

Metodología para detección de cáncer cervicouterino mediante cómputo en la Nube

GUTIÉRREZ-FRAGOSO, Karina†*, RUIZ-HERNÁNDEZ, Elías, CUAYA-SIMBRO, German y ROMERO-LEÓN, Efrén Rolando

Recibido Octubre 13, 2017; Aceptado Noviembre 3, 2017

Resumen

El cáncer cervicouterino se ha mantenido como un importante problema de salud pública a nivel mundial. Actualmente, existen en el mercado sistemas para contribuir en el diagnóstico más preciso en etapas tempranas de la enfermedad. El sistema médico DySIS muestra un mapa de color del epitelio cervical basado en una representación cuantitativa de la reacción de aceto-blanqueamiento. El sistema EVA de Mobile ODT utiliza un dispositivo móvil como colposcopio portátil conectado a la Nube. La empresa Gynius desarrolló el colposcopio Gynocular con software para teléfonos inteligentes y computadoras de escritorio que permite registrar datos de pacientes. Sin embargo, estas tecnologías pueden complementarse. La principal contribución de este trabajo es presentar una propuesta para desarrollar un sistema que incluya un dispositivo móvil para tomar imágenes colposcópicas con una fuente de luz apropiada, registrarlas y aplicar algoritmos de aprendizaje computacional para generar un mapa de color con las regiones de interés clínico en las imágenes con base en un enfoque de cómputo en la Nube.

Cáncer cervicouterino, dispositivos móviles, cómputo en la Nube, aprendizaje computacional

Abstract

Cervical cancer has remained as major public health problem worldwide. Currently, there are commercial systems to contribute to the more accurate diagnosis on early stages of the disease. The DySIS medical system shows a color map of the cervical epithelium based on a quantitative representation of the aceto-whitening reaction. EVA system from Mobile ODT uses a mobile device as a portable colposcope connected to the Cloud. The company Gynius developed the Gynocular colposcope with software for smartphones and desktop computers that allows recording patient data. However, these technologies can be complemented. The main contribution of this work is to present a proposal to developing a system that includes a mobile device to take colposcopic images with an appropriate light source, register them and applying machine learning algorithms to generate a color map with the regions of clinical interest on the images with a Cloud-based approach.

Cervical cancer, mobile devices, Cloud computing, machine learning

Citación: GUTIÉRREZ-FRAGOSO, Karina, RUIZ-HERNÁNDEZ, Elías, CUAYA-SIMBRO, German y ROMERO-LEÓN, Efrén Rolando. Metodología para detección de cáncer cervicouterino mediante cómputo en la Nube. Revista de Sistemas Computacionales 2017, 3-10: 58-67

* Correspondencia al Autor (Correo Electrónico: kgutierrez@itesa.edu.mx)

† Investigador contribuyendo como primer autor.

Introducción

El cáncer cérvicouterino es un problema de salud pública a nivel mundial (WHO, 2014). En países desarrollados las tasas de incidencia y mortalidad han logrado disminuir en los últimos años. Sin embargo, esto no ha ocurrido en países en vías de desarrollo tales como México (Pereira-Scalabrino et al., 2013), pese a los esfuerzos del programa nacional para la detección oportuna de esta enfermedad. El proceso común para establecer el diagnóstico de cáncer cérvicouterino incluye reporte de anomalías en la prueba de Papanicolaou, seguido de la prueba de colposcopia y si el especialista así lo determina, la obtención de una muestra de tejido de la región en la que se sospecha de una lesión precursora de cáncer cérvicouterino para su análisis histopatológico (Hammes et al., 2007; Mousavi et al., 2007).

