

Tipo de artículo: Artículo original
Temática: Procesamiento de imágenes
Recibido: 02/09/2021 | Aceptado: 01/02/2022

Descriptorios MAC en la detección temprana del cáncer cervical usando técnicas de procesamiento de imágenes

MAC Descriptors in Early Detection of Cervical Cancer Using Image Processing Techniques

Ramon Adrian Salinas Franco ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2653-9835>

Guilherme Palermo Coelho ² <https://orcid.org/0000-0002-4641-0684>

Paulo Sergio Martins ² <https://orcid.org/0000-0002-6303-5564>

Marco Antonio de Carvalho ² <https://orcid.org/0000-0002-1941-6036>

¹ Universidade Federal do Oeste da Bahia, Campus CCET, CEP: 47.808-021 Barreiras/BA, Brasil.
radrian20@gmail.com

² Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Tecnologia, CEP: 13484-332 Campinas/SP, Brasil.
{guilherme,paulo,magic}@ft.unicamp.br

*Autor para la correspondencia. (radrian20@gmail.com)

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino cervical (CCU) es un problema de salud pública mundial. Se han logrado avances para mejorar su detección temprana. Sin embargo, en Brasil no han sido suficientes los esfuerzos por reducir los indicadores de mortalidad a causa de esta enfermedad en comparación con los avances de otros países. El objetivo de este estudio es presentar descriptorios de las características utilizadas en los

cambios asociados a la malignidad (MAC) en células del cuello uterino para la detección precoz del cáncer cervical mediante técnicas de procesamiento de imagen asistido por computador o procesamiento digital de imágenes (DIP). Como resultado, se identificaron los 400 descriptores MAC más utilizados en la literatura y se calculó que su precisión era del 86,94%. Se utilizó un programa informático clasificador de redes de Bayes. Se evidenció el potencial de las tecnologías computacionales en el auxilio del rastreo de CCU en Brasil y países de América Latina.

Palabras clave: procesamiento de imágenes; descriptores; redes de Bayes; cambios asociados a la malignidad; células cervicales.

ABSTRACT

Cervical cancer is a global public health problem. Much progress has been made to improve its early detection. Despite Brazil's efforts to reduce mortality indicators from this disease, they are still not sufficient compared to progress in other countries. The objective of this study is to present descriptors of the characteristics used in Malignity Associated Changes (MAC) in cervical cells for early detection of cervical cancer using Image Processing, Computer-Assisted. As a result, the 400 most used MAC descriptors were identified and their accuracy was calculated to be 86,94%. A naive Bayes net classifier was used. The potential of computational tracking technologies that can assist in the early identification of cervical cell anomalies and improve CCU tracking capabilities in Brazil and Latin American countries was evidenced.

Keywords: processing of images; descriptors; bayes networks; changes associated malignancy; cervical cells.

Introducción

El virus del Papiloma humano está asociado con el 95 % de los casos de cánceres de cuello de útero. Las instituciones de salud pública de todo el mundo invierten esfuerzos técnicos, humanos y económicos para disminuir los impactos del Cáncer de Cuello de Útero (CCU) en sus comunidades (Torede et al., 2021) y

(Cuesta, U. 2018). Sin embargo, en gran parte de los países en desarrollo estos esfuerzos aún son insuficientes, debido a que este cáncer presenta los índices más altos de muertes. Desde los últimos veinte años Brasil realiza investigaciones en esta área motivado por su alta densidad poblacional, que hace de Brasil uno de los países más vulnerables a muertes por este tipo de cáncer en Sur América.

