PREDICCIÓN DE LESIONES NEOPLÁSICAS INTESTINALES EMPLEANDO CARACTERÍSTICAS VISUALES EN COLONOSCOPIAS

FRANKLIN SAMUEL SIERRA JEREZ

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICOMECÁNICAS ESCUELA DE INGENIERÍA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA BUCARAMANGA 2020

PREDICCIÓN DE LESIONES NEOPLÁSICAS INTESTINALES EMPLEANDO CARACTERÍSTICAS VISUALES EN COLONOSCOPIAS

FRANKLIN SAMUEL SIERRA JEREZ

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de: Ingeniero de Sistemas e Informática

> Director: Fabio Martínez Carrillo Doctor en Ingeniería de sistemas y computación

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICOMECÁNICAS ESCUELA DE INGENIERÍA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA BUCARAMANGA 2020

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, quienes siempre estuvieron para mí y me apoyaron en cada una de mis decisiones, a ellos que me dieron el regalo más grande después de la vida y que en medio de un país tan desigual, este tipo de regalo es realmente un privilegio: la educación. A la Universidad Industrial de Santander y su cuerpo profesoral por abrir sus brazos y acogerme como parte de su maravillosa comunidad universitaria, a esta institución a la que ingresé con un sueño y hoy es una realidad: ser profesional. A la Escuela de Ingeniería de Sistemas e Informática por abrirme sus puertas y hacer de mí el profesional íntegro que retribuirá con su ejercicio a la reducción de tan pronunciada brecha social. Al grupo de investigación Bivl2ab, más que un grupo, una familia en la cual conocí el riguroso pero fascinante mundo de la investigación. A su director, el profesor Fabio Martínez Carrillo, quien con su infinita paciencia, dedicación, profesionalismo y vocación, me enseñó que el mundo se cambia con ïdeas atípicas", que la dedicación y disciplina pueden incluso superar el talento y quien logró que encontrara mi norte en mi rol como ingeniero, el cual, durante cierto tiempo fue incierto.

Dedico este libro a mis padres, José Sierra y Zoraida Jerez, quienes son el combustible infinito al cual siempre tuve la fortuna de acceder en los momentos que creí no ser capaz, que no fueron pocos. Y aunque merecen algo mejor, aún así con todos mis desaciertos, a ellos le pertenece.

CONTENIDO

p	ág.
INTRODUCCIÓN	12
1. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	16
2. OBJETIVOS	18
3. MARCO TEÓRICO	19
3.1. CLASIFICACIÓN DE PÓLIPOS: UN ENFOQUE DESDE LA CARACTE-	
RIZACIÓN HISTOLÓGICA.	19
3.1.1. Adenomas	21
3.1.2. Hiperplásicos	22
3.1.3. Serratosos	23
3.2. SISTEMAS DE DIAGNÓSTICO ASISTIDO POR COMPUTADOR (CAD-	
COMPUTER AIDED DIAGNOSIS) DURANTE COLONOSCOPIAS	24
3.2.1. Métodos para la caracterización de pólipos	26
4. MÉTODO PROPUESTO: REPRESENTACIÓN PROFUNDA DE LOS PÓ-	
	30
4.1. TRANSFERENCIA DE APRENDIZAJE: DEL DOMINIO NATURAL AL DO-	
ΜΙΝΙΟ COLONOSCÓΡΙCO	32
4.2. PREDICCIÓN GLOBAL Y EN LÍNEA DE LAS LESIONES INTESTINALES.	35
5. CONFIGURACIÓN EXPERIMENTAL	37
5.1. CONJUNTO DE DATOS	37
5.2. VALIDACIÓN EXPERIMENTAL	39

6. EVALUACIÓN Y RESULTADOS	40
7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	49
BIBLIOGRAFÍA	51
ANEXOS	55

LISTA DE FIGURAS

pág.

Figura 1. Representación de pólipos según colonoscopia e histología	19
Figura 2. Apreciación tanto macroscópica como microscópica de un pólipo del	
tipo adenoma	22
Figura 3. Morfología macro y microscópica de un biomarcador hiperplásico	22
Figura 4. Apariencia de un pólipo serratoso visto tanto en colonoscopia como	
en histología.	23
Figura 5. Beneficio del empleo de sistemas CAD durante procedimiento ruti-	
nario de colonoscopia.	26
Figura 6. Principal reto que enfrentan los especialistas durante colonoscopia	27
Figura 7. Diferencia en cuanto a la adquisición de imágenes al usar luz blanca	
y NBI	29
Figura 8. Codificación de patrones vasculares de los pólipos a lo largo de la	
arquitectura convolucional	30
Figura 9. Contraste de características obtenidas bajo fuentes de luz NBI y luz	
blanca	31
Figura 10 Representación de la técnica de transfer learning usado en modelo	
propuesto.	32
Figura 11 Esquema general de la propuesta desarrolla bajo un enfoque en	
línea	35
Figura 12. Tipos de datos usados en la configuración experimental	38
Figura 13 Recuperación vascular de cada biomarcador lograda por la red con-	
volucional.	41

Figura 14.Codificación de características primitivas en capas intermedias de la	
red	41
Figura 15Especialización de las caracteristicas aprendidas a lo largo de la	
arquitectura.	42
Figura 16Mapas de características en capas iniciales para los tres principales	
biomarcadores.	42
Figura 17 Mapas de características obtenidos bajo luz blanca.	43
Figura 18Desempeño del método propuesto bajo el enfoque en línea para los	
tres principales biomarcadores.	47
Figura 19.Curva ROC-AUC para cada tipo de pólipo.	48

LISTA DE TABLAS

pág.

Tabla 1. Configuración experimental.	39
Tabla 2. Matrices de confusión para la tarea de clasificación multiclase	44
Tabla 3. Valor de Kappa para cada una de las posibles configuraciones expe-	
rimentales	44
Tabla 4. Conjunto de métricas obtenidas de la matriz de confusión para el	
modelo implementado.	45
Tabla 5. Matrices de confusión para la tarea de resección.	46

LISTA DE ANEXOS

												I	pá	g.	
Anexo A. Productos Académicos			 								 		5	55	

RESUMEN

TÍTULO: CLASIFICACIÓN DE LESIONES NEOPLÁSICAS INTESTINALES EMPLEANDO CARAC-TERÍSTICAS VISUALES EN VIDEOS DE COLONOSCOPIA.

AUTOR: FRANKLIN SAMUEL SIERRA JEREZ. **

PALABRAS CLAVE: APRENDIZAJE PROFUNDO, ADENOMA, HIPERPLÁSICO, SERRADO, NBI.

DESCRIPCIÓN: Los pólipos, representados como protuberancias anormales a lo largo del tracto intestinal, son el principal biomarcador para diagnosticar el cáncer gastrointestinal. Durante las colonoscopias rutinarias, estos pólipos se caracterizan en términos generales según los patrones microvasculares y de textura superficial. Recientemente, las secuencias de imágenes de banda cercana NBI han surgido como una técnica complementaria para mejorar la descripción de las superficies de la mucosa sospechosa, siguiendo patrones de los vasos sanguíneos. No obstante, la dependencia en cuanto a la experticia por parte de los expertos durante la evaluación, junto con pólipos que pasan desapercibidos y no son caracterizados, reducen la posibilidad de tratamientos eficaces. Además, los problemas que se plantean durante la colonoscopia, como los movimientos abruptos de la cámara, entre otros, dificultan la tarea de diagnóstico. En este trabajo se presenta una estrategia convolucional robusta a nivel de cuadro con la capacidad de caracterizar y predecir pólipos de tipo: hiperplásicos, adenomas y dentados, sobre secuencias de video NBI. La estrategia propuesta fue evaluada sobre un total de 76 videos logrando una exactitud de 90,79% para distinguir entre estas tres clases. Notablemente, el enfoque logra un 100 % de exactitud para diferenciar los pólipos dentados intermedios, cuya evaluación es desafiante incluso para un gastroenterólogo experto. El enfoque también fue favorable para apoyar las decisiones de resección de pólipos, incluso logrando una puntuación perfecta en el conjunto de datos evaluados. En cuanto a la relevancia clínica, el enfoque propuesto apoya la caracterización histológica observable de los pólipos durante una colonoscopia rutinaria, evitando la clasificación errónea de masas potenciales que podrían evolucionar en cáncer.

* Trabajo de grado

Facultad de Ingenierías Físico-Mecánicas. Escuela de Ingeniería de Sistemas e Informática. Director: Fabio Martínez Carrillo, Ph.D.

ABSTRACT

TITLE: CLASSIFICATION OF NEOPLASIC INTESTINAL LESIONS USING VISUAL FEATURES IN COLONOSCOPY VIDEOS. *

AUTHOR: FRANKLIN SAMUEL SIERRA JEREZ **

KEYWORDS: DEEP LEARNING, ADENOMA, HYPERPLASTIC, SERRATED, NBI.

