

**Plataforma para el despliegue y evaluación de  
modelos de aprendizaje profundo para la  
clasificación de imágenes histológicas completas a  
baja magnificación**

Angie Julieth Fuentes Barragán y Juan Camilo Bayona Quesada

Una tesis presentada en cumplimiento de los requisitos para el grado de:  
**Ingeniera de Sistemas**

**Director:**

David Romo Bucheli, Doctor en Ingeniería - Ingeniería Eléctrica

Universidad Industrial de Santander  
Facultad de Ingenierías Fisicomecánicas  
Escuela de Ingeniería de Sistemas e Informática  
Programa de Pregrado en Ingeniería de Sistemas e Informática  
Bucaramanga  
2024

## Agradecimientos

Nos gustaría expresar nuestro más sincero agradecimiento a nuestras familias, padres, abuelos y tíos, por ser nuestro pilar fundamental a lo largo de este viaje académico. Su apoyo incondicional y confianza en nuestras capacidades nos han dado la fuerza y motivación necesarias para alcanzar este logro. Agradecemos profundamente su sacrificio y aliento en cada paso del camino.

Queremos reconocer y agradecer a nuestro director de grado, David Romo, por su dedicación incansable y sabiduría compartida, que han sido fundamentales para nuestro crecimiento tanto personal como profesional.

Asimismo, extendemos nuestro profundo agradecimiento al Dr. Gabriel Perez, cuya generosidad al compartir su conocimiento ha enriquecido enormemente nuestro trabajo de investigación, siendo su asesoramiento invaluable para nuestro desarrollo.

A todas las personas que contribuyeron a la realización de este trabajo, les estamos eternamente agradecidos por sus palabras de aliento, consejos y apoyo incondicional, que dejaron una huella indeleble en nuestro camino hacia la culminación de este proyecto. Sin ustedes, este logro no habría sido posible.

# Contenido

Introducción . . . . .	1
<b>1 Fundamentos y Trabajo Previo</b>	<b>5</b>
1.1 Detección del cáncer . . . . .	5
1.2 Digitalización completa de tejido . . . . .	8
1.3 Modelos de aprendizaje de máquina para la detección del cáncer . . . . .	11
1.4 Bases de datos abiertas en patología digital . . . . .	12
1.5 Adaptación al cambio de distribución en patología digital . . . . .	14
<b>2 Planteamiento y justificación del problema</b>	<b>15</b>
<b>3 Objetivos</b>	<b>16</b>
3.1 Objetivo general . . . . .	16
3.2 Objetivos específicos . . . . .	16
<b>4 Adquisición Digital Manual de Placas Virtuales Completas</b>	<b>17</b>
4.1 Método de adquisición . . . . .	17
4.2 Conjunto de datos Prostate cANcer Grade Assessment - PANDA . . . . .	18
4.3 Software para la creación de imágenes de placas completas a partir de un video . . . . .	19
4.4 Simulación de video para adquisición a baja magnificación - conjunto de datos PandaLowMag . . . . .	24
4.4.1 <i>Resultados del proceso de stitching</i> . . . . .	25
<b>5 Algoritmos para la adaptación de dominio en la clasificación de imágenes histológicas</b>	<b>29</b>
5.1 Clasificación de grados ISUP de imágenes de cancer de próstata . . . . .	29
5.1.1 <i>Arquitectura EfficientNet</i> . . . . .	30
5.1.2 <i>Preprocesamiento de las imagenes para el entrenamiento</i> . . . . .	30
5.1.3 <i>Métricas de evaluación en la clasificación de cáncer de próstata</i> . . . . .	31
5.1.4 <i>Configuración para el entrenamiento del modelo de clasificación</i> . . . . .	32
5.1.5 <i>Resultados iniciales clasificación</i> . . . . .	33
5.2 Adaptación de dominio para imágenes histológicas a baja magnificación.	34
5.2.1 <i>Métodos de adaptación de dominio o normalización de color</i> . . . . .	35
5.2.2 <i>Resultados de la adaptación de dominio</i> . . . . .	37
5.2.3 <i>Adaptación de dominio y tamaño del conjunto de datos de entrenamiento</i> . . . . .	38

<b>6</b>	<b>Interfaz de usuario</b>	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>44</b>
<b>8</b>	<b>Referencias</b>	<b>45</b>

# Índice de Figuras

1	Sección de un glomérulo de un riñón de mamífero obtenida a partir de una inclusión en parafina y teñido con hematoxilina-eosina. Los núcleos aparecen de color violáceo (hematoxilina) y el citoplasma de color rosado (eosina). [1] . . . . .	3
1.1	Número de nuevos casos de cáncer entre 2020 y 2040 a nivel mundial. . . . .	5
1.2	Número de nuevas muertes por cáncer entre 2020 y 2040 a nivel mundial. . . . .	6
1.3	Partes de un microscopio compuesto. [2] . . . . .	9
1.4	Aperio CS2 Dispositivo de captura de PVC con capacidad para cinco preparaciones y con funciones de aumento de 20x y 40x. [3] . . . . .	10
1.5	NanoZoomer-SQ C13140-01 Dispositivo de captura de PVC con capacidad para una preparación. [4] . . . . .	10
1.6	PathoCam. [5] . . . . .	11
4.1	Ejemplo del patrón en zigzag para la captura manual de la muestra. . . . .	17
4.2	Ilustración del proceso de clasificación de Gleason para un ejemplo de biopsia que contiene cáncer de próstata. Los patrones de crecimiento del cáncer más comunes (contorno azul, patrón de Gleason 3) y los segundos más comunes (contorno rojo, patrón de Gleason 4) presentes en la biopsia dictan la puntuación de Gleason (3+4 para esta biopsia), que a su vez se convierte en un grado ISUP (2 para esta biopsia) siguiendo las directrices de la Sociedad Internacional de Patología Urológica. Las biopsias que no contienen cáncer están representadas por una calificación ISUP de 0 en este desafío [6] . . . . .	18
4.3	Análisis de la distribución de casos según el grado ISUP en el conjunto de datos de imágenes histológicas de biopsias de próstata. Los grados ISUP van desde 0 (sin cáncer) hasta 5 (cáncer altamente agresivo). . . . .	19
4.4	Ejemplo de uso de la identificación de fotogramas nítidos. Nótese como los fotogramas número 2 y 4 en la primer fila fueron descartados por ser borrosos. . . . .	20
4.5	Comparación de las técnicas FAST, ORB y SIFT para la correlación de características. . . . .	21
4.6	Ejemplo del descarte de fotogramas tras encontrar los mejores pares. Nótese que los fotogramas 2 y 4 de la primera fila pueden ser descartados por poseer información presente en sus fotogramas contiguos, es decir, los número 1,3 y 5. . . . .	22

4.7	Combinación de imágenes. . . . .	23
4.8	Flujo para la creación de panorámicas. . . . .	23
4.9	Espacios vacíos en un sub-panorama. El resultado final presenta una línea de costura en el sitio donde anteriormente había un espacio vacío. . . . .	24
4.10	Panorámica final. . . . .	25
4.11	Comparación de calidad de imagen. La imagen a la izquierda pertenece a la reconstrucción del conjunto de datos PandaLowMag mientras que la de la derecha pertenece al conjunto de datos PANDA. . . . .	26
4.12	Comparación de calidad de imagen por medio de la transformada wavelet.	27
4.13	Comparación de calidad de imagen por métrica perceptual de desenfoque.	27
4.14	Comparación de calidad de imagen por métrica de nitidez CPBD. . . . .	28
5.1	Comparación diferentes arquitecturas al ejecutarse sobre el conjunto de datos Imagenet ILSVRC. . . . .	29
5.2	Arquitectura de la EfficientNet-V2-S. . . . .	30
5.3	Imagen del PANDA Challenge de una muestra completa (WSI) de biopsia de próstata y su mosaico. . . . .	31
5.4	Distribución de datos de entrenamiento. . . . .	33
5.5	Resultados del entrenamiento. . . . .	33
5.6	Matriz de confusión para el conjunto de datos de evaluación. . . . .	34
5.7	Comparación de muestras. Nuestras imágenes tienen una coloración mayormente rosada, puesto que al realizar el escaneo con un microscopio óptico, el resultado suele ser así. Las imágenes del conjunto de datos PANDA poseen también muestras con coloración rosada, pero muchas de ellas son más oscuras y presentan más variaciones de coloración. . . . .	35
5.8	Comparación entre las normalizaciones implementadas. . . . .	36
5.9	Imagen fuente. . . . .	37
5.10	Resultado de clasificación del PandaLowMag sin normalizar. . . . .	37
5.11	Resultado de clasificación del PandaLowMag normalizado. . . . .	38
6.1	Interfaz gráfica. . . . .	41
6.2	Fotogramas elegidos. . . . .	42
6.3	Botón Clasificar Muestra. . . . .	42

## Resumen

**Título:** Plataforma para el despliegue y evaluación de modelos de aprendizaje profundo para la clasificación de imágenes histológicas completas a baja magnificación.

**Autores:** Angie Julieth Fuentes Barragán y Juan Camilo Bayona Quesada.

**Palabras Clave:** imágenes histológicas completas, baja magnificación, aprendizaje de maquina, aprendizaje profundo, histología, patología digital.

**Descripción:** La patología es una rama de la medicina que se enfoca en el estudio de las enfermedades a nivel microscópico, investigando sus causas, desarrollo, mecanismos y efectos en los organismos vivos. Con el apoyo de sistemas computacionales, surge la patología digital, que utiliza entornos digitales para el estudio microscópico de la anatomía, los tejidos y sus enfermedades. La utilización de herramientas computacionales en la patología ofrece ventajas como el almacenamiento virtual de muestras, acceso global a ellas y la capacidad de utilizar diversas herramientas de análisis para el soporte diagnóstico. Esto permite identificar patrones en el tejido asociados a enfermedades como el cáncer, infecciones, trastornos inflamatorios y genéticos.

La inspección visual de biopsias es una técnica diagnóstica utilizada para examinar pacientes afectados por el cáncer, la cual ofrece resultados determinantes al permitir la observación directa del tejido a nivel microscópico. Las muestras de biopsias pueden ser digitalizadas completamente a alta magnificación utilizando escáneres, como se hace en países desarrollados, con los que se crean bases de datos abiertas para diferentes tipos de cáncer, como cáncer de próstata [1], cáncer de mama [7], cáncer cervical [8], entre otros. Estas bases de datos contienen miles de imágenes digitalizadas a alta magnificación que facilitan la creación y entrenamiento de modelos de aprendizaje profundo.

En Colombia, los patólogos suelen examinar la muestra directamente bajo el microscopio para identificar tejido canceroso. En ocasiones se digitalizan las imágenes individuales del campo microscópico, pero esto se limita exclusivamente a las áreas de interés identificadas por el profesional, lo que puede causar sesgos en caso de requerirse una segunda opinión de otro patólogo que no posea acceso a la muestra completa. A la biopsia le es asignado un puntaje histológico que determina su grado de cáncer y que sigue protocolos específicos establecidos para el estudio de cada tipo de cáncer.

El propósito de este proyecto es desplegar modelos de clasificación entrenados en imágenes histológicas completas y evaluar estrategias para adaptar esos modelos a imágenes histológicas de baja magnificación que se puedan digitalizar fácilmente a través de un microscopio óptico, mejorando así el soporte de la decisión del grado de cáncer de la muestra en países en vías de desarrollo.

## Abstract

**Title:** Platform for the Deployment and Evaluation of Deep Learning Models for the Classification of Whole Histological Images at Low Magnification

**Authors:** Angie Julieth Fuentes Barragán and Juan Camilo Bayona Quesada

**Key Words:** whole histological images, low magnification, machine learning, deep learning, histology, digital pathology

**Description:** Pathology is a branch of medicine focused on studying diseases at the microscopic level, investigating their causes, development, mechanisms, and effects on living organisms. With the support of computational systems, digital pathology has emerged, using digital environments for the microscopic study of anatomy, tissues, and their diseases. The use of computational tools in pathology offers advantages such as virtual storage of samples, global access to them, and the ability to use various analysis tools for diagnostic support. This allows for the identification of patterns in tissue associated with diseases such as cancer, infections, inflammatory disorders, and genetic conditions.

Visual inspection of biopsies is a diagnostic technique used to examine patients affected by cancer, offering decisive results by allowing direct observation of tissue at the microscopic level. Biopsy samples can be fully digitized at high magnification using scanners, as done in developed countries, creating open databases for different types of cancer, such as prostate cancer [1], breast cancer [7], cervical cancer [8], among others. These databases contain thousands of high-magnification digitized images that facilitate the creation and training of deep learning models.

In Colombia, pathologists typically examine the sample directly under the microscope to identify cancerous tissue. Occasionally, individual images of the microscopic field are digitized, but this is limited exclusively to areas of interest identified by the professional, which can introduce biases if a second opinion is required from another pathologist who does not have access to the complete sample. The biopsy is assigned a histological score that determines its cancer grade and follows specific protocols established for the study of each type of cancer.

The purpose of this project is to deploy classification models trained on whole histological images and evaluate strategies to adapt these models to low-magnification histological images that can be easily digitized through an optical microscope, thereby improving the decision support for the cancer grade of the sample in developing countries.

## Introducción

Actualmente, el cáncer, en todos sus tipos, es la segunda enfermedad que más muertes causa anualmente en el mundo, representando una de cada seis muertes y que solo es superada por las enfermedades cardiovasculares [9]. En 2019, el cáncer provocó aproximadamente 10.1 millones de muertes, lo que representa un aumento del 4.91 % en comparación con el año anterior [10]. Además, según datos del Institute for Health Metrics and Evaluation [11], la cantidad de muertes anuales causadas por esta enfermedad sigue en aumento, lo que puede deberse al aumento poblacional mundial y a un mayor número de diagnósticos.

Con lo anterior podemos darnos cuenta de que se trata de una enfermedad que no pasa desapercibida pero de la que hay que recalcar que, si bien, es causante de millones de muertes, no todos los pacientes diagnosticados encontrarán su fin en ella debido a que si el diagnóstico es realizado en una fase temprana, las posibilidades de tratar la enfermedad e incluso eliminarla son altas [12]. De acuerdo a la Sociedad Americana del Cáncer, se presentan las siguientes posibilidades de sobrevivir luego de haber recibido un diagnóstico temprano:

- Después de 5 años del diagnóstico, el paciente tiene un 100 % de probabilidad de sobrevivir, lo que es igual a tanto como una persona que no tiene la enfermedad.
- Después de 10 años del diagnóstico, el paciente tiene un 98 % de probabilidad de sobrevivir, es decir, un 2 % menos de probabilidad que una persona que no tiene la enfermedad.
- Después de 15 años del diagnóstico, el paciente tiene un 95 % de probabilidad de sobrevivir, es decir, un 5 % menos de probabilidad que una persona que no tiene la enfermedad.

A parte de esto, los datos del Institute for Health Metrics and Evaluation también muestran que la tasa de mortalidad ha disminuido en un 15.22 % desde el año 1990 debido a mejoras en los hábitos alimenticios, reducción de consumo de tabaco y alcohol, una mayor actividad física y avances médicos que han desarrollado nuevos tratamientos, vacunas como aquellas contra el VPH y la Hepatitis B, así como un mayor hincapié en los métodos preventivos [13], lo que indica que, a pesar de que la cantidad de muertes aumenta año tras año, el porcentaje de muertes con respecto a nuevos casos va decreciendo.

En Colombia sucede algo similar en el caso de las muertes anuales globales. El cáncer, para el periodo de 2007 a 2013, fue la segunda mayor causa de decesos con una mortalidad cercana a 84 por cada 100.000 habitantes [14], mientras que, para el periodo de 2013 a 2022, se posicionó en el séptimo puesto con una mortalidad de aproximadamente 97 por cada 100.000 habitantes que padecen la enfermedad [15], registrando también un aumento de casi un 6 % en cantidad de muertes al comparar las cifras del

año 2022 con las del año 2021 [16].

Se trata de una enfermedad compleja que puede manifestarse debido a una amplia variedad de factores [17]. Esta condición se origina en el ADN de las células a partir de alteraciones que pueden ser desencadenadas por diversos elementos como factores genéticos, exposición a sustancias tóxicas, radiación, virus y otros factores ambientales. Se caracteriza por el desarrollo anormal e incontrolado de células en el organismo [18] que tienen la capacidad de crecer y propagarse a otras partes del cuerpo, representando un riesgo para la vida si no se tratan adecuadamente. El término “cáncer” se utiliza comúnmente para describir un conjunto de enfermedades relacionadas en las cuales se observa un descontrol en el proceso de división celular en el cuerpo [19].

