



**PLATAFORMA WEB DE TELEPATOLOGÍA PARA LA NAVEGACIÓN
EFICIENTE DE LÁMINAS VIRTUALES DE HISTOPATOLOGÍA COMO APOYO
A LA ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN Y TRABAJO COLABORATIVO EN
CÁNCER**

DARWIN SEBASTIAN DIAZ MEJIA

**UNIVERSIDAD DE LOS LLANOS
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
ESCUELA DE INGENIERÍA
PROGRAMA DE INGENIERÍA DE SISTEMAS
VILLAVICENCIO, COLOMBIA
INGENIERÍA DE SISTEMAS
2018**

**PLATAFORMA WEB DE TELEPATOLOGÍA PARA LA NAVEGACIÓN
EFICIENTE DE LÁMINAS VIRTUALES DE HISTOPATOLOGÍA COMO APOYO
A LA ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN Y TRABAJO COLABORATIVO EN
CÁNCER**

DARWIN SEBASTIAN DIAZ MEJIA

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de
Ingeniero de Sistemas**

DIRECTOR:

Ing. ANGEL ALFONSO CRUZ ROA, M.Sc., Ph.D

CODIRECTOR:

Ing. GERMÁN CORREDOR PRADA, M.Sc., Ph.D(c)

CODIRECTOR:

MD. EDUARDO ROMERO CASTRO, M.Sc., Ph.D

**UNIVERSIDAD DE LOS LLANOS
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
ESCUELA DE INGENIERÍA
PROGRAMA DE INGENIERÍA DE SISTEMAS
VILLAVICENCIO, COLOMBIA
INGENIERÍA DE SISTEMAS
2018**

NOTA DE ACEPTACIÓN

**ING. ANGEL ALFONSO CRUZ ROA, M.Sc,
Ph.D
Director**

**ING. GERMÁN CORREDOR PRADA, M.Sc,
Ph.D(c)
Codirector**

**MD. EDUARDO ROMERO CASTRO, M.Sc, Ph.D
Codirector**

Jurado

Fecha

AGRADECIMIENTOS

Manifiesto mi agradecimiento en primera parte a Dios nuestro creador por darme la vida, fortalecerme y acompañarme a lo largo de mi carrera. Por haberme regalado 2 angelitos que son mi inspiración, siempre estarán por siempre en mi mente y mi corazón.

Le doy gracias a mis padre agradezco por darme la oportunidad de acceder a una educación superior. A mi madre Dolly Mejía Castro por su esfuerzo, enseñanzas y valores inculcados que motivan a ser alguien mejor, el cariño, el afecto y amor incondicional que cada día llevaré en mi corazón. A mi padre José Alexander Diaz Vergara por sus anécdotas, sus consejos y motivaciones que inspiraron mis sueños.

A mi compañera Paola Muños Ramírez de quien admiro su gran corazón. Quisiera agradecer de manera especial por su compañía, su apoyo y su comprensión en los momentos de dificultades, por su amor incondicional y momento de alegría en transcurso de mi carrera.

Especial reconocimiento al director de este trabajo de grado al Ing. Ángel Alfonso Cruz Roa, por la oportunidad de permitirme desarrollar este trabajo. Agradezco su orientación, su motivación y su paciencia que fue primordial para el desarrollo de esta tesis, agradezco sus aportes y su conocimiento experiencias que fomentaron mi formación profesional y personal.

Agradezco a grupo CIMALAB por su aceptación, a mis codirectores al Ing. Germán Corredor Prada y MD. Eduardo Romero Castro de la Universidad Nacional de Colombia por sus aportes y consejos que sirvieron como guía para el progreso de este proyecto.

Agradezco al Ing. Cesar Augusto Diaz Celis por sus aportes, apoyo y conocimiento para el progreso de este trabajo. También agradezco al Grupo de Investigación en Tecnologías Abiertas (GITECX) por acogerme en su grupo.

Expreso mi agradecimiento a mi familia por creer en mí y agradezco a todos los que aportaron para alcanzar este logro.

I have not failed. I've just found 10,000 ways that won't work.
Thomas Alva Edison

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	13
2. OBJETIVOS	16
2.1. Objetivo General	16
2.2. Objetivos específicos	16
3. MARCO REFERENCIAL	17
3.1. Contextual	17
3.1.1. Cáncer	17
3.1.2. Histopatología	18
3.2. Marco teórico	18
3.2.1. Láminas virtuales de histopatología (Whole Slide Images, WSI)	18
3.2.2. Códecs JPEG2000.	20
3.2.3. Patología digital	21
3.2.4. Telepatología	22
3.3. Marco Legal	23
3.3.1. Bioética y Anonimización	23
3.3.2. Telemedicina	24
3.3.3. Datos personales	25
4. METODOLOGÍA	26
4.1. Desarrollo del modelo general	26
4.2. Construcción de la lista de funcionalidades	28
4.3. Planeación por funcionalidad.	29
4.4. Diseño y Construcción por funcionalidad.	29
4.4.1. Implementación de la librería JasPer en su versión actual estable para el módulo Decodificador.	29
4.4.2. Diseño de experimentos de concurrencia	30
4.4.3. Diseño de experimentos de usabilidad.	32
4.4.4. Diseño e implementación de base de datos.	32
4.4.5. Módulo de autenticación y registro de usuarios.	33
4.4.6. Módulo de perfil de usuarios.	34
4.4.7. Gestión de anotaciones desde una base de datos.	35
5. RESULTADOS	36
5.1. Fase de experimentación de concurrencia	36

5.2. Fase de experimentación de usabilidad	38
5.3. Plataforma Web de telepatología	41
6. CONCLUSIONES	42
7. REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. En la parte superior se ilustra el origen y etapas de desarrollo de cáncer malignos y en la parte inferior se presenta una comparación entre el proceso división celular normal y división sin control celular anormal (cancerosas). Tomada de: (Canceronline, s.f.).	18
Figura 2. Muestras de histopatología con tinciones de Hematoxilina y Eosina. La imagen de la izquierda tiene tinción de Hematoxilina, la imagen del centro tinción de Eosina y la imagen de la derecha tiene la combinación de las dos tinciones (Hematoxilina-Eosina). Adaptada de: (Vallejo, 2013).	19
Figura 3. Representación de una preparación digital. Adaptada de: (Rojo, 2016).	20
Figura 4. Estructura general de un Codec, estructura (a) codificador y estructura (b) decodificador. Adaptada de (Adams, 2013).	21
Figura 5. Esquema del Flujo de trabajo de la patología digital que comprende 3 etapas: Etapa-I Obtención de datos (X, Y), Etapa-II Análisis de imágenes en términos detección y segmentación de núcleos y clasificación de texturas de tejido, Etapa III Estadísticas médicas para investigación clínica de interés. Adaptada de: (Fuchs & Buhmann, 2011)	23
Figura 6. Flujo de trabajo de la patología convencional vs flujo de trabajo de la patología digital. Adaptada de: (González López, 2011).	24
Figura 7. Diagrama de la metodología FDD. Elaboración propia.	27
Figura 8. Diagrama general del microscopio virtual Web. Elaboración propia.	28
Figura 9. Diagrama general de la plataforma Web de telepatología. Elaboración propia.	28
Figura 10. Diagrama de la arquitectura de tecnologías del microscopio virtual Web. Elaboración propia.	29
Figura 11. Diagrama de la arquitectura de tecnologías de la plataforma Web de telepatología. Elaboración propia.	29
Figura 12. Navegaciones en láminas virtuales de histopatología. A) Cargar una lámina virtual de histopatología, B) Carga y magnificación de una sección en una lámina virtual de histopatología, C) Carga y desplazamiento en una lámina de histopatología, D) Carga, desplazamiento y magnificación en una lámina virtual de histopatología. Elaboración propia.	32
Figura 13. Láminas virtuales de histopatología utilizadas para pruebas de usabilidad. Elaboración propia.	33
Figura 14. Modelo entidad relación propuesto para la implementación de la plataforma Web de telepatología.	34
Figura 15. Modelo entidad relación propuesto para la implementación de la plataforma Web de telepatología.	35
Figura 16. Vista del módulo perfil del usuario. Elaboración propia.	36
Figura 17. Restricciones sobre herramientas para elaboración y visualización de anotaciones, Elaboración propia.	36
Figura 18. Boxplot de los tiempos de ejecución de la primera navegación. Elaboración propia.	37
Figura 19. Boxplot de los tiempos de ejecución de la segunda navegación. Elaboración propia.	38

Figura 20. Boxplot de los tiempos de ejecución de la tercera navegación. Elaboración propia.	38
Figura 21. Boxplot de los tiempos de ejecución de la primera navegación. Elaboración propia.	39
Figura 22. Gráfica circular de la información obtenida a la pregunta, ¿La aplicación es fácil de usar?. Tomada de Google Forms.	40
Figura 23. Gráfica circular de la información obtenida a la pregunta, ¿La imagen de histopatología seleccionada cargo completamente?. Tomada de Google Forms.	40
Figura 24. Gráfica circular de la información obtenida a la pregunta, ¿La resolución y calidad de la imagen es óptima?. Tomada de Google Forms.	41
Figura 25. Gráfica circular de la información obtenida a la pregunta, ¿Cómo fue el tiempo de duración al cargar la imagen?. Tomada de Google Forms.	41
Figura 26. Modelo comparativo de los módulos entre el microscopio virtual Web y la plataforma Web de telepatología.	42

LISTA DE TABLAS

Tabla I. Técnicas de compresión y formatos de archivos de los escáneres de láminas de patología comerciales. Adaptada de: (García et al., 2005). 20

RESUMEN

En este documento se presenta el desarrollo de una plataforma Web de telepatología para la navegación eficiente de láminas virtuales de histopatología como apoyo a la enseñanza, investigación y trabajo colaborativo en cáncer. Este trabajo tiene como base la primera versión del microscopio virtual Web desarrollado por el grupo CIM@LAB¹ de la Universidad Nacional de Colombia. A partir de esa versión, se realizó un análisis de los diferentes módulos del proyecto entregado, se estudiaron las tecnologías utilizadas y se identificó la arquitectura general del sistema.

A partir de los diferentes análisis y pruebas de la plataforma existente, se observa que el microscopio virtual Web presenta algunos errores a nivel del módulo decodificador cuando se realiza las peticiones de decodificación de las regiones de interés, además el acceso a las imágenes es público y las anotaciones se almacenan de manera local, por lo cual se plantea el desarrollo de una nueva versión de la plataforma Web de telepatología para la navegación de láminas virtuales de histopatología como un trabajo colaborativo entre la Universidad Nacional de Colombia (UNAL) y la Universidad de los Llanos (Unillanos), con el uso de tecnologías orientadas a la Web como HTML5, CSS3, Javascript, *Cloud computing* y *Big Data* junto con formatos de grandes imágenes como JPEG2000 y librerías para el manejo, procesamiento y tratamiento de imágenes de histopatología de alta resolución como OpenSlide².

Para el desarrollo de esta nueva versión de la plataforma se siguió la metodología de desarrollo de software basada en características o funcionalidades FDD (*Feature Driven Development*, en inglés), la cual propone el desarrollo del modelo general, luego la construcción de la lista de funcionalidades, luego se realiza la planeación, el diseño y la implementación de las respectivas funcionalidades.

La nueva versión de la plataforma Web de telepatología para la navegación de láminas virtuales de histopatología, se encuentra desplegada en un servidor de producción en la Universidad de los Llanos. En el servidor se encuentran alojadas un conjunto de diferentes imágenes obtenidas tanto por el grupo CIM@LAB de la UNAL como por el grupo AdaLab de Unillanos.

La plataforma Web de telepatología, presenta un conjunto de herramientas adicionales para el manejo de las anotaciones sobre las láminas virtuales de

¹ <http://cimlaboratory.com/>

² <http://openslide.org/>

histopatología cuyo objetivo es el apoyo a la enseñanza, investigación y trabajo colaborativo en el área del cáncer. Entre el conjunto de herramientas podemos hallar la gestión de anotaciones desde una base de datos, implementación de perfiles y roles para el control de los usuarios. Además presenta mejoras en el módulo del decodificador de imágenes del formato JPEG2000 (JasPer), esta mejora permite dar un mayor soporte para el acceso a la navegación de las láminas virtuales de histopatología por múltiples usuarios. Asimismo se implementaron y se ejecutaron dos pruebas para medir el desempeño de la plataforma, la primera constó de navegaciones concurrentes simuladas y la segunda constó del manejo por parte de usuarios reales.

Como resultados de este trabajo se obtuvieron tiempos promedios de navegación de 30,03 seg., 30,41 seg. y 39,27 seg. para 2, 4 y 8 usuarios respectivamente, navegando sobre la misma lámina virtual de histopatología, los cuales se obtuvieron de la ejecución de navegaciones concurrente simuladas en diferentes láminas virtuales de histopatología con diferentes cantidades de usuarios. Además se obtuvo una satisfacción promedio del 66,7% a la pregunta ¿La imagen de histopatología seleccionada cargó completamente? y el 57,1% a la pregunta ¿La resolución y calidad de la imagen es óptima?, los cuales se obtuvieron a partir de la ejecución de pruebas de navegación concurrente sobre láminas virtuales de histopatología con diferente número de usuarios reales y la realización de una encuesta, para la evaluación de desempeño de la plataforma tanto cuantitativa como cualitativa.

Palabras clave: *Aplicaciones Web, Cáncer, Láminas Virtuales, Patología Digital, Telepatología.*

ABSTRACT

This document presents the development of a telepathology Web platform for the efficient navigation of whole-slide histopathology images as support for teaching, research and collaborative work in cancer. This work is based on the first version of the Web virtual microscope developed by CIM@LAB research group from the Universidad Nacional de Colombia. Starting from that version, an analysis of the different modules of the project delivered was made, the technologies used were studied and the general architecture of the system was identified.

