferentes para obtener un error numérico que valide la aplicación, además de la evaluación cualitativa

también mencionada.

7.2. Fuerzas y debilidades

El principal objetivo de esta tesis es proveer a los radiólogos de una metodología válida durante el análisis de las imágenes. Las imágenes RM se obtienen cuando el tumor o la lesión es muy pequeña o difícil de identificar en las mamografías RX, lo que ha limitado el número de casos cuantitativamente evaluable.

Los tumores grandes visibles en ambas modalidades son más sencillos de registrar y, también, de detectar a simple vista por los expertos, o mediante metodologías más simples. Sin embargo, la metodología propuesta en esta tesis sigue representando una innovación respecto a otros métodos de registro RX-RM presentados en la literatura ya que, como se ha comentado anteriormente, muchos de ellos sólo utilizan las imágenes de RX CC (insuficientes para establecer una correspondencia de puntos entre RX y RM) o el proceso completo para realizar el registro no está totalmente automatizado (haciéndose necesaria la intervención del usuario en algunos casos).

Uno de los principales inconvenientes detectados en la metodología desarrollada es el tiempo que tarda en realizar el proceso completo. El tiempo que se emplea puede llegar a 2 horas, consumiendo la mayor parte del mismo en el proceso de compresión virtual CC y MLO. Sin embargo, es un tiempo comparable a los más rápidos de la literatura, con características y precisión similar o peor a los ofrecidos al final de esta tesis. La estación de trabajo utilizada para la aplicación es un ordenador personal *Intel Xeon CPU X5650* con dos procesadores. Utiliza el sistema operativo *Windows®* de 64 bits con 64 Gb de *RAM* y una tarjeta gráfica *GeForce GTX*

680 nVidia. Sin embargo, ésto es algo que se podría solucionar utilizando métodos de aceleración del MEF.

También hay que tener en cuenta que la necesidad de utilizar un proceso estándar automatizado para el registro de imágenes sin interacción humana puede producir algún resultado erróneo en algún caso concreto. El uso de una segmentación estándar, el propio proceso de compresión MEF o el método de registro puede hacer que en algún caso concreto falle. Si bien podrían ser resueltos modificando manualmente algún parámetro, la necesidad de definir una metodología totalmente automática hace inevitable la existencia de alguna anomalía de este tipo.

7.3. Trabajo futuro

La mejora de la velocidad de la aplicación puede ser abordada en un futuro. El uso de una estación de trabajo más potente o de más procesadores, depuración de código o métodos para acelerar los cálculos en el MEF pueden ser útiles para este propósito.

Aunque a lo largo de la tesis se han estudiado y evaluado diferentes métodos de segmentación, se pueden seguir estudiando nuevos métodos y observar su impacto en el establecimiento de correspondencia de puntos RX-RM. También puede ampliarse el estudio de la compresión virtual teniendo en cuenta el músculo pectoral de las RM, buscando unas condiciones de contorno adecuadas con las que se consiga aplastar el volumen al 100 % de la deformación real teniendo en cuenta el mencionado músculo.

También es recomendable encontrar más casos en los que los médicos puedan marcar puntos para aumentar el número de casos evaluados cuantitativamente.

El comportamiento físico y segmentación de tumores también podría ser incluido para aumentar la precisión del modelo biomecánico e incluir estos casos más obvios en la evaluación.

Por último, establecer un modelo biomecánico adaptado a cada paciente también podría ser objeto de estudio y aportar mejores resultados individuales. Sin embargo, dificultaría mucho el aspecto automatizado de la metodología descrita en esta tesis.

7.4. Publicaciones derivadas de la tesis

Revistas

- *Segmentation of the breast skin and its influence in the simulation of the breast compression during an X-ray mammography: Solves Llorens, J.A. and Rupérez, M.J. and Monserrat, C. and Feliu, E. and Garcia, M. and Lloret, M. (The Scientific World Journal, 2012) [113].*
- *A complete software application for automatic registration of X-ray mammography and magnetic resonance images: Solves Llorens, J.A. and Rupérez, M.J. and Monserrat, C. and Feliu, E. and Garcia, M. and Lloret, M. (Medical & Physics -Accepted-, 2014) [115].*

Congresos

- *Analysis of the effect of considering gravity in X-ray mammography simulation: Alajami, M. and Solves Llorens, J.A. and Martinez-Martinez, F. and Ruperez, M.J. (Computer Methods in Biomechanics*

and Biomedical Engineering, 2012) [125].

- *MRI skin segmentation for the virtual deformation of the breast under mammographic compression: Solves Llorens, J.A. and Monserrat, C. and Ruperez, M.J. and Naranjo, V. and Alajami, M. and Feliu, E. and Garcia, M. and Lloret, M. (Medicine Meets Virtual Reality 19, 2012) [81].*
- *X-ray and magnetic resonance multimodal registration of breast images for assisted diagnosis and guided biopsy: Solves Llorens, J.A. and Ruperez, M.J. and Monserrat, C. and Alcañiz, M. and Feliu, E. and Garcia, M. and Lloret, M. (CASEIB, 2012).*
- *A new software application for improving early detection of breast cancer: Solves Llorens, J.A. and Ruperez, M.J. and Monserrat, C. and Feliu, E. and Garcia, M. and Lloret, M. (III Reunión del Capítulo Español de la Sociedad Europea de Biomecánica, 2013).*

