

**CARACTERIZACIÓN DE LA RELEVANCIA CLÍNICA DE LESIONES EN EL
CÁNCER DE PRÓSTATA UTILIZANDO UN MODELO CONVOLUCIONAL DE
APRENDIZAJE PROFUNDO**

YESID ALFONSO GUTIÉRREZ GUATE

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

2020

**CARACTERIZACIÓN DE LA RELEVANCIA CLÍNICA DE LESIONES EN EL
CÁNCER DE PRÓSTATA UTILIZANDO UN MODELO CONVOLUCIONAL DE
APRENDIZAJE PROFUNDO**

YESID ALFONSO GUTIÉRREZ GUATE

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

El autor expresa su agradecimiento:

Al grupo de investigación Biomedical Imaging, Vision and Learning Laboratory (BIVL²ab) y a cada uno de sus integrantes. Principalmente, al profesor Fabio Martínez Carrillo por su paciencia, dedicación y esfuerzo. También, quiero agradecerle por motivarme, apoyarme y guiarme cada día en mi proceso de aprendizaje e inculcar en mi el desarrollo de habilidades integras y profesionales, sin él no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

A la escuela de Ingeniería de Sistemas e Informática (EISI), sus profesores y en general, a la Universidad Industrial de Santander (UIS) por la gran formación académica que me han brindado en mi proceso de formación profesional.

A todos mis amigos de infancia, y compañeros de la universidad por su amistad y cada uno de los momentos compartidos.

También, quiero realizar un agradecimiento especial a mi madre Beatríz Guate, a mis abuelos Alfonso Guate y Carmen Albarracín, por la formación humana y el apoyo incondicional que he recibido por parte de ustedes durante toda mi vida. Finalmente, quiero agradecerle a mi novia Liseth Paola Salas Arias, por su apoyo moral, su fiel compañía, amistad y amor. Todos ustedes forman un pilar fundamental en mi vida y han influido mucho en mi desarrollo humano.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	20
2. OBJETIVOS	22
3. SECUENCIAS MRI MULTIPARAMÉTRICAS	23
3.1. Imágenes K^{trans} desde las secuencias de contraste mejorado (DCE) . .	25
3.2. Coeficiente de difusión aparente (ADC) desde las secuencias de difusión (DWI)	27
3.3. Secuencias T2WI	28
4. PREDICCIÓN DE LA RELEVANCIA CLÍNICA CON ALGORITMOS DE APRENDIZAJE DE MÁQUINA	30
4.1. Caracterización de regiones K^{trans} con relevancia clínica	31
4.2. Predicción de la relevancia clínica de lesiones prostáticas	32
4.2.1. Predicción con bosque aleatorios	33
4.2.2. Predicción con máquinas de soporte vectorial	34
4.2.3. Predicción con K vecinos más cercanos (K-nn)	35
5. MÓDELO DE APRENDIZAJE PROFUNDO EN SECUENCIAS MP-MRI	36
5.1. Modelo convolucional en secuencias K^{trans}	36
5.1.1. Parches volumetricos de K^{trans} con relevancia clínica	37
5.1.2. Arquitectura convolucional para predecir la relevancia clínica	38
5.2. Modelo multimodal MP-MRI	40

5.2.1. Etapa convolucional	41
5.2.2. Etapa de fusión MRI	43
6. EVALUACIÓN Y RESULTADOS	45
6.1. Diseño experimental	45
6.1.1. Conjunto de datos	46
6.2. K^{trans} y algoritmos de aprendizaje de máquina	47
6.3. Resultados de las arquitecturas convolucionales para predecir la relevancia clínica	50
6.3.1. Arquitectura convolucional en K^{trans}	50
6.3.2. Modelo MP-MRI	53
7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	62
BIBLIOGRAFÍA	65
APÉNDICES	70

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Anotaciones MP-MRI en diferentes zonas de la glándula prostática.	23
Figura 2. Imágenes K^{trans}	26
Figura 3. Secuencias ADC	27
Figura 4. Secuencias T2WI	28
Figura 5. Verdaderos positivos y verdaderos negativos en imágenes K^{trans}	32
Figura 6. Arquitectura de aprendizaje profundo	38
Figura 7. El framework de nuestra estrategia propuesta.	41
Figura 8. Extracción de regiones MRI	43
Figura 9. Secuencias MP-MRI disponibles en PROSTATEx	46
Figura 10.T1W1 vs imágenes K^{trans}	47
Figura 11.Curvas ROC del SVM	49
Figura 12.ROC-AUC de diferentes modelos multimodales	51
Figura 13. Identificación de lesiones prostáticas sobre imágenes K^{trans}	52
Figura 14.ROC-AUC del modelo biomodal (K^{trans} + T2WI transaxial)	53
Figura 15. Probabilidades de cáncer del séptimo fold.	54
Figura 16. Probabilidades de cáncer del primer fold.	55
Figura 17.ROC-AUC de modelos multimodales en entrenamiento y evaluación	57
Figura 18.ROC-AUC de diferentes modelos multimodales en validación	58
Figura 19.ROC-AUC de modelos multimodales MP-MRI en diferentes zonas de la glándula prostática.	59
Figura 20.ROC-AUC del modelo bimodal (K^{trans} + ADC) variando el número de cortes y e tamaño de la ventana	61

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Breve descripción de las características o propiedades que se visualizan en cada una de las diferentes secuencias MRI.	25
Tabla 2. Corta descripción del modelo inspirado en la arquitectura LeNet. . . .	40
Tabla 3. Resultados de la validación cruzada 8-fold utilizando los 20 vecinos más cercanos ((k=20)-NN), una máquina de soporte vectorial (SVM) y un bosque aleatorio (RFC) en la zona periférica (PZ), zona transicional (TZ), la zona fibromuscular anterior (AS) y todas las zonas juntas (ALL).	48

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Productos Académicos	70

ABSTRACT

TITLE: CHARACTERIZATION OF THE CLINICAL RELEVANCE OF LESIONS IN PROSTATE CANCER USING A CONVOLUTIONAL MODEL OF DEEP LEARNING *

AUTHOR: YESID ALFONSO GUTIÉRREZ GUATE **

KEYWORDS: PROSTATE CANCER, PROSTATE LESIONS, MULTIPARAMETRIC MRI, DEEP LEARNING MODELS, MULTIMODAL MODELS.

DESCRIPTION: Prostate cancer is the second most prevalent cancer worldwide with more than three million cases registered in 2018. Early detection of this disease is a challenge today, since in the early stages of diagnosis, the prostate-specific antigen (PSA) test and the digital rectal examination (DRE), have a low sensitivity, generating many false positives in the diagnostic process. Magnetic resonance imaging (MRI) has become a fundamental tool to support the treatment and diagnosis of cancer, allowing experts to visualize morphological and microcirculatory properties of the tissues of the prostate gland. These characteristics are generally related to the aggressiveness of the cancer, but their analysis is highly subjective and requires a high level of experience from radiologists. Several computer-aided diagnostic (CAD) systems have been proposed in the literature to quantify the clinical significance in prostate lesions. However, these systems still lack robustness to perform the task of predicting lesions and ignore observations in more than 70% of the prostate. In this work, a study was carried out for the analysis of local regions in MP-MRI sequences and their ability to predict cancer-related lesions in different prostate zones. Initially, localized volumetric regions were calculated around annotations made by radiologists. In a first study, the K^{trans} sequence was used together with classical machine learning models to quantify the clinical significance from microcirculatory patterns. Then, a compact convolutional architecture was proposed to model textural patterns in different MP-MRI sequences, with a better behavior of the K^{trans} sequences. Finally, a deep learning multimodal model was proposed to include different MP-MRI sequences for the characterization of the clinical significance.

* Degree work

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

RESUMEN

TÍTULO: CARACTERIZACIÓN DE LA RELEVANCIA CLÍNICA DE LESIONES EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA UTILIZANDO UN MODELO CONVOLUCIONAL DE APRENDIZAJE PROFUNDO *

AUTOR: YESID ALFONSO GUTIÉRREZ GUATE **

PALABRAS CLAVE: CÁNCER DE PRÓSTATA, LESIONES PROSTÁTICAS, MRI MULTIPARAMETRICO, MODELOS DE APRENDIZAJE PROFUNDO, MODELOS MULTIMODALES.

DESCRIPCIÓN: El cáncer de próstata es el segundo cáncer con mayor incidencia a nivel mundial registrando más de tres millones de casos en 2018. La detección temprana de esta enfermedad es un desafío hoy en día, ya que, en las primeras fases del diagnóstico, el examen del antígeno específico de la próstata (PSA) y el tacto rectal (DRE), poseen una sensibilidad baja, generando falsos positivos en el proceso de diagnóstico. Las imágenes por resonancia magnética (MRI) se han convertido en una herramienta fundamental para apoyar el tratamiento y diagnóstico del cáncer, permitiendo a los expertos visualizar propiedades morfológicas y micro-circulatorias de los tejidos de la próstata. Estas características se relacionan con la agresividad del cáncer, pero su análisis es altamente subjetivo. En la literatura se han propuesto varios sistemas de diagnóstico asistidos por computador (CAD) para cuantificar la relevancia clínica en lesiones prostáticas. No obstante, estos sistemas ignoran observaciones en más del 70% de la próstata. En este trabajo se realizó un estudio para el análisis de regiones locales en secuencias MP-MRI y su capacidad de predecir lesiones relacionadas con el cáncer, en diferentes zonas de la próstata. Inicialmente, se calcularon regiones volumétricas localizadas alrededor de anotaciones realizadas por radiólogos. En un primer estudio, se utilizó la secuencia K^{trans} junto con modelos de aprendizaje de máquina para cuantificar la relevancia clínica a partir de patrones micro-circulatorios. Luego, se propuso una arquitectura convolucional que permitió modelar patrones texturales en diferentes secuencias MP-MRI, teniendo un mejor comportamiento las secuencias K^{trans} . Finalmente se propuso un modelo multimodal de aprendizaje profundo que permitía incluir diferentes secuencias MP-MRI para la caracterización de la relevancia clínica.

* Trabajo de grado

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata en 2018 registró 3.724.658 nuevos casos a nivel mundial, situándose como el segundo tipo de cáncer de mayor incidencia en hombres ¹. Respecto a Colombia en 2018, este tipo de cáncer registró 12.712 nuevos casos confirmados con una proporción de incidencia del 28 % ¹. Un factor principal para el tratamiento efectivo de esta enfermedad es su apropiada caracterización, localización y detección temprana. Para ello, en la rutina clínica existen diversos exámenes que permiten soportar el diagnóstico de esta enfermedad. Por ejemplo: el antígeno específico de la próstata (PSA), el tacto rectal (DRE) y la biopsia guiada por ultrasonido (TRUS). No obstante, estos exámenes son en general invasivos, reportan un considerable número de falsos positivos y pueden tener efectos secundarios considerables en los pacientes ^{2,3,4,5}.

Actualmente, las imágenes por resonancia magnética (MRI), han surgido como una herramienta que permite apoyar el diagnóstico del cáncer de próstata, desde una

-
- ¹ J Ferlay y col. "Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods". En: *International Journal of Cancer* (2018).
 - ² Michael J Barry. "Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer". En: *New England Journal of Medicine* 344.18 (2001), págs. 1373-1377.
 - ³ William J Catalona y col. "Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men". En: *The Journal of urology* 151.5 (1994), págs. 1283-1290.
 - ⁴ Hashim Uddin Ahmed y col. *The PROMIS study: A paired-cohort, blinded confirmatory study evaluating the accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in men with an elevated PSA*. 2016.
 - ⁵ Mohammed Shahait y col. "Incidence of sepsis following transrectal ultrasound guided prostate biopsy at a tertiary-care medical center in Lebanon". En: *International braz j urol* 42.1 (2016), págs. 60-68.

perspectiva no invasiva y un enfoque macroscópico, que puede eventualmente correlacionarse con el análisis histopatológico, determinante en la conducta del tratamiento. Por ejemplo, estas imágenes ayudan a identificar aquellos pacientes que fueron clasificados como falsos-positivos en biopsias, pero con niveles de PSA mayores a 4 ng/mL ⁶. Adicionalmente, las imágenes de MRI se ha utilizado para medir la agresividad y la propagación del cáncer de próstata. Particularmente, las secuencias MRI permiten visualizar y localizar lesiones prostáticas a través de diferentes secuencias, observando por ejemplo: las propiedades morfológicas, vasculares y micro-circulatorias presentes en los tejidos de la glándula prostática ⁶.

Los primeros trabajos relacionados con el diagnóstico del cáncer de próstata utilizando MRI, se basan en el análisis individual de diferentes secuencias para localizar tumores en diferentes zonas de la glándula prostática^{7,8,9}. De la adquisición en MRI se pueden obtener diferentes modalidades (secuencias) a partir de configuraciones de captura, que permiten espacialmente identificar diferentes características del tejido prostático. Estas secuencias o modalidades son denominadas como: T2WI (T2 Weighted Imaging), K^{trans} -DCE (Volume transfer constant from Dynamic Contrast Enhanced), ADC-DWI (Apparent Diffusion Coefficient from Diffusion Weighted Imaging) por sus siglas en inglés. Por ejemplo, desde la T2WI se pueden observar pro-

⁶ Gillian Murphy y col. "The expanding role of MRI in prostate cancer". En: *American Journal of Roentgenology* 201.6 (2013), págs. 1229-1238.

⁷ Nicholas J van As y col. "A study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in men with untreated localised prostate cancer on active surveillance". En: *European urology* 56.6 (2009), págs. 981-988.

⁸ Huadong Miao, Hiroshi Fukatsu y Takeo Ishigaki. "Prostate cancer detection with 3-T MRI: comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging". En: *European journal of radiology* 61.2 (2007), págs. 297-302.

⁹ Nicolas Girouin y col. "Prostate dynamic contrast-enhanced MRI with simple visual diagnostic criteria: is it reasonable?" En: *European radiology* 17.6 (2007), págs. 1498-1509.

propiedades morfológicas en la glándula prostática, en la ADC-DWI se ha demostrado una correlación con el volumen tumoral y la densidad celular. Por otra parte, las secuencias DCE, principalmente con algunos parámetros (como las imágenes K^{trans}) permiten visualizar propiedades vasculares y micro-circulatorias de los tejidos^{10,11}. Teniendo en cuenta las ventajas individuales de cada una de las secuencias MRI, se han definido protocolos de análisis clínico, como el PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) , en el cual recomienda usar un enfoque multiparamétrico MRI (mp-MRI) integrando T2WI, DWI y DCE, para mejorar la localización de tumores y el diagnóstico del cáncer de próstata¹². Estos análisis implementados en la rutina clínica siguen siendo dependientes de la experticia observacional de los radiólogos y requieren de herramientas computacionales para apoyar el proceso de diagnóstico.

Entonces, el uso de estrategias computacionales CAD (sistemas de diagnóstico asistidos por computador) para modelar individualmente o en conjunto las diferentes secuencias MRI, resulta fundamental para apoyar a los expertos a cuantificar la agresividad de las lesiones prostáticas utilizando más de una secuencia MRI. En el estado del arte se han propuesto diferentes estrategias para afrontar este desafío,

¹⁰ Jelle O Barentsz y col. "ESUR prostate MR guidelines 2012". En: *European radiology* 22.4 (2012), págs. 746-757.

¹¹ CA Cuenod y D Balvay. "Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI". En: *Diagnostic and interventional imaging* 94.12 (2013), págs. 1187-1204.

