



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

MÉTODO DE SUSTRACCIÓN BASADO EN PONDERACIÓN PIXEL-A-PIXEL
PARA CANCELAR RUIDO ANATÓMICO EN MAMOGRAFÍA DIGITAL CON
MEDIO DE CONTRASTE

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:
JUAN PABLO CRUZ BASTIDA

TUTOR PRINCIPAL:
DRA. MARÍA ESTER BRANDAN SIQUÉS, IF-UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
DRA. MARÍA ISABEL GAMBOA DE BUEN, ICN-UNAM
DR. LUIS BENÍTEZ BRIBIESCA, CMNSXXI, IMSS
M. EN C. FLAVIO ERNESTO TRUJILLO ZAMUDIO, HRAEO, SSA

MÉXICO, D. F. DICIEMBRE 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos institucionales

Al Instituto de Física de la UNAM, por todas las facilidades que me brindó durante la realización y culminación de este trabajo.

Al Instituto Nacional de Cancerología, al Hospital de Oncología del CMN SXXI y al Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, por la cercana colaboración en este proyecto.

Al CONACyT, por haberme apoyado con una beca para estudios de Maestría.

Al PAEP y al convenio CERN-UNAM, por haber financiado mi asistencia a congresos nacionales e internacionales.

Al PAPIIT y al CONACyT, por haberme apoyado económicamente durante la culminación de este trabajo (a través del programa de becas para estudiantes y del estímulo para ayudante de Investigador SNI-III, respectivamente).

Se agradecen también los apoyos DGAPA-UNAM PAPIIT 102610 y CONACyT Salud 2009-01-112374.

Agradecimientos personales

A la Dra. María Ester Brandan, por haberme dado la oportunidad de participar en este proyecto. Y por todo su tiempo, apoyo, consejos y enseñanzas.

A los miembros del Comité Tutor: Dra. María Ester Brandan, Dr. Luis Benítez Bribiesca, Dra. María Isabel Gamboa de Buen y M. en C. Flavio Ernesto Trujillo Zamudio, por haberle dado seguimiento a la realización de este trabajo.

A mis sinodales: Dra. María Ester Brandan, Dr. Luis Alberto Medina Velázquez, Dr. Luis Benítez Bribiesca, Dra. María Elena Martínez y Dra. Yolanda Villaseñor, por el tiempo invertido en la revisión de este trabajo. Y por los comentarios que ayudaron a enriquecerlo.

Al grupo de trabajo: Dra. María Ester Brandan, Dr. Luis Benítez Bribiesca, Dra. Yolanda Villaseñor Navarro, Dr. Héctor Pérez Ponce, M. en C. Iván Rosado Méndez, M. en C. Flavio Ernesto Trujillo Zamudio, M. en C. Héctor Galván Espinoza y Julieta Mateos. Por la cercana y productiva colaboración en este proyecto.

A la Dra. María Elena Martínez, por toda su paciencia y orientación en materia de procesamiento de imágenes.

A la M. en C. Diana García, a la M. en C. Victoria López Rodríguez, al M. en C. Alejandro Rodríguez Laguna, a la M. en C. Ana Elena Buenfil, a la M. en C. Itzel Torres y al M. en C. César Ruíz, por su apoyo durante la realización de los experimentos con maniquí.

A mis padres, Jorge Cruz y Rosario Bastida, por el apoyo incondicional e invaluable que siempre me han brindado.

A Diana García, por toda la ayuda que me brindó durante la realización de este trabajo.

Índice general

Resumen	v
Lista de abreviaturas	vii
Introducción	ix
1. Antecedentes y conceptos básicos	1
1.1. Anatomía e histología de la mama	1
1.2. El cáncer de mama	2
1.2.1. Generalidades	2
1.2.2. El cáncer de mama como problema de salud pública	4
1.3. Mamografía	4
1.4. Mamografía digital con medio de contraste	5
1.4.1. Fundamentos fisiológicos	6
1.4.2. El medio de contraste	6
1.4.3. Espectros de rayos X	6
1.4.4. Estado del arte	7
1.4.5. Antecedentes en la UNAM	11
2. Marco teórico	15
2.1. Calidad de imagen	15
2.2. Formalismo de sustracción DET	16
2.2.1. Formalismo basado en el análisis estadístico de ROI	16
2.2.2. Formalismo basado en ponderación matricial	17
2.3. Énfasis del contraste (ponderación por glandularidad)	18
2.4. El formalismo h_{int}	19
2.5. Análisis de texturas con la GLCM	21
2.5.1. La matriz de co-ocurrencia	21
2.5.2. Medidas de textura	22
2.6. Dosis en mamografía	23
3. Experimentos con maniquí (evaluación de DETm)	25
3.1. Materiales y métodos	25
3.1.1. Diseño del maniquí	25
3.1.2. Repetibilidad de la respuesta del detector	25
3.1.3. Adquisición de imágenes	27

3.1.4. Procesamiento de imágenes	27
3.1.5. Análisis de imágenes	28
3.2. Resultados	29
3.2.1. Textura del fondo	29
3.2.2. Realce del contraste	29
3.3. Discusión	35
4. Evaluación Clínica	36
4.1. Materiales y métodos	36
4.1.1. Caracterización del mastógrafo	37
4.1.2. Adquisición de imágenes	38
4.1.3. Procesamiento de imágenes	40
4.1.4. Selección de ROI	40
4.1.5. Análisis de imágenes	41
4.2. Resultados	41
4.2.1. Desempeño de la propuesta	41
4.2.2. Curvas de realce	43
4.3. Discusión	46
4.3.1. Desempeño de la propuesta	46
4.3.2. Curvas de realce	46
4.3.3. Dosis	47
Conclusiones	48
A. Lesiones de la mama	49
A.1. Aspectos clínicos de hallazgos mamográficos anormales	49
A.1.1. Masas o nódulos	49
A.1.2. Microcalcificaciones	49
A.2. Sistema de clasificación BI-RADS	51
A.3. Validez de una prueba de diagnóstico	51
A.4. Sistema de clasificación TNM	52
B. El equipo Senographe de GE	55
C. Restas y curvas de realce	57
Referencias	70
Índice de figuras	XI
Índice de tablas	XVI

Resumen

En este trabajo se propuso un formalismo original de resta de imágenes para mamografía digital con medio de contraste, en su modalidad temporal a energía dual, denominado DETm. Esta propuesta es una alternativa a un formalismo previo basado en el análisis estadístico de regiones de interés (DET). DETm se basa en ponderación pixel-a-pixel y considera la compleja estructura anatómica de la mama.

La aplicación de DETm a imágenes de un maniquí con ruido estructurado añadido, así como la evaluación de su desempeño en imágenes clínicas, sugiere que el uso de una matriz de ponderación por cambio de energía (α) es adecuado para cancelar ruido de fondo complejo (del tipo que se halla en mamografía). Esto tiene como consecuencias: (i) Aumento del contraste en regiones de interés, en comparación con DET (~ 5 veces). (ii) Una mejor definición de las estructuras yodadas. (iii) Mejor supresión del ruido estructurado (el contraste y la correlación del fondo disminuyen en comparación con DET, cerca del 30 y 40 %, respectivamente; la energía aumenta casi 100 %). (iv) Dependencia fuertemente lineal entre el contraste (o razón contraste ruido) post-sustracción y el espesor másico de yodo ($R^2 > 0.9700$), lo que le da carácter cuantitativo a la técnica. (v) Coincidencia cuantitativa con la modalidad temporal a una sola energía (dentro del 5 %).

También se propuso un método de procesamiento de imágenes (*énfasis del contraste*) basado en ponderación por glandularidad, que optimiza la visualización de lesiones en las imágenes restadas, aumentando el contraste aproximadamente 4 veces con respecto de DETm .

Un análisis preliminar de los alcances diagnósticos de la propuesta, en términos de cinética del realce, muestra que el realce seguido por lavado es el más frecuente para lesiones malignas (50 % de los casos), considerando una muestra de 20 pacientes. Además, el 75 % de las lesiones malignas se asoció a realce seguido por lavado o a realce decreciente. Estas tendencias preliminares sugieren que la técnica debe considerarse como una herramienta complementaria a la mamografía convencional, con potencial para incrementar su calidad diagnóstica.

Abstract

A novel image subtraction formalism is proposed in this work, for use in dual energy temporal contrast enhanced digital mammography, referred to as DETm. This proposal is an alternative to a previous formalism based on statistical analysis of regions of interest (DET). DETm is based on pixel-by-pixel weighting and considers complex anatomical structures of the breast.

The application of DETm to phantom images with structural noise added, and to clinical images, suggest that the use of an energy-change weighting matrix (α) properly suppress complex background noise (of the type found in mammography). As consequence: (i) Contrast improves in iodinated regions about 5 times with respect to DET. (ii) Iodinated structures conspicuity also improves. (iii) Background suppression shows a better performance (background contrast and correlation values decreases with respect to DET, about 30 and 40 %, respectively; energy improves almost 100 %). (iv) Contrast (and contrast to noise ratio) shows a strongly linear dependence of iodine mass thickness ($R^2 > 0.9700$), giving the technique a quantitative trait. (v) There is an excellent agreement with single energy temporal modality (within 5 %).

It is also proposed an image-processing method (*contrast boosting*) based on glandularity weighting, that enhances the visualization of lesions in subtracted images, improving contrast about 4 times with respect to DET.

A preliminary analysis of the diagnostic scope of the proposal, in terms of enhancement kinetics, shows that enhancement followed by washout is the most frequent for malignant lesions (50 % of the cases), considering a sample of 20 patients. Moreover, 75 % of all malignant lesions were associated to enhancement followed by washout or to decreasing enhancement. These preliminary trends suggest that the technique should be considered as a complementary study to conventional mammography, with potential to improve diagnostic accuracy.

Lista de abreviaturas

ACR: Colegio Estadounidense de Radiología (American College of Radiology).

ACS: Sociedad Estadounidense del Cáncer (American Cancer Society).

AE: alta energía.

BE: baja energía.

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System.

CaMa: cáncer de mama.

CEDM: mamografía digital con medio de contraste (contrast enhanced digital mammography).

CI: cámara de ionización.

CMH: cáncer de mama en el hombre.

CMN SXXI: Centro Médico Nacional Siglo XXI (México).

CNR: razón contraste ruido (contrast to noise ratio).

DE: energía dual (dual energy).

DET: temporal a energía dual (dual energy temporal).

DE_{Tm}: resta DET con ponderación pixel-a-pixel por cambio de energía.

DE_{Tm}-PostE: resta DE_{Tm} con énfasis del contraste post-sustracción.

DE_{Tm}-PreE: resta DE_{Tm} con énfasis del contraste pre-sustracción.

DGP: dosis glandular promedio.

DOSIFICAME: Grupo de Dosimetría y Física Médica del IF-UNAM.

GE: General Electric.

GLCM: matriz de co-ocurrencia de tonos de gris (gray level co-occurrence matrix).

IF-UNAM: Instituto de Física de la UNAM.

INCan: Instituto Nacional de Cancerología (México).

MC: medio de contraste.

MRI: imagen por resonancia magnética (magnetic resonance imaging).

PMMA: Polimetil meta acrilato.

ROI: región de interés (region of interest).

ROI-P: ROI dentro de un pozo del maniquí de evaluación.

ROI-F: ROI alrededor de un pozo del maniquí de evaluación.

SET: temporal a una sola energía (single energy temporal).

SET-PostE: resta SET con énfasis del contraste post-sustracción.

TNM: sistema de clasificación de tumores basado en el tamaño (T), extensión del cáncer a los ganglios linfáticos (N) y metástasis distantes (M).

UNAM: Universidad Nacional Autónoma de México.

VMP: valor medio de pixel.

VP: valor de pixel.

μ Ca: microcalcificaciones.

Introducción

El uso cada vez más frecuente de la mamografía digital a nivel mundial, además de tener ventajas bien conocidas, ha propiciado el desarrollo de aplicaciones avanzadas que podrían mejorar el diagnóstico del cáncer de mama (CaMa) [1, 2]. Una de estas técnicas es la sustracción de imágenes bajo la administración de un medio de contraste (MC), conocida como mamografía digital con medio de contraste (CEDM, por sus siglas en inglés). La CEDM se basa en la captación preferencial del medio de contraste en tumores agresivos experimentando angiogénesis, con el fin de realzar su visualización con respecto del fondo estructurado de la mama [3].

Convencionalmente, existen dos modalidades en CEDM; temporal a una sola energía (SET, por sus siglas en inglés) y a energía dual (DE, por sus siglas en inglés). SET se basa en las diferencias temporales entre imágenes adquiridas antes y después de la administración del MC. Por su parte, DE se basa en los cambios del coeficiente lineal de atenuación debido a la adquisición con distintos espectros de rayos X [3]. Nuestro grupo de trabajo ha propuesto una tercera modalidad que combina la sustracción temporal con la CEDM a energía dual, denominada *temporal a energía dual* o DET, por sus siglas en inglés [4]. Un análisis numérico y algunos resultados de experimentos con maniquí han mostrado que DET es la modalidad de sustracción óptima, en términos de la calidad de imagen y su compromiso con la dosis impartida al paciente [4, 5], por ello este trabajo se centra en dicha modalidad.

El formalismo de sustracción DET que originalmente se planteó, está basado en el análisis estadístico del tono de gris en regiones de interés (ROI, por sus siglas en inglés) [4]. Este enfoque resultó ser conveniente en el caso de maniquís con fondo homogéneo, pero mostró serias limitaciones al ser aplicado a los primeros estudios clínicos, en donde el fondo posee estructura. Además, se vio que la resta es altamente dependiente de la selección de ROI [6].

Por otro lado, algunos trabajos pioneros en la aplicación clínica de la CEDM, han mostrado un claro potencial de la técnica para mejorar el diagnóstico del CaMa con mamografía digital [7–14].

Por lo tanto, el objetivo general de esta Tesis es: Adecuar el formalismo de sustracción DET de modo que el fondo estructurado sea cancelado tras la sustracción; y aplicar DET a las imágenes de un protocolo que busca encontrar una posible correlación entre la información que contiene la imagen restada y el diagnóstico de las lesiones. Como objetivos específicos se plantea lo siguiente:

1. Proponer un formalismo de sustracción que considere la estructura compleja de la mama, y cuyos resultados sean independientes de factores posiblemente subje-

tivos, como la selección de una ROI.

2. Evaluar el desempeño del formalismo propuesto y compararlo con el formalismo original, así como con la modalidad SET.
3. Proponer y evaluar herramientas de procesamiento de imágenes que optimicen la visualización de lesiones en las imágenes restadas.
4. Hacer una evaluación preliminar de los alcances clínicos de la propuesta.

El presente trabajo está estructurado en 4 capítulos y una sección de conclusiones. El Capítulo 1 busca poner en contexto las aportaciones de esta Tesis; se da una serie de conceptos indispensables para entender plenamente la CEDM y un panorama general de su estado actual, tanto a nivel internacional como en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

En el Capítulo 2 se plantea el formalismo de sustracción DET concebido en trabajos anteriores [4,6,15] y se proponen métodos de ponderación matricial para adecuar el formalismo a la realidad de una imagen clínica. Además, se describen algunas herramientas teóricas utilizadas en esta tesis, como el formalismo h_{int} y el análisis de texturas con la matriz de co-ocurrencia.

El Capítulo 3 aborda la validación del formalismo propuesto; se describe el trabajo experimental con un maniquí que, entre otras cosas, simula un ruido estructurado de fondo –similar al que se encuentra en mamografía– en las imágenes radiográficas. La nueva propuesta se compara con el formalismo original y con la modalidad SET en términos de contraste, razón contraste ruido (CNR, por sus siglas en inglés) y textura del fondo después de la sustracción.

Finalmente, en el Capítulo 4 se dan los resultados de la aplicación clínica del nuevo formalismo; se corroboran los resultados del Capítulo 3 y se hace un análisis preliminar de la relación entre la dinámica de la captación del MC y el diagnóstico de las lesiones.

Capítulo 1

Antecedentes y conceptos básicos

1.1. Anatomía e histología de la mama

Las glándulas mamarias son glándulas túbulo-alveolares de secreción externa, consideradas embriológicamente como glándulas sudoríparas modificadas en su estructura y función. Constituyen la característica fundamental de los mamíferos, quienes alimentan a sus crías con el producto de su secreción: la leche [16]. Dichas glándulas se albergan en regiones denominadas *mamas*.

En la mujer, las mamas se desarrollan en par, de forma ligeramente asimétrica (comúnmente la mama izquierda es más grande que la derecha). Se ubican sobre el músculo pectoral mayor; su tamaño y forma varía con respecto a factores genéticos, hormonales y anatómicos. En general, se extienden verticalmente desde el nivel de la segunda costilla hasta la sexta o séptima, y en sentido horizontal desde el borde del hueso esternón hasta una línea media imaginaria de la axila [17]. En el caso del hombre, las mamas se desarrollan de forma rudimentaria durante la etapa embrionaria, sin embargo, su desarrollo se ve interrumpido en ausencia de estímulos hormonales propios de la pubertad femenina (principalmente el incremento en la producción de estrógenos).

Las mamas están cubiertas por piel y poseen ciertas estructuras tanto internas como externas (Figura 1.1); en el exterior, a nivel del extremo anterior más distal del tórax, la piel se diferencia para formar el conjunto areola-pezón (CAP). Internamente, están compuestas por dos láminas subyacentes de tejido adiposo y una estructura fibroglandular. Se fijan a la piel por los ligamentos suspensorios de Cooper y están separadas de la aponeurosis del revestimiento del músculo pectoral mayor por la bolsa retromamaria.

El tejido fibroglandular es una mezcla de tejido conectivo fibroso (estroma) y tejido glandular, que a su vez está compuesto por acinos glandulares (donde se encuentran las células productoras de leche) y los ductos, un conjunto de estructuras tubulares huecas ramificadas en forma de árbol, cuyas luces confluyen en canalículos cada vez más gruesos hasta terminar en uno de los doce a dieciocho vértices llamados galactóforos. Los galactóforos son dilataciones ductales a modo de reservorios situados inmediatamente detrás del pezón [17, 19].

Existen dos redes de irrigación en la mama: la sanguínea y la linfática. La circulación sanguínea arterial proviene de la arteria torácica interna, de la arteria torácica lateral,

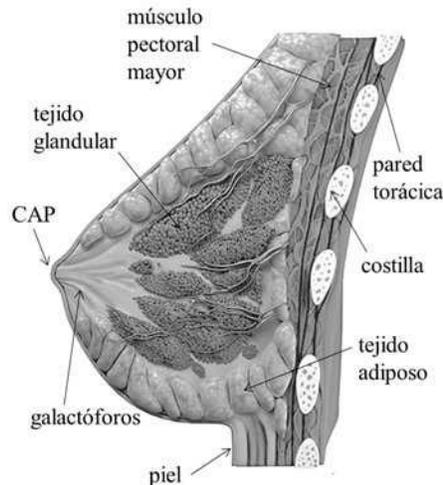


Figura 1.1: Esquema de un corte sagital de la glándula mamaria en el que se pueden observar los diferentes componentes de la misma [18].

de la arteria toracoacromial y de las arterias intercostales posteriores. El drenaje venoso es realizado principalmente por la vena axilar, aunque también pueden participar las venas torácica interna e intercostales. Hay una gran concentración de vasos sanguíneos en los pezones.

La linfa se absorbe en el espacio intersticial de los capilares sanguíneos por medio de capilares linfáticos. Aproximadamente un 75 % de esta linfa viaja a los ganglios linfáticos de la axila ipsilateral. El resto viaja a los nódulos paraesternales, a la mama contralateral y a los ganglios linfáticos abdominales.

1.2. El cáncer de mama

1.2.1. Generalidades

La Sociedad Estadounidense del Cáncer (ACS, por sus siglas en inglés) define al cáncer como un grupo de enfermedades que se caracterizan por el crecimiento descontrolado de células, y por la propagación de dichas células anormales a otras partes del cuerpo [20]. El cáncer surge del mal funcionamiento de los genes relacionados con el crecimiento, la división y la muerte de las células de algún tejido. Dichas anomalías, denominadas *mutaciones*, pueden ser heredadas o adquiridas por la acción de factores internos (hormonales o metabólicos) o externos (físicos, químicos o biológicos) [21].

Una masa de células anormales se denomina “tumor”. Cuando un tumor está limitado por la membrana basal se dice que se encuentra *in situ*, de lo contrario el tumor es “invasor”. Un tumor que se difunde a otras partes del cuerpo se conoce como *tumor maligno*, si esto no sucede se considera *benigno*.

En el caso de la mama, el cáncer se origina principalmente en el epitelio de los galactóforos (carcinoma ductal), y en menor medida en el epitelio de los acinos glandulares (carcinoma lobulillar). La mayoría de estos carcinomas son invasores [22] y

Tabla 1.1: Factores de riesgo del CaMa agrupados por riesgo relativo [23].

