

ARTÍCULO

Diseño de software para la estimación de la relación de volumen tumor/mama a partir de mamografía.

Daniella Laya¹, Eduardo Urrea¹, Jorge Rodríguez¹, Pedro Linares¹, Felipe Saldivia², Aldo Reigosa³.

Salus

RESUMEN

A nivel mundial es elevado el número de mujeres que sufren de cáncer de mama y, en muchos casos, éste es detectado en un estado avanzado. El tratamiento quirúrgico es parte de la terapéutica habitual para tratar de erradicar la enfermedad. En estos casos, el médico debe decidir si hacer una mastectomía radical o una cirugía preservadora del seno basándose en su apreciación sobre la relación volumétrica que existe entre la mama y el tumor, entre otros parámetros. Actualmente esta estimación se realiza a partir de las mamografías de la paciente y del tacto del especialista, tarea que resulta difícil porque implica hacer una reconstrucción mental de un objeto tridimensional a partir del tacto externo y de un par de proyecciones bidimensionales. Esto se traduce en frecuente disparidad de criterios por parte de médicos frente a un mismo caso a causa de la subjetividad con la cual se hace la estimación. Este trabajo propone el desarrollo de un software que recibiendo como entrada dos mamografías de la paciente, previamente digitalizadas, permita al especialista obtener una reconstrucción tridimensional de la mama y el tumor, estimando matemáticamente la relación volumétrica tumor/mama, de manera que aporte al especialista información más objetiva en este aspecto para decidir que tipo de intervención quirúrgica es la más adecuada.

Palabras clave: cáncer de mama, cirugía preservadora, estimación volumétrica, reconstrucción tridimensional.

ABSTRACT

Design of a software for estimating tumor/breast volume ratio from mammographies.

The number of women suffering from breast cancer is high worldwide, and in many cases the disease is at an advanced state when detected. Surgical treatment is part of the current therapeutics to eradicate the disease. In such cases, the physician must decide whether to perform a radical mastectomy or a breast conservation surgery, based, among other factors, on his/her judgment about

breast/tumor volumetric ratio. Nowadays, this estimation is done on the basis of data from both the patient's mammography and palpation by the specialist. This is a difficult task because it involves making a mental reconstruction of a three-dimensional object out of data from external palpation plus a couple of bi-dimensional projections. This procedure frequently results in a disparity of the criteria offered by the various clinicians dealing with the same case, due to the subjectivity associated with such estimation. Consequently, we propose to develop a software tool able to make a three-dimensional reconstruction of the breast and the tumors, based on mammographic images, and calculate the breast-tumor volumetric relationship, in order to provide specialists with more objective information upon which to decide on the most advisable type of surgical intervention.

Key words: breast cancer, breast conservation surgery, breast-tumor volumetric relationship, three-dimensional reconstruction.

INTRODUCCIÓN

Uno de los tratamientos mas utilizados para el cáncer de mama es la cirugía, la cual consiste en remover el tumor por medio de una intervención quirúrgica. En este sentido, la conservación del seno es un aspecto fundamental que se debe tener presente en todo momento. Para la mujer este hecho afecta directamente su condición psicológica, incluso mucho más que su condición física, y es por ello que en la actualidad se buscan medidas alternativas que eviten de una manera u otra una mastectomía total (1,2).

La decisión de realizar una mastectomía radical o una cirugía conservadora mamaria está basada, entre otros criterios, en la apreciación que tiene el especialista de la relación volumétrica que existe entre la mama y el tumor. Esta relación es estimada a partir de las proyecciones mamográficas en 2D de la paciente y de la palpación que realiza el médico, presentándose, no en pocas ocasiones, disparidad de criterios entre médicos frente a un mismo caso (3,4).

El cáncer de mama ha sido una enfermedad relativamente común a lo largo de la historia. Durante la época del Renacimiento (siglos XVI y XVII) se emplearon tratamientos quirúrgicos brutales y mutilantes, que impulsaron el diseño de instrumentos para comprimir la base del seno con el fin de facilitar su amputación (5,6).

