

# TESIS DOCTORAL

## DETECCIÓN DE MICROCALCIFICACIONES MEDIANTE ANÁLISIS MULTIRESOLUCIÓN Y TRANSFORMADA WAVELET

Raúl Mata Campos

Departamento de Ingeniería de Comunicaciones  
Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación  
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA  
Año 2003

# Índice general

<b>I Planteamiento General del Problema y Revisión de Conocimientos.</b>	<b>1</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>3</b>
1.1. Contexto y localización de la investigación . . . . .	3
1.1.1. Hallazgos mamográficos en cáncer mínimo de mama . . . . .	7
1.1.2. Interés en la detección de microcalcificaciones . . . . .	9
1.1.3. Interés en los sistemas CAD . . . . .	10
1.2. Objetivos . . . . .	11
1.3. Estructura de la tesis . . . . .	12
<b>2. Estado del arte</b>	<b>15</b>
2.1. Introducción . . . . .	15
2.2. Esquema general de los sistemas existentes . . . . .	17
2.3. Aportaciones realizadas por diferentes autores. . . . .	19
2.3.1. Preprocesado de la imagen. . . . .	19
2.3.2. Análisis de la imagen: detección y localización de zonas sospechosas	23
2.3.3. Análisis de las zonas y regiones de interés. . . . .	26
2.3.4. Segmentación, clasificación o diagnóstico. . . . .	30
2.4. Sistemas reales . . . . .	34
2.5. Conclusiones . . . . .	38
<b>II Descripción de los Métodos Científicos empleados: Revisión de Wavelet.</b>	<b>41</b>
<b>III Metodología y Resultados</b>	<b>43</b>
<b>IV Apéndices</b>	<b>45</b>
Bibliografía	



# Índice de figuras

1.1. <i>Mapa con la distribución de campañas de screening en España. Obtenida de la AECC.</i> . . . . .	6
2.1. <i>Algoritmo de localización de cluster de microcalcificaciones</i> . . . . .	35
2.2. <i>ROIs detectadas en una mamografía: un cluster y una masa</i> . . . . .	36
2.3. <i>Localización de una masa detectada.</i> . . . . .	37
2.4. <i>Ejemplo de documento Mammagraph<sup>TM</sup> resultado de un diagnóstico</i> . . . . .	39
2.5. <i>Comparación de resultados utilizando Mammagraph<sup>TM</sup> y monitores de alta resolución</i> . . . . .	39

# Parte I

## Planteamiento General del Problema y Revisión de Conocimientos.



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Presentación: Contexto y localización de la investigación

Casi un millón de ciudadanos europeos mueren debido al cáncer cada año; el cáncer mata aproximadamente a una persona de cada cuatro en Europa. Así aparece reflejado en la prensa en un documento aparecido el 8 de mayo de 2003 y remitido por la Unión Europea. Estos datos representan un enorme coste, tanto en términos humanos para los pacientes de cáncer y sus familias, como en términos de gasto en atención sanitaria. En el programa Europa Contra el Cáncer, establecido en 1985, se fijó la meta de disminuir la mortalidad debida al cáncer en la población europea en un 15 % hasta el año 2000. Esta cifra no pudo ser alcanzada completamente, pero se ha logrado un progreso importante en la reducción del número de muertes por cáncer. Entre 1987 y 2000 la mortalidad anual debida al cáncer descendió en un 10 %, lo que significa 92.000 vidas salvadas.

Otra nota de prensa de la Agencia Europea, fechada en Abril de 2003 en Bruselas, informa que el Comité para los Derechos de las Mujeres del Parlamento Europeo, durante la reunión celebrada los días 23 y 24 de abril, examinó el borrador del informe sobre cáncer de mama presentado por la eurodiputada socialdemócrata alemana Karin Jöns, en el que se propone al Parlamento que invite a los Estados Miembros a suscribir un compromiso hasta el año 2008 para la creación de las condiciones necesarias para lograr una reducción media del 25 % en la mortalidad debida al cáncer de mama y reducir al 5 % las diferencias en las tasas de supervivencia a cinco años de los diferentes países miembros.

De entre de los cánceres, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre la población femenina. En España, según datos ofrecidos por la *Asociación Española Contra el Cáncer*, (AECC), se diagnostican cada año alrededor de 15.000 nuevos casos, lo que le sitúa en el primero en incidencia entre la población femenina.

Las repercusiones físicas, psicológicas y sociales que se derivan del diagnóstico del cáncer de mama constituyen para la mujer una importante fuente de malestar y dificultades que aparecen tanto en las fases iniciales de diagnóstico y tratamiento como una vez

concluidas las mismas. Las nuevas situaciones que debe afrontar la mujer diagnosticada y operada de cáncer de mama son múltiples y complejas, ocasionando un gran malestar que se traduce principalmente en alteraciones emocionales, dificultades en las relaciones interpersonales, familiares y de pareja, limitaciones físicas, etc.

El cáncer de mama causa además la muerte del 30 % al 40 % de las mujeres que sufren lo sufren [D.B99]. En España supone el 30 % de los cánceres femeninos, siendo la primera causa de muerte por cáncer en la mujer española, el (18 %). Su incidencia es de 30 a 45 mujeres de cada 100.000 al año, aumentando desde los 30 años hasta la época cercana a la menopausia, quedando estabilizado entre los 50-65 años y volviendo a crecer a los 85 años [AA99].

Según el Servicio Andaluz de Salud [dS99] el estilo actual de vida de la mujer en los países industrializados ha producido en los últimos años un ascenso importante en las cifras de mortalidad por cáncer de mama y las consecuencias derivadas de su padecimiento.

Esta negativa evolución en las estadísticas del cáncer de mama de los últimos años podría disminuirse si la detección y el tratamiento se consiguiera realizar en un estadio precoz, lográndose con ello, en muchos casos, la curación del paciente. En otros, retrasar la muerte por esta enfermedad, así como aumentar su calidad de vida. Lo que se persigue con el diagnóstico precoz es detectar la lesión cuando la curación todavía es probable y poder realizar un tratamiento menos agresivo, ya que, como es sabido la posibilidad de curación disminuye conforme aumenta el tamaño del cáncer primario. Para poder detectar la lesión en un estadio precoz es necesario realizar una valoración de la mama antes de que existan signos o síntomas de la existencia de cáncer.

Según los consejos de prevención contra el cáncer ofrecidos por la Unión Europea, hay que actuar en dos fases:

- **Prevención primaria:** implica la modificación de hábitos poco saludables hacia otros más adecuados, de manera que los factores de riesgo externos no puedan actuar, y su objetivo fundamental es la disminución de la incidencia de algunas enfermedades oncológicas (ya que se controlan los agentes causales o de riesgo).
- **Prevención Secundaria:** el objetivo fundamental de la Prevención Secundaria es el diagnóstico precoz de determinados tumores malignos (también denominado cribaje o screening) en fase preinvasiva o en fase invasiva temprana, es decir, antes de que la enfermedad comience a dar síntomas. De esta forma los tratamientos empleados para la curación de dichos tumores son menos agresivos y se logra un aumento de la supervivencia.

Según la OMS el objetivo de un screening es la identificación de posibles sujetos afectados por una enfermedad, que hasta ese momento ha pasado desapercibida, empleando un test o cualquier otra prueba diagnóstica de aplicación sencilla. Estas pruebas no proporcionan un diagnóstico definitivo, pero sí permiten diferenciar entre personas probablemente enfermas y las probablemente sanas.



Para lograr un diagnóstico precoz en el cáncer de mama se han creado los programas de detección precoz o *screening*, cuyo objetivo es explorar una población de mujeres asintomáticas intentando encontrar la existencia de una lesión que no se sospecha, en un período de tiempo en que la curación es posible. La mamografía juega un papel muy importante como técnica empleada en las campañas de *screening mamario*, por su capacidad de detectar lesiones mamarias que no son palpables, contribuyendo al diagnóstico precoz del cáncer de mama, así como por constituir una prueba relativamente simple y barata. Esta técnica ha experimentado mejoras importantes en los últimos años tanto por los avances técnicos como por la aplicación de la doble lectura por parte de experimentados radiólogos. Realizando de forma adecuada el *screening mamográfico* se puede disminuir las tasas de mortalidad al menos un 25 % o 30 %.

En la propuesta de la Comisión para la prevención del cáncer tiene unos de sus objetivos el esbozar a grandes rasgos las guías de mejor práctica y estándares de calidad para el cribado o *screening*. Recomienda que programas de cribado o *screening* basados en criterios científicos rigurosos sean implementados por todos los Estados Miembros. En la parte que atañe a la prevención del cáncer de mama, se recomienda la realización de un *screening* o cribado mamográfico en mujeres entre 50 y 69 años.

En el informe referido anteriormente y presentado por Karin Jöns, se critica el hecho de que las guías europeas sean seguidas tan sólo por ocho de los quince Estados que cuentan con programas universales de *screening*. Este documento invita a los Estados Miembros a ofrecer a todas las mujeres con edades comprendidas entre 50 y 69 años la realización de una mamografía cada dos años de acuerdo con las guías europeas (con una tasa de participación del 70 %). Estos programas de *screening mamográfico* deberían ser realizados en centros especializados y multidisciplinarios. Cada mamografía debería ser analizada de forma independiente por dos radiólogos que realicen al menos 5000 lecturas al año.

En el memorandum explicativo del informe, se señala que en el año 2000, 216.000 mujeres sufrieron cáncer de mama en la Unión Europea y que más de 79.000 murieron por esta causa (según datos de la OMS). Actualmente, la organización e implementación de programas nacionales de *screening* presenta divergencias significativas. Sólo ocho de los quince Estados de la Unión Europea (Bélgica, Finlandia, Francia, Reino Unido, Irlanda, Luxemburgo, Holanda y Suecia) tienen un programa nacional. En Italia, Austria y España existen programas regionales. En Dinamarca y Portugal se acaban de lanzar programas nacionales, pero no ofrecen todavía una cobertura universal. Alemania y Grecia se encuentran en fase piloto del proyecto

En España, periódicamente, desde la *Asociación Española Contra el Cáncer (AECC)*, se desarrollan campañas de diagnóstico precoz de cáncer de mama, mediante la realización de convenios específicos con los distintos organismos nacionales y autonómicos. En mapa de la figura 1.1 se pueden observar las comunidades que cuentan con centros fijos y móviles de mamografía.

Para realizar adecuadamente el *screening* se deberán obtener las siguientes mamografías:

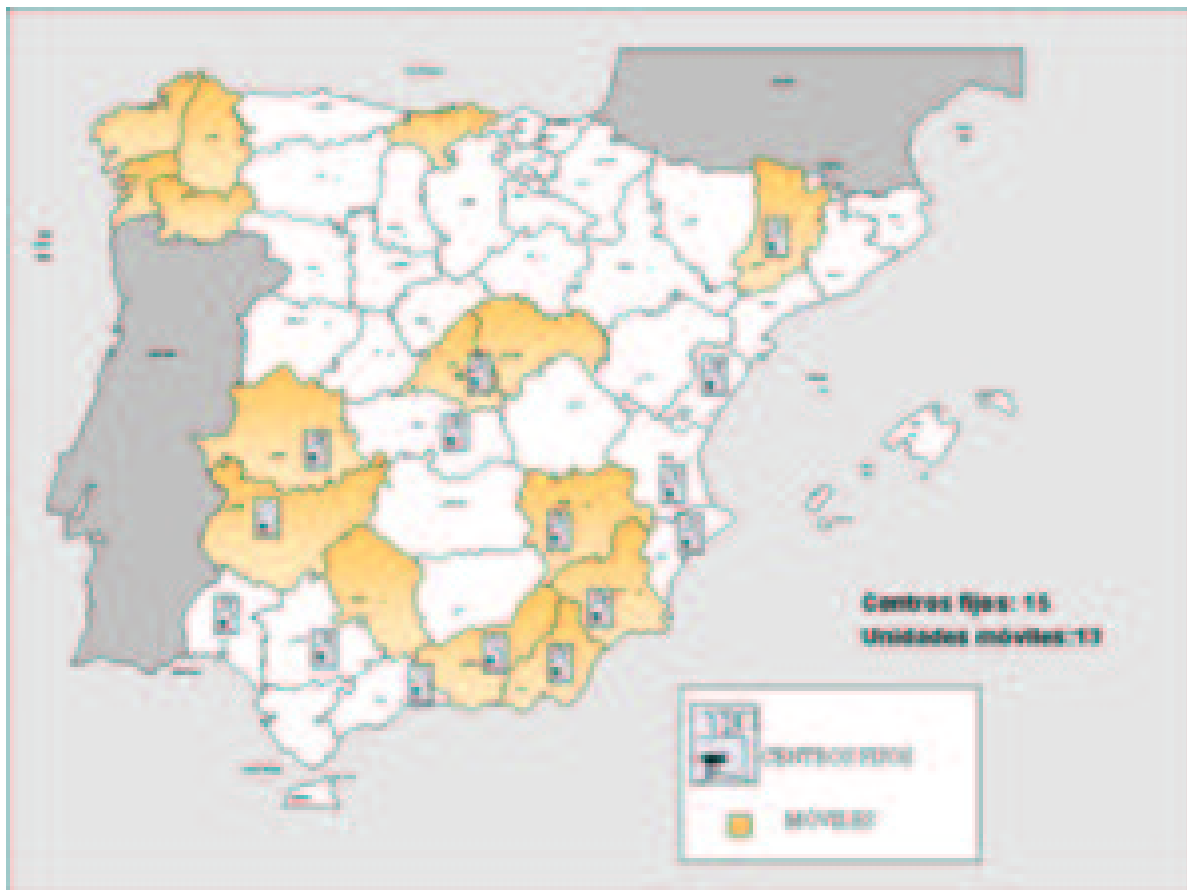


Figura 1.1: Mapa con la distribución de campañas de screening en España. Obtenida de la AECC.

- Una proyección oblicua medio-lateral de cada mama (OML).
- Dos proyecciones oblicua medio-lateral (OML) de cada mama.
- Dos proyecciones cráneo caudal (CC) de cada mama.

