

ORIGINAL

Aplicaciones de técnicas de segmentación avanzada en mamografía: hipótesis para un método básico de evaluación elastográfica



Stefano Pacifici

Ecotomografia Medica Srl, Unità di Diagnostica Senologica, Roma, Italia

Recibido el 28 de octubre de 2013; aceptado el 13 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Elastografía;
Mamografía;
Segmentación
avanzada;
Serpientes de
contornos activos;
Flujo de vector
gradiente

KEYWORDS

Elastography;
Mammography;
Advanced
segmentation;
Active contour
snakes;
Gradient vector flow

Resumen La elastosonografía es una modalidad diagnóstica de ultrasonido que añade información estructural, evalúa la consistencia o dureza de los tejidos y permite alcanzar mejores resultados de especificidad, pues está demostrado que las lesiones malignas muestran dureza superior a las lesiones benignas.

En este estudio se propone un método de evaluación elastográfica mediante la aplicación de técnicas de segmentación avanzada a imágenes mamográficas.

El método, si es validado por ensayos clínicos, podría ser una herramienta válida y de bajo coste para la caracterización preliminar de lesiones sospechosas y para la reducción de falsos positivos.

© 2013 ACTEDI. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Application of advanced segmentation techniques in mammography: Hypothesis for a basic method for evaluating elastography

Abstract Elastosonography is an ultrasound diagnostic method that adds information to the morphological structure by evaluating the consistency or hardness of tissues, as well allowing better results to be achieved in specificity, since malignant lesions show more hardness than benign ones.

This study attempts to propose an elastographic evaluation method by applying advanced segmentation techniques to mammographic images.

Proposed method, if validated by clinical trials, could be a valid and low-cost tool for preliminary characterization of suspicious lesions and a reduction in false positives.

© 2013 ACTEDI. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Correo electrónico: s.pacifici@virgilio.it

<http://dx.doi.org/10.1016/j.imadi.2015.02.002>

2171-3669/© 2013 ACTEDI. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

La elasticidad es la propiedad mecánica de algunos materiales de sufrir deformaciones reversibles cuando se encuentran sujetos a la acción de fuerzas exteriores y de recuperar su aspecto original cuando esas fuerzas cesan. A nivel microscópico, se explica en las fuerzas de interacción que actúan entre las partículas que componen un cuerpo, cuya variación, consecuencia de la tensión externa, provoca un cambio en la distancia mutua entre las partículas mismas, resultando en la deformación macroscópica del cuerpo.

En los tejidos mamarios, una lesión sólida tiene tendencia a tener compresibilidad diferente al tejido glandular normal en función de su propia naturaleza y composición¹. En 1998, Krouskop estableció las bases de la aplicabilidad clínica de la técnica y clasificó la dureza de los tejidos mamarios según la siguiente escala creciente: tejido adiposo, tejido glandular normal, tejido fibroso, CDIS, CDI^{2,3}. En la [tabla 1](#) se muestra el comportamiento de los carcinomas infiltrantes en función de la tensión (*strain*) y en comparación con el contexto tisular. Estas diferencias se atribuyen a la reacción desmoplásica que rodea a esas tipologías de tumores⁴.

Estas definiciones son la base de la elastosonografía, técnica de ultrasonido ya ampliamente en uso que, sin embargo, requiere medidas adicionales de imagen biomédica y gastos adicionales, además de tener una eficacia limitada por la profundidad de las lesiones (de hecho se recomienda que las lesiones a estudiar estén situadas a no más de unos 2,5-3,5 cm de la piel)⁵.

Con el método elastosonográfico, la información que se obtiene es el desplazamiento relativo del tejido tras la compresión, que nos indica su dureza; como el desplazamiento se verifica a lo largo de la dirección del haz ultrasónico, el cálculo se efectúa en la dirección axial, o z ⁶. El análisis, de tipo semicuantitativo, se efectúa mediante la correlación computarizada de los mapas anatómicos de elasticidad antes y después de ejercer una compresión externa sobre el tejido, resultando en una escala de colores que se proyectan sobre la imagen en modo B⁵ ([fig. 1](#)). Los cambios en la elasticidad se evalúan en tiempo real mediante una anotación elastosonográfica ([fig. 2](#)) basada en la escala de Ueno⁷, la más frecuentemente utilizada en la literatura internacional.

En la práctica mamográfica se suelen documentar densificaciones sospechosas o distorsiones arquitecturales con una compresión focalizada. Esta solución técnica, que se fundamenta en el desplazamiento de las estructuras supra- y subyacentes, proporciona una mejor visualización y análisis del área de interés, cuya modificación en su aspecto morfológico representa un elemento de diagnóstico diferencial. Analizando con técnicas de segmentación básicas cientos de mamogramas con características de sospecha y

las compresiones focalizadas posteriormente realizadas, se ha observado una constante de fijeza dimensional en los hallazgos altamente sospechosos de malignidad, de acuerdo con los resultados del estudio de Wellman et al.¹, lo que ha sugerido una investigación sobre el potencial diagnóstico de un análisis elastomamográfico, llevada con método semiempírico.

