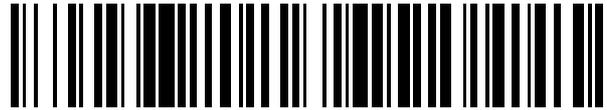


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 680**

51 Int. Cl.:

G06K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2008 E 08718814 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2137672**

54 Título: **Método, aparato y programa informático para analizar datos de imágenes médicas**

30 Prioridad:

19.03.2007 GB 0705223

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.03.2015

73 Titular/es:

**TEXRAD LIMITED (100.0%)
The Barn, Manor Farm Church Lane
Chilcompton, Somerset BA3 4HP , GB**

72 Inventor/es:

**GANESHAN, BALAJI;
MILES, KENNETH, ALAN;
YOUNG, RUPERT, CHARLES, DAVID y
CHATWIN, CHRISTOPHER, REGINALD**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 532 680 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método, aparato y programa informático para analizar datos de imágenes médicas

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere al análisis de imágenes para ayudar en el diagnóstico o pronóstico médico, y en particular al análisis de datos texturales.

10 ANTECEDENTES A LA INVENCION

15 Las imágenes de partes del cuerpo se usan comúnmente para ayudar al diagnóstico y pronóstico médico. Las imágenes incluyen imágenes de rayos X, en particular imágenes de tomografía computerizada (TC) y mamográficas, e imágenes de resonancia magnética (IRM). La inspección visual de tales imágenes puede ser muy eficaz. Sin embargo, cada vez más están siendo empleadas técnicas de procesamiento de imágenes para potenciar la utilidad de estas imágenes y la exactitud del diagnóstico y pronóstico.

20 Por ejemplo, los pacientes con cáncer colorrectal que entran en programas de vigilancia no representan una población uniforme de riesgo de reaparición igual. Se desea identificar factores pronósticos que están ligados a desenlaces con el fin de permitir la modificación de las estrategias de vigilancia para subgrupos de pacientes. Es de particular interés el uso de técnicas de obtención de imágenes para este fin.

25 Algunos estudios previos en el uso de imágenes de TC han usado análisis de textura y se han basado en la segmentación y clasificación de lesiones focales visibles en benignas y malignas, y en el reconocimiento de diferentes órganos usando técnicas de ondículas y algoritmos de decisión basados en redes neurales artificiales. Véase, por ejemplo, "Automatic segmentation and classification of diffused liver diseases using wavelet based texture analysis and neural network", Mala K, Sadasivam V., INDICON, 2005 Annual IEEE 2005; 216-219.

30 Sin embargo, es más complejo y exigente distinguir grupos de pacientes de diagnóstico de áreas visualmente normales del hígado de pacientes tras la resección de cáncer colorrectal. Estudios previos han mostrado posibilidades de textura por TC hepática para diferenciar entre hígados normales y áreas aparentemente normales de tejido dentro de hígados que llevan tumores y pueden reflejar vascularidad hepática. Véase, por ejemplo, "Texture analysis of CT-images for early detection of liver malignancy", Mir A.H., Hanmandlu M., Tandon S.N., Biomed Sci Instrum. 1995; 31:213-7.

35 Como otro ejemplo, el cribado de mama mamográfico ha producido un espectacular aumento en el diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) entre todos los cánceres mamográficamente detectados. La detección de CDIS en biopsia con aguja gruesa va bastante frecuentemente seguida de evidencia de invasión dentro del espécimen de escisión final y produce la necesidad de un segundo procedimiento operatorio que incluye linfadenectomía axilar. Por tanto, una forma eficaz de estimar la probabilidad de un foco invasivo preoperatoriamente en pacientes diagnosticados con CDIS ayudaría en la mejor planificación del tratamiento y uso óptimo de biopsia de ganglio centinela o linfadenectomía axilar.

45 En la mamografía, el diagnóstico asistido por ordenador (CAD) se emplea para la detección automatizada de agrupaciones de microcalcificaciones y la clasificación de masas como benignas o malignas. El análisis de la textura de imágenes mamográficas basadas en ordenador incluye variaciones de densidad dentro de las masas, esquema de dos etapas de la detección a nivel de píxeles, clasificación a nivel de región, extracción automatizada de microcalcificaciones basadas en rasgos, análisis de textura basado en gradiente y en flujo. Véase, por ejemplo, "An automatic method to discriminate malignant masses from normal tissue in digital mammograms", Brake G.M., Karssemeijer N., Hendriks J.H., Phys. Med. Biol. 2000; 45, 2843-2857. El uso de análisis informático para caracterizar en vez de detectar anomalías mamográficas es más exigente y está menos bien desarrollado.

50 "Texture Analysis Methods - A Review", Materka A. y Strzelecki M, presenta técnicas para calcular características a múltiples escalas. En una técnica, se usa un algoritmo piramidal para realizar la descomposición en ondículas en la que se utiliza un par de filtros de ondículas que incluyen filtros de paso bajo y un filtro de paso alto para calcular coeficientes de ondículas. En el caso de imágenes bidimensionales, la descomposición en ondículas se obtiene con filtración separable a lo largo de filas y a lo largo de columnas de una imagen.

60 La invención busca mejorar tales técnicas.

RESUMEN DE LA INVENCION

65 Según un primer aspecto de la invención se proporciona un método de análisis de datos de imágenes médicas, que comprende: las etapas de la reivindicación 1.

Según un segundo aspecto de la invención se proporciona un aparato para analizar datos de imágenes médicas, que comprende: los componentes de la reivindicación 6.

La invención proporciona un biomarcador mejorado. En el contexto de la invención, el biomarcador es una característica de una imagen médica que puede relacionarse con una afección médica y podría, por tanto, denominarse un biomarcador de obtención de imágenes. El biomarcador se emplea como indicador de diagnóstico o un indicador de pronóstico, por ejemplo, comparando el biomarcador con un umbral predeterminado. El biomarcador puede usarse como indicador de diagnóstico para diagnosticar una afección de un paciente o como indicador de pronóstico para una evaluación predictiva de una afección de un paciente. De hecho, según un tercer aspecto de la invención, se proporciona un método de diagnóstico o predicción de una afección de un paciente, que comprende comparar un biomarcador con un umbral, en el que el biomarcador comprende una relación de parámetros de textura determinados a partir de una imagen médica. Según un cuarto aspecto de la invención, se proporciona un aparato para diagnosticar o predecir una afección de un paciente, que comprende medios para comparar un biomarcador con un umbral, en el que el biomarcador comprende una relación de parámetros de textura determinados a partir de una imagen médica.

El biomarcador tiene aplicación en, particularmente pero no exclusivamente, la evaluación de imágenes de cáncer, y en particular puede usarse para evaluación predictiva. Un biomarcador tal obtenido del análisis de imágenes de un órgano puede ser indicativo de enfermedad avanzada y predictivo de poca supervivencia en pacientes. Por ejemplo, cuando se obtiene de una imagen de TC visualmente normal (aparentemente libre de enfermedad) de un hígado, el biomarcador puede ser predictivo de la patofisiología, grado de enfermedad (o metástasis) y poca supervivencia de un paciente tras la resección del cáncer colorrectal. Por consiguiente, puede adoptarse una estrategia de vigilancia modificada para tales pacientes. Como otro ejemplo, cuando se obtiene de una imagen mamográfica (por ejemplo, películas de mamografía digitalizadas), el biomarcador puede ser indicativo de invasión del cáncer y estado del receptor dentro de anomalías mamográficas. Como otro ejemplo, cuando se obtiene de una imagen de TC de los pulmones, el biomarcador puede ser indicativo de la clasificación o estadificación de los nódulos del pulmón y predictivo del metabolismo tumoral en carcinoma de pulmón. Como otro ejemplo, cuando se obtiene de una imagen de TC de un esófago, el biomarcador puede ser indicativo del grado, diseminación, clasificación o estadificación del carcinoma esofágico y predictivo del metabolismo tumoral. Como otro ejemplo, cuando se obtiene de una imagen de TC de la boca (por ejemplo, una imagen de TC dental) o una imagen radiográfica dental (por ejemplo, una imagen radiográfica dental digitalizada), el biomarcador puede ser indicativo del grado, diseminación, clasificación o estadificación del carcinoma dental.

El biomarcador también tiene aplicación en la evaluación de imágenes para una variedad de otras afecciones médicas no relacionadas con el cáncer. Por ejemplo, cuando se obtiene de una imagen IRM del cerebro, el biomarcador puede ser indicativo de esquizofrenia y/u otros trastornos cerebrales. Como otro ejemplo, cuando se obtiene de una imagen de TC de los pulmones, el biomarcador puede ser indicativo de trastornos pulmonares.

El biomarcador puede obtenerse analizando imágenes convencionales y, por tanto, la invención puede implementarse fácilmente como una adición a sistemas de imágenes existentes. Opcionalmente, los datos de imágenes pueden representar una de una imagen de rayos X, en particular una imagen de tomografía (por ejemplo, una imagen de tomografía hepática, de pulmón, esófago o dental) o una imagen de mamografía, una imagen de resonancia magnética (por ejemplo, una imagen del cerebro) y una imagen de ultrasonidos. Una imagen de tomografía puede ser, por ejemplo, una imagen de tomografía computerizada (TC), que también se conoce como una imagen de tomografía axial computerizada (TAC), o una imagen de tomografía de emisión de positrones (TEP) o una imagen de tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT). La imagen es normalmente bidimensional (por ejemplo, una rebanada de imagen), pero alternativamente puede ser tridimensional (por ejemplo, un volumen de imagen).

Los filtros paso banda pueden diferenciarse en solo el ancho de banda y ser por lo demás idénticos. En otras palabras, los datos pueden filtrarse más de una vez con el mismo filtro ajustado a diferentes anchos de banda. Se describe que el filtrado se realiza con una pluralidad de filtros que tienen diferentes anchos de banda para claridad y concisión. Opcionalmente, los filtros paso banda pueden ser filtros paso banda laplacianos de gaussianos (LoG). Un filtro tal es ventajoso porque puede ajustarse fácilmente para proporcionar diferentes anchos de banda.

