

MÉTODO DE APRENDIZAJE PROFUNDO SEMISUPERVISADO PARA LA
REDUCCIÓN DE FALSOS POSITIVOS , RELACIONADOS CON MITOSIS, EN
SECUENCIAS HISTOPATOLÓGICAS.

SANTIAGO ANDRÉS CASTRO DUITAMA

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISICOMECÁNICAS
ESCUELA DE INGENIERÍA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA
BUCARAMANGA
2022

MÉTODO DE APRENDIZAJE PROFUNDO SEMISUPERVISADO PARA LA
REDUCCIÓN DE FALSOS POSITIVOS , RELACIONADOS CON MITOSIS, EN
SECUENCIAS HISTOPATOLÓGICAS.

SANTIAGO ANDRÉS CASTRO DUITAMA

Trabajo de Grado para optar al título de
Ingeniero de Sistemas e Informática

Director:

Fabio Martínez Carrillo

Doctor en Ingeniería de Sistemas y Computación

Codirector:

David Edmundo Romo Bucheli

Doctor en Ingeniería Eléctrica

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISICOMECAÑICAS
ESCUELA DE INGENIERÍA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA
BUCARAMANGA
2022

DEDICATORIA

*Para mi mamá Rocio, mi papá Giovanni,
mi hermano Yonathan, y mi amada pareja Angela.*

*Ellos son el círculo de personas que más amo.
Este trabajo de grado es el resultado de todo el esfuerzo y apoyo que mi familia me
ha brindado, todo lo que soy y lo que seré, se lo debo a ellos.*

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi director Fabio Martínez, una gran persona que me ha acompañado en mi formación tanto en lo académico como en lo personal, en especial le agradezco por su gran dedicación y extrema paciencia como director de tesis.

Al grupo de investigación BIVL2ab, por ser una comunidad de excelentes personas, las cuales me han brindado un gran apoyo tanto en lo académico como en lo personal desde mi vinculación al grupo, y me han hecho sentir desde un principio como parte de la familia BIVL2ab. Agradezco en especial a Luis Carlos Guayacán, que sacrifico mucho tiempo y desveladas para corregir lo que era un borrador, sin su apoyo no hubiésemos logrado llegar a tiempo, y queda una deuda con el que será saldada y brindaremos por su ayuda. Y aunque nuestras vidas vayan a tomar diferentes caminos, nunca olvidaré a mis amigos.

A la Universidad Industrial de Santander por ser la institución que me brindó lo necesario para crecer y formarme como una buena persona y un futuro gran profesional. A mi amigo Fredy Mendoza, sin sus explicaciones de último minuto, varias materias hubieran sido más difíciles.

Y finalmente a David y Angela, su compañía, consejo y amistad ha marcado estos años y espero con ansias poder compartir los que me quedan con ellos.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	11
1 MARCO TEÓRICO Y TRABAJOS PREVIOS	15
1.1 REPRESENTACIONES PROFUNDAS PARA DETECCIÓN DE OBJETOS	15
1.1.1 FASTER-RCNN	15
1.1.2 YOLO	16
1.2 APRENDIZAJE SEMI-SUPERVISADO	18
1.3 MITOSIS OBSERVADA DESDE MUESTRAS HISTÓLOGICAS	22
1.4 DETECCIÓN COMPUTACIONAL DE MITOSIS	23
2 PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	28
3 OBJETIVOS	30
4 METODOLOGÍA PROPUESTA	31
4.1 YOLOV5 COMO NÚCLEO DE LA DETECCIÓN DE MITOSIS	31
4.2 DETECTOR DE FALSAS MITOSIS	34
4.3 SELECCIÓN DE MUESTRAS DESAFIANTES DE MITOSIS POSITIVAS Y NEGATIVAS	36
4.4 PROPAGACIÓN DE PSEUDOETIQUETAS SEMISUPERVISADAS	37
5 DISEÑO EXPERIMENTAL	40
5.1 CONJUNTO DE DATOS	40
5.1.1 Preprocesado de imágenes	40
5.1.2 División del conjunto de datos	41
5.2 CONFIGURACIÓN DE LA ESTRATEGIA	42
5.3 VARIACIONES DE LA ESTRATEGIA PROPUESTA	43
5.4 VALIDACIÓN ESTADÍSTICA	45
5.4.1 Métrica de intersección sobre la unión (IoU).	46

5.4.2 Métrica de Precisión.	47
5.4.3 Métrica de Sensibilidad.	48
5.4.4 Métrica de Puntuación F1.	48
6 EVALUACIÓN Y RESULTADOS	49
7 CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	58
BIBLIOGRAFÍA	60

LISTA DE FIGURAS

		pág.
Figura 1	Arquitectura típica de tipo Faster-RCNN	17
Figura 2	Esquema de funcionamiento red YOLO	19
Figura 3	Representación del aprendizaje semisupervisado	20
Figura 4	Ejemplos de muestras histológicas	23
Figura 5	Esquema de entrenamiento débilmente supervisado propuesto.	32
Figura 6	Esquema de la red YOLO utilizada en la metodología propuesta.	33
Figura 7	Preprocesamiento de datos	41
Figura 8	División de los datos	42
Figura 9	Representación gráfica selección aleatoria	44
Figura 10	Representación gráfica selección aleatoria	45
Figura 11	Representación gráfica de la selección de etiquetas generadas	46
Figura 12	Cálculo de la métrica de intersección sobre la unión.	47
Figura 13	Ejemplos de TP y FN	51
Figura 14	Resultados de variación del método propuesto	52
Figura 15	Resultados de variación de la tasa de aprendizaje	53
Figura 16	Dos ejemplos del progreso por etapa del aprendizaje semi-supervisado propuesto.	54
Figura 17	Muestra de resultados	56

LISTA DE CUADROS

	pág.
Cuadro 1 Experimentos de variación de tasa de aprendizaje	46
Cuadro 2 Resultados por etapa de entrenamiento	50
Cuadro 3 Comparación del método propuesto y las técnicas del estado del arte con el conjunto de datos ICPR 2012.	55

RESUMEN

TÍTULO: MÉTODO DE APRENDIZAJE PROFUNDO SEMISUPERVISADO PARA LA REDUCCIÓN DE FALSOS POSITIVOS , RELACIONADOS CON MITOSIS, EN SECUENCIAS HISTOPATOLÓGICAS. *

AUTOR: SANTIAGO ANDRÉS CASTRO DUITAMA **

PALABRAS CLAVE: Mitosis, representaciones profundas, aprendizaje semi-supervisado, Muestras histológicas, Núcleos celulares.

DESCRIPCIÓN: El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo. La detección, el conteo y la caracterización de la mitosis es uno de los biomarcadores más predominantes de la enfermedad que permite diagnosticar y cuantificar la agresividad del cáncer y estimar el pronóstico. Sin embargo, la localización de la mitosis sigue siendo un desafío, inclusive para expertos patólogos, donde se reporta una variabilidad interobservador de hasta el 20 %, con típicas confusiones entre células sanas y apoptóticas. En la literatura se han propuesto estrategias computacionales para apoyar y soportar la tarea de la detección de mitosis, con resultados destacables por las representaciones profundas que permiten abarcar una amplia variabilidad visual de las células mitóticas, en tareas discriminativas. Estas estrategias, sin embargo, siguen siendo dependientes de un amplio número de observaciones etiquetadas, las texturas observadas en datasets específicos, lo cual puede limitar la representación y sesgar la clasificación. Además, muchas de las estrategias propuestas incurren en un tiempo de estimación exagerado, lo cual puede limitar su implementación en ambientes reales. Este trabajo introduce un esquema semi-supervisado que aprende a localizar patrones mitóticos partiendo de un conjunto limitado de datos. En una etapa inicial, la representación es utilizada para identificar falsos patrones mitóticos, que complementan la representación y permiten propagar pseudo-etiquetas, con su valor de probabilidad en el restante conjunto de entrenamiento. Las muestras falsas positivas y falsas negativas resultantes, se consideran aquí más desafiantes y provechosas para el ajuste de la representación. El enfoque propuesto fue validado con el conjunto de datos público ICPR, logrando resultados competitivos de 0,74 de precisión y 0,78 de sensibilidad. Además, el enfoque propuesto logra un tiempo medio de inferencia de 5,21 segundos (en un lote de 240), mientras que otros enfoques tardan un promedio de 30 minutos.

* Trabajo de grado

** Facultad de Ingenierías Fisicomecánicas. Escuela de Ingeniería de Sistemas e Informática. Director: Fabio Martínez Carrillo. Codirector: David Edmundo Romo Bucheli.

ABSTRACT

TITLE: SEMI-SUPERVISED DEEP LEARNING METHOD FOR THE IDENTIFICATION OF MITOSES IN HISTOPATHOLOGICAL IMAGES. *

AUTHOR: SANTIAGO ANDRÉS CASTRO DUITAMA **

KEYWORDS: Mitosis, Deep learning, Semi-supervised approach, Histological samples, Cell nuclei, Convolutional networks.

DESCRIPTION: Breast cancer is the leading cause of cancer deaths in women worldwide. Detection, counting and characterization of mitosis is one of the most predominant biomarkers of the disease that allows diagnosis and quantification of cancer aggressiveness and estimation of prognosis. However, mitosis localization remains a challenge, even for expert pathologists, where interobserver variability of up to 20% is reported, with typical confounding between healthy and apoptotic cells. Computational strategies have been proposed in the state of the art to support and support the task of mitosis detection, with remarkable results for deep representations that allow to encompass a wide visual variability of mitotic cells, in discriminative tasks. These strategies, however, remain dependent on many labeled observations, the textures observed in specific datasets, which may limit the representation and bias the classification. In addition, many of the proposed strategies incur exaggerated estimation time, which may limit their implementation in real environments. This work introduces a semi-supervised scheme that learns to locate mitotic patterns from a limited data set. In an initial stage, the representation is used to identify false mitotic patterns, which complement the representation and allow propagating pseudo-labels, with their probability value on the remaining training set. The resulting false-positive and false-negative samples are here considered more challenging and profitable for the fitting of the representation. The proposed approach was validated with the public ICPR dataset, achieving competitive results of 0,74 accuracy and 0,78 sensitivity. In addition, the proposed approach achieves an average inference time of 5,21 seconds (on a batch of 240), while other approaches take an average of 30 minutes.

* Bachelor Thesis

** Facultad de Ingenierías Fisicomecánicas. Escuela de Ingeniería de Sistemas e Informática. Advisor: Fabio Martínez Carrillo. Co-advisor: David Edmundo Romo Bucheli

INTRODUCCIÓN

Según la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (IARC, por sus siglas en inglés), en el transcurso del año 2020 el cáncer fue responsable de aproximadamente diez millones de muertes en todo el mundo ¹. En particular, el cáncer de mama reporta una incidencia mayor a 2,26 millones de casos reportados a nivel mundial². En Colombia, solamente este cáncer reportó 12,197 casos durante el 2020, siendo el de mayor incidencia y mortalidad en mujeres². En general, el cáncer está relacionado con un incremento en la cantidad de mitosis, que corresponde al proceso de división celular y copia de las instrucciones del ADN ³. El incremento de mitosis se debe a anomalías, tales como los defectos en los genes promotores del crecimiento, los cuales se acumulan creando células que se reproducen a grandes velocidades y son inmunes a los procesos naturales que deben eliminarlas (apoptosis) ³. Por lo tanto, la multiplicación desproporcionada de células cancerosas conlleva a la formación de tumores malignos que pueden conducir a la muerte del paciente.

En este sentido, el diagnóstico y la detección del cáncer de mama en una etapa temprana es un factor determinante en la reducción de la tasa de mortalidad hasta en un 40% ⁴. Uno de los principales estándares de valoración de la enfermedad consiste en la localización, el recuento y caracterización de células mitóticas, apoyado por la inspección visual. Esta estrategia constituye uno de los principales biomarcadores para ayudar al diagnóstico precoz ya que está directamente relacionado con el pronóstico de los tumores ⁵. Este recuento se hace sobre observaciones histológicas,

¹ OMS. *Control de cancer*. 2020.

² International Agency for Research on Cancer. *Cancer Today*. 2020.

³ National Human Genome Research Institute. *Cancer*. Jul. de 2022.

⁴ OMS. "OMS | Control del cáncer: Detección temprana". En: *WHO* (2007).

⁵ Chao Li et al. "DeepMitosis: Mitosis detection via deep detection, verification and segmentation networks". En: *Medical Image Analysis* 45 (2018), págs. 121-133. DOI: 10.1016/j.media.2017.

donde las células afectadas presentan tinciones fuertes y características morfológicas como la ausencia de membrana nuclear. Esta caracterización no es una tarea fácil debido a que existe una marcada variabilidad en las características observadas de celulares mitóticas. Además, en esta escala de observación, existe una marcada similitud entre los núcleos celulares en condiciones normales, células en estado de apoptosis, organelos presentes en la muestra y las células en fases mitóticas⁶. Los núcleos mitóticos también pueden ser fácilmente confundidos con otros artefactos de la imagen (como manchas azules y púrpuras, producto de la tinción hematoxilina-eosina utilizada para resaltar estructuras ácidas del tejido). Incluso en etapas avanzadas del proceso mitótico, el núcleo se puede observar cómo regiones separadas que pueden ser confundidos con núcleos independientes⁷. Sumado a todo lo anterior, estas células anormales pueden representar menos del 9% del total de células observadas en una imagen⁸. En consecuencia, este procedimiento de identificación, caracterización y conteo es una tarea extremadamente compleja, tediosa y altamente subjetiva, que conlleva a variabilidad en el diagnóstico y múltiples errores operativos durante su desarrollo⁹.

Es así que en la literatura se han reportado mecanismos y estrategias computacionales, claves para dar soporte al diagnóstico. De hecho, en el estado del arte se han reportado una gran variedad de métodos dedicados a la identificación, detección y caracterización de células mitóticas, que van desde descriptores de imágenes con-

12.002.

- ⁶ Tahir Mahmood et al. "Artificial Intelligence-Based Mitosis Detection in Breast Cancer Histopathology Images Using Faster R-CNN and Deep CNNs". En: *Journal of Clinical Medicine* 9.3 (2020), pág. 749. DOI: 10.3390/jcm9030749.
- ⁷ Dan C. Cireşan et al. "Mitosis detection in breast cancer histology images with deep neural networks". En: *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. Vol. 8150 LNCS. PART 2. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013, págs. 411-418. DOI: 10.1007/978-3-642-40763-5_51.
- ⁸ Bergers E et al. "The influence of fixation delay on mitotic activity and flow cytometric cell cycle variables". En: *Human pathology* 28.1 (1997), págs. 95-100. DOI: 10.1016/S0046-8177(97)90286-0.
- ⁹ Shaimaa Al-Janabi et al. "Evaluation of Mitotic Activity Index in Breast Cancer Using Whole Slide Digital Images". En: *PLoS ONE* 8.12 (2013). DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0082576.

vencionales hasta enfoques basados en aprendizaje de máquina. Recientemente, se ha tomado ventaja de representaciones profundas y convolucionales para obtener descriptores robustos de las células mitóticas. Los enfoques particulares empleados en estas arquitecturas se centran en problemas de localización y detección de regiones, involucrando arquitecturas que no solamente hacen un modelo convolucional y jerárquico de los segmentos de la imagen, sino que a su vez incluyen información de la localización de las células mitóticas ⁷⁶. A pesar de que estos enfoques han tenido buenos resultados en la detección, sigue siendo un desafío para los métodos automáticos diferenciar los núcleos mitóticos de los no mitóticos, como también, las diferentes estructuras del mismo color que no corresponden a la mitosis. Es común que estos modelos de identificación automática produzcan un alto número de falsos positivos y su caracterización es aún un problema abierto en la comunidad de imágenes médicas, proponiendo cada día nuevos retos y estrategias computacionales para soportar la tarea ¹⁰.

En este trabajo se presenta una estrategia para la localización de patrones mitóticos, siguiendo un esquema de entrenamiento semi-supervisado, que permite ser eficiente en la estimación de regiones sospechosas, adaptabilidad ante nuevas muestras y uso eficiente de los datos de entrenamiento disponibles. La estrategia propuesta parte de una representación obtenida con un núcleo convolucional de tipo Yolov5, que bajo un conjunto limitado de datos de entrenamiento, busca inicialmente ejemplos negativos desafiantes, los cuales complementan el dataset y forman un conjunto binario de etiquetas. La representación ajustada es propagada en diferentes iteraciones, sobre el resto de muestras de entrenamiento. En cada interacción, son seleccionadas las muestras más desafiantes del conjunto de datos (ejemplos falsos positivos y falsos negativos), así como las muestras con baja probabilidad de predicción. Con estos subconjuntos, la arquitectura de localización es re-entrenada y la representación es ajustada. La metodología propuesta muestra ser robusta, utilizando apenas el 60 % de datos de entrenamiento, y siguiendo apenas 3 iteraciones. Además, la arquitectura seleccionada es lo suficientemente rápida para generar 240

¹⁰ Informe: CÁNCER DE MAMA Y CUELLO UTERINO.

predicciones en 5 segundos, siendo una característica favorable para su implementación en un escenario clínico.