From the different analyses and tests of the existing platform, it is observed that the Web virtual microscope presents some errors at the level of the decoder module when the decoding requests of the regions of interest are made, in addition to the access to the images is public and the annotations are stored and loaded locally, therefore it is posed the development of a new version of the Telepathology Web platform for the navigation of whole-slide histopathology images as a collaborative work between the Universidad Nacional de Colombia (UNAL) and the Universidad de los Llanos (Unillanos), with the use of Web-oriented technologies such as HTML5, CSS3, Javascript, Cloud Computing and Big Data along with large-scale image formats such as JPEG2000 and libraries for handling processing and treatment of high resolution histopathology images such as OpenSlide.

For the development of this new version of the platform, the software development methodology based on features or functionalities of FDD (feature driven development) was followed. FDD proposes the development of the general model, followed by the construction of the list of functionalities, then the planning, the design and the implementation of the respective functionalities are carried out.

The new version of the telepathology Web platform for the navigation of whole-slide histopathology images is deployed in a production server at the Universidad de los Llanos. That server has hosted a set of different images obtained from both by CIM@LAB and AdaLab groups, from UNAL and Unillanos, respectively.

The Telepathology Web platform presents a set of additional tools for the management of annotations on whole-slide histopathology images to support teaching, research and collaborative work in the area of cancer. Among the toolset we can find the management of annotations from a database, implementation of profiles and roles for the control of the users.

In addition, it presents improvements in the module of the image decoder of JPEG2000 format (JasPer), this improvement allows to give a greater support for

the access to the navigation of the whole-slide histopathology images by multiple users. Also, two tests were implemented and executed to measure the performance of the platform, the first consisted of concurrent simulated navigations and the second consisted of usability by real users.

As results of this work was obtained average navigation times of 30.03 sec., 30.41 sec. and 39.27 sec. for 2, 4 and 8 users respectively, navigating over the same whole-slide histopathology image. These results were obtained from the execution of concurrent simulated navigations in different whole-slide histopathology images with different numbers of simulated users exploring the image at the same time. In addition, an average satisfaction of 66.7% was obtained to the question: Did the selected histopathology image a full charge? and 57.1% to the question Does it the resolution and image quality optimal?. Those results were obtained from the execution of concurrent navigation tests on whole-slide histopathology images with different number of real users and the realization of a survey, for the evaluation of the performance of the platform to obtain, both quantitative and qualitative performances.

Keywords: *Web Applications, Cancer, Whole Image Slide, Digital Pathology, Telepathology.*

1. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se presentan 11 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo, de los cuales cerca del 80% son de países en vía de desarrollo en donde se presentan el 70% de las muertes. En Colombia, en el periodo de 2000 a 2006 se presentaron 32.316 nuevos casos de cáncer en hombres, mientras que en mujeres fueron 38.751, lo cual consiste en una incidencia de 186,6 y 196,6 por cada 100,000 habitantes respectivamente. De estos casos, 33.450 personas murieron en Colombia, lo cual es alrededor del 73% de los casos de cáncer tanto en hombres como mujeres.

Para el periodo 2007-2011 se estimaron en Colombia 29.734 casos nuevos de cáncer por año en hombres y 33.084 en mujeres. En los hombres los mayores casos se presentaron en la próstata, estómago, pulmón, colon-recto y ano, y linfomas no Hodgkin. Mientras en las mujeres los principales casos fueron mama, cuello del útero, colon-recto y ano, estómago y tiroides. Para este periodo se registraron 16.081 muertes anuales por cáncer en hombres y 16.572 en mujeres [1].

En la ciudad de Villavicencio, la unidad de Cáncer del Hospital Departamental realizó un estudio específico sobre el cáncer entre los periodos del 2006-2008, donde se analizaron 1.617 casos de cáncer, 95,7% fueron hallazgo positivo. El 68,7% residía en Villavicencio. Las primeras localizaciones fueron en orden descendente: piel (19,2%), cuello del útero (14,5%), mama (10,5%), estómago (8%), y próstata (5,3%); los grupos diagnósticos más frecuentes en niños: leucemias, linfomas y otras neoplasias epiteliales malignas. El 8,2% de los pacientes habían muerto al momento de la recolección de información, 20,5% por cáncer de estómago [2].

Por otro lado, la equidad de acceso a los servicios especializados de salud en Colombia es uno de los puntos más importantes en la agenda de política pública en Servicios Generales de Salud, orientada a la población con escasos recursos, de zonas de difícil acceso y vulnerables, para dar prioridad al acceso de personal especializado como médicos patólogos y herramientas científicas como software dedicado para el análisis y apoyo al diagnóstico [3]. Sin embargo, la falta de centros de salud con recursos especializados conlleva que las personas con cáncer de bajos recursos económicos no obtenga tratamiento de alta calidad a tiempo, confiable y especializado, ya sea por su lugar de residencia que implica grandes distancias a los centros de salud especializados, el difícil acceso al área dado por el transporte, el costo de medicamentos y las tecnologías necesarias o dificultades en los procedimientos del sistema de salud para su acceso.

Según encuestas realizadas en Colombia para el año 2013, Cendex³ cálculo 348 médicos patólogos en etapa laboral. Sin embargo, Cendex también expresa que la distribución de especialistas está centrada en las regiones principales de Colombia, donde existen áreas instaladas con las herramientas y tecnologías necesarias para el desarrollo de flujo de trabajo del médico patólogo, notándose el desequilibrio asistencial de especialistas en el área de patología [4].

Tradicionalmente en histopatología, el flujo de trabajo de los médicos patólogos en la práctica clínica comienza con las preparaciones de las láminas de vidrio que contiene muestras de tejidos tomadas del órgano afectado, luego se realiza la fijación sobre la muestra para garantizar la estabilidad química en el tejido y evitar cambios. El grado de severidad del cáncer se define con el estado y grado de proliferación del tumor por medio de índices relacionados con las características morfológicas o arquitecturales [5].

Por otro lado, una nueva área denominada *patología digital*, se refiere al conjunto de métodos computacionales y tecnologías que soportan las diferentes etapas del flujo de trabajo de patología, incluyendo digitalización de las láminas, diagnóstico, pronóstico y tratamiento asistido por computador [6]. Esta área se ha consolidado gracias a avances importantes para la investigación en cáncer como el desarrollo y modernización de las tecnologías de los escáneres de láminas de histopatología y los microscopios robotizados los cuales permiten digitalizar una lámina completa de histopatología en formato digital de alta resolución (i.e. 40,000 x 40,000 píxeles en una magnificación de 40x ocupando alrededor de 20 *Gigabytes*) [7]. De esta forma, se ha abierto la posibilidad de incluirse como una especialidad adicional en telemedicina, en lo que hoy en día se conoce como: *Telepatología*.

Las láminas digitalizadas de histopatología, o láminas virtuales, son imágenes de alta resolución obtenidas del proceso de digitalización de estos escáneres, por ejemplo, la digitalización típica de una placa de 1 cm² con una magnificación de 20x, puede tener 64 x 64 tomas de imágenes digitales independientes, cada una correspondiente a un campo visual en el microscopio. Como cada campo tiene 720 x 520 píxeles, la imagen reconstruida tiene aproximadamente 45,000 x 32,000 píxeles, que equivale a 20 GB. Por esta razón es necesario almacenarla en un formato que provea una buena tasa de compresión, pero sin pérdida de la información por tratarse de información médica. El método de almacenamiento debe proveer una representación sin pérdidas de calidad, por las implicaciones éticas y legales del diagnóstico sobre imágenes médicas. Finalmente, debe permitir un

³ <http://www.javeriana.edu.co/cendex/>

acceso rápido, eficiente, concurrente y flexible a los datos con el fin de soportar la exploración selectiva en los mismos, típica estrategia para la navegación de volúmenes de estas dimensiones [8].

En la actualidad, la patología ha empezado a contar con herramientas relevantes para su desarrollo, transformando sus procesos prácticos y accesibles como se requiere en la Telepatología. Este desarrollo ha redefinido los alcances, las ventajas, desventajas y sobre todo las normas universales de la patología [9].

En el área de la patología existe la necesidad de cubrir el déficit de médicos patólogos. Por lo cual han recurrido al uso de herramientas eficientes para el apoyo a la enseñanza e investigación, el desarrollo de estas herramientas se llevan a cabo con apoyo tecnológico como algoritmos de visualización y detección de regiones de interés estos resultados son contrastados con la experiencia de diferentes patólogos. Aunque ya existen diferentes esfuerzos en la microscopía virtual no todos están orientados a la Web, lo cual restringe el trabajo colaborativo, limita el acceso a la información por parte de los patólogos, restringe el soporte a los diferentes formatos de imágenes médicas o poseen funcionalidades limitadas. [10]

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

- Diseñar e implementar una plataforma Web de telepatología para la visualización y navegación eficiente de láminas virtuales de histopatología como apoyo a la enseñanza, investigación y trabajo colaborativo en cáncer (UNAL-Unillanos), con base en el proyecto Microscopio virtual Web del grupo CIM@LAB de la UNAL.

2.2. Objetivos específicos

- Diseñar la arquitectura general de la plataforma Web de telepatología incluyendo las tecnologías, el almacenamiento, visualización y navegación de las láminas virtuales, así como la interfaz de usuario (IU) para interacción y anotación por parte del usuario.
- Implementar el módulo de gestión de datos de las láminas virtuales de histopatología, para la lectura del formato correspondiente, su almacenamiento y su acceso en línea.
- Implementar el módulo de visualización y navegación Web eficiente de las láminas virtuales de histopatología de alta resolución.
- Diseñar e implementar la IU para que permita la descripción del contenido y las anotaciones por parte del usuario de forma independiente y/o colaborativa.
- Diseñar y ejecutar un conjunto de pruebas funcionales y no funcionales de la plataforma Web incluyendo el desempeño computacional.

3. MARCO REFERENCIAL

3.1. Contextual

3.1.1. Cáncer

El Instituto Nacional de Salud (*National Institutes of Health - NIH*) define el cáncer como el cambio anormal de la reproducción de células humanas, generando células cancerosas que alteran la estructura genética interrumpiendo la reproducción controlada de células, como se muestra en la Figura 1, donde también se puede observar el origen y las fases de la reproducción de células cancerosas [11]. El cáncer conlleva consigo una sintomatología bastante amplia desde el cambio de piel, dolores musculares hasta problemas para comer [12]. Su diagnóstico se realiza por medio del reconocimiento de patrones sintomatológicos acompañados de exámenes pertinentes que revelarán si existe producción excesiva de alguna proteína de forma irregular [13].

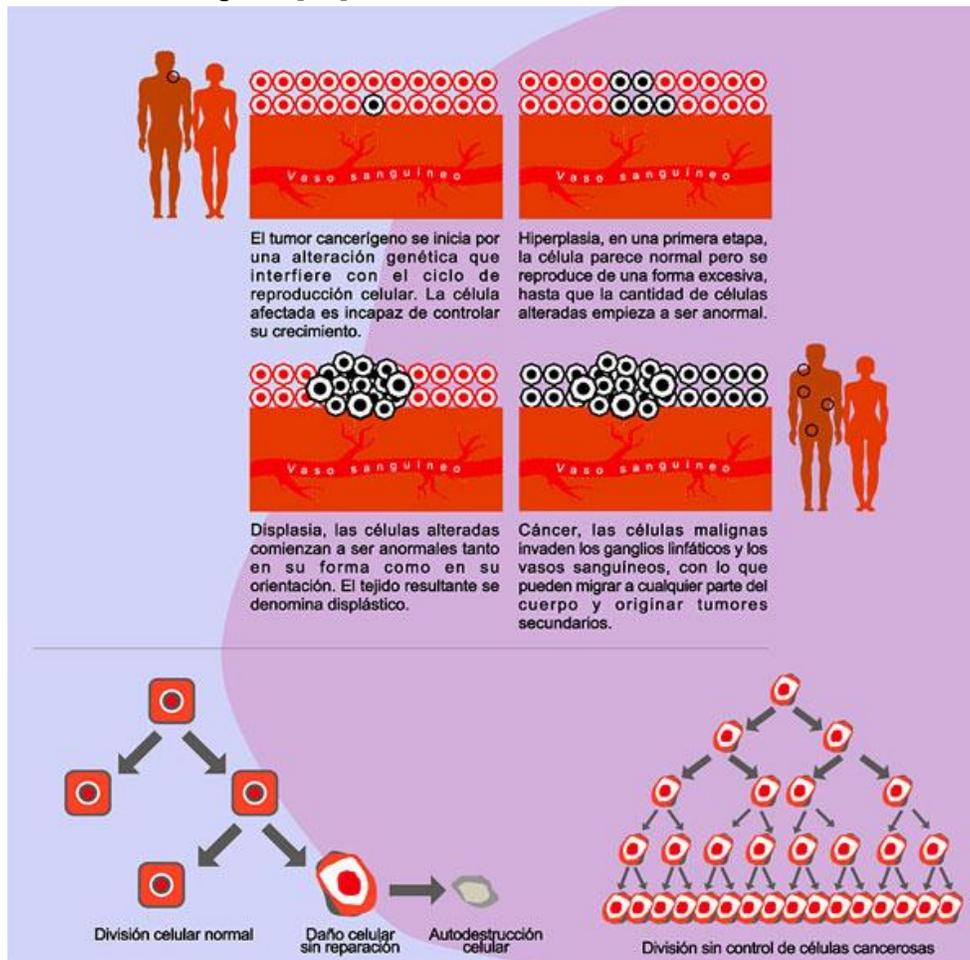


Figura 1. En la parte superior se ilustra el origen y etapas de desarrollo de cáncer malignos y en la parte inferior se presenta una comparación entre el proceso división celular normal y división sin control celular anormal (cancerosas). Tomada de: [14].