Opcionalmente, el parámetro de textura puede comprender un indicador de al menos uno de: intensidad media de niveles de gris; entropía; uniformidad.

El uso de los términos “medio para filtrar”, “medio para determinar” y similares pretende ser general en vez de específico. La invención puede implementarse usando tales componentes separados. Sin embargo, puede implementarse igualmente usando un único componente tal como un procesador individual, procesador de señales digitales (DSP) o unidad de procesamiento central (CPU). Similarmente, la invención podría implementarse usando un circuito o circuitos integrados, tales como un circuito integrado de aplicación específica (ASIC), o por software incorporado. De hecho, también puede apreciarse que la invención puede implementarse usando código de programa informático. Según otro aspecto de la presente invención, por tanto, se proporciona software informático o código de programa informático adaptado para llevar a cabo el método descrito anteriormente cuando se procesa

por un medio de procesamiento. El software de ordenador o código de programa informático puede transmitirse por un medio legible por ordenador. El medio puede ser un medio de almacenamiento físico tal como un chip de memoria de solo lectura (ROM). Alternativamente, puede ser un disco tal como un disco versátil digital (DVD-ROM) o disco compacto (CD-ROM). También podría ser una señal tal como una señal electrónica mediante cables, una señal óptica o una señal de radio tal como para un satélite o similares. La invención también se extiende al procesador que ejecuta el software o código, por ejemplo, un ordenador configurado para llevar a cabo el método descrito anteriormente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención se describirá ahora, a modo de ejemplo solo, con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La Figura 1 es un diagrama de flujo de un método de análisis de datos de imágenes médicas según la invención;

la Figura 2 es un diagrama esquemático de bloques de un aparato para analizar datos de imágenes médicas según la invención;

la Figura 3 ilustra representaciones de dominios espaciales y de frecuencia de un filtro LoG;

la Figura 4 ilustra una representación de dominios de frecuencia de un filtro LoG tridimensional;

la Figura 5 es una tabla que muestra la relación entre la desviación estándar y la anchura del filtro;

la Figura 6 ilustra una imagen de tomografía computerizada hepática de un hígado, filtrada con tres filtros de ancho de banda diferentes, proporcionando filtrado fino, medio y grueso;

la Figura 7 es una tabla de valores de los parámetros de textura, y relaciones de valores de los parámetros de textura, de imágenes de TC no potenciadas de pacientes con cáncer colorrectal;

la Figura 8 es una tabla de valores medios de los parámetros de textura de niveles de gris, y relaciones de los valores de los parámetros de textura, de imágenes de TC potenciadas de contraste de pacientes con cáncer colorrectal;

la Figura 9 es una gráfica que ilustra una curva de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes con aspectos de hígado normal en TC convencional, pero valores relativos de textura del hígado (intensidad media de niveles de gris gruesa normalizada) por encima y por debajo de un valor umbral de 1,13;

la Figura 10 es una gráfica que ilustra la correlación de intensidad media de niveles de gris gruesa normalizada con índice de fracción de fosforilación hepática (HPFI) para pacientes sin metástasis al hígado;

la Figura 11 es una gráfica que ilustra una curva de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes con aspectos de hígado normal en TC convencional, pero valor de captación normalizado de glucosa (SUV) por encima y por debajo de un valor umbral de 1,875;

la Figura 12 es una gráfica que ilustra la relación entre valores relativos de textura (relación de intensidad media de niveles de gris de fina con respecto a media) y grado de invasión para pacientes con cáncer de mama;

la Figura 13 es una gráfica que ilustra la relación entre valores relativos de textura (relación de intensidad media de niveles de gris de fina con respecto a gruesa) y estado de receptores de estrógeno (ER);

la Figura 14 es una gráfica que ilustra la relación entre valores relativos de textura (relación de intensidad media de niveles de gris de media con respecto a gruesa) y estado de receptores de progesterona (PR);

la Figura 15 es una gráfica que ilustra la relación entre valores relativos de textura (uniformidad gruesa normalizada) y etapas del tumor para pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas;

la Figura 16 es una gráfica que ilustra la relación entre el valor de captación normalizado de los valores de glucosa (SUV) y las etapas del tumor para pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas;

la Figura 17 es una gráfica que ilustra la correlación de entropía gruesa normalizada con valor de captación normalizado de glucosa (SUV) para pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas; y

la Figura 18 es un diagrama de caja de entropía calculada a partir de la relación de textura de media con respecto a gruesa de imágenes tridimensionales de TC de materia gris del cerebro entero de pacientes esquizofrénicos y un grupo de control de pacientes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Con referencia a la Figura 1, el método de análisis de datos de imágenes médicas comienza en la etapa 10 seleccionando el ancho de banda de un filtro. En la etapa 12, los datos de imágenes se filtran por el filtro empleando el ancho de banda seleccionado. En la etapa 14, se determina un parámetro de textura de los datos filtrados. El flujo vuelve entonces a la etapa 10, en la que se selecciona un ancho de banda diferente y entonces en la etapa 12 los datos de imágenes se filtran por el filtro empleando el ancho de banda diferente, y entonces en la etapa 14 se determina un parámetro de textura a partir de los datos filtrados usando ancho de banda diferente. Las etapas 10, 12 y 14 pueden repetirse cualquier número de veces deseado. Por ejemplo, pueden usarse tres anchos de banda diferentes para proporcionar filtrado fino, medio y grueso y parámetros de textura fina, media y gruesa correspondientes. En la etapa 16, se calcula una relación de dos de los parámetros de textura correspondientes a diferentes anchos de banda del filtro, y opcionalmente pueden calcularse relaciones adicionales usando diferentes pares de los parámetros de textura. La relación, o relaciones, de parámetros de textura se facilitan para su uso como un biomarcador. En la etapa opcional 18, el biomarcador puede compararse con un valor umbral predeterminado y una indicación generada según si el valor del biomarcador está por encima o por debajo del valor umbral

predeterminado. Puede determinarse un valor umbral adecuado analizando datos de pacientes.

Aunque la Figura 1 ilustra los datos de imágenes que se filtran usando diferentes anchos de banda secuencialmente, el filtrado usando diferentes anchos de banda puede realizarse alternativamente en paralelo. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la expresión "pluralidad de filtros paso banda que tienen cada uno un ancho de banda diferente" pretende englobar tanto filtros de ancho de banda fijos como un filtro de ancho de banda variable, considerándose que un ancho de banda diferente proporciona un filtro diferente.

Con referencia a la Figura 2, el aparato para analizar datos de imágenes médicas comprende una memoria de datos 20 para guardar los datos de imágenes. Una salida de la memoria de datos 20 se acopla a una entrada de un filtro 22 para filtrar los datos de imágenes. Otra salida del filtro 22 se acopla a un controlador de ancho de banda 24. El ancho de banda del filtro 22 es adaptable bajo el control del controlador de ancho de banda 24, permitiendo así que los datos de imágenes se filtren usando una pluralidad de anchos de banda diferentes. Una salida del filtro 22 se acopla a una entrada de una etapa que determina el parámetro de textura 26, que, por ejemplo, puede implementarse en un procesador. Para cada ancho de banda usado por el filtro 22 para filtrar los datos de imágenes, la etapa que determina el parámetro de textura 26 determina un parámetro de textura de los datos filtrados de imágenes y guarda el parámetro de textura resultante en la memoria de parámetros 28. Una calculadora de relaciones 30 se acopla a la memoria de parámetros 28 y está adaptada para calcular la relación de dos de los parámetros de textura guardados correspondientes a diferentes anchos de banda del filtro, y opcionalmente para calcular relaciones adicionales usando diferentes pares de los parámetros de textura guardados. La calculadora de relaciones 30 proporciona una salida 32 de la relación, o relaciones, de los parámetros de textura para su uso como biomarcador. Opcionalmente, la salida de la calculadora de relaciones 30 puede acoplarse a un comparador 34 que está adaptado para comparar el valor del biomarcador con un umbral predeterminado, y para generar una indicación según si el valor del biomarcador está por encima o por debajo del umbral predeterminado. Puede determinarse un valor umbral adecuado analizando datos de pacientes.

Aunque el aparato ilustrado en la Figura 2 comprende un único filtro que está adaptado para filtrar los datos de imágenes usando diferentes anchos de banda secuencialmente, alternativamente puede usarse una pluralidad de filtros y pueden operar en paralelo, teniendo cada uno un ancho de banda fijo. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la expresión "pluralidad de filtros paso banda que tiene cada uno un ancho de banda diferente" pretende englobar tanto filtros de ancho de banda fijo como filtro de ancho de banda variable, considerándose que un ancho de banda diferente proporciona un filtro diferente.

Las etapas del método y el aparato se describirán ahora en más detalle para el caso de tres anchos de banda del filtro diferentes correspondientes a parámetros de textura fina, media y gruesa.

Un tipo de filtro que puede usarse para filtrar los datos de imágenes es un filtro paso banda laplaciano de gaussiano (LoG). Este tipo de filtro puede adaptarse fácilmente de manera que extraiga selectivamente texturas individuales basadas en la escala tales como textura fina, media y gruesa. Las transformadas de ondícula también tienden a actuar mejor que las transformadas de Fourier basadas en dominios de frecuencia, que carecen de localización espacial. La distribución gaussiana (G) bidimensional (2D) se facilita por:

$$G(x, y) = e^{-\frac{x^2+y^2}{2\pi\sigma^2}} \quad (1)$$

en la que (x, y) son las coordenadas espaciales de la matriz de imágenes y sigma, σ , es la desviación estándar.

