



PLAN DE INVESTIGACIÓN

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN FORMACIÓN EN LA
SOCIEDAD DEL CONOCIMIENTO
(UNIVERSIDAD DE SALAMANCA)**

TÍTULO

**APLICACIÓN DE LAS REDES NEURONALES ARTIFICIALES AL
DIAGNÓSTICO ASISTIDO POR ORDENADOR. DISEÑO DE
SISTEMAS Y UTILIZACIÓN COMO HERRAMIENTA FORMATIVA.**

AUTOR

JORGE HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

DIRECTORES

D^a. MARÍA JOSÉ RODRÍGUEZ CONDE

D. FRANCISCO JAVIER CABRERO FRAILE

SALAMANCA, A 04 DE MAYO DE 2016

El Diagnóstico Asistido por Ordenador¹ (*Computer Aided Diagnosis [CAD]*) se define como la detección de una determinada patología, que puede o no llevar asociada su consiguiente diagnóstico, realizada por un radiólogo teniendo en cuenta la información proporcionada por un programa informático de análisis de imágenes o clasificación de lesiones utilizado como “segunda opinión”. Los sistemas *CAD* constituyen una herramienta de ayuda que en muchos casos puede servir para facilitar y mejorar el diagnóstico y la posterior prescripción de tratamiento, tal y como han demostrado numerosos estudios². Además, permiten reducir la carga de trabajo que supone para los facultativos la exigente tarea de analizar grandes conjuntos de imágenes (como es el caso de la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM)) así como un número de exploraciones cada vez más elevado. Este hecho los hace especialmente útiles en programas de cribado o *screening*. Diversos autores clasifican los sistemas *CAD* en dos tipos^{1,2} principales: aquellos especializados en la detección de lesiones en imágenes, denominados *CADe*, y los dedicados principalmente a caracterizar, clasificar o diagnosticar la patología, conocidos como *CADx*.

Sus aplicaciones en el campo de la imagen radiológica médica abarcan un gran número modalidades diagnósticas, localizaciones anatómicas y tipos de patologías^{2,3}: detección de nódulos pulmonares en radiografías de tórax y TC de tórax, detección de masas y microcalcificaciones en mamografía⁴, detección de pólipos en colonografía TC, detección de metástasis escleróticas en la columna vertebral, etc. El hecho de que los tipos de cáncer con más incidencia en la población⁵ por sexos sean el de pulmón, mama y colorrectal en mujeres y el de pulmón, próstata y colorrectal en hombres, justifica la importancia de la utilización del *CAD* en estas localizaciones.

Los sistemas de Inteligencia Artificial (IA) se aplican en un gran número de disciplinas científicas y para una enorme variedad de tareas por su capacidad de aprendizaje. El reconocimiento de caracteres escritos o de voz, la clasificación de imágenes, los sistemas de reconocimiento facial, o el diseño de modelos de predicción son ejemplos de ello. Las redes neuronales artificiales (*Artificial Neural Networks [ANN]*), consisten en modelos basados en sistemas biológicos que permiten resolver problemas complejos. Existen diferentes tipos de redes que se emplean en el campo de la imagen médica. La utilización directa de los píxeles o vóxeles de las imágenes por parte de los sistemas de IA conocidos como *pixel machine learning*⁶ (*PML*) ha supuesto una revolución en este campo. Ejemplos de ello son los filtros neuronales (*neural filters*), las redes neuronales de entrenamiento masivo^{6,7} (*MTANN*), las redes neuronales de convolución^{6,8} (*CNN*) o las redes invariantes por desplazamiento⁶ (*SINN*).

Las redes neuronales de aprendizaje profundo⁹ (*Deep Learning Neural Networks*), en referencia al elevado número de capas de neuronas que la componen, constituyen sistemas de aprendizaje muy potentes. Se trata de sistemas altamente no-lineales, que permiten extraer y procesar información contenida en las imágenes médicas. Debido a su arquitectura y funcionamiento son especialmente idóneas para trabajar directamente con imágenes. Este hecho, unido al aumento de la potencia de cálculo disponible en los ordenadores actuales y la posibilidad de realizar cálculos en la *GPU* (*Graphical Processing Unit*), permite trabajar con sistemas que manejan un elevado número de parámetros ajustables en tiempos razonables.