3.1.2. Histopatología

La Histopatología es el área de la biología encargada del estudio de la anatomía celular y los tejidos a escala microscópica, para la detección de estructuras particulares de una patología o enfermedad. Las imágenes de histopatología son utilizadas para el apoyo al diagnóstico y consulta del estado de una estructura en particular por ejemplo un órgano o un tejido afectado por cáncer. La extracción de características morfológicas, topológicas o de textura entre otras, se realiza normalmente por un proceso de tinción para alterar su luminancia e intensidad de los canales de color como se puede observar en la Figura 2, posteriormente estas características son evaluadas por un médico patólogo especializado [5].

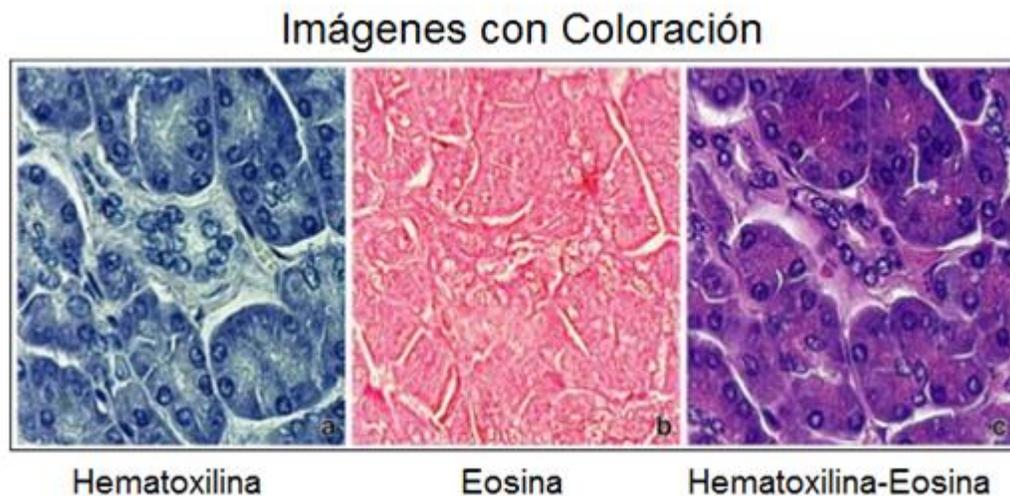


Figura 2. Muestras de histopatología con tinciones de Hematoxilina y Eosina. La imagen de la izquierda tiene tinción de Hematoxilina, la imagen del centro tinción de Eosina y la imagen de la derecha tiene la combinación de las dos tinciones (Hematoxilina-Eosina). Adaptada de: [15].

3.2. Marco teórico

3.2.1. Láminas virtuales de histopatología (Whole Slide Images, WSI)

La formación de láminas virtuales o imágenes de láminas enteras (*Whole Slide Images, WSI*) comprende la digitalización de portaobjetos de vidrio con muestras de histopatología sometidas a una preparación rigurosa. Desde la innovación de los escáneres láminas en el año de 1999, la tecnología de WSI ha evolucionado hasta el punto de que los escáneres actuales poseen la capacidad de generar imágenes de altas resoluciones (e.g. un escáner Aperio ScanScope T2 tiene una resolución de 0,47/0,23 (micras/píxel) en objetivos 20x/40x) [16]. Sin embargo, cada uno de los fabricantes de escáneres (Aperio, Olympus, Nikon, Zeiss, Ventana, Leica, entre otros) se han adaptado a las necesidades actuales de diferentes formas generando

distintos estándares de comprensión y tipos de archivos como se muestra en la Tabla I. [17]. Las láminas virtuales se pueden representar en forma piramidal dado que las grandes imágenes no se pueden visualizar o almacenar directamente se opta por dividir las en series de imágenes más pequeñas con la misma resolución como se muestra en la Figura 3.

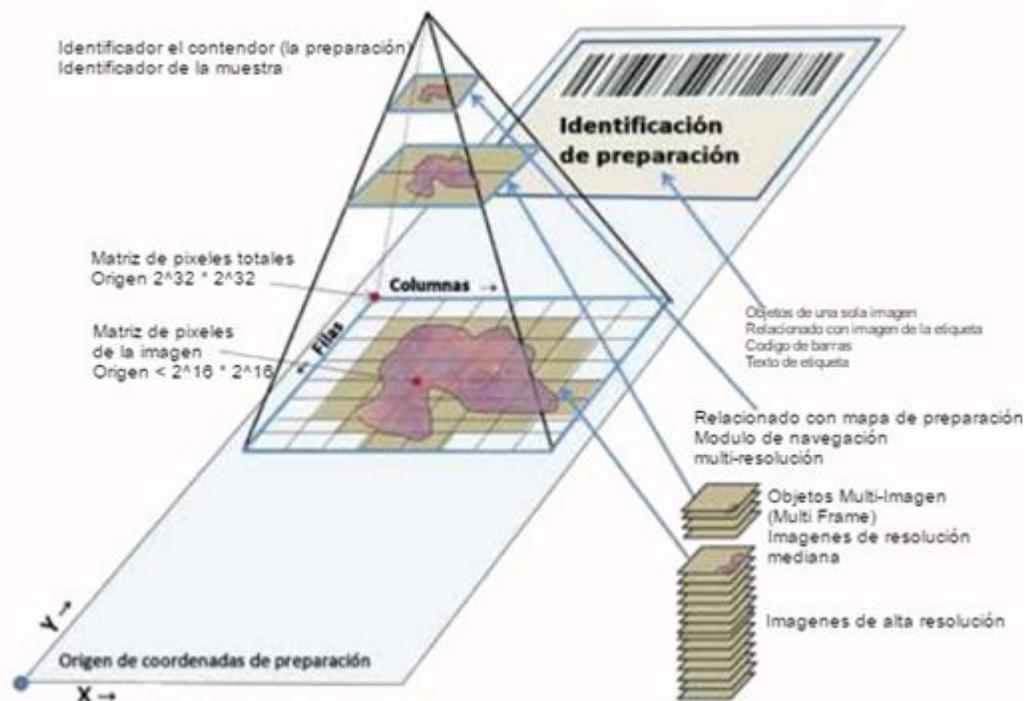


Figura 3. Representación de una preparación digital. Adaptada de: [18].

Tabla I. Técnicas de comprensión y formatos de archivos de los escáneres de láminas de patología comerciales. Adaptada de: [17].

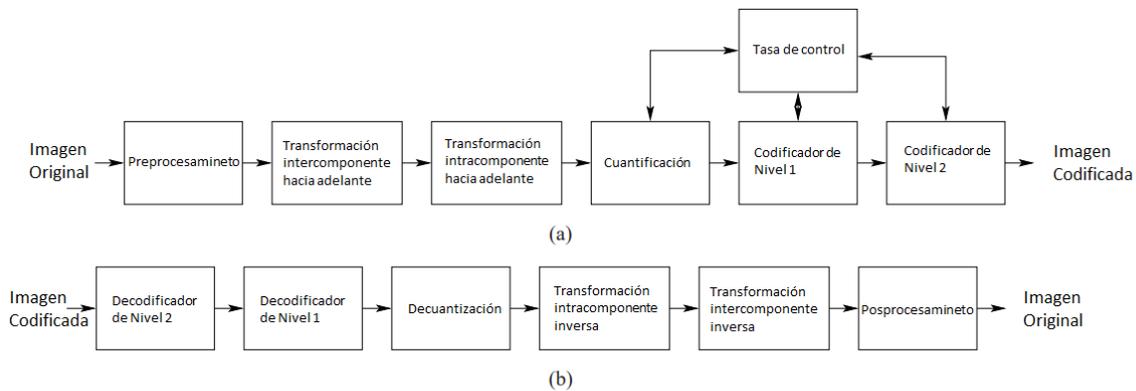
DISPOSITIVO	Método de comprensión por defecto	Compresión JPEG2000 disponible	Métodos de comprensión opcionales	Imagen sin comprimir disponible	Tipo de ficheros	Tamaño a 40x
Aperio ScanScope T2	JPEG(libjpeg)	Con pérdida (1:20).Algoritmo Martox Imaging	LZW (Sin pérdida)	TIFF (Modificado Piramidal)	.SVS TIFF 6	1,5 GB
Aperio ScanScope T3	JPEG(libjpeg)	Con pérdida (1:20).Algoritmo Martox Imaging	LZW (Sin pérdida)	TIFF	.SVS TIFF 6 Modificado, Piramidal	1,5 GB
Aperio ScanScope CS	JPEG2000	Por Hardware	-	-	.SVS TIFF 6 Modificado, Piramidal	-

Bacus BLISS	JPEG	No	-	No	JPEG	-
Hamamatsu C9600 NanoZ.	JPEG	No	No	En desarrollo	JPEG	2 GB
LifeSpan Alias	Ninguno	Si (Amare Jpeg200 SDK)	JPEG	TIFF	.TIFF	-
Nikon EclipseNet-VSL	JPEG	Si (max 350 Mb)	No	TIFF, BMP	.VSL(JPEG) .JP2(JPEG200)	2 GB
Olympus Sis .slide	CMW(Leadtools Wavelet compressed)	Si (Con o sin pérdida)	JPEG	TIFF, pero no RAW	.VSI Piramidal, hasta 9 revoluciones	-
Zeiss Mirax Scan	JPEG(1:5)	No	-	-	.DAT (JPEG)	1,5 GB

3.2.2. Códecs JPEG2000.

El desarrollo de este trabajo se enfocó en el estándar de imágenes *JPEG2000*⁴, este formato es popular para almacenar imágenes de gran tamaño. Para el almacenamiento de estas imágenes se utilizan *códecs* (es un programa que se encarga codificadores y decodificadores de un tipo de archivo almacenado en un formato específico) como se muestra en la figura 4, donde se puede observar los dos procesos y cada etapa de los procesos, dado que las archivos de la imágenes puede ser gran tamaño. Los archivo *JPEG2000* puede ser comprimido sin pérdidas, donde se mantiene una copia idéntica de los datos la cual puede ser recuperada, este método es utilizado en este proyecto dado que es importante conservar la mayor cantidad de detalles de la imagen por ser información biomédica, y con pérdidas, en los que no se mantiene una copia exacta de los datos y algunos datos se pierden, lo que puede generar partes de la imagen borrosas, sin embargo esto ofrece un archivo de tamaño más pequeño para almacenarse.

⁴ <https://jpeg.org/jpeg2000/>



Estructura del códec. Estructura (a) codificador y (b) decodificador.

Figura 4. Estructura general de un Códec, estructura (a) codificador y estructura (b) decodificador. Adaptada de: [19].

Las principales bibliotecas de códecs para *JPEG2000* son *Kakadu*⁵, *JasPer*⁶ y *OpenJPEG*⁷. Trabajos previos sugieren que el proyecto de código abierto *JasPer* es el mejor códec *JPEG2000*, el cual es ampliamente utilizado por otros proyectos de código abierto [20]. La primera versión del microscopio virtual Web consta de cuatro módulos. El primer módulo llamado *SlideViewer* se encarga de realizar las peticiones de los segmentos de la imagen solicitadas por el usuario y representarlas utilizando la librería de visualización de imágenes de alta resolución *OpenSeadragon*⁸. El segundo módulo llamado *WSIProvider* se encarga de recibir las peticiones del *SlideViewer* procesarlas y definir si debe solicitar un recurso o una región de la imagen, cuando éste solicita una región se encarga de procesar el flujo de bytes y transformarlos en imagen. El tercer módulo es el servidor de recursos que se encarga de gestionar los index, *thumbnails* y anotaciones de las imágenes. El cuarto módulo llamado *Decodificador* se encarga de recibir los parámetros de *WSIProvider* e identificar la imagen y la región de interés, este decodifica la región y retorna un flujo de bytes de la información. Este módulo en su primera versión utilizó el códec *JasPer* 1.9, en la sección de metodología se explicará más a fondo el proceso.

3.2.3. Patología digital

La patología digital se refiere al conjunto de métodos computacionales y tecnologías que soportan las diferentes etapas del flujo de trabajo de patología como se puede observar en la Figura 5, incluyendo digitalización de la lámina, diagnóstico asistido por computador, pronóstico y tratamiento [6], [21]. En el campo de la patología el

⁵ <http://kakadusoftware.com/>

⁶ <https://www.ece.uvic.ca/~frodo/jasper/>

⁷ <http://www.openjpeg.org/>

⁸ <https://openseadragon.github.io/>

análisis cuantitativo ha sido considerado un proceso importante para la mayoría de los diagnósticos y la segunda opinión. Además, también se ha considerado esencial para las aplicaciones de investigación del diagnóstico del cáncer [22].

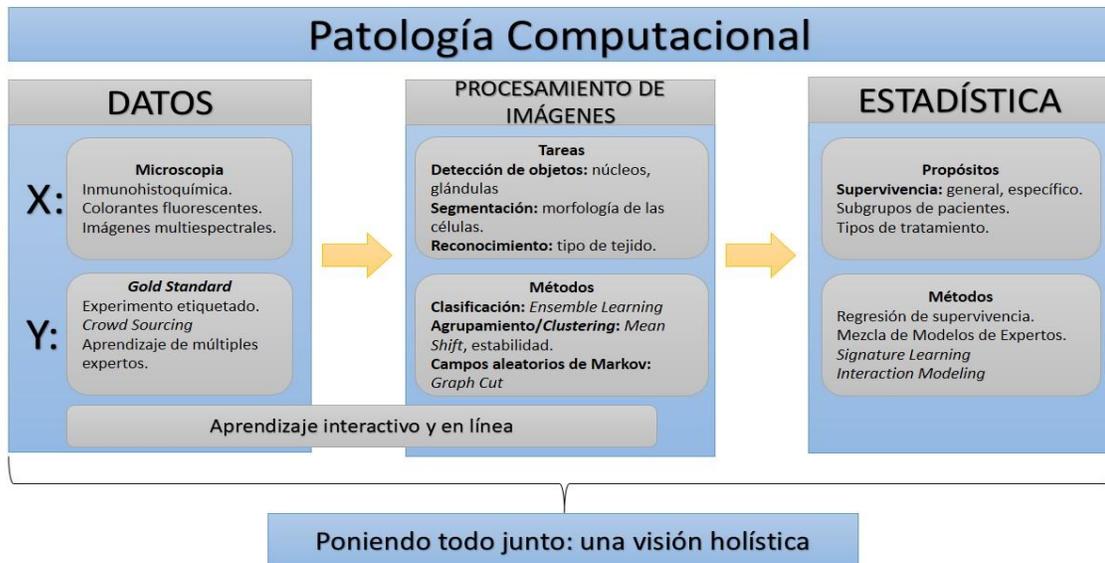


Figura 5. Esquema del Flujo de trabajo de la patología digital que comprende 3 etapas: Etapa-I Obtención de datos (X, Y), Etapa-II Análisis de imágenes en términos de detección y segmentación de núcleos y clasificación de texturas de tejido, Etapa III Estadísticas médicas para investigación clínica de interés. Adaptada de: [23].