1.1 - 2.0	2.1 - 4.0	> 4.0
- Consumo de alcohol	- Niveles altos de	- Edad (> 65 años)
- Herencia judía asquenazí	testosterona o estrógenos	- Hiperplasia atípica
- Menarca temprana	endógenos	confirmada por biopsia
(< 12 años)	- Alta densidad ósea	- Mutaciones genéticas
- Estatura (alta)	(postmenopáusica)	heredadas (genes BRCA1
- Alto estatus	- Alta dosis de radiación al	y/o BRCA2)
socioeconómico	pecho	- Alta densidad de tejido
- Edad del primer embarazo	- Dos parientes de primer	mamario
completo (> 30 años)	grado con CaMa	- Historia familiar de CaMa
- Menopausia tardía		
(> 55 años)		
- No amamantar		
- Embarazos interrumpidos		
- Obesidad		
(postmenopáusica)		
- Un pariente de primer		
grado con CaMa		
- Historial familiar de		
cáncer de endometrio,		
ovario, o colon		
- Uso reciente de		
anticonceptivos orales		
- Uso reciente y prolongado		
de estrógenos y progestina		
como terapia de reemplazo		
hormonal		

estadísticamente su localización más común es el cuadrante superoexterno de la mama. Para la mujer, el riesgo de adquirir CaMa puede ser mayor o menor dependiendo de un conjunto de factores personales, entre los que destacan la edad, el estilo de vida, el historial familiar, el perfil genético y la salud reproductiva [23]. La Tabla 1.1 muestra varios factores agrupados por *riesgo relativo*, que se define como la comparación entre la probabilidad de desarrollar cáncer, dado un grupo de personas expuesto al factor en cuestión, y la probabilidad para un grupo no expuesto. Cabe aclarar que el cáncer de mama en el hombre (CMH) está asociado a otro tipo de factores de riesgo [24].

El CaMa puede tratarse con cirugía, radiación, quimioterapia, tratamiento hormonal, inmunoterapia o sus combinaciones. Para determinar el tipo de terapia y el pronóstico del paciente es necesario conocer la extensión y propagación del tumor; una gran cantidad de estudios clínicos han demostrado que el tratamiento en etapas tempranas aumenta de manera importante las opciones de tratamiento y la probabilidades de que éste sea exitoso [22].

Los tumores mamarios suelen clasificarse con un sistema conocido como TNM [25], se basa en tres características: el tamaño del tumor primario (T), la extensión del cáncer a los ganglios linfáticos regionales (N) y la ausencia o presencia de metástasis distante (M). Una vez que se determina la categoría del tumor, se subclasifica en etapas de la I (etapa temprana) a la IV (etapa avanzada). La Sección A.4 del Apéndice A da una descripción más detallada de este sistema.

1.2.2. El cáncer de mama como problema de salud pública

A nivel mundial, el CaMa es el cáncer más común y con mayor mortalidad entre las mujeres, y el segundo más común si se agrupan las estadísticas de ambos sexos. Al año, se registran alrededor de 411,000 muertes a causa de esta enfermedad. En contraste, el CMH es una entidad clínica muy poco frecuente, con cerca del 0.1 % de la mortalidad por cáncer en el hombre [24]. El CaMa también es el cáncer más prevalente: entre 2004 y 2009 se registraron 4.4 millones de mujeres viviendo con la enfermedad [20, 26].

Cerca del 45 % de los casos, así como la mayoría de las muertes por CaMa, se registran en los países en vías de desarrollo, debido en gran medida a la falta de acceso a la detección temprana y al tratamiento. Por ello, la mortalidad por CaMa se considera un indicador del nivel de desarrollo de un país [20, 27]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que los años de vida saludable potencialmente perdidos (AVISA) por CaMa son alrededor de 600,000 en la región de Latinoamérica, cifra tres veces mayor que los años perdidos por muertes de cáncer pulmonar. En ausencia de intervenciones efectivas en los sistemas de salud para la detección y control del CaMa, la cifra aumentará a 900,000 AVISA en el 2020 [28]. Es por esto que el CaMa se considera una prioridad apremiante para la salud pública de los países en vías de desarrollo.

Según reportes de 2009, en México mueren diariamente doce mujeres a causa de CaMa, lo cual representa aproximadamente una tercera parte de las pacientes diagnosticadas con este tumor maligno [29]. La tendencia observada en la mortalidad de esta enfermedad muestra incrementos constantes; en el período de 1980 a 2005 se registraron un total de 67,854 defunciones, con un aumento estimado anual del 3.6 % en los últimos 18 años [30]. A partir de 2006 el cáncer mamario es la segunda causa de muerte general en mujeres de 30 a 54 años y la primera por cáncer, desplazando al cáncer cervicouterino [31].

Los programas de prevención del CaMa tienen como objetivo reducir su morbilidad a través de la detección temprana y el tratamiento oportuno. Estos programas están divididos en dos etapas: prevención primaria, que consiste en educar a la población sobre los factores de riesgo y cómo reducir la exposición a estos, y prevención secundaria, cuyo objetivo es la detección temprana a través de autoexploración, exámenes clínicos y mamografía [23, 32, 33].

1.3. Mamografía

La mamografía es un examen radiográfico que permite obtener imágenes anatómicas de la mama por medio de la transmisión de rayos X [34]. Se aplica con dos objetivos: (i)

detección temprana de lesiones subclínicas en mujeres asintomáticas (escrutinio) y (ii) evaluación de anormalidades, como masas palpables o hallazgos sospechosos detectados durante el escrutinio (diagnóstico). Es la única herramienta de escrutinio que se ha probado que reduce la mortalidad por CaMa [23]. La ACS y el Colegio Estadounidense de Radiología (ACR, por sus siglas en inglés) recomiendan a las mujeres de 40 años en adelante realizarse anualmente un estudio de mamografía de escrutinio, que comprende cuatro imágenes (dos para cada mama) en dos proyecciones [cráneo-caudal (CC) y medio-lateral-oblicua (MLO)] interpretadas por dos radiólogos de forma independiente [22, 23]. En México, la norma oficial vigente [NOM-041-SSA2-2011 de la Secretaría de Salud (SSA)] recomienda tomar el estudio cada dos años a mujeres asintomáticas entre 40 y 69 años de edad [32, 35].

Las alteraciones más comunes que se observan en mamografía son las masas (o nódulos) y las microcalcificaciones (μCa). Una masa o nódulo se define como una densificación que se observa en por lo menos dos proyecciones distintas, se le asocia una probabilidad de malignidad o benignidad de acuerdo a su forma, margen, densidad y presencia de μCa (ver la Sección A.1 del Apéndice A). Las μCa son pequeños depósitos de sales de calcio en los tejidos de la mama, pueden orientar hacia la etiología de una lesión a partir de su forma, contorno, tamaño, distribución, densidad y número. Otros hallazgos significativos consisten en la distribución asimétrica bilateral del tejido fibroglandular, distorsiones en la arquitectura glandular, aumento del espesor o retracción de la piel, retracción del pezón y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos [36].

Con el fin de estandarizar los informes mamográficos y la vigilancia ulterior de las pacientes, el ACR ha establecido un sistema de clasificación de hallazgos según su probabilidad de malignidad, conocido como BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [37]. Esta clasificación se incluye en la Sección A.2 del Apéndice A.

1.4. Mamografía digital con medio de contraste

La mamografía tiene dos limitaciones muy importantes: (i) es de naturaleza proyectiva (hay superposición de tejidos) y (ii) el coeficiente de atenuación del tejido fibroglandular y de un carcinoma son muy similares, es decir, el contraste de los hallazgos es relativamente bajo [38]. Lo anterior constituye un obstáculo en la interpretación de las imágenes, y da origen a lo que se conoce como *ruido anatómico* [39]. Este efecto ocasiona que del 10 al 20 % de los cánceres mamarios no puedan ser visualizados con mamografía; se ha demostrado que la sensibilidad de la técnica (ver la Sección A.3 del Apéndice A) puede reducirse hasta 62.9 % en mamas radiológicamente densas (con alto contenido glandular), en comparación con el 87 % de las mamas con mayor composición adiposa [40].

Muchos centros de investigación se han dado a la tarea de desarrollar técnicas imagenológicas alternativas para mejorar la visualización de lesiones; el uso de sistemas digitales en mamografía, combinado con algoritmos sofisticados de computo, ha permitido la implementación de aplicaciones avanzadas que podrían mejorar la detección temprana de tumores malignos [1, 2, 41, 42], una de estas técnicas es la sustracción logarítmica de imágenes mamográficas bajo la administración de un agente de contraste:

la mamografía digital con medio de contraste.

1.4.1. Fundamentos fisiológicos

Las necesidades metabólicas de un carcinoma mamario en formación son sumamente altas, por ello, la vascularización normal del tejido glandular de la mama resulta insuficiente. El estrés hipóxico en las células tumorales estimula la liberación de citosinas y factores de crecimiento que promueven la formación de nuevos vasos y capilares en el estroma peritumoral, lo anterior es conocido como *angiogénesis* [21,43]. Los nuevos vasos sanguíneos son altamente permeables e inmaduros, por lo que la angiogénesis establece una ruta de paso para las células malignas hacia el flujo sanguíneo. Además, su crecimiento no está controlado por mecanismos fisiológicos normales, por lo que presentan una geometría tortuosa sin organización en arteriolas, capilares y vénulas.

Existe evidencia de que el cáncer de mama invasor es una enfermedad que depende de la angiogénesis para su desarrollo, al igual que para la formación de metástasis. Esta característica puede proveer un método para la detección y visualización de tumores agresivos en etapas tempranas, a través de un MC que llegue al tumor por medio del flujo sanguíneo [10,44–46]. La angiogénesis ocasionaría que el tumor concentre el agente de contraste de forma más rápida y en mayor cantidad con respecto de los tejidos normales o tumores benignos.

1.4.2. El medio de contraste

Los MC más utilizados en radiografía convencional son a base de yodo (I); existe una gran variedad de resultados reportados sobre su uso, por ello su aplicación se ha extendido a CEDM [42]. El yodo provee una atenuación significativamente mayor que los tejidos glandular y adiposo, en el intervalo de energías disponibles en un tubo de rayos X dedicado a mamografía. Además presenta un borde de absorción fotoeléctrica K a 33.2 keV (Figura 1.2). Por lo general, el MC se administra a través del sistema venoso periférico.

1.4.3. Espectros de rayos X

Para que el contraste del MC yodado sea el óptimo, la energía promedio del haz de rayos X debe estar por encima de borde fotoeléctrico K (a 33 keV, ver Figura 1.2). Esta condición es inalcanzable con la mayoría de los equipos comerciales de mamografía, ya que están diseñados para producir espectros con energías promedio entre 18 y 23 keV, óptimos sólo en mamografía no contrastada. Sin embargo, es posible aumentar la energía promedio del haz usando combinaciones ánodo/filtro de rodio/rodio (Rh/Rh), a voltajes altos, y endureciendo el haz con filtros adicionales de aluminio (Al) o cobre (Cu) [7–12, 50]. Cabe mencionar que en algunos estudios de CEDM se ha implementado el uso de los equipos Senographe de General Electric (GE) [7–12], pues sus tubos de rayos X tienen la característica de poder operar con voltajes de aceleración de hasta 49 kV (Apéndice B). Otra alternativa ensayada ha sido el uso de prototipos o equipos modificados, cuya

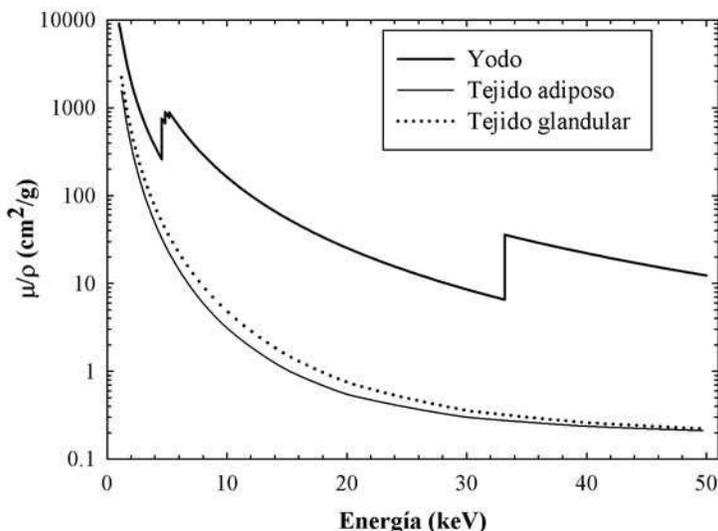


Figura 1.2: Coeficientes másicos de atenuación del yodo y de los tejidos glandular y adiposo que forman parte de la mama. Los valores graficados se obtuvieron de [47]. En el caso de los tejidos glandular y adiposo, los valores graficados se obtuvieron según [47–49]. Las discontinuidades en la curva del yodo se deben a los bordes de absorción fotoeléctrica; los bordes L son cercanos a 4 keV y el borde K a 33 keV.

variedad de ánodos/filtros y rangos de voltaje, así como software dedicado, es más holgada que la de un mastógrafo común [8, 11, 13, 14].

La Figura 1.3 muestra un par de espectros típicos en CEDM: uno a baja energía (BE) y otro a alta energía (AE). El espectro de BE corresponde a una combinación ánodo/filtro de rodio/rodio (Rh/Rh) usando un voltaje de aceleración de 34 kV (energía promedio de 19.9 keV). Por su parte, el espectro de AE corresponde a una combinación ánodo/filtro de Rh/Rh usando un voltaje de aceleración de 48 kV y filtraje adicional de 5 mm de aluminio (energía promedio de 34.3 keV, por encima del borde K del yodo).

1.4.4. Estado del arte

Modalidades de CEDM

Dos modalidades básicas de CEDM se encuentran en desarrollo: a energía dual y temporal a una sola energía [3]. La modalidad DE se basa en la dependencia no lineal del coeficiente de atenuación con la energía de un haz de fotones; un par de imágenes de la misma mama se adquieren después de la administración del MC, a diferentes energías, y se restan de forma ponderada para obtener una imagen con regiones realzadas por presencia de yodo [1–3, 12]. Lo anterior se ilustra de forma simplificada en la Figura 1.4(a). Idealmente las imágenes deben ser adquiridas de forma simultánea, aunque en la práctica el tiempo promedio entre ambas adquisiciones es de unos 20 s. Un ejemplo del tipo de imágenes clínicas que pueden obtenerse con DE se muestra en la Figura 1.5.

La modalidad SET se basa en la diferencia temporal entre imágenes de AE adquiridas antes de la administración del MC (denominadas imágenes *máscara*) e imágenes post-inyección del MC [1–3], como se muestra –de forma simplificada– en la Figura

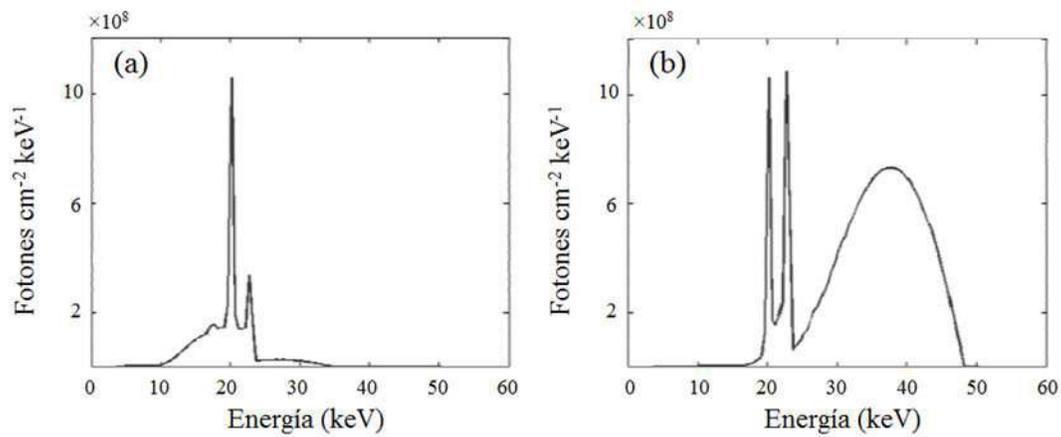


Figura 1.3: Espectros de rayos X (a) de BE y (b) de AE. Los parámetros radiológicos del espectro de AE son: 48 kV como voltaje de aceleración, ánodo de rodio, filtro de rodio y filtro adicional de 5 mm de aluminio. Por su parte, los parámetros radiológicos del espectro de BE son: 34 kV como voltaje de aceleración, ánodo de rodio y filtro de rodio [6].

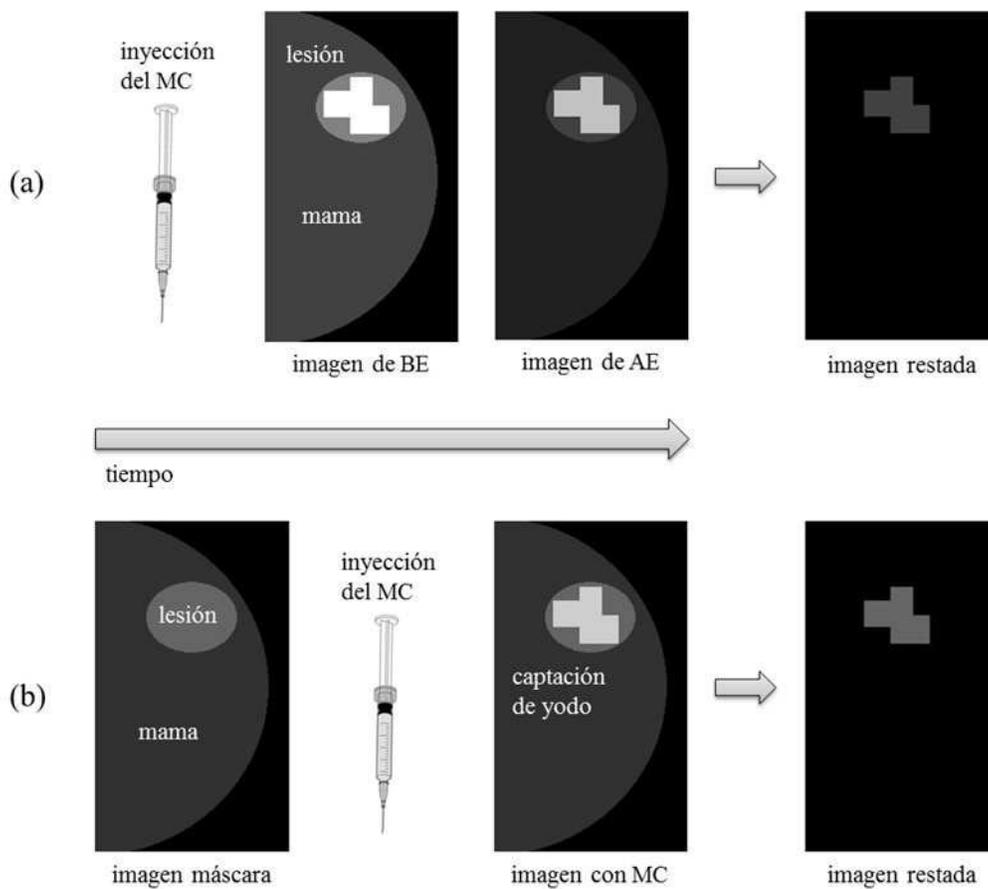


Figura 1.4: Modelo simplificado que ilustra las bases de las modalidades (a) DE y (b) SET en CEDM.

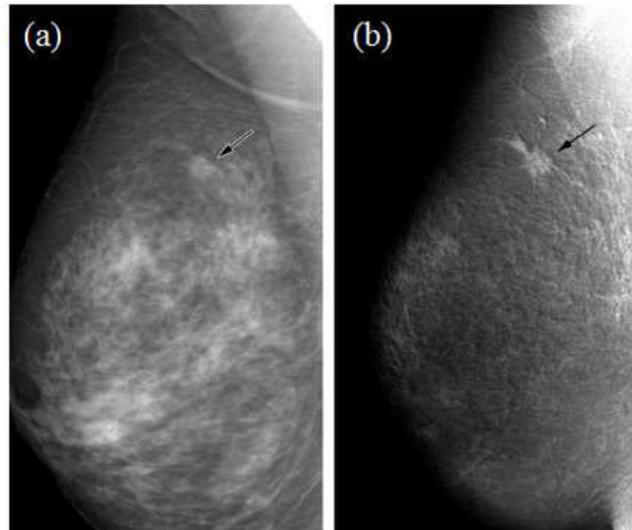


Figura 1.5: Carcinoma ductal invasor de 11 mm de diámetro. (a) Mamografía convencional en proyección MLO, la flecha indica una masa posiblemente espiculada. (b) Imagen restada con modalidad DE, la flecha indica una masa realzada con bordes claramente espiculados [12].

1.4(b). En la práctica, todas las imágenes del estudio deben ser adquiridas bajo la misma compresión, con el fin de evitar la aparición de artefactos asociados a movimiento en las imágenes restadas. Dicha compresión no debe rebasar unos cuantos decanewtons (~ 5 daN), de tal forma que limite la movilidad del paciente pero no impida el paso del MC a la mama [7–11]. La duración de un estudio con la modalidad SET es de aproximadamente 15 min, por lo que la postura de la paciente debe ser cómoda; sólo se recomienda la proyección CC. Un ejemplo del tipo de imágenes clínicas que pueden obtenerse con SET se muestra en la Figura 1.6.

Predicciones numéricas han mostrado las ventajas de SET con respecto de DE en términos de contraste y CNR (ver la Sección 2.1 del Capítulo 2) [4], sin embargo, ambas resultan atractivas desde el punto de vista clínico por el tipo de información que proporcionan. La modalidad DE permite que el MC sea administrado antes de iniciar el estudio, lo cual no sólo es cómodo para la paciente sino que permite una mejor circulación del flujo sanguíneo en la mama, y en consecuencia una mejor captación del yodo [12]. Además, siendo que el tiempo de adquisición no es prolongado, puede hacerse el estudio considerando distintas proyecciones, con lo que se logra una mejor localización de los hallazgos [12–14].

