

Sistema para asistencia visual en microscopía digital dirigida a citología

Trabajo Terminal No. ____-____

Alumnos: *Maya Franco David

Directores: Rosas Trigueros Jorge Luis, Palma Orozco Rosaura

*dmayaf1400@alumno.ipn.mx

Resumen – En la Medicina, más precisamente en la rama de la Citología, existe alrededor de un 50% de falsos positivos en el diagnóstico de enfermedades o patologías físicas. En este Trabajo Terminal se propone desarrollar un sistema que permita visualizar a través de una imagen digital infrarroja de una muestra citológica las células, el tipo o clasificación de cada una y el conteo de éstas. Este desarrollo se basará en la implementación de técnicas de procesamiento de imagen, como son detección de bordes y filtros de imagen, así como técnicas de caracterización de imagen y conteo de objetos.

Palabras clave – Bioinformática, Geometría Computacional, Procesamiento de Imágenes, Sistema Embebido, Matemáticas Avanzadas

1. Introducción

En la Medicina, el mundo microscópico es muy importante debido al análisis visual de células y microorganismos, tal es la importancia que el campo de la Citología lo ocupa como herramienta principal y en México es uno de los métodos más usados para detección de cáncer cérvico uterino y análisis de sangre [1, 2].

Al observarse que los tiempos de análisis de una muestra biológica son de varios minutos e incluso horas y que el porcentaje de certeza diagnóstica es de alrededor de 50% [3], se pensó en desarrollar un sistema que obtenga una imagen infrarroja de una muestra citológica. Con esta imagen se hará un procesamiento donde se obtendrán los bordes de las células y sus componentes. Usando esta nueva información para identificar qué tipo de células tenemos en la muestra y contar aquellas que sean capturadas en la imagen de la muestra citológica. Esto con la finalidad de explorar una nueva alternativa para apoyar el diagnóstico basado en análisis citológico.

En la actualidad, los sistemas que asisten a médicos en la Citología son los sistemas WSI (Whole Slide Imaging). Estos producen una imagen escaneada de una muestra que se genera a través de la unión de varias imágenes más pequeñas de ésta, así generando una imagen de alta resolución de la muestra entera, la cual se puede compartir a través de internet. Y se ocupan con diferentes tecnologías, desde rayos X, hasta muestras obtenidas con un microscopio con una cámara digital [4]. Este procedimiento se ha complementado en los últimos años con el uso de microscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR), dando paso a una reducción en la carga y el tiempo de adquisición de datos en alrededor de un 90% en la espectrometría para la identificación de tejidos [5].

En las últimas dos décadas, los usos de la espectrometría infrarroja han cobrado un gran auge en investigaciones químicas y biológicas a través de la clasificación de señales en conjunto al análisis de Fourier para caracterizar compuestos, puesto a que estos reaccionan de una forma única a diversos rangos de frecuencia [6]. Y desde hace algunos años se han estudiado las imágenes infrarrojas capturadas con varios rangos de ancho y longitud de onda infrarroja para hacer una distribución química que permita al usuario ver cómo están ubicados los compuestos de la muestra y seleccionar el que sea de interés [7].

La intención de usar imágenes infrarrojas es acercarnos a este tipo de análisis, sin embargo, por el equipo tan especializado que se ocupa, tan solo se hará uso del conocimiento de que hay interacciones únicas entre la luz infrarroja y los compuestos químicos que nos puede dar una mejor visibilidad sin necesidad de entintar las muestras, ahorrando así en estos materiales. Teniendo como enfoque principal el descubrimiento de los beneficios de usar una imagen infrarroja con una sola longitud de onda y una cámara infrarroja. Que si bien, puede no dar tantos datos útiles como con una espectrometría, puede ser de gran utilidad para el análisis en tiempo real de una muestra citológica.

Una vez conocidos los sistemas actuales que se acercan a este trabajo, se muestra a continuación una tabla comparativa con algunas características clave del sistema.