¹² Esther HJ Hamoen y col. "Use of the prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: a diagnostic meta-analysis". En: *European urology* 67.6 (2015), págs. 1112-1121.

utilizando como entrada una o diferentes secuencias MRI ^{13,14,15,16,17,18,19}. Uno de los primeros trabajos fue propuesto por Chan *et al*¹³, donde se propuso un modelo multimodal que integró secuencias T2WI del plano transversal, secuencias Proton Density Weighted (PDWI) e imágenes ADC (Apparent Diffusion Coefficient) codificadas de DWI. Estas secuencias pertenecían a la zona periférica de la glándula prostática. Los parches capturados y anotados de cada una de estas secuencias eran utilizados como descriptores multimodales de entrada para un algoritmo de máquina de soporte vectorial (SVM). Este algoritmo de aprendizaje supervisado permitía identificar regiones relacionadas con tumores en la próstata. Este estudio, sin embargo fue acotado en un número muy reducido de pacientes (15 pacientes) que limitan la evaluación de la variabilidad del modelo frente a cambios observa-

-
- ¹³ Ian Chan y col. "Detection of prostate cancer by integration of line-scan diffusion, T2-mapping and T2-weighted magnetic resonance imaging; a multichannel statistical classifier". En: *Medical physics* 30.9 (2003), págs. 2390-2398.
- ¹⁴ Deanna L Langer y col. "Prostate cancer detection with multi-parametric MRI: Logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI". En: *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 30.2 (2009), págs. 327-334.
- ¹⁵ Emilie Niaf y col. "Computer-aided diagnosis of prostate cancer in the peripheral zone using multiparametric MRI". En: *Physics in Medicine & Biology* 57.12 (2012), pág. 3833.
- ¹⁶ Geert Litjens y col. "Computer-aided detection of prostate cancer in MRI". En: *IEEE transactions on medical imaging* 33.5 (2014), págs. 1083-1092.
- ¹⁷ Valentina Giannini y col. "A fully automatic computer aided diagnosis system for peripheral zone prostate cancer detection using multi-parametric magnetic resonance imaging". En: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 46 (2015), págs. 219-226.
- ¹⁸ Alireza Mehrtash y col. "Classification of clinical significance of MRI prostate findings using 3D convolutional neural networks". En: *Medical Imaging 2017: Computer-Aided Diagnosis*. Vol. 10134. International Society for Optics y Photonics. 2017, 101342A.
- ¹⁹ Saifeng Liu y col. "Prostate cancer diagnosis using deep learning with 3D multiparametric MRI". En: *Medical Imaging 2017: Computer-Aided Diagnosis*. Vol. 10134. International Society for Optics y Photonics. 2017, pág. 1013428.

cionales mas drásticos en las secuencias. Luego, Langer *et al*¹⁴ realizó un análisis estadístico de pruebas no paramétricas tales como: "*signed rank tests*" y "*Wilcoxon rank sum tests*" con la finalidad de cuantificar la importancia que posee cada secuencia MRI para determinar si un voxel dado pertenece a la población de tumores prostáticos malignos ó benignos. A partir de este análisis determinó un modelo de integración para las secuencias T2WI, ADC y K^{trans} , utilizando un método sencillo de regresión logística. En otro trabajo se integró las secuencias DWI, T2WI y DCE extrayendo características de textura y gradientes utilizando un enfoque de selección de características basadas en un test-t¹⁵. Estas características forman un descriptor regional que es clasificado utilizando un algoritmo de SVM. Estos trabajos, sin embargo, consideran descriptores o particiones del espacio variantes a los patrones regionales de las secuencias, lo cual limita la generalidad del modelo para su extensión en otras regiones de la próstata.

Desde una perspectiva semi-supervisada, donde no se tiene una estimación local del tumor, se han propuesto herramientas que se basan en la segmentación automática de la próstata y posteriormente integra las secuencias T2WI, PDW, DWI y DCE utilizando un Random Forest para obtener un mapa de probabilidades en toda la glándula prostática. Este trabajo muestra resultados interesantes como soporte para la cuantificación local de los tejidos relacionados con el cáncer, pero dependen de la apropiada segmentación de la glándula¹⁶. Del mismo modo, Giannini *et al*¹⁷ propuso un sistema totalmente automático de 2 fases, el cual realiza una segmentación de la próstata y después, procedía a marcar aquellas zonas de la glándula prostática que tenían tumores. En la fase de segmentación, Giannini integró T2WI, DCE y DWI aplicando registro rígido entre secuencias MRI. Después, en la fase de marcación, Giannini utilizó un SVM para arrojar un mapa de probabilidades de cáncer en la próstata. Sin embargo, este trabajo se limita al análisis de la zona periférica, ignorando aproximadamente el 30 % de la glándula prostática.

Trabajos recientes se han dedicado a modelar representaciones convolucionales para las secuencias MRI, que les permita una descripción mas robusta de las lesiones prostáticas. Por ejemplo, Mehrtash *et. al*¹⁸ propuso una estrategia convolucional 3D para medir la relevancia clínica, integrando las secuencias ADC, B-value (valor máximo de B, una secuencia codificada de DWI) y K^{trans} . De manera similar, Liu *et al*¹⁹ propuso una estrategia convolucional llamada XmasNet. Esta estrategia integra T2WI, K^{trans} , ADC y DWI en un enfoque de canales independientes similar al de RGB para reformular el problema 3D en un problema de imágenes apiladas en 2D. Estas propuestas muestran resultados favorables en un conjunto de datos publico, pero en general sus arquitecturas son redundantes y requieren altos costos de entrenamiento, lo cual limita su implementación en rutinas clínicas. Además, en estas representaciones no se ha evaluado el impacto de cada una de las secuencias en cuanto a la predicción de lesiones clínicamente relevantes.

En este trabajo se modelaron regiones locales en secuencias MRI bajo un esquema supervisado para predecir lesiones prostáticas relacionadas con la enfermedad, cubriendo diferentes zonas de la próstata. Inicialmente se hizo una evaluación de regiones capturadas en imágenes K^{trans} teniendo en cuenta sus patrones micro-circulatorios y la alta correlación de estos con el cáncer, según diversas evidencias clínicas. Para ello, inicialmente se utilizaron parches crudos que sirvieron como entrada a diferentes algoritmos supervisados, tales como: una máquina de soporte vectorial (SVM), Un bosque aleatorio (RaF) y los K vecinos más cercanos (K-NN). Estos algoritmos modelaron diferentes fronteras de separación y validaron la efectividad de las secuencias K^{trans} . Posteriormente, se propuso una arquitectura convolucional compacta, que permitió modelar patrones de textura sobre diferentes secuencias MRI tales como: T2WI plano sagital, T2WI plano axial, ADC y K^{trans} . En este estudio, se evaluó independientemente el potencial que posee cada secuencia MRI para caracterizar la relevancia clínica. Luego, se evaluó un modelo

de fusión tardía, con las secuencias K^{trans} y T2WI-transaxial, reportando el mejor comportamiento en la predicción de lesiones clínicamente relevantes. Finalmente, en este trabajo se propuso un modelo MP-MRI multimodal de aprendizaje profundo, que permitió integrar y correlacionar la información espacial y convolucionada de diferentes secuencias MRI, logrando una caracterización robusta de la relevancia clínica de lesiones prostáticas. En esta estrategia, las secuencias MRI inicialmente aprenden patrones convolucionales profundos. Luego, se desarrollan diferentes capas convolucionales, las cuales aprenden relaciones no lineales entre las secuencias, manteniendo el patrón espacial de las mismas.

1. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Actualmente en la rutina clínica, los métodos existentes de diagnóstico son poco sensibles y en algunas ocasiones excesivos, enfocándose en regiones sin interés médico. Por ejemplo, existen estudios que muestran que aproximadamente el 67% de los pacientes que se realizaron una biopsia tenían lesiones prostáticas que no eran clínicamente relevantes²⁰. Exámenes como el PSA y TRUS presentan una baja sensibilidad y especificidad, respectivamente. Las múltiples modalidades capturadas desde (MP-MRI) han mostrado ser una alternativa no-invasiva relevante para la caracterización y cuantificación de la agresividad de los tumores relacionados con el cáncer de próstata. Por ejemplo, con estas secuencias MRI es posible visualizar propiedades morfológicas y micro-circulatorias de los tejidos de la glándula prostática, las cuales se relacionan directamente con la agresividad de esta enfermedad. Sin embargo, el diagnóstico del cáncer de próstata sobre secuencias MP-MRI depende de la experiencia del radiólogo, lo cual introduce una alta variabilidad inter-observador en el diagnóstico de la enfermedad. En la literatura se han propuesto diversos trabajos para apoyar el diagnóstico del cáncer de próstata utilizando MRI. No obstante, muchos de estos trabajos presentan las siguientes limitaciones: el diagnóstico se realiza sólo en la zona periférica de la próstata (ignorando el 30% de la glándula prostática). Por otra parte, los sistemas computarizados propuestos poseen información limitada de las vecindades de las lesiones prostáticas. Esta limitación regional restringe el estudio de propagación del cáncer, así como también pierde información textural relevante para la caracterización de la enfermedad. Sumado a lo anterior, y a pesar de los enfoques multimodales reportados en la literatura, aun

²⁰ Wenya Linda Bi y col. "Artificial intelligence in cancer imaging: clinical challenges and applications". En: *CA: a cancer journal for clinicians* 69.2 (2019), págs. 127-157.

no es claro el aporte de cada secuencia MRI en la caracterización de lesiones con relevancia clínica.

Lo anterior nos conduce a la siguiente pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuales son las secuencias MRI que contribuyen a la apropiada caracterización de lesiones prostáticas, bajo un enfoque de caracterización MRI convolucional?

2. OBJETIVOS

Objetivo general

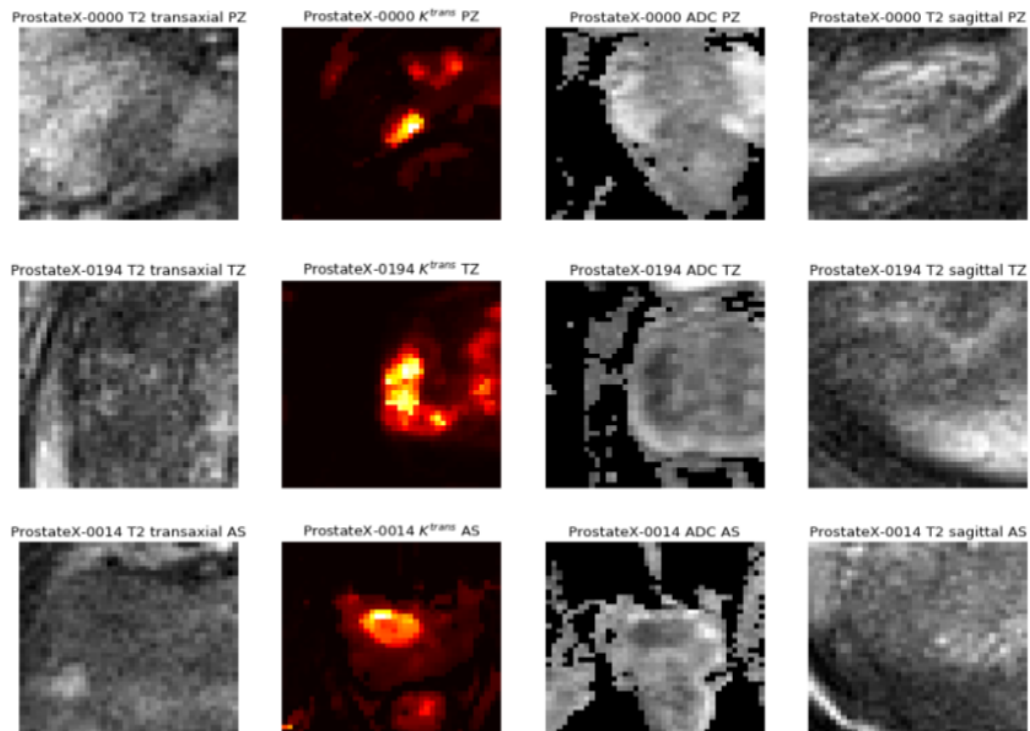
Proponer un modelo de aprendizaje profundo para la cuantificación de lesiones de próstata integrando una o varias secuencias MRI.

Objetivos específicos

- Elegir un conjunto de datos público que incluya al menos dos secuencias MRI de la glándula prostática.
- Desarrollar un modelo de aprendizaje profundo que permita caracterizar la relevancia clínica de lesiones prostáticas.
- Implementar el modelo de aprendizaje profundo en cada una de las secuencias MRI.
- Validar el modelo de aprendizaje profundo propuesto usando métricas relacionadas con el número de falsos positivos.

3. SECUENCIAS MRI MULTIPARAMÉTRICAS

Figura 1. Anotaciones realizadas por expertos en imágenes de resonancias magnéticas multiparamétricas (MP-MRI) en diferentes zonas de la glándula prostática. Estas regiones delimitadas fueron identificadas como lesiones prostáticas clínicamente relevantes confirmadas por biopsia. Cada columna corresponde a diferentes modalidades, visualizando de izquierda a derecha se encuentran: T2WI-MRI plano transaxial, K^{trans} , ADC y T2WI-MRI plano sagittal respectivamente. Las filas de arriba hacia abajo corresponden a las zonas, periférica, transicional y fibromuscular anterior.



Las resonancias magnéticas multiparamétricas (MP-MRI) son una herramienta fundamental para el diagnóstico del cáncer, donde se conjugan un conjunto de imágenes funcionales que combinan estudios anatómicos, patrones vasculares, micro-circulatorios y características relacionadas con la densidad celular ^{6,11}. Los primeros estudios en la rutina clínica, han demostrado un gran valor para soportar el diagnóstico y localizar tumores en diferentes zonas de la glándula prostática, utilizando

secuencias MP-MRI independientes ^{7, 8, 9}. Estas secuencias MP-MRI se han convertido en una herramienta esencial para apoyar el diagnóstico del cáncer, estudiando, por ejemplo, lesiones prostáticas que arrojan resultados negativos en biopsias y altamente positivos en el examen sanguíneo PSA ⁶. Así mismo, las secuencias MP-MRI ayudan a diagnosticar aquellas lesiones que se encuentran en la zona anterior, las cuales no pueden ser estudiadas a través de un tacto digital rectal (DRE) o una biopsia guiada por ultrasonido (TRUS)⁶.

Específicamente, de las secuencias MP-MRI se pueden obtener diferentes modalidades (secuencias) a partir de configuraciones de captura, que permiten espacialmente identificar diferentes características del tejido prostático. Algunas de estas secuencias MRI son: T2 Weighted-Imaging (T2WI), La constante de transferencia volumétrica computada de las imágenes de contraste dinámico mejorado (K^{trans} -DCE), y las imágenes del coeficiente aparente de difusión computadas de Diffusion Weighted Imaging (ADC-DWI). Teniendo en cuenta las ventajas individuales de cada una de las secuencias MRI, se han definido protocolos de análisis clínico, como el PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) , en el cual recomienda usar un enfoque observacional multiparamétrico MRI (MP-MRI) integrando T2WI, DWI y DCE, para mejorar la localización de tumores y el diagnóstico del cáncer de próstata¹². En la figura 1 se observan pequeños parches que corresponden a anotaciones clínicas realizadas por radiólogos expertos. En la primera columna se pueden apreciar secuencias T2WI-MRI plano transaxial, la segunda columna corresponde a imágenes K^{trans} , la tercera columna muestra secuencias ADC y finalmente, la última columna representa imágenes T2WI-MRI plano sagital. Respecto a las filas, representan las zona periférica, transicional y fibromuscular anterior respectivamente. De acuerdo a la sociedad urogenital europea de radiología (ESUR, por su definición en inglés: *European Society of Urogenital Radiology*), en la Tabla 1, se realiza una breve descripción de las principales propiedades o características que se visualizan

en cada una de las secuencias MRI.

Tabla 1. Breve descripción de las características o propiedades que se visualizan en cada una de las diferentes secuencias MRI.

Secuencia MRI	Características
K^{trans}	Secuencias que resaltan los patrones micro-circulatorios y vasculares, como por ejemplo: La permeabilidad vascular y el flujo sanguíneo de los tejidos de estudio.
ADC	Estas secuencias miden la difusión de las partículas del agua, lo cual representa la densidad celular de los tejidos de estudio.
T2WI	Estas secuencias son ampliamente utilizadas por los radiólogos para realizar valoraciones visuales y evidenciar las propiedades morfológicas del órgano de estudio

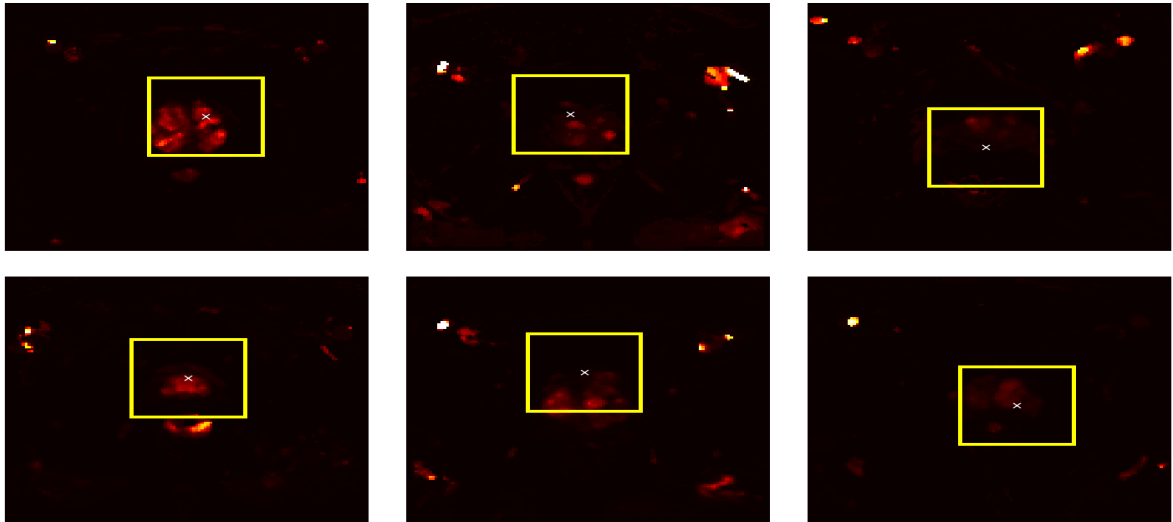
Adicionalmente, a continuación se resumen las principales ventajas y limitaciones de cada una de las secuencias MRI:

3.1. Imágenes K^{trans} desde las secuencias de contraste mejorado (DCE)

Las secuencias de contraste dinámico mejorado (DCE) han realizado aportes importantes en la localización de tumores en la glándula prostática midiendo la acumulación de contraste a base de gadolinio en el tejido prostático ²¹. A partir de estas secuencias, se pueden calcular (obtención de parámetros específicos de DCE) las imágenes K^{trans} que han surgido recientemente como una alternativa para caracterizar y dar seguimiento a la agresividad de tumores cancerosos. Estas secuencias K^{trans} permiten visualizar propiedades vasculares y micro-circulatorias de los tejidos como por ejemplo: el flujo sanguíneo del plasma, la permeabilidad vascular y

²¹ Marco Essig y col. "Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions". En: *American Journal of Roentgenology* 200.1 (2013), págs. 24-34.