Por su parte, la modalidad SET permite obtener información sobre la dinámica de la captación del MC [3, 7–11], de forma análoga a los estudios con imagen por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) [45, 46]. Para esto se construye una gráfica conocida como “curva de realce”, que relaciona algún indicador de la intensidad del realce en la imagen con el tiempo transcurrido tras la administración del MC. En algunos casos, la curva de realce se construye a partir del espesor másico del yodo en la zona tumoral, lo cual requiere una calibración utilizando maniqués equivalentes a mama con concentraciones conocidas de MC [8].

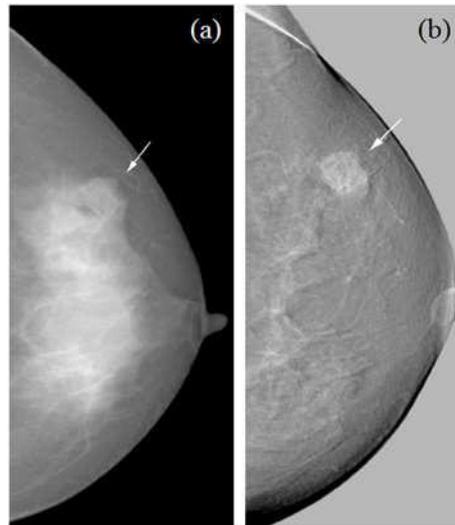


Figura 1.6: Masa palpable detectada durante examen físico. (a) Mamografía convencional en proyección CC, la flecha indica una opacidad con bordes bien definidos. (b) Imagen restada con modalidad SET, 90 s post-inyección; la flecha indica una masa homogénea realzada [10].

Aplicación Clínica

Varias han sido las pruebas clínicas de la modalidad SET; en 2003 Diekmann et al. [7] lograron una clara visualización de tumores utilizando series de 4 imágenes (una imagen máscara y tres imágenes post-inyección a 60, 120 y 180 s), con una muestra de 7 pacientes. Por su parte Jong et al. [8], adquiriendo 6 imágenes post-inyección a 1, 2, 3, 5, 7 y 10 min, observaron realce en 8 de 10 tumores malignos de una muestra de 22 pacientes, y no observaron realce para 7 de las 12 lesiones restantes, que resultaron benignas. En 2005, el grupo de Diekmann extendió su estudio a una muestra de 21 pacientes [9], en el que se observó realce del contraste para todas las lesiones malignas (excepto por un caso) e incluso se visualizaron lesiones no halladas con mamografía convencional, sin embargo, la sensibilidad de la técnica fue modesta (62.5 %). Cabe mencionar que en estos ensayos se identificaron tres tipos de curva de realce: realce seguido por *lavado*, realce seguido por saturación y realce continuo (Figura 1.7). Empero, no se halló una relación clara entre el tipo de curva y el tipo de lesión.

El trabajo de Dromain et al. en 2006 [10] también se centró en la evaluación de la modalidad SET como herramienta para la detección del cáncer, pero además se buscó una correlación entre la información temporal que provee SET y la densidad intratumoral de microvasos. El estudio fue hecho con una muestra de 20 pacientes y las imágenes post-inyección se adquirieron a 30, 90, 150, 240, 330 y 420 s. De los resultados obtenidos destaca: el realce en 16 de los 20 carcinomas confirmados, la excelente correlación entre las dimensiones del tumor y el tamaño estimado a partir de imágenes de CEDM, y la falta de correlación entre la cuantificación de microvasos y la cinética de la captación. En este trabajo también se identificaron las 3 curvas de realce antes mencionadas, además de una cuarta, que corresponde al caso en el que el realce disminuye con el tiempo (Figura 1.7).

La implementación clínica de SET más reciente que se ha publicado es del grupo

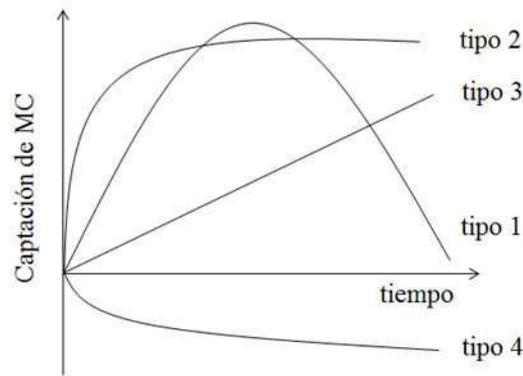


Figura 1.7: Tipos de curvas de realce; la tipo 1 corresponde a realce seguido por lavado, la tipo 2 a realce seguido por saturación, la tipo 3 a realce continuo y la tipo 4 a disminución del realce con el tiempo. Esta nomenclatura fue establecida por Dromain et al. [10].

de Diekmann, en 2011 [11]. Este trabajo es similar al publicado en 2005 [9], con las particularidades de que la muestra se extendió a 70 pacientes y las imágenes fueron interpretadas por tres radiólogos de forma independiente. Se concluyó que la CEDM temporal puede incrementar la calidad diagnóstica de la mamografía convencional, y además permite la visualización de más hallazgos, sobre todo en el caso de mamas densas; la sensibilidad promedio de la técnica fue de 62 %, valor considerablemente mayor a la sensibilidad promedio obtenida con mamografía no contrastada para los mismos casos (43 %) . En este estudio tampoco se halló una correlación entre las curvas de realce y el tipo de lesión, incluso fue difícil identificar curvas de tipo *realce seguido por lavado*.

En lo que se refiere a DE, ha habido pocos ensayos clínicos publicados. Por un lado se tiene el trabajo de Lewin et al. [12], con una muestra de 26 pacientes, en el que se observó realce de las lesiones malignas con especificidad del 83 % (ver la Sección A.3 del Apéndice A). Más recientemente, Dromain et al. [13, 14] evaluaron la exactitud diagnóstica de DE con una muestra de 120 pacientes; en la primera fase del estudio, las imágenes restadas fueron interpretadas por un solo radiólogo, y posteriormente por seis radiólogos de forma independiente. El grupo de Dromain encontró que la sensibilidad en el diagnóstico de CaMa es mayor para DE-CEDM si se compara con la dupla mamografía-ultrasonido; el estudio con un solo *lector* reporta 93 % contra 78 % [13], aunque estos resultados son más modestos en el estudio multi-lector (78 % contra 71 % en promedio) [14]. Además, en el estudio multi-lector, se observó que en promedio un 80 % de las lesiones mostraban mejor o igual visibilidad con CEDM que con mamografía y ultrasonido. Cabe mencionar que algunas lesiones solamente fueron visualizadas con CEDM.

1.4.5. Antecedentes en la UNAM

El grupo de Dosimetría y Física Médica (DOSIFICAME), del Instituto de Física de la UNAM (IF-UNAM), ha estudiado durante los últimos 10 años el potencial de la resta de imágenes mamográficas digitales para mejorar el diagnóstico temprano del

CaMa, así como su posible aplicación (sin software o equipos dedicados) usando equipos comerciales disponibles en México. El primer trabajo fue el de V. Ramírez [51], cuyo objetivo fue estudiar la factibilidad de la sustracción a energía dual para visualizar μCa . V. Ramírez [51] implementó el formalismo matemático de Lemacks et al. [52] para hacer predicciones de la calidad de las imágenes restadas, así como su compromiso con la dosis impartida al paciente. Las predicciones fueron validadas con imágenes de un maniquí, concluyendo que no era posible obtener valores de CNR suficientemente altos para visualizar las μCa [51, 53, 54].

El siguiente paso fue el estudio de la CEDM, tema en el que se centraron los trabajos de B. Palma [15] e I. Rosado-Méndez [6], y en el que actualmente se sigue trabajando. B. Palma [15] extendió el formalismo teórico usado por V. Ramírez [51] para evaluar –en términos de CNR– tres modalidades de CEDM: las dos convencionalmente usadas (DE y SET) y una modalidad propuesta por el grupo DOSIFICAME, que combina el concepto de resta temporal con adquisiciones a energía dual, denominada *temporal a energía dual*. Se predijo la ventaja de las modalidades temporales (DET y SET) sobre DE, lo que fue corroborado en un estudio experimental con maniquís, aunque hallando algunas discrepancias en aspectos específicos con las predicciones.

Las aportaciones de I. Rosado-Méndez [4–6, 44, 55] pueden dividirse en tres partes: (i) la reestructuración del formalismo de predicción de B. Palma [15], (ii) el trabajo experimental con maniquís y (iii) los primeros casos de la aplicación clínica en México (limitándose a modalidad DET). La primera parte consistió en empatar ciertas suposiciones del formalismo de predicción con la realidad del maniquí usado en el trabajo experimental [4, 6], con lo que se logró consistencia entre los resultados teóricos y los experimentales (obtenidos en la segunda parte del trabajo) [5, 6]. Además, se optimizaron los parámetros radiológicos de la adquisición de imágenes.

Cabe destacar que los cambios en el formalismo de predicción no alteraron el resultado más importante del trabajo de B. Palma [15]: la ventaja de las modalidades temporales sobre DE [4–6, 44]. Lo anterior se ilustra en términos de contraste, CNR y figuras de mérito (FOM, por sus siglas en inglés) en las figuras 1.8 y 1.9. Estas figuras muestran algunos resultados de un análisis numérico, en el que se supone lo siguiente: se tiene un tubo de 2.03 mm de diámetro con MC, inmerso en un fondo homogéneo que simula una mama 29 % glandular de 5.3 cm de espesor. Un par de imágenes del arreglo se adquiere con espectros optimizados (Rh/Rh a 34 kV y Rh/Rh + 5 mm de Al a 45 kV), para ser restadas con distintas modalidades de CEDM.

Como se mencionó anteriormente, en la segunda parte del trabajo de I. Rosado-Méndez [6, 44, 55] se observó concordancia entre las nuevas predicciones y los experimentos con maniquí. Además, se calibró la concentración de yodo en función del contraste post-sustracción, encontrando una relación lineal entre ambos. Por otro lado, la tercera parte del trabajo mostró que la visualización de lesiones con DET es muy modesta, contrario al éxito obtenido con maniquís [6]. Esta aparente inconsistencia de resultados proviene de las bases mismas del formalismo de sustracción, tal como fue planteado desde el trabajo de B. Palma [15].

La sustracción de imágenes a energía dual debe ponderarse por cambio de energía para preservar la información cuantitativa [56]; en la propuesta-UNAM, los factores de peso se obtienen a través del análisis estadístico del tono de gris en una ROI, de tal

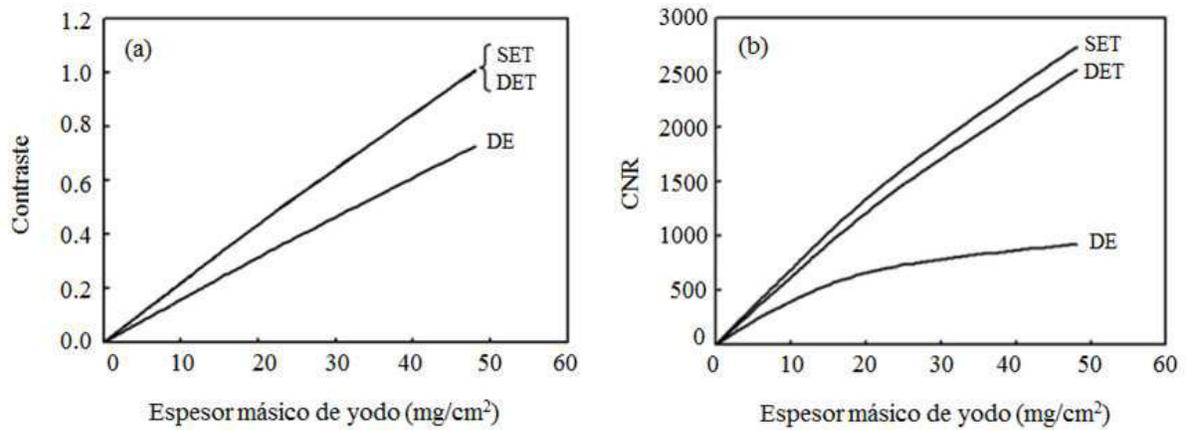


Figura 1.8: (a) Contraste y (b) CNR post-sustracción como función del espesor másico de yodo [4].

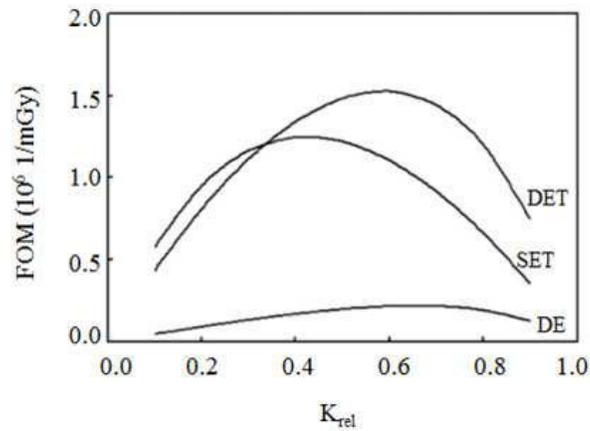


Figura 1.9: FOM como función del kerma relativo (K_{rel}), donde K_{rel} se define como el kerma en aire a la entrada de la mama para la primera imagen adquirida, relativo al kerma que implica el estudio en su totalidad. Los valores graficados se obtuvieron considerando una concentración de 300 mg I/cm^3 dentro del cilindro que contiene el MC [4].

forma que el tejido no-yodado se cancele en promedio después de la resta [4, 6, 15], tal como también plantean Lewin et al. [12]. Este enfoque es limitado a nivel clínico, ya que no considera las variaciones espaciales de la densidad del tejido mamario. De ello surgen dos inconvenientes: (i) la magnitud de los factores de peso –y en consecuencia la calidad de la imagen– es altamente dependiente de la selección de la ROI [6] y (ii) el ruido anatómico de la mama es suficientemente complejo como para solamente lograr una mejora en la visibilidad de lesiones al cancelarlo *en promedio* [39].

Capítulo 2

Marco teórico

2.1. Calidad de imagen

La calidad de imagen es un concepto relacionado con la fidelidad con la que una imagen representa un objeto de estudio. Hay dos métodos básicos para caracterizar o evaluar la calidad de imagen; el primero consiste en la medición o cálculo de parámetros objetivos, fundamentalmente el contraste, el ruido y la resolución espacial. El segundo método para caracterizar o evaluar la calidad de imagen es por medio de estudios del desempeño de un observador, usando imágenes adquiridas bajo distintas condiciones [34].

El contraste es la diferencia de intensidad entre regiones de la imagen que hace a un objeto distinguible. Existen muchas definiciones operacionales del contraste, dependiendo del tipo de imagen con la que se esté tratando, esta multiplicidad de nociones es inconveniente ya que complica la solución de muchos problemas aplicados y dificulta la comparación de resultados entre autores [57]. En general, el contraste (C) puede obtenerse mediante la resta del valor medio de pixel (VMP) en la zona de interés (A) y el VMP del fondo que la rodea (B), es decir:

$$C = A - B. \quad (2.1)$$

El ruido en una imagen se refiere a las fluctuaciones del tono de gris en una región; lo hay de dos tipos, (i) aleatorio y (ii) estructurado. El ruido aleatorio tiene apariencia moteada y es debido a variaciones estadísticas de la señal. El ruido estructurado son todos aquellos elementos no-aleatorios que interfieren con la percepción de los objetos de interés. La varianza de los tonos de gris es útil en la evaluación del ruido, aunque se han propuesto enfoques más robustos para este fin (ver la Sección 2.5 de este capítulo). Particularmente, la CNR es una medida de la visualización de un objeto con respecto al ruido que lo rodea, y se define matemáticamente como:

$$\text{CNR} = \frac{C}{\sqrt{\sigma_A^2 + \sigma_B^2}}, \quad (2.2)$$

donde σ_A^2 y σ_B^2 son las varianzas del VMP asociadas a la zona de interés y al fondo, respectivamente. Para que la detectabilidad de un objeto con respecto al fondo sea

optima, la CNR debe ser mayor o igual a un umbral que, según se ha determinado, está entre 3 y 5 (esto se conoce como *criterio de Rose*) [58].

La resolución espacial está relacionada con la nitidez y el detalle en una imagen, de forma simple puede definirse como la habilidad del sistema de adquisición de imágenes para distinguir dos objetos como separados, a medida que se hacen más pequeños y cercanos; cuando la resolución espacial no es adecuada, la imagen tiene apariencia borrosa. Una forma de determinar la resolución espacial de un sistema es mediante la función de dispersión puntual (PSF, por sus siglas en inglés), que se obtiene como la imagen de un objeto puntual. Aunque la resolución espacial es un elemento clave en la calidad de imagen como conjunto, la CEDM no tiene una influencia directa sobre ella, ergo su definición solo se da por completez.

2.2. Formalismo de sustracción DET

2.2.1. Formalismo basado en el análisis estadístico de ROI

La implementación de DET comienza con la adquisición de dos imágenes máscara, con distintos espectros de rayos X, que proveen información sobre el cambio del valor de pixel (VP) asociado a la física de la adquisición con energía dual. Enseguida se administra el MC y se adquiere una serie de imágenes con MC, que proveen información temporal de la captación del yodo. Las imágenes máscara se adquieren con espectros de rayos X de AE y BE, mientras que las imágenes con MC se adquieren solamente con espectros de AE. Los parámetros radiológicos para la adquisición de estas imágenes se discuten en la Sección 3.1.3 del Capítulo 3.

Una generalización analítica conveniente de la resta de imágenes en CEDM, basada en el formalismo de Ergun et al. [56], es:

$$\mathbf{I}_{\text{sub}}(t_1, t_2) = \mathbf{I}(t_1, Q_1) - \alpha \mathbf{I}(t_2, Q_2), \quad (2.3)$$

donde \mathbf{I}_{sub} es la imagen restada e $\mathbf{I}(t_i, Q_i)$ es la transformación logarítmica de una imagen mamográfica adquirida al tiempo t_i con un espectro de calidad Q_i . El factor de peso α compensa los cambios en la imagen debidos meramente a la adquisición con espectros de diferente energía, de tal forma que el VP del tejido no yodado (ruido anatómico) se vuelva cero después de la sustracción. Evidentemente, en el caso de SET $Q_1 = Q_2$ y por tanto $\alpha = 1$.

El formalismo de sustracción DET presentado por Rosado et al. [4,6] está propuesto en términos de densidad de atenuación (ξ), es decir, las imágenes mamográficas se normalizan por una señal de referencia y después son transformadas a representación logarítmica, con el fin de eliminar la dependencia del VP en la imagen restada con el espesor de la mama [59–61]. La señal de referencia \bar{M}_A (constante para cada imagen) se obtiene como el VMP en una ROI de la imagen mamográfica, seleccionada como tejido adiposo por un radiólogo. Entonces:

$$\xi_{i,j} = \ln \left(\frac{\bar{M}_A}{M_{i,j}} \right), \quad (2.4)$$

$$\bar{M}_A = \frac{1}{n} \sum_i \sum_j M_{i,j} \ni M_{i,j} \in \mathbf{A} ; n = |\mathbf{A}|, \quad (2.5)$$

donde $M_{i,j}$ es el pixel i -, j -ésimo de una imagen mamográfica no procesada o *cruda* (\mathbf{M}) y \mathbf{A} corresponde a la ROI de tejido adiposo. Entonces, la resta de imágenes indicada en la ecuación 2.3 se expresaría de la siguiente forma, donde $\mathbf{I}_{\text{sub}\xi}(t_1, t_2)$ es la imagen restada en términos de densidad de atenuación:

$$\mathbf{I}_{\text{sub}\xi}(t_1, t_2) = \boldsymbol{\xi}(t_1, Q_1) - \alpha \boldsymbol{\xi}(t_2, Q_2). \quad (2.6)$$

El valor de α en DET se calcula como la razón de los VMP en ROI de tejido glandular, también identificadas por un radiólogo, en las máscaras de AE y BE (ambas en términos de densidad de atenuación). Asumiendo que Q_B y Q_A denotan los espectros de rayos X de BE y AE respectivamente, α se obtiene como:

$$\alpha = \frac{\bar{\xi}_G(t_0, Q_A)}{\bar{\xi}_G(t_0, Q_B)}, \quad (2.7)$$

$$\bar{\xi}_G(t_0, Q_x) = \frac{1}{n} \sum_i \sum_j \xi_{i,j}(t_0, Q_x) \ni \xi_{i,j} \in \mathbf{G} ; n = |\mathbf{G}|, \quad (2.8)$$

donde \mathbf{G} es la ROI de tejido glandular y t_0 es el tiempo de adquisición de las imágenes máscara (para todo fin práctico, se asume que la adquisición es simultánea). Finalmente, la ecuación 2.6 se reduce a

$$\mathbf{I}_{\text{sub}\xi}(t) = \boldsymbol{\xi}(t, Q_A) - \alpha \boldsymbol{\xi}(t, Q_B), \quad (2.9)$$

con $\boldsymbol{\xi}(t, Q_A)$ como una imagen (en términos de densidad de atenuación) adquirida al tiempo t , tras la administración del MC.

Es importante notar que cuando se tiene ruido anatómico complejo, esta definición de α solamente llevaría a cero el promedio dentro de \mathbf{G} . Esta limitante motiva la definición de un factor α dependiente de la posición en la imagen.