Índice de figuras

1.1. Proceso seguido para el registro RX-RM.	7
2.1. Incidencia estimada de cáncer en mujeres en 2015 por SEOM.	14
2.2. Estructuras dentro de la mama (imagen obtenida a través del portal TSID.net).	15
2.3. Sistema de radiografía.	21
2.4. Imagen de RX MLO (izquierda) y CC (derecha), donde pueden apreciarse distintas atenuaciones de gris (músculo pectoral, tejido graso, tejido denso).	23
2.5. Corte de <i>DICOM</i> con supresión de grasa (izquierda), <i>T1</i> (centro) y <i>T2</i> (derecha).	27
3.1. Diferentes crecimientos de regiones a partir de una misma semilla.	36
3.2. Segmentación <i>Hough</i> . De izquierda a derecha: imagen de RX original, <i>ROI</i> con filtro <i>Sobel</i> , transformada de <i>Hough</i> , elección de recta y imagen de RX segmentada.	36

3.3. Segmentación de <i>FGT</i> mediante el método mencionado en <i>Bakic et al.</i> [38].	37
3.4. Segmentación de microcalcificaciones en el artículo de <i>Arkidis et al.</i> [39].	39
3.5. Detección de regiones sospechosas mediante <i>BDT</i> en <i>Kegelmeyer et al.</i> [40].	40
3.6. <i>ROIs</i> clasificados por el <i>SVM</i> en tejido normal (las dos primeras <i>ROIs</i>) y anormal (el resto de <i>ROIs</i>).	41
3.7. Proceso de mejora de la imagen de <i>Rojas et al.</i> [47].	42
3.8. De izquierda a derecha: imagen original, imagen mejorada y regiones obtenidas mediante umbralización multinivel de <i>Rojas et al.</i> [47].	43
3.9. De izquierda a derecha: imagen original, filtro pasa-alto, umbralización y el resultado de aplicar erosiones y dilataciones en <i>Campanini et al.</i> [48].	44
3.10. Imagen de RX CC (izquierda) y MLO (derecha).	46
3.11. Imagen de RX MLO con músculo pectoral (lado izquierdo) y ruido de fondo (lado derecho).	48
3.12. Espacio de parámetros de la transformada de <i>Hough</i>	50
3.13. Imagen original de un rectángulo (izquierda) y su transformada de <i>Hough</i> (derecha).	50
3.14. Imagen original (izquierda) y <i>ROI</i> con filtro de <i>Sobel</i> (derecha).	51
3.15. Imagen original (izquierda), <i>ROI</i> con recta seleccionada (centro) e imagen con músculo eliminado (derecha).	52

3.16. De izquierda a derecha: imagen original, segmentación <i>Otsu</i> , <i>C-Means</i> con 3 <i>clusters</i> y <i>C-Means</i> con 2 <i>clusters</i>	55
4.1. Segmentación mediante filtro de <i>Kalman</i> en <i>Yang et al.</i> [60]: tejido graso (a), glandular (b), tumor (c), músculo pectoral (d).	59
4.2. <i>MIP</i> original (superior izquierda), resultado de aplicar matriz hessiana (superior derecha), segmentación de zona sospechosa (inferior izquierda), versión 3D tras detectar vasos sanguíneos perpendiculares (inferior derecha) de <i>Lin et al.</i> [61].	60
4.3. Corte de RM original (izquierda) y segmentado sin músculo pectoral (derecha).	63
4.4. De izquierda a derecha: imagen de RM original, aplicación del filtro hessiano y máscara para eliminar el músculo pectoral resultante.	63
4.5. Proceso de segmentación de piel.	65
4.6. De izquierda a derecha (arriba): corte de RM original, píxeles con nivel de gris mayores de 0, píxeles con nivel de gris mayores que 0 tras filtro de curvatura y umbralización. (abajo): <i>C-Means</i> inicial de 4 <i>clusters</i> , <i>clusters</i> con tejido denso y graso, nuevo <i>C-Means</i> con 2 <i>clusters</i> , píxeles de piel finales (en blanco).	68
4.7. De izquierda a derecha: artefacto de piel de 1 píxel de grosor (arriba), engrosamiento de piel debido al añadido 3D de píxeles de piel (abajo), piel con agujeros, piel reconstruida sin agujeros.	69

4.8. Método geométrico aplicado al histograma de una imagen.	70
4.9. Diferentes segmentaciones de un corte de RM. Arriba (de izquierda a derecha): corte sin piel ni músculo, segmentación por geometría y por <i>Otsu</i> . Abajo (de izquierda a derecha): segmentación por entropía, por <i>C-Means (2 clusters)</i> y por <i>Fuzzy C-Means (2 clusters)</i>	78
4.10. Resultado sin segmentación previa (izquierda), corte de RM original (centro) y resultado con segmentación previa (derecha).	78
5.1. Malla obtenida con <i>Simpleware®</i> , donde puede observarse la malla de la piel (rojo), tejido graso (azul) y músculo pectoral (violeta).	94
5.2. Condiciones de contorno de la compresión de la mama sin fuerza de la gravedad (izquierda) y con ella (derecha).	97
5.3. Proceso llevado a cabo para la simulación de la mamografía de RX.	98
5.4. Volumen 3D con la piel segmentada (izquierda) y representada como una lámina (derecha).	102
5.5. Corte de RM original (izquierda), segmentación con músculo pectoral (centro) y sin músculo (derecha).	104
5.6. Compresiones virtuales realizadas mediante <i>ANSYS®</i> : CC (izquierda) y MLO (derecha).	105
6.1. De izquierda a derecha: imagen de RX original, proyección de RM sin compresión, registro de las dos anteriores en <i>Behrenbruch et al. [10]</i>	111