Una de las primeras aplicaciones en las que se demostró la utilidad de los sistemas *CAD*, reportando una mejora estadísticamente significativa en la curva *ROC* (*receiver operating characteristic*) del radiólogo que lo empleaba, fue la detección de grupos de microcalcificaciones en mamografías¹⁰. Se han publicado numerosos trabajos científicos que describen la mejora en la detección y el diagnóstico de lesiones en diversas localizaciones anatómicas¹¹ y su capacidad para reducir la variabilidad en la interpretación de imágenes^{4,12}. Diversos autores señalan la efectividad^{6,8,9} de las redes neuronales aplicadas a los sistemas *CAD*. Incluso en el caso de que el sistema informático no mejore la sensibilidad o la especificidad del radiólogo en una determinada tarea, al proporcionar información complementaria de la que dispone el especialista para analizar un problema, puede mejorar su desempeño. El objetivo final de estos sistemas es servir como herramienta de trabajo para el radiólogo en la tarea de detección y diagnóstico y, desde el punto de vista de la investigación en educación médica, ser útiles a su vez para la formación inicial y permanente de especialistas.

El crecimiento exponencial del número de exploraciones radiológicas, y el aumento del número de imágenes por estudio en la práctica clínica está asociado a una mayor disponibilidad de equipos radiológicos de alta tecnología. Esto ha supuesto un aumento significativo de la carga de trabajo de los especialistas en radiodiagnóstico. La difusión de este tipo de herramientas de asistencia al radiólogo, abarcando un espectro de aplicaciones cada vez más amplio, así como su integración en los sistemas de archivo, transmisión y gestión de imágenes (*PACS*) es importante a la hora de asistir en la detección, clasificación o diagnóstico de patologías y servir como complemento en el proceso de formación de médicos residentes.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y PRINCIPALES OBJETIVOS A ALCANZAR (MÁXIMO 50 LÍNEAS):

WORKING HYPOTHESIS AND PRINCIPAL OBJECTIVES SOUGHT (50 LINE MAXIMUM):

El objetivo de la tesis doctoral consiste en el diseño, desarrollo y validación de un sistema CAD, cuya aplicación pueda extenderse a diferentes tipos de patologías y modalidades de imagen diagnóstica, basado en la utilización de redes neuronales. Las modalidades a las que se destinará el sistema desarrollado para la detección y clasificación de lesiones serán: nódulos pulmonares en tomografía computarizada (TC), nódulos pulmonares en radiología convencional, masas y microcalcificaciones en mamografías y pólipos en colonografía TC.

Por lo tanto, los objetivos específicos de esta Tesis Doctoral son:

- Realizar un estudio intensivo de modelos y sistemas CAD hallados en la bibliografía.
 - Investigar los campos de imagen diagnóstica a los que se aplica.
 - Estudiar las aplicaciones de las redes neuronales al CAD.
 - Analizar los diferentes tipos de redes utilizadas en otros estudios.
 - Recopilar los métodos de procesado, técnicas de entrenamiento y optimización de su funcionamiento.
- Realizar el diseño de un sistema CAD.
 - Programar usando los entornos de cálculo descritos en el apartado 2 de la sección Material y Métodos.
 - Implementar el tipo de red y la arquitectura más adecuada a la modalidad considerada.
 - Inicializar los parámetros del sistema y definir el algoritmo de aprendizaje.
 - Utilizar diferentes métodos de evaluación, monitoreo y control de las diferentes fases del proceso.
- Desarrollar el proyecto a partir del entrenamiento.
 - Obtener estudios radiológicos procedentes de bases de datos públicas (ver Material y Métodos, apartado 1) y las características relevantes de las patologías o lesiones que contienen.
 - Procesar las imágenes, clasificarlas, extraer información e introducirlas en la red.
 - Optimizar los valores de los parámetros de la red y estudiar su influencia en el entrenamiento.
 - Aplicar técnicas de mejora del funcionamiento, ya sea efectuando transformaciones sobre los conjuntos de imágenes disponibles, o sobre el proceso de entrenamiento y optimización.
 - Realizar un análisis comparativo de resultados para seleccionar las redes más efectivas.
- Integrar las redes diseñadas en una aplicación.
 - Incluir herramientas que permitan acceder a la información diagnóstica de cada caso.
 - Mejorar la compatibilidad del software e incluir opciones de visualización y exportación de resultados.
 - Elaborar un manual de uso que recoja los procedimientos utilizados durante el desarrollo.
- Validar el sistema desarrollado previamente a su uso práctico.
 - Calcular y evaluar la eficacia de clasificación o detección de las redes (obtener su sensibilidad y especificidad, número de falsos positivos...)
 - Comparar su desempeño frente a otros sistemas recogidos en publicaciones del campo.
- Validar la aplicación para su uso educativo sobre la formación de especialistas.
 - Utilización del sistema CAD por parte de médicos y especialistas.
 - Evaluar los resultados derivados de su utilización clínica y los métodos empleados para cuantificarlos.
 - Diseñar pruebas específicas que permitan evaluar el funcionamiento y la utilidad del mismo.
 - Analizar estadísticamente los resultados de dichas pruebas.
 - Comprobar la utilidad de estos sistemas desde el punto de vista educativo y de la formación de especialistas.
 - Determinar el grado de cumplimiento de las hipótesis experimentales.
 - Establecer conclusiones.

En una primera fase, al tratarse de un diseño de investigación cuyos factores de estudio están relacionados con características presentes en las imágenes radiológicas y su diagnóstico, en el que se pretende evaluar la capacidad del sistema desarrollado para detectar y clasificar patologías, las Hipótesis experimentales de comprobación que se plantean están relacionadas directamente con su funcionamiento. Durante la segunda fase se pretende realizar una evaluación de la eficacia sobre el uso práctico, educativo y formativo. En este caso la Hipótesis científica sería la siguiente: *“El sistema CAD diseñado y desarrollado en este proyecto producirá efectos positivos en el análisis y diagnóstico de imágenes radiológicas y servirá como una herramienta útil y complementaria para el aprendizaje en el campo del diagnóstico por imagen”.*

En la Tesis Doctoral, a partir de los objetivos señalados, se aplicarán dos tipos de metodologías de investigación, una cuantitativa, centrada en el diseño y desarrollo del sistema y otra, de tipo experimental, para la resolución de la hipótesis de validación, que darán lugar a los dos estudios que se presentan a continuación:

- **Estudio 1: Diseño y desarrollo del sistema CAD basado en redes neuronales:** La primera fase consiste en el estudio de estos sistemas y en el aprendizaje del software científico, lenguajes de programación y rutinas necesarias para su definición y manejo. Se continuará con la creación de las ANN, cuya programación se compone de varias etapas: definición de su arquitectura y bloques constituyentes (número de capas, tipos, e interconexiones), parámetros de la red (pesos y *offsets*), características de las unidades funcionales (como la función de activación de las neuronas), algoritmo de aprendizaje, evaluación del funcionamiento... Se trabajará con ANN basadas en métodos de *Deep Learning*⁸, principalmente de tipo CNN, y formadas mediante la combinación de capas de convolución, de submuestreo no lineal y capas de neuronas completamente conectadas. Estos sistemas extraen la información de los píxeles de las imágenes⁶ para construir mapas de características de las lesiones, frente a los sistemas basados en la extracción "manual" y la selección empírica de rasgos del patrón a identificar basados en conocimientos previos. La complejidad de la información que manejan aumenta al hacerlo el número de capas que contienen o "profundidad". Se demostrará la validez de las redes neuronales como métodos de detección y clasificación automática de patologías presentes en estudios radiológicos y su utilidad como herramienta de apoyo al radiólogo en el proceso diagnóstico.