DESCRIPTION: Polyps, represented as abnormal protuberances along intestinal track, are the main biomarker to diagnose gastrointestinal cancer. During colonoscopy routine, such polyps are observed, localized and coarsely characterized according to microvascular and surface textural patterns. Recently, Narrow-band imaging (NBI) sequences have emerged as complementary technique to enhance description of suspicious mucosa surfaces. This sequences have allowed better observe blood vessels patterns. However, reliance on expert expertise during evaluation, along with polyps that go unnoticed and uncharacterized, reduces the possibility of effective treatments for the disease. Additionally, challenges during colonoscopy, such as abrupt camera motions, among others, difficult the diagnosis task. This work introduces a robust frame-level convolutional strategy with the capability to characterize and predict hyperplastic, adenoma and serrated polyps over NBI sequences. The proposed strategy was evaluated over a total of 76 videos achieving an average accuracy of 90,79% to distinguish among these three classes. Remarkably, the approach achieve a 100% of accuracy to differentiate intermediate serrated polyps, whose evaluation is challenging even for expert gastroenterologist. The approach was also favorable to support polyp resection decisions, even achieving perfect score on evaluated dataset. Regarding clinical relevance, the proposed approach supports observable hystological characterization of polyps during a routine colonoscopy, avoiding missclassification of potential masses that could evolve in cancer.

^{*} Degree work

^{**} School of Physical-Mechanical Engineering. Department of Systems Engineering and Informatics. Advisor: Fabio Martínez Carrillo Ph.D.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo ¹. Un diagnóstico temprano aumenta la probabilidad de supervivencia hasta en un 90 %, mientras que la detección en etapas avanzadas reduce las expectativas de vida por debajo del 10 % ². Los pólipos son protuberancias malignas que constituyen el principal indicador de cáncer durante un exámen de colonoscopia. Según las características observables, como el color, la localización intestinal, patrones microvasculares, y siguiendo los protocolos estándar, estas protuberancias se clasifican generalmente como: hiperplásicas (tumores benignos), dentadas (potencialmente cancerosas) y adenomas (tejido canceroso) ^{3, 4}.Sin embargo, éste análisis depende de los expertos, es muy variable y propenso a errores (de hecho, por colonoscopia se registra una clasificación de los biomarcadores dentados como tipo hiperplásico cercana al 80 % ⁵).Además, la caracterización de los pólipos durante las colonoscopias es un procedimiento complejo debido a los fuer-

¹ SALUD, Organización Mundial de la. *Cáncer, [accedido el 01 de junio de 2020]. Disponible:* https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer.2018.

² CHALLENGE, Endoscopic Vision. *Sub-Challenge Automatic Polyp Detection in Colonoscopy Videos.* 2015.

³ VAN DOORN, Sascha C, *et al.* "Polyp morphology: an interobserver evaluation for the Paris classification among international experts". En: *The American journal of gastroenterology* 110.1 (2015), pág. 180.

⁴ STEHLE, Thomas, *et al.* "Classification of colon polyps in NBI endoscopy using vascularization features". En: *Medical Imaging 2009: Computer-Aided Diagnosis*. Vol. 7260. International Society for Optics y Photonics. 2009, 72602S.

⁵ OKAMOTO, Koichi, *et al.* "Clinicopathological characteristics of serrated polyps as precursors to colorectal cancer: current status and management". En: *Journal of gastroenterology and hepatology* 32.2 (2017), págs. 358-367.

tes movimientos de la cámara, la gran variabilidad en la representación visual de las masas y la presencia de artefactos como restos de alimentos y otros desechos, que dificultan la tarea de análisis durante el procedimiento.

Por lo tanto, las estrategias computacionales para caracterizar los pólipos resultan fundamentales para apoyar la tarea de los especialistas a la hora de clasificar los diferentes tipos de pólipos. A partir de colonoscopias con luz estándar, trabajos previos han propuesto estrategias clásicas en análisis de imágenes para cuantificar la información geométrica, de apariencia y de co-ocurrencia en los píxeles vecinos que representan estos biomarcadores. Sin embargo, la principal limitación es la mode-lización de la variabilidad durante la colonoscopia ^{6,7}. También se han propuesto enfoques basados en la segmentación para diferenciar entre la membrana intestinal y la lesión neoplásica ^{8,9}. Esta tarea, sin embargo, resulta en algunos casos más compleja que la caracterización de cada una de las masas, teniendo en cuenta las similitudes con la pared intestinal. Recientemente, se han propuesto representaciones profundas para caracterizar los pólipos, recurriendo por ejemplo, al uso de técnicas de transferencia de aprendizaje ¹⁰, y la adaptación de un par de redes

⁶ BERNAL, Jorge; SÁNCHEZ, Javier y VILARINO, Fernando. "Impact of image preprocessing methods on polyp localization in colonoscopy frames". En: 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE. 2013, págs. 7350-7354.

⁷ FU, Jachih JC, *et al.* "Feature extraction and pattern classification of colorectal polyps in colonoscopic imaging". En: *Computerized medical imaging and graphics* 38.4 (2014), págs. 267-275.

⁸ RIBEIRO, Eduardo; UHL, Andreas y HÄFNER, Michael. "Colonic polyp classification with convolutional neural networks". En: 2016 IEEE 29th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS). IEEE. 2016, págs. 253-258.

⁹ BILLAH, Mustain; WAHEED, Sajjad y RAHMAN, Mohammad Motiur. "An automatic gastrointestinal polyp detection system in video endoscopy using fusion of color wavelet and convolutional neural network features". En: *International journal of biomedical imaging* 2017 (2017).

¹⁰ RIBEIRO, Eduardo, *et al.* "Exploring deep learning and transfer learning for colonic polyp classification". En: *Computational and mathematical methods in medicine* 2016 (2016).

neuronales convolucionales configuradas para detectar y clasificar los biomarcadores ¹¹.

A pesar de los claros avances de las estrategias propuestas, estas siguen siendo limitadas en sus aplicaciones a la hora de representar las texturas microvasculares y en muchos de los casos perdiendo de vista la clasificación del biomarcador dentado (potencialmente canceroso), crucial para un diagnóstico precoz ^{10,12}. Recientemente, la imagen de banda cercana NBI (*Narrow band imaging*) ha permitido destacar la vascularización de éstos biomarcadores a lo largo del tracto intestinal. En este sentido, Chen *et. al.* han calculado patrones vasculares usando una arquitectura Inception v3 ¹³ para clasificar las lesiones neoplásicas e hiperplásicas ¹². También, estrategias adicionales han logrado la clasificación en tiempo real, usando técnicas de contraste para mejorar la representación de las secuencias del NBI, pero el problema del análisis de sensibilidad y establecimiento de fronteras entre las tres clases, sigue siendo un problema abierto para la comunidad científica.

La principal contribución de este trabajo es una estrategia convolucional profunda, que opera sobre secuencias de luz NBI, y permite una caracterización robusta de los tres tipos principales de pólipos: adenomas, serratosos (dentados) e hiperplásicos. En cada fotograma de la secuencia de video de la colonoscopia, la estrategia propuesta es capaz de capturar, procesar y clasificar la información sobre los pólipos.

¹¹ ZHANG, Ruikai, *et al.* "Automatic detection and classification of colorectal polyps by transferring low-level CNN features from nonmedical domain". En: *IEEE journal of biomedical and health informatics* 21.1 (2016), págs. 41-47.

¹² CHEN, Peng-Jen, *et al.* "Accurate classification of diminutive colorectal polyps using computeraided analysis". En: *Gastroenterology* 154.3 (2018), págs. 568-575.

¹³ RESEARCH, Peter Moss Leukemia AI e INTEL SOFTWARE INNOVATOR, an. Inception V3 by Google. [accedido el 3 de diciembre de 2019], disponible: https://software.intel.com/enus/articles/inception-v3-deep-convolutional-architecture-for-classifying-acutemyeloidlymphoblastic. 2019.

Para llevar a cabo esta tarea, el enfoque propuesto aprende un conjunto de filtros secuenciales que componen una arquitectura neuronal convolucional determinada, lo que permite una caracterización apropiada de los tres tipos diferentes de pólipos. Durante el proceso de aprendizaje, los pesos de la arguitectura convolucional se inician a partir de una representación conocida y capturada desde imágenes naturales (*imagenet*). Luego, dos procesos de transferencia de aprendizaje diferentes permiten ajustar la caracterización de cada uno de los frames. Para las secuencias completas de video, se realiza un enfoque basado en votación por mayoría, según la estimación obtenida en cada fotograma. Posterior a este proceso de votación, se obtiene una etiqueta universal para la secuencia de video. También se llevó a cabo una predicción de fotogramas midiendo la capacidad del enfoque propuesto para formar una predicción apropiada desde una perspectiva en línea. Los resultados obtenidos en este trabajo superan la línea base reportada en el estado del arte, lo que demuestra la capacidad potencial de aplicación en escenarios clínicos. Además, la versatilidad de la técnica y su operación por cada cuadro del video, resulta predominante para el desarrollo de técnicas en línea que permitan apoyar el diagnóstico clínico. En una segunda tarea, el trabajo propuesto fue evaluado para demostrar su potencial uso en el apoyo a la decisión de resección y su posterior envío a un análisis de biopsia. En esta tarea, el método propuesto demostró capacidades robustas para apoyar esta decisión. El contenido parcial de este libro ha sido aceptado y publicado en la 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'20).

1. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

El cáncer de colon es uno de los tres tipos de cáncer con mayor índice de mortalidad mundial afectando tanto a hombres como mujeres sin distinción. El examen por colonoscopia es el procedimiento estándar debido a que ofrece un balance ideal entre la eficiencia a la hora de identificar las lesiones pre-cancerosas en etapas tempranas y el costo que implica dicho procedimiento ¹⁴. Sin embargo, el análisis de lesiones depende en gran medida de la experticia del especialista médico lo que conlleva a elevadas tasas de error en su detección.

Por otra parte, la identificación de estas lesiones en estadios tempranos es un desafío inclusive para expertos debido a la anatomía cambiante de los pólipos, la distancia biomarcador-cámara y la alta similitud entre los diferentes tipos de biomarcadores que inclusive pueden ser confundidos fácilmente con la pared intestinal. La incursión actual de nuevas fuentes de iluminación, tal es el caso de la imagen de banda cercana (NBI-*Narrow band imaging*), abren la alternativa de mejorar el desempeño de clasificación. La caracterización automática de pólipos en videos de colonoscopia representa hoy en día un gran desafío debido a retos inherentes al procedimiento colonoscópico, como: la baja iluminación, cambios bruscos en el manejo de la cámara, presencia de otros artefactos en el intestino tales como heces, restos de comida, entre otros.

¹⁴ SONG, Le-Le y LI, Yue-Min. "Current noninvasive tests for colorectal cancer screening: An overview of colorectal cancer screening tests". En: *World journal of gastrointestinal oncology* 8.11 (2016), pág. 793.

Lo anterior nos conduce a la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo clasificar pólipos detectados durante un procedimiento rutinario de colonoscopia usando técnicas de aprendizaje profundo?

2. OBJETIVOS

Objetivo general

Caracterizar lesiones neoplásicas en secuencias de video con fuentes de luz blanca y NBI para el apoyo del diagnóstico del cáncer de colon.

Objetivos específicos

- Seleccionar un conjunto de datos público y anonimizado que permita identificar las diferentes lesiones intestinales presentes en un proceso rutinario de colonoscopia.
- Preprocesar el conjunto de datos para caracterizar visualmente los tipos de pólipo siguiendo sus características microvasculares para su posterior clasificación.
- Implementar un modelo computacional para el reconocimiento y clasificación de lesiones neoplásicas usando técnicas de aprendizaje profundo.
- Evaluar el modelo implementado usando diferentes tipos de métricas relacionadas con tareas de clasificación.

3. MARCO TEÓRICO

Uno de los principales desafíos, inclusive para expertos gastroenterólogos, reside en la clasificación de los pólipos, teniendo en cuenta que el estándar se fundamenta en la caracterización de las masas a partir de observaciones microscópicas (histológica), pero el video (durante la colonoscopia) da un punto de vista macroscópico. Es por lo tanto necesario estudiar la caracterización histológica de estos tejidos y su posible correlación con las observaciones colonoscópicas. Además, teniendo en cuenta el objetivo principal del trabajo, se requiere hacer una exploración de las diferentes herramientas de soporte al diagnóstico, fundamentales para soportar esta tarea, y ayudar a los expertos con la caracterización de los pólipos. A continuación, se detallan los fundamentos y el estado del arte relacionado con estos temas.

3.1. CLASIFICACIÓN DE PÓLIPOS: UN ENFOQUE DESDE LA CARACTERIZA-CIÓN HISTOLÓGICA.

Figura 1. Representación tanto colonoscópica como histológica de cada una de las tres lesiones intestinales. Cada columna de izquierda a derecha describe la apariencia de los pólipos adenomas, hiperplásicos y serratosos vistos bajo el enfoque histológico (fila superior) y colonoscópico (fila inferior) respectivamente.



Un pólipo es una protuberancia que resulta del crecimiento anormal de un grupo

de células de cualquier tejido membranoso. El aspecto morfológico de estas masas puede ser de naturaleza plana o pendular y su desarrollo puede darse en diferentes tejidos. Sin embargo, para el desarrollo de la presente propuesta investigativa, se abordan aquellos cuyo lugar de proliferación ocurre en el tracto intestinal. Estas lesiones intestinales son los principales biomarcadores del cáncer colorrectal y su naturaleza es completamente asintomática, por lo que el detectarlos en etapas tempranas se convierte un factor crucial para la vida del paciente. Por ejemplo, la detección precoz de estos pólipos aumenta la probabilidad de supervivencia en hasta un 90 %, mientras que, en etapas tardías, la probabilidad de supervivencia se encuentra cercana al 10 % ².

El procedimiento estándar para su detección es la colonoscopia, donde los pólipos más comprometidos con la caracterización de la patología son eventualmente enviados a estudios histopatológicos, mediante procedimientos de biopsias ¹¹. Una tarea fundamental durante la evaluación colonoscópica es detectar los pólipos y caracterizarlos macroscópicamente, para luego hacer una selección de las masas clínicamente relevantes, las cuales serán removidas y enviadas a estudios más de-tallados.

Estos biomarcadores se clasifican en dos principales grupos: neoplásicos (cancerígenos) y no neoplásicos. Los neoplásicos abarcan los denominados adenomas (los cuales representan el 70% del total de lesiones intestinales ¹⁵) y serratosos. Por otro lado, los no neoplásicos son denominados como hiperplásicos y no representan un riesgo clínico para el paciente, por lo que su eventual resección puede implicar mayores riesgos. Una de las dificultades predominantes en la clasificación durante la rutina colonoscópica, reside, en que la caracterización se basa en patrones ob-

¹⁵ HAUMAIER, Franziska; STERLACCI, William y VIETH, Michael. "Histological and molecular classification of gastrointestinal polyps". En: *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 31.4 (2017), págs. 369-379.

servados en placas histológicas, pero su valoración se hace en colonoscopias. Un ejemplo de las observaciones microscópicas y macroscópicas de los pólipos se ilustra en la figura 1. Lo anterior implica, que los pólipos pueden tener una clasificación errónea al momento de la realización de la colonoscopia, influyendo directamente en el diagnóstico clínico del paciente. A continuación, se detallan las principales clases reconocidas para la clasificación y caracterización de pólipos.

3.1.1. Adenomas. Este tipo de biomarcador es el que mayor proliferación presenta y ha sido descrito ampliamente por presentar características cancerígenas ¹⁵. En términos generales, el tamaño tiene una alta correlación con el riesgo de padecer cáncer colorrectal. Además, se estima que almenos el 50 % de todos los adenomas se en encuentran en el recto y el colon ascendente ¹⁵.

En términos histopatológicos, su composición se fundamenta principalmente por contener túbulos estrechamente espaciados, núcleos delgados y pseudoestratificados¹⁶. Por otro lado, en términos macroscópicos se aprecia un marcado patrón microvascular. En la figura 2 se puede ilustrar una placa histológica donde se señalan los patrones que caracterizan el tejido típico de un adenoma.

Su tasa de detección (ADR -*Adenoma detection rate*) beneficia la prevención del cáncer, estimandose que por cada 1 % en que se logre incrementar el ADR, el riesgo de padecer cáncer decrece entre un 3 % y 6 % . Desafortunadamente, ésta tasa de detección es altamente dependiente del grado de experticia del especialista y demás factores asociados a la práctica presentando una variación entre el 7 % y el 53 % ¹⁷. Por lo anterior, resulta fundamental su correcta clasificación y temprana

¹⁶ LONGACRE, Teri A y FENOGLIO-PREISER, Cecilia M. "Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia." En: *The American journal* of surgical pathology 14.6 (1990), págs. 524-537.

¹⁷ URBAN, Gregor, *et al.* "Deep learning localizes and identifies polyps in real time with 96% accuracy in screening colonoscopy". En: *Gastroenterology* 155.4 (2018), págs. 1069-1078.

resección durante los procedimientos rutinarios de colonoscopia.

Figura 2. Apariencia de un pólipo del tipo adenoma adquirido durante un proceso rutinario de colonoscopia (imagen **A**). Imagenes homólogas bajo el estudio histopatológico donde se aprecian los túbulos estrechamente espaciados y núcleos delgados (flechas rojas y amarilla imagen **B** y **C** respectivamente).



3.1.2. Hiperplásicos. Estos tipos de pólipos son el segundo tipo de biomarcadores más frecuentes después de los adenomas. Su naturaleza los ubica dentro del grupo de lesiones no neoplásicas. Frecuentemente, su tamaño es menor a los 10mmde diámetro y su aspecto textural es de tipo liso donde los patrones microvasculares no son tan pronunciados¹⁵.

Figura 3. Percepción de la morfología de un pólipo de tipo hiperplásico a nivel colonoscópico (imagen **A**) e histológicas donde se logran identificar núcleos redondeados (flechas rojas) propios de estas protuberancias.



En cuanto a su morfología microscópica, se refleja un contorno regular y núcleos

redondos, como se ilustra en la figura 3. Por lo general, su lugar de proliferación se encuentra en la región izquierda del intestino que comprende lo denominado colon descendente. Este grupo de lesión intestinal junto con los adenomas, son los dos grupos de biomarcadores que hasta el momento eran ampliamente conocidos por los especialistas ¹⁶. La eventual resección de esta lesión representa riesgos innecesarios como sangrado y perforación que pueden acarrear complicaciones durante el procedimiento ¹¹.