Puesto que, en mamografía, cuanto más compresión se aplica a la mama, mayor es la distribución de tejidos en las direcciones x e y , lo primero ha sido observar que el desplazamiento relativo del tejido, que como en la elastosonografía está determinado por la compresión a lo largo de la dirección del haz (eje z), se produce en dirección lateral. Se deduce que:

- aplicando 2 niveles distintos de compresión, según la naturaleza de la lesión, se obtendrán 2 diferentes valores de desplazamiento x e y ;
- mediante la aplicación de técnicas de segmentación como los contornos activos sería posible medir el diferencial de desplazamiento de la lesión y obtener informaciones sobre la dureza de la lesión analizada.

Los contornos activos, o «serpientes» (*active contour snakes*), fueron propuestos en 1988⁸ y desde entonces han sido muy utilizados en el procesamiento de imágenes médicas⁹⁻¹⁴ y en una gran variedad de aplicaciones, entre ellas los sistemas de detección asistida por ordenador (CAD). De forma genérica, consisten básicamente en una curva (o superficie) elástica que puede variar dinámicamente para adaptarse a las formas de los objetos como respuesta a fuerzas internas (fuerzas elásticas) y fuerzas externas (fuerzas de la imagen y restricciones añadidas) ([fig. 3](#)).

Serpientes clásicas

En concreto una serpiente clásica (*classic contour snake*) es una curva elástica que se mueve a través del dominio espacial de una imagen para minimizar su energía funcional¹⁵⁻¹⁷ y se asocia con una energía constituida por la suma de 2 términos fundamentales ($E_{snake} = E_{interna} + E_{externa}$). La energía interna, que es la energía intrínseca de la curva, también está formada por 2 términos ($E_{interna} = E_{elástica} + E_{curvatura}$) y actúa como obstáculo para suavizar la serpiente. La energía elástica es directamente proporcional a la elasticidad (o tensión) y a la primera derivada de la curva, y representa la tendencia de la serpiente a mantener su forma oponiéndose a la tracción.

Pues la energía elástica se relaciona con la distancia entre los puntos que constituyen la serpiente: al aumentar la distancia entre 2 puntos aumenta la energía elástica y, reduciendo al mínimo la energía elástica, se reduce al mínimo la longitud total de la serpiente. La energía de curvatura, en cambio, es directamente proporcional a la rigidez y a la segunda derivada de la curva, y representa la tendencia de la serpiente a oponerse al cambio de su curvatura: al aumentar la rigidez, se maximizan los ángulos interiores de la serpiente y se eliminan los bordes afilados. La variación de los parámetros de elasticidad y rigidez afectará el aspecto de la serpiente resultante. Con respecto a la energía externa (o la energía de la imagen), esta representa las

Tabla 1 Comportamiento del carcinoma infiltrante de mama como resultado de la compresión externa

Carcinomas infiltrantes	
A 1% <i>strain</i> A 15% <i>strain</i>	
>10x más duro que la grasa	>70x más duro que la grasa
>2,5x más duro que el tejido normal	±5x más duro que el tejido normal

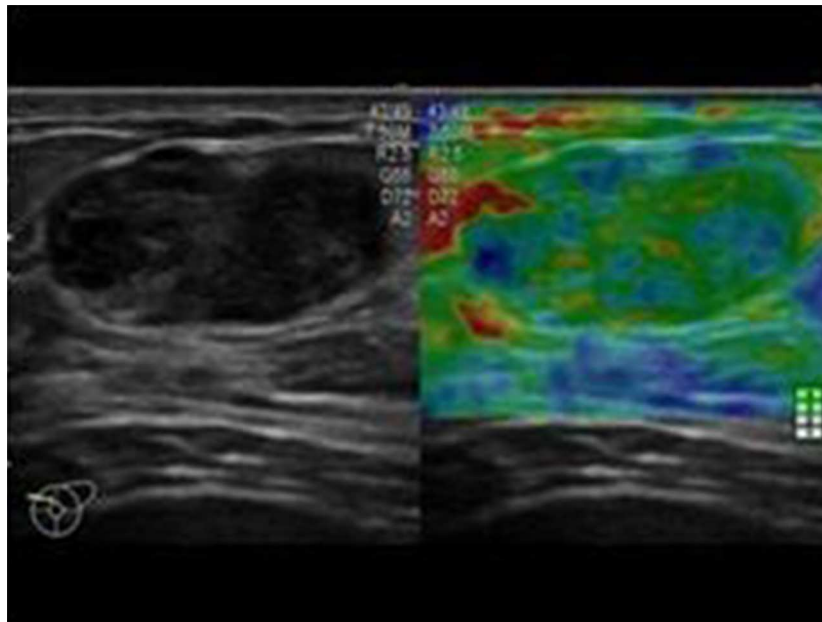


Figura 1 Representación de la imagen elastográfica en la pantalla del ecógrafo.

características de la imagen adonde tenderá la serpiente, cambiando en función de las diversas aplicaciones, desde la simple luminancia (para acercar la serpiente a las áreas más o menos brillantes en la imagen) al gradiente de la imagen (para acercar la serpiente a los contornos) al flujo de vector gradiente (GVF).