Como ya se ha mencionado, la detección temprana de la enfermedad es crucial para aumentar las posibilidades de un tratamiento exitoso, y una disciplina clave para lograr esta rápida detección es la histopatología. Esta rama de la patología se enfoca en el estudio microscópico de los tejidos y células de los pacientes, lo que permite investigar y reducir la tasa de muertes anuales a nivel mundial. Gracias a su capacidad para identificar y diagnosticar diversas enfermedades, incluyendo el cáncer, la histopatología se ha convertido en una herramienta esencial en el diagnóstico y tratamiento de patologías partiendo del análisis de biopsias.

Su estado del arte de ha evolucionado significativamente en los últimos años gracias a los avances en la tecnología y a la investigación. Algunos de los elementos más importantes en la histopatología incluyen:

**Técnicas de tinción:** Se han desarrollado técnicas de tinción que mejoran la visualización de tejidos y células, facilitando a los patólogos la detección precisa de anomalías y lesiones. Dado que la mayoría de los tejidos son incoloros, es necesario teñirlos para observar sus características morfológicas bajo el microscopio óptico. Esto se logra mediante el uso de colorantes, sustancias que se unen a estructuras específicas del tejido para aportarles color. Las tinciones se aplican comúnmente a secciones de tejido, siendo las más frecuentes aquellas obtenidas a partir de inclusiones en parafina, una técnica donde el tejido se fija, deshidrata, y se incrusta en parafina, una cera derivada del petróleo que proporciona soporte para cortar secciones delgadas; o preparadas en criostato, un dispositivo que permite cortar secciones delgadas de tejido congelado para su examen microscópico [20].

Una de las tinciones más comúnmente usada es la **hematoxilina-eosina** (Ver figura 1), que consiste en la aplicación de la tinción de hematoxilina, que tiñe estructuras ácidas en tonos azul y púrpura, como los núcleos celulares, y el uso de eosina que tiñe componentes básicos en tonos de color rosa, como el citoplasma.

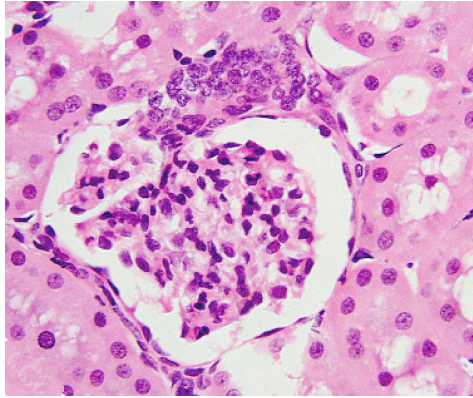


Figura 1: Sección de un glomérulo de un riñón de mamífero obtenida a partir de una inclusión en parafina y teñido con hematoxilina-eosina. Los núcleos aparecen de color violáceo (hematoxilina) y el citoplasma de color rosado (eosina). [1]

**Técnicas de microscopía avanzada:** La microscopía de fluorescencia, la microscopía confocal y otras técnicas avanzadas han revolucionado la visualización de células y tejidos al proporcionar una resolución y contraste superiores. La microscopía de fluorescencia utiliza colorantes fluorescentes que se unen a estructuras específicas dentro de las células, permitiendo la observación de detalles subcelulares y la identificación de proteínas y otras moléculas de interés. La microscopía confocal, por su parte, emplea un sistema de escaneo punto por punto y una serie de filtros ópticos para obtener imágenes de alta resolución y reducir el ruido de fondo, lo que facilita la visualización de secciones finas de tejidos y la construcción de imágenes tridimensionales.

Estas técnicas avanzadas no solo permiten una visualización más detallada, sino que también ayudan a los patólogos a detectar anomalías a niveles más profundos, identificar cambios sutiles en la estructura celular y mejorar la precisión del diagnóstico. Al integrar estas tecnologías en la práctica clínica, se puede lograr una evaluación más exhaustiva de las muestras y una mejor comprensión de las enfermedades a nivel microscópico.

**Automatización:** se han desarrollado sistemas de imagenología digital y software que pueden analizar y clasificar los tejidos de manera más rápida y precisa, lo que mejora la eficiencia y la calidad del diagnóstico. La conjunción de estos sistemas con la patología es conocida como patología digital, que se encarga de crear y analizar imágenes de muestras de tejidos con el objetivo de hallar anomalías en ellas. En esta disciplina se incluyen:

- **Digitalización de muestras de tejido:** la digitalización de muestras de tejido permite a los patólogos analizar imágenes de alta resolución de las muestras de tejido en una pantalla de ordenador, lo que les permite trabajar de forma remota y compartir fácilmente información con otros expertos.
- **Análisis de imágenes:** la automatización del análisis de imágenes ha mejora-

do significativamente la precisión del diagnóstico y la eficiencia del proceso. Las herramientas de procesamiento de imágenes y el análisis de datos ayudan a los patólogos a detectar patrones específicos en las imágenes, lo que puede ayudar en la identificación de enfermedades.

- **Aprendizaje automático:** el uso de algoritmos de aprendizaje automático permite a los patólogos identificar patrones complejos en las imágenes, mejorar la precisión del diagnóstico y acelerar el proceso de análisis.
- **Telepatología:** la telepatología permite a los patólogos trabajar de forma remota, colaborar en tiempo real y compartir información a través de plataformas digitales. Esto puede mejorar la eficiencia y la calidad del diagnóstico, especialmente en áreas remotas donde no hay patólogos disponibles.

Con las herramientas que nos aporta esta área del conocimiento, se abre la puerta a la búsqueda de mecanismos capaces de identificar de manera más oportuna la presencia de cáncer mediante biopsias, potencialmente facilitando la obtención de resultados de manera más eficiente y reduciendo los índices de mortalidad. Al implementar modelos de aprendizaje automático y técnicas avanzadas de procesamiento de imágenes, es posible mejorar la precisión y velocidad de los diagnósticos, contribuyendo así a la detección temprana del cáncer y, por ende, a un mejor pronóstico para los pacientes. Sin embargo, es importante recordar que estos avances deben ser considerados herramientas complementarias para dar soporte a las decisiones de los patólogos y que tienen la capacidad de mejorar significativamente los resultados.

# 1 Fundamentos y Trabajo Previo

Este capítulo presentará varios conceptos clave para comprender los métodos para la detección del cáncer, teniendo en cuenta que la utilización de técnicas para el análisis de imágenes digitales promete aumentar la calidad y precisión de la evaluación histopatológica. Además, se explorarán las tecnologías emergentes y su impacto en la práctica clínica, destacando cómo estas innovaciones pueden contribuir a una detección más temprana y a un diagnóstico más preciso.

## 1.1 Detección del cáncer

La detección del cáncer es uno de los procesos necesarios para diagnosticar la presencia de células cancerosas en el cuerpo humano. Al hacerlo de forma temprana se puede ayudar a aumentar las posibilidades de curación y reducir su mortalidad. Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), se espera que para el 2040 se diagnostiquen cerca de 29 millones de personas con cáncer y se presenten al rededor de 16 millones de decesos a nivel mundial por esta misma enfermedad [21] (Ver figura 1.1 y figura 1.2).

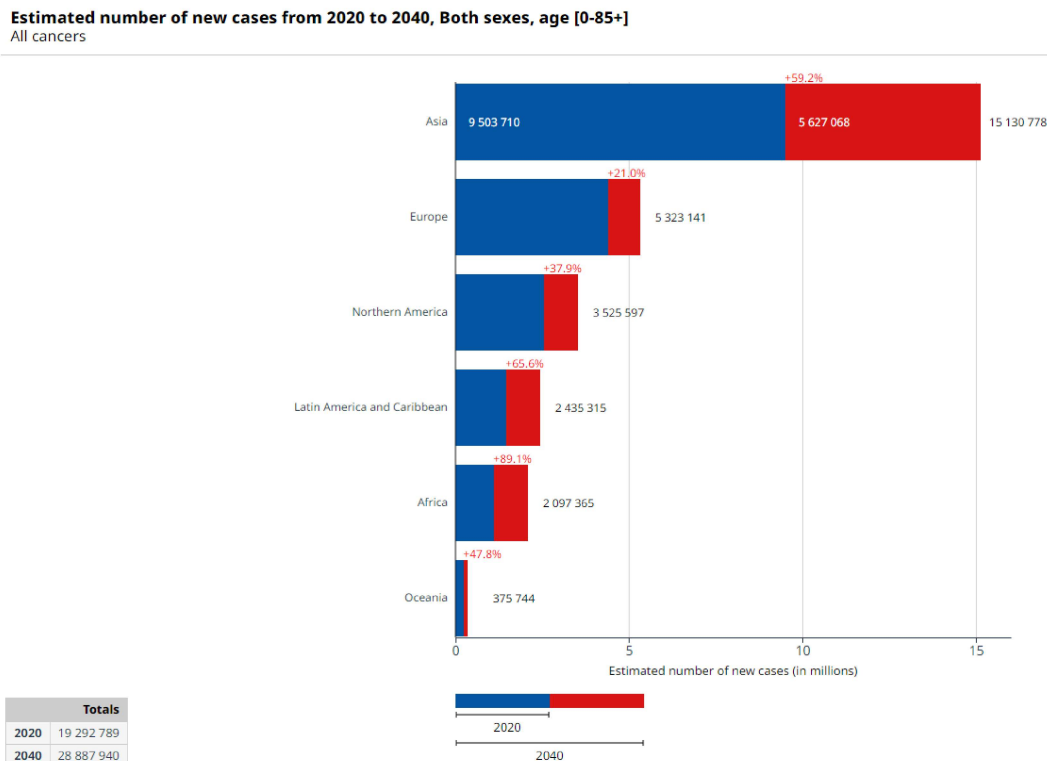


Figura 1.1: Número de nuevos casos de cáncer entre 2020 y 2040 a nivel mundial.

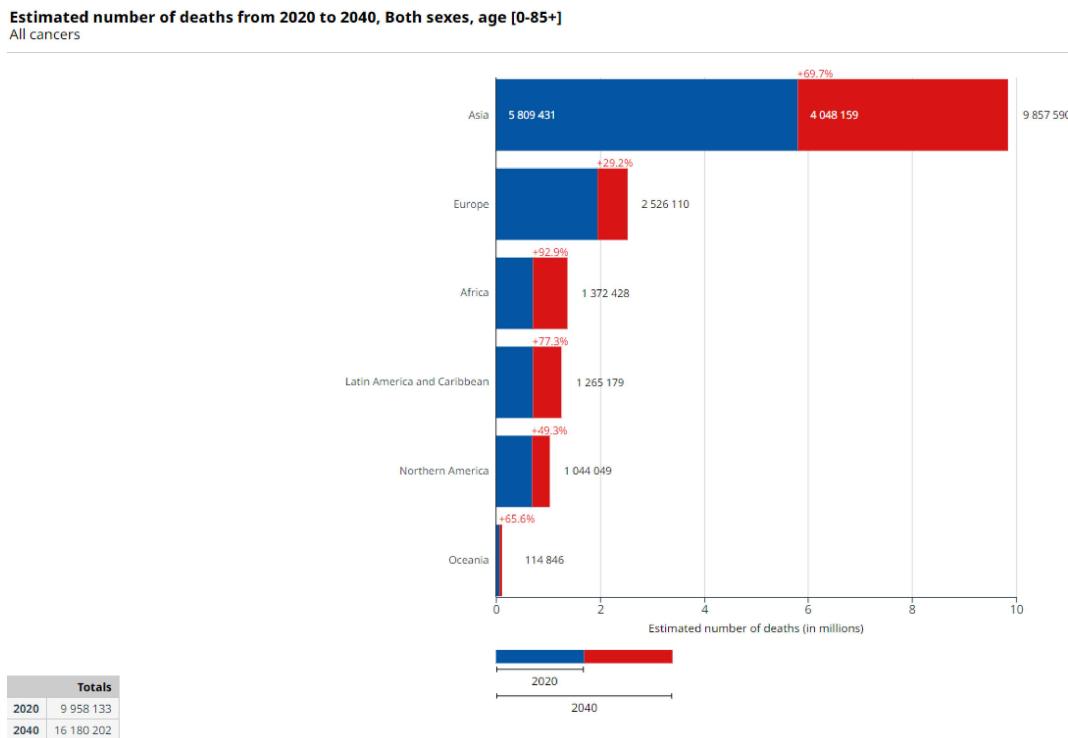


Figura 1.2: Número de nuevas muertes por cáncer entre 2020 y 2040 a nivel mundial.

Estos datos estadísticos son fundamentales para entender la incidencia, prevalencia y distribución del cáncer en diferentes poblaciones, así como para identificar tendencias y patrones a lo largo del tiempo. Las gráficas revelan un panorama poco alentador: la cantidad de nuevos casos proyectados para 2040 supera significativamente a los de 2020, en parte debido al incremento poblacional durante el periodo de 20 años y con un incremento de 49.73 %; además, la cantidad de nuevas muertes también aumenta alarmantemente, con un 62.48 % de nuevos casos a nivel mundial.

Ante esta proyección preocupante, la detección temprana del cáncer se convierte en una herramienta crucial para reducir las nuevas muertes esperadas en 2040. Al detectar el cáncer en sus etapas iniciales, es posible intervenir de manera más efectiva y mejorar los resultados del tratamiento, lo que puede conducir a una disminución significativa en la mortalidad. Existen diferentes métodos de detección del cáncer, y para decidir cuál se debe utilizar, se tienen en cuenta factores como el tipo de cáncer, la edad y la salud general del paciente, así como de otros factores específicos como antecedentes familiares de cáncer. Los métodos de detección más comunes son:

**Examen físico:** Es el primer método utilizado por los médicos para detectar tumores o masas anormales en el cuerpo. Durante el examen físico, el médico buscará signos de cáncer en todo el cuerpo, prestando especial atención a áreas específicas que son más propensas a desarrollar cáncer como la piel, los senos, los testículos, el cuello uterino y la próstata. El examen físico también puede incluir la palpación de los ganglios linfáticos para detectar la presencia de inflamación o agrandamiento que

podría ser una señal de cáncer. Sin embargo, este método puede generar falsos positivos o falsos negativos debido a que los cambios físicos pueden deberse a otras condiciones de salud, por lo que el uso de otros métodos más avanzados se hace necesario en caso de sospecha de la presencia del cáncer. En el caso del cáncer de mama, se ha registrado hasta un 50 % de falsos positivos para este tipo de prueba [22].

**Pruebas de laboratorio:** Las pruebas de laboratorio son utilizadas para medir ciertas sustancias químicas en la sangre o en la orina que pueden ser indicativas de la presencia de cáncer. Algunas de las pruebas de laboratorio más comunes utilizadas en la detección del cáncer incluyen:

- **El análisis de sangre completo**, que se utiliza para detectar la presencia de anemia, que puede ser un signo de cáncer de colon o de estómago.
- **La prueba de antígeno prostático específico (PSA)**, que se utiliza para detectar el cáncer de próstata en los hombres.
- **La prueba de detección del cáncer de cuello uterino**, que se utiliza para detectar células anormales en el cuello uterino de las mujeres, lo que puede ser un signo de cáncer cervical.

Sin embargo, estos métodos también pueden generar falsos positivos, aunque en menor medida que el examen físico. Por ejemplo, para el caso del cáncer de próstata, la PSA ha registrado un 12 % de falsos positivos en el mundo [23].

**Imágenes médicas:** Las pruebas de imágenes se utilizan para detectar tumores o masas anormales en el cuerpo. Algunas de las pruebas de imágenes más comunes utilizadas en la detección del cáncer incluyen:

- **Radiografía**, que se utiliza para detectar tumores en los huesos y los pulmones.
- **Resonancia magnética (RM)**, que se utiliza para detectar tumores en el cerebro, el abdomen y el tórax.
- **Ecografía**, que se utiliza para detectar tumores en el cuello uterino, los senos y otros órganos internos.

Con estos métodos, los falsos positivos disminuyen. Por ejemplo, para la mamografía, la tasa se encuentra en 6.5 % [24].