3.1.3. Serratosos. Este grupo de pólipos de naturaleza cancerígena, resulta de particular interés debido a que es el principal reto para los especialistas a la hora de realizar su respectiva clasificación y eventual resección. Éste hecho particular, es lo que lo convierte en uno de los candidatos potenciales que se asocian al alto grado de desarrollo de cáncer colorrectal.

Figura 4. Apariencia tanto colonoscópica (imagen A) como histológica de un pólipo de naturaleza serratosa. Donde en las imágenes B y C se identifican dos propiedades de este biomarcador: formas aserradas (flechas rojas) y abundancia en el citoplasma (flechas amarillas) respectivamente



Recientemente, se ha reportado que los pólipos serratosos son los precursores de aproximadamente el 30 % de los casos de cáncer colorectal ⁵. En el pasado, este tipo de pólipos eran ampliamente clasificados como hiperplásicos y no se conside-

raban clínicamente riesgosos para el paciente ¹⁸, lo que generaba altas tasas de clasificación érronea que en consecuencia, contribuían a los altos índices de incidencia y mortalidad mundial por esta enfermedad silenciosa.

Este grupo de pólipos serratosos ahora se clasifican como un grupo que comparte caracteristicas mixtas donde su principal apreciación morfológica está determinada por la presencia de una forma aserrada, una leve estratificación nuclear, un ligero aumento en la proporción citoplasmática y núcleos alargados ¹⁶ (ver figura 4). Usando imágenes magnificadas, se ha logrado dictaminar que los pólipos serratosos presentan una capa de revestimiento de moco más abundante que los adenomas pero en menor cantidad a comparación a los hiperplásicos, así como un comportamiento intermedio en cuanto a patrones microvasculares ¹⁶.

3.2. SISTEMAS DE DIAGNÓSTICO ASISTIDO POR COMPUTADOR (CAD-*COMPUTER AIDED DIAGNOSIS*) DURANTE COLONOSCOPIAS.

Los sistemas de diagnóstico asistido por computador apoyan tareas como la detección y clasificación de los pólipos colorrectales durante la colonoscopia. Estos sistemas pueden actuar en tiempo real y potencialmente apoyar las tareas rutinarias de los especialistas, como por ejemplo, reducir la pérdida y clasificación errónea de los pólipos. Estos sistemas también han demostrado que su inclusión mejora el diagnóstico, superando las evaluaciones acompañadas por biopsia ¹⁹.

Los sistemas de diagnóstico asistido por computador, extraen características visuales, e integradas con métodos de aprendizaje de máquina, las cuales permiten apo-

¹⁸ KIM, David H, *et al.* "Serrated polyps at CT colonography: prevalence and characteristics of the serrated polyp spectrum". En: *Radiology* 280.2 (2016), págs. 455-463.

¹⁹ MORI, Yuichi, *et al.* "Computer-aided diagnosis for colonoscopy". En: *Endoscopy* 49.08 (2017), págs. 813-819.

yar tareas de diagnóstico y caracterización de masas anormales, a lo largo del tracto intestinal. Existen diferentes tipos de CAD que han surgido según el tipo de aplicación, como, la detección y clasificación de los biomarcadores. El primer CAD reportado fue el de Karkanis *et. al.* en 2003²⁰, y su análisis se basó en imágenes estáticas; siendo restrictivo el análisis en tiempo real. Estudios posteriores se centraron en mejorar tanto la precisión y la velocidad del desarrollo de tareas de los sistemas CAD.

En particular, en la tarea de clasificación de pólipos, se busca una caracterización y diagnóstico óptico para determinar la resección selectiva de los pólipos neoplásicos (como se ilustra en la figura 5). Recientemente, esta tarea ha logrado ser más eficaz con técnicas ópticas de captura especializadas como las secuencias NBI que permite la apreciación de los patrones microvasculares, propios de cada tipo de biomarcador. La aplicación de los CAD para fuentes NBI fue reportada inicialmente por Tischendorf *et. al* ²¹ y Gross *et. al* ²² en 2010 y 2011, respectivamente. En su modelo, nueve características vasculares fueron tenidas en cuenta: la longitud, el brillo, el perímetro, entre otras medidas; las cuales fueron usadas para entrenar y clasificar pólipos por medio de una máquina de soporte vectorial (SVM-*Support Vector Machines*). Si bien la ventaja del análisis de patrones vasculares fue aprovechada, los métodos empleados no permitieron el desarrollo de un sistema con enfoque en línea que alertara al especialista oportunamente.

²⁰ KARKANIS, Stavros A, *et al.* "Computer-aided tumor detection in endoscopic video using color wavelet features". En: *IEEE transactions on information technology in biomedicine* 7.3 (2003), págs. 141-152.

²¹ TISCHENDORF, JJW, *et al.* "Computer-aided classification of colorectal polyps based on vascular patterns: a pilot study". En: *Endoscopy* 42.03 (2010), págs. 203-207.

²² GROSS, Sebastian, *et al.* "Computer-based classification of small colorectal polyps by using narrow-band imaging with optical magnification". En: *Gastrointestinal endoscopy* 74.6 (2011), págs. 1354-1359.

Figura 5. Potencial uso de los sistemas CAD en labores de resección de pólipos, aportando diagnósticos certeros ahorrando tanto tiempo como dinero en futuros procedimientos



3.2.1. Métodos para la caracterización de pólipos. La colonoscopia es el procedimiento aceptado para el diagnóstico del cáncer colorrectal, mediante el cual, el especialista caracteriza y evantualmente realiza la resección de los pólipos. La caracterizacion de estos pólipos sigue protocolos como el de *Kudo y Paris* que permiten estandarizar el diagnóstico y la evaluación de la prevalencia de la enfermedad. Por una parte, el protocolo *Kudo* se apoya en sustancias de contraste, para análisis de patrones superficiales ⁴, mientras que el protocolo *Paris* define la clasificación según patrones principalmente morfológicos ³. Estos protocolos, sin embargo, reportan una alta variabilidad a nivel de interclase y las pequeñas variaciones intraclase que dificultan la labor del especialista (ver figura 6). También, la correcta categorización de estas masas depende del nivel de experiencia y dominio en el área, lo cual involucra una alta subjetividad en la valoración.

Como alternativas a estas problemáticas, surgen aportes como el de Jachih *et. al* ⁷ que en su trabajo propone un sistema de extracción de características apoyado en matrices de co-ocurrencia para describir patrones en la escala de grises y el uso de SVM como técnica de clasificación. Sin embargo, dentro de su enfoque práctico

26

Figura 6. Principal reto que enfrentan los especialistas a la hora de clasificar determinada área durante un procedimiento rutinario de colonoscopia. Las filas evidencian la alta variabilidad a nivel interclase, mientras que las columnas muestran las pequeñas variaciones intraclase. En particular aún teniendo una apreciación estática, es difícil lograr la correcta distinción entre biomarcador y la pared intestinal (última columna resaltada).



no contempla características cromáticas, las cuales han demostrado ser un factor influyente para clasificación, inclusive por parte de expertos⁸. Como aporte a esta falencia, Billah ⁹ propuso una estrategia computacional para la marcación y clasificación de zonas, utilizando un SVM que recibe descriptores con características de color y sus propiedades en el campo de la óptica. Esta estrategia, no obstante, es fuertemente dependiente del color, el cual puede tener fuertes variaciones debido a las condiciones de iluminación. Del mismo modo, Zhang *et. al* ¹¹ acopló dos redes, una para detectar pólipos y otra para clasificarlos, según el color en su área circundante, pero su caracterización sigue siendo fuertemente dependiente de caracteristicas locales como el color, que a pesar de influir en la categorización del pólipo, su rol no debe ser tan protagónico.

Por otro lado, la incursión de nuevas formas de adquisición de imágenes durante un proceso rutinario de colonoscopia, benefician principalmente la detección temprana

del cáncer colorrectal. Tal es el caso de la luz NBI, la cual, mejora la visibilidad tanto de la mucosa como de los vasos sanguíneos. Ésta nueva tecnología de iluminación aprovecha ciertas propiedades de la luz. El espectro visible es la reacción que se percibe ante ciertas longitudes de ondas que inciden en determinado cuerpo y se reflejan, siendo la luz blanca aquella que contiene el espectro en mención. El rol fundamental de la luz NBI consiste en aplicar un filtro denominado como banda cercana, el cual permite el paso a aquellas frecuencias de luz que coinciden con el espectro de absorción de la hemoglobina. Es decir, éste tipo de luz permite la incidencia de longitudes de onda particulares en el tejido que es absorbido por los vasos sanguíneos pero reflejado en la mucosa. En particular, las longitudes de onda son 415 nm y 540 nm respectivamente ²³. De esta manera, se logra un realce propio del comportamiento vascular de cada biomarcador ²⁴. La figura 7 ilustra de mejor manera la diferencia al adquirir una imagen al usar tanto luz blanca como NBI.

Ante esta nueva herramienta diversos trabajos se han desarrollado, tal es el caso de Thomas Stehle⁴ que caracteriza los tipos de pólipos aprovechando sus comportamientos vasculares, supliendo de esta manera la necesidad de ejecutar técnicas de contraste, usando las características de *Kovesi*, características de bajo nivel invariantes a la iluminación. Sin embargo, esta técnica es altamente dependiente de una correcta segmentación, que en procedimientos de rutina puede ser dificil de conseguir. En este sentido, PJ Chen¹² utilizó secuencias de luz NBI las cuales fueron modeladas con una red neuronal del tipo Inception v3¹³. Sin embargo, estos resul-

²³ OLYMPUS. Narrow Band Imaging, [accedido el 28 de junio de 2020]. Disponible: https:// www.olympus-europa.com/medical/rmt/media/en/Content/Content-MSD/Images/SCP-Pages/EndoAtlas/E0428859-NBIClinical_brochure_EN.pdf. 2019.