El entrenamiento y la validación del funcionamiento se realizarán con radiografías, mamografías y secuencias de imágenes TC pertenecientes a bases de datos de imágenes médicas¹³⁻¹⁸ que contienen información sobre su diagnóstico validada por equipos de radiólogos. Durante el entrenamiento, se modifican los valores de los parámetros internos de la ANN, a lo largo de una serie de iteraciones y siguiendo unas reglas de aprendizaje, con el fin de que el resultado obtenido para unos datos de entrada coincida con el deseado. Una vez finalizado, se realizará la validación, determinando la eficacia de los sistemas CAD diseñados (sensibilidad y especificidad) y analizando la influencia que las diferentes arquitecturas, métodos de entrenamiento y de regularización tienen sobre ella. Un sistema CAD debe presentar una alta sensibilidad, manteniendo el número de falsos positivos tan bajo como sea posible. Se procesarán las imágenes y se aplicarán técnicas como la ampliación de los conjuntos de datos de entrenamiento y de reducción del *overfitting* para mejorar el rendimiento del proceso de aprendizaje y el funcionamiento de las redes. Los entornos de cálculo científico y de programación que se usarán se describen en Material y Métodos. En todo momento se citará a los autores del software empleado y creadores de las bases de datos para darles crédito.

- **Estudio 2: Validación del sistema para su utilización práctica y aplicación como herramienta formativa:** En este estudio se integrarán las ANN entrenadas en una aplicación CAD que permita a especialistas médicos en formación y estudiantes de Medicina consultar la información que se deriva del análisis de las imágenes usadas para validar el sistema. Entre sus aplicaciones, además de servir como herramienta de asistencia al especialista que diagnostica o revisa un estudio, se incluirán los fines educativos. Se permitirá al usuario seleccionar estudios de características similares presentes en los conjuntos de imágenes para analizarlos, revisar datos relativos a su diagnóstico, visualizar lesiones, junto con la introducción de nuevas imágenes al sistema para su valoración. Se persigue de esta forma la creación de una herramienta de aprendizaje asociada a las ANN creadas, dotada con funcionalidades que permitan emplear tanto la información utilizada durante su creación, como los resultados derivados de su uso en tareas formativas.

La evaluación del sistema desarrollado como herramienta formativa comprenderá su uso por parte de especialistas en radiodiagnóstico para cada patología considerada, en función de su disponibilidad y previo adiestramiento en su uso. Éstos analizarán una serie de casos según los procedimientos habituales, y apoyándose en la información proporcionada por el software. Se aplicará un diseño de investigación educativo, desde la perspectiva experimental, con diseño de grupo, pre-postest, para la resolución de la hipótesis previamente planteada. Las variables dependientes a analizar son la influencia del sistema en la interpretación de imágenes y su utilidad complementaria como herramienta formativa, siendo la independiente la aplicación del sistema desarrollado y de control el tipo y número de casos presentados para su análisis. Como instrumentos de recogida de información se utilizarán encuestas y pruebas específicas para la valoración de la influencia del sistema CAD en el diagnóstico y su capacidad de detección. Se analizarán los resultados derivados del uso por parte del especialista mediante estadística descriptiva básica, y se emplearán pruebas no paramétricas (útiles para tamaños de muestra reducidos), para la comprobación de hipótesis experimentales (por ejemplo, prueba de Wilcoxon, Signos o McNemar, para un grupo con medidas repetidas).

MEDIOS Y RECURSOS MATERIALES DISPONIBLES (MÁXIMO 50 LÍNEAS):

MATERIAL MEANS AND RESOURCES AVAILABLE (50 LINE MAXIMUM):

Para el desarrollo de esta Tesis Doctoral, se dispondrá de los siguientes recursos:

- **1. Bases de datos de imágenes públicas:** Los estudios radiológicos que se utilizarán pertenecen a bases de datos públicas disponibles en Internet, cuyo uso para fines científicos y educacionales por parte de la comunidad científica está permitido. En cada sitio web se detallan las instrucciones para citar a sus autores en trabajos científicos.