Tabla 1. Comparación de sistemas y trabajos existentes.

	Uso de rango de luz infrarrojo	Espectrometría de rayos X	Identificación de células automática	Especialización	Costo Aproximado
Espectrómetro infrarrojo [8]	X			Análisis de Compuestos Químicos	Más de 20,000 MXN
LUMOS II [9]	X	X		Análisis de Compuestos Químicos	Requiere cotización especial.
Sistema WSI (MicroVisioneer) [10,11]			Con módulo aparte	Medicina General	Más de 70,000 MXN
Identificador de células en imágenes tomadas de la citología exfoliativa cervicouterina utilizando redes neuronales [12]			X	Citología	No se menciona.
Sistema para asistencia visual en microscopía digital dirigida a citología	X		X	Citología	Raspberry Pi: 950 MXN Cámara infrarroja: 750 MXN Filtros infrarrojos: 850 MXN Microscopio: 4 000 MXN Total: 6 550 MXN

Con esto, tenemos la información necesaria para continuar con este protocolo comprendiendo la problemática y el contexto en que se desenvuelve.

2. Objetivo

Desarrollar un sistema para la identificación y cuenta de células en una imagen infrarroja de una muestra citológica mediante la detección de bordes y procesamiento de imagen.

3. Justificación

En México la certeza diagnóstica de la Citología es de alrededor del 50% [3], por lo que se desarrollará un sistema que procese imágenes infrarrojas con formato de bitmap con 3 colores y un tamaño de 2560 por 1920 pixeles, obtenidas por una cámara desde un sistema embebido con un filtro infrarrojo que permita explorar la tecnología infrarroja para su uso en el análisis citológico. El procesamiento de imagen que se implementará es la detección de bordes por bloques y clasificación de células con base a la forma de estos bordes y sus componentes internos, para posteriormente contar y obtener el número de cada tipo de célula encontrado.

El sistema embebido es requerido para el control de la cámara infrarroja y enviar las imágenes al sistema de procesamiento. Se ocuparía una computadora aparte para el sistema de procesamiento debido a que el índice de aceptación y adaptación es mayor en computadoras de escritorio y laptops que un sistema embebido como es el caso de una tarjeta Raspberry Pi.

De este modo, podemos sentar las bases de la tecnología que permita dotar a médicos no especialistas y estudiantes de Citología de infraestructura accesible y desarrollada en nuestro país para visualizar una muestra citológica con la posibilidad de mejorar el diagnóstico de pacientes en México.

Otra de las intenciones de este trabajo es la investigación y descubrimiento de las ventajas o beneficios que puede traer el hecho de usar una imagen infrarroja con al menos una longitud de luz infrarroja, que en este caso será de 850 nm (longitud de luz más utilizada comercialmente, con lo cual es asequible para este proyecto).

El equipo con que se cuenta actualmente para este proyecto es una tarjeta de desarrollo Raspberry Pi 3 B + para la obtención y el preprocesamiento de imágenes, una cámara infrarroja OV5647 para la captura de imágenes, filtros infrarrojos Neewer de 720nm, 760nm, 850nm y 950nm; siendo el equipo en que falta invertir un microscopio compuesto AmScope con aumento x100 (sujeto a cambios) y aceite de inmersión. Y para la comprobación del funcionamiento del sistema se hará uso de imágenes citológicas de cáncer de cérvix y de sangre tomadas del sitio Pathology Outlines, así como muestras citológicas propias.

Para este proyecto se implementarán los conocimientos adquiridos en la carrera de Ingeniería en Sistemas Computacionales, específicamente en las asignaturas de Geometría Computacional, Bioinformática, Sistemas Embebidos, Análisis de Algoritmos, Estructura de Datos, Ingeniería de Software, Matemáticas Avanzadas y Álgebra Lineal.

4. Productos o Resultados esperados

A continuación, se presentan los componentes de este proyecto que se esperan como resultado y una breve descripción del comportamiento o acciones de cada módulo (Figura 1).