1. MARCO TEÓRICO Y TRABAJOS PREVIOS

Esta sección presenta una descripción de los fundamentos teóricos que se tomaron en cuenta para el desarrollo de este trabajo, los cuales requieren una exposición de las arquitecturas de aprendizaje profundo dedicadas a la detección de objetos, así como también abordar los conceptos básicos del área del conocimiento donde se pretende hacer la contribución. También, en la última sección se presentará un breve acercamiento al estado del arte que enmarca la propuesta y el objetivo planteado.

1.1. REPRESENTACIONES PROFUNDAS PARA DETECCIÓN DE OBJETOS

Las representaciones profundas han ganado ventaja en múltiples dominios del tratamiento de datos e inteligencia artificial, obteniendo los mejores resultados en el estado del arte, en tareas tales como la clasificación, la regresión y la detección de objetos. En esencia, estas arquitecturas se componen de múltiples capas compuestas por unidades mínimas llamadas neuronas, las cuales aprenden una combinación no lineal y jerárquica para representar un proceso complejo, utilizando un conjunto de datos de entrenamiento ¹¹. Particularmente en el dominio de las imágenes, existen arquitecturas convolucionales (CNN) que explotan relaciones locales y aprenden características evolutivas para representar patrones visuales. En los últimos años, también se han utilizado estas representaciones para hacer no solo una clasificación de los objetos observados, sino además una localización de esta instancia de interés. Estas arquitecturas son las más interesantes para nuestro propósito, y a continuación describiremos algunos de las redes que pueden constituir nuestra línea base de conocimiento.

1.1.1. FASTER-RCNN (Red neuronal basada en región más rápida). La principal contribución de esta arquitectura es una red de propuesta de regiones o RPN

¹¹ Jianqing Fan, Cong Ma y Yiqiao Zhong. "A Selective Overview of Deep Learning". En: *Statistical Science* 36.2 (2019). arXiv: 1904.05526.

(por sus siglas en inglés: *regional proposal network*). La RPN toma los mapas de características de la imagen como entrada y genera un conjunto de propuestas de posibles objetos, donde cada uno tiene asociado una puntuación de objetividad. El funcionamiento de esta arquitectura inicia en la extracción de los mapas de características a través de una CNN. La RPN utiliza una ventana deslizante sobre estos mapas de características y en cada ventana se generan k cuadros de anclaje de diferentes formas y tamaños. Para cada cuadro de anclaje k_i se predicen 2 cosas: La primera es la probabilidad de que k_i sea un objeto, y la segunda, es el regresor del cuadro delimitador para ajustar mejor los anclajes al objeto. Estos cuadros delimitadores de diferentes formas y tamaños son pasados a la capa de agrupación de regiones de interés (RoI) para que esta tome cada propuesta y la recorte con el objetivo que cada una contenga un objeto, es decir, genera los mapas de características de tamaño fijo para cada ancla. Finalmente, estos nuevos mapas de características son pasados por una capa completamente conectada y una capa de regresión lineal, las cuales se encargaran de clasificar el objeto y predecir los cuadros delimitadores de los objetos identificados¹². En la figura 1 se ilustra esta arquitectura y sus principales componentes.

1.1.2. YOLO (Solo se mira una vez) . Esta arquitectura utiliza una única red convolucional totalmente conectada, la cual preserva las referencias espaciales de regiones de entrada a lo largo de la arquitectura. Inicialmente, la imagen de entrada es dividida en una cuadrícula de celdas con tamaño $S \times S$, por cada objeto de interés presente en la imagen. Esta cuadrícula tendrá la correspondencia a lo largo de la red, permitiendo tener una referencia específica en el vector de salida con referencia a localizaciones en la entrada. Cada celda predice una cantidad B de cuadros delimitadores y la probabilidad de clase C . La predicción del cuadro delimitador B_i de una celda se compone de 5 elementos: $(x, y, w, h, confianza)$. Las coordenadas (x, y) representan el centro del cuadro B_i en relación con la ubicación de la celda de la cuadrícula. Las coordenadas (x, y) como la altura h y el ancho w

¹² Shaoqing Ren et al. "Faster R-CNN: Towards Real-Time Object Detection with Region Proposal Networks". En: (). arXiv: 1506.01497v3.

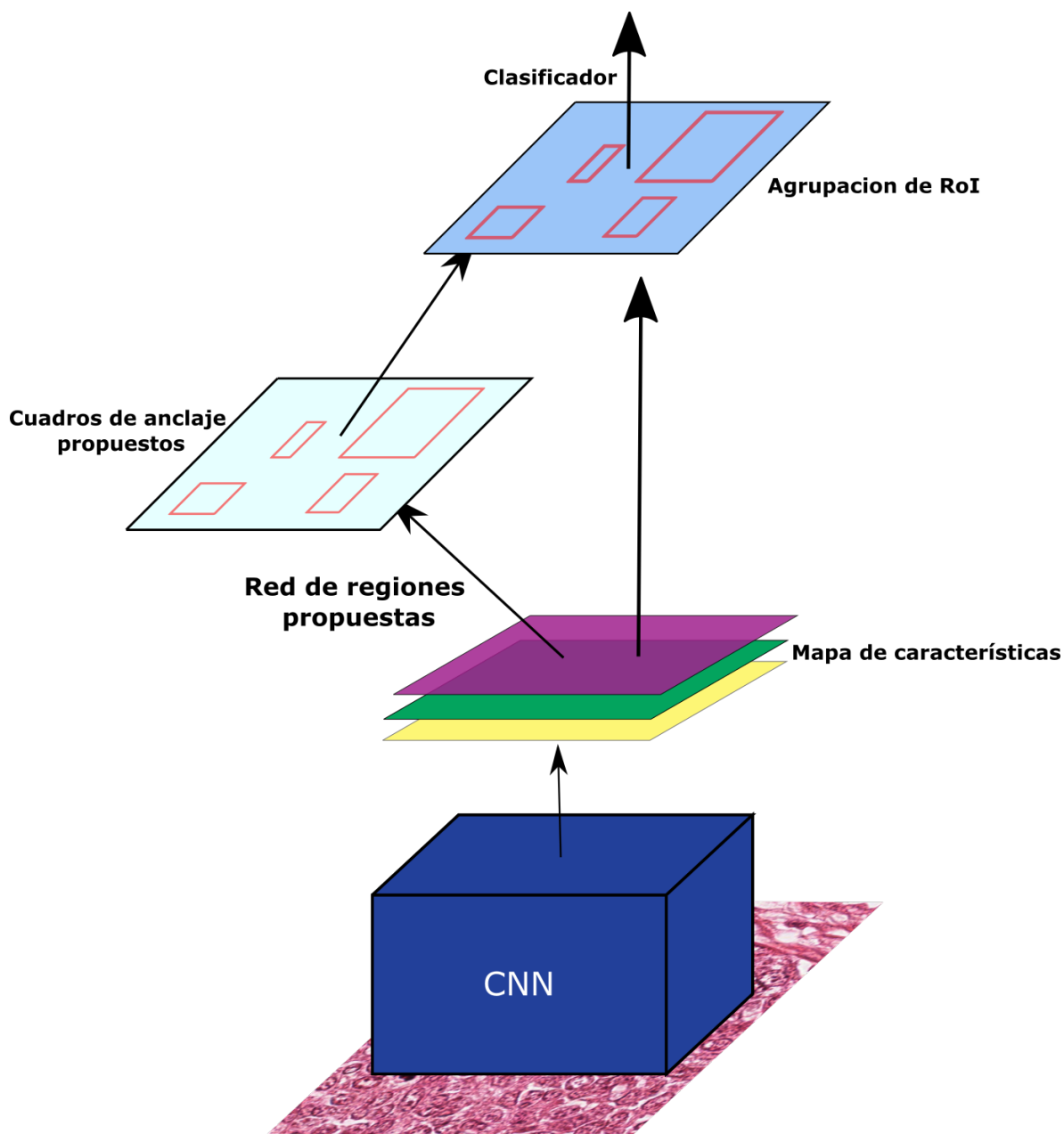


Figura 1. Esquema de la Arquitectura Faster-RCNN donde una red convolucional se encarga de la extracción de mapas de características de la imagen y son pasadas como entrada a la RPN para la creación de las posibles regiones de detección de los objetos. Estas regiones propuestas son la entrada de la capa RoI que generará los mapas de características de tamaño fijo para finalmente ser pasados como entrada al clasificador y regresor que entregará la predicción final.

son medidas normalizadas entre $[0, 1]$. Finalmente, el elemento *confianza* se define como: $P(O) * IOU(pred, verdad)$ donde $P(O)$ es la probabilidad que haya un objeto de interés en el cuadro delimitador B_i y $IOU(pred, verdad)$ es la métrica de intersección sobre unión que mide la precisión de la detección. Con estos elementos se pretende que de no existir ningún objeto en B_i , la puntuación de confianza debe ser cero. De lo contrario, queremos que la puntuación de confianza sea igual a la intersección sobre la unión (IOU) entre B_i y la región real. Finalmente, se une la clasificación de los objetos y la predicción de los cuadros delimitadores para dar una salida codificada de tamaño $S \times S \times B \times (5 + \text{número de clases})$ que será la entrada del algoritmo de supresión máxima que se encargará de descartar los cuadros delimitadores con bajos niveles de *confianza*, y luego encontrar el mejor cuadro delimitador que se ajuste al objeto de interés¹³. En la figura 2 se ilustra el esquema general de funcionamiento de la arquitectura YOLO.

1.2. APRENDIZAJE SEMI-SUPERVISADO

La representación de patrones visuales complejos utilizando estrategias de aprendizaje profundo son hoy en día el estado del arte en diversas aplicaciones. Sin embargo, la representación efectiva de estos patrones está sujeto a una cantidad suficiente de muestras anotadas para lidiar con la variabilidad del problema. Además, un número considerable de muestras anotadas, en este esquema típicamente supervisado y discriminativo, permite ajustar arquitecturas más profundas y obtener una mejor representación del problema.

Sin embargo, este hecho en el dominio médico resulta una limitación, teniendo en cuenta las dificultades para hacer anotaciones en datos por personal especializado y la conocida subjetividad entre expertos. Por lo tanto, las representaciones aprendidas pueden estar sujetas al sesgo particular de un experto, que conduce a costos en procedimientos, reintervención de pacientes o consecuencias mucho más dramáticas en la calidad de vida de los pacientes. Es por ello, que hoy en día en inteligencia

¹³ J. Redmond et al. "You Only Look Once: Unified, Real-Time Object Detection". En: *arXiv:1506.02640v5* (2016).

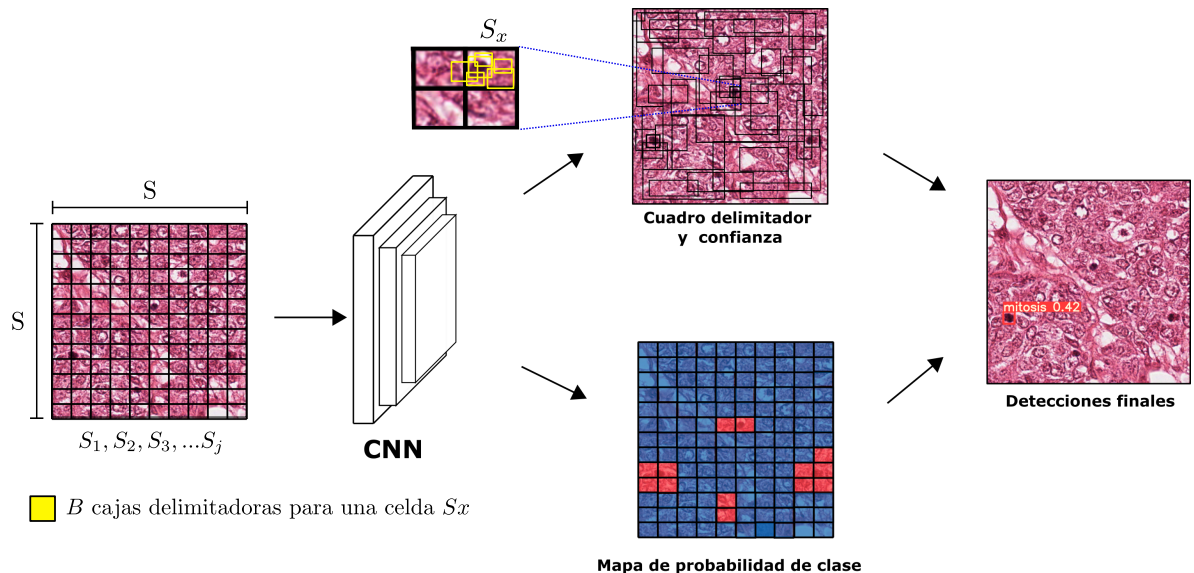


Figura 2. Esquema de funcionamiento de la Arquitectura YOLO donde la red teniendo la imagen dividida en celdas de tamaño $S \times S$ genera una predicción de B cuadros delimitadores por cada celda, esta predicción está compuesta por la confianza y la probabilidad de clase que son pasadas por el algoritmo de supresión máxima que se encargara de elegir la caja ganadora por objeto detectado.

artificial se exploran alternativas débilmente supervisadas que permitan aprovechar las ventajas del aprendizaje profundo, pero sin requerimientos excesivos relacionados con el conjunto de datos. Estas estrategias pretenden ser viables en un dominio clínico, con características de ajuste continuo y aprovechamiento del conjunto mínimo de muestras dadas en cada contexto.

Por ejemplo, el aprendizaje semi-supervisado es un tipo de aprendizaje automático que en su entrenamiento puede hacer uso tanto de datos etiquetados como no etiquetados. En este caso, se considera un conjunto de datos reducidos que permiten aprender una representación básica, la cual a su vez permite generar anotaciones al resto de conjunto de datos para construir un espacio topológico coherente con el problema del dominio particular ¹⁴. Una vez que la representación propaga las anotaciones, las etiquetas con mayor confianza son utilizadas para ajustar la representación profunda, y así sucesivamente ir descubriendo el espacio de los datos.

¹⁴ Olivier Chapelle, Bernhard Schölkopf y Alexander Zien. *Semi-Supervised Learning*. Inf. téc.

Un esquema típico de aprendizaje semi-supervisado es ilustrado en la figura 3. Esta estrategia ha permitido, entre otras, a reducir el número de datos etiquetados necesarios para el aprendizaje, pero además evitando el sesgo de las anotaciones. Adicionalmente, se ha demostrado que haciendo uso del aprendizaje semi-supervisado se puede mejorar en gran medida la exactitud de un modelo ¹⁵, mejorando la forma en que la red puede diferenciar muestras complejas donde las clases no presentan notables diferencias.

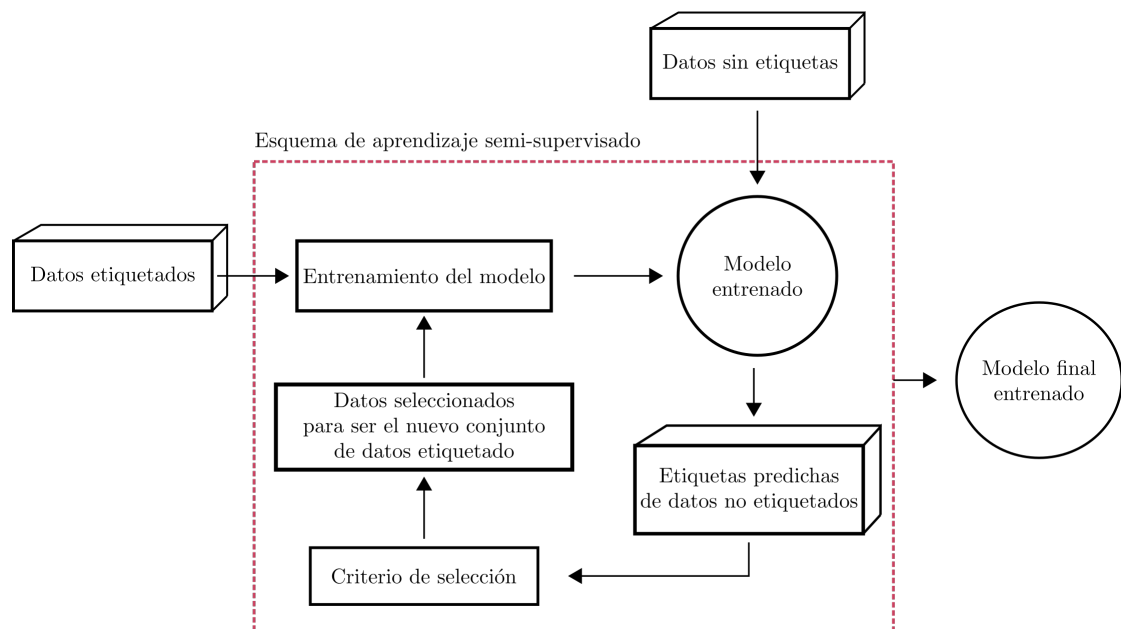


Figura 3. Esquema de aprendizaje semisupervisado donde un conjunto de datos no etiquetados es predicho por una red entrenada con datos etiquetados, para pasar por un proceso de re-entrenamiento que ajustará la representación profunda.

