**Capítulo 1**

**Introducción**

* 1. **Objetivo**

El objetivo de este trabajo es el desarrollo de una metodología para el análisis de imágenes de ultrasonido que provean al médico herramientas útiles en la identificación de tumores de mama en 2D y 3D. La metodología consiste en un sistema completo que va desde la adquisición digital de imágenes de ultrasonido, hasta la generación de mallas mediante la segmentación de la piel, tumor y tejido sano en las imágenes, las cuales pueden ser utilizadas en diversas aplicaciones como:

* Diagnóstico de tumores de mama.
* Asistencia en la toma de biopsias y lumpectomias de tumores de mama.
* Simulación de biopsias para el entrenamiento de residentes médicos.
* Asistencia en la palpación instrumentada de tumores de mama.

Este estudio se enfoca en aplicaciones relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de tumores de mama; sin embargo, los métodos aquí propuestos pueden ser utilizados en otros procedimientos médicos de mínima invasión en los cuales esté involucrado el uso de ultrasonido.

**1.2 Tumores de mama y el uso del ultrasonido**

El cáncer de mama esta entre las causas más comunes de muerte por cáncer hoy en día y es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. En 2005 se reportaron 519 000 muertes debido a este padecimiento, indicando que una de cada 100 muertes a nivel mundial se atribuye a el padecimiento de cáncer de mama [1]. Por esta razón el diagnóstico temprano del cáncer de mama es de vital importancia para tener un buen pronóstico para el paciente; la Fundación Canadiense de Cáncer de Mama afirma que un número significativo de muertes y discapacidades causadas por el cáncer de mama se pueden evitar mediante una detección temprana y un tratamiento adecuado [2].

Un tumor maligno es un grupo de células cancerígenas que pueden invadir el tejido que las rodea o esparcirse a áreas lejanas en el cuerpo. El cáncer de mama es un tumor maligno que inicia en las células de la mama, esta enfermedad ocurre principalmente en mujeres, pero los hombres también pueden padecer de este tipo de cáncer. Las etapas tempranas de este padecimiento no presentan síntomas, los tumores que se detectan cuando ya se han presentado síntomas tienden a ser de mayor tamaño y es más probable que estos se hayan esparcido más allá de la mama. El tamaño del tumor y que tanto se ha esparcido son los factores más importantes para predecir el pronóstico del paciente [3]. Diversas técnicas para el diagnóstico temprano de tumores de mama se han utilizado, como la toma de biopsias, el estudio de mamografías e imágenes de ultrasonido.

La toma de biopsia estereotáctica es el método con mayor exactitud para el diagnóstico de cáncer de mama [4]. Este procedimiento consiste en comprimir la mama entre dos placas, una de estas contiene un marco estereotáctico el cual es usado para guiar una aguja hacia la lesión para extraer una porción del tejido para ser evaluado patológicamente en un laboratorio. Sin embargo, este procedimiento tiene ciertas desventajas:

* Es incómodo y doloroso para el paciente, ya que el seno tiene que ser fuertemente comprimido para evitar en cierto grado el desplazamiento del tejido en el momento de la inserción de la aguja.
* El médico hace uso de una mamografía para guiarse durante el procedimiento, lo cual implica que el paciente sea expuesto a altos niveles de radiación, haciendo de este un procedimiento más invasivo.

El ultrasonido es una técnica de imagenología de mínima invasión en comparación a otras modalidades, como la mamografía, ya que no se expone al paciente ni al médico a radiaciones ionizantes. Las principales ventajas del ultrasonido son:

* Visualización en tiempo real de la anatomía del paciente.
* Accesibilidad a una gran parte de la anatomía del paciente.
* Multidireccional.
* Bajo costo.

La toma de biopsias guiadas por ultrasonido hace uso de estas ventajas para reducir los inconvenientes de la toma de biopsias esterotacticas antes mencionados. Esta modalidad se ha convertido en una alternativa confiable a la toma de biopsias estereotáctica, ya que el médico puede visualizar en tiempo real la anatomía del paciente y la aguja de biopsia para guiarla hacia la lesión .El confort del paciente es mayor en comparación con la toma de biopsias estereotácticas, ya que no se requiere compresión de la mama y el tiempo del procedimiento es más corto [5]. Las biopsias guiadas por ultrasonido tienen una alta sensibilidad (92%) cuando el tumor tiene un diámetro entre 1.8 y 3.1cm. Las principales causas de error en estos procedimientos son:

* Mala visualización de la lesión. Algunas lesiones pueden tener bajo contraste con el tejido sano, sobre todo en tejidos fibrosos [4]. Los bordes de tumores cancerígenos pueden no estar bien definidos en la imagen [6]. Se pueden presentar problemas de foco en la lesión [5].
* Mala visualización de la aguja. Cuando la aguja no se encuentra perpendicular a la onda de ultrasonido, la visualización de esta se degrada [5]. Durante estos procedimientos se hace uso de agujas flexibles, por lo que existe la posibilidad de que la aguja se doble fuera del plano de imagen reduciendo su visibilidad [7].
* Lesiones profundas. Algunas lesiones son profundas y el acceso a ellas se dificulta. Esta profundidad se incrementa durante la inserción de la aguja debido a que las deformaciones que sufre el tejido durante la inserción empujan la lesión, alejándola de la sonda [8].