La evolución de un método estandarizado, efectivo y mundialmente aceptado para el tratamiento del cáncer de mama solo se logró con los esfuerzos de William S. Halsted, quien estructuró la cirugía como una disciplina científica aplicada a

¹ Centro Multidisciplinario de Visualización y Computo Científico (CEMVICC) – Facultad de Ciencias y Tecnología, Universidad de Carabobo

² Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño"

³ Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas (CIMBUC) – Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo

Correspondencia: Pedro Linares

E-mail: plinares@uc.edu.ve

Tel: + 58 241 8678243

Financiamiento: Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación, FONACIT, Proyecto Iniciativa Científica del Milenio.

Recibido: Enero 2008

Aceptado: Julio 2008

una rigurosa metodología de procedimientos, por lo que es considerado el fundador de la cirugía moderna (6). La mastectomía radical era conocida como el prototipo de cirugía oncológica en la que la esencia era la extirpación de la piel junto con los dos músculos pectorales, la glándula mamaria, los ganglios linfáticos supraclaviculares y los ganglios de los 3 niveles de la axila. La remoción de los ganglios axilares durante el procedimiento se basaba en el concepto de que la diseminación del cáncer de mama ocurría en forma escalonada: primero a los ganglios axilares y de allí a la circulación sistémica. Sin embargo, en el año 1972 comienza una de las más importantes innovaciones en el tratamiento del cáncer de mama como lo es la cirugía preservadora de la mama (CPM). Con la idea del doctor Umberto Veronesi, en Milán (1980), se propone la mastectomía preservadora y la cuadrantectomía, y en adición se cuenta con los estudios de Bernard Fisher del National Cancer Institute de Estados Unidos (1991), donde se concluye que las pacientes podrían ser tratadas en forma segura con cirugía preservadora de la mama y radioterapia. De esta manera se derrumba el paradigma halstediano vigente por más de 100 años (5,7).

En uno de sus trabajos, Veronesi realizó un ensayo con un grupo de pacientes en Estadio I. A una mitad se le practicó una mastectomía radical de Halsted y a la otra un tratamiento conservador basado en cuadrantectomía más disección axilar de 3 niveles, con radioterapia a la glándula mamaria, dando esto como resultado, tras 18 años de seguimiento, similitud en cuanto a la sobrevivida y periodo libre de la enfermedad. Ello dio origen al inicio de la era moderna del tratamiento conservador de la glándula mamaria en estadios I y II de cáncer de mama. Sin embargo, inicialmente, este nuevo tratamiento propone realizar una cirugía preservadora mamaria tomando en cuenta el tamaño del tumor, por lo que se indicaba su aplicación solo en casos donde el tumor medía menos de 2 centímetros (7).

A pesar de esto se observó que algunas pacientes que cumplían esta condición recaían localmente antes del primer año de seguimiento, y fue visible el hecho de que estas eran mujeres cuyo volumen mamario era pequeño. En base a esto se deriva, en el año 1973, el criterio de la relación tumor/mama (RTM), la cual determina el examinador tomando como información base la palpación pura del volumen mamario y tumoral. Esto representaba un problema, ya que la estimación era realizada siempre de forma subjetiva, y era muy difícil determinarla tanto en mamas de gran tamaño como en mamas de reducido volumen, por lo que frecuentemente se convertía en un parámetro generador de discrepancia al momento de que se evaluara la paciente en un servicio donde convergen las apreciaciones de varios especialistas (8).

Recientemente se ha incorporado a la cirugía de la mama la técnica del ganglio centinela, que consiste en la identificación del primer ganglio hacia donde drena el tumor localizado en

la glándula mamaria. Básicamente, es determinar si el primer ganglio axilar está afectado por la enfermedad, y en caso negativo, no se recurre a la extirpación total de la axila (vaciamiento de los ganglios de la axila o linfadenectomía axilar), algo que era obligatorio hasta hace unos pocos años (9,10).

