

# Sistema de Universidades Estatales del Caribe Colombiano SUE-Caribe



DETERMINACIÓN DE LOS GRADOS DE MALIGNIDAD EN CÁNCER  
DE PRÓSTATA MEDIANTE EL ANÁLISIS DE ESCALAMIENTO Y EL  
ALGORITMO DE CLÚSTER CUÁNTICO

Grupo de Materiales y Física Aplicada

Jesús Antonio Reyes Bruno

Universidad de Córdoba  
Departamento de Física y Electrónica  
Montería, Córdoba  
2021

Sistema de Universidades Estatales del  
Caribe Colombiano SUE-Caribe



Determinación de los grados de malignidad en cáncer de  
próstata mediante el análisis de escalamiento y el algoritmo de  
clúster cuántico

Trabajo de grado para optar al Título de Magíster en Ciencias Físicas

Presentado por

**Jesús Antonio Reyes Bruno**

Director

**Dr. Francisco José Torres Hoyos**

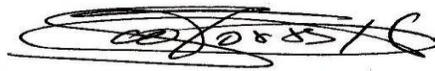
Universidad de Córdoba  
Departamento de Física y Electrónica  
Montería, Córdoba  
2021

Determinación de los grados de malignidad en cáncer de próstata  
mediante el análisis de escalamiento y el algoritmo de clúster cuántico

Por: Jesús Antonio Reyes Bruno

Notas de aceptación:

Esta Tesis de maestría ha sido aprobada en nombre del Sistema de Universidades Estatales del Caribe Colombiano SUE-Caribe por el siguiente jurado examinador:



---

Dr. Francisco José Torres Hoyos  
Director

---

Dr. Reinaldo Enrique Ruiz Suarez  
Jurado

---

Dr. Miguel Martín Landrove  
Jurado

Montería Córdoba, agosto del 2021

*A mi madre*

Ena Margoth Bruno Ricardo

*De la economía, la eficiencia...*

*De la ciencia, el razonamiento...*

*De la música, el sentimiento...*

*De la paciencia, el conocimiento...*

# Agradecimientos

Supongo que a todos le pasa, y es que cuando me pongo a pensar en las personas que han contribuido positivamente para llevar a cabo la realización de este trabajo la lista se torna creciente. Principalmente quiero agradecer a mi madre Ena Margoth Bruno Ricardo, por el influjo vital recargado de tenacidad y ser el soporte angular de mi vida.

Quiero expresar mi infinita gratitud al Dr. Francisco José Torres Hoyos no solo por ser mi director de tesis, sino también por su calidad humana, por sus ofrecimientos de recursos, sus valiosos consejos y continua ayuda en cada una de las etapas de esta investigación. Al profesor, Rubén Baena Navarro por su apoyo y colaboración.

A la Universidad de Córdoba y SUE-CARIBE, por su contribución en mi formación profesional y por brindarme la oportunidad de seguir cualificándome en el campo investigativo de la ciencia física.

Finalmente quiero dar las gracias a mis compañeros Jair Oswaldo Causil Cárdenas y Damiro José Faría Vega por brindarme su apoyo incondicional en los momentos que más los necesite.

# Resumen

El crecimiento tumoral es un proceso complejo, dependiente de la proliferación de las células tumorales en el tejido anfitrión y de la capacidad máxima del tejido. En general un tumor presenta una forma irregular y el estudio de sus propiedades geométricas nos da información del grado de malignidad de estos. La comprensión de este fenómeno es de vital importancia para establecer un diagnóstico y estrategias terapéuticas adecuadas y comienza con una evaluación de su morfología compleja con descriptores adecuados, los tumores en próstata presentan superficies rugosas, en este sentido el análisis de escalamientos, es una herramienta poderosa usada en el estudio de tales superficies, junto con la geometría fractal, elementos que permiten determinar algunas de sus propiedades geométricas. En el presente trabajo se hará un diagnóstico in vivo y en 3D, con imágenes de resonancia magnética, del cáncer de próstata, teniendo en cuenta la dinámica del análisis de escalamiento, la fractabilidad de la geometría presente en cada una de las lesiones en estudio.

**Palabras Claves:** Análisis de escalamiento, geometría fractal.

# Abstract

Tumor growth is a complex process, dependent on the proliferation of tumor cells in the host tissue and the maximum capacity of the tissue. In general, a tumor has an irregular shape and the study of its geometric properties gives us information about the degree of malignancy of these. The understanding of this phenomenon is of vital importance to establish a suitable therapeutic diagnosis and strategies begins with an evaluation of its complex morphology with suitable descriptors. Prostate tumors have rough surfaces. In this sense the scaling analysis, is a powerful tool used in the study of such surfaces, together with fractal geometry, elements that allow to determining some of its their geometric properties. In this present work, a live diagnosis and 3D will be made, with magnetic resonance imaging, prostate cancer, taking into account the dynamics of the scaling analysis, the fractability of the geometry present in each of the lesions in study.

*Keywords:* Scaling analysis, fractal geometry

# Índice General

Agradecimientos .....	I
Resumen .....	II
Abtrac .....	III
Índice de Figuras .....	VI
Índice de Tablas .....	VIII
1. Introducción .....	1
2. Antecedentes .....	2
3. Justificación .....	5
4. Planteamiento del Problema .....	6
5. Objetivos .....	7
5.1 General .....	7
5.2 Específicos .....	7
6. Marco Teórico .....	8
6.1 La próstata y su anatomía .....	8
6.2 Cáncer de próstata .....	9
6.2.1 Estadificación del cáncer de próstata .....	10
6.2.2 Clasificación de riesgo del adenocarcinoma localizado .....	12
6.3 Geometría fractal. ....	12
6.3.1 Dimensión fractal .....	13
6.4 Modelos balístico de deposición .....	13
6.5 Análisis de escalamiento .....	14
6.6 Imagen digital .....	15
6.6.1 Procesamiento digital de las imágenes .....	16
6.6.2 Segmentación de imágenes .....	16
6.6.3 Morfología matemática .....	18
6.6.4 Erosión .....	19
6.6.5 Dilatación .....	20
6.7 Estimador de Parzen y algoritmo de clúster cuántico .....	20
6.7.1 Función potencial para el estimador de Parzen .....	21
7. Metodología .....	23

8.	<b>Materiales y métodos</b> .....	24
8.1	Selección y procesamiento de la imágenes .....	24
8.2	Reconstrucción en 3D de la lesión tumoral .....	25
8.3	Cálculo del ancho de la interfaz del tumor – huésped .....	26
8.4	Cálculo de la dimensión fractal del tumor – huésped .....	28
8.6	Validación del método .....	28
9.	<b>Resultados y discusión</b> .....	31
10.	<b>Conclusiones</b> .....	34
11.	<b>Bibliografía</b> .....	35

# Índice de Figuras

Figura 1	Ubicación anatómica de la glándula prostática .....	8
Figura 2	Anatomía zonal de la glándula prostática .....	9
Figura 3	Imagen A, próstata sana. Imagen B, carcinoma de próstata .....	10
Figura 4	Diagrama esquemático de la forma como se calcula la dimensión fractal .....	13
Figura 5	Modelo BD con la regla de deposición al vecino más cercano, ilustra dos posibilidades de adherencia para las partículas recién depositadas A' y B' .....	14
Figura 6	Representación matricial de una imagen y su convención posicional de coordenadas .....	15
Figura 7	Imagen bidimensional de un píxel y tridimensional de un vóxel .....	15
Figura 8	El lado izquierdo corresponde a IRM de un adenocarcinoma y el lado derecho, a su correspondiente imagen segmentada .....	17
Figura 9	Fundamento morfológico .....	18
Figura 10	Formas típicas de elementos estructurantes .....	19
Figura 11	Solución para la ecuación (8) .....	21
Figura 12	Ejemplos de resultados aplicando el esquema de segmentación y clasificación propuesto. En la parte superior, imágenes segmentadas correspondientes a un adenocarcinoma IIB. Abajo, gráficos que representan el estimador de Parzen y su potencial de Schrödinger asociado para ambos casos .....	22
Figura 13	Selección del volumen de interés en un adenocarcinoma .....	24
Figura 14	Diagrama de flujo UML de actividades correspondiente al algoritmo de clústeres cuántico .....	25
Figura 15	Reconstrucción de un adenocarcinoma IIB en 3D .....	25
Figura 16	El lado izquierdo muestra los elementos necesarios para la determinación del ancho de interfaz tumoral y el lado derecho corresponde a la esquematización para la exploración total de la superficie tumoral por la esfera de muestreo .....	26
Figura 17	Comportamiento del ancho de la interfaz $W(s)$ en función del área $s$ , de un adenocarcinoma prostático, para determinar el exponente de rugosidad local $\alpha_{loc}$ y el máximo ancho de la interfaz $W(\Sigma)$ o $W(4\pi)$ .....	27
Figura 18	Cálculo de la dimensión fractal para los adenocarcinomas IIB mediante el algoritmo de conteo por cajas, el valor obtenido para dimensión fractal es: $d_f = 1.93 \pm 0.02$ .....	28
Figura 19	Determinación del umbral del tamaño de la muestra para el cálculo del exponente de rugosidad local $\alpha_{loc}$ , $N$ es el número de puntos en la superficie y $W(4\pi)$ es el máximo del ancho de la interfase .....	29
Figura 20	Dependencia de $W(4\pi)$ con la anisotropía $\sigma$ de la interfase del tumor- huésped ....	30
Figura 21	Comportamientos de ley de potencia para adenocarcinomas IIC .....	31
Figura 22	Comportamientos de ley de potencias para adenocarcinomas IIB .....	32
Figura 23	Estadificación de los tumores de próstata según los exponentes de rugosidades locales $\alpha_{loc}$ . .....	33

# Índice de Tablas

Tabla 1	Estadificación del cáncer de próstata .....	10
Tabla 2	Clasificación TNM para el cáncer de próstata .....	11
Tabla 3	Categorización de D'Amico para carcinoma localizado .....	12
Tabla 4	Categorización sugerida por la National Comprehensive Cancer Network .....	12
Tabla 5	Tumores humanos. Las interfaces tumor-huésped se caracterizaron por dimensión fractal $d_f$ , medida por el método de conteo de cajas, y el exponente de rugosidad local $\alpha_{loc}$ , con sus respectivos errores y coeficientes de correlación cuadráticos. ....	32

# 1. Introducción

Una herramienta poderosa para el estudio y diagnóstico de patologías cancerígenas se basa en la interpretación de imágenes médicas, estas guardan información muy valiosa y para su extracción se debe mejorar su calidad lo cual es una tarea fundamental del procesamiento de imágenes y con ello se hace más preciso identificar y caracterizar los tejidos donde se encuentran este tipo de lesiones, conllevando a un diagnóstico más seguro y preciso [1].

El cáncer de próstata presenta uno de los indicadores de mortalidad más altos a nivel mundial, siendo este muy común entre hombres caucásicos, negros y mayores de 60 años. Este tipo de lesiones tiene una prevalencia en Colombia alta con respecto a los demás cánceres, superado solo por el cáncer de mama, y en los hombres posee el primer lugar entre todos los tumores [2]. Para su diagnóstico comúnmente se utilizan técnicas invasivas, tales como el tacto rectal, ecografía transrectal entre otras, además, las técnicas no invasivas con imagen médica, como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM), también pueden ser utilizadas, con claros beneficios para los pacientes [3].

Las células normales están programadas para duplicarse y morir durante un lapso de tiempo. En el caso de las células cancerosas, este proceso de proliferación ocurre casi sin límites. Tal multiplicación celular provoca el desarrollo de masas, llamadas "tumores" o "neoplasias", que en su extensión son capaces de dañar y reemplazar tejidos sanos [4]. Como la mayoría de los tumores presentan contornos irregulares, se debe entonces estudiar con geometría fractal y dinámica de escalamiento [5], por tal razón el trabajo actual tiene como objetivo determinar el grado de malignidad de una lesión de próstata mediante el cálculo de la dimensión fractal ( $d_f$ ) y el exponente crítico de rugosidad local ( $\alpha_{loc}$ ), para caracterizar la dinámica del crecimiento del tumor in vivo y en 3D, con imágenes de resonancia magnética nuclear contrastadas y ponderadas a T1.

## 2. Antecedentes

El estudio del cáncer ha estado sujeto a muchos modelos Físico – matemáticos tal como lo pone de manifiesto en 1998, Antonio Bru et al, donde hace un análisis de la dinámica y morfología del crecimiento de tumores *in vitro*, determinando dos características esenciales del tumor, primero la dinámica obedece al contorno celular y segundo existe la tendencia de duplicarse las células de la interfaz como función de la curvatura local [6].