2.2.2. Formalismo basado en ponderación matricial por cambio de energía

Para considerar las variaciones espaciales de la composición del tejido mamario, se propone sustituir el factor de peso α por una matriz $\boldsymbol{\alpha}$, cuyos elementos contengan información del cambio en el VP a causa de la adquisición a energía dual para composiciones tisulares locales. La matriz $\boldsymbol{\alpha}$ evita la normalización por tejido adiposo, al igual que la definición de \mathbf{A} y \mathbf{G} . Entonces, la imagen restada (\mathbf{I}_{subM}) vendría dada como la diferencia entre $\mathbf{I}(t_i, Q_i)$, las imágenes crudas transformadas a representación logarítmica:

$$\mathbf{I}_{\text{subM}}(t) = \mathbf{I}(t_0, Q_B) - \boldsymbol{\alpha} \circ \mathbf{I}(t, Q_A), \quad (2.10)$$

donde el operador \circ denota un producto matricial elemento-a-elemento (producto de Hadamard). De forma análoga a la ecuación 2.7, la matriz α se calcula como la razón pixel-a-pixel entre imágenes máscara en representación logarítmica

$$\alpha_{i,j} = \frac{I_{i,j}(t_0, Q_B)}{I_{i,j}(t_0, Q_A)}. \quad (2.11)$$

Nótese que la sustracción en términos de densidad de atenuación (ecuación 2.9) se encuentra invertida con respecto a la sustracción logarítmica simple (ecuación 2.10) dado que la transformación a densidad de atenuación invierte la mamografía (ecuación 2.4).

2.3. Énfasis del contraste (ponderación por glandularidad)

Tal como se discute en la Sección 3.2.1 del Capítulo 3, las imágenes restadas en CEDM conservan una ligera estructura de fondo debido a la naturaleza aditiva del ruido electrónico tras la aritmética de imágenes, entre otros factores que podrían ocasionar la aparición de artefactos. Para reducir este efecto y, en consecuencia, realzar la visibilidad de estructuras yodadas, se propone pesar las imágenes por una matriz de énfasis del contraste (\mathbf{W}), definida como:

$$W_{i,j} = \frac{x_{i,j}}{H}, \quad (2.12)$$

donde H es el espesor de la mama comprimida y $x_{i,j}$ es el espesor de tejido glandular en un pixel dado. Esta propuesta se basa en el potencial de los mapas de glandularidad para realzar el contraste en mamografía [62]; \mathbf{W} penaliza el VP de acuerdo con la densidad mamaria, de tal forma que el contraste decaiga para aquellos pixeles donde muy probablemente no habrá una captación significativa de MC [63].

Dos tipos de énfasis del contraste fueron considerados en este trabajo: pre-sustracción y post-sustracción. El primero se aplicó a las imágenes mamográficas crudas (ecuación 2.14), por lo que la resta indicada en la ecuación 2.10 vendría dada como:

$$\mathbf{I}_{\text{preE}}(t) = \mathbf{I}_p(t_0, Q_B) - \alpha \circ \mathbf{I}_p(t, Q_A), \quad (2.13)$$

$$(\mathbf{I}_p)_{i,j} = \ln \left(\frac{M_{i,j}}{1 + W_{i,j}} \right), \quad (2.14)$$

donde $\mathbf{I}_{\text{preE}}(t)$ es la imagen restada tras énfasis pre-sustracción. Por su parte, el énfasis post-sustracción se aplicó directamente a imágenes restadas, es decir:

$$\mathbf{I}_{\text{postE}}(t) = \mathbf{I}_{\text{subM}}(t) \circ \mathbf{W}, \quad (2.15)$$

donde $\mathbf{I}_{\text{postE}}(t)$ es la imagen restada tras énfasis post-sustracción.

En el énfasis pre-sustracción, los elementos de \mathbf{W} aparecen en el denominador (ecuación 2.14) porque las imágenes mamográficas crudas se encuentran radiológicamente

invertidas: altos VP implican baja atenuación de rayos X. Dado que los VP de las imágenes restadas representan una diferencia, \mathbf{W} se aplica de forma multiplicativa en el énfasis post-sustracción (ecuación 2.15). Desde este punto en adelante, la resta DET original (basada en el análisis estadístico de ROI, ecuación 2.9) será identificada como “DET”, mientras que la resta basada en la ponderación pixel-a-pixel por cambio de energía (mediante el uso de la matriz α) será identificada como “DETm” (la letra ‘m’ se refiere al carácter matricial de α , ecuación 2.11). Los sufijos adicionales -PreE y -PostE indican la aplicación del énfasis del contraste pre-sustracción y post-sustracción (ecuaciones 2.14 y 2.15), respectivamente.

2.4. El formalismo h_{int}

Existen varias formas de obtener el espesor de tejido glandular en un pixel; en este trabajo se usó el formalismo h_{int} de Highnam et al. [62]. El formalismo h_{int} es una representación $2\frac{1}{2}$ dimensional de la mama (información tridimensional restringida a un plano), se trata de una matriz cuyos elementos contienen la altura de lo que Highnam et al. [62] denominan “tejido de interés” (tejido fibroglandular). El cálculo de dicha matriz requiere desacoplar la información anatómica de la información física presente en una mamografía, para lo cual es necesario un modelo físico de la formación de imágenes mamográficas y una calibración entre el VP y la energía impartida al detector.

El formalismo h_{int} fue originalmente planteado para imágenes digitalizadas de mamografía analógica, y su adaptación a sistemas digitales es sencilla. Con el fin de hacer más claros los fundamentos de esta herramienta, primero se abordará el caso analógico, tal como se plantea en el trabajo pionero de Highnam et al. [62]. Considérese una mama de composición simplificada, la cual consiste en un volumen irregular de tejido fibroglandular (tejido de interés) inmerso en una estructura regular de tejido adiposo. De acuerdo con la física básica de la atenuación de fotones [48], al adquirir una imagen mamográfica analógica de dicha estructura, la energía impartida a un elemento de área de la placa radiográfica (detector) vendría dada por:

$$E(x, y) = \phi(V, x, y) d^2 t \int_0^V N_0^{\text{rel}}(E) ES(E) G(E) e^{-\mu_p(E)h_p} e^{-h\mu(E, x, y)} dE, \quad (2.16)$$

$$\begin{aligned} h\mu(E, x, y) &= h_{int}(x, y)\mu_{int}(E) + h_a(x, y)\mu_a(E) \\ &= h_{int}(x, y) [\mu_{int}(E) - \mu_a(E)] + H\mu_a(E), \end{aligned} \quad (2.17)$$

donde ϕ es el flujo de rayos X del tubo dado un voltaje de operación V , que varía en el espacio por el efecto talón; d^2 es el área de interés; t es el tiempo de exposición; $N_0^{\text{rel}}(E)$ es el número relativo de fotones a una energía E ; $S(E)$ es la razón de absorción de la pantalla intensificadora, para fotones de energía E ; $G(E)$ es la razón de transmisión de la rejilla antidispersora; μ_p , μ_a y μ_{int} son los coeficientes lineales de atenuación de la placa de compresión, el tejido adiposo y el tejido de interés, en ese orden; h_p , h_a , h_{int} y

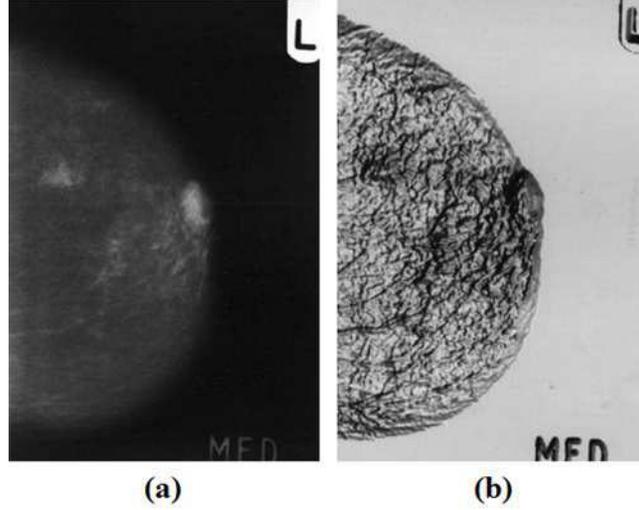


Figura 2.1: (a) Mamografía analógica digitalizada. (b) Superficie h_{int} obtenida de (a). La imagen (b) fue sometida a un suavizado gaussiano con $\sigma = 3$ y ventana de 5×5 píxeles, para disminuir el ruido [62].

H son los espesores de la placa de compresión, el tejido adiposo, el tejido de interés y la mama comprimida, respectivamente.

De las ecuaciones 2.16 y 2.17 puede verse que, si se cuenta con una calibración entre el VP en la imagen digitalizada y la energía impartida a la placa radiográfica, se obtiene una ecuación integral cuya única incógnita es h_{int} (ya que $h_a = H - h_{int}$). Al resolverla para cada pixel se construye una matriz de glandularidad; como ejemplo, la Figura 2.1 muestra una imagen mamográfica digitalizada y su correspondiente matriz h_{int} .

La principal diferencia entre los equipos digitales y analógicos en mamografía es el proceso de detección de rayos X [1, 2], por ello, algunas adecuaciones se vuelven necesarias al obtener h_{int} para imágenes de origen digital. Un modelo que resulta útil, aunque propuesto con otros fines, es el de Lemacks et al. [52]. Según este trabajo, la señal de salida de un detector digital está dada por:

$$S = X d^2 \int \Phi(E) e^{-\mu_a(E)h_a - \mu_b(E)h_b - \mu_p(E)h_p} A(E) Q(E) dE, \quad (2.18)$$

donde X es la exposición (o el kerma en aire) a la entrada de la mama, d es el tamaño de pixel, Φ es la fluencia de fotones a la entrada de la mama por unidad de exposición (o kerma en aire) y por unidad de energía, $A(E)$ es la fracción de fotones absorbidos por el detector, $Q(E)$ es el factor de ganancia del detector (número de fotones ópticos que genera cada rayo X detectado), μ_b es el coeficiente lineal de atenuación del tejido glandular y h_b es el espesor de tejido glandular.

Si se cuenta con una calibración entre el VP y la señal de salida del detector, y asumiendo que $\mu_b = \mu_{int}$ y $h_b = h_{int}$, pueden combinarse las ecuaciones 2.17 y 2.18 para dar origen a una ecuación integral cuya única incógnita sea h_{int} . Al resolverla para cada pixel se construye una matriz de glandularidad.

Cabe mencionar que en esta tesis se trabajó con equipos Senographe de GE, cuyo detector está formado por un centellador de yoduro de cesio dopado con talio (CsI:Tl),

acoplado ópticamente a un arreglo pixelado de transistores de película delgada (Apéndice B). El espesor estimado de este detector en un Senographe 2000D es de unos $280 \mu\text{m}$ [51], aunque las dimensiones exactas no son dadas a conocer por el fabricante. Por lo tanto, $A(E)$ vendría dada en este caso como $1 - e^{-\mu_{\text{CsI}}(E) \cdot 0.028}$. Por otro lado, a pesar de que $Q(E)$ es una cantidad estrictamente estocástica, se sabe que para centelleadores de CsI:Tl tiene un valor promedio aproximado de 52 fotones ópticos por cada keV absorbido [52].

2.5. Análisis de texturas con la GLCM

La textura se define como la variación de los tonos de una imagen a escalas menores que la escala de interés [64]. Su estudio es importante debido a dos razones: (i) puede estar asociada a ruido o (ii) puede dar información relevante sobre la composición o estructura de un objeto. Entre los muchos métodos existentes para la caracterización de texturas destacan aquellos basados en el análisis estadístico de primer y segundo orden, los cuales asumen que la información textural de una imagen está contenida en la relación espacial que los tonos de gris tienen entre ellos [65,66]. Uno de estos métodos es el cálculo y análisis de la matriz de co-ocurrencia de tonos de gris.

El análisis de texturas a partir de la matriz de co-ocurrencia de tonos de gris (GLCM, por sus siglas en inglés) ha mostrado ser una herramienta útil en la caracterización de mamografías digitales [67]. Muchos descriptores de textura pueden calcularse a partir de la GLCM; en este trabajo se usaron tres de ellos para evaluar la supresión del fondo lograda tras la resta de imágenes: contraste, correlación y energía.

2.5.1. La matriz de co-ocurrencia

Las medidas texturales basadas en estadística de primer orden son aquellas calculadas a partir de los tonos de gris de la imagen y su frecuencia, como la media, varianza y desviación estándar. Por otro lado, las medidas texturales basadas en estadística de segundo orden se obtienen a partir de la probabilidad de distribución conjunta de un par de píxeles. Existen medidas basadas en estadística de ordenes superiores, en donde se consideran las relaciones espaciales entre 3 o más píxeles, pero son de difícil interpretación, si bien su cálculo es teóricamente posible [65].

La GLCM contiene propiedades de la textura relacionadas con estadística de segundo orden: es una medida de la frecuencia con la que un tono de gris ocurre en una relación espacial específica con otro tono de gris [64,66]. Para la construcción de la GLCM, denominada matriz \mathbf{C} , se consideran los pares de píxeles que están a una distancia d y en una dirección ϕ fija entre ellos. Matemáticamente esto se expresa como:

$$C_{k,l}(d, \phi) = \sum_i \sum_j \delta(k - M_{i,j}) \delta(l - M_{i+d\sin\phi, j+d\cos\phi}); k, l = 1, 2, \dots, G, \quad (2.19)$$

donde \mathbf{M} es una imagen en una escala de G tonos de gris y $\delta(x)$ es una función que toma el valor de 1 si $x = 0$ y un valor nulo en cualquier otro caso.

0	0	1	1
0	0	1	1
0	2	2	2
2	2	3	3

Figura 2.2: Imagen de prueba de 4×4 píxeles con cuatro tonos de gris [65].

A manera de ejemplo, considérese una imagen de prueba con cuatro tonos de gris (0, 1, 2 y 3) como la que se muestra en la Figura 2.2. De acuerdo con la ecuación 2.19, la GLCM de la imagen de prueba para el caso en el que $d = 1$ píxel y $\phi = 0$, vendría dada por:

$$\mathbf{C}(1, 0) = \begin{pmatrix} 2 & 2 & 1 & 0 \\ 0 & 2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 3 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad (2.20)$$

esta matriz se interpreta de la siguiente forma: dos veces el píxel de referencia es 0 y su vecino a la derecha es cero también [entrada (1,1)], dos veces el píxel de referencia es 0 y su vecino a la derecha es 1 [entrada (1,2)], etc. Nótese que la matriz no es simétrica respecto de la diagonal; el número de veces que aparece el par (2, 3), por ejemplo, no es el mismo que el de la combinación (3, 2). Además puede demostrarse que $\mathbf{C}^t(d, \phi) = \mathbf{C}(d, \phi + \pi)$. Por lo tanto, una forma sencilla de hacer simétrica la GLCM e invariante al sentido de las ocurrencias es sumándole su transpuesta.

De igual forma, se puede obtener una GLCM invariante ante rotaciones si se suman las matrices de co-ocurrencia en todas las direcciones posibles, sin embargo, la matriz resultante no contendría información sobre la direccionalidad de la textura [64].

2.5.2. Medidas de textura

La GLCM por sí sola puede ser útil en la caracterización de texturas, en particular, la abundancia relativa de ciertas ocurrencias ha resultado ser un buen descriptor textural [64]. No obstante, el enfoque convencional es el cálculo de medidas estadísticas a partir de $\mathbf{P}(d, \phi)$, la función de densidad de probabilidad [66]. Esta se obtiene de la normalización de la GLCM, es decir:

$$\mathbf{P}(d, \phi) = \frac{1}{|\mathbf{C}(d, \phi)|} \mathbf{C}(d, \phi). \quad (2.21)$$

Muchos son los descriptores de textura que pueden calcularse de $\mathbf{P}(d, \phi)$, a continuación solo se definen los de relevancia para este trabajo:

- Energía: es una medida de la uniformidad de una textura, adquiere valores entre 0 y 1, donde 1 corresponde a una imagen constante. Formalmente se define como:

$$\sum_m \sum_n P_{m,n}^2. \quad (2.22)$$

- Contraste: es una medida de la homogeneidad de una textura, adquiere valores entre 0 y 1, donde 0 corresponde a una imagen homogénea. Formalmente se define como:

$$\sum_m \sum_n (m - n)^2 P_{m,n}. \quad (2.23)$$

- Correlación: es una medida de la correlación entre un pixel y sus vecinos, adquiere valores entre -1 y 1, donde los valores extremos corresponden a imágenes perfectamente correlacionadas de forma negativa y positiva, respectivamente. Formalmente se define como:

$$\frac{\sum_m \sum_n mn P_{m,n} - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y}, \quad (2.24)$$

$$\text{donde: } \mu_x = \sum_m m \sum_n P_{m,n}; \mu_y = \sum_n n \sum_m P_{m,n} \quad (2.25)$$

$$\text{y } \sigma_x = \sum_m (m - \mu_x)^2 \sum_n P_{m,n}; \sigma_y = \sum_n (n - \mu_y)^2 \sum_m P_{m,n}. \quad (2.26)$$

Tras la resta de imágenes se espera obtener un fondo que en promedio sea uniforme y homogéneo, además de estar libre de estructuras (decorrelacionado). Por ello, el bajo contraste y la baja correlación, así como altos valores de energía, serían indicadores favorables para un formalismo de sustracción considerado. En particular, se espera que DETm logre estas mejoras con respecto de la propuesta original (DET).

2.6. Dosis en mamografía

Como se mencionó anteriormente, la mamografía es la única herramienta de escrutinio que ha probado ser efectiva en la detección temprana del CaMa [23], sin embargo, el riesgo de carcinogénesis debido a la dosis de radiación que recibe la mama es un elemento a considerar. La preocupación acerca del balance riesgo/beneficio en mamografía, en comparación con otras técnicas diagnósticas que hacen uso de radiación ionizante, es mayor, ya que es empleada en un gran número de mujeres asintomáticas. Por ello, se ha comprendido la necesidad particular de reducir la dosis a niveles tan bajos como sea compatible con la calidad de imagen requerida por el médico radiólogo [32].

El tejido glandular es en la mayoría de los casos el más sensible a la carcinogénesis, por esa razón el índice de dosis importante en mamografía es la dosis glandular promedio (DGP). La DGP se define, de manera operacional, como:

$$DGP = D_{gN} K_{SE} \quad (2.27)$$

donde K_{SE} es el kerma en aire a la entrada de la mama y D_{gN} es la DGP, por unidad de kerma en aire, correspondiente a 8.76 mGy de kerma en aire a la entrada de la mama [68]. Los coeficientes D_{gN} , para mamas de distintos espesores y composiciones glandulares, han sido calculados mediante método de Montecarlo por Boone [69].

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana, NOM-041-SSA2-2011 [35], la DGP no debe exceder los 3 mGy por exposición para una mamografía de escrutinio. Las imágenes clínicas asociadas a este trabajo no son de escrutinio, sino de diagnóstico, por lo que éste límite no aplicaría en nuestro caso, aunque sí el principio de optimización de la dosis [4, 6, 15].

Capítulo 3

Experimentos con maniquí (evaluación de DETm)

3.1. Materiales y métodos

3.1.1. Diseño del maniquí

El maniquí con el que se evaluó el formalismo de resta propuesto es una modificación de uno de los maniquís usados en la Tesis de Maestría de I. Rosado-Méndez [6]. Consiste en un bloque de polimetil meta acrilato (PMMA) segmentado en tres placas, al cual se le agrega una capa de papel bond arrugado (Figura 3.1). La sombra radiográfica del papel bond simula un fondo estructurado del tipo observado en una mamografía.

El bloque de PMMA esta compuesto por tres placas de $100 \times 100 \text{ mm}^2$ de diferentes espesores (17.5, 10.0 y 17.5 mm respectivamente). Un arreglo de 7×4 cavidades cilíndricas, de 7 mm de diámetro y 7 mm de profundidad, se ubica en la placa central. La capa de papel bond arrugado tiene un espesor de aproximadamente 15 mm, se agrega en la parte superior del maniquí y su posición no cambia durante la secuencia de adquisición de imágenes reportada.

3.1.2. Repetibilidad de la respuesta del detector

Idealmente las variaciones del tono de gris en CEDM temporal están directamente relacionadas con la captación de MC; en general son muy pequeñas, menores del 1 % para una lesión típica [70]. Se ha observado que esta magnitud es comparable con la estabilidad de la respuesta de algunos detectores de rayos X, lo cual resulta irrelevante en estudios mamográficos convencionales, pero podría ocasionar la aparición de artefactos en CEDM [71]. Por lo tanto, es necesario caracterizar la respuesta de un detector antes de considerarlo para estudios de CEDM.

El trabajo experimental descrito en este capítulo se llevó a cabo en un equipo Senographe 2000D de GE. Para garantizar la repetibilidad de la respuesta del detector, se adquirieron cuatro series de imágenes de un bloque fijo de PMMA y se analizó la variación del VMP en una ROI de 100×100 pixeles. La ROI se situó lo suficientemente lejos de los bordes del bloque como para considerar una señal es homogénea. Todas las

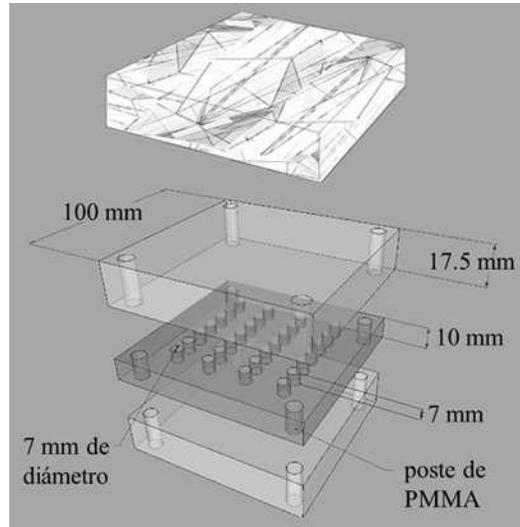


Figura 3.1: Maniquí de PMMA con pozos y una capa de papel bond arrugado que simula un fondo estructurado en las imágenes radiográficas.