Figura 2. Muestras de imágenes K^{trans} : de izquierda a derecha se representan la zona transicional, fibromuscular anterior y periférica respectivamente. La fila superior representa lesiones benignas de la próstata y la fila inferior ilustra casos positivos de cáncer de próstata.



el área de superficie capilar por unidad de masa¹¹. Estas propiedades están relacionadas con la formación no controlada de vasos capilares (angiogénesis tumoral), siendo este un proceso fundamental para la propagación de tumores en los tejidos²². También, existen estudios anteriores que muestran una correlación de las imágenes K^{trans} con los grados histopatológicos de gliomas^{23,24}. A pesar de que DCE-MRI individualmente ha demostrado una sensibilidad alta en el proceso de diagnóstico, algunas evidencias observacionales de la angiogénesis pueden corresponder a un proceso natural en la cicatrización de heridas¹⁰. Por lo anterior, en la literatura se

²² Sadhna Verma y col. "Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management". En: *American Journal of Roentgenology* 198.6 (2012), págs. 1277-1288.

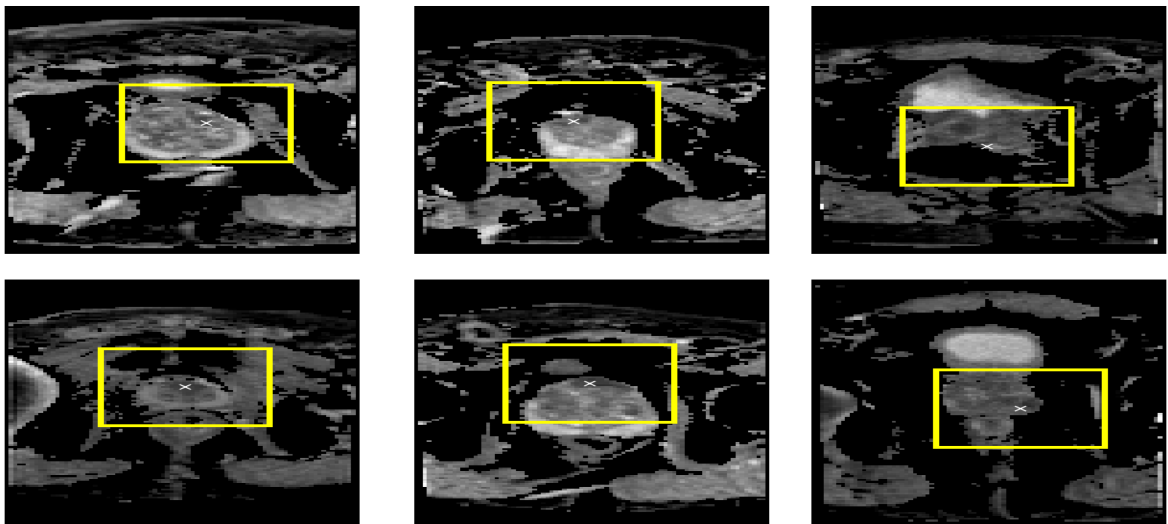
²³ Michael A Blake y Mannudeep K Kalra. *Imaging in oncology*. Vol. 143. Springer Science & Business Media, 2008.

²⁴ Na Zhang y col. "Correlation of volume transfer coefficient K^{trans} with histopathologic grades of gliomas". En: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 36.2 (2012), págs. 355-363.

ha recomendado que dichos protocolos clínicos observacionales, realizados por expertos radiólogos estén acompañados por diferentes secuencias MP-MRI.

3.2. Coeficiente de difusión aparente (ADC) desde las secuencias de difusión (DWI)

Figura 3. Muestras de secuencias ADC: de izquierda a derecha se representan la zona transicional, fibromuscular anterior y periférica respectivamente. La fila superior representa lesiones benignas de la próstata y la fila inferior ilustra casos positivos de cáncer de próstata.

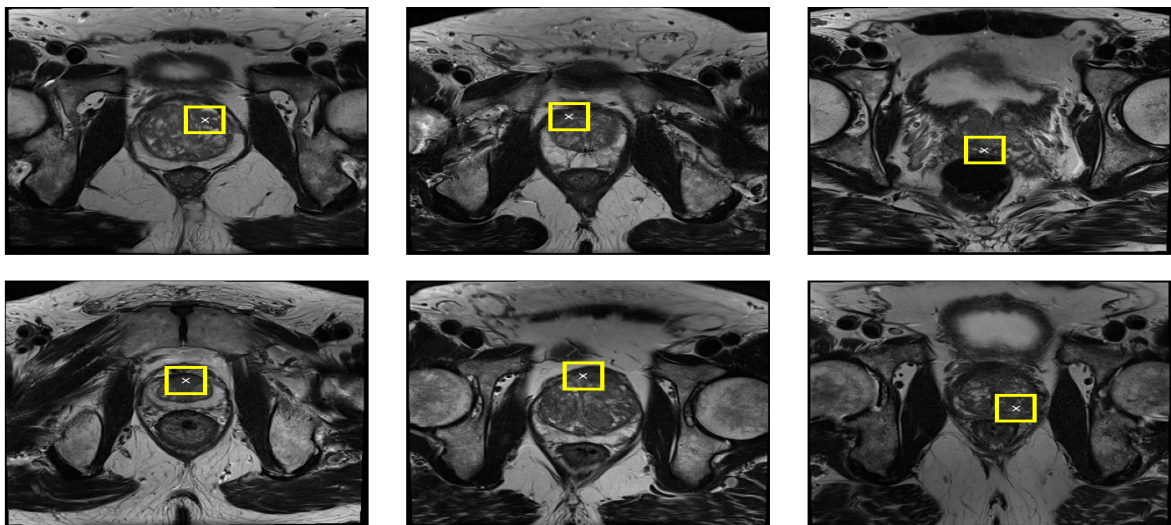


Las secuencias DWI-MRI capturan la difusión de las moléculas del agua, obteniendo información relacionada con la densidad celular de los tejidos glandulares. Estas secuencias se usan comúnmente para distinguir los tejidos cancerosos de los tejidos normales debido a que los cambios de intensidad resaltan las regiones que potencialmente podrían estar relacionadas con el cáncer. Las secuencias ADC (Apparent Diffusion Coefficient) son una medida de la magnitud de difusión de las moléculas del agua entre el tejido de estudio. Las intensidades de señal bajas en ADC reflejan un movimiento restrictivo de las moléculas de agua, debido a la alta densidad celular presente en los tumores. Sin embargo, la pobre resolución espacial de las secuen-

cias ADC, dificultan la localización de lesiones prostáticas. Adicionalmente, estudios anteriores han demostrado una correlación negativa entre ADC y el Gleason Grade Group ^{25,26}.

3.3. Secuencias T2WI

Figura 4. Muestras de secuencias T2WI plano transaxial: de izquierda a derecha se representan la zona transicional, fibromuscular anterior y periférica respectivamente. La fila superior representa lesiones benignas de la próstata y la fila inferior ilustra casos positivos de cáncer de próstata.



Las secuencias T2WI permiten visualizar la morfología de la glándula prostática, resaltando los tejidos blandos principalmente. Estas secuencias son utilizadas para representar la anatomía zonal de la próstata para detectar tumores e identificar el

²⁵ sistema de puntuación que cuantifica la similitud entre un tejido canceroso y un tejido normal a nivel histopatológico

²⁶ Thomas Hambroek y col. "Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer". En: *Radiology* 259.2 (2011), págs. 453-461.

estadío de lesiones presentes en la glándula prostática. La secuencia T2WI representa la morfología de la próstata con alto nivel de detalle debido a su alta resolución espacial y su capacidad multi-planar (planos transaxial, coronal y sagital) ⁶. La glándula prostática se divide anatómicamente en dos zonas principales: la zona periférica y central. Los tejidos normales de la zona periférica, se caracterizan por presentar una intensidad intermedia-alta debido al contenido de agua presente en esta zona. Mientras que en los tejidos cancerígenos, las secuencias T2WI se exhiben intensidades bajas. Sin embargo, estos niveles de intensidades pueden tener una alta varianza en el rango de representación del cáncer y los análisis clínicos pueden fácilmente confundirse con otras patologías como la prostatitis, hiperplasia benigna de la próstata (BPH) y la hemorragia post-biopsia ²⁷.

²⁷ James Thompson y col. "The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer". En: *BJU international* 112 (2013), págs. 6-20.

4. PREDICCIÓN DE LA RELEVANCIA CLÍNICA, USANDO SECUENCIAS K^{trans} Y ALGORITMOS DE APRENDIZAJE DE MÁQUINA

Actualmente, en las secuencias MP-MRI, los mapas de coeficientes K^{trans} han surgido como una herramienta observacional que permite caracterizar la biología de tumores y la respuesta al tratamiento contra el cáncer. El coeficiente de localización saliente en K^{trans} permite detectar y localizar regiones de tumores a partir de escáneres de resonancia magnética no invasivos. No obstante, estas lesiones identificadas en los mapas K^{trans} son muy variables y en muchos de los casos dan lugar a indicadores de falsos positivos. En este capítulo, un conjunto de regiones K^{trans} etiquetadas son procesadas utilizando estrategias supervisadas para encontrar regiones de verdaderos positivos que son indicadores de cáncer de próstata. Tres algoritmos diferentes fueron implementados para realizar el proceso de clasificación: Los K vecinos más cercanos (K-NN), una máquina de soporte vectorial (SVM) y un bosque aleatorio (RaF). Los modelos fueron evaluados en un conjunto de datos público con 339 imágenes K^{trans} de la zona periférica, transicional y fibromuscular anterior de la glándula prostática. En una evaluación exhaustiva, el SVM alcanzó una precisión de 80,83% con una curva ROC de 0,68 en la identificación de evidencias verdaderas positivas. *El contenido completo de este capítulo ha sido publicado en 2019 XXII Symposium on Image, Signal Processing and Artificial Vision (STSIVA) (ver²⁸).*

²⁸ Yesid Gutiérrez, Gustavo Garzón y Fabio Martínez. "Towards clinical significance prediction using k trans evidences in prostate cancer". En: *2019 XXII Symposium on Image, Signal Processing and Artificial Vision (STSIVA)*. IEEE. 2019, págs. 1-5.

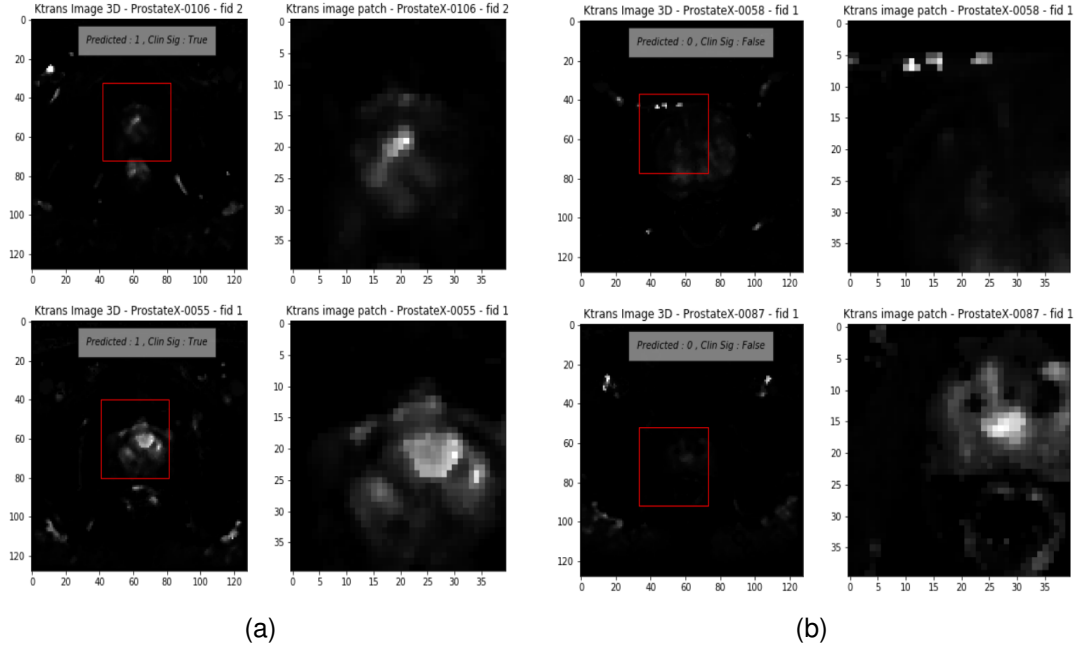
4.1. Caracterización de regiones K^{trans} con relevancia clínica

Las secuencias de imágenes K^{trans} han demostrado ser efectivas para caracterizar tumores cancerosos, en cuanto a sus propiedades vasculares y micro-circulatorias¹¹. En la rutina clínica, sobre estas secuencias, expertos radiólogos anotan e identifican un conjunto de puntos farmacocinéticos salientes con excesiva acumulación de gadolinio (el cual podría estar relacionado con la morfología del tumor). Cada uno de los puntos marcados están correlacionados con tejidos cancerígenos y posteriormente son confirmados por un examen histopatológico obtenido a través de una biopsia. De acuerdo a su correlación definitiva con la enfermedad, estos puntos pueden representar evidencias verdaderas o falsas con respecto a la enfermedad del cáncer.

En este trabajo, se calcularon un conjunto de regiones volumétricas alrededor de cada uno de los puntos denotados por los expertos radiólogos. En este caso, el experto marcó un punto saliente del parámetro farmacocinético como un posible candidato que está correlacionado con la enfermedad del cáncer. Esta marcación fue fijada como una referencia para delimitar una región volumétrica. De esta manera, la región describe una acumulación excesiva de gadolinio la cual podría estar relacionada con la morfología del tumor. Formalmente, un volumen K^{trans} ($V \in \mathbb{R}^{n \times m \times p}$) es codificado como un conjunto de imágenes apiladas que representan el tumor en 3D. Luego, alrededor de cada punto farmacocinético saliente, se extrae un parche volumétrico \mathbf{x}_i . Luego, cada muestra del conjunto de regiones computadas $\{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_k\}$ es etiquetada como clínicamente relevante o clínicamente no relevante, de acuerdo al análisis por biopsia. Por lo tanto, estas etiquetas son definidas como $\hat{y}_i = \{0, 1\}$ para casos falsos y positivos de la enfermedad. Particularmente, cada parche $\mathbf{X}_i \in \mathbb{R}^{40 \times 40 \times 3}$ es centrado alrededor del punto marcado por el experto. Cada parche volumétrico es descrito por 4800 valores escalares, lo que permite asociar a cada marcación una firma de textura en estas imágenes K^{trans} . En este

trabajo se decidió utilizar los voxeles sin procesar como características para medir efectivamente la relevancia clínica de la enfermedad.

Figura 5. Bloque izquierdo ((a)): Un ejemplo de un verdadero positivo en un parche de una imagen K^{trans} . Bloque de la derecha ((b)): Un ejemplo de un verdadero negativo en un parche de una imagen K^{trans} .



4.2. Predicción de la relevancia clínica de lesiones prostáticas

El principal objetivo de este trabajo es predecir el valor de la relevancia clínica $\hat{y}_i = \{0, 1\}$ (estado no maligno y estado maligno respectivamente) de una región K^{trans} descrita regionalmente como: $\mathbf{X}_i \in R^{3 \times 40 \times 40}$, donde $\mathbf{X}_i = [x_1, x_2, x_3, x_i, \dots, x_k]$ que representa un conjunto de valores de voxeles codificados como características de las lesiones prostáticas centradas en la posición dada $R_i = [R_x, R_y, R_z]$. Esta región \mathbf{X}_i (con $k = 4800$ valores escalares) posee un intercambio apropiado entre el desempeño de la precisión y el costo computacional de los clasificadores. Formalmente, el conjunto de datos de entrenamiento usado en este trabajo puede ser

descrito de la siguiente manera:

$$L = \{(\mathbf{x}_i, y_i), i = 1, 2, 3, \dots, N\}$$

Donde N es el número de muestras que posee el conjunto de datos, el cual consiste en 339 pares etiquetados (\mathbf{x}_i, y_i) que fueron asignados de la siguiente manera: 60 % para entrenamiento y 40 % para evaluación. Para analizar la relevancia clínica de las regiones, se evaluaron un conjunto de clasificadores utilizados comúnmente en aprendizaje de máquina y que han demostrado ser efectivos en diferentes tareas. Cada uno de estos clasificadores parte el espacio de entrenamiento utilizando diferentes hipótesis sobre el conjunto de datos. A continuación se detallan los algoritmos utilizados.