6.2. Actualización de bordes tras un primer registro en <i>Ruiter et al.</i> [12].	112
6.3. Imagen original (derecha) y transformada (izquierda) en <i>Chung et al.</i> [14].	112
6.4. De izquierda a derecha: proyección RM, registro RM-RX imagen de RX original en <i>Mertzanidou et al.</i> [19].	114
6.5. Volúmenes no comprimidos (izquierda) y sus correspondientes comprimidos (derecha) en <i>Reynolds et al.</i> [15]	115
6.6. Pares imagen de RX real-proyección de RM en <i>Hopp et al.</i> [17].	116
6.7. Volumen comprimido CC (izquierda) y su correspondiente proyección (derecha).	121
6.8. Volumen comprimido MLO (izquierda) y su correspondiente proyección (derecha) con problema de “emborronamiento”.	122
6.9. Proyecciones finales CC (izquierda) y MLO sin el problema del “emborronamiento” (derecha).	123
6.10. De izquierda a derecha: proyección virtual sin comprimir, registro por IM, registro por diferencia de gradientes, registro por coeficiente $Kappa$ e imagen de RX segmentada.	127
6.11. De izquierda a derecha: proyección virtual comprimida, registro obtenido mediante MEF, imagen de RX.	128
6.12. Registro inicial mediante transformadas afines: imagen de RX segmentada (izquierda), imagen registrada (centro) y proyección virtual del volumen deformado (derecha).	130
6.13. Registro final no rígido: imagen de RX segmentada (izquierda), imagen registrada (centro) y registro inicial (derecha).	133

6.14. Registro de RM a RX. Marca realizada por radiólogo en la imagen de RM (marca blanca en imagen izquierda), marcas realizada por radiólogo en las imágenes de RX CC y MLO (marcas blancas en imágenes centro y derecha) y marcas obtenidas por la metodología (marcas rojas en imágenes centro y derecha).	138
6.15. Registro de RM a RX. Marca realizada por radiólogo en la imagen de RM (marca blanca en imagen izquierda), marcas realizada por radiólogo en las imágenes de RX CC y MLO (marcas blancas en imágenes centro y derecha) y marcas obtenidas por la metodología (marcas rojas en imágenes centro y derecha).	139
6.16. Registro de RX a RM. Marcas realizadas por radiólogo en las imágenes de RX CC y MLO (marcas blancas en las dos primeras imágenes), marca realizada por radiólogo en la imagen de RM (marca blanca imagen izquierda) y marca obtenida por la metodología (marca roja en imagen izquierda).	140

Índice de tablas

4.1. Media de los casos validados (% de cortes pertenecientes a cada categoría) por tres expertos [81].	77
5.1. Fuerzas de compresión (en N) para el modelo lineal.	99
5.2. Fuerzas de compresión (en N) para el modelo <i>Neo-Hookeano</i>	99
5.3. Fuerzas de compresión (en N) para el modelo <i>Mooney-Rivlin</i>	99
5.4. Fuerzas de compresión (en N) para el modelo polinomial.	100
5.5. Diferencias entre las fuerzas de compresión obtenidas en la simulación de la compresión mamográfica considerando la gravedad y no considerándola.	100
5.6. Resultados de la simulación de la compresión de mama.	103
6.1. Media del error en mm entre puntos marcados por radiólogos y los obtenidos mediante la metodología descrita, media y desviación típica del registro RM-RX (CC y MLO) y del RX-RM.	137

6.2. Error en mm entre puntos marcados por radiólogos y los
obtenidos mediante las proyecciones sin deformación virtual
(de RM a RX). 141

Bibliografia

- [1] T. Fischer, U. Bick, and A. Thomas, "Mammographie-screening in Deutschland," *Visions Journal*, vol. 15, pp. 62–67, 2007.
- [2] W. Kaiser, H. Fischer, J. Vagner, and M. Selig, "Breast cancer: facts and figures," *Investigative Radiology*, vol. 8, no. 35, 2004.
- [3] A. C. Society, *Breast cancer facts and figures 2011-2012*. 2011.
- [4] W. Kaiser, H. Fischer, J. Vagner, and M. Selig, "Robotic system for biopsy and therapy of breast lesions in a high-field whole-body magnetic resonance tomography unit," *Investigative Radiology*, vol. 8, no. 35, 2000.
- [5] R. Schulz-Wendtland, M. Fuchsjager, T. Wacker, and K. Hermann, "Digital mammography: an update," *European Journal of Radiology*, vol. 72, pp. 258–265, 2009.
- [6] T. Carter, C. Tanner, N. Beechey-Newman, D. Barratt, and D. Hawkes, "MR navigated breast surgery: method and initial clinical experience," *Lecture Notes in Computer Science: Medical Image Computing and Computer Aided Intervention*, vol. 5242, pp. 356–363, 2008.
- [7] E. Pisano, E. Hendrick, M. Yaffe, J. Baum, A. Suddhasatta, J. Cormak, L. Hanna, E. Conant, L. Fajardo, and L. Bassett, "Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST," *Radiology*, vol. 2, no. 246, pp. 376–383, 2008.
- [8] W. DeMartini and C. Lehmann, "A review of current evidence based clinical applications for breast magnetic resonance imaging," *Top Magnetic Resonance Imaging*, vol. 19, pp. 143–150, 2008.
- [9] P. Baltzer, M. Dietzel, T. Vag, S. Beger, C. Freiberg, A. Herzog, M. Gajda, O. Camara, and W. Kaiser, "Can color-coded parametric maps improve dynamic enhancement pattern analysis in MR mammography?," *RoFo:*

- Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 2009.
- [10] C. Behrenbruch, K. Marias, P. Armitage, M. Yam, N. Moore, R. English, J. Clarke, and M. Brady, "Fusion of contrast-enhanced breast MR and mammographic imaging data," *Medical Image Analysis*, vol. 7, pp. 311–340, 2003.
- [11] R. Marti, R. Zwigelaar, C. Rubin, and E. Denton, "Two-dimensional – three-dimensional correspondence in mammography," *International Journal Cybernetics Systems*, vol. 35, pp. 85–105, 2004.
- [12] N. Ruiter, R. Stotzka, T. Muller, H. Gemmeke, J. Reichenbach, and W. Kaiser, "Model-based registration of X-ray mammograms and MR images of the female breast," *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 53, pp. 204–211, 2006.
- [13] V. Rajagopal, A. Lee, J. Chung, R. Warren, R. Highnam, M. Nash, and P. Nielsen, "Creating individual-specific biomechanical models of the breast for medical image analysis," *Academic Radiology*, vol. 15, pp. 1425–1436, 2008.
- [14] J. Chung, V. Rajagopal, P. Nielsen, and M. Nash, "Modelling mammographic compression of the breast," *Lecture Notes in Computer Science: Medical Image Computing and Computer Aided Intervention*, vol. 5242, pp. 758–765, 2008.
- [15] H. Reynolds, J. Puthran, A. Doyle, W. Jones, P. Nielsen, M. Nash, and V. Rajagopal, "Mapping breast cancer between clinical X-ray and MR images," *Computational Biomechanics for Medicine*, pp. 81–90, 2011.
- [16] A. Lee, V. Rajagopal, H. Reynolds, A. Doyle, P. Nielsen, and M. Nash, "Breast X-ray and MR image fusion using finite element modeling," *Proceedings of the Workshop on Breast Image Analysis in Conjunction with Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, pp. 129–136, 2011.
- [17] T. Hopp, M. Dietzel, P. Baltzer, W. Kaiser, H. Gemmeke, and N. Ruiter, "Automatic multimodal 2D/3D breast image registration using biomechanical FEM models and intensity-based optimization," *Medical Image Analysis*, vol. 17, pp. 209–218, 2013.
- [18] T. Hopp, P. Baltzer, M. Dietzel, W. Kaiser, and N. Ruiter, "2D/3D image fusion of X-ray mammograms with breast MRI: visualizing dynamic contrast enhancement in mammograms," *Computer Assisted Radiology and Surgery*, vol. 7, pp. 339–348, 2012.

-
- [19] T. Mertzaniidou, J. Hipwell, M. Cardoso, C. Tanner, S. Ourselin, and D. Hawkes, “X-ray mammography – MRI registration using a volume-preserving affine transformation and an EM-MRF for breast tissue classification,” *Proceedings Digital Mammography/International Workshop on Digital Mammography*, vol. 16, pp. 23–30, 2010.
- [20] T. Mertzaniidou, J. Hipwell, L. Han, H. Huisman, N. Karssemaier, and D. Hawkes, “MRI to X-ray mammography registration using an ellipsoidal breast model and biomechanically simulated compressions,” *Proceedings of the Workshop on Breast Image Analysis in Conjunction with Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, pp. 161–168, 2011.
- [21] T. Mertzaniidou, J. Hipwell, M. Cardoso, X. Zhang, C. Tanner, S. Ourselin, U. Bick, H. Huisman, N. Karssemaier, and D. Hawkes, “MRI to X-ray mammography registration using a volume-preserving affine transformation,” *Medical Image Analysis*, vol. 16, pp. 966–975, 2012.
- [22] N. C. Institute, “What you need to know about breast cancer,” 2009.
- [23] N. C. Institute, “BRCA1 and BRCA2: cancer risk in genetic testing,” 2009.
- [24] I. N. del Cáncer, “Información general sobre el cáncer de seno (mama),” 2010.
- [25] C. de Sanitat Comunitat Valenciana, *Atlas mamográfico: sistema de lectura del programa de prevención de cáncer de mama en la Comunitat Valenciana*. 1998.
- [26] O. Zhang, A. Qiu, D. Goldgof, S. Sarkar, and L. Li, “3D finite element modeling of nonrigid breast deformation for feature registration in X-ray and MR images,” *In Proceedings: IEEE Workshop on Applications of Computer Vision 2007*, p. 38, 2007.
- [27] F. Azar, D. Metaxas, and M. Schnall, “A deformable finite element model of the breast for predicting mechanical deformations under external perturbations,” *Academic Radiology*, vol. 8, pp. 965–975, 2001.
- [28] H. Cheng, X. Shi, R. Min, L. Hu, X. Cai, and H. Du, “Approaches for automated detection and classification of masses in mammograms,” *Pattern Recognition*, vol. 39, pp. 646–668, 2006.
- [29] B. Senthikumar and G. Umamaheswari, “A new region growing segmentation algorithm for the detection of breast cancer,” *International Journal of Computer Science and Communication*, vol. 3, no. 1, pp. 17–20, 2012.