**Biopsia:** La biopsia es el método más preciso para diagnosticar la presencia de células cancerosas en el cuerpo. Durante una biopsia, se toma una muestra de tejido o líquido corporal y se examina en un laboratorio para detectar células cancerosas. Algunos tipos de biopsias incluyen:

- **Biopsia por aspiración con aguja fina**, que se utiliza para tomar muestras de líquido o tejido a través de una aguja delgada.

- **Biopsia por escisión**, que se utiliza para tomar muestras de tejido a través de una incisión en la piel.
- **Biopsia por endoscopia**, que se utiliza para tomar muestras de tejido a través de un tubo delgado que se inserta en el cuerpo.

Estas muestras son luego examinadas bajo el lente de un microscopio por un patólogo para detectar la presencia de células malignas. Siendo este el método más efectivo de detección de cáncer, su tasa de falsos positivos se encuentra, en general, entre el 1 % y 2 %, y, dependiendo de la institución que realiza el estudio, este porcentaje puede descender hasta a un 0.4 % [25]

En general, los tipos de cáncer que se diagnostican con más frecuencia mediante biopsia son los de piel, mama, próstata, pulmón y colon; La tasa de detección de cáncer varía según el tipo de biopsia realizada. Por ejemplo, la biopsia con aguja fina, que se utiliza para obtener muestras de células individuales, tiene una tasa de precisión del 60 % al 90 %. Mientras que la biopsia con escisión, en la que se extrae un trozo de tejido más grande, tiene una tasa de precisión del 98 % al 99 %. El diagnóstico temprano mediante biopsia y otros métodos de detección puede mejorar significativamente las posibilidades de supervivencia.

## 1.2 Digitalización completa de tejido

Es el proceso de convertir muestras de tejido en imágenes digitales que pueden ser almacenadas y analizadas en una computadora. Los dispositivos para la obtención de una Placa Virtual Completa (PVC) pueden variar en apariencia y funcionalidades, entre las cuales están: variación de la cantidad de muestras que puede manejar, tipo de muestra permitida, proceso de escaneo y variación de la resolución. Tienden a estar constituidos por un microscopio, una fuente de luz, algún dispositivo que permita mover o cargar diferentes muestras, cámaras digitales, computador y un software para manipular, manejar y ver las muestras digitales.

Los métodos de escaneo utilizados para obtener PVC pueden variar, pero en general, hay dos métodos principales: el escaneo lineal (*stitching*) y el escaneo basado en mosaicos [26]. El escaneo lineal implica mover la muestra a través del campo de visión en líneas rectas, capturando imágenes consecutivas que se superponen ligeramente y luego se “cosen” juntas para formar una imagen continua. El escaneo basado en mosaicos divide la muestra en segmentos pequeños, capturando imágenes individuales de cada segmento, que luego se ensamblan mediante *stitching* para crear una imagen completa. Después de realizar el escaneo se almacenan en formatos específicos como TIFF, DICOM o SVS, que pueden ser comprimidos en una amplia gama de opciones de magnificación para el usuario, lo que permite la visualización detallada de las muestras de tejido y pueden incluir un zoom simple para acercar y alejar la imagen, así como una ampliación más avanzada, que puede permitir la visualización de diferentes partes de la muestra

de tejido a diferentes niveles de aumento. En un microscopio óptico, la magnificación y la resolución están determinadas por las lentes y los componentes ópticos utilizados en el sistema de imagen.

La magnificación se logra mediante la combinación de dos o más lentes (objetivo y ocular) que trabajan juntas para aumentar el tamaño de la imagen del objeto. El objetivo, que está situado más cerca del objeto, recoge la luz y produce una imagen ampliada en su extremo opuesto. El ocular, que está más cerca del ojo del observador, amplifica aún más la imagen producida por el objetivo y la dirige hacia el ojo (Ver Figura 1.3).

La resolución, por otro lado, se refiere a la capacidad del microscopio para distinguir detalles finos en la muestra. Se define como la distancia mínima que dos objetos pueden tener y aún ser identificados como objetos distintos. La resolución está determinada por la longitud de onda de la luz utilizada para iluminar la muestra y la apertura numérica del objetivo, utilizada para recoger la luz.

A continuación, hablaremos de los escáneres, los cuales están divididos en dos categorías: aquellos que tienen la capacidad de tomar imágenes de forma automática y aquellos que requieren una adquisición manual.

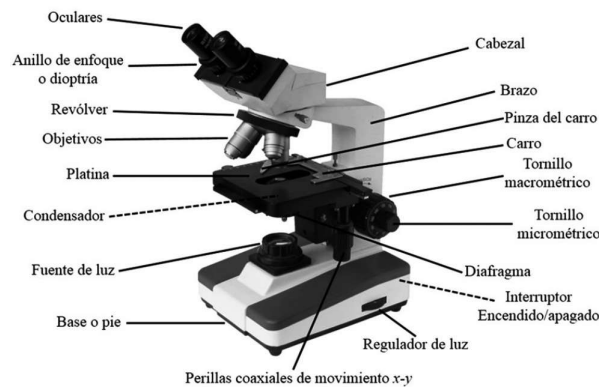


Figura 1.3: Partes de un microscopio compuesto. [2]

**Escáneres automáticos:** Automatizan el proceso de escaneo utilizando robótica y software avanzado integrando todo en un solo dispositivo (Ver figura 1.4). El escáner se mueve automáticamente sobre la muestra y captura la imagen sin requerir la intervención manual de un operador. El costo aproximado varía entre 128 y 590 millones de pesos.

Podemos mencionar dos marcas con sus modelos populares:

- **Aperio CS2:** Escáner de portaobjetos digital de alto rendimiento. Posee una interfaz de usuario y además cuenta con un tamaño reducido, el cual hace posible su traslado de un lugar a otro.



Figura 1.4: Aperio CS2 Dispositivo de captura de PVC con capacidad para cinco preparaciones y con funciones de aumento de 20x y 40x. [3]

- **NanoZoomer-SQ:** Digital slide scanner NanoZoomer-SQ es el nuevo escáner de PVC de Hamamatsu. Su tamaño es compacto y la velocidad de escaneo 20x modo (15 mm × 15 mm): es de aproximadamente 150 segundos (Ver figura 1.5).



Figura 1.5: NanoZoomer-SQ C13140-01 Dispositivo de captura de PVC con capacidad para una preparación. [4]

**Escáneres de adquisición de PVC manuales:** Requieren la intervención manual de un operador para mover la muestra que soporta la platina en un microscopio y así capturar la imagen o video. El operador mueve manualmente los controles de la platina para identificar regiones de interés específicas, ajusta la configuración de enfoque y exposición y activa la captura de imágenes o videos. Un ejemplo de este tipo de escáneres es el PathoCam, que facilita el diagnóstico oncológico en patología y radiología, mejorando tanto la precisión como la rapidez del proceso mediante el uso de

inteligencia artificial (IA), aprendizaje profundo (DL) y aprendizaje automático (ML) (Ver figura 1.6).



Figura 1.6: PathoCam. [5]

### 1.3 Modelos de aprendizaje de máquina para la detección del cáncer

La IA se ha utilizado cada vez más para la detección de cáncer en muestras de biopsias. Aquí hay algunos ejemplos de modelos y aplicaciones de IA utilizados para este propósito:

**Redes neuronales convolucionales (CNN):** Las CNN son un tipo avanzado de redes neuronales profundas que han demostrado ser altamente efectivas en la detección de cáncer en muestras de biopsias. Diseñadas específicamente para reconocer patrones visuales, las CNN pueden identificar anomalías celulares y signos de cáncer con gran precisión en las muestras analizadas. Algunas de las arquitecturas que han sido usadas para el proceso del entrenamiento de modelos son la ResNet para la identificación del colangiocarcinoma [27], la VGGNet para la identificación del cáncer de mama [28] y la GoogleNet para la identificación del cáncer de pulmón [29].

**Sistemas de clasificación de imágenes:** Los sistemas de clasificación de imágenes utilizan algoritmos de aprendizaje automático para analizar imágenes de muestras de biopsias y determinar si las células son cancerosas o no. Estos sistemas pueden identificar patrones que son difíciles de detectar para los patólogos y proporcionar resultados más precisos.

**Análisis de texturas:** El análisis de texturas es un método de procesamiento de imágenes que se utiliza para identificar patrones en las imágenes que pueden indicar la presencia de cáncer. Los modelos de aprendizaje profundo pueden analizar la textura

de las imágenes de las muestras de biopsias y detectar características específicas que pueden ser indicativas de cáncer.

Para nuestro caso de estudio, nos hemos fijado en 2 artículos de divulgación científica:

- “Deep learning in histopathology: the path to the clinic” que hace una revisión al estado del arte de la inteligencia artificial en la histopatología [30].
- “Artificial intelligence in histopathology: enhancing cancer research and clinical oncology” que presenta la manera en que se puede hacer uso de la inteligencia artificial para detectar y tratar el cáncer a partir de imágenes digitales [31].

## 1.4 Bases de datos abiertas en patología digital

Las bases de datos abiertas son una fuente importante de datos para el desarrollo y evaluación de algoritmos de inteligencia artificial en patología digital. Algunas bases de datos abiertas que se utilizan en patología digital incluyen:

**The Cancer Genome Atlas (TCGA):** La TCGA es una base de datos abierta que contiene información sobre los genomas de los pacientes con cáncer. Ella incluye datos de imagenología digital, así como datos clínicos y de patología [32].

**The Cancer Imaging Archive (TCIA):** La TCIA es una base de datos abierta que contiene imágenes médicas de pacientes con cáncer. Esta incluye imágenes de tomografías computarizadas, resonancias magnéticas y otros tipos de imágenes [33].

**The Pathology Image Exchange (PIE):** La PIE es una base de datos abierta que contiene imágenes digitales de muestras de patología. Incluye imágenes de tejidos normales y cancerosos [34].

**The Open Access Series of Imaging Studies (OASIS):** OASIS es una base de datos abierta que contiene imágenes médicas de diversos tipos, incluyendo imágenes de patología digital [35].

Estas bases de datos abiertas pueden ser utilizadas para desarrollar y validar algoritmos de aprendizaje profundo para la detección y clasificación de cáncer en imágenes de patología digital.

Con el fin de fomentar la innovación y el desarrollo de soluciones más precisas y efectivas en la detección y tratamiento de enfermedades se han desarrollado múltiples desafíos enfocados en imágenes histológicas. A continuación, se realiza un listado de algunos de los desafíos más relevantes:

**Prostate Cancer Grade Assessment (PANDA) Challenge:** Es una com-

petencia en línea organizada por un equipo del centro médico de la Universidad de Radboud, el Instituto Karolinska, la Universidad de Tampere, Google Health y Kaggle. Tuvo como objetivo desarrollar algoritmos de inteligencia artificial para la detección y clasificación de cáncer de próstata en imágenes de biopsias. En la competencia, los participantes reciben un conjunto de imágenes de biopsias de próstata digitalizadas y se les pide que desarrollen algoritmos de aprendizaje automático para identificar áreas de cáncer en las imágenes y asignar un grado de la puntuación de Gleason, que es un sistema utilizado para clasificar la agresividad del cáncer de próstata [1].

**The Mitosis Detection Competition (MITOS-12):** El desafío se llevó a cabo en el año 2012 y se basó en un conjunto de datos que consistió en regiones extraídas de cinco diapositivas de cáncer de seno teñidas con hematoxilina y eosina. El objetivo del desafío fue evaluar la capacidad de los algoritmos de procesamiento de imágenes para detectar y contar mitosis en estas imágenes histológicas [36].

La detección de mitosis es un indicador importante de la proliferación celular y se utiliza comúnmente como un factor pronóstico en el diagnóstico del cáncer. Sin embargo, la detección manual de mitosis puede ser un proceso subjetivo y laborioso.

En el desafío “MITOS-12”, los participantes debían desarrollar algoritmos de procesamiento de imágenes que detectaran y contaran el número de mitosis en las imágenes de cáncer de seno con tinción de hematoxilina y eosina.

**Assessment of Mitosis Detection Algorithms (AMIDA13):** El objetivo del desafío AMIDA13, realizado en 2013, fue desarrollar y evaluar algoritmos de procesamiento de imágenes capaces de asistir a los patólogos en el análisis de imágenes histopatológicas. Este desafío se centró en la detección de mitosis y en la segmentación de células en imágenes histológicas de cáncer. Los participantes recibieron un conjunto de datos que contenía imágenes histopatológicas con anotaciones de mitosis, y se les pidió que desarrollaran algoritmos para segmentar las células y detectar mitosis. Los algoritmos se evaluaron en función de su precisión para identificar mitosis y segmentar células, así como en su capacidad para mejorar la eficiencia en el análisis de imágenes histopatológicas [37].

**Gland Segmentation in Colon Histology Images (GLAS):** Lanzado en 2018, el conjunto de datos GLAS tiene como objetivo mejorar la precisión de la segmentación de glándulas en imágenes histológicas del colon. Los participantes reciben un conjunto de datos de imágenes microscópicas del tejido del colon y deben desarrollar algoritmos que puedan segmentar las glándulas y clasificar las imágenes en categorías relacionadas con la patología del colon [38].

## 1.5 Adaptación al cambio de distribución en patología digital

El cambio en la distribución (distribution shift) [39] en patología digital se refiere a una situación en la que las características de las muestras de imágenes digitales utilizadas para entrenar un modelo de aprendizaje profundo son diferentes de las características de las muestras de imágenes de prueba. Esto puede ocurrir por varias razones, como diferencias en la adquisición de imágenes (por ejemplo, diferentes escáners o configuraciones), variaciones en la preparación de la muestra o incluso en las condiciones ambientales en las que se tomaron las imágenes.

El cambio en la distribución puede afectar la capacidad de un modelo de aprendizaje profundo para generalizar y clasificar con precisión imágenes que no se parecen a las imágenes de entrenamiento. Por lo tanto, es importante tener en cuenta esta distribución al desarrollar modelos de patología digital. A continuación, se presentarán algunas técnicas para buscar formas de minimizar el impacto de la distribución:

**Aumento de datos:** se trata de generar imágenes adicionales a partir de las imágenes de entrenamiento existentes, ya sea aplicando transformaciones como rotaciones, ampliaciones o reducciones de escala, cambios de color, entre otros. Esto puede ayudar a aumentar la diversidad de las imágenes de entrenamiento y hacer que el modelo sea más robusto ante la variabilidad de las imágenes de prueba.

**Normalización:** se trata de aplicar técnicas para normalizar las características de las imágenes de entrenamiento y prueba. Por ejemplo, se pueden aplicar técnicas para igualar el brillo y el contraste de las imágenes, o para normalizar las características de color.

**Transferencia de aprendizaje:** se trata de utilizar un modelo preentrenado en un conjunto de datos grande y luego transferir el conocimiento aprendido a un nuevo conjunto de datos más pequeño y específico. Esto puede ayudar a que el modelo sea más efectivo para clasificar nuevas imágenes, incluso si ocurre un distribution shift entre los conjuntos de datos.

**Redes generativas adversarias:** se trata de entrenar un modelo para identificar el distribution shift entre los conjuntos de datos de entrenamiento y prueba y ajustar su clasificación en consecuencia.

## 2 Planteamiento y justificación del problema

En el ámbito de la patología digital, la disponibilidad de bases de datos públicas ha sido una gran ventaja para la investigación y el desarrollo de modelos de aprendizaje de máquina. Estas bases de datos, como las de cáncer de próstata, mama o cervical, contienen una vasta cantidad de imágenes digitalizadas a alta magnificación por escáneres de uso profesional, que han sido fundamentales para el entrenamiento de modelos precisos y robustos. Las iniciativas de ciencia abierta han permitido a investigadores y profesionales de la salud acceder a estos recursos y mejorar continuamente las técnicas de diagnóstico mediante el análisis de grandes volúmenes de datos. Sin embargo, en países en vías de desarrollo, la realidad es diferente, ya que los dispositivos de adquisición de imágenes en patología suelen limitarse a métodos de baja magnificación y digitalización manual, lo que restringe el acceso a información completa y precisa.

La disparidad entre las imágenes de alta resolución disponibles en bases de datos internacionales y las imágenes de baja magnificación utilizadas localmente puede provocar una disminución en el rendimiento de los modelos de aprendizaje de máquina entrenados con datos de escáneres avanzados. La adaptación de estos modelos a imágenes de baja magnificación requiere ajustes significativos debido a las diferencias en la calidad y el nivel de detalle de las imágenes. Esta caída en el desempeño puede afectar la precisión del diagnóstico y la eficacia de las herramientas basadas en aprendizaje de máquina en escenarios con imágenes a baja magnificación, resaltando la necesidad de desarrollar y adaptar soluciones específicas para las condiciones de adquisición de imágenes disponibles en estos escenarios con condiciones limitadas.