En la literatura, estos esquemas semisupervisados han llamado la atención y se han abordado diferentes soluciones desde esta perspectiva. De hecho, hoy en día se pueden identificar dos esquemas de aprendizaje semisupervisado que son el inductivo y transductivo. Recordemos que en la clasificación supervisada, la muestra

¹⁵ Urjita Thakar, Vandan Tewari y Sameer Rajan. "A higher accuracy classifier based on semi-supervised learning". En: *Proceedings - 2010 International Conference on Computational Intelligence and Communication Networks, CICN 2010*. 2010, págs. 665-668. DOI: 10.1109/CICN.2010.137.

de entrenamiento está totalmente etiquetada, por lo que siempre se está interesado en el rendimiento en los futuros datos de prueba. Sin embargo, en la clasificación semi-supervisada, la muestra de entrenamiento contiene datos sin etiquetar. Por lo tanto, existen dos objetivos distintos, el primero es predecir las etiquetas en los futuros datos de prueba, y el segundo es predecir las etiquetas en las instancias no etiquetadas de la muestra de entrenamiento ¹⁶. A continuación se detallarán estos esquemas de trabajo semi-supervisado

- **Aprendizaje semi-supervisado inductivo.** En este esquema particular de aprendizaje semi-supervisado, se considera la muestra de entrenamiento $\{X_i, Y_i\}_{i=1}^l$ que representa el conjunto de datos etiquetados en la etapa l , y el conjunto $\{X_j\}_{j=l+1}^{l+u}$ que representa el conjunto de datos sin etiquetar desde la etapa $l + 1$. Entonces, el aprendizaje semisupervisado inductivo aprende la función $f : \chi \mapsto \gamma$, por lo que se espera que f sea un buen predictor de datos futuros, más allá de $\{X_j\}_{j=l+1}^{l+u}$. Al igual que el aprendizaje supervisado, se puede estimar el rendimiento de los datos futuros usando el conjunto de datos de prueba $\{X_k, Y_k\}_{k=1}^m$ que no está disponible durante el entrenamiento.
- **Aprendizaje semi-supervisado transductivo.** En este esquema se tiene la muestra de entrenamiento $\{X_i, Y_i\}_{i=1}^l$ representando los datos etiquetados, y el conjunto $\{X_j\}_{j=l+1}^{l+u}$ representando los datos sin etiquetar hasta la etapa j . En este caso, el aprendizaje semisupervisado transductivo aprende la función $f : \chi^{l+u} \mapsto \gamma^{l+u}$, por lo que se espera que f sea bueno prediciendo los datos no etiquetados $\{X_j\}_{j=l+1}^{l+u}$. Es de destacar que f se define únicamente en la muestra de entrenamiento dada y no se requiere para hacer predicciones más allá de esta muestra; esto hace que sea una función más simple.

¹⁶ Xiaojin Zhu y Andrew B. Goldberg. "Introduction to Semi-Supervised Learning". En: <https://doi.org/10.2200/S00196ED1V01Y200906AIM006> 6 (jun. de 2009), págs. 1-116. DOI: 10.2200/S00196ED1V01Y200906AIM006.

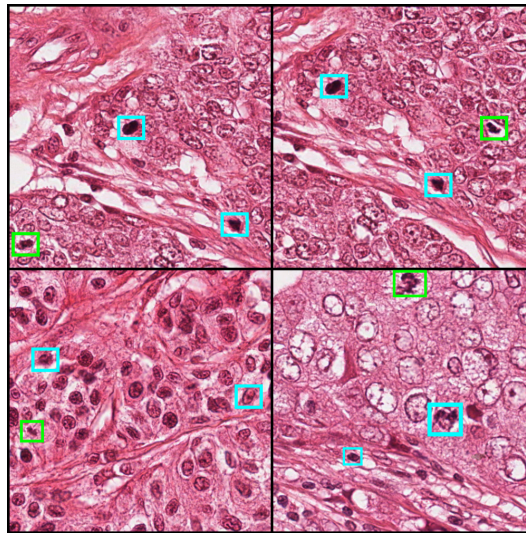
1.3. MITOSIS OBSERVADA DESDE MUESTRAS HISTÓLOGICAS

El diagnóstico definitivo del cáncer es llevado a cabo en biopsias, donde muestras histológicas (tejido observado a través del microscopio) permiten evidenciar el comportamiento anormal de células en un tejido maligno ¹⁷. Para el análisis de muestras histológicas durante el diagnóstico del cáncer se hace uso de la tinción hematoxilina y eosina (H & E). La hematoxilina tiñe de violeta azulado los ribosomas, la cromatina (material genético) dentro del núcleo y otras estructuras. La eosina tiñe de rosa anaranjado o rojizo el citoplasma, la pared celular, el colágeno, el tejido conjuntivo y otras estructuras que rodean y sostienen la célula. Esta representación en color es clave para los expertos cuando se está realizando la diferenciación tanto de estructuras celulares como de fases de comportamiento de las mismas.

Uno de los intereses particulares de este proyecto se centra en la caracterización de estructuras de color violeta azulado que representan los núcleos celulares, en fases mitóticas, como también los núcleos celulares normales ¹⁷. Durante el proceso de mitosis, las células replican sus cromosomas para posteriormente secretarlos, obteniendo como resultado dos núcleos idénticos como preparación para la división celular. Los patólogos buscan en la muestra células que en su interior contengan dos núcleos y, por lo tanto, se encuentren en fase mitótica. A pesar del reconocido proceso anormal mitótico, su observación sobre placas histológicas es desafiante, inclusive para expertos patólogos. Es el caso de P Robbins que en su estudio de concordancia interobservador para la clasificación de carcinomas de mama ¹⁸ reportó que en el conteo de mitosis existe porcentaje de desacuerdo de 19 % a 27 % en 50 muestras de diferentes pacientes. De hecho, estas células representan menos del 9 % de una imagen observada. Para ilustrar esta complejidad, en la Figura 4 se ilustran dos ejemplos de placas histológicas con muestras de células mitóticas.

¹⁷ *Técnica histológica | Histología y biología celular, 3e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical.*

¹⁸ P. Robbins et al. "Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement". En: *Human pathology* 26 (8 1995), págs. 873-879. DOI: 10.1016/0046-8177(95)90010-1.



■ Células en fase de mitosis ■ Células no mitóticas

Figura 4. Muestras histológicas donde se ve las pocas diferencias que hay entre células en fase de mitosis y células en condiciones normales.

1.4. DETECCIÓN COMPUTACIONAL DE MITOSIS

El soporte de herramientas computacionales en la detección mitosis es una tarea primordial para reducir la subjetividad entre expertos y lograr una detección eficaz de la enfermedad. Debido a esta importancia, en la literatura se reportan una amplia variedad de estrategias computacionales, que han pretendido soportar este proceso. En una fase inicial, se destaca un conjunto de herramientas que utilizan ingeniería de características o descriptores visuales que se diseñan específicamente para modelar primitivas visuales que tienen correlación con el problema. Por ejemplo, Irshad, H *et. al.*¹⁹ propusieron un sistema en dos fases, en la cual, la primera fase realiza una detección de posibles candidatos mitóticos haciendo uso del Laplaciano de Gauss, la umbralización, la morfología y el modelo de contorno activo en la imagen, buscando contornos azules para segmentar y elegir posibles candidatos. Luego, en la segunda fase, toman cada candidato y obtienen 143 características

¹⁹ Humayun Irshad. "Automated mitosis detection in histopathology using morphological and multi-channel statistics features". En: *Journal of Pathology Informatics* 4.1 (2013), pág. 10. DOI: 10.4103/2153-3539.112695.

que incluyen las obtenidas por estadísticas de primer y segundo orden, como también características morfológicas. Finalmente, estas características son pasadas a un clasificador de árbol de decisión para seleccionar los candidatos que sí son mitosis. Este trabajo mostró una eficacia en la captura de características de textura para la segmentación de células mitóticas. Sin embargo, presenta un bajo rendimiento en el momento de la detección y es muy costoso desde el punto de vista computacional. En cambio, Ashkan Tashk *et. al.*²⁰ propusieron un método de difusión anisotrópica bidimensional y procesado morfológico para la detección de candidatos. Luego, en este trabajo se hace una extracción de las características en las regiones mitóticas de la imagen usando un enfoque estadístico de estimación de máxima probabilidad para obtener la información del color. Finalmente, usando los vectores de características extraídos, usan una máquina de soporte vectorial (SVM) como método de clasificación. El uso de este método logró una mayor simplicidad computacional, un alto poder discriminativo, entre estructuras similares, y una invariabilidad a los cambios de escala de grises. No obstante, se ve afectado por cualquier rotación presente en la imagen y presenta una limitación al momento de captar información estructural. Por otra parte, Sommer *et al.* utilizaron características de forma e intensidad para distinguir entre células mitóticas y no mitóticas utilizando un clasificador SVM. Esta técnica demuestra un rendimiento de detección relativamente bajo en comparación con otras técnicas. Por el contrario, Paul *et al.* se centraron en el núcleo de la célula en su técnica propuesta ²¹, construyendo un vector enfocado en las características de intensidad del núcleo, la membrana nuclear y de la posible región del estroma que rodea a la célula. Utilizaron un clasificador de árbol aleatorio regenerativo que demostró un excelente rendimiento. Sin embargo, dicha técnica

²⁰ Ashkan Tashk et al. "An automatic mitosis detection method for breast cancer histopathology slide images based on objective and pixel-wise textural features classification". En: *IKT 2013 - 2013 5th Conference on Information and Knowledge Technology*. 2013, págs. 406-410. DOI: 10.1109/IKT.2013.6620101.

²¹ Angshuman Paul et al. "Regenerative random forest with automatic feature selection to detect mitosis in histopathological breast cancer images". En: *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. Vol. 9350. Springer Verlag, 2015, págs. 94-102. DOI: 10.1007/978-3-319-24571-3_12.

requiere importantes recursos computacionales, por lo que no puede ser usada en aplicaciones clínicas de forma práctica. Una limitación principal en estos trabajos es la baja capacidad para modelar la variabilidad de características de bajo nivel, siendo sensibles a pequeños cambios en sus descriptores.

Recientemente, los modelos de aprendizaje profundo son el estado de la técnica para apoyar la tarea de detección, caracterización y soporte en el recuento mitótico, proporcionando representaciones visuales robustas que hacen frente a la variabilidad de la apariencia. Por ejemplo, Dan *et al.*⁷ propusieron una red convolucional de agrupación máxima (MP-CNN) que opera sobre regiones más pequeñas, recuperando respuestas de correspondencias mitóticas para cada parche. El enfoque reporta un rendimiento de detección remarcado pero con un alto número de falsas detecciones. También, Chen *et al.*²² propone un par de redes para segmentar y clasificar patrones mitóticos en imágenes histopatológicas, con un inconveniente principal relacionado con la generalización del modelo para extender el estudio a imágenes de otras máquinas fuente. Además, estos enfoques presentan una limitación relacionada con el tiempo computacional que resulta poco realista para operar en escenarios clínicos. Por el contrario, Chao Li *et al.* implementó una FASTER R-CNN con un VGG-16 como columna vertebral convolucional para definir las candidaturas mitóticas, mientras que un Resnet-50 adicional clasifica dichas regiones⁵. Esta propuesta consigue una notable mejora del tiempo computacional pero generando un porcentaje considerable de detecciones falsas. Para superar este problema, Cai *et al.* estudió una selección del Resnet-101, reportando una ganancia pero en conjuntos de datos específicos²³. Otras alternativas se han dedicado a reducir las muestras falsas-positivas, incluyendo clasificaciones adicionales entre las candidaturas²⁴, y

²² Hao Chen et al. *Mitosis Detection in Breast Cancer Histology Images via Deep Cascaded Networks*. Inf. téc. 1. 2016.

²³ De Cai et al. "Efficient mitosis detection in breast cancer histology images by RCNN". En: *Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging*. Vol. 2019-April. IEEE Computer Society, 2019, págs. 919-922. DOI: 10.1109/ISBI.2019.8759461.

²⁴ Veena Dodballapur et al. "Mask-driven mitosis detection in histopathology images". En: *Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging*. Vol. 2019-April. IEEE Computer Society, 2019, págs. 1855-1859. DOI: 10.1109/ISBI.2019.8759164.

también utilizando estrategias de votación a partir de representaciones convolucionales múltiples ⁶. Más recientemente, Sohail *et al.* introducen un sofisticado flujo de trabajo que incluye una etapa de preprocesamiento de la imagen, y una posterior caracterización morfológica de las regiones candidatas ²⁵. A continuación, se plantea un proceso de refinamiento de etiquetas para obtener pseudo etiquetas a partir de la composición de la imagen, lo que permite generalizar la metodología en un conjunto diverso de imágenes. A partir de dicho subconjunto de imágenes se representa con modelos convolucionales e incluyendo muestras positivas y negativas para generar las predicciones finales. Además, se utiliza una batería de clasificadores para generar la predicción mediante una estrategia de multivoto. Sin embargo, este enfoque es sensible a una adecuada caracterización geométrica y morfológica de las células para seleccionar adecuadamente las candidaturas positivas y malignas. Además, la metodología es computacionalmente costosa, con una gran cantidad de etapas que dificultan la identificación de la contribución de cada una de ellas. En busca de mejores resultados y uso de métodos novedosos en el estado del arte del aprendizaje profundo, Lei *et al.*²⁶ usa redes convolucionales que extraen características de alto nivel de la mitosis para detectar potenciales candidatos mitóticos, posteriormente usan módulos de atención espacial que recodifican las características que modelan la mitosis con el objetivo que la red aprenda estas características de forma más eficiente, finalmente las predicciones de potenciales regiones con candidatos mitóticos sirven como entrada a una red de múltiples ramas que refina la regresión del cuadro delimitador y posteriormente hace una clasificación binaria de la mitosis. A pesar de que este método presenta un factor diferenciador al no usar un post-procesamiento estadístico a las detecciones, remplazándolo con un enfoque en el cual prima el rendimiento de la red convolucional, sigue siendo computacionalmente costoso al usar múltiples redes en su arquitectura para resolver el problema. Al contrario, Nair

²⁵ Anabia Sohail et al. "A multi-phase deep CNN based mitosis detection framework for breast cancer histopathological images". En: *Scientific Reports 2021 11:1 11* (1 mar. de 2021), págs. 1-18. DOI: 10.1038/s41598-021-85652-1.

²⁶ Haijun Lei et al. "Attention-Guided Multi-Branch Convolutional Neural Network for Mitosis Detection from Histopathological Images". En: *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics 25* (2 feb. de 2021), págs. 358-370. DOI: 10.1109/JBHI.2020.3027566.

et al. presenta en su trabajo ²⁷ un enfoque que busca una detección más rápida que se ajuste a escenarios clínicos realistas y hace uso de la red convolucional YOLOv4 entrenada de forma supervisada en el conjunto de datos MITOS-ATYPIA-14, a pesar de su notable rendimiento en tiempo de inferencia presentaba problemas en la detección, ya que el conjunto de datos se encuentra desbalanceado y las marcaciones de falsas mitosis no son representaciones significativas, haciendo que las características aprendidas de esta clase no sean un factor que ayude en la diferenciación de la mitosis, al contrario, generan ruido que empeora el rendimiento de la detección.

²⁷ Lekha S. Nair et al. "Mitotic Nuclei Detection in Breast Histopathology Images using YOLOv4". En: *2021 12th International Conference on Computing Communication and Networking Technologies, ICCNT 2021* (2021). DOI: 10.1109/ICCCNT51525.2021.9579969.

2. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Según la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (IARC, por sus siglas en inglés), durante el año 2020 el cáncer fue responsable de aproximadamente diez millones de muertes en todo el mundo ¹. A pesar de los esfuerzos que se han venido desarrollando en el área médica, aún no existe una cura definitiva para esta enfermedad. Sin embargo, se ha demostrado que la detección del cáncer en una etapa temprana es un factor determinante en la reducción de la tasa de mortalidad, por ejemplo en el cáncer de mama hasta en un 40 % ⁴.