Trabajos realizados por (De Oliveira et al., 2021). (Franco et al., 2019) y (Oliveira et al., 2017); evidencian los problemas más frecuentes en el seguimiento del CCU como: la desarticulación de los programas de rastreo del CCU entre sí y con la sociedad; acceso precario con largas filas para marcar consultas ginecológicas, desigualdad en la distribución de equipos para análisis de exámenes realizado por las regiones del país, así como insuficiencia de sillas ginecológicas; largos tiempos de espera por consultas y diagnósticos; falta de humanización y de atención adecuados en las unidades de salud; carencia y mala distribución de profesionales en citopatología por el territorio nacional; resultados divergentes en los diagnóstico (falsos positivos o falsos negativos) y largas distancias de los puestos de salud de algunas regiones geográficamente alejadas son los problemas más frecuentes. A pesar de las investigaciones de América Latina en buscar mecanismo de contención del cáncer en general, sus aportes están lejos de los avances realizados en otros países que ya lograron contener algunos tipos de cáncer, como es el caso de Suecia, Australia y Estados Unidos. Entre los mecanismos usados para contener el CCU y otros tipos de cánceres en países desarrollados, están las técnicas de sistemas expertos para el rastreo computacional de esta enfermedad, ofreciendo resultados de acierto entre el 87% y 100% (Sainz, 2020). La técnica de rastreo computacional es uno de los métodos más investigados para auxiliar a los patólogos en resultados más precisos, disminuyendo los falsos positivos y falsos negativos. Para disminuir los casos de falsos positivos y falsos negativos se usaron técnicas computacionales, una de esas técnicas es la clasificación de descriptores para determinar anomalías en los exámenes analizados (Aguilera, 2021). La clasificación es el proceso que categoriza automáticamente características de imágenes de células cervicales o cualquier tipo de imagen u objeto, atribuyendo a cada característica un rotulo que contiene informaciones del objeto o imagen analizada. En ocasiones la clasificación puede ser el propio objeto final del análisis. Diversas herramientas para la clasificación de células cervicales han sido exploradas (Rodríguez, S. 2016). El algoritmo KNN, las Redes Neurales asistidas (*Neural network-assisted-NNA*) y las redes de Bayes son programas informáticos de clasificación empleados en el proceso de identificación y delineamiento de clases de núcleos celulares. El

clasificador probabilístico ingenio de Bayes, es el sistema clasificador más utilizado y el que más frecuentemente se encuentra en la literatura (Daisy et al., 2021), (Pereira-Toledo et al., 2017,) y (Saxena et al., 2021). Este clasificador informático expresa la probabilidad de que un descriptor, representado por el vector \vec{d} cualquiera, pertenezca a una clase c_i dada. La Ecuación 1 define el clasificador ingenuo de Bayes.

$$P(c_i | \vec{d}_j) = \frac{P(\vec{d}_j | c_i) P(c_i)}{P(\vec{d}_j)} \quad (1)$$

Donde el espacio de eventos es el de los descriptores, $P(\vec{d}_j)$ es la probabilidad de escoger aleatoriamente un descriptor que esté representado por el vector d_j $P(c_i)$ y es la probabilidad de que al tomar un descriptor cualquiera este pertenezca a la clase c_i . Estimar la probabilidad anterior no es fácil por lo complejo de d_j ; por lo que normalmente se asume que las variables que componen el descriptor vector son independientes; por lo que se puede representar la probabilidad de la ecuación anterior como:

$$P(c_i | \vec{d}_j) = \prod_{k=0}^{|r|} P(w_{kj} | c_i) \quad (2)$$

Donde cada w_k es independiente de cualquier otra w_j para $i \neq 0$ cuando están condicionadas a c . Dada esta suposición, es lo que se conoce como Ingenuo de Bayes (Naive Bayes) y por su simplicidad y rendimiento, es ampliamente utilizado en la categorización de descriptores. A continuación, mencionaremos algunas de las investigaciones que han segmentado y evaluado el desempeño de los algoritmos de clasificación en imágenes digitales de células cervicales. Estudios realizados por (Ortíz et al., 2021), lograron generar mecanismos semiautomatizados para la segmentación y detección de patrones en las imágenes, ofreciendo avances en los estudios de la morfología de los núcleos alterados. Investigaciones más recientes realizadas por (Moreno et al., 2021), usaron procesamiento de Imagen asistido por computador, para segmentar los núcleos y citoplasmas. Usaron técnicas informáticas de Machine Machine Learning y microscopia virtual para clasificar células anormales y normales en imágenes de alta calidad adquiridas por la citología líquida