4.2.1. Predicción con bosque aleatorios

El primer clasificador seleccionado consiste en un enfoque de bosque aleatorio (RFC) supervisado que realiza una partición no paramétrica en el espacio de características. Dado un conjunto de descriptores de la relevancia clínica $\{\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_k\}$, un conjunto de árboles de decisión aleatorios (DT) es construido para predecir independiente las muestras cancerígenas. Cada DT es construido de una selección aleatoria de características de entrenamiento \mathbf{x}_i , siguiendo una distribución uniforme de propiedades independientes e idénticamente distribuidas. Para cada característica seleccionada en el conjunto de datos de entrenamiento, se aprende un umbral particular τ_i , el cual forma un nodo $g(x_i, \tau_i)$ y produce una bi-partición en el árbol de decisión. Este proceso se lleva a cabo siguiendo una métrica de impureza de Gini, la cual cuenta la ocurrencia de la selección aleatoria de características incorrectamente clasificadas.

Por lo tanto, el bosque aleatorio es un clasificador que consiste en un conjunto de árboles de decisión, los cuales permiten mejorar los problemas de sensibilidad, obtenidos por arboles independientes. Por lo tanto, se toman en cuenta más decisiones

sobre el conjunto de árboles computados. En nuestro enfoque específico un conjunto de $B = 20$ árboles de decisión independientes son entrenados sobre diferentes descriptores de la relevancia clínica 3D X_i . La predicción final puede ser llevada a cabo promediando las predicciones individuales de los árboles f_b ó tomando la mayoría de votos como se expresa a continuación:

$$\hat{y} = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B f_b \vee \hat{y} = \arg \text{máx}\{f_1, \dots, f_B\}$$

4.2.2. Predicción con máquinas de soporte vectorial

El segundo clasificador implementado fue una máquina de soporte vectorial (SVM). Este clasificador es ampliamente reconocido en tareas de reconocimiento de patrones debido a su habilidad para definir límites a partir de kernels no lineales. Por lo tanto, un SVM calculará un hiper-plano óptimo que maximice la distancia de todas las muestras con respecto a dicho hiper-plano. Con la finalidad de facilitar los cálculos del hiper-plano óptimo, una función de base radial (RBF) expresada como: $K(X_i, X_j) = \exp(-\gamma \|X_i - X_j\|^2)$ causa una separación no lineal de clases mostrando resultados favorables. En este caso, $\|X_i - X_j\|^2$ es la distancia euclidiana entre X_i y X_j las cuales son dos diferentes muestras de descriptores de la relevancia clínica, y $\gamma = \frac{1}{2\sigma^2}$ es un parámetro que controla el error del clasificador debido a la varianza entre las muestras. Este kernel tiene algunas propiedades interesantes como por ejemplo la convergencia de mínimos no locales. Del mismo modo, la descripción de los límites puede ser llevada a cabo a través de una función continua, lo que resulta en una predicción estable. En este trabajo el SVM fue implementado

usando la librería LIBSVM ²⁹.

4.2.3. Predicción con K vecinos más cercanos (K-NN)

Finalmente, el algoritmo de los K vecinos más cercanos (K-NN) fue considerado para la tarea de la clasificación de la relevancia clínica en lesiones prostáticas. Este enfoque no paramétrico permite asignar una etiqueta para cada muestra nueva X_i de acuerdo a las muestras de entrenamiento más cercanas. En este enfoque, cada muestra es clasificada teniendo en cuenta el voto de sus vecinos, y se asigna la clase más frecuente en sus k vecinos más cercanos. La distancia de cada vecino esta definida por la distancia Euclidiana como: $d(X_m, X_n) = \sqrt{\sum_{r=1}^n (X_{rm} - X_{rn})^2}$. En nuestro caso, cada muestra X_i es clasificada teniendo en cuenta sus veinte vecinos más cercanos ³⁰. La principal ventaja de este enfoque es su simplicidad, lo que implica una eficiencia computacional para predecir la correlación de lesiones prostáticas con el cáncer de próstata.

²⁹ Chih-Chung Chang. "LIBSVM: a library for support vector machines," *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology*, 2: 27: 1–27: 27, 2011". En: <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm> 2 (2011).

³⁰ Fabian Pedregosa y col. "Scikit-learn: Machine learning in Python". En: *Journal of machine learning research* 12.Oct (2011), págs. 2825-2830.

5. MODELOS DE APRENDIZAJE PROFUNDO, EN SECUENCIAS MP-MRI, PARA MEDIR REGIONES DE RELEVANCIA CLÍNICA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

En este capítulo se presentan dos enfoques convolucionales profundos para la predicción de regiones con relevancia clínica del cáncer de próstata usando secuencias MP-MRI. En el primer enfoque (sección 5.1) se evalúa la potencialidad de las imágenes K^{trans} en un enfoque convolucional. También se propone en este trabajo un modelo convolucional multimodal (sección 5.2) que integra diferentes secuencias MP-MRI emulando el procedimiento observacional, típicamente realizado en la clínica.

5.1. Modelo convolucional en secuencias K^{trans}

Las imágenes de resonancia magnética juegan un rol valioso en muchas tareas relacionadas con la caracterización de lesiones prostáticas cancerígenas. Recientemente, las imágenes de contraste dinámico mejorado (DCE-MRI) han permitido visualizar y localizar regiones potenciales de tumores. Específicamente, las imágenes K^{trans} calculadas a partir de DCE-MRI, han mostrado ser un parámetro farmacocinético que permite caracterizar la biología del tumor y detectar respuestas del tratamiento, como mapas de coeficientes sobre la permeabilidad capilar. Sin embargo, el análisis de las secuencias K^{trans} , incluso el basado en expertos, está sujeto a muchas marcaciones falsas positivas (FPF). En muchos de estos casos, regiones con angiogénesis de la próstata o hiperplasia benigna de la próstata (BPH) son erróneamente clasificadas como anotaciones de cáncer. Este capítulo introduce una estrategia convolucional que caracteriza regiones K^{trans} y permite una predicción automática de anotaciones cancerígenas. La estrategia propuesta fue validada

sobre el conjunto de datos público SPIE-AAPM-NCI PROSTATEx con 320 imágenes multimodales en la región periférica, transicional y fibromuscular anterior. La mejor configuración de la estrategia propuesta logró un área bajo la curva ROC de 0,74. Adicionalmente, la estrategia propuesta logró una caracterización apropiada utilizando principalmente información K^{trans} que junto con secuencias T2-MRI-transaxiales superan estrategias de base que utilizan modalidades MRI adicionales.³¹ *El contenido completo de este capítulo ha sido publicado en **15th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis** (ver paper aquí³²).*

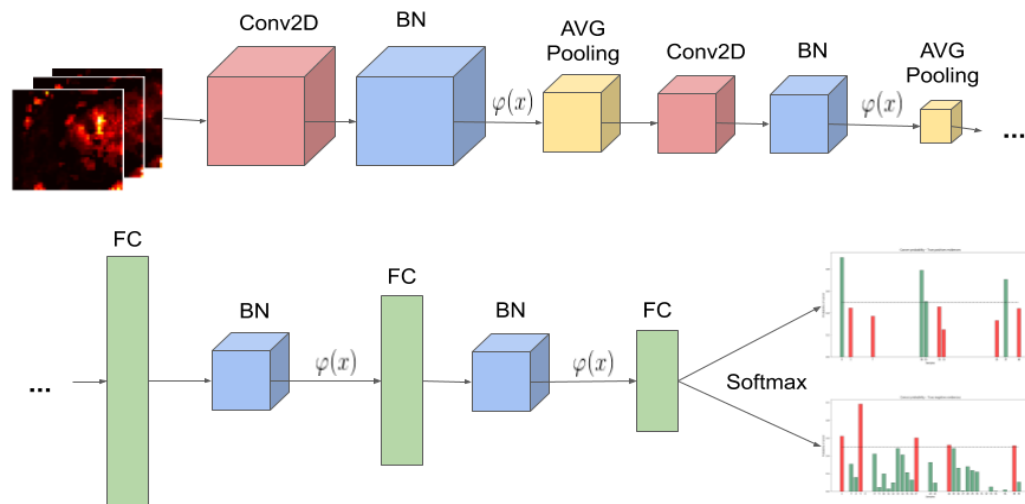
5.1.1. Parches volumétricos de K^{trans} con relevancia clínica En este trabajo, se seleccionaron un conjunto de puntos farmacocinéticos salientes, con excesiva acumulación de gadolinio, los cuales podrían estar relacionados con la morfología de tumores. Estos puntos fueron anotados por expertos radiólogos sobre las secuencias K^{trans} , las cuales fueron correlacionadas con enfermedades del cáncer y luego confirmados con una respectiva biopsia¹⁶. De este análisis los parches son clasificados como verdaderos o falsos positivos con respecto a la enfermedad. Parches volumétricos fueron calculados al rededor de cada punto farmacocinético. Formalmente, un volumen K^{trans} ($I \in \mathbb{R}^{n \times m \times p}$) es codificado como un conjunto de imágenes apiladas que representan el tumor en 3D. Luego, al rededor de cada punto farmacocinético saliente es extraído un parche volumétrico x_i . El conjunto de regiones computadas $\{x_1, x_2, \dots, x_k\}$ son etiquetadas con la confianza de pertenecer a una enfermedad de cáncer, de acuerdo con el análisis de biopsia. Por lo tanto, es-

³¹ El código está disponible en <https://gitlab.com/bivl2ab/research/2019-1-yesidgutierrez-prostate/sipaim2019/prostatex-sipaim>

³² Yesid Gutiérrez, John Arevalo y Fabio Martínez. "A Ktrans deep characterization to measure clinical significance regions on prostate cancer". En: *15th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis*. Vol. 11330. International Society for Optics y Photonics. 2020, pág. 11330C.

tas etiquetas están definidas como $\hat{y}_i = \{0, 1\}$ para la correspondencia verdadera o falsa con la enfermedad. Particularmente, cada parche $X_i \in R^{40 \times 40 \times 3}$, descrito por 4800 valores escalares permite asociar a cada marcación la firma de textura en estos mapas de K^{trans} .

Figura 6. Arquitectura de aprendizaje profundo propuesta para caracterizar regiones K^{trans} clínicamente relevantes.



5.1.2. Arquitectura convolucional para predecir la relevancia clínica Hoy en día, los modelos convolucionales de aprendizaje profundo representan el estado del arte en problemas de reconocimiento de patrones visuales, con la habilidad de representar información visual como un banco de filtros no lineales que permiten realizar tareas de clasificación. Este trabajo propone una arquitectura convolucional de aprendizaje profundo para caracterizar regiones K^{trans} volumétricas. Debido a las dimensiones reducidas y la resolución de estos parches, decidimos utilizar una

arquitectura compacta inspirada en la arquitectura LeNet ³³. Para esto, apilamos dos capas convolucionales y tres capas fully-connected para describir el grado de malignidad que representa cada parche (para una mejor descripción del modelo convolucional CNN ver la Figura 6 y la Tabla 2).

Luego, la relevancia clínica $\hat{y}_i = \{0, 1\}$ (estado no-maligno y maligno respectivamente) de una región K^{trans} es estimada a partir de los descriptores convolucionales aprendidos $\mathbf{X}_i = [x_1, x_2, x_3, x_i, \dots, x_k]$. Formalmente, el conjunto de datos de entrenamiento:

$$\mathbf{D} = \{(\mathbf{x}_i, y_i), i = 1, 2, 3, \dots, N\}$$

con $N = 320$ pares etiquetados (\mathbf{x}_i, y_i) permiten minimizar la función de entropía cruzada $L = -\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i \log(p(x_i)) + (1 - y_i) \log(1 - p(x_i))$, donde N es el número de clases y $p(x_i)$ es la probabilidad de que la muestra x_i sea un maligna. Este modelo convolucional fue entrenado utilizando la estrategia de *Adam* como optimizador de gradiente descendiente.

Por otra parte, en la rutina clínica, el análisis del experto se lleva a cabo integrando dos o más modalidades MRI bajo un enfoque multiparamétrico (MP-MRI). Inspirado en dicho análisis, en este trabajo también se exploraron secuencias MRI adicionales como por ejemplo: ADC, T2WI-MRI plano transaxial y T2WI-MRI plano sagital respectivamente. Los parches computados de estas modalidades también aprendieron descriptores convolucionales siguiendo el mismo modelo propuesto para las imágenes K^{trans} . Luego, se analizó una estrategia de integración de alto nivel, en la cual se promediaban las probabilidades de que cada región volumétrica MRI perteneciera a un caso clínicamente relevante, utilizando diferentes configuraciones de pesos.

³³ Yann LeCun y col. "Gradient-based learning applied to document recognition". En: *Proceedings of the IEEE* 86.11 (1998), págs. 2278-2324.

Tabla 2. Corta descripción del modelo inspirado en la arquitectura LeNet.

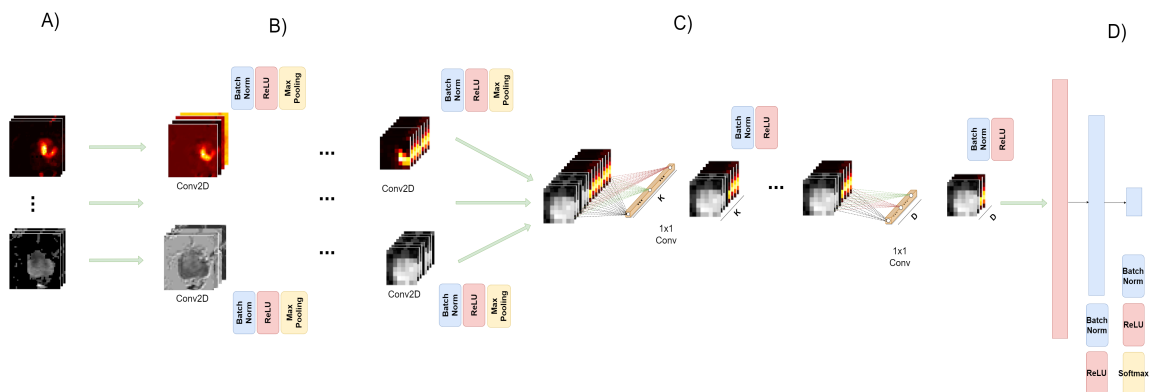
Capa	# capas
Conv2D filtros 3×3	2
Batch Normalization	4
Average pooling	2
Fully connected	3
ReLu	4
Softmax	1

5.2. MODELO MP-MRI PARA PREDECIR LA RELEVANCIA CLÍNICA DE LESIONES PROSTÁTICAS

El análisis de lesiones de próstata a partir de secuencias de resonancia magnética sigue siendo dependiente de los expertos en radiología y solamente se realiza en ciertas zonas de la glándula prostática. Por lo tanto, se requieren estrategias computacionales que puedan respaldar el diagnóstico del cáncer y mitigar los problemas de variabilidad inter e intra experto. Este trabajo presenta una estrategia convolucional multimodal capaz de predecir la probabilidad de que lesiones prostáticas estén relacionadas con el cáncer. La estrategia presenta tres etapas fundamentales: la convolucional (ver en Figura 7-B), la multimodal (ver en Figura 7-C) y la densa. Respecto a los módulos convolucionales, cada secuencia MRI es codificada para obtener las mejores características representativas. Estos mapas de características convolucionados son integrados a partir de un módulo de *inception*, el cual permite aprender funciones de integración no lineales a través de las secuencias MRI. Dicha integración entre activaciones espaciales es realizada en diferentes capas jerárquicas, que van reduciendo su descripción espacial. Finalmente, dos capas densas son implementadas como vectores embebidos de alto nivel, para obtener una clasifica-

ción de las lesiones malignas. *El contenido completo de esta sección hace parte de un artículo de revista que será sometido a la revista **Physics in Medicine and Biology**. Cada uno de estos componentes será descrito en detalle en las siguientes secciones. Los componentes de la arquitectura propuesta se ilustran en la Figura 7.*

Figura 7. El framework de nuestra estrategia propuesta.