Más adelante en junio del 2001, Swanson et. al, desarrollaron un modelo matemático para la dinámica de los niveles séricos de antígeno prostático específico (PSA) en función del volumen del tumor. Los resultados del modelo muestran un buen acuerdo con las observaciones experimentales y proporcionan una explicación de la existencia de una masa tumoral prostática significativa a pesar de un PSA bajo en suero. Este resultado puede ser muy útil para mejorar el uso de los niveles séricos de PSA como marcador para el crecimiento del cáncer [7].

Noviembre, 2003, A. Bru et. al, utilizaron la técnica de escalamiento para analizar la naturaleza fractal de colonias de crecimiento *in vitro* de 15 líneas celulares, como también desarrollaron *in vivo* 16 tipos de tumores. Encontraron que todas las células exhiben exactamente la misma dinámica de crecimiento que corresponde a la clase universal del crecimiento axial de haces moleculares (MBE), por sus siglas en inglés [8].

Posteriormente en abril de 2006, Miguel Martin Landrove y Demian Pereira, hicieron un estudio de las propiedades fractales y exponentes críticos en tumores, que permitan definir la región activa del tumor establecida por Mandelbrot (1982) [9]. Luego en marzo de 2007, Silvia A. Manchón, simularon con la ecuación reacción – difusión las diversas etapas del crecimiento del cáncer, lo que les permitía predecir su grado de malignidad [10].

En diciembre del 2010, R. López et al, mediante una detección computarizada de cáncer de próstata en imágenes de RM ponderadas en T2, combinaron características fractales y multifractales para realizar análisis de textura de las imágenes. La dimensión fractal se calculó utilizando el método de varianza; el espectro multifractal se estimó mediante una adaptación de un modelo de movimiento browniano multifractal. Los vóxeles se etiquetaron como tumorales / no tumorales mediante una

clasificación supervisada no lineal. Se probaron dos algoritmos de clasificación: Support vector machine (SVM) y AdaBoost [11].

En febrero, 2013, Miguel Martín L., Francisco Torres H., mediante la utilización de imágenes de resonancia magnética, realizaron simulaciones del crecimiento para diferentes lesiones tumorales en cerebro de alto y bajo grado de malignidad, adoptando el modelo reacción-difusión, posteriormente usando el análisis de escala determinaron, dimensión fractal, exponente de rugosidad local y ancho de interfaz presentes en este tipo de lesiones [12].

En enero del 2014, J. García Bennett et al, en su trabajo evaluaron mediante la biopsia guiada cognitivamente (BGC) la efectividad de esta técnica, lo que permite establecer una correlación entre imágenes por resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) y la ecografía transrectal con visión longitudinal, con el propósito de obtener muestras del nódulo dominante para el cáncer de próstata, ya que este tipo de lesiones se caracterizan por ser tumores multifocales [13].

En el 2016, Héctor Fernando Casino y Carlos Alberto Rodríguez, utilizan en su investigación un procedimiento denominado IVIM (por sus siglas en inglés, IntraVoxel Incoherent Motion) el cual permite el estudio de imágenes por resonancia magnética de próstata, contrastándolas con imágenes de hígado y cerebro. El proceso de la segmentación fue realizado mediante crecimiento regiones, con la ayuda del clasificador de la máquina vectorial para procesar las imágenes de resonancia magnética obtenida con la técnica IVIM, haciendo una comparación de estrategias de post-procesamiento de imágenes para obtener los mapas de fracción de perfusión y de difusión, los cuales ayudan a identificar tejidos sanos y cancerosos presente en la glándula prostática [14].

En el año 2017, Javier Rodríguez et al, desarrollaron una metodología diagnóstica para lesiones preneoplásicas y neoplásicas de células de cuello uterino, utilizando simultáneamente medidas euclidianas y fractales, confirmando su concordancia en células normales y en diferentes estadios. Tomando fotografías de 60 células del epitelio escamoso cervical, calcularon medidas de dimensión fractal, espacio de ocupación de la superficie, borde del núcleo y citoplasma mediante el método de conteo por cajas. La concordancia de los resultados, cuantifico una mejoría en el grado de este tipo de lesiones, contribuyendo al diagnóstico para las células ASCUS, mejorando así los métodos cualitativos de clasificación [15].

Enero del 2019, Neda Gholizadeh et al, cuya investigación tuvo como objetivo evaluar el papel potencial del tensor de difusión de imagen de resonancia magnética (DTI) y parámetros de

tractografía en la detección y caracterización de zona periférica del cáncer de próstata con especial atención a la densidad del tracto fibroso [16].

En el 2019, Francisco Torres Hoyos et al, En su trabajo, de la interfaz primaria tumoral, se extrajeron células escamosas y adenocarcinomas para cáncer cervical. La dimensión fractal y local el exponente de rugosidad,  $\alpha_{loc}$ , se calcularon para caracterizar el crecimiento del tumor in vivo y en 3D. La adquisición de imágenes se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo estándar utilizado para la radiografía de cáncer de cuello uterino, es decir, resonancia magnética axial T1 - imágenes con contraste ponderado que comprenden el volumen del cuello uterino para el registro de imágenes. El procesamiento de imágenes se realizó mediante un esquema de clasificación basado en el algoritmo de clúster cuántico, combinado con la aplicación del procedimiento K-means sobre imágenes contrastada. Los resultados muestran variaciones significativas de los parámetros según etapa y origen histológico del tumor [17].

En julio del 2020 Natalia Andrea Ramírez Pérez et. al, en su investigación se clasifican las formas para diferentes tipos de lesiones prostáticas por medio del análisis y la extracción de diversos parámetros que ayuden a su diagnóstico. Consideran la categorización PI-RADS, que determina la probabilidad de tener cáncer prostático. Por esta razón, se utilizó una interpretación geométrica para estos canceres. El procesamiento digital de las imágenes se realizó mediante Python en T2, ADC y DWI aplicando momentos Zernike, concepto de curva, dimensión fractal entre otros [18].

### 3. Justificación

La comprensión del crecimiento tumoral no es una tarea sencilla, obedece al incremento de las células tumorales en el tejido huésped y de la capacidad máxima del tejido. Varios modelos establecen que el tumor inicialmente crece rápidamente, y que la multiplicación de las células alcanza un máximo y dependiendo de la activación celular y su estado latente. En general, un tumor tiene una forma irregular y el estudio de sus propiedades geométricas nos da una idea del grado de malignidad de estos [19]. Durante muchos años se han utilizado métodos clínicos en detección temprana de anomalías en la próstata, tales como el tacto rectal para determinar su tamaño, antígeno prostático para su PH y la ecografía transrectal. Este último es un método excelente para evaluar el volumen de la próstata, cuando se realizan biopsias ecodirigida múltiple aleatorias y áreas sospechosas. Estas pruebas invasivas garantizan el diagnóstico del tumor [20]. Esta investigación basa su importancia en el desarrollo de una técnica no invasiva, donde mediante la perfusión en el tejido prostático identificado en imágenes de resonancia magnética (IRM), se logre la segmentación de las regiones de interés, lo que idealmente permite un diagnóstico con mayor fiabilidad en comparación con los métodos invasivos existentes.

De acuerdo a las estadísticas mundiales, las tasas de mortalidad por cáncer de próstata varían de un país a otro. En año 2002, se diagnosticaron 679.000 nuevos casos cáncer de próstata en el mundo, indicando que es el quinto tipo de cáncer más común y el segundo en los hombres [21]. En Colombia para el año 2015, esta neoplasia ocupó el segundo lugar en prevalencia en la población general después del cáncer de mama y en primero más común entre los hombres. El número total de pacientes que murieron por cáncer de próstata fue de 1.256, con una tasa de mortalidad en el país de 5.3 por cada 100.000 hombres [2]. La contundencia de estos datos exige proponer continuamente nuevos procedimientos y herramientas de detección temprana de para el cáncer próstata y su posterior atención, convirtiéndolo en un estudio interesante. En este trabajo se hará una estadificación, in vivo y en 3D, con imágenes por resonancia magnética (IRM), del cáncer de próstata, teniendo en cuenta la dinámica del análisis de escalamiento, la fractalidad de la geometría presente en cada una de las lesiones en estudio, lo que permitiría generar mejores diagnósticos y tratamientos. Este trabajo se regirá mediante los principios éticos fundamentales de toda investigación científica, respetando los datos confidenciales de los pacientes y solo se utilizarán las imágenes mencionadas con único propósito de proponer una estadificación de este tipo de lesiones, mejorando así el conocimiento científico y colocándolo al servicio de la sociedad.

## 4. Planteamiento del Problema

De acuerdo con las estadísticas, aproximadamente uno de cada nueve hombres padecerá cáncer de próstata, con alta incidencia en la etapa senil y en tipos raciales negros. Cerca de seis de cada 10 casos se diagnostican en hombres mayores 65 años y rara vez ocurren antes de los 40 años [22]. Este tipo de cáncer es el más común en los hombres y el segundo en Colombia. Esta lesión, es la quinta causa más frecuente de muerte entre los hombres en el mundo, con alrededor de 1.1 millones de casos nuevos; lo cual equivale al 15% de todos los cánceres en hombres con una mortalidad del 7%. En Colombia entre los años 2015 – 2017, se contabilizaron 25.623 tipos de cáncer, de los cuales 2.740 fueron diagnosticados de próstata y de ellos 1.631 pacientes murieron, siendo el segundo tipo de cáncer con mayor mortalidad en hombres [23].

Morfológicamente los tumores en próstata presentan superficies rugosas, en este sentido el análisis de escalamiento es un instrumento usado en el estudio de tales superficies, junto con la geometría fractal, siendo estos elementos vitales para determinar algunas de sus propiedades geométricas. Muchos trabajos como los de Bru et al, utilizan el análisis de escalamiento y geometría fractal en los contornos arqueados de los tumores cancerígenos crecidos *in vitro* y en animales, determinando el grado de malignidad de las lesiones [6]. Das Sarma et al, simuló el crecimiento tumoral, realizando el estudio mediante el uso del método reacción – difusión, el cual le permitió determinar la tasa neta de proliferación celular y la manera como difunden los tumores [24].

En este trabajo se hará un estudio *in vivo* del cáncer de próstata mediante el análisis de escalamiento y el algoritmo de clúster cuántico que permita determinar imanológicamente el estadio de este tipo de lesiones. En este sentido surgen las siguientes inquietudes ¿Es posible clasificar imanológicamente los cánceres de próstata? ¿Qué tipo de información, valiosa, se puede extraer de los exponentes críticos de rugosidad? ¿Qué determina geoméricamente la dimensión fractal en cada lesión?

# 5. Objetivos

## 5.1 General

- Determinar los grados de malignidad en cáncer de próstata, usando imágenes de resonancia magnética (IMR), que permitan evaluar la geometría del tumor con la dinámica de escalamiento y el algoritmo de clúster cuántico, con lo cual se podría estadificar la lesión.

## 5.2 Específicos

- Desarrollar e implementar un algoritmo, bajo la sintaxis de Matlab que permita el proceso de segmentación de imágenes en cáncer de próstata, en la determinación del ancho de la interfaz del tumor huésped.
- Calcular el ancho de la interfaz de los tumores huésped, mediante el desarrollo de un algoritmo que coadyuve a determinar el exponente crítico de rugosidad local en los cánceres de próstata, el cual da cuenta del grado de malignidad de los mismos.
- Calcular la dimensión fractal en las lesiones de próstata, mediante el uso del método de conteo por caja, con lo cual se determina la geometría de cada lesión.

# 6. Marco Teórico

## 6.1 La próstata y su anatomía

La glándula prostática, propia de los hombres, se ubicada en la caja pélvica, detrás del pubis, frente al recto, abajo de la vejiga. Cubre y rodea la primera porción de la uretra atravesándola en toda su longitud. Su tamaño cambia con la edad, como sus dimensiones normales se aceptan 4cm de largo, por 3 cm de ancho y una masa de 20 g. Se ha establecido que tiene la forma de nuez. Está compuesto por un 30% de tejido fibromuscular y un 70% de elementos glandulares que producen el líquido prostático. Tiene una capa delgada conocida como cápsula prostática y define su límite [25].