(Liquid Based Cytology (LCB)). Estas investigaciones analizan en gran medida los aspectos morfológicos de células visualmente alteradas, detectando células ya comprometidas.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de los descriptores más determinantes en el estado de arte de las características usadas en la detección de cambios asociados a la malignidad en imágenes de células del cuello de útero del examen del Papiloma convencional, visionando su uso en el rastreo oportuno del Cáncer de Cuello de Útero. Serán abordadas diferentes secciones explicando que son los cambios asociados a la malignidad y sus aportes en la detección temprana de algunos tipos de cáncer en la historia, así como su análisis visual y análisis digital de los descriptores. Finalmente será calculada la precisión de los descriptores identificados en la literatura usando un clasificador ingenuo de Bayes.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas interdisciplinarias dedicadas al estudio del MAC y el cáncer, así como de revisiones sistemáticas sobre procesamiento de Imagen asistido por computador en las bases de datos informatizada de la literatura Web of Science y Medline. Fue usada una estrategia de búsqueda de intersección entre los tópicos ya mencionados a nivel mundial, generando resultados de amplio espectro en inglés con más de 900 resultados. Fue refinada la información usando el software VantagePoint, para sintetizar las 50 investigaciones más relevantes históricamente en donde se seleccionaron los 400 descriptores significativos en el área de segmentación de imágenes para MACs. Para determinar la precisión de los descriptores seleccionados, se realizó la extracción de las características a un conjunto de imágenes de 962 imágenes de células del cuello de útero disponibles para el estudio MAC en donde se extrajeron 400 descriptores (Franco et al., 2018). Las características fueron exportadas y organizadas en un archivo .css para ser evaluadas en el software Weka 3.8.3 ejecutado en Ubuntu 18.04.1 LTS, en donde se calcularon indicadores como: las instancias de clasificación, el error absoluto medio, la precisión, el recall y la matriz de confusión.

Cambios Asociados a la Malignidad – Malignancy Associated Changes (MAC)

Los cambios asociados a la malignidad son alteraciones ligeras en la morfología y la textura de cromatina (forma en la que se presenta el ADN) de los núcleos en las células pronosticando posibles lesiones malignas. El fenómeno fue descrito por primera vez en 1959 (Nieburgs, 1959). A diferencia de los estudios de rastreo computacional que detecta células ya visualmente alteradas, los estudios MAC permitían una detección temprana, antes de la alteración morfológica de la célula, demostrando ser una técnica con potencial para ser implementada en programas de detección del cáncer.

Análisis Visual y detección del MAC

(Nieburgs, 1967) observó que muchas condiciones, físicas incluido el embarazo y las enfermedades puede causar alteraciones en la morfología nuclear de las células. Mencionó que algunos de estos cambios parecen ser específicos de los individuos que padecían tumores malignos. Estos cambios se acuñaron y apareció el término “Malignancy Associated Changes” y lo aplicaron a los cambios visualmente observables en las células benignas adyacentes o distantes de una lesión cancerosa. Estas primeras pruebas eran invasivas adquiriendo tejidos para un análisis completo. El estudio de (Nieburgs, 1967) despertó la posibilidad de diagnosticar el cáncer sin tener que realizar pruebas invasivas, porque no necesitaba de biopsias para extraer tejidos. Este factor generó un aspecto atractivo, tanto para médicos, pacientes e investigadores. Estudios realizados encontraron MACs en pacientes con cáncer mostrando cambios de las células en (84,6 %) de los pacientes (Andreichuk et al., 2021).