Se trata, por tanto, de un número relativamente importante de imágenes radiológicas las que deberán examinarse para la realización de este tipo de campañas preventivas. Este elevado número de mamografías que deben ser analizadas ha suscitado el interés de numerosos investigadores para la realización de diferentes proyectos encaminados a facilitar, en la medida de lo posible, este complejo proceso. Sin duda tiene un gran interés el aportar soluciones y mejorar las condiciones en las que se puedan realizar estas campañas, como lo refleja en interés de instituciones públicas (europeas, nacionales y comunitarias) y otros organismos (AECC).

### 1.1.1. Hallazgos mamográficos en cáncer mínimo de mama

El tamaño del tumor está directamente relacionado con el pronóstico, al aumentar el tamaño la probabilidad de existir afectación linfática también aumenta. En la literatura Americana los términos *cáncer precoz* y *cáncer mínimo* se crean para los cánceres incipientes de muy pequeño tamaño y que tienen muy buen pronóstico. A continuación se presenta una cronología donde se presenta la evolución que a lo largo del tiempo se ha ido considerando como cáncer mínimo de mama:

- En 1971 Gallagher y Martin definieron el cáncer mínimo de mama para delimitar un conjunto de lesiones, carcinoma ductal in situ (DCIS), carcinoma lobulillar in situ (LCIS) o el carcinoma infiltrante tanto lobulillar como ductal , cuyo tamaño era igual o mayor a 0,5 cm de diámetro.
- En 1976 Urban eleva el límite superior y considera como cáncer mínimo aquellos tumores cuyo tamaño no supera 1 cm, siempre que no se palpen ganglios linfáticos afectados.
- En 1977, Kindermann y Zippel consideran como cánceres precoces todos los casos de carcinomas no infiltrantes y los carcinomas infiltrantes que su tamaño no sea superior a 0,5 cm independientemente de su extensión.
- Más tarde Tabar y colaboradores vieron que las mujeres con cáncer de mama menor de 1 cm tenían una excelente supervivencia, no afectando el grado histológico en los tumores de este tamaño. El cáncer de mama puede ser detectado por mamografía cuando su tamaño es menor de 1 cm.

Por todos los datos anteriormente expuestos debe considerarse como cáncer de mama precoz, todos aquellos cánceres menores de 1 cm independientemente de si son invasivos

o no, sin evidencia de afectación linfática [D.B99]. A pesar de todo lo expresado anteriormente, la detección precoz no garantiza que la evolución sea favorable en todos los casos, pues existen tumores de muy pequeño tamaño que metastatizan muy precozmente y otros de mayor tamaño que sin embargo, jamás llegarán a metastatizar. En cualquiera de los casos la detección precoz si nos garantiza que el pronóstico sea mejor que si el tumor lo hubiéramos detectado cuando ya es palpable.

Los hallazgos mamográficos de un cáncer precoz pueden ser nódulos o distorsiones arquitecturales de pequeño tamaño; o microcalcificaciones, siendo éstas el hallazgo más frecuente, apareciendo en más de la mitad de los casos [M.85]. Las microcalcificaciones son el hallazgo más frecuente del cáncer de mama asintomático, lo que les confiere un indudable interés diagnóstico. El 60 % o 70 % de los carcinomas no palpables de mama contienen microcalcificaciones [Her88], y son por tanto el hallazgo más frecuente en los programas de detección precoz del cáncer de mama mediante el uso de la mamografía. La presencia de depósitos cálcicos en la mama es muy frecuente, pudiendo ser desde un tamaño insignificante hasta llegar a medir centímetros. Para relacionar la presencia de estos depósitos cálcicos con la existencia de cáncer sólo tienen relevancia los depósitos cálcicos de pequeño tamaño denominados microcalcificaciones. Realizando una breve descripción histórica [Ris00], Salomon, uno de los primeros en utilizar rayos X en la exploración de la mama femenina, hizo la primera descripción de las microcalcificaciones en una lesión mamaria maligna, pero no fue hasta los años 50 cuando se empezó a estudiar el fenómeno del calcio en el cáncer de mama en profundidad, siendo Leborgne quien presentó la sistemática del depósito de calcio en la mama, centrándose en las microcalcificaciones del carcinoma mamario, realizó estudios comparativos de imágenes mamográficas de lesiones mamarias con su histología y diferenció entre microcalcificaciones típicas de carcinoma, calcificaciones vasculares, quísticas y calcificaciones de gran tamaño relacionadas con lesiones mamarias benignas. Posteriormente Egan en 1964 determinó que características debían poseer las microcalcificaciones para ser consideradas típicas de un carcinoma, distinguiendo seis tipos de calcificaciones según su forma.

Un punto importante a considerar para la clasificación de las microcalcificaciones, es la potencial relación entre su mecanismo de formación y composición química con el aspecto mamográfico que presentan (la posibilidad de detectar sustancias formadoras de estas que puedan hacer considerarlas como benignas o malignas). Según su composición química y su mecanismo de formación las microcalcificaciones se clasifican en dos tipos:

- Tipo I: Compuestas de oxalato cálcico, su formación es debida a la secreción celular activa. Se asocian principalmente con lesiones benignas o según algunos autores, como mucho con carcinoma lobulillar in situ (CLIS) [Fra84].
- Tipo II: Compuestas de fosfato cálcico, formadas por degeneración celular o necrosis. Se encuentran tanto en lesiones benignas como malignas. Se ha visto que la deposición de estos cristales fosfocálcicos necesita de la presencia de dos proteínas

(nectina y osteopontina), las cuales se encuentran en baja proporción en lesiones benignas, mientras que en las lesiones del tipo de carcinoma ductal in situ o invasivo se presentaban en una proporción mucho mayor [BA95].

Con respecto a la relación del aspecto mamográfico con los dos tipos de microcalcificaciones, se ha visto que las formadas por oxalato cálcico poseen menor densidad media radiológica, frente a la densidad media radiológica mayor que aparece en las microcalcificaciones compuestas por fosfato cálcico.

### 1.1.2. Interés en la detección de microcalcificaciones

La detección de las microcalcificaciones constituye uno de los elementos claves del proceso diagnóstico en mamografía. El objetivo de la mamografía debe ser intentar obtener el máximo detalle posible en las imágenes, para poder ver estructuras de pequeño tamaño como son las microcalcificaciones. La mayor parte de los errores que se producen en la detección y caracterización de lesiones en mamografía son debidos al uso de una técnica radiológica inadecuada, a la alta densidad de la mama explorada o a un error u omisión en la lectura de la mamografía, viéndose esta última muy influenciada por las otras dos anteriores. En un estudio realizado se vio que de las lesiones cancerosas no diagnosticadas aproximadamente el 43 % de ellas fueron pasadas por alto, el 52 % se debió a un error en la interpretación de la lesión y aproximadamente el 5 % a que la técnica no era adecuada [EA.96].

Desde el punto de vista de la imagen, las microcalcificaciones son elementos de bajo contraste y pequeño tamaño (menor que 1 mm), que se encuentran a menudo sobre un fondo inhomogéneo, lo que las hace difíciles de detectar. Sus características más relevantes son:

- Aparecen como pequeños puntos más o menos brillantes en la mamografía. Pueden tener hasta unos 0,1 mm de diámetro, con un diámetro medio de unos 0,3 mm. Los objetos inferiores a 0,1 mm se ven con dificultad en la mamografía debido a la textura de fondo tisular y el ruido.
- Se encuentran sobre un fondo inhomogéneo que refleja la textura compleja de la mama. La densidad óptica del fondo se superpone a la de las microcalcificaciones, lo que hace que métodos simples como la umbralización global no sean efectivos para detectarlas.
- Su contraste es típicamente bajo, especialmente cuando su tamaño es pequeño (a veces cercano al ruido del fondo tisular o del grano de la película). Su variabilidad hace que no se pueda hablar de un límite absoluto inferior para su contraste.

Un elemento que aparecen en las mamografías son los artefactos, que imitan las microcalcificaciones y complican aún más su detección. Estos artefactos pueden provenir del

paciente, de la película, del procesado de la película, de la pantalla, etc. En cualquier caso, hay que considerar estos elementos y no confundirlos con microcalcificaciones.

La detección de microcalcificaciones será por tanto un trabajo de difícil ejecución por las características intrínsecas de las mismas que las hace, en muchos casos, difícilmente distinguibles de su entorno. Si a esto añadimos que en la práctica clínica, el radiólogo necesita, por ejemplo, recurrir a una lupa para evaluar sus características, hace que el procedimiento sea además lento y tedioso. Si se considera que sólo se encontrarían unos diez cánceres sobre una población de diez mil mujeres, hace que en este trabajo rutinario con muy poca proporción de casos positivos se produzcan errores de diagnóstico o simplemente que sean pasadas por alto, aún contando con radiólogos bien entrenados. El fallo en la percepción puede disminuirse con un segundo lector que revise las imágenes, esto es conocido como sistema de doble lectura. Hoy día se recomienda su uso en todos los programas de *screening*, pues supone un aumento en la detecciones de lesiones cancerosas, con muy poco aumento en el coste del programa. En este proceso de segunda lectura es dónde, como se verá en el siguiente apartado, toma importancia el diagnóstico asistido por ordenador o CAD (computer-aid diagnostic).

### 1.1.3. Interés en los sistemas CAD

Los procesos de diagnóstico en radiología, en numerosas ocasiones tienen una gran influencia subjetiva, ya que suelen basarse en la extracción de una determinada información o elementos simples sobre fondos complejos. Por tanto, factores como la dificultad en la percepción de la imagen, notar alguna característica, las condiciones de visualización, la experiencia del radiólogo, el cansancio o la concentración en cada momento pueden dar lugar a lo que se denomina *inconsistencia diagnóstica*. Uno de los errores habituales en radiología es la omisión en la percepción de objetos, lo que suele motivar los falsos negativos.

En los últimos años se han desarrollado una serie de sistemas encaminados a solventar estas deficiencias, o al menor, a paliarlas en el mayor grado que sea posible. Este tipo de sistemas se denomina habitualmente *CAD: Computer-aid diagnosis o Diagnóstico asistido por ordenador*. Se pretende utilizar un sistema basado en ordenadores que, mediante diferentes técnicas, ayude a realizar un diagnóstico. Dependiendo del grado de ayuda que proporcionen estos sistemas, en radiología, pueden distinguirse dos tipos de sistemas CAD:

- Sistemas que mejoran las condiciones de visualización de las imágenes radiológicas facilitando por tanto el diagnóstico al radiólogo.
- Sistemas que a partir de una determinada información realizan de forma automática un diagnóstico que puede actuar como un segundo observador.

El primero de los casos no es conocido habitualmente como sistemas CAD, sino que se trata simplemente de herramientas de procesado digital de imágenes para la mejora de las

radiografías. Cuando se habla de la emisión de un diagnóstico, como es en el segundo de los casos, aparecen los sistemas que habitualmente se conocen como CAD, de muy variable grado de complejidad. En cualquier caso, hay que considerar estos sistemas, hasta el día de hoy, como una *segunda opinión* encaminada a mejorar la capacidad diagnóstica o la consistencia en la interpretación de una imagen.

El ordenador como herramienta proporciona una información objetiva de las imágenes que se presentan así como de las características que de ella se pueden extraer. Esto proporciona una ayuda en diferentes facetas de diagnóstico como pueden ser:

- Detección de lesiones difíciles de ver.
- Extracción de determinadas características.
- Clasificación de lesiones.

En mamografía, las aplicaciones se están centrando fundamentalmente en la detección de agrupamiento de microcalcificaciones o nódulos (masas). Tratan de caracterizar cuantitativamente diferentes elementos, teniendo en cuenta por un lado las propiedades de la imagen, y por otro el tipo de razonamiento o proceso mental empleado por el radiólogo. Esto último es especialmente útil cuando el sistema CAD está diseñado para interactuar junto con el radiólogo, como suele ser el caso de las aplicaciones CAD cuyo objetivo es dirigir la atención hacia determinadas regiones sospechosas. Para lograr este objetivo se deberán conocer el tamaño u otras características (como su posible localización) de los elementos de interés para evitar omisiones.

En otras ocasiones, cuando el sistema CAD se diseña para emitir un diagnóstico, el tipo de procesamiento seguido por la aplicación puede diferir respecto al proceso mental para lograr aportar una segunda opinión sobre el grado de correlación de las características de una imagen con un determinado diagnóstico. Los sistemas CAD también pueden facilitar la comparación detallada entre diferentes imágenes, bien sea en la misma exploración (imagen con y sin contraste), o en diferentes exploraciones realizadas a un mismo paciente. Esta comparación entre diferentes exploraciones, es especialmente útil en las campañas de prevención mencionadas porque facilitan el seguimiento del paciente pudiendo aportar importante información entre las diferencias apreciadas entre las distintas imágenes que de un paciente se tengan.

## 1.2. Objetivos

El objetivo de esta tesis es la realización de un trabajo de investigación centrado en el estudio de las microcalcificaciones aparecidas en las mamografías como indicadores precoces de la aparición de cáncer de mama. Más concretamente, se trata de enfocar el estudio de las microcalcificaciones como determinados elementos que aparecen en una imagen y que deben ser localizados. Planteado el problema desde este punto de vista, esta tesis estará centrada en técnicas de procesamiento digital de imágenes en dos vertientes:

- Investigación básica, mediante el estudio de las microcalcificaciones como señales de interés dentro de una imagen.
- Investigación aplicada, mediante el desarrollo de algoritmos para la localización de microcalcificaciones utilizando la información y el conocimiento por el punto anterior.

Un primer objetivo, será por tanto el estudio de las características que como imagen presentan las mamografías, y como distribución concreta de valores muestran las microcalcificaciones en un plano de dos dimensiones, que será como queden representadas las imágenes en un procesamiento digital.

Para poder realizar este estudio, será necesario contar con una base de datos anotada que sirva por un lado para poder efectuar un estudio sobre diferentes zonas, conociendo las sus características de antemano; y por otro, contar con la imágenes para poder aplicar y validar los métodos que se vayan desarrollando.