En el campo de la informática, en relación al cáncer de mama, diferentes grupos han dedicado esfuerzos importantes en la elaboración de software para el diagnóstico de cáncer de mama a partir de mamografías digitales (12-15). Entre ellos destacan: la Universidad Politécnica de Mataró en España, en donde se está desarrollando una nueva herramienta de software, con la intención de detectar de forma automática el cáncer de mama y discriminar las mamografías benignas de las malignas (11).

En este orden de ideas, un grupo de investigadores de la Universidad de Viena han desarrollado un software basado en mamografías por Resonancia Magnética (MRI), específicamente Dynamic Contrast Enhanced MRI (DCE - MRI), conocido como Mammo Explorer (16,17). Allí se diseñó una aplicación que a partir de las imágenes MRI, reconstruye el tumor y la mama, mediante una representación 3D. Sin embargo, las mamografías basadas en MRI son más costosas y mucho menos accesibles que las mamografías tradicionales, y además requieren como precondition pacientes no claustrofóbicas.

Por otro lado, hasta la fecha no se conoce de publicación alguna que trate sobre un sistema computarizado para determinar la RTM, basado en las imágenes mamográficas de rutina, las cuales son de menor costo y de amplia distribución.

Fundamentado en estas premisas, con este trabajo se pretende desarrollar un software que haga una reconstrucción tridimensional de la mama y del tumor a partir de mamografías convencionales para estimar la relación volumétrica tumor/mama, en función de aportar al especialista información más objetiva que apoye la toma de decisión en relación al tipo de intervención quirúrgica más adecuada.

MATERIALES Y MÉTODOS

El desarrollo de una aplicación informática como la que se plantea en este trabajo, supone un proceso de segmentación de la mama y del tumor sobre las mamografías convencionales, previamente digitalizadas de la paciente; un proceso de reconstrucción tridimensional a partir de las imágenes ya segmentadas y un proceso de estimación volumétrica a partir de la reconstrucción tridimensional realizada. La digitalización de las placas mamográficas puede llevarse a cabo usando un scanner especial de rayos X, o simplemente fotografiando con una cámara digital, la mamografía sobre el negatoscopio. La aplicación, recibe como entrada dos mamografías convencionales digitalizadas, en orientaciones cráneo-caudal y lateral,

y ofrece la oportunidad al especialista de identificar la mama y el tumor dibujando una curva a mano alzada directamente sobre las imágenes. Esta curva, en realidad está controlada por una estrategia de detección de contorno, conocida como *Intelligent Scissors* (18), que evita que la falta de destreza del usuario desvíe la curva lejos del contorno que se está delineando. Una vez segmentadas la mama y el tumor en ambas mamografías, tanto las imágenes como los contornos delineados son mapeados sobre dos planos en el espacio. Estos dos planos pueden ser desplazados horizontal y verticalmente por el especialista hasta colocar ambas imágenes en la posición coherente una respecto de la otra, tal como aparecerían sobre la mama real. A partir de esta información, el sistema inicia una reconstrucción volumétrica, tanto de la mama como de la cápsula convexa del tumor, usando una estrategia basada en conexión de contornos (19,20), presentando un modelo visual 3D de los mismos. Adicionalmente, en base a la estimación volumétrica realizada se calcula la relación de volumen entre mama y tumor, la cual es presentada en forma de un índice al especialista. Para el desarrollo de esta propuesta se diseñó e implementó una herramienta interactiva de software en lenguaje *Java*, usando librerías de gráficos 3D para *Java* basadas en el estándar *OpenGL*, conocida como *Jogl* permitiendo que sea ejecutada en un computador personal convencional.

