

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 772**

21 Número de solicitud: 201030750

51 Int. Cl.:

G06F 19/00	(2011.01)
G06T 5/00	(2006.01)
A61B 6/00	(2006.01)
A61B 5/00	(2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

20.05.2010

43 Fecha de publicación de la solicitud:

26.02.2013

71 Solicitantes:

**UNIVERSITAT DE BARCELONA
CENTRE DE PATENTS DE LA UB
08028 BARCELONA ES**

72 Inventor/es:

**GONZÁLEZ SISTAL, Ángel y
BALTASAR SÁNCHEZ, Alicia**

74 Agente/Representante:

SEGURA CAMARA, Pascual

54 Título: **MÉTODO Y SISTEMA DE RECOPIACIÓN DE DATOS PARA SU USO EN LA DETECCIÓN Y/O DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES ÓSEAS.**

57 Resumen:

Método y sistema de recopilación de datos para su uso en la detección y/o diagnóstico de las lesiones óseas.

La invención se refiere a un sistema y método de recopilación de datos para la detección y/o el diagnóstico de lesiones óseas que comprende: obtener una imagen radiológica digital de escala de grises y en formato mapa de bits; obtener al menos un área de interés de la lesión (AIL), entendiéndose por AIL una porción de la imagen donde se sospecha una lesión ósea; obtener, para cada AIL un área de interés del contorno (AIC), entendiéndose por AIC la zona que incluye porciones de la imagen contigua al AIL; calcular uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en dicho AIL; y calcular uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en el AIC.

ES 2 396 772 A1

DESCRIPCION

Método y sistema de recopilación de datos para su uso en la detección y/o diagnóstico de las lesiones óseas

5 La presente invención se relaciona con un método y sistema de recopilación de datos para la detección y/o el diagnóstico de lesiones óseas.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10 Una lesión ósea es un término genérico para una anormalidad en los huesos. Son varias las causas que dan lugar a lesiones óseas (variaciones de crecimiento, infecciones, tumores, etc.). El cáncer metastásico es el tumor óseo maligno más común. Las metástasis óseas se clasifican según su apariencia radiológica como osteolíticas (pérdida de hueso), mixtas u osteoblásticas (formación de hueso nuevo). Esta afectación ósea se produce en un 30-70% de los pacientes con cáncer de mama o de próstata (la incidencia de cáncer de mama es de 108,2 por cada 100.000 mujeres/año, la incidencia de cáncer de próstata es de 92,2 por cada 100.000 hombres/año). El diagnóstico diferencial es esencial para planificar un tratamiento correcto o intervención. Para el médico puede ser difícil diferenciar entre las metástasis óseas y otras lesiones óseas como la enfermedad ósea de Paget, los tumores óseos malignos primarios, el mieloma múltiple y otras patologías óseas. La técnica de diagnóstico por la imagen desempeña un papel primordial en este proceso. La identificación precoz de estas lesiones puede potencialmente llevar a cambios en la gestión del paciente.

25 La metástasis tiene lugar cuando las células cancerosas se propagan desde un "tumor primario", entran en los vasos linfáticos y/o los vasos sanguíneos, y se depositan en los tejidos sanos del cuerpo. El nuevo tumor causado por este depósito de células del cáncer recibe el nombre de "tumor secundario" o tumor metastásico. Cuando el tumor secundario se forma en un hueso, se denomina cáncer óseo metastásico o metástasis ósea. Más del 90% de todas las metástasis óseas se originan a partir de los siguientes cánceres primarios: mama, pulmón, próstata, tiroides y riñón.

35 La afectación del hueso circundante a la metástasis ósea es diferente en función de si una metástasis ósea es de tipo osteoblástica, osteolítica o mixta. Los tumores osteoblásticos dan lugar a una formación anormal de hueso

nuevo debido a la secreción directa de proteínas de la matriz ósea extracelular y a la estimulación indirecta de los osteoblastos. Los tumores osteolíticos causan una resorción ósea anormal por las enzimas proteolíticas y mediante la acción sobre los osteoclastos. Los tumores óseos metastásicos mixtos manifiestan ambos efectos, aunque uno de los efectos suele predominar.

La enfermedad ósea de Paget típicamente da lugar a huesos alargados y deformados. En la evolución de la enfermedad de Paget, pueden tener lugar procesos que implican actividad osteoclástica y actividad mixta osteoclástica y osteoblástica. La enfermedad ósea denominada mieloma múltiple es un cáncer hematológico que también con frecuencia tiene uno o más tumores óseos. Causa lesiones óseas de resorción (osteolíticas). Los tumores óseos malignos primarios (un crecimiento neoplásico del tejido óseo) incluyen distintos tipos. Los más comunes en adultos son el osteosarcoma, el condrosarcoma y el fibrosarcoma. Por lo general aparecen como lesiones óseas osteolíticas.

Diversos métodos se emplean para la detección y el diagnóstico de las lesiones óseas. En primer lugar, se pueden usar los síntomas que presenta el paciente. La evaluación clínica demanda un diagnóstico por la imagen multimodal debido a las limitaciones que presentan las técnicas de diagnóstico. Actualmente se usan cuatro técnicas principales: la radiografía (RX), la gammagrafía (GG), la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN). La tomografía por emisión de positrones ("positron emission tomography", PET) y la tomografía computarizada de emisión de fotón único ("single photon emission computed tomography", SPECT) también tienen un valor potencial en la evaluación clínica. Cada una de estas técnicas tiene sus ventajas y sus inconvenientes. Todas ellas difieren en la extensión de visualización (local, regional o de todo el cuerpo), la sensibilidad de diagnóstico (proporción de positivos reales que se identifican como tales), la especificidad de diagnóstico (proporción de negativos reales que son identificados como tales) y el coste.

Generalmente se combinan varias técnicas para poder llegar a una conclusión definitiva en cuanto a la patología y/o enfermedad de un paciente. Sin embargo, combinar varias técnicas diagnósticas tiene un elevado coste.

También, la realización de varias pruebas de diagnóstico retrasa inevitablemente el proceso hasta obtener un diagnóstico correcto. Incluso, cuando se combinan varias técnicas de diagnóstico, aún existe la posibilidad de realizar un diagnóstico erróneo: falsos negativos o falsos positivos.

5 Además, una patología puede ser detectada pero puede ser atribuida a una enfermedad errónea. Desafortunadamente, las complejidades de este proceso ha llevado a menudo a la práctica de considerar a las lesiones óseas como una "enfermedad no medible" (i.e. una enfermedad en la que difícilmente se puede realizar un seguimiento de manera objetiva). Por lo
10 tanto, existe la necesidad de obtener un método de recopilación de datos de precio aceptable, que pueda utilizarse en la detección de las metástasis óseas y otras lesiones óseas, y que preferentemente también pueda ser utilizado para la monitorización posterior de la enfermedad que provoca lesiones óseas.

15 En el diagnóstico de cualquier patología, es de suma importancia que el método de diagnóstico que se utiliza permita detectar e identificar la patología en una fase muy temprana. Especialmente en el caso del cáncer metastásico, la detección temprana es vital para aumentar las posibilidades de
20 supervivencia de un paciente. Por tanto existe una necesidad de un método de recopilación de datos que puedan ser utilizados en la detección y/o el diagnóstico de una enfermedad que provoca lesiones óseas, cuando la enfermedad está en una fase temprana.

25 Además es importante que, una vez se ha iniciado el tratamiento de una lesión ósea, se pueda monitorizar la patología. Hoy en día, para valorar la respuesta al tratamiento típicamente se utiliza la combinación de técnicas de diagnóstico por la imagen. Técnicas de imagen, tales como RX, GG, TAC, RMN y PET, se pueden utilizar para evaluar la respuesta de las lesiones
30 óseas al tratamiento. Sin embargo, falta una estrategia global para evaluar la respuesta de la lesión ósea con estas técnicas, en parte debido a las complejas interacciones entre las células tumorales y las células huésped ("host cells") durante el recambio o remodelación ósea. Así, la valoración exacta de la respuesta de las metástasis óseas al tratamiento médico
35 requiere no tan sólo valorar la carga tumoral (tamaño del tumor o el número de células cancerígenas en un tumor), sino también los cambios estructurales en el hueso. Con RX, actualmente la manera más conveniente y económica

para evaluar la respuesta al tratamiento, las lesiones óseas se deben monitorizar mediante el tipo de respuesta como: 1) respuesta completa (desaparición de la lesión o pruebas radiológicas de calcificación en las lesiones osteolíticas); 2) respuesta parcial (disminución de al menos el 50% del tamaño de la lesión medible, ausencia de lesiones nuevas o ausencia de lesiones progresivas); 3) enfermedad estable (sin cambios), y 4) enfermedad progresiva (aparecen nuevas lesiones, algunas o todas las lesiones progresan). Es preferible que la monitorización o seguimiento sea relativamente barato y no invasivo. También es preferible que este tipo de control se pueda realizar con la menor participación de especialistas médicos. Por tanto existe una necesidad de un método de recopilación de datos a fin de poder realizar una monitorización objetiva y medible de las lesiones óseas objetivo durante el tratamiento. Debe utilizarse repetidamente y debe permitir la comparación con imágenes previas.

En las áreas de detección, pronóstico y monitorización, el papel de los intérpretes humanos (por ejemplo, médicos especialistas como radiólogos, oncólogos, cirujanos o médicos de atención primaria) varía. La presencia de un intérprete humano introduce inevitablemente un juicio subjetivo (dependiendo p.ej. de la experiencia y habilidad personal del médico especialista) en el proceso de toma de decisiones. La presente invención se relaciona con la mejora del papel humano en el diagnóstico del paciente y proporciona al médico especialista los medios de diagnóstico que pueden ayudarle a tomar decisiones más objetivas. Es deseable, además, que un método de diagnóstico no sólo sea capaz de dar información sobre si un paciente tiene una enfermedad específica o no, sino que también aporte un valor predictivo: en tal caso, un médico especialista, puede ser capaz de predecir la probable evolución de una patología con y/o sin tratamiento. Así pues, también existe una necesidad de un método de recopilación de datos que puedan ser utilizado para establecer un pronóstico del desarrollo de una enfermedad que se manifieste como lesiones óseas.

Existe además una necesidad de un método de recopilación de datos para su uso en el diagnóstico de una enfermedad causante de lesiones óseas que pueda ser automatizado.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención se refiere al suministro de un método y sistema de recopilación de datos que satisfaga una o más de las necesidades mencionadas. Otro aspecto de la presente invención se refiere al suministro
5 de un método de diagnóstico de una enfermedad causante de lesiones óseas que cumpla una o más de las necesidades mencionadas. Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al suministro de un método y sistema para mostrar los datos que ayudan a un radiólogo en el diagnóstico de lesiones óseas sospechosas en imágenes radiológicas (radiografía
10 analógica, radiografía digital o TAC), particularmente en los casos en que las lesiones óseas puedan ser difíciles de identificar o evaluar.

En un primer aspecto, la invención proporciona un sistema de recopilación de datos para detectar y/o diagnosticar lesiones óseas que comprende la
15 obtención de una imagen radiológica digital de escala de grises y formato mapa de bits, la obtención de al menos un área de interés de la lesión ósea (AIL), entendiéndose por AIL una zona de la imagen compatible con la sospecha de una lesión ósea, la obtención por cada AIL de un área de interés del contorno (AIC), entendiéndose por AIC una zona de la imagen colindante
20 al área de interés correspondiente a la lesión ósea, el cálculo de uno o varios parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en el AIL, y el cálculo de uno o varios parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en el AIC.

25 En este aspecto de la invención, se proporciona un método que puede ser automatizado, obteniéndose a partir de una imagen radiológica datos que se pueden utilizar en la detección y el diagnóstico de las lesiones óseas. Los inventores han encontrado que el área de interés (AIL, zona de la imagen compatible con la sospecha de una lesión ósea) puede dar información
30 importante, pero adicionalmente, se puede obtener información también importante del contorno adyacente a la lesión ósea (del AIC).

La imagen radiológica de escala de grises y en formato mapa de bits ("bitmap") se pueden obtener de varias maneras. En primer lugar, es posible
35 que una imagen radiológica digital se pueda obtener directamente en el proceso de rayos-X. Esta imagen radiológica digital puede estar ya en formato de mapa de bits. A menudo, sin embargo, una imagen radiológica

digital está en formato DICOM. En este caso, la imagen radiológica en formato DICOM se puede convertir a formato mapa de bits. En segundo lugar, es posible que el proceso de rayos X no dé lugar a una imagen digital, sino a una imagen analógica en forma de película fotográfica. Esta imagen puede ser escaneada y convertida en una imagen digital en formato mapa de bits. En el ámbito de la invención se pueden utilizar imágenes radiológicas de escala de grises y formato mapa de bits de diferente resolución y tamaño (por ejemplo a 8 bits, 12 bits, 16 bits o 32 bits).

En otra realización adicional de la invención, una imagen radiológica digital se puede obtener a partir de una TAC.

En las realizaciones de la invención, antes de la selección del área de interés, una primera imagen radiológica digital de escala de grises y en formato mapa de bits se puede convertir a una segunda imagen radiológica con contraste de escala de grises y en formato mapa de bits, donde se ha aumentado el contraste entre los píxeles. En este aspecto de la invención, puede ser más fácil para un especialista seleccionar un área de interés a partir de esta segunda imagen. En realizaciones de la invención, tal conversión puede llevarse a cabo utilizando la ecualización del histograma.

En las realizaciones de la invención, antes o después de la selección de un área de interés, se entiende que a partir de una segunda imagen radiológica digital con contraste de escala de grises y en formato mapa de bits se puede convertir en una imagen radiológica digital realzada ("sharpened") utilizando un filtro de convolución. Utilizando este filtro, los bordes o contornos (por ejemplo, de los huesos) pueden ser puestos en relieve, lo que facilita la selección del área de interés, o facilita una nueva selección de un área de interés después de que se ha realizado una primera selección. Asimismo, tanto la segunda imagen de escala de grises con contraste y la tercera imagen realzada, se pueden utilizar conjuntamente en la selección manual del área de interés.

En algunas realizaciones de la invención, la imagen radiológica digital de escala de grises y formato mapa de bits puede convertirse en una imagen en pseudo-color. Esta imagen en pseudo-color puede facilitar la selección del

área de interés. Además, una imagen en pseudo-color también facilita la comunicación con un paciente o con otros médicos especialistas.

5 En realizaciones preferidas de la invención, el cálculo de uno o varios parámetros derivados de los valores de intensidad e gris de los píxeles del AIL y de los píxeles del AIC comprende el cálculo de estos parámetros a partir de la tercera imagen radiológica digital realizada.

10 En un aspecto de la invención, el AIL puede obtenerse a partir de la selección manual del usuario (es decir, una selección del área de interés por un médico especialista, basado en una imagen radiológica digital de escala de grises original, o una imagen en pseudo-color, o una imagen con contraste o una imagen realzada). En otro aspecto de la invención, el área de interés se puede obtener mediante un proceso automatizado. Mediante el análisis de los
15 niveles de gris de cada píxel de la imagen radiológica digital en formato mapa de bits, un ordenador (o similar) puede a través de este análisis seleccionar automáticamente un área de interés de manera más precisa.