Del conocimiento de las características de las imágenes mamográficas así como de las microcalcificaciones, otro objetivo de esta tesis será la implementación de técnicas de mejora para lograr resaltar los elementos de interés (microcalcificaciones) de otros elementos sobre los que no habría que distraer la atención.

La descomposición de la imagen mamográfica en un conjunto de imágenes multiescala también será objetivo fijado con la finalidad de dividir el problema o analizarlo a diferentes escalas. La aplicación de técnicas multirresolución aportan ventajas en el procesado de señal en general, y para la localización de microcalcificaciones se emplearán estas técnicas logrando simplificar la resolución del problema.

Se fijará también como objetivo la determinación de qué parámetros deben extraerse mediante análisis matemático de las imágenes para lograr obtener un conjunto de indicadores que permitan identificar la localización de microcalcificaciones. Éste será por tanto un doble objetivo: primero determinar qué parámetros serían interesantes obtener, y segundo, implementar su cálculo.

Como objetivo final quedaría la determinación de qué elementos se consideran microcalcificaciones y que pueden servir de segunda opinión al radiólogo, para indicarle zonas de interés donde debe centrar la atención por si alguna microcalcificación hubiera sido pasada por alto.

### 1.3. Estructura de la tesis

En esta sección se presenta la estructura de la tesis que recoge el trabajo de investigación desarrollado. Se estructura en cuatro bloques temáticos:

- **Planteamiento general del problema y revisión de conocimientos.**

En este primer bloque, se centra en el planteamiento del problema que pretende resolver, la importancia que para la sociedad presenta así como el interés que tanto



organismos como investigadores en su resolución. Se analiza cómo las campañas de screening generan gran cantidad de mamografías que hay que analizar y donde las técnicas de CAD suponen una importante ayuda.

Se presentan las microcalcificaciones como indicadores precoces cáncer de mama y el interés en su localización. Se fijan también también los objetivos que se pretenden alcanzar con el desarrollo de esta tesis doctoral.

Dentro de este mismo bloque, se presenta el estado del arte en relación a los sistemas actuales de localización y clasificación de microcalcificaciones, tanto desde un punto de vista de aportaciones científicas como de sistemas comerciales.

- **Descripción de los métodos científicos empleados: revisión de Wavelet.**

Este segundo bloque está dedicado a la revisión de los conceptos más relevantes de la teoría de análisis con la transformada wavelet, del análisis multirresolución de señales y el tratamiento digital de imágenes. Los aspectos más destacados que se tratan son la transformada wavelet (continua y discreta, en 1D y 2D) y su relación con el análisis multirresolución la implementación mediante bancos de filtros; y la aplicabilidad de la transformada wavelet a la localización de microcalcificaciones.

- **Presentación de la metodología y los resultados.**

En este tercer bloque temático se explica el modo en que se ha procedido en la investigación para ir alcanzando los objetivos planteados. Este capítulo constituye el núcleo de la tesis y en él se recogen las principales contribuciones originales que van siendo presentadas junto con los resultados que se van obteniendo. Se ha optado por una presentación conjunta de la metodología y los resultados por entender que se facilita la lectura y comprensión de este documento.

El método propuesto para el estudio del problema de la localización de microcalcificaciones en esta tesis se haya dividido en fases, de forma que a lo largo de este capítulo se irán describiendo los objetivos de cada una de ellas, el análisis que hay que realizar, la implementación de técnicas que cumplan los objetivos marcados y la presentación de resultados obtenidos. Básicamente, las fases serán de pre-procesado de la imagen, descomposición multiescala y análisis matemático de resultados, y finalmente, determinación de las microcalcificaciones.

- **Conclusiones y líneas futuras.**

El último bloque, está dedicado presentar las conclusiones que de los resultados que se han presentado se logran obtener. También se presentan nuevas líneas de investigación que han surgido durante el desarrollo de la investigación y que suponen el inicio de nuevas vías de investigación en este campo, de las cuales pueden derivarse futuras investigaciones.



# Capítulo 2

## Estado del arte

### 2.1. Introducción

Como se ha comentado en el capítulo anterior, la mamografía es uno de los métodos más efectivos para la detección precoz del cáncer de mama. Sin embargo, algunos casos no son detectados por el radiólogo debido a la complejidad en su detección. Errores en el diagnóstico radiológico pueden deberse a factores humanos como la variación de criterio de decisión, distracción por alguna otra característica de la imagen o simplemente que no son vistas. Con el objetivo de incrementar la eficiencia en el diagnóstico, se pueden utilizar esquemas de detección asistida por ordenador basadas en procesamiento digital de imagen y técnicas de reconocimiento de patrones. De esta forma, se facilita la localización y clasificación de posibles lesiones, alertando al radiólogo sobre zonas sobre las que debe prestar especial atención por resultar sospechosas. Con la mejora de estas técnicas, pueden realizarse sistemas que realicen un diagnóstico asistido por ordenador *CAD*, de forma que puedan servir como una segunda opinión al radiólogo o como primeros lectores de la mamografía.

En el campo de la detección precoz del cáncer de mama, las microcalcificaciones están consideradas como un elemento cuya presencia puede indicar la existencia de una lesión susceptible de ser considerada cáncer. La alta correlación entre la existencia de microcalcificaciones y la presencia de cáncer de mama demuestra la importancia de su localización y su utilidad como método de diagnóstico. Sin embargo, la tarea de detección de microcalcificaciones para el diagnóstico de cáncer de mama es compleja, pudiendo destacar tres importantes problemas que se suelen presentar en su localización:

1. Pequeño tamaño de microcalcificaciones. Aparecen como pequeños objetos brillantes, de naturaleza granular e irregular. De acuerdo a la literatura [HL97], el tamaño de las microcalcificaciones de interés clínico varía entre los 0.1 a 1 milímetros. Las microcalcificaciones de muy pequeño tamaño (de 0.1 a 0.2 mm.) son muy difíciles de detectar porque se confunden con la textura del tejido de la mama y con el ruido.

2. Las microcalcificaciones a menudo aparecen sobre un fondo homogéneo descrito por la estructura del tejido de la mama. Puede ocurrir que algunas zonas de los tejidos densos sean más brillantes que las microcalcificaciones en otras zonas de menor densidad (tejido *graso*). Por este motivo, un simple método de comparación con un umbral no puede ser utilizado para la segmentación.
3. Algunas microcalcificaciones presentan poco contraste con el fondo, es decir, su intensidad y tamaño poseen valores muy cercanos al ruido granular de la película o fondo no homogéneo.

Por los motivos mencionados, las microcalcificaciones son relativamente difíciles de localizar, especialmente aquellas de pequeño tamaño superpuestas en regiones densas de la mama, incluso para experimentados radiólogos. Por tanto, la detección asistida por ordenador adquiere gran interés entre los investigadores, habiendo sido materia de estudio desde hace años, aportando diferentes soluciones, y continúa siéndolo, ya que es un campo en el que aún quedan bastantes problemas por resolver.

Desde un punto de vista clínico, gran parte de la información para la emisión de un diagnóstico se encuentra en la forma y distribución de estas microcalcificaciones. Por ejemplo, microcalcificaciones un perfil suave o redondeado suele ser corresponder a orígenes benignos, mientras que las microcalcificaciones irregulares corresponden más frecuentemente con lesiones malignas. Así mismo, el número de las microcalcificaciones agrupadas, denominado cluster de microcalcificaciones, la forma que presente e incluso la facilidad en la determinación de la región ocupada por este cluster son problemas que hay que resolver más allá de la localización y segmentación de microcalcificaciones individuales.

Los intentos de solución a todos estos problemas han tenido una gran variedad de enfoques, como puede observarse en la amplia literatura desarrollada sobre el tema. A la hora de describir el estado del arte referente a la detección de microcalcificaciones, objetivo de este capítulo, no es suficiente con presentar las diferentes técnicas empleadas por los distintos autores, ya que resultaría, sino engañoso, sí insuficiente, ya que no se trata, como se podrá ver, de un único problema con diferentes soluciones, sino que en los diferentes trabajos realizados se fijan diferentes objetivos sobre distintas vertientes del problema general que se pretende resolver.

Así pues, aparecen autores, en un extremo de la comparativa, que proponen un método general para la solución del problema de la segmentación y clasificación de microcalcificaciones. Contrapuestos a éstos, aparecen otros autores que aportan una solución *minuciosamente adaptada* a un problema muy concreto, como por ejemplo, la caracterización de microcalcificaciones en un tipo de tejido. Ambos enfoques son necesarios y complementarios para que se produzcan avances en la solución final del problema. Los métodos específicos proporcionan descubrimientos significativos al lograr aislar un problema concreto y resolverlo, aplicando además unas ciertas técnicas matemáticas que aporten soluciones en este campo. Así mismo, los métodos denominados como globales, permiten la integración de estas soluciones parciales propuestas con anterioridad, proporcionando

una aplicación útil de los mismos.

Evidentemente, existe un amplio abanico de posibilidades entre las dos formas de abordar el problema comentadas. El contenido de este capítulo presentará los diferentes métodos propuestos para la resolución de los problemas según sean los objetivos que se pretendan cubrir (clasificación, localización de zonas de interés, segmentación, caracterización de tejidos con y sin lesiones, etc.).

## 2.2. Esquema general de los sistemas existentes

Si bien describir un esquema general de los diferentes sistemas orientados al estudio de las microcalcificaciones puede resultar restrictivo, en el sentido de existir sistemas que no se adapten a esta estructura, sí que puede resultar interesante para la clasificación y descripción de los avances realizados hasta el momento de una forma clara y estructurada. De esta forma, se podrán destacar las diferentes opciones y soluciones adoptadas para cada tipo de problema que se presenta y que sin duda se ofrecen diferentes alternativas de solución.

Básicamente, de acuerdo a las etapas definidas por varios autores [APD96], un sistema de análisis de imagen mamográfica puede dividirse en las siguientes fases o etapas.

1. Adquisición de la imagen mamográfica.
2. Preprocesado de la imagen.
3. Análisis de la imagen: detección y localización de zonas sospechosas.
4. Análisis de las zonas o regiones de interés.
5. Segmentación, clasificación o diagnóstico.

La mayoría de los estudios que aparecen en la literatura no cubren todos estos puntos. De hecho, la mayor parte de ellos se centran en realizar una aportación novedosa en alguno de ellos. Para el resto de las etapas, se utilizan técnicas que, con el tiempo, se van convirtiendo en habituales. También suele ser habitual que para algunas de estas fases se proponga una solución conjunta.

El problema de la adquisición de la imagen mamográfica no suele ser un problema que se trate en detalle. Generalmente se suele referir a una base de datos existente, indicando la resolución espacial así como el número de bits utilizados en la cuantificación. Sobre estas bases de datos, y dependiendo del problema que se pretende resolver, sólo un subconjunto de estas mamografías serán de interés para el estudio: aquellas que contengan microcalcificaciones. En muchos casos, además, solo un tipo de microcalcificaciones, como pueden ser las agrupadas, las de *difícil diagnóstico*, etc. Referente al tamaño de la imagen que se va a someter a procesamiento, suele ser habitual la selección no de toda la mamografía, sino de una *región de interés*, ya que el problema de la determinación de los bordes de la mama

aparece bastante bien resuelto desde hace tiempo. Así pues, se indica el tamaño de las zonas de mamografía donde se realizará el estudio y validación de la solución propuesta.

Una vez definida la imagen que se va a procesar, es útil y habitual realizar sobre ella un procesamiento inicial, llamado habitualmente como pre-procesamiento o mejora de la imagen. Esta técnica suele ser habitual en cualquier sistema de procesamiento digital de imagen (no sólo médica). Generalmente se trata de preparar la imagen para incrementar la eficacia de posteriores fases basándose en un conocimiento previo de las características del problema. Para el caso de las imágenes mamográficas y el problema de las microcalcificaciones, es conocido el problema del escaso contraste, el pequeño tamaño de las microcalcificaciones, su alta luminosidad respecto al entorno próximo de la imagen, la estructura del fondo mamográfico, etc. También puede ser necesario este procesamiento inicial para eliminar algún tipo de *error* introducido en la fase de la adquisición de la imagen.

Concluida la fase de pre-procesamiento, suele realizarse algún tipo de estudio sobre la imagen mamográfica orientado a la localización o realce de las zonas en las que aparecen *características* que pudieran ser microcalcificaciones. Generalmente este estudio lleva consigo algún tipo de aplicación de herramienta matemática. Existen gran variedad de métodos, que serán analizados posteriormente, resultando de todos ellos la obtención de una o varias imágenes con las siguientes características generales:

1. Las microcalcificaciones o los elementos de naturaleza similar son resaltados sobre el resto de la imagen.
2. Aparecen resaltados una gran cantidad de elementos que no son microcalcificaciones y que pueden generar errores de diagnóstico.
3. Aparición de fondo de imagen ruidoso de alta frecuencia.

Sobre esta imagen o imágenes resultantes habrá que realizar un análisis sobre las zonas de interés que se hayan determinado por algún procedimiento, que variará dependiendo del método y autor. En este análisis se extraen generalmente una serie de parámetros o indicadores sobre puntos o zonas de la imagen (o la imagen completa) que pueden ser utilizadas como factor cuantificado para la toma de decisiones. En este punto también se producen una amplia aplicación de técnicas matemáticas y de procesamiento de señal. Cada autor seleccionará las más adecuadas dependiendo del objetivo del trabajo en cuestión: localización de cluster, búsqueda de microcalcificaciones individuales, clasificación de lesiones, etc. Así mismo, las técnicas utilizadas para la toma de decisiones serán variadas: red neuronal, comparación con un umbral, indicadores de probabilidad, etc.

Una vez finalizado el procesamiento de la mamografía y obtenidos los resultados, suele realizarse una comprobación o validación de los mismos mediante, generalmente, la generación de curvas donde se presenten los aciertos y errores comparando la decisión automática generada por el algoritmo con la decisión tomada por uno o varios radiólogos. Estas curvas suelen representar los falsos positivos sobre verdaderos positivos variando el

parámetro de sensibilidad en la decisión. También aparece como indicador de validación del sistema indicadores de falsos negativos (elementos no detectados).