La distribución gaussiana (G) tridimensional (3D) se facilita por

$$G(x, y, z) = e^{-\frac{x^2+y^2+z^2}{2\pi\sigma^2}} \quad (2)$$

La distribución gaussiana empaña eficazmente la imagen, barriendo todas las estructuras a escalas mucho más pequeñas que el valor sigma de la distribución gaussiana. Esta distribución tiene las características deseables de ser lisa y localizada en tanto los dominios espaciales como de frecuencia y es, por tanto, menos probable que introduzca cualquier cambio que no estaba presente en la imagen original. Así, la distribución gaussiana permite resaltar solo rasgos de un tamaño particular en imágenes correspondientes a un valor particular.

Un motivo para usar el laplaciano (∇^2) es que es el operador diferencial independiente de la orientación de menor orden (isotrópico) que tiene inherentemente menos carga computacional y puede usarse para detectar cambios de intensidad en un imagen que se corresponden con los cruces de cero del filtro. $\nabla^2 G$ es el filtro laplaciano de gaussiano (LoG), un filtro con forma de sombrero mejicano circularmente simétrico cuya distribución en los dominios espaciales 2D y 3D se facilita por

5
$$\nabla^2 G(x, y) = \frac{-1}{\pi\sigma^4} \left(1 - \frac{x^2 + y^2}{2\sigma^2} \right) e^{-\left(\frac{x^2 + y^2}{2\sigma^2}\right)} \quad (3)$$

10
$$\nabla^2 G(x, y, z) = \frac{-1}{\pi\sigma^4} \left(1 - \frac{x^2 + y^2 + z^2}{2\sigma^2} \right) e^{-\left(\frac{x^2 + y^2 + z^2}{2\sigma^2}\right)} \quad (4)$$

15 La Figura 3 ilustra representaciones de dominios espaciales y de frecuencia bidimensionales de un filtro LoG en el dominio espacial y de frecuencia a un valor de desviación estándar (σ) de 2,5. La Figura 4 es una representación de dominios de frecuencia del sub-volumen de los valores absolutos de un filtro LoG tridimensional a un valor σ de 1,5. A partir de la expresión matemática de este filtro circularmente simétrico a diferentes valores, puede calcularse el número de píxeles/vóxeles que representan la anchura entre los puntos de cruce cero diametralmente opuestos en este filtro. La anchura del filtro a diferentes valores σ se obtiene evaluando la distribución espacial de LoG a lo largo de las direcciones x e y. La anchura puede considerarse como el tamaño al que las estructuras en la imagen se resaltarán y potenciarán, mientras que las estructuras por debajo de este tamaño se volverán borrosas. Cuanto menor sea el valor de σ , más pequeña será la anchura del filtro en el dominio espacial y mayor es la región paso banda del filtro en el dominio de frecuencia, resaltando detalles finos o rasgos en la imagen filtrada en el dominio espacial. Similarmente, cuanto mayor sea el valor σ , mayor será la anchura del filtro en el dominio espacial; esto se corresponde con una región paso banda más pequeña del filtro en el dominio de frecuencia, resaltando los rasgos gruesos en la imagen filtrada en el dominio espacial. La tabla de la Figura 5 indica la anchura del filtro en píxeles correspondiente a varios valores σ .

20 Pueden usarse otros tipos de filtro paso banda característico en lugar de LoG, por ejemplo, diferencia de gaussianas (DoG).

25 En imágenes de TC hepáticas, la textura fina puede resaltar predominantemente parénquima hepática mientras que la textura de media a gruesa puede resaltar vasos sanguíneos de tamaño variable o respuesta de tejido hepático. En imágenes de mamografía, la textura fina puede resaltar predominantemente microcalcificación mientras que la textura de media a gruesa puede resaltar agrupaciones de calcificaciones. En una imagen IRM tridimensional del cerebro o volumen del cerebro, la textura fina puede reflejar áreas sensoriales más delgadas dentro de la corteza, la textura media puede corresponderse con fondo de saco y/o coronas de circunvoluciones menos importantes, mientras que la textura gruesa puede corresponderse con coronas de circunvoluciones importantes. La Figura 6 ilustra una imagen de tomografía computerizada hepática de un hígado, filtrada con tres filtros de ancho de banda diferentes, proporcionando filtrado fino, medio y grueso.

30 La filtración puede hacerse en el dominio espacial o de frecuencia. En el dominio espacial, la máscara del filtro está convolucionada con la imagen, que implica cálculo intensivo. Es más eficiente para emplear el filtro en el dominio de frecuencia, ya que la convolución de la máscara del filtro y la imagen en el dominio espacial es equivalente a la multiplicación de las transformadas de Fourier de la máscara del filtro y la imagen en el dominio de frecuencia. La transformada de Fourier inversa del espectro filtrado da la imagen filtrada resultante en el dominio espacial. También la exactitud de esta operación de filtración mejora cuando se emplea en el dominio de frecuencia, ya que los errores de cuantificación que surgen de la convolución del filtro, especialmente para valores de σ pequeños en el dominio espacial, distorsionarían la imagen.

35 El parámetro de textura puede determinarse de los datos filtrados usando un descriptor matemático tal como intensidad media de niveles de gris, que es un indicador del brillo promedio de tejidos, entropía (e), que es un indicador del brillo y falta de homogeneidad (irregularidad), y uniformidad (u), que es un indicador de cómo de próxima está la imagen a una distribución uniforme de niveles de gris. La entropía y uniformidad son parámetros de la imagen que describen la distribución de la atenuación del tejido y representan la textura que generalmente no es visualmente perceptible.

40 Estos parámetros de textura se definen matemáticamente del siguiente modo:

45
$$\text{GRIS MEDIO - NIVEL DE INTESIDAD (m)} = \frac{1}{N} \sum_{(x,y) \in R} [a(x, y)] \quad (5)$$

50

Entropía (e) =
$$-\sum_{l=1}^k [p(l)] \log_2 [p(l)] \quad (6)$$

5 Uniformidad (u) =
$$\sum_{l=1}^k [p(l)]^2 \quad (7)$$

10 en las que R es la región de interés dentro de la imagen, N es el número total de píxeles en la región de interés R, / es el número de niveles de gris (por ejemplo l = 1 a k indica nivel de gris de 1 a k) en la región de interés R y p(l) la probabilidad de aparición de niveles de gris l basándose en la técnica de producción de histogramas de imágenes:

15 Puede determinarse la relación de los parámetros de textura resultantes del uso de diferentes anchuras del filtro, por ejemplo, fino a medio, fino a grueso y medio a grueso. La relación de textura fina con respecto a media se calcula usando las expresiones matemáticas (8) a (10) a continuación.

20 Relación de textura fina con respecto a gris media – nivel de intensidad =
$$\frac{\frac{1}{N} \sum_{(x,y) \in R} [a(x,y)_{\sigma=0.5}]}{\frac{1}{N} \sum_{(x,y) \in R} [a(x,y)_{\sigma=1.5}]} \quad (8)$$

25 Relación de textura fina con respecto a entropía =
$$\frac{-\sum_{l=1}^k [p(l)_{\sigma=0.5}] \log_2 [p(l)_{\sigma=0.5}]}{-\sum_{l=1}^k [p(l)_{\sigma=1.5}] \log_2 [p(l)_{\sigma=1.5}]} \quad (9)$$

30

35 Relación de textura fina con respecto a uniformidad =
$$\frac{\sum_{l=1}^k [p(l)_{\sigma=0.5}]^2}{\sum_{l=1}^k [p(l)_{\sigma=1.5}]^2} \quad (10)$$

40

45 Además, las relaciones de parámetros de textura pueden normalizarse con respecto al mayor rasgo de textura observado que se corresponde con un valor σ del filtro de 2,5. Algunos ejemplos de relaciones normalizadas de parámetros de textura para σ = 0,5 (fina normalizada o relación de fina con respecto a gruesa) y para σ =1,5 (media normalizada o relación de media con respecto a gruesa) se definen a continuación en las expresiones (11) a (16).

50 **Relación de textura fina con respecto a gruesa (fina normalizada)**

55 **Para gris medio – nivel de intensidad =**
$$\frac{\frac{1}{N} \sum_{(x,y) \in R} [a(x,y)_{\sigma=0.5}]}{\frac{1}{N} \sum_{(x,y) \in R} [a(x,y)_{\sigma=2.5}]}$$

60

65

5

Textura fina a fuesa (fino normalizado) ratio para entropía =

$$\frac{-\sum_{l=1}^k [p(l)_{\sigma=0.5}] \log_2 [p(l)_{\sigma=0.5}]}{-\sum_{l=1}^k [p(l)_{\sigma=2.5}] \log_2 [p(l)_{\sigma=2.5}]}$$

(12)

10

Textura fina a fuesa ratio (fino normalizado) para uniformidad =

$$\frac{\sum_{l=1}^k [p(l)_{\sigma=0.5}]^2}{\sum_{l=1}^k [p(l)_{\sigma=2.5}]^2}$$

(13)

15 *Relación de media con respecto a gruesa (media normalizada)*

20

Para gris medio – nivel de intensidad =

$$\frac{\frac{1}{N} \sum_{(x,y) \in R} [a(x,y)_{\sigma=1.5}]}{\frac{1}{N} \sum_{(x,y) \in R} [a(x,y)_{\sigma=2.5}]}$$

(14)

25 *Relación de media con respecto a gruesa (media normalizada)*

30

para entropía =

$$\frac{-\sum_{l=1}^k [p(l)_{\sigma=1.5}] \log_2 [p(l)_{\sigma=1.5}]}{-\sum_{l=1}^k [p(l)_{\sigma=2.5}] \log_2 [p(l)_{\sigma=2.5}]}$$

40

Relación de media con respecto a gruesa (media normalizada) para uniformidad =

$$\frac{\sum_{l=1}^k [p(l)_{\sigma=1.5}]^2}{\sum_{l=1}^k [p(l)_{\sigma=2.5}]^2}$$

(16)

50 El uso de una relación de textura normalizada minimiza los efectos de cualquier variación en los valores de atenuación de TC que se producen de un paciente a otro y también reduce el efecto de ruido en la cuantificación de la textura.