Como se mencionó previamente, la detección oportuna de la enfermedad es fundamental para disminuir los índices de mortalidad. Sin embargo, la exactitud del diagnóstico queda determinada en gran medida por el adecuado muestreo para la obtención de la biopsia, de manera que el tejido obtenido pertenezca a una región representativa de la posible lesión. Lo anterior no necesariamente se puede garantizar en la práctica clínica, en particular cuando se trata de posibles lesiones extendidas en el epitelio cervical (Fadaren y Rodríguez, 2007).

En este contexto, diferentes empresas han desarrollado sistemas para contribuir en la obtención de un diagnóstico más preciso del cáncer cervicouterino. El sistema médico DySIS ofrece un colposcopio digital, el cual muestra un mapa de color del epitelio cervical basado en una representación cuantitativa de la reacción de aceto-blanqueamiento. El sistema permite adquirir imágenes de alta resolución y almacenar información sobre la historia clínica de las pacientes a través de una interfaz táctil.

Las características avanzadas del sistema permiten realizar la prueba de colposcopia con mayor precisión, particularmente la detección de lesiones de alto grado (Coronado y Fasero, 2016). No obstante, el sistema es costoso y no es portable dado que el colposcopio es estacionario. De manera que resulta poco conveniente para trasladarse en entornos de bajos recursos, en los cuales se registran los índices más altos de mortalidad por este tipo de cáncer y existen regiones geográficas con acceso limitado a los servicios de salud.

Por su parte, el sistema EVA de la empresa Mobile Optical Detection Technologies (Mobile ODT) consiste en un dispositivo móvil como colposcopio, el cual está integrado a una fuente de luz basada en tecnología de polarización cruzada, además de una aplicación móvil y una aplicación web. El sistema permite captura de imagen y datos de la historia clínica de la paciente, así como la consulta remota para facilitar la colaboración en el análisis de algún caso (Mink y Peterson 2016).

Aunque EVA privilegia la portabilidad y fortalece técnicas como la Inspección Visual con ácido Acético (VIA), la cual se practica en entornos de bajos recursos, el sistema no ofrece herramientas que contribuyan a guiar al especialista a través de mecanismos automáticos, para obtener un diagnóstico más preciso de las etapas iniciales del cáncer cérvicouterino en el sitio o el momento mismo donde se realiza la prueba. De manera que básicamente se enfoca en mejorar la visualización del cervix sin aportar información por ejemplo, en términos del muestreo de la biopsia. Es decir, no orienta al especialista sobre la región más representativa de una posible lesión, de la cual puede resultar mayor beneficio clínico obtener una muestra de tejido para su análisis histopatológico y establecimiento del diagnóstico final.

La empresa Gynius desarrolló el colposcopio Gynocular, el cual consiste en un dispositivo de tamaño compacto que prácticamente cabe en el bolsillo con una fuente de luz basada en tecnología LED. El dispositivo se puede utilizar en conjunto con un software disponible tanto para teléfonos inteligentes como para computadoras de escritorio, el cual que permite registrar imágenes o videos de las pacientes para su revisión, consulta y enseñanza (Kopp-Kallner et al., 2015). Por lo que el sistema constituye un equipo conveniente en entornos de bajos recursos o de difícil acceso por parte de los servicios de salud. No obstante, como se señaló en el caso del sistema EVA, Gynocular tampoco incorpora métodos automáticos que puedan conferir mayor información al especialista sobre el estado general del epitelio del cérvix y de esta manera orientar sus acciones en el proceso de diagnóstico, consecuentemente esto puede impactar en el tratamiento y calidad de vida de las pacientes.

Es de interés en esta propuesta desarrollar un sistema basado en un dispositivo móvil incorporado a una determinada fuente de luz, el cual funcionará con una aplicación de software para dispositivos móviles y la implementación de algoritmos de aprendizaje computacional aplicados a imágenes digitales colposcópicas mediante un enfoque de cómputación en la Nube. El dispositivo móvil constituirá un colposcopio portátil que apoyará al especialista al mostrar un mapa de color de acuerdo a las diferentes alteraciones benignas o malignas del epitelio.