5.2.1. Etapa convolucional

En la rutina clínica, los radiólogos inicialmente marcan un conjunto de puntos salientes en la secuencia T2WI- MRI, los cuales son proyectados al resto de secuencias MRI. Esta secuencia es de vital importancia para el análisis observacional, por ejemplo, en la zona periférica (el 70 % de los hallazgos de tejidos cancerígenos surgen en esta zona ⁶), el tejido común de la glándula prostática se ve con una textura uniforme y de alto contraste. Por su parte, las regiones oscuras y aisladas se anotan como lesiones prostáticas potencialmente relacionadas con la enfermedad. Sin embargo, esta secuencia MRI basada en características morfológicas, es insuficiente para determinar si una región está correlacionada con la enfermedad por lo que se requiere soportar el diagnóstico con otras secuencias MRI. Las otras secuencias pueden aportar, por ejemplo, información en cuanto a la conformación vascular de

la región.

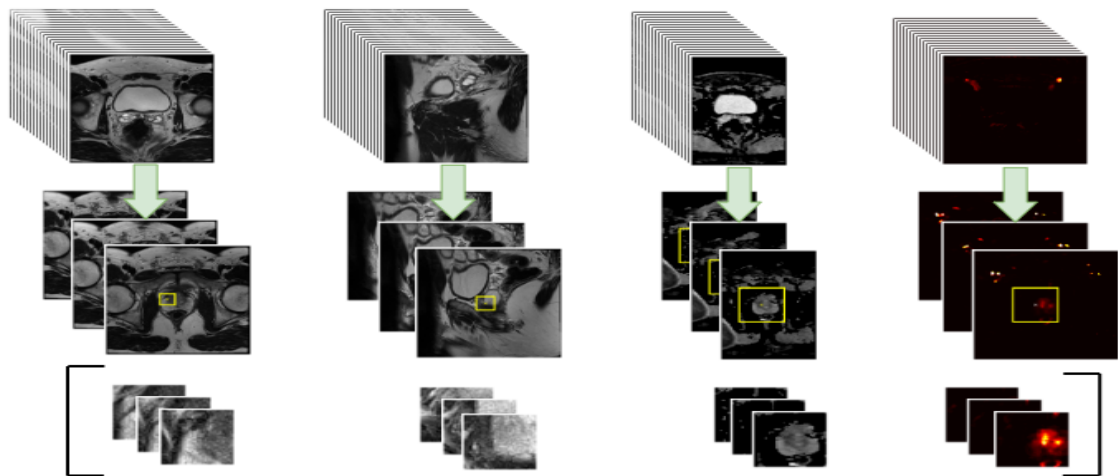
La estrategia propuesta comienza codificando un conjunto de lesiones prostáticas delimitadas por anotaciones de expertos. Estas regiones pueden ser interpretadas como patrones MRI espaciales que describen las lesiones en términos de firmas texturales. Estos patrones poseen fenómenos biológicos asociados como por ejemplo: la morfología para las secuencias T2WI-MRI o los patrones de micro-circulación en las imágenes K^{trans} . Específicamente, para una secuencia particular s , obtenemos un parche $X_s \in \mathbf{R}^{H \times W \times D}$, donde H , W y D son las dimensiones de altura, anchura y número de cortes de la secuencia MRI. Estos parches sirven como entrada a ramas convolucionales independientes de la arquitectura. Particularmente, en la primera capa ($l = 1$) la lesión es representada como un conjunto de transformaciones apiladas, las cuales corresponden a respuestas separadas de filtros de frecuencia con cierta cobertura de frecuencias intermedias. Siendo este el conjunto de filtros aprendidos $\Psi^l = \{\Psi_1^l, \Psi_2^l, \dots, \Psi_C^l\}$, el cual opera convolucionalmente cada una de las secuencias MRI de entrada de la siguiente manera:

$$\chi_s^l = \bigcup_{c=1, \dots, C} \bigcup_{d=1, \dots, D} X_{s,d} * \Psi_c^l \quad (1)$$

El conjunto de respuestas de estos filtros $\chi_s^l \in \mathbf{R}^{H \times W \times DC}$ codifican primitivas salientes de las lesiones prostáticas en cada secuencia MRI, con la ventaja principal de ser representadas en un espacio no-lineal debido a el proceso de activación (en este trabajo fueron implementadas las activaciones ReLU). Dichas respuestas χ_s^l son entonces convolucionadas progresivamente para obtener patrones selectivos de mas alto nivel χ_s^T , aumentando la invarianza de la representación. Al final de cada ramificación convolucional MRI, se obtiene una representación visual robusta capaz de capturar los conceptos más relevantes relacionados con la enfermedad. En cada una de las capas implementadas utilizamos "*Batch Normalization*" sobre el eje de los cortes para centrar la media y reducir la variabilidad de las características espa-

ciales profundas. Finalmente, obtuvimos N volúmenes χ_s^l (uno por secuencia MRI) que podrían potencialmente describir patrones regionales de las lesiones malignas de próstata. El proceso de convolución para cada modalidad se ilustra en la figura 7-b.

Figura 8. Un ejemplo del proceso de extracción de regiones MRI. con 3 cortes y un tamaño de ventana de 40 voxeles. Resultando en una ROI $x_s \in \mathbf{R}^{40 \times 40 \times 3}$.



5.2.2. Etapa de fusión MRI

Uno de los problemas principales en la predicción de las lesiones prostáticas, es tratar con la gran variabilidad de los tejidos cancerosos. Además, estos patrones cancerígenos pueden fácilmente confundirse con múltiples patologías que poseen observaciones similares. Por esta razón, el análisis de información complementaria a partir de diferentes secuencias MRI podría mejorar el diagnóstico de lesiones prostáticas. Por ejemplo, las secuencias T2WI apoyan la descripción morfológica, mientras que las secuencias de DWI obtienen información relacionada con la densidad celular. Así mismo, los parámetros farmacocinéticos de la DCE-MRI como las imágenes K^{trans} podrían complementar este análisis aportando parámetros de micro-circulación. Una integración satisfactoria de las secuencias MRI podría ser

útil para distinguir entre el cáncer y otras lesiones como la inflamación, la prostatitis crónica, la hiperplasia fibromuscular, entre otras ⁶. En este sentido, las representaciones convolucionales de cada secuencia son integradas usando un módulo de tipo *inception*, el cual fusiona mapas de activaciones localizados utilizando múltiples mapas no lineales.

Para realizar esto, un kernel de $(1 \times 1 \times K)$ es implementado para correlacionar espacialmente e integrar totalmente las activaciones de todas las secuencias. La Figura 7-C ilustra la correlación a nivel de canal realizada para este tipo de integración. Específicamente, cada mapa resultante posee una combinación no lineal de todos los mapas de características que corresponden a las secuencias MRI representadas como convoluciones sucesivas. Luego, un nivel de integración más alto es obtenido utilizando el mismo tipo de convoluciones profundas con respecto a la activación anterior. También, a partir de la metodología propuesta, es posible correlacionar espacialmente las vecindades de estas salidas aplicando filtros convolucionales 2D. Cada uno de estos bloques es normalizado utilizando Batch normalization. Luego, dos vectores embebidos son codificados por una última capa de tipo *inception*, la cual correlaciona densamente la información multimodal y representa la lesión a un nivel semántico. Finalmente, una capa softmax permite asociar una probabilidad de correspondencia a un tejido canceroso para apoyar el diagnóstico del cáncer de próstata. En la rutina clínica, existe mucha información de lesiones prostáticas no malignas. Mientras que las lesiones relacionadas con el cáncer son dispersas y difíciles de encontrar en un volumen MRI. Debido a este problema de des-balanceo, añadimos un término de penalización entre ambas clases como $w_1 = \frac{|P|+|F|}{|P|}$ y $w_0 = 1$, donde $(|P|, |F|)$ representa la cardinalidad de muestras malignas (positivas para cáncer) y no malignas (negativas para cáncer) durante el proceso de entrenamiento. Por lo tanto, la función de pérdida en este caso es expresada como $L = w_0 \cdot y \cdot \log(\hat{y}) + w_1 \cdot (1 - y) \cdot \log(1 - \hat{y})$.

6. EVALUACIÓN Y RESULTADOS

6.1. Diseño experimental

A continuación se detallan los parámetros definidos en cada uno de los métodos propuestos para la predicción de la relevancia clínica en lesiones prostáticas.

- **Modelos de aprendizaje de máquina:** los siguientes hiper-parámetros fueron configurados para cada uno de los modelos evaluados:
 - El Bosque aleatorio (RaF) utilizó un número de 20 árboles independientes de decisión y una regla de optimización de impureza de Gini.
 - La máquina de soporte vectorial (SVM) utilizó una función de base radial definida como: $K(X_i, X_j) = \exp(-\gamma \|X_i - X_j\|^2)$ siendo $\gamma = 0,001953125$. Adicionalmente, se incluyó un término de penalización del error $C = 8$.
 - El K-NN utilizó una configuración de $K = 8$ vecinos más cercanos. Además, se utilizó la distancia euclidiana $d(\mathbf{X}_m, \mathbf{X}_n) = \sqrt{\sum_{r=1}^n (\mathbf{X}_{rm} - \mathbf{X}_{rn})^2}$ para cuantificar la distancia entre las muestras X_m y X_n respectivamente.
- **Modelos de aprendizaje profundo:** durante la fase de entrenamiento de los modelos, se implementó una regla de optimización de Adam con una tasa de aprendizaje $lr = 1 \times 10^{-3}$ y dos tasas de caimiento exponencial del momento $\beta_1 = 0,9$ y $\beta_2 = 0,999$. Para las dos arquitecturas propuestas, los resultados reportados corresponden a un batch de 16 muestras y un criterio de parada automática (*early stopping*).

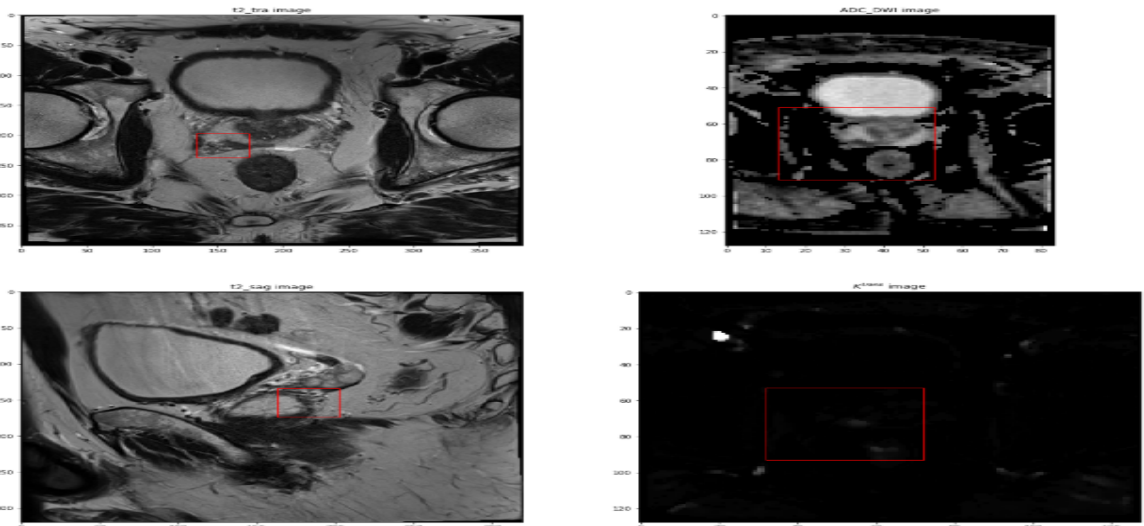
Los modelos descritos anteriormente fueron evaluados en el conjunto de datos de entrenamiento utilizando una técnica de validación cruzada llamada *K-fold cross validation* siendo $K = 8$. Por otra parte, los modelos de aprendizaje profundo fueron sometidos al conjunto de datos de evaluación del PROSTATEx challenge ¹⁶.

6.1.1. Conjunto de datos

El conjunto de datos utilizado en este trabajo fue obtenido de The Cancer Imaging Archive (TCIA) patrocinado por the SPIE, NCI/NIH, AAPM, and Radboud University. El conjunto de datos contiene 204 estudios de pacientes para entrenamiento, con un total de 320 lesiones prostáticas. Para la validación se cuenta con 140 estudios con 204 lesiones prostáticas. Cada estudio MRI consiste de cuatro secuencias: dos conjuntos de imágenes T2WI (planos transaxial y sagital), imágenes K^{trans} , e ADC, computadas. Las secuencias fueron obtenidas por dos tipos de escáneres diferentes de resonancia magnética Siemens 3T¹⁶.

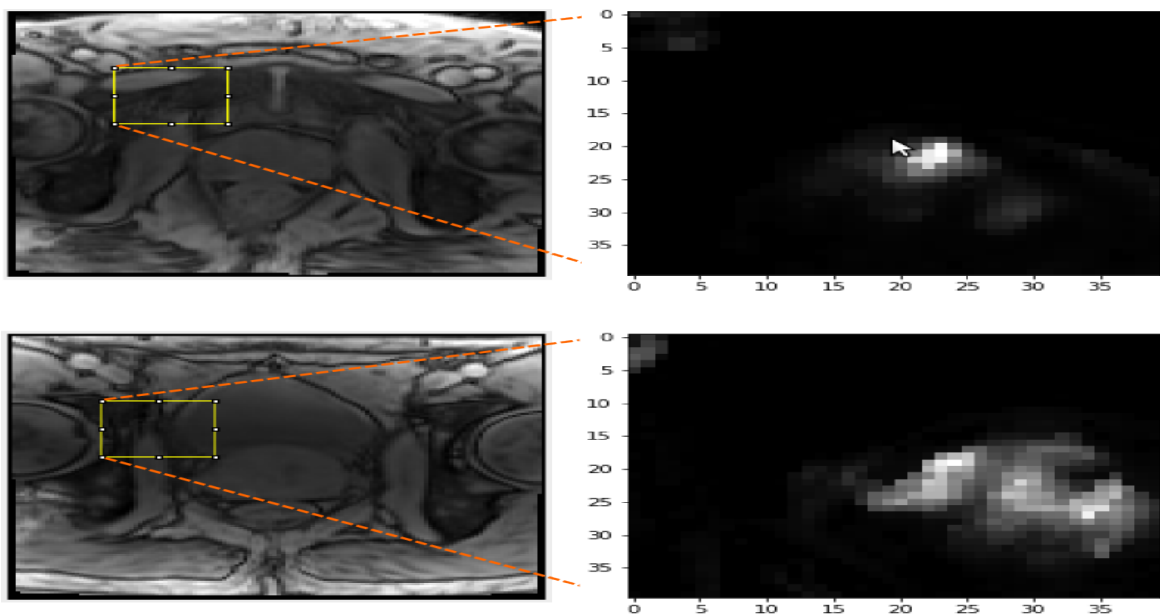
El conjunto de datos incluye anotaciones clínicas de la posición de las lesiones con relevancia clínica (ClinSig), la identificación del paciente (ProXID), el índice de la anotación clínica (fid) y la zona de la próstata bajo estudio. Todas estas anotaciones clínicas fueron realizadas por radiólogos expertos y soportadas por biopsias¹⁶. En la figura 9 se ilustra un ejemplo de cada una de las secuencias MRI disponibles por el PROSTATEx Dataset, para el plano axial y sagital respectivamente.

Figura 9. Arriba: Imagen T2WI plano transaxial (izquierda), imagen del coeficiente aparente de difusión (derecha), Abajo: imagen T2WI plano sagital (izquierda), imagen K^{trans} (derecha).



6.2. Resultados usando secuencias K^{trans} y algoritmos de aprendizaje de máquina

Figura 10. Arriba: secuencia T1WI (izquierda) y un parche de una imagen K^{trans} (derecha) mostrando un verdadero positivo. Abajo: secuencia T1WI (izquierda) y un parche de una imagen K^{trans} (derecha) mostrando un falso positivo.



La evaluación en este trabajo se llevó a cabo utilizando características visuales de la relevancia clínica obtenidas a partir de imágenes K^{trans} . En la Figura 10 se ilustra la complejidad de este problema, en la cual un verdadero positivo y un falso positivo fueron encontrados para la misma zona de la glándula prostática. En estos casos, un modelado regional apropiado de imágenes K^{trans} podría destacar diferentes comportamientos de los parámetros micro-circulatorios y apoyar el proceso de diagnóstico del cáncer de próstata¹¹.

La tabla ?? resume los resultados obtenidos por los diferentes clasificadores en las diferentes zonas de la glándula prostática. En general, tres clasificadores consiguie-

Tabla 3. Resultados de la validación cruzada 8-fold utilizando los 20 vecinos más cercanos ((k=20)-NN), una máquina de soporte vectorial (SVM) y un bosque aleatorio (RFC) en la zona periférica (PZ), zona transicional (TZ), la zona fibromuscular anterior (AS) y todas las zonas juntas (ALL).