Aun tomando en cuenta estas limitaciones el NICE (National Institue for Clinical Excelence) recomienda el uso del ultrasonido durante todas las inserciones de aguja de línea selectiva [9].

Los errores en la toma de biopsias y el número de biopsias realizadas en tumores benignos de mama representan un problema serio. Entre el 70% y el 90% de las biopsias realizadas se realizan en mujeres con tumores benignos [10]. La toma excesiva de biopsias en tumores benignos y las biopsias tomadas erróneamente tienen efectos adversos en la sociedad y en las mujeres incrementando los costos de proyectos para el monitoreo de cáncer de mama, causando morbilidad y aumentando las barreras que las mujeres deben de afrontar para el uso de procedimientos que les puedan salvar la vida. Por esta razón diversos intentos se han realizado para mejorar el valor predictivo de las biopsias mediante la realización de un monitoreo completo de diagnóstico mediante el análisis de imágenes médicas [11].

Gracias a que diversas modalidades de imagenología permiten analizar la anatomía interna del paciente, es posible buscar ciertas características que le permitan al médico dar un diagnóstico preciso de algún padecimiento. La mamografía y el ultrasonido son los dos métodos principales de imagenología médica para el monitoreo de tumores de mama. Las principales desventajas de la mamografía son [3]:

* No se puede probar que un área anormal es cáncer.
* No trabajan bien en mujeres con tejido denso. Este tejido es común en mujeres jóvenes, embarazadas o amamantando.

Actualmente el ultrasonido es responsable de uno de cada cinco diagnósticos médicos basados en imágenes [12]. En 1970 el uso del ultrasonido decremento el número de biopsias a masas benignas entre un 25% y 30% [11]. El ultrasonido ayuda a distinguir entre alteraciones normales como quistes o lóbulos grasos de cambios sospechosos que necesiten una biopsia para su evaluación [3].

Para poder realizar un análisis de una imagen para el diagnóstico de una enfermedad es necesario conocer la anatomía del tejido y como es que este se ve reflejado en la imagen. En la figura 1.1 se muestra la anatomía de la mama y los tejidos que la conforman. La mama femenina está formada principalmente de lóbulos (glándulas productoras de leche), ductos (pequeños tubos que llevan la leche de los lóbulos al pezón) y estroma (tejido graso y tejido conectivo que rodea los ductos, lóbulos, vasos sanguíneos y vasos linfáticos) [3].

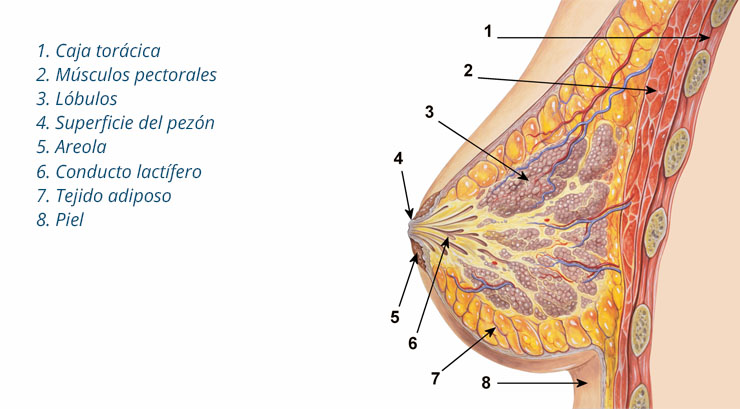


Figura 1.1. Anatomía de la mama femenina

Debido a las propiedades intrínsecas del ultrasonido, no es posible distinguir fácilmente todos los tejidos que componen a la mama en una imagen de ultrasonido. En la figura 1.2 se exponen los diferentes tejidos que se pueden observar en una imagen de ultrasonido de mama. La distribución espacial de la imagen de ultrasonido se enlista a continuación:

1. Piel.- Esta se encuentra cerca del borde superior de la imagen y se puede distinguir por ser un eco brillante [6] y tiene un grosor promedio de 0.5mm [8].
2. Tejido adiposo.- Se encuentra debajo de la piel y se observa como un tejido homogéneo [6], tiene un grosor promedio de 0.5 a 2.5mm dependiendo del paciente [8].
3. Ligamentos de Cooper (Fascia).- Estos se pueden encontrar debajo de la grasa y por encima del parénquima (tejido glandular) de la mama [6]. Forma parte del tejido mamario que se puede observar en la figura 1.2.
4. Tejido glandular.- Este se encuentra debajo de la fascia y se extiende hasta los músculos pectorales [8]. También forma parte del tejido mamario que se puede observar en la figura 1.2.
5. Músculos pectorales.- Se observan como regiones oscuras debajo del tejido mamario, su grosor depende del paciente [8].
6. Caja torácica (costillas).- Aparecen cerca del borde inferior de la imagen. Se observan como objetos continuos brillantes con sombras densas posteriores [6].