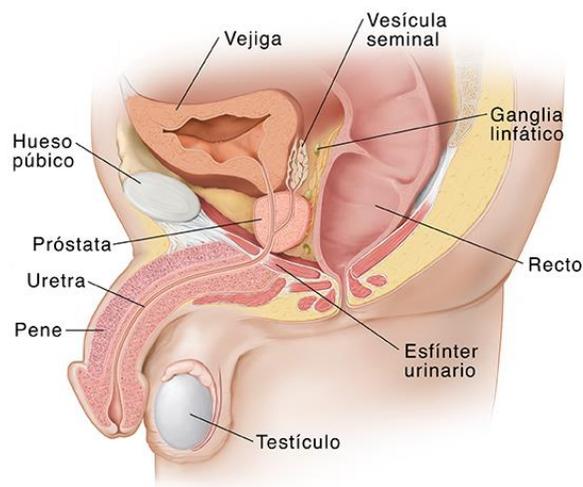


Figura 1: Ubicación anatómica de la glándula prostática [26].

Para una mejor comprensión de las enfermedades de la próstata, en aras de facilitar su estudio, se ha recurrido a dividirla en diferentes zonas, las de mayor relevancia son:

- **Zona transicional:** En esta región suele desarrollarse el adenoma de próstata (tumor benigno) y el 20% para carcinomas.
- **Zona central:** Región parcialmente resistente al desarrollo de patologías, donde se localizan el 10% de los carcinomas y no presenta casos de hiperplasia prostática benigna.
- **Zona periférica:** Región donde se lleva a cabo la mayoría de los procesos cancerosos, evidenciándose el 70% de estos. No desarrolla hiperplasia.
- **Glándulas periureterales:** Región donde prevalece la hiperplasia prostática benigna.

- **Zona fibromuscular anterior:** La constituyen los tejidos muscular y fibroso. No se desarrolla ninguna patología [27].

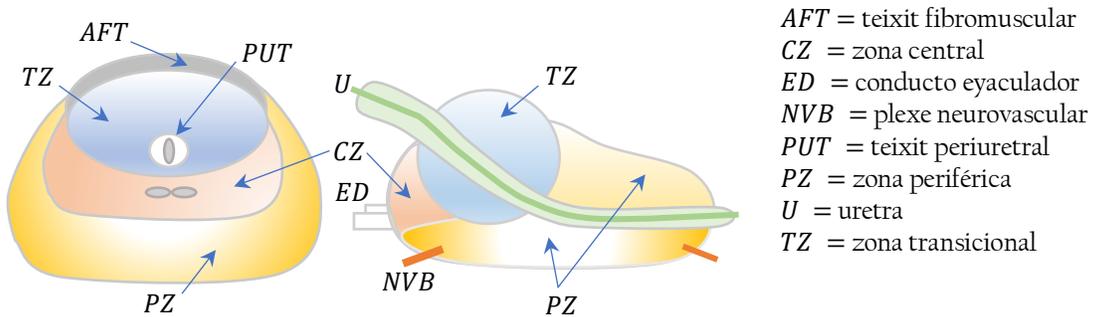


Figura 2. Anatomía zonal de la glándula prostática [27].

## 6.2 Cáncer de próstata

Este tipo de lesiones se presentan cuando se alteran los mecanismos de control que le ordenan a las células dividirse, en ese instante se multiplican incontrolablemente y como resultado, su proliferación anormal conduce a un tumor. Esta neoplasia maligna suele aparecer en los hombres a mediados de los 40 años. Se caracteriza por poseer células indiferenciadas (malignas) en el interior de la glándula prostática, generalmente en la zona posterior cerca del recto; sin embargo, tiene la probabilidad de ubicarse en cualquier parte de la próstata e incluso fuera de esta (metástasis), específicamente en huesos y ganglios linfáticos [28].

La próstata está constituida por diversos tipos de células, pero prácticamente las ocurrencias de cáncer que en esta se desarrollan, surgen de células glandulares (encargadas de producir el líquido prostático que se añade al semen), por lo que en consecuencia prácticamente todos los tumores de próstata son adenocarcinomas. Otros tumores malignos poco frecuentes que pueden originarse en esta son:

- Carcinomas de células pequeñas.
- Tumores neuroendocrinos (aparte de los carcinomas de células pequeñas).
- Carcinomas de células transicionales.
- Sarcomas [29].

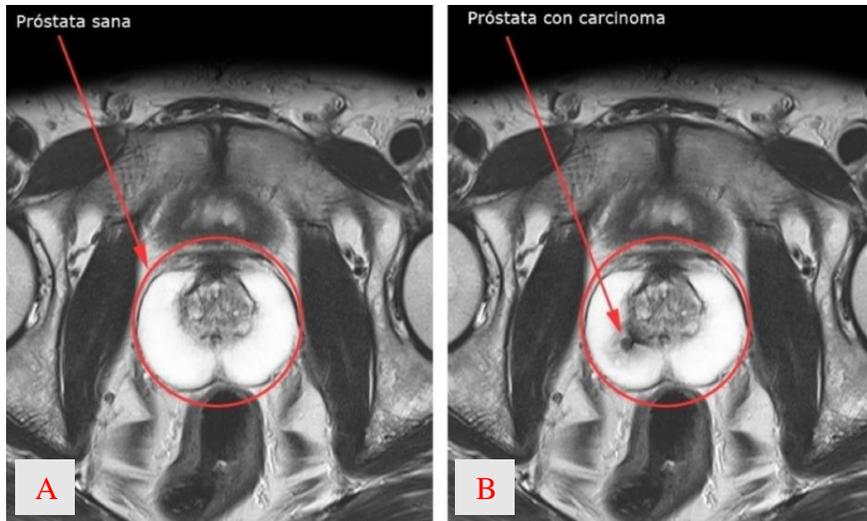


Figura 3. Imagen A, próstata sana. Imagen B, carcinoma de próstata [30].

### 6.2.1 Estadificación en el cáncer de próstata

De acuerdo con la OMS, los cánceres de próstata se clasifican tal como se muestran en las tablas 1 y 2 [31].

Estadio	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	< 10	≤ 6
	T2a	N0	M0	< 10	≤ 6
	T1-T2a	N0	M0	X	X
IIa	T1a-c	N0	M0	< 20	7
	T1a-c	N0	M0	≥ 10 – < 20	≤ 6
	T2a	N0	M0	< 20	≤ 7
	T2b	N0	M0	< 20	≤ 7
	T2b	N0	M0	X	X
IIb	T2c	N0	M0	Cualquier	Cualquier
	T1-2	N0	M0	≥ 20	Cualquier
	T1-2	N0	M0	Cualquier	≥ 8
III	T3a-b	N0	M0	Cualquier	Cualquier
IV	T4	N0	M0	Cualquier	Cualquier
	Cualquier	N1	M0	Cualquier	Cualquier
	Cualquier	Cualquier	M1	Cualquier	Cualquier

Tabla 1. Estadificación del cáncer de próstata [31].

La categorización clínica y patológica realizada en base a la clasificación TNM se muestra a continuación en la **Tabla 2**.

<b>Tumor primario, (T) clínico</b>	TX	El tumor primario no puede ser evaluado
	T0	No hay evidencia de tumor primario
	T1	El tumor primario no es clínicamente aparente (no visible, no palpable)
	T1a	Tumor incidental en 5% o menos del tejido prostático reseado
	T1b	Tumor incidental en 5% o más del tejido prostático reseado
	T1c	Tumor identificado por biopsia con aguja
	T2	Tumor primario confinado a la próstata
	T2a	Tumor comprende <50% de un lóbulo
	T2b	Tumor comprende >50% de un lóbulo
	T2c	Tumor comprende ambos lóbulos
	T3	El tumor se extiende más allá de la cápsula prostática (invasión al ápex prostático o a la capsula prostática es clasificado como T2).
	T3a	Extensión extracapsular unilateral o bilateral
	T3b	El tumor compromete vesículas seminales
	T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, elevadores del ano o pared pélvica
El tumor detectado por biopsia en uno o ambos lóbulos prostáticos, que no es palpable o visible por imagenología, se clasifica como T1c.		
Márgenes positivos deben ser indicados como R1 (enfermedad microscópica residual)		
<b>Ganglios linfáticos regionales (N)</b>	Nx	Metástasis regionales no evaluables
	N0	No hay metástasis regionales
	N1	Metástasis en uno o varios ganglios regionales
<b>Metástasis a distancia (M)</b>	Mx	Metástasis a distancia no evaluables
	M0	No hay metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	A ganglios linfáticos no regionales
	M1b	A hueso
	M1c	A otro sitio
	Cuando hay más de un sitio de metástasis se clasifica como M1c	

**Tabla 2.** Clasificación TNM para cáncer de próstata [31].

## 6.2.2 Clasificación de riesgo del carcinoma localizado

La categorización de riesgo para carcinoma localizado utilizada para el cáncer de próstata es la de D'amico (Tabla 3). No obstante, a lo largo de los últimos años se han producidos varios cambios con base en el pronóstico heterogéneo que puede manifestarse con diferentes factores, para lo que se realizaron ajustes y una totalmente nueva categorización sugerida por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (Tabla 4) [31].

Riesgo	PSA	Gleason	TNM
Bajo	$\leq 10$	$\leq 6$	$\leq T2a$
Intermedio	10 a 20	7	T2b
Alto	$> 20$	$\geq 8$	$\geq T2c$

Tabla 3. Categorización de D'Amico para carcinoma localizado [31].

Riesgo	PSA	Gleason	TNM	Otros
Muy bajo	$< 10$	$\leq 6$	T1c	$< 3$ cores de la biopsia positivos, todos con $< 50\%$ del core comprometido; Densidad de PSA $< 15$ ng/mL/gr
Bajo	$< 10$	$\leq 6$	T1-T2a	
Intermedio	10 a 20	7	T2b-T2c	
Alto	$> 20$	8 a 10	T3a	

Tabla 4. Categorización sugerida por la National Comprehensive Cancer Network [31].

## 6.3 Geometría fractal

Un fractal presenta geométrica rugosa o fraccionada que puede aislarse en partes, cada una de las cuales es un duplicado disminuido de su original. Este concepto matemático fue predeterminado por Benoit Mandelbrot en 1975 y procede del latín fractus, que es equivalente a roto o fragmentado. Se clasifican en [32,33]:

- **Auto- Similaridad:** Un objeto puede ser auto-similar si está formado por partes que son similares en general. Este tipo de fractales son invariantes bajo transformaciones de escala isotrópicas.
- **Auto-Afinidad:** Son aquellos fractales que bajo transformaciones anisotropías permanecen invariantes, generalmente son superficies.

### 6.3.1 Dimensión fractal

También conocida como la dimensión de capacidad (dimensión de Hausdorff),  $d_f$ , comúnmente es determinada por medio del algoritmo de conteo por cajas postulado por Russel. Se apoya en implementar un sistema de coordenadas cartesianas que contenga el grupo de puntos de la imagen que se quiere examinar. Básicamente, se cuenta la cantidad de cajas contenidas en su configuración fractal y se establece una relación de ley de potencia entre la cantidad de cajas y el tamaño de las mismas

$$d_f = -\lim_{l \rightarrow 0} \frac{\ln N(l)}{\ln(l)} \quad (1)$$

Donde  $N(l)$  es cantidad de cajas necesarias que se espera que cubran totalmente el objeto o estructura fractal en estudio [34].

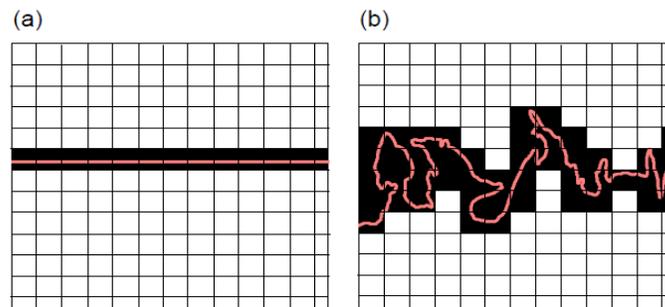


Figura 4: Diagrama esquemático de la forma como se calcula la dimensión fractal [35].

### 6.4 Modelo balístico de deposición (BD)

El modelo consiste en agregar células sobre un sustrato en forma aleatoria y a velocidad constante, lo que conduce a la formación de monocapas sucesivas, donde la deposición excluye ocupar un sitio ocupado. En la figura 5, a manera de ejemplo, se ilustra la forma como se hace el crecimiento celular [33].