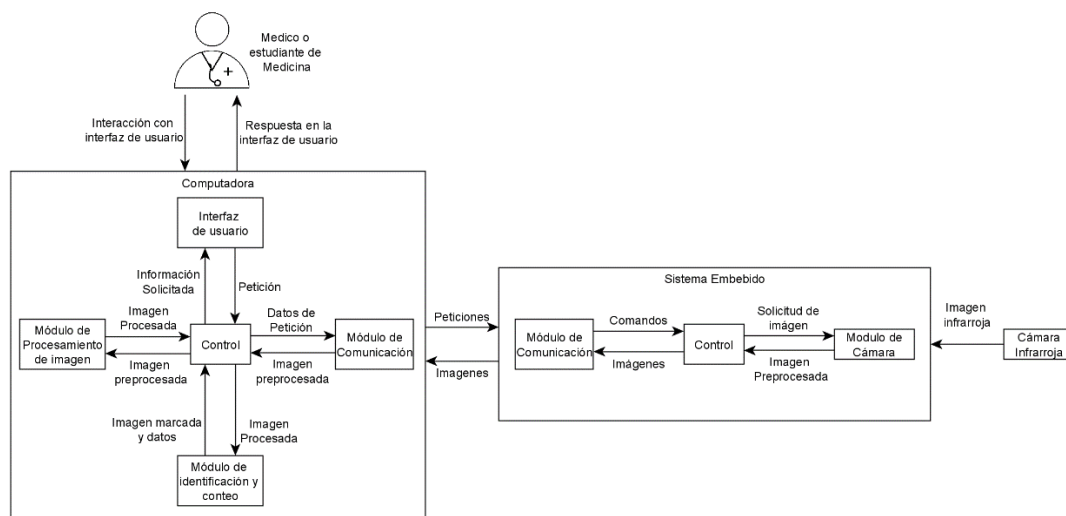


Figura 1. Módulos del sistema que se esperan como resultado del proyecto.

Cámara Infrarroja: es la cámara OV5647 que obtendrá las imágenes para su análisis.

Módulo de Cámara: prepara las imágenes obtenidas por la cámara infrarroja para poder ser procesadas adecuadamente con un formato bitmap de 3 canales de color y resolución mínima de 1080x1920 hasta 2560 x1920 pixeles.

Control (Sistema Embebido): es el programa principal o núcleo del sistema embebido que estará recibiendo las peticiones procesadas por el módulo de comunicación y realizando las correspondientes acciones con los otros módulos.

Módulo de Comunicación: en ambos casos se refiere a los módulos que gestionaran la transferencia de datos de las peticiones y respuestas con imágenes.

Control (Computadora): es el programa principal que gestionará todas las acciones que sean solicitadas por el médico o estudiante a través de la interfaz de usuario.

Interfaz de usuario: es el módulo correspondiente a la interfaz gráfica donde el usuario visualiza toda la información que proporcione el sistema al responder sus peticiones generadas por controles gráficos (botones, sliders, entre otros).

Módulo de procesamiento de imagen: en este módulo se realizan los procesamientos de obtención de bordes y filtrados de imagen (erosión, sombrero, operaciones gaussianas, entre otros) para su futuro procesamiento.

Módulo de Identificación y Conteo: este módulo se realizan operaciones de caracterización sobre la imagen procesada para obtener una clasificación de células y el conteo de estas.

De forma física se esperan los siguientes productos:

- El código del sistema
- La documentación técnica
- Documentación requerimientos de hardware
- Manual de instalación del sistema embebido
- Manual de usuario del sistema

5. Metodología

Este proyecto usará MÉTRICA v3, la cual es una metodología que nos ofrece un instrumento para sistematizar las actividades que dan soporte al ciclo de vida del software. Entre los objetivos que permite alcanzar está el proporcionar o definir Sistemas de Información que ayuden a conseguir los fines de la Organización, definiendo un marco estratégico para su desarrollo; también nos dota de productos de software que satisfagan las necesidades de los usuarios dando mayor importancia al análisis de requisitos; aumenta la capacidad de adaptación y tiene en cuenta la reutilización; facilita el entendimiento y comunicación entre los roles de cada participante; de misma forma facilita la operación, mantenimiento y uso de los productos de software obtenidos.