Por otro lado es importante conocer las características del padecimiento que se pretende diagnosticar, como es que estas se ven reflejadas en las imágenes y que es lo que las distingue de padecimientos similares u otros tejidos que se puedan observar en las imágenes. Existen diversas lesiones que se pueden observar en las imágenes de ultrasonido, sin embargo no todas de estas son lesiones malignas. El patrón interno de eco del tejido permite diferenciar las lesiones de otros tejidos [6]. La ecogeneidad del tejido en una imagen de ultrasonido debe ser evaluada con respecto a los tejidos adyacentes; en lesiones de mama esta puede ser evaluada comparada con la grasa y el parénquima (tejido esencial de determinados órganos) adyacente [13]:

* Lesión casi anecoicia.- Estas lesiones no presentan ecos internos y se muestras más oscuros que la grasa que los rodea.
* Lesión hypoecoica.- Estas lesiones tienen una ecogeneidad menor a l parénquima y la grasa, en otras palabras, se observan más oscuras que el parénquima y la grasa, pero más brillantes que las lesiones casi anecoicas.
* Lesión isecoica.- Estas lesiones tienen una ecogeneidad similar al tejido glandular. Es difícil distinguir estas lesiones del parénquima.
* Lesión hyperecoica.- Estas lesiones tienen una ecogeneidad mayor al tejido glandular y la grasa, mostrándose como objetos brillantes en comparación al tejido que los rodea.

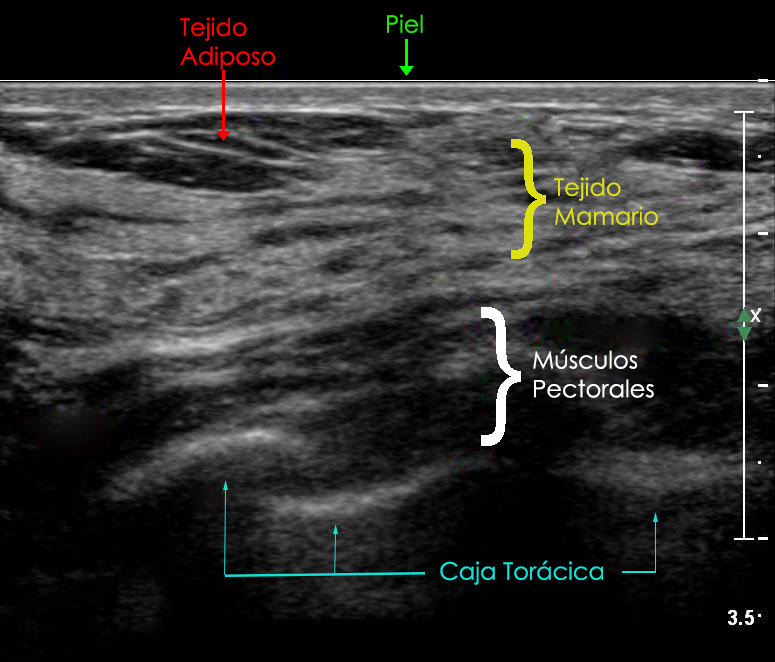


Figura 1.2. Imagen de ultrasonido de mama.

Aunque es imposible distinguir todas las lesiones benignas de todos los tumores malignos de mama mediante el análisis de imágenes de ultrasonido, el objetivo principal del uso de esta herramienta es identificar un subgrupo de nódulos solidos que tengan un riesgo bajo de ser malignos. A continuación se enlistan algunas de las lesiones benignas más comunes que se pueden observar en las imágenes de ultrasonido [1]:

* Quistes.- Son la causa más común de grumos en mujeres entre 35 y 50 años. Son acumulación de fluido debido a una obstrucción en los ductos lobulares. En el ultrasonido se observan como regiones anecoicas bien definidas, redondas u ovaladas. Cuando los quistes presentan ecos internos se les llama quistes complejos, estos ecos pueden ser causados for cristales de colesterol, pus, sangre o cristales de leche flotando en el fluido.
* Absceso crónico.- Presenta síntomas como fiebre y dolor. Se obervan como lesiones anecoicas bien definidas con pequeños ecos internos.
* Seno fibroquístico.- La apariencia de este padecimiento en el ultrasonido varía mucho, ya que depende del estadio y la extensión de cambios morfológicos.
* Fibroadenoma.- Es un tumor inducido por estrógenos que se forma en la adolescencia. Presenta una forma firme, suave, ovalada y movible. Usualmente su tamaño es menor de 5cm. En el ultrasonido ocurrecomo como una región bien definida con textura homogénea e hypoecoica con pequeños ecos internos.

Algunos estudios han descrito las características sonográficas de las lesiones benignas más comunes en la mama [14]:

* Suaves y bien circunscritas.
* Hyperecoicas, isoecoicas o parcialmente hypoecoicas.
* Capsula ecogenica delgada.
* Forma elipsoidal, con diámetro máximo en el plano transversal.

Estas características nos ayudan a identificar lesiones benignas en imágenes de ultrasonido, sin embargo también es importante conocer cuáles son las lesiones malignas más comunes y como es que podemos diferenciarlas de las lesiones benignas. Las lesiones malignas más comunes en mama son:

1. Carcinoma ductal invasivo.- El tipo de cáncer más común. Empieza en un ducto de leche y se esparce a través de las paredes del ducto creciendo en el tejido adiposo de la mama. En el ultrasonido se ve como una masa hypoecoica con márgenes angulares y sombras acústicas posteriores [15].
2. Carcinoma ductal *in situ*: Considerado un cáncer no invasivo. Las células de los ductos han cambiado son esparcirse a través de las paredes de los ductos. Esta se presenta como una lesión hypoecoica con extensión ductal, la característica más común de este cáncer es que tiene una transmisión acústica normal [16].
3. Carcinoma lobular invasivo.- Este tipo de cáncer inicia en las glándulas productoras de leche (lóbulos) y se puede hacer metástasis a otras partes del cuerpo, al igual que el carcinoma ductal invasivo. La apariencia más común de esta lesión en el ultrasonido es heterogenea, hypoecoica con márgenes angulares o poco definidos con sombras acústicas posteriores [17].