- [30] Z. Chen, *Mammographic image analysis: risk assessment and microcalcification classification aspects*. PhD thesis, Department of Computer Science Aberystwyth University, 2013.
- [31] C. Huang, P. Chung, T. Lee, S. Yang, and S. Lee, "Reconstruction and rendering of microcalcifications from two mammogram views by modified projective grid space (MPGS)," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 2, no. 30, pp. 123–133, 2006.
- [32] M. Wirth, D. Nikitenko, and J. Lyon, "Segmentation of the breast region in mammograms using a rule-based fuzzy reasoning algorithm," *ICGST-Graphics, Vision and Image Processing*, vol. 5, no. 2, pp. 45–50, 2005.
- [33] R. Dharshana and K. Harada, "Breast skin-line estimation and breast segmentation in mammograms using fast-marching method," *International Journal of Biological and Life Sciences*, vol. 1, no. 3, pp. 54–63, 2007.
- [34] D. Raba, A. Oliver, J. Marti, M. Precaula, and J. Espunya, "Breast segmentation with pectoral muscle suppression on digital mammograms," *Lecture Notes in Computer Science*, vol. 3523, pp. 153–158, 2005.
- [35] F. Ma, M. Bajger, J. Slavotinek, and M. Bottema, "Two graph theory based methods for identifying the pectoral muscle in mammograms," *Pattern Recognition*, vol. 40, no. 9, pp. 2592–2602, 2007.
- [36] K. Camilus, V. Govindan, and P. Sathidevi, "Computer-aided identification of the pectoral muscle in digitalized mammograms," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 8, no. 6, pp. 679–698, 2010.
- [37] R. Ferrari, R. Rangayyan, J. Desautels, and A. Frere, "Segmentation of mammograms: identification of the skin-air boundary, pectoral muscle and fibro-glandular disc," *The 5th International Workshop on Digital Mammography*, pp. 573–579, 2000.
- [38] P. Bakic, D. Brzakovic, P. Brzakovic, and Z. Zhu, "An approach to using a generalized breast model to segment digital mammograms," *Computer-Based Medical Systems*, p. 84, 1998.
- [39] N. Arikidis, A. Karahaliou, S. Skiadopoulos, E. Likaki, G. Patagiotakis, and L. Costaridou, "Integrating multiscale polar active contours and region growing for microcalcifications segmentation in mammography," *Journal of Instrumentation*, vol. 4, 2009.
- [40] W. Kegelmeyer, J. Pruneda, P. Bourland, A. Hillis, M. Riggs, and M. Nipper, "Computer-aided mammographic screening for spiculated lesions," *Radiology*, vol. 2, no. 191, pp. 331–337, 1994.

-
- [41] P. Miller and S. Astley, "Classification of breast tissue by texture analysis," *British Machine Vision Conference*, pp. 258–265, 1991.
- [42] T. Andre and R. Rangayyan, "Classification of breast masses in mammograms using neural networks with shape, edge sharpness and texture features," *Journal of Electron Imaging*, vol. 15, no. 1, 2006.
- [43] S. Prajna, R. Rangayyan, F. Ayres, and J. Desautels, "Detection of architectural distortion in mammograms acquired prior to the detection of breast cancer using texture and fractal analysis," *X rays in materials analysis II: Novel applications and recent developments*, pp. 83–90, 2008.
- [44] S. Padmanabhan and R. Sundararajan, "Texture and statistical analysis of mammograms: A novel method to detect tumor in breast cells," *Machine Vision and Image Processing, 2012 International Conference*, pp. 157–160, 2012.
- [45] M. Haindl and S. Mikes, "Unsupervised mammograms segmentation," *Pattern Recognition*, pp. 1–4, 2008.
- [46] G. Braz, A. Cardoso, A. Correa, and C. Muniz, "Classification of breast tissue using Moran's index and Geary's coefficient as texture signatures and SVM," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 12, no. 39, pp. 1063–1072, 2009.
- [47] A. Rojas and A. Nandi, "Detection of masses in mammograms via statistically based enhancement, multilevel-thresholding segmentation, and region selection," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 32, no. 4, pp. 304–315, 2008.
- [48] R. Campanini, E. Angelini, E. Iampieri, N. Lanconelli, M. Masotti, M. Roffilli, O. Schiaratura, and M. Zanoni, "A fast algorithm for intra-breast segmentation of digital mammograms for CAD systems," *International Workshop on Digital Mammography*, pp. 518–522, 2004.
- [49] N. Otsu, "A thresholding selection method from gray-level histogram," *IEEE Transactions in Systems Man Cybernet*, vol. 8, pp. 62–66, 1978.
- [50] D. Pahm, C. Xu, and J. Prince, "Current methods in medical image segmentation," *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. 2, no. 1, pp. 315–337, 2000.
- [51] M. Sezgin and B. Sankur, "Survey over image thresholding techniques and quantitative performance evaluation," *Journal of Electronic Imaging*, vol. 1, no. 13, pp. 146–165, 2004.