Tabla 3.1: Cronograma de adquisición de imágenes para el estudio de repetibilidad de la respuesta del detector.

Serie	No. de imágenes	Tiempo en que se adquirieron las imágenes (min)	Espesor de PMMA (cm)
1	3	0, 2 y 4	4.5
2	5	0, 1, 2, 3 y 5	4.5
3	6	0, 1, 2, 4, 5 y 7	4.5
4	5	0, 1, 2, 3 y 5	6.0

imágenes fueron adquiridas con un espectro de rayos X de AE, similar al que se usó para la aplicación de DET (Sección 3.1.3 de este capítulo). En una de las series se varió el espesor del bloque de PMMA para descartar la dependencia de los resultados con el espesor del objeto de referencia; la Tabla 3.1 muestra con detalle el cronograma de las adquisiciones.

Para cada imagen de estas series temporales, se calculó $\Delta S_{rel}^{(i)}$, la variación del VMP relativa a la desviación estándar combinada:

$$\Delta S_{rel}^{(i)} = \frac{|S_1 - S_i|}{\sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_i^2}}, \quad (3.1)$$

con S_i como el VMP de la ROI en la imagen i -ésima de la serie, y σ_i como la desviación estándar asociada a S_i . Se observó que en promedio $\Delta S_{rel}^{(i)}$ fue de 0.09. Además, estos valores estuvieron siempre por debajo de 0.41, por lo que se consideró que las variaciones de S_i no son significativas con respecto al ruido asociado al detector.

Tabla 3.2: Secuencia de adquisición de imágenes usada en la evaluación del formalismo de resta propuesto. Los parámetros radiológicos se obtuvieron de un protocolo optimizado [4, 6, 55].

Imagen	Ánodo/filtro	kV	mAs	Contenido de los pozos
Máscara de BE	Rh/Rh	34	50	Agua
Máscara de AE	Rh/Rh + 5 mm Al	48	180	Agua
Imagen con MC	Rh/Rh + 5 mm Al	48	180	MC, varias concentraciones

3.1.3. Adquisición de imágenes

Las imágenes del maniquí fueron adquiridas siguiendo un protocolo optimizado –en términos de CNR y DGP– que permite implementar SET y DET al mismo tiempo [4, 6, 55]. Los espectros de rayos X de BE y AE se generaron usando una combinación ánodo/filtro de rodio/rodio, y voltajes de aceleración de 34 y 48 kV respectivamente. En el caso del espectro de AE, se colocó un filtro adicional de 5 mm de aluminio adyacente a la ventana de salida del haz de rayos X, para aumentar la energía promedio del espectro [5].

Las imágenes máscara se adquirieron llenando los pozos del maniquí con agua. En el caso de las imágenes con MC, las cavidades fueron llenadas con MC yodado (Iopamiron 370, 370 mg I/cm³, Bayer Schering Pharma, Berlín-Wedding, Alemania) disuelto en agua, desde 2 hasta 10 mg I/cm³ (1.4 a 7 mg I/cm²). Varios pozos se llenaron con la misma concentración, con el fin de obtener estadística del realce del contraste. La Tabla 3.2 resume la secuencia de adquisición de imágenes.

3.1.4. Procesamiento de imágenes

Las imágenes “para procesado” del maniquí (Apéndice B) se transformaron a matrices de tipo *float* y se restaron de acuerdo a DET (ecuación 2.9) y DETm (ecuación 2.10), con y sin énfasis del contraste (ecuaciones 2.13 y 2.15). También se obtuvieron restas de tipo SET, como referencia, omitiendo SET-PreE cuyo resultado es trivial (mismas ecuaciones que DETm, con $Q_A = Q_B$ y $\alpha_{i,j} = 1 \forall i, j$). Para permitir la comparación entre formalismos, las imágenes restadas fueron normalizadas a su valor máximo y los VP resultantes se mapearon a una escala de 16 bits. Todo lo anterior se automatizó en MATLAB.

Una par de consideraciones fueron tomadas en cuenta al aplicar DET, debido a diferencias estructurales entre el maniquí y una mama real. De entrada, la señal de referencia con la que se obtiene la densidad de atenuación se determinó como el VMP de una ROI centrada en un bloque compuesto completamente por PMMA, con el mismo espesor que el maniquí. En segundo lugar, la ROI glandular usada para el cálculo de α se seleccionó como una ROI arbitraria radiológicamente densa en la máscara de BE, y que corresponde a una zona donde los rayos X solo son atenuados por papel y PMMA.

También debe tomarse en cuenta que el énfasis del contraste, tal como se plantea en la Sección 2.3 del Capítulo 2, no resulta válido en este contexto. A diferencia de la mama, el ruido estructurado del maniquí es completamente independiente de las estructuras con MC, por ello se definió una matriz de ponderación análoga al mapa de



Figura 3.2: Imagen del maniquí restada con SET. La línea punteada indica una ROI de fondo.

glandularidad, que permite evaluar esta propuesta sin modificar el maniquí:

$$(W_{\text{maniquí}})_{i,j} = \begin{cases} h/H & \text{cuando el píxel } i,j \in \Omega \\ \bar{g}_r(h/H) & \text{cuando el píxel } i,j \notin \Omega \end{cases}, \quad (3.2)$$

donde H es el espesor del maniquí, h es la profundidad de los pozos, Ω son las sombras radiográficas de los pozos y \bar{g}_r (~ 0.3) es la razón promedio entre la densidad de hallazgos sospechosos (BI-RADS 4 a 5) y zonas adiposas, obtenida a partir de 20 mamografías de BE con el formalismo h_{int} . El origen de las imágenes clínicas con las que se estimó \bar{g}_r se discute en el Capítulo 4.

3.1.5. Análisis de imágenes

Textura del fondo

Dos tipos de análisis se llevaron a cabo: uno “grueso” y otro “fino”, para mostrar la robustez del método. En ambos, la GLCM se obtuvo de forma simétrica para DET, SET y DETm, considerando orientaciones de 0, 45, 90 y 135° con respecto a un eje de referencia arbitrario, a una distancia de un pixel. El análisis grueso consistió en el cálculo de los descriptores de textura para una ROI de fondo arbitraria, de 120×650 pixeles, donde *fondo* se entiende como las regiones donde los rayos X solamente son atenuados por papel y PMMA (Figura 3.2). En el caso del análisis fino, las medidas de textura se obtuvieron consecutivamente de una *ventana* de 71×71 pixeles, que barrió la ROI de fondo con pasos de un pixel (omitiendo una banda de 35 pixeles en los bordes, donde la ventana no pudo definirse por completo).

Realce de los pozos

El realce de los pozos tras la sustracción fue evaluado en términos de contraste y CNR (ecuaciones 2.1 y 2.2, respectivamente). Para ello, se utilizaron dos tipos de ROI: dentro del pozo (ROI-P) y alrededor del pozo (ROI-F). Las ROI-P se asocian a las zonas realzadas y tienen un tamaño de 3000 pixeles. Las ROI-F se asocian al fondo y tienen un tamaño de 7000 pixeles (Figura 3.3). Cabe mencionar que tanto el análisis textural del fondo como la cuantificación del realce se automatizaron en MATLAB.

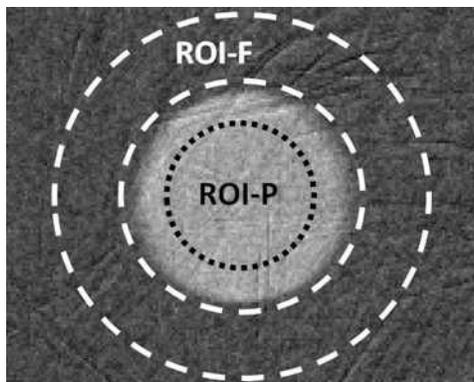


Figura 3.3: Imagen de un pozo con MC tras sustracción SET. ROI-P y ROI-F se indican con líneas punteadas; ROI-P corresponde a una región realzada y ROI-F corresponde al fondo.

3.2. Resultados

3.2.1. Textura del fondo

La Figura 3.4 muestra la ROI de fondo (ver Figura 3.2) antes y después de la sustracción de imágenes. Como puede observarse, el ruido estructurado sigue estando presente tras DET, mientras que tiene una apariencia más aplanada en las restas DETm y SET. Estas observaciones se corroboran con el análisis de texturas; la Figura 3.5 muestra el cambio fraccional relativo a DET de los descriptores de textura obtenidos tras el análisis grueso. Si se compara DETm contra DET, puede observarse que, en promedio, el contraste es aproximadamente 30 % menor, la correlación es, al menos, 40 % menor y la energía es casi 100 % mayor. Esto confirma la percepción visual de un mejor desempeño para DETm. Por otro lado, los descriptores de textura para SET difieren de los de DETm en menos de 4 %, lo que sugiere equivalencia entre las modalidades temporales.

Lo anterior resultó consistente con el análisis fino. Las figuras 3.6, 3.7 y 3.8 muestran, dada una modalidad de sustracción y una orientación, una imagen en tonos de gris cuya intensidad en el pixel i,j representa el valor de un descriptor de textura relativo a DET, calculado a partir de la ventana de 71×71 píxeles centrada en i,j . Puede observarse que los valores que adquieren los descriptores de textura están en un intervalo que concuerda con lo que se muestra en la Figura 3.5.

3.2.2. Realce del contraste

La Figura 3.9 ilustra el resultado de distintos tipos de resta de imágenes. La Figura 3.9(a) es una imagen de AE con MC y las figuras 3.9(a) a 3.9(g) son imágenes restadas de tipo DET, DETm, DETm-PreE, DETm-PostE, SET y SET-PostE, en ese orden. De los espesores máxicos de yodo que se consideraron en este estudio, el más pequeño (1.4 mg I/cm^2) pudo ser detectado ligeramente “a ojo” (a pesar de no cumplir con el criterio de Rose, ver Figura 3.10) en las restas SET y DETm. La resta DET también realzó la visualización de los pozos, pero de forma más modesta; los espesores máxicos de 1.4 y 2.1 mg I/cm^2 no pudieron observarse. En particular, el fondo es prácticamen-

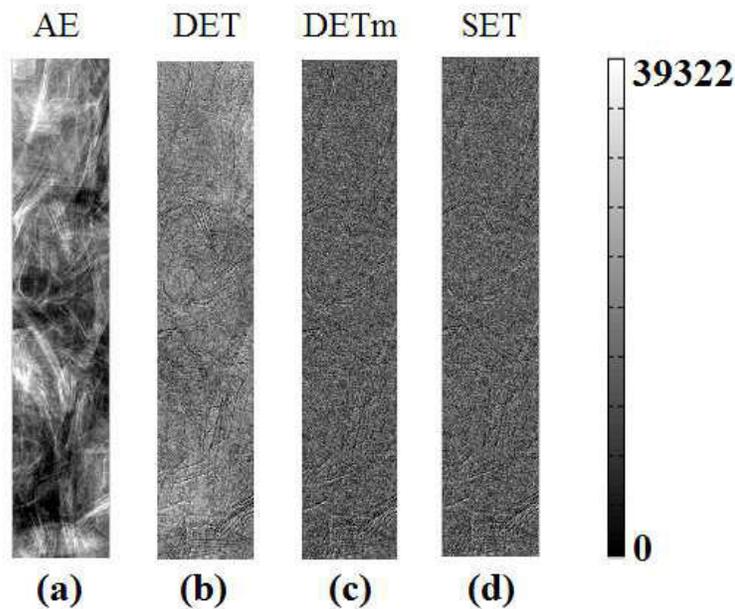


Figura 3.4: Imágenes de la ROI de fondo (120×650 píxeles): (a) es la máscara de AE, (b) es la sustracción DET, (c) es la sustracción DETm y (d) es la sustracción SET. La escala de gris representa los VP normalizados.

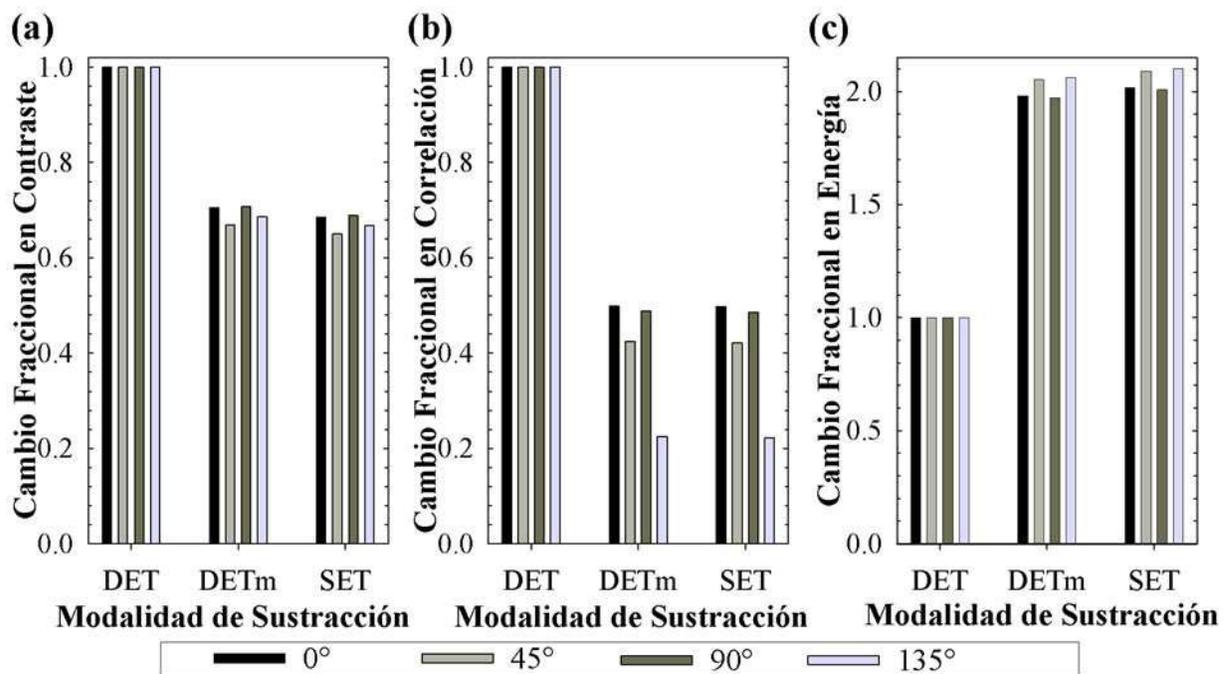


Figura 3.5: Cambio fraccional relativo a DET (a) del contraste, (b) de la correlación y (c) de la energía, para tres tipos de resta, en cuatro direcciones diferentes.

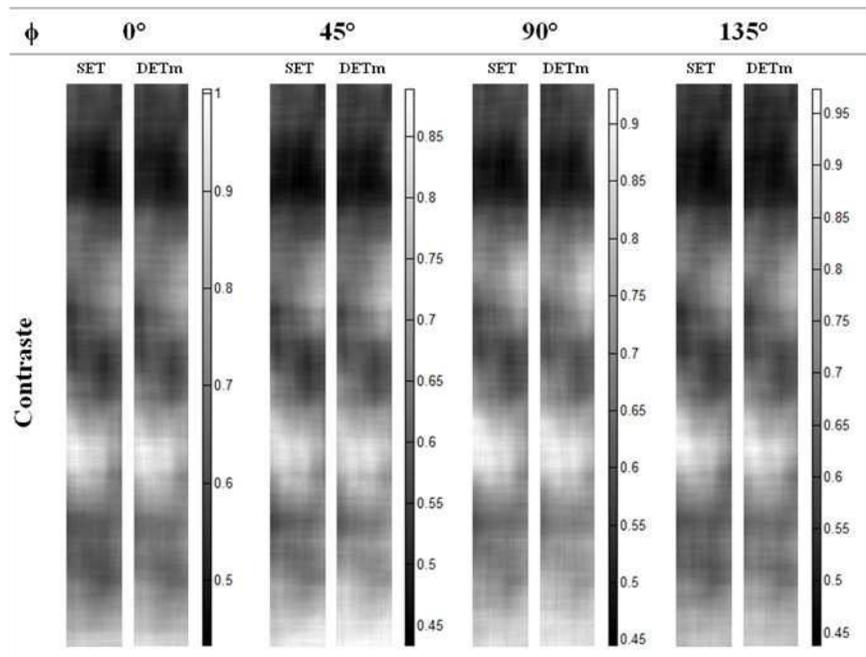


Figura 3.6: Texturas de contraste relativas a DET, derivadas con un tamaño de ventana de 71×71 píxeles. Se despliegan valores para SET y DETm, considerando orientaciones de 0, 45, 90 y 135° .

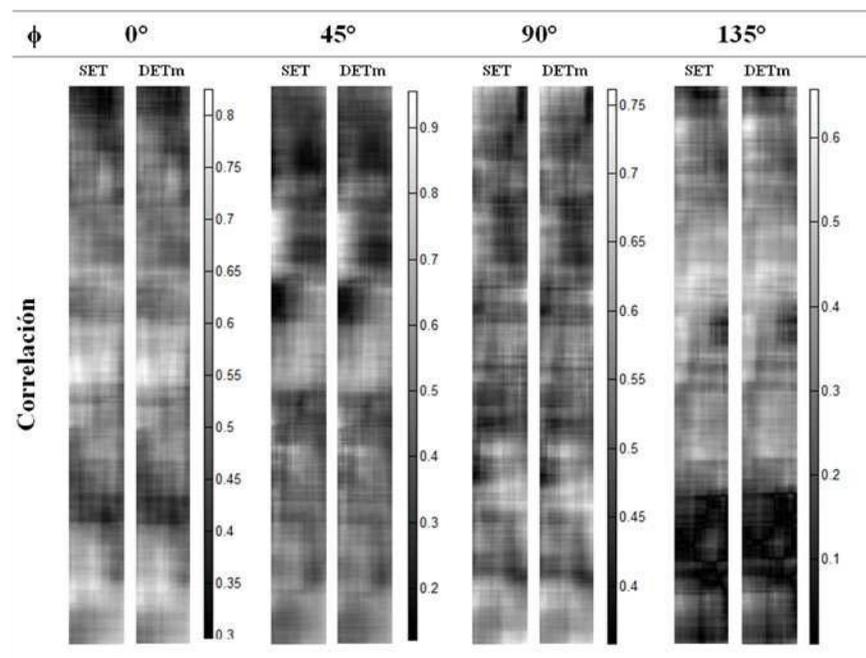


Figura 3.7: Texturas de correlación relativas a DET, derivadas con un tamaño de ventana de 71×71 píxeles. Se despliegan valores para SET y DETm, considerando orientaciones de 0, 45, 90 y 135° .

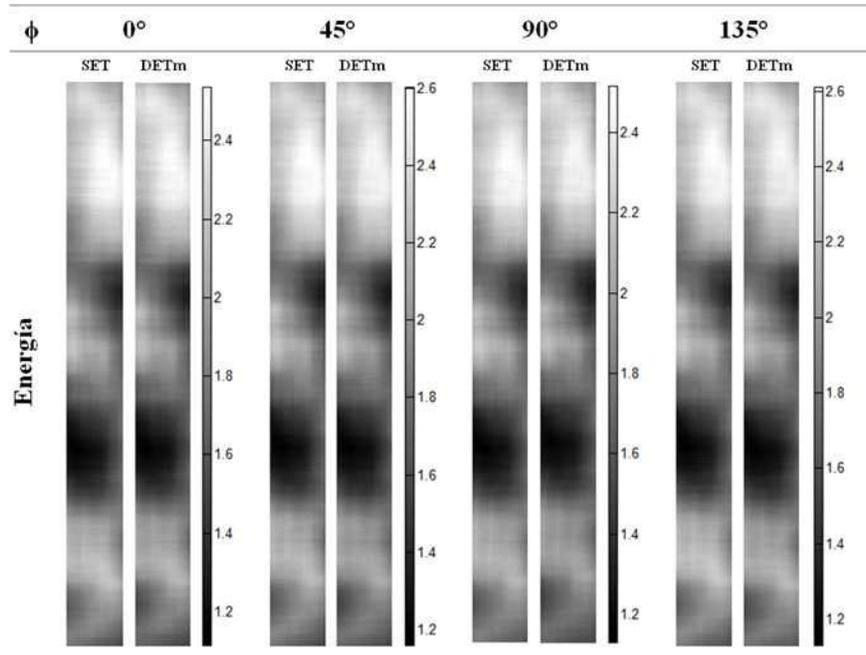


Figura 3.8: Texturas de energía relativas a DET, derivadas con un tamaño de ventana de 71×71 píxeles. Se despliegan valores para SET y DETm, considerando orientaciones de 0, 45, 90 y 135° .

te indetectable en DETm/SET-PostE, debido a la ponderación tan conveniente en regiones no yodadas.