En este sentido, conviene señalar que el grado de severidad de una lesión cervical esta relacionada con la dinámica temporal de la reacción de acetoblancamiento, la cual ocurre durante la prueba de colposcopia y se atribuye a la interacción del epitelio con una solución de ácido acético al 3%.

El ácido acético se utiliza como un agente de contraste para discriminar entre tejido normal y anormal al inducir un cambio de coloración transitorio del color rosado natural del epitelio a un tono blanquecino que desaparece más lentamente ante la presencia de una lesión precursora de cáncer cérvicouterino (Wu et al., 2005).

Con base en el cambio de coloración de cada píxel a través de la secuencia de imágenes colposcópicas, se construye una serie de tiempo. De acuerdo con trabajos previos, se han identificado patrones en las series de tiempo que corresponden a diferentes tipos de tejido, por lo que se han denominado patrones temporales acetoblanco (Balas, 2001; Acosta-Mesa et al., 2006; Acosta-Mesa et al., 2007; Acosta-Mesa et al., 2009; Acosta-Mesa et al., 2010 y Llaguno-Roque, 2007).

Por otra parte, el denominado cómputo en la Nube que consiste en el aprovisionamiento, bajo la modalidad de servicios, de recursos computacionales de software y hardware de acuerdo a la demanda del usuario a través de Internet, esta cambiando la manera en que la gente comprende, percibe y usa los sistemas computacionales y las aplicaciones de software. Las arquitecturas basadas en la Nube proveen varias ventajas en términos de escalabilidad, mantenibilidad y procesamiento masivo de datos. Por lo que se ha documentado su aplicación en medicina y el mejoramiento del cuidado de la salud, al tiempo que se advierten potenciales aplicaciones tales como los laboratorios de citopatología, lo que puede impactar considerablemente en los programas de tamizaje de las poblaciones, especialmente, para la detección de cáncer cérvicouterino, lo cual representa la mayor carga de trabajo en los laboratorios de citopatología (Pouliakis et al., 2015). Asimismo, se ha señalado que los dispositivos móviles constituyen potenciales herramientas que pueden mejorar el alcance y eficiencia de los trabajadores de la salud en campo en entornos de bajos recursos.

Particularmente, en funciones clave de los sistemas de servicios de salud tales como la recolección de datos, entrenamiento y acceso a material de referencia para trabajadores de la salud, facilidad de comunicación entre los mismos, tareas de supervisión, provisión de asistencia y soporte a las decisiones, así como la promoción de conductas de salud en la población (DeRenzi et al., 2011).

La hipótesis subyacente en este trabajo es que la aplicación de algoritmos de aprendizaje computacional pueden orientar al especialista para mejorar el proceso de muestreo de la biopsia, mediante el desarrollo de un sistema propio que considera las ventajas de las tecnologías de dispositivos móviles y cómputación en la Nube. En consecuencia, se contribuye en la obtención de un diagnóstico más preciso y la oportunidad de tratar el cáncer cervicouterino en etapas tempranas.

El artículo está organizado en tres secciones. La primera describe la propuesta metodológica de una solución basada en dispositivos móviles y computación en la Nube para orientar al especialista en el mejoramiento del proceso de muestreo de la biopsia. Posteriormente en la sección de resultados se señalan algunos resultados esperados de la aplicación del modelo de solución propuesto en este trabajo y finalmente, en la última sección se exponen algunas ideas a manera de conclusiones.

Metodología

En esta sección se presenta una propuesta de solución a la problemática planteada previamente sobre la necesidad de complementar las ventajas de la tecnología existente, para contribuir en la obtención de un diagnóstico más preciso de cáncer cervicouterino a través del mejoramiento del proceso de muestreo de la biopsia utilizando dispositivos móviles y cómputo en la Nube.

La estrategia metodológica se divide en tres etapas: implementación de un colposcopio portátil, adquisición de datos y operación del sistema en el entorno clínico.