Segmentación. Como se indicara en la sección anterior, el primer paso del proceso de reconstrucción y estimación volumétrica consiste en identificar, sobre las imágenes mamográficas de entrada, las regiones correspondientes a la mama y al tumor. Una vez probados algunos esquemas de segmentación y detección automáticos basados en filtros (21) y en contornos activos (22,23) con resultados deficientes, especialmente en la segmentación del tumor, se decidió implementar un esquema semiautomático que permitiera la participación del especialista, con el objeto sumar su experticia al proceso de reconocimiento. En tal sentido, se acogió una estrategia de detección de contornos interactiva que está a medio camino entre las técnicas completamente automáticas y las completamente manuales, conocida como *intelligent scissors* (18). Esta estrategia de segmentación permite delimitar regiones en imágenes con rapidez y exactitud con simples movimientos del ratón. Cuando el cursor del ratón se aproxima al borde del objeto, la curva que va siguiendo el movimiento del ratón se adhiere a la frontera como si tuviera autonomía de comportamiento (cable vivo). De esta manera, el usuario no tiene que trazar una curva exacta sobre el borde de la región de interés, sino arrastrar el cable vivo próximo a la frontera de interés y la curva “sabrá” adherirse a la frontera correcta.

La definición de la frontera vía *intelligent scissors* es formulada como un problema de búsqueda en grafos donde el objetivo es encontrar el camino óptimo entre un píxel inicial y un píxel destino. Es decir, se define la imagen como un grafo $G=(V,A)$, donde V es el conjunto de píxeles y A es el conjunto

de arcos entre píxeles, tal que el arco $\langle p_i, p_j \rangle \in A$ si p_i está en la 8-vecindad de p_j . Adicionalmente, cada arco tiene un costo asociado, el cual viene dado por una función local de costo que contempla tres componentes funcionales que dependen del Laplaciano, $f_z(q)$, la magnitud del gradiente, $f_g(q)$, y la Dirección de gradiente, $f_d(p,q)$.

En definitiva, la función local de costo $l(p,q)$ del píxel p al píxel vecino q (de su 8-vecindad), viene dada por:

$$L(p,q) = \omega_z \cdot f_z(q) + \omega_g \cdot f_g(q) + \omega_d \cdot f_d(p,q)$$

Donde, ω es el peso asociado a la correspondiente función característica. El costo óptimo es definido como el mínimo costo acumulado desde un píxel inicial hasta un píxel destino, entendiendo como costo acumulado la suma de los costos locales.

En la figura 1 se aprecia el cable vivo sobre una porción de la frontera de un tumor delineado por el usuario sobre una mamografía.

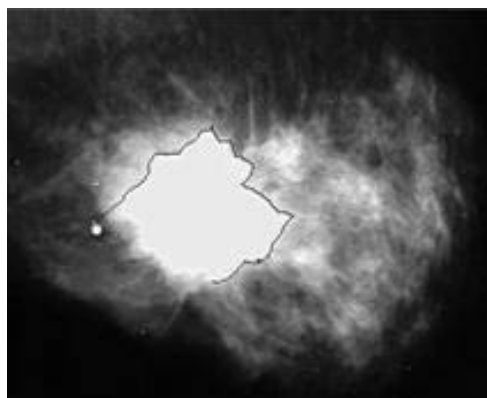


Figura 1. Contorno tipo “cable vivo” delineado con la herramienta *intelligent scissors*.

Reconstrucción 3D La reconstrucción 3D de la mama y el tumor a partir de las proyecciones mamográficas sigue un proceso *ad hoc* consistente de dos etapas: correspondencia y reconstrucción.

Una vez delineados los contornos de mama y tumor en ambas mamografías de entrada, éstas son mapeadas sobre sendos planos, ortogonales entre si. A partir de este momento, tiene lugar la etapa de correspondencia, la cual consiste en desplazar horizontal y verticalmente los planos hasta que las mamografías “calcen” una respecto de la otra, es decir que se logre la correspondencia espacial entre ambas proyecciones. Una vez realizada la correspondencia, se tendrán dos curvas en el espacio asociadas a los contornos de la mama, la cráneo-caudal sobre una sobre el plano $y=a$ y la otra lateral pura sobre el plano $x=b$, así como dos contornos cerrados asociados al tumor.