- [52] A. Torrent, A. Bardera, A. Oliver, J. Freixenet, I. Boada, M. Feixes, R. Marti, X. Llado, J. Pont, E. Perez, S. Pedraza, and J. Marti, "Breast density segmentation: a comparison of clustering and region based techniques," *Digital Mammography. Lecture Notes in Computer Science*, vol. 5116/2008, pp. 9–16, 2008.
- [53] K. Nie, J. Chen, S. Chan, M. Chau, H. Yu, S. Bahri, T. Tseng, O. Nalcioglu, and M. Su, "Development of a quantitative method for analysis of breast density based on three-dimensional breast MRI," *Medical Physics*, vol. 35, pp. 5253–5262, 2008.
- [54] R. Ferrari, R. Rangayyan, J. Desautels, R. Borges, and A. Frere, "Automatic identification of the pectoral muscle in mammograms," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 23, no. 2, pp. 232–245, 2004.
- [55] S. Tzikopoulos, M. Mavroforakis, H. Georgiou, N. Dimitropoulos, and S. Theodoridis, "A fully automated scheme for mammographic segmentation and classification based on breast density and asymmetry," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 1, no. 102, pp. 47–63, 2011.
- [56] H. Wang and Y. Dong, "An improved image segmentation algorithm based on Otsu method," *In Proceedings of The International Symposium on Photoelectronic Detection and Imaging*, vol. 6625, no. 66250I, pp. 47–63, 2011.
- [57] C. Tanner, A. Degenhard, J. Schnabel, and A. Smith, "A method for the comparison of biomechanical breast models," *Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis*, pp. 11–18, 2001.
- [58] J. Schnabel, C. Tanner, and A. Castellano-Smith, "Validation of nonrigid image registration using finite-element methods: application to breast MRI images," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 22, no. 2, pp. 238–247, 2003.
- [59] G. Potente, D. Messineo, C. Maggi, and S. Savelli, "Practical application of contrast-enhanced magnetic resonance mammography [CE-MRM] by an algorithm combining morphological and enhancement patterns," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 33, no. 2, pp. 83–90, 2009.
- [60] S. Yang, C. Wang, H. Hsu, P. Chung, G. Hsu, C. Juan, and C. Lo, "Contrast enhancement and tissues classification of breast MRI using Kalman filter-based linear mixing method," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 33, no. 3.

-
- [61] M. Lin, J. Chen, K. Nie, D. Chang, O. Nalcioglu, and M. Su, "Algorithm-based method for detection of blood vessels in breast MRI for development of computer-aided diagnosis," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 30, no. 4, pp. 817–824, 2009.
- [62] A. Brink and N. Pendock, "Minimum cross-entropy threshold selection," *Pattern Recognition*, vol. 29, no. 1, pp. 179–188, 1996.
- [63] Z. Lao and Z. Huo, "Quantitative assessment of breast dense tissue on mammograms," *16th IEEE International Conference on Image Processing*, pp. 2605–2608, 2009.
- [64] S. Kannan, S. Ramathilagam, and A. Sathya, "Robust fuzzy C-means in classifying breast tissue regions," *Proceedings of the International Conference on Advances in Recent Technologies in Communication and Computing*, pp. 543–545, 2009.
- [65] T. Mirmehdi, X. Xie, and J. Suri, *Handbook of texture analysis*. Imperial College Press, 2008.
- [66] L. Wang, K. Filippatos, O. Friman, and H. Hahn, "Fully automated segmentation of the pectoralis muscle boundary in breastMR images," *Medical Imaging*, vol. 7963, no. 796309-1, 2011.
- [67] M. Descoteaux, L. Collins, and K. Siddiqi, "Geometric flows for segmenting vasculature in MRI: theory and validation," *MICAAI 2004 proceedings*, vol. 3216, pp. 500–507, 2005.
- [68] A. Samani, M. Yaffe, and D. Plewes, "Biomechanical 3D finite element modelling of the human breast using MRI data," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, pp. 271–279, 2001.
- [69] C. Tanner, M. White, S. Guarino, M. Hall-Craggs, M. Douek, and D. Hawkes, "Large breast compressions: observations and evaluation of simulations," *Medical Physics*, vol. 27, pp. 682–690, 2011.
- [70] M. Desbrun, M. Meyer, P. Schröde, and A. Barr, "Implicit fairing of irregular meshes using diffusion and curvature flow," *In proceedings: Special Interest Group on Graphics and Interactive Techniques*, vol. 99, pp. 317–324, 1999.
- [71] D. Gil and P. Radeva, "A regularized curvature flow designed for a selective shape restoration," *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 13, no. 11, pp. 1444–1458, 2004.
- [72] H. Yagou, A. Belyaev, and D. Wei, "Mesh median filter for smoothing 3-D polygonal surfaces," *In Proceedings: Cyber Worlds 2002*, pp. 488–495, 2002.