El mayor inconveniente en la utilización de contornos activos clásicos reside en el hecho de que es un método paramétrico en el que los parámetros suelen ajustarse de modo manual por el usuario, dependiendo de la imagen sobre la que se aplique. Por ejemplo, la inicialización del

contorno inicial debe elegirse cercana a la solución deseada para obtener buenos resultados, ya que una selección inadecuada de los puntos iniciales de la serpiente dará lugar a un imperfecto ajuste al objeto. Por ello, la aproximación inicial se suele hacer manualmente, a ojo, así como otros parámetros, como la elasticidad y rigidez de la curva, se suelen definir manualmente para controlar la evolución de la serpiente y su punto final. El proceso deja de ser automático, puede resultar afectado por los demás contornos de la imagen y por la presencia de diferentes regiones y texturas en la imagen misma¹⁸.

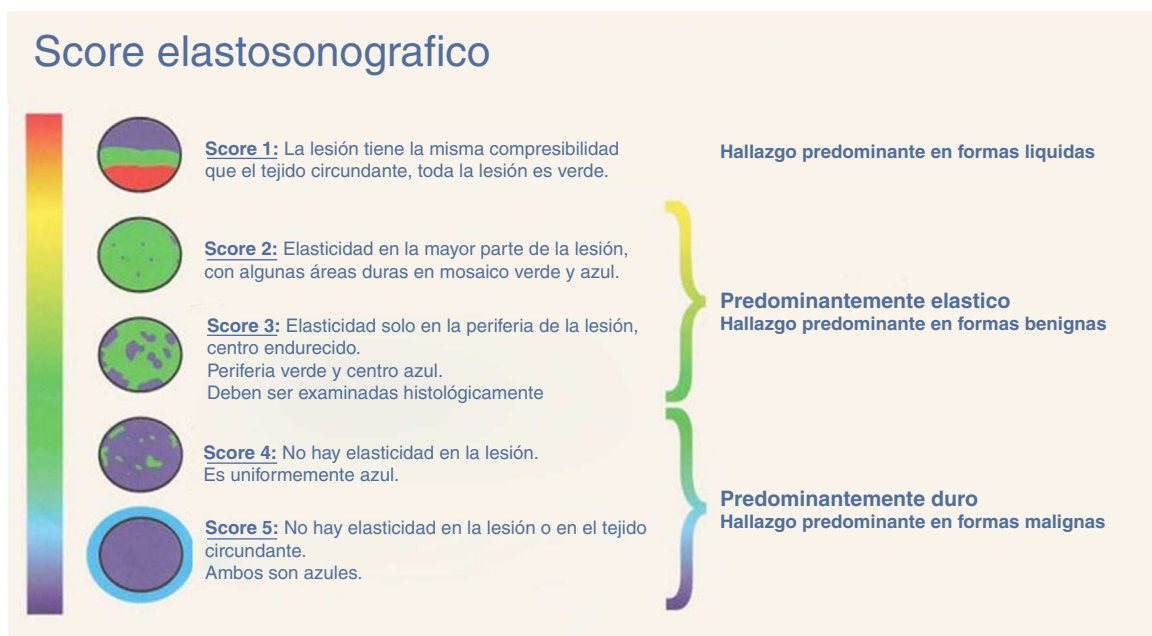


Figura 2 Score elastosonográfico.

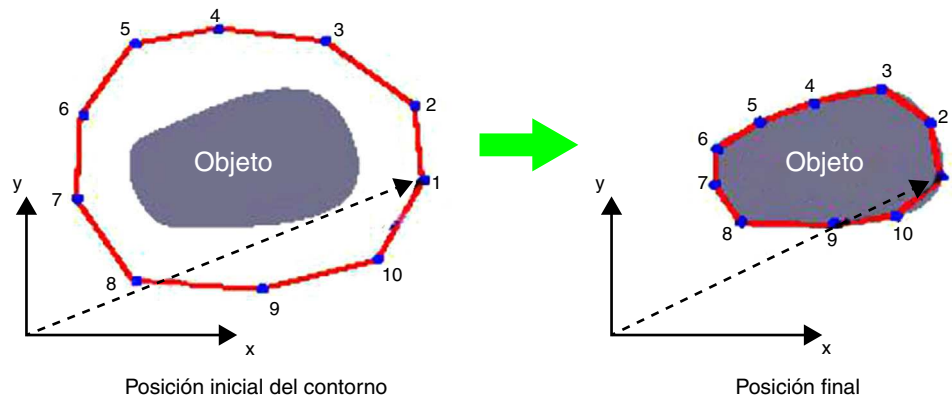


Figura 3 Comportamiento de una serpiente de contornos activos.
Fuente: Guindy y Farag (1999).