Como se puede ver, las lesiones malignas se presentan en las imágenes de ultrasonido como lesiones modulares hypoecoicas, con márgenes espiculares, sombras acústicas posteriores y comúnmente acompañados de microcalcificaciones [1].

En la figura 1.3 se muestran diferentes lesiones de mama, benignas y malignas, en imágenes de ultrasonido, en donde se pueden ver algunas de las características antes mencionadas que distinguen las lesiones benignas de las malignas, así como las pequeñas diferencias que existen entre los tipos de lesiones.

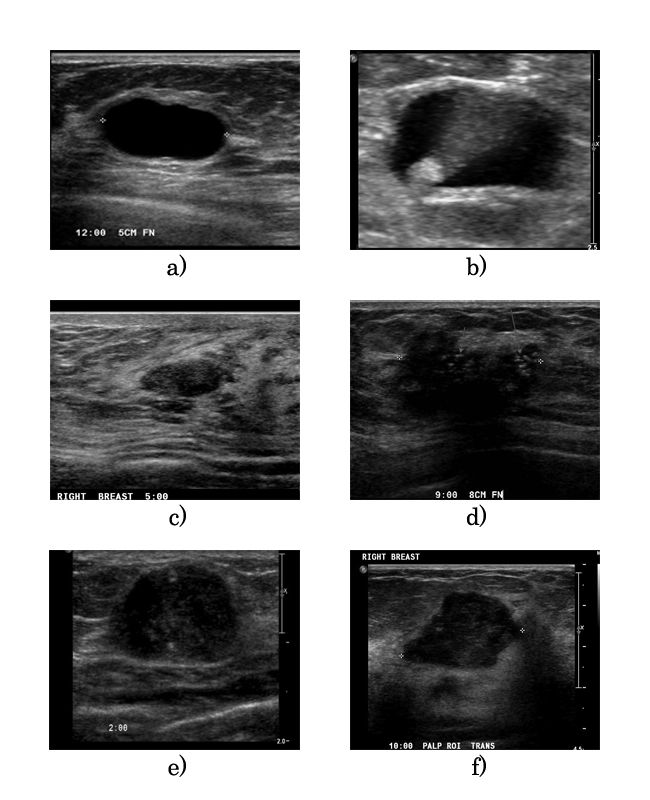


Figura 1.3. Imágenes de ultrasonido de diferentes tipos de lesiones de mama; a) quiste, b) quiste complejo, c) fibroadenoma, d) carcinoma ductal *in situ*, e) carcinoma ductal invasivo y f) carcinoma lobular invasivo.

Mediante el análisis de las imágenes de ultrasonido el médico puede realizar una evaluación de la forma, ecogeneidad, tamaño y bordes de la lesión para poder dar un diagnóstico al paciente; sin embargo, existen otras características útiles en la detección de cáncer de mama como lo es la dureza de la lesión. Comúnmente el médico realiza una palpación manual de la lesión para evaluar su dureza, tamaño y movilidad; las principales desventajas de este método de diagnóstico es que es un método subjetivo que depende principalmente de la experiencia del médico y es difícil de realizar en lesiones pequeñas o muy profundas [18]. Estas limitaciones se pueden reducir mediante el uso de imágenes médicas. La visualización de la anatomía interna del paciente en tiempo real da al médico la posibilidad de analizar ciertas características dinámicas del tejido; tal es el caso de la elastografía, que permite medir la tensión o dureza del tejido.

La elastografía tiene como principal aplicación la clasificación de tumores de mama; esta técnica es comúnmente usada debido a su facilidad de uso, posibilidad de evaluación en tiempo real, portabilidad y bajo costo [19]. Esta técnica, en su versión más simple, consiste en obtener imágenes de ultrasonido antes y durante una compresión controlada del tejido. Posteriormente se comparan las imágenes para rastrear el desplazamiento del tejido y obtener una estimación de la dureza de este en comparación al tejido adyacente [20]. En la figura 1.4 se muestra un diagrama de este procedimiento.

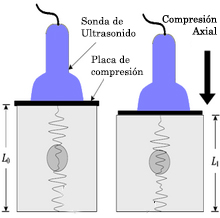


Figura 1.4. Diagrama del proceso de elastografía con ultrasonido.

La elastografía tiene como principal objetivo proporcionar una imagen cuantitativa del módulo de Young (parámetro físico que corresponde a la dureza del material) del tejido. Esto tiene dos principales ventajas [19]:

* El módulo de Young muestra variaciones importantes entre diferentes tejidos biológicos; esto es ideal para la caracterización de diferentes tejidos con un excelente contraste.
* El módulo de Young caracteriza la dureza del tejido; esto es una reproducción cuantitativa de la palpación manual llevada a cabo por un médico y tiene un valor significativo en el diagnóstico.