En el proceso de diagnóstico de cáncer a un paciente, el recuento de células mitóticas es uno de los biomarcadores más importantes, debido a que el incremento de la actividad mitótica está directamente relacionada con el pronóstico de los tumores ⁵. No obstante, la identificación de células que se encuentran en mitosis es una tarea compleja, donde se observa una alta variabilidad en las estructuras celulares. Además, estas células presentan algunas similitudes en las características morfológicas de los núcleos celulares en condiciones normales ⁶. Los núcleos mitóticos también pueden ser fácilmente confundidos con otros artefactos de la imagen (como manchas azules y púrpuras, producto de la tinción hematoxilina-eosina utilizada para resaltar estructuras ácidas del tejido). Incluso en etapas avanzadas del proceso mitótico, se puede revelar el núcleo como regiones separadas que pueden ser confundidos con núcleos independientes y ser contado como problemas mitóticos ⁷. Aunque existen varias propuestas para la detección automatizada de mitosis, aún existen limitaciones para su apropiada caracterización y modelamiento. De hecho, hoy en día existen diferentes propuestas en el estado del arte, que intentan distinguir entre regiones y apoyar la localización de regiones mitóticas. Sin embargo, estas estrategias pueden estar sesgadas por el aprendizaje discriminativo y la información del dispositivo de captura. También, muchas de estas estrategias implementan diversas fases de procesamiento, lo que involucra inferencias con latencias significativas de tiempo. Esto, sin duda, hace que la implementación en escenarios clínicos no sea realista. Además, muchas de las limitaciones están relacionadas con la detección de

falsos positivos que pueden sesgar el soporte en el análisis. Además, estas técnicas presentan problemas para ser generalizables a diferentes modelos de captura, y escenarios de visualización.

3. OBJETIVOS

Objetivo general

- Desarrollar un método de aprendizaje profundo bajo un esquema semi-supervisado que permita la reducción de falsos positivos relacionados con mitosis en histopatología.

Objetivos específicos

1. Seleccionar un conjunto de imágenes histopatológicas que contengan marcaciones de mitosis por patólogos expertos.
2. Implementar una estrategia computacional para la detección de patrones visuales mitóticos.
3. Definir un modelo de aprendizaje profundo semi-supervisado para reducir falsas detecciones automáticas usando pseudo-etiquetas autogeneradas.
4. Validar el modelo propuesto con respecto a la reducción de falsos positivos de mitosis.

4. METODOLOGÍA PROPUESTA

En este trabajo se presenta un enfoque semi-supervisado que se apoya en una regla de detección de ejemplos desafiantes (falsos positivos y negativos) en cada iteración, para lograr un esquema de localización efectiva de la mitosis, utilizando apenas el 60 % de los datos en entrenamiento. La metodología del esquema semi-supervisado propuesto es ilustrado en la figura 5. Así, en una etapa inicial se lleva a cabo una primera propagación supervisada para obtener regiones con altas similitudes visuales a la mitosis, que son entonces utilizadas como muestras negativas para complementar el conjunto de los datos (figura 5-A). Entonces, a partir de un entrenamiento iterativo semi-supervisado, se ajusta progresivamente una arquitectura YOLO. En cada iteración las pseudo-etiquetas etiquetadas de forma errónea, así como aquellas con bajo valor de probabilidad de la clase correspondiente, son seleccionadas para ajustar la representación. Es decir, se seleccionan las muestras más difíciles (falsos positivos y negativos) para volver a entrenar la red y conseguir una representación más generalizable y robusta. En cada interacción, el nuevo conjunto de entrenamiento impacta de forma regularizada la representación de detección de mitosis. En las siguientes subsecciones se detallan cada uno de los componentes incluidos en la presente propuesta.

4.1. YOLOV5 COMO NÚCLEO DE LA DETECCIÓN DE MITOSIS

La detección de patrones mitóticos, en placas histopatológicas, tiene grandes desafíos tanto por su reducido tamaño, con respecto al campo de captura de la imagen, como también con respecto a la alta similitud visual con otras regiones no-mitóticas. A pesar de los grandes avances reportados en el estado del arte para la localización, las estrategias dedicadas a la localización de mitosis en general se centran en alternativas ensambladas (uso de múltiples redes neuronales) y métodos exhaustivos de post-procesamiento, lo que resulta en estimaciones con alto costo computacional. En este trabajo hemos decidido utilizar una arquitectura YOLO, que bajo un esquema *end-to-end*, puede realizar estimaciones con un buen balance entre exactitud y

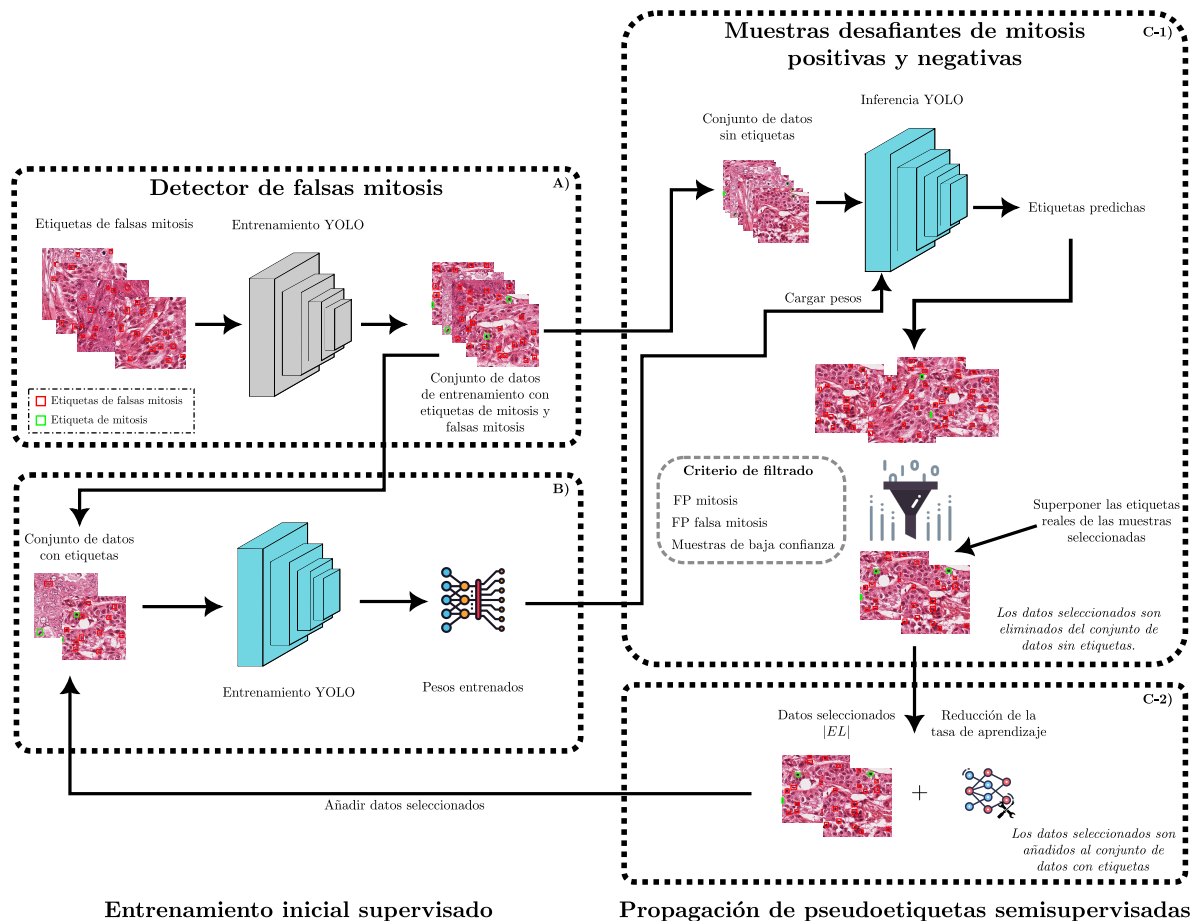


Figura 5. Esquema de entrenamiento débilmente supervisado propuesto. A) Esquema de creación de etiquetas de falsas mitosis. B) Esquema de entrenamiento débilmente supervisado. C-1) Selección de muestras desafiantes de mitosis positivas y negativas. C-2) Propagación de pseudo etiquetas semisupervisadas.

costo computacional para realizar las estimaciones de las regiones. Esta estrategia ha demostrado resultados competitivos en la tarea de detección e identificación de objetos, preservando las referencias espaciales de las regiones de entrada a lo largo de la arquitectura. En la figura 6 se ilustra como la arquitectura logra una delimitación de regiones de interés y finaliza con una detección de mitosis, iniciando el proceso de identificación de los posibles objetos en una cuadrícula que se mantiene durante toda la ejecución.

Particularmente, para el problema abordado, la muestra histológica se divide en una rejilla de tamaño $S \times S$. Durante el proceso de detección, en cada sub-región s_i

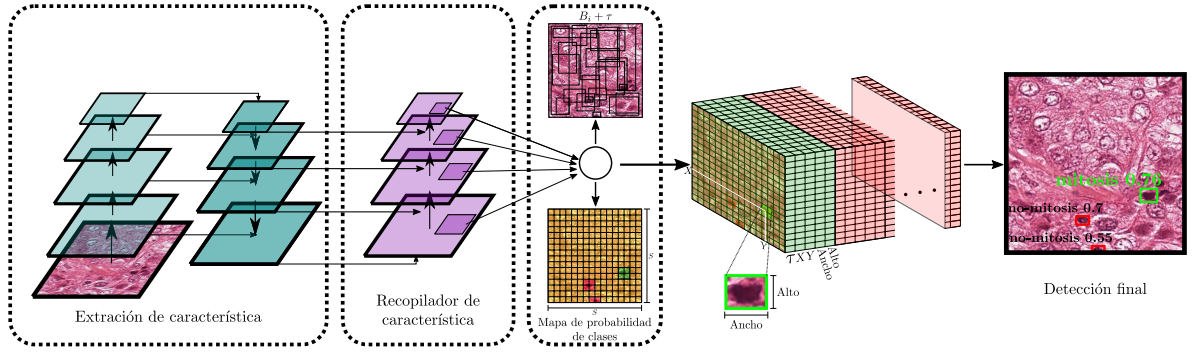


Figura 6. Esquema de la red YOLO utilizada en la metodología propuesta.

pueden existir una o varias cajas delimitadoras $\hat{B} = \{\hat{B}_1, \hat{B}_2, \dots, \hat{B}_N\}$. Estas cajas delimitadoras enmarcan el objeto de interés, en este caso patrones positivos y negativos para mitosis. Además, cada una de estas cajas delimitadoras podrán estar anotadas con dos etiquetas $y = \{m^+, m^-\}$, donde m^+ es la clase de mitosis, y m^- es la clase no-mitosis. En este caso, El vector de salida asociado a cada caja tiene una probabilidad de que la región sea mitosis $P(m^+)$ o de forma inversa de ser no-mitosis: $P(m^-) = 1 - P(m^+)$.

En cada celda S_i de la cuadrícula, se predice varias cajas delimitadoras \hat{B} en las que podría estar contenido un objeto de interés, con la respectiva probabilidad asociada $P(m^+)$. Entonces, cada caja delimitadora B_i está compuesta por sus coordenadas espaciales y un componente de confianza que se define como $\tau = P(O) * IOU(\hat{b}_i, B_i)$, donde $P(O)$ se define como la probabilidad de que exista un objeto de interés dentro de la caja delimitadora \hat{B}_i . Entonces, B_i es la etiqueta real, \hat{B}_i es la etiqueta predicha sobre la muestra procesada y $IOU(\hat{B}_i, B_i)$ es la métrica de intersección sobre unión que busca medir numéricamente que tan bien se ajusta el cuadro delimitador predicho con respecto al cuadro contenido en la etiqueta real y dependiendo de un umbral se concluye si la predicción se ajusta correctamente o no a la mitosis detectada.

Idealmente, cualquier caja delimitadora que no contenga una mitosis tendría que tener un $P(O)$ igual a 0, haciendo implícito que hay una probabilidad nula de que exista un objeto de interés en esa caja y, dando como resultado una confianza $\tau = 0$. Debido a que esta regla no se cumple, se establece un umbral sobre τ en donde toda

caja delimitadora \hat{B}_i que supere el valor establecido será añadida un conjunto de detecciones potenciales de objetos mitóticos y no mitóticos presentes en la imagen. Los objetos a detectar en la imagen pueden estar contenidos en varios cuadros delimitadores \hat{B}_i . Para seleccionar el mejor cuadro delimitador para cada objeto detectado, se utiliza el algoritmo de supresión no máxima (NMS), que toma todas las regiones propuestas sobre un mismo objeto y selecciona la región con mayor valor τ , concluyendo que esta es la mejor región para la mitosis o no-mitosis detectada. Durante el entrenamiento, la red convolucional aprende los patrones de textura que la mitosis presenta en su entorno, como las características de color y forma, que dan como resultado cajas delimitadoras más precisas \hat{B} que mejoran la detección de células en fase de mitosis y de artefactos no mitóticos. Sin embargo, el aprendizaje supervisado demostró no ser idóneo para que la red aprenda los suficientes parámetros, teniendo un rendimiento deficiente en la detección de mitosis debido a la complejidad del problema.

En este trabajo se adaptó la YOLOV5 la cual enriquece la representación convolucional al usar una base de representación basado en el modelo CSP (*Cross Stage Partial Network*), que utiliza múltiples escalas de las regiones de interés, usando diferentes códigos de apertura visual, lo que permite dar mayor soporte a las regiones que están presentes a través de las múltiples escalas. En nuestro caso, esta representación multiescala se traduce en una mejor descripción de los patrones mitóticos y no-mitóticos. Además, se añade el uso de un aumento de datos de mosaico, el cual consiste en hacer recortes de las muestras y rellenar el espacio con pedazo de otra muestra, evitando con esto el sobre aprendizaje del contexto de un conjunto de muestras particulares.

4.2. DETECTOR DE FALSAS MITOSIS

Uno de los principales desafíos en la detección de patrones mitóticos, es su alta similitud con otros patrones celulares, observados en placas histopatológicas. Además, la delineación y conteo de estas regiones es una tarea tediosa, por lo que los expertos se limitan a anotar solamente las regiones positivas para la mitosis. Por ejemplo, en el conjunto de datos públicos utilizado en este trabajo se ha logrado

tener anotaciones de mitosis, después de un acuerdo entre más de tres patólogos. Sin embargo, las regiones negativas o posibles falsas detecciones (sin acuerdo entre patólogos) no es reportado. En este sentido, el conjunto de datos es de una clase, limitando el carácter discriminativo de las representaciones computacionales aprendidas, o siendo un interrogante, cuáles son los mejores datos negativos, para direccionar un problema de clasificación binaria durante el aprendizaje.

Con el objetivo de balancear el conjunto de datos y crear patrones visuales similares a la mitosis, pero negativos, se decidió complementar el conjunto de datos con anotaciones de figuras no-mitóticas que tengan relación con células en estado de apoptosis, organelos presentes en la muestra que pueden llegar a ser confundidos con mitosis y núcleos celulares en condiciones normales. Para ello, se toma un conjunto $|N|$ de 220 etiquetas que fueron muestreadas manualmente sobre regiones celulares que presentan un parecido visual a la mitosis y en consecuencia pueden ser confundidas. Estas muestras son tomadas como base para entrenar una representación neuronal, que sirva como generador de muestras negativas en cada una de las etapas de entrenamiento de la metodología propuesta. De hecho, este conjunto inicial $|N|$ no es representativo en comparación con la cantidad de etiquetas de mitosis presentes en el conjunto de datos de entrenamiento, lo cual genera un desbalance en la cantidad de etiquetas de las clases y puede sesgar el aprendizaje del modelo.

Siendo así, en este trabajo se decidió hacer un aumento de datos controlado de patrones no-mitóticos, para generar un conjunto de datos balanceado, pero preservando siempre la selección de las muestras desafiantes, es decir, todas aquellas áreas que presentan similitudes visuales con la mitosis. Para ello, se tomó una representación de tipo YOLO $\phi_{\theta}^{-}(X)$ con pesos θ preentrenados en el conjunto de datos COCO 128. Entonces, la representación es ajustada para entrenar $\phi_{\theta}^{-}(X, |N|)$ donde $|N|$ son las 220 anotaciones de no-mitosis de las imágenes X , para generar subconjuntos de imágenes \hat{X} que preservan la similitud visual a patrones relacionados con apoptosis, organelos naturales de la muestra y núcleos celulares en condiciones normales. Cabe destacar que durante la generación de estas muestras se descartan aquellas que tienen una contradicción con marcaciones de mitosis, que pueden generar redundancia en las etiquetas. Este proceso es representado en la figura 5-A.