En el repositorio *The Cancer Imaging Archive (TCIA) Public Access*¹³ se encuentra disponible una serie de colecciones de imágenes que pueden utilizarse de acuerdo a lo establecido en una licencia de tipo *Creative Commons 3.0*. Se emplearán las imágenes de *screening* TC de pulmón contenidas en la *Lung Image Database Consortium Image Collection*¹⁴ (LIDC-IDRI) y los estudios TC de cáncer de colon de *TC Colonography*¹⁵. La base de datos de nódulos pulmonares de la Sociedad Japonesa de Radiología¹⁶ (JSRT), contiene dos grupos de radiografías de tórax (con nódulos y sin ellos). En el caso de la mamografía, se utilizarán tanto *The mini-MIAS database of mammograms*¹⁷ como la *Digital Database for Screening Mammography*¹⁸ (DDSM) de la Universidad de *South Florida*, que contiene mamografías digitalizadas agrupadas en diferentes volúmenes, identificados como normales, benignos o con lesiones cancerosas. La clasificación de los hallazgos mamográficos se realiza en base al *Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)*. Si se requieren otras bases de datos, se comprobará que su licencia permita su uso en investigación y fines educativos.

En todos los bancos de datos se aportan anotaciones relacionadas con el carácter de la patología visible en cada estudio, como el carácter maligno o benigno de la lesión, su tamaño, diagnóstico, localización, así como otros datos relativos al paciente. En caso de utilizar imágenes radiológicas de pacientes del Sistema Nacional de Salud, se cumplirá la ley orgánica de protección de datos, manteniendo la confidencialidad de la información relacionada con las imágenes diagnósticas. Únicamente se publicarán datos generales derivados de su análisis con los programas desarrollados. Debido a que el formato de las imágenes no siempre se corresponde con el estándar *DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)*, se utilizarán diferentes aplicaciones para su lectura, identificación y análisis, según la modalidad: desde proyecciones 2D de alta resolución de decenas de megabytes (mamografía), hasta secuencias de un elevado número de imágenes de tamaño inferior al MB (como en TC).

- **2. Hardware y Software:** Los cálculos y el procesado de las imágenes se efectuarán en un ordenador personal de prestaciones comunes en los equipos comercializados actualmente. Para acelerar los cálculos se emplearán rutinas que puedan compilarse en la tarjeta gráfica del ordenador (*GPU*). La creación de las redes neuronales, la definición de su arquitectura, el proceso de entrenamiento y validación, así como su posterior utilización requiere de software especializado. En esta Tesis Doctoral se trabajará principalmente con los dos sistemas que se describen a continuación:

2.1. Entorno de cálculo científico *Matlab*®. Incorpora un paquete de funciones o *toolbox* para el desarrollo y la utilización de redes neuronales, *Neural Network Toolbox*, que permite trabajar con redes de diferentes tipos. Asimismo, incorpora una serie de funciones que permiten realizar operaciones matemáticas y aplicar diferentes algoritmos de procesado a las imágenes. Para trabajar con redes neuronales de tipo convolucional (*CNN*) se empleará el *toolbox* de *Matlab*® *MatConvNet*¹⁹, desarrollado por *Vedaldi A.* y *Lenc K.* Este *toolbox* incorpora un conjunto de funciones y rutinas que implementan los diferentes componentes que constituyen la red neuronal en forma de bloques y dispone de herramientas de evaluación de la fase de entrenamiento y validación. Soporta la realización de cálculos en la *GPU* del ordenador para reducir los tiempos de ejecución y procesado de datos. Se empleará también la librería de código abierto *VLFeat*²⁰, que contiene algoritmos especializados en visión computacional y puede ser incorporada en *Matlab*®.