Cada relación de parámetros de textura, tanto normalizada como no normalizada, puede usarse como indicador de diagnóstico.

55 Algunos resultados de un estudio que aplica el método según la invención a datos de imágenes obtenidos de, en primer lugar, pacientes con cáncer colorrectal y, en segundo lugar, pacientes con cáncer de mama se presentan más adelante para ilustrar la eficacia del método.

60 Para el estudio de cáncer colorrectal, se compararon los datos obtenidos de tres grupos de pacientes; grupo A es 15 pacientes sin tumor, grupo B es 9 pacientes sin metástasis al hígado y grupo C es 8 pacientes con metástasis al hígado. La Figura 7 es una tabla de valores de los parámetros de textura y relaciones de valores de los parámetros de textura de imágenes de TC no potenciadas de los tres grupos de pacientes, de las que puede observarse que no hay diferencia significativa entre ningún parámetro de textura para los grupos A y B, aunque para las imágenes de textura gruesa y media, hay una tendencia hacia mayores valores para intensidad media de niveles de gris y entropía en el grupo C (metástasis al hígado) en comparación con los grupos A y B, alcanzando significancia estadística para las imágenes de textura gruesa ($p < 0,05$, en la que p es un valor de probabilidad indicativo de

significancia estadística, y en la que bajos valores de p indican una alta significancia estadística). Se logró mayor diferenciación de los grupos de pacientes usando relaciones de valores de los parámetros de textura. En particular, las relaciones de los parámetros de textura de fina a media fueron las más significativas en diferenciar los diferentes grupos de diagnóstico. Comparando los grupos A y C, la diferencia más significativa se obtuvo para la relación de textura fina con respecto a media usando el parámetro de textura entropía ($p = 0,0257$) mientras que la diferencia en esta relación para la intensidad media de niveles de gris fue menos significativa ($p = 0,049$). Para los grupos B y C, la diferencia más significativa se obtuvo usando la relación de textura fina con respecto a media para el parámetro de textura uniformidad ($p = 0,0143$). La entropía también discriminó estos dos grupos, obteniéndose la mayor significancia usando la relación de textura fina con respecto a media ($p = 0,03$).

La Figura 8 es una tabla de valores medios de niveles de gris de los parámetros de textura y relaciones de valores de los parámetros de textura de imágenes de TC de la fase portal de contraste potenciado de los tres grupos de pacientes. Un agente de contraste típico para TC es un compuesto basado en yodo. La invención puede aplicarse también a imágenes obtenidas para otras fases temporales. A partir de la Figura 7 puede observarse que la textura del hígado es significativamente diferente en pacientes con metástasis extra-hepáticas (Grupo B) en comparación con pacientes sin tumor (Grupo A) como se indica por los mayores valores de intensidad en las imágenes de textura gruesa normalizada (relación para $\sigma = 2,0$ y $2,5$, $p < 0,04$) y de textura media normalizada (relación para $\sigma = 1,5$ y $2,5$, $0,04 < p < 0,05$).

Un valor del parámetro medio normalizado de textura gruesa de niveles de gris superior a 1,13 indica una probabilidad de metástasis extra-hepáticas cinco veces superior a para pacientes con menores valores de los parámetros de textura con una sensibilidad del 62,5 % y especificidad del 100 % ($p = 0,0035$). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes con aspectos hepáticos normales en TC convencional separados por una textura gruesa normalizada fueron significativamente diferentes ($p = 0,0074$). Se encontró supervivencia reducida para pacientes con valores de textura del hígado por encima de 1,13. Por tanto, un valor adecuado para el valor umbral citado anteriormente es 1,13. La Figura 9 es una gráfica que ilustra una curva de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes con un aspecto de hígado normal en TC convencional, con un valor del parámetro medio normalizado de textura del hígado gruesa de niveles de gris superior a un umbral de 1,13 (línea discontinua) e inferior a 1,13 (línea continua).

Además, se identificaron dos correlatos biológicos relacionados para la textura del hígado en TC de fase portal en pacientes con cáncer colorrectal sin metástasis hepáticas como circulación sanguínea hepática y metabolismo de la glucosa. El índice de fracción de fosforilación hepática (HPFI) de la glucosa que se deriva de la relación del valor de captación normalizado de glucosa (SUV) en el hígado obtenido de TEP y perfusión hepática total (THP) - combinación de perfusión arterial (HAP) y portal (HPP) obtenida de TC de perfusión se identificó como el correlato biológico más posible para la textura gruesa media normalizada ($r = -0,59$, en la que r es la correlación, $p = 0,0062$, como se indica por la Figura 10). Este parámetro de textura también se correlacionó inversamente con la utilización de glucosa hepática (SUV: $r = -0,587$, $p = 0,007$) y positivamente con la circulación sanguínea hepática (THP: $r = 0,512$, $p = 0,021$ y HPP: $r = 0,451$, $p = 0,046$). También se observó una correlación positiva estadísticamente significativa para el parámetro normalizado uniformidad gruesa (HPFI: $r = 0,552$, $p = 0,012$ y SUV: $r = 0,468$, $p = 0,038$).

Para comparación con la Figura 9, la Figura 11 ilustra las curvas de supervivencia correspondientes cuando se usó la utilización de glucosa hepática ($p=0,045$) como indicador, con una SUV hepática por encima (línea continua) y por debajo (línea discontinua) de un valor umbral de 1,875. Las curvas de supervivencia en la Figura 11 muestran menos separación que las curvas de la Figura 9.

En el estudio de cáncer de mama, se observó una relación significativa entre la relación fina/media de los parámetros de textura (para $\sigma = 0,5$ y $1,5$) y grado de invasión cuando solo se consideran proyecciones oblicuas y laterales, como se ilustra en la Figura 12 para pacientes con CDIS solo, CDIS y CI (carcinoma invasivo) solo, y CI solo.

Además, se identificaron dos correlatos biológicos para textura mamográfica para pacientes con cáncer de mama como estado de receptores de estrógeno y estado de receptores de progesterona, proporcionando así una relación "textura-molecular". La relación de textura fina con respecto a gruesa (relación para $\sigma = 0,5$ y $2,5$) mostró la correlación inversa más significativa con estado de receptores de estrógeno (ER) ($r = -0,7316$, $p = 0,0105$) como se ilustra en la Figura 13. La relación de textura media con respecto a gruesa (relación para $\sigma = 2,0$ y $2,5$) mostró correlación inversa significativa con estado de receptores de progesterona (PR) ($r = -0,7022$, $p = 0,016$) como se ilustra en la Figura 14.

En el estudio de cáncer de pulmón (carcinoma de pulmón de células no pequeñas) se observó una relación significativa entre relaciones de textura (relación para $\sigma = 1,5$ y $2,5$, $\sigma = 1,8$ y $2,5$ y $\sigma = 2,0$ y $2,5$) dentro del nódulo de pulmón en TC y etapa del tumor, con textura gruesa normalizada cuantificada como uniformidad que muestra el mayor indicador de la etapa del tumor (clasificación) como se ilustra en la Figura 15. La Figura 16 ilustra la predictibilidad de la etapa del tumor correspondiente por valores de captación normalizados de glucosa (SUV) en el nódulo de pulmón obtenido de TEP. La predictibilidad de la etapa del tumor o clasificación de la enfermedad usando

parámetro de obtención de imágenes fue mayor para la textura de uniformidad gruesa normalizada que SUV. Esta textura gruesa normalizada también se correlacionó inversamente con la utilización de glucosa hepática (entropía frente a SUV: $r = -0,552$, $p = 0,027$ - Figura 17; intensidad media de niveles de gris frente a SUV: $r = -0,512$, $p = 0,043$).

5 En el estudio de esquizofrenia, se observó una relación significativa entre la relación media/gruesa de parámetros de textura (para $\sigma = 1,0$ y $1,5$) para imágenes de materia gris del cerebro completo por IRM tridimensional en pacientes esquizofrénicos frente a un grupo de control (intensidad media de niveles de gris, $p = 0,0271$; entropía, $p = 0,0114$; y uniformidad, $p = 0,03$). También se encontró que un valor de entropía superior a $0,9976$ indicó una mayor variación en la distribución de rasgos de la materia gris y pacientes predichos con esquizofrenia (área bajo la curva característica de operación del receptor - ROC = $0,783$, $p=0,003$, sensibilidad = 80 %, especificidad = 74 %). La Figura 18 muestra la entropía calculada a partir de la relación de textura de media a gruesa para grupos de pacientes SZ0 (esquizofrénicos con presencia de expresión génica de PMC1), SZ8 (esquizofrénicos sin presencia de expresión génica de PMC1) y CON (un grupo de control). La relación de textura media con respecto a gruesa que distinguió el grupo global de pacientes esquizofrénicos de controles distinguió fuertemente el grupo de pacientes SZ0 de controles (intensidad media de niveles de gris, $p = 0,0099$; entropía, $p = 0,0069$; y uniformidad, $p = 0,0357$). También el valor relativo de entropía media con respecto a gruesa que superó $1,0052$ indicó una fuerte diferenciación (mayor variación en la distribución de rasgos de la materia gris) de pacientes SZ0 de controles (área bajo la curva de ROC = $0,896$, $p=0,0001$, sensibilidad = 100 % y especificidad = 83 %).

20 Así, como se ha descrito anteriormente, el biomarcador puede emplearse para diagnosticar o predecir una afección de un paciente y para determinar un programa de tratamiento apropiado o una estrategia de vigilancia.

25 El método según la invención puede implementarse en software en un ordenador de uso general o en un ordenador para fin especial o en hardware para fin especial.

El biomarcador puede comprender una única relación de parámetros de textura, o puede comprender más de una relación en combinación tal, empleando cada relación diferentes medidas del parámetro de textura.