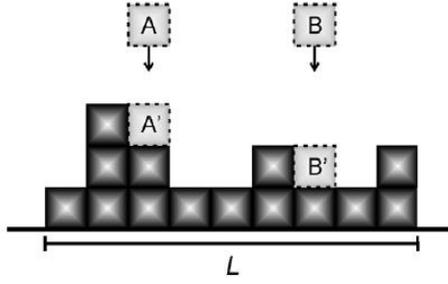


Figura 5: Modelo BD con la regla de deposición al vecino más cercano, ilustra dos posibilidades de adherencia para las partículas recién depositadas A' y B' [33].

## 6.5 Análisis de Escalamiento

Se sabe que numerosos sistemas físicos en su dinámica, presentan interfaces rugosas que pueden estudiarse mediante exponentes críticos que se consiguen a partir de las propiedades de invariancia de escala atribuidas a ciertas características físicas. Para el cálculo del ancho de la interfaz tumor-huésped, es fundamental estudiar el momento de primer orden de la posición de la interfaz de la superficie rugosa que caracteriza a la lesión tumoral (radio promedio del tumor), que viene dado por:

$$\langle r \rangle = N^{-1} \sum_{i=1}^N r_i(t) \quad (2)$$

siendo  $N$  es el número de puntos de la interfaz y  $r_i$  es la distancia del  $i$ -ésimo punto de la interfaz al centro de masa de la lesión tumoral. La dinámica del crecimiento tumoral se presenta a través de la dependencia del tiempo de los puntos de la interfaz. Otro parámetro fundamental es el momento de segundo orden de la posición de la interfaz como función de la superficie  $s$  y el tiempo  $t$ , esto es:

$$w(s, t) = \left\{ \frac{1}{s} \sum_{r_i \in s} [r_i(t) - \langle r_i \rangle_s]^2 \right\}_{\Sigma}^{\frac{1}{2}} = \{w(s)\}_{\Sigma}^{\frac{1}{2}} \quad (3)$$

donde  $\Sigma$  representa la interfaz total del tumor,  $\langle \bullet \rangle_s$  significa el promedio local tomando todos los subconjuntos de la interfaz de tamaño  $s$  y  $\{ \bullet \}_{\Sigma}$  es el promedio sobre  $\Sigma$ . Este parámetro determina la anchura de la interfaz y da una medida de sus variaciones cercanas alrededor de la posición promedio. Los conjuntos  $\Sigma$  y  $s$  se asocian al área de la superficie total y área de la superficie del casquete esférico respectivamente, en tres dimensiones. [19].

## 6.6 Imágenes digitales

El concepto de imagen monocromática o sencillamente imagen tiene relación con una función bidimensional de intensidad luminosa  $f(x, y)$ , donde  $x$  e  $y$  representan las coordenadas espaciales y  $f$  en cada punto  $(x, y)$  es proporcional a la iluminación (o nivel de gris) de la imagen en dicho punto. La convención de ejes especifica el origen en la esquina superior izquierda de la imagen, siendo el eje  $x$  positivo hacia la derecha y el eje  $y$  positivo hacia la parte inferior. Se puede establecer en una imagen digital como una matriz, cuyos índices de fila y columna definen un punto en la imagen y el valor correspondiente del elemento de la matriz es igual al valor de magnitud o nivel de gris en ese punto [36].

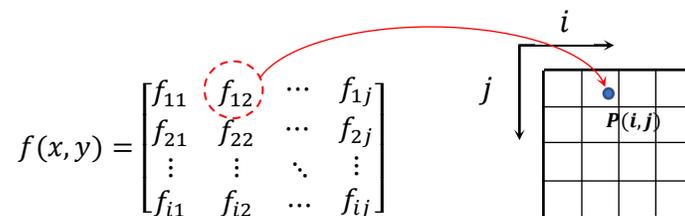


Figura 6. Representación matricial de una imagen y su convención posicional de coordenadas [37].

Una imagen puede ser continua con respecto a las variables espaciales  $x$  e  $y$ , y también en intensidad (imagen analógica). Convertir esta imagen a formato digital implica que tanto las coordenadas espaciales como la intensidad sean digitalizadas, es decir, se requiere muestrear las coordenadas y cuantizar la intensidad, es decir, discretizar las coordenadas espaciales y los valores de intensidad. Luego, se generan imágenes digitales con una retícula constituidas por celdas. Todas ellas se conocen como píxel, y son las unidades del color que conforman la imagen digital. Un píxel no posee una medida concreta, es sencillamente una medida de la división de una retícula de celdas. [36].

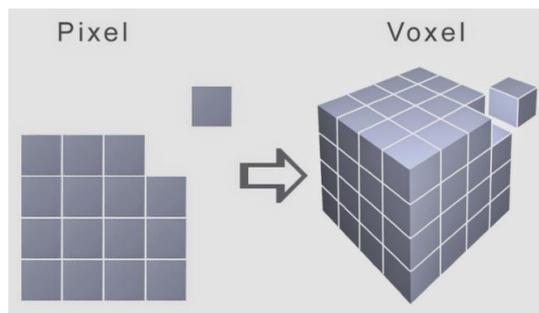


Figura 7. imagen bidimensional de un píxel y tridimensional de un vóxel [38].

## 6.6.1 Procesamiento digital de las Imágenes

Es un conjunto de instrumentos y/o estrategias matemáticas que pueden aplicarse a imágenes digitales, con el fin de enriquecer la naturaleza de los datos que estas contienen y de esta forma facilitar su interpretación al hacer cualquier tipo de estudio; el cual puede ser cuantitativo como cualitativo. Por lo general, este tipo de tratamientos permiten determinar las características y propiedades de las imágenes, así como clasificar, identificar y reconocer configuraciones y/o patrones que contengan [39]. Las tareas primordiales en el procesamiento de imágenes se clasifican en: restauración, visualización y segmentación. La segmentación se refiere a particionar en zonas continuas la información contenida en dicha imagen, representando objetos anatómicos individuales.

Generalmente, es la primera etapa en sistemas de reconocimiento de patrones; una vez que el objeto de interés es aislado del resto de la imagen, este puede ser estudiado y clasificado en un objeto o clase en particular. Unas de las técnicas de clasificación es la **Clasificación Estadística**, ésta requiere de probabilidades de distribución y parámetros derivados de los datos (como la desviación estándar), para proveer una representación compacta de las clases. Varios métodos de segmentación pueden ser utilizados dependiendo de las características del problema a resolver [40].

## 6.6.2 Segmentación de imágenes

Este proceso puede ser descrito como una división del dominio  $D_f$  en conjuntos disjuntos no vacíos  $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$  denominados segmentos, de tal manera que al superponer todos estos da como resultado  $D_f$ . Por lo tanto, se puede decir que el proceso de segmentación de una imagen es la separación de ésta en diferentes zonas, donde cada zona es moderadamente semejante con relación a ciertas propiedades que definen a una estructura presente en esa zona; es por ello, que si el dominio de dicha imagen está dado por  $D_f$ , el proceso de segmentación consta en encontrar la serie de conjuntos,  $X_n \subset D_f$  cuya unión da como consecuencia el dominio completo  $D_f$ . Por consiguiente, se infiere que:

$$D_f = \bigcup_{n=1}^N X_n \quad (4)$$

donde  $X_n \cap X_j = \emptyset$  para  $n \neq j$ , y cada  $X_n$  está conectado.

Idealmente, el proceso de la segmentación determina esos conjuntos correspondientes a diferentes estructuras o zonas de interés en la imagen. Dado que, las zonas no están interconectadas, tal determinación de los conjuntos  $X_n$  se denomina clasificación de píxeles y los conjuntos se les denomina clases. La segmentación posibilita la interpretación cuantitativa y cualitativa de los datos de las imágenes.

Para ello, una vez que se definen las clases, se les asigna una etiqueta, la cual consiste en un valor particular de nivel digital asignado a cada segmento o clase  $X_n$ , por ejemplo al tomar un nivel de gris distinto a cada clase, en la situación de imágenes en escala de grises, lo cual permite la diferenciación clara de las estructuras o regiones constituyentes de la imagen procesada. Posteriormente esta imagen puede llevarse a una representación binaria de la imagen segmentada (de interés) por medio de la selección de sus etiquetas [36].

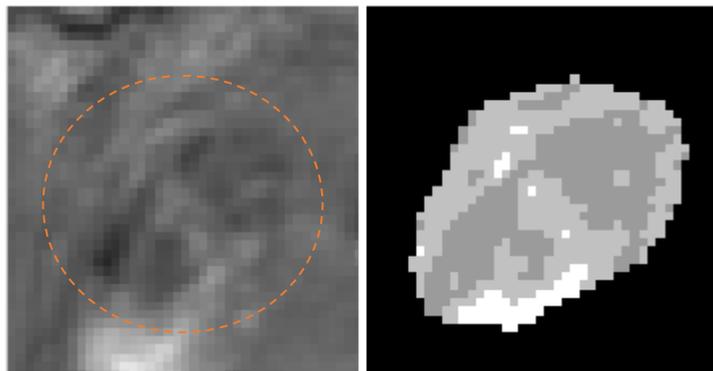


Figura 8. El lado izquierdo corresponde a IRM de un adenocarcinoma y el lado derecho, a su correspondiente imagen segmentada.

### 6.6.3 Morfología matemática

La segmentación no suele dar resultados exactos para delimitar objetos o zonas de interés. Es decir, puede haber píxeles mal clasificados que den como resultado que los objetos tengan bordes imprecisos o regiones solapadas. Por tal razón, se hace necesaria una fase denominada post-procesamiento de la imagen, que suele aplicar el procedimiento morfológico. La morfología matemática es un método para el procesamiento de imágenes digitales, cuya característica principal es resaltar la geometría y forma de los objetos. La teoría de conjunto y la topología son sus fundamentos matemáticos, en la cual cada conjunto simboliza la forma de los objetos en una imagen binaria y dada esta equivalencia entre estos, cualquier transformación sobre un conjunto, determina una nueva imagen empleando la correspondencia entre los operadores lógicos básicos y operaciones fundamentales en los conjuntos [36].

Los primeros trabajos en este campo se deben a Minkowsky (1991) y Hadwiger (1959). En este trabajo, se aplicará esta técnica de post-procesamiento sobre imágenes binarizadas, con la finalidad de detectar los bordes de los objetos de interés (tumores de próstata con diferentes grados de malignidad: adenocarcinomas) para su posterior análisis. Este método de procesamiento no lineal se centra en el análisis geométrico que tienen las estructuras presentes en la imagen, con el propósito de extraer estructuras geométricas en los conjuntos sobre los que trabaja, por medio de la implementación de otro conjunto denominado como elemento estructurante (ver Figura 9) [41].

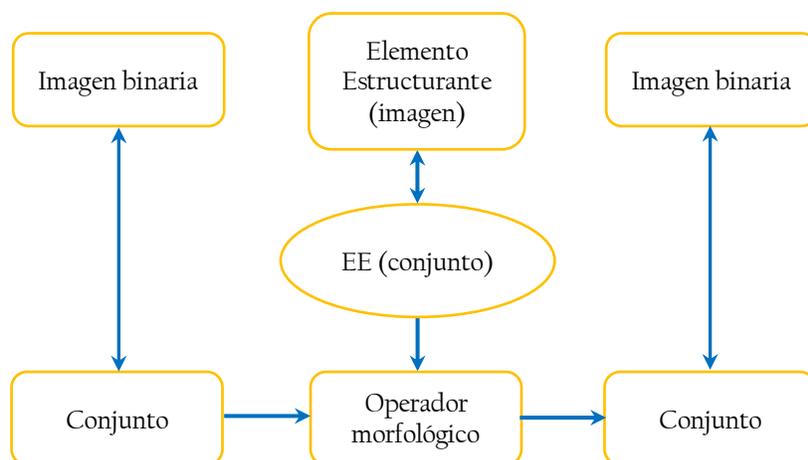


Figura 9. Fundamento morfológico [42]

La forma y tamaño del elemento estructurante se eligen según la morfología del conjunto sobre el que va a interactuar y según las formas que se desean extraer, tal como se muestra en la Figura 10 [42].