2.2. Lenguaje de programación de propósito general *python*™. Se utilizará la librería de *python*™ *Theano*²¹, diseñada para el manejo y la realización de cálculos en arrays multidimensionales como los efectuados en *ANN* basadas en píxeles o vóxeles, junto con el entorno de desarrollo científico de *python*™ *Spyder*, que integra otras librerías de cálculo científico como *numpy*. *Theano*²² permite la manipulación de expresiones matemáticas de forma simbólica (incluida la diferenciación), la utilización de la *GPU* y la implementación de una gran variedad de tipos de redes.

Los algoritmos incluidos en los entornos de programación descritos permitirán procesar las imágenes que sirven de entrada a la red neuronal, realizando operaciones tales como la normalización de sus valores de píxel, segmentación de determinadas estructuras, recorte y extracción de regiones de interés, creación de máscaras, realce de las lesiones...

El monitoreo de los procesos de entrenamiento, optimización y validación del funcionamiento de la red permite mejorar el funcionamiento del sistema y detectar posibles desviaciones y fallos, a partir del control de los valores de las variables que se modifican iterativamente, como por ejemplo la exactitud de clasificación de la red y el valor de la función de coste frente al número de iteraciones. En la fase de análisis y comparación de resultados se utilizarán las herramientas de estadística implementadas en el software *Matlab*®.

Al tratarse de una Tesis Doctoral a tiempo parcial, la planificación temporal propuesta consta de cuatro años, contemplando una posible ampliación a cinco años en función del cumplimiento de los diferentes objetivos.

- Primer año: Revisión bibliográfica en las áreas del CAD y la aplicación de las ANN al mismo. Estudio del estado actual de la investigación en estas materias. Instalación y compilación del software de cálculo y simulación, así como de las librerías de funciones y rutinas asociadas. Revisión de manuales y guías de programación de los sistemas informáticos utilizados. Obtención de las imágenes procedentes de bases de datos de estudios radiológicos. Adaptación de los formatos de imagen para garantizar su compatibilidad con el software utilizado. Clasificación y ordenación de casos, análisis de las anotaciones disponibles en las bases de datos y posterior selección y recopilación de la información relacionada con la localización, el carácter y tipo de las lesiones. Investigación del proceso de creación de sistemas CAD basados en redes neuronales, métodos de entrenamiento, procedimientos de validación y análisis de funcionamiento. Estudio de los diferentes tipos de redes, especialmente las basadas en el tratamiento de la información contenida en los píxeles de las imágenes, frente a las basadas en el procesado de rasgos o características extraídos previamente de las imágenes. Análisis de métodos de pre-procesado de los datos de entrada a la red y de las técnicas de optimización del ajuste de sus parámetros. Diseño inicial de la aplicación, incluyendo la definición de librerías de funciones y módulos que permitan su utilización y progresiva ampliación.

- Segundo año: Creación de las redes neuronales para las modalidades de imagen y patologías consideradas. Definición de su arquitectura: número de capas, tipos, funciones de activación, método y parámetros de aprendizaje. División en bloques de los casos contenidos en bases de datos según vayan a emplearse para el entrenamiento, su monitoreo y control (prevención de la aparición del *overfitting*), o para validación de funcionamiento. Valoración de la necesidad de aplicar transformaciones sobre los conjuntos de datos, que permitan ampliar la cantidad de información empleada en el entrenamiento. Análisis de la repercusión de estos métodos en la mejora de la sensibilidad y especificidad de la red y aplicación de métodos de reducción de falsos positivos. Selección de los hiperparámetros de la red y posterior optimización de sus valores en base a los resultados obtenidos. Evaluación y monitoreo del proceso de entrenamiento en función del número de iteraciones del algoritmo. Influencia en la mejora de resultados del empleo de diferentes arquitecturas, parámetros de la red y técnicas de regularización.