20 En realizaciones de la invención, los parámetros calculados en el método de recopilación de datos puede comprender: el valor medio de nivel de gris (en el resto de la descripción abreviado como MGL, de "mean grey level"), la desviación estándar del valor medio del nivel de gris (en el resto de la descripción abreviada como SDGL, de "standard deviation of grey level"), el coeficiente de variación del valor medio del nivel de gris (en el resto de la descripción abreviada como CVGL, de "coefficient of variation of grey level"),
25 el momento de tercer orden del valor medio del nivel de gris (en el resto de la descripción abreviada como M3MGL), la densidad integrada del valor medio del nivel de gris (en el resto de la descripción abreviada como IDGL, de "integrated density of grey level") y el Contraste (diferencia del parámetro
30 MGL para un AIL y su AIC). Los inventores han encontrado que estos parámetros son especialmente útiles para el seguimiento y/o el diagnóstico de lesiones óseas. Estos parámetros sin embargo, son tan sólo ejemplos de los parámetros que se pueden utilizar. En el ámbito de la invención, otros parámetros también se pueden utilizar.

35 Preferiblemente, el AIC consiste en una zona de la imagen, colindante al AIL, en un ancho aproximadamente de 1 a 3 mm directamente rodeando al

AIL. Con preferencia, éste AIC comprende un área en un ancho de unos 2 mm directamente alrededor del área de interés de la lesión AIL. Los inventores han hallado que directamente alrededor de una lesión ósea, se puede encontrar un zona o área de transición; y rodeando la zona de transición se puede encontrar hueso sano. En función de la etiología de la lesión ósea, de cómo se produzca el recambio y la remodelación ósea, la zona de transición puede ser más grande o más pequeña. Los inventores han descubierto que, independientemente del tamaño de la zona de transición, la mayoría de la información puede ser deducida en un área de entre 1 a 3 mm, más preferiblemente a aproximadamente 2 mm directamente rodeando el AIL. La obtención de un AIC por cada AIL no significa necesariamente que se seleccione todo el perímetro colindante a la lesión ósea. En algunas realizaciones, un AIC puede comprender un área con una anchura de p.ej. aproximadamente 2 mm a lo largo de todo el perímetro colindante a la lesión ósea. En otras realizaciones un AIC comprende una o más porciones seleccionadas a lo largo de dicho perímetro. Como se explica antes, sin embargo, en otras realizaciones, el ancho del área de interés de contorno también puede variar.

En realizaciones preferidas de la invención, el cálculo de uno o varios parámetros relativos a los niveles de gris en el área de interés del contorno AIC comprende el cálculo de dichos parámetros para las dos porciones seleccionadas como áreas de interés del contorno localizadas en zonas opuestas.

En otro aspecto, la invención proporciona un producto de programa de ordenador que incluye las instrucciones del programa para obtener un sistema informático que ejecute el método de recopilación de datos de la manera descrita anteriormente. Como producto de programa de ordenador se pueden incluir en un dispositivo de almacenamiento (por ejemplo, en un dispositivo de registro, como un CD-ROM o un DVD, en una memoria de ordenador, y en una memoria o unidad de lectura) o puede ser transportado en un transportador de señales ("carrier signal") (por ejemplo, descargarlo desde un ordenador o enviarlo por correo electrónico, en un transportador de señales óptico o eléctrico).

En otro aspecto, la invención proporciona un sistema informático de recopilación de datos que comprende: los medios informáticos para la obtención de una imagen radiológica digital de escala de grises y en formato mapa de bits, los medios informáticos para obtener al menos un AIL, 5 entendiéndose por AIL una zona de la imagen compatible con la sospecha de una lesión ósea, y los medios informáticos para la obtención de cada AIC, entendiéndose por AIC una zona de la imagen colindante al AIL, y los medios informáticos para el cálculo de uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en dicho AIL, y los medios informáticos para el cálculo 10 de uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en cada AIC. Es evidente que varios de estos medios informáticos que se definen por separado pueden combinarse en un solo dispositivo o unidad.

En realizaciones de la invención, tal programa informático, además puede 15 incluir una o más de los siguientes elementos: los medios informáticos para la conversión de una imagen radiológica digital en formato DICOM a una imagen radiológica digital en formato mapa de bits, los medios informáticos para convertir una primera imagen radiológica digital en formato mapa de bits en una segunda imagen radiológica de escala de grises en formato mapa de 20 bits, los medios informáticos para convertir una primera imagen radiológica digital de escala de grises y en formato mapa de bits a una segunda imagen radiológica digital contrastada de escala de grises y en formato mapa de bits, en la que el contraste entre los píxeles se ha incrementado, los medios 25 informáticos para convertir una segunda imagen radiológica digital contrastada de escala de grises y en formato de mapa de bits a una tercera imagen radiológica digital realizada de escala de grises y en formato mapa de bits, y los medios informáticos para seleccionar automáticamente un área de interés basado en los niveles de gris de los píxeles de toda la imagen.

30 En otro aspecto, la invención proporciona un método para detectar lesiones óseas que comprende la obtención de una imagen radiológica digital de escala de grises y formato mapa de bits, la obtención de al menos un AIL, el cálculo de uno o varios parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles del AIL, y comparar uno o varios parámetros relativos a los niveles de 35 gris de los píxeles del AIL con los valores de los mismos parámetros de niveles de gris calculados para hueso sano, entendiéndose que estos parámetros de nivel de gris calculados para hueso sano que se han obtenido

a partir de una o más imágenes radiológicas de hueso sano (de preferencia una gran colección de imágenes radiológicas o base de datos).

5 En un aspecto alternativo de la invención, los parámetros derivados de los valores de de gris de los píxeles de un AIL pueden ser comparados con los mismos parámetros correspondiente a hueso patológico, obteniéndose los parámetros de hueso patológico a partir de una o más imágenes radiológicas de hueso patológico (de preferencia una gran colección de imágenes radiológicas o base de datos). Opcionalmente, un AIC también puede tenerse
10 en cuenta en la comparación.

En estos aspectos de la invención, mediante el análisis de los parámetros derivados de los niveles de gris de una imagen radiológica digital en formato mapa de bits, se podrá determinar la presencia o ausencia de lesiones óseas.
15 La presente invención proporciona así un método económico y no invasivo para la detección de lesiones óseas. Otra ventaja de este método es que también es adecuado para monitorizar o controlar el efecto del tratamiento: utilizando los mismos parámetros de niveles de gris, se puede comprobar objetivamente si la lesión ósea desaparece, avanza o no cambia.

20 En realizaciones de la invención, se puede realizar la comparación entre los parámetros obtenidos a partir de una imagen radiológica de un paciente y los parámetros de hueso sano o hueso patológico de la base de datos, mediante la obtención previa de valores medios de los parámetros de niveles de gris para hueso sano (o hueso patológico) recopilados en una gran colección o
25 base de datos que contiene imágenes radiológicas de hueso sano (o hueso patológico) analizadas y caracterizadas previamente. Preferentemente, dicho valor medio de dichos parámetros para hueso sano (o hueso patológico) se clasifican según el tipo de tejido óseo (cortical, plano, o trabecular) o la
30 localización anatómica (por ejemplo, cráneo, fémur, pelvis, tibia) lo que permite una comparación más precisa. En otras realizaciones, los parámetros para hueso sano se pueden obtener de una misma imagen radiológica (de un mismo paciente) de escala de grises en formato mapa de bits, mediante la obtención de un área de interés en zonas de la imagen que correspondan a
35 hueso sano, y posteriormente calcular los parámetros derivados de los niveles de gris de los píxeles en dicha área de interés correspondiente a hueso sano.

En otro aspecto, la invención proporciona un producto de programa de ordenador que incluye las instrucciones del programa informático para ejecutar el método para detectar lesiones óseas básicamente como se describe anteriormente. Como producto de programa informático también se puede incluir en un dispositivo o unidad para ser transportados mediante un transportador de señales.

En otro aspecto, la invención también proporciona un sistema informático para la detección de lesiones óseas que incluye los medios informáticos para obtener una imagen radiológica digital de escala de grises y formato mapa de bits, los medios informáticos para obtener al menos un área de interés y el cálculo de uno o varios parámetros relativos a los niveles de gris de dicha área de interés, y los medios informáticos para comparar uno o varios parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles del área de interés con los mismos parámetros para el hueso sano, se entiende por los mismos parámetros para el hueso sano obtenidos de uno o más radiografías de hueso sano.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el diagnóstico diferencial entre lesiones óseas, que incluye un método de recopilación de datos como se describió anteriormente, en el que los parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en el área de interés incluirá como mínimo el parámetro MGL, y un valor elevado de MGL es indicativo de enfermedad de Paget o metástasis osteoblásticas. En otro caso, el parámetro M3MGL con valor positivo para el área de interés es indicativo de metástasis osteoblásticas y un M3MGL negativo indicativo de enfermedad de Paget.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el diagnóstico diferencial de lesiones óseas, que incluye un método de recopilación de datos como se describe anteriormente, en el que los parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en el área de interés incluirá como mínimo el parámetro MGL, y en el que una valor de MGL bajo es indicativo metástasis osteolíticas.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para monitorizar o realizar el seguimiento de la progresión de lesiones óseas que incluye

repetidamente la aplicación del método de recopilación de datos y detección de lesiones óseas descrito anteriormente durante un período de tiempo, y el seguimiento de la lesión mediante la comparación de los parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en un área de interés. De esta forma, a través de un análisis objetivo y cuantificable de la imagen radiológica, se puede extrapolar una conclusión de cómo progresará la lesión ósea. Por lo tanto, este método tiene las siguientes ventajas en comparación con los métodos técnicos existentes: 1) cuantifica con precisión las áreas de interés seleccionadas de hueso sano y de lesiones óseas mediante parámetros de nivel de gris, 2) reduce la subjetividad de interpretación de la imagen, 3) mejora la información contenida en imágenes radiológicas, 4) en general no es muy incómodo para el paciente, y 5) se puede repetir varias veces sin causar daños graves.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Realizaciones particulares de la presente invención se describen en lo que sigue, sólo en forma de ejemplo no limitativo, con referencia a los dibujos adjuntos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1a ilustra una primera realización de un método de recopilación de datos según la presente invención.

La Fig. 1b ilustra la selección de un AIL y dos AIC, según una realización de la invención.

La Fig. 1c muestra una vista ampliada de la selección del AIL y dos AIC de la Fig. 1b.

La Fig. 2 ilustra una realización de un método para la detección de una lesión ósea según la presente invención.

La Fig. 3a ilustra otra realización de un método de recopilación de datos según la presente invención.

- 5 La Fig. 3b ilustra el uso de la ecualización del histograma en una realización de la presente invención.

Las Figs. 3c-3e ilustran diversas etapas del método de la realización ilustrada en la Fig. 3a.

10

La Fig. 4 ilustra otra realización de un método para la detección de una lesión ósea según la presente invención.

- 15 La Fig. 5 ilustra un ejemplo de realización de un método de diagnóstico de una lesión ósea según la presente invención.

La Fig. 6 ilustra una realización adicional para la detección de lesiones óseas según la presente invención.

- 20 Las Figs. 7 y 8 ilustran la utilización del parámetro MGL de pixels en un AIL y un AIC, según realizaciones de la invención.

Las Figs. 9 y 10 ilustran el uso del parámetro M3MGL en un AIL y un AIC, según realizaciones de la invención.

25

La Fig. 11 muestra el uso del parámetro Contraste.

- 30 Las Figs. 12-15 ilustran un método para detectar lesiones óseas según una realización de la presente invención, donde una imagen original de rayos X se obtiene a partir de una TAC.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES PARTICULARES

- 35 La Fig. 1a ilustra una primera realización de un método de recopilación de datos según la presente invención. En la primera etapa 110 de esta realización, se obtiene una imagen radiológica digital de escala de grises y formato mapa de bits. En un siguiente paso 120, se obtiene un AIL (un área

de la imagen en la que una lesión ósea se sospecha). Opcionalmente, la obtención de este área de interés puede hacerse mediante la selección manual por un médico especialista. También es posible tener un equipo que seleccione automáticamente el área de interés. Esto se puede hacer, por ejemplo, a través del análisis de las diferencias entre los niveles de gris de la imagen radiológica realizado por un programa informático.

Una vez se obtiene un AIL, en el paso 130, se selecciona un AIC. El AIC comprende porciones contiguas al área de interés de la lesión. Esta selección hace posible no sólo tener en cuenta la información que proporciona la zona de la imagen de la lesión ósea, sino también la información del área directamente adyacente a la lesión ósea.

Radiográficamente, las lesiones óseas y sus contornos se pueden caracterizar mediante el cálculo de los parámetros de nivel de gris. En los siguientes pasos 140 y 150, se calculan uno o varios parámetros derivados de los valores de intensidad gris de los píxeles en el AIL y en el AIC. Los parámetros pueden preferentemente comprender: el valor medio del nivel de gris ("mean grey level", MGL), la desviación estándar del nivel de gris ("standard deviation of the grey level", SDGL), el coeficiente de variación del nivel de gris ("coefficient of variation of the green level", CVGL), la densidad integrada del nivel de gris ("integrated density of grey level", IDGL), el momento de tercer orden del valor medio del nivel de gris ("third order moment about MGL", M3MGL) y el Contraste. Sin embargo, también otros parámetros pueden ser utilizados.

El parámetro MGL puede definirse como:

$$MGL = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$$

donde N es el número de píxeles, y x_i el nivel de gris de cada píxel. En el caso de metástasis osteoblásticas, se espera obtener un valor de MGL más elevado que en el hueso sano. Para las metástasis osteolíticas, se espera obtener un valor de MGL menor que en el hueso sano.

El parámetro SDGL puede defirse como:

$$SDGL = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - MGL)^2}$$

5

Este parámetro calcula la dispersión de los niveles de gris a partir de la media (MGL), este parámetro de dispersión representa la diferencia entre el valor real y los valores medios de nivel de gris.

10 Y el parámetro CVGL puede definirse como:

$$CVGL = \frac{SDGL}{MGL} \times 100$$

15

El parámetro IDGL puede definirse como el sumatorio de los niveles de gris de todos los píxeles incluidos en el área de interés.

El M3MGL puede definirse como:

20

$$M3MGL = \frac{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - MGL)^3 \times N_i}{\left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - MGL)^2 \times N_i \right)^{\frac{3}{2}}}$$

25

donde MGL es el valor medio de nivel de gris como se ha definido previamente, x_i el nivel de gris de cada píxel y N_i la frecuencia de cada nivel de gris y N es el número total de píxeles.

30

M3MGL proporciona información sobre la densidad relacionada con el tipo de patrón óseo. Así, un área de interés densa tiende a tener más píxeles con valores altos de nivel de gris, dando lugar a un histograma de nivel de gris sesgado hacia la derecha. Un área de interés menos densa (es decir, más transparente) tiende a tener más píxeles de niveles de gris más bajos, dando

35

M3MGL se puede utilizar para cuantificar la proporción de píxeles con valores altos de nivel de gris respecto a aquellos con valores bajos de nivel de gris en relación a la media, con lo que se aproximan a dar una idea de la composición local del tejido óseo (por ejemplo, un hueso sano presenta una distribución simétrica (con valores de M3MGL cercanos a 0). El hueso tipo osteolítico tiende a mostrar un valor de M3MGL positivo, mientras que el osteoblástico un valor de M3MGL negativo.