MAC’s – Análisis de imágenes digitales

Con la aparición de las técnicas de análisis digital de imágenes, las investigaciones de la detección del MAC dieron un giro. Los estudios anteriores ya mencionados habían utilizado características visualmente detectables, principalmente los descritos definidos por (Nieburgs, 1967), no eran fácilmente detectables por las técnicas visuales convencionales de análisis de imágenes. El Procesamiento Digital de Imágenes (PDI)

ofreció una manera de medir características susceptibles del MAC a partir de imágenes digitales. Con estas técnicas computacionales era posible medir las bandas de cromatina por medio de técnicas de medición de niveles de grises en la imagen. Esto fue posible por medio del uso de la Ecuación 3.

$$DO_{ij} = \log(\text{fondo}) - \text{Log}P_{ij} \quad (3)$$

Donde DO es la densidad óptica, i y j son los índices de fila y columna de un píxel en una imagen, el fondo es el valor de gris medio del fondo de la imagen, y P_{ij} es el valor de gris del píxel.

La Ecuación 3, permite identificar la Densidad Óptica Integrada (DOI) de una célula mostrando si una mancha produce un valor gris que es una función del contenido de ADN en el núcleo (Burger et al., 1981) Este tipo de métodos abrió nuevos caminos en el análisis MAC y permitió generar una lista completa de casi 400 características basadas en imágenes digitales de células, aportadas desde los años 70 para las investigaciones de MAC (Klawe et al., 1974). El PDI permitió realizar una investigación de cambios subvisuales en las células intermedias, tarea que las técnicas visuales convencionales no conseguía, con la finalidad de buscar cánceres tempranos. Para lograr este objetivo el PDI ayudó a solucionar las necesidades del MAC. La primera necesidad está asociada a reconocer la morfología nuclear de las células; la segunda necesidad estaba asociada a reconocer las alteraciones en la textura nuclear. Cada una de estas necesidades generaron soluciones particulares como se observa en la Tabla 1.

Tabla 1 – Aporte del PDI en el área del MAC.

Aportes del PDI para reconocer Morfología nuclear	Aportes del PDI para reconocer alteraciones en la textura nuclear
Analizar la densidad óptica de una imagen	Clasificación de células intermedias simples
Identificación de textura nuclear	Análisis contextual nivel superior de toda la lámina de vidrio
Área nuclear y relación / citoplasmática	Citómetro de imagen completo en laringe

Segmentación de la cromatina

La cromatina nuclear se visualiza mediante microscopía óptica como un mosaico de regiones intercambiables de alta Densidad Óptica (DO). Las regiones de alta densidad están bien definidas como partículas de cromatina; Estas partículas permiten la descripción de cromatina y el reconocimiento de sus cambios durante la neoplasia. (Doudkine et al., 1995) establece que: en la citopatología la cromatina se denomina típicamente coagulada o finely-clumped. Es decir, tiene un aspecto de sal y pimienta suave, que parece como si tuviera una distribución de tipo carrito-rueda o reloj. Son pocos los investigadores que han intentado segmentar la cromatina. Las investigaciones sobre la segmentación de la cromatina se pueden separar en dos grupos. El primero de ellos son los que separan únicamente los núcleos y el segundo grupo son los que separan los núcleos y el citoplasma. En la Tabla 2 se evidencian los experimentos relacionados a la segmentación de la cromatina y sus descripciones aplicada en células del cuello del útero.

Tabla 2 –Definición de algunos estilos

Algoritmo	Descripción	Limitaciones
(Sprenger, 1972)	Segmentación por medio del umbral de nivel de gris único para detectar la cromatina condensada.	Sensible al ruido uniformidad de la iluminación y tinción.
(Burger, 1981)	Segmentación donde la región que crece se fusiona de máximos locales.	Las regiones de semillas no se cultivan en paralelo.

Analizando la Tabla 2 se puede definir los algoritmos de segmentación de la cromatina más usados en los últimos años son: Global Thresholding, Top-hat Transform, Grey-Scale Thinning, Local Adaptive Thresholding y Region Growing Merging. Siendo Global Thresholding y Región Growin Merging los algoritmos más utilizados en los primeros años de la segmentación de la cromatina.

