



Concordancia diagnóstica entre los métodos visual e informático en la detección de metástasis por gammagrafía ósea en cáncer de próstata

Zapote-Hernández B¹, Cruz-Santiago JC², González-Vargas E³, Jaramillo-Núñez A⁴

Resumen

OBJETIVO: identificar el grado de concordancia diagnóstica entre los análisis visual e informático en la detección de metástasis óseas por gammagrafía ósea en cáncer de próstata.

INTRODUCCIÓN: el cáncer de próstata es la neoplasia maligna con mayor incidencia en hombres mayores de 65 años. En México se diagnostican aproximadamente 14,200 nuevos casos cada año, lo que representa el 11.7% de todos los tumores malignos nuevos; de ellos, un porcentaje aproximado de 70% desarrollará metástasis durante el transcurso de la enfermedad. La gammagrafía ósea ha sido aceptado como un medio para identificar metástasis óseas asociadas con varios tipos de cáncer, por lo que es necesario incrementar su sensibilidad y especificidad para asegurar diagnósticos acertados. Una manera de estandarizar el diagnóstico empleando el gammagrama óseo es usando técnicas asistidas por computadora. En este trabajo se muestran los resultados obtenidos al hacer una comparación entre el método visual tradicional y un método visual apoyado con un programa informático.

MATERIAL Y MÉTODOS: se realizó un estudio observacional y analítico en el Centro Médico Nacional La Raza, del 1 de enero al 31 de diciembre de 2015, que incluyó a 138 pacientes con cáncer de próstata. Con el uso de la gammagrafía ósea se detectó visualmente, por medio de un programa y por tomografía, la presencia o ausencia de metástasis. Se hizo una comparación entre los tres métodos y se utilizó el índice kappa para cuantificar el grado de concordancia diagnóstica entre ellos.

RESULTADOS: el método visual identificó a 73.19% de pacientes sin metástasis y 26.81% con ella. De la misma forma, empleando un programa informático se obtuvo 82.16% de casos sin metástasis y 17.39% con resultado positivo. El análisis mediante tomografía computada identificó 83.33% pacientes sin metástasis y 16.67% con metástasis. Para calcular el índice kappa se consideró como estándar el número de hallazgos obtenidos mediante la observación visual obtenidos con ayuda de tres especialistas. Los hallazgos mediante el programa y mediante tomografía se compararon contra ese estándar. El grado de concordancia diagnóstica entre los métodos visual e informático fue de 73%.

CONCLUSIÓN: consideramos como aceptable el grado de concordancia diagnóstica entre los métodos visual e informático considerando que es la primera vez que se emplea un programa para buscar metástasis ósea. Los resultados podrían mejorar después de familiarizarse con el uso del programa. Como conclusión adicional de la investigación se tiene que la metástasis ósea está fuertemente relacionada con el valor

¹Médico residente de Medicina Nuclear de la UMAE Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret.

²Desarrollador e Innovador de Sistemas Computacionales de la UMAE Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret.

³Médico del Servicio de Medicina Nuclear de la UMAE Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret.

⁴Investigador adscrito a la Coordinación de Óptica del Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica, calle Luis Enrique Erro No. 1, Tonantzintla, Puebla.

Recibido: 25 de abril 2016

Aceptado: 4 de mayo 2016

Correspondencia

Dr. Alberto Jaramillo Núñez
ajaramil@inaoep.mx

Este artículo debe citarse como

Zapote-Hernández B, Cruz-Santiago JC, González-Vargas E, Jaramillo-Núñez A. Concordancia diagnóstica entre los métodos visual e informático en la detección de metástasis por gammagrafía ósea en cáncer de próstata. Anales de Radiología México 2016;15(2):111-119.

del antígeno prostático específico ya que mientras más alto es éste, mayor es la probabilidad de que las metástasis óseas estén presentes; se observó que la frecuencia de metástasis se incrementa en aquellos pacientes con más de 10 ng/mL, lo cual es consistente con lo reportado en la literatura especializada.

PALABRAS CLAVE: cáncer de próstata, metástasis, gammagrafía ósea, procesamiento digital de imágenes.

Anales de Radiología México 2016 Apr;15(2):111-119.