En lo que se refiere al análisis cuantitativo, la Figura 3.10 muestra el contraste y la CNR como función del espesor másico de yodo, para los distintos tipos de resta. Se puede observar que el realce por presencia de yodo para DETm y SET, en términos de estas métricas, es siempre mayor que el que le corresponde a DET. También se halla un excelente acuerdo entre SET y DETm (dentro de las incertidumbres asociadas), como se predijo en trabajos previos [4,6]. Por otro lado, las figuras 3.10(c) y 3.10(d) sugieren que el énfasis del contraste post-sustracción (DETm/SET-PostE) es el método óptimo para visualizar los pozos, y que el énfasis pre-sustracción no muestra ventajas sobre las restas sin énfasis.

En el caso de DET, puede observarse que el contraste (y por tanto la CNR) adquiere valores negativos a espesores másicos pequeños ($< 2.8 \text{ mg I/cm}^2$), esto se debe a que α pondera la imagen de forma inadecuada y el fondo se vuelve más intenso que los pozos con bajas concentraciones de MC tras la sustracción.

Se encontró además, que la relación del contraste (y CNR) con el espesor másico de yodo es fuertemente lineal en todos los tipos de sustracción, como muestran los coeficientes de correlación (R^2) de la Tabla 3.3.

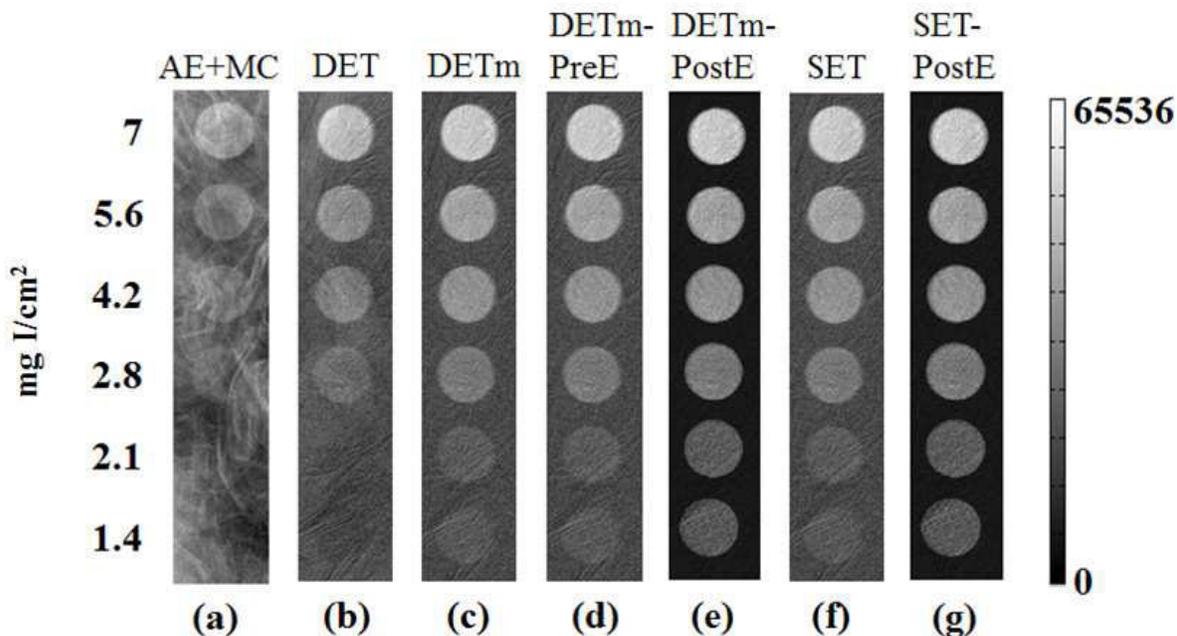


Figura 3.9: Imágenes pozos con MC: (a) es una imagen de AE; (b) es la resta DET; (c), (d) y (e) son imágenes restadas con DETm, DETm-PreE y DETm-PostE, en ese orden; (f) y (g) son imágenes restadas con SET y SET-PostE, respectivamente. La escala de gris representa los VP normalizados.

Tabla 3.3: Factores de correlación de regresiones lineales aplicadas al contraste y al CNR, como función del espesor másico de yodo, para diferentes tipos de resta (datos graficados en la Figura 3.10).

Tipo de resta	R^2	
	Contraste	CNR
DET	0.9753	0.9925
DETm	0.9797	0.9917
DETm-PreE	0.9797	0.9917
DETm-PostE	0.9800	0.9704
SET	0.9802	0.9920
SET-PostE	0.9806	0.9729

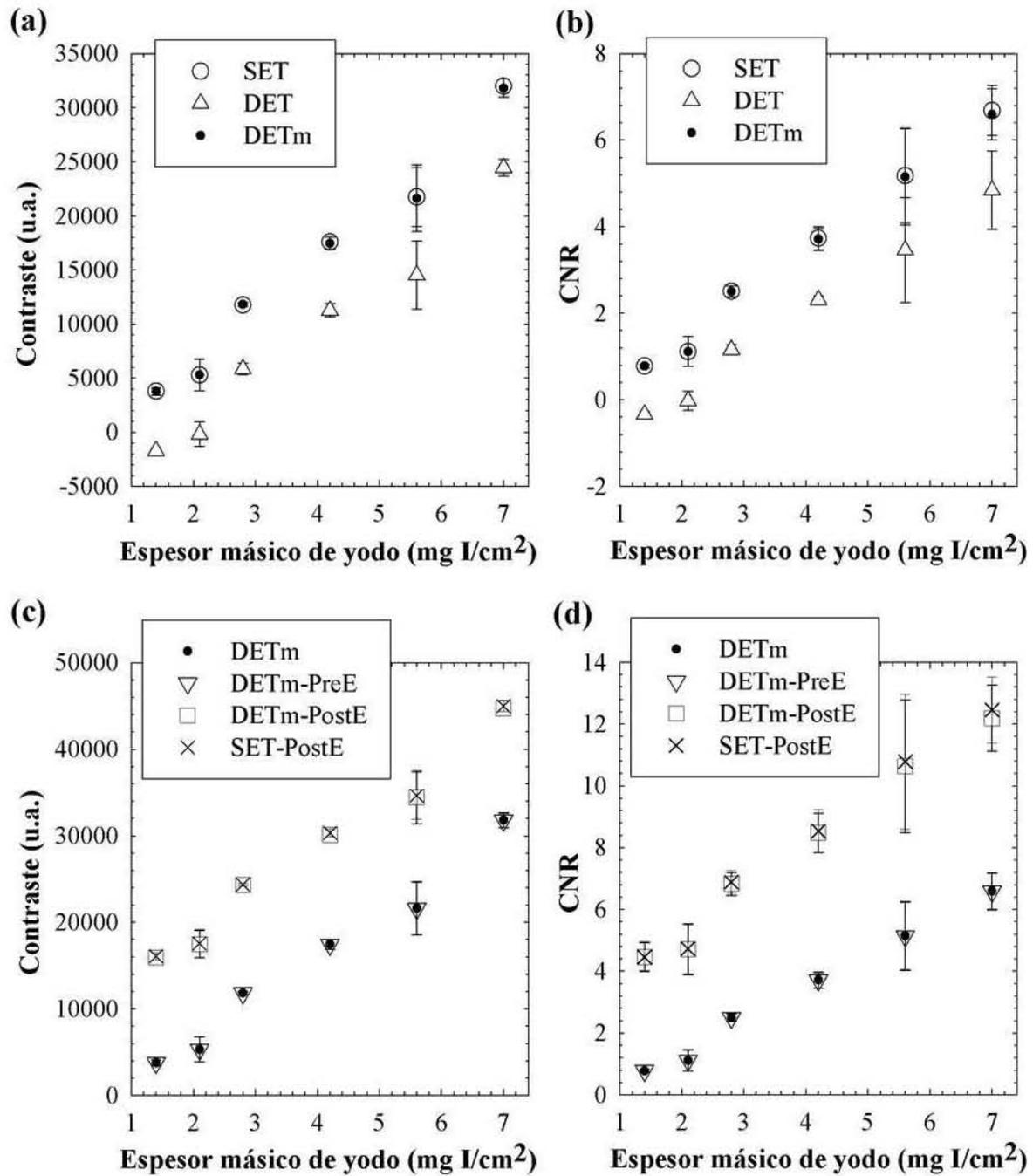


Figura 3.10: Contraste y CNR como función del espesor másico de yodo para distintas modalidades de resta: (a) y (b) muestran valores para SET, DET y DETm; (c) y (d) corresponden a DETm, DETm-PreE y SET-PostE.

3.3. Discusión

El formalismo de resta propuesto (DETM) aumenta el contraste y la CNR (y en consecuencia la visualización del yodo) en comparación con DET en las imágenes resultantes, además de evitar posibles inconsistencias a nivel clínico debidas a la selección de una ROI. Sólo el análisis cuantitativo de las imágenes restadas requiere definir regiones de interés. Además, la relación lineal entre el espesor másico de yodo y el contraste / CNR muestra el carácter cuantitativo de la CEDM. Estos resultados sugieren que la ponderación pixel-a-pixel es un enfoque adecuado para aplicar DET, e incluso podría extenderse –haciendo las adecuaciones necesarias– a DE, donde también se usa ponderación escalar [12].

El acuerdo cuantitativo (en términos de contraste) entre DETM y SET sugiere que la matriz α compensa de forma adecuada los cambios en el VP por adquisición a energía dual, y es consistente con las primeras predicciones numéricas [4]. Además, el acuerdo entre DETM y DETM-PreE indica que el énfasis pre-sustracción no mejora significativamente la visualización del yodo, probablemente debido a que α también compensa la ganancia que se obtiene tras este tipo de énfasis.

El énfasis post-sustracción parece ser el método óptimo para la visualización del yodo, sin embargo, un uso clínico apropiado debe considerar algunas limitaciones. En primer lugar, un componente considerable del ruido anatómico también sería realzado en el caso de mamas densas, por lo que esta propuesta se recomienda para mamas con glandularidad moderada. En segundo lugar, la implementación de un ponderación heterogénea basada en parámetros anatómicos podría afectar el carácter cuantitativo de la resta. Por lo tanto, el énfasis del contraste post-sustracción podría ser considerado para aislar *zonas calientes* (zonas con captación preferencial de MC) y para identificar zonas que, sin captar yodo en grandes magnitudes, presentan actividad metabólica de interés.

Capítulo 4

Evaluación Clínica

El Comité Científico y el Comité de Bioética del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) aprobaron el 7 de febrero de 2008 la implementación de un protocolo (con el número 008/010/TMI) cuyo objetivo es: *determinar la factibilidad de la aplicación clínica de la CEDM optimizada en una unidad GE Senographe DS del INCan*. Hasta el momento en el que se publica esta tesis, 31 pacientes han participado en el protocolo, dando su consentimiento informado por escrito. Los 5 primeros son parte de la Tesis de Maestría de I. Rosado-Méndez [6]. En este capítulo se evalúa (en términos de contraste) la aplicación clínica del formalismo de sustracción DETm a los 26 casos restantes, cuyas imágenes fueron adquiridas entre marzo de 2010 y abril de 2012. Se hace también un análisis preliminar de la relación entre la dinámica de la captación del MC y el diagnóstico de las lesiones.

4.1. Materiales y métodos

Los pacientes incluidos en el estudio se seleccionaron según el siguiente criterio: pacientes del INCan de género femenino, con lesiones principalmente nodulares con sospecha de malignidad (clasificadas como BI-RADS 4 o 5). Los criterios de exclusión fueron: (i) antecedentes de alergia a MC basados en yodo o azotemia (insuficiencia renal), (ii) historial de estenosis u oclusión de las venas subclavia, braquicefálica o cava superior, y (iii) embarazo o sospecha de embarazo. La edad de las mujeres que aceptaron participar en el protocolo osciló entre 34 y 83 años (54 años en promedio).

Para cada paciente se realizó un estudio imagenológico (aplicación de CEDM temporal a energía dual, ver Tabla 4.2) y el diagnóstico de la lesión a partir de una biopsia. El formalismo de sustracción propuesto en este trabajo se aplicó a 20 pacientes; 6 de las 26 pacientes participantes fueron eliminadas de la muestra, debido a que las imágenes se adquirieron en condiciones distintas a las que se indican en el protocolo (ver la Sección 4.1.2 en este capítulo). Las máscaras de BE de estas 20 pacientes se usaron para obtener el parámetro \bar{g}_r (ver ecuación 3.2 del Capítulo 3).

Tabla 4.1: Cronograma de adquisición de imágenes para el estudio de repetibilidad de la respuesta del detector.

Serie	No. de imágenes	Tiempo en que se adquirieron las imágenes (min)	Espesor de PMMA (cm)
1	4	0, 1, 2, 4	3.0
2	4	0, 1, 2, 4	3.0
3	4	0, 1, 2, 4	4.5
4	4	0, 1, 2, 4	4.5

4.1.1. Caracterización del mastógrafo

Repetibilidad de la respuesta del detector

Tal como se discute en la Sección 3.1.2 del Capítulo 3, es necesario caracterizar la respuesta de un detector antes de utilizarlo en aplicaciones de CEDM. Por ello, fue necesario realizar un estudio de repetibilidad similar al descrito también en dicha sección, para el equipo con el que se adquirieron las imágenes clínicas (Senographe DS). La Tabla 4.1 muestra el cronograma de adquisición en este caso.

Se observó que, en promedio, la variación del VMP relativa a la desviación estándar (ecuación 3.1) fue de 0.07. Además, estos valores estuvieron siempre por debajo de 0.13, por lo que se consideró que las variaciones del VMP en una ROI arbitraria no son significativas con respecto al ruido asociado al detector.

Calibración del VP

El uso de la matriz h_{int} en la ponderación por glandularidad hizo necesario obtener una calibración entre el VP y la señal de salida del detector del Senographe DS (ecuaciones 2.16 y 2.17). Lo anterior se logró mediante dos procedimientos: por un lado, se adquirieron imágenes crudas de bloques de PMMA de distintos espesores, con espectros de BE similares a los que se utilizaron en la implementación de DET. De estas imágenes se obtuvo el VMP en una ROI de 100×100 píxeles, lo suficientemente alejada de los bordes del bloque como para considerar una señal homogénea. Por otro lado, se calculó la señal de salida del detector (S) al adquirir las imágenes antes mencionadas, según el formalismo de Lemacks et al. [52]. Al graficar el VMP contra S se observa una relación lineal (Figura 4.1), de cuyo ajuste se obtiene que:

$$\text{VMP} = (6.38 \times 10^{-7}) S + 82.84. \quad (4.1)$$

De acuerdo a la ecuación 2.18, para calcular S se debe conocer la exposición a la entrada de la mama, el espectro de rayos X con el que se adquiere la imagen y los coeficientes de atenuación de los objetos irradiados. Esto último se obtuvo a partir de valores tabulados [47], mientras que el espectro de rayos X se modeló según la interpolación polinómica de Boone et al. [72]. La exposición a la entrada de la mama se determinó a partir del rendimiento del tubo de rayos X, el cual se caracterizó como se describe a continuación.

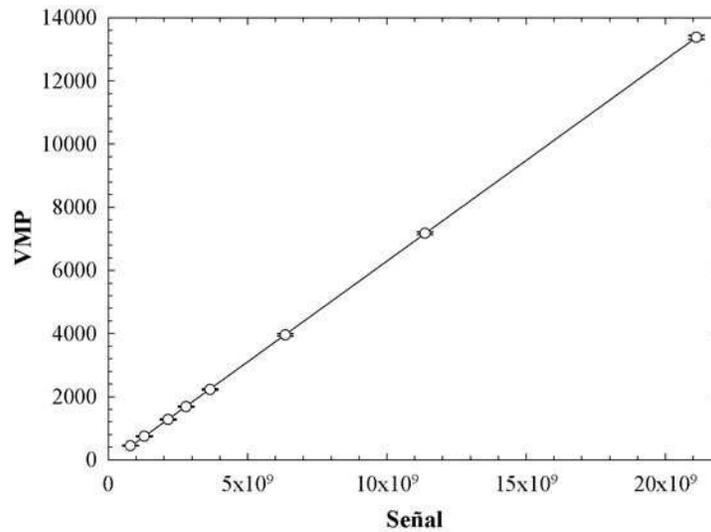


Figura 4.1: Calibración del VMP como función de la señal de salida del detector, calculada según Lemacks et al. [52], para una exposición de 1 R (1.02 mGy de kerma en aire).

Rendimiento del tubo de rayos X

El rendimiento del tubo se entiende como la relación entre la exposición (X) a la entrada de la mama y la carga en la mancha focal (mAs). En este caso, se obtuvo a partir de medidas con cámara de ionización (CI); se usó una CI de tipo plano-paralela, RadCal modelo 2026C, para determinar la exposición debida al espectro de BE usado en DET, variando el mAs. Las medidas fueron realizadas de acuerdo al montaje que se muestra en la Figura 4.2: la CI se centró en la dirección L-R (según el marco de referencia de la Figura), se separó 6 cm del borde del detector en G (borde torácico para imágenes clínicas) y se alejó 4.5 cm del chasis en Z. Entre la CI y el chasis se colocó una placa de plomo, para evitar la formación de una imagen remanente.

Los valores obtenidos se muestran en la Figura 4.3, de cuyo ajuste lineal se determinó que:

$$X(R) = (0.019954) \text{ mAs} + 0.002. \quad (4.2)$$

Nótese que este ajuste sólo es válido si la superficie de entrada del haz a la mama, tras la compresión, se encuentra a 4.5 cm del chasis del detector. Por ello, los valores de exposición fueron corregidos con factores de tipo $1/r^2$, dependiendo del grosor de la mama de cada paciente.

4.1.2. Adquisición de imágenes

Se obtuvieron imágenes mamográficas de las pacientes en proyección CC, con un equipo Senographe DS, siguiendo un protocolo similar al que se describe en la Sección 3.1.3 del Capítulo 3. Dos imágenes máscara se adquirieron antes de la administración del MC, empleando combinaciones ánodo/filtro de Rh/Rh a 34 kV (máscara de BE), y a 48 kV con filtraje externo de 5 mm de Al (máscara de AE). Tras la administración del

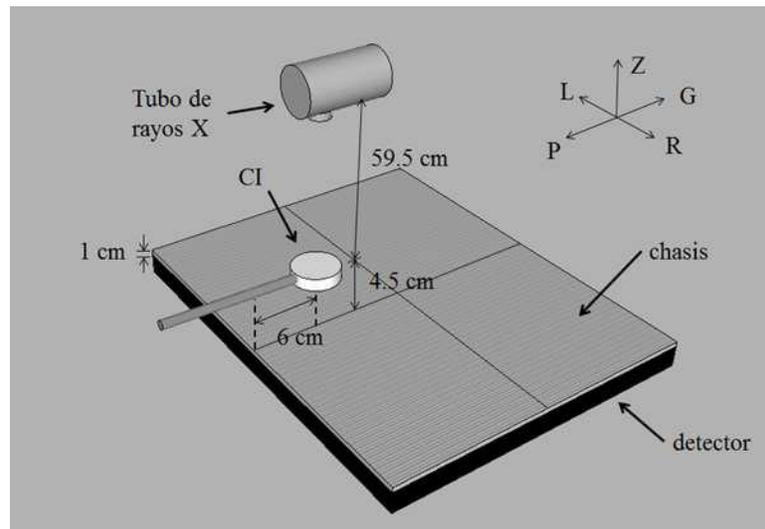


Figura 4.2: Arreglo experimental para medir la exposición debida al espectro de BE usado en DET, variando el mAs.

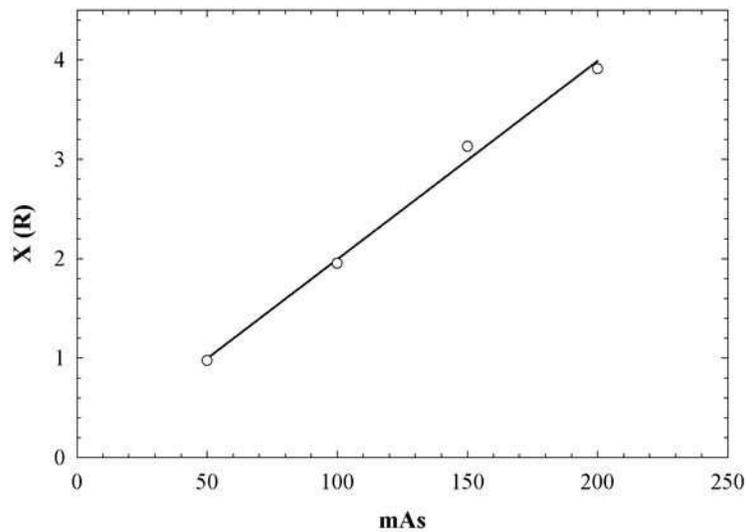


Figura 4.3: Calibración de la exposición (X) a la entrada de la mama como función del mAs, para un espectro de Rh/Rh a 34 kV (BE).

Tabla 4.2: Secuencia de adquisición de imágenes usada en la aplicación clínica de DET. Los parámetros radiológicos se obtuvieron de un protocolo optimizado [4, 6, 55].

Tiempo (min)	Tipo de imagen	Ánodo/filtro	kV	mAs
-2	Máscara de BE	Rh/Rh	34	Entre 27 y 89*
-1	Máscara de AE	Rh/Rh + 5 mm Al	48	180
0	Administración del MC			
1	Imagen con MC	Rh/Rh + 5 mm Al	48	180
2	Imagen con MC	Rh/Rh + 5 mm Al	48	180
3	Imagen con MC	Rh/Rh + 5 mm Al	48	180
5	Imagen con MC	Rh/Rh + 5 mm Al	48	180

*dependiendo de la glandularidad y el espesor de la mama [6].