Identificación de descriptores

Como resultado de las investigaciones de (Hallinan, 1999), un total de 400 descriptores se propusieron para el estudio de MAC, los cuales se dividen en características de textura, características asociadas a concurrencia de nivel gris (GLCM), características de la morfología de la imagen y características de la densidad óptica. En la Fig. 1 se presenta la distribución de uso de las características en la literatura.

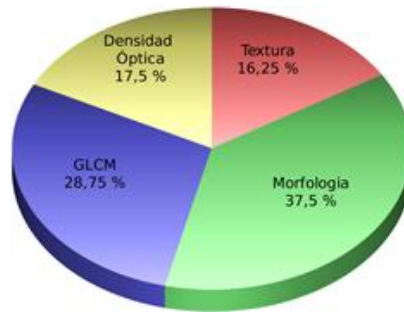


Fig. 1 – Distribución de los descriptores MAC en la literatura Fuentes: Adaptado de (Hallinan, 1999), Web of science y Medline.

El 35% de los descriptores están asociados a la morfología de la imagen. Este porcentaje se explica porque el cálculo de las características morfológicas computacionalmente es menor y su identificación es más simple de calcular. También se evidencia como las características de Densidad Óptica son menos estudiadas, este hecho se puede entender por los desafíos que representa el análisis de características de este tipo a nivel computacional por la necesidad de interpretar grandes cantidades de informaciones. A continuación, en la Tabla 3 serán presentadas características estudiadas asociadas al MAC.

Tabla 3 – Características estudiadas asociadas al MAC.

Características Morfológicas
Área del núcleo en píxeles Perímetros del núcleo en píxeles Circularidad - varianza de la distancia del píxel del límite al centroide del núcleo
Características Gray Level Co-occurrence Matrix GLCM
Contraste Inercia Diferencia de entropía Suma de varianza
Características Densidad Óptica
Densidad óptica integrada - integrated optical density DOI Desviación estándar de densidad Mínima densidad óptica Área nuclear y relación nuclear / citoplasmática
Características de Textura
Área de fractal Primer momento de la estructura fina de la cromatina Tendencia periférica de la cromatina

Superficie fractal Distribución de nivel gris Probabilidad de transición GLC Densidad Óptica

En la Tabla 3 se observan diferentes tipos de características que se asocian con MAC. Se logra intuir que el cálculo de la media y desviación estándar en diferentes descriptores es persistente en varios tipos de características como es el caso del área, circularidad, densidad óptica máxima, mínima y sus variaciones. Este patrón se repite a lo largo de varias otras características explicando la grande cantidad de características usadas en la detección MAC (Bejnordi et al., 2013).

Resultados

Extracción de descriptores MAC

Se realizó la extracción de 400 características a un conjunto de imágenes de 962 imágenes de núcleos de células del cuello de útero disponibles para el estudio MAC, tales como: área del núcleo, cantidad de píxeles en la región del núcleo, brillo del núcleo y la intensidad promedio de los píxeles (Franco et al., 2018), (Zhang, 2016). Fueron extraídos usando el software CellProfiler Stable (3.0.0) cell image análisis (Stirling et al., 2021).. Fue usada la Ecuación 3, con el fin de separar la contribución de cada color de tinte en la imagen donde cada tinte tiene una OD de la cromatina en cada uno de los canales RGB. La Fig. 2 presenta el resultado de la separación de los dos de los canales presentes en las imágenes de los núcleos, Hematoxilina de Harris y el colorante Orange G6.