Figura 10. Formas típicas de elementos estructurantes [42]

Para nuestro caso el EE corresponde a píxeles, que sirven como elemento de referencia empleado para la exploración de las imágenes sometidas en nuestro estudio. Desplazando el elemento estructurante sobre la imagen, el operador examina su ubicación relacionada al primer plano y fondo de la misma [42]. Los tratamientos morfológicos proporcionan como consecuencia una reducción en los datos, manteniendo así las propiedades de las formas de los objetos y eliminando los aspectos no relevantes, o sea, este sistema de operadores posibilita que las formas subyacentes sean reconocidas y reconstruidas desde sus formas distorsionadas u ocultas. El alcance de los procesos morfológicos es tan grande como el del procesamiento de imágenes. Las aplicaciones pueden ser: la segmentación y restauración de imágenes, detección de bordes, aumento de contraste, análisis de texturas, compresión, supresión de ruido, simplificación de formas, descripción de forma cualitativa a los objetos, entre otras. Los procesos morfológicos basaron sus operaciones en dos operadores relacionados con el componente estructurante, estas son: la erosión y la dilatación [36].

#### 6.6.4 Erosión

El proceso de erosión es el resultado de verificar si el componente estructurante  $Y$  está completamente integrado dentro del conjunto  $X$ , si esto no pasa, el resultado del proceso es el conjunto vacío. Este proceso en una imagen  $f$  sobre el cual actúa un componente estructurante  $Y$  se expresa como  $\varepsilon_Y(f)(x)$  y no es más que las traslaciones mínimas de  $f$  por los elementos  $s$  de  $Y$ . Por consiguiente, un píxel dado  $x$  erosionado, es el valor más pequeño de la imagen en el dominio, determinado por el componente estructurante, una vez que su origen está situado en  $x$  [41]. Esto es:

$$\varepsilon_Y(f)(x) = \min_{s \in Y} f(x + s) \quad (5)$$

Su aplicación se apoya en conceptualizar una geometría definida al EE, para moverlo por la imagen y sustituir el píxel central por el menor nivel digital que se localice en los límites exigidos por el EE, en un punto determinado. Los objetos más pequeños que el componente estructurante desaparecen en la imagen resultante. Los objetos que resulten de la transformación habrán sido degradados [36].

### 6.6.5 Dilatación

Transformación dual a la erosión. Este proceso en una imagen  $f$  sobre la cual actúa un componente estructurante  $Y$  no es más que máximo de las traslaciones de  $f$  determinada por la estructura del EE sobre todos los puntos de la imagen y se expresa por  $\gamma_Y(f)(x)$ . Por lo tanto, dado un píxel  $x$  su valor dilatado, corresponde al mayor valor en la imagen por la región que determinada el componente estructurante una vez que el origen este situado en  $x$  [41]. Esto es:

$$\varepsilon_Y(f)(x) = \max_{s \in Y} f(x + s) \quad (6)$$

Este proceso representa el aumento gradual de la imagen  $f$ . Cuando el EE pase por dentro del conjunto (o imagen), no se cambiará. No obstante, en la frontera de la imagen  $f$ , al mover  $Y$ , el resultado será una imagen con mayor tamaño. Como en el caso del proceso de erosión, este proceso se logra por el movimiento de EE a lo largo de la imagen, sin embargo, en esta situación se sustituye el píxel central por el píxel más alto entre los niveles digitales que cae dentro del margen impuesto por EE, para un elemento dado. Entonces, se entiende por dilatación como el mayor valor del entorno de vecindad determinado por el componente estructurante. Además, cabe señalar que las implementaciones de erosión seguidas de una dilatación no son conmutativas [36].

## 6.7 Estimador de Parzen y algoritmo clúster cuántico

Dado un conjunto de  $m$  puntos de datos en un espacio de características  $n$ -dimensional, representado por la matriz:

$$\begin{pmatrix} X_{1,1} & X_{1,2} & \cdots & X_{1,n} \\ X_{2,1} & X_{2,2} & \cdots & X_{2,n} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ X_{m,1} & X_{m,2} & \cdots & X_{m,n} \end{pmatrix}$$

Teniendo en cuenta el arreglo matricial, se toma el estimador de Parzen como una función de distribución normal como se muestra en la ecuación (7).

$$\varphi(\vec{X}) = \sum_{l=1}^m e^{-\frac{1}{2\sigma}(\vec{x}-\vec{x}_l)(\vec{x}-\vec{x}_l)} \quad (7)$$

### 6.7.1. Función potencial para el estimador de Parzen

Para estimar la función potencial  $V(\vec{X})$  de acuerdo con la función potencial para el estimador de Parzen, se debe tomar la ecuación de valores propios de Schrödinger independiente del tiempo, para lo cual debemos tomar la función potencial  $\varphi(\vec{X})$  como solución y además aplicamos la condición de igualarla a cero, se tiene entonces la siguiente ecuación

$$-\frac{1}{2\sigma^2}\nabla^2\varphi + V(\vec{X})\varphi = E\varphi = 0 \quad (8)$$

Despejando de la ecuación (8) el potencial se tiene

$$V(\vec{X}) = \frac{1}{2\sigma^2} \frac{\nabla^2\varphi}{\varphi} \quad (9)$$

la solución de la ecuación (8) es mostrada en la Figura II

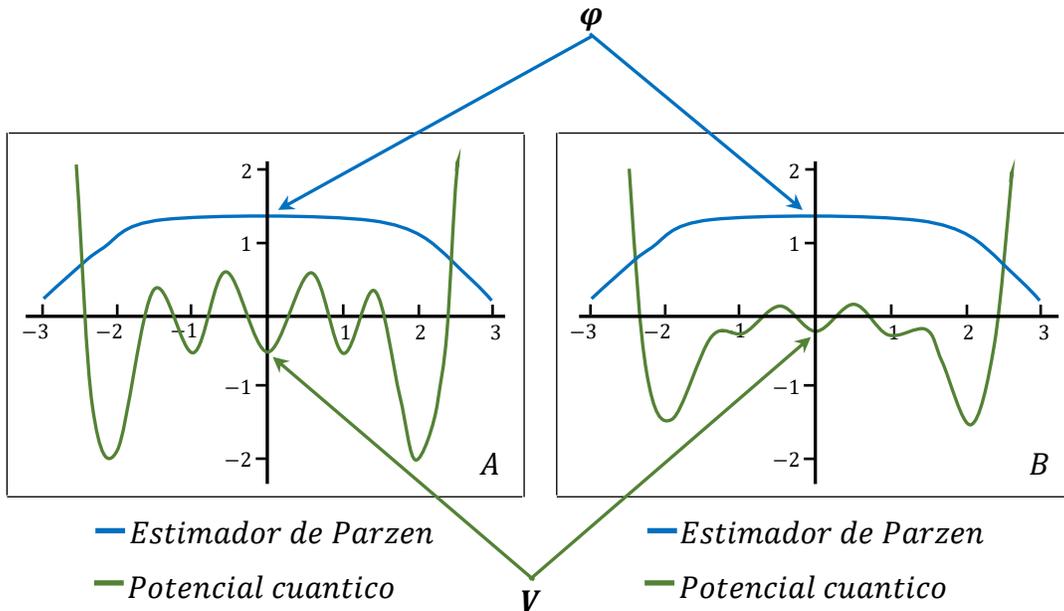


Figura II. Solución para la ecuación 8.

La función potencial para el estimador de Parzen en el caso de una dimensión, se calcula reemplazando la ecuación (7) en (9) [17,43].

$$V(X) = \frac{1}{2\sigma^4} \left[ \frac{1}{\sigma^2} \frac{\sum_{i=1}^m (X - X_i)^2 e^{-\frac{(X-X_i)^2}{2\sigma^2}}}{\sum_{i=1}^m e^{-\frac{(X-X_i)^2}{2\sigma^2}}} - 1 \right] \quad (10)$$

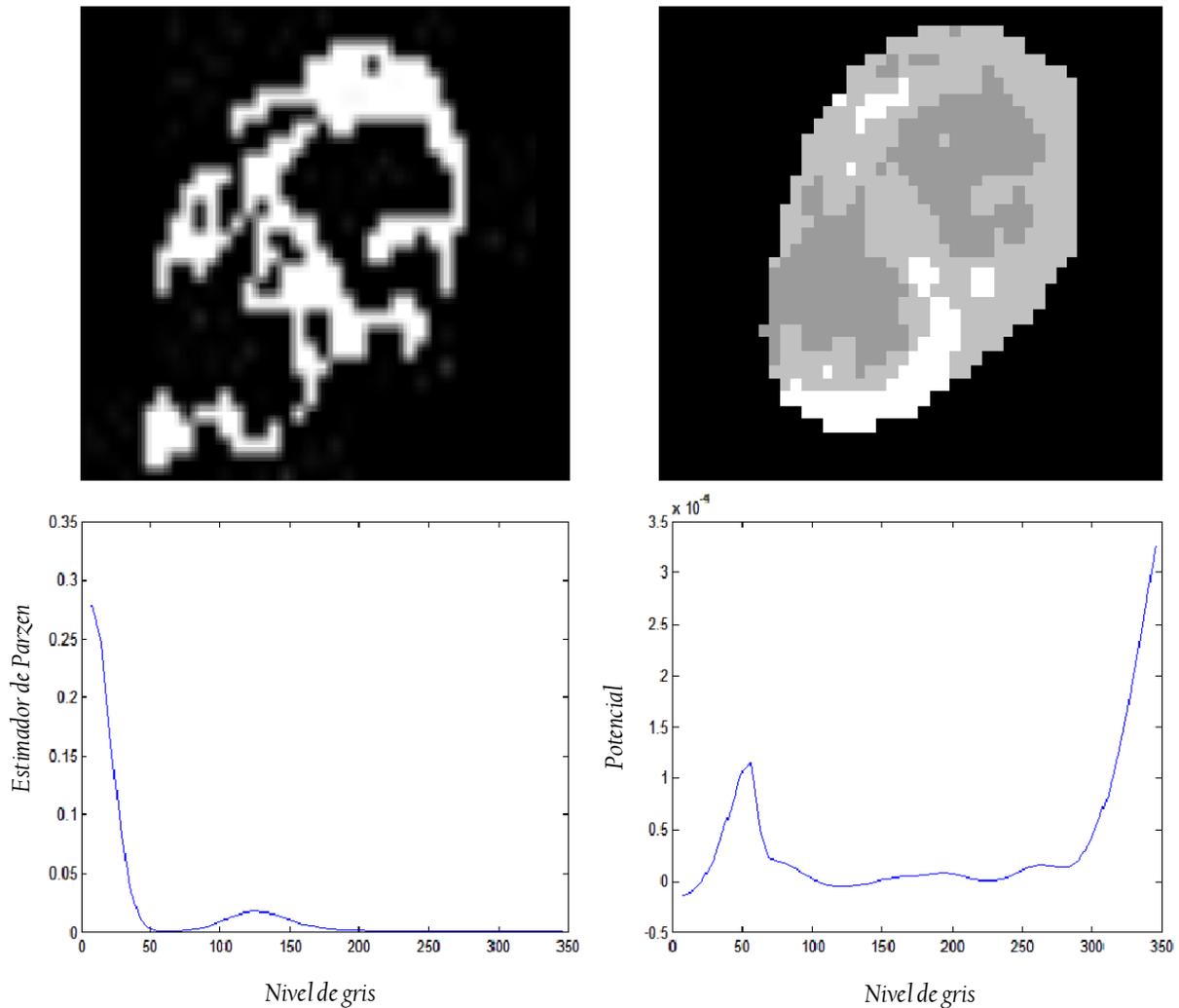


Figura 12: Ejemplos de resultados aplicando el esquema de segmentación y clasificación propuesto. En la parte superior, imágenes segmentadas correspondientes a un adenocarcinoma IIB. Abajo, gráficos que representan el estimador de Parzen y su potencial de Schrödinger asociado.

# 7. Metodología

Para desarrollo de los objetivos propuestos se tienen en cuenta las siguientes etapas:

- **Etapa 1:** Se hará una revisión bibliográfica sobre los siguientes temas: análisis de escalamiento, modelos de crecimiento tumoral, geometría de fractales, estimador Parzen, procesamiento de imágenes médicas con Matlab y algoritmo clúster cuántico.
- **Etapa 2:** Se adquieren las imágenes diagnosticas en las clínicas CUMI e IMAT de la ciudad de Montería.
- **Etapa 3:** Se hará un diseño e implementación de un algoritmo, que permita el procesamiento de las imágenes de cáncer de próstata.
- **Etapa 4:** Aquí se calculan los exponentes críticos de rugosidad local para cada una de las lesiones en estudio.
- **Etapa 5:** Se calcula la dimensión fractal para cada una de las lesiones.
- **Etapa 6:** Se hará un análisis y discusión de los resultados obtenidos.
- **Etapa 7:** En esta etapa se elaborará y entregará el informe final del trabajo.