A partir de esta información es posible estimar una aproximación del volumen original asociado a la mama y el tumor. Para el caso de la reconstrucción de la mama, se usó el conocimiento anatómico que permite definir la base de la mama como una semi-elipse. Los ejes de dicha base elipsoidal están determinados por las proyecciones de las curvas sobre el plano XY ($z=0$), tal como lo muestra la Fig. 2.

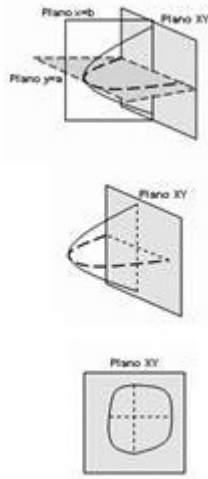


Fig. 2. Construcción de la base semi-elipsoidal de la mama.

Como puede apreciarse en la figura, el sistema de ejes producto de proyectar las curvas en el plano XY, no necesariamente será simétrico, por lo tanto, la forma semi-elipsoidal es en realidad cuatro trozos de elipses distintas, una por cuadrante.

Una vez definida la base, se va desplazando el plano de proyección XY en dirección Z positivo, obteniendo nuevos juegos de ejes y nuevas semi-elipses correspondientes a la superficie aproximada de la mama, tal como lo muestra la figura 3.

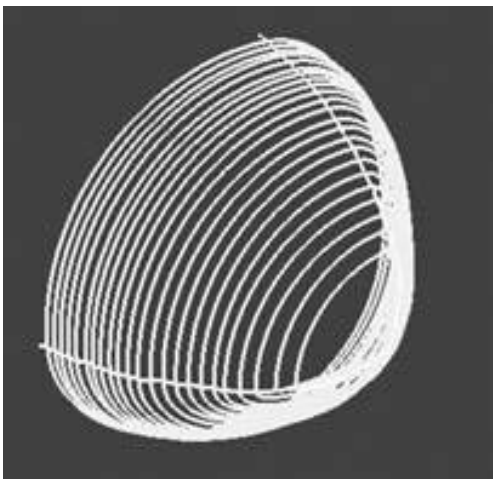


Fig. 3. Reconstrucción 3D de la mama.

Una vez generado el conjunto de contornos, un algoritmo básico de conexión de contornos (11) es aplicado para producir un mallado triangular que represente la superficie de la mama.

En el caso del tumor, dada la imposibilidad de establecer un patrón de comportamiento de la forma del tumor, se decidió calcular un volumen englobante del mismo. Sin embargo, dado que el tumor siempre estará contenido en su volumen englobante, una razón de proporción positiva entre la mama 3D y el volumen englobante implica una razón de proporción positiva entre la mama y el tumor. Se ofrecerán tres primitivas diferentes como volúmenes englobantes (caja, esfera, elipsoide) para que el especialista escoja el que mejor ajuste el volumen del tumor.

Estimación volumétrica La estimación volumétrica se logra calculando el volumen de la reconstrucción 3D de la mama y el volumen de la primitiva englobante del tumor, para luego determinar qué proporción está ocupando la primitiva englobante del tumor dentro de la mama. El volumen de la mama se obtiene de la siguiente manera: se calcula el área de cada pseudo-elipse que se genera al formar los contornos, se suman dichas áreas y el resultado se multiplica por el espacio que hay entre ellas. De este modo, el área de cada pseudo-elipse es calculada haciendo uso de la ecuación paramétrica de la elipse y como cada pseudo-elipse está conformada por 4 semi-elipses, entonces se debe calcular el área de cada semi-elipse. Esto se logra calculando el área de esa semi-elipse como si fuese una elipse completa para luego dividirla entre 4 con el fin de obtener su cuarta parte (Fig. 4).