La medición del módulo de Young mediante esta técnica se ve reflejada en una imagen que generalmente muestra mediante un código de colores las durezas de los diferentes tejidos que se encuentran en la imagen, como se puede apreciar en la figura 1.5.

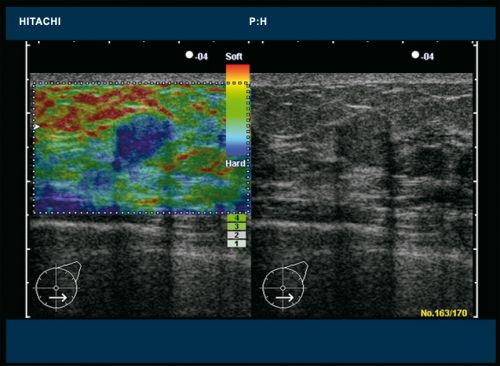


Figura 1.5. Imagen elastográfica de un tumor de mama.

Aunque esta técnica ha sido utilizada ampliamente en la práctica clínica durante más de 40 años, esta presenta algunas desventajas como:

* Se tiene que determinar el plano de imagen óptimo y los parámetros mecánicos de palpación para obtener una buena imagen de dureza [21].
* Produce una imagen estática [21].
* La producción de una imagen de dureza en lugar de una de elasticidad conlleva a ambigüedades [21].
* El cálculo del módulo de Young no es directo [21].
* La interpretación puede no ser correcta ya que el campo de estrés aplicado generalmente no es homogéneo [20].
* El rastreo del *speckle* (ruido granular inherente en las imágenes ultrasónicas) para estimar el desplazamiento del tejido no es fácil ya que además del desplazamiento existen deformaciones [20].

Aun con las desventajas antes mencionadas, la elastografía ha introducido una nueva técnica para evaluar la dureza del tejido y ha demostrado que las propiedades mecánicas del tejido, como la elasticidad, tienen valor significativo para el diagnóstico de diversas patologías. La integración de la elastografía a sistemas en sistemas de ultrasonido convencionales abrirá las puertas para aplicaciones rutinarias durante la examinación con ultrasonido [19].

El ultrasonido como herramienta de diagnóstico y asistencia médica juega un papel importante en diversos procedimientos, como lo son la toma de biopsias guiadas con ultrasonido, el diagnóstico de tumores de mama y la elastografía. Sin embargo, las sondas de ultrasonido 2D convencionales tienen ciertas limitaciones que dificultan algunos aspectos en estos procedimientos. Estas limitaciones incluyen las siguientes.

* El registro del plano de imagen en 3D al volumen 3D de la anatomía del paciente queda completamente a la habilidad del médico [22].
* Es difícil acceder a algunos planos de imagen debido a la anatomía del paciente [23].
* La visualización de la anatomía interna del paciente depende de la colocación de la sonda [23].

Estas limitaciones pueden ser corregidas haciendo uso de ultrasonido 3D.

**1.3 Ultrasonido 3D**

La visualización 3D del interior del cuerpo humano ha permitido intervenciones complejas y ha aumentado la exactitud y seguridad de diversas técnicas. Con el aumento en el poder computacional en computadoras de bajo costo y el avance en las técnicas de visualización de imágenes en 3D, el uso de procedimientos de intervención y de diagnóstico se expandido rápidamente [24].

El ultrasonido es una modalidad de imagenología que consiste en general un volumen de ultrasonido en lugar de adquirir solamente una imagen bidimensional. Existen tres principales modalidades para obtener volúmenes de ultrasonido:

* Barrido de Volumen.- Consiste en una sonda que realiza un barrido mecánico con un arreglo unidimensional de sensores. Estas fueron las primeras sondas en adquirir ultrasonido 3D [25].
* Transductores tridimensionales.- Estos transductores consisten en un arreglo bidimensional de sensores de ultrasonido [23].
* Mano libre.- Consiste en una sonda de ultrasonido 2D convencional rastreada mediante un sensor de posición y orientación. Mediante el procesamiento computacional se reconstruye un volumen a partir de imágenes en 2D.

Los transductores tridimensionales y de barrido de volumen existen comercialmente. Las principales desventajas de estos equipos son su alto costo y que el tamaño del volumen depende directamente del tamaño de la sonda o del sistema mecánico que realiza el barrido. Estas limitaciones no existen en el ultrasonido 3D a mano libre, ya que al hacer uso de una sonda de ultrasonido convencional el costo se reduce y el tamaño del volumen no está limitado y el usuario puede realizar barridos sin restricciones [26]; sin embargo estos sistemas producen imágenes estáticas y el tiempo de procesamiento y la calidad del volumen dependerán principalmente del método de reconstrucción implementado [27]. En la figura 1.6 se muestran las sondas de ultrasonido utilizadas en cada una de las modalidades mencionadas anteriormente.