²⁴ MESEJO, Pablo, *et al.* "Computer-aided classification of gastrointestinal lesions in regular colonoscopy". En: *IEEE transactions on medical imaging* 35.9 (2016), págs. 2051-2063.

Figura 7. Procedimiento mediante el cual se logra la obtención de la luz NBI al aplicar un filtro de banda cercana a la luz convencional. Con esto se logra el realce de patrones vasculares que son inadvertidos al emplear la luz blanca.



tados, son logrados en secuencias especializadas, magnificadas y de alta calidad, las cuales no son el estándar en la rutina clínica.

En adición a ésto, Mesejo *et. al* ²⁴ evalúa la tarea de clasificación bajo ambas fuentes de adquisición, a saber, NBI y luz blanca. La caracterización la logra por medio de características como el color y morfologías provenientes de una reconstrucción en 3D fundado bajo un *software* SfM (*Structure from motion*), las cuales sirven de entrenamiento a un SVM. A pesar de estos grandes avances e innovaciones, su sistema no logra una fiel reconstrucción de la masa, razón por la cual, el método carece de la sensibilidad adecuada.

4. MÉTODO PROPUESTO: REPRESENTACIÓN PROFUNDA DE LOS PÓLIPOS

Uno de los principales desafíos en la caracterización de los pólipos a partir de las secuencias de colonoscopia, es tratar con la alta variación de los patrones de la superficie microtextural. Durante esta propuesta se validó con secuencias de luz blanca y luz NBI. En ese sentido, es necesario capturar una representación densa y redundante de las regiones de referencia en la colonoscopia. En este trabajo tal representación se llevó a cabo a partir de arquitecturas convolucionales densas que codifican de forma iterativa desde características a nivel de píxel hasta correlacionar progresivamente tales características en capas semánticas superiores. En la figura 8 se muestra el esquema general del método propuesto, que involucra el procesamiento de cuadros independientes, la representación profunda de patrones visuales y la predicción de la secuencia usando una estrategia que involucra todas las predicciones en cada instante de la colonoscopia.

Figura 8. Codificación de patrones microvasculares realizada a lo largo de la red, logrando así ubicar zonas de interés robustas ante variaciones propias de la colonoscopia. Para cada mapa de características se especifíca la capa correspondiente de adquisición.



En este trabajo, se implementaron y analizaron dos arquitecturas convolucionales que incluyen los tres principales tipos de pólipos en la tarea de reconocimiento:

- MobileNet, arquitectura convolucional compuesta por 28 capas con un *batch* normalization (BN) después de cada capa convolucional. Cuenta con 4,2 millones de parámetros.
- VGG16 es una arquitectura convolucional que cuenta con 13 capas convolucionales, 5 capas Max Pooling, 2 capas densas que suman 21 capas pero sólo 16 entrenables. Esta red cuenta con 134 millones de parámetros.

Figura 9. Comparación de las características obtenidas tanto de luz *NBI* como luz blanca (fila superior e inferior, respectivamente.) Los mapas de características son obtenidos de la primera capa convolucional de un mismo modelo entrenado bajo las dos modalidades de luz.



Como se ha descrito en la literatura, la luz blanca presenta limitaciones para observar patrones vasculares que permitan caracterizar los pólipos. Esto dificulta el análisis automático con métodos convolucionales. Por ejemplo, en la figura 9 se evidencian las diferencias usando ejemplos de pólipos tanto de secuencias NBI como secuencias de luz blanca. Como se esperaba, la luz blanca tiene patrones planos y superficies simples que limitan su modelamiento y caracterización. En contraste, los patrones en secuencias de NBI rescatan patrones texturales focalizados, que podrian ser relevantes para realizar su respectiva clasificación. Teniendo en cuenta este hecho, este trabajo principalmente dedica sus esfuerzos en el modelamiento y diseño de arquitecturas para modelar biomarcadores intestinales, pero en secuencias NBI.

4.1. TRANSFERENCIA DE APRENDIZAJE: DEL DOMINIO NATURAL AL DOMI-NIO COLONOSCÓPICO.

Figura 10. Técnica de *transfer learning* usada como eje principal para lograr la mejor caracterización de los videos de colonoscopia. Inicialmente, las arquitecturas cargan pesos pre-entrenados de un dominio natural (*ImageNet*), constituyéndose así el punto inicial de entrenamiento para posteriormente adaptar dichos pesos al dominio colonoscópico por medio de imágenes médicas especializadas.



Una de las principales limitaciones a la hora de realizar la caracterización de los biomarcadores intestinales es la escasa información disponible (conjunto de video colonoscopias) y la gran variabilidad que representa esta tarea. En tal sentido, el entrenamiento desde cero de arquitecturas convolucionales profundas, puede conducir a una representación errónea y ruidosa de cada clase de pólipo. Por una parte,

los patrones microtexturales de bajo nivel pueden representarse fácilmente con las primeras capas de arquitecturas generales. Sin embargo, las capas intermedias y superiores de arquitecturas generales modelan patrones muy generales para representar objetos en imágenes naturales, los cuales están muy lejos de los conceptos de los pólipos. Por ello, en este trabajo se consideró una estrategia de transferencia de aprendizaje (TL-*Transfer learning*) proveniente del dominio de las imágenes naturales a una caracterización especializada de los principales biomarcadores intestinales (ver figura 10).

La transferencia de aprendizaje es una técnica ampliamente conocida para ajustar una representación pre-entrenada a un dominio específico, en el que se cuenta con pocos datos para realizar el entrenamiento. En esta estrategia se cuenta inicialmente con una arquitectura previamente entrenada y ajustada en un contexto general, comúnmente utilizando grandes volúmenes de datos, lo cual garantiza un apropiado ajuste de las variables que determinan la representación. Estas arquitecturas generales, contienen en sus capas primarias, representaciones de primer orden que pueden ser compartidas en múltiples dominios. Especificamente, en estas primeras capas se logra una descomposición primaria de la información en frecuencias altas, medias y bajas, que permiten una interpretación de la información a nivel local. Por lo tanto, en TL se busca ajustar los pesos de capas superiores (especializadas en contextos específicos) manteniendo como base las capas primarias que sirven para diversos dominios. Formalmente, la arquitectura general puede expresarse como una representacón: $D = \{\mathcal{X}, P(X)\}$, donde \mathcal{X} es el conjunto de imagenes contenido en D y P(X) define la probabilidad de correspondencia a cada clase, en la cual se enmarca el problema. Esta representación permite resolver una tarea particular $T_s = \{y, f(x)\}$, que en casos de clasificación corresponde a definir fronteras f(x)para obtener etiquetas y con cierta proabilidad P(X). Por lo tanto, la tarea de clasificación originalmente establecida para el modelo propuesto podría definirse como una función de probabilidad condicional P(y|x).

Entonces, en TL se pretende mapear una representación de una tarea de aprendizaje bien codificada (T_t, D_t) a una nueva tarea definida en un nuevo dominio específico (T_s, D_s) , definido como $(T_t, D_t) \longrightarrow (T_s, D_s)$. En TL, $D_s \neq D_t$ y/o $T_s \neq T_t$. Donde se debe cumplir que $D_t \gg D_s$. Entonces, la nueva $T_s = \{y, f(x)\}$ se inicializa con el límite $f_T(.)$, permitiendo un ajuste adaptable de los pesos según el nuevo espacio de la etiqueta y_s .

Para implementar la transferencia de aprendizaje, en primer lugar, se utilizó, como representación general, una red CNN (*Convolutional Neural Network*) pre-entrenada en el dominio de imagenet (1 millón de ejemplos y mil clases para el dominio de imágenes naturales)²⁵. Estos pesos son el punto de partida para volver a entrenar las capas intermedias y superiores de las arquitecturas, pero utilizando imágenes especializadas de colonoscopia. El número de épocas, así como el parámetro de la tasa de aprendizaje se ajustaron para adecuar los pesos a la nueva representación según valores comúnmente usados en el estado del arte. En particular, para los experimentos que permiten evaluar la capacidad de apoyar la decisión de resección, las muestras serratosas y de adenomas se agrupan en la misma clase, mientras que la clase denominda como hiperplásica se aisla debido a su naturaleza no cancerígena. Esa integración introduce un problema desbalanceado junto con una mayor variabilidad para representar los pólipos que han de ser reseccionados. En tal caso, es necesario un refinamiento importante y, por lo tanto, la técnica de transerencia de aprendizaje se aplica en dos fases diferentes. En primer lugar, se reentrena a los vectores de nivel superior para codificar los conceptos globales, pero además se lleva a cabo un reentrenamiento de toda la arquitectura para variar los pesos y apoyar una mayor variabilidad de los conceptos. Esta segunda fase se lleva a cabo utilizan-

²⁵ http://www.image-net.org/

do un ritmo de aprendizaje más bajo y utilizando menos épocas para asegurar una variación suave de los pesos.