# 3 Objetivos

## 3.1 Objetivo general

Desarrollar una herramienta de software para el despliegue y evaluación de modelos de aprendizaje máquina para la clasificación de imágenes histológicas completas de cáncer de próstata extraídas a baja magnificación

## 3.2 Objetivos específicos

- Identificar métodos de reconstrucción de imágenes de mosaico (stitching) para la digitalización de las muestras histológicas.
- Desarrollar una interfaz gráfica interactiva para la adquisición a baja magnificación de imágenes microscópicas de las muestras histológicas.
- Formular e implementar un método de aprendizaje máquina para la clasificación de imágenes histológicas.
- Desarrollar estrategias de adaptación para aplicar los modelos en imágenes histológicas a baja magnificación.
- Evaluar el desempeño del modelo de aprendizaje profundo implementado en imágenes histológicas a baja magnificación.

---

<sup>1</sup> Trabajo de Investigación.

<sup>2</sup> Facultad de Ingenierías Físicomecánicas. Escuela de Ingeniería de Sistemas e Informática. Director: David Romo Bucheli, Ph.D

# 4 Adquisición Digital Manual de Placas Virtuales Completas

## 4.1 Método de adquisición

El método propuesto para la adquisición digital de una imagen completa de una biopsia implica la captura de un video de toda la muestra utilizando un microscopio con una cámara integrada. Esta adquisición se realiza manualmente y requiere que un operador de microscopio óptico se desplace a través de la lámina histológica siguiendo un patrón en zigzag, como se muestra en la figura 4.1 y a una velocidad lenta y constante para evitar capturar la mayor cantidad posible de fotogramas borrosos. De este modo, cada parte del recorrido se superpone a la anterior, asegurando siempre puntos en común entre dos partes contiguas del patrón. Esta técnica permite obtener una gran cantidad de imágenes de alta definición, las cuales son posteriormente procesadas y combinadas en una única panorámica.

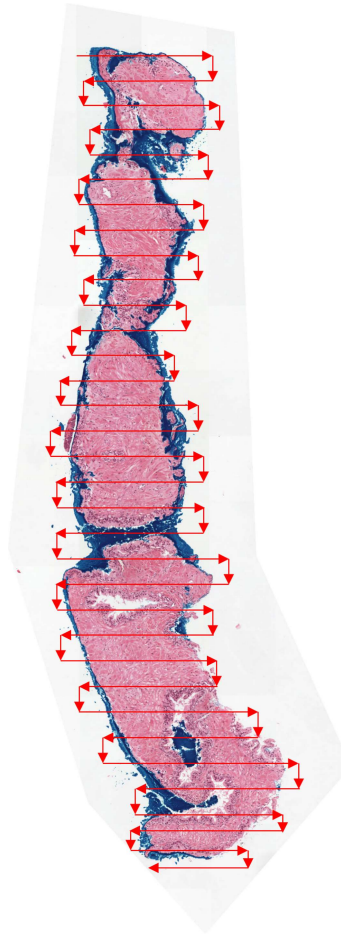


Figura 4.1: Ejemplo del patrón en zigzag para la captura manual de la muestra.

## 4.2 Conjunto de datos Prostate cANcer Grade Assessment - PANDA

Para este estudio, se hizo uso del conjunto de datos proporcionado por el desafío PANDA (Prostate cANcer Grade Assessment), el cual comprende 10,616 imágenes histológicas completas de biopsias de próstata digitalizadas y teñidas con hematoxilina y eosina. Estas imágenes proceden de dos centros médicos: el Centro Médico de la Universidad de Radboud y el Instituto Karolinska. Cada centro utilizó escáneres automáticos para la digitalización de las muestras histológicas, y las imágenes resultantes se almacenaron en formato TIFF con tres magnificaciones diferentes:  $1,25\times$ ,  $10\times$  y  $40\times$ . Es de notar que este formato permite guardar varias imágenes en un solo archivo haciendo uso de una pirámide de capas y, para el caso de este conjunto de datos, todas las imágenes contienen 3 capas, una para cada nivel de magnificación.

Cada imagen histológica en el conjunto de datos incluye el diagnóstico de cáncer de próstata, el cual se basa en la clasificación de las biopsias de tejido prostático. Estas muestras de tejido son examinadas por un patólogo, quien las evalúa y puntúa según el sistema de clasificación de Gleason; El proceso de gradación implica identificar y clasificar el tejido canceroso en patrones de Gleason (Ver figura 4.2), que pueden ser de grado 3, 4 o 5, dependiendo de los patrones de crecimiento arquitectónico del tumor observados en la muestra. Una vez que a la biopsia se le asigna una puntuación de Gleason, se convierte en un grado ISUP en una escala de 1 a 5, lo que proporciona una indicación del grado de agresividad del cáncer y su pronóstico. Cuando la biopsia no evidencia la presencia del cáncer, se considera que su grado ISUP es 0.

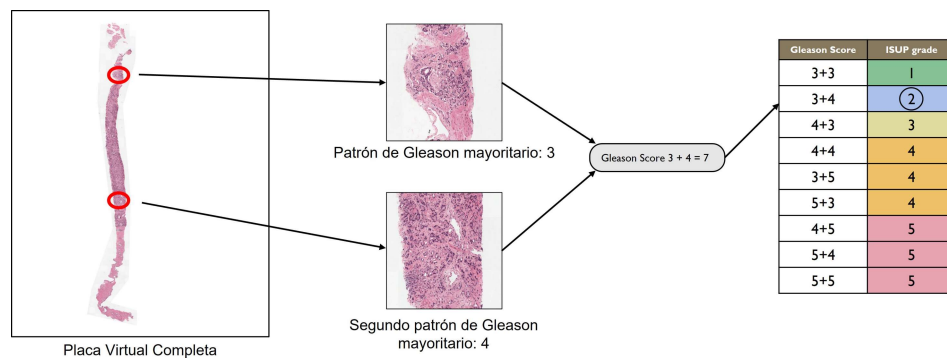


Figura 4.2: Ilustración del proceso de clasificación de Gleason para un ejemplo de biopsia que contiene cáncer de próstata. Los patrones de crecimiento del cáncer más comunes (contorno azul, patrón de Gleason 3) y los segundos más comunes (contorno rojo, patrón de Gleason 4) presentes en la biopsia dictan la puntuación de Gleason (3+4 para esta biopsia), que a su vez se convierte en un grado ISUP (2 para esta biopsia) siguiendo las directrices de la Sociedad Internacional de Patología Urológica. Las biopsias que no contienen cáncer están representadas por una calificación ISUP de 0 en este desafío [6]

El análisis de los datos revela que la mayoría de los casos se encuentran en los grados de bajo riesgo (grados 0 y 1), seguidos por una disminución gradual en el número de casos a medida que aumenta el grado de agresividad del cáncer (grados 2, 3, 4 y 5). Esto sugiere una predominancia de tumores de bajo grado en el conjunto de datos, con una presencia notable de casos más agresivos en los grados más altos. (Ver figura 4.3)

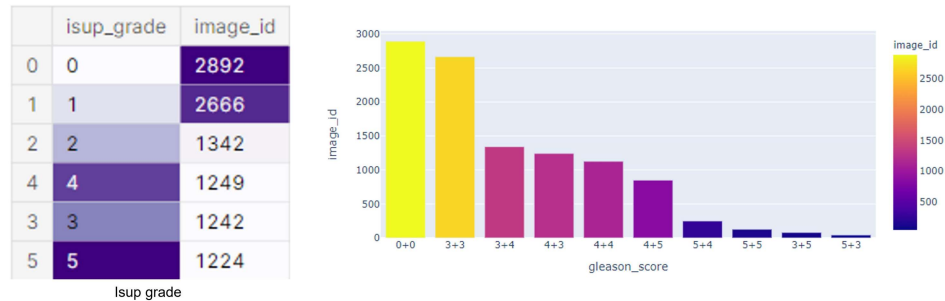


Figura 4.3: Análisis de la distribución de casos según el grado ISUP en el conjunto de datos de imágenes histológicas de biopsias de próstata. Los grados ISUP van desde 0 (sin cáncer) hasta 5 (cáncer altamente agresivo).

El uso de estas imágenes nos permite entrenar un modelo de aprendizaje máquina y la creación de un pequeño conjunto de datos con cambios en las características de las imágenes para la evaluación del modelo. Tanto el modelo de aprendizaje como su evaluación serán abordados más adelante.

### 4.3 Software para la creación de imágenes de placas completas a partir de un video

Para lograr crear un imagen completa a partir de un video, es necesario seguir varios pasos que nos permiten extraer sus fotogramas, procesarlos y finalmente unirlos en un solo mosaico o gran panorámica. Para ello hemos identificado tres componentes principales que de forma óptima generan la imagen final: Identificación de fotogramas nítidos, registro de fotogramas y su posterior ensamblaje.

**Identificación de fotogramas nítidos** Al tratarse de un conjunto de fotogramas extraídos de un video, muchos de ellos presentan un desenfoco de movimiento que luce borroso y con muy poco detalle y que, de ser usados en la creación de la imagen final, pueden ocasionar un resultado poco adecuado. Por lo tanto, la identificación de solo los fotogramas en los que no hay presencia alguna de desenfoco de movimiento es necesaria. Partiendo del conocimiento de que el primer fotograma es nítido, puesto que su grabación no incluyó movimiento alguno, su identificación es realizada de la siguiente manera:

- Se realiza una comparación entre el primer fotograma y los siguientes nueve usan-

do la *varianza laplaciana* [40], que es una métrica que mide la nitidez de una imagen al resaltar los bordes y calcular su varianza con respecto a una imagen nítida. Un valor más alto en la varianza significa una mayor nitidez. Su ecuación es:

$$\text{Var}(I_{\text{laplacian}}) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (I_{\text{laplacian}}(i) - \mu)^2 \quad (4.1)$$

Donde  $I_{\text{laplacian}}$  es el operador laplaciano definido como la suma de las segundas derivadas parciales de la imagen respecto a sus coordenadas x,y

- Al identificarse un fotograma que cumpla con un umbral de varianza mínimo de aceptación, se considera que este es el siguiente fotograma más nítido y se compara con los siguientes 10 y así sucesivamente hasta haber identificado todas las imágenes de buena calidad.
- En el caso en que no se identifique un fotograma que se iguale o supere el umbral mínimo, se tomará el de mayor varianza y el último fotograma que sí igualó o superó el umbral será comparado con el subsiguiente grupo de 10 imágenes. Estos fotogramas que pasaron como “falsos positivos” serán evaluados en el componente de identificación de los mejores pares.

En la figura 4.4 podemos observar un pequeño ejemplo del resultado que entrega este algoritmo:

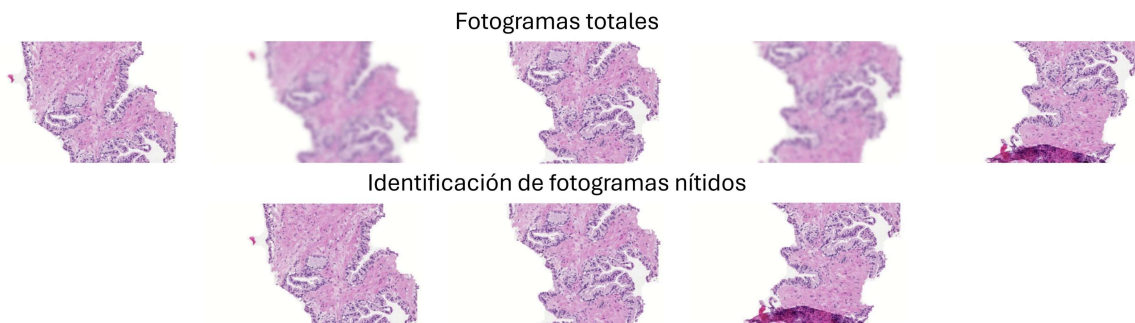


Figura 4.4: Ejemplo de uso de la identificación de fotogramas nítidos. Nótese como los fotogramas número 2 y 4 en la primer fila fueron descartados por ser borrosos.

**Registro de los fotogramas** Ya que se han descartado aquellos fotogramas de peor calidad, se procede a encontrar los que son estrictamente necesarios y suficientes para generar la panorámica final. Esto es realizado por medio de un algoritmo de *correlación de características* [41], que puede implementarse con distintas técnicas como ORB, SIFT, SURF y FAST para detectar y describir los puntos en común entre un par de imágenes. Cada una de estas técnicas tiene sus propias características que le permiten encontrar diferentes cantidades de puntos en común con distintos tiempos de ejecución.

Para nuestro caso, hemos decidido usar ORB, ya que se ejecuta de manera rápida y la cantidad de puntos en común que es capaz de detectar es la suficiente como para darnos la certeza de que dos imágenes son lo mínimamente similares para ser ensambladas en una sola. La figura 4.5 nos muestra la diferencia entre FAST, ORB y SIFT. Es fácil notar que FAST, de menor tiempo de ejecución, encuentra muchos puntos en común que no parecieran estar enteramente relacionados; ORB encuentra una cantidad adecuada y los relaciona de forma correcta en ambas imágenes, a la vez que su tiempo de ejecución no difiere mucho de la técnica FAST; y SIFT encuentra muchos más puntos, pero su tiempo de ejecución se hace notorio al compararlo con las dos técnicas anteriores.

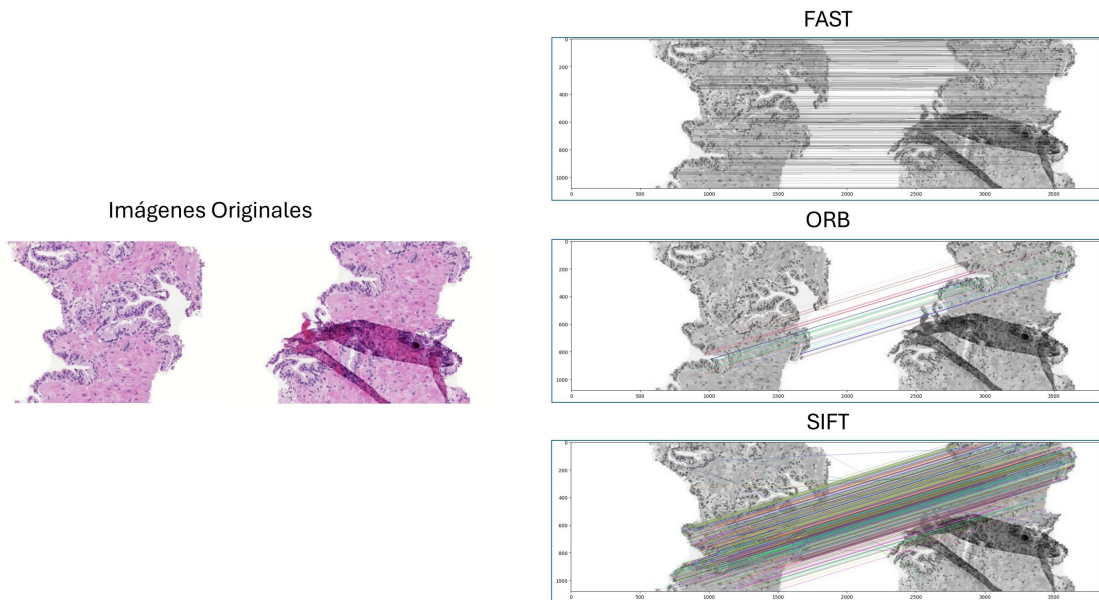


Figura 4.5: Comparación de las técnicas FAST, ORB y SIFT para la correlación de características.

La ejecución de este algoritmo involucra un par de imágenes contiguas, a las que llamaremos  $a$  y  $b$  para efectos de ejemplo. El algoritmo compara estas imágenes en función de sus puntos en común. Si el valor de similitud está por debajo de un umbral predefinido, la imagen  $b$  se descarta, y el algoritmo procede a comparar la imagen  $a$  con la siguiente imagen en la secuencia. Este proceso continúa hasta que se encuentra la imagen más se aproxima al umbral mínimo de aceptación. De esta manera, se descarta la mayor cantidad posible de fotogramas, lo que ayuda a agilizar el procesamiento de la panorámica final.