## 2.3. Aportaciones realizadas por diferentes autores.

Como ya se ha comentado, no todos los trabajos realizados por los diferentes autores que realizan su investigación en temas relacionados con las microcalcificaciones en mamografías, siguen el esquema presentado en la sección anterior. De hecho, algunos desarrollarán tan sólo algunas fases iniciales: descomposición de imágenes, localización de clusters, etc.; mientras que otros trabajos centrarán su atención en objetivos finales muy concretos y que habrán requerido procesamiento previo de las imágenes (manual o automático): obtención del número de microcalcificaciones en una zona delimitada, clasificación de clusters, etc.

En esta sección, se van a exponer las aportaciones presentadas por diferentes autores en las distintas fases que, como esquema general, se ha presentado. Dada la amplia literatura desarrollada al respecto, resultaría casi imposible y fuera del alcance de los objetivos de este capítulo, incluir a todos los autores en todas las fases, aunque en sus algoritmos los implementen. Se tratará de exponer las diferentes tendencias de procesamiento en cada fase propuestas por diferentes autores, aunque dicha técnica probablemente sea utilizada por más de un autor.

### 2.3.1. Preprocesado de la imagen.

Generalmente se entiende por mejora de imagen (*image enhancement*) a suavizado de imágenes, realce de características como bordes, contornos; a modificación de contraste de forma que *se vea mejor* o resulte más apropiada para el análisis. Las técnicas de mejora de imágenes permiten la manipulación de niveles de gris y selección de contraste, reducción de ruido, eliminación del llamado *fondo de la imagen*, realce o reducción de los bordes y contornos de los elementos, generación de falsos colores, etc. Para cada aplicación específica, la técnica de mejora empleada será diferente. La gran dificultad en la mejora de imágenes es la cuantificación de la calidad, es decir, encontrar un criterio de evaluación que permita comprobar que realmente se produce una mejora, así como la comparación con algún otro método para la búsqueda la de mejor estrategia de pre-procesamiento. A menudo estos criterios son dependientes de la aplicación. A continuación se presentarán de forma resumida las técnicas de mejora de utilizadas en imágenes mamográficas por diferentes autores.

Según el estudio realizado por [HL97] sobre las técnicas de mejora de imágenes en mamografía, diferencia una serie de métodos clásicos de mejora de imágenes (unsharp masking, filtrado espacial, multiescala, etc.) que, además de resaltar las microcalcificaciones, también lo hacen con el fondo mamográfico: estructura del tejido de la mama y ruido. Aparecen sin embargo otro tipo de técnicas orientadas específicamente a resaltar las

microcalcificaciones: no se trata de aplicar algoritmos genéricos de mejora de imágenes o eliminación de fondo sino estrategias específicamente desarrolladas para el fin propuesto.

Así mismo, se destaca en [HL97] la existencia de métodos de mejora de imagen basados en aproximaciones globales, esto es, realizan el procesamiento sobre toda la imagen sin tener en cuenta las peculiaridades de cada zona; y también la existencia de técnicas locales de mejora de imágenes que tratan de adaptar el pre-procesamiento de la imagen basándose en propiedades estadísticas en un entorno de cada pixel para estimar el fondo, suprimirlo e incrementar el contraste. Es más, dentro de este tipo de técnicas se pueden encontrar algoritmos donde el tamaño del entorno es fijo o variable. En este último caso, como propone [WMM92], el tamaño del entorno considerado para cada pixel varía su tamaño adaptándose según sean las características del *fondo local*.

Uno de los métodos más sencillos y ampliamente utilizado para la mejora del contraste, y por tanto un realce de las microcalcificaciones es la expansión de luminosidad o de contraste en niveles de luminosidad típicos de las microcalcificaciones. Para ello, se realiza un ajuste del histograma de la mamografía para que exista una mayor separación entre las distribuciones correspondientes al fondo mamográfico y las microcalcificaciones. Se trata, desde un punto de vista de implementación, de una modificación del contraste de forma que éste se reduce en las zonas de menor luminosidad de la mamografía (regiones oscuras), mientras que se incrementa en las zonas de alta luminosidad. Aplicaciones de este tipo de mejora de imágenes aparecen descritas en [Jai96] mediante una modificación de contraste lineal por tramos de pendiente variable. En [MF00] puede encontrarse una modificación no lineal de contraste mediante una función continua de curvatura variable. Otra técnica de modificación de histograma consiste en su modificación de acuerdo a una forma deseada, utilizada especialmente para mamografías de estrecho histograma. Basándose en la teoría de la información, la distribución uniforme alcanza en términos de entropía, la mayor cantidad de información. De forma que, si redistribuimos los niveles de gris para obtener un histograma lo más uniforme posible, la información de la mamografía se maximizará [Jai96].

La eliminación del fondo mamográfico es un procedimiento ampliamente utilizado por la mayoría de los autores con el objetivo de mejorar la visibilidad y detectabilidad de las microcalcificaciones. Para lograr la eliminación del fondo mamográfico, se pretenden eliminar las variaciones suaves manteniendo aquellas transiciones de luminosidad más bruscas. De esta manera, se incrementa la variación en los niveles de gris en la imagen de detalles resultante. Obviamente, entre estos detalles se encuentran las microcalcificaciones, con lo que el objetivo de su realce queda satisfecho. Es habitual encontrar la técnica denominada *unsharp masking*, consistente en la eliminación del fondo de la imagen mediante la sustracción de una aproximación de la imagen o imagen suavizada a la imagen original. La obtención de dicha imagen puede realizarse por diferentes métodos, como se describirá a continuación. Uno de ellos es el filtrado espacial utilizado por [TP91].

También aparecen métodos no lineales para la obtención de la imagen de aproximación, como los propuestos para eliminación de fondo sobre imágenes cualesquiera en



[ipH95] cuya aplicación puede verse en [MRF01]. En este método, de forma iterativa se va obteniendo una imagen suavizada compuesta por los valores mínimos en un entorno de cada pixel. En posteriores capítulos se ahondará en esta técnica.

Gurcan en [MNGC97] realiza una estimación del fondo mamográfico mediante técnicas de filtrado adaptativo. Las microcalcificaciones serán elementos no predecibles, con lo que no aparecerán en la estimación, y sí en la imagen de error o sustracción.

Dengler utiliza un método directo basado en unsharp masking para la eliminación del fondo mamográfico [JD93]. Realiza el procesamiento en dos fases. La primera consiste en la sustracción a la imagen original de una aproximación paso bajo obtenida utilizando un filtro gaussiano de una determinada anchura. La imagen de detalle o alta frecuencia es posteriormente procesada para eliminar aquellos detalles que no se correspondan con microcalcificaciones. Este procedimiento se realiza mediante umbralización, ya que se supone que solamente aquellos elementos cuya luminosidad sea muy superior a la media de su entorno corresponderán a microcalcificaciones. Se basa este algoritmo en el conocimiento de determinadas características de los elementos buscados. La imagen resultante será posteriormente procesada para la reconstrucción de la forma de las microcalcificaciones.

Un ejemplo de trabajo sobre mejora del contraste en mamografía fue desarrollado por Morrow [WMM92] donde exclusivamente se centra en el desarrollo de un método de preprocesamiento de la imagen mamográfica. Utiliza un método adaptativo para la mejora del contraste de los diferentes elementos que pueden encontrarse en la mamografía adaptándose a su tamaño y forma. Para ello utiliza cada uno de los pixels de la imagen como semilla para un algoritmo de crecimiento de regiones. La extensión y forma de cada región vendrá determinada por la variaciones locales en los niveles de gris en un entorno, con lo que el contraste se calcula sobre *fondos locales*. Con esta información: valor de la semilla, contraste y fondo local, se obtiene una imagen mejorada donde las microcalcificaciones aparecen resaltadas.

Otra forma de obtener una aproximación de la imagen mamográfica para aplicar posteriormente la técnica de unsharp masking es desarrollada por Li en [HL97], donde utiliza un modelado fractal de la mamografía. Mediante un complejo algoritmo iterativo, y basándose en la teoría de fractales, obtiene una imagen que modela la mamografía original (de la cual se han obtenido los parámetros para el modelado). El realce de la microcalcificaciones se realiza mediante la diferencia entre la imagen original y la modelada, descartando valores negativos. Finalmente, será la comparación con un umbral la que permita tomar la decisión de si se trata de microcalcificación o no, ya en la fase de detección.

Una interesante mejora de la imagen es la propuesta por Kook [JKK97], dividida en dos fases. La primera de ellas realiza una eliminación (con un algoritmo muy simple, basado en la comparación con la mediana) de posibles artefactos. Posteriormente se realiza un cálculo de los gradientes de las imágenes utilizando diferentes operadores de derivada de primer orden. El resultado, varias informaciones de gradientes son pesadas y sumadas a la imagen original para realizar el realce de las microcalcificaciones.

La transformada wavelet, que si bien la mayoría de los autores la utilizan en la siguiente

fase, como se analizará posteriormente, es presentada por algunos autores como herramienta empleada en el preprocesamiento o mejora de la imagen. Un claro ejemplo de esta aplicación la propone Aydin [BAA99], donde obtiene una imagen con los elementos pequeños resaltados gracias a las características de la transformada wavelet. Ya que este tipo de transformada será analizada detalladamente en los siguientes capítulos, así como bastantes de sus aplicaciones por diferentes autores en este mismo capítulo, no se profundizará en el tema, dejando mera constancia de su empleo en preprocesamiento.

Una técnica no muy utilizada es la utilización de lógica difusa (fuzzy logic) para el preprocesamiento de la imagen. Cheng [HDC98] propone un algoritmo, dividido en cinco fases para la detección de las microcalcificaciones: *fuzzyfication* de la imagen, mejora de la imagen, eliminación de estructuras irrelevantes, segmentación y reconstrucción. Las tres primeras fases ligadas con los temas de preprocesamiento de la imagen. En este trabajo, utilizando la teoría de lógica difusa, se logra realizar un realce, en principio, exclusivamente de las microcalcificaciones. Sin embargo, algunos elementos son realzados también como si de microcalcificaciones se tratase, de forma que se aplica una tercera fase (dentro del conjunto de técnicas que se pueden englobar como de preprocesamiento) para la eliminación de estructuras irrelevantes. Dicha eliminación se realiza mediante técnicas de procesamiento morfológico adaptadas a las características que poseen las microcalcificaciones (tamaño, forma, luminosidad), y que no poseen el resto de los elementos que aparecen después del realce efectuado inicialmente.

Finalmente, existe una importante aportación realizada por Highnam [RH99] donde, si bien no se trata de una técnica de preprocesamiento orientada a magnificar las características de las microcalcificaciones, sí que puede presentarse como técnica de preprocesamiento orientada a facilitar posteriores procesamientos de la imagen mamográfica. El objetivo de este trabajo es la localización de los artefactos que aparecen en las mamografías, y que suelen presentar problemas a la hora de detectar microcalcificaciones por dos motivos:

- Los artefactos pueden confundirse con microcalcificaciones al poseer las características de alta luminosidad y tamaño pequeño.
- Los artefactos pueden llegar a enmascarar microcalcificaciones cercanas (depende del método de detección empleado).

Por tanto, la localización de estos artefactos (y su posible eliminación) proporcionan una imagen que libre de ellos es más apropiada para fases posteriores de procesamiento. La idea para distinguir qué es artefacto se basa en que, dado que existe un tiempo no cero de exposición del paciente, y por tanto un ligero movimiento, en la imagen siempre se produce un pequeño *emborronamiento* de todos los elementos excepto de los que se introduzcan después (los artefactos). La búsqueda de estos elementos borrosos es la que permite la localización de los artefactos, lo que lleva a reducir el número de falsos positivos.

### 2.3.2. Análisis de la imagen: detección y localización de zonas sospechosas

De acuerdo al esquema general propuesto para los sistemas orientados al estudio de las microcalcificaciones en mamografías, la fase siguiente al preprocesamiento consiste en el análisis de la imagen con el objetivo de identificar zonas susceptibles de contener microcalcificaciones. Si bien para la etapa de preprocesamiento resultaba fácil encuadrar los diferentes trabajos realizados al respecto (descripción del método de preprocesamiento, en el caso de existir), para esta segunda etapa, resulta más difícil determinar las aportaciones de los diferentes autores sobre este tema, ya que en sus respectivos sistemas de procesamiento no tiene por qué encontrarse esta fase claramente diferenciada como tal.

De hecho, aparecerán autores que propongan métodos directos de detección de microcalcificaciones, mientras que otros emplearán una etapa intermedia donde se localizan zonas o pixels sospechosos de ser microcalcificaciones, para en posteriores fases analizar detalladamente estas zonas y decidir si se trata o no de una microcalcificación. Evidentemente, existirán casos en los que no sea tan clara esta distinción, como por ejemplo sistemas que, en lo que podría definirse como una etapa de análisis, *detectan* un elevado número de posibles micros y posteriormente realizan un refinamiento que permita la eliminación de falsos positivos. En estos casos resulta complicado determinar si dichos métodos corresponden a la etapa objetivo de este epígrafe, o bien deberían ser descritos en otros diferentes. En cualquier caso, y con independencia del lugar donde la aportación de cada autor sea considerada, lo importante es la descripción de algunas de estas técnicas para dar una idea general del estado actual sobre estos temas. No hay que olvidar que el objetivo de separar por fases los sistemas existentes es facilitar su presentación en este capítulo, no limitar su descripción.

Algunos autores, como [JD93] o [GB98] consideran etapa de mejora de imagen como una fase en sus algoritmos en la que se genera una imagen, conteniendo zonas susceptibles de contener microcalcificaciones, sobre la que directamente se realiza la comparación con un umbral (o cualquier otra toma de decisión) para determinar donde se encuentran las microcalcificaciones. Boccignone [GB98] [GB00] utiliza la transformada wavelet como herramienta de procesamiento inicial de la imagen (más adelante se profundizará en este tema y autor), mientras que Dengler [JD93], como se analizó en la sección de preprocesamiento, una vez eliminado de fondo, la imagen resultante, por comparación con umbral, contiene las microcalcificaciones que posteriormente serán *refinadas* mediante procesamiento morfológico.