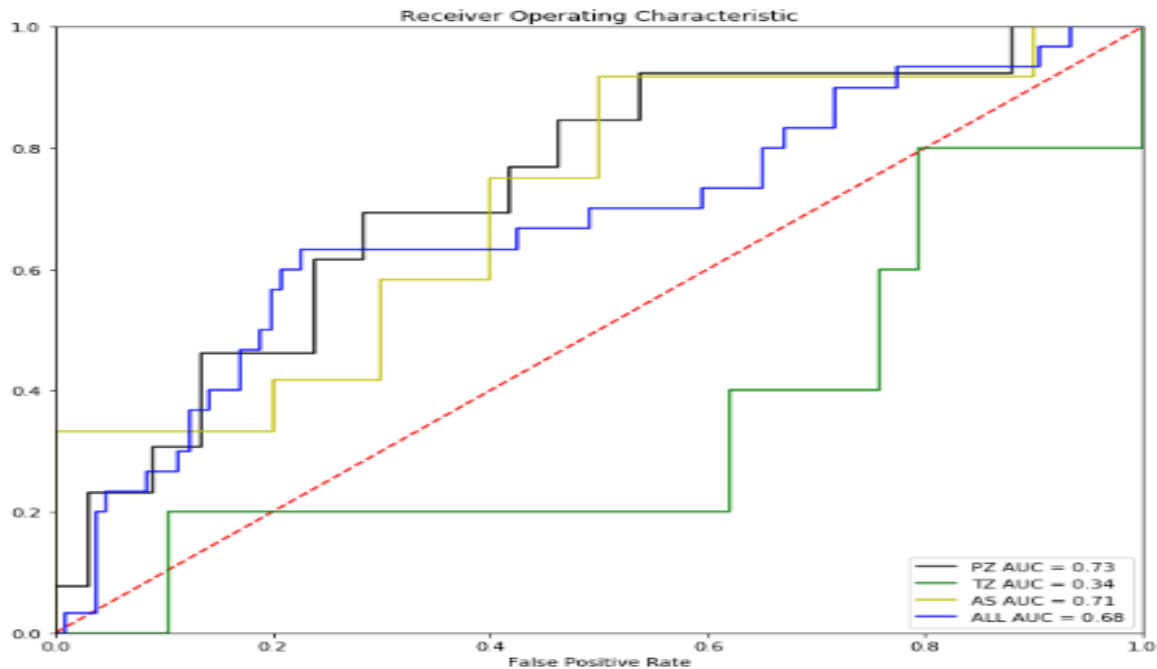
Zonas	Clasificadores		
	<i>RFC</i>	<i>(k=20)-NN</i>	<i>SVM</i>
PZ	80.00 ±4,71	80.83 ±2,20	81.66 ±2,88
TZ	91.07 ±14,17	92.85 ±7,14	92.85 ±7,14
AS	62.91 ±19,90	60.41 ±9,92	57.91 ±6,65
ALL	75.89 ±6,66	76.83 ±3,68	80.83 ±3,82

ron una predicción adecuada de la relevancia clínica. Tal como se esperaba, la zona periférica (PZ) y la zona transicional (TZ) obtuvieron mejores resultados en la identificación de verdaderos positivos, debido a la morfología bien definida de los tumores en estas vistas. Sin embargo, en la zona fibromuscular anterior (AS) utilizando un Bosque aleatorio (RFC) se muestran resultados interesantes, los cuales podrían ser un primer paso relevante para apoyar el diagnóstico del cáncer. A pesar de los resultados obtenidos por el bosque aleatorio (RFC), la máquina de soporte vectorial (SVM) consiguió una predicción más estable, obteniendo una desviación estándar menor en sus predicciones.

Dado que el clasificador SVM consiguió resultados más estables, una curva característica operativa del receptor (curva ROC) fue calculada para obtener un análisis más detallado. Esta curva representa sensibilidad frente a especificidad. La métrica usada en este trabajo para cuantificar los resultados de cada una de las curvas ROC es el área bajo la curva (AUC).

Los valores altos de AUC corresponden a una predicción adecuada de la relevancia clínica, evidenciando que para muchas de las zonas de la glándula prostática, el SVM realizó una correcta validación. Los valores bajos de AUC corresponden a falsos positivos del diagnóstico generados por la angiogénesis, la cual no es nece-

Figura 11. Las Curvas ROC del clasificador SVM lograron un AUC de 0,73, 0,31, 0,71 y 0,68 en las zonas periférica, transicional, fibromuscular anterior y todas las zonas respectivamente utilizando un término de penalización $C = 8$.



sariamente es un indicador de tumores malignos³⁴. El enfoque propuesto en este trabajo utilizando un SVM consiguió un AUC de 0,73 en la zona periférica. Además, tres zonas de la glándula prostática fueron estudiadas, donde se pueden apreciar diferencias notables en la precisión del clasificador para detectar casos clínicamente relevantes. En la literatura, los trabajos previos de los sistemas de diagnóstico asistidos por computador sólo se han enfocado en la zona periférica^{13,17,15}, dado que los tumores malignos tienden a aparecer en esta zona. Sin embargo, estos estudios descartan una porción importante de la glándula prostática³⁵.

³⁴ John Penn. *Retinal and choroidal angiogenesis*. Springer Science & Business Media, 2008.

³⁵ Jennifer A Sinnott y col. "Molecular differences in transition zone and peripheral zone prostate tumors". En: *Carcinogenesis* 36.6 (2015), págs. 632-638.

6.3. Resultados de las arquitecturas convolucionales para predecir la relevancia clínica

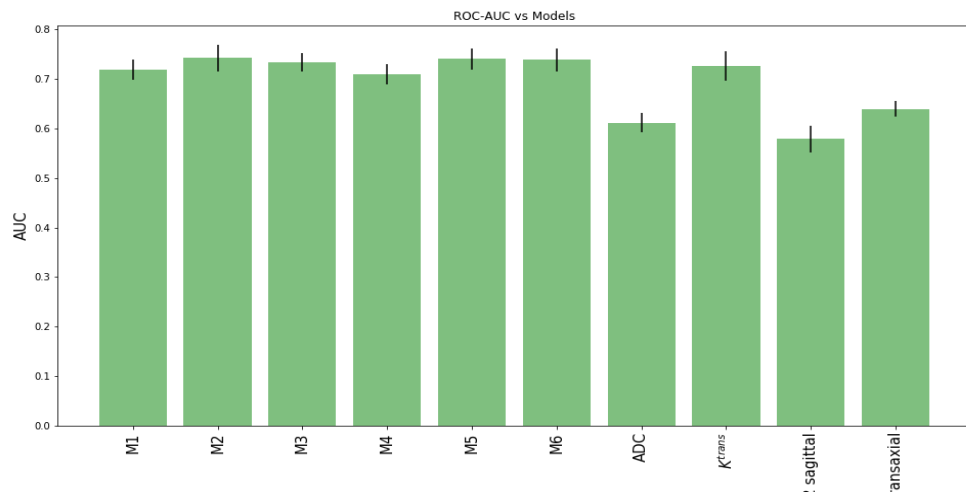
6.3.1. Arquitectura convolucional en K^{trans}

La arquitectura convolucional propuesta fue entrenada y evaluada inicialmente en todas las secuencias MRI. También, se implementaron arquitecturas multimodales utilizando una fusión de alto nivel a través de un promedio ponderado de las últimas capas. La Figura 12 muestra el rendimiento de diferentes secuencias MRI. Tal como se esperaba, el modelo K^{trans} convolucional posee un mejor rendimiento comparado con todos los modelos convolucionales que utilizan sólo una secuencia MRI, logrando un área bajo la curva ROC de 0,7258. Un rendimiento similar es conseguido por los modelos M5 y M6 los cuales corresponden a estrategias multimodales que integraron las siguientes secuencias: T2WI-MRI plano transaxial, T2WI-MRI plano sagital, ADC e imágenes K^{trans} .

El rendimiento logrado por la estrategia propuesta, supera los resultados de un trabajo utilizado como línea base (AUC de 0,68 en todas las zonas de la glándula prostática)²⁸, mostrando que la representación convolucional mejora la caracterización de los patrones farmacológicos de textura. Este modelamiento es desafiante debido a la gran variabilidad que existe en la representación de los parches. Por ejemplo, en la Figura 13 están representados dos parches (un parche para cada fila, representado en tres cortes) para representar anotaciones clínicamente relevantes y clínicamente no relevantes, respectivamente. Tal como se puede apreciar, existe un desafío para determinar las diferencias entre estas muestras. Sin embargo, el enfoque propuesto obtuvo una clasificación efectiva de las muestras.

Una evaluación adicional fue llevada a cabo integrando secuencias T2WI-MRI plano transaxial con imágenes K^{trans} , emulando el análisis llevado en la clínica. En la literatura, se ha reportado que las secuencias T2WI-MRI juegan un rol importante en la

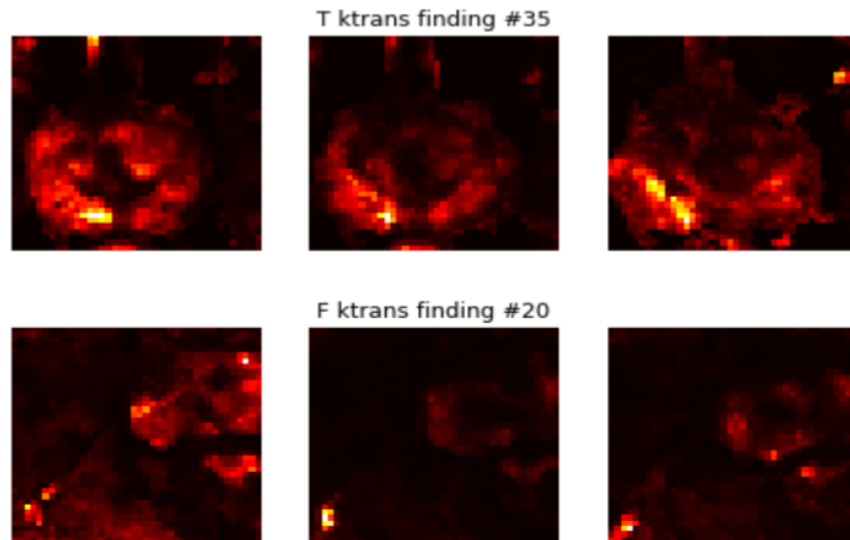
Figura 12. Resultados del enfoque convolucional propuesto. Adicionalmente, la misma arquitectura fue entrenada para secuencias T2WI-MRI, como una línea base del enfoque propuesto. También, el desempeño del enfoque propuesto fue comparado con modelos multi-modales, bajo la misma arquitectura convolucional de aprendizaje profundo. Todos los modelos fueron evaluados bajo una técnica de validación cruzada de 8-fold. Cada fold fue entrenado y evaluado 8 veces reportando solo los valores promedio del área bajo la curva ROC (AUC-ROC).



evaluación morfológica de tumores, mientras que las imágenes K^{trans} reportan una correlación con la agresividad del cáncer de próstata y la formación no controlada de vasos capilares (Angiogénesis) ^{6,22}. En la figura 14 se ilustra el rendimiento obtenido por esta metodología con diferentes configuraciones de pesos para las secuencias MRI. En este caso, una combinación lineal $\alpha K^{trans} + (1 - \alpha)T2$ fue evaluada en la estrategia multimodal. Tal como se observa en la gráfica, la información K^{trans} resulta predominante para predecir la relevancia clínica relacionada con el cáncer, requiriendo solo un 0.2 de las secuencias T2WI para conseguir los mejores resultados (ROC-AUC= 0,74). Esto podría estar asociado a una integración pobre de las modalidades, la cual es realizada solo en la representación de las capas superiores del modelo.

Finalmente, en las Figuras 15 y 16 se ilustra la probabilidad asignada de cáncer para cada una de las muestras individualmente, en un fold particular. En la Figura 15

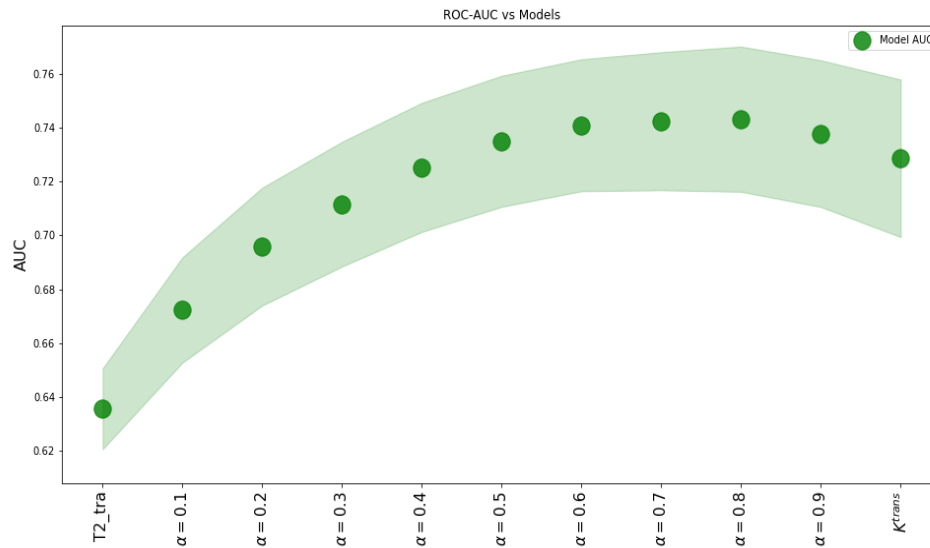
Figura 13. La primera fila muestra una lesión prostática correctamente clasificada como cáncer, mientras que la segunda fila ilustra una lesión no cancerígena identificada por nuestro modelo inspirado en LeNet utilizando sólo imágenes K^{trans} en las diferentes zonas de la glándula prostática. Las columnas de la izquierda a la derecha muestran centroides de las lesiones prostáticas sospechosas en los cortes 0, 1 y 2 respectivamente.



cada muestra corresponde a evidencias marcadas como cáncer. Las barras verdes corresponden a marcaciones etiquetadas correctamente con cáncer, las cuales reportan probabilidades mayores que 0.5. Por otra parte, las barras rojas corresponden a regiones mal clasificadas como falsos positivos. Sin embargo, como se observa en la figura, muchas de estas regiones tienen una probabilidad superior de 0.3. Del mismo modo, la Figura 16 representa la probabilidad de cáncer asignada a muestras clínicamente no relevantes. Tal como se puede observar, muchas de estas muestras lograron una correcta cuantificación con algunos leves errores en el proceso de clasificación. Sin embargo, estos errores presentan una probabilidad cercana a los límites de decisión.

También, en esta validación todos los resultados fueron realizados utilizando par-

Figura 14. Resultados de los modelos inspirados en LeNet bimodales utilizando imágenes K^{trans} y secuencias T2WI-MRI plano transaxial, en un técnica de validación cruzada "8-fold". Cada fold fue entrenado y evaluado 8 veces reportando solo los valores promedio del área bajo la curva ROC (ROC-AUC).

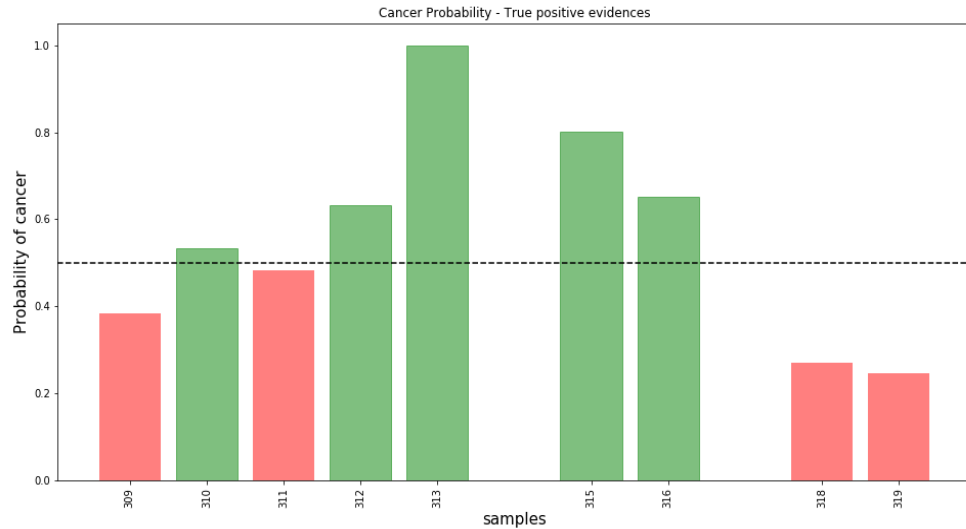


ches volumétricos de tres zonas diferentes de la glándula prostática, los cuales son: La zona periférica (PZ), la zona transicional (TZ) y la zona fibromuscular anterior (AS). El método propuesto también reporta unos resultados adecuados para los parches de la zona AS, los cuales suelen ser desafiantes para diagnosticar incluso para radiólogos expertos.