3.2.4. Telepatología

En sus inicios, la Telepatología se definió como la práctica de la patología a distancia, transmisión de imágenes macroscópicas y/o microscópicas a través de redes de comunicaciones con el fin de brindar servicios de diagnóstico y consultas remotas. Mientras la muestra es controlada por personal especializado, la imagen transmitida es visualizada a través de un monitor de una computadora o dispositivo con pantalla, donde un médico patólogo realizará las observaciones o procedimientos a seguir a partir del diagnóstico como se evidencia en la Figura 6. El uso de Internet en la Telepatología ha permitido mejorar la eficiencia de los servicios de patología en todo el mundo, ya que la comunicación y/o transferencias de información valiosa para un caso de estudio se transformaron en un proceso factible. Además, la Telepatología también posee enfoques a la educación, investigación y calidad de procesos en el flujo de trabajo de la patología.

En la evolución de la patología existe un avance científico importante denominado microscopia robótica, la cual permitió el manejo de láminas virtuales conocidas como láminas virtuales o imágenes de lámina completa (*Whole Slide Image - WSI*, en Inglés). Las láminas virtuales son el resultado de digitalizar láminas de vidrio

completas con muestras de histopatología por medio de procedimientos y herramientas especializadas. Lo cual, ha hecho que a partir de estas láminas virtuales están surgiendo diferentes servicios innovadores en la Telepatología tales como: diagnóstico de láminas congeladas a distancia, telecitología, teleconsulta, diagnóstico asistido por ordenador, entre otros [24].



Figura 6. Flujo de trabajo de la patología convencional vs flujo de trabajo de la patología digital. Adaptada de: [25].

En las últimas décadas, la patología ha estado llena de acontecimientos que trajeron consigo cambios drásticos como la llegada de la Telepatología, la cual generó demanda de eficiencia y calidad en los servicios de patología, resultando entonces la necesidad de buscar nuevos métodos y soluciones que permitan optimizar el flujo de trabajo de los patólogos [18]. En 1968 se evidencia el primer acontecimiento de la Telepatología cuando se enviaron por primera vez imágenes a blanco y negro de muestras de sangre del Aeropuerto Logan de Boston al MGH (Massachusetts General Hospital) para su interpretación. Luego en 1980 se realiza la primera transmisión a nivel comercial. Posteriormente, en 2000 llega el mercado de las láminas virtuales de histopatología, posteriormente en el 2011 se introduce la robótica dinámica con las láminas virtuales de histopatología con sistemas de imágenes estáticas y en el 2014 se enlaza con servicios automáticos de Telepatología. A la fecha, existe una gran diversidad de trabajos tanto académicos como científicos en las diferentes ramas de la patología, por ejemplo: mejoras en el tratamiento de láminas de histopatología, adaptaciones a microscopios, visores de láminas virtuales, entre otros [24].

3.3. Marco Legal

3.3.1. Bioética y Anonimización

De acuerdo con la Resolución 8430 del 4 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud, en las investigaciones sobre humanos se aplican los principios de Bioética y Anonimización, los cuales protegen la privacidad y prevé los posibles riesgos de los individuos sometidos a investigación. Por lo tanto las investigaciones deben contemplar técnicas y métodos documentados e inspeccionados detalladamente para el cumplimiento en su totalidad sin ninguna alteración ni manipulación de terceros. De esta forma, se clasifican tres diferentes tipos de investigaciones: investigación sin riesgo, investigación con mínimo riesgo e investigación con mayor riesgo [26]. En el caso de este trabajo se usaron láminas virtuales digitalizadas debidamente anonimizadas de casos ya recolectados por el Grupo de Investigación CIM@LAB y el Centro de Telemedicina de la Universidad Nacional de Colombia, resultando por tanto en una investigación sin riesgo.

3.3.2. Telemedicina

El desarrollo de la Telesalud en Colombia establece lineamientos por los cuales definen la telemedicina como la prestación de servicios de salud a distancia en los componentes de promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, por personal profesional que utiliza las TIC (Tecnologías de la Información y las Comunicaciones), que les facilita el acceso a la información y ofrece la oportunidad de llegar a poblaciones aisladas.

Además, se establece la creación de un comité asesor de la Telesalud conformado por delegados pertinentes: Ministerio de Salud, Ministerio de Protección Social, Ministerio de TICs, Ministerio de Educación Nacional, el cual además cuenta con invitados tales como representantes universitarios y de centros de investigación entre otros. El propósito de éste comité es brindar asesoría, mejorar el acceso a servicios y educación sobre la salud. Simultáneamente, se describe que se implantara una red del conocimiento para investigaciones, buenas prácticas y comunicación entre centros de estudio y al mismo tiempo se incluirá los conocimientos sobre la Telesalud en los planes de estudio de los programas académicos relacionados con las áreas de la salud y las TIC [27].

En Colombia en el área de medicina se gestionan datos sobre pacientes y servicios prestados soportados en su mayoría en sistemas de información automatizados, los cuales generalmente están desarrollados en plataformas de Escritorio (*Standalone*). Estos sistemas de información necesitan interoperar con otros sistemas de información legados y basados en diferentes normatividades en salud. Estos

sistemas heterogéneos crean problemas de integración, obtención y transferencia de datos. Por lo tanto, como solución se ha planteado la interoperabilidad de estos basados en la mensajería HL7 versión 3, que es un estándar para el intercambio de datos médicos implementado por Health Level 7, el cual define un modelo de información semántico llamado RIM (Modelo de Información Referenciado - *Reference Information Model* en inglés). Este modelo está orientado a objetos empleando UML (*Unified Modeling Language*) como lenguaje de modelado y XML (*Extensible Markup Language*) como tecnología de implementación de mensajes [28].

3.3.3. Datos personales

En los decretos nacionales colombianos se establecen prácticas para la protección de datos personales. Según la Ley 1581 del 17 de Octubre de 2012 se constituye el derecho a cada persona de conocer, actualizar y corregir sus datos personales obtenido en bases de datos o archivos públicos o privados. Así mismo si la información es suministrada o requiere de tratamiento a terceros, el responsable de la base de datos debe contar previamente con la aprobación del titular. También se establecen principios de libertad, veracidad, calidad, finalidad, legalidad, seguridad, confidencialidad, datos sensibles y derechos del titular [29].

4. METODOLOGÍA

La ejecución del proyecto se basó en la metodología FDD (Feature Driven Development – Desarrollo basado en funcionalidades), la cual establece cinco (5) fases para su desarrollo como se ilustra en la Figura 7:

1. Desarrollo del modelo general.
2. Construcción de la lista de funcionalidades.
3. Planeación por funcionalidad.
4. Diseño por funcionalidad.
5. Construcción por funcionalidad.

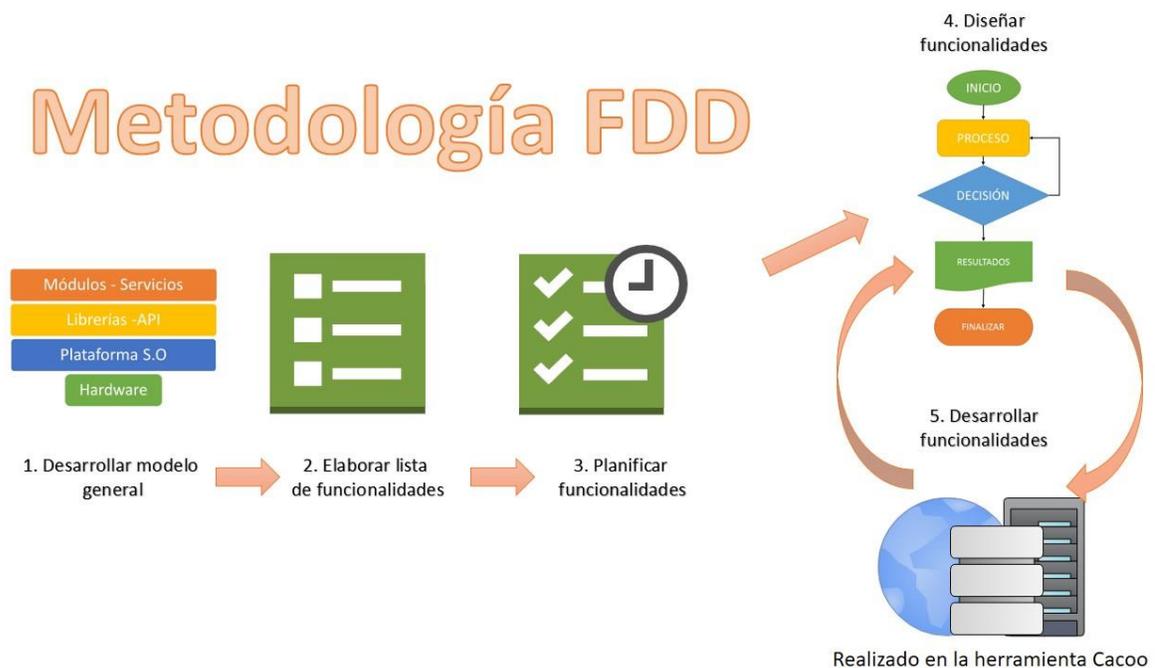


Figura 7. Diagrama de la metodología FDD. Elaboración propia.

En primer lugar, se realizó el desarrollo del modelo general del microscopio virtual Web y el modelo general de la plataforma Web de telepatología. En la siguiente fase se realizó la construcción de la lista de funcionalidades mínimas requeridas para la implementación de la plataforma Web de telepatología. En la siguiente fase se realizó la implementación de una herramienta para la priorización de las funcionalidades de acuerdo a los recursos necesarios para su implementación. En la siguiente fase se elaboró diseño y flujo de trabajo de cada funcionalidad y en la última fase se procedió la construcción de cada funcionalidad junto con la retroalimentación necesaria.

4.1. Desarrollo del modelo general

Para el desarrollo del modelo general, se realizó una revisión literaria y tecnológica del área de la telepatología, posteriormente se realizó un seguimiento paso a paso del proyecto microscopio virtual Web para comprender su funcionamiento. Para representarlo se optó por realizar diagramas de secuencia en el lenguaje UML a partir de estos diagramas de secuencia, se realizó un diagrama general del funcionamiento donde se contempla la interacción del usuario con las APIs *SlideViewer* y *WSIProvider* junto con los recursos del microscopio virtual Web como se observa en la Figura 8. Asimismo, se diseñó un segundo diagrama general para representar la plataforma Web de telepatología propuesta como se observa en la Figura 9.

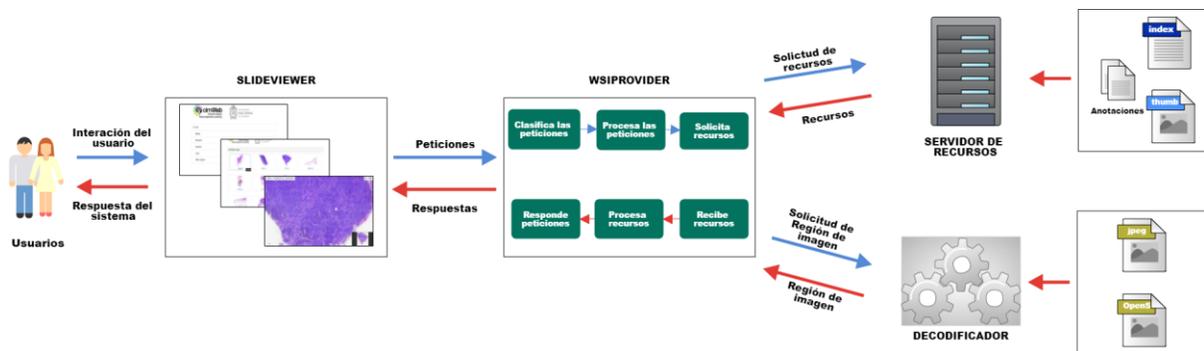


Figura 8. Diagrama general del microscopio virtual Web (versión anterior). Elaboración propia.

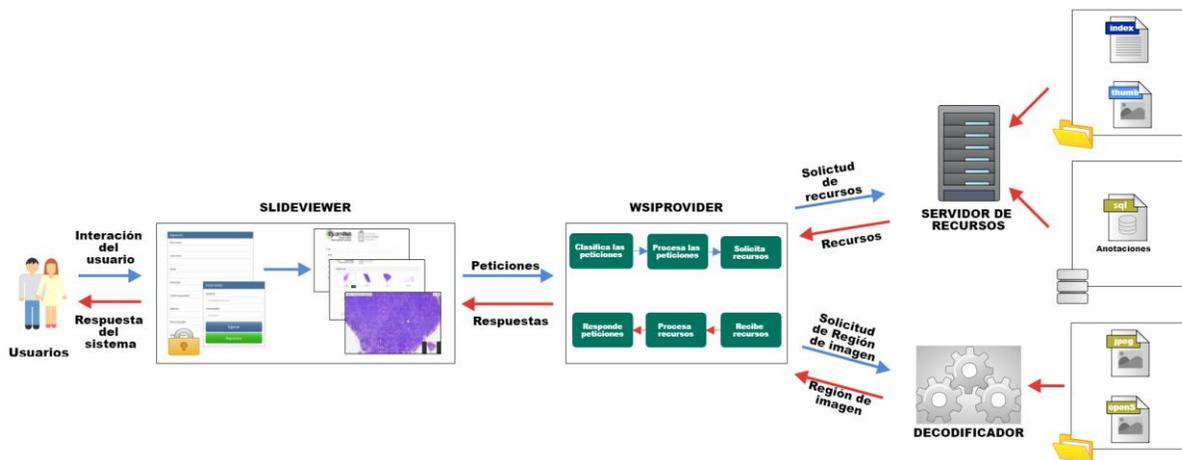


Figura 9. Diagrama general de la plataforma Web de telepatología (nueva versión desarrollada en éste trabajo). Elaboración propia.