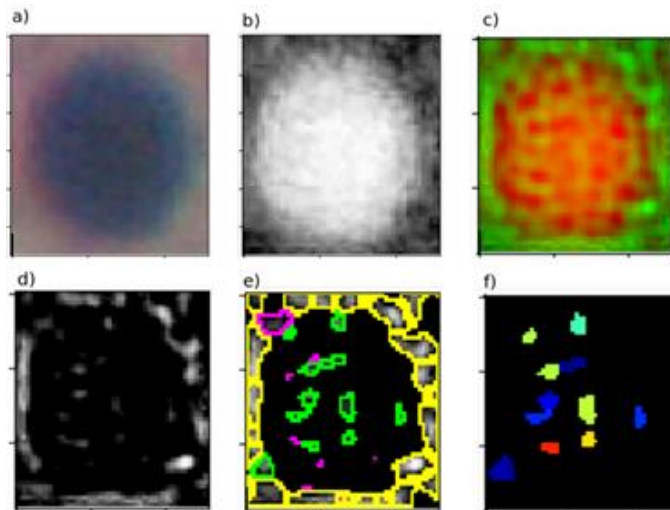


Fig. 2 - Imagen original; b) Imagen del núcleo en su representación de coloración Hematoxilina; c) discontinuidad del gradiente; d) thresholding; e) segmentación; f) identificación de la cromatina.

Esta separación por contribución de color se observa en la Fig. 2b y permite la detección sutil de las manchas de la cromatina como se observa en la Fig. 2f, esto posibilita el estudio de Cambios Asociados a la Malignidad en imágenes de células cervicales de la citología convencional. En la Fig. 2c, se identificó la discontinuidad del gradiente en los núcleos y en la Fig. 2e se observa en color verde las intensidades semejantes a la cromatina. Las 400 características fueron extraídas de cada núcleo y exportadas y organizadas en un archivo .css para ser evaluadas en el software Weka 3.8.3, en donde se calcularon: las instancias de clasificación, el error absoluto medio, la precisión, el recall y la matriz de confusión (Gautam et al., 2021).

Los 400 descriptores fueron sometidos a una clasificación bayesiana ingenua, donde se usó el algoritmo del estimador para encontrar las tablas de probabilidad condicional de la Red Bayes de la Ecuación 2. Se usaron 300 instancias para procesar la predicción por lotes, realizando una validación cross-validation con 10 - folds. La estructura de la red fue restringida por un orden en los descriptores y adicionalmente fue calculada la matriz de confusión. Los resultados de la clasificación de conjuntos de 400 descriptores, se pueden observar en la Tabla 4.

Tabla 4 – Resultados clasificación de los descriptores MAC.

Descripción	Valor
Atributos	400
Instancias	962
Clasificaciones correctas	86.94
Clasificaciones incorrectas	13.06
Instancias correctas	261
Instancia Incorrectas	29
Estadística Kappa	0.79
Error medio absoluto	0.11
Precisión para si	0.8694
Precisión para no	0.1306

En la Tabla 4 fueron calculados un total de 400 descriptores con 962 instancias, la clasificación correcta fue de 86,94% con un cálculo correcto de 297 instancias. La estructura de la red fue restringida por un orden en los descriptores y adicionalmente fue calculada la matriz de confusión. Los resultados de la matriz de confusión, se pueden observar en la Tabla 5.

Tabla 5 – Resultados Matriz de confusión de los descriptores MAC.

Positivos	Negativos
132	70
15	183

La precisión de la clasificación es de 0.869, una precisión alta, considerando la cantidad de descriptores usados e instancias limitadas. La matriz de confusión determino, que 12 de los datos no fueron clasificados correctamente de los casos positivos para malignidad en el modelo de descriptores MAC. En el caso de la identificación de los valores negativos para malignidad, la tasa de error fue de 29 datos en el modelo MAC. La precisión del experimento no presentó altos números de falsos positivos en los resultados ofrecidos, sin embargo, no es suficiente considerando que se está clasificando datos para diagnósticos de presencias de anomalías asociadas a la malignidad, lo que genera la necesidad de optimizar los resultados obtenidos lo máximo posible.