En el caso contrario, otros autores como Tahoces [MJLV99] claramente utilizan una fase de análisis de la imagen (descomposición wavelet en este caso), sobre la que imponen un criterio de decisión (comparación con un umbral) y finalmente un *refinamiento* de la imagen para la eliminación de falsos positivos (crecimiento de regiones).

El motivo de las diferencias entre ambos tipos de planteamientos radica en la estructura intrínseca de los métodos, o más concretamente en su complejidad. Métodos simples,

unirán las fases de análisis y detección, mientras que otros métodos más complejos, en la fase de análisis generarán una serie de datos (o más imágenes) que posteriormente habrá que procesar nuevamente.

Son bastantes los trabajos que han aparecido, especialmente en estos últimos años, donde se realiza una descomposición de la imagen bastante extensa y compleja con la estrategia de dividir el problema de la detección de *todas* las microcalcificaciones en una imagen en un conjunto de problemas más fáciles que deberán encontrarlas *poco a poco*: según tipo, tamaño, etc. Como herramienta estrella en este tipo de descomposición aparece la transformada wavelet, que será ampliamente tratada en posteriores capítulos. Sin embargo, y dado que es de aplicación habitual en la fase de análisis de mamografías (como se verá en la relación de autores que se presentarán a continuación), es conveniente destacar alguna de sus cualidades. La transformada wavelet puede utilizarse como un tipo de descomposición de una única imagen en varias, conteniendo cada una de ellas los elementos de un determinado tamaño. Es decir, si una imagen contiene elementos muy grandes, que prácticamente ocupen toda la imagen (como puede ser el fondo mamográfico), y otro muy pequeños (como las microcalcificaciones), como resultado de una descomposición wavelet se podrían obtener dos imágenes: una que contenga en fondo y otra exclusivamente con las microcalcificaciones. Se trata, por tanto, de una herramienta de indudable utilidad a priori, como analiza detalladamente Wang [TCW98], y que es ampliamente utilizada por multitud de autores de muy variadas maneras. De hecho, podemos encontrar aplicaciones en una o dos dimensiones [MJLV99] o con funciones wavelet diseñadas específicamente para el problema que se pretende resolver [RNS96]. Además de la utilización de la transformada wavelet como herramienta de descomposición multiescala, algunos autores han propuesto otras como la descomposición mediante banco de filtros FIR [MF00], de poca complejidad aunque con resultados menos satisfactorios que con la transformada wavelet o realizando el diseño óptimo de filtros como [Gul00]. También la descomposición laplaciana piramidal es propuesta por Dippel [Dip02] y comparada con la transformada wavelet, obteniéndose a juicio del autor mejores resultados salvo para elementos muy pequeños, donde parece ser que las prestaciones de la transformada wavelet son superiores. Es conveniente detallar que esta técnica es propuesta por el autor para incrementar el contraste en radiografías en general, no siendo su aplicación diseñada específicamente para el estudio de microcalcificaciones en mamografía.

Otro tipo de herramienta matemática ampliamente utilizada son las redes neuronales artificiales. Si bien, estos sistemas suelen ser utilizados para la toma de decisiones, en las fases de segmentación y clasificación como se analizará en posteriores secciones, también son utilizadas por algunos autores para la localización de zonas sospechosas de contener microcalcificaciones. Un ejemplo de este tipo de utilización de las redes neuronales se encuentra en [SY00], donde como resultado de introducir ciertos parámetros en la red neuronal, obtiene potenciales microcalcificaciones que posteriormente serán detectadas y clasificadas adecuadamente.

En el trabajo realizado por [MJLV99] se realiza un amplio estudio sobre la aplicación

de la transformada wavelet para la detección tanto de microcalcificaciones aisladas con las que aparecen en clusters. En primer lugar, se realiza un estudio sobre la mejor base wavelet para realizar la descomposición, encontrando una base diferente según el tipo de tejido. Así pues, para tejidos densos encuentra más apropiada la wavelet de Daubechies, mientras que para grasos, las bases symlets. También realiza una novedosa comparación sobre la conveniencia de utilización de las wavelet 1D o 2D para la localización de microcalcificaciones individuales. Tanto por complejidad como por resultados, encuentra que la utilización de wavelet 1D posee superiores prestaciones. Una vez analizado el mejor método para la detección de microcalcificaciones individuales, procede a la descripción completa del sistema: desde la determinación del borde de la mama hasta la detección de clusters. Para todos estos estudios, utiliza una descomposición wavelet para posteriormente aplicar sobre ellas un umbral que determine las zonas que posteriormente serán analizadas detalladamente.

Otros autores como Yu [SY00], brevemente citado con anterioridad, utiliza la transformada wavelet para a partir de las imágenes resultantes de la descomposición, obtener ciertos parámetros. En este trabajo, se realiza una descomposición utilizando la wavelet de Daubechies de longitud 4 por no haber apreciado diferencias significativas comparándolas con la utilización de otras bases, y ser ésta de bajo coste computacional. Sobre las imágenes resultado de realizar la transformada inversa de cada una de las bandas, extrae dos parámetros: contraste de mediada y relación contraste a ruido. No termina aquí la localización de zonas sospechosas, sino que a continuación extrae otro elevado número de parámetros sobre la imagen preprocesada (en torno a 30), que son introducidos en una red neuronal multicapa feedforward. Como resultado se obtiene un mapa donde aparecen la posibilidad de que un pixel pudiera ser clasificado posteriormente como microcalcificación.

La utilización de la transformada wavelet es, como puede observarse, ampliamente utilizada hoy día por múltiples autores, tal como apuntaba Wang [TCW98] sobre las posibilidades de estas herramientas a la vista de los resultados sobre los estudios preliminares realizados. Uno de los autores más citados por su interesante trabajo sobre la aplicación de la transformada wavelet fue Strickland [RNS96] [RNS97], no solo por el hecho de su empleo, sino por el estudio y adaptación al problema concreto de la microcalcificaciones que en sus trabajos detalla. Así pues, en primer lugar realiza un modelado de fondo de la mamografía como un proceso de Markov para el que presenta filtros adaptados para la detección de elementos gaussianos. Una vez establecida la naturaleza gaussiana de las microcalcificaciones, realiza una implementación vía wavelet de los filtros adaptados diseñados de una forma poco habitual: utiliza lo que suele llamarse *voces*, de forma que la descomposición no es diádica, ya que presenta la conveniencia de obtener más imágenes en torno a la escala de 2 y 3 de la descomposición wavelet. El proceso matemático de interpolación de los filtros de análisis y descomposición es presentado por [OP92]. La imagen será posteriormente procesada para segmentar las microcalcificaciones, como se analizará en apartados posteriores. En su siguiente trabajo, [RNS97], y en lo referente a la localización de zonas sospechosas, realiza una ponderación de los coeficientes wavelet

de acuerdo a unos valores previamente calculados.

Resulta interesante la propuesta realizada por Murat en [AMB02] donde, al contrario de la mayoría de los autores, no realiza la transformada wavelet sobre toda la imagen para posteriormente localizar las zonas sospechosas, sino que en primer lugar realiza una búsqueda de máximos locales, que son identificados como pixels sospechosos de contener microcalcificaciones. Sobre estas zonas se realizará una descomposición wavelet adaptativa para la obtención de parámetros, que corresponde a la siguiente fase de análisis de las zonas sospechosas. Por tanto, la búsqueda de máximos locales será la técnica utilizada para la determinación de las zonas sospechosas de interés en posteriores estudios. Un tratamiento similar es realizado por [TN99], donde sobre los máximos locales de la mamografía filtrada mediante un filtro Laplaciano, son identificados como sospechosos (si además cumplen el requisito de superar un umbral). Hay que destacar, sin embargo, una aportación interesante: el filtro laplaciano, de tamaño variable, permite una descomposición multiescala, con lo cual, sucesivos pasos en el método son aplicados a diferentes imágenes.

Otra aplicación de la transformada wavelet para la localización de zonas donde posteriormente se realizarán detallados análisis es presentada por [MNGC97] y [Gun01]. Sobre las imágenes generadas por la transformada wavelet, se realiza una expansión no lineal del contraste para posteriormente proceder al proceso de detección.

Para Boccignone [GB00] [GB98], una imagen mamográfica está constituida por un fondo mamográfico, una serie de microcalcificaciones y ruido. Afirma que mediante la transformada wavelet es posible obtener una imagen donde solamente aparezcan el ruido y las microcalcificaciones. Considerando que el ruido tiene una distribución aproximadamente constante, mientras que la de las microcalcificaciones es diferente, mediante la umbralización elimina el ruido, con lo que obtiene una imagen que contendrá exclusivamente las microcalcificaciones.

Son muchas las herramientas matemáticas que se utilizan para el procesamiento de las mamografías. Así por ejemplo Ffrench [PAF97] propone utilizar un filtrado mediante un algoritmo de Lattice 2-D adaptativo para localizar elementos pequeños. Realmente estos elementos aparecen en la imagen residuo, y son indicadores de puntos que podrían corresponder a microcalcificaciones.

También el procesamiento morfológico de las imágenes puede ser utilizado para localizar las zonas sospechosas, o regiones de interés, tal como propone Papadopoulos [AP02], donde después de una técnica clásica de unsharp masking, realiza de forma iterativa operaciones de erosión y dilatación, hasta obtener zonas al menos de 100x100 pixels. Éste será el mínimo tamaño a considerar, ya que el objetivo es la búsqueda de clusters.

### 2.3.3. Análisis de las zonas y regiones de interés.

En esta sección se van a presentar algunos de los parámetros que diferentes autores extraen de las imágenes que están procesando para la toma de decisiones. El objetivo

general de esta fase es la obtención de un cierto número de parámetros cuantificables, es decir, información numéricamente medible, que posteriormente será utilizada como entrada a un sistema de decisión. Evidentemente, dependiendo del posterior objetivo de la decisión (detección, clasificación, etc.) que se vaya a efectuar, el tipo y número de parámetros que se calcule será diferente. De igual forma, influirá el elemento que realice la decisión, ya que la utilización de umbral requerirá uno o pocos valores, mientras que si es una red neuronal artificial, el número de parámetros que se generarán para la toma de la decisión será muy superior. Finalmente, también influye el tipo de *señal o imagen* sobre la que se obtienen los parámetros (imagen preprocesada, descomposición multiescala, etc.)

Sin embargo, existe una gran coincidencia en el tipo de parámetros que se obtienen, ya que generalmente se trata de estadísticos de diferente complejidad, con independencia de las casuísticas presentadas en el párrafo anterior. Por tanto, se describirá en este punto los tipos de análisis que se realizan sobre las imágenes (o estructuras derivadas de ellas), los parámetros más habituales así como alguna peculiaridad en su obtención, indicando en cada caso el entorno en el que son obtenidas. Si bien esta información no quita generalidad sobre su utilización por otros autores en otros contextos, sí clarifica la utilización para un método y objetivo concreto.

El primer caso de análisis de datos que se considerará es el caso trivial: un subconjunto de los propios datos. Aunque puede parecer que su descripción no es necesaria, hay que considerar que es un tipo de análisis ampliamente utilizado. Son múltiples los ejemplos en los que es la imagen generada la que directamente se introduce como entrada en el elemento de decisión. En [JD93] o [GB98] las imágenes resultado de operaciones de mejora o descomposición wavelet respectivamente, son comparados con umbrales de decisión directamente.

Métodos más complejos de estudio de las zonas de interés así como parámetros extraídos de ellas son también habituales en la literatura. Así, Strickland [RNS96] realiza una comparación con un umbral calculado para cada imagen de detalle (método multi-escala) a partir de su energía. Como resultado de esta comparación, se genera una imagen binaria para cada nivel de descomposición. Sumadas estas imágenes, generarán una mapa que, según el valor de cada pixel, informará de la probabilidad de existencia de una microcalcificación en cada uno de ellos. Fijando un nivel mínimo de probabilidad, se podrá segmentar adecuadamente. Puede observarse el paso de coeficientes wavelet a función de probabilidad como método de análisis y generación de parámetros cuantificados. Posteriores mejoras realizadas sobre esta técnica [RNS97] realizan pesado no lineal de los coeficientes wavelet así como incremento en la complejidad de los estadísticos utilizados para el cálculo del umbral.

Otro tipo de parámetros ampliamente utilizados por diferentes autores son los llamados HOS (*High Order Statistics*, o estadísticos de orden elevado). Básicamente, se trata del cálculo de estos indicadores estadísticos a partir de una imagen, generalmente proveniente de un procesamiento previo. Los parámetros obtenidos serán lo que, en una posterior fase sean introducidos en el elemento de decisión. En los trabajos de [MNGC97] [AMB02] y

[Gun01] se realiza una interesante descripción del cálculo y utilización de los HOS como son los momentos de hasta cuarto orden, skewness, kurtosis, así como una combinación de ellos que permite la comprobación de la gaussianidad de un conjunto de datos. La aplicación de este test de gaussianidad, aplicado a regiones de tamaño variable de una descomposición multiescala, es también utilizado como parámetro para la elaboración de mapas de localización de zonas sospechosas o determinación de ROIs en [MR00].

La extracción de parámetros también es ampliamente utilizada para la clasificación de microcalcificaciones, o para el caso presentado por [DK98], de ROIs. El autor de este trabajo realiza una amplia extracción de parámetros a partir de los coeficientes de la transformada wavelet. Más concretamente, de características de textura de la descomposición wavelet como de características de textura de los estadísticos multiescala (a partir de las matrices de co-ocurrencia). Finalmente un total de 187 indicadores serán los generados en esta fase de análisis que posteriormente, mediante un proceso de clasificación por vecino más cercano, permitirán distinguir los elementos benignos de los malignos.

Otros autores prefieren la utilización de un número muy inferior de parámetros para la toma de decisiones, aunque su obtención sea más elaborada y especialmente diseñada para la caracterización del elemento (microcalcificación en este caso) que se desea realizar. Así, Netsch [TN99] realiza, sobre imágenes multiescala, el cálculo de un parámetro ligado con el contraste y la distribución de un entorno variable (según el tamaño del elementos candidato).