4.2. PREDICCIÓN GLOBAL Y EN LÍNEA DE LAS LESIONES INTESTINALES.

Figura 11. Propuesta implementada bajo un enfoque en línea, donde cada imagen que compone el video es evaluada por la red neuronal obteniéndose como etiqueta general la clase que mayor presencia tiene en las secuencias etiquetadas por la arquitectura.



El método propuesto tiene la capacidad de predecir características propias de cada pólipo en cada uno de los cuadros de la colonoscopia. De esta forma se logra una predicción en línea, la cual puede dar una respuesta a medida que avanza la rutina de la colonoscopia. Esta caracterización a partir de cuadros independientes le permite a la estrategia ser robusta a cambios abruptos de la cámara y a los cambios de iluminación que pueden alterar cualquier medida temporal. Para la secuencia completa, y una vez recuperada la predicción para todos los cuadros de la colonoscopia se implementó una estrategia de votación, es decir, la predicción con mayor ocurrencia a lo largo de los cuadros, permite obtener una predicción de la etiqueta de video en general. En este trabajo, también se evaluó el filtrado de la etiqueta temporal, para buscar eliminar las predicciones atípicas durante la secuencia de video. En

este caso, se consideró una ventana temporal con operadores medios y máximos.

Tales operadores se pueden expresar matemáticamente de la siguiente manera:

Operador medio:

 $\bar{p}_{SM} = \frac{p_M + p_{M-1} + \ldots + p_{M-(n-1)}}{n}$, donde p: probabilidad, n: datos previos

Operador máximo:

 $P(x) = max(x \in A \mid x \in S)$ donde x: probabilidad, A: conjunto totalmente ordenado, S: subconjunto de A (tamaño del ventaneo). El esquema que mejor resume lo anteriormente mencionado se presenta en la figura 11. De éste modo, se cuenta con una herramienta que soporte la decisión médica y que priorice la alerta temprana que resulta fundamental a la hora de brindar un diagnóstico certero y oportuno al paciente.

5. CONFIGURACIÓN EXPERIMENTAL

5.1. CONJUNTO DE DATOS

El enfoque propuesto se evaluó a partir de un conjunto de datos publicos²⁶. La razón del uso de éste conjunto de datos es principalmente por contener los tres principales biomarcadores mencionados a lo largo de la presente propuesta investigativa etiquetados según estudio histopatológico, es decir, cada biomarcador grabado fue objeto de estudio histológico con la finalidad de asignar su respectiva etiqueta; además de contar con la opinión de gastroenterólogos.

Este conjunto de datos está compuesto por un total de 76 videos provenientes de pacientes diferentes grabados durante un proceso rutinario de colonoscopia en la práctica clínica usando secuencias de luz NBI y luz blanca. Los videos tienen una resolución de 768*X*576 píxeles y una duración promedio de 30 segundos, desde los cuales la cámara enfoca el pólipo desde diferentes perspectivas. El pólipo grabado fue contrastado con un estudio histopatológico y cuenta con la opinión de especia-listas gastroenterológos agrupados de la siguiente manera: 4 expertos y 3 principiantes. El conjunto de datos incluye 15 lesiones serratosas, 21 hiperplásicas y 40 adenomas. En la figura 12 se ilustra un ejemplo de cada tipo de lesión adquirida tanto con luz NBI como con luz blanca presente en este conjunto de datos.

Como es evidente, existe un claro desbalance entre los datos. Para la presente propuesta se estableció como técnica de balanceo la asignación de pesos a las clases, en particular, se da mayor importancia a aquellas clases cuya presencia en el conjunto de datos es menor.

²⁶ http://www.depeca.uah.es/colonoscopy dataset/.

Figura 12. El conjunto de datos usado contiene los diferentes biomarcadores capturados bajo ambas modalidades de iluminación por separado, además de contar con el dictámen de expertos y sus etiquetas respaldadas por estudios histopatológicos.



Ésta técnica establece una penalización ocurrente en la función de pérdida usada en el modelo, como: $L(x_i, y_j) = -\sum_{j=1}^{M} w_j * y_{i,j} * log(p_{i,j})$, donde *M*: es el número de clases (adenoma, hiperplásico y serratoso), *y*: indicador binario (0 o 1) donde se determina si la clase *j* es correctamente clasificada para la observación *i* y *p* es la probabilidad de la observación *i* de pertenecer a la clase *j*. En esta función $w_j = \frac{N}{M*frec(M_i)}$, donde N: número de muestras

5.2. VALIDACIÓN EXPERIMENTAL

El enfoque propuesto se evalúa en el marco de una estrategia de validación cruzada "dejar un paciente fuera" (*leave one patient out*), en la que los videos de cada paciente se utilizan una vez para la prueba y los restantes videos se utilizan para el entrenamiento. Las arquitecturas convolucionales VGG-16 y Mobilenet fueron entrenadas para la tarea de clasificación de lesiones y para apoyar la predicción de la resección respectivamente. Se llevó a cabo un filtrado de etiqueta temporal para observar el desempeño de la predicción histórica durante en la aplicación en línea. Se fijó un total de 100 épocas con una tasa de aprendizaje de $1X10^{-4}$ para el enfoque típico de *transfer learning*. La tabla 1 resume los parámetros usados para ambas tareas.

Tabla 1. Configuración experimental general tanto para las tareas multiclase y binaria. Las siguientes anotaciones son propias para el desarrollo de la tarea binaria: *Los pesos de las convoluciones se adaptan por medio de un proceso doble de *transfer learning* donde el segundo se denomina como suave para su mejor adaptación. **Durante el proceso de suavizado de los pesos, el número de épocas adicionales se reduce a la cuarta parte. ***Para asegurar la mejor adaptación al problema, la tasa de aprendizaje del modelo se reduce a la mitad de la inicial.

Tarea multiclase		Tarea binaria							
Cantidad de imágenes por clase:	Adenoma: 40	Cantidad de imágenes por clase:	Cáncer: 55						
	Hiperplśtico: 21		No cáncer: 21						
	Serratoso: 15								
Transfer learning tradicional		Transfer learning tradicional—>transfer learning suvizado*							
Número de épocas:	100	Número de épocas**:	100 + 25						
Tamaño de imágen:	112x112x3	Tamaño de imágen:	112x112x3						
Learning rate:	$1X10^{-4}$	Learning rate***:	$1X10^{-8}$						
Regla de optimización:	Adam	Regla de optimización:	Adam						

6. EVALUACIÓN Y RESULTADOS

Una vez ajustados los pesos, las arquitecturas convolucionales se convierten en modelos jerárquicos, capaces de modelar los patrones texturales y microvasculares de los pólipos durante la colonocopia. Los patrones salientes vasculares que se observan son interpretados como firmas microtexturales locales que codifican información de gradiente y color. Estos patrones pueden ser capturados de un banco de respuestas de bandas separadas representadas en la primera capa de redes convolucionales. Además, las observaciones de las clases de pólipos son refinadas por patrones propios de arquitecturas convolucionales, codificados en regiones localizadas de tales masas. Esta idea se presenta en la figura 13 donde claramente se evidencia una recuperación interesante de los patrones microvasculares propios de cada biomarcador, siendo éstos, mucho más evidentes para las clases adenoma y serratosa, las cuales son ampliamente conocidas por presentar dichos patrones de forma más pronunciada en comparación con la clase hiperplásica.

Por otra parte, las capas intermedias capturan patrones más especializados según el tipo de biomarcador a analizar, permitiendo una mayor interpretabilidad. La figura 14 da cuenta de ello, donde cada biomarcador presenta patrones mejor diferenciados uno del otro.

Finalmente, una interpretación semántica de la correlación de características en diferentes niveles, podría ser recuperada por medio de vectores embebidos en las capas finales de las redes. En tal sentido, una CNN podría emular el análisis de los expertos, y codificar adecuadamente la información presente a diferentes escalas. Como se puede apreciar en la figura 15, las regiones donde predomina la presencia vascular, es donde la red presta su atención para determinar el biomarcador específico.

40

Figura 13. Recuperación de patrones vasculares por parte de la red convolucional en la primera capa. Éstos patrones son interpretados como firmas propias de cada biomarcador. De izquierda a derecha se observan dichas firmas vasculares para las clases adenoma, hiperplásico y serratosa respectivamente.



Figura 14. Codificación de caracteristicas primitivas provenientes de capas predecesoras. De izquierda a derecha se pueden evidenciar los patrones observados por la red convolucional para una capa intermedia de los biomarcadores adenomas, hiperplásicos y serratosos respectivamente.



En este trabajo se utilizaron tanto secuencias NBI como secuencias de luz blanca para realizar los experimentos. Sin embargo, como se comentó en la metodología, las secuencias NBI resultan más descriptivas para la caracterización de los pólipos, por lo que la validación experimental se centra en estas secuencias. La figura 16 ilustra la representación del biomarcador a partir de un conjunto de filtros aprendidos en la primera y tercera capa de la CNN. Como era de esperar, el banco de filtros permite separar bandas de información, destacando los patrones microvasculares relevantes, caso contrario al usar el tipo de luz blanca, donde los patrones vasculares resultan imperceptibles (ver figura 17). A pesar de las estrechas similitudes de rasgos de bajo nivel entre los pólipos adenomatosos y los dentados, las capas superiores adicionales de la red CNN permiten explicar los respectivos patrones en la arquitectura neuronal convolucional.