Adicional se creó un diagrama de arquitectura donde se contemplan las tecnologías usadas tales como el sistemas operativo, el sistema de almacenamiento, el servidor Web, las librerías y las aplicaciones del microscopio virtual Web, como se aprecia en la Figura 10. Igualmente, se diseñó un segundo diagrama de arquitectura para

representar el uso de las tecnologías de la plataforma Web de telepatología propuesta, como se observa en la Figura 11.

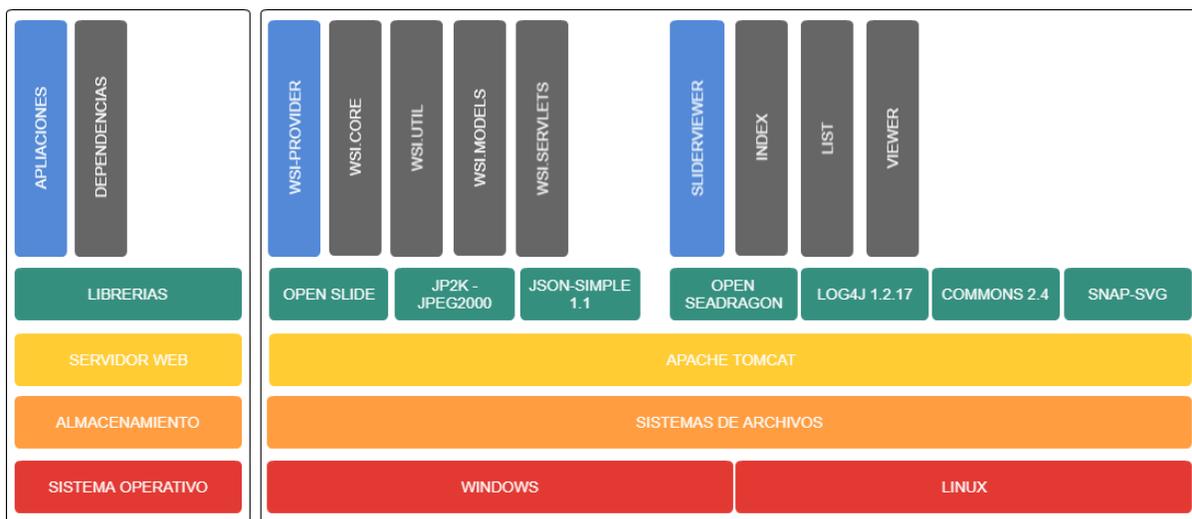


Figura 10. Diagrama de la arquitectura de tecnologías del microscopio virtual Web (versión anterior). Elaboración propia.

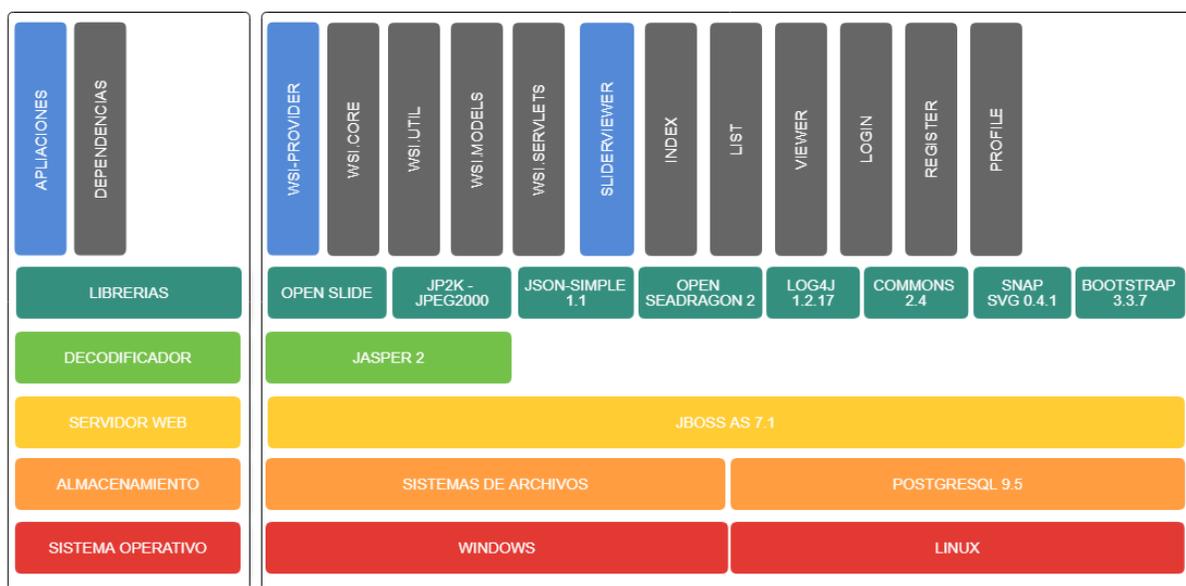


Figura 11. Diagrama de la arquitectura de tecnologías de la plataforma Web de telepatología (nueva versión desarrollada en este trabajo). Elaboración propia.

4.2. Construcción de la lista de funcionalidades

Para la construcción de la lista de funcionalidades mínimas se utilizaron dos instrumentos de levantamiento de requerimientos. El primer instrumento utilizado consiste en los antecedentes históricos analizados y contemplados en fase anterior, mientras que el segundo instrumento son las necesidades más relevantes en el área de la telepatología y de los médicos patólogos. De esta manera se obtuvo una lista de funcionalidades para el diseño de la plataforma Web de telepatología.

Lista de funcionalidades:

- Módulo de autenticación y registro de usuarios.
- Módulo de perfil de usuarios.
- Implementación de la librería *JasPer* en su versión actual estable para el módulo *Decodificador*.
- Gestión de anotaciones desde una base de datos.

4.3. Planeación por funcionalidad.

Para la planeación por funcionalidad se realizó la priorización y dependencia de cada una de las funcionalidades. Se diseñó y se implementó una herramienta de priorización basados en el flujo de trabajo para desarrollo de software, se evaluó los prerrequisitos y las dependencias de cada funcionalidad, con el propósito de identificar aquellas que fueron requisito de una o más funcionalidades.

Como primera prioridad se optó por la implementación de la librería *JasPer* en su versión actual estable para el módulo *Decodificador*, esta funcionalidad no tiene dependencias de otra funcionalidad. Luego se escogió implementar de los módulos de autenticación y registro de usuarios, estas funcionalidades no tienen dependencias de otra funcionalidad. Después se optó por la implementación del módulo de perfil de usuario, esta funcionalidad depende de los módulos de autenticación y registro de usuarios, como última implementación se desarrolló la funcionalidad de gestión de anotaciones desde una base de datos, esta depende de la funcionalidad del módulo de perfil de usuarios.

4.4. Diseño y Construcción por funcionalidad.

En esta fase se diseñó y se construyó cada funcionalidad de acuerdo a lo planteado en las fases anteriores.

4.4.1. Implementación de la librería *JasPer* en su versión actual estable para el módulo *Decodificador*.

Como primera instancia, se adquirieron los recursos de láminas virtuales de

histopatología y el código fuente del microscopio virtual *Web* del grupo CIM@LAB. Era necesario entender el funcionamiento del sistema actual, por lo que se procedió a la revisión de las tecnologías, esto se realizó en la primera fase de la metodología planteada y se adecuó un servidor con sistema operativo *Unix* para su despliegue, ver el Anexo A.

Se obtuvo de la página oficial de *JasPer*⁹ el código fuente de la versión 2.0.14 (versión actual estable). Para la implementación se requiere utilizar la tecnología *JNI*¹⁰ (*Java Native Interface*), que sirve como puente de comunicación entre el código *JasPer* que está desarrollado en el lenguaje de programación *C* y los módulos del microscopio virtual *Web* que están desarrollados en lenguaje de programación *Java* con la tecnología *Java EE 6*¹¹.

Posteriormente se realizó la creación del archivo *JNI*, el cual contiene un método que recibe parámetros específicos para decodificar la región de interés de la imagen y retorna la región de la imagen. Los parámetros son la región de la imagen convertida en un arreglo de bytes, el tamaño del arreglo de bytes, ancho de la región de la imagen y el alto de la región de la imagen, estos parámetros son enviados desde una clase *Java* que instancia el método. Este método recibe los parámetros y ejecuta el llamado de las funciones de la librería *JasPer* para realizar la decodificación de la región. Este método retorna un arreglo de bytes que será procesado y convertido en imagen en la clase *Java*.

El archivo *JNI* se ubicó en la ruta donde se encontraban los binarios de la librería *JasPer*. Luego se utilizó la herramienta *Cmake*¹² para compilar el proyecto y se generó un archivo con extensión (.so). Éste archivo es una librería compartida que se ubicó en la carpeta de librerías del sistema operativo *Unix*, ver Anexo A.

4.4.2. Diseño de experimentos de concurrencia

Se diseñó una prueba conformada por dos proyectos; el primer llamado *Timer* el cual realiza las peticiones (Cliente) y el segundo llamado *TestHttpWeb* recibe las peticiones y las procesa (Servicio). En la prueba se realizó la ejecución con diferente número de usuarios de manera concurrente (1, 2 ,4 y 8).

Para simular la navegación concurrente de varios usuarios se ejecutó el proyecto *Timer* en diferentes instancias, dado que cuenta con una validación de fecha y hora

⁹ <https://www.ece.uvic.ca/~frodo/jasper/>

¹⁰ <https://docs.oracle.com/javase/7/docs/technotes/guides/jni/>

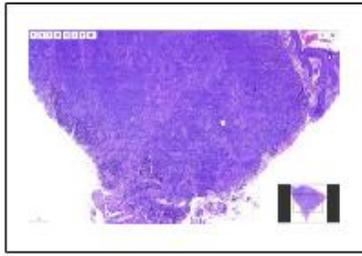
¹¹ <http://www.oracle.com/technetwork/java/javaee/tech/javaee6technologies-1955512.html>

¹² <https://cmake.org/>

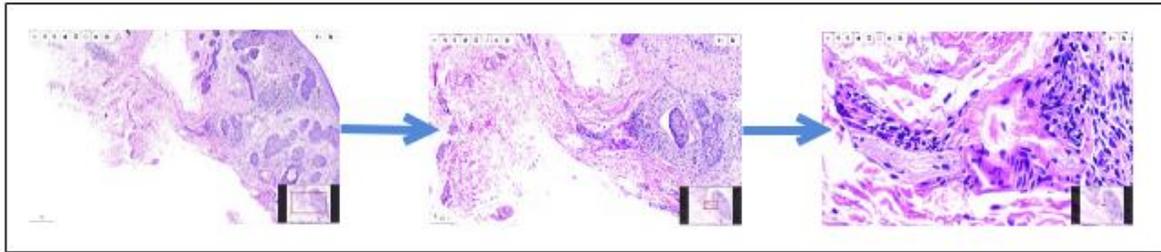
este da un nivel de concurrencia en las peticiones de los usuarios. El proyecto *TestHttpWeb* recibe las peticiones en un *SERVLET*¹³ principal que controla las peticiones con hilos.

Simular la navegación de una lámina de histopatología constó de diferentes acciones como la carga de la imagen, el desplazamiento entre la misma, ampliación y reducción en diferentes magnificaciones entre 0.1x a 40x. Para la realización de estas pruebas se contempló 4 diferentes escenarios tal como se muestra en la figura 12, para más detalle ver el Anexo C.

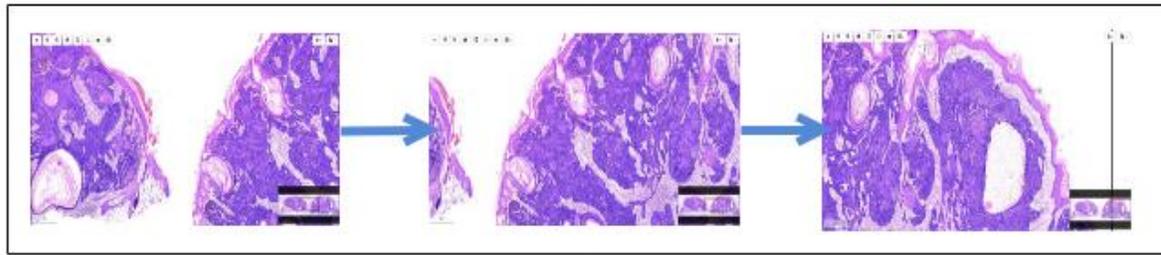
¹³ <https://docs.oracle.com/javase/6/tutorial/doc/bnafe.html>



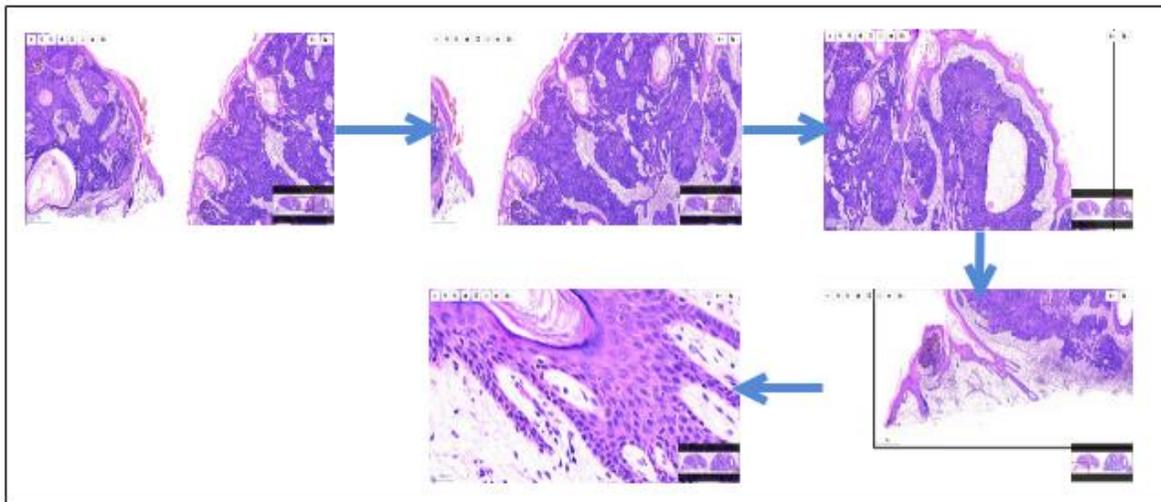
A



B



C



D

Figura 12. Navegaciones en láminas virtuales de histopatología. A) Cargar una lámina virtual de histopatología, B) Carga y magnificación de una sección en una lámina virtual de histopatología, C) Carga y desplazamiento en una lámina de histopatología, D) Carga, desplazamiento y magnificación en una lámina virtual de histopatología. Elaboración propia.