Colposcopio portátil

En primer instancia es necesario diseñar un colposcopio portátil en el software de diseño CAD en 3D SolidWorks 2017, el cual permite imprimir directamente en una impresora 3D. El colposcopio portátil integrará una fuente de luz LED con un filtro polarizador y un dispositivo móvil. Adicionalmente, se agregará un tripie desmontable para facilitar las maniobras del especialista durante la prueba de colposcopia.

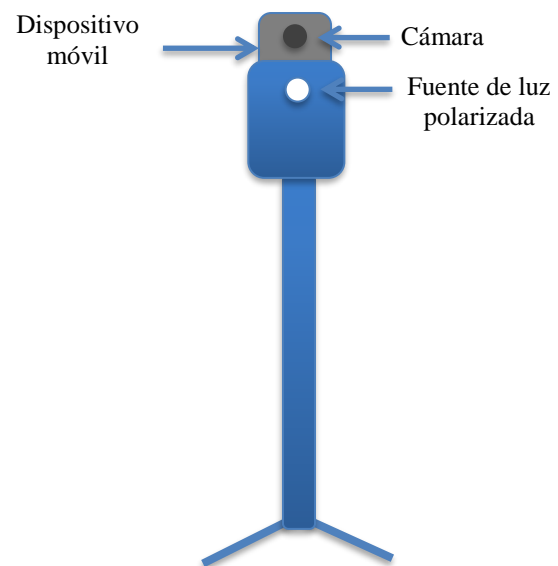


Figura 1 Colposcopio portátil

Fuente: elaboración propia

Adquisición de datos

La solución propuesta implica la adquisición de datos de referencia para que el sistema pueda operar en el ámbito clínico. El especialista utilizará la aplicación "cámara" del dispositivo móvil para capturar un video con una duración de 90 segundos.

Conviene señalar que después de 10 segundos de haber iniciado el video será necesario aplicar la solución de ácido acético y continuar la captura del video por 80 segundos durante la reacción de acetoblanqueamiento. Por lo que a continuación se detallan los procesos que es necesario considerar en esta etapa.

a) Preparación de Sujetos

En este trabajo se propone una cuota aleatoria de 400 casos recopilados durante 1 año de atención en una clínica de displasias.

Población objetivo: mujeres que acuden a consulta en clínica de displasias de un nosocomio.

Criterios de inclusión: pacientes de edad entre 18 y 55 años con reporte de anormalidades en prueba citológica (Papanicolaou) con o sin antecedente de alguna intervención terapéutica para tratar una lesión precursora de cáncer cérvicouterino, pero es necesario especificarlo.

Criterios de exclusión: pacientes embarazadas, con histerectomía total o con diagnóstico de carcinoma microinvasor o invasor.

Criterios de eliminación: casos con captura de video menor a 90 segundos, aplicación de ácido acético en más de una ocasión durante la prueba de colposcopia.

Las pacientes recibirán una explicación del procedimiento de la prueba de colposcopia, se les preguntará si acceden a que sus imágenes se utilicen como datos de referencia y en ese caso, deberán firmar un formato de consentimiento informado.

b) Colposcopia

La técnica para realizar la prueba de colposcopia en la clínica de displasias comienza explicando el procedimiento y acomodando a la paciente en posición ginecológica en la mesa de exploración. Posteriormente, se coloca un espejo vaginal y se realiza la limpieza de la mucosidad cervical mediante torundas de algodón impregnadas de solución fisiológica. Se observa la apariencia del tejido cervical y se procede a la aplicación de una solución de ácido acético al 3% en la superficie cervical, previamente se coloca en la parte inferior un poco de algodón para absorber el exceso de la solución. En los casos en los que se obtiene biopsia, se utiliza solución de Monsel para coagular la hemorragia en el sitio donde se tomó la muestra de tejido. La muestra de tejido se envía al laboratorio de histopatología para su análisis y posteriormente, establecer el diagnóstico.