En este paso, las imágenes que en el componente anterior fueron pasadas como “falsos positivos” son evaluadas para conocer qué tan necesario es su uso para el resultado final. Normalmente son descartadas durante el proceso, pero, en caso de no serlo, se usarán como parte del conjunto de fotogramas final. Hay que tomar en cuenta, que, aunque se trata de una imagen que no cumple con el criterio mínimo de nitidez, no es enteramente borrosa debido a que esta es la menos borrosa entre las borrosas.

En la figura 4.6 se muestra un pequeño ejemplo de los mejores pares en un conjunto de fotogramas:



Figura 4.6: Ejemplo del descarte de fotogramas tras encontrar los mejores pares. Nótese que los fotogramas 2 y 4 de la primera fila pueden ser descartados por poseer información presente en sus fotogramas contiguos, es decir, los número 1,3 y 5.

**Ensamblaje del mosaico de fotogramas - stitching** Ya teniendo seleccionados los fotogramas finales, se procede a realizar su ensamblaje en una única imagen. A este método se le conoce como *stitching*, que puede ser implementado con librerías como OpenCV [42], que implementa un método muy similar al propuesto por Brown Y Lowe en su artículo titulado “Automatic Panoramic Image Stitching with Invariant Features” [43] y del que podemos mencionar los siguientes pasos principales:

- **Cálculo de la homografía:** Se realiza con un método llamado *RANSAC*, el cual es fundamental para encontrar la transformación geométrica conocida como homografía entre dos imágenes superpuestas [44]. Este método permite identificar las regiones que deben ser unidas y alinearlas con precisión, independientemente de las diferencias en tamaño, orientación o posición entre las imágenes. *RANSAC* funciona seleccionando aleatoriamente un subconjunto de puntos de correspondencia y utilizando estos puntos para estimar la homografía. Luego, evalúa cuántos de los puntos restantes son coherentes con esta homografía estimada. Este proceso se repite múltiples veces para encontrar la mejor homografía posible que maximice el número de puntos coherentes, ignorando los posibles errores y correspondencias incorrectas. Gracias a esto, *RANSAC* es capaz de producir resultados robustos incluso en presencia de datos ruidosos o desalineados.
- **Aplicación de la homografía:** Esto se logra mediante algoritmos de “Warping”, que mapean los píxeles de una imagen a sus ubicaciones correspondientes en otra, siguiendo la información proporcionada por la homografía. Este proceso deforma una de las imágenes para que se ajuste correctamente a los píxeles de la otra.
- **Combinación de las imágenes:** Finalmente, la combinación de las imágenes se realiza mediante la fusión por pesos ponderados, asignando un peso a cada píxel

de las imágenes alineadas y combinándolos según sus valores. Alternativamente, se emplea la fusión de imágenes por pirámides, que utiliza las pirámides gaussianas y Laplacianas de las imágenes para fusionarlas suavemente, teniendo en cuenta las diferencias de resolución y produciendo una transición coherente y sin costuras entre las imágenes individuales. La figura 4.7 muestra cómo lucen las imágenes combinadas después de haber hecho uso de estos pasos.

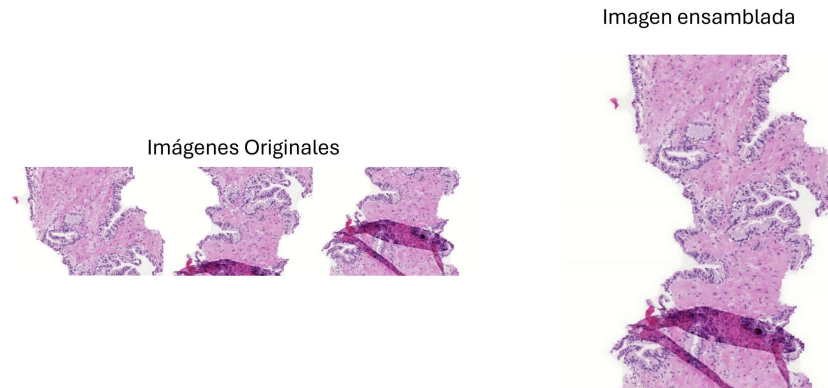


Figura 4.7: Combinación de imágenes.

Cómo observamos, el resultado es el esperado y, debido a que la librería OPenCV es lo suficientemente óptima para nuestro caso de uso, hemos establecido el siguiente flujo de tareas para crear imágenes panorámicas bien definidas:

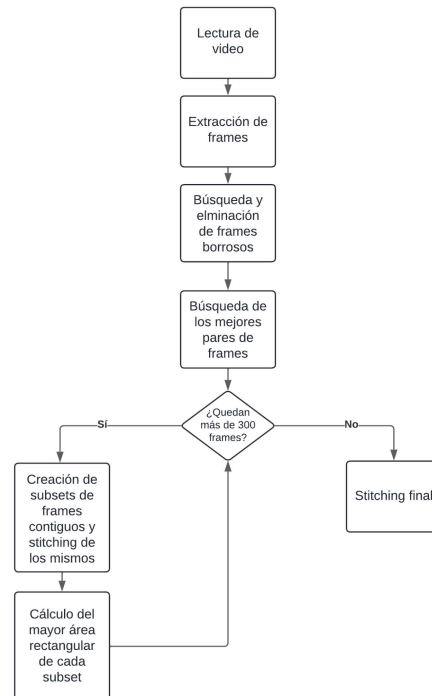


Figura 4.8: Flujo para la creación de panorámicas.

La figura 4.8 muestra que se inicia con la lectura del video. Para este hay que tener en cuenta que siempre su imagen inicial ha de presentarse con la mayor calidad que permite el microscopio a la magnificación que se esté usando. Esto es debido a que el video se inicia una vez se ha definido de forma correcta la imagen bajo el lente y este primer fotograma se usará como referencia para descartar aquellos que sean borrosos.

El quinto nivel del diagrama se asegura de que la cantidad de imágenes que pasan al proceso final de stitching sea siempre menor o igual a 300. Esto se hace con el objetivo de no llenar la RAM del computador. Si hay más de 300 imágenes, se generan pequeños conjuntos de imágenes que serán ensamblados en un grupo de “sub-panoramas” a los que se les recortará su mayor área rectangular para evitar la presencia de espacios vacíos que dañarían la panorámica final. Un ejemplo de estos espacios vacíos puede verse en la figura 4.9 y el resultado que tendrían sobre una panorámica, a la que le aparecerían líneas negras en donde no deberían estar. Cada uno de los “sub-panoramas” ocasiona que se disminuya la cantidad de imágenes con que se ensamblará la panorámica final, permitiendo así un mejor uso de memoria.

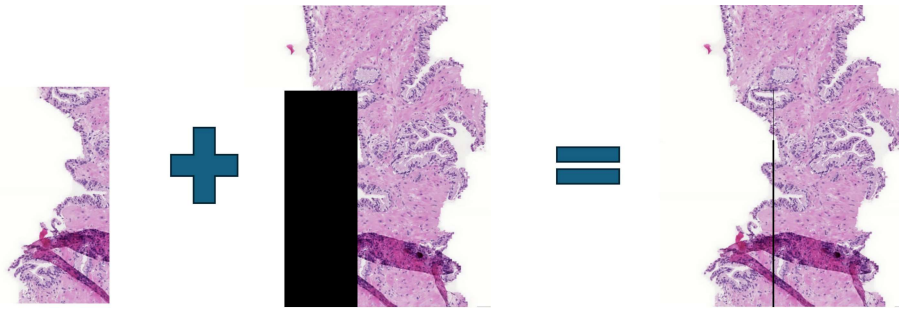


Figura 4.9: Espacios vacíos en un sub-panorama. El resultado final presenta una línea de costura en el sitio donde anteriormente había un espacio vacío.

#### 4.4 Simulación de video para adquisición a baja magnificación - conjunto de datos PandaLowMag

Con el propósito de generar un pequeño conjunto de datos con imágenes a baja magnificación, se realiza la creación del conjunto de datos *PandaLowMag*. Con este fin, hemos seleccionado un total de 24 imágenes del conjunto de datos PANDA (Ver sección 4.2) en su capa a  $10\times$ , con un total de 4 por cada grado ISUP. Para cada una de las imágenes, se realiza un video simulando el proceso de adquisición a baja magnificación, de tal manera que las imágenes resultantes tengan características de color y de resolución similares a las que se obtendrían en un microscopio óptico con cámara integrada a baja magnificación.

Primero, las imágenes son preprocesadas mediante la adición de blurring y un cambio de brillo y contraste cuyo valor sigue una distribución uniforme. Posteriormente, las imágenes son procesadas en un editor de video en el que se emula el patrón en zigzag

descrito en la sección 4.1 para simular de manera correcta y fiel a la realidad la captura de la muestra bajo el microscopio.

El resultado es una serie de videos que representan la captura de las muestras, con una composición balanceada de grados ISUP, que podrán ser procesados por nuestro software para la creación de imágenes de placas completas.

#### 4.4.1 *Resultados del proceso de stitching*

Ya contando con los 24 videos para realizar la construcción de nuestro conjunto de datos, se ejecutan los procesos descritos en la sección 4.3 para generar nuestras panorámicas. Un ejemplo de ellas es el siguiente:

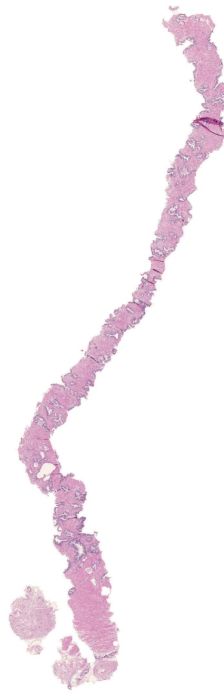


Figura 4.10: Panorámica final.

La figura 4.10 nos enseña una panorámica completa. En ella se aprecian los elementos tal cual lucen bajo el microscopio y es bastante similar a las imágenes que se capturan haciendo uso de los costosos escáneres mencionados anteriormente. Esto lo podemos observar en la siguiente figura, en la que se observa una comparación visual entre la imagen presentada en la figura 4.10 y su versión original sacada del conjunto de datos del Panda Challenge en Kaggle, tomada con un escáner:

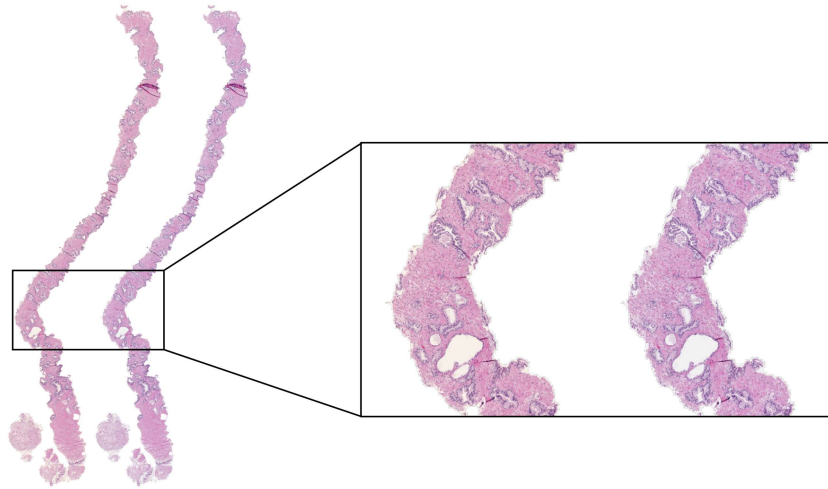


Figura 4.11: Comparación de calidad de imagen. La imagen a la izquierda pertenece a la reconstrucción del conjunto de datos PandaLowMag mientras que la de la derecha pertenece al conjunto de datos PANDA.

La comparación puede realizarse de manera más objetiva utilizando métodos de evaluación de imágenes. Hang Wu et al. [45], proponen tres métodos para la evaluación de calidad de las imágenes: la transformada wavelet, la métrica perceptual de desenfoque sin referencia y la métrica de nitidez CPBD. Estos métodos nos permiten asegurar de manera cuantitativa que la calidad de las imágenes generadas con nuestro método es similar al compararlas con las del conjunto de datos PANDA a la misma magnificación.

Para ello, hemos extraído imágenes a magnificaciones de  $20\times$  y  $10\times$  del conjunto de datos PANDA. Dado que nuestras imágenes, las del conjunto de datos PandaLowMag, están a  $10\times$ , podemos compararlas directamente con sus equivalentes en PANDA de la misma magnificación. Además, para realizar una comparación que demuestre un decaimiento en calidad, hemos realizado un aumento de resolución a nuestras imágenes para poder compararlas con las de  $20\times$  del PANDA.

Los resultados son los siguientes:

- Con la métrica de la transformada wavelet, que evalúa la calidad de la imagen al descomponerla en componentes de diferentes frecuencias para medir la distribución de los detalles finos y gruesos, hemos obtenido una media de 387 con una desviación estándar de 68 para nuestras imágenes. En contraste, las imágenes conjunto de datos PANDA muestran una media ligeramente superior de 389, pero con una desviación estándar considerablemente mayor de 158. Esto indica que, en promedio, nuestras imágenes tienen una calidad comparable a las del conjunto de datos PANDA. Sin embargo, la desviación estándar más baja en nuestras imágenes sugiere que estas tienden a ser más consistentes en calidad, con menos variabilidad entre las muestras.

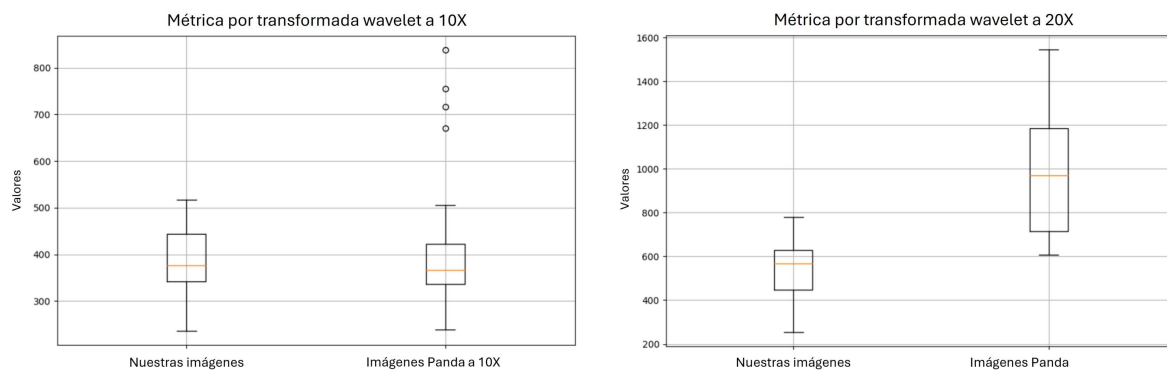


Figura 4.12: Comparación de calidad de imagen por medio de la transformada wavelet.

Por su parte, nuestras imágenes con resolución aumentada a  $20\times$  presentan una media de 536 con una desviación estándar de 128, mientras que las del conjunto de datos PANDA muestran una media de 998 con una desviación estándar de 319. Es crucial destacar que una métrica más alta en esta evaluación indica una mayor cantidad de detalles y, por ende, una mayor calidad de imagen. Esto resalta la calidad superior de las imágenes del conjunto de datos PANDA, aunque también muestra una mayor variabilidad en su calidad.

- Con la métrica perceptual de desenfoco sin referencia, que evalúa cuán desenfocada está una imagen sin necesidad de compararla con una imagen de referencia, nuestras imágenes a  $10\times$  obtienen una media de 0.164 y una desviación estándar de 0.019, mientras que las del conjunto de datos PANDA tienen una media de 0.161 con una desviación estándar de 0.029. Esto indica que el nivel de detalle de nuestras imágenes es muy similar, incluso ligeramente superior, al de las del conjunto de datos PANDA. Además, nuestras imágenes muestran una mayor consistencia en la distribución de la calidad.