# 8. Materiales y métodos

## 8.1 Selección y procesamiento de las imágenes

Las imágenes fueron obtenidas conforme al protocolo estándar utilizado en la radioterapia prostática, que consiste en la adquisición de cortes contiguos en las imágenes de resonancia magnética (IRM) puestas con contraste y potenciadas en T1, obtenidas a lo largo del plano axial anatómico y que envuelve todo el tumor. En este trabajo, se usaron alrededor de 100 a 170 cortes por lesión, donde cada corte de la imagen tenía un tamaño mínimo de  $256 \times 256$  píxeles, con una resolución plana inferior a 1mm y un espacio entre planos axiales de 1mm. Con un volumen de vóxel de  $1\text{mm}^3$ . Solamente los adenocarcinomas con tamaños entre 1 y 3.5 cm en diámetro eran analizados y evaluados con resultados histopatológicos en imágenes post-contrastadas. Se consideró estas imágenes con el fin de evitar diferencias relacionadas con la manipulación en los datos de la imagen, cuyo tamaño era de alrededor de  $256 \times 256 \times 256$  vóxeles de tal manera que la lesión tumoral se ajustara al volumen seleccionado como se puede ver en la Figura 13. Las imágenes contrastadas en el adenocarcinoma revelan actividad celular y actualmente se utilizan para definir el volumen tumoral en la praxis clínica, y por lo tanto, son adecuadas para determinar la interfaz del tumor-huésped a través de un proceso de segmentación.

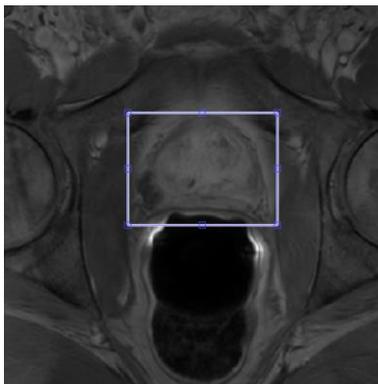


Figura 13. Selección del volumen de interés en un adenocarcinoma.

Para este trabajo se tomaron sólo imágenes contrastadas independientemente de su origen histológico; las imágenes de bajo contraste no fueron consideradas. La segmentación de la imagen del volumen del tumor se realizó corte a corte mediante el algoritmo de clúster cuántico. En el proceso de agrupación en clústeres, las clases se desconocen y se exploran a partir de los mismos datos, la agrupación en clústeres divide los datos en grupos similares y, a continuación, se ordenan en consecuencia en cada uno de los grupos ya conocidos. El clúster por particiones consiste en tomar  $m$

muestras, cada una de ellas puede ser representada por un vector con características n-dimensionales, que a su vez, se ordenan en  $k$  grupos de tal manera que los miembros de cada grupo tienen una cuota de características semejantes [44]. Cada grupo está etiquetado por un vector con características n-dimensionales que es el promedio de cada miembro del grupo, definido como su centroide  $\mu_j$ . El diagrama de flujo de la Figura 14 presenta el algoritmo del clúster cuántico para el procesamiento de imágenes.

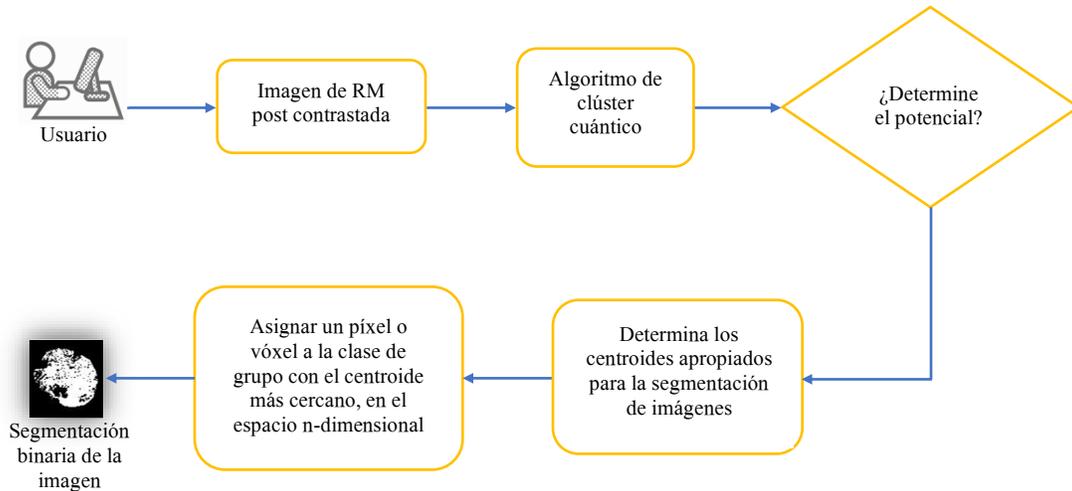


Figura 14. Diagrama de flujo UML correspondiente al algoritmo de clúster cuántico.

## 8.2 Reconstrucción en 3D de la lesión tumoral

En este proceso se tomaron las imágenes segmentadas y mediante un programa denominado AMIRA, se reconstruyó una de las lesiones en 3D, lo que se puede visualizar en la Figura 15.



Figura 15. Reconstrucción de un adenocarcinoma IIB en 3D.

### 8.3 Cálculo del ancho de la interfaz del tumor-huésped

Una vez obtenida la matriz de punto, como resultado del proceso de segmentación se aplicaron las ecuaciones (2) y (3) para calcular el coeficiente de rugosidad local  $\alpha_{loc}$  en la interfaz del tumor anfitrión, la cual es totalmente muestreada con esferas iguales, tal como se muestra en la Figura 16.

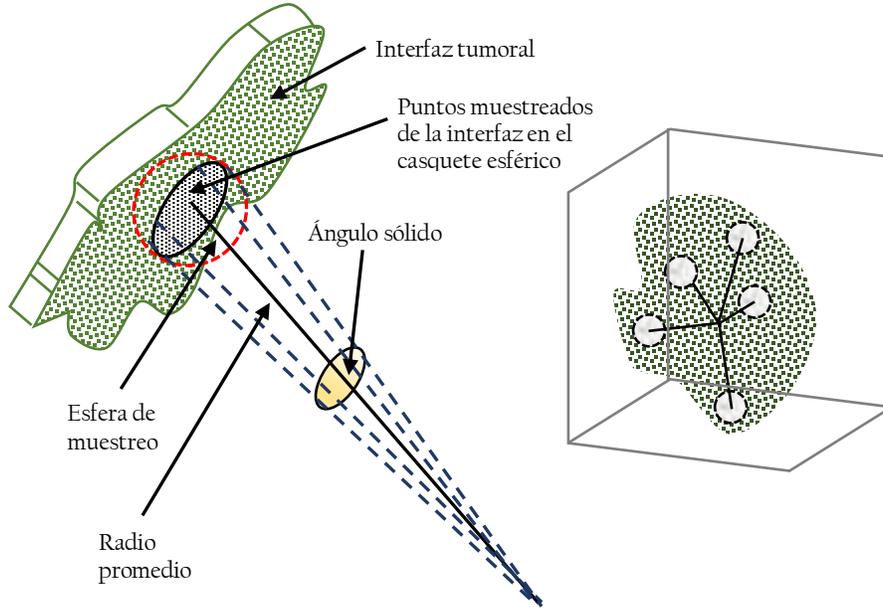


Figura 16. El lado izquierdo muestra los elementos necesarios para la determinación del ancho de interfaz tumoral y el lado derecho corresponde a la esquematización para la exploración total de la superficie tumoral por la esfera de muestreo.

Para cada muestra empleada, los puntos de la interfaz muestreados se circunscribieron continuamente, en el interior de un casquete esférico de superficie de áreas, subtendida mediante su respectivo ángulo sólido  $\Omega$ . El promedio de la superficie del área del casquete esférico determina la escala del área de la superficie  $s$  la cual corresponde al tamaño seleccionado de la esfera muestreada y la ecuación (3) es usada para evaluar a  $W(s)$ . El comportamiento para la ley de potencia es apreciado a valores pequeños de  $s$  (en comparación con el área de la superficie asociada a la interfaz  $\Sigma$ ), por lo que la ecuación (3) se reduce a:

$$W(s) \approx s^{\alpha_{loc}} \quad (11)$$

donde  $\alpha_{loc}$  es el exponente de rugosidad local [5,6]. Tengamos en cuenta que no fue considerada la evolución temporal en la ecuación (11) ya que los datos tumorales que muestran ésta dependencia temporal no pueden estimarse con precisión y en la mayoría de los casos se desconocen. Sin embargo, una variable alternativa puede ser considerada como la que define histológicamente, el grado del tumor [19]. Se asume que tumores con igual origen histológico, grados tumorales semejantes corresponden a estados dinámicos semejantes y por lo tanto comparten un valor de  $\alpha_{loc}$  común. En la Figura 17 podemos apreciar el comportamiento del ancho de la interfaz,  $W(s)$ , en función del área de la superficie,  $s$ , del tumor - huésped, para un adenocarcinoma prostático.

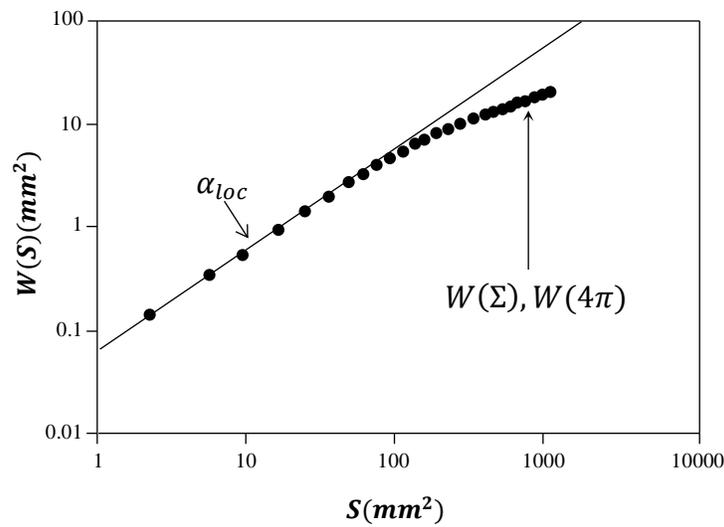


Figura 17: Comportamiento del ancho de la interfaz  $W(s)$  en función del área  $s$ , de un adenocarcinoma prostático, para determinar el exponente de rugosidad local  $\alpha_{loc}$  y el máximo ancho de la interfaz  $W(\Sigma)$  o  $W(4\pi)$ .

La Figura 17 muestra las curvas características que presentaron los tumores que se le realizó el cálculo de la interfaz, donde se diferencian dos zonas, una corresponde a una línea recta, en escala logarítmica, donde  $W(s)$ , muestra un comportamiento de ley de potencia a escalas pequeñas, como lo predice la ecuación (12) y donde la pendiente de la región anterior corresponde al exponente de rugosidad local  $\alpha_{loc}$ . En la segunda región, en la cual aparece una especie de codo en dicha gráfica, se percibe una tendencia a saturación asintótica, lo que determina el valor de  $W(\Sigma)$ , donde  $\Sigma$  es el área total de la superficie de la interfaz tumor - huésped que equivale a  $W(4\pi)$ .

## 8.4 Cálculo de la dimensión fractal del tumor-huésped

Como geoméricamente la interfaz del tumor-huésped es rugosa, su estudio se asocia a un fractal [45], por consiguiente es primordial calcular la dimensión fractal, es decir, dimensión de capacidad o dimensión Hausdorff,  $d_f$ . Russel propone que el cálculo debe hacerse mediante un algoritmo que denominó conteo por cajas, lo que se expresa mediante la ecuación (1).

El empleo del algoritmo de conteo por cajas para la determinación de la dimensión fractal de los adenocarcinomas es mostrado en la Figura 18. Debido a la naturaleza de la matriz imagen, los datos obtenidos a partir de dicho algoritmo tienen que ser seleccionados cuidadosamente para preceder probables artefactos, que tienen la posibilidad de inferir en el proceso de la elección mínima del tamaño de los voxel y como resultado el límite de la ecuación (1) es inalcanzable. Para evitar estos inconvenientes, todos los cálculos de la dimensión fractal fueron hechos con los puntos intermedio en las gráficas de  $\log(N(\epsilon))$  vs  $\log(\epsilon)$  los cuales obedecen un comportamiento estable de la ley de potencia.