REIVINDICACIONES

1. Un método de análisis de datos de imágenes médicas, que comprende:

5 seleccionar un ancho de banda de un filtro;
 filtrar los datos de imágenes médicas con el filtro empleando el ancho de banda seleccionado;
 determinar un parámetro de textura basado en la técnica de producción de histogramas de imágenes de los
 datos de imágenes médicas filtrados por el filtro empleando el ancho de banda seleccionado;
 10 repetir la selección y el filtrado con un ancho de banda diferente y determinar otro parámetro de textura
 basándose en la técnica de producción de histogramas de imágenes de los datos de imágenes médicas
 filtrados por el filtro empleando el ancho de banda diferente; y
 determinar una relación de los dos parámetros de textura,
 en el que los parámetros de textura comprenden cada uno un indicador de al menos uno de: intensidad media
 de niveles de gris, entropía, uniformidad,
 15 **caracterizado porque** el filtro es un filtro paso banda laplaciano de gaussiano o diferencia de gaussianas;
 y emplear la relación como indicador de diagnóstico o indicador de pronóstico.

2. Un método según la reivindicación 1, en el que se elige una desviación estándar diferente para proporcionar el
 ancho de banda diferente para el filtro.

3. Un método según cualquier reivindicación precedente, en el que los datos de imágenes médicas representan uno
 de: una imagen de rayos X; una imagen de resonancia magnética; una imagen de ultrasonidos; una imagen de
 tomografía; una imagen de tomografía hepática; una imagen de tomografía de emisión de positrones; una imagen de
 tomografía computarizada por emisión de fotón único; una imagen mamográfica.

4. Un método según la reivindicación 1, en el que el emplear la al menos una relación como indicador de diagnóstico
 o indicador de pronóstico comprende comparar la al menos una relación con un umbral.

5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los datos de imágenes médicas
 representa tanto una imagen bidimensional como tridimensional.

6. Aparato para analizar datos de imágenes médicas, que comprende:

35 un controlador de ancho de banda (24) para seleccionar un ancho de banda;
 un filtro (22) para filtrar los datos de imágenes médicas, empleando el filtro (22) el ancho de banda
 seleccionado; y
 una etapa de determinación (26) para determinar un parámetro de textura basado en la técnica de producción
 de histogramas de imágenes de los datos de imágenes médicas filtrados por el filtro (22) empleando el ancho
 de banda seleccionado,
 40 en el que el controlador de ancho de banda (24) selecciona un ancho de banda diferente, el filtro (22) filtra los
 datos de imágenes médicas empleando el ancho de banda diferente y la etapa de determinación determina
 otro parámetro de textura basándose en la técnica de producción de histogramas de imágenes de los datos de
 imágenes médicas filtrados por el filtro empleando el ancho de banda diferente;
 comprendiendo el aparato además una calculadora de relaciones (30) para determinar una relación de los dos
 45 parámetros de textura,
 en el que los parámetros de textura comprenden cada uno un indicador de al menos uno de: intensidad media
 de niveles de gris, entropía, uniformidad,
caracterizado porque el filtro es un filtro paso banda laplaciano de gaussiano o diferencia de gaussianas; y
 por un salida (32) para la salida de la relación como un indicador de diagnóstico o un indicador de pronóstico.

7. Aparato según la reivindicación 6, en el que el controlador de ancho de banda (24) elige una desviación estándar
 diferente para el filtro para dar los diferentes anchos de banda.

8. Aparato según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, que comprende medios (34) para comparar la al menos
 una relación con un umbral.

9. Un producto de programa informático adaptado para llevar a cabo el método de una cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 5 cuando se procesa por un medio de procesamiento.

10. Un medio legible por ordenador que comprende un programa informático adaptado para realizar el método de
 una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

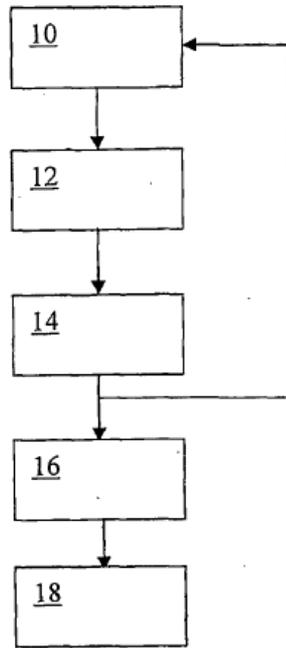


Fig. 1

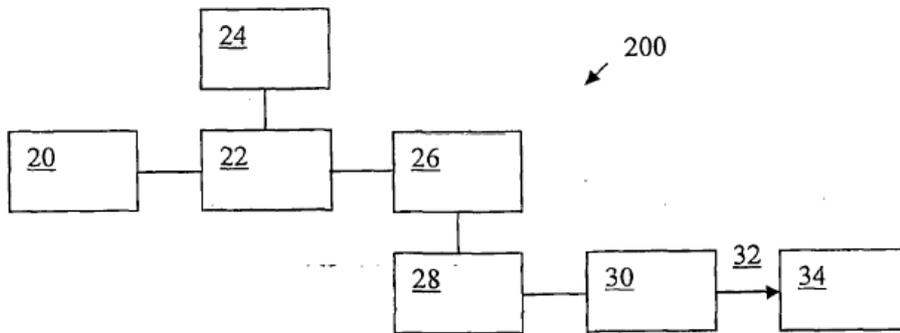


Fig. 2

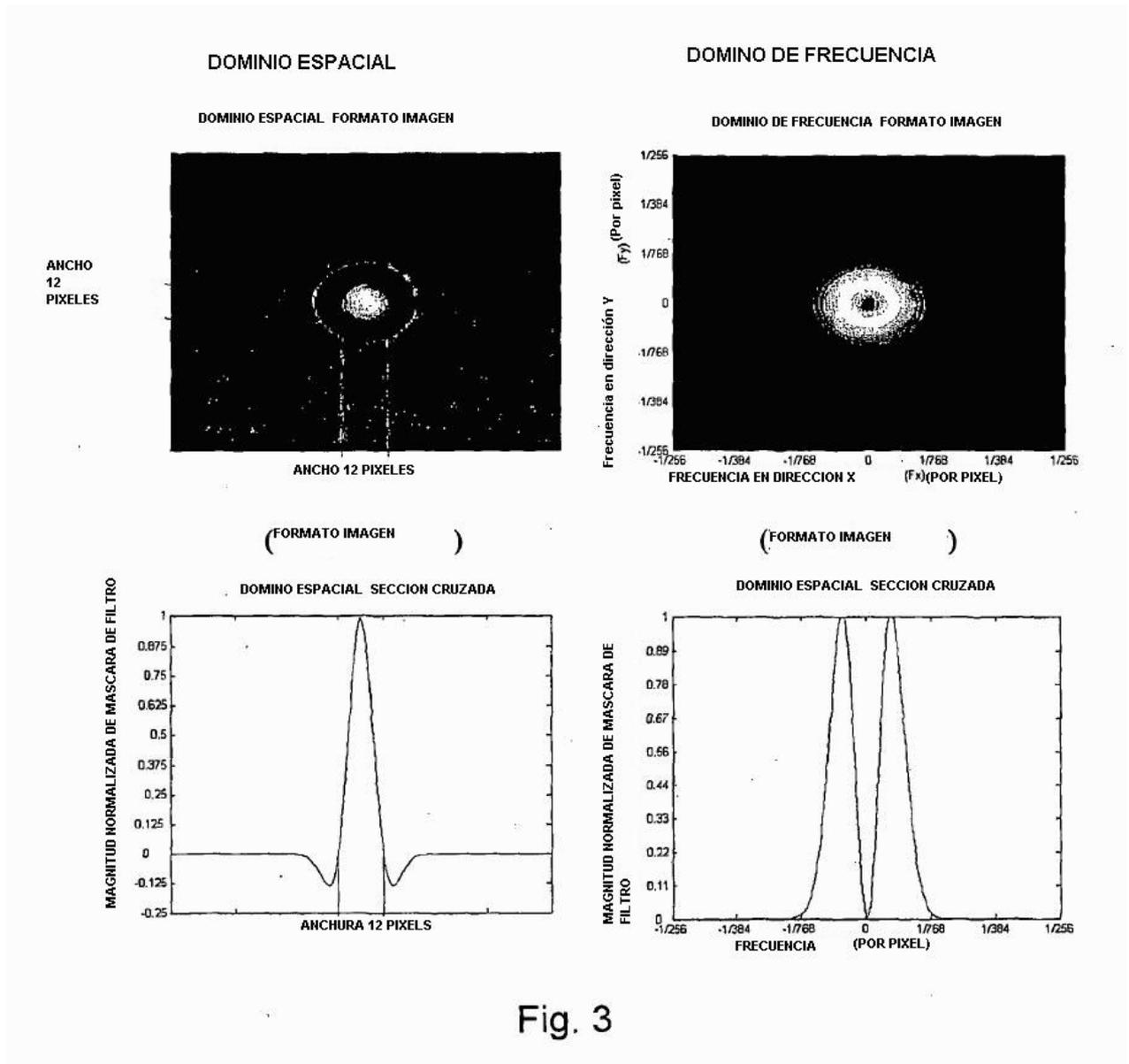
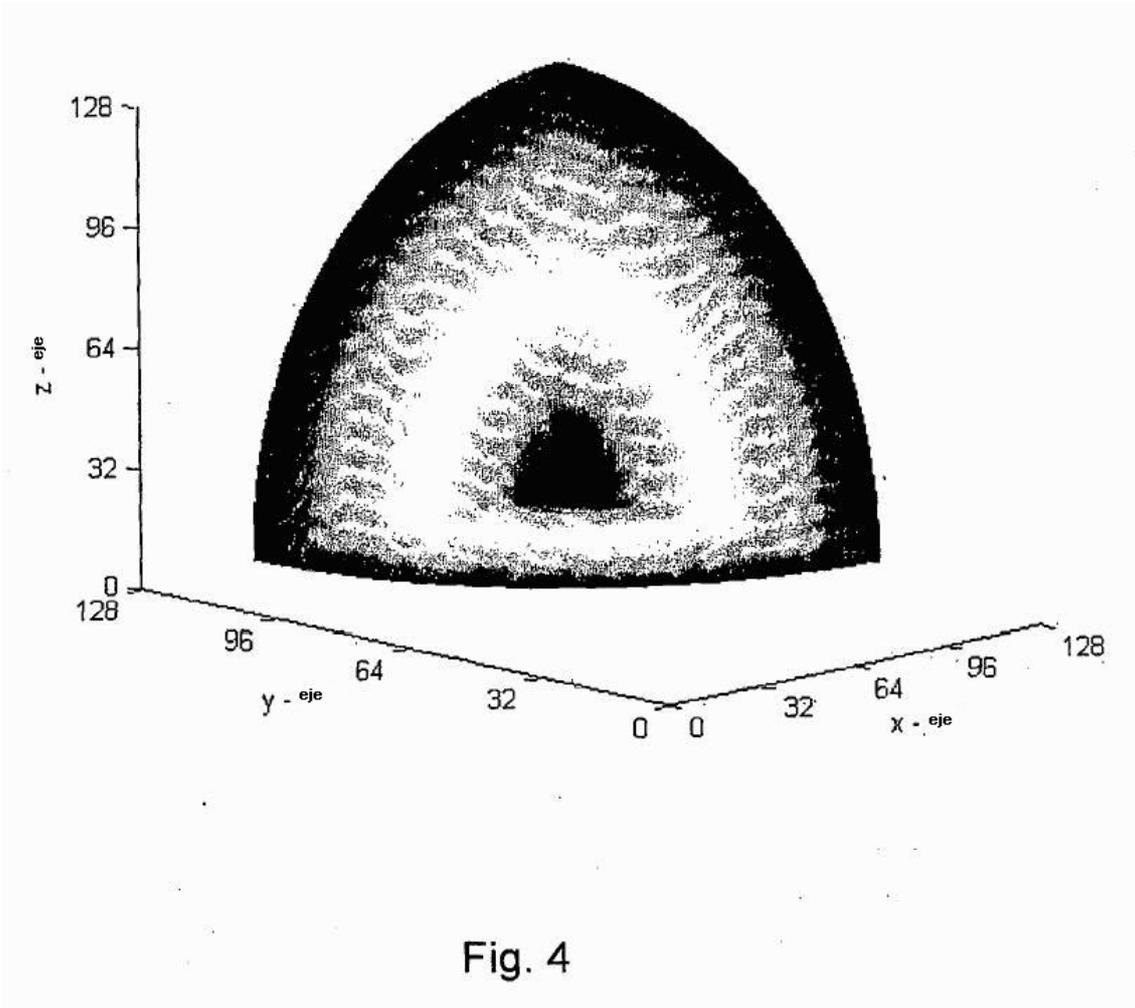