La representación de este proceso en el algoritmo 1 se inicia con un entrenamiento de la red $\phi_{\theta}^{-}(X, |N|)$ donde se genera la representación profunda de la no-mitosis representada por los pesos asociados a cada neurona θ_{non} (línea 1). Seguido a esto se hace un proceso de inferencia donde la red $\phi_{\theta_{non}}^{-}(D_{train})$ haciendo uso de los pesos aprendidos en el entrenamiento predice las representaciones visuales cercanas a la mitosis de todo el conjunto de datos de entrenamiento D_{train} , generando como resultado todas las etiquetas de no-mitosis representadas por \hat{m}_{train}^{-} del conjunto de datos D_{train} (línea 2). Como paso final del proceso se hace uso de la función *mitosisMerge* que teniendo como entrada el conjunto de anotaciones \hat{m}_{train}^{-} elimina todas aquellas que tengan alguna redundancia con las etiquetas de mitosis, generando como resultado el conjunto de etiquetas de dos clases M_{train} (línea 3).

4.3. SELECCIÓN DE MUESTRAS DESAFIANTES DE MITOSIS POSITIVAS Y NEGATIVAS

En los esquemas de entrenamiento semisupervisado se debe tener un conjunto de datos $|EL| = N$ que aumente progresivamente conforme se avanza en las etapas del entrenamiento. En nuestro método propuesto, cada etapa hace un aumento de $2N$ hasta un máximo de $5N$ ampliando la cantidad de datos etiquetados disponibles para el entrenamiento de cada etapa. En este trabajo resulta fundamental definir una estrategia de minado (un criterio de selección de nuevas muestras que sean significativas para la actualización de la red), las cuales no resulten ruidosas en el aprendizaje.

Por lo tanto, en este trabajo se definió una estrategia de selección de muestras desafiantes de las predicciones resultantes que fueron clasificadas como falsos positivos de cada clase para mapear muestras relevantes que ayudaran a la convergencia del esquema de aprendizaje. Durante la etapa de predicción del método propuesto representada en la figura 5-C-1 la representación YOLO $\phi_{\Theta_k}^k$ predice un grupo de anotaciones de mitosis \hat{m}^{+} y no-mitosis \hat{m}^{-} . Teniendo estas predicciones y las etiquetas reales, donde $y = \{0, 1\}$ tal que la clase 0 representa las etiquetas de mitosis y 1 las etiquetas de no-mitosis, se seleccionan todas las muestras en donde $NoMitFP = P(y = 0 | \hat{m}^{-}) \approx 1$ que representan los falsos positivos de no-mitosis, y

las muestras donde $MitFP = P(y = 0|\hat{m}^+) \approx 1$ que representan los falsos positivos de mitosis. Una vez seleccionadas todas las muestras se eligen N de forma aleatoria para ser agregadas a $|EL|$. En caso de que las muestras $NoMitFP$ y $MitFP$ no sean suficientes, se toman $N - (NoMitFP + MitFP)$ muestras de baja confianza τ de las etiquetas \hat{m}^+ .

4.4. PROPAGACIÓN DE PSEUDOETIQUETAS SEMISUPERVISADAS

Una vez balanceado el conjunto de datos con muestras negativas y definida la selección de muestras desafiantes, en este trabajo se implementó una técnica semi-supervisada para hacer un aprendizaje iterativo, seleccionando las muestras que por sus patrones visuales tiene un mayor aporte en el entrenamiento. Además, utilizando esta técnica semi-supervisada se asegura el uso eficiente de datos de entrenamiento, mientras que tenemos la hipótesis que se logra una mayor generalización de la estrategia propuesta. El método iterativo semi-supervisado propuesto en este trabajo, es resumido en el algoritmo 1.

Particularmente, una vez tenemos el conjunto de entrenamiento con anotaciones de las dos clases (línea 3), este se divide en dos partes, con la función $split_{10_90}$ dando como resultado dos conjuntos de datos: $D_{l_{train}}$ que contiene el 10 % de los datos del conjunto total de entrenamiento y $D_{l_{pred}}$ que contienen el 90 % de datos restantes sin etiquetar (línea 4). Entonces, en este orden se procede a inicializar los arreglos de datos: $|EL|$, $|EH|$, $|LC|$ que contienen las muestras de entrenamiento de la etapa, las muestras filtradas por el criterio de selección y las muestras de baja confianza, respectivamente (línea 5).

Estos dos conjuntos se inicializan como arreglos vacíos y el conjunto $D_{l_{train}}$ se añade en $|EL|$. Posteriormente, se crean dos constantes lim que corresponde a las etapas de entrenamiento, consideradas en la estrategia, mientras que sam_{stage} corresponde a las muestras que se deben tomar para que todo el conjunto de datos sin etiquetas acabe como conjunto de entrenamiento. Además, resulta necesario crear un arreglo Θ que almacene los pesos θ_k entrenados en cada etapa, ya que se usarán como pesos iniciales para el entrenamiento de cada etapa posterior, θ_1 son los pesos preentrenados en el conjunto de datos COCO 128.

El proceso de entrenamiento inicia en una iteración k que incrementa su valor en 1 hasta llegar al valor de lim , dentro del ciclo iterativo, el primer paso es entrena una representación YOLO $\phi_{\Theta_k}^k(X, EL)$ que en su entrada recibe el conjunto de etiquetas de entrenamiento $|EL|$ con sus respectivas imágenes X (línea 8). Como resultado se obtienen los pesos entrenados θ_{k+1} que pasan a ser el siguiente elemento del arreglo Θ , con estos pesos cargados, la red $\phi_{\theta_{k+1}}^k(D_{l_{pred}})$ hace una inferencia de los datos sin etiquetar (línea 10). Como resultado se obtienen etiquetas de mitosis \hat{m}^+ y etiquetas de no-mitosis \hat{m}^- . Además, se obtienen la confianza τ de cada etiqueta generada. Con estas etiquetas hacemos el proceso minado/selección de datos obteniendo los falsos positivos de los conjuntos B_c^+ y B_c^- usando la función *dataMining* que nos da como resultado el conjunto de datos $|EH|$ (línea 11). Cabe destacar que esta función hace las correcciones de etiquetas de la mitosis, cambiando la clase de aquellas etiquetas reportadas como falsos positivos de las muestras seleccionadas. Las muestras $|EH|$ se consideran las más desafiantes para la red y están destinadas a mejorar el modelo de detección mediante el refuerzo del aprendizaje con muestras difíciles. En caso de que el tamaño de $|EH|$ no supere el umbral de muestras por etapa, *sam_stage* se buscan las muestras de baja confianza LC de las mitosis predichas \hat{m}^+ usando la función *getLowConf* que ordenara las muestras de menor a mayor con base en su confianza τ (línea 13). Para obtener las muestras faltantes \hat{LC} calculamos la diferencia entre *sam_stage* y la cantidad de muestras del conjunto $|EH|$, y seleccionamos los primeros n datos del arreglo LC que serán agregados al conjunto de imágenes seleccionadas $|EH|$ (líneas 14, 15 y 16). Finalmente, el conjunto $|EH|$ pasa a ser parte del conjunto de datos $|EL|$ que se encargará de entrenar la siguiente etapa $k + 1$ y se vuelve a vaciar para almacenar los datos que se seleccionarán del entrenamiento $k + 1$, además se hace una inferencia con la representación $\phi_{\theta_{k+1}}^k(D_{l_{test}})$ usando el conjunto de datos de prueba $D_{l_{test}}$ como entrada para así evaluar el rendimiento de la red en la etapa k (líneas 17,18,19,20).

Algorithm 1 Propagación de pseudoetiquetas semisupervisadas

```
1:  $\theta_{non} \leftarrow \phi_{\theta}^{-}(X, |N|)$ 
2:  $\hat{m}_{train}^{-} \leftarrow \phi_{\theta_{non}}^{-}(D_{train})$ 
3:  $M_{train} = \text{mitosisMerge}(\hat{m}_{train}^{-})$ 
4:  $D_{l_{train}}, D_{l_{pred}} = \text{split10\_90}(M_{train})$ 
5:  $|EL|, |EH|, |LC| \leftarrow \{D_{l_{train}}\}, \{\}, \{\}$ 
6:  $\Theta \leftarrow \{\theta_1\}$ 
7: for  $k \leftarrow 1$  to  $lim$  do
8:    $\theta_{k+1} \leftarrow \phi_{\Theta_k}^k(X, |EL|)$ 
9:    $\Theta \leftarrow \theta_{k+1}$ 
10:   $\{\hat{m}^+, \hat{m}^-\} \leftarrow \phi_{\theta_{k+1}}^k(D_{l_{pred}})$ 
11:   $|EH| = \text{dataMining}(\hat{m}^+, \hat{m}^-)$ 
12:  if  $(\text{len}(|EH|) < \text{sam\_stage})$  then
13:     $|LC| = \text{getLowConf}(\hat{m}^+)$ 
14:     $n = \text{sam\_stage} - \text{len}(|EH|)$ 
15:     $|\hat{LC}| \leftarrow LC[:, \text{diff}]$ 
16:     $|EH| \leftarrow |EH| + |\hat{LC}|$ 
17:  end if
18:   $|EL| \leftarrow |EL| + |EH|$ 
19:   $|EH| \leftarrow \{\}$ 
20:   $D_{pred\_test} \leftarrow \phi_{\theta_{k+1}}^k(D_{l_{test}})$ 
21:   $\text{accuracy}(D_{pred\_test}, D_{test})$ 
22: end for
```

5. DISEÑO EXPERIMENTAL

5.1. CONJUNTO DE DATOS

Para la validación y entrenamiento de la metodología propuesta, se utilizó el conjunto de datos público, Mitosis ICPR 2012, de detección de células mitóticas en imágenes de histopatología ²⁸. El conjunto de datos consta de un total de 50 imágenes RGB, de las cuales 35 pertenecen al conjunto de entrenamiento y las 15 restantes al conjunto de prueba. En estas muestras, se adquirieron 10 campos de alta potencia (HPF, por sus siglas en inglés) con un tamaño de 512×512^2 con un aumento de $\times 40$. La resolución de cada imagen es de 0,2456 por píxel, es decir, cada HPF tiene un área de 512×512^2 que equivale a un tamaño de imagen de 2084×2084 píxeles. Se utilizaron dos escáneres, el Aperio XT (escáner A) y el Hamamatsu NanoZoomer (escáner H). Las anotaciones presentes en el conjunto de datos fueron las de común acuerdo encontradas por el equipo de patólogos experto que integra el departamento de patología del hospital Pitié-Salpêtrière. El conjunto de datos de entrenamiento está compuesto por 226 anotaciones de mitosis, mientras que los datos de prueba tienen 101 anotaciones. Para nuestros experimentos, utilizamos las imágenes del escáner Aperio XT para entrenamiento y validación. Para que la imagen pueda ser procesada por nuestro método propuesto se realiza un preprocesamiento de los datos, tomando parches de 544×544 píxeles.

5.1.1. Preprocesado de imágenes Las imágenes que componen el dataset presentan una alta resolución espacial. Todas las imágenes tienen un tamaño de 2084×2084 píxeles. Debido a las limitaciones de entrada que tienen las representaciones profundas (como el costo computacional del procesamiento de imágenes de alta resolución espacial, y más importante aún, la dificultad de detección de objetos muy

²⁸ Roux Ludovic et al. "Mitosis detection in breast cancer histological images An ICPR 2012 contest". En: *Journal of Pathology Informatics* 4.1 (2013), pág. 8. DOI: <https://doi.org/10.4103/2153-3539.112693>.

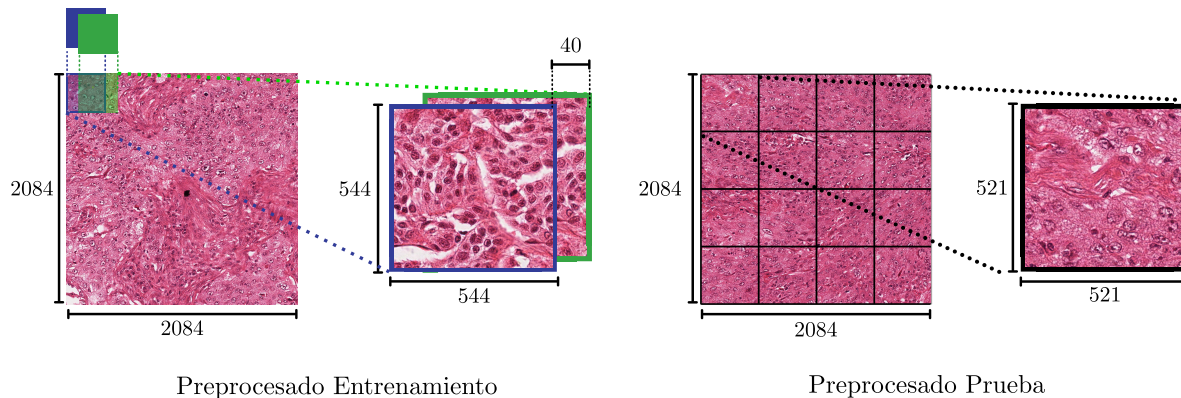


Figura 7. Ilustración del preprocesamiento de los datos de entrenamiento y prueba donde los cuadros de colores representan el tamaño de los parches y la ventana de desplazamiento de 40 píxeles, cada color representa un parche diferente.

pequeños) se hace un recorte de la imagen mediante una ventana deslizante. Cada recorte tiene una dimensión de 544×544 y el movimiento de la ventana es de 40 píxeles, como se sugiere en la literatura ⁶. Para el conjunto de datos de prueba, recortamos la imagen en 16 partes, cada una con unas dimensiones de 521×521 ; una vez la red hace la inferencia, se vuelven a unir las 16 secciones y se realiza la evaluación del método. El preprocesamiento de las imágenes se ilustra en la figura 7. Teniendo en cuenta este procedimiento, muchas sub-regiones de las imágenes pueden compartir marcaciones y por lo tanto el nuevo dataset puede contener miles de regiones que contienen regiones mitóticas. Estas anotaciones sobrelapadas, a través de múltiples regiones, permiten enriquecer la representación de la mitosis y realizar ajustes en la representación con respecto a observaciones parciales. Sin embargo, para la validación se debe ser cuidadoso de la reconstrucción de la imagen para hacer la valoración de la estrategia evaluada.

5.1.2. División del conjunto de datos El conjunto de entrenamiento y de prueba, vienen separados por los autores del conjunto de datos. Luego de realizar el preprocesado de los datos, mencionado anteriormente, queda un total de 19362 imágenes en el conjunto de entrenamiento. Estos datos fueron divididos en 3 conjuntos: validación, etiquetados, y no etiquetados. El conjunto de validación consta del 5% de los datos, correspondiente a 1936 muestras. Una vez separados los datos de va-

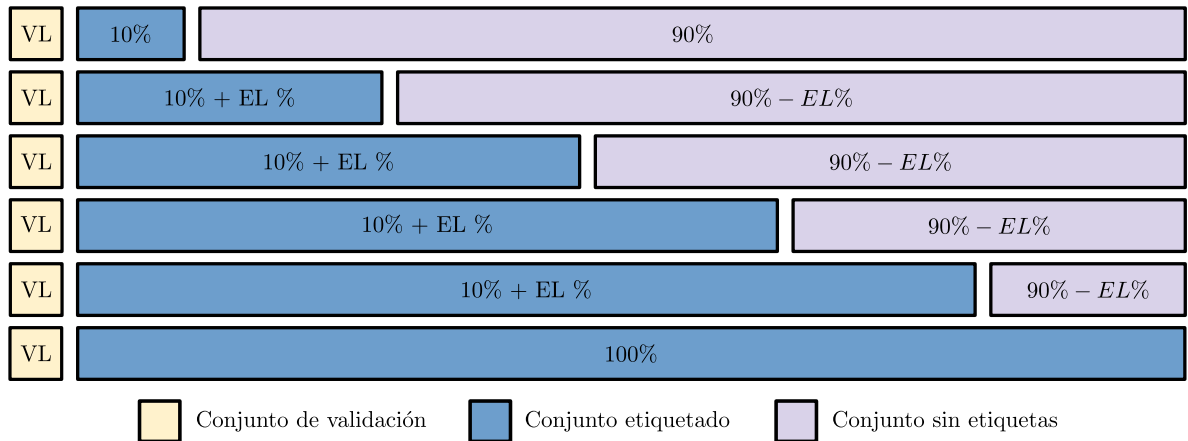


Figura 8. División de los datos de entrenamiento en cada ciclo iterativo.

lidación, el conjunto restante se divide en dos partes, la primera parte contiene el 10% de las muestras, las cuales contarán con sus respectivas etiquetas. La parte restante (90% de las muestras) no contará con etiquetas en primera instancia, para obtener pseudo-etiquetas y definir los ejemplos mas desafiantes. En cada etapa del entrenamiento, el conjunto inicial de datos etiquetados incrementa su tamaño un 18%, es decir, que un 18% de datos del conjunto sin etiquetas, pasa a estar etiquetado y es quitado del 90% inicial. Esta reducción continúa en cada etapa hasta llegar a la quinta, en donde el conjunto de datos etiquetado contiene todas las muestras del conjunto sin etiquetas. La división de los datos se ilustra en la figura 8 donde $EL\%$ es el conjunto de datos seleccionado por etapa, mencionado en el algoritmo 1.