En la propuesta de este trabajo, después de la limpieza con solución fisiológica se inicia la captura de video para observar la reacción de acetoblanqueamiento en el epitelio cervical mediante el colposcopio portátil y en un formato diseñado para tal fin, se indica el cuadrante y punto aproximado donde se obtuvo la biopsia o biopsias. Posteriormente, una vez que se tiene el resultado histopatológico se etiqueta la serie de tiempo de la región donde se obtuvo la biopsia.

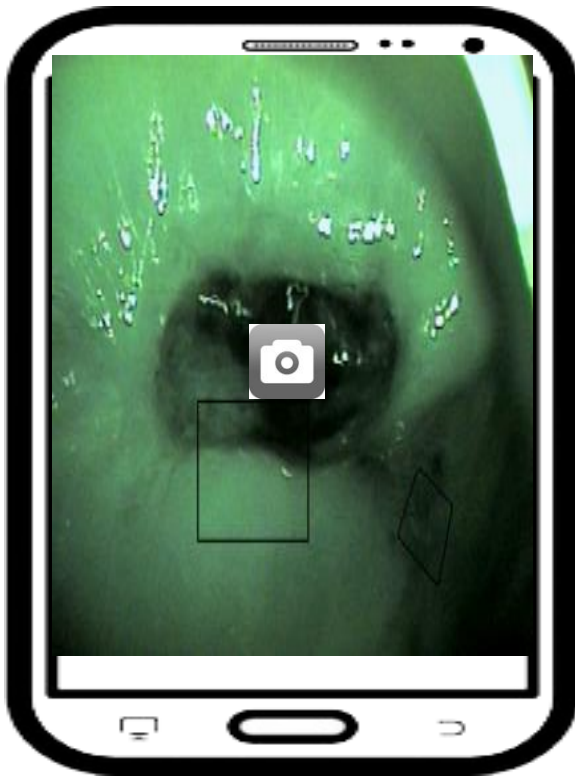


Figura 2 Adquisición de datos

Fuente: elaboración propia

c) Procesamiento

Después de obtenerse el video será necesario aplicar técnicas de preprocesamiento en el video que incluyen la fragmentación de los cuadros (frames) del video (secuencia de imágenes colposcópicas digitales), extracción de series de tiempo (cambio del valor de intensidad de un píxel a través del video), representación discretizada de la serie de tiempo y construcción de la base de datos con las series de tiempo de cada caso. La aplicación de estas técnicas se realizará a través de la opción de conexión a la Nube de la aplicación MATLAB Mobile a través de la cual se procesará el video.

Operación del sistema

En el ámbito operativo, se aplicarán los procesos a y b de la etapa de adquisición de datos.

Asimismo, se aplicarán las técnicas de preprocesamiento hasta obtener una representación discreta de las series de tiempo. Pero cuando se trata de un nuevo caso que se desea comparar, el procesamiento en la Nube implicará la aplicación de algún algoritmo de aprendizaje computacional como k-vecinos más cercanos (k-nearest neighbors) para establecer la similitud entre las series de tiempo del caso nuevo con las series de tiempo de la base de datos de referencia, para mostrar en el dispositivo móvil un mapa de color con los tipos de alteraciones benignas o malignas del epitelio cervical. De este modo, el especialista elegirá la región con mayor interés clínico para obtener una biopsia, establecer el diagnóstico final y consecuentemente, optar por la opción de tratamiento que más convenga en cada caso.

b) Aprendizaje computacional

El aprendizaje es una de las características que distingue a los humanos. De manera que con el avance tecnológico se intenta que las computadoras puedan dotarse de esta capacidad, lo que se denomina de manera muy general como aprendizaje computacional. Es decir, se trata de construir programas que mejoren su desempeño de forma automática con la experiencia. El aprendizaje puede ser supervisado o no supervisado, esto depende de si se conoce la etiqueta de clase de las observaciones del fenómeno. En nuestro caso, el resultado del análisis histopatológico es el estándar de oro y constituye la etiqueta de clase de la serie de tiempo que se describe por los valores de intensidad de los píxeles observados durante la reacción de acetoblancamiento. En las pacientes en quienes la impresión colposcópica no sugiera la necesidad de una biopsia, se tomará como etiqueta de clase la interpretación de la colposcopia.