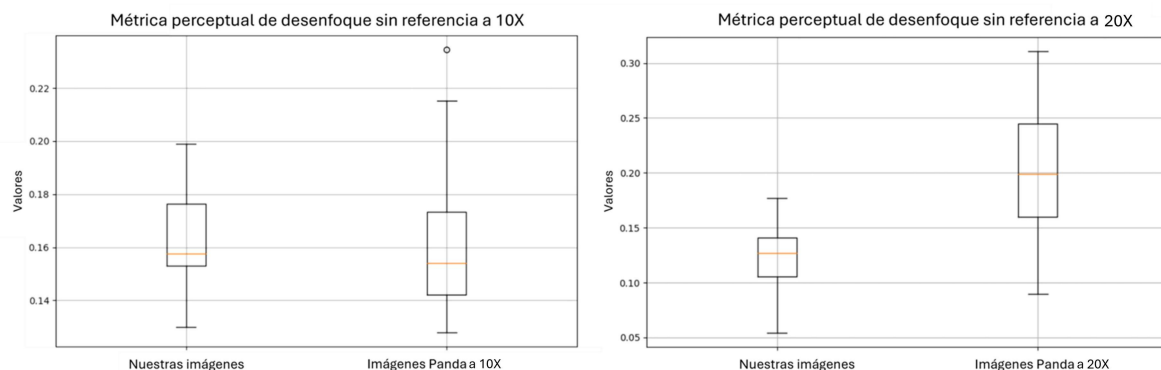


Figura 4.13: Comparación de calidad de imagen por métrica perceptual de desenfoco.

Para las imágenes aumentadas a  $20\times$ , las nuestras presentan una media de 0.122 con una desviación estándar de 0.029, mientras que las del conjunto de datos

PANDA tienen una media de 0.204 con una desviación estándar de 0.061. Es importante destacar que una métrica más alta en esta evaluación indica que la imagen tiene una mayor cantidad de detalles. Esto confirma que las imágenes genuinamente tomadas a  $20\times$  del conjunto de datos PANDA contienen significativamente más detalles que las nuestras.

- Con la métrica de nitidez CPBD (Cumulative Probability Blur Detection), que evalúa la nitidez de una imagen mediante la probabilidad acumulativa de detectar regiones borrosas por un observador humano, nuestras imágenes a  $10\times$  tienen una media de 0.909 con una desviación estándar de 0.035, mientras que las del conjunto de datos PANDA muestran una media ligeramente inferior de 0.863 con una desviación estándar mayor de 0.051. Esto indica que es más probable detectar zonas borrosas en las imágenes del conjunto de datos PANDA en comparación con las nuestras a la vez que nuestras imágenes muestran una menor variabilidad en cuanto a la cantidad de áreas posiblemente borrosas. Es importante destacar que un valor más alto en esta métrica indica una menor probabilidad de que se detecten áreas borrosas en la imagen.

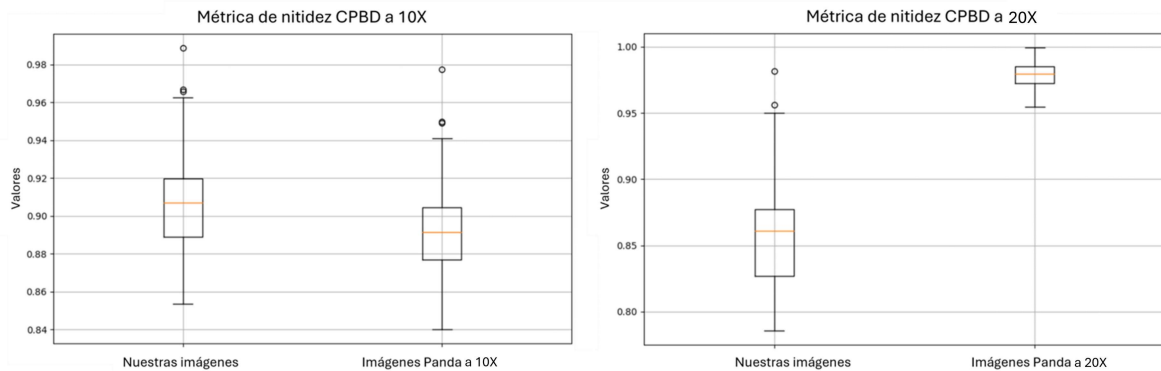


Figura 4.14: Comparación de calidad de imagen por métrica de nitidez CPBD.

En cuanto a las imágenes a  $20\times$ , nuestras imágenes tienen una media de 0.882 con una desviación estándar de 0.012, mientras que las del conjunto de datos PANDA tienen una media de 0.979 con una desviación estándar de 0.030. Esto muestra claramente que hay una menor probabilidad de detectar zonas borrosas en las imágenes tomadas genuinamente a  $20\times$  del conjunto PANDA en comparación con las nuestras.

## 5 Algoritmos para la adaptación de dominio en la clasificación de imágenes histológicas

Ahora que disponemos de una herramienta capaz de generar imágenes histológicas de placas completas, procedemos a desarrollar un modelo de aprendizaje que nos permita clasificar imágenes de biopsias de cáncer de próstata a partir del conjunto de datos PANDA. Esto nos servirá también para evaluar métodos de adaptación de dominio y lograr la clasificación precisa de nuevas imágenes capturadas con nuestro software.

### 5.1 Clasificación de grados ISUP de imágenes de cancer de próstata

En primer lugar, abordaremos el modelo de aprendizaje. Este ha sido realizado usando la arquitectura EfficientNet-V2 [46], que ha demostrado obtener mejores resultados que otras redes modernas, tal como lo indica Enrico Randellini en su artículo “Image classification: ResNet vs EfficientNet vs EfficientNetv2 vs Compact Convolutional Transformers” [47] al tener menos parámetros que las demás, tiene una ejecución más rápida y ofrece mejores resultados. En la figura 5.1 podemos notar cómo EfficientNet-V2 presenta valores de precisión superiores a otras redes, entre las que se encuentra su versión anterior (EffNet):

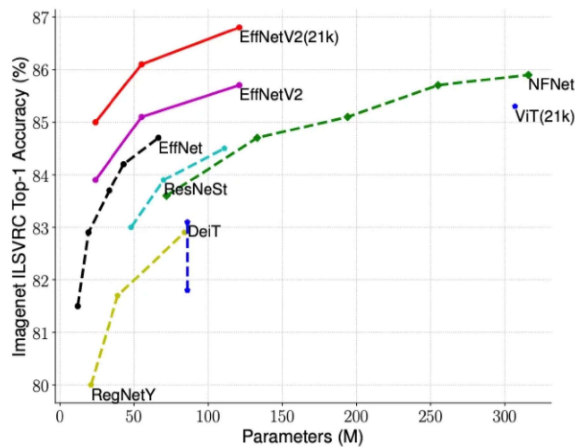


Figura 5.1: Comparación diferentes arquitecturas al ejecutarse sobre el conjunto de datos Imagenet ILSVRC.

Veremos entonces su arquitectura, el preprocesamiento de los datos, la métrica de evaluación de su desempeño y la configuración de su entrenamiento.

### 5.1.1 *Arquitectura EfficientNet*

La arquitectura EfficientNet-V2 es una familia de 11 modelos que varían en cantidad de bloques y millones de parámetros según lo requiera la tarea de clasificación. Para nuestro modelo hemos elegido trabajar con la EfficientNet-V2-S, que es, entre las mejores tres variantes (S para Small, M para Medium y L para Large), la más pequeña y la que mejor se adapta a nuestras limitaciones de hardware. Esta cuenta con una arquitectura de 7 bloques convolucionales, optimizados para capturar y procesar características de manera eficiente en tareas de visión por computadora para conjuntos de datos que requieren de una gran resolución espacial.

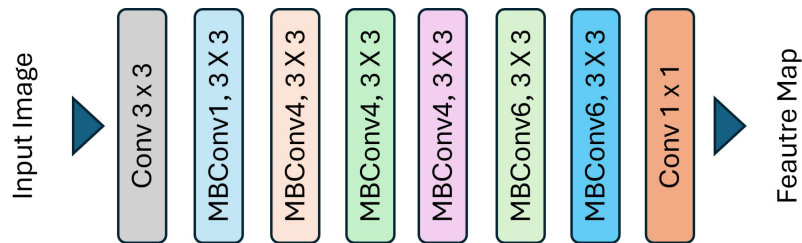


Figura 5.2: Arquitectura de la EfficientNet-V2-S.

La EfficientNet-V2-S utiliza una combinación de convoluciones separables en profundidad y convoluciones 1x1 para maximizar la eficiencia de cálculo, mientras que su diseño modular permite un ajuste fino según los requisitos específicos de cada aplicación. Esta arquitectura está especialmente diseñada para ofrecer un rendimiento robusto y una eficiencia superior en entornos con recursos limitados, haciendo de ella una opción ideal para aplicaciones donde se necesita un equilibrio entre precisión y eficiencia computacional.

### 5.1.2 *Preprocesamiento de las imagenes para el entrenamiento*

Debido a que las imágenes del conjunto de datos poseen grandes dimensiones y la mayoría de sus píxeles son completamente y hacen parte del fondo, es necesario utilizar un método que permita extraer únicamente las zonas de interés. Esto optimiza el entrenamiento al evitar que el modelo aprenda información irrelevante del fondo de las imágenes y se concentre exclusivamente en la muestra como tal.

El tratamiento de las imágenes comienza con la generación de subdivisiones en un proceso conocido como “tiling”, que crea mosaicos de 36 imágenes, como se observa en la figura 5.3.

El algoritmo realiza un cuidadoso filtrado para asegurar que solo se incluyan las regiones de interés relevantes para la clasificación del grado de cáncer en los mosaicos. Esto facilita un análisis minucioso de grandes conjuntos de datos, garantizando una representación completa del tejido y minimizando la pérdida de información. La técnica del “tiling” permite descomponer imágenes de alta resolución en segmentos más manejables, lo que facilita el procesamiento eficiente y la captura de detalles locales importantes para la clasificación precisa.

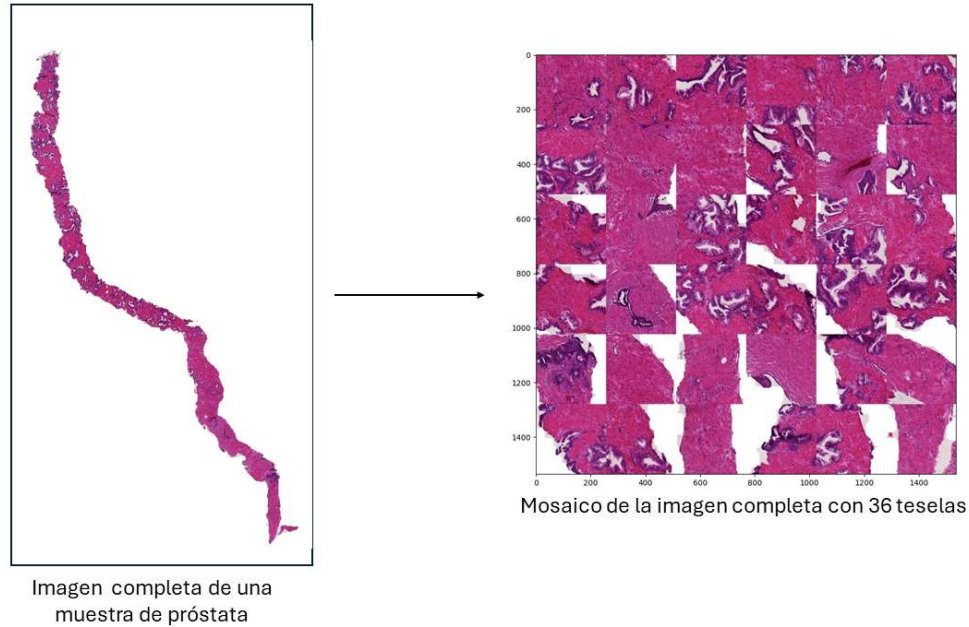


Figura 5.3: Imagen del PANDA Challenge de una muestra completa (WSI) de biopsia de próstata y su mosaico.

Además, se aplican transformaciones a las imágenes, tales como transposición, volteo vertical y volteo horizontal. Estas transformaciones aumentan la variabilidad de los datos de entrenamiento, lo que ayuda a mejorar la robustez y la capacidad de generalización del modelo a la vez que a reducir el riesgo de sobreajuste y mejorar la precisión del modelo en datos no vistos.

### 5.1.3 Métricas de evaluación en la clasificación de cáncer de próstata

La competición PANDA tuvo por objetivo alcanzar el mayor Quadratic Weighted Kappa (QWK), que es una medida de qué tanto se alejan o se acercan los datos clasificados de su valor real. Esta métrica es calculada por medio de una matriz de confusión  $O$  para los datos reales y predichos a partir de la cual se calcula otra matriz de pesos  $w$  basada en la diferencia entre valores reales  $i$  y predichos  $j$ :

$$w_{i,j} = \frac{(i - j)^2}{(N - 1)^2} \quad (5.1)$$

Luego se calcula una matriz  $N \times N$  de valores esperados  $E$ , definida como el producto externo entre el vector de valores verdaderos y el vector de valores predichos. A partir de las tres matrices  $E$ ,  $w$  y  $O$  se realiza el cálculo del QWK, que tendrá un valor entre 0, para expresar poco acuerdo entre datos reales y predichos, y 1, para expresar un acuerdo completo entre ellos:

$$K = 1 - \frac{\sum_{i,j} w_{i,j} O_{i,j}}{\sum_{i,j} w_{i,j} E_{i,j}} \quad (5.2)$$

Esta es la métrica que usamos en nuestro modelo y por la cual podemos conocer qué tan eficientes son sus resultados.

#### ***5.1.4 Configuración para el entrenamiento del modelo de clasificación***

En esta fase se dividió el conjunto de datos PANDA descrito en la Sección 4.2 en dos partes: entrenamiento y validación. El 80% del total de imágenes, es decir, 8492 imágenes, se utilizaron para el entrenamiento del modelo, mientras que el 20% equivalente a 2124 imágenes, se reservó para la validación.

En la figura 5.4 observamos el histograma de la distribución de datos de entrenamiento, que es equivalente al total de datos en el conjunto de datos:

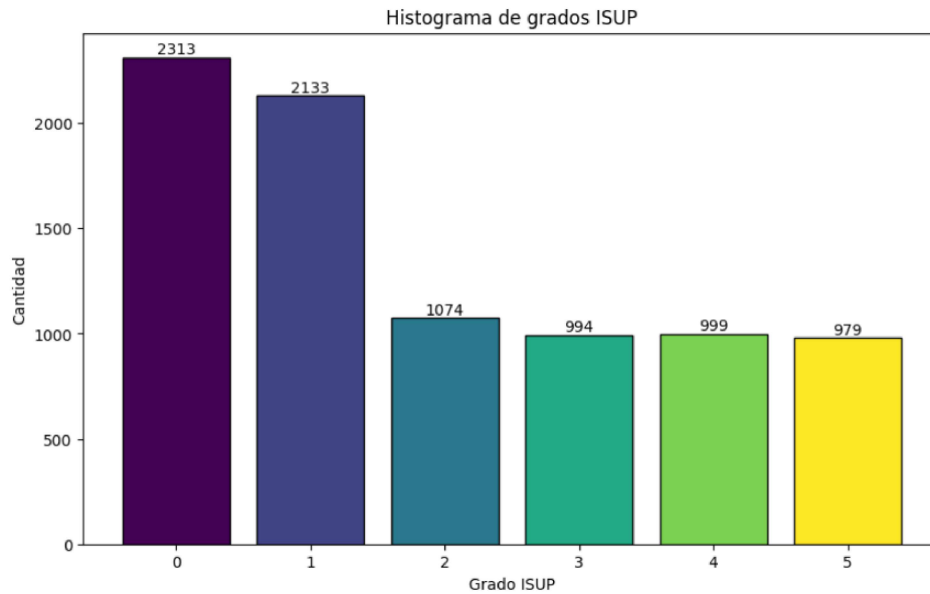


Figura 5.4: Distribución de datos de entrenamiento.

En su implementación se utilizó el framework Pytorch Lightning, que facilita en gran medida la escritura de cada una de las fases del entrenamiento al permitir hacerlo con tan solo unas líneas de código.

### 5.1.5 Resultados iniciales clasificación

El entrenamiento se ejecutó durante 12 épocas, cada una con un tiempo de procesamiento promedio de 4.5 horas. A continuación podemos observar sus métricas:

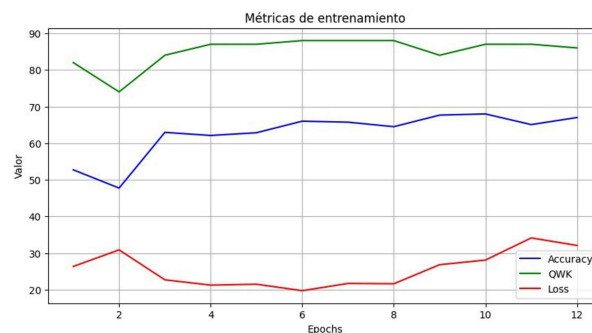


Figura 5.5: Resultados del entrenamiento.