5.2. CONFIGURACIÓN DE LA ESTRATEGIA

La técnica propuesta se implementó en lenguaje de programación Python, en un servidor de procesamiento de datos con Ubuntu Server como sistema operativo. Los recursos asignados para este proyecto fueron una unidad central de procesamiento Intel de 3,900 GHz, 16 GB de memoria de acceso aleatorio y una tarjeta gráfica NVIDIA con al menos 8 GB de RAM. El método propuesto consta de dos fases; la primera fase entrena una red de detección tipo YOLO para crear las etiquetas de falsas mitosis en las muestras, mientras que en la segunda fase se realiza un entrenamiento semi-supervisado de cinco etapas en otra red YOLO. A continuación

se detallan los ajustes en cada etapa de la metodología propuesta:

- En cuanto al modelo encargado de la generación de etiquetas de no-mitosis, se entrenó con 125 imágenes que tienen 220 etiquetas de no-mitosis. Se usa el optimizador de descenso de gradiente estocástico (SGD, por sus siglas en inglés), la tasa de aprendizaje inicial de 0,01, un momento de 0,937, el decaimiento de peso de $5e^{-4}$ y un tamaño de lote de 100. Esta red se entrena de forma supervisada durante 100 épocas.
- En cuanto al modelo semi-supervisado, se entrenó en cinco etapas. Durante el entrenamiento de cada etapa, los siguientes hiperparámetros se mantienen constantes: Se usa el optimizador SGD, el parámetro del momento se ajusta en 0,937, el decaimiento de la tasa de aprendizaje por época en $5e^{-4}$, y un tamaño de lote de 100. En cada etapa se hace una disminución de la tasa de aprendizaje inicial; en la primera etapa se usa una tasa inicial de 10^{-2} , la segunda etapa inicial su tasa en 10^{-3} . Finalmente, la tercera, cuarta y quinta etapa hacen uso de una tasa de aprendizaje de 10^{-4} . La cantidad de datos que se deben seleccionar en cada etapa es de 4259, asegurando que al finalizar la etapa 5 el método se haya entrenado con el 100 % de los datos disponibles.

5.3. VARIACIONES DE LA ESTRATEGIA PROPUESTA

Para validar la estrategia semi-supervisada y valorar la contribución del esquema de selección de muestras utilizado (figura 5 C-1), se realizaron diferentes configuraciones, en cuanto al diseño del criterio de selección del conjunto de entrenamiento. Con esto se valida que el uso de muestras desafiantes es un factor diferenciador en la mejora de los parámetros aprendidos por la arquitectura convolucional. Para el entrenamiento de estos experimentos adicionales, se utilizaron los hiperparámetros de la red del método propuesto, principalmente se sigue utilizando el optimizador SDG, un momento ajustado en 0,937, un decaimiento de la tasa de aprendizaje por época de $5e^{-4}$ y un tamaño de lote de 100 muestras. Además, también se usa el mismo conjunto de tasas de aprendizaje inicial por etapa que inicia en 10^{-2} y disminuye hasta 10^{-4} . A continuación se describen los esquemas de selección:

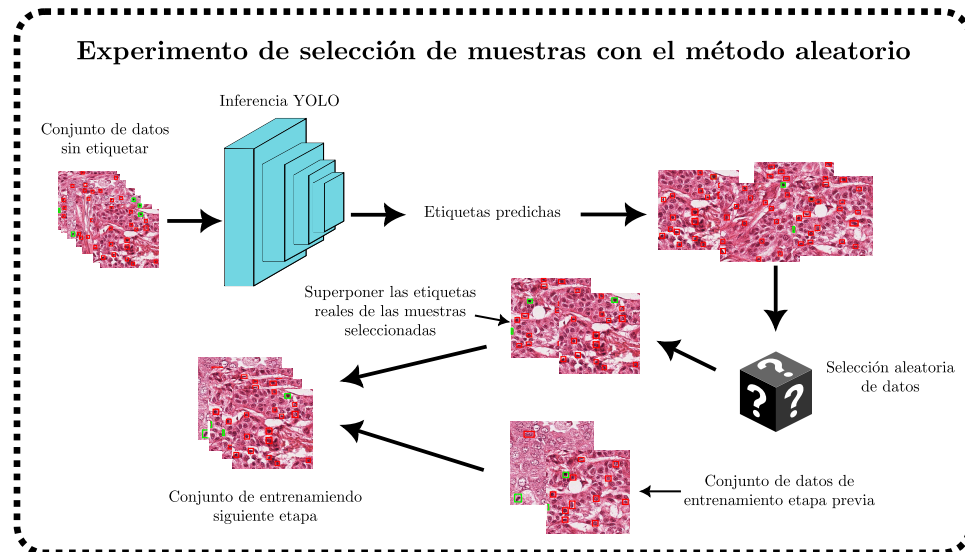


Figura 9. Representación gráfica del experimento de selección aleatoria.

- **Selección Aleatoria.** Para este experimento, una vez predicho el conjunto de datos sin etiquetas, se seleccionan de forma aleatoria un total de 4259 muestras que serán añadidas a los datos de entrenamiento de la siguiente etapa. Estas muestras, en caso de tener falsos positivos o negativos, son reetiquetadas con la clase correcta. Este experimento se ilustra en la figura 9.
- **Selección aleatoria con borrado.** La diferencia de este experimento con respecto al anterior, es que una vez seleccionados de forma aleatoria los datos que harán parte del conjunto de entrenamiento de la siguiente etapa, se borran los datos etiquetados que entrenaron la etapa previa. Dejando así únicamente los datos seleccionados de forma aleatoria en el conjunto de entrenamiento. La figura 10 ilustra el proceso de selección y eliminación del conjunto de entrenamiento.
- **Generación de etiquetas.** A diferencia de los otros experimentos, una vez hecha la selección aleatoria de los datos que harán parte del conjunto de entrenamiento, no se aplica un re-etiquetado de los falsos positivos y negativos, haciendo que el conjunto de datos de entrenamiento de la siguiente época contenga los errores cometidos en la etapa de predicción de la época previa.

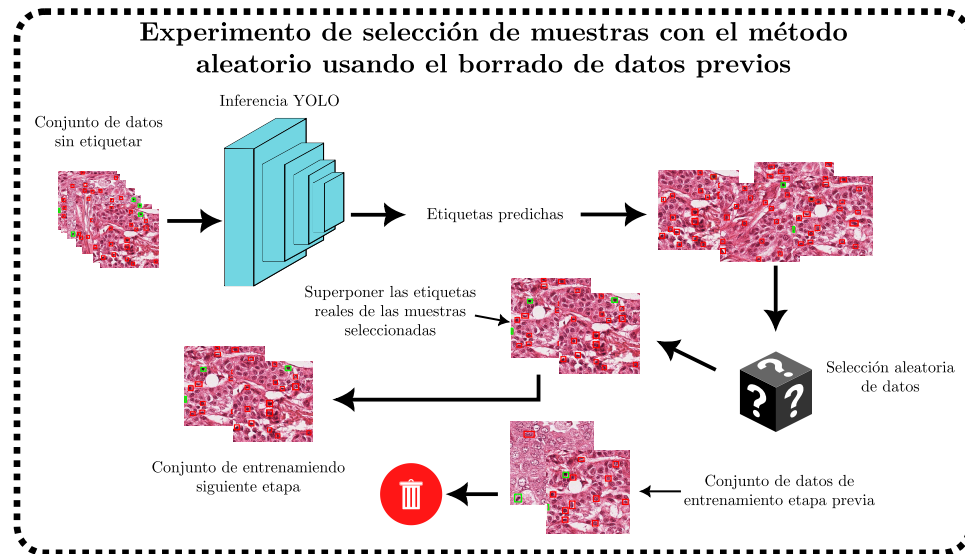


Figura 10. Representación gráfica del experimento de selección aleatoria con borrado.

Este criterio permite un aprendizaje débilmente supervisado, sin control sobre los conjuntos de datos sucesivos en las iteraciones. Este criterio de selección se ilustra en la figura 11.

Además, se realizaron diferentes experimentos del método propuesto con disminuciones en los valores de la tasa de aprendizaje. Este parámetro es clave para darle importancia al nuevo conjunto de datos, suavizar el ajuste de parámetros y hacer un re-ajuste en la representación. Estas trayectorias de decaimiento de la tasa de aprendizaje, en general siguen secuencias geométricas con un decaimiento sostenido, para poder realizar un cambio entre ajuste grueso a ajuste fino, de la representación. En la tabla 1 se muestran los valores utilizados en cada etapa en los diferentes experimentos.

5.4. VALIDACIÓN ESTADÍSTICA

La validación del esquema propuesto siguió la forma de evaluación sugerida por los autores del conjunto de datos. Teniendo las imágenes del conjunto de prueba tanto del escáner A como del escáner H, el método debe predecir las mitosis presentes de toda la imagen y evaluar los resultados con respecto a la cantidad de mitosis reales,

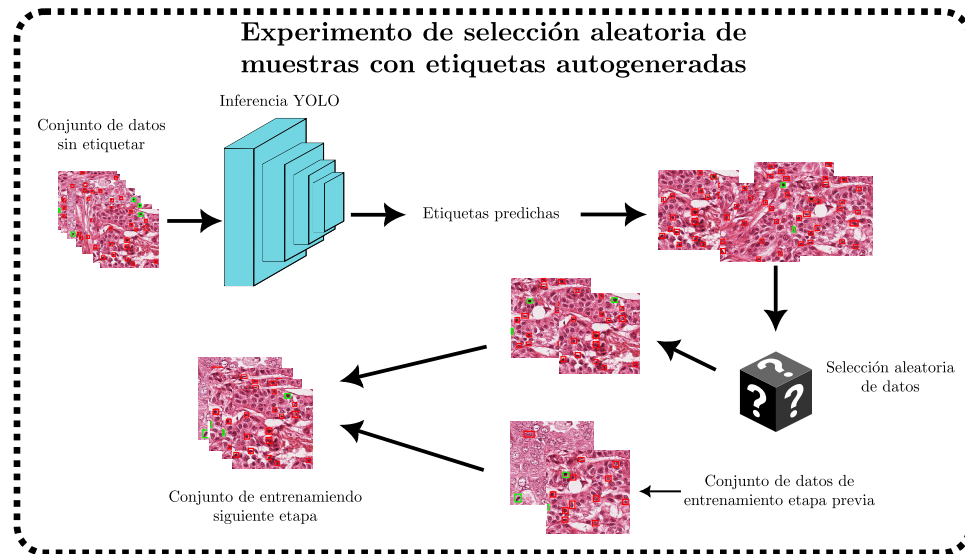


Figura 11. Representación gráfica del experimento de selección aleatoria usando las etiquetas generadas por el modelo.

Tasa de aprendizaje por etapa

	Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5
Experimento 1	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-4}	10^{-4}
Experimento 2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-4}
Experimento 3	e^{-3}	e^{-4}	e^{-5}	e^{-6}	e^{-7}
Experimento 4	e^{-4}	e^{-5}	e^{-6}	e^{-7}	e^{-8}

Cuadro 1. Variación de la tasa de aprendizaje inicial por etapa en diferentes experimentos.

etiquetadas por los patólogos. A continuación se detallan las métricas utilizadas para validar el comportamiento del enfoque propuesto.

5.4.1. Métrica de intersección sobre la unión (IoU). La intersección sobre la unión (IoU) es una métrica que permite validar el nivel de solapamiento entre los cuadros delimitadores realizados por un patólogo (S) y la segmentación propuesta por la red (\hat{S}). En este caso, el grado de superposición entre las máscaras es definido en términos de relación de conjuntos, como: $IoU = \frac{S \cap \hat{S}}{S \cup \hat{S}}$. Donde el numerador define el área de la intersección, y el denominador es el área de la unión, entre las dos cajas delimitadoras S y \hat{S} . IoU puede variar de 0 a 1, donde 0 significa que no

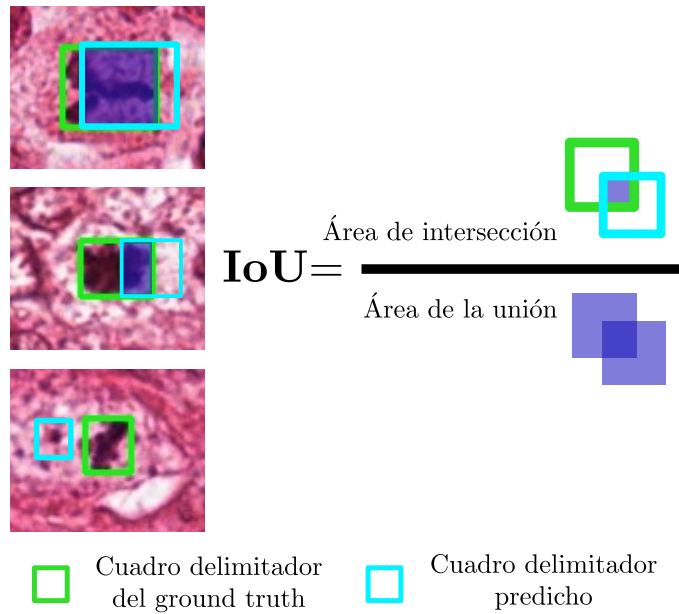


Figura 12. Cálculo de la métrica de intersección sobre la unión.

hay superposición y 1 corresponde a las dos áreas completamente superpuestas. Para aceptar una predicción como correcta, el IoU debe superar un umbral determinado, en nuestro caso usamos un mínimo de 0,45 para validar que una predicción corresponde a una detección de mitosis. La figura 12 ilustra con ejemplos esta métrica en donde los cuadros verdes representan los cuadros delimitadores marcados por los patólogos S y los cuadros azules las representaciones generadas por la red \hat{S} . Esta métrica es más comúnmente usada en problemas de segmentación semántica, dando un indicador de como se recupera la forma de la mitosis, con respecto a una delineación particular, de la misma.

5.4.2. Métrica de Precisión. En un problema de clasificación binaria, la precisión (P) se calcula como el número de verdaderos positivos (VP), es decir, detecciones correctas, dividido en la suma de los falsos positivos (FP) y los verdaderos positivos. Los valores que puede tomar están entre 0, que significa que no hubo precisión en lo absoluto, y 1 que es la precisión perfecta. La expresión de esta métrica es entonces: $P = \frac{VP}{VP+FP}$. Esta métrica solo tiene en cuenta las predicciones hechas por el modelo, es decir, nos da un valor de qué tan buenas predicciones hizo. Un

modelo que no prediga falsos positivos y realice una única detección correcta tendrá una precisión máxima.

5.4.3. Métrica de Sensibilidad. Esta métrica se calcula como el número de verdaderos positivos dividido en la suma de los verdaderos positivos y los falsos negativos (mitosis que no fueron detectadas por la red), expresada como: $R = \frac{VP}{VP+FN}$. El rango de valores que puede tomar está entre 0 y 1. Esta métrica busca evaluar con respecto a las mitosis etiquetadas que deberían ser encontradas por el método. Un valor de sensibilidad significa que el método logra detectar una cantidad significativa de mitosis en las muestras. Si el método predice una alta cantidad de artefactos en una muestra, donde solo existe una mitosis verdadera y logra detectarla, el método presentará una alta sensibilidad pero una baja precisión.

5.4.4. Métrica de Puntuación F1. Esta es una de las métricas más importantes en problemas de detección y clasificación. Resume el rendimiento predictivo de un modelo mediante la combinación de dos métricas que, de lo contrario, competirían: la precisión y sensibilidad. La puntuación F1 se calcula como: $F1 = 2 \times \frac{P \times R}{P+R}$. Un modelo ideal buscaría tener la menor cantidad de falsos positivos y negativos, es decir, buscaría maximizar tanto la precisión como la sensibilidad. Sin embargo, en la práctica, la maximización de estas dos métricas no se presenta, reportando una relación inversamente proporcional, en puntos donde se alcanzan una medida de precisión alta pero sensibilidad baja. Para no tener que seleccionar cuál de estas dos métricas tiene más importancia para un modelo, la puntuación F1 se define como la media armónica entre la precisión y la sensibilidad, teniendo en cuenta los falsos positivos y falsos negativos de un modelo. Entre mayor sea la precisión y sensibilidad del modelo, mayor será el valor de puntuación F1. Los valores que puede tomar esta métrica están entre 0 y 1.

