



Vol. 1, Nº 1. Año 1997

ANÁLISIS DE IMAGEN EN LA CLASIFICACIÓN DEL CARCINOMA INTRADUCTAL DE LA MAMA

*Aldo Reigosa ⁽¹⁾, Lilia hernández ⁽²⁾, Victor Torrealba ⁽²⁾,
Victor Barrios, Guillermo Montilla, Crupo de Procesamiento de Imágenes,
Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo.*

⁽¹⁾ Instituto Oncológico “Dr. Miguel Pérez Carreño”, Valencia.

⁽²⁾ Departamento de Informática. Instituto Universitario de Tecnología de Valencia.

PREMIO AL MEJOR TRABAJO PRESENTADO EN EL CONGRESO VENEZOLANO DE ANATOMIA PATOLOGICA, OCTUBRE 1995 Y PREMIO AL MEJOR TRABAJO LIBRE EN EL CONGRESO VENEZOLANO DE MASTOLOGIA

RESUMEN

Se desarrolló un sistema automático de reconocimiento basado en contornos, el cual utiliza una red neuronal para la clasificación entre carcinoma intraductal tipo comedo y no comedo de la mama, dentro de una imagen histológica digitalizada. La arquitectura de la red utilizada fue del tipo perceptrón multicapa totalmente interconectada, entrenada con el algoritmo de retropropagación del error. Se analizan 11 casos de carcinoma intraductal tratados en el Instituto Oncológico “Dr. Miguel Pérez Carreño” entre los años 1986 a 1994. Seis casos (54,6%) se clasificaron como tipo comedo y 5 casos (45,4%) como no comedo. El sistema puede constituir una herramienta de gran ayuda para el patólogo en la clasificación definitiva de un carcinoma intraductal.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma intraductal constituye la etapa inicial del cáncer de mama. Su detección ha aumentado en el mundo gracias al uso de métodos diagnósticos más precisos (ecografía y mamografía con aparatos de mayor resolución), a la pesquisa con mamografía y gracias a una mayor sensibilidad de la población en cuanto al autoexamen de las mamas, acudiendo al médico a la menor alteración (5) (6) (7).

El diagnóstico es importante ya que al no haber invasión al tejido conectivo, es improbable que haya metástasis y por lo tanto, se trata de una enfermedad local con posibilidad de curación en la totalidad de los casos (a menos que haya un foco de invasión no detectado) (3) (6).

Hay varios tipos de carcinoma intraductal, pero básicamente pueden agruparse en dos grandes tipos: el comedo y el no comedo. Esta clasificación es importante de establecer debido al potencial evolutivo y la probabilidad de multicentricidad de cada tipo, lo cual implica decisiones terapéuticas diferentes (2) (7).

El carcinoma intraductal tipo comedo se considera de alto riesgo en el sentido de que su potencial para invasión estromal es elevado y en un alto porcentaje de casos es multicéntrico. Su tratamiento de elección es la mastectomía total simple. En cambio el tipo no comedo es de bajo riesgo y raramente es multicéntrico, siendo posible contemplar un tratamiento conservador con preservación de la mama, si la lesión no es muy extensa (2) (7) (10).

En este trabajo se desarrolló un sistema que permite automáticamente la clasificación entre carcinoma intraductal tipo comedo y no comedo de la mama, dentro de una imagen de biopsia digitalizada a partir de la información extraída de los contornos de las células.

MATERIALES Y MÉTODOS.

El trabajo se implementó en una computadora personal IBM compatible 486DX2 de 50 MHz, de 16 Mbyte de memoria RAM, con dos monitores Super VGA, 1 MByte de memoria RAM de Video, microscopio Nikon Labophot-2, cámara de video a color Sony modelo DXC-151A adaptada al microscopio, disco duro de 1 Gbyte y una tarjeta de captura de imágenes Synoptics, aunque puede funcionar en sistemas más sencillo (4). La captura de imágenes se realizó a 400 aumentos, se almacenaron en el disco duro en formato TIF con las siguientes características: tamaño de 592 x 400, color: RGB (24 bits). El sistema se desarrolló como una aplicación dentro del programa AdOculos (1), el cual es un sistema gráfico de programación que tiene la facilidad de utilizar bloques predefinidos para realizar una aplicación y permite la creación de nuevos bloques funcionales. Los algoritmos matemáticos para el cálculo de los parámetros morfométricos, así como la implementación de la red, su entrenamiento y validación fueron desarrollados en Quick C® para Windows.