Se logró alcanzar un QWK de 0.88 con casi un 70% de precisión, tal como se observa en la siguiente matriz de confusión que muestra los resultados de la validación para el 20% de los datos del conjunto de datos:

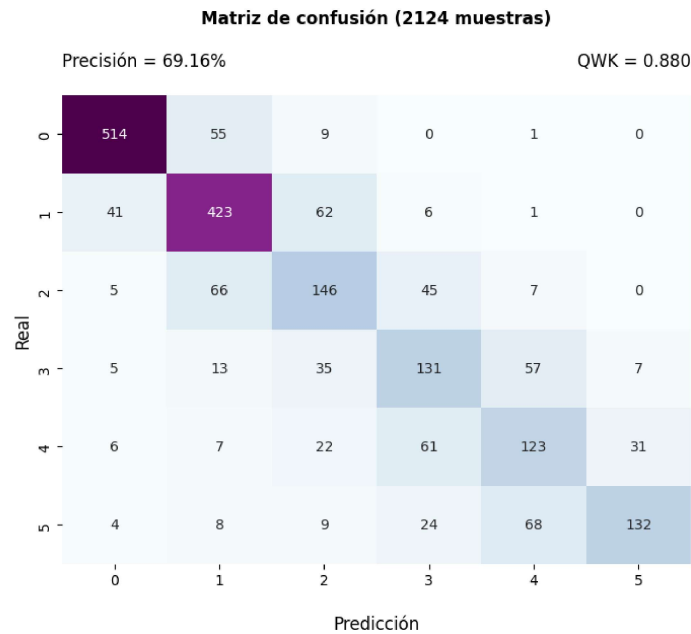


Figura 5.6: Matriz de confusión para el conjunto de datos de evaluación.

## 5.2 Adaptación de dominio para imágenes histológicas a baja magnificación.

Debido a que las muestras capturadas usando un microscopio óptico difieren en coloración de aquellas capturadas por un escáner (y que son de este tipo aquellas usadas para entrenar el modelo), debemos plantear un método que permita igualar sus características de color. Si realizamos una comparación visual entre las imágenes del conjunto de datos del PANDA Challenge y las de nuestro propio conjunto de datos simulado, podemos observar una paleta de colores con tonos claros de morado para nuestras imágenes, similar a las que son capturadas bajo el microscopio, lo que contrasta con las imágenes del PANDA Challenge, donde la paleta presenta más variación de tonos incluyendo claros y oscuros. Un ejemplo de una coloración bastante frecuente se puede observar en la figura 5.7, donde se destaca el color oscuro de una muestra del conjunto de datos PANDA en comparación a una de las nuestras.

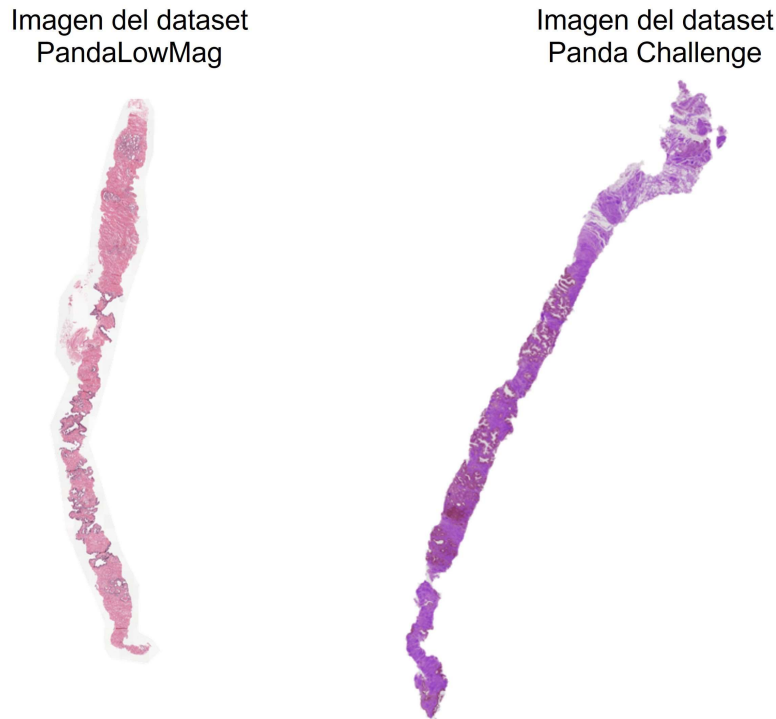


Figura 5.7: Comparación de muestras. Nuestras imágenes tienen una coloración mayormente rosada, puesto que al realizar el escaneo con un microscopio óptico, el resultado suele ser así. Las imágenes del conjunto de datos PANDA poseen también muestras con coloración rosada, pero muchas de ellas son más oscuras y presentan más variaciones de coloración.

### 5.2.1 *Métodos de adaptación de dominio o normalización de color*

La transformación de nuestras imágenes para asemejarlas más a las del entrenamiento se hace necesaria para obtener mejores predicciones con nuestros propios datos. Por lo tanto, se procede a asemejar el color de nuestras muestras a las del conjunto de datos del Challenge, considerando la implementación de algoritmos para la transferencia de colores como el de Vahadane [48] o el de Reinhard [49] que son bastante utilizados en tareas de normalización para un diverso campo de casos de uso. Estos algoritmos se utilizan para homogeneizar la apariencia de las imágenes tomando una como fuente de los colores y otra como objetivo para adoptar los colores de la primera.

El método de Vahadane, diseñado específicamente para normalizar imágenes histológicas, se basa en el análisis de componentes principales (PCA). Esta técnica busca las principales direcciones de variación en un conjunto de datos y ayuda a reducir la dimensionalidad de los datos de color para modelar de manera más eficiente su distribución. En primer lugar, convierte las imágenes del espacio de color RGB al espacio de color de luminancia-croma ( $l\alpha\beta$ ), que separa la información de la luminancia de la de

color. Luego, se aplica el PCA para facilitar el modelado de la distribución de color de la imagen. Posteriormente, se calculan estadísticas como medias y desviaciones estándar en el espacio PCA. Por último, se utiliza una transformación basada en histogramas para alinear las distribuciones de color de las imágenes de destino y de referencia. Este proceso logra una normalización efectiva del aspecto de las imágenes histológicas, lo que facilita su análisis automático y produce una normalización más robusta y semejante a la imagen de referencia.

Por su parte, el método de Reinhard, diseñado para tareas de uso más general como la visión por computadora o la fotografía, se basa en la adaptación de la media y la desviación estándar de los canales de color RGB. La idea principal detrás del método es ajustar la distribución de color de una imagen de destino para que se parezca a la de una imagen de referencia mediante la modificación de la media y la desviación estándar de los canales de color RGB. Para lograr esto, se calcula la media y la desviación estándar de los canales de color RGB de ambas imágenes y se aplica una transformación que ajusta la media y la desviación estándar de los canales de la imagen de destino para que coincidan con las de la imagen de referencia. Esto conserva la información global de color mientras normaliza la apariencia de la imagen, lo que hace que el método de Reinhard sea efectivo para una variedad de aplicaciones de procesamiento de imágenes.

Estos dos métodos han sido implementados usando la librería TIA Toolbox [50], que, entre otros, los implementa y permite que su ejecución sea bastante simple. Los resultados nos muestran que el método de Reinhard devuelve una imagen con colores más fieles a aquellos encontrados en la imagen de referencia que el método de Vahadane. En la figura 5.8 podemos observar un ejemplo de normalización: la imagen original a la izquierda, tomada de nuestro conjunto de datos; su normalización con Reinhard en el centro y su normalización con Vahadane a la derecha.

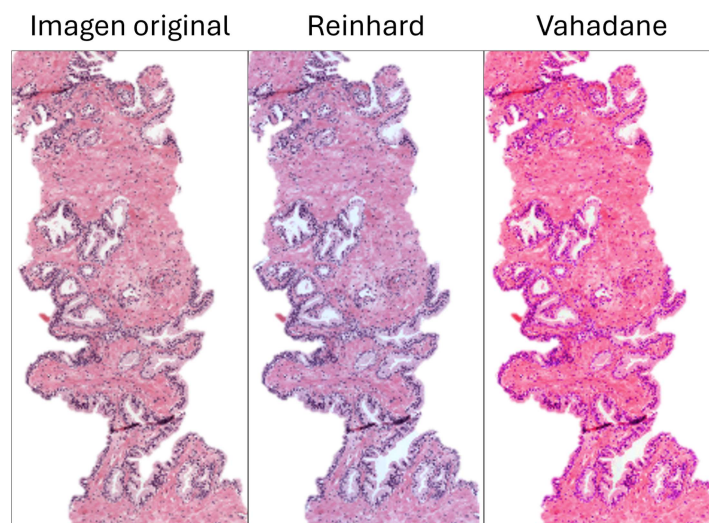


Figura 5.8: Comparación entre las normalizaciones implementadas.

La muestra que se usó como fuente para tomar los colores fue la siguiente:

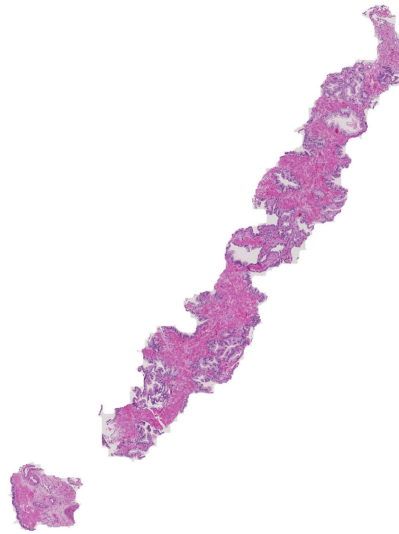


Figura 5.9: Imagen fuente.

Podemos ver que la mejor normalización fue la de Reinhard, pues sus características se asemejan más a las de la imagen usada como fuente. Veremos que con este método de normalización se obtuvieron los mejores resultados de clasificación.

### 5.2.2 *Resultados de la adaptación de dominio*

Finalmente, para obtener resultados concretos del comportamiento del entrenamiento ante nuestros propios datos, realizamos, inicialmente, una clasificación para nuestras imágenes tal y como eran desde un principio, es decir, sin normalizar. Los resultados son los siguientes:

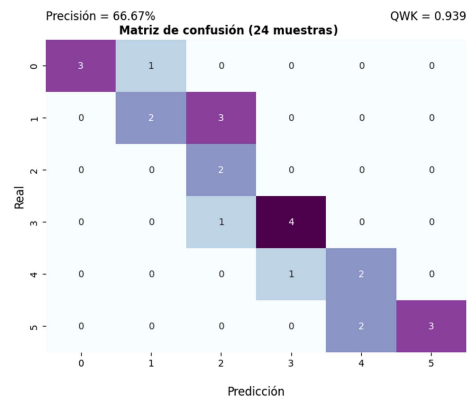


Figura 5.10: Resultado de clasificación del PandaLowMag sin normalizar.

Estos resultados, que presentan un alto desempeño según la métrica QWK, nos enseñan que sin necesidad de la normalización se pudo llegar a un estado de generalización adecuado para nuestros datos.

Sin embargo, también realizamos pruebas para las imágenes normalizadas. La imagen que se usó por referencia para el proceso de normalización fue seleccionada tras tomar cinco imágenes al azar de cada grado del conjunto de datos PANDA y realizar la clasificación hasta encontrar aquella que resultara en las mejores métricas, que son las siguientes:

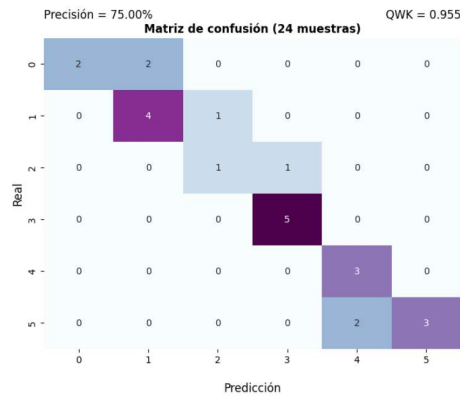


Figura 5.11: Resultado de clasificación del PandaLowMag normalizado.

Vemos las métricas de QWK y precisión aumentaron, notándose más en la precisión. Esto nos ayuda a demostrar que la normalización, incluso cuando se trabaja con un modelo que ha realizado una buena generalización, mejora los resultados de clasificación, provocando así que el modelo sea confiable.

### 5.2.3 Adaptación de dominio y tamaño del conjunto de datos de entrenamiento

Debido a que el modelo entrenado alcanza un alto QWK con los datos de testeo originales, hemos entrenado el mismo modelo pero con distintas cantidades de datos de entrenamiento para reducir la generalización y así poder comprobar que la adaptación de dominio sí genera una diferencia en las métricas. Entonces, hemos realizado el entrenamiento con budgets de 20 %, 25 %, 35 % y 50 %. Ha de tenerse en cuenta que al modelo que hemos presentando anteriormente lo conocemos como el modelo con budget al 100 %. Los resultados al aplicar las normalizaciones de Reinhard y Vahadane para cada modelo son presentados en la tabla 5.1, en la que se observa que la adaptación de dominio en modelos entrenados con menos datos genera unas métricas de clasificación superiores a las obtenidas con las imágenes originales. Tanto así que el modelo más pequeño, para su clasificación con imágenes normalizadas usando el método de Reinhard, alcanzó un QWK cercano al de la clasificación con las imágenes originales del modelo al 100 %.

Esto evidencia que la transformación realizada para los cambios de coloración es ideal para obtener resultados superiores.

<b>Training budget</b>	<b>QWK - ACC PandaLowMag</b>	<b>QWK - ACC PandaLowMag (Reinhard)</b>	<b>QWK - ACC PandaLowMag (Vahadane)</b>
<b>Model at 20 %</b>	0.65 - 0.36	0.88 - 0.59	0.795 - 0.48
<b>Model at 25 %</b>	0.76 - 0.52	0.88 - 0.6	0.804 - 0.52
<b>Model at 35 %</b>	0.84 - 0.6	0.88 - 0.61	0.813 - 0.52
<b>Model at 50 %</b>	0.85 - 0.62	0.93 - 0.7	0.870 - 0.53
<b>Model at 100 %</b>	0.93 - 0.67	0.96 - 0.75	0.758 - 0.52

Cuadro 5.1: Métricas QWK y Accuracy para diferentes modelos y técnicas de adaptación de dominio.

## 6 Interfaz de usuario

Con el propósito de unificar y simplificar el acceso a los dos módulos previamente desarrollados: el algoritmo de stitching para la generación de imágenes panorámicas y la inteligencia artificial para la clasificación de muestras de biopsias de próstata, se ha diseñado una interfaz gráfica simple y amigable para el usuario.

Esta interfaz representa una fase importante en la integración y despliegue de los mencionados algoritmos, posibilitando su uso como un conjunto de manera eficaz y sin complicaciones.

La interfaz creada permite al usuario observar la evolución del proceso de selección de fotogramas para conformar la panorámica final. En esta aplicación web, el usuario puede cargar un video de una muestra histológica y utilizar una serie de botones que aparecen a medida que avanza el proceso de creación de la imagen panorámica.

A continuación, se detallan las secciones y funcionalidades principales de la interfaz:

- **Sección de Carga y Extracción de Fotogramas:**

- El usuario puede cargar un video a través de una opción de arrastrar y soltar o mediante la selección directa de un archivo.
- Un botón permite extraer fotogramas del video cargado. Los fotogramas extraídos se muestran en una cuadrícula de miniaturas.

- **Identificación de Fotogramas No Borrosos:**

- Un botón, inicialmente oculto, permite encontrar los fotogramas no borrosos entre los fotogramas extraídos.
- Los fotogramas no borrosos se muestran en una segunda cuadrícula de miniaturas.

- **Selección de las Mejores Coincidencias:**

- Otro botón permite identificar las mejores coincidencias entre los fotogramas no borrosos.
- Las mejores coincidencias se muestran en una tercera cuadrícula de miniaturas.