Flujo de vector gradiente (gradient vector flow)

El GVF se calcula como la difusión de los vectores gradiente de un mapa de contornos (binario o en escala de grises) derivado de la imagen. Sus ventajas se traducen en un rango muy amplio de captura, en el que los contornos activos están forzados a adaptarse hasta en regiones cóncavas (fig. 4), características que nos permiten medir con más precisión los contornos de la lesión a partir de una región de interés más amplia^{15,16}, con tiempos de cálculo mucho más rápidos en comparación con las serpientes clásicas¹⁹.

Por estas razones, se utiliza en implementaciones más refinadas y por las mismas razones ha sido elegido como herramienta de cálculo para esta investigación.

Material y métodos

El estudio se ha conducido mediante la aplicación de leyes y procedimientos teóricos y prácticos, utilizando hipótesis y parametrizaciones elegidas a partir de datos experimentales.

Se ha utilizado un mamógrafo GE Senographe DMR+, un soporte para compresión selectiva MammoSpot™ 1B, un CR mamográfico FUJI Profect *dual reading* con estación de

elaboración posproceso, un software gráfico/matemático Image J 1.45 instalado en un ordenador portátil con sistema operativo Windows 7.

Las pruebas prácticas se han llevado a cabo únicamente utilizando las imágenes que rutinariamente se adquieren en caso de densidades sospechosas con finalidad de diagnóstico, es decir estándar (CC o OML) + compresión focalizada.

Una vez importado el archivo imagen en Image J y elegida la herramienta GVF, hay que posicionar unos nudos (*knots*) alrededor de la lesión, seleccionar el umbral y el número de pasos para visualizar los resultados intermedios; a partir de este momento comienza el proceso de inicialización de contorno. A diferencia de las serpientes tradicionales, donde hay que interrumpir la iteración cuando la energía total en 2 etapas sucesivas resulta ser igual, el proceso del GVF se interrumpe automáticamente cuando se minimiza la energía total. En esta fase de estudio se ha aplicado el proceso a la imagen presente en la proyección estándar y en la misma proyección con compresión focalizada, calculando en ambas el área de la densidad y el valor diferencial.

Para un estudio de validez, el proceso entero debería ser aplicado a 2 imágenes adquiridas en condiciones lo más análogas posible. Por lo tanto, se opta por la adquisición consecutiva con compresión en acto y con diferentes niveles de compresión para minimizar el margen de error de

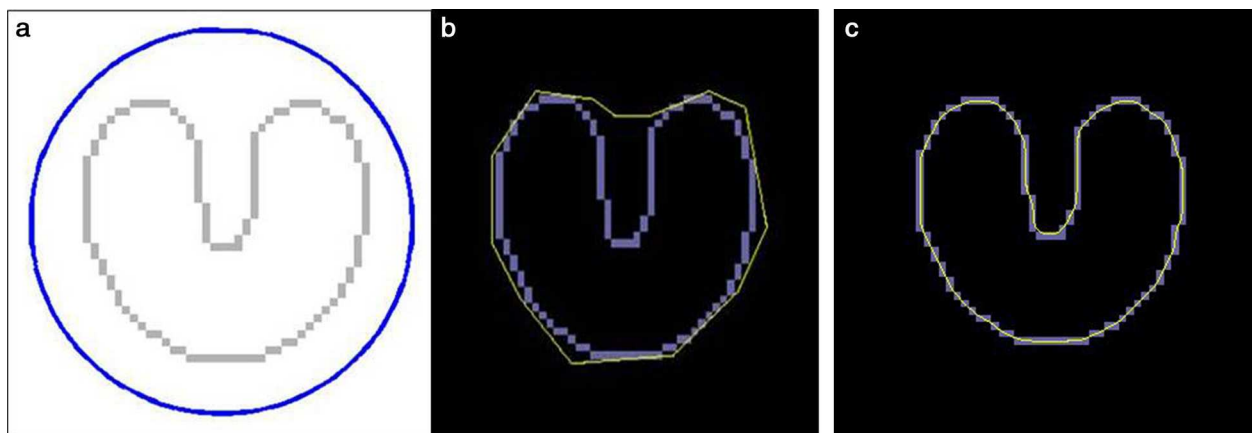


Figura 4 a: Inicialización del contorno inicial con GVF. b: Las curvas se acercan al objeto. c: Las curvas penetran en las regiones cóncavas del objeto. La implementación de GVF permite una mejor definición del perfil a partir de una selección más gruesa del área de interés.