Conclusiones

Fue realizada la revisión de los descriptores más determinantes en la detección de cambios asociados a la malignidad en imágenes de células del cuello de útero del examen del Papiloma convencional. Se abordaron los conceptos del análisis visual y análisis digital de los descriptores. Fueron extraídas informaciones morfológicas, de textura, de iluminación y densidad óptica de las imágenes de un banco de datos de imágenes especializado para el estudio de MAC.

Se observó diferentes variaciones en los datos extraídos, en los núcleos de las láminas que presentaron algún tipo de alteración, específicamente en las características de área y perímetro de los núcleos. Este comportamiento es esperado ya que el agrandamiento nuclear es una condición conocida en células alteradas. Fue realizada la separación de canal de color en los valores de Hematoxilina que registraron la presencia sutil de la cromatina. Se identificó que las características morfológicas fueron ampliamente usadas en los primeros años de investigaciones por su fácil implementación y poco costo computacional, con los avances computacionales fueron adaptados nuevos descriptores más complejos como los descriptores de textura de cromatina que son discriminadores más útiles.

Finalmente, este artículo identificó algunas de las características MAC's más usadas en el procesamiento de imagen asistido por computador y se observó que el conjunto de 400 descriptores presentó una precisión del 86.94%. Se evidenció el potencial de las tecnologías de rastreo computacional que pueden auxiliar en la identificación de anomalías en células del cuello de útero de manera temprana y mejorar las capacidades en rastrear el CCU en Brasil y en los países de América Latina apuntando a ayudar en la disminución de casos de CCU. Se recomienda continuar experimentando con nuevos grupos de descriptores y otros programas informáticos de clasificadores, buscando una precisión cercana al 100% para diagnóstico de presencias de MAC.

Referencias

- Aguilera, Daniel Mora. Sistema de Detección y Clasificación de Melanomas a través de Imágenes. (2021).
- Andreichuk, A. V., et al. Artificial Intelligence System for Breast Cancer Screening Based on Malignancy-Associated Changes in Buccal Epithelium. *Enabling AI Applications in Data Science*. Springer, Cham, 2021. 267-285.
- Bejnordi BE, Moshavegh R, Sujathan K, Malm P, Bengtsson E, Mehnert A. Novel chromatin texture features for the classification of pap smears. In: Gurcan MN, Madabhushi A, editors. *Optical Engineering*. vol. 8676; 2013. p. 867608.
- Burger G, Jutting U, Rodenacker K. Changes in benign cell populations min cases of cervical cancer and its precursors. *Analytical and quantitative cytology*. 1981;3(4):261-271.
- Cuesta Cambra MMLNGJI Ubaldo. Estrategias y contenidos considerados más eficaces por los jóvenes para la prevención del virus del papiloma humano desde Facebook. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud*. 2018 09;29:1-15.
- Daisy, S. Jancy Sickory, and A. Rijuvana Begum. Smart material to build mail spam filtering technique using Naive Bayes and MRF methodologies. *Materials Today: Proceedings* 2021.
- De Oliveira, Rafaela Lima, Lorena Albuquerque de Sousa Lima, and Luciano Godinho Almuinha Ramos. "Assistência do enfermeiro na educação em saúde, no câncer de colo do útero." *Research, Society and Development* 2021 e1210413728.
- Doudkine A, Macaulay C, Poulin N, Palcic B. Nuclear texture measure-ments in image cytometry. *Pathologica*. 1995 jun;87(3):286-99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8570289>.
- Franco Salinas Ramon A. Optimización de descriptores usados en los cambios asociados a la malignidad en imágenes digitales de células cervicales. Tesis em sistemas da informação, Uiversidade Estadual de Campinas, Campinas. 2019.
- Franco R, Carvalho M, Coelho G, Martins P. Dataset of Cervical Cell Images for the Study of Changes Associated with Malignancy in Conventional Pap Test. Zenodo, version 1.0.8.1, Doi: 10.5281/zenodo.1409790 2018.