4.4.3. Diseño de experimentos de usabilidad.

La prueba realizada de la plataforma contó con usuarios (reales) y con navegaciones concurrentes, la ejecución se realizó con diferente número de usuarios (1, 2, 4 y 7). A los usuarios se les capacitó en el uso de la plataforma de telepatología con una guía en la que se les enseñó de manera sencilla cómo navegar una lámina de histopatología.

Para las pruebas, se utilizaron un total de 3 láminas virtuales de histopatología, las cuales se pueden observar en la figura 13. La navegación de una lámina de histopatología consta de diferentes acciones como la carga de la imagen, el desplazamiento entre la misma, ampliación y reducción en diferentes magnificaciones entre 0.1x a 40x. Además se realizó una encuesta para poder medir de manera cualitativa la experiencia del usuario, esta encuesta se diseñó con la herramienta *Forms*¹⁴ de *Google*, para más detalle ver el Anexo D.

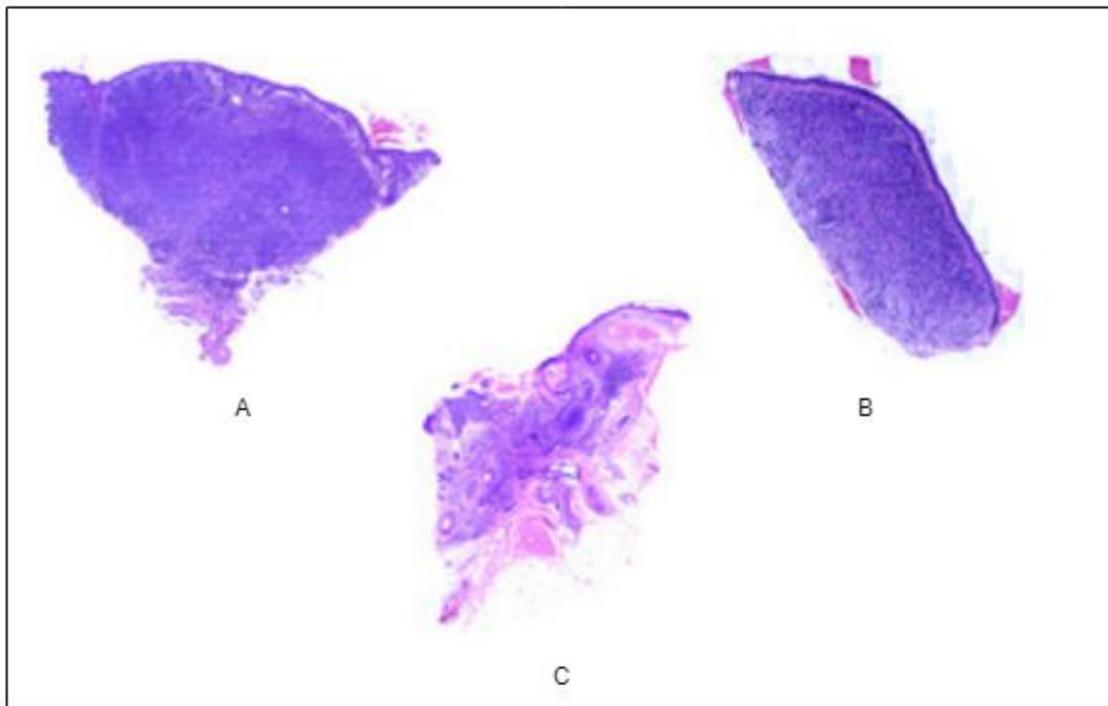


Figura 13. Láminas virtuales de histopatología utilizadas para pruebas de usabilidad. Elaboración propia.

¹⁴ https://www.google.com/intl/es-419_co/forms/about/

4.4.4. Diseño e implementación de base de datos

Para el diseño e implementación de los nuevos módulos de control de usuarios y gestión de anotaciones, los cuales tiene como objetivo permitir el trabajo colaborativo y apoyo educativo, se realizó un modelado de datos donde se evaluó la información requerida y complementaria para los módulos. Como resultado se obtuvo un modelo entidad relación en su primera versión, para su diseño se utilizó la herramienta ERMASTER¹⁵, como se observa en la Figura 14.

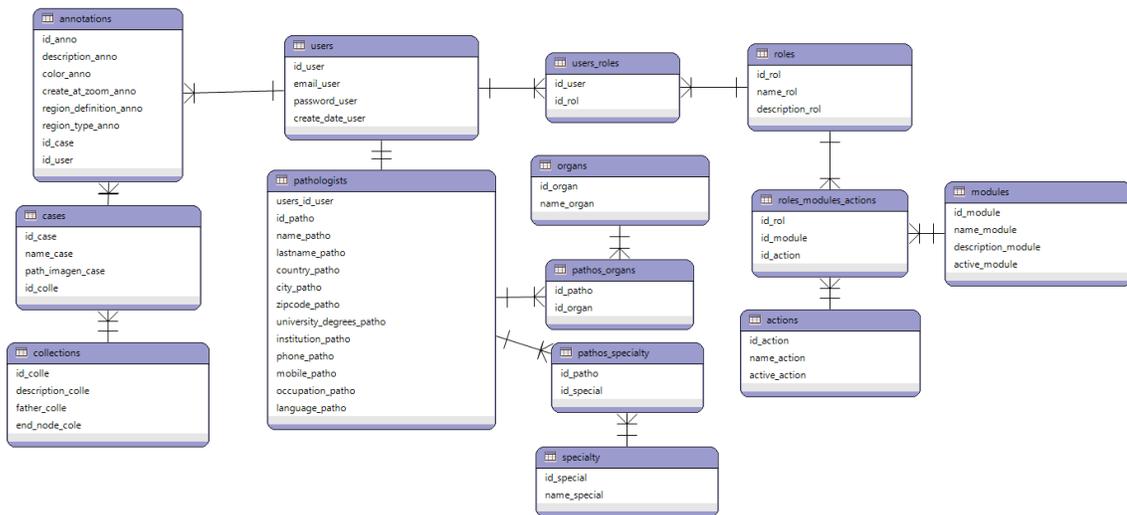


Figura 14. Modelo entidad relación propuesto para la implementación de la plataforma Web de telepatología. Elaboración propia.

Para la implementación de la base de datos se optó por el uso de la herramienta *Postgresql*¹⁶ en su versión 9.4, ya que nos ofrece estabilidad, extensibilidad y alta concurrencia. Como se observa en la Figura 14, se contempló entidades para representar control de autenticación y registro de usuarios, gestión de anotaciones y control en los módulos utilizando privilegios otorgados a los roles.

4.4.5. Módulo de autenticación y registro de usuarios.

El propósito de este módulo es permitir la creación de nuevos usuarios y controlar el ingreso a la plataforma. Basados en el requerimiento se implementó un sistema de autenticación y registro de usuarios, se realizó un bosquejo de la interfaz y se diseñó un diagrama de secuencia donde se planteó el funcionamiento.

¹⁵ <http://ermaster.sourceforge.net/content/manual/en/index.html>

¹⁶ <https://www.postgresql.org/>

Para el desarrollo del módulo se utilizó la herramienta *Bootstrap*¹⁷ en su versión 3.3.7 como se observa en Figura 11, que ofrece componentes gráficos visualmente agradables, ligeros y soportados por la mayoría de los navegadores. En este módulo se diseñó y se creó una página *JSP* (Java Server Pages)¹⁸ compuesta por 2 vistas, la primer vista se creó para que el usuario pudiera iniciar sesión, esta vista solicita el correo electrónico (usuario) y contraseña al usuario, esta información es válida con la información de la base de datos. La segunda vista solicita información básica requerida en el diagrama entidad relación para la creación del usuario en el sistema, esta información es verificada y almacenada en base de datos. En la Figura 15 se observan las vistas de los dos módulos diseñados, para más detalle ver Anexo B.

The image shows two web forms side-by-side. The 'Sign Up' form on the left has a blue header and four input fields labeled 'First name', 'Last name', 'Identification number', and 'Email'. The 'Sign In' form on the right has a blue header and two input fields labeled 'User' (containing 'example@mail.com') and 'Password' (containing 'password'). Below the 'Sign In' form are two buttons: a blue 'Sign In' button and a green 'Sign Up' button.

Figura 15. Vista de los módulos, Inicio de Sesión y Registro de usuarios. Elaboración propia.

4.4.6. Módulo de perfil de usuarios.

El módulo de perfil está basado en la funcionalidad anterior por lo cual se utilizó como base el modelo entidad relación de la sección 4.4.4 y para su desarrollo se utilizaron herramientas *Bootstrap* y *JSP* mencionadas en la sección anterior. El propósito de este módulo es controlar los privilegios de los usuarios adicionando a cada usuario roles específicos los cuales están unidos a acciones que permite

¹⁷ <https://getbootstrap.com/>

¹⁸ <https://docs.oracle.com/javaee/6/tutorial/doc/bnaay.html>

ejecutar ciertas funciones sobre los diferente módulos.

En este módulo se diseñó y se creó una página JSP compuesta por una vista que muestra la información básica del usuario, además permite ingresar información adicional al perfil del usuario y asignar roles. A continuación se observa en la Figura 16 la vista del módulo de perfil de usuario.

The screenshot displays a web application interface for user profile management. At the top, it says "Welcome administrador". Below this is a search bar labeled "Search user...". A navigation menu in the top right corner includes "Home", "Rol: admin", and "Logout". The main content area is titled "Basic Information User" and contains a form with the following fields:

Field Label	Value
First name	usuarios
Identification number	1234567890
Country	Colombia
Zip	50001
Institution	Universidad de los llanos
Mobile Number	3216549870
Languajes	Español
Last name	administrador
Email	administrador@gmail.com
City	Villavicencio
University degrees	Undergraduate student
Phone Number	321654
Occupation	Student

Figura 16. Vista del módulo perfil del usuario. Elaboración propia.

4.4.7. Gestión de anotaciones desde una base de datos.

Se analizó el método de gestión de anotaciones (Carga y descarga de anotaciones en un archivo) en el microscopio virtual, el cual se realizaba por medio de archivos planos. Se analizó la información necesaria para la gestión desde la base de datos la cual se puede observar en la figura 14 y se agregaron dos nuevas funcionalidades (Guardar y cargar anotaciones). Para el desarrollo de estas funcionalidades se tomó como base las funcionalidades existentes, se diseñan dos nuevas funciones que utilizan estructuras *JSON*¹⁹ para el manejo y para el almacenamiento se usaron variables independientes. A continuación se observa la vista del módulo visor en la Figura 17, para más detalle ver Anexo B.

¹⁹ <https://www.json.org/>

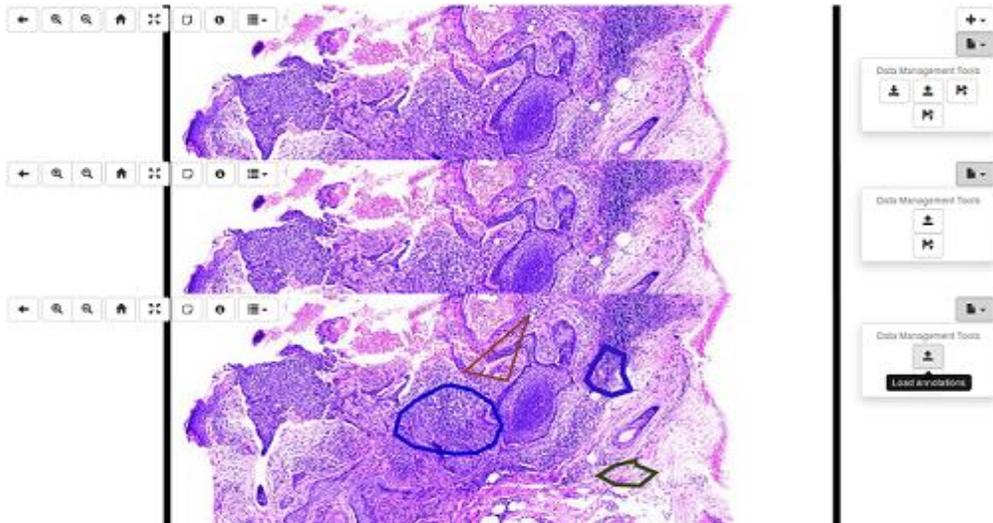


Figura 17. Vista del módulo Visor, se observa restricciones sobre las herramientas para elaboración y visualización de anotaciones. Elaboración propia.