- Tercer año: Selección de las ANN diseñadas. En caso de que sea posible se comprobará el funcionamiento de la red sobre imágenes pertenecientes a diferentes bases de datos. Evaluación de los resultados obtenidos mediante la determinación de matrices de confusión, elaboración de curvas ROC y parametrizaciones de las mismas para los sistemas creados. Comparación del desempeño de los sistemas CAD elaborados con los resultados de funcionamiento de otros sistemas publicados en la bibliografía. Corrección de posibles problemas detectados en el software para su mejora y depuración. Integración de los sistemas diseñados en una plataforma CAD. Desarrollo de los aspectos formativos de la misma, incluidas herramientas de visualización y presentación de resultados e informes. Descripción y presentación del sistema, incluyendo las etapas comprendidas en su desarrollo, características de las imágenes usadas en el proceso, el tipo de resultados que produce y el método de uso. Para ello se redactará un manual de uso del programa y documentación relacionada con su contenido.

- Cuarto año: Validación educativa de la plataforma, realizando un estudio de su utilidad en relación a la formación de especialistas en Radiodiagnóstico y estudiantes de Medicina. Utilización por parte de residentes y especialistas de los sistemas diseñados. Recopilación de información relativa al tipo de imagen diagnosticada por el especialista que va a emplear el sistema, con objeto de garantizar su compatibilidad. Comparación de la información proporcionada por el software en relación a la emitida por el especialista que evaluará determinados tests. Análisis estadístico de los resultados obtenidos. Con objeto de validar las posibles modificaciones realizadas al software teniendo en cuenta la información extraída a partir del uso clínico del programa, se podrá establecer una nueva fase de uso por parte del radiólogo, tras la cual se realizará un segundo análisis de resultados. Se elaborarán informes que evalúen la aplicación del sistema a casos clínicos y sus aspectos formativos.

- Plan de difusión y publicación de resultados: Elaboración de comunicaciones para los sucesivos Congresos *International Conference Technological Ecosystems for Enhancing Multiculturality (TEMM)*, que se celebra anualmente, y otros Congresos de Sociedades Científicas. Se publicarán resultados derivados de la investigación en Revistas científicas indexadas en bases de datos como *JCR* y *SCOPUS* como las citadas a continuación (índices de impacto entre paréntesis): *Medical Image Analysis* (3,654), *IEEE Transactions on Medical Imaging* (3,390), *Medical Education* (3,196), *American Journal of Roentgenology* (2,731), *Academic Radiology* (1,751), *Journal of Digital Imaging* (1,190).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS (MÁXIMO 50 LÍNEAS):

BIBLIOGRAPHICAL REFERENCES (50 LINE MAXIMUM):