MÉTRICA contempla el desarrollo de Sistemas de Información para tecnologías actuales y aspectos de gestión para asegurar el cumplimiento de calidad, coste y plazos. Para este proyecto se hará uso de la adaptabilidad, flexibilidad y sencillez de MÉTRICA, también se hará énfasis en la división de procesos acorde a la entrada-transformación-salida que se produce en cada división del ciclo de vida del proyecto. Esto sin dejar atrás las técnicas y prácticas que se emplean en su obtención.

Se usará el enfoque de desarrollo estructurado de esta metodología, donde también tomaremos exclusivamente los procesos que son dirigidos al desarrollo, dejando de lado la planeación, estudio de viabilidad y los procesos de mantenimiento. Con lo que nos enfocaremos en los siguientes procesos con sus respectivas actividades, tareas y técnicas:

- Análisis del Sistema de Información (ASI)
 - Definición del sistema: esto se relaciona directamente con Documentación de requerimientos de Hardware, la documentación técnica del sistema.
 - Establecimiento de Requisitos: que se relaciona con la figura 1, junto a las funciones y características del sistema
 - Elaboración del Modelo de Datos: relacionado con los datos que se observan en las flechas de la figura 1.
 - Elaboración del Modelo de Procesos: cuya relación se observa en los módulos que engloban un conjunto de funciones más específicas para cada entrada y salida.
 - Definición de interfaces de usuario: que refiere a la estructura que tendrá la interfaz de usuario que se especifica en la figura 1.
- Diseño del Sistema de Información (DSI)
 - Definición de la Arquitectura del Sistema: la cual nos permitirá aterrizar mejor los bloques necesarios y propiedades más específicas que la que se muestra en la figura 1.
 - Diseño de la Arquitectura de Módulos del Sistema: que nos permitirá concretar o mejorar la arquitectura de los módulos propuestos en la figura 1.
 - Diseño Físico de Datos: esta actividad nos permite definir de una forma más concreta las estructuras de los datos que se intercambian entre los módulos de sistema.
 - Establecimiento de Requisitos de Implantación: nos permitirá establecer las características mínimas necesarias del entorno de ejecución o implantación para que el proyecto pueda funcionar de forma adecuada.
- Construcción del Sistema de Información (CSI)
 - Preparación del Entorno de Generación y Construcción: con base a lo analizado y las herramientas que se consideran se prepara todo el entorno para poder programar y construir el sistema.

- Generación del Código de los Componentes y Procedimientos: una vez el entorno está listo para desarrollar, se procede a codificar con base a cada uno de los modelos inicialmente obtenidos.
 - Ejecución de las Pruebas Unitarias: se crean pruebas para las diversas funciones y procesos del sistema, obteniendo como resultado posibles áreas de mejora o incluso fallos no previstos, pero corregibles en el tiempo asignado para la actividad.
 - Ejecución de las Pruebas de Integración: se verifica y valida que los módulos trabajen en conjunto sin mayor problema, de forma análoga a las pruebas unitarias, se recopila información para la mejora o corrección del sistema.
 - Pruebas de Implantación del Sistema: junto al análisis de la implantación, se procede a recopilar información sobre el comportamiento del sistema en el entorno de despliegue planeado y una vez más hacer los ajustes necesarios.
- Implantación y Aceptación del Sistema (IAS)

De las cuales se eligieron actividades adaptadas al proyecto y el enfoque estructurado.

Para la programación se hará uso de las herramientas NANO y VIM para edición de archivos de configuración del sistema embebido, así como la creación de segmentos de código particulares. Y se ocupará el entorno de desarrollo integrado Eclipse para generar el código del sistema.