Entre las tareas que se realizan a través de aprendizaje supervisado, se puede mencionar la clasificación automática de casos nuevos con base en casos observados.

Existen métodos bien conocidos que sirven como referentes. En esta trabajo se propone utilizar el método k-vecinos más cercanos (k-nearest neighbors), en el que dado un caso que se asume sin etiqueta de clase, se asigna la etiqueta de clase más frecuente entre los casos similares en un conjunto de casos de referencia. Cuando el valor de k es igual a 1, se asigna la clase del caso más similar del conjunto de casos de referencia. De otro modo, el nuevo caso toma la etiqueta de la clase más frecuente entre el número k de casos más similares (Hastie et al., 2001). Existen diferentes maneras de medir la similitud pero la más común es la distancia Euclideana y se calcula con la siguiente fórmula:

$$d(A, B) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (a_i - b_i)^2} \quad (1)$$

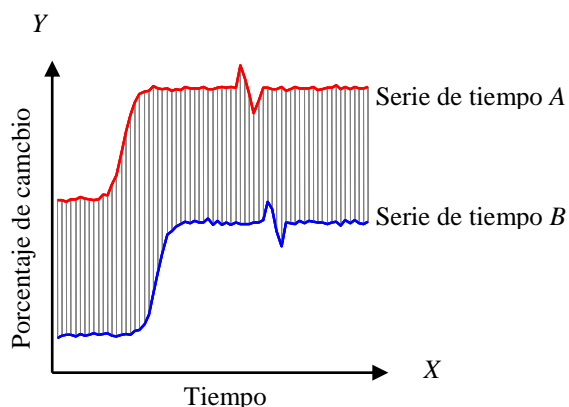


Figura 3 Distancia Euclideana entre dos series de tiempo

Fuente: elaboración propia

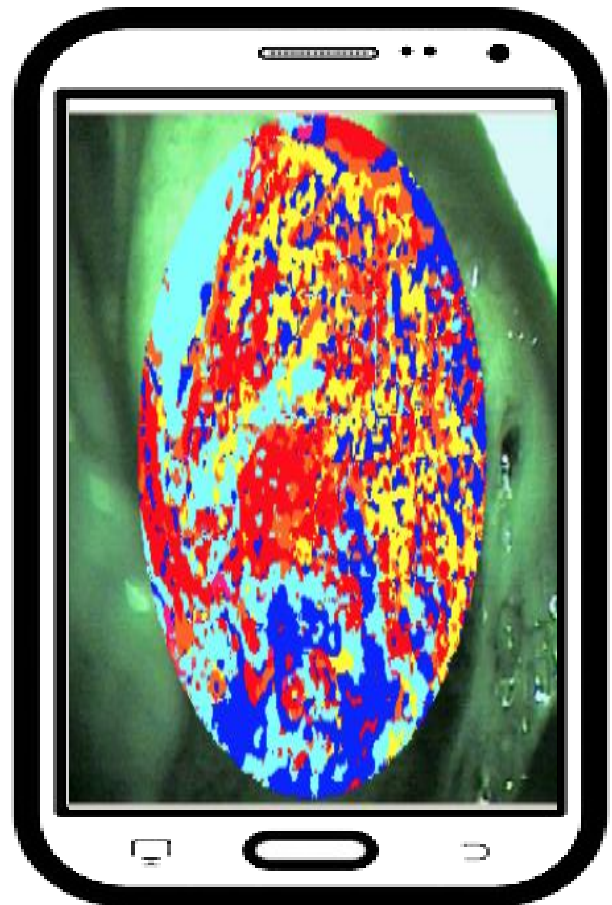


Figura 4 Mapa de color

Fuente: elaboración propia

Resultados esperados

Actualmente se tiene un acuerdo de colaboración con un Hospital General de Zona del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). El proceso de gestión formal del acuerdo está en proceso. Sin embargo, se estima que con la cantidad de derechohabientes se pueda cubrir la cuota de casos propuesta.