MC, se adquirieron cuatro imágenes con los mismos parámetros que la máscara de AE (Tabla 4.2), a 1, 2, 3 y 5 min aproximadamente. Cabe mencionar que en toda la serie se mantuvo la misma compresión (~ 5 daN).

A cada paciente se le inyectaron 100 ml de un MC a base de yodo (Optiray 300, 300 mg I/cm³, Mallinckrodt, St. Louis, MO); se canalizó la vena antecubital del brazo contralateral a la mama con lesión, y se administró el MC a una velocidad de 4 ml/s, usando un sistema mecánico de inyección.

A pesar de que la compresión restringe el movimiento del paciente, en algunos casos el desplazamiento entre imágenes de una misma secuencia es crítico. Por ello, se colocaron de 3 a 4 balines en los bordes de la mama antes del estudio; estas referencias radio-opacas fueron usadas para aplicar un algoritmo de registro de imágenes (como se menciona a continuación).

4.1.3. Procesamiento de imágenes

Primero, las imágenes “para procesado” de cada paciente fueron alineadas con respecto a la máscara de BE, con un algoritmo de *mínimos cuadrados móviles* (MLS, por sus siglas en inglés) [73]; se usaron las marcas radio-opacas como referencia. Después, las imágenes alineadas fueron convertidas a matrices tipo *float* y se les aplicó un filtro tipo *median* de 10×10 píxeles. Finalmente, se obtuvieron imágenes restadas de tipo DET (ecuación 2.9), DETm (ecuación 2.10) y SET (ecuación 2.10 cuando $Q_A = Q_B$ y $\alpha_{i,j} = 1 \forall i, j$), con y sin énfasis del contraste (ecuaciones 2.13 y 2.15). En el caso de DET, las ROI usadas para obtener la señal de referencia y para calcular α fueron seleccionadas por un radiólogo, según se explica en la siguiente subsección. Además, se aplicó un corrimiento a los VP de las imágenes restadas (aditivo y lineal), de tal forma que el VP mínimo siempre fuera 0.

4.1.4. Selección de ROI

Para cada paciente, tres ROI fueron seleccionadas por un radiólogo: tejido adiposo, tejido glandular sano y lesión, todas mayores a 1000 píxeles [se muestra un ejemplo en la Figura 4.4(a)]. La ROI adiposa y la glandular se seleccionaron en la máscara de

BE, mientras que la ROI de lesión se localizó con ayuda de imágenes restadas –de tipo DETm y DETm-PostE– correspondientes a tres minutos post-inyección.

4.1.5. Análisis de imágenes

El realce en la visualización de las lesiones –tras la sustracción– se cuantificó de forma relativa al realce del tejido glandular sano (que también capta yodo), de acuerdo con el contraste de Weber:

$$C_W = \frac{L - G}{G}, \quad (4.3)$$

donde L y G son los VMP en ROI de lesión y tejido glandular sano, respectivamente, calculados para cada una de las imágenes restadas. En lo que se refiere a la dinámica de la captación del MC (discutida en la Sección 4.3.2), se obtuvieron curvas de realce para las imágenes restadas con DETm a partir de dos métricas: (i) contraste de Weber y (ii) VMP en la ROI de lesión. Tanto la cuantificación como el procesamiento de las imágenes se automatizó en MATLAB, excepto por la alineación con los balines, que se realizó mediante un *plugin* de ImageJ.

4.2. Resultados

4.2.1. Desempeño de la propuesta

La Figura 4.4 ilustra el procesamiento de imágenes para una paciente típica. Las figuras 4.4(a) a 4.4(c) son imágenes “para presentación”, se despliega la máscara de BE, la máscara de AE y una imagen con MC tres minutos post-inyección, en ese orden. Las figuras 4.4(d) y 4.4(e) son las matrices α y \mathbf{W} , respectivamente. Las figuras 4.4(f) a 4.4(k) corresponden a imágenes restadas, tres minutos después de la administración del MC, de tipo DET, DETm, SET, DETm-PreE, DETm-PostE y SET-PostE, en ese orden. En el caso de DET, el fondo ha sido suprimido de forma considerable y la lesión puede visualizarse con cierta claridad ($C_W = 0.06$), sin embargo, en DETm, el contraste de la lesión es mucho mayor ($C_W = 0.57$). Hay coincidencia entre el contraste para DETm, SET y DETm-PreE, así como entre DETm-PostE y SET-PostE (dentro de un 3 %); en estas dos últimas, el ruido anatómico ha sido ponderado por glandularidad, por lo que prácticamente es imperceptible. Estas características son comunes a todos los casos clínicos analizados, con ciertas diferencias en los valores cuantitativos, dependiendo de la magnitud de la captación del MC.

En términos cuantitativos, la Figura 4.5 reúne los valores de C_W , tres minutos post-inyección para todos los pacientes considerados en el estudio. Se confirma que DETm aumenta el valor del contraste en comparación con DET [~ 5 veces, Figura 4.5(a)], además, se observa que el énfasis del contraste post-sustracción optimiza la visualización de las lesiones [$C_W \sim 4$ veces mayor que DETm, Figura 4.5(b)]. Puede verse también que la coincidencia entre SET, DETm y DETm-PreE está dentro de 9 % en promedio, mientras que la coincidencia entre SET-PostE y DETm-PostE está dentro de 5 %, aproximadamente; estos valores son comparables a la incertidumbre de C_W (~ 5 %).

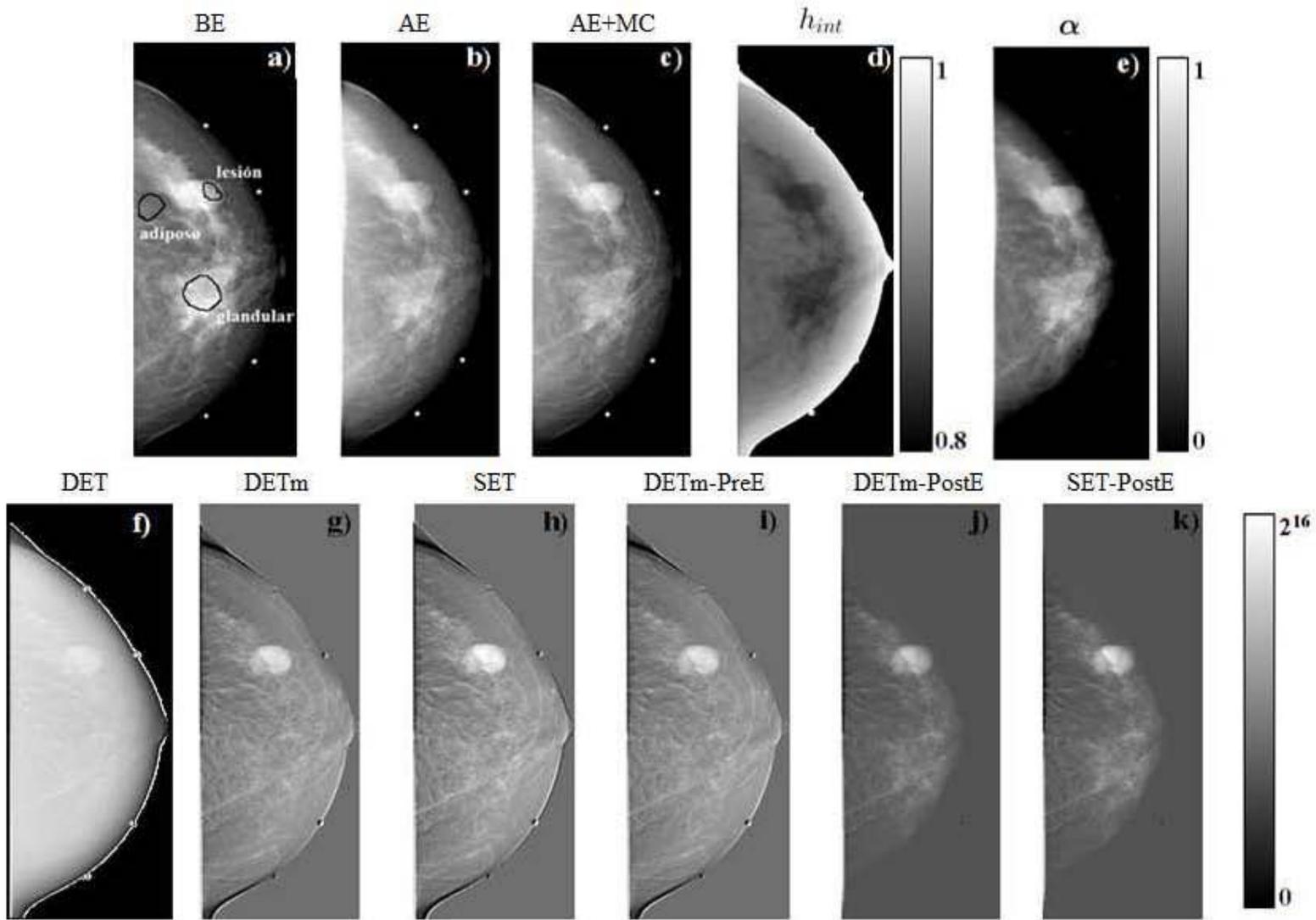


Figura 4.4: Imágenes de una paciente típica. (a) y (b) son las máscaras de BE y AE, respectivamente. (c) es una imagen de AE con MC, 3 min post-inyección. (d) y (e) son las matrices α y \mathbf{W} , respectivamente. Las imágenes (f) a (k) corresponden a restas de tipo DET, DETm, SET, DETm-PreE, DETm-PostE y SET-PostE, 3 min después de la administración del MC, en ese orden. En (a) se muestran ROI seleccionadas por un radiólogo. La escala de gris que va de 0 a 2^{16} representa el VP tras la normalización para las imágenes restadas; (d) y (e) muestran su propia escala de gris.

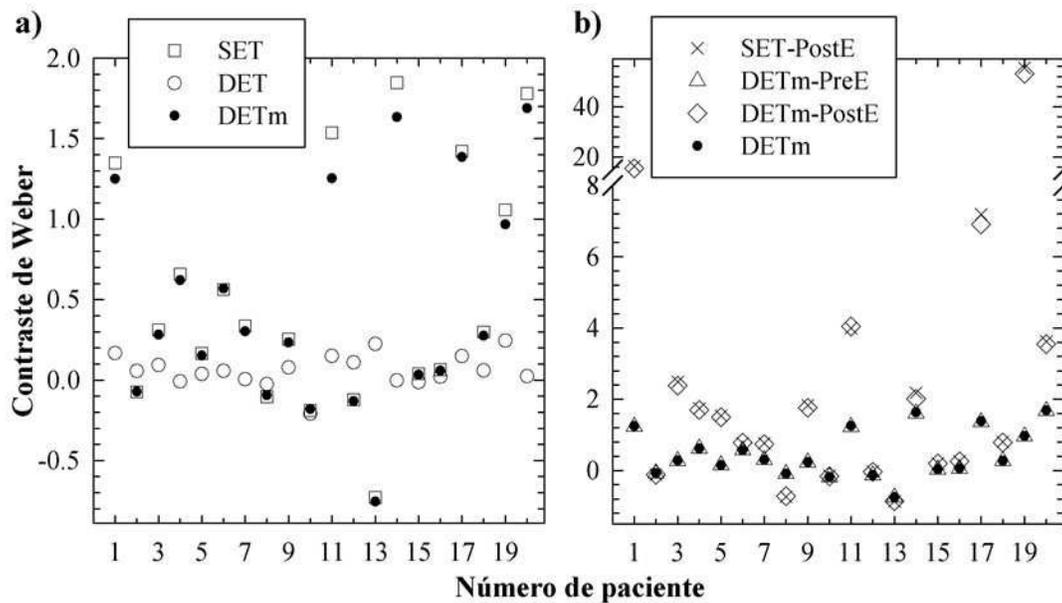


Figura 4.5: Contraste de Weber entre lesión y tejido glandular sano, a los tres minutos post-inyección, para todas las pacientes consideradas en el análisis de resultados. (a) muestra valores para SET, DET y DETm; (b) muestra valores para DETm-PreE, DETm-PostE y SET-PostE. La incertidumbre de los datos cae dentro del 5 %.

Todo lo anterior es consistente con los resultados para la validación del método con maniquí (que se reportan en la Sección 3.2 del Capítulo 3).

Cabe mencionar que la incertidumbre de C_W se obtuvo a partir de los experimentos con maniquí; se calculó el contraste de Weber para distintos pozos con la misma concentración de MC, y se determinó la desviación estándar porcentual. En todos los casos, esta fue menor o del orden de 5 %.

4.2.2. Curvas de realce

Se obtuvieron curvas de realce, para las dos métricas ensayadas, similares a las reportadas por Dromain et al. [10] (ver Figura 1.7 de esta tesis). La Tabla 4.3 muestra la clasificación de estas curvas y la magnitud del realce 3 min post-inyección (\hat{L} es el VMP en la ROI de lesión normalizado por el VP máximo de la imagen restada). También se incluye una columna con el diagnóstico de las lesiones (M = maligna y B = benigna). En cuatro casos, el contraste de Weber no fue significativamente mayor que cero en ningún momento ($|C_W| < 0.1$), a esto se le denominó curva tipo 5. Las figuras 4.7 y 4.6 muestran histogramas que condensan la clasificación de la Tabla 4.3. En el Apéndice C puede observarse la curva de realce asociada a C_W , para cada paciente, así como algunas imágenes que ilustran el resultado de la sustracción.

Tabla 4.3: Clasificación de las curvas de realce para las pacientes consideradas en el estudio. Se incluyen valores de realce en lesión (\hat{L}) y en contraste (C_W), 3 min post-inyección.

Paciente	\hat{L} ($t = 3$ min)	Tipo de curva en lesión (\hat{L})	C_W ($t = 3$ min)	Tipo de curva en contraste (C_W)	Diagnóstico
1	0.4596	3	1.2509	1	M
2	0.0060	3	-0.0712	5	B
3	0.4611	2	0.2819	2	M
4	0.0029	2	0.6205	2	B
5	0.6190	2	0.1528	1	M
6	0.7658	2	0.5687	1	B
7	0.3897	1	0.3032	3	B
8	0.5183	1	-0.0934	5	M
9	0.7206	2	0.2338	3	M
10	0.2502	1	-0.1793	4	M
11	0.0120	2	1.2535	2	B
12	0.0026	2	-0.1313	4	M
13	0.2142	1	-0.7549	4	M
14	0.1473	2	1.6345	1	M
15	0.4176	1	0.0338	5	B
16	0.0181	2	0.0585	5	B
17	0.8470	2	1.3858	2	B
18	0.7850	2	0.2755	1	M
19	0.0106	2	0.9677	1	M
20	0.4017	1	1.6889	1	M

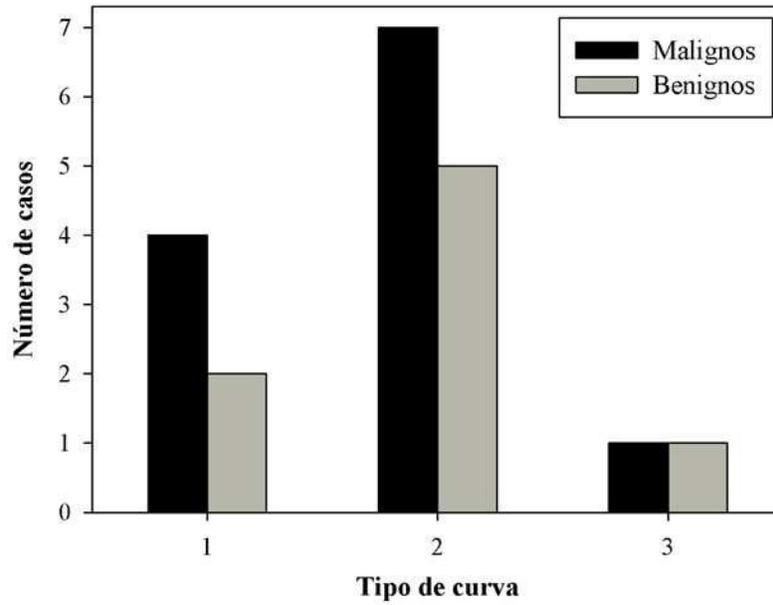


Figura 4.6: Histograma de frecuencias asociado al tipo de curva de realce (considerando \hat{L} como métrica del realce). Los datos se encuentran subclasificados en términos de malignidad y benignidad.

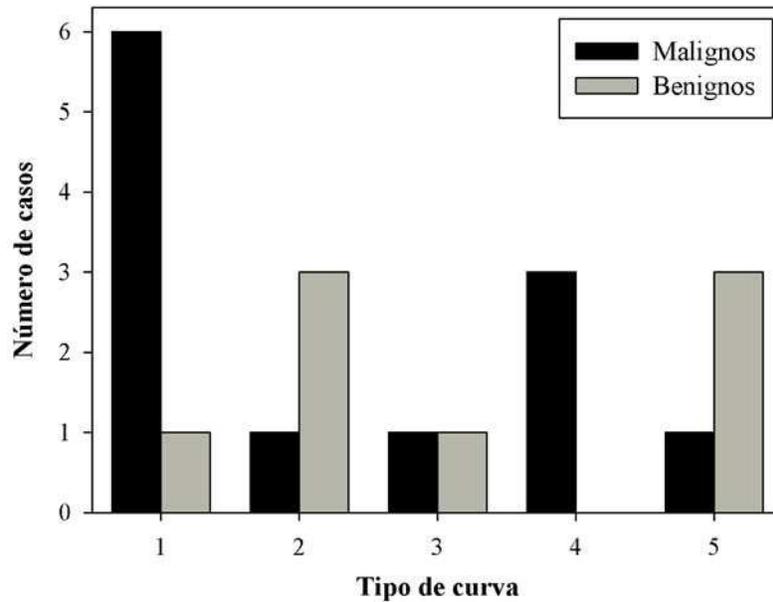


Figura 4.7: Histograma de frecuencias asociado al tipo de curva de realce (considerando C_W como métrica del realce). Los datos se encuentran subclasificados en términos de malignidad y benignidad.

4.3. Discusión

4.3.1. Desempeño de la propuesta

La aplicación clínica del formalismo DETm da resultados consistentes con los experimentos con maniquí; hay un aumento considerable en el contraste de las lesiones, con respecto de DET, y se observa coincidencia cuantitativa con SET. Además, el énfasis del contraste post-sustracción optimiza la visualización de las regiones yodadas. La nitidez de las lesiones también es mayor en DETm y en DETm-PostE, en comparación con DET, debido posiblemente a la reducción del ruido anatómico. Debe recalarse que DETm elimina posibles ambigüedades debidas a la selección de ROI; sólo la cuantificación de la captación de yodo requiere que el radiólogo identifique la lesión y el tejido glandular sano.

Lo anterior motiva adecuar y extender el enfoque matricial a DE (no-temporal) en el futuro. La robustez cuantitativa que aportaría el uso de una matriz α en DE haría que la elección entre modalidades temporales (SET o DET) y no temporales (DE) se reduzca a la evaluación de ventajas diagnósticas y dosis impartida al paciente, sin que entre en juego la calidad de imagen.

4.3.2. Curvas de realce

Las curvas de realce se obtuvieron solamente para DETm, dado su carácter cuantitativo; DETm-PostE optimiza la visualización de regiones yodadas, pero se basa en una ponderación heterogénea, independiente de la física de la formación de la imagen, por lo que la información cuantitativa se ve comprometida (discutido en la Sección 3.3 del Capítulo 3).

En las figuras 4.7 y 4.6 se observa que las dos clasificaciones de curvas de realce que se reportan difieren entre sí; al usar como métrica el valor de \hat{L} , la distribución de curvas de realce es similar para casos malignos y benignos, siendo dominante la captación seguida por saturación (curva tipo 2). La métrica basada en C_W muestra una clara diferencia entre lesiones malignas y benignas. Estas discrepancias pueden deberse a que la CEDM preserva el carácter proyectivo de la mamografía convencional, es decir, el VP en una región identificada como “lesión” no sólo correspondería a la señal post-sustracción de la lesión, sino a la del tejido glandular sano superpuesto (una discusión similar puede consultarse en [9]).

Por lo anterior, se consideró que el contraste de Weber sería la métrica más adecuada; la diferencia entre los VMP de lesión y tejido glandular reduce el efecto de la superposición de tejidos, mientras que la normalización por el VMP de tejido glandular permite referir el realce de la lesión a un valor que se considera “normal”. No obstante, \hat{L} podría resultar útil para identificar casos en los que un alto valor de C_W se debe a que G es muy cercano a cero, y no a una captación alta (e.g. paciente 11).

El análisis preliminar de las curvas de realce, considerando como métrica el contraste de Weber, sugiere que la curva tipo 1 es la más frecuente en caso de malignidad; la mitad de las lesiones malignas de la muestra esta asociada a este tipo de realce. Lo anterior concuerda con la tendencia observada en MRI, donde el realce seguido por

lavado (curva tipo 1) es predominante y se observa entre el 45 y 50 % de los casos malignos [46]. También debe notarse que no hay casos benignos con curva de realce tipo 4. En suma, el 75 % de las lesiones malignas esta asociado a curvas de tipo 1 o 4.