6. Cronograma

Actividad	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Definición del Sistema (ASI)											
Establecimiento de Requisitos (ASI)											
Elaboración del Modelo de Datos (ASI)											
Elaboración del Modelo de Procesos (ASI)											
Definición de Interfaces de Usuario (ASI)											
Definición de la Arquitectura del Sistema (DSI)											
Diseño de la Arquitectura de Módulos del Sistema (DSI)											
Diseño Físico de Datos (DSI)											
Establecimiento de Requisitos de Implantación (DSI)											
Evaluación de TT I											
Preparación del Entorno de Generación y Construcción (CSI)											
Generación del Código de los Componentes y Procedimientos (CSI)											
Ejecución de las Pruebas Unitarias (CSI)											
Ejecución de las Pruebas de Integración (CSI)											
Pruebas de Implantación del Sistema (IAS)											
Generación de Manual de Usuario											
Generación de Reporte Técnico											
Evaluación TT II											

7. Referencias

- [1] D. K. Toumeh, et al., *Prevención y detección oportuna del cáncer cérvico uterino en el primer nivel de atención*, México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011. [Online] Available: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/146GER.pdf>
- [2] J. M. M. Jiménez, *Pregrado de Hematología*, Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia, 2017.
- [3] M. F. S. Nava, et al., “Certeza diagnóstica de la colposcopia, citología e histología de las lesiones intraepiteliales del cérvix”, *Rev Invest Med Sur Mex*, vol. 20, no. 2, pp. 95-99, junio 2013. [Online] Available: <http://www.medicasur.org.mx/pdf-revista/RMS132-AO02-PROTEGIDO.pdf>
- [4] M. G. Hanna, et al., “Whole slide imaging equivalency and efficiency study: experience at a large academic center”, *Mod Pathol*, no. 32, pp. 916-928, febrero 2019. [Online] Available: <https://www.nature.com/articles/s41379-019-0205-0.pdf>
- [5] J.-H. Rabe, et al., “Fourier Transform Infrared Fourier Transform Infrared Microscopy Enables Guidance of Automated Mass Spectrometry Imaging to Predefined Tissue Morphologies.”, *Nature*, vol. 313, no. 8, pp. 11, enero 2018. [Online] Available: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-18477-6.pdf>
- [6] G. Bellisola and C. Sorio, “Infrared spectroscopy and microscopy in cancer research and diagnosis”, *Am J Cancer Res*, vol. 2, no. 1, pp. 21, enero 2012. [Online] Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236568/>
- [7] G. Barraza-Garza, et al., “La microespectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIRM) en el estudio de sistemas biológicos”, *Rev. Latinoam. de química*, vol. 41, no. 3, pp. 24, diciembre 2013. [Online] Available: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-59432013000300001
- [8] Anton Paar (2021), Análisis FTIR. [Online] Available: https://www.anton-paar.com/co-es/productos/grupo/analisis-ftir/?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=MX_FTIR_ES&utm_content=C-00040364&gclid=CjwKCAjwgOGCBhAIEiwA7FUXktWsP8Is7Tr6bK685qL8gzdqlTByv7b5H-eE05q6OD6ZaomPp_m7kRoC3o0QAvD_BwE
- [9] Bruker (2021), LUMOS II. [Online] Available: <https://www.bruker.com/content/bruker/int/en/products-and-solutions/infrared-and-raman/ft-ir-microscopes/lumos-ii-ft-ir-microscope.html>
- [10] Microvisioneer (2020), Manual Whole Slide Imaging TELEMICROSCOPY STARTER PACKAGE. [Online] Available: <https://www.microvisioneer.com/telemicroscopy>
- [11] BioImager (2011-2021), Whole Slide Imaging Software of MicroVisioneer. [Online] Available: <https://www.bioimager.com/product/whole-slide-imaging-software-of-microvisioneer/>
- [12] D. f. M. Silva, Identificador de células en imágenes tomadas de la citología exfoliativa cervicouterina utilizando redes neuronales artificiales, México, Instituto Politécnico Nacional UPIITA, 2007. [Online] Available: <https://tesis.ipn.mx/bitstream/handle/123456789/13851/Identificador%20de%20celulas%20en%20imagenes%20tomadas%20de%20la%20citologia.pdf?sequence=3&isAllowed=y>