Diagnostic concordance between visual and digital methods in detecting metastasis by bone gammagraphy in prostate cancer.

Zapote-Hernández B¹, Cruz-Santiago JC², González-Vargas E³, Jaramillo-Núñez A⁴

Abstract

OBJECTIVE: identify the degree of diagnostic concordance between visual and digital analyses in detection of bone metastasis by bone gammagraphy in prostate cancer.

INTRODUCTION: prostate cancer is the malignant neoplasm with highest incidence in men over 65 years of age. In Mexico approximately 14,200 new cases are diagnosed each year, which represent 11.7% of all new malignant tumors; of those, approximately 70% will develop metastasis in the course of the disease. Bone gammagraphy has been accepted as a means to identify bone metastases associated with several types of cancer, and therefore it is necessary to increase its sensitivity and specificity to ensure accurate diagnoses. One way to standardize diagnosis using the bone gammagram is using computer-assisted techniques. This article shows the results obtained on making a comparison between the traditional visual method and a software enhanced visual method.

MATERIAL AND METHODS: an observational and analytic study was conducted at Centro Médico Nacional La Raza, from January 1 through December 31, 2015, which included 138 patients with prostate cancer. Using bone gammagram we visually detected, by means of software and by tomography, the presence or absence of metastasis. A comparison between the three methods was made and the kappa index was used to quantify the degree of diagnostic concordance between them.

RESULTS: the visual method identified 73.19% of patients without metastasis and 26.81% with metastasis. Likewise, using software we obtained 82.16% of cases without metastasis and 17.39% with positive result. Analysis by computed tomography identified 83.33% of patients without metastasis and 16.67% with metastasis. To calculate the kappa



index, the number of findings obtained by visual observation with the aid of three specialists was considered standard. Findings using the software and by tomography were compared against that standard. The degree of diagnostic concordance between the visual and software-assisted methods was 73%.

CONCLUSION: we consider acceptable the degree of diagnostic concordance between the visual and software-assisted methods, considering that this is the first time software is used to find bone metastasis. The results could improve when we are better familiarized with the use of the software. As an additional conclusion on the investigation, we find that bone metastasis is closely related to the value of the prostate-specific antigen given that the higher it is the greater the probability that bone metastasis is present; we observed that the incidence of metastasis was higher in patients with more than 10 ng/mL, which is consistent with the findings reported in the specialized literature.

KEYWORDS: prostate cancer; metastasis; bone gammagraphy; digital image processing

¹Médico residente de Medicina Nuclear de la UMAE Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret.

²Desarrollador e Innovador de Sistemas Computacionales de la UMAE Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret.

³Médico del Servicio de Medicina Nuclear de la UMAE Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret.

⁴Investigador adscrito a la Coordinación de Óptica del Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica, calle Luis Enrique Erro No. 1, Tonantzintla, Puebla.

Correspondence

Dr. Alberto Jaramillo Núñez
ajaramil@inaoep.mx

ANTECEDENTES

En un trabajo anterior¹ se mostró un método para incrementar la sensibilidad y especificidad de la gammagrafía ósea. El método se basa principalmente en visualizar por secciones el gammagrama para aprovechar la propiedad del formato DICOM que, al seccionar la imagen, la vuelve a escalar automáticamente de 0 a 255 tonos de gris, aún cuando la imagen recortada esté contenida en un rango mayor o menor de dichos tonos. También se mostró cómo, empleando la técnica de apagado de píxeles, es posible buscar enfermedades diferentes a una metástasis, entre otras técnicas más. En ese trabajo también se comentó que el programa no era amigable, ya que el análisis de un gammagrama completo consume bastante tiempo y por consiguiente era necesario hacer una versión mejorada. Actualmente existe una versión más dinámica que la anterior por lo que hemos empezado a hacer algunas pruebas.

En este trabajo se describen los resultados obtenidos al emplear la nueva versión del programa; por el momento sólo se emplean las funciones para recortar el gammagrama y para visualizar la sección recortada. Nuestro trabajo se enfocó en comparar, cuantitativamente, los resultados obtenidos empleando los métodos visual e informático. Como método comparativo se usó el índice kappa para medir el grado de concordancia diagnóstica entre ambos métodos considerando como estándar el método visual. Se reportan también algunos resultados interesantes obtenidos durante la evaluación de los enfermos.