El parámetro Contraste se define como: la diferencia entre el parámetro MGL de la lesión ósea (AIL) y el parámetro MGL de su contorno AIC.

El método de recopilación de datos según la realización descrita de la invención puede ser útil como método para la detección y/o diagnóstico de lesiones óseas a partir de una imagen radiológica. Los valores de los parámetros mencionados anteriormente pueden ser útiles para determinar si una hay o no lesión.

En realizaciones preferidas de la invención, el cálculo de los parámetros del AIC comprende el cálculo de dichos parámetros en al menos dos áreas que se sitúan sustancialmente en lados opuestos al AIL. De esta manera, se puede asegurar obtener valores representativos del AIC.

La Fig. 1b muestra una primera imagen radiológica e indica el área de interés de la lesión (AIL) seleccionada 1. Además, en la figura se ilustran dos áreas que corresponde a las AIC (zonas 2 y 3), se localizan sustancialmente en lados opuestos a la lesión ósea. Los parámetros para el AIC se deben calcular para ambas áreas 2 y 3. La Fig. 1c muestra una vista ampliada de la misma AIL y de las dos AIC.

Aunque en algunas ocasiones, un médico especialista, puede necesitar obtener más información utilizando, por ejemplo una gammagrafía ósea, una resonancia magnética u otras técnicas de diagnóstico por la imagen, el método de recopilación de datos proporciona información muy valiosa que permite a un especialista médico llegar a una decisión en cuanto a la detección y/o diagnóstico y/o pronóstico de lesiones óseas. Además, el método según la presente invención es relativamente barato comparado con el resto de técnicas utilizadas para el diagnóstico por la imagen.

La Fig. 2 muestra una realización de un método para la detección de una lesión ósea según la presente invención. El método para la detección de una lesión ósea, según esta realización comprende los mismos pasos que el método de recopilación de datos que se ilustra en la Fig. 1. Una vez que uno o varios parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en el AIL se han calculado (por ejemplo, SDGL, MGL, CVGL, M3MGL, IDGL y Contraste), se pueden comparar (paso 160) con los mismos parámetros obtenidos a partir de imágenes radiológicas de hueso sano. Estos parámetros se pueden obtener a partir de una base de datos 300 de imágenes radiológicas caracterizadas y analizadas previamente. Además, los parámetros calculados se pueden comparar con los parámetros de hueso sano de imágenes radiológicas que pertenezcan al mismo paciente. Para obtener estos parámetros, en el paso de 220, se selecciona un área de interés de hueso sano. Los parámetros derivados de las niveles de gris de los píxeles en el hueso sano del área de interés se calculan en el paso 240.

Preferiblemente, la comparación entre los parámetros de la zona ósea en la que se sospecha la presencia de una lesión, con los parámetros de una base de datos se basa en comparar con el mismo tipo de hueso (cortical, plano, o trabecular) y la misma localización anatómica (costillas, clavícula, pelvis, cráneo, etc.).

Por último, en el paso 170, uno puede concluir la detección y/o el diagnóstico de lesiones óseas basándose en la comparación de los parámetros de nivel de gris.

Cabe señalar que tanto para la detección y el diagnóstico no siempre es necesario analizar el AIL y su AIC. En algunas ocasiones, con el cálculo de parámetros en el AIL y la comparación con los parámetros proporcionados por la base de datos se obtienen resultados concluyentes y satisfactorios.

La Fig. 3a muestra otra realización de un método de recopilación de datos según la presente invención. Después de obtener una imagen radiológica digital de escala de grises y en formato mapa de bits en el paso 110, esta imagen radiológica se convierte en el paso 115 en una imagen radiológica de escala de grises en la que el contraste entre los píxeles se ha incrementado.

En una realización preferida, se puede utilizar para este fin la ecualización del histograma. En otras realizaciones preferidas, la ecualización del histograma se utiliza para maximizar el contraste: los píxeles con valores inferiores de nivel de gris se proyectan hacia niveles de gris cercanos a 0, y los valores superiores de nivel de gris de la imagen original se proyectan sobre el valor máximo de intensidad de gris (4096 en el caso de imágenes a 12 bits). Este efecto se ilustra en la Fig. 3b. A la izquierda, se muestra el histograma con los niveles de gris de la imagen original. A la derecha, se muestra el histograma con los niveles de gris una vez la imagen se convierte a una de mayor contraste mediante la ecualización del histograma.

En otras realizaciones de la invención, se puede utilizar la conversión para incrementar el contraste de la imagen. Depende de los niveles de gris y el número de bits en una imagen, se puede utilizar uno u otro método para aumentar el contraste de una imagen.

La conversión utilizando la ecualización del histograma según esta realización se ilustra en la Fig. 3c. A la izquierda, se muestra la imagen digital original. A la derecha, se puede ver la misma imagen después de realizar la ecualización del histograma para aumentar el contraste. La ecualización del histograma no cambia necesariamente la información contenida en una imagen, sólo aumenta el contraste entre los píxeles.

Opcionalmente, la imagen radiológica con contraste de escala de grises se puede convertir en una imagen en pseudo-color en el paso 117. Esta imagen en pseudo-color puede ayudar en la selección manual de un área de interés (las anomalías se pueden visualizar con mayor claridad para el ojo humano utilizando una imagen en pseudo-color, sobre todo para un ojo no entrenado) y también puede servir para mejorar la comunicación por ejemplo, con un paciente o con otro especialista médico. Sin embargo, la imagen en pseudo-color obtenida de la imagen de escala de grises no contiene información más precisa que la imagen de escala de grises, así para la selección automática del área de interés, general no será necesaria una imagen en pseudo-color. En ocasiones, para la selección manual por un especialista entrenado, o en función de las circunstancias particulares, una imagen en pseudo-color puede no ser necesaria.

Alternativamente, en otra realización de la invención, la imagen en pseudo-color se obtiene mediante la conversión directa 117 de la imagen de escala de grises original, sin un paso de conversión 115 para aumentar el contraste.

- 5 La conversión de una imagen radiológica digital de escala de grises a una imagen en pseudo-color se ilustra en la Fig. 3d. La imagen de la izquierda muestra la imagen radiológica de escala de grises, mientras que la imagen de la derecha ilustra la imagen en pseudo-color.
- 10 En el paso 120, se obtiene el área de interés. En esta realización, el AIL se obtiene a partir de una selección manual por un médico especialista. Después de que una primera selección del AIL, puede convertirse la zona correspondiente al AIL, por ejemplo resaltando los bordes o límites de la lesión 125. Un filtro adecuado para este tipo de realce de la imagen es un
- 15 filtro de convolución, como el filtro HiGauss 7x7. Este filtro es adecuado para detectar bordes y poner en relieve ciertos detalles no visibles. Si se desea, la aplicación del filtro se puede repetir hasta alcanzar el nivel de detalle que se necesite. Es evidente que se pueden utilizar otros filtros de convolución similares, por ejemplo, un filtro HiGauss definido por un tamaño de matriz
- 20 diferente o un patrón de píxeles diferentes (diferencias en el kernel de convolución). Como alternativa o complementariamente 127 se puede obtener una imagen en pseudo-color. En el paso 129, se realiza la selección final del área de interés. Después de la selección final del área de interés, el resto de pasos del método -130, 140 y 150- son adicionales, según el método
- 25 de recopilación de datos que se ilustra en la Fig. 1. Sin embargo, el cálculo de los parámetros se basa en los píxeles de la imagen obtenida después del filtro en el paso 129.

- La conversión utilizando un filtro HiGauss 7x7 se ilustra en la Fig. 3e. A la
- 30 izquierda se puede ver la imagen radiológica antes de la conversión. A la derecha, se observa la imagen radiológica después de la conversión, donde los bordes y contornos se han realzado y se visualizan de forma más clara.

- La Fig. 4 muestra otra realización de un método para la detección y/o el
- 35 diagnóstico de una lesión ósea según la presente invención. En la Fig. 4, el método para detectar y/o diagnosticar lesiones óseas comprende en gran medida los mismos pasos mostrados en la realización de la Fig. 2. En la Fig.

4, sin embargo, los parámetros calculados para el AIL y para el AIC se comparan con una de las bases de datos, 300, 400 ó 500. La base de datos 300 comprende datos referentes a parámetros relativos a niveles de gris en imágenes radiológicas de hueso sano tipo trabecular, la base de datos 400 constan los datos de hueso sano tipo cortical y la base de datos 500 comprende los datos de hueso sano tipo plano. Esta diferenciación entre bases de datos clasificadas por tipo de hueso permite una detección y diagnóstico de lesiones óseas con más precisión que si los parámetros calculados se comparasen con valores generales de hueso sano.

10

La Fig. 5 muestra un ejemplo de realización de un método de diagnóstico de una lesión ósea según la presente invención que comprende las etapas siguientes: el código de referencia 610 se utiliza para indicar el paso de la obtención de una imagen radiológica de escala de grises y formato mapa de bits. El paso 620 indica obtener el AIL y el paso 640 calcula los parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en este AIL. En el paso 660, los parámetros calculados se comparan con los valores de estos parámetros para hueso sano. Según el tipo de hueso, los parámetros para la comparación se obtendrán de una de las bases de datos mencionadas anteriormente, 300, 400 y 500.

20

Cabe señalar que en esta realización de la invención, no se obtiene ningún AIC y no se calculan parámetros del AIC.

25

Sobre la base de la comparación en el paso 660, se concluye la presencia de lesiones óseas en el paso 670. Si una lesión ósea en realidad es detectada, se determinará un diagnóstico sobre la causa (etiología) de ésta la lesión ósea en el paso 680. Por último, sobre la base de este diagnóstico, en el paso 690 se realizará un pronóstico en cuanto al comportamiento futuro de estas lesiones óseas.

30

En realizaciones alternativas de la invención, el cálculo de los parámetros derivados de los valores de intensidad de de gris de los píxeles en el AIL se comparan con los valores de estos parámetros para el hueso patológico.

35

Según el tipo de hueso, los parámetros para la comparación se obtienen de una base de datos que incluye los datos del hueso patológico tipo trabecular, una base de datos que incluye los datos del hueso patológico tipo cortical, o

una base de datos que incluye los datos del hueso patológico tipo plano. También es posible comparar con una base de datos que incluya valores de los parámetros de nivel de gris del hueso patológico de acuerdo con la localización anatómica (por ejemplo, la pelvis, el cráneo, fémur, etc.)

5

La Fig. 6 ilustra una realización para la detección de lesiones óseas según la presente invención. En comparación con los métodos previamente ilustrados, la realización de la Fig. 6 comprende los mismos pasos de obtener una imagen radiológica de escala de grises y en formato mapa de bits 710, obtener el AIL 720, calcular los parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en el AIL 740, comparar estos valores a partir de las bases de datos 760 existentes, y la fase de decisión 770 en cuanto a la presencia de una lesión ósea.

15 Sin embargo, en la realización de la Fig. 6, antes de obtener la imagen radiológica en el formato deseado (mapa de bits y escala de grises), se han realizado varios pasos previos. En algunas realizaciones, primero se obtiene la imagen radiológica analógica, paso 700, que primero tiene que digitalizarse mediante el paso a través de un escáner 705 con el fin de
20 obtener una imagen radiológica en el formato deseado. Por otra parte, la imagen radiológica puede estar disponible en otro formato electrónico, tal como DICOM. Esta imagen DICOM primero debe convertirse al formato de mapa de bits, paso 805, a fin de obtener una imagen radiológica en un formato de mapa de bits adecuado. En otras realizaciones de la invención, la
25 imagen radiológica disponible ya está en formato de mapa de bits, pero se puede convertir en el paso 905 a un formato de mapa de bits de características deseadas.

En principio, el método de recopilación de datos y el método de diagnóstico según la presente invención se puede llevar a cabo con imágenes en formato mapa de bits de diferente nivel de detalle. En una realización preferida, se utilizan imágenes de 12 bits (4096 intensidades de gris). En otras realizaciones, se puede utilizar ya sea de 8, 16 o 32 bits. Sin embargo, incluso otros formatos son posibles.

35

Es evidente que tanto el tamaño (número de píxeles) del AIL y del AIC variará dependiendo de la resolución de la imagen. Además, en la comparación de

los parámetros calculados para el AIL (por ejemplo, MGL, SDGL, M3MGL, etc) y/o el AIC, el nivel de gris de la imagen y el tamaño de imagen, debe tenerse en cuenta.

5 Asimismo estará claro que los filtros utilizados en la realización de la Fig. 3 también pueden ser utilizados en las realizaciones de las Figs. 4, 5 y 6. Por otra parte, el cálculo de parámetros en las realizaciones de las Figs. 4, 5 y 6 se basará en la imagen que se obtiene después de haber aplicado los filtros de la realización de la Fig. 3.

10

Las Figs. 7-11 muestran los resultados de comparar los valores de los parámetros de nivel de gris calculados en el AIL y el AIC de imágenes radiológicas en escala de gris de 12 bits (formato mapa de bits) correspondiente a los siguientes grupos: hueso sano, metástasis osteoblásticas, metástasis osteolíticas, enfermedad ósea de Paget y mieloma múltiple. Las imágenes radiológicas utilizadas para esta comparación se han obtenido de imágenes radiológicas digitales y de imágenes radiológicas escaneadas (digitalizadas) a partir de imágenes radiológicas analógicas.

15

20 Estos grupos incluye la siguiente muestra de imágenes radiológicas: cincuenta de hueso sano, treinta de metástasis osteoblásticas, dieciocho de metástasis osteolíticas, catorce de enfermedad ósea de Paget y once imágenes de mieloma múltiple. Se calcularon los parámetros de nivel de gris para AIL y AIC.

25

Se utilizó el procedimiento estadístico de Tukey HSD para valorar la capacidad de los parámetros de nivel de gris para diferenciar entre hueso sano y lesión ósea y, además, entre lesiones óseas de diferentes etiologías. Se consideró un valor significativo una $p < 0,05$.

30

La Fig. 7 muestra un diagrama de caja ("boxplot") descriptivo comparando el parámetro de valor medio de nivel de gris (MGL) para hueso sano, metástasis osteoblásticas (OB), enfermedad ósea de Paget (Pg) y sus AIC respectivos (OBC y PgC). Para el parámetro MGL, se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$): al comparar hueso sano con las metástasis osteoblásticas, al comparar hueso sano con la enfermedad de Paget, al comparar hueso sano con los contornos AIC de las metástasis osteoblásticas

35

y al comparar hueso sano con los contornos AIC de la enfermedad ósea de Paget.

La Fig. 8 muestra un diagrama de caja descriptivo comparando el parámetro MGL para hueso sano, metástasis osteolíticas (OL), mieloma múltiple (MM), y sus AIC (OLC y MMC, respectivamente). Para el parámetro MGL, se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$): al comparar hueso sano con metástasis osteolíticas, al comparar hueso sano con mieloma múltiple y al comparar hueso sano con los respectivos contorno AIC de las metástasis osteolíticas y mieloma múltiple (OLC y MMC).