6.3.2. Resultados del modelo multimodal MP-MRI

Para validar el modelo multimodal MP-MRI, primero se realizó una evaluación de diferentes configuraciones de entrada MRI. Para los experimentos con una sola secuencia MRI, sólo se incluyeron en el modelo la etapa convolucional, junto con las capas densas totalmente conectadas. Estos modelos de una sola modalidad analizaron las secuencias K^{trans} , ADC, y T2WI de manera independiente. Respecto a las configuraciones de entrada multimodal, se validó una estrategia multimodal utili-

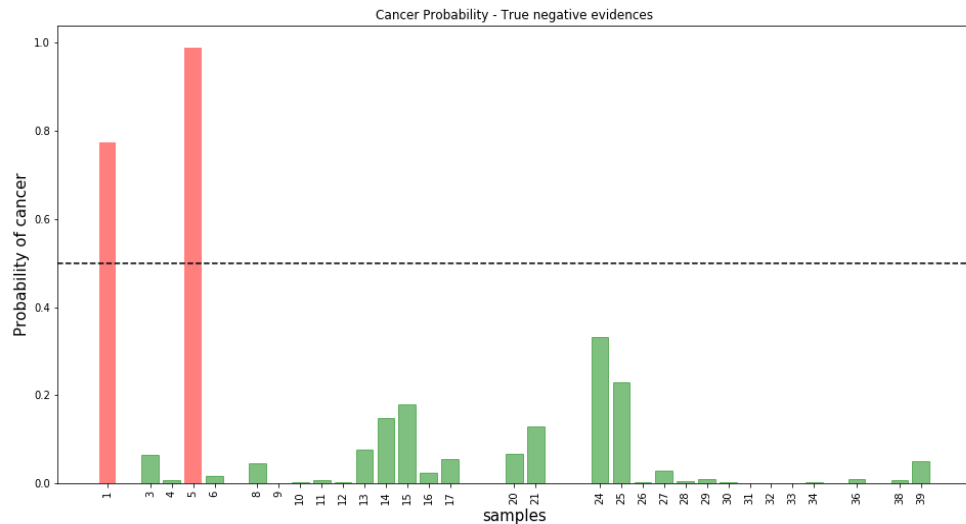
Figura 15. Probabilidad de cáncer para cada anotación clínica en el séptimo fold, las barras coloreadas con verde representan muestras correctamente etiquetadas como clínicamente relevantes por el modelo K^{trans} inspirado en LeNet.



zando la etapa convolucional, la etapa de fusión MRI y la predicción de la relevancia clínica a partir de vectores densos totalmente conectados. En estas configuraciones, fue considerada la integración bi-modal de: (K^{trans} + K^{trans} mapas de divergencia), y (K^{trans} + ADC). También, se consideraron experimentos tri-modales tales como: (K^{trans} + ADC+ T2WI transaxial) y (K^{trans} + K^{trans} mapas de divergencia + ADC). En todas las configuraciones, la estrategia propuesta fue evaluada con respecto a dos conjuntos de datos: el conjunto de datos de entrenamiento (siguiendo un esquema de validación cruzada) y el conjunto de datos de evaluación, el cual es gestionado por los autores del conjunto de datos. En la Figura 17, se ilustra el rendimiento general de diferentes modelos, siendo destacable el rendimiento independiente de las secuencias K^{trans} y ADC con un ROC-AUC de 0,765 – 0,72 y 0,669 – 0,73, para experimentos de validación-evaluación, respectivamente.

Respecto a los experimentos multimodales, la mejor configuración fue lograda al integrar secuencias (K^{trans} +ADC), obteniendo un ROC-AUC de 0,769 – 0,820 en

Figura 16. Probabilidad de cáncer para cada anotación clínica presente en el primer fold, las barras coloreadas con verde representan muestras clínicamente no relevantes apoyadas por biopsia, las cuales, fueron correctamente clasificadas por el modelo K^{trans} inspirado en LeNet.

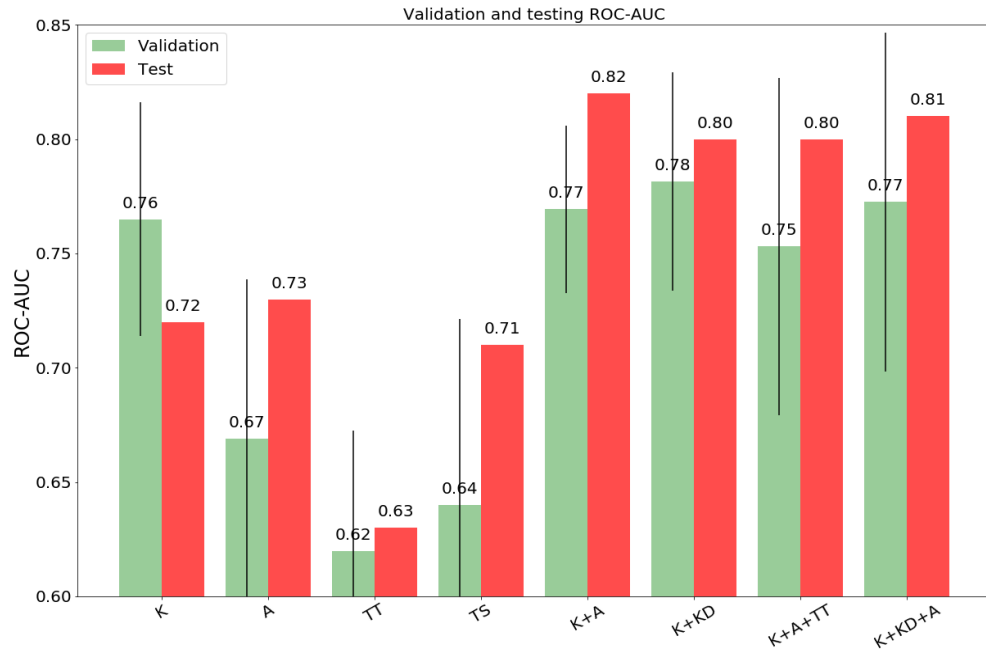


experimentos de validación-evaluación. Por otra parte, los experimentos que incluyeron una tercera modalidad (T2WI), mostraron un rendimiento similar de ROC-AUC sin mejorar la representación de lesiones. Además, la inclusión de esta nueva modalidad en el modelo incrementa la desviación estándar, resultando en una menor confianza de los resultados obtenidos. También, la generación e integración de una secuencia artificial, mapas de divergencia de las imágenes K^{trans} , obtuvo resultados estables, pero comparables con el modelo que solo utilizó dos modalidades. Estos experimentos están apoyados por evidencia clínica, en la cual ha sido ampliamente demostrado que MP-MRI mejora la caracterización de la relevancia clínica de lesiones prostáticas, combinado información de la estructura anatómica con patrones micro-circulatorios y vasculares ^{6,11}.

De forma complementaria, la Figura 19 ilustra la media de ROC-AUC y la desvia-

ción estándar lograda por modelos MP-MRI sobre la zona periférica, fibromuscular anterior y transicional en el conjunto de datos de validación. Tal como se muestra en la figura, el modelo (K^{trans} + ADC) logra el mejor rendimiento de ROC-AUC sobre la zona periférica (0,84). Estudios anteriores también han demostrado que el 70 % de los cánceres de próstata surgen en la zona periférica, la cual tiene una mayor tendencia de ilustrar cáncer como patrones anormales de densidad celular y vascularidad. Además, se ha mostrado que la integración de secuencias T2WI-MRI al modelo (K^{trans} +ADC+T2WI) mejora el rendimiento de ROC-AUC sobre la zona transicional. Sin embargo, este modelo presenta una alta variabilidad en la caracterización de lesiones prostáticas malignas, las cuales podrían ser explicadas debido a la homogeneidad de las intensidades entre tejidos malignos y no malignos en las secuencias T2WI⁶. Finalmente, la integración de mapas de divergencia K^{trans} al modelo (K^{trans} + K^{trans} divergencia + ADC) permite identificar lesiones prostáticas malignas, las cuales son invariantes a las diferentes zonas de la glándula prostática. El modelo que integra imágenes K^{trans} con secuencias ADC fue evaluado mas exhaustivamente para analizar su rendimiento con respecto a variaciones de dos parámetros principales: el tamaño de ventana (la cual se relaciona con voxeles alrededor de la lesión) y el número de cortes a lo largo del plano transaxial. La Figura 20 resume los resultados obtenidos con respecto a el ROC-AUC de los dos parámetros evaluados: El tamaño de la ventana (arriba) y el número de cortes (abajo). Primero, las regiones fueron fijadas con tres cortes y un tamaño de ventana, el cual fue aumentado desde (20 × 20) hasta (80 × 80). Los mejores resultados fueron logrados por regiones pequeñas. Específicamente, con un tamaño de ventana de (40 × 40) y (20 × 20) con un ROC-AUC de 0,82 y 0,81 en el conjunto de datos de evaluación. Estos resultados podrían ser explicados del hecho de que los voxeles de las vecindades forman la apariencia característica de la lesión. Por otra parte, tamaños de ventana más grandes introducen ruido y variabilidad en la caracterización de lesio-

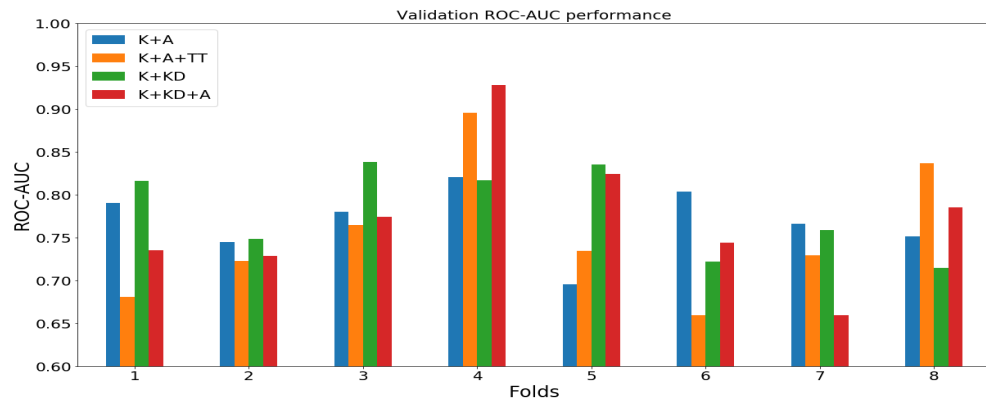
Figura 17. Resultados para la estrategia propuesta, las barras coloreadas con verde representan el valor de la ROC-AUC obtenido durante la fase de entrenamiento, las barras coloreadas con rojo representan el rendimiento de la ROC-AUC de los modelos en la fase de evaluación. K, KD, A, TT, TS representan K^{trans} , mapa de divergencia K^{trans} , ADC, T2WI plano transaxial, T2WI plano sagital respectivamente.



nes. En un segundo experimento, se fijó un tamaño de ventana de (40×40) y se evaluaron diferentes configuraciones del número de cortes del plano transaxial (ver figura 20, abajo). Notablemente, el uso de solo tres cortes resulta como la configuración ideal de entrada para la arquitectura propuesta, logrando un ROC-AUC de 0,82. Estos resultados podrían estar asociados al supuesto de que solo los voxeles cercanos representan la lesión pero también a la baja resolución espacial de las imágenes en el eje de los cortes (~ 14 cortes en promedio).

El modulo de inception posee la capacidad de recuperar patrones espaciales a través de las modalidades utilizando diferentes tamaños para los kernels convolucionales. En este trabajo fueron evaluadas diferentes configuraciones de kernels de

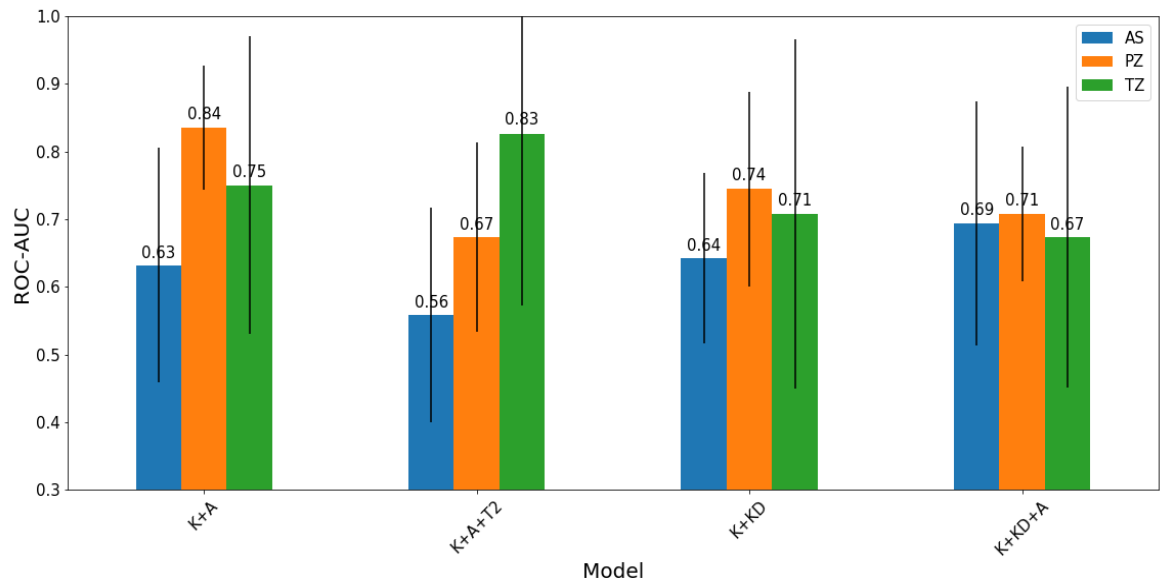
Figura 18. Una estrategia de validación cruzada 8-fold fue aplicada sobre las muestras de entrenamiento para comparar el rendimiento de ROC-AUC de diferentes modelos multimodal en cada uno de los folds de datos. Las barras coloreadas con azul representan el rendimiento de un modelo bimodal que integra imágenes K^{trans} con imágenes K^{trans} (descriptor de divergencia). Las barras coloreadas con naranja, representan el rendimiento de una estrategia bimodal que integra imágenes K^{trans} con secuencias ADC. Las barras coloreadas con verde, representan el rendimiento de un enfoque tri-modal que utiliza imágenes K^{trans} , imágenes K^{trans} (descriptor de divergencia) y secuencias ADC. Finalmente, las barras coloreadas con rojo representan el rendimiento de una red neuronal convolucional (CNN), que integra imágenes K^{trans} , secuencias ADC y secuencias T2WI-MRI del plano transaxial.



(1×1) , (3×3) , (5×5)). También se probaron mezclas de estos bloques como por ejemplo, la combinación de kernels (1×1) y (3×3) . Sin embargo, la mejor configuración fue lograda utilizando la configuración más sencilla, la cual corresponde a un solo kernel de (1×1) logrando un ROC-AUC de $0,77 - 0,82$ en validación-evaluación respectivamente. Otras configuraciones como las configuraciones formadas por kernels (1×1) , (3×3) , (5×5) obtuvieron un ROC-AUC de $0,68 - 0,79$ en validación - evaluación. En este sentido, podría entenderse que solo la integración a través de modalidades es relevante en el modelo. Mientras que la integración espacial (aumentando el tamaño del kernel) no mejora la caracterización de lesiones prostáticas.

La variación del ROC-AUC de los modelos propuestos en este trabajo podrían explicarse debido a la naturaleza del conjunto de datos PROSTATEx, y considerando

Figura 19. Rendimiento de los modelos MP-MRI multimodales en el conjunto de datos de validación. Las barras de color azul representan la zona antrofibromuscular anterior(AS), las barras coloreadas con naranja corresponden a la zona periférica (PZ) y las barras coloreadas con verde representan la zona transicional (TZ).