Es posible hallar en la literatura artículos donde se reportan trabajos relacionados con programas para computadora desarrollados exclusivamente para analizar gammagramas óseos. Entre los más populares están EXINI²⁻⁴ y BONENAVI,⁵⁻⁷ los cuales se actualizan día a día con la base de datos de la población analizada, de tal ma-

nera que continuamente están mejorando sus aplicaciones.

Este reporte tiene como finalidad contribuir en el desarrollo de un programa especializado para analizar gammagramas óseos obtenidos exclusivamente de la población mexicana enferma de metástasis con el objetivo de que, en un futuro cercano, se tenga una versión robusta y semiautomática que también se vaya enriqueciendo día a día para emplearla en futuras investigaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y analítico en el Centro Médico Nacional La Raza, del 1 de enero al 31 de diciembre de 2015, que incluyó a 138 pacientes con cáncer de próstata confirmados por el grado de Gleason. La edad promedio de los pacientes fue de 68.55 años, con una edad mínima de 47 y una máxima de 85 años.⁸ Antes de obtener los gammagramas óseos se les administró a todos los pacientes una dosis de 25 mCi de ^{99m}Tc-MDP por vía intravenosa, con la instrucción de ingerir dos litros de agua antes del registro de las imágenes. Dos horas después de la administración del marcador radioactivo se les realizó un rastreo de cuerpo completo con un equipo Mediso Interview XP, versión 1.05014 de dos cabezales con colimador Lehr a una velocidad de 12 cm/min, en proyecciones anterior y posterior. Mediante gammagrafía ósea se detectó visualmente, por tomografía y con el apoyo de un programa informático la presencia o ausencia de metástasis.

Funcionamiento del programa

La Figura 1 muestra el ambiente del programa desarrollado en Matlab (versión R2015a).⁹ En la parte superior central (ruta de la imagen) el usuario proporciona la dirección donde se encuentra el archivo en formato DICOM del gammagrama que desea analizar. En la parte media derecha

hay cuatro rectángulos pequeños donde se escriben las coordenadas inicial y final, tanto en renglones como en columnas, de la sección del gammagrama que se desea recortar. Presionando la tecla “recortar1” se obtiene la imagen del gammagrama recortado del archivo DICOM, tal como se muestra en la Figura 1, mientras que presionando la tecla “recortar2” se recorta una sección de esa imagen tal como se muestra en la Figura 2. El tamaño de las imágenes recortadas será según los valores dados en los rectángulos mencionados anteriormente. En el área del lado izquierdo se muestran ya sea la imagen del gammagrama del paciente o la sección recortada. Las escalas vertical y horizontal de la zona donde se despliegan las imágenes ayuda a determinar donde se debe iniciar y finalizar el corte del gammagrama o la sección que se desea visualizar. Por último, en la parte inferior derecha se tienen dos barras desplazables que se emplean para incrementar o disminuir tanto el valor mínimo como el máximo del umbral, sirven para apagar los píxeles de la imagen según se desee. En esa misma zona se encuentran dos rectángulos pequeños donde se muestran los valores en el cual quedaron los umbrales de los valores mínimo y máximo que corresponden al

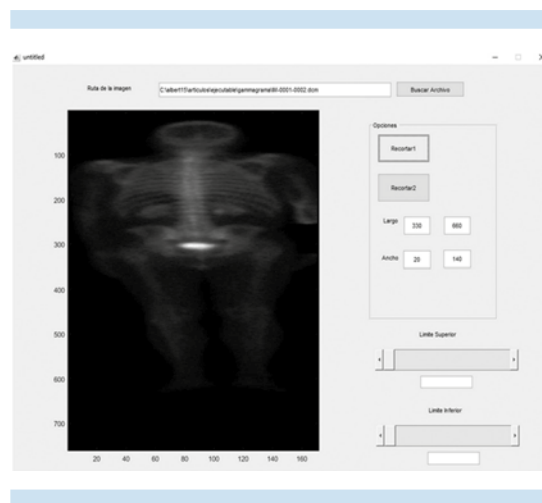


Figura 1. Ventana principal del sistema.

desplazamiento de la barra. Estas dos funciones no se usaron durante nuestro análisis y sólo se mencionan para ilustrar el funcionamiento completo del programa. A manera de ejemplo se muestran las imágenes (Figuras 2-5) donde es posible observar secciones recortadas de algunos gammagramas.