- [73] R. Tsai and S. Osher, "Level set methods and their applications in Image Science," *Communications in Mathematical Sciences*, vol. 1, no. 4, pp. 1–20, 2003.
- [74] C. Li, C. Xu, C. Gui, and M. Fox, "Level set evolution without re-initialization: a new variational formulation," *In proceedings: IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition'05*, vol. 1, pp. 430–436, 2005.
- [75] N. Saidin, U. Ngah, H. Sakim, D. N. Siong, M. K. Hoe, and I. Shuaib, "Density based breast segmentation for mammograms using graph cut and seed based region growing techniques," *In Proceedings: Second International Conference on Computer Research and Development*, pp. 246–250, 2010.
- [76] K. Nie, D. Chang, J. Chen, T. Shih, O. Nalcioglu, and M. Su, "Impact of skin removal on quantitative measurement of breast density using MRI," *Medical Physics*, vol. 37, no. 1, pp. 227–233, 2010.
- [77] J. Yen, F. Chang, and S. Chang, "A new criterion for automatic multilevel thresholding," *IEEE Transactions in Image Processing*, vol. 4.
- [78] P. Sahoo, C. Wilkins, and J. Yeager, "Threshold selection using Renyi's entropy," *Patterns Recognition*, vol. 30, pp. 71–84, 1997.
- [79] A. Oliver, A. Freixenet, J. Martí, J. Pont, E. Pérez, E. Denton, and R. Zwiggelaar, "A novel breast tissue density classification methodology," *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 12, no. 1, pp. 55–65, 2008.
- [80] A. Manduca, M. Carston, J. Heine, C. Scott, V. Pankratz, K. Brandt, T. Sellers, C. Vachon, and J. Cerhan, "Texture features from mammographic images and risk of breast cancer," *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, vol. 18, no. 3, pp. 837–845, 2009.
- [81] J. Solves Llorens, C. Monserrat, M. Rupérez, V. Naranjo, M. Alajami, E. Feliu, M. Garcia, and M. Lloret, "MRI skin segmentation for the virtual deformation of the breast under mammographic compression," *Medicine Meets Virtual Reality 19*, vol. 173, pp. 483–490, 2012.
- [82] S. Engeland, P. Snoeren, H. Huisman, C. Boetes, and N. Karssemeijer, "Volumetric breast density estimation from full-field digital mammograms," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 25, no. 3, pp. 273–282, 2006.
- [83] M. Khazen, R. Warren, C. Boggis, E. Bryant, S. Reed, I. Warsi, L. Pointon, G. Kwan-Lim, D. Thompson, R. Eeles, D. Easton, D. Evans, and

- M. Leach, "A pilot study of compositional analysis of the breast and estimation of breast mammographic density using 3-D T1-weighted magnetic resonance imaging," *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 17, pp. 2268–2274, 2008.
- [84] F. Azar, D. Metaxas, and M. Schnall, "A finite element model of the breast for predicting mechanical deformations during biopsy procedures," *Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis*, vol. 38, 2000.
- [85] J. Schnabel, C. Tanner, A. Castellano-Smith, D. Hill, D. Hawkes, M. Leach, C. Hayes, A. Degenhard, and R. Hose, "Validation of nonrigid image registration using finite-element methods," *Information Processing in Medical Imaging*, vol. 2082, pp. 344–357, 2001.
- [86] L. Han, J. Hipwell, C. Tanner, Z. Taylor, T. Mertzaniidou, J. Cardoso, S. Ourselin, and D. Hawkes, "Development of patient-specific biomechanical models for predicting large breast deformation," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, pp. 455–472, 2012.
- [87] V. Rajagopal, P. Nielsen, and M. Nash, "Modeling breast biomechanics for multimodal image analysis-successes and challenges," *Systems Biology And Medicine*, vol. 2, pp. 293–304, 2010.
- [88] N. Ruiter, *Registration of X-ray mammograms and MR-volumes of the female breast based on simulated mammographic deformation*. PhD thesis, Universität Mannheim, Karlsruhe, Germany, 2003.
- [89] A. Kellner, T. Nelson, L. Cerviño, and J. Boone, "Simulation of mechanical compression of breast tissue," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, no. 10, pp. 1885–1891, 2007.
- [90] Q. Yu-Neifert, *Model to predict the applicability of holographic interferometry to breast tumour detection*. PhD thesis, University of Akron, USA, 1995.
- [91] L. Roose, W. Mollemans, and P. Suetens, "Validation of different soft tissue simulation methods for breast augmentation," *International Congress Series*, vol. 1281, pp. 485–490, 2005.
- [92] L. Roose, W. Mollemans, D. Loeckx, F. Maes, and P. Suetens, "Biomechanically based elastic breast registration using mass tensor simulation," *Lecture Notes in Computer Science: Medical Image Computing and Computer Aided Intervention*, vol. 4191, pp. 718–725, 2006.

- [93] C. Zygantidis and K. Bliznakova, "A novel simulation algorithm for soft tissue compression," *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 45, pp. 661–669, 2007.
- [94] C. Tanner, J. Hipwell, and D. Hawkes, "Statistical deformation models of breast compressions from biomechanical simulations," *Lecture Notes in Computer Science: International Workshop on Digital Mammography*, vol. 5116, pp. 426–432, 2008.
- [95] J. Whiteley, D. Gavaghan, S. Chapman, and J. Brady, "Non-linear modelling of breast tissue," *Mathematical Medicine and Biology*, vol. 24, pp. 327–345, 2008.
- [96] A. Sarvazyan, A. Skovoroda, S. Emealianov, J. Fowlkes, and J. Pipe, "Biophysical bases of elasticity imaging," *Acoustic Imaging*, vol. 21, pp. 233–240, 1995.
- [97] J. Chung, V. Rajagopal, P. Nielsen, and M. Nash, "A biomechanical model of mammographic compressions," *Biomechanics Modeling Mechanobiology*, vol. 7, pp. 43–52, 2008.
- [98] E. Van Houten, M. Doyley, F. Kennedy, J. Weaver, and K. Paulsen, "Initial in-vivo experience with steady state subzone based MR elastography of the human breast," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, no. 17, pp. 72–85, 2003.
- [99] A. Samani, J. Zubovits, and D. Plewes, "Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 52, no. 6, pp. 1565–1576, 2007.
- [100] A. PerezdelPalomar, B. Calvo, J. Herrero, J. Lopez, and M. Doblare, "A finite element model to accurately predict real deformations of the breast," *Medical Engineering & Physics*, vol. 30, no. 9, pp. 1089–1097, 2008.
- [101] C. Tanner, J. Schnabel, D. Hill, D. Hawkes, M. Leach, and D. Hose, "Factors influencing the accuracy of biomechanical breast models," *Medical Physics*, vol. 33, no. 6, pp. 1758–1769, 2006.
- [102] F. Azar, *A deformable finite element model of the breast for predicting mechanical deformations under external perturbations*. PhD thesis, University of Pennsylvania, USA, 2001.
- [103] A. Samani and D. Plewes, "A method to measure the hyperelastic parameters of ex vivo breast tissue samples," *Physics in Medicine and Biology*, pp. 4395–4405, 2004.