Fig. 3



SIGMA (σ)	Filtro ancho (PIXELS / VOXELS)
0.5	2
1.0	4
1.5	6
1.8	8
2.0	10
2.5	12

Fig. 5

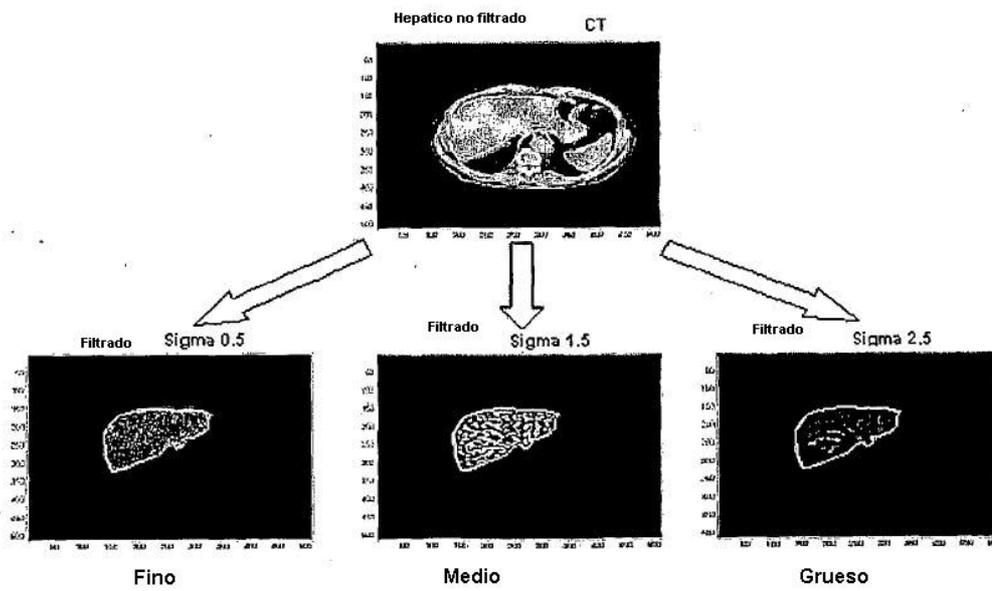


Fig. 6

Textura	Parámetro	Grupo A	Grupo B	Grupo C
		Mediana	Mediana	Mediana
Fino ($\sigma=0.5$)	Media	6.0004	5.5249	5.46295
	Entropía	3.2648	3.2131	3.1756
	Uniformidad	0.31033	0.31343	0.30914
Medio ($\sigma=1.5$)	Media	2.8296	2.6531	3.1023
	Entropía	2.5853	2.521	2.64225
	Uniformidad	0.40014	0.40043	0.37238
Grueso ($\sigma=2.5$)	Media	1.9789	1.8777	2.7034 a*
	Entropía	2.0138	2.032	2.2377 a*
	Uniformidad	0.51072	0.48171	0.472375
Fino / Medio	Media	2.197785	2.049123	1.698856a*
	Entropía	1.298338	1.280643	1.183054a**,b**
	Uniformidad	0.769779	0.781044	0.811117b***
Fino / Grueso	Media	3.148519	2.969172	1.89672 a*, b*
	Entropía	1.611122	1.563338	1.383165 a*, b*
	Uniformidad	0.613353	0.607295	0.657135
Medio / Grueso	Media	1.532863	1.448996	1.20652 a*, b**
	Entropía	1.244492	1.211374	1.173022
	Uniformidad	0.788798	0.815011	0.800232

a, b estadísticamente diferencia significativa en valor de pacientes del grupo A al grupo B respectivamente (*, $0.03 < p < 0.05$; **, $0.02 < p \leq 0.03$; ***, $p = 0.01$)

Fig. 7

	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Textura fina (0.5)	6.5409	6.6596	5.9645
Textura media (1.0)	5.3631	5.8688	4.7749
Textura media (1.5)	4.7004	4.4183	4.0908
Textura gruesa (2.0)	4.4375	3.8224	3.7242
Textura fina normalizada (0.5 / 2.5)	1.8534	1.9624	1.5893
Textura media normalizada (1.0 / 2.5)	1.4725	1.6277	1.3103
Textura media normalizada (1.5 / 2.5)	1.2215	1.3237 a*	1.1318
Textura gruesa normalizada (2.0 / 2.5)	1.0631	1.1358 a**	1.0619

a diferencia estadísticamente significativa en pacientes del grupo A ($p < 0.04$)

(*, $0.04 < p < 0.05$; **, $p < 0.01$)