Figura 15. Zonas de interés para la red convolucional, que interesantemente resultan coincidir con aquellas donde la presencia de patrones vasculares es más marcada. De izquierda a derecha se muestran las caracaterísticas embebidas para los biomarcadores: adenoma, hiperplásico y serratoso respectivamente.



Figura 16. Mapa de características para cada tipo de pólipo. Las figuras **a**, **b** y **c** muestran los biomarcadores: adenoma, hiperplásico y serratoso respectivamente. Cada columna mostrada son las características aprendidas por nuestro modelo convolucional (primera y tercera capa respectivamente).



En terminos cuantitativos se llevaron a cabo diferentes experimentos y se validaron los resultados con diferentes metricas. En la tabla 2 resume el rendimiento medio alcanzado por la arquitectura convolucional usada a partir de una decisión de mayoría **Figura 17.** Mapa de características obtenido de la primer capa convolucional para cada tipo de pólipo bajo luz blanca. Las imágenes **a,b** y **c** muestran los pólipos adenomas, hiperplásicos y serratosos respectivamente. Es notoria la ausencia de los patrones microvasculares incluso en capas de características primitivas.)



de votos. La arquitectura tipo VGG16 logra la mejor exactitud, obteniendo 90,79% bajo la adquisición con luz NBI, superando interesantemente la misma configuración experimental bajo luz blanca (55,26%), el enfoque de línea base (73,68%), y también a las anotaciones humanas (experto (64,74%), y principiante (58,42%)). De manera interesante, el contraste evidenciado al cambiar de una modalidad de luz a otra refuerza el rol fundamental que desempeña la adquisición NBI a la hora de desempeñar tareas de clasificación de biomarcadores intestinales.

El resultado de la caracterización propuesta apoya la predicción de los pólipos (estandarizada a partir de patrones principalmente evidenciados en histologías) durante los procedimientos de colonoscopia. Curiosamente, los patrones complejos dentados están modelados adecuadamente en el esquema propuesto. Este hecho se resalta debido a que su diferenciación entre otras clases es la tarea más compleja para los expertos clínicos, por lo que la herramienta podría brindar gran apoyo durante el procedimiento de la colonoscopia. La arquitectura de Mobilenet alcanzó una exactitud de 88, 16 %, lo que sugiere un paso de ajuste adicional.

Como validación complementaria se evaluó el nivel de acuerdo o consenso existente entre el método propuesto, los resultados histológicos (*ground truth*) y las anotaciones realizadas por los gastroenterólogos (expertos y principiantes). Para ello se utili-

Tabla 2. De izquierda a derecha se muestran las matrices de confusión para el mejor modelo logrado (Vgg16) tanto para luz blanca como NBI, la línea base y las matrices de confusión promedio para los expertos y principiantes respectivamente. Todos bajo la misma técnica de validación *leave one patient out.* *Todos los valores representan porcentajes

	Luz	bla	nca	Lu	z NI	BI	Mesejo <i>et al.</i> Experto				Principiant				
	Ade	Hip	Ser	Ade	Hip	Ser	Ade	Hip	Ser	Ade	Hip	Ser	Ade	Hip	Ser
Ade	77,5	10	12,5	82,5	7,5	10	72,5	17,5	10	63,8	18,8	17,5	66,8	8,3	4
Hip	100	0	0	0	100	0	14,3	85,7	0	23,8	67,6	8,9	34,8	52,4	10,3
Ser	20	6,7	73,3	0	0	100	26,7	13,3	60	28	8	63,3	40	15,3	44,7

zó la métrica denominada *Kappa value*, donde se establece una escala de acuerdo, como: valor = 0: no existe consenso, 0 - 0.2: ligero consenso, 0.21 - 0.4: acuerdo justo, 0.41 - 0.6: consenso moderado, 0.61 - 0.8: acuerdo sustancial y finalmente 0.81 - 1: consenso superior. La tabla 3 resume los diferentes tipos de consensos logrados a la hora de clasificar los tres principales tipos de pólipos, donde de manera interesante, el método propuesto logra un acuerdo catalogado como superior con el estudio histopatológico.

Tabla 3. Cálculo de los diferentes valores de Kappa que se pueden obtener tanto del grupo de expertos, principiantes, modelo y valor verdadero dado por histología. Es evidente que la labor de clasificación de los biomarcadores es altamente variante inclusive entre el grupo de expertos.

	valor de Kappa
Expertos	0.48
Principiantes	0.37
Exp Vs Modelo	0.29
Pri Vs Modelo	0.2
Ground truth Vs Modelo	0.86

Como era de esperarse existe una gran variabilidad entre expertos gastroenterólogos, evidenciándose un valor de acuerdo moderado, lo cual puede conducir a errores de interpretabilidad y caracterización en un ambiente clínico. Además, los valores recolectados de kappa evidencian una alta dependencia en la experiencia de los médicos, mostrando unos valores de concordancia muy bajos para los clínicos principiantes en la tarea de observación y análisis de colonoscopias. En contraste, la herramienta propuesta en este trabajo logra un valor de concordancia superior con respecto a las muestras histológicas, que son la evidencia estándar en el procedimiento de detección y clasificación de la agresividad del cáncer.

El método también se validó con otras métricas que permiten resaltar otras caracteristicas durante la validación. Las métricas complementarias para validar nuestra estrategia son la precisión, la sensibilidad, el puntaje de *F1-score* y la exactitud. En la investigación en particular, se calcularon métricas como la **precisión** cuyo valor nos dice la proporción de valores correctamente clasificados por el modelo cuando éstos realmente lo eran. En nuestro particular, se confirma que el biomarcador serratoso cuya labor de clasificación ha presentado retos incluso para expertos también lo fue para el modelo desarrollado. Por otro lado, la métrica **sensibilidad** nos da la capacidad del modelo en general para encontrar datos relevantes sobre el total de datos. Para la presente propuesta, el modelo cuenta con la capacidad en general de predecir la clase reto de manera perfecta, con esto se evidencia la relación inversa existente entre la métrica anterior (precisión) y la métrica en mención. La tabla 4 resume las diferentes métricas alcanzadas por el modelo para cada una de las clases evaluadas en nuestro dominio. Cabe resaltar los resultados de la métrica de F1, que pondera la precisión y exhaustividad del método permitiendo un mejor análisis de los datos obtenidos. Por ejemplo, en este caso se evidencia un puntaje F1 de 88 % para la clase serratoso, lo cual puede estar asociado al número de ejemplos utillizados para su entrenamiento.

Tabla 4. Métricas	; logradas por el	modelo VGG1	6 durante el probl	ema de clasific	ación multi-
clase					

	Precisión	Sensibilidad	Puntaje F1	Exactitud
Adenoma	100 %	82 %	90 %	82,5 %
Hiperplásico	88 %	100 %	93%	100 %
Serratoso	79%	100 %	88 %	100 %

En un segundo experimento considerado en este trabajo, los pólipos adenomas y las muestras serratosas se unieron para formar el conjunto de pólipos que deben ser resecados. La clase hiperplásica corresponde entonces a los pólipos no neoplásicos que podrían permanecer en el tracto intestinal. El ajuste fino (segundo reentrenamiento con ajuste fino en toda la arquitectura) se llevó a cabo con 25 épocas adicionales y una tasa de aprendizaje menor de $1X10^{-8}$. En tal sentido, se aseguran menores cambios de pesos en las primeras capas de representación. La tabla 5 resume los resultados obtenidos. Para este experimento, la arquitectura de MobileNet adapta mejor el problema de la decisión de resección, a partir de dos esquemas de *transfer learning*, y logrando así una predicción perfecta con una exactitud del 100%. Sin embargo, este hecho podría asociarse al número limitado de muestras y se requerirán experimentos con conjuntos de datos más grandes. La arquitectura VGG16 alcanza una exactitud de 75%.

Tabla 5. Matrices de confusión para la tarea binaria de resección y no resección con y sin técnica de refinamiento

	Sin refi	namiento	Con ref	inamiento	Mesej	o et al. 27	Ex	perto	Princ	cipiante
	Resección	No resección								
Resección	89,1 %	11%	100%	0%	94,5 %	5,5 %	84 %	15,8%	89,6%	10,4%
No resección	19%	81 %	0%	100 %	23,8 %	76,2%	31,9%	76,6%	47,6%	52,4%

El enfoque propuesto permite predecir secuencias parciales de colonoscopia a nivel de cuadro, lo que resulta útil para las aplicaciones en línea. En la figura 18 se ilustra el rendimiento del enfoque propuesto utilizando diferentes segmentos de secuencias de video. Cabe señalar que la estrategia propuesta logra resultados coherentes y estables utilizando pocos fotogramas, por ejemplo, utilizando el 10 % y el 20 %, el enfoque propuesto logró 84,76 % y 85,93 %, respectivamente. Además, se evaluó un conjunto de filtrado de etiquetas temporales, utilizando la media y el máximo, como *kernels* de ventana temporal. En tal caso, el filtrado temporal muestra una mejora en los resultados generales pasando a una exactitud del 85,58 % y 86,41 % para el 10 % y 20 % de la totalidad de las secuencias de video respectivamente.