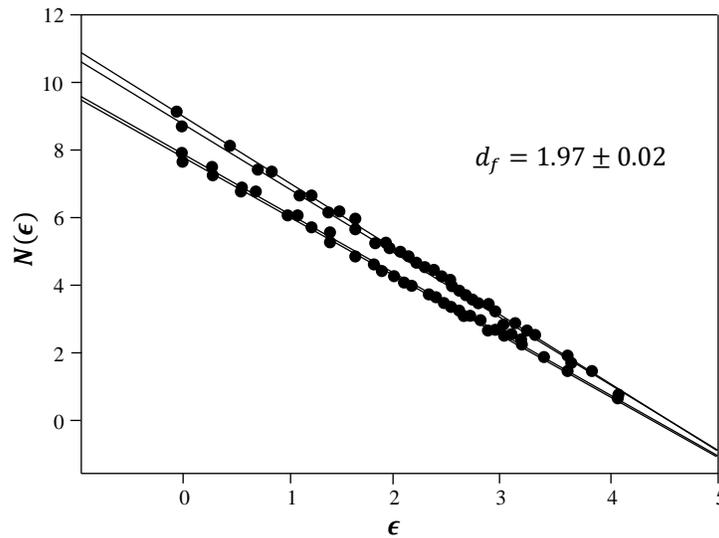


Figura 18: Cálculo de la dimensión fractal para los adenocarcinomas IIB mediante el algoritmo de conteo por cajas, el valor obtenido para dimensión fractal es:  $d_f = 1.93 \pm 0.02$

## 8.5 Validación del método

El tamaño de los datos es muy importante en el cálculo de  $\alpha_{loc}$ . Una pequeña interfase tumor-huésped genera una gran incertidumbre a la hora de evaluar los promedios presentes en la ecuación

(9); por lo tanto, y con el fin de estimar el tamaño crítico de la interfaz, el método se aplicó a esferas de diferentes diámetros, cada una proporcionando un número diferente de puntos de interfaz. Para cada una de las esferas, solo se calculó el ancho máximo de la interfaz, es decir,  $W(4\pi)$ , debe tener el mismo valor ya que el ancho de la interfase depende únicamente de la discretización de la esfera impuesta por la matriz de la imagen. La Figura 19 muestra la dependencia de  $W(4\pi)$  en el tamaño de la interfaz y se puede observar que el valor de  $W(4\pi)$  fluctúa para interfaces cuyo tamaño es inferior a 1000 puntos y se vuelve estable cuando está por encima de ese tamaño antes mencionado. A partir de ahora, para la selección de los datos de la imagen a utilizar en el presente trabajo, el umbral para el tamaño de la interfaz tumor-huésped será  $N = 1000$  puntos.

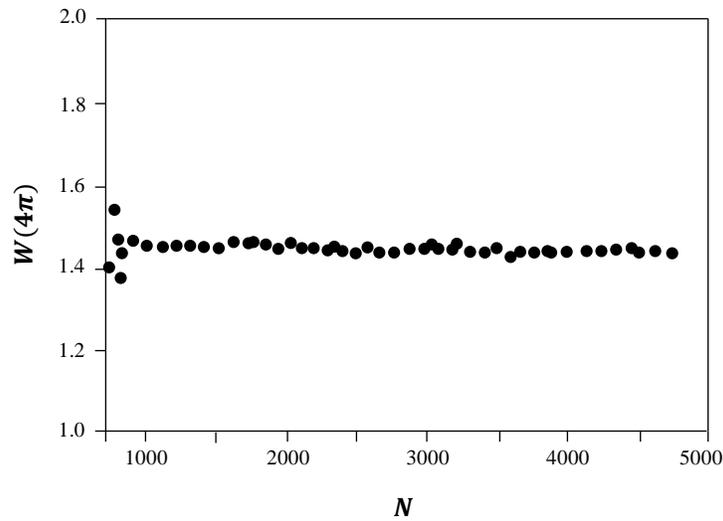


Figura 19. Determinación del umbral del tamaño de la muestra para el cálculo del exponente de rugosidad local  $\alpha_{loc}$ ,  $N$  es el número de puntos en la superficie y  $W(4\pi)$  es el máximo ancho de la interfaz.

Otro artefacto posible es la desviación de la interfaz del tumor-huésped a la forma esférica podría causar grandes variaciones en  $W(4\pi)$ , y por consiguiente también en la evaluación  $\alpha_{loc}$ . Para estimar este efecto,  $W(4\pi)$  fue calculado para la interfaz del tumor-huésped simulada como un elipsoide. Cada interfaz se asumió como una distribución de masa, lo que permite la asociación de un tensor de inercial a esta, calculándose sus valores propios. Como medida para la desviación de una forma esférica, se utilizó la anisotropía tensorial definida a continuación en la ecuación (13), los valores pequeños para la anisotropía corresponden a formas casi esféricas que es la situación ideal para la estimación de  $W$ .

$$\sigma = \left( \frac{(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_1 - \sigma_3)^2}{\sigma_1^2 + \sigma_2^2 + \sigma_3^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (13)$$

donde,  $\sigma_1$ ,  $\sigma_2$  y  $\sigma_3$  son los valores propios asociados al tensor de inercia. La Figura 20 muestra los cálculos de  $W(4\pi)$  para interfaces tumor-huésped simuladas, donde se puede ver que para valores de anisotropía por debajo de 0.7 se vuelve relativamente estable. Si la estimación del  $\alpha_{loc}$  se limita a interfaces tumor-huésped relativamente esféricas, entonces las desviaciones para esta estimación deben ser pequeñas, pues ocurrió para todas las interfaces del tumor-huésped analizadas en este trabajo.

La selección de datos de las imágenes para la estimación de  $\alpha_{loc}$  implica:

- Comenzar con una escala de esfera de muestreo por encima del límite mínimo impuesto por la matriz de imagen (que depende de las condiciones para obtener la imagen).
- Realizar la estimación solo si el número de puntos en la interfaz tumor-huésped está por encima de 1000.
- Restringir los cálculos a interfaces tumor-huésped relativamente esféricas con anisotropía por debajo de 0,7. Finalmente, se calcula el exponente de rugosidad local  $\alpha_{loc}$  mediante análisis de regresión lineal, mediante ecuación (8), aceptando únicamente aquellos resultados que muestren un coeficiente de correlación cuadrático,  $r^2$ , con  $r^2 > 0.99$ .

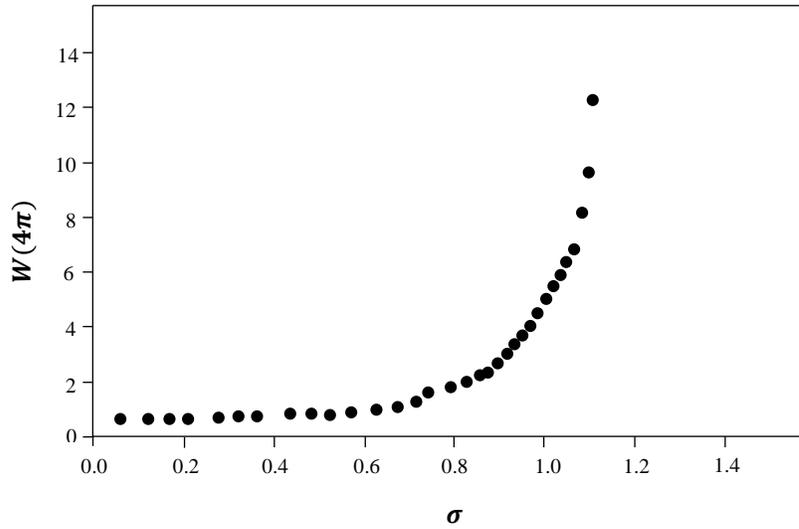


Figura 20. Dependencia de  $W(4\pi)$  con la anisotropía  $\sigma$  de la interfaz del tumor-huésped.

## 9. Resultados y discusión

Un número total de 12 lesiones tumorales de próstata fueron estudiadas. Las cuales fueron clasificadas histológicamente en dos grupos a saber: adenocarcinoma IIC (6 casos) y adenocarcinoma IIB (6 casos). En cada caso, la interfaz del tumor-huésped exhibe geometría fractal caracterizada por un número no entero comprendido en el intervalo 1,93 - 2,01. El exponente de rugosidad local  $\alpha_{loc}$  fue calculado y observándose en cada caso un comportamiento de ley de potencias, con variaciones dentro de cada grupo histológico tal como se muestra en las Figuras 21 y 22, para todos los adenocarcinomas prostáticos estudiados.

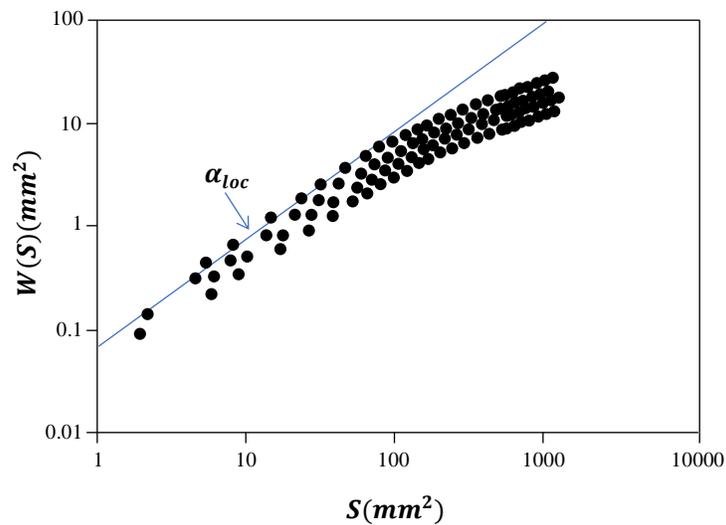


Figura 21. Comportamientos de ley de potencia para adenocarcinomas IIC.

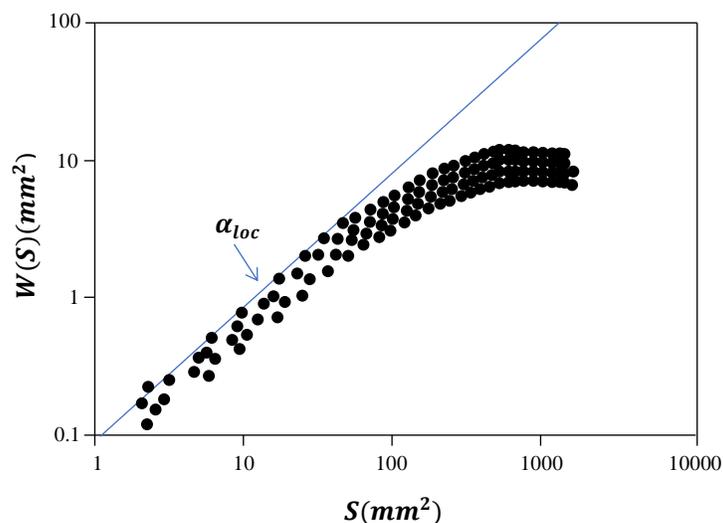


Figura 22. Comportamientos de ley de potencias para adenocarcinomas IIB.

En la tabla 5 se observan los resultados correspondientes a la dimensión fractal,  $d_f$ , y el exponente de rugosidad local,  $\alpha_{loc}$ , para los diferentes grupos histológicos estudiados.

Tipo	Casos	$d_f$	$\alpha_{loc}$	$r^2(d_f)$	$r^2(\alpha_{loc})$
Adenocarcinoma IIC	6	$2.01 \pm 0.01$	$0.96 \pm 0.01$	0.998	0.998
Adenocarcinoma IIB	6	$1.93 \pm 0.02$	$0.88 \pm 0.02$	0.999	0.998

Tabla 5. Tumores humanos. Las interfaces tumor-huésped se caracterizaron por dimensión fractal  $d_f$ , medida por el método de conteo de cajas, y el exponente de rugosidad local  $\alpha_{loc}$ , con sus respectivos errores y coeficientes de correlación cuadráticos.

Utilizando los valores obtenidos para los exponentes de rugosidad  $\alpha_{loc}$ , se puede establecer una posible correlación con la clasificación tumoral como se muestra en la Figura 23.