Se revisaron 309 casos de cáncer de mama tratados en el Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" de la ciudad de Valencia, Venezuela, entre los años 1986 a 1994. De este total se seleccionaron los casos con diagnóstico de carcinoma intraductal, obteniéndose 11 casos. Ellos fueron revisados nuevamente y se clasificaron en tres categorías: comedo, no comedo y dudosos, tomando en cuenta el grado de pleomorfismo celular, independientemente de la presencia de necrosis y del patrón arquitectural. El tratamiento de todos estos casos consistió en mastectomía simple más vaciamiento ganglionar axilar homolateral.

Se capturaron un total de 106 imágenes (9 a 10 imágenes por caso), las cuales fueron obtenidas de preparaciones histológicas efectuadas según la técnica de rutina y coloreadas con hematoxilina-eosina. Para entrenar a la red se escogieron las imágenes de 6 casos típicos: 3 de comedo y 3 de no comedo.

La fase operativa del sistema pasa por cuatro etapas: trazado del borde de las células, extracción del vector de características, aprendizaje supervisado y prueba del clasificador. En forma manual se trazó el borde de las células neoplásicas de cada imagen, excluyendo las células con núcleo picnótico o sobrepuestas (Ver *Figura N° 1*)

Se desarrolló un subsistema encargado de extraer 16 parámetros morfométricos a cada uno de los contornos celulares de las imágenes a clasificar. Los parámetros morfométricos utilizados se escogieron por su condición de ser invariantes a la rotación y la traslación. Estos parámetros son los siguientes: área, perímetro, circularidad, tamaño, diámetro, índice de contorno nuclear (NCI). Se calculó la elipse que mejor se adaptaba a cada célula y se obtuvo: eje mayor de la elipse, eje menor de la elipse, relación entre el eje mayor de la elipse y eje menor de la elipse, varianza área Out y ZeroCros. Se calculó el menor rectángulo que podía contener a cada célula y se obtuvo: lado mayor del rectángulo, lado menor del rectángulo, relación entre lado mayor y menor y áreaComp (11). A cada uno de uno de estos parámetros se le calculó su varianza con respecto a la media y se obtuvo finalmente el vector de características de la imagen. Como clasificador se utilizó una red neuronal del tipo perceptrón multicapa totalmente interconectada, entrenada con el algoritmo de retropropagación del error (8). La red se diseñó con la siguiente topología: posee tres capas, la capa de entrada con 16 neuronas y con activación lineal, la capa oculta con 2 neuronas de activación bipolar sigmoide y la capa de salida con 1 neurona de activación sigmoide.

La *Figura N° 2*, muestra el subsistema desarrollado para la clasificación automática de las imágenes. Los bloques funcionales Parmorfo, Dstand y Normalizo crean la tabla normalizada de características de la imagen de entrada (08970BEK.TIF). En el bloque funcional RedCell se implementó la red neuronal encargada de la clasificación. A la entrada de este bloque se introduce la tabla con los pesos y arquitectura de la red neuronal (WERRO.IV) y la tabla normalizada de características previamente calculada. El sistema emite un resultado de carcinoma intraductal tipo comedo o no comedo y el porcentaje de certeza.

RESULTADOS.

Los 11 casos de carcinoma intraductal representaron el 3,56% del total de casos con cáncer de mama (n = 309). La edad de las pacientes varió entre 32 y 58 años (media de 48,7 años). Los tipos histológicos se presentan en el Cuadro N° 1.

Una vez entrenada la red con los 6 casos típicos, las imágenes de cada uno de estos casos fue nuevamente introducida al sistema para verificación de resultados. En todos los casos se confirmó correctamente el diagnóstico, con un porcentaje de certeza mayor a 96% en todos los casos.

Los 5 casos restantes habían sido catalogados de la siguiente forma por el estudio histopatológico: 2 comedo, 1 no comedo y 2 dudosos. Los 2 casos de comedo y el de no comedo fueron diagnosticados por el sistema en forma correcta. Los dos casos dudosos se reportaron, uno como comedo (el tipo papilar-sólido. *Figura N° 3*) y el otro como no comedo (el tipo cribiforme con necrosis); siendo los porcentajes de certeza de 89,5% y 93%

respectivamente. En total, de los once casos, seis (54%) se clasificaron como comedo y cinco (45,4%) como no comedo.

DISCUSIÓN

Uno de los grandes problemas en el diagnóstico histopatológico es la falta de reproducibilidad, frecuentemente debido a diversidad de criterios entre patólogos (9). En el diagnóstico de carcinoma intraductal de la mama es importante establecer su potencial de recidiva, multicentricidad e invasión, ya que el tratamiento definitivo puede ser distinto. Diferentes autores han propuesto clasificaciones basadas en el tipo histológico puro, la diferenciación, el grado nuclear y marcadores biológicos para tratar de predecir el comportamiento de un determinado caso (2) (5) (7) (10).