La Fig. 9 muestra un diagrama de dispersión ("scatter plot") descriptivo comparando el parámetro momento de tercer orden del valor medio de nivel de gris (M3MGL) para hueso sano, metástasis osteoblásticas (OB), enfermedad ósea de Paget (Pg), y las AIC de las metástasis osteoblásticas y la enfermedad de Paget (OBC y PGC) respectivamente. Para el parámetro M3MGL, se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$): al comparar hueso sano con metástasis osteoblásticas, al comparar hueso sano con la enfermedad ósea de Paget y al comparar las AIC del contorno de metástasis osteoblásticas con las AIC de la enfermedad de Paget.

Así, a pesar de que la enfermedad de Paget y las metástasis osteoblásticas se manifiestan como lesiones óseas de características similares (ambas muestran actividad osteoblástica), mediante el análisis de las imágenes radiológicas en escala de gris de las AIC de lesiones óseas, uno es capaz de distinguir entre estas lesiones óseas. Para esta colección de imágenes radiológicas, en el caso de metástasis osteoblásticas el valor del parámetro M3MGL fue 0,01-0,5, mientras que para la enfermedad de Paget, los valores de M3MGL fueron -0,6-0,0.

La Fig. 10 muestra un diagrama de dispersión descriptivo para el mismo parámetro M3MGL para hueso sano, metástasis osteolíticas (OL), mieloma múltiple (MM) y de sus AIC respectivas (OLC) y (MMC). Para este parámetro se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$): al comparar hueso sano con metástasis osteolíticas, al comparar hueso sano con mieloma múltiple, y al comparar el AIC de metástasis osteolíticas con las AIC del Mieloma múltiple.

Por lo tanto, aunque, el mieloma múltiple y las metástasis óseas tiene características similares (actividad osteolítica), uno puede distinguir entre ellos mediante el análisis de las escalas de gris en una imagen radiológica en las regiones del contorno de las lesiones óseas.

Otro parámetro que se puede utilizar en el método para detectar y / diagnosticar lesiones óseas es el parámetro Contraste. El Contraste ("Contrast") puede definirse como la diferencia entre el MGL del AIL y el MGL del AIC.

La Fig. 11 muestra un diagrama de caja que compara el parámetro Contraste entre los grupos: metástasis osteoblásticas (OB), metástasis osteolíticas (OL), enfermedad ósea de Paget (Pg) y mieloma múltiple (MM). Se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$): al comparar metástasis osteoblásticas con la enfermedad de Paget, y también al comparar mieloma múltiple con metástasis osteolíticas.

El parámetro Contraste ofrece otra posibilidad para distinguir entre lesiones óseas difíciles de diferenciar.

En estudios adicionales se constató que también parámetros como SDGL CVGL son útiles para la detección de lesiones óseas y/o el diagnóstico diferencial de las lesiones.

Las Figs. 12-15 ilustran un método para detectar lesiones óseas según una realización de la presente invención, en el que una imagen radiológica se obtiene de una tomografía axial computarizada (TAC). La Fig. 12 muestra una imagen de una vértebra en el plano axial (transversal) obtenido con un escáner-TAC. En la imagen, está señalada una lesión ósea metastásica (con actividad mixta: osteoblástica y osteolítica). La escala de gris de los píxeles de la imagen están en conformidad con la atenuación de los rayos X con el tejido y se representa por la escala de Hounsfield: 3071 (más atenuados) a -1,024 (menos atenuados); (aire: -1000 HU, el agua: 0 HU, músculo: 40 HU, hueso: 400 HU). Esto puede considerarse equivalente a la escala de 0 a 4096 niveles de gris.

La Fig. 13 muestra un histograma de nivel de gris de la TAC (comparable a la "escala de grises" de una imagen de rayos X en términos de intensidad de niveles de gris) de los píxeles de la imagen. En la Fig. 13, se hace referencia al voxels. Esto se debe al hecho de que la TAC hace imágenes en tres dimensiones y un voxel es la representación de un pixel en tres dimensiones. Se puede observar en la Fig. 13, que la zona osteoblástica representa una zona diferenciada de alta intensidad de voxels.

La Fig. 14 muestra una lesión ósea osteolítica en una vértebra (TAC axial). La Fig. 15 muestra el histograma correspondiente de los valores intensidad de los voxels de la lesión ósea. Se observa un pico distintivo de voxels de baja intensidad.

A pesar de que esta invención ha sido divulgada en el contexto de algunas realizaciones preferidas y ejemplos, se entenderá por los expertos en la materia que la presente invención se extiende más allá de las realizaciones específicamente revelada a otras realizaciones alternativas y/o usos de la invención y las modificaciones evidentes y equivalentes de la misma. Así, se pretende que el alcance de la presente invención divulgada en este documento no debe ser limitada por la divulgación de realizaciones particulares descritas anteriormente, y sólo deben determinarse por una lectura razonable de las reivindicaciones que siguen.

Además, aunque las realizaciones descritas de la invención comprenden aparatos informáticos y procesos realizados en los aparatos informáticos, la invención también se extiende a los programas de ordenador, en particular programas informáticos o dispositivos, adaptados para ejecutar la invención. El programa puede ser en forma de código fuente, código objeto, un código fuente intermedio y el código objeto, como en forma compilado parcialmente, o en cualquier otra forma adecuada para su uso en la aplicación de los procesos según la invención. El transportador de señales ("carrier signal") puede ser cualquier entidad o dispositivo capaz de contener el programa.

Por ejemplo, un dispositivo de almacenamiento puede comprender un medio de almacenamiento, como una ROM, por ejemplo un CD-ROM o una memoria ROM de semiconductores, o un medio de registro magnético, por ejemplo, un disquete o un disco duro. Además, el transportador de señales puede ser un

transportador transmisible como una señal eléctrica u óptica, que puede ser transmitido a través de un cable eléctrico u óptico o por mediante u otros medios.

- 5 Cuando el programa se plasma en una señal que puede ser transmitida directamente por un cable o cualquier otro dispositivo o medio, el transportador de señales podrá estar constituido por cable o cualquier otro dispositivo o medio.
- 10 Alternativamente, el transportador de señales podrá ser un circuito integrado en el que se incluye el programa, el circuito integrado adaptado para llevar, ejecutar, o para su utilización en la realización de los procesos pertinentes.

REIVINDICACIONES

1. Método de recopilación de datos para detectar y/o diagnosticar lesiones óseas, que comprende:
 - 5 - obtener una imagen radiológica digital de escala de grises y en formato mapa de bits;
 - obtener al menos un área de interés de la lesión ósea (AIL), siendo este área una porción de la imagen donde se sospecha una lesión ósea;
 - obtener para cada AIL un área de interés del contorno (AIC), comprendiendo
10 este AIC porciones de la imagen colindante al AIL;
 - calcular uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en el AIL; y
 - calcular uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en el AIC.
- 15 2. Método según la reivindicación 1, donde la obtención de una imagen radiológica digital de escala de grises y en formato mapa de bits comprende escanear una imagen radiológica analógica.
- 20 3. Método según la reivindicación 1, donde la obtención de una imagen radiológica digital de escala de grises y en formato mapa de bits comprende la obtención de dicha imagen de una tomografía axial computerizada (TAC).
- 25 4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la obtención de una imagen radiológica digital de escala de grises y en formato mapa de bits comprende la conversión de una imagen radiológica digital en formato DICOM a una imagen radiológica digital en formato mapa de bits.
- 30 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la obtención de una imagen radiológica digital de escala de grises y en formato mapa de bits comprende la conversión de una imagen radiológica en un primer formato de mapa de bits a una imagen de escala de grises y en un segundo formato de mapa de bits.
- 35 6. Método según cualquier de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la conversión de una primera imagen radiológica digital de escala de grises y en formato mapa de bits a una segunda imagen radiológica digital

contrastada de escala de grises y en formato de mapa de bits, donde el contraste entre los píxeles se ha incrementado.

5 7. Método según la reivindicación 6, donde dicha primera imagen radiológica digital de escala de grises y en formato mapa de bits se convierte a dicha segunda imagen radiológica digital contrastada de escala de grises y en formato mapa de bits, utilizando la ecualización del histograma.

10 8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, que comprende además la conversión de dicha segunda imagen radiológica digital contrastada de escala de grises y en formato mapa de bits a una tercera imagen radiológica digital realzada y en formato mapa de bits.

15 9. Método según la reivindicación 8, donde dicha segunda imagen radiológica digital contrastada en escala de gris y en formato de mapa de bits se convierte a dicha tercera imagen radiológica digital realzada en formato de mapa de bits utilizando un filtro de convolución.

20 10. Método según la reivindicación 8 ó 9, donde el cálculo de uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en dicho AIL, y el cálculo de uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en el AIC, comprende el cálculo de dichos parámetros a partir de dicha tercera imagen radiológica digital realzada en formato mapa de bits.

25 11. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además convertir dicha imagen radiológica digital en formato mapa de bits en una imagen en pseudo-color, y proporcionar dicha imagen en pseudo-color a un usuario.

30 12. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde dicha al menos un AIL y dicha al menos un AIC se obtienen por intervención de un usuario.

35 13. Método según cualquiera de las reivindicaciones 6-11, donde dicha al menos un AIL y dicha al menos un AIC se obtienen por intervención de un usuario, el usuario seleccionando al menos un AIL y al menos un AIC utilizando la imagen en pseudo-color y/o la segunda imagen radiológica digital

contrastada de escala de grises y/o la tercera imagen radiológica digital realizada de escala de grises.

5 14. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde dicha al menos un AIL se obtiene mediante una selección automática basada en los niveles de gris de los píxeles en toda la imagen.

10 15. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho AIC comprende un área con una anchura de aproximadamente 1 a 3 mm directamente circundante al AIL.

16. Método según la reivindicación 15, donde dicho AIC comprende un área con una anchura de aproximadamente 2 mm directamente circundante al AIL.

15 17. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dichos uno o más parámetros derivados de los niveles de gris de los píxeles en un AIL comprende uno o más de los siguientes parámetros: el valor medio del nivel de gris ("mean grey level", MGL), la desviación estándar del nivel de gris ("standard deviation of the grey level", SDGL), el coeficiente de variación del nivel de gris ("coefficient of variation of the green level", CVGL), la densidad integrada del nivel de gris ("integrated density of grey level", IDGL), el momento de tercer orden del valor medio del nivel de gris ("third order moment about MGL", M3MGL) y el contraste.

20 18. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el cálculo de uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en el AIC comprende el cálculo de dichos parámetros para dos áreas seleccionadas del AIC en lados opuestos del AIL.

25 19. Producto de programa de ordenador que comprende instrucciones de programa informático para hacer que un sistema informático realice un método de recopilación de datos tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

30 20. Producto de programa de ordenador según la reivindicación 19, dispuesto en un dispositivo de almacenamiento.

21. Producto de programa de ordenador según la reivindicación 19, transportado en un portador de señal.

22. Método para la detección de lesiones óseas que comprende:

- 5 - obtener una imagen radiológica digital de escala de grises y en formato mapa de bits;
- obtener al menos un AIL, siendo dicho AIL una porción de dicha imagen donde se sospecha una lesión ósea;
- calcular uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles
10 en dicho AIL; y
- comparar dichos uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en dicho AIL, con los mismos parámetros para hueso sano o hueso patológico, obteniéndose dichos mismos parámetros para hueso sano o hueso patológico a partir de una o más imágenes radiológicas en formato
15 mapa de bits.

23. Método según la reivindicación 22, donde dichos parámetros para hueso sano o patológico son los valores medios de dichos parámetros de una gran colección de imágenes radiológicas de hueso sano o hueso patológico.

20

24. Método según la reivindicación 23, donde dichos valores medios de dichos parámetros para hueso sano o patológico se basan en el tipo de tejido óseo del AIL.

25 25. Método según la reivindicación 23, donde dichos valores medios de dichos parámetros para hueso sano o patológico se basan en la localización anatómica del AIL.

26. Método según la reivindicación 22, donde dichos parámetros para hueso sano se obtienen a partir de la misma imagen radiológica de escala de grises en formato de mapa de bits, mediante las etapas de:
30 - obtener al menos un AIL que es una porción de dicha imagen donde no se sospecha la presencia de lesión ósea; y
- calcular uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en
35 dicho AIL.

27. Método según la reivindicación 26, donde dicho AIL de hueso sano se selecciona en el mismo tipo de tejido óseo que el AIL.
- 5 28. Método según cualquiera de las reivindicaciones 22-26, donde la obtención de una imagen radiológica digital de escala de grises en formato de mapa de bits comprende escanear una imagen analógica de rayos X.
- 10 29. Método según cualquiera de las reivindicaciones 22-26, donde la obtención de una imagen radiológica digital de escala de grises en formato mapa de bits comprende la obtención de dicha imagen de una tomografía axial computerizada.
- 15 30. Método según cualquiera de las reivindicaciones 22-29, que además comprende la conversión de una primera imagen radiológica digital de escala de grises en formato de mapa de bits a una segunda imagen radiológica digital contrastada de escala de grises en formato mapa de bits, donde el contraste entre los píxeles se ha incrementado.
- 20 31. Método según la reivindicación 30, donde la primera imagen radiológica digital de escala de grises en formato de mapa de bits se convierte a una segunda imagen radiológica con contraste de escala de grises en formato mapa de bits, utilizando la ecualización del histograma.
- 25 32. Método según las reivindicaciones 30 ó 31, donde el cálculo de uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en dicho AIL comprende el cálculo de dichos parámetros en la segunda imagen radiológica digital en escala de gris y formato mapa de bits.
- 30 33. Método según las reivindicaciones 30 ó 31, que además comprende la conversión de dicha segunda imagen imagen radiológica con contraste en escala de gris en formato mapa de bits en una tercera imagen radiológica digital realizada en formato mapa de bits.
- 35 34. Método según la reivindicación 33, donde la conversión de dicha segunda imagen imagen radiológica con contraste en escala de gris en formato mapa

de bits en una tercera imagen radiológica digital realizada en formato mapa de bits se realiza utilizando un filtro de convolución.

5 35. Método según las reivindicaciones 33 ó 34, donde el cálculo de uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en dicho AIL comprende el cálculo de dichos parámetros de la tercera imagen radiológica digital realizada en formato mapa de bits.

10 36. Método según cualquiera de las reivindicaciones 22-35, que además comprende la conversión de dicha imagen radiológica digital en formato mapa de bits en una imagen en pseudo-color y proporcionando dicho pseudo-color a un usuario.

15 37. Método según cualquiera de las reivindicaciones 22-36, donde dicha al menos un AIL se obtiene por intervención de un usuario.

20 38. Método según cualquiera de las reivindicaciones 22-37, que además comprende: obtener un AIC para cada AIL, dicho AIL comprendiendo porciones de la imagen contigua al AIL; calcular uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en dicho AIC; y comparar dichos uno o más parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en dicho AIC, con los mismos parámetros para hueso sano o hueso patológico.

25 39. Método para el diagnóstico diferencial de lesiones óseas, que comprende un método de recopilación de datos tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde los parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en dicho AIL comprenden al menos el MGL, y donde un valor elevado de MGL se atribuye a la enfermedad de Paget o bien a metástasis osteoblásticas.