6. EVALUACIÓN Y RESULTADOS

En este trabajo se implementó una arquitectura convolucional para la detección de patrones mitóticos, bajo un esquema semi-supervisado y teniendo en cuenta la selección de muestras desafiantes, durante cada experimento, para lograr una eficiencia en el entrenamiento, mientras se pretende una mayor generalización de la representación. Entonces, para medir su desempeño, en este trabajo se evaluó un conjunto de datos públicos con imágenes provenientes de dos tecnologías diferentes y utilizando diferentes sub-conjuntos de datos para el entrenamiento. Para medir y valorar el comportamiento de la estrategia, los resultados son descritos con respecto a un conjunto de test, utilizando métricas típicas de clasificación como sensibilidad, precisión y métrica F1. En esta propuesta, deseamos medir su rendimiento en términos de su capacidad de detección de artefactos mitóticos, es por ello que para el cálculo de las métricas solo se tuvo en cuenta la clase mitosis. También el criterio de solapamiento de regiones fue definido para determinar si una región era correctamente etiquetada, considerando en este caso verdaderos positivos a todas las mitosis que fueron detectadas correctamente con un valor $IoU \geq 0,45$. Además, que todas las mitosis detectadas tienen un valor de confianza $\tau \geq 0,5$. Los falsos negativos fueron aquellas mitosis que el modelo pasó por alto, es decir, para los cuales no generó una predicción.

En un primer experimento, la estrategia propuesta se corrió durante cinco etapas iterativas de entrenamiento y se comparó con una estrategia completamente supervisada. En la tabla 2 se comparan los resultados obtenidos sobre los conjuntos de prueba de los escáneres A y H, además teniendo en cuenta diferentes métricas de clasificación. Como se muestra en la tabla, el método propuesto en la etapa 3 ya presenta resultados que superan al método supervisado, a pesar de que en esta etapa solo se ha procesado el 60% de los datos, lo cual se traduce en una reducción significativa del tiempo de entrenamiento. Además, los resultados obtenidos muestran que el método de entrenamiento iterativo logra mejores resultados que el entrenamiento totalmente supervisado en los dos conjuntos de datos de prueba, a pesar de sus notables diferencias en términos de amplitud en la representación del

Etapa	Conjunto de prueba escáner A			Conjunto de prueba escáner H		
	Precisión	Sensibilidad	Métrica F1	Precisión	Sensibilidad	Métrica F1
1	0.609	0.736	0.667	0.4173	0.5096	0.4589
2	0.689	0.746	0.716	0.4706	0.4615	0.4660
3	0.706	0.809	0.75	0.4513	0.4904	0.4700
4	0.684	0.846	0.756	0.4643	0.5000	0.4815
5	0.741	0.782	0.761	0.5053	0.4615	0.4824
Totalmente Supervisado	0.740	0.673	0.705	0.4425	0.4808	0.4608

Cuadro 2. Resultados por etapa de entrenamiento comparados con un entrenamiento enteramente supervisado. Evaluado en los conjuntos de prueba A y H presentes en el dataset ICPR 2012.

color. Esto demuestra una alta capacidad de generalización del modelo, mostrando qué el método iterativo propuesto representa un avance en la tarea de detección de mitosis.

En cuanto a la transferencia tecnológica, estos resultados son prometedores debido a que la estrategia semi-supervisada puede entenderse como una metodología para aprovechar iterativamente nuevas muestras generadas en un centro clínico, pero que además estas muestras pueden ser seleccionadas y ajustar la representación para lidiar con la amplia variabilidad de las muestras histopatológicas. De hecho, a manera de inspección visual, en la Figura 13 se presenta una comparación entre el método propuesto y el totalmente supervisado a partir de un ejemplo representativo. En esta figura las cajas verdes representan los verdaderos positivos, y las azules los falsos negativos (figuras mitóticas no detectadas). Como se resalta en esta imagen, el método propuesto se presenta significativamente menos falsos negativos que el método supervisado. Esta característica es constante a través de los diferentes ejemplos y puede marcar una contribución significativa en su implementación en un escenario clínico.

En un segundo experimento, se hizo una validación exhaustiva de los principales componentes de la metodología semi-supervisada, que constituyen las principales contribuciones del método propuesto. Para evaluar la estrategia de propagación de las etiquetas débilmente supervisadas se plantearon 3 experimentos adicionales como línea base: selección aleatoria, selección aleatoria con borrado y generación de etiquetas. Entonces, utilizando una misma base de representación (YoloV5) se utilizaron estas configuraciones para seleccionar las muestras en cada una de las

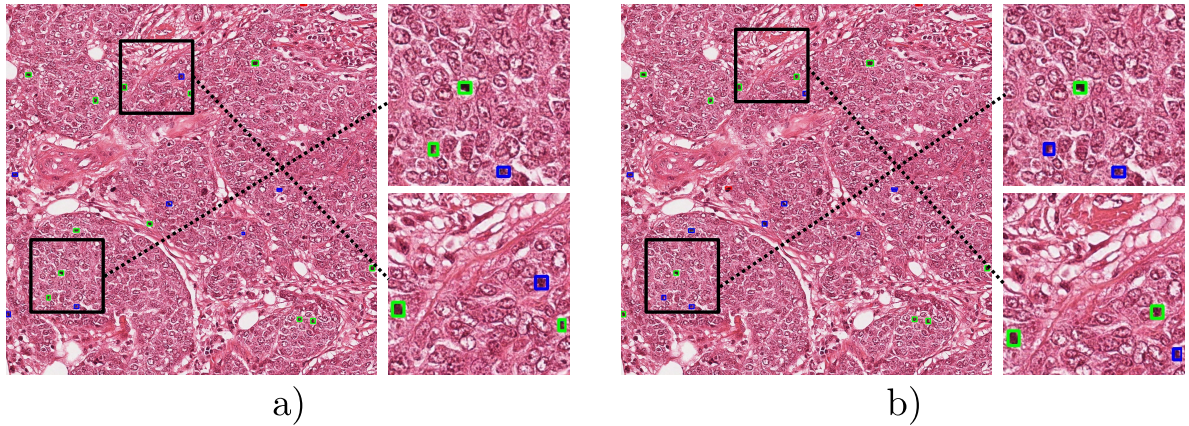


Figura 13. Ejemplos de detecciones correctas (verde) y falsos negativos (azul). a) Resultado obtenido con el método propuesto b) Resultados obtenidos de un entrenamiento supervisado.

etapas de entrenamiento. El comportamiento de los diferentes experimentos de entrenamiento iterativo se resume en la Figura 14 donde se observa cómo varían los resultados de los métodos durante cada etapa de entrenamiento. Como era de esperarse, el método de generación de etiquetas, correspondiente al color morado de la figura 14 no tiene los mejores comportamientos debido a la propagación de errores. Específicamente, esto se debe a que a medida que van avanzando las etapas del entrenamiento el rendimiento empeora debido a la propagación de los errores en las etiquetas generadas al final de cada etapa. En cuanto al método de selección aleatoria con borrado (color azul en la figura 14), logra obtener una sensibilidad considerable, sobre todo en las primeras iteraciones de la estrategia, pero sacrificando el comportamiento en precisión. Esto se debe a que inicialmente hace una detección de muchas muestras, demostrando un sesgo hacia las detecciones de mitosis. Sin embargo, el resumen de estas métricas, expresado en la métrica F1, es inferior al método propuesto que logra un balance entre la precisión y la sensibilidad. Por otra parte, el método de selección aleatoria (color naranja en la figura 14) presentó los mejores resultados entre las otras estrategias de la línea base, pero sin superar el método propuesto. Sin embargo, el haber sido entrenado con muestras completamente aleatorias causó que este fuera un entrenamiento menos exigente, permitiendo la posibilidad de tomar muestras que no fueran significativas

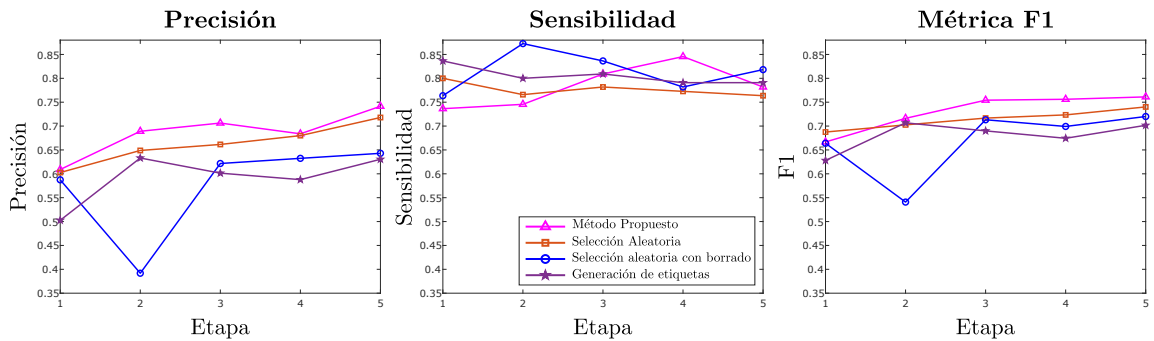


Figura 14. Resultados obtenidos al implementar los diferentes métodos de selección de nuevos datos de entrenamiento durante cinco etapas. La gráfica muestra el valor de la precisión, sensibilidad y métrica F1 en cada una de las etapas de entrenamiento, comparando el valor de cada métrica resultante de los experimentos adicionales, frente al método propuesto.

para el aprendizaje de la red. Cabe destacar que el método propuesto presenta mejores resultados a partir de la etapa 3 y muestra una clara diferencia con respecto a los otros tres experimentos. Esto evidencia la importancia de entrenar el modelo con muestras desafiantes que faciliten una mayor adaptabilidad y aprovechamiento de los datos en el aprendizaje de características morfológicas, texturales y de color de los patrones mitóticos. De hecho, en este estudio se puede precisar que una selección de muestras abre la posibilidad de tener métodos implementados en la industria, que pueden irse actualizando con nuevas muestras, nuevos dispositivos de captura, e incrementar la capacidad para modelar la variabilidad de los patrones texturales que representan la mitosis en las muestras histopatológicas.

Siguiendo con la validación de los principales componentes de la representación, en un tercer experimento se realizó un estudio de las trayectorias de decaimiento en la tasa de aprendizaje. En esta parte, se realizaron diferentes experimentos donde se varió la tasa de aprendizaje inicial en cada etapa del entrenamiento. En la figura 15 se observan los resultados de los diferentes experimentos realizados, donde se concluye que, en términos generales, la configuración que ofreció un mejor equilibrio entre precisión y sensibilidad, como se observa en los valores reportados por la métrica F1, fue la configuración $\{10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-4}, 10^{-4}\}$. Es decir, el mejor comportamiento se logra cuando la arquitectura se ajusta con un valor inicial de 10^{-2} en la primera etapa y continúa disminuyendo, en una serie geométrica, 10 veces su

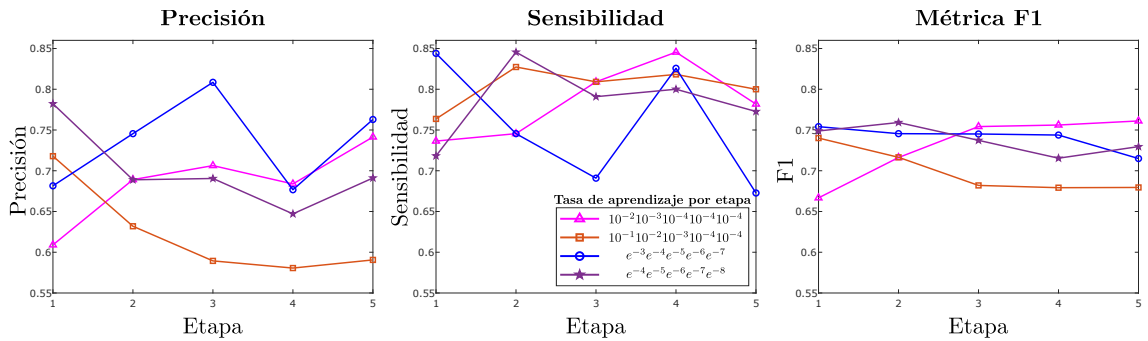


Figura 15. Resultados obtenidos con diferentes configuraciones de tasas de aprendizaje iniciales para cada etapa del entrenamiento.

tamaño en cada etapa hasta llegar a un mínimo de 10^{-4} . Es importante resaltar, que las tres últimas etapas tienen el mismo valor de decaimiento por la importancia asumida en los ejemplos desafiantes de cada subconjunto de datos. En estos estudios de parámetros también se incluyó como base de representación la red Faster R-CNN. Sin embargo, en este problema en particular presentó un muy alto número de falsos negativos, en particular en la etapa 5 existían 92 muestras mitóticas que no fueron encontradas de las 101 posibles. Este comportamiento se repitió en todas las etapas, teniendo un promedio de falsos negativos cercano a 90, por lo que no se tuvieron en cuenta sus resultados para un mayor análisis.

Además, en estos experimentos de las diferentes fases de entrenamiento del esquema semi-supervisado, se incluyeron resultados observacionales que evidencian el impacto de diferentes etapas de entrenamiento. Por ejemplo, en la figura 16 se muestran dos ejemplos representativos donde el método propuesto mejora su capacidad de detección de manera iterativa. Se observa cómo la cantidad de rectángulos azules, los cuales representan las mitosis que no fueron detectadas, se reducen conforme se incrementa la etapa del entrenamiento semi-supervisado, mostrando que el método propuesto proporciona una mejora en las detecciones, a partir de la selección de muestras desafiantes durante su entrenamiento. Además, en este ejemplo se evidencia que las figuras mitóticas en una muestra son escasas y son elementos muy pequeños que pueden ser fácilmente confundidos, lo cual es un problema complejo debido a la similitud que presentan los patrones negativos de mitosis.

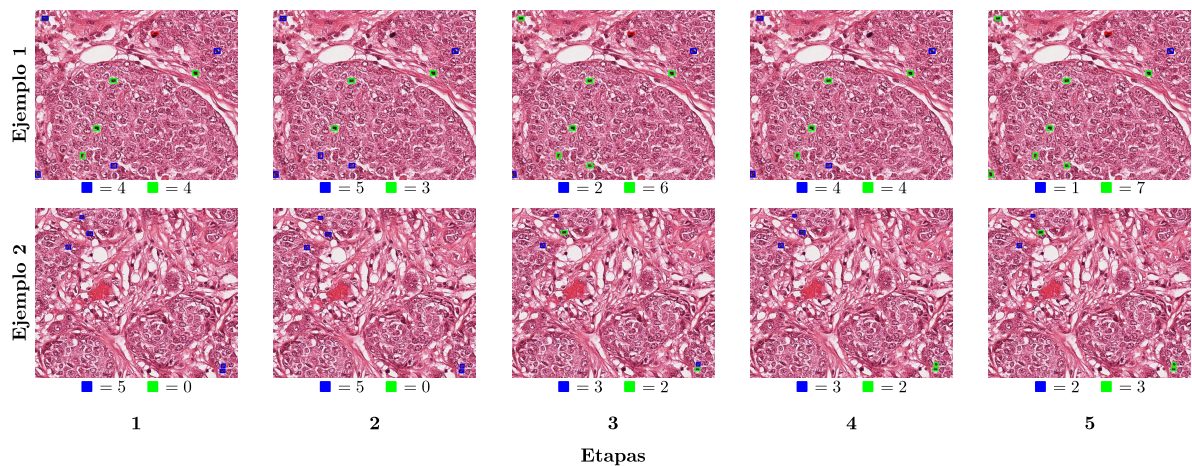


Figura 16. Dos ejemplos del progreso por etapa del aprendizaje semi-supervisado propuesto.