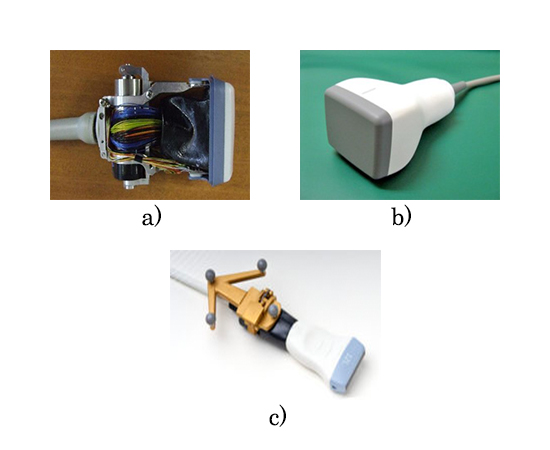


Figura 1.6. Sondas de ultrasonido 3D; a) sonda de ultrasonido mecánica, b) sonda de ultrasonido con arreglo bidimensional y c) sonda de ultrasonido con rastreador óptico para la generación de ultrasonido 3D a mano libre.

El ultrasonido 3D ofrece nuevas perspectivas en el análisis de imágenes de ultrasonido de mama. Debido a su carácter digital, cada plano del volumen salvado se puede visualizar, evitando la dependencia del observador y la documentación no estandarizada [28]. En la figura 1.7 se muestra un volumen de ultrasonido de mama en donde se muestra el potencial del ultrasonido 3D para visualizar la anatomía de la paciente en 2D y 3D y haciendo uso de técnicas de visualización 3D manipular el volumen para analizar las estructuras internas del volumen.

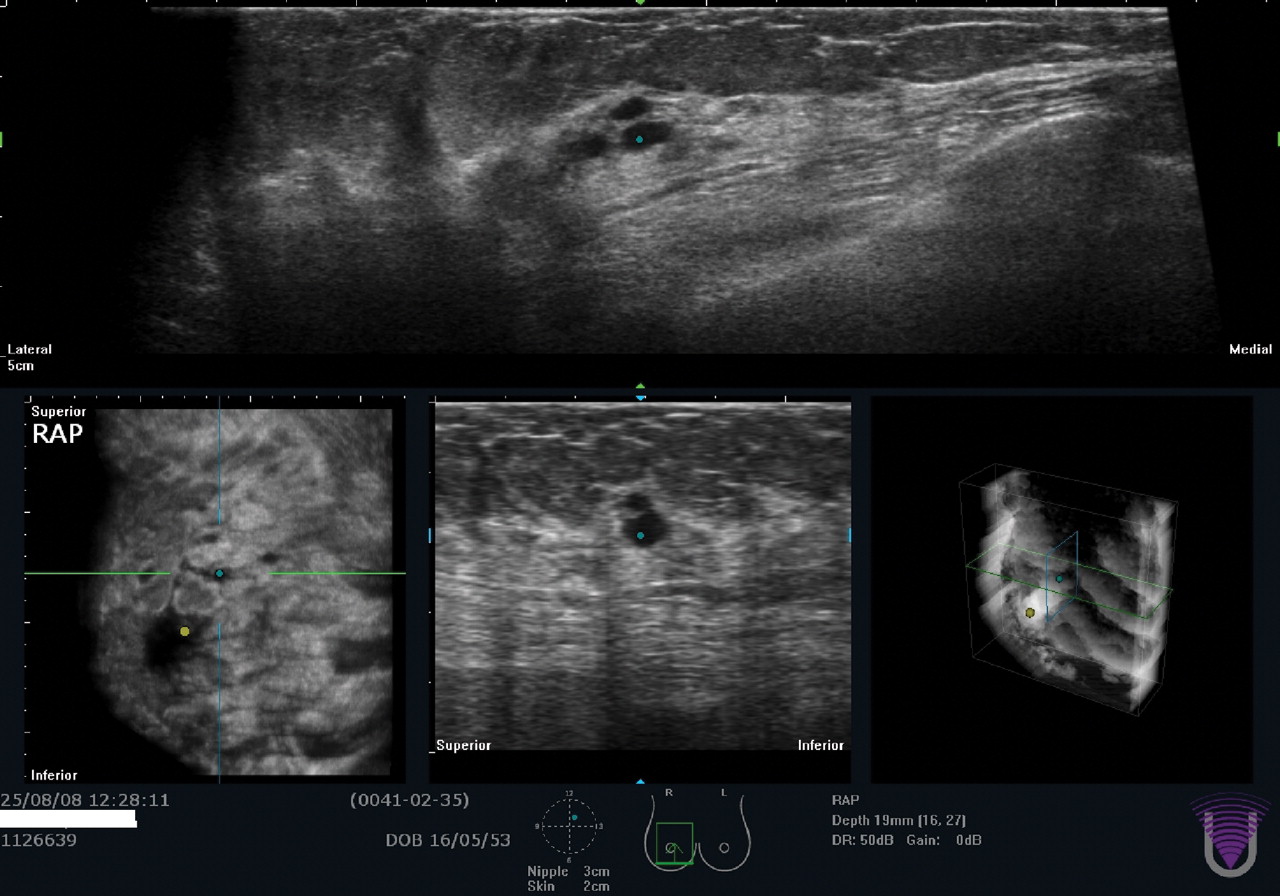


Figura 1.7. Ultrasonido 3D de mama.