30 40. Método según la reivindicación 39, donde un M3MGL positivo para el AIC se atribuye a las metástasis osteoblásticas, mientras que un valor de M3MGL negativo se atribuye a la enfermedad ósea de Paget.

35 41. Método para el diagnóstico diferencial de lesiones óseas, que comprende un método de recopilación de datos según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde los parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en

dicho AIL comprenden al menos el MGL, y donde un valor bajo de MGL se atribuye a las metástasis osteolíticas o al mieloma múltiple.

- 5 42. Método para supervisar la evolución de lesiones óseas que comprende la aplicación repetitiva del método de recopilación de datos tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-18 en un período de tiempo, y la monitorización de la evolución de dichos parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles en dicho AIL.

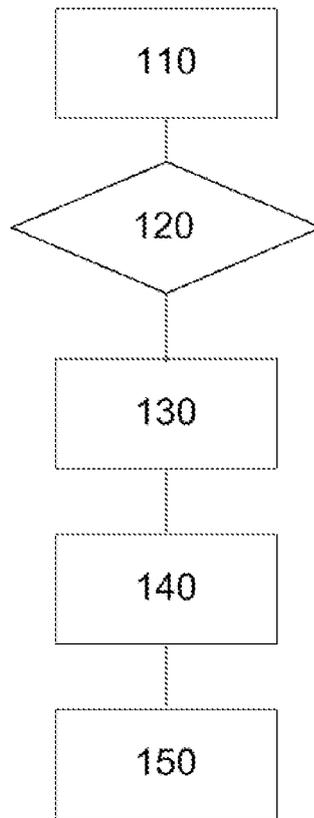


Fig. 1a

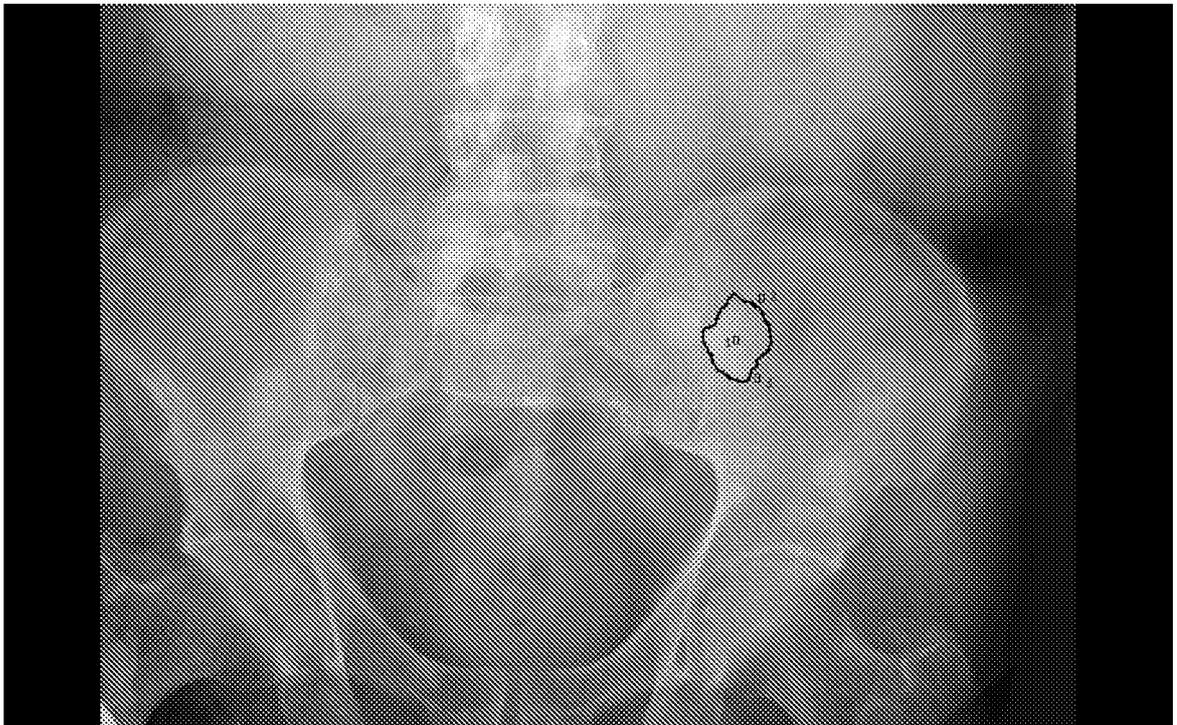


Fig. 1b

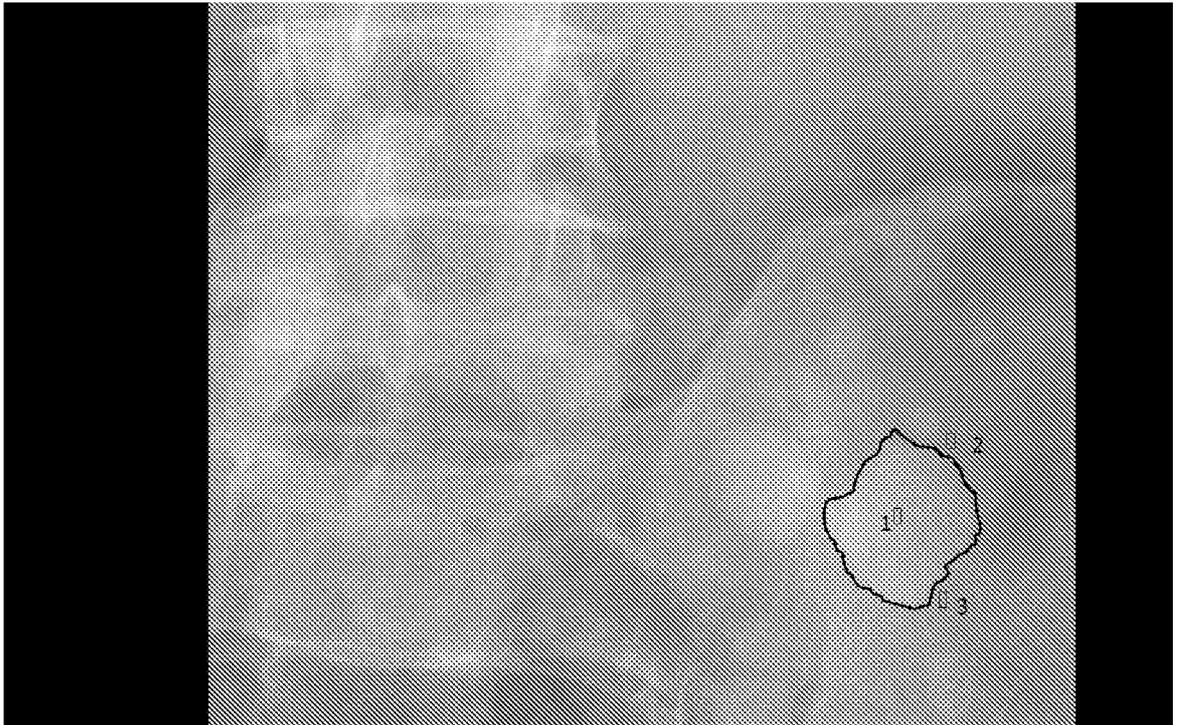


Fig. 1c

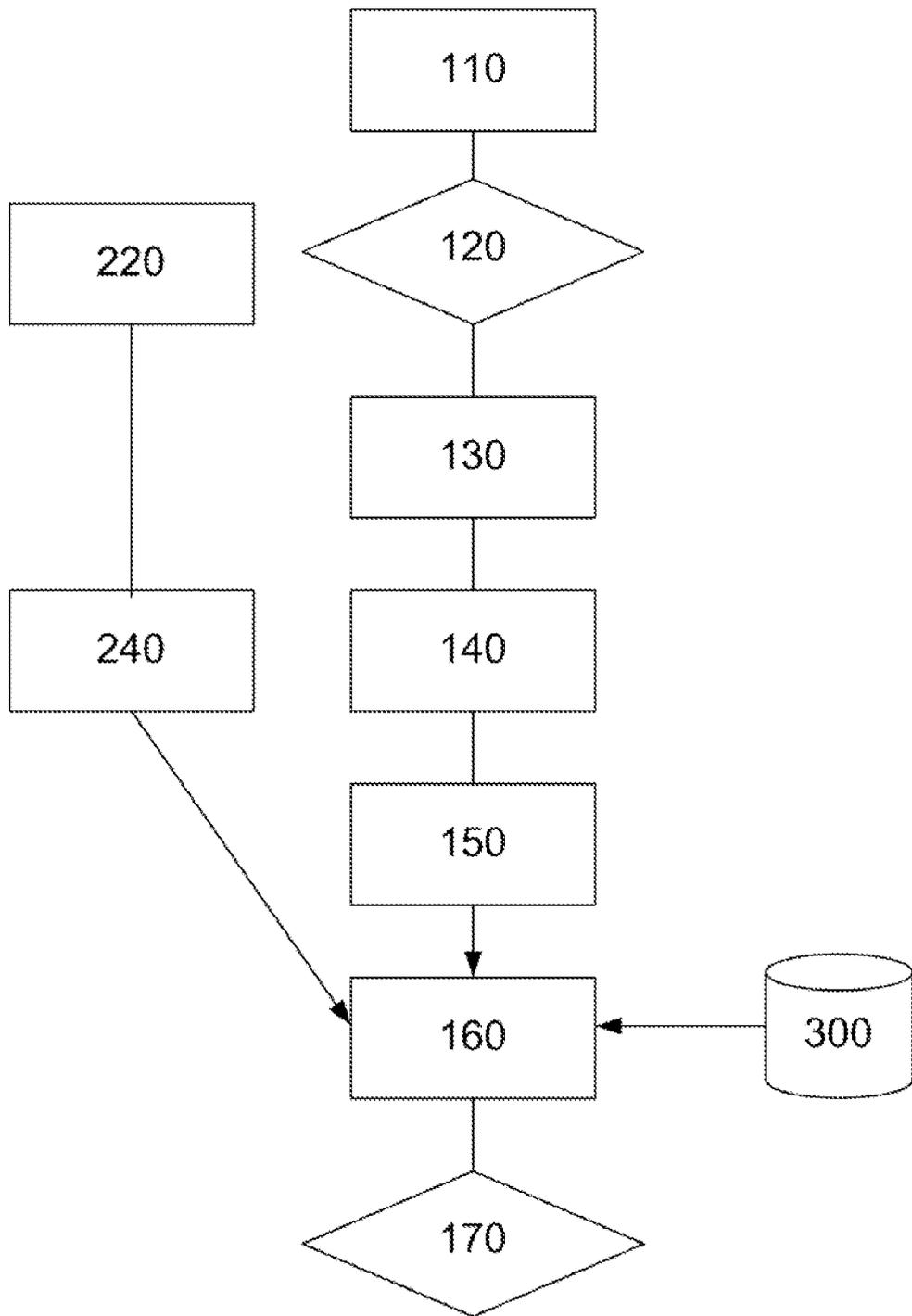


Fig. 2

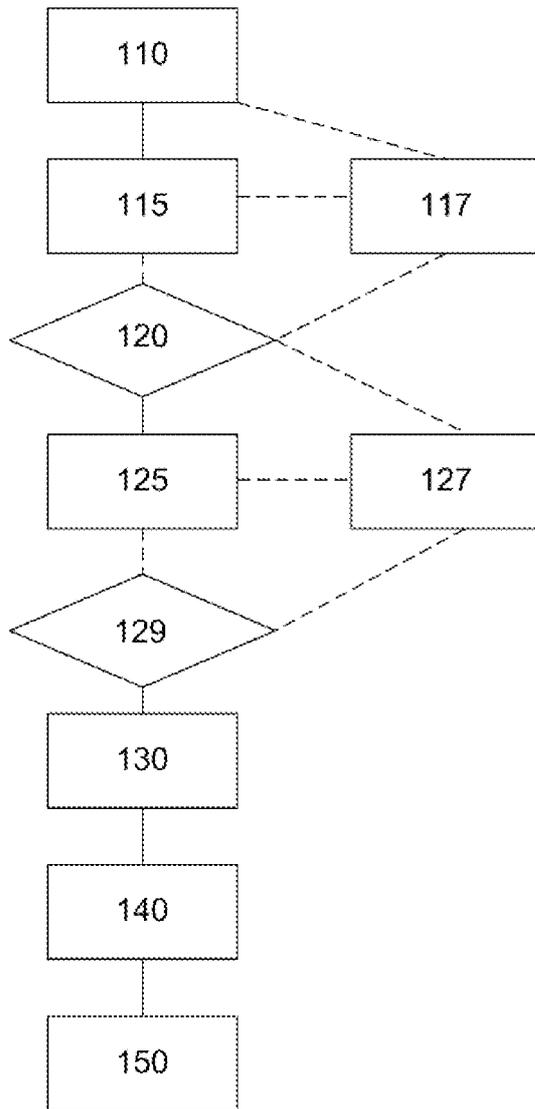


Fig. 3a

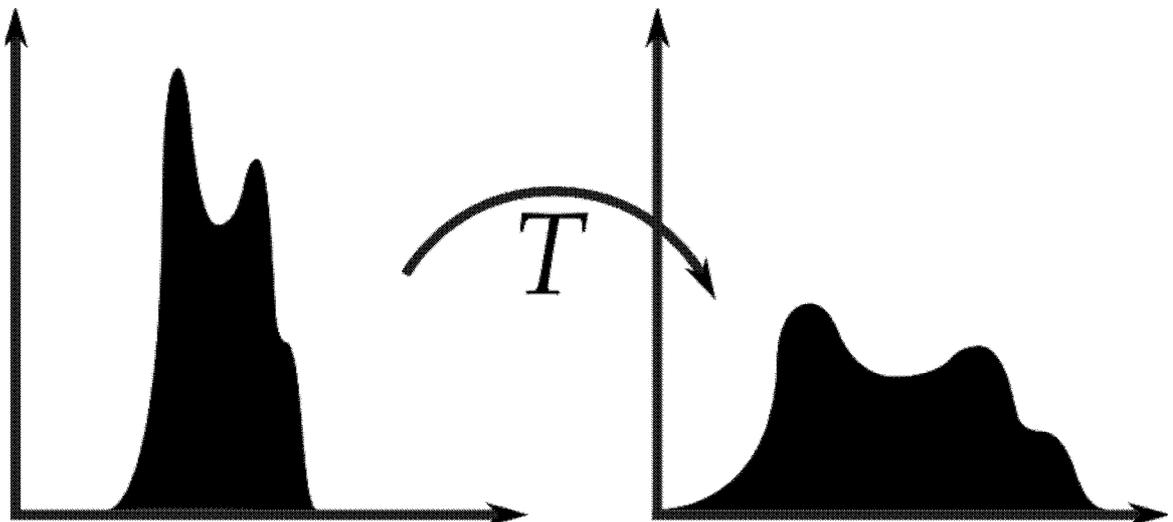


Fig. 3b

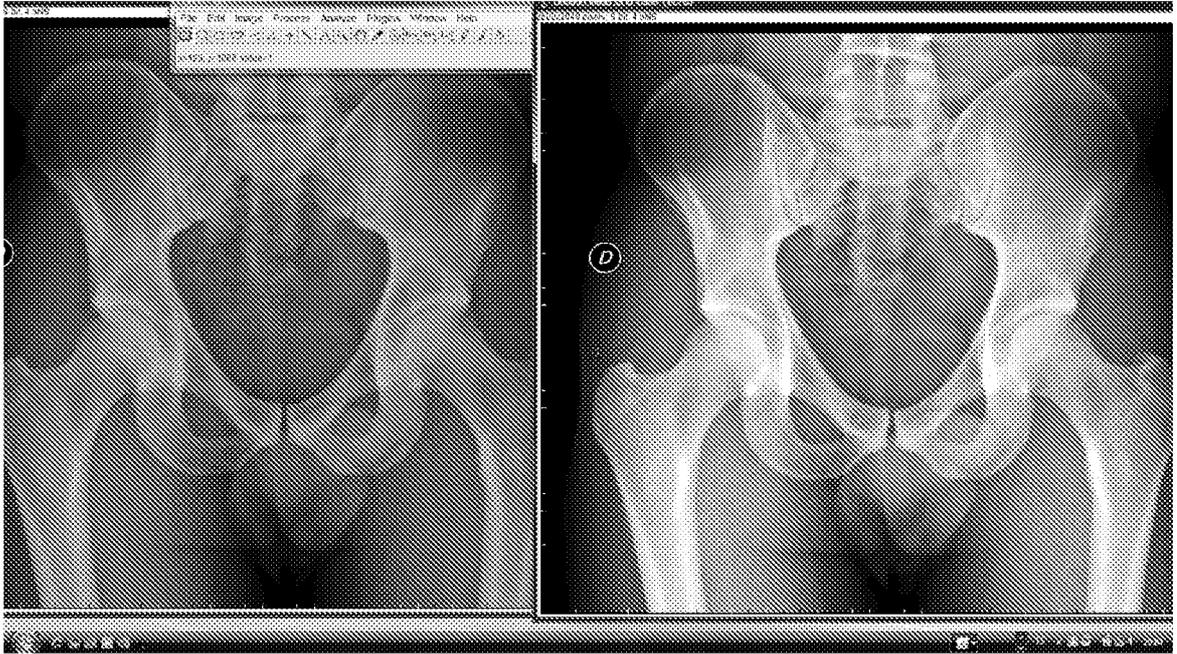


Fig. 3c

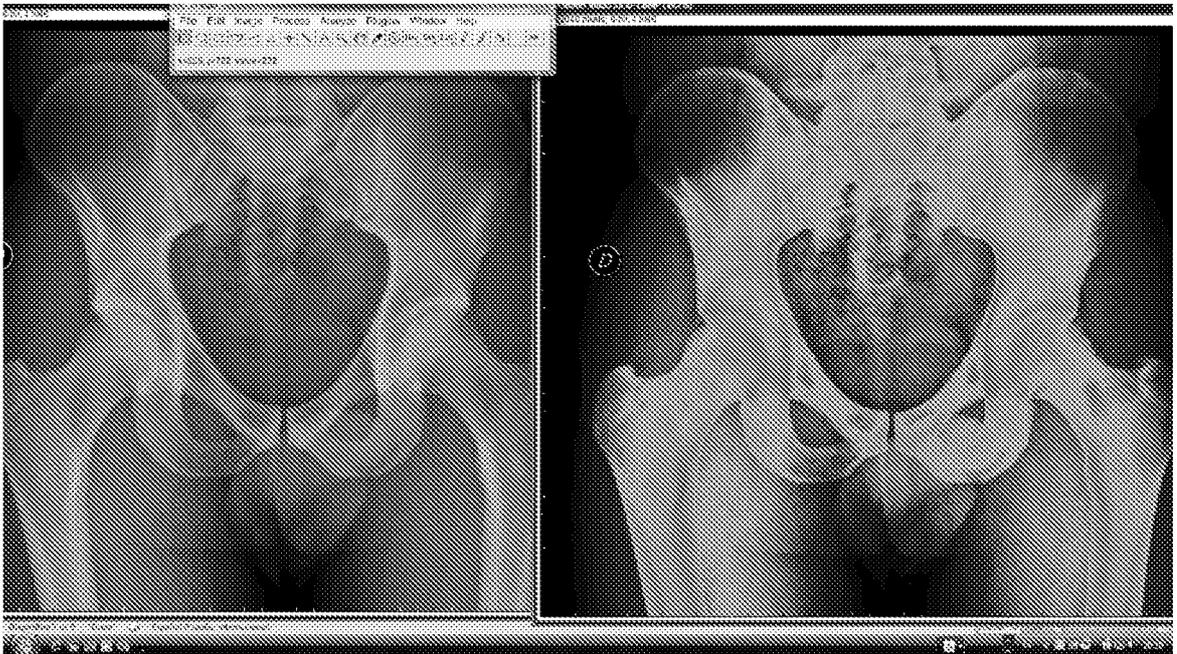


Fig. 3d

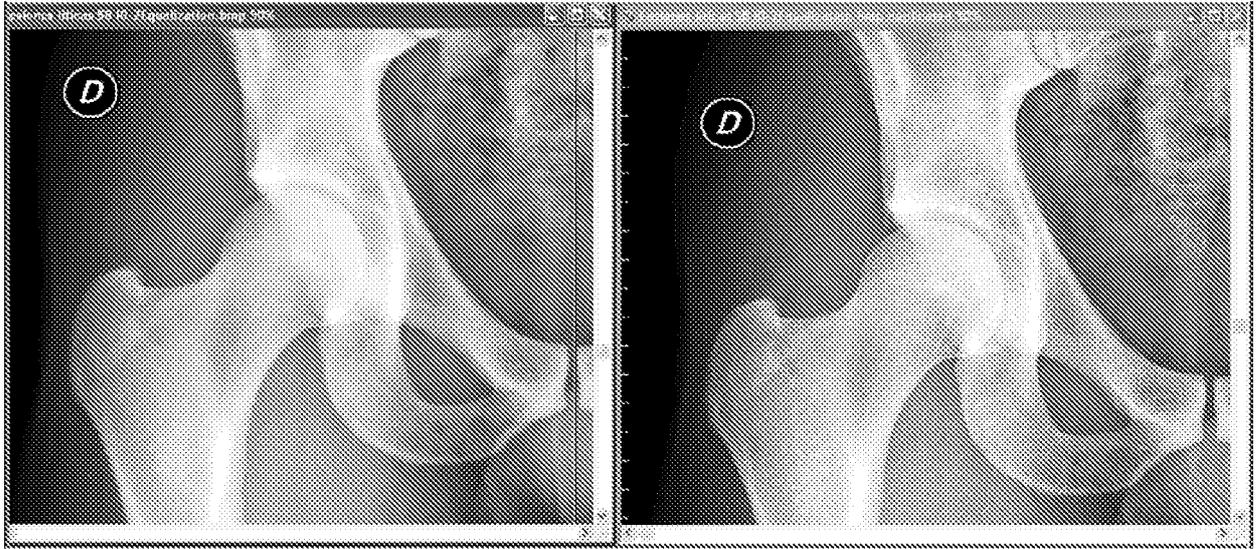


Fig. 3e

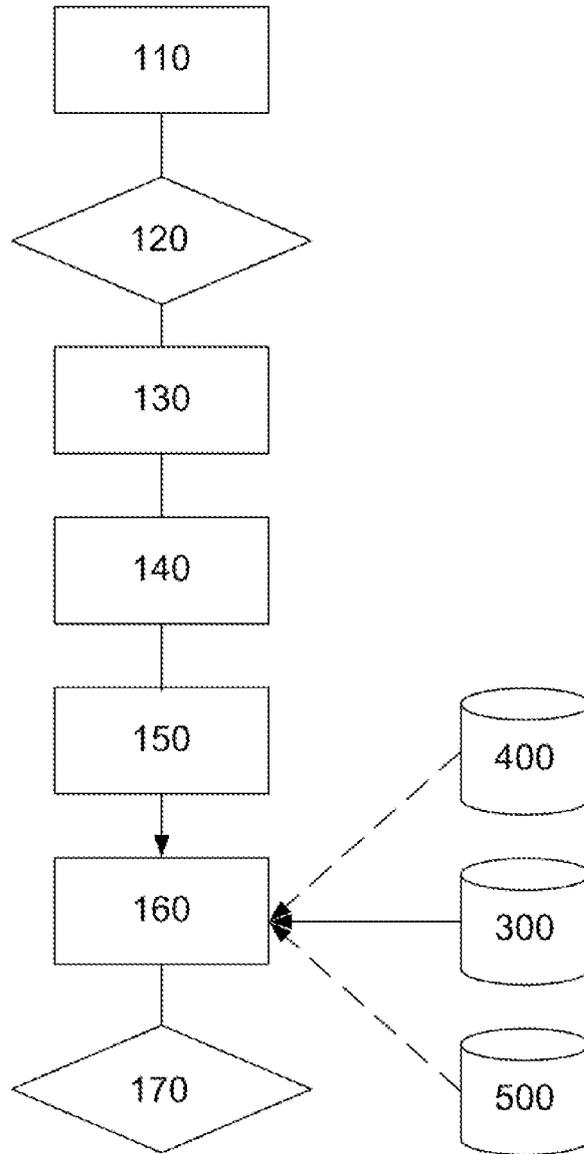


Fig. 4

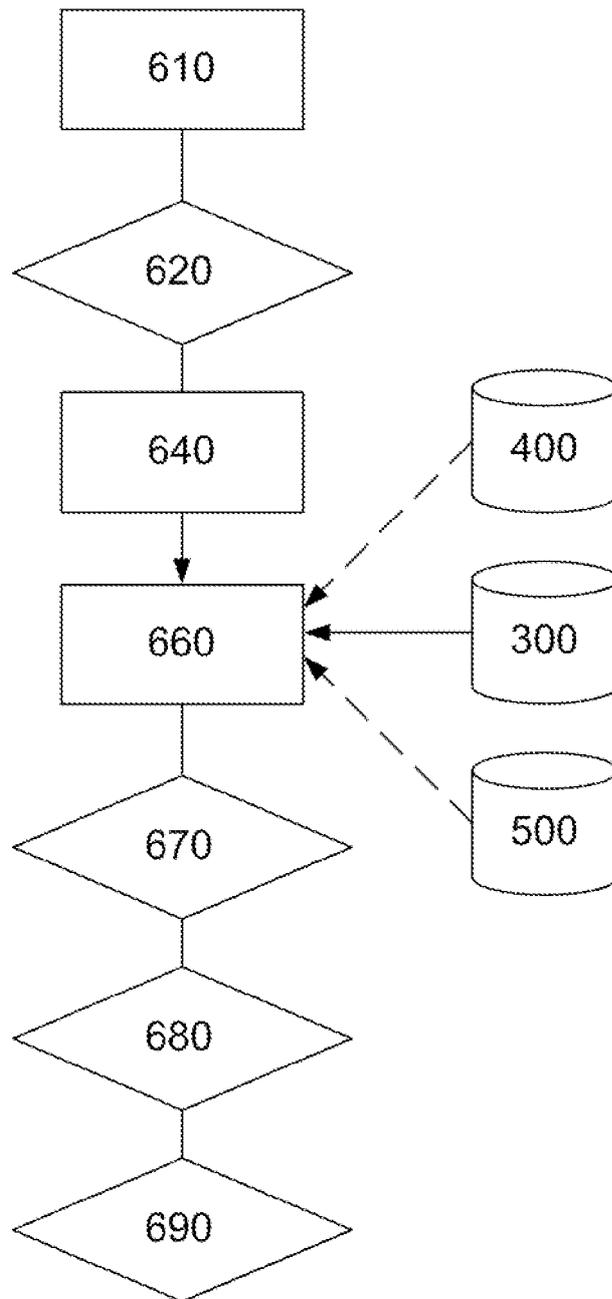


Fig. 5

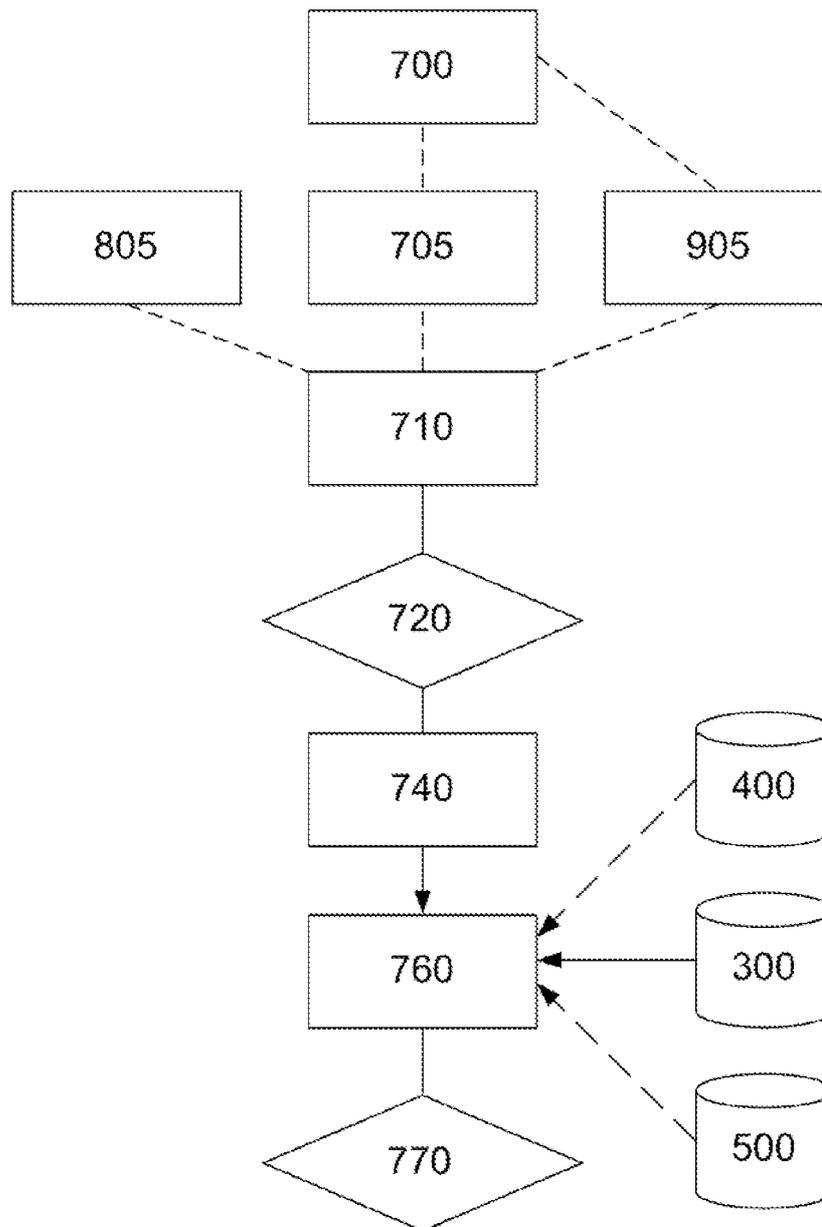
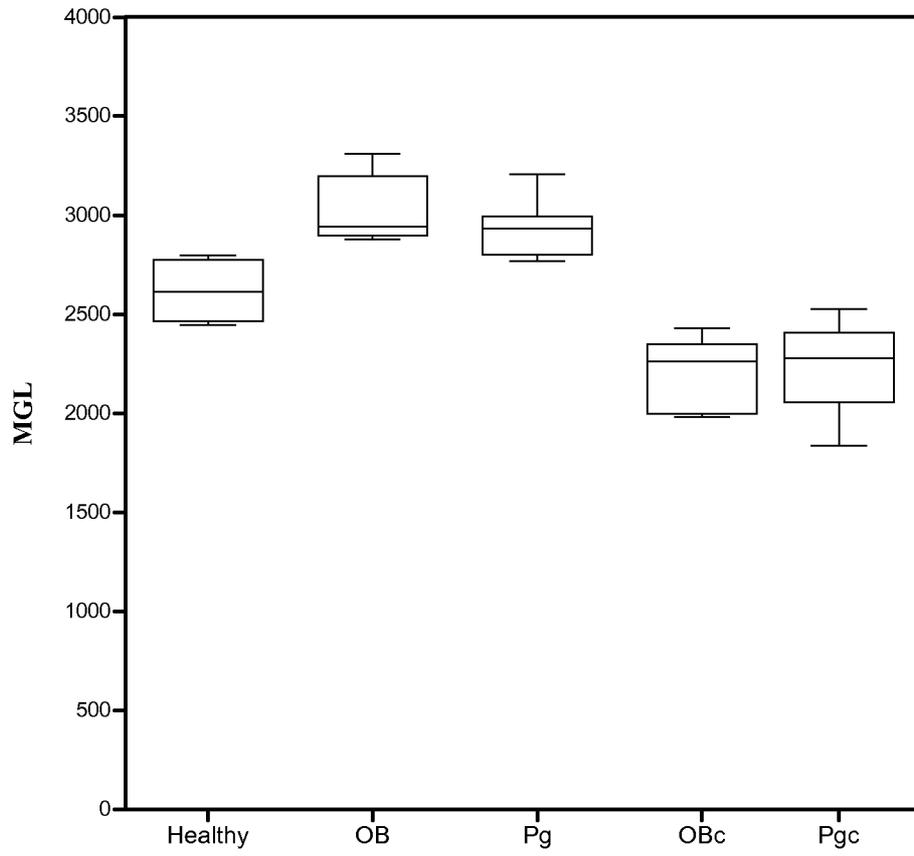