En el caso específico de la Figura 5, al ir incrementando el umbral inferior se van apagando los pixeles que tienen un valor menor al umbral; hasta que casi toda la pelvis está ausente excepto la zona de la vejiga donde se concentra el marcador que será desechado mediante la orina y, por consiguiente, tiene un tono de gris alto. Esto no sucede en zonas con metástasis que permanecen prendidas debido a que, al igual que la vejiga, también tienen tonos de gris con valores más altos respecto a los casos libres de ellas (Figura 6). En las Figuras 5 y 6 el uso de las barras desplazables sólo tienen una función ilustrativa ya que no fueron usadas para realizar la comparación entre los métodos.

RESULTADOS

Fueron integrados al estudio 138 pacientes cuya edad media fue de 68.55 años, con un mínimo de 47 y un máximo de 85 años. Con base en la clasificación de Gleason se determinó que

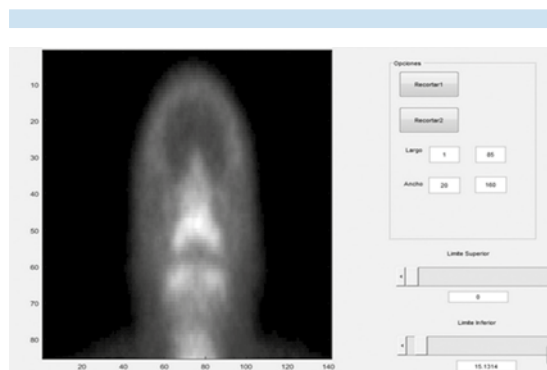


Figura 2. Imagen de cabeza libre de metástasis.

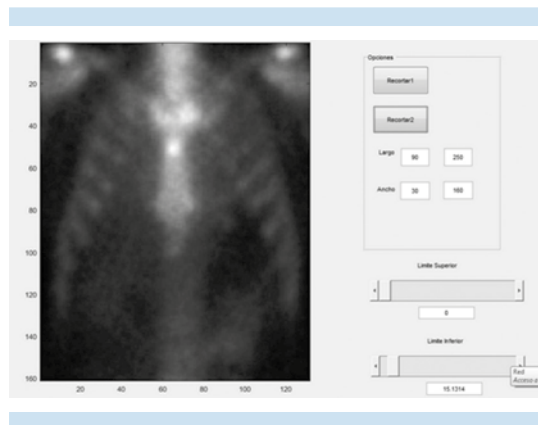


Figura 3. Imagen de tórax anterior sin metástasis.

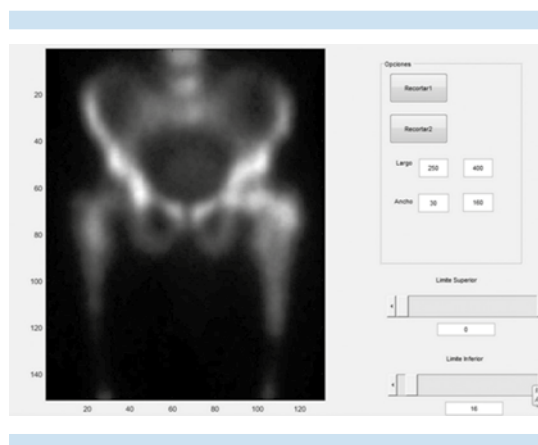


Figura 4. Imagen de pelvis anterior con metástasis.