-
- [104] P. Pathmanathan, D. Gavaghan, J. Whiteley, S. Chapman, and J. Brady, "Predicting tumor location by modeling the deformation of the breast," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, no. 10, pp. 2471–2480, 2008.
- [105] V. Rajagopal, M. Nash, Highnam, and P. Nielsen, "The breast biomechanics reference state for multi-modal image analysis," *Digital Mammography*, vol. 5116, pp. 385–392, 2008.
- [106] V. Rajagopal, J. Chung, R. Highnam, R. Warren, P. Nielsen, and M. Nash, "Mapping microcalcifications between 2D mammograms and 3D MRI using a biomechanical model of the breast," *Computational Biomechanics for Medicine*, pp. 17–28, 2010.
- [107] A. Gefen and B. Dilmoney, "Mechanics of the normal woman's breast," *Technology and Health Care*, vol. 15, no. 4, pp. 259–271, 2007.
- [108] C. Tanner, *Registration and lesion classification of contrast-enhanced magnetic resonance breast images*. PhD thesis, University Of London, UK, 2005.
- [109] P. Bakic, *Breast tissue description and modeling in mammography*. PhD thesis, Lehigh University, USA, 2000.
- [110] D. Sullivan, C. Beam, S. Goodman, and D. Watt, "Measurement of force applied during mammography," *Radiology*, vol. 181, no. 2, pp. 355–357, 1991.
- [111] S. Willson, E. Adam, and A. Tucker, "Patterns of breast skin thickness in normal mammograms," *Clinical Radiology*, vol. 33, no. 6, pp. 691–693, 1982.
- [112] S. Huang, J. Boone, and K. Yang, "The effect of skin thickness determined using breast CT on mammographic dosimetry," *Medical Physics*, vol. 35, no. 4, pp. 1199–1206, 2008.
- [113] J. Solves Llorens, M. Rupérez, C. Monserrat, E. Feliu, M. Garcia, and M. Lloret, "Segmentation of the breast skin and its influence in the simulation of the breast compression during an X-ray mammography," *The Scientific World Journal*, 2012.
- [114] F. Hendriks, D. Brokken, J. van Eemeren, C. Oomens, F. Baaijens, and J. Horsten, "A numerical-experimental method to characterize the non-linear mechanical behavior of human skin," *Skin Research and Technology*, vol. 9, pp. 274–283, 2003.
- [115] J. Solves Llorens, M. Rupérez, C. Monserrat, E. Feliu, M. Garcia, and M. Lloret, "A complete software application for automatic registration of

- X-ray mammography and magnetic resonance images,” *Medical & Physics (Accepted)*, 2014.
- [116] M. Sandborg, G. McVery, D. Dance, and G. Carlsson, “Schemes for the optimization of chest radiography using a computer model of the patient and X-ray imaging system,” *Medical Physics*, vol. 28, pp. 2007–2019, 2001.
- [117] D. Lazos, K. Bliznakova, Z. Kolitsi, and N. Pallikarakis, “An integrated research tool for X-ray imaging simulation,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 3, no. 70, pp. 241–251, 2003.
- [118] K. Rhode, D. Hill, P. Edwards, J. Hipwell, D. Rueckert, G. Sanchez-Ortiz, S. Hegde, V. Rahunathan, and R. Razavi, “Registration and tracking to integrate X-ray and MR images in XMR facility,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 22, no. 11, pp. 1369–1378, 2003.
- [119] M. Winslow, X. G. Xu, and B. Yazici, “Development of a simulator for radiographic image optimization,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 78, pp. 179–190, 2005.
- [120] J. Hipwell, C. Tanner, W. Crum, and D. Hawkes, “A new validation method for establishing correspondence between pairs of X-ray mammograms,” *Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshop 2006*, 2006.
- [121] J. Pluim, J. Maintz, and M. Viergever, “Mutual-Information-Based registration of medical images: a survey,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 22, no. 8, pp. 986–1004, 2003.
- [122] D. Mattes, D. Haynor, H. Vesselle, T. Lewellen, and W. Eubank, “Non-rigid multimodality image registration,” *In Medical Imaging 2001: Image Processing*, pp. 1609–1620, 2001.
- [123] D. Mattes, D. Haynor, H. Vesselle, T. Lewellen, and W. Eubank, “PET-CT image registration in the chest using free-form deformations,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 22, no. 1, pp. 120–128, 2003.
- [124] D. Rueckert, L. Sonoda, C. Hayes, D. Hill, M. Leach, and D. Hawkes, “Non-rigid registration using free-form deformations: application to breast MR images,” *IEEE Transactions on Medical Image*, vol. 18, no. 8, pp. 712–721, 1999.
- [125] M. Alajami, J. Solves Llorens, F. Martínez-Martínez, and M. Rupérez, “Analysis of the effect of considering gravity in X-ray mammography simulation,” *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 2012.

REGISTRO MULTIMODAL DE MAMOGRAFÍAS:
RESONANCIA MAGNÉTICA Y RAYOS-X

Juan Antonio Solves Llorens, mayo 2014