Además de las ventajas de visualización que provee el ultrasonido 3D, este puede ser de utilidad para la medición del volumen del tumor, una medición confiable del volumen del tumor puede ayudar en el monitoreo de los resultados en los tratamientos de cáncer de mama [29]; la evaluación y medición del volumen de los tumores sirve como criterio para establecer un diagnóstico y clasificación del padecimiento, mientras que la relación de volumen entre el tumor y el seno es significativo para las cirugías de mama conservativa [30]. Por otro lado, la malignidad de los tumores de mama se puede definir por su forma; la capacidad de evaluar los diferentes planos que conforman el ultrasonido 3D provee una nueva fuente de información mediante la visualización del plano coronal junto con los planos sagitales y transversales [31].

Por las ventajas antes mencionadas, y por la limitaciones que presenta el ultrasonido 2D, el ultrasonido 3D es una herramienta versátil que puede ser de gran utilidad en el diagnóstico, monitoreo y tratamiento de cáncer de mama. El ultrasonido 3D a mano libre provee una alternativa confiable y de bajo costo que puede ser implementada en varias aplicaciones relacionadas con este tema [32].

**1.4 Capitulado de la tesis**

En los siguientes capítulos de este trabajo se muestra el estudio y la implementación de diversos métodos que serán útiles en la asistencia al médico para el análisis y uso de imágenes de ultrasonido 3D para el diagnóstico, tratamiento y monitoreo de tumores de mama.

En el capítulo 2 se presenta un estudio detallado de diversos métodos propuestos por varios autores para la generación de ultrasonido 3D a mano libre. En este capítulo también se muestra un estudio de la segmentación automática de tumores de mama en imágenes de ultrasonido, así como el estudio de la segmentación de piel y tejido en un volumen de ultrasonido. A su vez, se presenta el estudio de diversos usos que se le ha dado a las imágenes de ultrasonido en intervenciones y diagnósticos médicos relacionados con los tumores de mama.

El capítulo 3 muestra los fundamentos teóricos y la implementación de algunos de los métodos descritos en el capítulo 2, que serán útiles para la generación de una máscara de segmentación que divida la piel, el tejido norma y la lesión en imágenes de ultrasonido de mama para su análisis, así como la creación de una malla de tetraedros a partir de la máscara de segmentación que podrá ser utilizada en la asistencia de procedimientos médicos.

La validación y los resultados de los métodos implementados en el capítulo 3 se presentan en el capítulo 4. Se realizaron diferentes pruebas para validar la exactitud de los métodos implementados con el fin de proporcionar una medida del error cometido por los métodos y así conocer cuáles son los alcances y limitaciones de cada uno.

En el capítulo 5 se discuten algunas de las aplicaciones en las cuales se podrán utilizar los métodos implementados y como es que estos pueden mejorar y favorecer los resultados.

Por ultimo en el capítulo 6 se presenta una discusión acerca del trabajo realizado y sus resultados para posteriormente llegar a una conclusión de la importancia del uso de estos métodos y como benefician al médico en la realización de diagnósticos y procedimientos mediante el uso de ultrasonido.

**Referencias del capítulo**

[1] S. Gokhale, “Ultrasound characterization of breast masses.,” *Indian J. Radiol. Imaging*, vol. 19, no. 3, pp. 242–7, Jan. .

[2] R. A. S. Martin J. Yaffe, Roberta Jong, Etta D., Kathleen I. Pritchard, “Earlier Detection and Diagnosis of Breast Cancer: {,” in *Canadian Breast Cancer Foundation*, 2015.

[3] American Cancer Society, “Breast Cancer Prevention and Early Detection,” *http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer/*, 2015. .

[4] J. Jiao and Y. Wang, “Automatic boundary detection in breast ultrasound images based on improved pulse coupled neural network and active contour model,” in *5th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering, iCBBE 2011*, 2011.

[5] J. H. Youk, E. K. Kim, M. J. Kim, J. Y. Lee, and K. K. Oh, “Missed breast cancers at US-guided core needle biopsy: how to reduce them,” *Radiographics*, vol. 27, no. 1, pp. 79–94, 2007.

[6] A. Madabhushi and D. N. Metaxas, “Combining low-, high-level and empirical domain knowledge for automated segmentation of ultrasonic breast lesions,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 22, no. 2, pp. 155–169, 2003.

[7] A. Ayvaci, P. Yan, S. Xu, S. Soatto, and J. Kruecker, “Biopsy needle detection in transrectal ultrasound,” *Comput. Med. Imaging Graph.*, vol. 35, no. 7–8, pp. 653–659, 2011.

[8] F. S. Azar, D. N. Metaxas, and M. D. Schnall, “Methods for Modeling and Predicting Mechanical Deformations of the Breast under External Perturbations,” *Handb. Numer. Anal.*, vol. 12, pp. 591–656, 2004.

[9] D. Magee, Y. Zhu, R. Ratnalingam, P. Gardner, and D. Kessel, “An augmented reality simulator for ultrasound guided needle placement training,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 45, no. 10, pp. 957–967, 2007.

[10] A. T. Stavros, D. Thickman, C. L. Rapp, M. A. Dennis, S. H. Parker, and G. A. Sisney, “Solid breast nodules: Use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions,” *Radiology*, vol. 196, no. 1, pp. 123–134, 1995.