Fig. 8

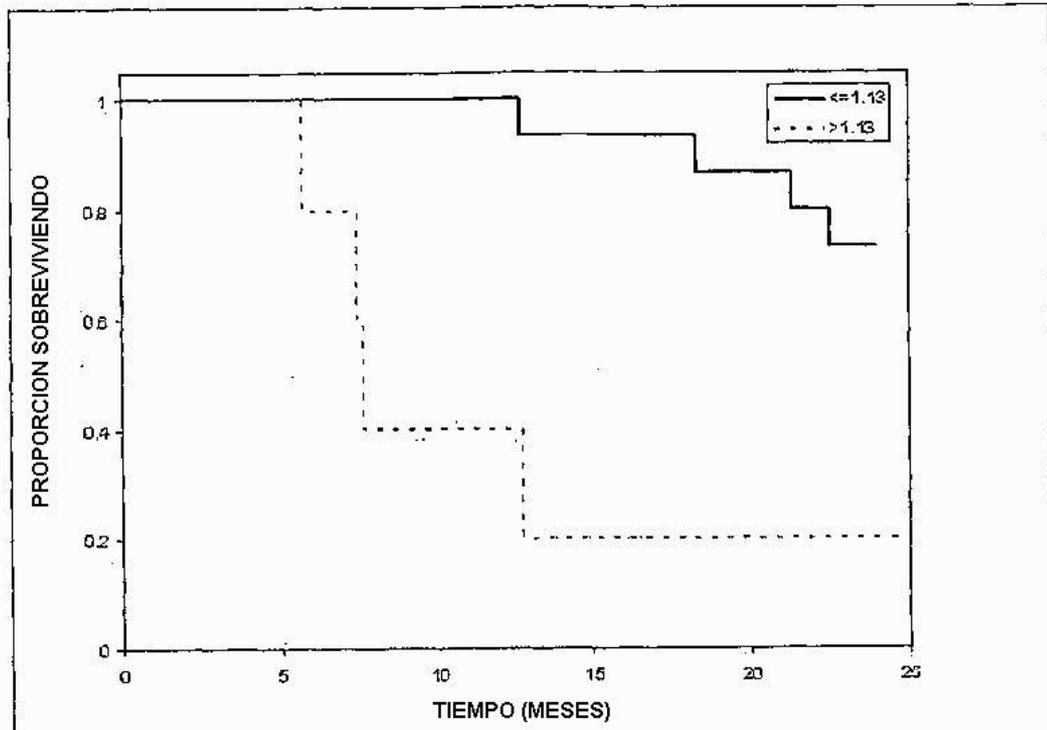


Fig. 9

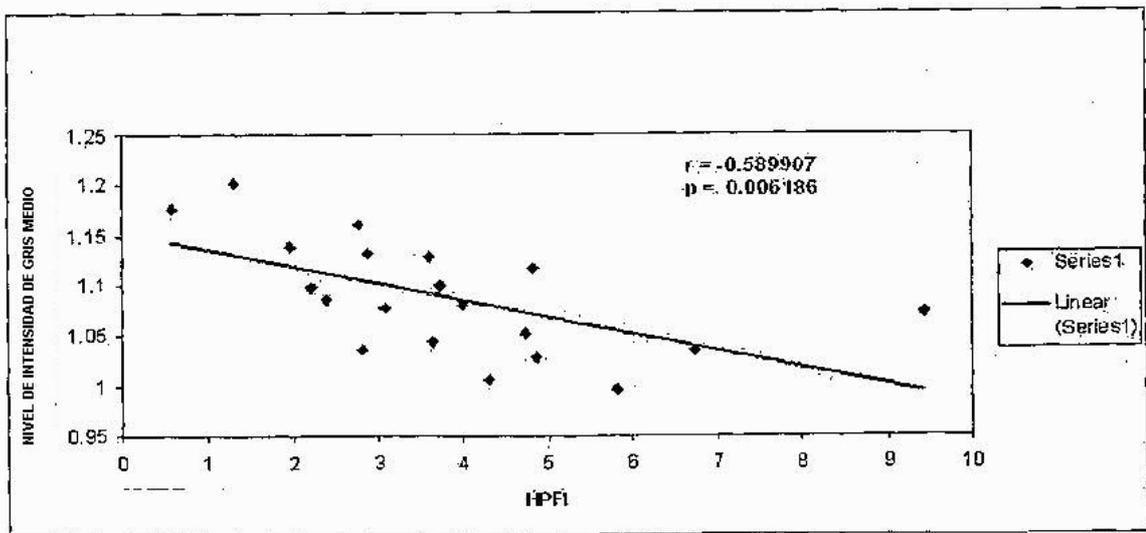


Fig. 10

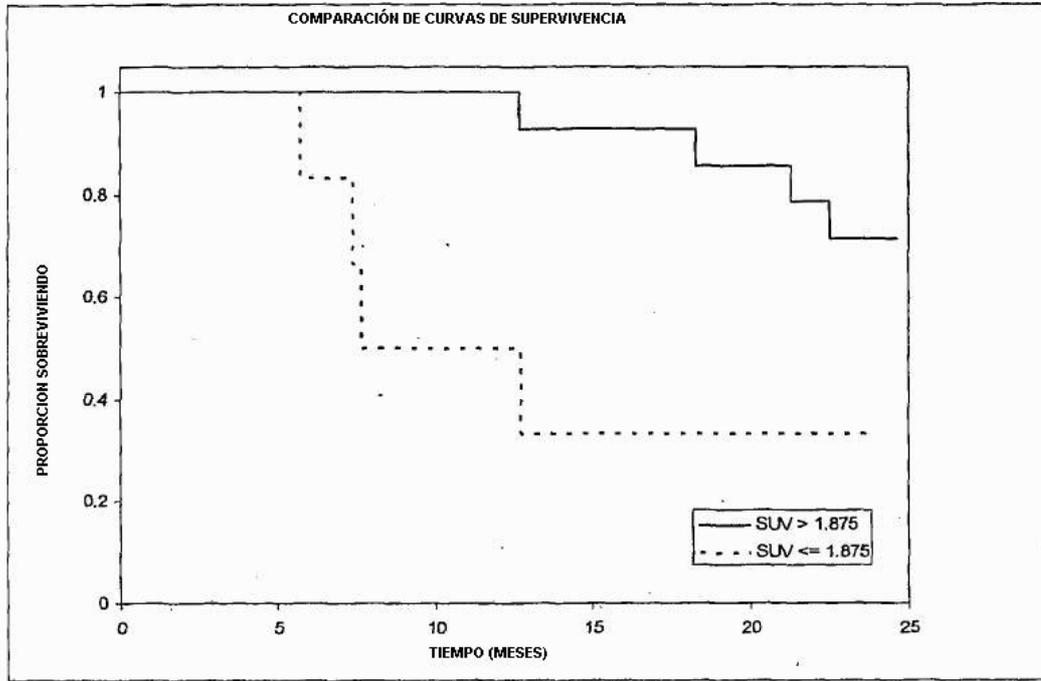


Fig. 11

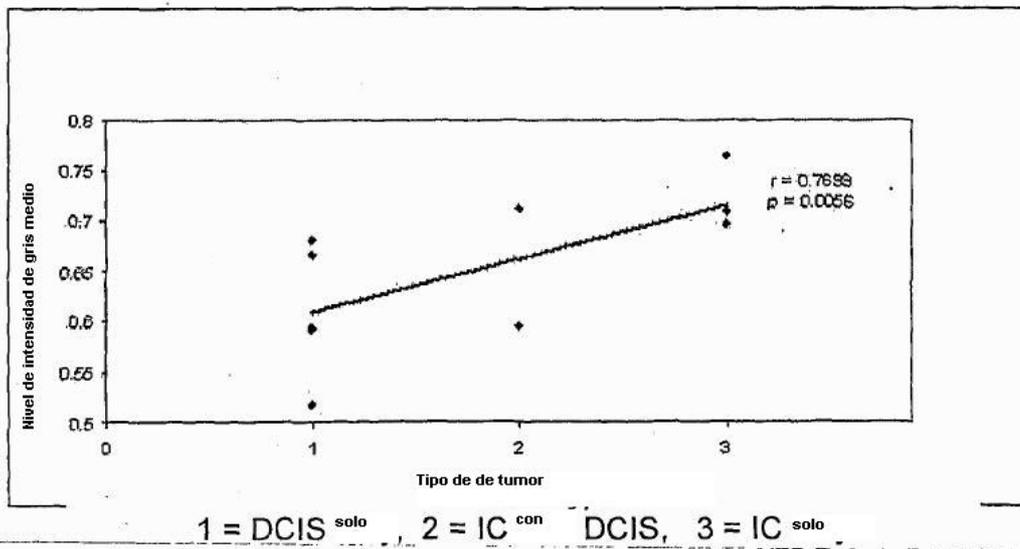


Fig. 12

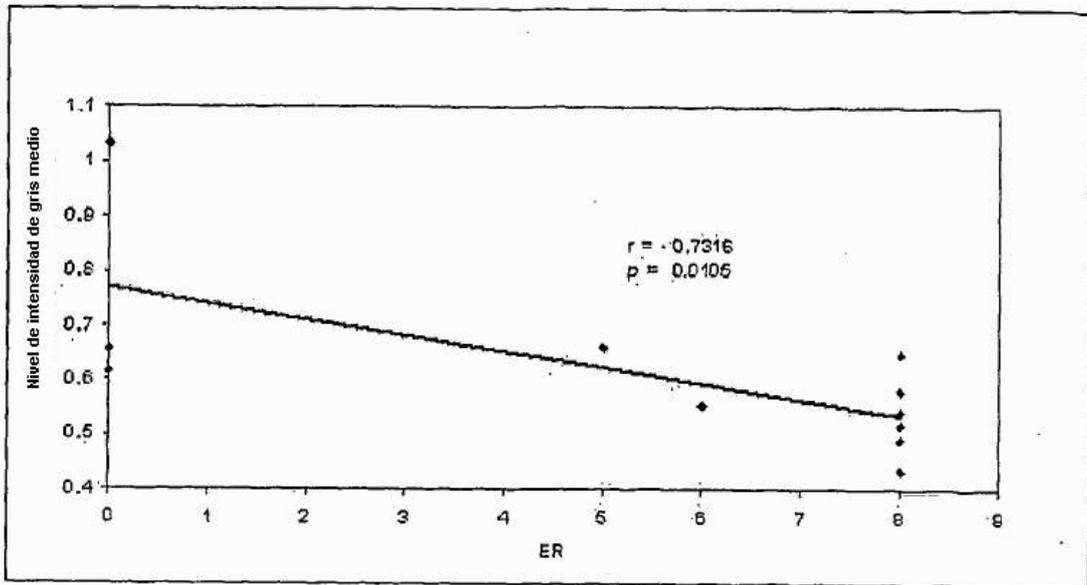