Figura 5 MammoSpot™ 1B.

cómputo. Para realizar estas condiciones se ha utilizado un soporte para compresión selectiva MammoSpot™ 1B (fig. 5) juntamente con un compresor selectivo tradicional (fig. 6) para obtener una doble compresión selectiva (fig. 7). Se documenta la lesión sospechosa (previamente detectada en los mamogramas estándares) mediante 2 adquisiciones con diferentes cargas de compresión (ratio: 1.^a compresión = n kgf; 2.^a compresión = $n \cdot 1,5$ kgf). A continuación, se aplica a las 2 imágenes el proceso de segmentación con la modalidad descrita anteriormente, analizando en ambas el área de interés y su valor diferencial, interpretando el resultado como indicativo de la posible naturaleza de la lesión, en función de su compresibilidad. En la figura 8 se puede observar el resultado gráfico del proceso automático de aplicación de las curvas de restricción.



Figura 6 Dispositivo de compresión selectiva dual.

Tabla 2 Determinación del espesor de la capa hemirreductora (HVL) para diferentes combinaciones ánodo-filtro

	Mo-Mo	Mo-Rh	Rh-Rh
kV _{valor nominal}	28	28	28
kV _{valor medio}	28,1	28,1	28,1
kV _{a la salida del tubo}	28,9	23,6	23,08
HVL a KV _{nom}	0,37	0,43	0,45

Aspectos dosimétricos

En una muestra de 10 mujeres tratadas mediante compresión selectiva como proyección adicional de diagnóstico, tras anotar la edad y los datos de espesor de mama, parámetros de exposición y combinación ánodo-filtro, se ha calculado el kerma en aire a la superficie de entrada (ESAK) tras haber determinado el rendimiento del tubo y el espesor de la capa hemirreductora (HVL) a un valor nominal de 28 kV para cada combinación ánodo-filtración, aplicando el método paramétrico de Robson²⁰ (tabla 2), la dosis a la superficie de ingreso (ESD), multiplicando ESAK por el factor de retrodispersión B, HVL-dependiente^{21,22} (tabla 3) y la dosis glandular media (DGM).

Para la elaboración de los datos se ha utilizado la hoja de cálculo del ACR.

Los resultados in vivo (tabla 4) han mostrado valores promedios de 27,4 kV, 114,3 mA, 5,4 cm de espesor de mama, 8,8 mGy (ESAK), 9,5 mGy (ESD), 1,6 mGy (DGM) y medianas de 28 kV, 115 mA, 8,82 mGy (ESAK), 9,61 (ESD), 1,69 (DGM).

Cabe señalar que, como la limitación del área de exposición (9×9 cm) implicaría el conocimiento del factor correctivo g referente a la porción de glándula efectivamente expuesta, además, variable en función de la proyección adoptada (CC u OBL), la aplicación de los factores correctivos de porcentaje de tejido glandular y de su variación en relación con la edad no es confiable para el cálculo de la DGM efectiva. Por lo tanto, se procedió a la estimación de la DGM mediante la exposición de maniqués de PMMA de espesor creciente (de 20 a 60 mm) con CAE en modalidad estándar y en posición torácica, aplicando la fórmula $DGM = ESAK \cdot g \cdot c \cdot s$, donde ESAK es el kerma en aire a la superficie de entrada (sin retrodispersión) calculado en la superficie superior del maniqué, y g, c, s los factores correctivos propuestos por Dance^{23,24}.

Los resultados en maniqué (tabla 5) han mostrado un ESAK mínimo de 0,89 mGy y máximo de 4,33 mGy (promedio 2,91 mGy; mediana 3,14 mGy) y una DGM mínima de 0,33 mGy y máxima de 0,89 mGy (promedio 0,61 mGy; mediana 0,72 mGy). Si bien se debe tener en cuenta que para espesores >50 mm el ESAK al maniqué es siempre mayor que el ESAK a la mama y menor para espesores <50 mm²⁵, en ningún caso, tanto in vivo como en maniqué, la DGM resultó exceder los valores máximos permitidos²⁶ (tabla 6), demostrando que la dosis global para un estudio estándar con 2 proyecciones adicionales no alcanza el valor de 10 mGy puesto como nivel de referencia para diagnóstico aceptable. A pesar de este resultado, se ha observado que, configurando el CAE a $-1/-2$ para las 2 compresiones selectivas, se logra una importante reducción del ESAK y de la DGM (respectivamente 2,3 y 0,52 medianas con CAE = -1 ; 1,8 y 0,41 medianas

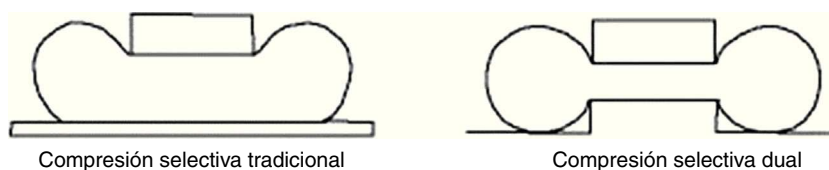


Figura 7 La doble compresión selectiva proporciona una mejor compresión de la región de interés y la casi total eliminación de las estructuras en superposición.