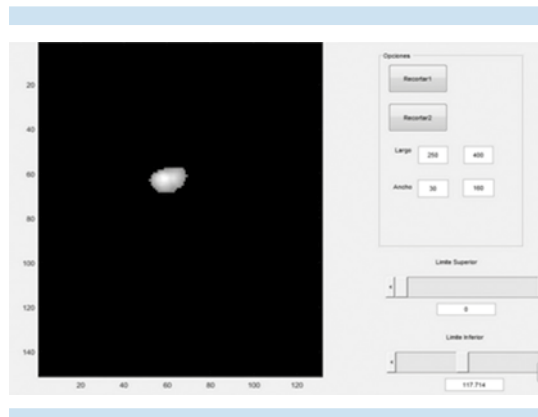


Figura 5. Imagen de pelvis anterior sin metástasis después de apagar los tonos de gris con valores bajos.

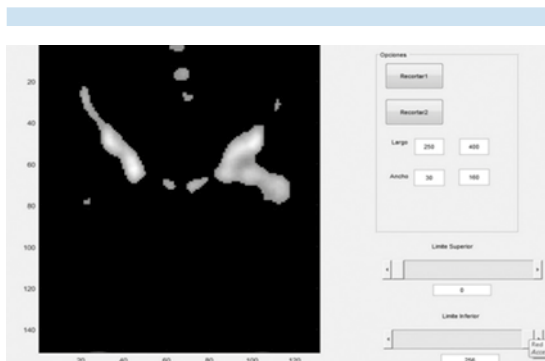


Figura 6. Imagen de pelvis anterior con metástasis.

28.99% de los pacientes pertenecieron al G1 (6) 39.13% al G2 (7) y 31.88% al G3 (8-10) (Cuadro 1). También se integraron las concentraciones de antígeno prostático específico, la media fue de 87.43 ng/dL (mínimo de 5 ng/dL y máximo acumulativo de 3,120 ng/dL). Posteriormente se clasificó a los pacientes por estratos y se observó que 18.12% se encontraban en un rango de 5-10 ng/dL, 58.70% dentro de 11-50 ng/dL y 23.19% en valores > 50 ng/dL (Cuadro 2).

Los estudios de imagen se realizaron con la finalidad de identificar metástasis secundaria a cáncer de próstata. Dentro de estos estudios se observó que la tomografía identificó 83.33% pacientes sin evidencia de metástasis ósea; 16.67% mostraron hallazgos compatibles con infiltración ósea (Cuadro 3). Por otro lado, el resultado del análisis visual identificó 73.19% pacientes sin metástasis y 26.81% con evidencia de las mismas (Cuadro 4). Por último, se integró el resultado del análisis informático en el cual se obtuvieron 82.16% pacientes sin evidencia de infiltración ósea y 17.39% con evidencias de ello (Cuadro 5).

Al realizar el análisis de la relación entre las concentraciones de antígeno prostático específico y la presencia de metástasis secundarias a cáncer de próstata se encontró que 17 de los

Cuadro 1. Distribución de la categoría de Gleason

Gleason	Frecuencia	%
G1 (6)	40	28.99
G2 (7)	54	39.13
G3 (8-10)	44	31.88
Total	138	100

Cuadro 2. Distribución por antígeno prostático específico

APE ng/dL	Frecuencia	%
5-10	25	18.12
11-50	81	58.70
> 50	32	23.19
Total	138	100

Cuadro 3. Resultados del análisis por tomografía

Resultado	Frecuencia	%
Negativo	115	83.33
Positivo	23	16.67
Total	138	100

Cuadro 4. Resultados del análisis visual

Resultado	Frecuencia	%
Negativo	101	73.19
Positivo	37	26.81
Total	138	100

Cuadro 5. Resultados del análisis informático

Resultado	Frecuencia	%
Negativo	114	82.61
Positivo	24	17.39
Total	138	100

casos con un antígeno prostático específico > 50 ng/mL presentaron resultado positivo; el mismo número de casos se obtuvo con aquellos pacientes con un antígeno prostático específico entre 11-50 ng/mL y sólo hubo 3 casos positivos con antígeno prostático específico entre 5-10 ng/mL (Cuadro 6).

**Cuadro 6.** Metástasis y concentración de antígeno prostático específico

APE ng/mL	Gammagrama óseo		Total
	Negativo	Positivo	
> 50	15	17	32
11-50	64	17	81
5-10	22	3	25
Total	101	37	138

Durante el análisis de la distribución de los grados de Gleason en relación con las concentraciones de antígeno prostático específico se identificó que la mayor parte de los pacientes tenía concentraciones séricas entre 11 y 50 ng/dL (81 casos) y, dentro de estos, el segundo grado de Gleason fue el que tuvo mayor predominio (Cuadro 7).