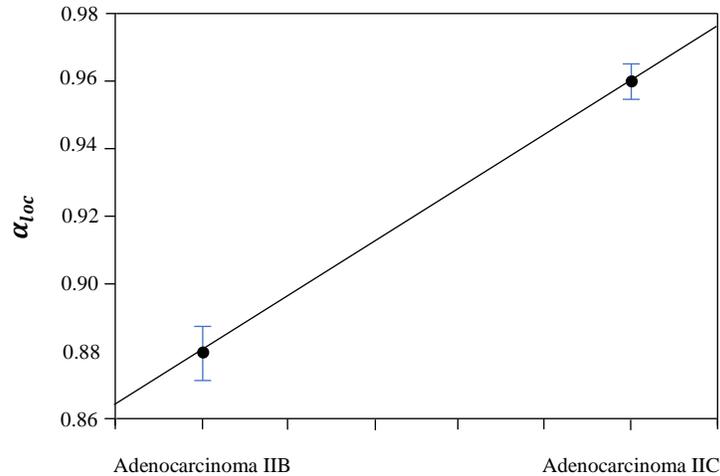


Figura 23. Estadificación de los tumores de próstata según los exponentes de rugosidades locales  $\alpha_{loc}$ .

En la Tabla 5, la interfaz de tumor-huésped presentó geometría fractal caracterizada por una dimensión  $d_f$  en los rangos de  $1,93 \pm 0,02$  y  $2,01 \pm 0,01$  para los casos estudiados. También se puede observar en la Tabla 5 que sólo los adenocarcinomas en estadio IIC cumplen con la característica de un modelo de crecimiento balístico, ya que la sumatoria de la dimensión fractal y el exponente de rugosidad local generan la dimensión euclidiana donde la lesión está imbuida [33,46,47]. La Tabla 5 también muestra los valores medios de  $\alpha_{loc} = 0,96 \pm 0,01$  para adenocarcinoma IIC y para adenocarcinoma IIB  $\alpha_{loc} = 0,88 \pm 0,02$  que es consistente con el valor obtenido por Brú A, et al (2003) [8]. Las comparaciones entre los valores de los exponentes de rugosidad local críticos para todos los diferentes grupos histológicos muestran diferencias significativas para los tumores [17]. A partir del análisis de la Tabla 5, existe una posible correlación entre el grado tumoral y el exponente de rugosidad local,  $\alpha_{loc}$ , que puede ser utilizado para estimar el grado de malignidad de dichas lesiones.

# 10. Conclusiones

En este trabajo, se utilizó el análisis de escalamiento y el algoritmo cuántico de clúster para el procesamiento in vivo de tumores de próstata utilizando imágenes de resonancia magnética, donde se analizaron los diferentes tipos de adenocarcinomas IIB y IIC de acuerdo con la morfología de la interfaz de las lesiones o tumor-huésped, determinando así las propiedades geométricas presentes como la dimensión fractal y el exponente crítico de la rugosidad local. Los resultados muestran un buen acuerdo con algunos reportados en la literatura de trabajos in vitro e in vivo. [8,17,48]. También se analizó la relación entre el exponente de rugosidad y la dimensión fractal, cuya suma aritmética para el caso de adenocarcinomas IIC corresponde al tipo de crecimiento balístico [49].

La interfaz del tumor-huésped aumenta a medida que la lesión se vuelve más agresiva, un hecho que se refleja en los exponentes de rugosidad local. Las variaciones del exponente de rugosidad local encontradas dentro de los tumores estudiados, seguramente estarían asociados a la parte histológica donde se hospeda y crece el tumor.

# 11. Bibliografía

- [1] T. Noreña, E. Romero. 2013. Comprensión de imágenes médicas. *Biomédica*, 33: 137-51.
- [2] Consenso basado en evidencia. Indicadores de gestión de riesgo en pacientes con cáncer de próstata en Colombia. 2017. Disponible en: [www.cuentadealtocosto.org](http://www.cuentadealtocosto.org)
- [3] Cáncer de próstata una guía ESMO para pacientes. 2018. Copyright. Disponible en: [www.esmo.org](http://www.esmo.org)
- [4] <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
- [5] A. Brú, S. Albertos, J.M López, and I. Brú. 2004. *Physical Review Letters*, 92(238101).
- [6] A. Brú, J. Pastor, I. Brú, S. Melle, and C. Berenguer. 1998. Super-Rough Dynamics on Tumor Growth. *Physical Review Letters*, 81: 4008–4011.
- [7] Kristin R. Swanson, Lawrence D. True, Daniel W. Lin, Kent R. Buhler, Robert Vessella, and James D. Murray. 2001. A Quantitative Model for the Dynamics of Serum Prostate-Specific Antigen as a Marker for Cancerous Growth. *American Journal of Pathology*, 158: 2195–2199.
- [8] A. Bru., S. Albertos, J. Subiza, J. Garcia Asenjo, and I. Bru. 2003. The Universal Dynamics of tumor growth. *Biophysical Journal*, 85: 2948–296.
- [9] Miguel Martín Landrove y Damián Pereira. 2008. Propiedades Fractales y Exponentes Críticos en Tumores. *Ciencia*, 16: 203–207.
- [10] Silvia A. Menchon. 2007. Un Modelado De Las Diversas Etapas Del Crecimiento Del Cáncer y De Algunas Terapias Antitumorales, Universidad Nacional De Córdoba.
- [11] R. López, A. Ayache, N. Makni, P. Puech, A. Villers, S. Mordon, N. Betrouni. 2010. Prostate cancer characterization on MR images using fractal features. *Medical Physics*, Vol. 38, No 1.
- [12] Miguel Martín Landrove y Francisco Torres Hoyos. 2013. Geometría Del Crecimiento De Lesiones Tumorales en Cerebro. *Revista de la Facultad de Ingeniería U.C.V.*, 28: 79-88.

- [13] J. Garcia, A. Canejero, C. Hurtado, E. Rebenaque, D. Parada, E. Serrano and J. Abreu De Con. 2014. Utilidad de la biopsia guiada cognitivamente por resonancia magnética multiparamétrica para diagnosticar la lesión dominante del cáncer de próstata. *Radiología*, 57: 428–433.
- [14] Carlos Alberto Rodríguez y Héctor Fernando Cancino. 2016. Segmentación de Imágenes de Resonancia Magnética Adquiridas Mediante Secuencias IVIM para Identificar Tejido Sano de Tejido Canceroso en Prostata (Tesis de Maestría). Universidad Distrital Francisco José de Caldas.
- [15] J. Rodríguez, M. Sánchez, F. Barrios, Y. Soracipa. 2017. Euclidian and fractal geometry applied to the diagnosis of lesions from cervical cells. *Revista U.D.C.A Actualidad & Divulgación Científica* 20 (1): 13 – 21.
- [16] N. Gholizadeha, P. Greerb, J. Simpsonb, J. Denhamb, Peter Laud, J. Dowlingf, H. Hondermarckg, S. Ramadana. 2019. Characterization of prostate cancer using diffusion tensor imaging: A new perspective. *European Journal of Radiology*, 110: 112–120.
- [17] F. Torres, M. Landrove, R. Baena, J. Vergara, J. Causil. 2019. Study of cervical cancer through fractals and a method of clustering based on quantum mechanics. *Applied radiation and isotopes*, 150: 182-191.
- [18] N. Ramírez, L. Aparicio, C. Pérez. 2020. Measurement on MRI for prostate cancer diagnosis, *Visión Electrónica*, Vol. 14, No. 2, pp. 196-206.
- [19] Francisco Torres Hoyos. 2011. Estudio in vivo de la dinámica del crecimiento tumoral cerebral mediante el análisis de escalamiento. Tesis Doctoral. Universidad Simón Bolívar.
- [20] Alfredo Polo Rubio. 2007. Modelos clínico-dosimétricos predictivos del control bioquímico del cáncer de próstata órgano-confinado tratado mediante implantes radiactivos permanentes. Universidad de Barcelona.
- [21] M. Pow-Sang, V. Destefano, J. Astigueta, Octavio Castillo, J. Gaona, F. Santaella y R. Sotelo. 2009. Cáncer de próstata en Latinoamérica. *Actas Urol Esp*, 33.
- [22] American Cancer Society. Prostate Cancer Stages [En línea]. 2016. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detectiondiagnosis-staging/staging.html>

- [23] Boletín de información técnica especializada de la Cuenta de Alto Costo. 2018. Vol. 4, N° 10. Bogotá DC.
- [24] S. Das Sarma, S.V. Ghaisas, and J. M. Kim. 1994. Kinetic Super-Roughening and Anomalous Dynamic Scaling in Nonequilibrium Growth Models. *Phys. Rev. E*, 49: 122
- [25] Cáncer de próstata. Una guía práctica. Asociación española contra el cáncer. 2004. Disponible en: [www.aecc.es](http://www.aecc.es)
- [26] <https://www.fairview.org/patient-education/87096>
- [27] Nuevos horizontes en el diagnóstico del cáncer de próstata. Sociedad española de radiología médica. Disponible en: [www.seram.es](http://www.seram.es)
- [28] Cáncer de próstata. B. Orosco. Centro de urología avanzada. Disponible en: [https://www.academia.edu/5103217/CA\\_DE\\_PROSTATA\\_MONO](https://www.academia.edu/5103217/CA_DE_PROSTATA_MONO)
- [29] <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/acerca/que-es-cancer-de-prostata.html>
- [30] <https://resonanciafac.blogspot.com/2019/05/rmn-de-la-prostata.html>
- [31] H. García, J. Zapata, and A. Sánchez. 2018. Una mirada global y actualizada del cáncer de próstata. *Revista de la facultad de medicina*. Vol. 66 No. 3: 429-37.
- [32] <https://es.slideshare.net/EmmanuelOrtega/fractales-y-analisis-fractal> consultada 16-08-2019
- [33] A.L. Barabasi and H.E. Stanley, *Fractal Concepts in Surface Growth*, Cambridge University Press, Cambridge, England, 1995.
- [34] M. Mandelbrot. *Fractal Geometry of Nature*. Freeman, San Francisco, 1982.
- [35] Yépez. B, César. A. 2012. Evaluación del análisis multifractal de datos sísmicos para la caracterización de yacimientos. Tesis. Universidad central de Venezuela. Caracas.
- [36] Rixy Johana Plata Villamizar. 2015. Extracción de los parámetros de crecimiento tumoral mediante un modelo de proliferación-invasión. Tesis. Universidad Central de Venezuela.

- [37] A. Alfaro, I. Sipirán. Diseño de un algoritmo de segmentación de imágenes aplicando el funcional de Mumford-Shah para mejorar el desempeño de los algoritmos clásicos de segmentación. Tesis. Universidad Nacional de Trujillo.
- [38] <http://voxelart.blogspot.com/> consultada 16-08-2019.
- [39] Procesamiento de imágenes. Nicolas Aguirre Dobernack. [en línea]. Disponible en: [http://bibing.us.es/proyectos/abreproy/12112/fichero/Documento\\_por\\_capitulos%252F3\\_Cap%C3%ADtulo\\_3.pdf](http://bibing.us.es/proyectos/abreproy/12112/fichero/Documento_por_capitulos%252F3_Cap%C3%ADtulo_3.pdf)
- [40] E. Neri, D. Caramella, C. Bartolozzi. (2007). “Image Processing In Radiology: Current Applications”. Springer. Recomendaciones Capítulo 5: Conclusiones Y Recomendaciones. Sección 5.2.
- [41] Procesamiento digital de imágenes. Francisco Javier Ortiz Zamora. [en línea]. Disponible en: [https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/10053/5/Ortiz-Zamora-Francisco-Gabriel\\_4.pdf](https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/10053/5/Ortiz-Zamora-Francisco-Gabriel_4.pdf)
- [42] Procesamiento digital de imágenes. Capítulo 2. [en línea] Disponible en: [http://catarina.udlap.mx/u\\_dl\\_a/tales/documentos/mel/gonzalez\\_g\\_ra/capitulo2.pdf](http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/mel/gonzalez_g_ra/capitulo2.pdf)
- [43] M. Landrove, F. Torres, A. Rueda. 2019. Complexity of brain tumor. *Physica A*, 537: 122696
- [44] Demirkaya O, Asyali M H y Sahoo P K 2008 *Procesamiento de imágenes con MATLAB: aplicaciones en medicina y biología* (CRC Press)
- [45] R. Sedivy and W. Klin. *Wochenschr*, 108:547, 1996.
- [46] Ben-Avraham D y Havlin S 2000 *Difusión y reacciones en fractales y sistemas desordenados* (Cambridge university press)
- [47] Feder J 1988 *Fractales* (Boston, MA: Springer US)
- [48] Lozano A 2013 Tuning the brain *Scientis* 27 33–7
- [49] Vicsek T 1990 Multifractals de masa *Phys. A Stat. Mech. su Appl.* 168 90–7