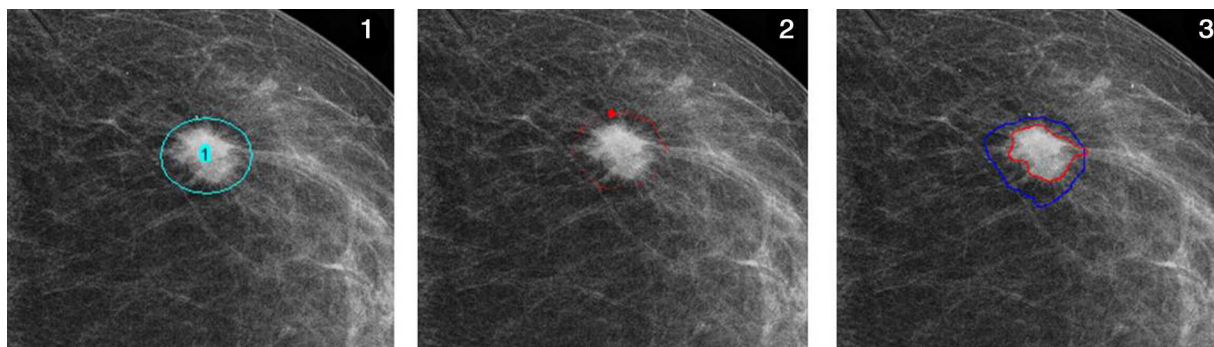


Figura 8 Aplicación del GVF a una lesión. 1. Selección de la región de interés; 2. Tras unas 500 iteraciones; 3. Al final del proceso, tras 10.000 iteraciones, se define con precisión el contorno de la lesión (en rojo). El inicio del proceso (antes de la aplicación de las curvas de restricción) está marcado en azul.

Tabla 3 Relación HVL/factor de retrodispersión

Valores de factor de retrodispersión (B) para la calidad del haz mamográfico como función de la capa hemirreductora									
HVL (mmAl)	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65
B	1,07	1,07	1,08	1,09	1,10	1,11	1,12	1,12	1,13

Fuente: IAEA TRS 457.

Tabla 4 Resultados dosimétricos en vivo

Paciente	Edad	Espesor (cm)	kV	mAs	Ánodo-filtro	ESAK	ESD	DGM
1	45	5	26	162	Mo-Rh	8,94	9,78	1,87
2	44	4,1	28	62	Mo-Mo	5,20	5,61	1,01
3	54	4,9	27	114	Mo-Mo	8,70	9,36	1,60
4	45	3,9	26	84	Mo-Mo	5,45	5,86	1,04
5	43	4,8	28	126	Mo-Rh	8,59	9,45	2,05
6	49	5,3	28	116	Mo-Mo	10,14	10,93	1,69
7	49	5,6	28	126	Mo-Mo	11,13	11,99	1,78
8	56	5,5	28	134	Mo-Mo	11,79	12,71	2,00
9	58	4,9	27	107	Mo-Mo	8,16	8,78	1,50
10	56	5,1	28	112	Mo-Mo	9,72	10,48	1,79

Tabla 5 Resultados dosimétricos en maniquí

Espesor PMMA (mm)	Valores de exposición (CAE)				
	kVp	Combinación ánodo-filtro	mAs	ESAK (mGy)	DGM (mGy)
20	25	Mo-Mo	18	0,89	0,33
30	26	Mo-Mo	30	1,72	0,48
40	28	Mo-Mo	42	3,11	0,71
45	27	Mo-Rh	58	3,18	0,73
50	27	Mo-Rh	76	4,24	0,89
60	31	Mo-Rh	48	4,33	0,83

Tabla 6 Dosis máximas admisibles para espesores de PMMA y equivalente de mama

Espesor de PMMA (cm)	Espesor de mama equivalente (cm)	DGM máxima equivalente	
		Nivel aceptable (mGy)	Nivel alcanzable (mGy)
2,0	2,1	<1,0	<0,6
3,0	3,2	<1,5	<1,0
4,0	4,5	<2,0	<1,6
4,5	5,3	<2,5	<2,0
5,0	6,0	<3,0	<2,4

con CAE= -2), aunque a costa de la densidad óptica (DO 1,2; 1,0). Sin embargo, siendo en este caso la finalidad de las adquisiciones adicionales la segmentación de la imagen, el detrimento del SNR consecuente a la reducción del ESAK (SNR=69,52 para ESAK, con mediana con CAE=0; SNR=54 con CAE=-1; SNR=43 con CAE=-2) y a la elaboración necesaria para la optimización de la imagen²⁷⁻²⁹ es despreciable. Por otro lado, la técnica de doble compresión selectiva permite una reducción de espesor adicional (± 1 cm) y un mayor desplazamiento de los tejidos adyacentes, proporcionando menor difusión, mejor contraste y mejor definición de los contornos con un incremento relativo del SNR³⁰.