La localización de las lesiones metastásicas se categorizó de la siguiente manera: en primer lugar, en 73.19% de los pacientes no se evidenció lesión sugestiva de metástasis; en segundo lugar, 7.25% presentaron infiltración en cráneo, múltiples arcos costales en sus segmentos anteriores y posteriores, múltiples cuerpos vertebrales, pelvis y fémures y en vértebras L1-L5; finalmente en tercer lugar, en 4.34% se identificaron lesiones infiltrativas a nivel de múltiples arcos costales, en sus segmentos anteriores y posteriores, múltiples cuerpos vertebrales, pelvis y fémures (Cuadro 8).

El grado de concordancia diagnóstica del análisis visual, en comparación con el método informá-

Cuadro 7. Gleason y concentración de antígeno prostático específico

Gleason	APE ng/dL			Total
	5-10	11-50	>50	
G1 (6)	12	24	4	40
G2 (7)	6	40	8	54
G3 (8-10)	7	17	20	44
Total	25	81	32	138

Cuadro 8. Localización de las lesiones metastásicas

Localización	Frecuencia	%
Cráneo, múltiples arcos costales anteriores y posteriores, múltiples cuerpos vertebrales, pelvis y fémures	10	7.25
L1-L5	10	7.25
Múltiples arcos costales anteriores y posteriores, múltiples cuerpos vertebrales, pelvis y fémures	6	4.34
Ninguno	101	73.19
Otro	7	5.07
Pelvis	4	2.90
Total	138	100

tico identificó a 101 pacientes negativos por ambas pruebas, 24 pacientes positivos por ambas pruebas y tan solo 13 casos en los cuales el análisis visual los diagnosticó como positivos y, sin embargo, el análisis informático los diagnosticó como negativos; la proporción concordante fue bastante alta (0.91) mientras que la proporción por azar fue de 0.65; el valor de índice kappa se estimó en 0.73, lo que significa que el grado de concordancia fue 73% (Cuadro 9).

Por último, se procedió a obtener el grado de concordancia diagnóstica entre el análisis visual y la tomografía. Observamos que 18 casos fueron diagnosticados como positivos por ambos estudios y 96 casos como negativos, la proporción concordante fue de 0.92, mientras que la proporción no concordante, es decir la obtenida

Cuadro 9. Concordancia entre los métodos visual e informático

Análisis visual	Análisis informático		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	24	13	37
Negativo	0	101	101
Total	24	114	138
Proporción concordante			0.91
Proporción no concordante (por azar)			0.65
Índice kappa			0.73
Grado de concordancia			73%

por el azar, se mantuvo en 0.65. El valor del índice kappa fue de 0.70, lo que significó que el grado de concordancia entre esos dos estudios fue 70% (Cuadro 10).

DISCUSIÓN

Para calcular el índice kappa se consideraron como estándar los hallazgos obtenidos mediante la observación visual, ya que éstos fueron obtenidos con ayuda de tres especialistas. Los valores obtenidos con el método empleando un programa informático y la tomografía se compararon contra dicho estándar. Sin embargo, llama la atención que los resultados obtenidos mediante ambos métodos (tomografía y programa informático) fueron casi iguales.

Se demostró que el análisis visual y el análisis mediante programa informático tuvieron una concordancia diagnóstica de 73%, en la investigación está el hecho de que la proporción concordante se estimó en un 91%, lo que nos indica la proporción de los verdaderos negativos entre los dos estudios. Esto nos dice que el programa informático ayuda a disminuir el número de lesiones benignas confundidas como malignas y esto se demuestra gracias a que el grado de concordancia entre el programa y la tomografía fue el mismo en los casos positivos y negativos. Así, podemos auxiliarnos con programas informáticos para evitar la variabilidad

interobservador en el análisis de los gammagramas óseos.