5. RESULTADOS

5.1. Fase de experimentación de concurrencia

Para la fase de experimentación de concurrencia se usó un conjunto de 3 láminas virtuales de histopatología con 4 diferentes secuencias de navegación y se utilizó diferente número de usuarios concurrentes (1, 2, 4 y 8). En cada experimento se midió el tiempo real de ejecución (*Elapsed-Time*) y se realizaron 10 repeticiones por experimento de lo que se obtuvo un rango de datos para el análisis.

En la Figura 18 se puede observar los datos representados gráficamente, en cada gráfica el eje X representa el número de usuarios simultáneamente ejecutando las peticiones y el eje Y representa el tiempo en milisegundos que le toma en ser procesadas todas las peticiones (*Elapsed-Time*).

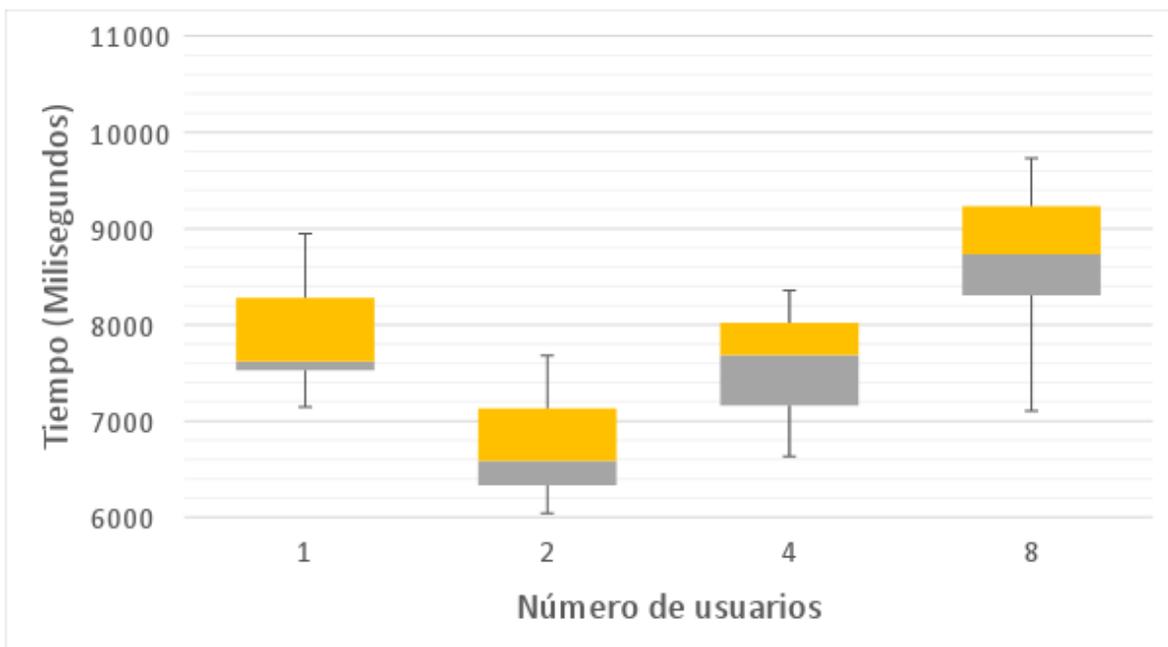


Figura 18. Boxplot de los tiempos de ejecución de la primera navegación. Elaboración propia.

En la Figura 18, se observa la gráfica correspondiente a los tiempos de ejecución de la primera navegación para 1, 2, 4 y 8 usuarios. Esta navegación que constó de la carga de una lámina virtual de histopatología, para la cual se obtuvieron tiempos de ejecución entre 6 seg. y 9,8 seg aproximadamente.

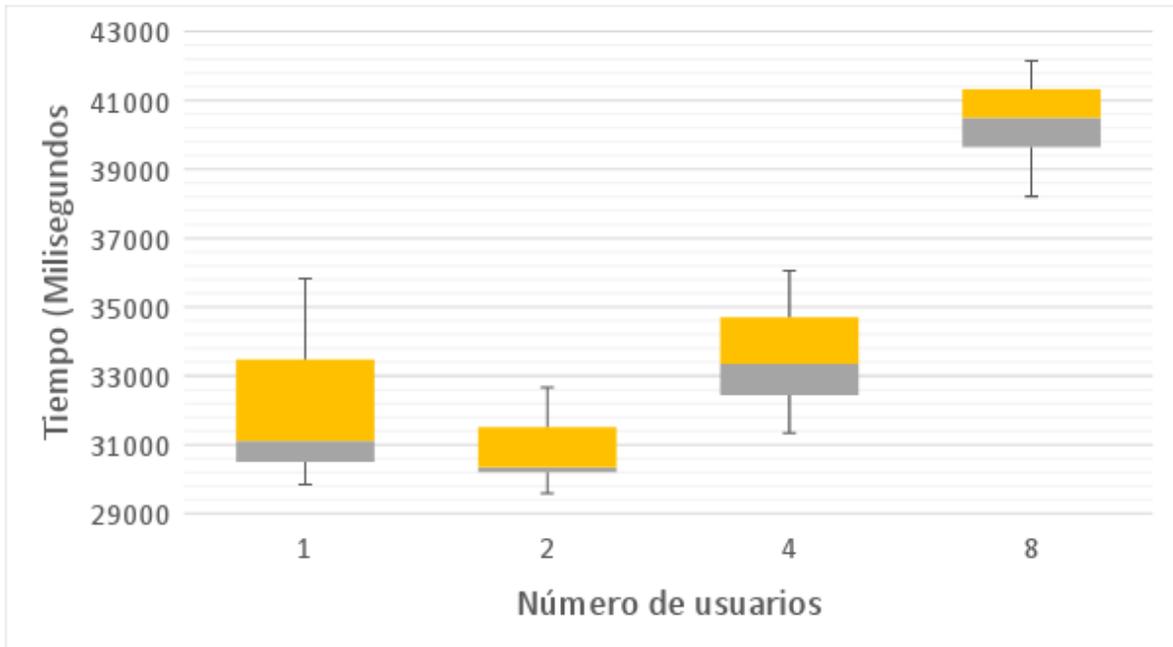


Figura 19. Boxplot de los tiempos de ejecución de la segunda navegación. Elaboración propia.

En la Figura 19, se observa la gráfica correspondiente a los tiempos de ejecución de la segunda navegación para 1, 2, 4 y 8 usuarios. Esta navegación que constó de la carga y magnificación de una sección en una lámina virtual de histopatología, para la cual se obtuvo tiempos de ejecución entre 29 seg. y 42 seg aproximadamente.

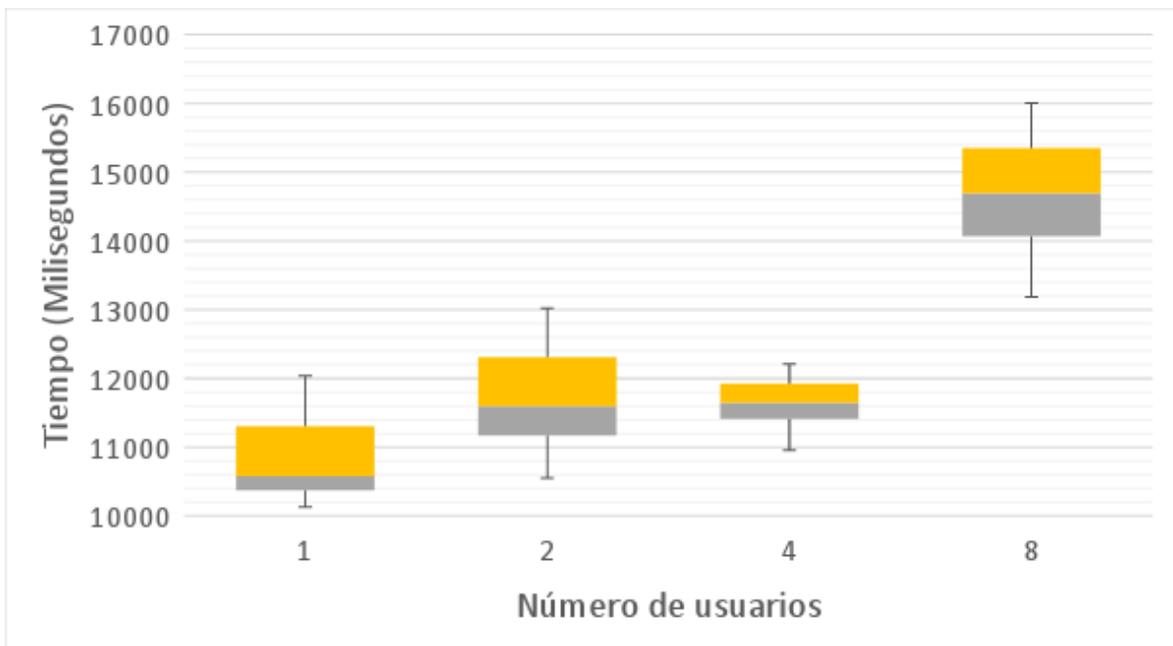


Figura 20. Boxplot de los tiempos de ejecución de la tercera navegación. Elaboración propia.

En la Figura 20, se observa la gráfica correspondiente a los tiempos de ejecución de la segunda navegación para 1, 2, 4 y 8 usuarios. Esta navegación que constó de la carga y desplazamiento en una lámina de histopatología, para la cual se obtuvo tiempos de ejecución entre 10 seg. y 16 seg aproximadamente.

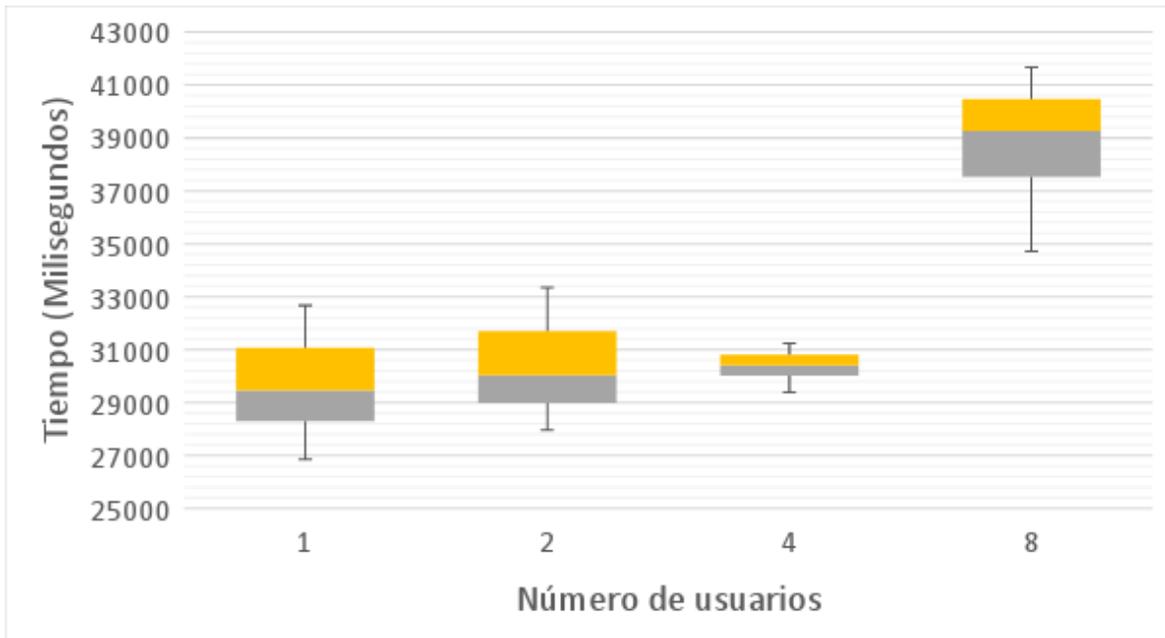


Figura 21. Boxplot de los tiempos de ejecución de la primera navegación. Elaboración propia.

En la Figura 21, se observa la gráfica correspondiente a los tiempos de ejecución de la segunda navegación para 1, 2, 4 y 8 usuarios. Esta navegación que constó de la carga, desplazamiento y magnificación en una lámina virtual de histopatología, para la cual se obtuvo tiempos de ejecución entre 26,9 seg. y 42 seg aproximadamente.

En esta fase se puede observar que los resultados obtenidos son aproximados a los resultados esperados dado que todas las gráficas crecen exponencialmente a medida que aumentan los usuarios concurrentes en la plataforma, aumentando la carga de procesamiento en el servidor. Se puede observar que las navegaciones 2 y 4 poseen rangos de tiempos similares de lo que se puede decir que la acción de magnificación entre diferentes niveles genera mayor tiempo de ejecución, sin embargo las acciones de las navegaciones 1 y 3 tardan un menor tiempo de ejecución, para más detalles ver Anexo C.

5.2. Fase de experimentación de usabilidad

Para la fase de experimentación de usabilidad se utilizó un conjunto 3 láminas virtuales de histopatología con secuencias libres de navegación y se utilizó diferente cantidad de usuarios (1, 2 ,4 y 7). Se realizó un total de 5 pruebas distribuidas entre los diferentes usuarios y en cada experimento se solicitó al usuario diligenciar la encuesta. De esta fase se obtuvieron un total de 21 respuestas. A continuación se observa las preguntas y los resultados más relevantes.

¿La aplicación es fácil de usar?

21 respuestas



Figura 22. Gráfica circular de la información obtenida a la pregunta, ¿La aplicación es fácil de usar?. Tomada de Google Forms.

En la Figura 22, se puede observar una satisfacción del 100% por parte de los usuarios al preguntarles si consideran que la plataforma es fácil de usar.

¿La imagen de histopatología seleccionada cargó completamente?