Para complementar el estudio propuesto en este trabajo, los resultados obtenidos se enmarcaron con respecto a otros resultados reportados en el estado del arte. En la tabla 3 se presenta una comparación del método propuesto con respecto a otros métodos de detección de artefactos mitóticos en el estado del arte sobre el conjunto de datos ICPR 2012. El enfoque propuesto muestra resultados competitivos en el estado del arte, logrando una métrica F1 de 0,75, utilizando apenas el 60% de datos de entrenamiento, únicamente tres iteraciones y marcando una estrategia para seleccionar las muestras. Estos resultados pueden ser claves para lograr una implementación en la clínica, teniendo en cuenta, que la metodología propuesta puede irse actualizando iterativamente con nuevas muestras. De hecho, el método propuesto utilizando un aprendizaje *end-to-end* y una única representación convolucional logra hacer una inferencia de 240 muestras en 5 segundos. Por ejemplo, los métodos propuestos en el estado del arte como ⁶ y ⁵, utilizan como base para detección de candidatos la red Faster-RCNN, logrando inferencias rápidas. Sin embargo, luego existe un exhaustivo mecanismo de selección y definición de regiones mitóticas, por ejemplo mapeando sobre varias redes convolucionales y luego haciendo un esquema ensamblado para tomar decisiones. Esto sin duda puede hacer que se logren mejores candidatos de regiones mitóticas, pero a un costo computacional que puede dificultar su implementación en los escenarios de análisis rutinarios. Por ejemplo,

cabe destacar el trabajo reportado por Mahmood2020 *et. al*⁶ con un F1-score de 0,85, pero que requiere el entrenamiento de una arquitectura Faster-RCNN (con un promedio de 55 millones de parámetros para el aprendizaje), y adicionalmente debe hacer una detección en una estrategia ensamblada por la Densenet-201 (202 millones de parámetros) y la Resnet 50 (25 millones de parámetros). Además, se incluyen otras técnicas de post-procesamiento y fusión que dificultan su adaptación en un ambiente real. También cabe resaltar, que todos los métodos definidos en la línea base trabajan bajo esquemas totalmente supervisados

De hecho, el método propuesto pretende generar mapas de regiones mitóticas con una estimación en línea y que le permitan a los expertos patólogos tener en cuenta o facilitar su análisis durante la inspección visual. En este soporte de conteo de células mitóticas, la herramienta se incluye como un procedimiento de generación de candidatos en línea, soportando la inspección visual, pero teniendo en cuenta que la estimación final la realizará un patólogo. Con el objetivo de presentar una herramienta que sirva como apoyo al diagnóstico médico en el conteo de mitosis, el tiempo de inferencia debe ser un factor decisivo en la elección, debido a que apoyar al patólogo presentándole potenciales campos mitóticos en tiempo real puede agilizar el diagnóstico, a diferencia de aquellos métodos que logren realizar la predicción una vez el patólogo ya haya encontrado todas las áreas de interés. En los trabajos de la línea base, no se reportan los tiempos de inferencia, así como tampoco su capacidad de generalización con el otro conjunto de datos. Por lo tanto, este análisis se realiza teniendo en cuenta las etapas y componentes metodológicos incluidos en cada trabajo.

Técnica	Pasos previos a la detección	Precisión	Sensibilidad	Métrica F1
YOLO v5 supervisada	1	0.74	0.673	0.705
Método propuesto	1	0.741	0.782	0.761
Mahmood et al. ²⁹	5	0.876	0.841	0.858
Ciresan et al. ³⁰	3	0.88	0.70	0.782
Malon et al. ³¹	5	0.747	0.590	0.659
Sommer et al. ³²	6	0.519	0.798	0.629

Cuadro 3. Comparación del método propuesto y las técnicas del estado del arte con el conjunto de datos ICPR 2012.

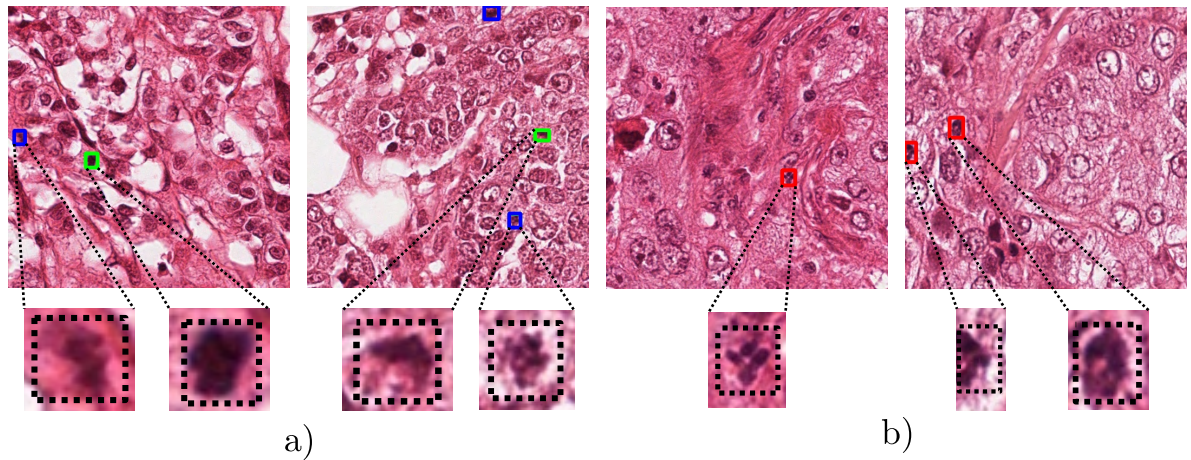


Figura 17. a) Muestras de detecciones correctas y falsos negativos. b) Muestra de detecciones de falsos positivos.

Finalmente, para mostrar la complejidad de la tarea de detección y justificar su uso en ambientes semi-automáticos, donde las herramientas sean soporte del conteo, en la figura 17 a) se muestran ejemplos de detecciones correctas y falsos negativos. Se observa una marcada diferencia de color en las detecciones correctas con respecto al área que las rodea, con tonalidades oscuras que claramente son diferenciadas. En el caso de las falsas detecciones, una muestra presenta una similitud de color con el área que la rodea, y no presenta una marcada definición del borde, como sí lo hacen las mitosis detectadas correctamente. Además, las figuras mitóticas que no fueron detectadas por el método presentan deformidades y diferentes tonalidades en su interior, a diferencia de las muestras detectadas correctamente, las cuales en general muestran un color más uniforme. En la figura 17 b) se muestran ejemplos de detecciones de falsos positivos, donde se evidencia la complejidad del problema de detección de mitosis, ya que las estructuras erróneamente clasificadas como mitosis presentan características muy similares a las descritas para las muestras de mitosis, como una clara diferencia de color con respecto al fondo, además de deformidades en su interior. Sin embargo, en una de las figuras de falsa detección podemos observar que la estructura detectada corresponde a varios artefactos que parecen estar agrupados, esto pudo haber sido interpretado por el modelo como una sola figura con deformidades en su exterior, lo cual es una característica de las células en fases mitóticas. Esto muestra además la alta variabilidad intra e inter cla-

ses del problema, lo que lo hace desafiante, incluso para observaciones realizadas por expertos. A pesar de esto, la estrategia propuesta logra recuperar y definir un buen porcentaje de muestras mitóticas, descartando falsos patrones.

7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En este trabajo se propuso un esquema de entrenamiento semi-supervisado que permite la detección y localización de regiones mitóticas, utilizando un esquema convolucional YOLOv5. Una de las principales contribuciones en el método propuesto es la selección de etiquetas para hacer el ajuste en diferentes fases de entrenamiento. Para ello, bajo un esquema de minado, buscando detecciones falsas con alta probabilidad de mitosis y detecciones mitóticas con baja probabilidad, se entrenan la representación en diferentes iteraciones, teniendo en cuenta un decaimiento en la tasa de aprendizaje, así como también complementando el conjunto de datos con muestras que presenten menos significancia con la clase etiquetada (baja probabilidad). El método propuesto, bajo una validación exhaustiva, demostró tener un mejor comportamiento que el esquema totalmente supervisado y utilizando apenas el 60 % de los datos disponibles. Este hecho no solo sugiere una generalización de la representación, sino que abre la posibilidad para que en escenarios clínicos, la estrategia pueda ser ajustada de acuerdo a nuevos datos disponibles, además que se haga una selección de los datos más favorables para el re-entrenamiento.

La metodología propuesta además incluyó un generador de regiones no-mitóticas con alta similitud visual. Para ello, se entrenó la arquitectura con regiones no-mitóticas, seleccionadas inicialmente de forma manual. Luego, la red generó y propagó un conjunto de anotaciones de no-mitosis, las cuales estaban disponibles en cada interacción para balancear el conjunto de datos de entrenamiento. Esto permitió a la arquitectura modelar un problema de clasificación binario, forzando a la representación a reducir los falsos positivos. La herramienta propuesta también demostró que la selección de muestras resulta tener un mayor impacto en los resultados, con respecto a otras estrategias típicamente utilizadas para la selección de subconjunto de datos. El método también fue valorado frente a diferentes trayectorias de decaimiento de la tasa de aprendizaje, siendo una serie geométrica simple, la que indujo los mejores resultados. De hecho para esta trayectoria, en las tres últimas iteraciones se mantuvo la tasa de aprendizaje, sugiriendo que en cada fase de entrenamiento el ajuste debe ser constante, debido a la selección de muestras desafiantes.

El método propuesto fue validado sobre un conjunto de datos públicos y comparado con otras estrategias dispuestas en el estado del arte. El método propuesto logró un comportamiento competitivo en este dataset, utilizando un conjunto limitado de datos y bajo un esquema unificado de entrenamiento. De hecho, otras herramientas en el estado del arte muestran mayores comportamientos en cuanto a la capacidad de detección, pero utilizan metodologías ensambladas, que requieren múltiples representaciones neuronales, definición de tareas complementarias, y exhaustivos esquemas de pre y post procesamiento. Estas herramientas en consecuencia tienen una limitación marcada para ser implementadas en un escenario clínico, donde el soporte de la detección debe darse en línea, mientras el experto patólogo hace el análisis de una placa específica. Cabe destacar, que el método propuesto mostró una capacidad de inferencia de apenas 5 segundos para un conjunto total de 240 muestras.

En trabajos futuros se deben validar la herramienta con conjunto de datos más desafiantes que permitan validar la capacidad de la herramienta frente a observaciones, por ejemplo, realizadas por otras máquinas de adquisición. También se deben cursar nuevas estrategias de selección e implementar esquemas débilmente semi-supervisados, que no solo tengan en cuenta las etiqueta de una determinada región, sino los patrones texturales como fuente de separación en el problema de clasificación. Así mismo, este trabajo abre la posibilidad de establecer una línea base en un esquema supervisado, por lo que se podrán indagar en más recientes representaciones visuales que destaquen patrones locales y no-locales de la mitosis, y puedan ser configurados en módulos de atención. Así, se pretenderá mejorar el desempeño de detección, pero manteniendo la eficiencia computacional para realizar las estimaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Janabi, Shaimaa et al. "Evaluation of Mitotic Activity Index in Breast Cancer Using Whole Slide Digital Images". En: *PLoS ONE* 8.12 (2013). DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0082576 (vid. pág. 12).
- Cai, De et al. "Efficient mitosis detection in breast cancer histology images by RCNN". En: *Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging*. Vol. 2019-April. IEEE Computer Society, 2019, págs. 919-922. DOI: 10.1109/ISBI.2019.8759461 (vid. pág. 25).
- Cancer, International Agency for Research on. *Cancer Today*. 2020 (vid. pág. 11).
- Chapelle, Olivier, Bernhard Schölkopf y Alexander Zien. *Semi-Supervised Learning*. Inf. téc. (vid. pág. 19).
- Chen, Hao et al. *Mitosis Detection in Breast Cancer Histology Images via Deep Cascaded Networks*. Inf. téc. 1. 2016 (vid. pág. 25).
- Cireşan, Dan C. et al. "Mitosis detection in breast cancer histology images with deep neural networks". En: *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. Vol. 8150 LNCS. PART 2. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013, págs. 411-418. DOI: 10.1007/978-3-642-40763-5_51 (vid. págs. 12, 13, 25, 28, 55).
- Dodballapur, Veena et al. "Mask-driven mitosis detection in histopathology images". En: *Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging*. Vol. 2019-April. IEEE Computer Society, 2019, págs. 1855-1859. DOI: 10.1109/ISBI.2019.8759164 (vid. pág. 25).

- E, Bergers et al. "The influence of fixation delay on mitotic activity and flow cytometric cell cycle variables". En: *Human pathology* 28.1 (1997), págs. 95-100. DOI: 10.1016/S0046-8177(97)90286-0 (vid. pág. 12).
- Fan, Jianqing, Cong Ma y Yiqiao Zhong. "A Selective Overview of Deep Learning". En: *Statistical Science* 36.2 (2019). arXiv: 1904.05526 (vid. pág. 15).
- Informe: CÁNCER DE MAMA Y CUELLO UTERINO* (vid. pág. 13).
- Institute, National Human Genome Research. *Cancer*. Jul. de 2022 (vid. pág. 11).
- Irshad, Humayun. "Automated mitosis detection in histopathology using morphological and multi-channel statistics features". En: *Journal of Pathology Informatics* 4.1 (2013), pág. 10. DOI: 10.4103/2153-3539.112695 (vid. pág. 23).
- Lei, Haijun et al. "Attention-Guided Multi-Branch Convolutional Neural Network for Mitosis Detection from Histopathological Images". En: *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 25 (2 feb. de 2021), págs. 358-370. DOI: 10.1109/JBHI.2020.3027566 (vid. pág. 26).
- Li, Chao et al. "DeepMitosis: Mitosis detection via deep detection, verification and segmentation networks". En: *Medical Image Analysis* 45 (2018), págs. 121-133. DOI: 10.1016/j.media.2017.12.002 (vid. págs. 11, 25, 28, 54).
- Ludovic, Roux et al. "Mitosis detection in breast cancer histological images An ICPR 2012 contest". En: *Journal of Pathology Informatics* 4.1 (2013), pág. 8. DOI: <https://doi.org/10.4103/2153-3539.112693> (vid. pág. 40).
- Mahmood, Tahir et al. "Artificial Intelligence-Based Mitosis Detection in Breast Cancer Histopathology Images Using Faster R-CNN and Deep CNNs". En: *Journal of Clinical Medicine* 9.3 (2020), pág. 749. DOI: 10.3390/jcm9030749 (vid. págs. 12, 13, 26, 28, 41, 54, 55).

- Malon, Christopher D. y Eric Cosatto. "Classification of mitotic figures with convolutional neural networks and seeded blob features". En: *Journal of Pathology Informatics* 4.1 (2013), pág. 9. DOI: <https://doi.org/10.4103/2153-3539.112694> (vid. pág. 55).
- Nair, Lekha S. et al. "Mitotic Nuclei Detection in Breast Histopathology Images using YOLOv4". En: *2021 12th International Conference on Computing Communication and Networking Technologies, ICCCNT 2021* (2021). DOI: 10.1109/ICCCNT51525.2021.9579969 (vid. pág. 27).
- OMS. *Control de cancer*. 2020 (vid. págs. 11, 28).
- "OMS | Control del cáncer: Detección temprana". En: *WHO* (2007) (vid. págs. 11, 28).
- Paul, Angshuman et al. "Regenerative random forest with automatic feature selection to detect mitosis in histopathological breast cancer images". En: *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. Vol. 9350. Springer Verlag, 2015, págs. 94-102. DOI: 10.1007/978-3-319-24571-3_12 (vid. pág. 24).
- Redmond, J. et al. "You Only Look Once: Unified, Real-Time Object Detection". En: *arXiv:1506.02640v5* (2016) (vid. pág. 18).
- Ren, Shaoqing et al. "Faster R-CNN: Towards Real-Time Object Detection with Region Proposal Networks". En: (). *arXiv: 1506.01497v3* (vid. pág. 16).
- Robbins, P. et al. "Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement". En: *Human pathology* 26 (8 1995), págs. 873-879. DOI: 10.1016/0046-8177(95)90010-1 (vid. pág. 22).

- Sohail, Anabia et al. "A multi-phase deep CNN based mitosis detection framework for breast cancer histopathological images". En: *Scientific Reports 2021 11:1 11* (1 mar. de 2021), págs. 1-18. DOI: 10.1038/s41598-021-85652-1 (vid. pág. 26).
- Sommer, Christoph et al. *Learning-based mitotic cell detection in histopathological images* (vid. pág. 55).
- Tashk, Ashkan et al. "An automatic mitosis detection method for breast cancer histopathology slide images based on objective and pixel-wise textural features classification". En: *IKT 2013 - 2013 5th Conference on Information and Knowledge Technology*. 2013, págs. 406-410. DOI: 10.1109/IKT.2013.6620101 (vid. pág. 24).
- Técnica histológica | Histología y biología celular, 3e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical* (vid. pág. 22).
- Thakar, Urjita, Vandan Tewari y Sameer Rajan. "A higher accuracy classifier based on semi-supervised learning". En: *Proceedings - 2010 International Conference on Computational Intelligence and Communication Networks, CICN 2010*. 2010, págs. 665-668. DOI: 10.1109/CICN.2010.137 (vid. pág. 20).
- Zhu, Xiaojin y Andrew B. Goldberg. "Introduction to Semi-Supervised Learning". En: <https://doi.org/10.2200/S00196ED1V01Y200906AIM006> 6 (jun. de 2009), págs. 1-116. DOI: 10.2200/S00196ED1V01Y200906AIM006 (vid. pág. 21).