Fig. 6



Grupos de huesos

Fig. 7

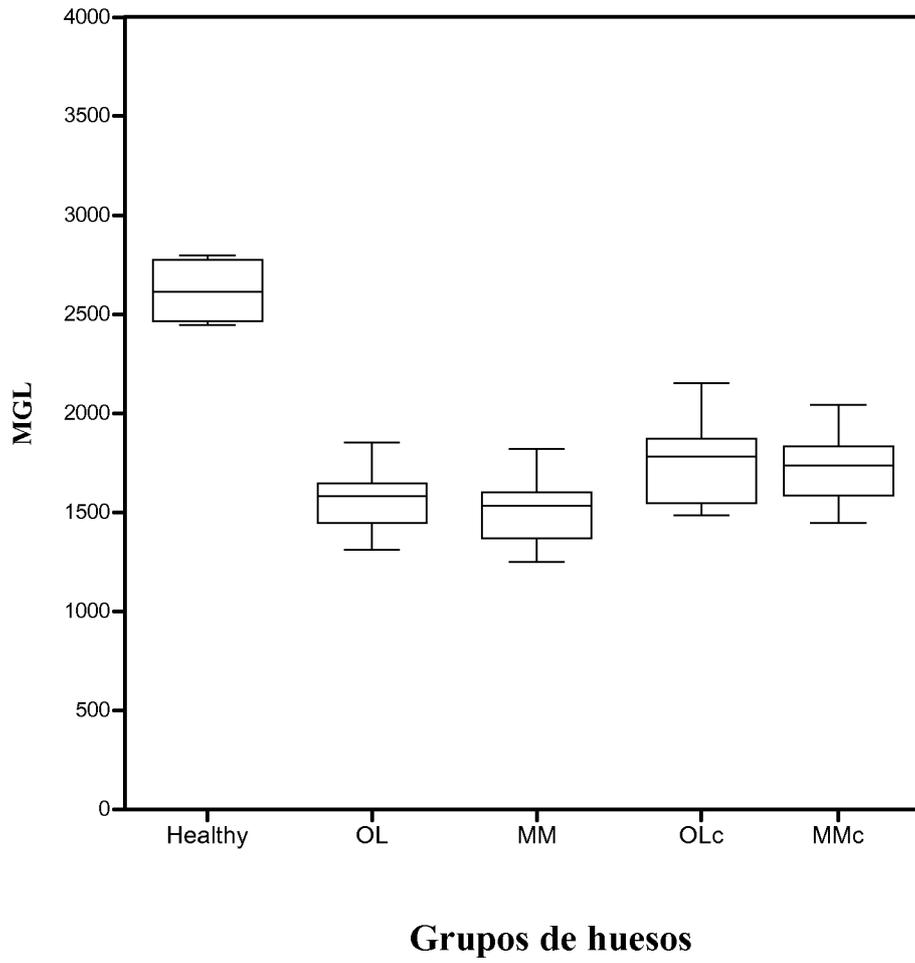


Fig. 8

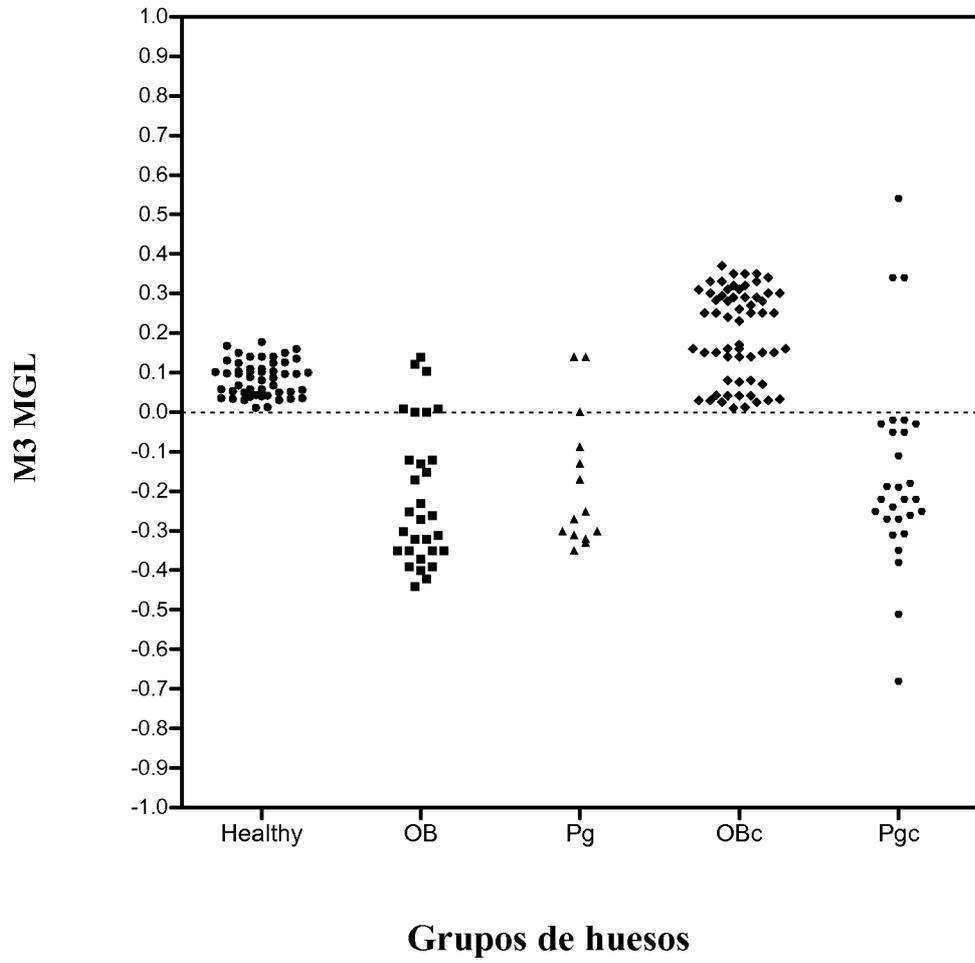


Fig. 9

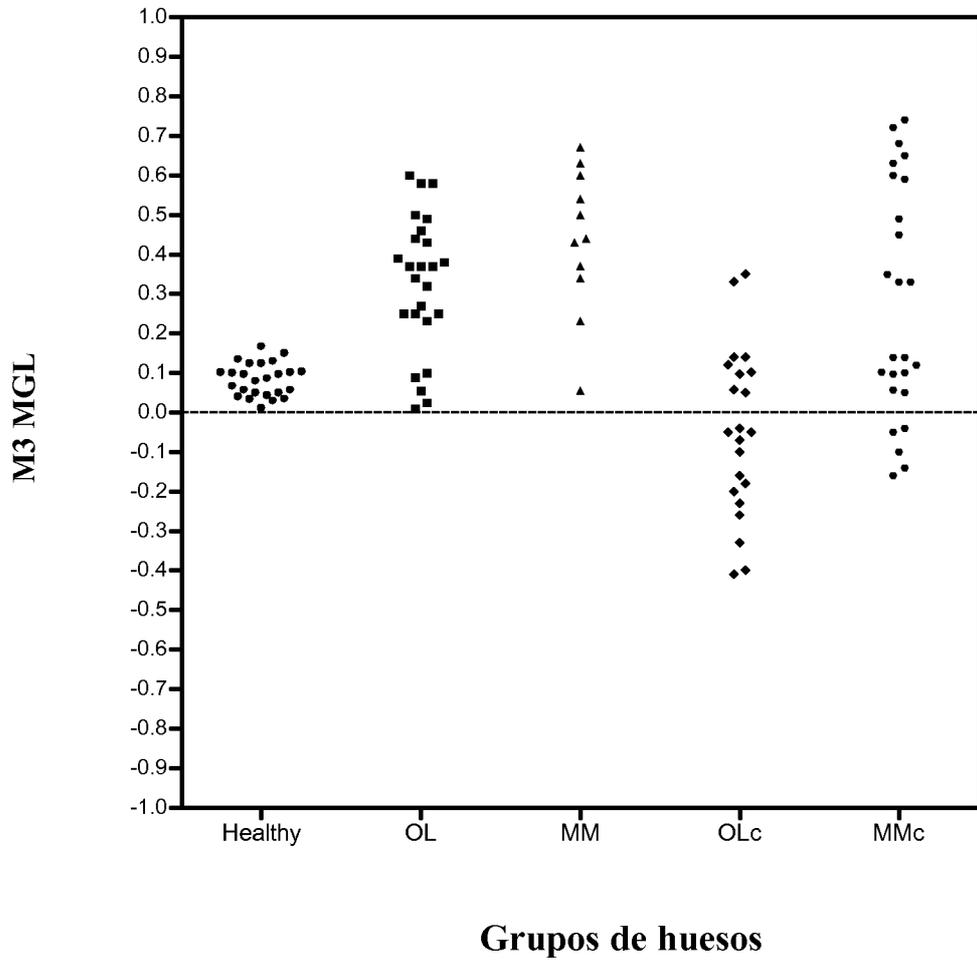


Fig. 10

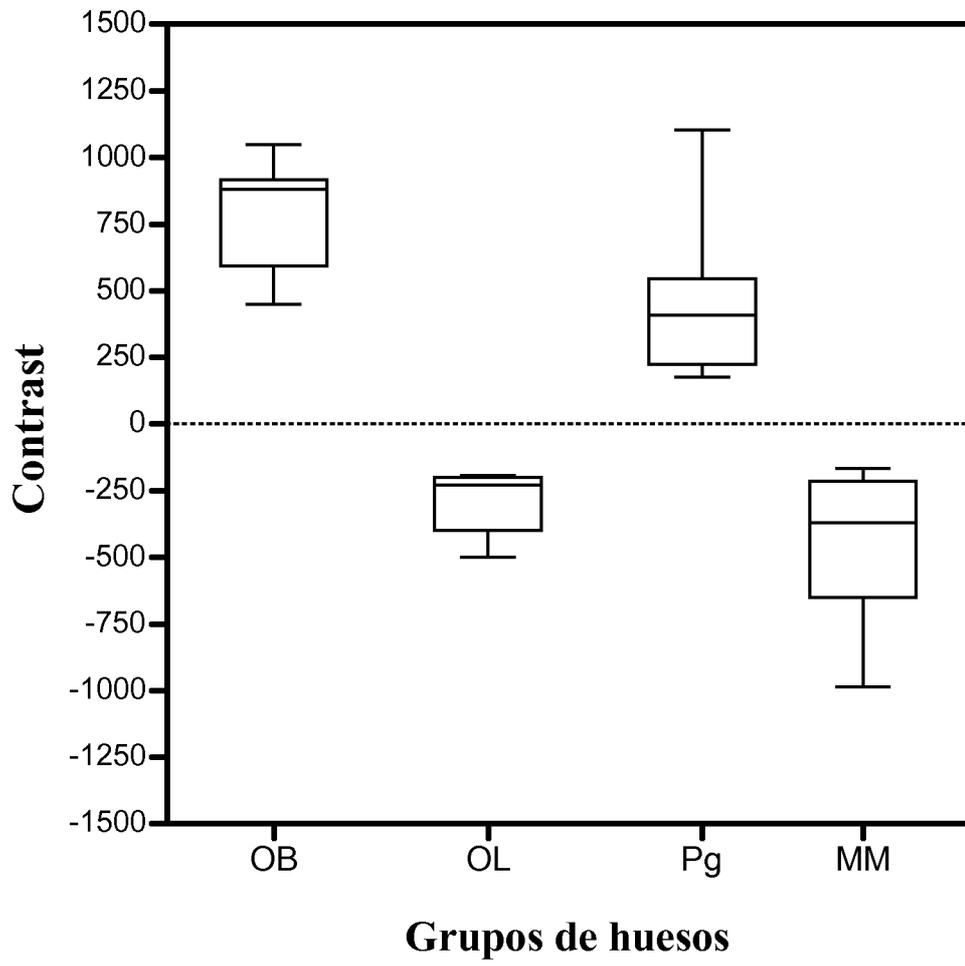


Fig. 11

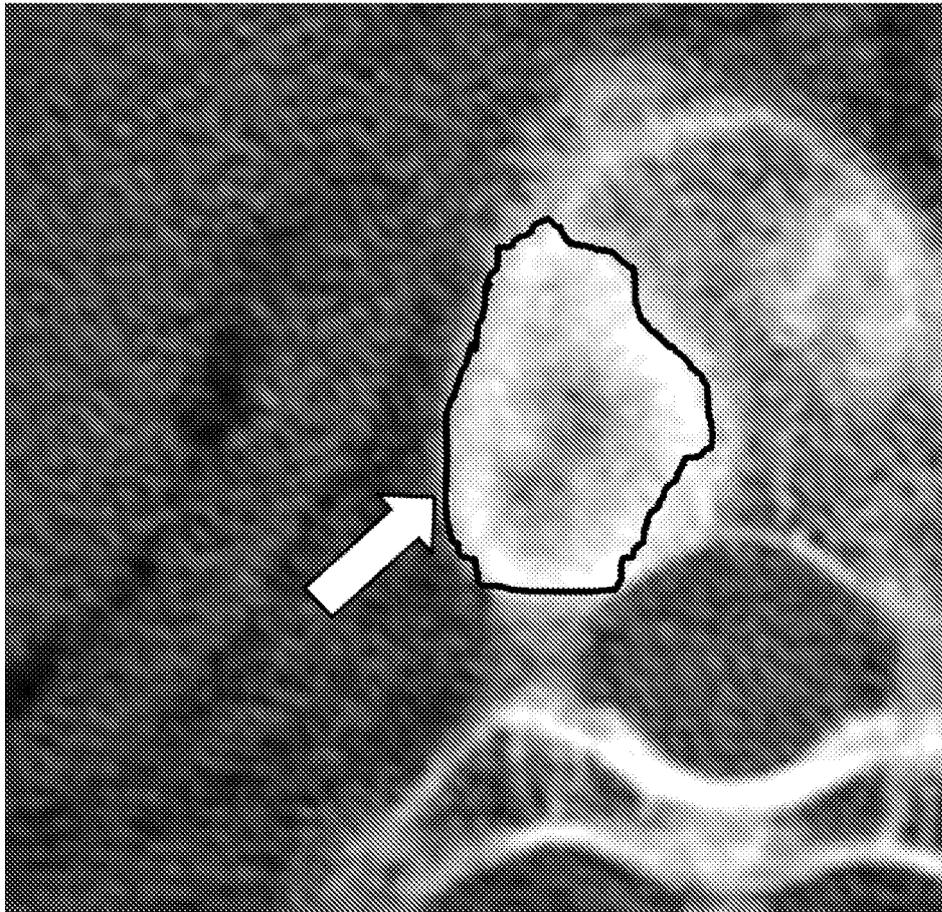


Fig. 12

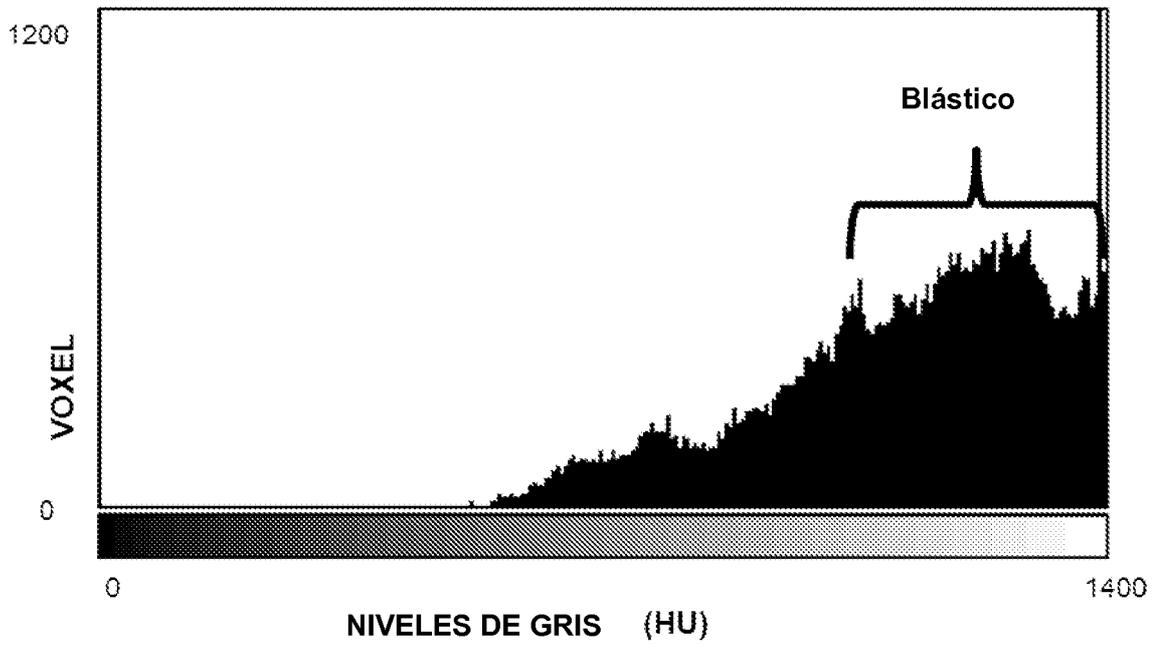


Fig. 13

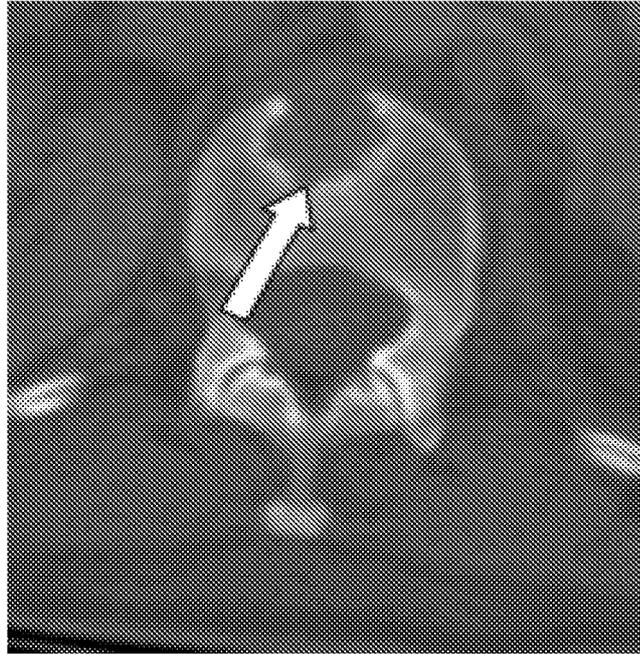


Fig. 14

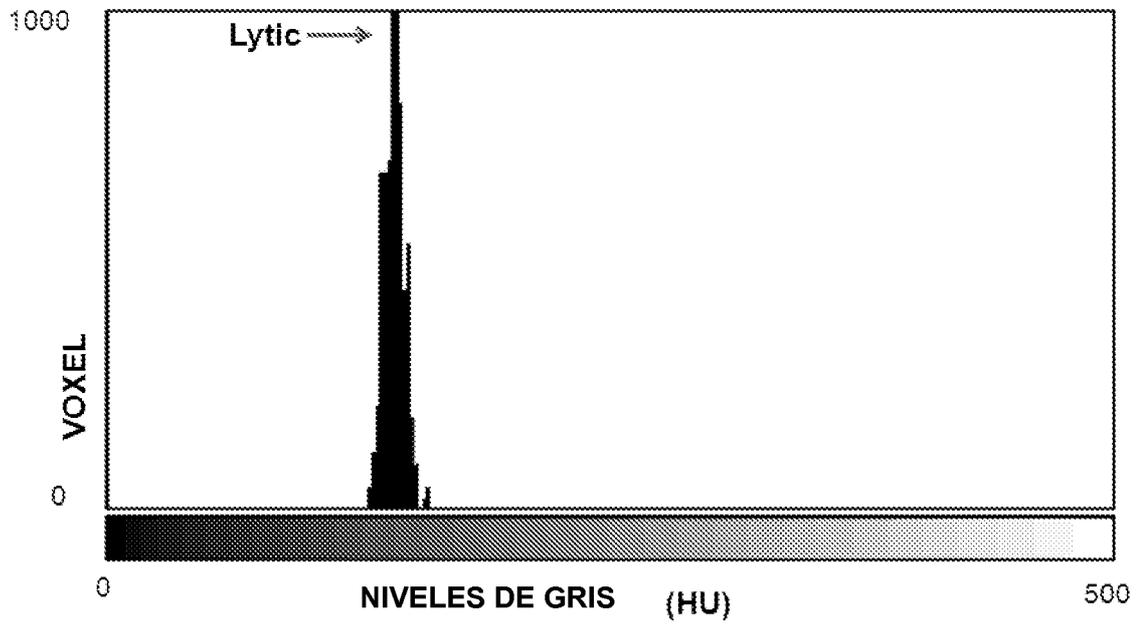


Fig. 15



- ②① N.º solicitud: 201030750
②② Fecha de presentación de la solicitud: 20.05.2010
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	GONZÁLEZ-SISTAL A. et al. "A complementary method for the detection of osteoblastic metastases on digitized radiographs", Journal of digital imaging, USA, septiembre 2006, vol. 19, nº 3, páginas 270-275.	1-6,12,17, 22-25,28,29,37,39
A	JETT S. et al. "An evaluation of the origin of trabecular bone patterns using visual and digital image analysis", Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics, USA, noviembre 2004, vol. 98, nº 5, páginas 598-604.	1-42
A	BITTAR-CORTEZ J A et al. "Comparison of hard tissue density changes around implants assessed in digitized conventional radiographs and subtraction images", Clinical oral implants research, Dinamarca, octubre 2006, vol. 17, nº 5, páginas 560-564.	1-42
A	SOTOCA J M et al. "Hand bone segmentation in radioabsorptiometry images for computerized bone mass assessment", Computerized Medical Imaging and Graphics, Reino Unido, noviembre 2003, vol. 27, nº 6, páginas 459-467.	1-42
A	TABOR et al. "Quantifying deterioration of bone tissue from grey-level images", Medical Engineering & Physics, Reino Unido, enero 2007, vol. 29, nº 4, páginas 497-504.	1-42
A	US 2010014729 A (CHOI J RICHARD) 21.01.2010, todo el documento.	1-42
A	US 20040114726 A (LEE et al.) 17.06.2004, todo el documento.	1-42

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
12.02.2013

Examinador
A. Cárdenas Villar

Página
1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

G06F19/00 (2011.01)

G06T5/00 (2006.01)

A61B6/00 (2006.01)

A61B5/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

G06F, G06T, A61B

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI,NPL, INSPEC, BIOSIS, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 12.02.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-21,26,27,29-42	SI
	Reivindicaciones 22-25,28	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 7-11,13-16,18-21,26,27,30-36,38,40-42	SI
	Reivindicaciones 1-6,12,17,22-25,28,29,37,39	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	GONZÁLEZ-SISTAL A. et al. "A complementary method for the detection of osteoblastic metastases on digitized radiographs", Journal of digital imaging, USA, septiembre 2006, vol. 19, nº 3, páginas 270-275.	
D02	JETT S. et al. "An evaluation of the origin of trabecular bone patterns using visual and digital image analysis", Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics, USA, noviembre 2004, vol. 98, nº 5, páginas 598-604.	
D03	BITTAR-CORTEZ J A et al. "Comparison of hard tissue density changes around implants assessed in digitized conventional radiographs and subtraction images", Clinical oral implants research, Dinamarca, octubre 2006, vol. 17, nº 5, páginas 560-564.	
D04	SOTUCA J M et al. "Hand bone segmentation in radioabsorptiometry images for computerized bone mass assessment", Computerized Medical Imaging and Graphics, Reino Unido, noviembre 2003, vol. 27, nº 6, páginas 459-467.	
D05	TABOR et al. "Quantifying deterioration of bone tissue from grey-level images", Medical Engineering & Physics, Reino Unido, enero 2007, vol. 29, nº 4, páginas 497-504.	
D06	US 2010014729 A (CHOI J RICHARD)	21.01.2010
D07	US 20040114726 A (LEE et al.)	17.06.2004

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud de patente en estudio tiene dos reivindicaciones independientes, la nº 1 y la nº 22, que se refieren, respectivamente, a un método de recopilación de datos (destinado a la detección de lesiones óseas) y a un método de detección de lesiones óseas.