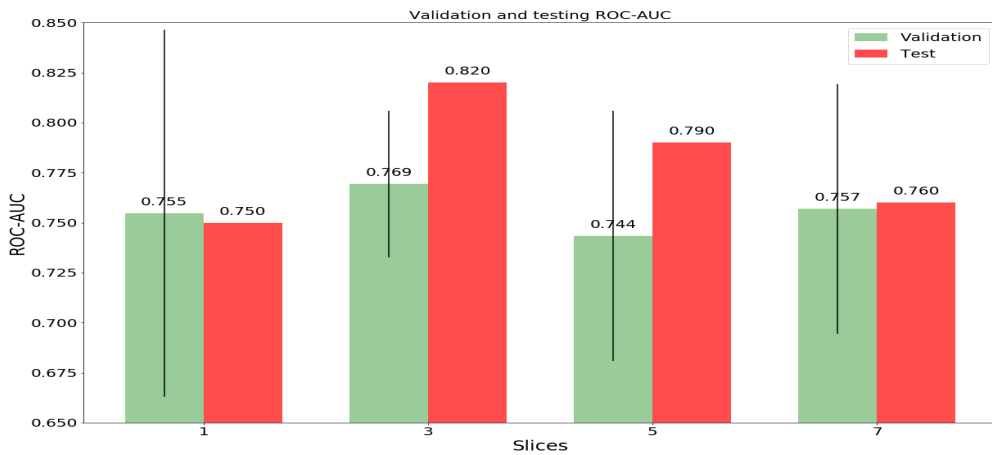
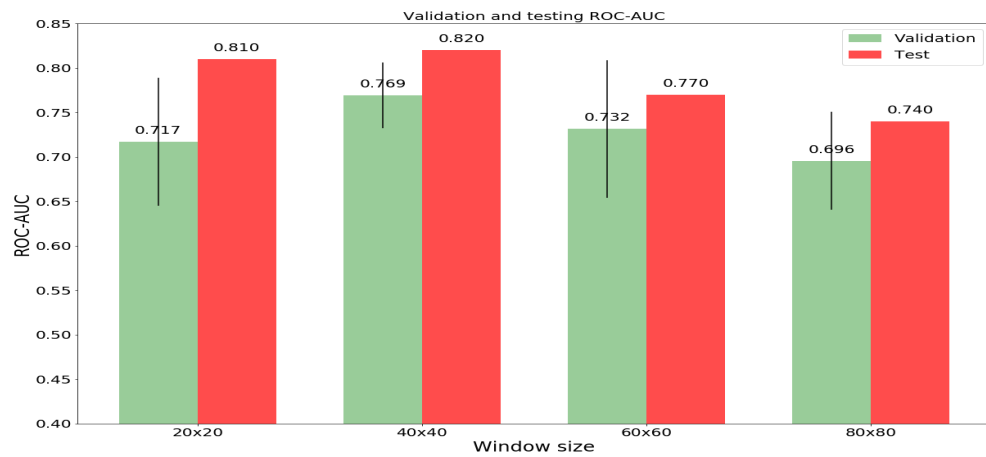
las diferentes zonas de la glándula prostática. En la literatura, los radiólogos están de acuerdo en que la visualización de tumores depende de la zona de la próstata y la secuencia MRI de estudio. Por ejemplo, las secuencias ADC tienden a mostrar altas intensidades de señal sobre los tejidos cancerígenos⁶. Por lo tanto, estas variaciones en la intensidad de la señal sobre las secuencias MRI, reflejan una variación en el rendimiento de el ROC-AUC. Los modelos que incluyen secuencias T2WI mejorarán la caracterización del cáncer de próstata cuando la evaluación sea realizada sobre la zona periférica. Sin embargo, cuando la evaluación es realizada en la zona central, los modelos que incluyan secuencias ADC tenderán a superar en rendimiento de ROC-AUC a los modelos que utilicen T2WI.

Finalmente, se realizó una comparación con una línea base con arquitecturas similares que evaluaron su rendimiento en el mismo conjunto de datos (PROSTATEx). La Tabla 6.3.2 muestra una comparación con algunas de las estrategias del estado

del arte que describen el ROC-AUC reportado y la capacidad de máquina, descrita en la cantidad de parámetros que necesitan ser aprendidos. Tal como se muestra en la tabla, el enfoque propuesto logró resultados competitivos utilizando una arquitectura profunda muy compacta, la cual resulta fundamental para la implementación en escenarios de rutina clínica. Por ejemplo, el mejor resultado es obtenido por el enfoque de Liu ¹⁹, pero dicho enfoque requiere más de cuatro millones de parámetros, lo cual limita su implementación en escenarios clínicos reales. Además, el enfoque propuesto obtuvo resultados estadísticos equivalentes y utilizando solo dos secuencias MRI.

Estudio	ROC-AUC	Cantidad de parámetros aprendidos
Trabajo de Liu ¹⁹	0,84	4,523,298
Trabajo de Chen ³⁶	0,83	> 14, 714, 688
Nuestro trabajo	0,82	151,630
Trabajo de Mehrtash ¹⁸	0,80	270,330 + 6,144 <i>F</i>

Figura 20. Panel superior : Resultados de evaluación y validación del modelo (K^{trans} +ADC) fijando el número de cortes y variando el tamaño de la ventana en pasos de 20 voxeles. Panel inferior: Resultados de evaluación y validación del modelo (K^{trans} +ADC) fijando el tamaño de la ventana y variando el número de cortes.



7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El trabajo presentado exhibió un conjunto de herramientas computacionales que aportan en la predicción de regiones con relevancia clínica para el diagnóstico del cáncer, usando como entrada secuencias de resonancia magnética MP-MRI. En el trabajo presentado, se evaluaron parches regionales los cuales fueron procesados con algoritmos de aprendizaje de máquina clásicos, así como también con dos arquitecturas convolucionales. En el primer enfoque desarrollado en este trabajo se introdujo un enfoque MRI monoparamétrico, el cual utilizó un parámetro farmacocinético de DCE-MRI (imágenes K^{trans}), resultando efectivo para predecir la relevancia clínica presente en lesiones sobre diferentes zonas de la próstata. Un conjunto de regiones volumétricas K^{trans} fueron codificadas como descriptores visuales y mapeados a tres diferentes clasificadores no lineales. En general, los tres clasificadores reportaron un buen desempeño en la caracterización de la relevancia clínica de lesiones prostáticas. Por lo tanto, las imágenes K^{trans} podrían ser un biomarcador potencial para caracterizar lesiones prostáticas clínicamente relevantes. Sin embargo, DCE-MRI no debería utilizarse de forma individual dado que la formación no controlada de vasos capilares (angiogénesis), también suele ser confundida con la cicatrización de heridas.

En un segundo enfoque, un esquema convolucional fue propuesto para describir regiones morfológicas salientes que están potencialmente asociadas con el cáncer en diferentes secuencias MRI. Teniendo en cuenta las dimensiones de los hallazgos clínicos anotados en las secuencias, se diseñó una red con dos capas convolucionales, dos capas totalmente conectadas y una última capa para la clasificación. Además, en un sistema de ensamble de arquitecturas, se hace una fusión de las probabilidades predichas para redes que modelan secuencias complementarias de MRI. En este caso, la fusión se realiza como la suma ponderada de las secuencias

que intervienen en el esquema de ensamble. Tal como se esperaba, las regiones volumétricas K^{trans} resultan ser las secuencias MRI más descriptivas para predecir anotaciones clínicas relacionadas con la enfermedad. Sin embargo, una estrategia bimodal la cual utiliza imágenes K^{trans} junto con imágenes T2WI-MRI del plano transaxial, logró el mejor desempeño relacionado con la cuantificación de lesiones prostáticas clínicamente relevantes. Los resultados sugieren que el modelo convolucional de aprendizaje profundo aprendió efectivamente las características visuales de las lesiones prostáticas en diferentes secuencias MRI, obteniendo una mejora del 6 % del área bajo la curva (ROC-AUC) con respecto a los clasificadores KNN, RFC y SVM pertenecientes al primer enfoque propuesto. También, cabe resaltar que en este enfoque, la estrategia bimodal mejoró sólo un 2 % la caracterización de lesiones clínicamente relevantes con respecto al enfoque convolucional monoparamétrico de imágenes K^{trans} . Esto podría deberse a que la arquitectura propuesta realiza una integración de alto nivel, realizando un promedio ponderado de las probabilidades de cáncer asociadas a cada secuencia.

Además, en este trabajo se presentó la propuesta de una arquitectura multimodal convolucional de secuencias MP-MRI, la cual permite calcular relaciones no lineales entre las secuencias MRI de estudio, relacionando patrones de densidad celular, morfológicos, micro-circulatorios y vasculares. La arquitectura tiene inicialmente un conjunto de capas convolucionales, que permiten una representación densa y jerárquica de cada uno de los hallazgos clínicos observados en las secuencias procesadas. Luego se propusieron capas de fusión, que usan el principio de *inception*, y permiten aprender relaciones no-lineales entre las diferentes secuencias, representadas en el conjunto de activaciones convolucionales. Estas relaciones transversales entre secuencias MRI, mantienen la relación espacial, utilizando convoluciones de tipo $1 \times 1 \times N$. Luego de realizar la experimentación, se encontró que el modelo MP-MRI que integró secuencias ADC con imágenes K^{trans} logró identificar con mayor

precisión las lesiones prostáticas clínicamente relevantes independientemente de la zona de la próstata. Por otra parte, a pesar de que las secuencias T2WI poseen mejor resolución espacial que las secuencias anteriormente descritas, la integración de estas secuencias en el modelo aumentó la variabilidad del diagnóstico. Los resultados obtenidos son prometedores y sugieren que las secuencias T2WI podrían ser utilizadas en la rutina clínica para localizar lesiones prostáticas, mientras que las secuencias ADC e imágenes K^{trans} podrían utilizarse e integrarse bajo estrategias multimodales convolucionales para caracterizar cuales de dichas lesiones prostáticas son clínicamente relevantes.

Los tres esquemas propuestos contribuyen a la evaluación de cada una de las secuencias MP-MRI y su relación con respecto a la predicción de lesiones determinantes para el diagnóstico del cáncer. Este trabajo tiene un potencial como base de conocimiento para el desarrollo de sistemas de diagnóstico asistidos por computadora para pacientes de riesgo intermedio, los cuales reportan una alta probabilidad de propagación de los tejidos cancerígenos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed, Hashim Uddin y col. *The PROMIS study: A paired-cohort, blinded confirmatory study evaluating the accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in men with an elevated PSA*. 2016 (vid. pág. 13).
- As, Nicholas J van y col. "A study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in men with untreated localised prostate cancer on active surveillance". En: *European urology* 56.6 (2009), págs. 981-988 (vid. págs. 14, 24).
- Barentsz, Jelle O y col. "ESUR prostate MR guidelines 2012". En: *European radiology* 22.4 (2012), págs. 746-757 (vid. págs. 15, 26).
- Barry, Michael J. "Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer". En: *New England Journal of Medicine* 344.18 (2001), págs. 1373-1377 (vid. pág. 13).
- Bi, Wenya Linda y col. "Artificial intelligence in cancer imaging: clinical challenges and applications". En: *CA: a cancer journal for clinicians* 69.2 (2019), págs. 127-157 (vid. pág. 20).
- Blake, Michael A y Mannudeep K Kalra. *Imaging in oncology*. Vol. 143. Springer Science & Business Media, 2008 (vid. pág. 26).
- Catalona, William J y col. "Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men". En: *The Journal of urology* 151.5 (1994), págs. 1283-1290 (vid. pág. 13).

- Chan, Ian y col. "Detection of prostate cancer by integration of line-scan diffusion, T2-mapping and T2-weighted magnetic resonance imaging; a multichannel statistical classifier". En: *Medical physics* 30.9 (2003), págs. 2390-2398 (vid. págs. 16, 49).
- Chang, Chih-Chung. "LIBSVM: a library for support vector machines". *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology*, 2: 27: 1–27: 27, 2011". En: <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm> 2 (2011) (vid. pág. 35).
- Chen, Quan y col. "A transfer learning approach for classification of clinical significant prostate cancers from mpMRI scans". En: *Medical Imaging 2017: Computer-Aided Diagnosis*. Vol. 10134. International Society for Optics y Photonics. 2017, 101344F (vid. pág. 60).
- Cuenod, CA y D Balvay. "Perfusion and vascular permeability: basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI". En: *Diagnostic and interventional imaging* 94.12 (2013), págs. 1187-1204 (vid. págs. 15, 23, 26, 31, 47, 55).
- Essig, Marco y col. "Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions". En: *American Journal of Roentgenology* 200.1 (2013), págs. 24-34 (vid. pág. 25).
- Ferlay, J y col. "Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods". En: *International Journal of Cancer* (2018) (vid. pág. 13).
- Giannini, Valentina y col. "A fully automatic computer aided diagnosis system for peripheral zone prostate cancer detection using multi-parametric magnetic resonance imaging". En: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 46 (2015), págs. 219-226 (vid. págs. 16, 17, 49).

- Girouin, Nicolas y col. "Prostate dynamic contrast-enhanced MRI with simple visual diagnostic criteria: is it reasonable?" En: *European radiology* 17.6 (2007), págs. 1498-1509 (vid. págs. 14, 24).
- Gutiérrez, Yesid, John Arevalo y Fabio Martínez. "A Ktrans deep characterization to measure clinical significance regions on prostate cancer". En: *15th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis*. Vol. 11330. International Society for Optics y Photonics. 2020, pág. 113300C (vid. pág. 37).
- Gutiérrez, Yesid, Gustavo Garzón y Fabio Martínez. "Towards clinical significance prediction using k trans evidences in prostate cancer". En: *2019 XXII Symposium on Image, Signal Processing and Artificial Vision (STSIVA)*. IEEE. 2019, págs. 1-5 (vid. págs. 30, 50).
- Hambrock, Thomas y col. "Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer". En: *Radiology* 259.2 (2011), págs. 453-461 (vid. pág. 28).
- Hamoen, Esther HJ y col. "Use of the prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: a diagnostic meta-analysis". En: *European urology* 67.6 (2015), págs. 1112-1121 (vid. págs. 15, 24).
- Langer, Deanna L y col. "Prostate cancer detection with multi-parametric MRI: Logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI". En: *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 30.2 (2009), págs. 327-334 (vid. págs. 16, 17).

- LeCun, Yann y col. "Gradient-based learning applied to document recognition". En: *Proceedings of the IEEE* 86.11 (1998), págs. 2278-2324 (vid. pág. 39).
- Litjens, Geert y col. "Computer-aided detection of prostate cancer in MRI". En: *IEEE transactions on medical imaging* 33.5 (2014), págs. 1083-1092 (vid. págs. 16, 17, 37, 45, 46).
- Liu, Saifeng y col. "Prostate cancer diagnosis using deep learning with 3D multiparametric MRI". En: *Medical Imaging 2017: Computer-Aided Diagnosis*. Vol. 10134. International Society for Optics y Photonics. 2017, pág. 1013428 (vid. págs. 16, 18, 60).
- Mehrtash, Alireza y col. "Classification of clinical significance of MRI prostate findings using 3D convolutional neural networks". En: *Medical Imaging 2017: Computer-Aided Diagnosis*. Vol. 10134. International Society for Optics y Photonics. 2017, 101342A (vid. págs. 16, 18, 60).
- Miao, Huadong, Hiroshi Fukatsu y Takeo Ishigaki. "Prostate cancer detection with 3-T MRI: comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging". En: *European journal of radiology* 61.2 (2007), págs. 297-302 (vid. págs. 14, 24).
- Murphy, Gillian y col. "The expanding role of MRI in prostate cancer". En: *American Journal of Roentgenology* 201.6 (2013), págs. 1229-1238 (vid. págs. 14, 23, 24, 29, 41, 44, 51, 55, 56, 59).
- Niaf, Emilie y col. "Computer-aided diagnosis of prostate cancer in the peripheral zone using multiparametric MRI". En: *Physics in Medicine & Biology* 57.12 (2012), pág. 3833 (vid. págs. 16, 17, 49).

- Pedregosa, Fabian y col. "Scikit-learn: Machine learning in Python". En: *Journal of machine learning research* 12.Oct (2011), págs. 2825-2830 (vid. pág. 35).
- Penn, John. *Retinal and choroidal angiogenesis*. Springer Science & Business Media, 2008 (vid. pág. 49).
- Shahait, Mohammed y col. "Incidence of sepsis following transrectal ultrasound guided prostate biopsy at a tertiary-care medical center in Lebanon". En: *International braz j urol* 42.1 (2016), págs. 60-68 (vid. pág. 13).
- Sinnott, Jennifer A y col. "Molecular differences in transition zone and peripheral zone prostate tumors". En: *Carcinogenesis* 36.6 (2015), págs. 632-638 (vid. pág. 49).
- Thompson, James y col. "The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer". En: *BJU international* 112 (2013), págs. 6-20 (vid. pág. 29).
- Verma, Sadhna y col. "Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management". En: *American Journal of Roentgenology* 198.6 (2012), págs. 1277-1288 (vid. págs. 26, 51).
- Zhang, Na y col. "Correlation of volume transfer coefficient K_{trans} with histopathologic grades of gliomas". En: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 36.2 (2012), págs. 355-363 (vid. pág. 26).

APÉNDICES

Anexo A. Productos Académicos

Journals

- Y. Gutiérrez, J. Arevalo, F. Martínez. “A deep multimodal MP-MRI model to identify clinically significant regions in prostate cancer”. Physics in Medicine and Biology. IOPScience.
Estado: En desarrollo.

Conference papers

- Gutiérrez, Y., Garzón, G., & Martínez, F. (2019, April). Towards clinical significance prediction using k trans evidences in prostate cancer. In 2019 XXII Symposium on Image, Signal Processing and Artificial Vision (STSIVA) (pp. 1-5). IEEE.
Estado: Publicado.
- Gutiérrez, Y., Arevalo, J., & Martínez, F. (2020, January). A Ktrans deep characterization to measure clinical significance regions on prostate cancer. In 15th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis (Vol. 11330, p. 113300C). International Society for Optics and Photonics.
Estado: Publicado.