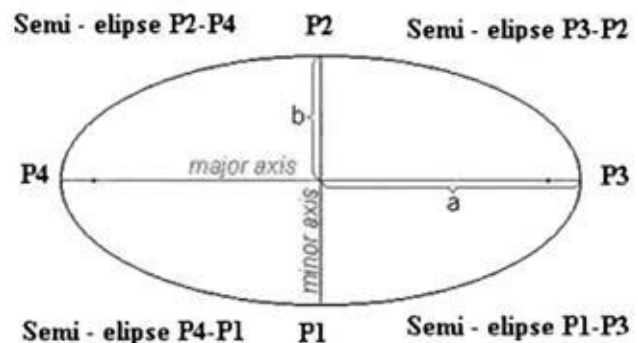


Figura 4. Puntos y semielipses de los contornos

Por último, se calcula el volumen de la primitiva englobante del tumor (caja, esfera o elipsoide) y se establece una relación entre este volumen y el volumen de la mama reconstruida. Básicamente, consiste en determinar que porcentaje del volumen de la mama está siendo ocupado por el objeto envolvente del tumor.

RESULTADOS

Como se indicó anteriormente, la herramienta de software fue desarrollada en lenguaje Java, usando librerías de gráficos 3D para java basadas en el estándar OpenGL (Jogl), con el propósito de que pudiera ser ejecutada en un computador personal convencional, luego no son requeridas características especiales en términos de hardware gráfico. En concordancia con el proceso descrito, la aplicación posee tres etapas: una primera etapa de segmentación de mama y tumor en las mamografías de entrada, una segunda etapa de reconstrucción 3D de la mama y el volumen englobante del tumor, que involucra una correspondencia espacial entre las mamografías mapeadas sobre planos $x=a$ y $y=b$, y finalmente una tercera etapa de estimación volumétrica para ambos objetos, con el fin de calcular la relación volumétrica existente entre ellos. Para cada volumen englobante escogido, la aplicación calculará automáticamente la relación de proporción volumétrica entre la mama 3D y el volumen englobante del tumor, mostrando dicho índice en pantalla.

La apariencia general de la aplicación puede verse en la Fig.5. Allí se aprecian dos pestañas correspondientes a la carga y segmentación de las mamografías de entrada y una tercera pestaña (desplegada en la figura) asociada a la correspondencia espacial y reconstrucción 3D de la mama y tumor.

El área derecha de la aplicación presenta tres recuadros asociados a la mamografía cráneo-caudal, la mamografía lateral y finalmente la reconstrucción 3D y el índice de proporción volumétrica calculado por el sistema se aprecia en el borde inferior de la aplicación.

En el área de despliegue pueden observarse las mamografías en correspondencia espacial con los contornos producto de la fase de segmentación debidamente mapeados sobre las imágenes.

En la Fig. 5 se presenta el resultado de una reconstrucción de mama en base a la información mamográfica de entrada. Mientras que la figura 6 muestra la misma reconstrucción sin las imágenes mamográficas resaltando únicamente las áreas usadas para la reconstrucción y estimación volumétrica.

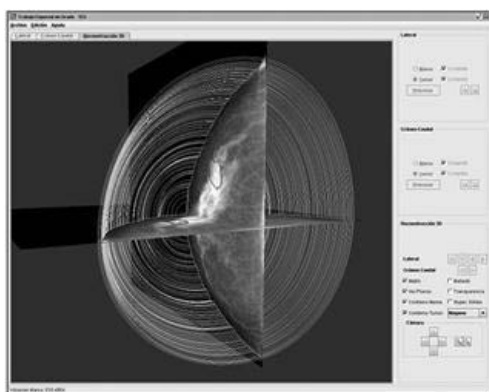


Figura 5. Reconstrucción 3D de la mama.