- [1] M. Giger, H. Chan, J. Boone. "Anniversary Paper: History and status of CAD and quantitative image analysis: The role of Medical Physics and AAPM". *Medical Physics*. Volume 35, Issue 12. December 2008, doi: 10.1118/1.3013555.
- [2] K. Suzuki. "A review of computer-aided diagnosis in thoracic and colonic imaging". *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. Volume 2, Number 3, September 2012, doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2012.09.02.
- [3] S. Zenghao, L He, K. Suzuki, T. Nakamura, H. Itoh. "Survey on neural networks used for medical image processing". *International Journal of Computational Science*. Volume 3, Issue 1, pages 86-100. February 2009.
- [4] T. Ayer, Q. Chen, E. Burnside. "Artificial Neural Networks in Mammography Interpretation and Diagnostic Decision Making". *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. Vol 2013, Art ID 832509, doi: 10.1155/2013/832509.
- [5] American Cancer Society. "Cancer Facts & Figures 2015". Atlanta: American Cancer Society; 2015.
- [6] K. Suzuki. "Pixel based machine learning in medical imaging". *International Journal of Biomedical Imaging*. Volume 2012, Article ID 792079, 18 pages, doi:10.1155/2012/792079.
- [7] K. Suzuki, K. Doi. "How can a massive training artificial neural network (MTANN) be trained with a small number of cases in the distinction between nodules and vessels in thoracic CT?". *Academic Radiology*. Volume 12, pages 1333-1341, year 2005, doi: 1.1016/j.acra.2005.06.017.
- [8] H. Roth, L. Lu, J. Liu, J. Yao, A. Seff, K. Cherry, L. Kim, R. Summers. "Improving Computer-aided Detection using Convolutional Neural Networks and Random View Aggregation". *IEEE Transactions on Medical Imaging*. Volume: PP, Issue 99, doi: 10.1109/TMI.2015.2482920. September 2015.
- [9] J. Arevalo, F. A. González, R. Ramos-Pollán, J.L. Olivera., M. G. Guevara. "Representation learning for mammography mass lesion classification with convolutional neural networks". *Computer methods and programs in biomedicine*. Volume 127 (2016), pp 248-257. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2015.12.014>.
- [10] H.P. Chan, B. Sahiner, M.A. Helvie, et al. "Improvement of radiologists' characterization of mammographic masses by using computer-aided diagnosis: an ROC study". *Radiology* 1999; 212:817-27.
- [11] Y. Jiang, R.M. Nishikawa, R.A. Schmidt, D.E. Wolverton, et al. "Improving breast cancer diagnosis with computer aided diagnosis". *Academic Radiology*, Volume 6, Number 1, pp 22-33, 1999.
- [12] F. Li, M. Aoyama, J. Shiraishi, et al. "Radiologists' performance for differentiating benign from malignant lung nodules on high-resolution CT using computer-estimated likelihood of malignancy". *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:1209-15.
- [13] K. Clark, B. Vendt, K. Smith, J. Freymann, J. Kirby, P. Koppel, S. Moore, S. Phillips, D. Maffitt, M. Pringle, L. Tarbox, F. Prior. "The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository". *Journal of Digital Imaging*, Volume 26, Number 6, December, 2013, pp 1045-1057.
- [14] K. Smith, K. Clark, W. Bennett, T. Nolan, J. Kirby, et al. "Data From LIDC-IDRI." doi:10.7937/K9/TCIA.2015.LO9QL9SX
- [15] K. Smith, K. Clark, W. Bennett, T. Nolan, J. Kirby, M. Wolfsberger, J. Moulton, B. Vendt, J. Freymann. "Data from CT_Colonography." <http://dx.doi.org/10.7937/K9/TCIA.2015.NWTESAY1>.
- [16] J. Shiraishi, S. Katsuragawa, J. Ikezoe, T. Matsumoto, T. Kobayashi, K. Komatsu, M. Matsui, H. Fujita, Y. Kodera, and K. Doi. "Development of a digital image database for chest radiographs with and without a lung nodule: Receiver operating characteristic analysis of radiologists' detection of pulmonary nodules." *AJR* 174; 71-74, 2000.
- [17] J. Suckling, et al (1994): "The Mammographic Image Analysis Society Digital Mammogram Database". *Excerpta Medica*. International Congress Series 1069, pp 375-378.
- [18] M. Heath, K. Bowyer, D. Kopans, R. Moore and W. P. Kegelmeyer. "The Digital Database for Screening Mammography". Proceedings of the Fifth International Workshop on Digital Mammography, M.J. Yaffe, ed., 212-218, *Medical Physics Publishing*, 2001. ISBN 1-930524-00-5.
- [19] A. Vedaldi and K. Lenc. "MatConvNet - Convolutional Neural Networks for MATLAB". *Proceedings of the ACM International Conference on Multimedia*, 2015.
- [20] A. Vedaldi and B. Fulkerson. "{VLFeat}: An Open and Portable Library of Computer Vision Algorithms". Year 2008, url: <http://www.vlfeat.org/>.
- [21] J. Bergstra, O. Breuleux, F. Bastien, P. Lamblin, R. Pascanu, G. Desjardins, J. Turian, D. Warde-Farley and Y. Bengio. "Theano: A CPU and GPU Math Expression Compiler". *Proceedings Python for Scientific Computing Conference (SciPy) 2010*. June 30 - July 3, Austin, TX.
- [22] F. Bastien, P. Lamblin, R. Pascanu, J. Bergstra, I. Goodfellow, A. Bergeron, N. Bouchard, D. Warde-Farley and Y. Bengio. "Theano: new features and speed improvements". *NIPS 2012 deep learning workshop*.