Sin embargo, el ejemplo más claro de análisis de regiones y obtención de parámetros de observa en los trabajos realizados por multitud de autores en los que se utilizan las redes neuronales artificiales como elemento de toma de decisiones. Es conocido que, este tipo de elementos, utiliza un conjunto de características de secuencias de datos para clasificar después del proceso de aprendizaje. Será por tanto, en todos los trabajos en los que aparezcan redes neuronales donde de forma sistemática exista la fase de análisis y de obtención de parámetros. La utilización de estas redes es muy variada en cuanto al objetivo que se persigue. De acuerdo a la clasificación general de fases presentada en este capítulo, es utilizada tanto para la determinación de zonas sospechosas (como ya se ha presentado) como en la de clasificación o detección (uso más habitual, analizado en la siguiente sección). Con independencia de la utilización que se haga de la toma de decisión, el análisis y la obtención de parámetros es común para todos ellos, destacando a continuación algunos de ellos.

Es especialmente ilustrativo el trabajo de Yu [SY00], ya que utiliza una red neuronal para la selección de potenciales elementos que podrían ser considerados como microcalcificaciones (detección de zonas sospechosas) como para la toma de decisión de si realmente se trata de auténticas microcalcificaciones o si son falsos positivos. Para la primera de las etapas de decisión, a partir de las imágenes obtenidas tras un procesamiento basado en wavelet, obtiene dos parámetros. Estos serán introducidos en la red neuronal dando como resultado potenciales microcalcificaciones. Para la segunda etapa de decisión, el número de parámetros que se obtiene en el entorno de las elementos potenciales es muy



superior, hasta un total de 31. Aparecen elementos estadísticos habituales (de primer y segundo orden), así como otros habituales en procesamiento de imágenes como elongación, compacidad, área, relaciones entre diferentes valores, entropía, etc.

Un trabajo parecido al anterior, en cuanto a la utilización de dos redes neuronales, es presentado por Zhang [LZ02]. El objetivo de este trabajo es exclusivamente la eliminación de falsos positivos. Para ello realiza el procesamiento en dos fases. La primera para la eliminación de los falsos positivos simples y la segunda fase para el refinamiento o eliminación de falsos positivos de más difícil decisión. Utiliza, para ambas fases, un conjunto de parámetros que pueden clasificarse en tres grupos: características espaciales, morfológicas y transformadas (Fourier).

Otro trabajo ilustrativo sobre metodología de análisis de regiones de interés es el presentado por Dhawan [APD96] donde se selecciona una gran variedad de parámetros provenientes de diferentes estructuras (imágenes), para posteriormente y considerando todas ellas, realizar una clasificación. Así, se obtienen estadísticos de segundo orden provenientes de dos fuentes distintas: la descomposición wavelet local y las características de textura de toda la imagen. Por otro lado, para zonas segmentadas sospechosas de contener clusters, se calculan estadísticos de primer orden. Mientras que en el primer grupo de valores obtenidos, no existe ninguno especialmente destacable por su originalidad, en la extracción de parámetros de las posibles clusters segmentados, sí que aparecen algunos parámetros de definición adaptada a las microcalcificaciones como son su número absoluto, número de pixels por microcalcificación, distancia entre centro de masas de microcalcificaciones, etc. Todos estos parámetros tras introducirlos en la red neuronal, clasificarán el cluster como maligno o benigno.

Algunos autores proponen la extracción simultánea de parámetros en los dominios espaciales y espectrales, como realiza Zheng [BZ96]. No son especialmente significativos los parámetros que extrae en el dominio espacial, es decir, de la imagen preprocesada (varianza y energía de la varianza); sin embargo, como dominio transformado escoge la aplicación de la transformada del coseno DCT (de muy escasa aplicación en análisis de imágenes, no así en compresión). De los coeficientes obtenidos tras la aplicación de la DCT, calcula dos parámetros llamados *actividad normalizada* y *cepstral entropy*.

Para la comparación de métodos, como la realizada por Kook [JKK99] entre diferentes estrategias de caracterización de texturas de mamografías, es también necesario un análisis de las ROIs, para posteriormente comparar los resultados que las redes neuronales generarán. Así pues, con independencia de las conclusiones del autor, es interesante destacar la existencia de trabajos que llegan a estudiar y comparar qué parámetros son más adecuados para un determinado objetivo, en este caso, la caracterización de texturas.

Una importante aportación en el análisis de zonas de interés la realizó Wei Qian en [LZ02] proponiendo un esquema para el agrupamiento de microcalcificaciones en clusters. Tomando como entrada para este sistema las microcalcificaciones individualmente detectadas, su agrupamiento en clusters resulta muy importante ya que el interés clínico de calcificaciones aisladas es muy pequeño. Basándose en técnicas de distancia entre elemen-

tos, así como el esparcimiento de las mismas, se realiza su agrupamiento en clusters. Este tipo de agrupamiento resulta muy útil cuando el objetivo final es su clasificación.

Para finalizar esta sección, destacar el trabajo realizado por Wojciech [WMG01] donde como parámetros de entrada de una red neuronal utiliza un conjunto de 20 parámetros obtenidos, entre otros estadísticos habituales, de los coeficientes de la descomposición wavelet packet con dos bases de Daubechies diferentes. Lo novedoso en la selección de los parámetros idóneos es que de un total de 40 considerados inicialmente, finalmente son seleccionados 20 mediante un algoritmo genético.

Como puede observarse son múltiples los parámetros, el número de los mismos a considerar y su procedencia que, los diferentes autores que han realizado su investigación sobre las microcalcificaciones, han considerado. Existe, además una estrecha relación entre la selección de esta variada casuística y el método que se esté empleando, por lo que no parece que haya una convergencia en los parámetros que conviene medir para realizar una segmentación y clasificación adecuadas.

#### 2.3.4. Segmentación, clasificación o diagnóstico.

La emisión de un diagnóstico en general suele ser el objetivo final de los diferentes trabajos realizados sobre microcalcificaciones. Más concretamente, la segmentación de microcalcificaciones, bien como elementos aislados o agrupadas en clusters ha sido el objetivo de la mayor parte de los trabajos realizados hasta el momento. Un paso más adelante en el llamado diagnóstico asistido por ordenador (Computer Aid Design *CAD*) centra su atención en la clasificación de estas microcalcificaciones, emitiendo diagnósticos sobre si pertenecen a anomalías benignas o malignas. Es, por tanto, esta fase de diagnóstico la fase final para la mayoría de los estudios. En ella se presentan los resultados obtenidos, generalmente mediante la representación de las curvas ROC. Previamente a la obtención de dichos resultados se deberá realiza la *toma de decisiones* a partir de una serie de datos que se habrán obtenido de fases anteriores, que pueden ser imágenes o parámetros. Se pueden diferenciar dos estrategias en la toma de decisiones. La primera de ellas basada en la comparación con un umbral y la segunda basada en redes neuronales. Cada una de estas vías tendrán, para los distintos autores, diferentes grados de complejidad o planteamiento.

En la estrategia de comparación con un umbral, la decisión está basada en si se cumple una determinada condición o no. El elemento que se toma para determinar el cumplimiento de la condición puede ser fijo o variable a lo largo de la toma de decisiones. Posteriormente a esta fase de decisión, es habitual encontrar un posterior post-procesado de la imagen (generalmente para los casos de segmentación), donde se *perfilan* las microcalcificaciones [JD93] [MJLV99].

Cuando el elemento de toma de decisiones está basado en redes neuronales artificiales, el proceso que básicamente se sigue consiste en la toma de un cierto número de parámetros que el autor considera significativos, un entrenamiento de la red (para lo que hacen falta casos diagnosticados previamente) y finalmente, la introducción de los parámetros para

que la red realice su toma de decisión.

Si diferenciamos el objetivo perseguido a la hora de la toma de decisiones entre segmentación de microcalcificaciones (o cluster) o clasificación de las mismas, aparecen dos grupos de trabajos bien diferenciados. Los primeros, suelen realizar un planteamiento global del problema (desde la mamografía original hasta la detección), siendo indistinta la estrategia de decisión. Cuando el objetivo es la clasificación de microcalcificaciones o clusters, la mayoría de los trabajos parten de regiones de interés previamente determinadas, tanto de forma automática como manual. Se trata, en gran medida de una continuación de los trabajos previamente realizados, por los mismos autores o por aportaciones de otros investigadores. El elemento que aparece para la toma de decisiones suele ser la red neuronal.

En un primer bloque, se analizarán las aportaciones realizadas por diferentes autores cuando del objetivo de sus trabajos es la segmentación tanto de microcalcificaciones individuales como de cluster. Un trabajo ya presentado en apartados anteriores [MJLV99], se realizan tanto la búsqueda de microcalcificaciones individuales como de clusters. Para la detección de microcalcificaciones individuales, se compara con un umbral global y posteriormente se realiza un refinamiento para la eliminación de falsos positivos, basado nuevamente en la comparación y umbralización. En esta segunda fase de toma de decisiones, el umbral es variable para cada punto que, en caso de resultar como positivo, es tomado como semilla para un crecimiento de regiones en el post-procesamiento de la imagen. Una vez seleccionado el método adecuado para la mejor localización de microcalcificaciones individuales, se localizan, para toda la mamografía clusters de microcalcificaciones. Para ellos, sobre las microcalcificaciones individuales se emplea el criterio de Kopans, que describe un cluster cuando aparecen cinco o más elementos en una región de  $1 \text{ cm}^2$ . Mediante la comprobación de éste, el desplazamiento de ventanas con solapación, se detectan los clusters.

Otro trabajo interesante en cuanto a la toma de decisiones es el empleado en [RNS96] [RNS97], ya comentado previamente por sus aportaciones en otros apartados. En el aspecto relacionado con la segmentación, la realiza en dos fases de umbralización: para la generación de una imagen de probabilidad y posteriormente para determinar un valor mínimo de probabilidad hay que considerar para determinar qué es microcalcificación.

Otros métodos, utilizados por [MNGA98] y [Gun01] para la toma de decisiones esta basada en el método llamado *outlier labelling*. Básicamente, los elementos de las zonas sospechosas son ordenados y posteriormente, mediante un algoritmo basado en la mediana, permite seleccionar aquellos elementos considerados como microcalcificaciones. También está basado en un método de ordenación de los parámetros extraídos en la fase de análisis el trabajo presentado por Murat Bagci [AMB02], que tras un proceso habitual de umbralización, ordena los estadísticos de alto orden HOS y posteriormente realiza la decisión.

El otro gran grupo de elementos de decisión está basado en las redes neuronales artificiales. Son múltiples los ejemplos que pueden encontrarse, como son los de Aydin [BAA99], en que utiliza parámetros provenientes de dos dominios (espacial y frecuencial) diferentes.

También Zheng [BZ96] utiliza ambos dominios en lo que denomina *mixed feature neural network*, *MFNN*. En el trabajo presentado por Yu [SY00], dos redes neuronales son utilizadas para la toma de decisiones en dos puntos del proceso global. Es interesante notar que la primera red sólo se consideran unos pocos parámetros, mientras que en la segunda el número es muy superior. También utiliza dos redes neuronales el trabajo presentado por Zhang [LZ02], mejorando los resultados al lograr eliminar primero los falsos positivos *obvios*, y posteriormente, y basando en parámetros clínicos, realizar una segunda eliminación más rigurosa.

En el trabajo presentado por Kook [JKK99] se realiza una utilización de las redes neuronales para comparar los resultados, y por tanto encontrar la mejor estrategia en la clasificación de texturas para la búsqueda de microcalcificaciones.

Existen también trabajos donde se pretende utilizar las ventajas que ofrecen las redes neuronales, en las que no se indica la forma en que deben tomarse las decisiones, sino que realiza un aprendizaje a base de ejemplos; y los métodos basados en conocimientos definidos y concretos de ciertos parámetros que permiten realizar la toma de decisiones *cuantificable*. Esta estrategia es seguida por Papadopoulos [AP02], donde en la fase de decisiones, aplica en primer lugar una decisión basada en reglas (valores de excentricidad, entropía, intensidad, ...), y posteriormente, una red neuronal. Compara, además, los resultados de aplicar cada método por separado (reglas y redes), o de forma conjunto, mejorándose significativamente los resultados cuando la utilización es conjunta.

La utilización de las redes neuronales está siendo de amplia aplicación en los últimos años, aplicando técnicas avanzadas adaptadas al problema que se pretende resolver, y no sólo como un problema general de clasificación. Una significativa aportación en este campo la presenta Sajda [PS02], donde presenta una arquitectura de reconocimiento de patrones que utiliza una red neuronal piramidal jerárquica (*HPNN hierarchical pyramid/neural network*), que aprende a utilizar la estructura a múltiples resoluciones para la detección de características clínicamente significativas. La arquitectura HPNN consiste en una estructura de redes neuronales jerárquica donde cada red recibe como entradas las características a una determinada escala así como las estructuras generadas por etapas neuronales de niveles inferiores.

Otra novedosa aportación es presentada por Lee [SKL03], que utiliza una red neuronal llamada Shape Cognitron (S-Cognitron), consistente en dos módulos más una capa extra. Los dos primeros módulos utilizan características de orientación de perfiles de primer y segundo orden respectivamente. La capa extra genera una figura 3D que contiene información de curvatura de las etapas anteriores. Finalmente, el proceso finaliza con una capa de clasificación basada en red neuronal probabilística.

También basada en el aprendizaje para la localización de microcalcificaciones está basada la propuesta presentada por El-Naqa [IEN02], llamada *SVM support vector machines*. Éste es un método de aprendizaje basado en la minimización de riesgo cuando se aplican datos fuera del conjunto de elementos de aprendizaje. Se plantea el problema de la detección de microcalcificaciones como un problema de aprendizaje supervisado y

se aplica para el algoritmo de detección. Por las características de este tipo de sistema de aprendizaje, SVM presenta mejores prestaciones cuando se aplica a mamografías que no pertenecen al conjunto empleado para el aprendizaje, ya que no minimiza una función objetiva basada en las muestras del aprendizaje, sino que minimiza el riesgo de un error generalizado.