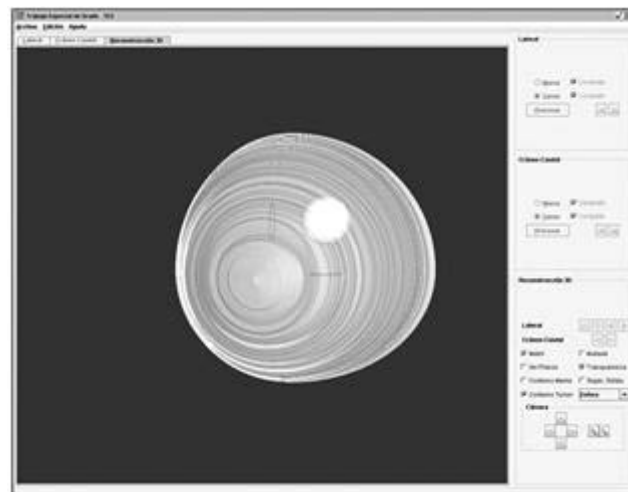


Fig. 6. Reconstrucción 3D ocultando las mamografías.

DISCUSIÓN

La decisión del tipo de mastectomía a realizar, como parte de la terapia del cáncer de mama, depende de muchos factores, entre ellos se pueden citar los siguientes: 1) Inherentes al paciente: edad; presencia o no de embarazo; disposición a cumplir tratamiento complementario como radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia; paciente controlable; domicilio de difícil acceso; enfermedades concomitantes como colagenopatías, radioterapia previa a pared torácica, cardiopatías aun mas si es del lado izquierdo; relación tamaño mama / tamaño tumor. 2) Inherentes al tumor: variedad histológica; grado de diferenciación; componente *in situ*; patrón inmunohistoquímico; extensión de la enfermedad. 3) Inherentes al tratamiento: centros con capacidad de ofrecer tratamiento adyuvante post-operatorio; posibilidad de adquirir los medicamentos, debido al costo de los mismos; inhabilidad psíquica. Siendo todos ellos factores a considerar, la RTM es de los más determinantes (4,8,24).

Se ha presentado una herramienta informática para asistir el cálculo de la relación volumétrica tumor/mama, a partir de la información mamográfica de un examen convencional (orientaciones cráneo-caudal, oblicua y lateral). En este punto de desarrollo, la aplicación permite, al especialista, delinear interactivamente los contornos de mama y tumor en las mamografías de entrada, establecer la correspondencia espacial entre ambas proyecciones mamográficas, usar esta correspondencia para llevar a cabo una reconstrucción 3D de la mama, así como determinar automáticamente el volumen englobante del tumor y calcular el índice de proporción volumétrica entre la reconstrucción 3D realizada y el volumen englobante del tumor. Dicha estimación es de gran valor para la toma de decisiones de planificación quirúrgica. La validación clínica de los resultados está aún por realizar. Asimismo, la aproximación volumétrica de la mama, no considera la in-

formación anatómica de la mamografía oblicua, importante para incorporar la parte del seno que inicia en la axila. Esta información puede ser incorporada en futuros desarrollos de la aplicación para mejorar la utilidad de la aplicación.