En cuanto a recursos, por el momento la propuesta no ha recibido financiamiento pero en el Instituto Tecnológico Superior del Oriente del Estado de Hidalgo se cuenta con licencia del Software SolidWorks 2017 y con una impresora 3D. Quedaría pendiente la licencia de MATLAB así como la optimización de los códigos de los algoritmos de preprocesamiento y aprendizaje computacional para iniciar una prueba piloto en el mediano plazo.

Agradecimiento

Los autores agradecen al Instituto Tecnológico Superior del Oriente del Estado de Hidalgo y al Hospital General de Zona del IMSS por el apoyo para la elaboración de esta propuesta.

Conclusiones

El avance tecnológico ha sido estrepitoso y ha permeado en los más diversos ámbitos de la actividad humana. De tal magnitud ha sido el impacto que desde hace algunos años se habla de los Derechos Digitales y de los proyectos para conferir conexión a Internet satelital de alta velocidad para países en vías de desarrollo con la intención de que exista un acceso equitativo a las posibilidades de desarrollo social y económico de los denominados mercados emergentes.

Este tipo de iniciativas permitirán cristalizar, en un futuro no lejano, propuestas como la que se presentan en este documento. De modo que se puedan realizar los procesos de manera más eficiente y en última instancia se beneficie a los grupos más vulnerables alrededor del mundo. En particular, a las mujeres que tienen factores de riesgo o sufren las consecuencias de falta de acceso a servicios de salud, largas demoras en la entrega de resultados, falta de seguimiento y tratamiento de enfermedades por las que no deberían morir, dado que pueden tratarse con alta probabilidad de sobrevivencia si se detectan a tiempo, como es el caso del cáncer cérvicouterino.

Finalmente, es necesario admitir que quizás no han sido suficientes los esfuerzos que se han realizado hasta ahora para combatir este tipo de cáncer. Particularmente, en países en vías de desarrollo bajo las condiciones tecnológicas actuales. Consideramos que esta propuesta es factible en la medida en que se privilegie un diagnóstico más preciso con respecto al posible tiempo extendido que pueda tomar la prueba colposcópica, la cual en ocasiones genera que se apliquen procedimientos invasivos innecesarios o se están en riesgo de que una lesión del epitelio cervical evolucione a cáncer. Por ahora, el principal reto es que las iniciativas para proveer conexión a Internet satelital ya sea por parte de organizaciones no gubernamentales, o bien, autogestión comunitaria, permitan garantizar la portabilidad del sistema. Especialmente en entornos de bajos recursos, de difícil acceso geográficamente y con escasa provisión de servicios de salud.

Referencias

- World Health Organization. (2014) Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. 2nd edition. WHO Press, Switzerland.
- Pereira-Scalabrino, A., Almonte, M., Dos-Santos-Silva, I. (2013) Country level correlates of cervical cancer mortality in Latin America and the Caribbean. *Salud Pública de México*. 55 (1):1-15.
- Hammes, S.L., Naud, P., Passos, E., Matos, J., Brouwers, K., Rivoire, W., et al. (2007) Value of the International Federation for Cervical pathology and colposcopy (IFCPC) terminology in predicting cervical disease. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 11(3):158-165.