21 respuestas

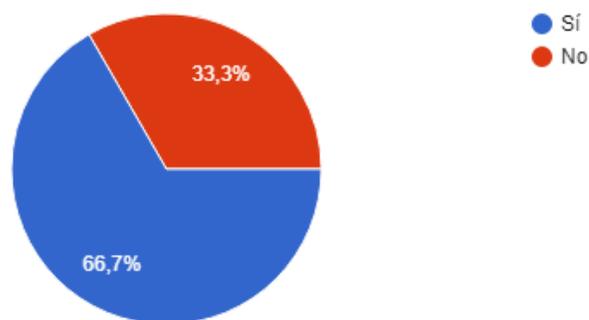


Figura 23. Gráfica circular de la información obtenida a la pregunta, ¿La imagen de histopatología seleccionada cargo completamente?. Tomada de Google Forms.

En la Figura 23, se puede observar un valor del 66,7% de satisfacción y un valor del 33,3% de insatisfacción por parte de los usuarios al preguntarles si la imagen de histopatología cargó completamente en la ejecución del experimento.

¿La resolución y calidad de la imagen es óptima?

21 respuestas

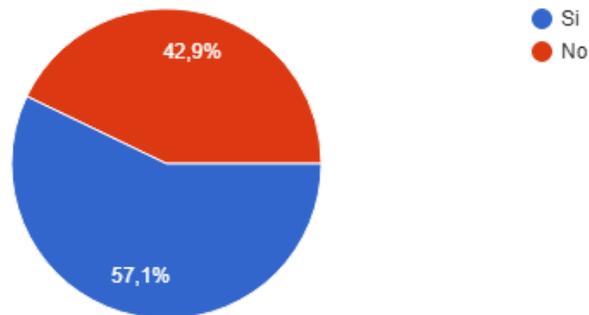


Figura 24. Gráfica circular de la información obtenida a la pregunta, ¿La resolución y calidad de la imagen es óptima?. Tomada de Google Forms.

En la Figura 24, se puede observar un valor del 57,1% de satisfacción y un valor del 42,9% de insatisfacción por parte de los usuarios al preguntarles si la resolución y calidad de la imagen de histopatología es óptima.

¿Cómo fue el tiempo de duración al cargar la imagen?

21 respuestas

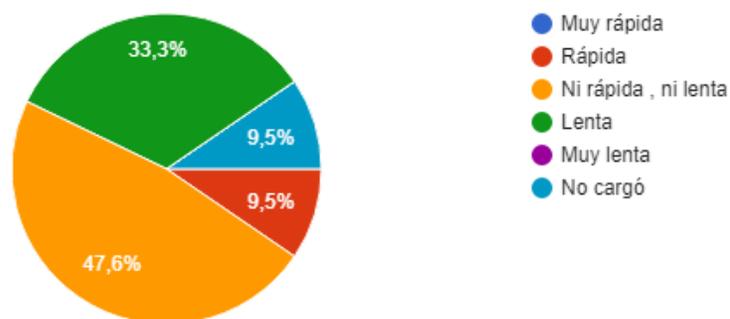


Figura 25. Gráfica circular de la información obtenida a la pregunta, ¿Cómo fue el tiempo de duración al cargar la imagen?. Tomada de Google Forms.

En la Figura 25, se puede observar los resultados obtenidos a la pregunta, cómo fue el tiempo de duración al cargar la imagen, un valor del 9,5% para rápida, un valor

del 47,6% para ni rápida ni lenta, un valor del 33,3% para lenta y un valor del 9,5% para no cargo.

Se puede observar un gran nivel de satisfacción en la información de las encuestas, sin embargo se observa un nivel de insatisfacción dado que mientras se realizó los experimentos se presentaron errores en las navegaciones, para más detalles ver Anexo D.

Errores como “No se puede cargar la información de la imagen” o “la imagen de entrada tiene un formato desconocido”, se presentaron mientras se ejecutó los experimentos con 7 usuarios navegando concurrentemente en la plataforma. Un análisis posterior permitió identificar que estos errores provenían del módulo *Decodificador*. Sin embargo no se ha podido hallar la secuencia de acciones que desencadenan de la misma forma los diferentes errores.

5.3. Plataforma Web de telepatología

La plataforma web de telepatología presenta nuevas funcionalidades y módulos. Entre los módulos se puede observar *Login* (inicio de sesión) que permite controlar el ingreso de los usuarios y *Register* (registro de usuarios) que permite el ingreso de nuevos usuarios a la plataforma. Además cuenta con un módulo de *Profile* (perfil de usuario) que permite gestionar la información fundamental y adicional del usuario, también permite la asignación de roles para los usuarios. Entre las funcionalidades se puede encontrar los privilegios otorgados según el rol del usuario lo que permite la validación y uso de las herramientas para la gestión de anotaciones. Los roles cumplen con la funcionalidad de un perfil y son asignados desde el módulo *Profile*. También se puede ver nuevas funcionalidades para la gestión de anotaciones que permite cargar y guardar las anotaciones en una base de datos.

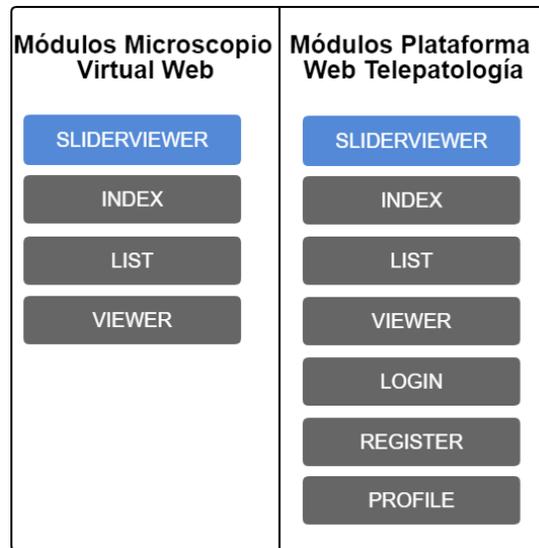


Figura 26. Modelo comparativo de los módulos entre el microscopio virtual Web y la plataforma Web de telepatología.

En la Figura 26 se observar al lado izquierdo los módulos del microscopio virtual Web y al lado derecho los módulos de la plataforma Web de telepatología. Además se elaboró un manual técnico en su primera versión, donde se abordan todas las especificaciones para la instalación y adecuación del entorno para el despliegue de la plataforma Web de telepatología, ver Anexo A.

Igualmente se elaboró un manual de usuario en su primera versión, donde se especifican las funcionalidades de cada módulo y herramientas, las acciones y privilegios otorgados a cada usuario, ver Anexo B.

6. CONCLUSIONES

En este trabajo se diseñó e implementó una plataforma Web de Telepatología para la navegación eficiente de láminas virtuales de histopatología como apoyo a la enseñanza, investigación y trabajo colaborativo en el área del cáncer, éste presenta nuevos módulos y funcionalidades que permitirán a los usuario realizar un trabajo colaborativo, aportes a la investigación y a la enseñanza de otros usuarios.

Basados en los resultados obtenidos se concluye que se obtiene un avance significativo en la navegación concurrente de los usuarios como se puede observar en la Fase de experimentación concurrente. Sin embargo, aún se presentan errores a nivel del decodificador mientras se ejecuta el proceso de decodificación de las diferentes regiones interés de la imagen de histopatología, como se observa en la Fase de experimentación de usabilidad. Se ha logrado detectar los diferentes errores que se presentan. Sin embargo, no se ha conseguido reproducir las condiciones correctas para que esto errores se presente de manera precisa.

En términos de tiempos de ejecución se observar respuestas entre 6 seg. y 42 seg. para las diferentes acciones realizadas por el usuario. Además se obtiene un promedio del 50% de satisfacción en términos de usabilidad por los usuarios.

Como trabajos futuros se propone la implementación de diferentes *códec* del estándar *JPEG2000* para el módulo *Decodificador*, con el fin de obtener mejoras en la navegación concurrente por parte de los usuarios. Para esta implementación se sugiere el uso de la librería *OpenJpeg* e implementar pruebas de concurrencia y usabilidad con el objetivo de realizar un proceso comparativo.

También se puede explorar la implementación de un sistema de colas para las peticiones realizadas por el *SlideViewer* hacia el *WSIProvider*, con el objetivo de controlar la cantidad de peticiones en procesamiento o implementar un método que permita paralelizar el procesamiento de estas. Además se puede explorar el uso de GPU para aumentar la capacidad de procesamiento de peticiones del servidor.

7. REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA

- [1] C. Pardo and R. Cendales, *Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011*, vol. 1. 2015.
- [2] C. Pardo, E. de Vries, J. M. Duarte, and M. Piñeros, “Cáncer en la Unidad de Cáncer del Hospital Departamental de Villavicencio, Colombia, 2006-2008,” *Rev. Colomb. Cancerol.*, vol. 19, no. 3, pp. 125–132, Jul. 2015.
- [3] L. Velásquez, G. Carrasquilla, and S. Roca-Garavito, “Equidad en el acceso al tratamiento para el cáncer de mama en Colombia,” *Salud Publica Mex.*, vol. 51, no. 7, pp. S246–S253, 2009.
- [4] J. Amaya *et al.*, “ESTUDIO DE DISPONIBILIDAD Y DISTRIBUCIÓN DE LA OFERTA DE MÉDICOS ESPECIALISTAS, EN SERVICIOS DE ALTA Y MEDIANA COMPLEJIDAD EN COLOMBIA,” *Recur. humanos salud en Colomb. Balanc. competencias y Prospect.*, pp. 1–135, 2013.
- [5] J. Arevalo and A. Cruz-roa, “Histopathology Image Representation for Automatic Analysis : a State-of-the-Art Review Tareas De Análisis Automático : Estado Del Arte Representação De Imagens Histopatológicas Pelo Análise Automático : Revisão Do Estado Da Arte,” *Revista*, vol. 22, no. 2, pp. 79–91, 2014.
- [6] A. Madabhushi, “Digital pathology image analysis: opportunities and challenges,” *Imaging Med*, vol. 1, no. 1, pp. 7–10, 2009.
- [7] A. Cruz, “Data-driven Representation Learning from Histopathology Image Databases to Support Digital Pathology Analysis,” vol. 1, p. 164, 2015.
- [8] A. Evans, A. Al Habeeb, and D. Ghazarian, “Virtual microscopy using whole-slide imaging as an enabler for teledermatopathology: A paired consultant validation study,” *J. Pathol. Inform.*, vol. 3, no. 1, p. 2, 2012.
- [9] N. Farahani, M. Riben, A. J. Evans, and L. Pantanowitz, “International Telepathology: Promises and Pitfalls,” *Pathobiology*, vol. 83, no. 2–3. Karger Publishers, pp. 121–126, 2016.
- [10] R. Marée *et al.*, “A rich internet application for remote visualization and collaborative annotation of digital slides in histology and cytology,” *Diagn. Pathol.*, vol. 8, no. Suppl 1, p. S26, 2013.
- [11] Institute, N. C. (s.f.). National Cancer Institute.
- [12] Institute, N. C. (05 de 03 de 2015). National Cancer Institute.
- [13] Institute, N. C. (06 de 03 de 2015). National Cancer Institute.
- [14] Canceronline. (s.f.). Canceronline. Recuperado el 15 de 03 de 2017
- [15] R. Vallejo, “Coloraciom hematoxilina eosina y medios de montaje,” *SlideShare*, 2013. [Online]. Available: <https://es.slideshare.net/RosiVallejo/coloraciom-hematoxilina-eosina-y->

- medios-de-montaje. [Accessed: 15-Feb-2018].
- [16] L. Pantanowitz *et al.*, "Review of the current state of whole slide imaging in pathology.," *J. Pathol. Inform.*, vol. 2, no. around 1999, p. 36, 2011.
 - [17] M. García, G. Bueno, C. Peces, J. González, and M. V. Carbajo, "CLASIFICACIÓN DE SISTEMAS DE DIGITALIZACIÓN COMPONENTES DE LOS SISTEMAS DE DIGITALIZACIÓN COMPLETA DE PREPARACIONES," *Digit. slides Pathol. Dep. (II). An Anal. Exist. Solut.*, vol. 38, pp. 207–220, 2005.
 - [18] M. G. Rojo, "Normalización e interoperabilidad en Telepatología," *Lat. Am. J. Telehealth*, vol. 0, no. 0, 2016.
 - [19] M. D. Adams, "The JPEG - 2000 Still Image Compression Standard," pp. 1–16, 2013.
 - [20] W. Palmer, P. May, and P. Cliff, "An Analysis of Contemporary JPEG2000 Codecs for Image Format Migration," *Int. Conf. Preserv. Digit. Objects*, 2013.
 - [21] C. Daniel *et al.*, "Standardizing the use of whole slide images in digital pathology," *Comput. Med. Imaging Graph.*, vol. 35, no. 7, pp. 496–505, 2011.
 - [22] M. N. Gurcan, L. E. Boucheron, A. Can, A. Madabhushi, N. M. Rajpoot, and B. Yener, "Histopathological image analysis: a review.," *IEEE reviews in biomedical engineering*, vol. 2. IEEE, pp. 147–171, 2009.
 - [23] T. J. Fuchs and J. M. Buhmann, "Computational pathology: Challenges and promises for tissue analysis," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 35, no. 7–8. pp. 515–530, 2011.
 - [24] N. Farahani and L. Pantanowitz, "Overview of Telepathology," *Surgical Pathology Clinics*, vol. 8, no. 2. Elsevier Inc., April 03, 2015, pp. 223–231, 2015.
 - [25] A. M. González López, "Las TIC como factor de Cambio," 2011.
 - [26] Salud, M. d. (04 de 09 de 1993). MinSalud.
 - [27] CONGRESO COLOMBIANO, "Ley 1419 13 DIC 2010." pp. 1--6, 2010.
 - [28] R. A. A. Bolaños and D. M. L. Gutiérrez, "Guía de implementación HL7 para sistemas de notificación obligatoria en salud pública en Colombia," *Sist. Telemática*, vol. 7, no. 14, pp. 13–32, 2009.
 - [29] Colombia, C. R. (18 de 09 de 2012). secretaria senado.