El tipo histológico puro generalmente se basa en el patrón arquitectural y la presencia de necrosis. Muchos casos tienen patrones mixtos y la necrosis puede verse en cualquier tipo. A veces se observan patrones de supuesto bajo grado, con áreas de marcado pleomorfismo celular, haciendo muy difícil su clasificación.

El grado nuclear, con o sin marcadores biológicos, es considerado un mejor parámetro pronóstico (2) (5) (10). El problema es la falta de objetividad y reproducibilidad de los resultados (9).

En el presente trabajo se desarrolló un sistema de reconocimiento y clasificación automático, el cual separa a los carcinomas intraductales en dos grandes tipos: comedo (alto grado, pobremente diferenciado) y no comedo (bajo grado, bien diferenciado). No se contempló grupo intermedio en esta etapa, para tratar de observar si el sistema era capaz de hacer esta separación, evitando los problemas interpretativos y de conducta terapéutica que conllevan estos grupos. El dividir a los carcinomas intraductales en solo dos grupos le permite al médico tratante tomar decisiones más fácilmente.

El criterio utilizado para la clasificación en uno u otro grupo fue el grado de variación en la forma y tamaño de las células neoplásicas. El sistema clasificó los dos casos dudosos con un alto porcentaje de certeza. Se trataba de casos con patrones mixtos. Uno de ellos, el papilar-sólido, aunque en teoría pertenece a la categoría de buen pronóstico, presentaba atipicidad marcada focal y fue clasificado por el sistema como comedo. El caso no mostraba necrosis. El otro caso dudoso, a pesar del patrón cribiforme y células con escaso pleomorfismo, presentaba necrosis central. Este fue clasificado como no comedo. Es en estos tipos de casos que el sistema puede llegar a representar una herramienta de gran ayuda para el patólogo y para el médico tratante.

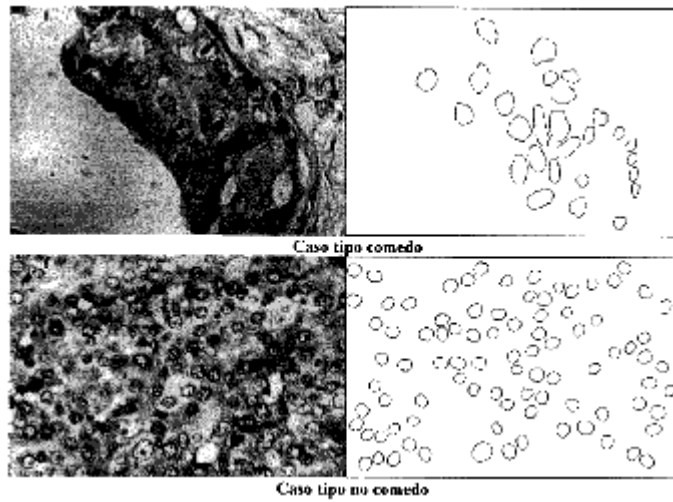
Los resultados obtenidos son altamente satisfactorios. Aunque el número de casos analizados es bajo, el número de imágenes es elevado. Los casos que no se utilizaron para el entrenamiento de la red, después del resultado, se incorporan a ésta, aumentando así la “experiencia” de la misma.

El sistema desarrollado constituye la etapa inicial para otra serie de aplicaciones en patología mamaria, para ayudar a distinguir entre hiperplasias ductales típicas de atípicas y de éstas, con carcinomas intraductales. También para establecer parámetros morfométricos, pronósticos en el carcinoma invasor y en otros cánceres del resto del organismo. **Reconocimiento:** Este trabajo se desarrolló dentro del Proyecto Imagenología del Cáncer de Mama (ICM) financiado por CODECIH-Universidad de Carabobo.

BIBLIOGRAFÍA.