Resultados

Puesto que el método propuesto necesita ensayos clínicos y una comparación cruzada con resultados citohistológicos para confirmar su eficacia, los resultados obtenidos demuestran claramente que es posible medir las variaciones dimensionales de algunas lesiones mamarias detectadas con mamografía mediante la aplicación de técnicas de segmentación avanzada.

Además, a diferencia del análisis elastosonográfico, basado en el diagnóstico por imagen de la tensión (*strain imaging*), en el que se mide el desplazamiento de la lesión independientemente de la presión aplicada (es un mapa de desplazamiento relativo al desplazamiento de las estructuras adyacentes), con este método se aplica el diagnóstico por imagen del módulo (*modulus imaging*), teóricamente más exacto, ya que tiene en cuenta la presión aplicada para obtener un desplazamiento concreto³¹.

Conclusiones

Las serpientes GVF dan buenos resultados en su aplicación en el método básico de elastomamografía propuesto que, una vez refinado y codificado, podría ser una herramienta válida para la caracterización preliminar de lesiones sospechosas y la reducción de falsos positivos.

La rápida curva de aprendizaje para la adquisición de imágenes, la reproducibilidad y la posibilidad de análisis diferida hacen que su aplicación sea competencia del técnico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wellman P, Howe RD, Dalton E, Kern KA. Breast tissue stiffness in compression is correlated to histological diagnosis, Technical Report. En: Harvard BioRobotics Laboratory. Cambridge, Mass, USA: Harvard University; 1999.
- Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrasound Imaging*. 1998;20:260-74.
- Krouskop TA, Younes PS, Srinivasan S, Wheeler T, Ophir J. Differences in the compressive stress-strain response of infiltrating ductal carcinomas with and without lobular features—implications for mammography and elastography. *Ultrasound Imaging*. 2003;25:162-70.
- Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, Spratt SR, Zuurbier RA, Magnat CM, et al. Elastography of breast lesions: Initial clinical results. *Radiology*. 1997;202:79-86.
- Camps Herrero J, Santis M. Elastosonografía mamaria. *Rev Chil Radiol*. 2008;14:122-7.
- Hall T. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: Topics in US: Beyond the basics: Elasticity imaging with US. *Radiographics*. 2003;23:1657-71.
- Itoh A, Ueno. E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, et al. Breast disease: Clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006;239:341-50.
- Kass M, Wikin A, Terzopoulos D. Snakes: Active contour models. *Int J Comput Vis*. 1988;1:321-31.
- Meas-Yedid V., Cloppet F., Roumier A., Alcover A., Olivo-Marin J.C., Stamon G. Quantitative microscopic image analysis by Active Contours. *Proceeding IAPR-Vision Interface June 2001 (Ottawa - Canada)*, p. 277-284.
- Bamford P, Lovell B. Unsupervised cell nucleus segmentation with active contours - An efficient algorithm based on immersion simulations. *Signal Processing*. 1998;7:203-13.
- Murashov D. Method for segmentation of low contrast cytological images based on the active contour model. *ACIT Signal and image processing June 20 - 24, - Novosibirsk, Russia Proceeding (490)*. 2005.
- Guindy DL, Farag AA. Active contours: An overview with applications to motion artifact cancellation in MRI, *IEEE. International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing, ICASSP apos; 99 March 15-19, 1999 - Phoenix, Arizona. Proceedings*. 1999;6(15-19):3425-8.
- Piotrowski M, Szczepaniak PS. Active contour based segmentation of low-contrast medical images, *IEEE First International Conference on Advances in Medical Signal and Information Processing*. 476, Bristol, UK - 4-6 September 2000.
- Derraz F, Beladgham D, Khelif M, Application of active contour models in medical image segmentation, *Proceedings of the International Conference on Information Technology: Coding and Computing (ITCC'04)*. Las Vegas, 5-7 April 2004. Volume 2, 2004.
- Xu C, Prince JL. Gradient vector flow: A new external force for snakes. *IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR 1997)*; 1997 June 17-19; San Juan, Puerto Rico.
- Xu C, Prince JL. Snakes, shapes, and gradient vector flow. *IEEE Trans Image Process*. 1998;7:359-69.
- Xu C, Prince JL. Gradient vector flow deformable models. *Handbook of Medical Imaging*. Academic Press; 2000.
- Alayón S, Yanes J. Automation active contours for cytology images coring. *International Union Of Radio Science. XXVI Jornadas de Automática*. 2006.