En estos métodos se obtiene una imagen radiológica digital de escala de grises y en formato mapa de bits, se obtiene un "área de interés de la lesión ósea", se calcula una serie de parámetros relativos a los niveles de gris de los píxeles de dicha área y, en el método de detección de lesiones, se realiza una comparación entre los parámetros obtenidos anteriormente con los mismos parámetros para un hueso sano o patológico.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 18 se refieren a características adicionales del método y al tipo de parámetros (R. 17) calculados relativos a los niveles de gris. Las reivindicaciones 19 – 21 cubren el producto de programa de ordenador para la realización del método. Las reivindicaciones 23 – 41 se refieren a las características adicionales del método de detección de lesiones óseas, incluyendo el cálculo y el empleo de parámetros relativos a los niveles de gris.

Siguiendo la redacción de las reivindicaciones se considera al documento D01 como el más próximo en el estado de la técnica. En este documento se encuentra un método que se aplica sobre radiografías digitales para la obtención de parámetros de niveles de gris de utilidad para la ayuda al diagnóstico y que pueden permitir distinguir imágenes radiológicas de huesos sanos de huesos que presenten metástasis osteoblásticas (ver página 271 de D01). En este documento se detalla el proceso de digitalización que comprende el escaneado de las radiografías y el esquema del método realizable con ordenador que cubre las etapas básicas de: selección de un área de interés, etapa de filtrado, obtención de parámetros asociados a los niveles de gris y relativos a la región de interés y etapa de procesamiento de datos para efectuar distinciones entre grupos de huesos (ver página 272). También se detallan los parámetros utilizados (ver página 273): valor medio del nivel de gris (MGL), desviación estándar del nivel de gris (SDGL) y coeficiente de variación del nivel de gris (CVGL).

Tal y como aparecen redactadas actualmente las reivindicaciones de la solicitud en estudio este documento D01 afectaría a la novedad y/o a la actividad inventiva de varias de sus reivindicaciones según lo especificado en los artículos 6 y 8 de la Ley de Patentes.

En efecto, la novedad de las reivindicaciones 22 – 25, 28 se ve afectada por el contenido del documento D01 que describe las etapas de un método de obtención de imagen radiológica digital de escala de grises (cuya obtención, además, comprende escanear una radiografía), la obtención de un área de interés, el cálculo de uno o más parámetros relativos a los niveles de gris y la comparación de parámetros para huesos sanos y patológicos. El contenido de este documento también afectaría a la actividad inventiva de las siguientes reivindicaciones: 1 (describe un método que comprende las mismas etapas, con la excepción de la obtención de un área de interés de contorno que no está específicamente cuantificada en la reivindicación), 2 (obtención de la imagen digital por medio de escaneado) , 3 (el empleo de tomografía axial computerizada para la obtención de datos para detectar lesiones óseas es sobradamente conocido en el estado de la técnica y, como tal, también mencionado en el documento D01 y, por ejemplo, específicamente reivindicado (R.5) en el documento D06) 4 – 6 (procedimientos de conversión de formatos de la imagen radiológica), 12 (la característica técnica se reduce a la “intervención de un usuario para la elección del área de interés”), 17 (los parámetros MGL, SDGL y CVGL se mencionan en D01), 29 (de nuevo mención al posible empleo de imagen de tomografía axial computerizada), 37 (intervención de un usuario para la elección del área de interés) y 39 (empleo del parámetro MGL para la detección de metástasis osteoblásticas). El resto de documentos citados D02 – D07 describen numerosos aspectos del estado de la técnica.