Finalmente, y dentro de este apartado de aportaciones realizadas en la toma de decisiones en la segmentación, aparece un grupo que basa sus decisiones en fuzzy logic, o lógico borrosa o difusa. Los trabajos presentados por Cheng [HDC98] o Sentelle [SS02] aportan importantes avances en estos temas. El primero de ellos utiliza la fuzzy logic para eliminar estructuras irrelevantes junto con la utilización de un umbral iterativo para la segmentación. En el segundo trabajo, se realiza una aproximación multirresolución y mediante *fuzzy c-means FCM* se realiza una primera segmentación para distinguir rápidamente los tejidos médicamente interesantes (o regiones de interés, correspondientes a una primera fase de análisis). Sobre estas regiones se realiza un análisis más profundo (basado en wavelet para generar una nueva imagen de contraste) que mediante un sistema fuzzy de dos reglas, se combinan la información de intensidad y contraste para obtener elementos miembros de la clase. Posteriormente, mediante umbralización doble, se segmentarán las microcalcificaciones.

Un segundo gran bloque del apartado de toma de decisiones lo constituye la clasificación de microcalcificaciones como lesiones benignas o malignas. Dada la naturaleza del problema a resolver, prácticamente todas las soluciones propuestas, especialmente en los últimos trabajos aparecidos se utilizan esquemas basados en redes neuronales para realizar la clasificación. Otra característica general es la segmentación previa de estas microcalcificaciones, o al menos, regiones de interés donde se ha determinado la existencia de un cluster.

Uno de los primeros trabajos presentado por Dhawan [APD96], utiliza las redes neuronales para clasificar cluster de microcalcificaciones. Para realizar dicha clasificación, de entre un elevado número de parámetros, se seleccionan un subconjunto mediante algoritmos genéticos. Se aplica este algoritmo a ROIs clasificadas como de difícil diagnóstico, en las que resulta complicado determinar si se trata su naturaleza benigna o maligna. Como parámetro de entrada a la red neuronal, se utilizan indicadores de textura, obtenidos a partir de estadísticos de primer y segundo orden, así como información generada tras procesamiento de los coeficientes de la transformada wavelet. Otro trabajo presentado por Kramer [DK98], donde se realiza una clasificación basándose en el llamado *KNN (k-nearest neighbor)*, o clasificador de vecino más cercano, toma como entrada parámetros de texturas del mismo tipo.

Markopoulus en [CM01] desarrolla un método basado redes neuronales para diferenciar entre clusters de microcalcificaciones benignas o malignas. Se obtienen ocho parámetros de las microcalcificaciones, comentadas en los adecuados apartados anteriores. Se compara, además, los resultados de la clasificación obtenidos por tres personas y el sistema automático, mostrando el estudio que los resultados obtenidos por el ordenador son es-

tadísticamente superiores a los obtenidos por las personas en la clasificación.

Aunque la utilización de las redes neuronales es ampliamente empleada para la clasificación, algunos autores como Wojciech [WMG01] cuestiona la utilización exclusivamente del sistema popular *feedforward backpropagation*), ya que hay ocasiones en las que resulta inadecuado. Propone, la utilización de un sistema neuro-fuzzy para la clasificación de casos difíciles de diagnosticar, donde se consiguen otras ventajas sobre los métodos de propagación hacia atrás. La comparativa de resultados demuestra que los sistemas propuestos de inferencia de conocimiento son superiores en los test realizados, por lo que los hacen idóneos para sistemas reales de diagnóstico.

Finalmente, en el sistema propuesto por Rocha [CBRF03], propone un método para la clasificación de microcalcificaciones como radiales o circunscritas, benignas o malignas. Dado que todas estas clases poseen básicamente texturas irregulares, con una amplia variedad de posibilidades dentro de ellas, resulta bastante complicado seleccionar las características adecuadas que permitan su clasificación. En el trabajo se propone la utilización de un sistema clasificador supervisado, tomando como datos ciertos parámetros de la transformada wavelet (no todos ellos) así como la distancia euclídea como elemento para la decisión.

## 2.4. Sistemas reales

A lo largo de todo este capítulo se han presentado las diferentes aportaciones que multitud de grupos de investigadores han divulgado por distintos medios de ámbito científico. Quedaría por añadir, para completar esta presentación del estado del arte, una somera presentación de algunos sistemas comerciales que implementen, al menos en parte, los métodos o técnicas referidas hasta el momento. Se han seleccionado dos empresas: *R2 Technology* y *CAD-X Systems* como ejemplos que cuentan con sistemas de diagnóstico asistido por ordenador CAD, por considerar que muestran aplicaciones reales y comerciales de los avances científicos que previamente se han ido desarrollando.

### OmniCAD<sup>TM</sup> de R2 Technology, Inc.

Una importante empresa, R2 Technology, puede considerarse como una de las pioneras en el diagnóstico asistido por ordenador o CAD. El sistema desarrollado por esta importante empresa está compuesto por una serie de subsistemas integrables de los cuales se describirán el sistema ImageChecker® como un sistema de adquisición y preprocesamiento y posteriormente el sistema OmniCAD<sup>TM</sup> como sistema de diagnóstico asistido por ordenador.

El sistema ImageChecker® digitaliza la mamografía y posteriormente realiza un procesamiento con un software de procesamiento de señal propietario, con el habitual objetivo de resaltar las zonas de interés o ROIs (*regions of interest*). En concreto, persigue dos objetivos concretos:

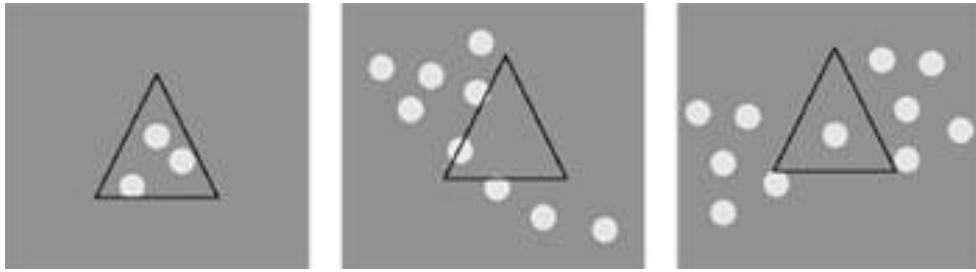


Figura 2.1: *Algoritmo de localización de cluster de microcalcificaciones*

- Resaltar zonas con puntos brillantes, susceptibles de contener clusters de microcalcificaciones.
- Regiones densas, especialmente con líneas radiantes, para la localización de masas.

Las áreas marcadas, además pueden contener algún otro elemento considerado anormal, que deberá ser reconocido por el radiólogo revisando la mamografía. Es importante destacar que no se trata de un sistema de diagnóstico, así como que serán las mamografías originales las que se utilicen para la interpretación por parte del radiólogo. Sólo se trata de un sistema para marcar las zonas de interés.

El sistema realiza una digitalización utilizando un digitalizador de película de 50-micron y 12 bit de resolución. Una vez escaneado, el algoritmo basado en redes neuronales emplea en torno a un billón de operaciones por película, lo que supone unos cuatro minutos por caso. Para la visualización de las ROIs se emplean monitores de baja resolución, ya que el objetivo es indicar mediante símbolos (triángulo para microcalcificaciones y asterisco para masas), aquellas zonas donde el radiólogo deberá realizar una revisión sobre unidades de exposición convencionales. Será decisión del radiólogo realizar o no una modificación del diagnóstico.

En la figura 2.1 se observa el resultado de localización de zonas que podrían contener cluster, apareciendo marcadas con un triángulo. No todos los puntos brillantes aparecerán como ROIs, imponiendo unos criterios mínimos aceptados de forma generalizada para indicar que se trata de un cluster, como es que aparezcan más de dos elementos y que la separación entre los puntos que se consideran parte de un clusters no sea superior a 2.5 mm. También puede observarse en la figura 2.2 el resultado que se presenta al radiólogo como resultado del procesamiento de búsqueda de ROIs.

Este sistema ha obtenido el certificado de calidad ISO 9001 y ha sido aprobado por el Ministerio de Salud de Japón para realizar las campañas de screening en este país.

Para ampliar las prestaciones de este sistema, se presenta también una nueva fase denominada OmniCAD<sup>TM</sup>, con el objetivo de ser un sistema abierto que, a partir del sistema descrito anteriormente, ImageChecker®, realice un diagnóstico asistido por ordenador CAD así como otro tipo de análisis computacional de variado procesado de imagen de diferentes modalidades. Las siglas *Omni* pretenden destacar ciertas características del



Figura 2.2: ROIs detectadas en una mamografía: un cluster y una masa



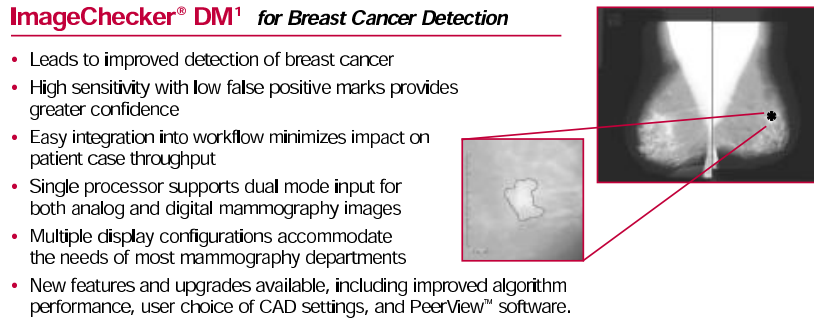


Figura 2.3: Localización de una masa detectada.

sistema:

- O: *Open* o sistema abierto.
- M: *Multi-modality* o sistema de múltiples aplicaciones.
- N: *Network connected* o conectado a una red.
- I: *Innovative* o innovador

Este sistema se pretende que sea abierto en el sentido de aceptar cualquier tipo de mamografía, tanto basada en película digitalizada como obtenida mediante radiología digital. También se pretende que se integre en un sistema RIS utilizando el interfaz DICOM.

En la figura 2.3 se observa el diagnóstico efectuado en la localización de una masa en una mamografía.

### CAD-X System

Probablemente sea CAD-X System la empresa puntera en el diagnóstico asistido por ordenador junto con su sistema *Second Look*®, empleado para la detección automática del cáncer de mama. Este sistema que apareció en el mercado cuando ya existían otros, consiguió en 12 meses que sus diagnósticos fueran aprobados por la FDA, lo que supone un hito importante en el mundo del CAD. Según la empresa, se incrementa en un 23 % el número de cancer que pueden ser detectados, así como un adelanto en 15 meses en el diagnóstico.

El sistema es capaz de procesar 15 casos por hora, permitiendo además la exportación de imágenes a PACS utilizando el interfaz DICOM. Al igual que la mayoría de estos sistemas, permite la utilización de mamografía digital así como la basada en películas, ya que es ampliamente aceptado que el proceso de transición a equipos de sensores digitales llevará tiempo.

El proceso que sigue este sistema, para el usuario es muy simple, compuesto por cuatro fases:

- Introducción de la información del paciente mediante un sistema informático.
- Carga de las películas (caso de estar basadas en película).
- Generación de *Mammagraph<sup>TM</sup>*, que es un documento (electrónico o impreso) donde aparece indicado el diagnóstico realizado.
- Comparación, por parte del radiólogo, para comprobar si alguna área ha sido pasada por alto.

Como características presentadas por la empresa, tiene una sensibilidad del 89 % sin que se produzca un incremento significativo en el tiempo de trabajo 0.5 % ó 17 segundos.

Este sistema puede ser utilizado para las campañas de screening ya que genera un documento con las áreas donde se distinguen microcalcificaciones y masas mediante unos indicadores llamados *Calcmarks* y *Massmarks*. Dado que la mamografía es la técnica estrella para la localización de anomalías malignas no palpables, los sistemas CAD como el presentado por esta empresa pueden incrementar en un 15 % la detección, según aparece referenciado en la revista *Clinical Radiology* de 1994, en su volumen 49, en un artículo de E. D. Anderson y otros.

Finalmente, esta empresa cuenta con un sistema en desarrollo, denominado *Second Look Digital<sup>TM</sup>*, actualmente sólo en uso para investigación, enfocado para radiología digital e integrada en sistemas PACS.

En la figura 2.4 se puede observar el resultado que se mostrará al radiólogo como un segundo diagnóstico, donde aparecen marcadas las microcalcificaciones o masas encontradas.

Este resultado será utilizado por el radiólogo para comparar el diagnóstico realizado por el sistema de forma automática con su propio diagnóstico, mediante la utilización de, por ejemplo, monitores de alta resolución. En la figura 2.5 se puede observar esta comparación donde el radiólogo podría volver a centrar su atención en zonas indicadas por la aplicación así como modificar su diagnóstico.

## 2.5. Conclusiones

Como ha podido observarse, el problema general de la detección y clasificación de microcalcificaciones no está totalmente resuelto, realizándose aportaciones continuas en este campo por diferentes autores. El problema de la detección de clusters, o mejor, de ROIs que contiene clusters está prácticamente resuelto. Sin embargo, la detección individual de cada una de las microcalcificaciones que los componen y la extracción correcta de su contorno es aún un problema que admite mejoras en los diferentes métodos propuestos.

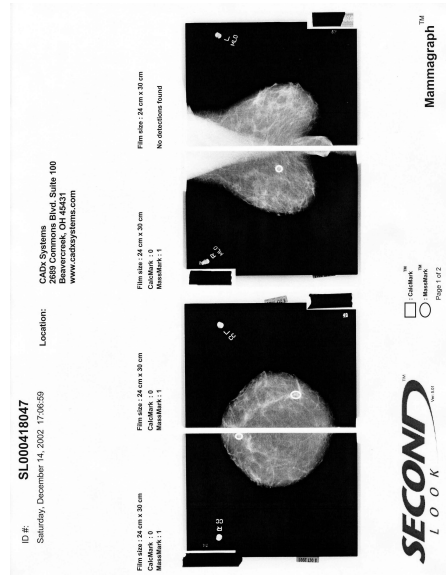


Figura 2.4: Ejemplo de documento Mammagraph™ resultado de un diagnóstico



Figura 2.5: Comparación de resultados utilizando Mammagraph™ y monitores de alta resolución

En cuanto al problema de la clasificación, aún queda bastante por avanzar, siendo este un campo donde se están realizando las aportaciones más novedosas en los distintos estudios que se realizan. La exacta localización y el contorno de las microcalcificaciones que componen los clusters pueden aportar información de interés a los clasificadores, además de la variada información ya empleada en la mayoría de los trabajos.