[11] G. Rahbar, A. C. Sie, G. C. Hansen, J. S. Prince, M. L. Melany, H. E. Reynolds, V. P. Jackson, J. W. Sayre, and L. W. Bassett, “Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation.,” *Radiology*, vol. 213, no. 3, pp. 889–94, Dec. 1999.

[12] M. Halliwell, “A tutorial on ultrasonic physics and imaging techniques,” *Proc. Inst. Mech. Eng. Part H J. Eng. Med.*, vol. 224, no. 2, pp. 127–142, 2010.

[13] A. T. Stavros, D. Thickman, C. L. Rapp, M. A. Dennis, S. H. Parker, and G. A. Sisney, “Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions.,” *Radiology*, vol. 196, no. 1, pp. 123–34, Jul. 1995.

[14] M. B. Mainiero, A. Goldkamp, E. Lazarus, L. Livingston, S. L. Koelliker, B. Schepps, and W. W. Mayo-Smith, “Characterization of Breast Masses With Sonography: Can Biopsy of Some Solid Masses Be Deferred?,” *J. Ultrasound Med.*, vol. 24, no. 2, pp. 161–167, Feb. 2005.

[15] S.-C. Chen, Y.-C. Cheung, C.-H. Su, M.-F. Chen, T.-L. Hwang, and S. Hsueh, “Analysis of sonographic features for the differentiation of benign and malignant breast tumors of different sizes.,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 23, no. 2, pp. 188–93, Feb. 2004.

[16] A. T. Harris, “Case 41: Ductal carcinoma in situ.,” *Radiology*, vol. 221, no. 3, pp. 770–3, Dec. 2001.

[17] R. F. Brem, M. Ioffe, J. A. Rapelyea, K. G. Yost, J. M. Weigert, M. L. Bertrand, and L. H. Stern, “Invasive lobular carcinoma: detection with mammography, sonography, MRI, and breast-specific gamma imaging.,” *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 192, no. 2, pp. 379–83, Feb. 2009.

[18] L. Mahoney and A. Csima, “Efficiency of palpation in clinical detection of breast cancer.,” *Can. Med. Assoc. J.*, vol. 127, no. 8, pp. 729–30, Oct. 1982.

[19] J.-L. Gennisson, T. Deffieux, M. Fink, and M. Tanter, “Ultrasound elastography: principles and techniques.,” *Diagn. Interv. Imaging*, vol. 94, no. 5, pp. 487–95, May 2013.

[20] J. E. Lindop, G. M. Treece, A. H. Gee, and R. W. Prager, “3D elastography using freehand ultrasound,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 32, no. 4, pp. 529–545, 2006.

[21] P.-L. Yen, D.-R. Chen, K.-T. Yeh, and P.-Y. Chu, “Development of a stiffness measurement accessory for ultrasound in breast cancer diagnosis,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 33, no. 9, pp. 1108–1119, 2011.

[22] O. Goksel and S. E. Salcudean, “B-Mode Ultrasound Image Simulation in Deformable 3-D Medium,” *IEEE Trans. Med. Imaging,* vol. 28, pp. 1657–1669, 2009.

[23] A. Fenster, K. Surry, W. Smith, and D. B. Downey, “The use of three-dimensional ultrasound imaging in breast biopsy and prostate therapy,” *Meas. J. Int. Meas. Confed.*, vol. 36, no. 3–4, pp. 245–256, 2004.

[24] A. Fenster, K. J. M. Surry, G. R. Mills, and D. B. Downey, “3D ultrasound guided breast biopsy system,” *Ultrasonics*, vol. 42, no. 1–9, pp. 769–774, 2004.

[25] J. A. Jensen, “Medical ultrasound imaging,” *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, vol. 93, no. 1–3, pp. 153–165, 2007.

[26] R. Rohling, A. Gee, and L. Berman, “Three-dimensional spatial compounding of ultrasound images,” *Med. Image Anal.*, vol. 1, no. 3, pp. 177–193, 1997.

[27] O. V. Solberg, F. Lindseth, H. Torp, R. E. Blake, and T. A. N. Hernes, “Freehand 3D Ultrasound Reconstruction Algorithms—A Review,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 33, no. 7, pp. 991–1009, 2007.

[28] D. Kotsianos-Hermle, K. M. Hiltawsky, S. Wirth, T. Fischer, K. Friese, and M. Reiser, “Analysis of 107 breast lesions with automated 3D ultrasound and comparison with mammography and manual ultrasound.,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 71, no. 1, pp. 109–15, Jul. 2009.

[29] D.-R. Chen, R.-F. Chang, W.-J. Wu, W. K. Moon, and W.-L. Wu, “3-D breast ultrasound segmentation using active contour model,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 29, no. 7, pp. 1017–1026, 2003.

[30] R. Kayar, S. Civelek, M. Cobanoglu, O. Gungor, H. Catal, and M. Emiroglu, “Five methods of breast volume measurement: a comparative study of measurements of specimen volume in 30 mastectomy cases.,” *Breast Cancer (Auckl).*, vol. 5, pp. 43–52, Jan. 2011.

[31] E. Merz, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Volume 2*. Thieme, 2007.

[32] F. Torres, Z. Fanti, and F. Arambula Cosío, “3D freehand ultrasound for medical assistance in diagnosis and treatment of breast cancer: preliminary results,” *Proc. SPIE*, vol. 8922. p. 89220K–89220K–10, 2013.