Es importante mencionar que el análisis empleando programa informático no fue realizado por los tres especialistas que realizaron el análisis visual, además se empleó por primera vez. Los resultados obtenidos de la comparación podrían mejorar después de familiarizarse con el uso del programa. Un factor que también pudo haber influido en los resultados es la manera en que se despliegan las secciones recortadas de los gammagramas, los tonos de gris de la imagen se vuelven a escalar para visualizarla. Para salvar la falta de experiencia en el uso del programa y disminuir los falsos positivos en un siguiente análisis haremos uso de la función de apagar píxeles y seguramente esto incrementará sustancialmente el valor del índice kappa (y por consiguiente el grado de concordancia) esperando como resultado un valor cercano a uno. Para comparar resultados lo más indicado será repetir la investigación empleando la misma población usada en este trabajo.

CONCLUSIONES

Como las evaluaciones de los gammagramas óseos mediante el método visual y empleando un programa informático fueron realizadas, ambas, visualmente, se esperaba que los resultados fueran similares, sin embargo no fue así. La valoración de metástasis por medio de análisis informáticos ofrece resultados cercanos a los del análisis visual y el grado de concordancia entre los verdaderos negativos fue muy alto (101 de 138 pacientes) mientras que el grado de concordancia entre los verdaderos positivos fue en 24 de 138 pacientes; sólo hubo 13 falsos positivos del total de la población empleando el programa informático. El valor de la concordancia es considerado como bueno ya que fue de 73%; pensamos que agregando más funciones que ayuden en la evaluación de los gammagra-

Cuadro 10. Concordancia entre los métodos visual y tomográfico

Análisis visual	Tomografía		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	23	14	37
Negativo	0	101	101
Total	23	115	138
Proporción concordante			0.92
Proporción no concordante (por azar)			0.65
Índice kappa			0.70
Grado de concordancia			70%



mas podremos llegar a tener un programa más eficiente.

Como conclusiones adicionales tenemos: el área de mayor localización de las metástasis óseas corresponde a cráneo, múltiples arcos costales anteriores y posteriores, múltiples cuerpos vertebrales, pelvis y fémures, que son los sitios más afectados según la literatura especializada. Por otro lado, también concluimos que las concentraciones elevadas de antígeno prostático sí tienen relación con las metástasis óseas, se observó que la frecuencia de metástasis es mayor en pacientes con antígeno prostático específico > 10 ng/mL. Estos resultados son importantes dado que la población analizada estuvo integrada exclusivamente por varones mexicanos. Algunas veces conseguir este tipo de información en la literatura es una tarea tediosa.

REFERENCIAS

1. Jaramillo-Núñez A, Gómez-Conde JC. Método para incrementar la sensibilidad diagnóstica del gammagrama óseo. *Anales de Radiología México* 2015;14:11-19.
2. Sadik M, Suurkula M, Høglund P, Jarund A, Edenbrandt L. Improved classifications of planar whole-body bone scans using a computer-assisted diagnosis system: a multicenter, multiple-reader, multiple-case study. *J Nucl Med.* 2009;50: 368-375.
3. Sadik M, Hamadeh I, Nordblom P, et al. Computer-assisted interpretation of planar whole-body bone scans. *J Nucl Med.* 2008;49:1958-1965.
4. Sadik M, Suurkula M, Høglund P, Jarund A, Edenbrandt L. Quality of planar whole-body bone scan interpretations: a nationwide survey. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:1464-1472.
5. Imbriaco M, Larson SM, Yeung HW, et al. A new parameter for measuring metastatic bone involvement by prostate cancer: the bone scan index. *Clin Cancer Res.* 1998;4:1765-1772.
6. Sabbatini P, Larson SM, Kremer A, et al. Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:948-957.
7. Dennis ER, Jia X, Mezheristkiy IS, et al. Bone scan index: a quantitative treatment response biomarker for castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:519-524.
8. Zapote-Hernández B. Diagnostic concordance between the visual analysis and by software in bone metastases detection by bone scintigraphy in prostate cancer, tesis de especialidad, UNAM, Fac. de Medicina, 2016.
9. The Mathworks, Inc., Matlab [Programa de ordenador] versión 8.5.0.197613, Natick (MA), <http://www.mathworks.com/products/matlab/>, 2015.