- Mousavi, A.S., Fakour, F., Gilani, M., Behtash, N., Ghaemmaghami, F., Zarchi, M.K. (2007) A prospective study to evaluate the correlation between Reid Colposcopic Index Impression and Biopsy histology. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 11(4):147-150.
- Fadaren, O., Rodríguez, R. (2007) Scamous dysplasia of the uterine cervix: Tissue sampling-related diagnostic considerations in 600 consecutive biopsies. *International Journal of gynecological Pathology* 26(4):469-474.
- Coronado, P.J., Fasero, M. (2016) Colposcopy combined with dynamic spectral imaging. A prospective clinical study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 196:11-16.
- Mink, J., Peterson, C. (2016) Mobile ODT: a case study of a novel approach to an mHealth-based model of sustainable impact. *mHealth* 2(4):2-12.
- Kopp-Kallner, H., Persson, M., Thuresson, M., Altman, D., Shemer, I., Thorsell, M., Wikström-Shemer, E.A. (2015) Diagnostic colposcopic accuracy by the Gynocular and a Stationary Colposcope. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 31(3):1-7.
- Balas, C.J. (2001) A novel optical imaging method for the early detection, quantitative grading, and mapping of cancerous and precancerous lesions of cervix. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 48:96-104.
- Acosta-Mesa, H.G., Cruz-Ramírez, N., Llaguno-Roque, J.L., Hernández-Jiménez, R., Cocotle-Ronzón, B.E. (2006) Assessing cervical cancer lesion predictability using aceto-white temporal patterns with Bayesian network learning, en Hernández, A. y Zechinelli, J.L. (Eds.). *Avances en la Ciencia de la Computación VII Encuentro Internacional de Computación ENC'06*:151-155.
- Acosta-Mesa, H.G., Cruz-Ramírez, N., Hernández-Jiménez, R., García-López, D.A. (2007) Modeling aceto-white temporal patterns to segment colposcopic images in IbPRIA 2007, Part II, LNCS 4478, J. Martí et al. (Eds.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg:548-555.
- Acosta-Mesa, H.G., Cruz-Ramírez, N., Hernández-Jimenez, R. (2009) Aceto-white temporal pattern classification using k-NN to identify precancerous cervical lesion in colposcopic images. *Comput Biol Med.* 39:778-84.
- Acosta-Mesa, H.G., Cruz-Ramírez, N., Gutiérrez-Fragoso, K., Barrientos-Martínez, R.E., Hernández-Jiménez, R. (2010) Assessing the possibility of Identifying Precancerous Cervical Lesions using aceto-white temporal patterns. *Advances in Decision Support Systems*, Ger Devlin (Ed), InTech 242:107-116.
- Llaguno-Roque, J.L., Acosta-Mesa, H.G., Cruz-Ramírez, N., Hernández-Jiménez, R., Cocotle-Ronzón, B. (2007) Clasificación de patrones temporales para caracterizar lesiones cervico uterinas en imágenes colposcópicas. *Avances de la Ciencia de la Computación-VIII Encuentro Internacional de Computación ENC'2007*.
- Wu, T.T., Qu, J.Y., Cheung, T.H., Yim, S.F., Wong, Y.F. (2005) Study of dynamic process of acetic acid induced-whitening in epithelial tissues at cellular level. *Optics Express* 13(13):4963-4973

Pouliakis, A., Archondakis, S., Karakitsou, E., Karakitsos, P. (2014). Cloud Computing for Cytopathologists. *Cloud computing applications for quality health care delivery*, 250-271.

DeRenzi, B., Borriello, G., Jackson, J., Kumar, V. S., Parikh, T. S., Virk, P., Lesh, N. (2011). Mobile Phone Tools for Field-Based Health care Workers in Low-Income Countries. *Mt Sinai J Med*, 78: 406–418.

Hastie, T., Tibshirani, R., Friedman, J. (2001) *The Elements of Statistical Learning (Data mining, Inference and Prediction)*, USA, Springer.