Fianciamiento CDCH-UC, a través del proyecto "Constitución de una sala de Visualización", No. 2005-12.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nissen MJ, Swenson KK, Ritz LJ, Farrell JB, Sladek ML, Lally RM. Quality of life after breast carcinoma surgery: a comparison of three surgical procedures. *Cancer* 2001; 91:1238-46.
2. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Hölzel D. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J* 2004; 10:223-31.
3. Muramatsu C, Li Q, Suzuki K, Schmidt RA, Shiraishi J, Newstead GM, Doi K. Investigation of psychophysical measure for evaluation of similar images for mammographic masses: preliminary results. *Med Phys* 2005; 32:2295-304.
4. Martin MA, Meyricke R, O'Neill T, Roberts S. Mastectomy or breast conserving surgery? Factors affecting type of surgical treatment for breast cancer--a classification tree approach. *BMC Cancer* 2006; 6:98.
5. Fisher B. From Halsted to prevention and beyond: advances in the management of breast cancer during the twentieth century. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Eur J Cancer* 1999; 35:1963-73.
6. Tawil M, Escallón A, Torregosa L. Cirugía de cáncer de seno: pasado, presente y futuro. *Revista Universitas Médicas* 2003; 44. En: <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v44n3/0028%20seno.pdf>
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccoczi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-32.
8. Gentilini O, Veronesi P, Gatti G, Intra M, Mazzarol G, Trifirò G, Bassi F, Caliskan M, Da Lima L, Galimberti V, Luini A. Conservative approach for breast cancer. The experience of the European Institute of Oncology. *Minerva Chir* 2007; 62:447-58.
9. Marrazzo A, Taormina P, David M, Riili I, Lo Gerfo D, Casà L, Noto A, Mercadante S. Surgical treatment of early breast cancer in day surgery. *Chir Ital* 2007; 59:687-91.
10. Culell P, Solernou L, Fraile M, Tarazona J, Miguel A, Villa V. Técnica del ganglio centinela en la cirugía del cáncer de mama en un hospital sin servicio de medicina nuclear. *Cir Esp* 2007; 81:126-9.
11. Rodríguez JM. Algoritmo de segmentación de la imagen para la detección de cáncer de mama. Reporte Técnico. Escuela Universitaria Politécnica de Mataró. España, 2004.
12. Sahiner B, Petrick N, Chan HP, Hadjiiski LM, Paramagul C, Helvie MA, Gurcan MN. Computer-aided characterization of mammographic masses: accuracy of mass segmentation and its effects on characterization. *IEEE Trans Med Imaging* 2001; 20:1275-84.
13. Timp S, Karssemeijer N. A new 2D segmentation method based on dynamic programming applied to computer aided detection in mammography. *Med Phys* 2004; 31:958-71.
14. Rojas Domínguez A, Nandi AK. Improved dynamic-programming-based algorithms for segmentation of masses in mammograms. *Med Phys* 2007; 34:4256-69.
15. Van Engeland S, Karssemeijer N. Combining two mammographic projections in a computer aided mass detection method. *Med Phys* 2007; 34:898-905.
16. Bruckner S, Grimm S, Kanitsar A, Gröller ME. Illustrative context-preserving exploration of volume data. *IEEE Trans Vis Comput Graph* 2006; 12:1559-69.
17. Bruckner S, Gröller E. Enhancing depth-perception with flexible volumetric halos. *IEEE Trans Vis Comput Graph* 2007; 13:1344-51.
18. Mortensen E., Barrett W. Intelligent scissors. *International Conference on Computer Graphics and Interactive Techniques. Proceedings of the 22nd annual conference on Computer graphics and interactive techniques. Computer Graphics (SIGGRAPH '95)* 1995: 191-8
19. Treece GM, Prager RW, Gee AH, Berman L. Fast surface and volume estimation from non-parallel cross-sections, for freehand three-dimensional ultrasound. *Med Image Anal* 1999; 3:141-73.
20. Treece GM, Prager RW, Gee AH, Berman L. Surface interpolation from sparse cross sections using region correspondence. *IEEE Trans Med Imaging* 2000; 19:1106-14.
21. Marr D, Hildreth E. Theory of edge detection. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 207:187-217.
22. Liang J, McInerney T, Terzopoulos D. United snakes. *Med Image Anal*. 2006; 10:215-33.
23. Daneels D. Interactive Outlining. An improved approach using active contours. *SPIE* 1993; 1908:226-233.
24. Staradub VL, Hsieh YC, Clauson J, Langerman A, Rademaker AW, Morrow M. Factors that influence surgical choices in women with breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95:1185-90.