Otra característica general de los métodos propuestos es la amplia variedad de las bases de datos utilizadas, e incluso dentro de bases de datos de amplia difusión, la selección de un determinado subconjunto de casos que para cada tipo de estudio se considera más adecuada su utilización. Esto implica, además, la dificultad e incluso no conveniencia de realizar comparaciones entre métodos basándose únicamente en los resultados presentados por los autores.

Para concluir este capítulo, resultaría interesante señalar que el campo de la detección de microcalcificaciones se encuentra en estos momentos entre la investigación (con unos sólidos fundamentos científicos) y la ingeniería (aplicación a sistema de funcionamiento real). Es aún un campo de investigación con grandes posibilidades y donde quedan muchos aspectos que mejorar y resolver.

## Parte II

Descripción de los Métodos Científicos  
empleados: Revisión de Wavelet.



## Parte III

# Metodología y Resultados





Parte IV  
Apéndices



# Bibliografía

- [AA99] Arranz F Arizcun A. Cáncer de mama. *Secretariado de Publicaciones e Intercambio Científico, Universidad de Valladolid*, 59:239–240, 1999.
- [AMB02] A. Enis Çetin A. Murat Bagci, Yasemin Yardimci. Detection of microcalcification clusters in mammogram images using local maxima and adaptative wavelet transform analysis. *International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing IEEE*, 4:3856–3858, 2002.
- [AP02] A. Likas A. Papadopoulou, D.I. Fotiadis. An automatic microcalcification detection system based on a hybrid neural network classifier. *Artificial Intelligence in Medicine*, (25):149–167, 2002.
- [APD96] Christine Kaiser-Bonasso Myron Moskowitz Atam P. Dhawan, Yateen Chitre. Analysis of mammographic microcalcifications using gray-level image structure features. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15(3):246–259, 1996.
- [AVO98] A. S. Willsky A. V. Oppenheim. *Señales y Sistemas*. Prentice Hall, 1998.
- [AVO00] R.W. Schafer A. V. Oppenheim. *Tratamiento de señales en tiempo discreto*. Signal Processing Series. Prentice Hall, 2000.
- [BA95] Castronovo V. Bellahcène A. Increased expression of osteonectin and osteopontin two bone matrix proteins in human breast cancer. *Am J Pathol*, 146:95–100, 1995.
- [BAA99] Farzin Aghdasi B. Aydin Alaylioglu. A wavelet neural network for the detection of microcalcifications in multiscale enhanced digitised mammograms. *AFRICON IEEE*, 1(1):389–394, 1999.
- [BZ96] Laurence Clarke Baoyu Zheng, Wei Qian. Digital mammography: Mixed feature neural network with spectral entropy decision for detection of microcalcifications. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15(5):589–597, 1996.
- [CBRF03] DÍbio Leandro Borges Cristiane Bastos Rocha Ferreira. Analysis of mammogram classification using a wavelet transform decomposition. *Pattern Recognition Letters*, (24):973–982, 2003.

- [CM01] Konstantinos Koufopoulos Vasiliki Kyriakou John Gogas Christos Markopoulos, Efstratios Kouskos. Use of artificial neural networks (computer analysis) in the diagnosis of microcalcifications on mammography. *European Journal of Radiology*, (39):60–65, 2001.
- [CMWQ89] R.R. Coifman, I. Meyer, M.V. Wickerhauser, and S. Quake. Signal processing and compression with wave packet. *Proceedings of the Conference of Wavelets*, 1989. Marsella.
- [Dau88] I. Daubechies. Orthonormal bases of compactly supported wavelets. *Commun. Pure and Applied Math.*, pages 909–996, 1988.
- [Dau92] I. Daubechies. *Ten Lectures on Wavelets*. Society for Industrial and Applied Mathematics, 1992.
- [D.B99] Kopans D.B. *Radio...* Marban, 1999.
- [Dip02] Sabine Dippel. Multiscale contrast enhancement for radiographies: laplacian pyramid versus fast wavelet transform. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(4):343–353, 2002.
- [DK98] Farzin Aghdasi Dani Kramer. Classification of microcalcifications in digitised mammograms using multiscale statistical texture analysis. *Proceedings of the South African Symposium on Communications and Signal Processing IEEE*, pages 121–126, 1998.
- [dS99] Servicio Andaluz de Salud. Detección precoz del cáncer de mama en andalucía. protocolo de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Technical report, Consejería de Salud. Junta de Andalucía, 1999.
- [EA.96] Krupinski EA. Visual scanning patterns of radiologists searching mammograms. *Acad Radiol*, 3:137–144, 1996.
- [Fra84] Frappart. Structure and compositum of microcalcifications. *Human Pathology*, 15:880–889, 1984.
- [Gab64] D. Gabor. Theory of communication. *Journal of the IEE*, 93:429–457, 1964.
- [GB98] Antonio Picariello Giuseppe Boccignone, Angelo Chianese. Entropy-based detection of microcalcifications in wavelet space. *Proceedings of the 1998 International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing IEEE*, 5:2713–2716, 1998.

- [GB00] Antonio Picariello Giuseppe Boccignone, Angelo Chianese. Computer aided detection of microcalcifications in digital mammograms. *Computers in Biology and Medicine*, (30):267–286, 2000.
- [GS96] T.Ñguyen G. Strang. *Wavelets and Filter Banks*. Wellesley Cambridge Press, 1996.
- [Gul00] Thor Ole Gulsrud. Optimal filter for detection of clustered microcalcifications. *Proceedings of the IEEE International Conference on Pattern Recognition ICPR 2000*, 1:508–511, 2000.
- [Gun01] Dadang Gunawan. Microcalcification detection using wavelet transform. *Pacific Rim Conference on Communications, Computers and signal Processing IEEE*, 2:694–697, 2001.
- [GVdWD99] P. Scheunders G. Van de Wouwer and D. Van Dyck. Statistical texture characterization from discrete wavelet representations. *IEEE Transactions on Image Processing*, 8(4):592–598, 1999.
- [HDC98] Rita I. Freimanis Heng-Da Cheng, Yui Man Lui. A novel approach to microcalcification detection using fuzzy logic technique. *IEEE Transactions on Medial Imaging*, 17(3):442–450, 1998.
- [Her88] Herm88. Microcalcifications. *Radiology...*, 1:1–4, 1988.
- [HL97] Shih-Chung B. Lo Huai Li, K. J. Ray Liu. Fractal modeling and segmentation for the enhancement of microcalcifications in digital mammograms. *IEEE Transactions on Medial Imaging*, 16(6):785–798, 1997.
- [IEN02] Miles N. Wernick Nikolas P. Galatsanos Robert M.Ñishikawa Issam El-Naqa, Yongyi Yang. A support vector machine approach for detection of microcalcifications. *IEEE Transactions on Image Processing*, 21(12):1552–1563, 2002.
- [ipH95] The image processing Handbook. *John C. Russ*. CRC Press, 1995.
- [Jai96] A. K. Jain. *Fundamental of Digital Imaging Processing*. Academic, 1996.
- [JD93] Johann Friedrich Desaga Joachim Dengler, Sabina Behrens. Segmentation of microcalcifications in mammograms. *IEEE Transactions on Medial Imaging*, 12(4):634–642, 1993.
- [JKK97] Koun Sik Song Hyun Wook Park Jong Kook Kim, Jeong Mi Park. Adaptive mammographic image enhancement using first derevative and local statistics. *IEEE Transactions on Medial Imaging*, 16(5):495–502, 1997.

- [JKK99] Hyun Wook Park Jong Kook Kim. Statistical textural features for detection of microcalcifications in digitized mammograms. *IEEE Transactions on Medial Imaging*, 18(3):231–238, 1999.
- [LP97] S. S. Iyengar L. Prasad. *Wavelet analysis with applications to image processing*. CRC Press, 1997.
- [LZ02] W. Qian L. Zhang, R. Sankar. Advances in micro-calcification clusters detection in mammography. *Computers in Biology and Medicine*, (32):515–528, 2002.
- [M.85] Lanyi M. Morphologic analysis of microcalcifications. a valuable differential diagnostic system for early detection of breast carcinomas and reduction of superfluous exploratory excisions. *Radiology...*, 1:1–4, 1985.
- [Mal89] S. Mallat. A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation. *IEEE Trans. on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 11:674–693, 1989.
- [Mey93] Y. Meyer. Wavelets: Algorithms and applications. Technical report, Society for Industrial and Applied Mathematics, 1993.
- [MF00] Nava E. Mata, R. and Sendra F. Microcalcificatin detection using multiresolution techniques. *Proceedings of the IEEE International Conference on Pattern Recognition ICPR 2000*, 4:344–348, 2000.
- [MJLV99] Arturo J. Méndez Miguel Souto María J. Lado, Pablo G. Tahoces and Juan J. Vidal. A wavelet-based algorithm for detecting clustered microcalcifications in digited mammograms. *Med. Phys.*, 26(7):1294–1305, 1999.
- [MNGA98] A. Enis Cetin M.Ñafi Gürcan, Yasemín Yardimci and Rashid Ansari. Microcalcification detections using adaptative filtering and gaussianity tests. *Computational Imaging and Vision. Digital Mammography*, 13:157–164, 1998.
- [MNGC97] Yasemín Yardimci M.Ñafi Gürcan and A. Enis Cetin. Automated detencion and enhancement of microcalcification in mammograms using nonlinear subband decomposition. *ICASSP*, 1:157–164, 1997.
- [MR00] Nava E. Martinez-Morillo M. Sendra F. Mata R., Vidal E. Detection of microcalcifications by means of multiscale methods and statistical techniques. *Journal of Digital Image*, 13(2):221–225, 2000.
- [MRF01] Nava E. Mata R. and Sendra F. Análisis multiescala de mamografías y localización de zonas sospechosas de contener clusters. *II Jornadas de Radiología Digital*, 2001. Torremolinos.

- [NQ88] S.H. Nawab and T.F. Quatieri. *Advanced Topics in Signal Processing*, chapter Short-Time Fourier Transform. Prentice-Hall, 1988.
- [OP92] Rioul O. and Duhamel P. Fast algorithms for discrete and continuous wavelet transforms. *IEEE Transactions on Information Theory*, 38(2):586–569, 1992.
- [PAF97] Walter H. Ku Pearse A. Ffrench, James R. Zeidlet. Enhanced detectability of small objects in correlated clutter using improved 2-d saptative lattice algorithm. *IEEE Transactions on Image Processing*, 6(3):383–398, 1997.
- [Pap77] A. Papoulis. *Signal Analysis*. McGraw-Hill, 1977.
- [Por80] M.R. Portnoff. Time-frequency representation of digital signals and systems based on the short-time fourier analysis. *IEEE Trans. on ASSP*, 28:55–69, 1980.
- [Pra91] W. K. Pratt. *Digital Image Processing*. Wiley Interscience. John Wiley and Sons, 1991.
- [PS02] John Pearson Paul Sajda, Clay Spence. Learning contextual relationships in mammograms using a hierarchical pyramid neural network. *IEEE Transactions on Image Processing*, 21(2):239–250, 2002.
- [RH99] Ruth English Ralph Highnam, Mike Brady. Detecting film-screen artifacts in mammography using a model-based approach. *IEEE Transactions on Medial Imaging*, 18(10):1016–1024, 1999.
- [Ris00] Ester Ristori. *Localizacion de masas*. PhD thesis, Universidad de Málaga, 2000.
- [RNS96] Hee Il Hahn Robin N. Strickland. Wavelet transforms for detecting microcalcifications in mammograms. *IEEE Transactions on Medial Imaging*, 15(2):218–229, 1996.
- [RNS97] Hee Il Hahn Robin N. Strickland. Wavelet transform methods for object detection and recovery. *IEEE Transactions on Image Processing*, 6(5):724–735, 1997.
- [sfwsond94] Threshold selection for wavelet shrinkage ofñoisly data. Donoho, d.l.; johnstone, i.m. *Proceedings of the 16th Annual International Conference of the IEEE. Engineering in Medicine and Biology Society*, 1:24–25, 1994.
- [SKL03] Chein-I Chang Chien-Shun Lo Tain Lee Giu-Cheng Hsu Chin-Wen Yang San-Kan Lee, Pau-choo Chung. Classification of clustered microcalcifications using a shape cognitron neural network. *Neural Networks*, (16):121–132, 2003.

- [SS02] M.A. Sutton S. Sentelle, C. Sentelle. Multiresolution-based segmentation of calcifications for the early detection of breast cancer. *Real-Time Imaging*, (8):237–252, 2002.
- [SY00] Ling Guan Songyang Yu. A cad system for the automatic detection of clustered microcalcifications in digitized mammogram films. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 19(2):115–126, 2000.
- [TCW98] Nicolaos B. Karayiannis Ted C. Wang. Detection of microcalcifications in digital mammograms using wavelets. *IEEE Transactions on Medial Imaging*, 17(4):498–509, 1998.
- [TN99] Heinz-Otto Peitgen ThomasÑetsch. Scale-space signatures for the detection of clustered microcalcifications in digital mammograms. *IEEE Transactions on Medial Imaging*, 18(9):774–786, 1999.
- [TP91] Souto M. Gonzalez C. Gomez L. amd Vidal J.J. Tahoces P.G., Correa J. Enhancement of chest and breast radiographs by automatic spacial filtering. *IEEE Transactions on Image Processing*, 10(3):330–335, 1991.
- [WMG01] Atam P. Dhawan Wojciech M. Grohman. Fuzzy convex set-based pattern classification for analysis of mammographic microcalcifications. *Pattern Recognition*, (34):1496–1482, 2001.
- [WMM92] Rangaraj M. Rangayyan Joseph Edward Leo Desautels William Mark Morrow, Raman Bhalachandra Paranjape. Region-based constrast enhancement of mammograms. *IEEE Transactions on Medial Imaging*, 11(3):392–405, 1992.