19. Wang Xin, Tu Yunxia. A faster B spline snake. 2009 IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics (ROBIO). Guilin (China). 19-23 December 2009. Abstract book. IEEE Ed. 2314-2319.
20. Robson KJ. A parametric method for determining mammographic X-ray tube output and half value layer. *Br J Radiol.* 2001;74:335-40.
21. International Atomic Energy Agency. Implementation of the international code of practice on dosimetry in diagnostic radiology (TRS 457): Review of test results. 2011. Documento IAEA.
22. European Commission. European protocol on dosimetry in mammography. EUR 16263 EN (1996). Documento EC.
23. Dance DR. Monte Carlo calculation of conversion factors for the estimation of mean glandular breast dose. *Phys Med Biol.* 1990;35:1211-9.
24. Dance DR, Skinner CL, Young KC, Beckett JR, Kotre CJ. Additional factors for the estimation of mean glandular breast dose using the UK mammography dosimetry protocol. *Phys Med Biol.* 2000;45:3225-40.
25. Morán P, Chevalier M, Pombar M, Lobato R, Vaño E. Breast doses from patients and from a standard phantom: analysis of differences. *Rad Prot Dosim.* 2000;90(1-2):117-21.
26. EUREF. European protocol for the quality control of the physical and technical aspects of mammography screening. 4th ed. European Communities, 2006. Documento EUREF.
27. Christodoulou EG, Goodsit MM, Chan HP, Hepburn TW. Phototimer setup for CR Imaging. *Med Phys.* 2000;27:2652-8.
28. Samei E, Seibert JA, Willis C, Flynn M, Mah E, Junck K. Performance evaluation of computed radiography systems. *Med Phys.* 2001;28:361-71.
29. Tucker DM, Rezentes PS. The relationship between pixel value and beam quality in photostimulable phosphor imaging. *Med Phys.* 1997;24:887-93.
30. Pacifici S. Mammografia. Manuale teorico-pratico per tecnici di radiología medica. Roma, MB Ed. Unimed 2012, ISBN 9788890392726.
31. Ophir J, Céspedes I, Garra B, Ponnekanti H, Huang Y, Maklad N. Elastography: Ultrasonic imaging of tissue strain and elastic modulus in vivo. *Eur J Ultrasound.* 1996;3:49-70.
- Eshelby J.D. The determination of the elastic field of an ellipsoidal inclusion, and related problems. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A*, vol. 241, no. 1226, pp. 376-396, 1957.
- Farag AA, Ahmed MN, El-Baz A Hassan H. Advanced segmentation techniques. En: *Handbook of biomedical image analysis - Topics in biomedical engineering. International Book Series.* Springer, 2005;479-533. DOI: 10.1007/0-306-48551-6.9
- Fung Y.C. *Biomechanics: Mechanical properties of living tissues*, 2nd edition. Springer Verlag, NY; 1993.
- Gentle CR. Mammobarography: A possible method of mass breast screening. *J Biomed Eng.* 1998 Apr;10(2):124-6.
- Giger ML. Computerized analysis of images in the detection and diagnosis of breast cancer. *Semin Ultrasound CT MR.* 2004 Oct;25(5):411-418.
- Kass M, Witkin A, Terzopoulos D. Snakes: Active contour models. *Int J Computer Vision.* 1988;1(1):321-331.
- Moon WK, Chang SC, Huang CS, Chang RF. Breast tumor classification using fuzzy clustering for breast elastography. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37(5):700-708. Epub 2011 Mar 25.
- Penedo M, Souto M, Tahoces PG, Carreira JM, Villalón J, Porto G, et al. Free-response receiver operating characteristic evaluation of lossy JPEG 2000 and object-based set partitioning in hierarchical trees compression of digitized mammograms. *Radiology.* 2005;237:450-457.
- Rojas Domínguez A, Nandi AK. Improved dynamic-programming-based algorithms for segmentation of masses in mammograms. *Med Phys.* 2007;34(11):4256-4269.
- Samani A, Zubovits J, Plewes D. Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: An inversion-technique-based investigation of 169 samples. *Phys Med Biol.* 2007;52(6):1565-1576. Epub 2007 Feb 16.
- Sarvazyan AP, Skovoroda AR, Emelianov SY, Fowlkes JB, Pipe JG, Adler RS, et al. Biophysical bases of elasticity imaging. En: *Acoustical Imaging.* vol. 21. New York, NY, EE. UU.; Plenum Press: 1995. pp. 223-240.
- Skovoroda AR, Klishko AN, Gusakyan DA, Mayevskii Y, Yermilova VD, Oranskaya GA, et al. Quantitative analysis of the mechanical characteristics of pathologically changed soft biological tissues. *Biophysics.* 1995;40(6):1359-1364.
- Yerli H, Yilmaz, Kaskati T, Gulay H. Qualitative and semiquantitative evaluations of solid breast lesions by sonoelastography. *J Ultrasound Med.* 2011;30(2):179-186.
- Yezzi A, Prince JL. A PDE approach for measuring tissue thickness. 2001 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR'01): 2001. volume 1. p. 87.

Literatura adicional consultada, en orden alfabético:

Elter M, Held C, Wittenberg T. Contour tracing for segmentation of mammographic masses. *Phys Med Biol.* 2010 Sep 21;55(18):5299-5315. Epub 2010 Aug 24.