Figura 18. Resultados obtenidos luego del filtrado de etiquetas realizado con media móvil. Se logra apreciar que con tan solo el 10 % de los *frames* de cada video, el método propuesto logra una clasificación adecuada para cada tipo de biomarcador. La línea negra vertical en cada barra corresponde a la desviación estándar



A raíz de estos resultados coherentes, se calcula una curva característica operativa del receptor (ROC *curve*) con sus respectivos valores bajo la curva (AUC) (figura 19) con el fin de realizar un análisis detallado. Esta curva muestra la relación entre la tasa de casos verdaderos positivos y falsos positivos a medida que se varía un umbral de posible "falsa alarma". Los valores de AUC aportan la revelancia clínica para los que el modelo realizó una correcta clasificación.

Figura 19. Curvas ROC con sus respectivos valores de área bajo la curva (AUC) obtenidas por el modelo convolucional para la tarea multiclase. Los valores de AUC obtenidas para pólipos adenomas, hiperplásicos y serratosos son respectivamente: 95,9%, 97,6% y 99%



7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El cáncer de colon es el segundo tipo de cáncer que más muertes registra a nivel mundial. Los pólipos son los principales biomarcadores de esta enfermedad donde su correcta y temprana clasificación incide directamente en la supervivencia del paciente. Las principales contribuciones de este trabajo son:

- La introducción a una representación convolucional de los principales biomarcadores para el cáncer colorrectal que permite su posterior clasificación.
- Un potencial aporte a los sistemas de diagnóstico asistido por computador brindadole al especialista médico un soporte que le permita reducir la subjetividad en el diagnóstico y de esta forma brindar beneficios al paciente puesto que su diagnóstico será más certero y precoz.
- De manera destacable con tan solo el 10 % de las secuencias de video colonoscópicas el método es capaz de clasificar las diferentes lesiones con una exactitud del 85,58 % y, por lo tanto, su potencial uso en la práctica clínica puede ser evaluado por expertos.
- El enfoque propuesto también fue evaluado en una tarea de resección, mostrando un rendimiento muy prometedor con una exactitud del 100%.
- El método propuesto experimenta predicciones más estables con una ganancia del 0,82 % al aplicar el filtrado de etiqueta temporal.
- Es de destacar el aporte fundamental de la adquisición de imágenes bajo modalidad NBI logrando resultados estables que superan por 35, 53 % en exactitud a la luz blanca y que su uso no incurre en costos extras a la rutina clínica.

Finalmente, la transferencia de aprendizaje es la técnica dentro del aprendizaje profundo que permite una representación jerárquica y descripción robusta de los pólipos superando de esta forma el estado del arte por un 17,11 %.

Como trabajo futuro se proponen análisis adicionales que incluyan la evaluación sobre conjuntos de datos más grandes y secuencias largas para delinear las regiones potenciales que incluyen pólipos tanto: adenomas, hiperplásicos y dentados. También se evaluará la estrategia propuesta en colonoscopias más cercanas a la clínica que incluyan videos de larga duracción con zonas del tracto intestinal sin presencia de pólipos. Esto conllevará a nuevos retos computacionales y procedimientos de aprendizaje.

BIBLIOGRAFÍA

BERNAL, Jorge; SÁNCHEZ, Javier y VILARINO, Fernando. "Impact of image preprocessing methods on polyp localization in colonoscopy frames". En: *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. IEEE. 2013, págs. 7350-7354 (vid. pág. 13).

BILLAH, Mustain; WAHEED, Sajjad y RAHMAN, Mohammad Motiur. "An automatic gastrointestinal polyp detection system in video endoscopy using fusion of color wavelet and convolutional neural network features". En: *International journal of biomedical imaging* 2017 (2017) (vid. págs. 13, 27).

CHALLENGE, Endoscopic Vision. *Sub-Challenge Automatic Polyp Detection in Colonoscopy Videos*. 2015 (vid. págs. 12, 20).

CHEN, Peng-Jen, *et al.* "Accurate classification of diminutive colorectal polyps using computer-aided analysis". En: *Gastroenterology* 154.3 (2018), págs. 568-575 (vid. págs. 14, 28).

FU, Jachih JC, *et al.* "Feature extraction and pattern classification of colorectal polyps in colonoscopic imaging". En: *Computerized medical imaging and graphics* 38.4 (2014), págs. 267-275 (vid. págs. 13, 26).

GROSS, Sebastian, *et al.* "Computer-based classification of small colorectal polyps by using narrow-band imaging with optical magnification". En: *Gastrointestinal en- doscopy* 74.6 (2011), págs. 1354-1359 (vid. pág. 25).

HAUMAIER, Franziska; STERLACCI, William y VIETH, Michael. "Histological and molecular classification of gastrointestinal polyps". En: *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 31.4 (2017), págs. 369-379 (vid. págs. 20-22).

KARKANIS, Stavros A, *et al.* "Computer-aided tumor detection in endoscopic video using color wavelet features". En: *IEEE transactions on information technology in biomedicine* 7.3 (2003), págs. 141-152 (vid. pág. 25).

KIM, David H, *et al.* "Serrated polyps at CT colonography: prevalence and characteristics of the serrated polyp spectrum". En: *Radiology* 280.2 (2016), págs. 455-463 (vid. pág. 24).

LONGACRE, Teri A y FENOGLIO-PREISER, Cecilia M. "Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia." En: *The American journal of surgical pathology* 14.6 (1990), págs. 524-537 (vid. págs. 21, 23, 24).

MESEJO, Pablo, *et al.* "Computer-aided classification of gastrointestinal lesions in regular colonoscopy". En: *IEEE transactions on medical imaging* 35.9 (2016), págs. 2051-2063 (vid. págs. 28, 29, 46).

MORI, Yuichi, *et al.* "Computer-aided diagnosis for colonoscopy". En: *Endoscopy* 49.08 (2017), págs. 813-819 (vid. pág. 24).

OKAMOTO, Koichi, *et al.* "Clinicopathological characteristics of serrated polyps as precursors to colorectal cancer: current status and management". En: *Journal of gastroenterology and hepatology* 32.2 (2017), págs. 358-367 (vid. págs. 12, 23).

OLYMPUS. Narrow Band Imaging, [accedido el 28 de junio de 2020]. Disponible: https://www.olympus-europa.com/medical/rmt/media/en/Content/ContentMSD / Images / SCP - Pages / EndoAtlas / E0428859 - NBIClinical_brochure_EN.pdf. 2019 (vid. pág. 28).

RESEARCH, Peter Moss Leukemia AI e INTEL SOFTWARE INNOVATOR, an. *Inception V3 by Google*. [accedido el 3 de diciembre de 2019], disponible: https: //software.intel.com/en-us/articles/inception-v3-deep-convolutionalarchitecture-for-classifying-acute-myeloidlymphoblastic. 2019 (vid. págs. 14, 28).

RIBEIRO, Eduardo; UHL, Andreas y HÄFNER, Michael. "Colonic polyp classification with convolutional neural networks". En: *2016 IEEE 29th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS)*. IEEE. 2016, págs. 253-258 (vid. págs. 13, 27).

RIBEIRO, Eduardo, *et al.* "Exploring deep learning and transfer learning for colonic polyp classification". En: *Computational and mathematical methods in medicine* 2016 (2016) (vid. págs. 13, 14).

SALUD, Organización Mundial de la. *Cáncer, [accedido el 01 de junio de 2020]. Disponible:* https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer. 2018 (vid. pág. 12).

SONG, Le-Le y LI, Yue-Min. "Current noninvasive tests for colorectal cancer screening: An overview of colorectal cancer screening tests". En: *World journal of gastrointestinal oncology* 8.11 (2016), pág. 793 (vid. pág. 16).

STEHLE, Thomas, *et al.* "Classification of colon polyps in NBI endoscopy using vascularization features". En: *Medical Imaging 2009: Computer-Aided Diagnosis*.

Vol. 7260. International Society for Optics y Photonics. 2009, 72602S (vid. págs. 12, 26, 28).

TISCHENDORF, JJW, *et al.* "Computer-aided classification of colorectal polyps based on vascular patterns: a pilot study". En: *Endoscopy* 42.03 (2010), págs. 203-207 (vid. pág. 25).

URBAN, Gregor, *et al.* "Deep learning localizes and identifies polyps in real time with 96% accuracy in screening colonoscopy". En: *Gastroenterology* 155.4 (2018), págs. 1069-1078 (vid. pág. 21).

VAN DOORN, Sascha C, *et al.* "Polyp morphology: an interobserver evaluation for the Paris classification among international experts". En: *The American journal of gastroenterology* 110.1 (2015), pág. 180 (vid. págs. 12, 26).

ZHANG, Ruikai, *et al.* "Automatic detection and classification of colorectal polyps by transferring low-level CNN features from nonmedical domain". En: *IEEE journal of biomedical and health informatics* 21.1 (2016), págs. 41-47 (vid. págs. 14, 20, 23, 27).

ANEXOS

Anexo A. Productos Académicos

Conference papers

 F. Sierra, Y. Gutiérrez, F. Martínez. "An online deep convolutional polyp lesion prediction over Narrow Band Imaging (NBI)". 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'20). Estado: publicado.