- **Generación y Visualización de la Imagen Panorámica:**

- Finalmente, un botón, también inicialmente oculto, permite generar la imagen panorámica final a partir de los mejores fotogramas seleccionados.
- La imagen panorámica se muestra en un panel dedicado en la interfaz, donde se facilita su visualización.

■ **Predicción de la muestra:**

- Un botón bajo la panorámica permite realizar la predicción usando nuestro modelo de aprendizaje máquina para imprimir su resultado.

A continuación, se presentará el funcionamiento de la interfaz mediante figuras ilustrativas.

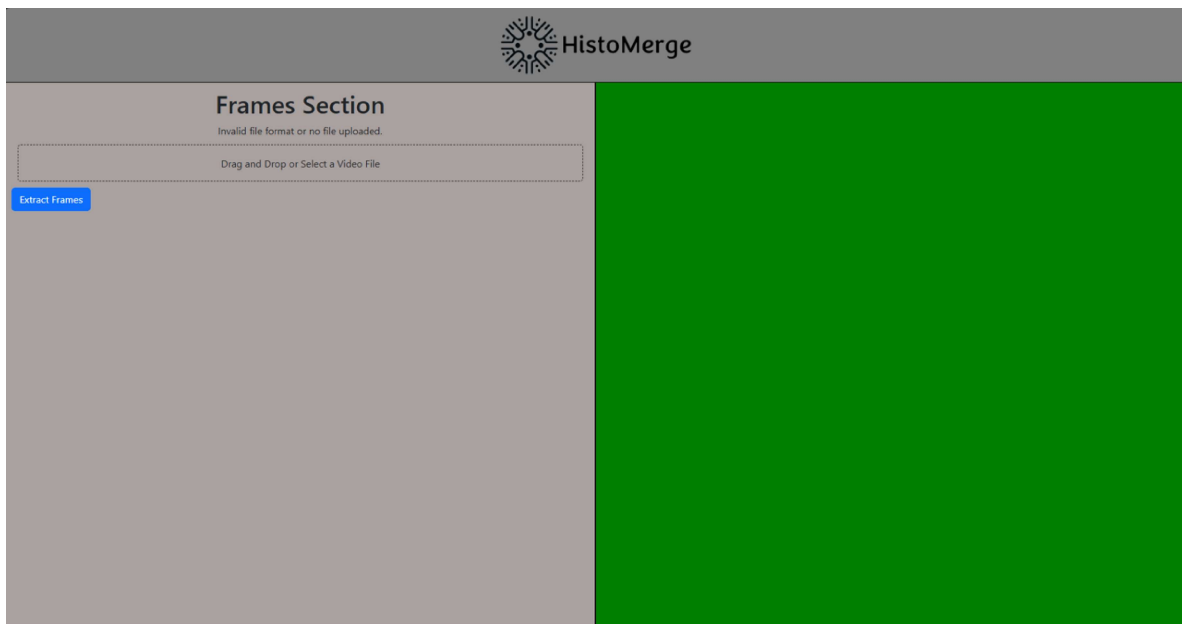


Figura 6.1: Interfaz gráfica.

La figura 6.1 muestra la interfaz después de ejecutarla. Esta nos permite arrastrar un vídeo hacia la caja “Drag and Drop” o hacer clic en ella para desplegar una ventana donde se puede seleccionar el vídeo.



Figura 6.2: Fotogramas elegidos.

Una vez que se ha cargado el vídeo y se ha ejecutado el botón “Extract Frames”, se muestran las imágenes extraídas del vídeo, y se activan otros botones para revisar los fotogramas seleccionados por el programa antes de generar la panorámica. También se activa el botón “Stitch”, que genera la panorámica y la muestra en el panel derecho.



Figura 6.3: Botón Clasificar Muestra.

Después de mostrar la panorámica, se habilita el botón “Classify”, que ejecuta

la clasificación de la muestra e imprime el resultado.

La creación de esta interfaz gráfica representa un avance significativo en la accesibilidad y funcionalidad de los algoritmos desarrollados, permitiendo a los usuarios realizar tareas complejas de manera intuitiva y eficiente. Además, su diseño facilita futuras actualizaciones y mejoras en el sistema.

## 7 Conclusiones

El presente proyecto aborda de manera integral el proceso de generación de imágenes panorámicas de biopsias y la clasificación de muestras de cáncer de próstata a partir de imágenes histológicas. A lo largo del proyecto, se han desarrollado y aplicado diversas técnicas y algoritmos, desde la captura y procesamiento de las imágenes hasta el entrenamiento y evaluación de modelos de aprendizaje automático.

En cuanto a la generación de imágenes panorámicas, se ha implementado un método eficiente que combina el uso de algoritmos de visión por computadora e identificación de las imágenes más óptimas para la generación de panorámicas a partir de videos de microscopio. Este enfoque ha demostrado ser efectivo para obtener imágenes de alta calidad, facilitando así la identificación de patrones cancerígenos. Se realizaron múltiples experimentos para optimizar este proceso, evaluando diferentes configuraciones y parámetros para garantizar la calidad y fidelidad de las imágenes obtenidas.

Por otro lado, se ha entrenado un modelo de aprendizaje automático utilizando un conjunto de datos de biopsias de próstata digitalizadas. Este modelo ha sido capaz de clasificar con precisión las muestras de cáncer de próstata en diferentes grados de agresividad, lo que sugiere su utilidad en la práctica clínica para ayudar a los patólogos en la evaluación de muestras. Se realizaron numerosos experimentos con distintas configuraciones de modelos y técnicas de preprocesamiento, validando así la robustez y precisión del modelo entrenado.

En cuanto a la adaptación de los modelos entrenados a imágenes histológicas de baja magnificación, se exploraron dos métodos de normalización de color. Uno de ellos demostró ser superior en términos de fidelidad y calidad de imagen fina. Además, el entrenamiento de los modelos con menor cantidad de datos demostró que la adaptación de dominio retorna muy buenos resultados al clasificar imágenes que son inicialmente distintas a las usadas para el entrenamiento, validando la capacidad de generalización del modelo.

Además, se ha diseñado una interfaz gráfica que integra ambos procesos: el de la generación de panorámicas y el de la clasificación de imágenes. Esta interfaz permite a los usuarios hacer uso de estas herramientas de manera rápida y fácil. La información detallada acerca ella se presenta como un anexo.

Finalmente, el proyecto presenta un enfoque completo y efectivo para la generación de imágenes panorámicas y la clasificación de muestras de cáncer de próstata, con aplicaciones potenciales en la práctica clínica y la investigación médica. Este enfoque no solo mejora la precisión y eficiencia del diagnóstico, sino que también disminuye los costos de generación de estas panorámicas, haciéndolo más asequible y accesible para su implementación en diversos entornos médicos.

## 8 Referencias

- [1] W. Bulten, K. Kartasalo, P. Chen, and others, “Artificial intelligence for diagnosis and gleason grading of prostate cancer: the panda challenge,” *Nature Medicine*, vol. 28, pp. 154–163, 2022.
- [2] G. Gómez, “Del campo al laboratorio: Integración de procedimientos para el estudio de moscas.” Sello Editorial Tecnológico de Antioquia, 2018, p. 27.
- [3] Leica Biosystems, “Aperio cs2.” Leica Biosystems, 2023.
- [4] Hamamatsu Photonics K.K, “Nanozoomer.” Hamamatsu Photonics K.K, 2023.
- [5] PathoPlatform, “Pathocam.” PathoPlatform, 2023.
- [6] M. Megías, P. Molist, and M. Pombal, “Técnicas histológicas.” Atlas de histología vegetal y animal, 2023.
- [7] Radiological Society of North America (RSNA), “Rsnas screening mammography breast cancer detection,” <https://www.rsna.org/education/ai-resources-and-training/ai-image-challenge/screening-mammography-breast-cancer-detection-ai-challenge>, 2023.
- [8] J. G. Payette, “Intel and mobileodt cervical cancer screening kaggle competition : Cervix type classification using deep learning and image classification,” 2017.
- [9] J. Xu, S. Murphy, k. Kochanek, and others, “Mortality in the united states, 2021,” *CDC Data Brief*, vol. 456, p. 4, 2022.
- [10] M. Roser and H. Ritchie, “Cancer,” *Our World in Data*, 2015, <https://ourworldindata.org/cancer>.
- [11] J. M. Kocarnik, K. Compton, F. E. Dean, W. Fu, B. L. Gaw, J. D. Harvey, H. J. Henrikson, D. Lu, A. Pennini, R. Xu *et al.*, “Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019,” *JAMA oncology*, vol. 8, no. 3, pp. 420–444, 2022.
- [12] S. K. Bechis, P. R. Carroll, and M. R. Cooperberg, “Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival.” American Society of Clinical Oncology, 2011, vol. 29, no. 2, p. 235.

- [13] C. de Martel, D. Georges, F. Bray, Ferlay, and others, “Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis.” Elsevier, 2020, vol. 8, no. 2, pp. e180–e190.
- [14] I. N. de Cancerología, “Atlas de mortalidad por cáncer en colombia,” 2017.
- [15] D. A. N. de Estadística, “Estadísticas vitales,” 2023.
- [16] I. N. de Cancerología, “Cáncer en cifras,” 2022.
- [17] P. Boffetta and F. Nyberg, “Contribution of environmental factors to cancer risk.” Oxford University Press, 2003, vol. 68, no. 1, pp. 71–94.
- [18] Instituto Nacional del Cáncer, “¿qué es el cáncer?” 2021.
- [19] Real Academia Española, “Cancer.” Real Academia Española, 2022.
- [20] abcam, “Sample preparation,” 2019.
- [21] International agency for research of cancer, “Estimated number of new cases from 2020 to 2040, both sexes, age [0-85+].” International agency for research of cancer, 2023.
- [22] James Nam, “False-positive cancer screening results may increase likelihood of future screenings,” <https://www.oncologynurseadvisor.com/news/false-positive-cancer-screening-results-may-increase-likelihood-of-future-screenings/>, 2018.
- [23] B. Lumbreras, L. A. Parker, J. P. Caballero-Romeu, L. Gómez-Pérez, M. Puig-García, M. López-Garrigós, N. García, and I. Hernández-Aguado, “Variables associated with false-positive psa results: A cohort study with real-world data,” *Cancers*, vol. 15, no. 1, p. 261, 2022.
- [24] T.-Q. H. Ho, M. C. Bissell, K. Kerlikowske, R. A. Hubbard, B. L. Sprague, C. I. Lee, J. A. Tice, A. N. Tosteson, and D. L. Miglioretti, “Cumulative probability of false-positive results after 10 years of screening with digital breast tomosynthesis vs digital mammography,” *JAMA network open*, vol. 5, no. 3, pp. e222 440–e222 440, 2022.
- [25] Charles LeVea, “Can a cancer biopsy result be wrong?” <https://www.roswellpark.org/cancertalk/202010/can-cancer-biopsy-result-be-wrong#:~:text=Although%20tests%20aren't%20100,2%25%20of%20surgical%20pathology%20cases.>, 2020.
- [26] G. García, C. Bueno, J. Mateos, and others, “Preparaciones digitales en los servicios de anatomía patológica (ii). análisis de soluciones existentes.” *Revista Español de Patología*, 2005, vol. 38.
- [27] Y. Deng, J. Yin, Y. Wang, J. Chen, L. Sun, and Q. Li, “Resnet-50 based method for cholangiocarcinoma identification from microscopic hyperspectral pathology images,” in *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 1880, no. 1. IOP Publishing, 2021, p. 012019.

- [28] A. Khan, A. Khan, M. Ullah, M. M. Alam, J. I. Bangash, and M. M. Suud, “A computational classification method of breast cancer images using the vggnet model,” *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 16, p. 1001803, 2022.
- [29] L. Ma, H. Wu, and P. Samundeeswari, “Googlenet-al: A fully automated adaptive model for lung cancer detection,” *Pattern Recognition*, p. 110657, 2024.
- [30] J. Van der Laak, G. Litjens, and F. Ciompi, “Deep learning in histopathology: the path to the clinic.” Nature Publishing Group US New York, 2021, vol. 27, no. 5, pp. 775–784.
- [31] A. Shmatko, N. G. Laleh, M. Gerstung, and J. N. Kather, “Artificial intelligence in histopathology: enhancing cancer research and clinical oncology,” 2022, vol. 3, p. 1026–1038.
- [32] K. Clark, B. Vendt, K. Smith, and others, “The cancer imaging archive (tcia): maintaining and operating a public information repository.” Springer, 2013, vol. 26, pp. 1045–1057.
- [33] J. Weinstein, E. Collisson, G. Mills, and others, “The cancer genome atlas pan-cancer analysis project.” Nature Publishing Group, 2013, vol. 45, no. 10, pp. 1113–1120.
- [34] P. Van, A. Huisman, J. Ekris, Meijer, and others, “Pathology image exchange: the dutch digital pathology platform for exchange of whole-slide images for efficient teleconsultation, television, and virtual expert panels.” American Society of Clinical Oncology, 2019, vol. 3, pp. 1–7.
- [35] D. Marcus, T. Wang, J. Parker, and others, “Open access series of imaging studies (oasis): Cross-sectional mri data in young, middle aged, nondemented, and demented older adults,” 2007, vol. 19, no. 9, pp. 1498–1507.
- [36] A. Foucart, “Mitosis12: learning from bad challenge design,” 2020.
- [37] M. Viergever and J. Pluim, “Miccai grand challenge : Assessment of mitosis detection algorithms ( amida 13 ),” 2013.
- [38] K. Sirinukunwattana, J. Pluim, H. Chen, and others, “Gland segmentation in colon histology images: The glas challenge contest,” 2017, vol. 35, pp. 489–502.
- [39] J. Quinonero, M. Sugiyama, A. Schwaighofer, and others, “Dataset shift in machine learning.” Mit Press, 2008.
- [40] R. Bansal, G. Raj, and T. Choudhury, “Blur image detection using laplacian operator and open-cv,” in *2016 International Conference System Modeling & Advancement in Research Trends (SMART)*. IEEE, 2016, pp. 63–67.
- [41] P. B. Ertugrul Bayraktar, “Analysis of feature detector and descriptor combinations with a localization experiment for various performance metrics,” *CoRR*, vol. abs/1710.06232, 2017. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1710.06232>

- [42] OpenCV, “Stitching module,” [https://docs.opencv.org/4.x/d1/d46/group\\_\\_stitching.html](https://docs.opencv.org/4.x/d1/d46/group__stitching.html), 2024, openCV Documentation, versión 4.x.
- [43] M. Brown and D. G. Lowe, “Automatic panoramic image stitching using invariant features,” *International journal of computer vision*, vol. 74, pp. 59–73, 2007.
- [44] X. e. a. Li, “Computing homography with ransac algorithm: A novel method of registration,” *Proc SPIE*, 01 2004.
- [45] H. Wu, J. H. Phan, A. K. Bhatia, C. A. Cundiff, B. M. Shehata, and M. D. Wang, “Detection of blur artifacts in histopathological whole-slide images of endomyocardial biopsies,” in *2015 37th annual international Conference of the IEEE Engineering in Medicine and biology society (EMBC)*. IEEE, 2015, pp. 727–730.
- [46] M. Tan and Q. Le, “Efficientnetv2: Smaller models and faster training,” in *International conference on machine learning*. PMLR, 2021, pp. 10 096–10 106.
- [47] E. Randellini, “Image classification: Resnet vs efficientnet vs efficientnetv2 vs compact convolutional transformers,” *Medium*, 2023, accessed: 2024-04-12. [Online]. Available: <https://shorturl.at/sACKW>
- [48] A. Vahadane, T. Peng, A. Sethi, S. Albarqouni, L. Wang, M. Baust, K. Steiger, A. M. Schlitter, I. Esposito, and N. Navab, “Structure-preserving color normalization and sparse stain separation for histological images,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 35, no. 8, pp. 1962–1971, 2016.
- [49] E. Reinhard, M. Adhikhmin, B. Gooch, and P. Shirley, “Color transfer between images,” *IEEE Computer Graphics and Applications*, vol. 21, no. 5, pp. 34–41, 2001.
- [50] J. Pocock, S. Graham, Q. D. Vu, M. Jahanifar, S. Deshpande, G. Hadjigeorgiou, A. Shephard, R. M. S. Bashir, M. Bilal, W. Lu *et al.*, “Tiatoolbox as an end-to-end library for advanced tissue image analytics,” *Communications medicine*, vol. 2, no. 1, p. 120, 2022.