Gautam, Shivani, Chetan Sharma, and Vinay Kukreja. "Handwritten Mathematical Symbols Classification Using WEKA." Applications of Artificial Intelligence and Machine Learning. Springer, Singapore, 2021. 33-41

Hallinan J, Jackway P. Co-operative Evolution of a Neural Classifier and Feature Subset. Cooperative research for sensor signal and information processing. 1999;1:397-404.

Klawe H, Rowinski J. Malignancy associated changes (MAC) in cells of buccal smears detected by means of objective image analysis. Acta cyto-logica. 1974;18(1):30-33.

Moreno, P. Cubillos. Fortalecimiento de competencias diagnósticas en citopatología ginecológica mediante Microscopía Virtual y Módulos de Aprendizaje Electrónico-Adaptativo. Universidad de Chile, 2021.

Nieburgs HE, Zak RG, Allen DC, Reisman H, Clardy T. Systemic celular changes in material from human and animal tissues in presence of tumors. Transactions of the Seventh Annual Meeting of the International Society of Cytology Council. vol. 137; 1959.

Nieburgs HE. Recent progress in the interpretation of malignancy associated changes (MAC). Acta cytologica. 1967;12(6):445-453.

Oliveira FBD, Hollanda ISD, Caliman LP. Ações educativas e a prevenção do câncer de colo uterino na atenção básica. Rev APS. 2016;19(2):332-333.

Ortíz, Mario Alejandro Bravo, et al. "Clasificación de cáncer cervical usando redes neuronales convolucionales, transferencia de aprendizaje y aumento de datos." Revista EIA 18.35 2021: 35008-pp.

Pereira-Toledo, Alain, López-Cabrera, José D. and Quintero-Domínguez, Luis A. Estudio experimental para la comparación del desempeño de Naïve Bayes con otros clasificadores bayesianos. Rev cuba cienc informat, Dic 2017, vol.11, no.4, p.67-84.

Rodríguez Vázquez M BAV Solangel. Herramienta alternativa para la clasificación de células cervicales utilizando solo rasgos del núcleo. Revista Cubana de Informática Médica. 2016.

Sainz Padrón S Leisi. Sistemas de expertos desarrollados en el mundo para la detección, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer. Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud. 2020 12;31. Available from: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttextpid=S2307-21132020000400012lang=pt>.

Saxena, Arti, and Vijay Kumar. "Bayesian Kernel Methods: Applications in Medical Diagnosis Decision-Making Processes (A Case Study)." *International Journal of Big Data and Analytics in Healthcare (IJBDAH)* 6.1 2021: 26-39.

Sprenger E, Moore GW, Naujoks H, Schlüter G, Sandritter W. DNA content and chromatin pattern analysis on cervical carcinoma in situ. *Acta cytologica*. 1972;17(1):27-31.

Stirling, David R., Anne E. Carpenter, and Beth A. Cimini. "CellProfiler Analyst 3.0: Accessible data exploration and machine learning for image analysis." *arXiv preprint arXiv:2108.02060* (2021).

Torede, Julie et al. National action towards a world free of cervical cancer for all women. *Preventive Medicine*. 2021 v. 144, p. 106313.

Zhang J, Hu Z, Han G, He X. Segmentation of overlapping cells in cervical smears based on spatial relationship and Overlapping Translucency Light Transmission Model. *Pattern Recognition*. 2016.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses y autoriza la distribución y uso de su artículo.

Contribuciones de los autores

1. Conceptualización: Contribución de todos los autores
2. Curación de datos: Contribución de todos los autores
3. Análisis formal: Contribución de todos los autores
4. Adquisición de fondos: Contribución de todos los autores
5. Investigación: Contribución de todos los autores
6. Metodología: Contribución de todos los autores
7. Administración del proyecto: Ramon Adrian Salinas Franco
8. Recursos: Contribución de todos los autores
9. Software: Contribución de todos los autores
10. Supervisión: Contribución de todos los autores
11. Validación: Contribución de todos los autores
12. Visualización: Contribución de todos los autores
13. Redacción – Contribución de todos los autores
14. Redacción – Contribución de todos los autores