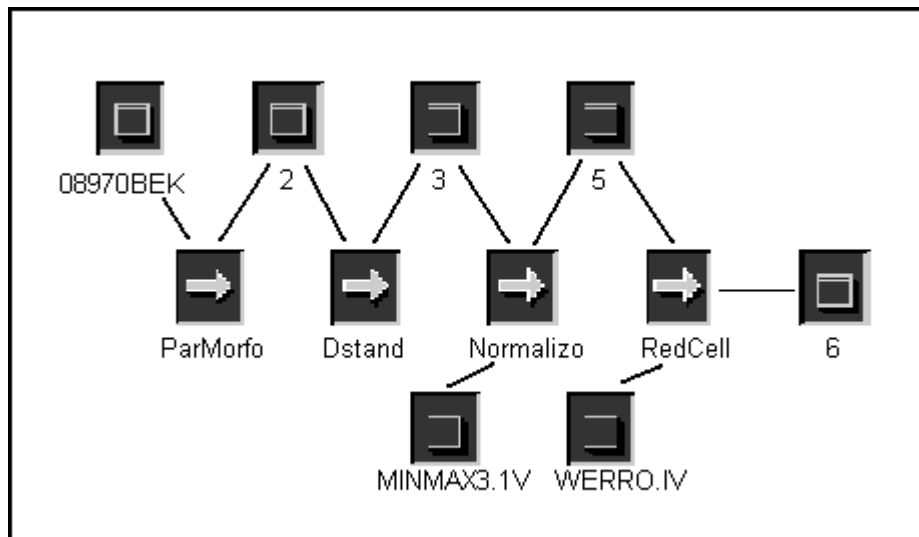
1. AdOculos Programmers's Guide. Digitale Bildverarbeitung und Systementwicklung. Germany. 1993.
2. Bobrow L., Happerfield L., Gregory W., et al.: The classification of ductal carcinoma in situ and its association with biological markers. *Semin Diagn Pathol*; 11 (3): 199-207, 1994.
3. Bornstein B., Recht A., Connolly J., et al.: Results of treating ductal carcinoma in situ of the breast with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*, 67: 7-13, 1991.
4. Hernández L., Reigosa A., Montilla G., Torrealba V., Barrios V.: Procesamiento de imágenes en la detección de cáncer en las mamas. *Acta Científica Venezolana*; 45 sup 1: 159, 1994.
5. Lagios M.: Evaluation of surrogate endpoint biomarkers for ductal carcinoma in situ. *J Cell Biochem Suppl*; 19: 186-8, 1994.
6. Lagios M., Margolin F., Westdahl P., et al.: Mamographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cáncer*, 63: 618-24, 1989.
7. Patchefsky A., Schwartz G., Finkelstein S., et al.: Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cáncer*, 63: 731-41, 1989.
8. Rumelhart D., McClelland J.: Learning internal representations by error propagation. *Parallel Distributed Processing: Explorations in the Microstructures of Cognition*. Cambridge: 1: 318-62, 1986.
9. Schnitt S., Connolly J.; Tavassoli F., et al.: Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. *Am J Surg Pathol*; 16 (12): 1133-43, 1992.
10. Tavassoli F.: Pathology of the breast. Primera edición. Appleton and Lange, Connecticut, USA. 229-61, 1992.
11. Torrealba V., Hernández L., Montilla G., et al.: Sistema de reconocimiento de patrones basado en redes neuronales. Memorias de las IV Jornadas Nacionales de Institutos y Colegios Universitarios. II tomo. Barquisimeto. Págs. 124-31. Junio 1995.

Figura nº1



Trazado de los bordes de los núcleos de células neoplásicas.

Figura nº 2



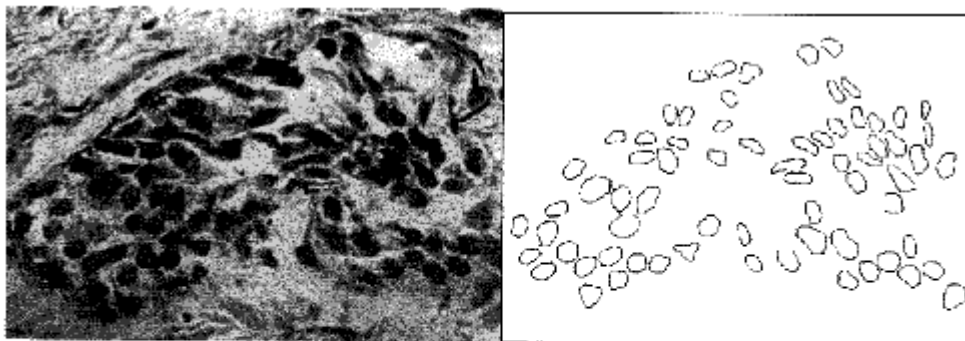
Sistema para la clasificación automática de las imágenes

Cuadro 1.

Tipos histológicos de Carcinoma Intraductal

Tipo	Nº	%
Comedo	5	45,4
No comedo	4	36,4
Cribiforme	3	27,3
Sólido	1	9,1
Dudoso	2	18,2
Papilar-sólido	1	9,1
Cribiforme	1	9,1
TOTAL	11	100

Figura n° 3



6
Resultado
Muestra con Cáncer Tipo: COMEDOCARCINOMA
Porcentaje de certeza: 89.5860%

Caso histológicamente dudoso, el tipo papilar-sólido (área sólida en la imagen), clasificado por el sistema como tipo comedo.