Fig. 13

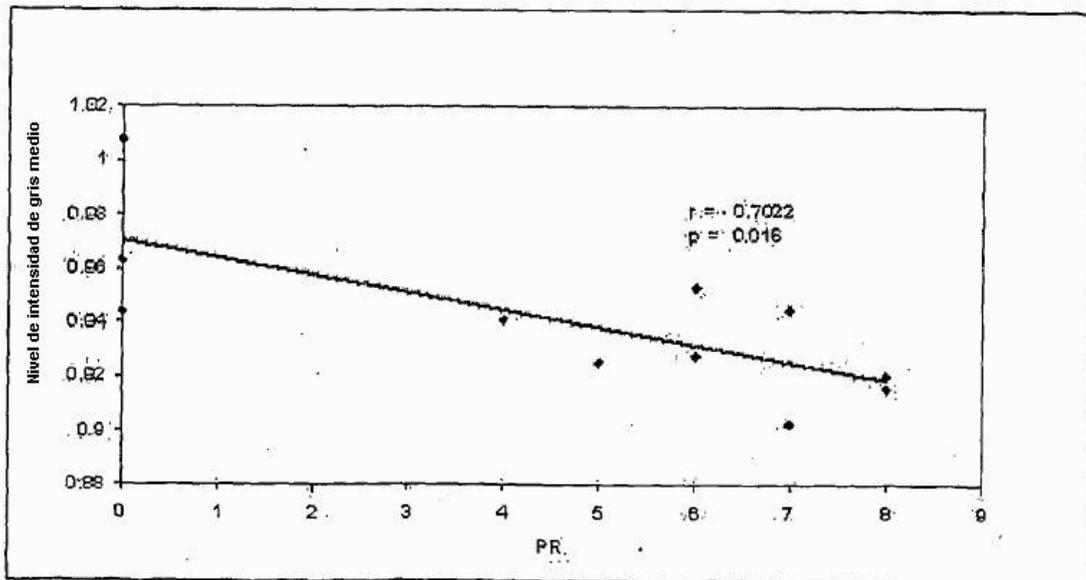


Fig. 14

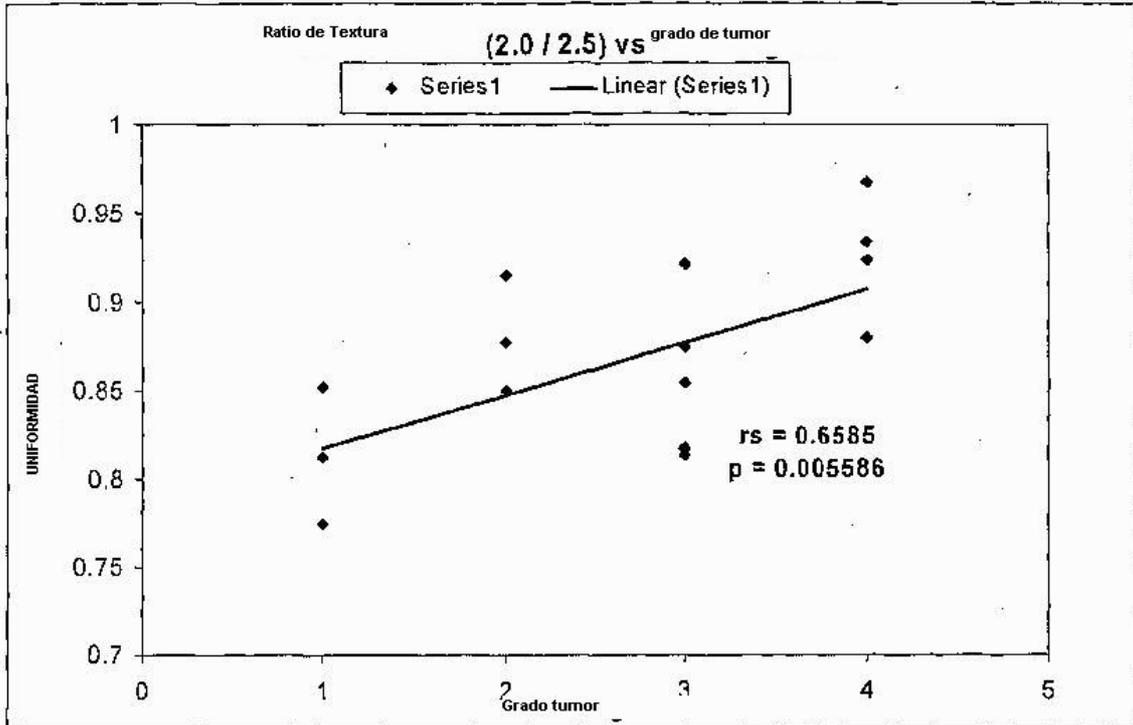


Fig. 15

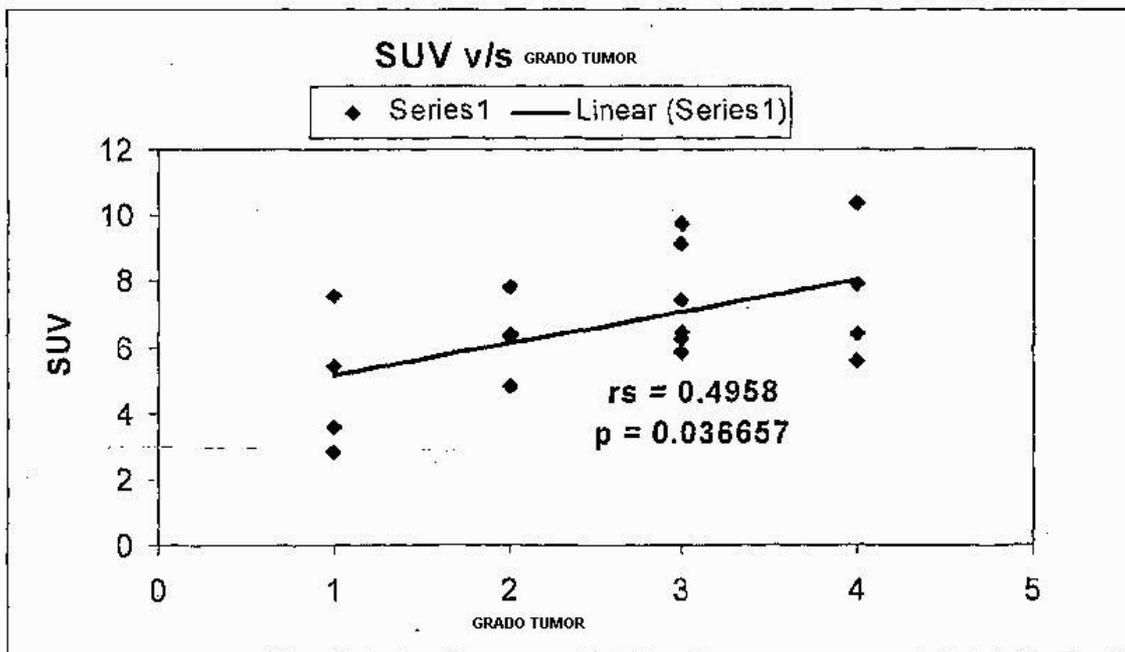


Fig. 16

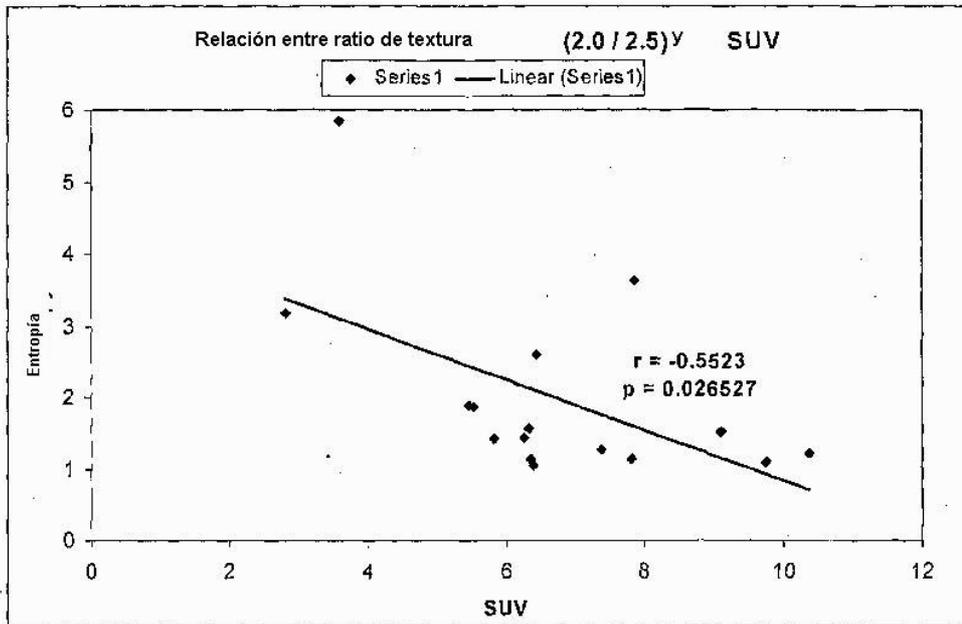


Fig. 17

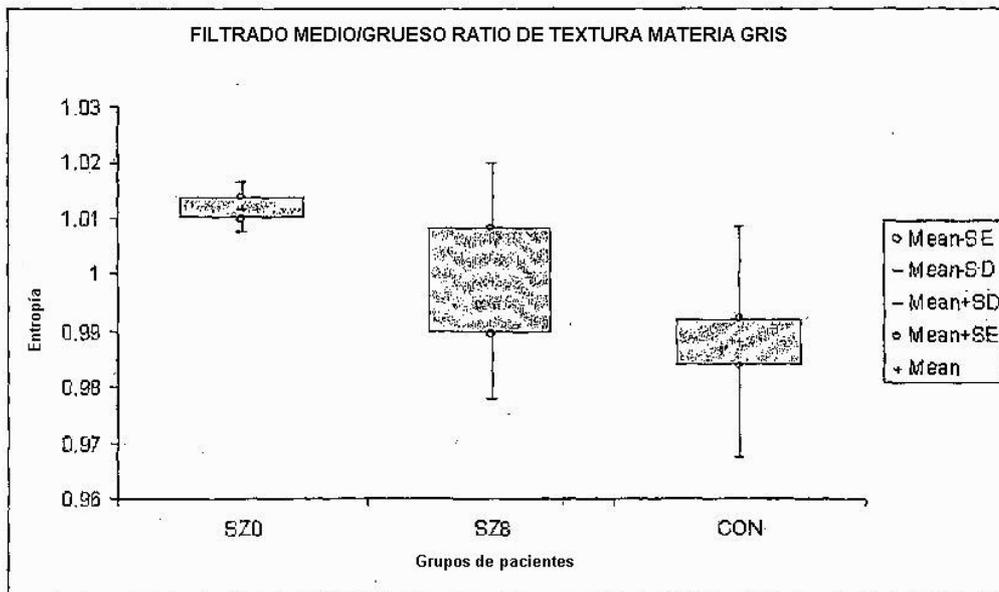


Fig. 18