8. Alumnos y directores

Maya Franco David. – Alumno de la carrera de Ingeniería en Sistemas Computacionales en ESCOM, Especialidad Sistemas Computacionales, Boleta: 2015090443, Tel. 5534755722, email: dmayaf1400@alumno.ipn.mx

Firma: 

CARÁCTER: Confidencial
FUNDAMENTO LEGAL: Artículo 11 Fracc. V y Artículos 108, 113 y 117 de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.
PARTES CONFIDENCIALES: Número de boleta y teléfono

Jorge Luis Rosas Trigueros. - Dr. En Biotecnología por el IPN (2012). M en C. en Ing. Eléctrica por la Universidad de Texas A&M en College Station, Estados Unidos (2002), es Ing. en Sistemas Computacionales por la Escuela Superior de Cómputo del IPN (1998). Actualmente es profesor Titular en ESCOM y sus áreas de interés son: Modelado y Simulación Molecular, Bioinformática y Graficación, e-mail: jlrosas@ipn.mx

Firma: _____

Rosaura Palma Orozco. - Dra. En Tecnología Avanzada, IPN (2012). M en C. en Matemáticas por el CINVESTAV, es Ing. en Sistemas Computacionales por la Escuela Superior de Cómputo del IPN (1998). Actualmente es profesora Titular en ESCOM y sus áreas de interés son: Modelado y Simulación de Sistemas, Biología Sintética y Optimización Combinatoria, e-mail: rpalma@ipn.mx

Firma: _____

De: Aviso académico

Enviado: miércoles, 2 de junio de 2021 06:16 p. m.

Para: David Maya Franco

CC: Jorge Luis Rosas Trigueros

Asunto: Re: Confirmación de Aprobación de Protocolo

Estimado Estudiante,

Acuso de recibido y apruebo el envío del protocolo.

Saludos cordiales

El mié, 2 jun 2021 a las 17:49, David Maya Franco (<dmayaf1400@alumno.ipn.mx>) escribió:

Buen día, envío este correo para obtener el acuse de recibido y aprobado sobre el protocolo:

Sistema para asistencia visual en microscopía digital dirigida a citología

Muchas gracias.

Enviado desde [Correo](#) para Windows 10

--

Firmado por Dra. Rosaura Palma

Laboratorio Transdisciplinario de Investigación en Sistemas Evolutivos

LaTrISE-SEPI-ESCOM-IPN

De: Jorge Luis Rosas Trigueros
Enviado: miércoles, 2 de junio de 2021 06:19 p. m.
Para: David Maya Franco; recweb2
Asunto: RE: Confirmación de Aprobación de Protocolo

Estimado Estudiante,

Acuso de recibido y apruebo el envío del protocolo.

Atentamente,

Dr. Jorge Luis Rosas Trigueros
Laboratorio Transdisciplinario de Investigación en Sistemas Evolutivos
LaTriSE-SEPI-ESCOM-IPN

De: David Maya Franco <dmayaf1400@alumno.ipn.mx>
Enviado: miércoles, 2 de junio de 2021 17:49
Para: recweb2 <recweb2@gmail.com>; Jorge Luis Rosas Trigueros <jlrosas@ipn.mx>
Asunto: Confirmación de Aprobación de Protocolo

Buen día, envío este correo para obtener el acuse de recibido y aprobado sobre el protocolo:

Sistema para asistencia visual en microscopía digital dirigida a citología

Muchas gracias.

Enviado desde [Correo](#) para Windows 10