La curva tipo 4 implica, dada la definición matemática de C_W (ecuación 4.3), que el tejido glandular sano capta MC en mayor cantidad que la lesión, lo que podría deberse a necrosis en la zona tumoral. A su vez, la necrosis es evidencia histológica de malignidad para algunas lesiones de la mama [36]. Esto podría explicar la ausencia de lesiones benignas con curva tipo 4. Un estudio paralelo, que trata de asociar los hallazgos imagenológicos con el grado de angiogénesis de las lesiones (cuantificado en términos de densidad intratumoral de microvasos), se está llevando a cabo en colaboración con el del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI).

La búsqueda de una correlación entre las curvas de realce y el diagnóstico de la lesión supera los objetivos de esta tesis. El análisis preliminar de las curvas de realce que aquí se presenta muestra una aplicación clínica del formalismo de resta propuesto, y sus alcances clínicos inmediatos. Análisis futuros deberán considerar otro tipo de variables.

4.3.3. Dosis

La DGP que implica la aplicación de este protocolo en su totalidad es de aproximadamente 6 mGy, considerando una mama estándar (5.3 cm de grosor tras la compresión y 29 % de glandularidad). Si bien esta dosis es alta en comparación con la dosis que implica la adquisición de una imagen mamográfica convencional (~ 1 mGy), es similar al límite establecido por la NOM-041-SSA2-2011 para un estudio completo de escrutinio (dos proyecciones por mama, 3 mGy en cada una) [35]. Además, por sus características, esta técnica sólo se aplicaría en casos que ameriten un estudio adicional a la mamografía de escrutinio, y por lo tanto no estaría sujeta a valores límite de dosis.

Conclusiones

En este trabajo se propuso un formalismo de resta de imágenes para CEDM temporal a energía dual, basado en ponderación pixel-a-pixel (denominado DETm), que considera la estructura compleja de la mama y en consecuencia (i) compensa de forma correcta los cambios del VP debidos a la adquisición a energía dual, (ii) evita posibles inconsistencias debidas a la selección de ROI y (iii) da carácter cuantitativo a la técnica. También se propuso una matriz de ponderación, basada en la composición glandular de la mama, que optimiza la visualización de regiones yodadas en las imágenes mamográficas restadas (para mamas con glandularidad moderada).

Las tendencias observadas en la aplicación clínica del nuevo formalismo a una muestra pequeña de pacientes (en términos de curvas de realce), sugieren que la CEDM temporal debe considerarse como una herramienta complementaria a la mamografía convencional, con potencial para incrementar su calidad diagnóstica. Esta conclusión preliminar debe ser confirmada. Los resultados definitivos deberán considerar la densidad intratumoral de microvasos (colaboración con el Hospital de Oncología del CMN SXXI) y, posiblemente, otro tipo de variables como la forma y el tamaño de la lesión.

Apéndice A

Lesiones de la mama

El contenido de este apéndice se basa principalmente en las referencias [19, 25, 36, 37, 74, 75].

A.1. Aspectos clínicos de hallazgos mamográficos anormales

A.1.1. Masas o nódulos

Las masas o nódulos se caracterizan por su forma, sus bordes y su densidad. La forma puede ser redonda, ovalada, segmentada o irregular [Figura A.1(a)]; formas ovaladas o redondas generalmente sugieren benignidad, mientras que una morfología irregular indica mayor probabilidad de malignidad. Los bordes pueden ser descritos como bien delimitados, microsegmentados (con lobulaciones diminutas), indistintos o espiculados [Figura A.1(b)]; los bordes bien delimitados se asocian a una muy baja probabilidad de malignidad ($< 2\%$), mientras que los bordes microsegmentados e indistintos sugieren la posibilidad de malignidad. Una lesión con bordes espiculados se asocia con una muy elevada probabilidad de cáncer, ya que suele representar invasión del estroma.

En cuanto a la densidad (entendida en el sentido radiológico, es decir, las zonas blancas denotan una mayor atenuación de los rayos X), las lesiones hipodensas suelen ser signos de benignidad ya que indican contenido adiposo. Las lesiones malignas generalmente se asocian con una mayor densidad radiológica que el tejido mamario circundante.

A.1.2. Microcalcificaciones

Las μCa se dividen en tres grupos generales: típicamente benignas, indeterminadas y asociadas con mayor probabilidad de malignidad. Las típicamente benignas pueden ser cutáneas, vasculares, en forma de “palomita de maíz”, bastoniformes, redondeadas, en forma de cáscara de huevo o en forma de leche de calcio. Las indeterminadas y las asociadas con mayor probabilidad de malignidad suelen ser amorfas o heterogéneas (Figura A.2).

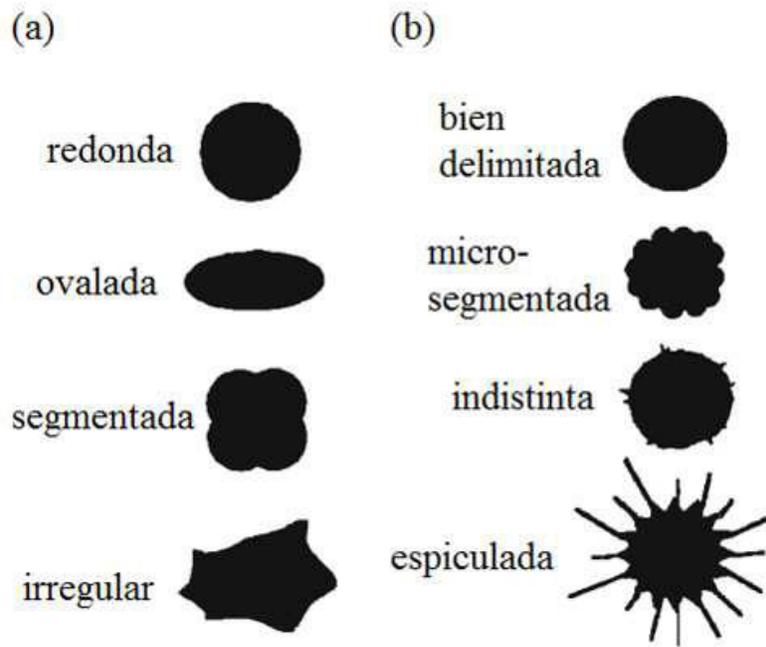


Figura A.1: Clasificación de masas o nódulos (a) por su forma y (b) por sus bordes [76].



Figura A.2: Clasificación de μ Ca por su forma [76]

Las μCa también se clasifican según su distribución; las calcificaciones agrupadas abarcan más de 5 μCa en un área pequeña (menor a 2cm^2) y pueden ser benignas o malignas. En contraste, las calcificaciones regionales abarcan un gran volumen de la mama. Las calcificaciones *lineales* se distribuyen en línea y pueden presentar pequeñas ramificaciones, están asociadas a una mayor probabilidad de malignidad. Por último, las calcificaciones difusas se distribuyen de forma aleatoria y casi siempre son benignas.

A.2. Sistema de clasificación BI-RADS

El ACR ha establecido un sistema de clasificación de hallazgos radiológicos mamaros, conocido como BI-RADS, basado en la probabilidad de malignidad que se deriva de la evaluación morfológica y estructural de una lesión (Sección A.1). Esta clasificación se incluye en la Tabla A.1.

Tabla A.1: Clasificación BI-RADS del ACR para hallazgos mamográficos [37].

Clasificación	Descripción
BI-RADS 0	Estudio técnicamente deficiente o incompleto. Es necesaria la adquisición de imágenes adicionales
BI-RADS 1	Estudio normal o negativo. No se presenta ningún hallazgo que comentar.
BI-RADS 2	Hallazgos inequívocamente benignos
BI-RADS 3	Hallazgos probablemente benignos (riesgo de malignidad $< 2\%$). Se recomienda seguimiento a corto plazo para garantizar la estabilidad de la lesión.
BI-RADS 4	Hallazgos probablemente malignos que no tienen la apariencia clásica de malignidad. Se considera la posibilidad de biopsia. Se subdividen en tres categorías: BI-RADS 4A: baja sospecha de malignidad. BI-RADS 4B: sospecha intermedia de malignidad. BI-RADS 4C: moderada sospecha de malignidad.
BI-RADS 5	Hallazgos con alta probabilidad de malignidad ($> 95\%$). Se recomienda profundizar el diagnóstico. Se requiere biopsia.
BI-RADS 6	Hallazgos confirmados como malignos por biopsia, pero antes de iniciarse un tratamiento.

A.3. Validez de una prueba de diagnóstico

Cuando se estudia una muestra de pacientes, los datos obtenidos permiten clasificar a los sujetos en cuatro grupos, según el resultado de la prueba diagnóstica y el estado real de los pacientes (o en su defecto, el resultado de una prueba de referencia): verdadero positivo (VP), verdadero negativo (VN), falso positivo (FP) y falso negativo (FN). Lo

Tabla A.2: Relación entre el resultado de una prueba diagnóstica y la presencia o ausencia de una enfermedad.

Resultado de la prueba	Diagnóstico verdadero	
	Enfermo	Sano
Positivo	VP	FP
Negativo	FN	VN

anterior se resume en la Tabla A.2. El análisis de la validez de la prueba puede obtenerse calculando los valores de sensibilidad y especificidad.

La sensibilidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo (VP). Se estima como la proporción de pacientes enfermos que obtuvieron un resultado positivo en la prueba diagnóstica, es decir:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (\text{A.1})$$

La especificidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. Se estima como la proporción de pacientes sanos que obtuvieron un resultado negativo en la prueba diagnóstica, es decir:

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (\text{A.2})$$

A.4. Sistema de clasificación TNM

El sistema de etapificación de carcinomas conocido como TNM fue concebido por P. Denoix en 1954. A lo largo de los años se ha ido modificando, siendo la versión más reciente la publicada por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 2010. Las tablas A.3 y A.4 presentan la clasificación TNM actualizada y la etapificación clínica correspondiente.

El tamaño del tumor primario se obtiene con mediciones exteriores sobre la mama o en imágenes mamográficas, y se refiere a la mayor dimensión medida. De existir varios tumores en una misma mama, el valor T se toma del tumor más grande. Por otro lado, los ganglios linfáticos se evalúan mediante palpación. Se debe mencionar que en todos los casos debe existir una confirmación histológica de la enfermedad.

Tabla A.3: Clasificación TNM del CaMa [25].

T	Tumor primario
TX	Tumor primario que no puede ser valorado
T0	No hay signos de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de menos de 2 cm
T2	Tumor de más de 2.0 cm y menos de 5.0 cm
T3	Tumor de más de 5.0 cm
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared costal o piel
N	Metástasis en ganglios linfáticos
NX	Ganglios linfáticos regionales que no pueden ser valorados
N0	Sin metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales móviles
N2	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos o adheridos, o sospecha de metástasis en la cadena mamaria interna, en ausencia de metástasis axilares evidentes
N3	Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales o en ganglios de la cadena mamaria interna, y con ganglios axilares ipsilaterales clínicamente evidentes de metástasis, o en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin evidencia de metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna
M	Metástasis distantes
MX	Metástasis distantes pero que no pueden ser valoradas
M0	Sin evidencia de metástasis distantes
M1	Metástasis distantes

Tabla A.4: Etapificación del CaMa [25].

Etapa	Clasificación TNM		
I	Tis	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Apéndice B

El equipo Senographe de GE

En este trabajo se utilizaron dos mastógrafos de GE, el equipo Senographe 2000D (en el IF-UNAM) y el equipo Senographe DS (en el INCAN), ambos se muestran en la Figura B.1. Estos equipos están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos [Food and Drug Administration (FDA)] y tienen las mismas características, su diferencia reside en las dimensiones del cristal centellador.

Los equipos Senographe cuentan con dos ánodos giratorios para la producción de rayos X: molibdeno (dopado con vanadio) y rodio. Disponen de dos tamaños de mancha focal: 0.3 y 0.1 mm, utilizándose la más pequeña para magnificaciones. Además, cuentan con dos filtros: uno de molibdeno de $30\ \mu\text{m}$ de grosor y otro de rodio de $25\ \mu\text{m}$. El intervalo de voltajes de aceleración y cargas aplicables es de 22 a 49 kV y de 4 a 500 mAs respectivamente.

El sistema de detección de rayos X es indirecto, consiste en un cristal de CsI:Tl con una capa de fotodiodos de a-Si y un circuito lector de transistores de película delgada (TFT, por sus siglas en inglés), tiene una superficie de $19\times 23\ \text{cm}^2$ y un tamaño de pixel de $100\ \mu\text{m}$. El cristal centellador crece en columnas (Figura B.2), asemejándose a un arreglo de fibras ópticas. En comparación con el Senographe 2000D, el centellador del Senographe DS es más grueso, por lo que su eficiencia cuántica es mayor. Sin embargo, el compromiso entre el espesor del cristal de centelleo y la resolución espacial del detector hace indispensable que las señales de salida sean post-procesadas con un algoritmo conocido como *fine view*, con el que la resolución espacial del sistema no se ve afectada.

Los equipos de mamografía digital de GE producen dos archivos de salida por cada disparo: uno denominado “para procesado” (crudas) y el otro “para presentación” (procesadas), ambos en formato DICOM. El archivo “para procesado” corresponde a la señal de salida tal como se obtiene del detector (imagen cruda), tras unas cuantas correcciones indispensables, por ejemplo por *efecto talón*. Por su lado, el archivo “para presentación” corresponde a una imagen procesada con una serie de algoritmos que la vuelven óptima para ser visualizada por el radiólogo, pero que le quita su carácter cuantitativo. Para más información se recomienda visitar el sitio web del fabricante [77].

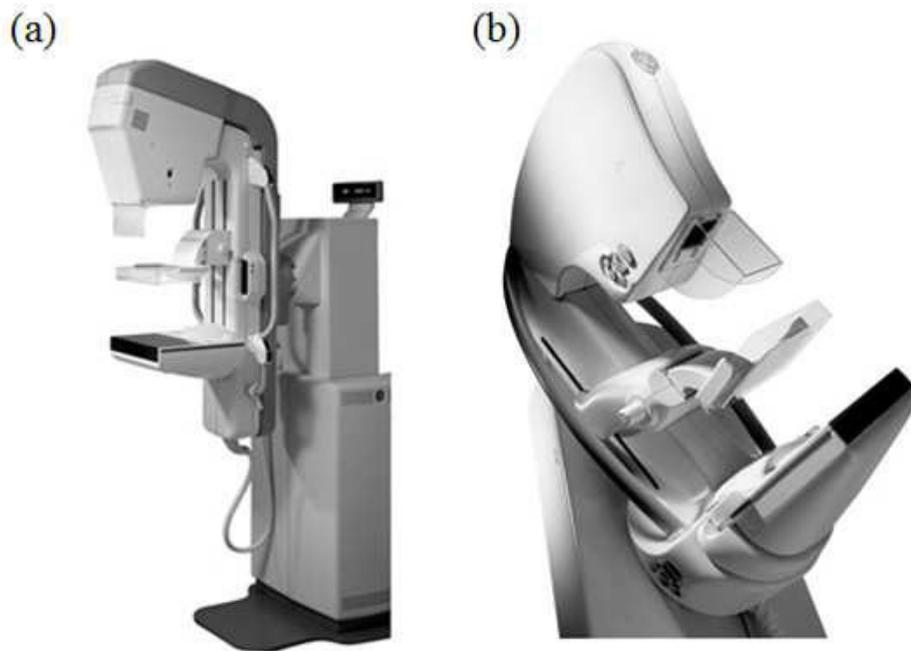


Figura B.1: (a) Equipo Senographe 2000D. (b) Equipo Senographe DS [77].

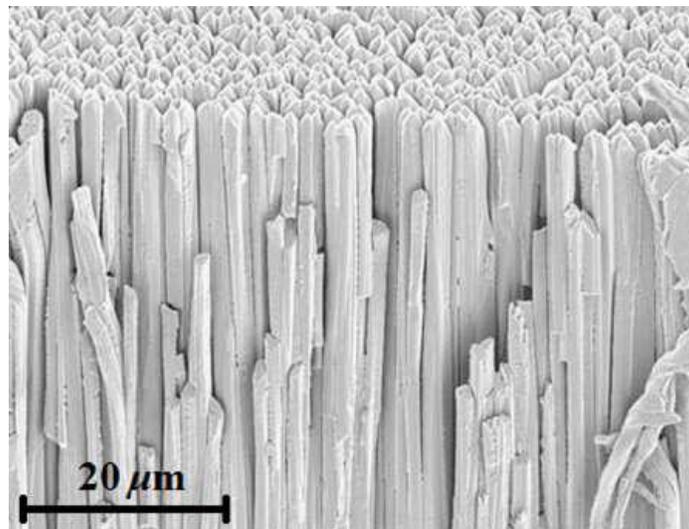


Figura B.2: Estructura de un centellador de CsI:Tl que crece en columnas (imagen obtenida con microscopía electrónica) [78].

Apéndice C

Restas y curvas de realce

A continuación se muestran 20 figuras (C.1 a C.20), una por cada paciente considerada en el análisis de resultados, en las que se observa lo siguiente: la máscara de BE “para presentación”, la curva de realce para DETm e imágenes restadas (autonormalizadas a su VP máximo) con DETm y DETm-PostE, 3 minutos post-inyección, respectivamente. La incertidumbre de los puntos de la curva de realce cae dentro del 5 %.

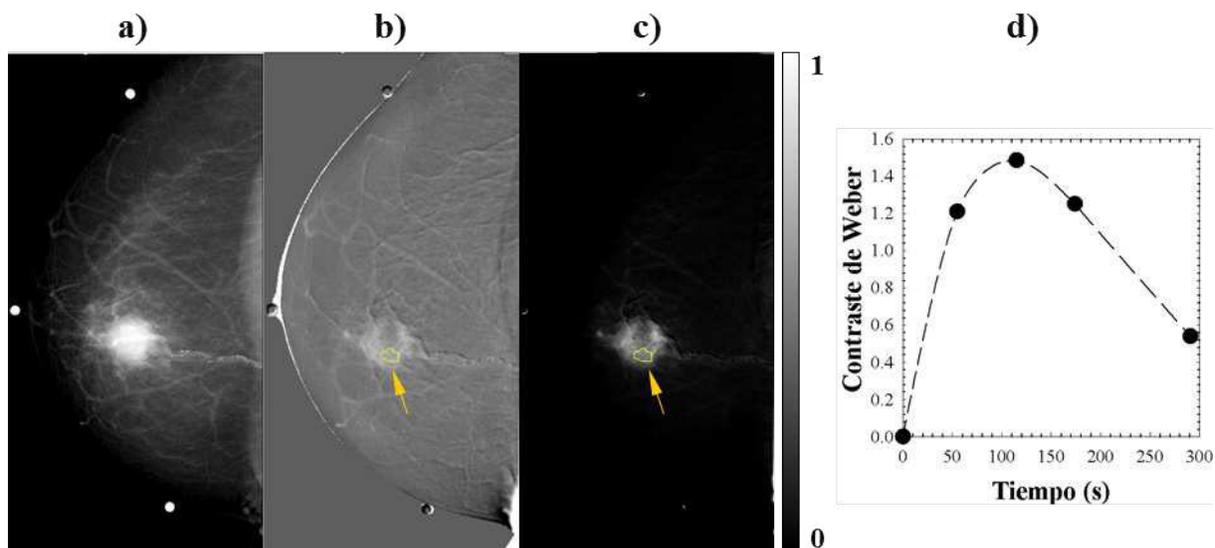


Figura C.1: Imágenes del paciente 1. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 1). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

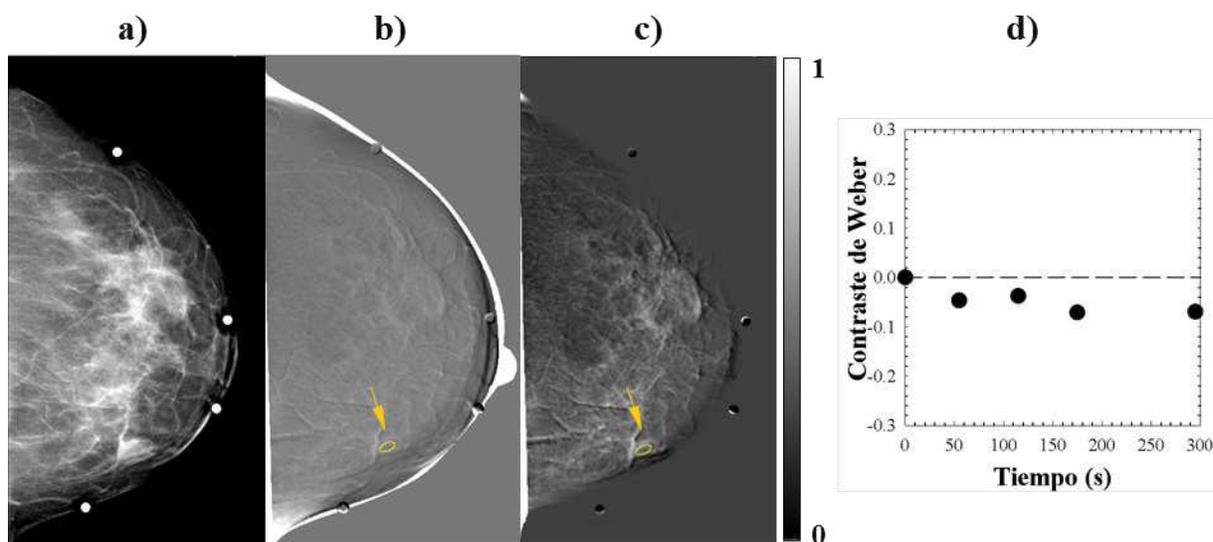


Figura C.2: Imágenes del paciente 2. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 5). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

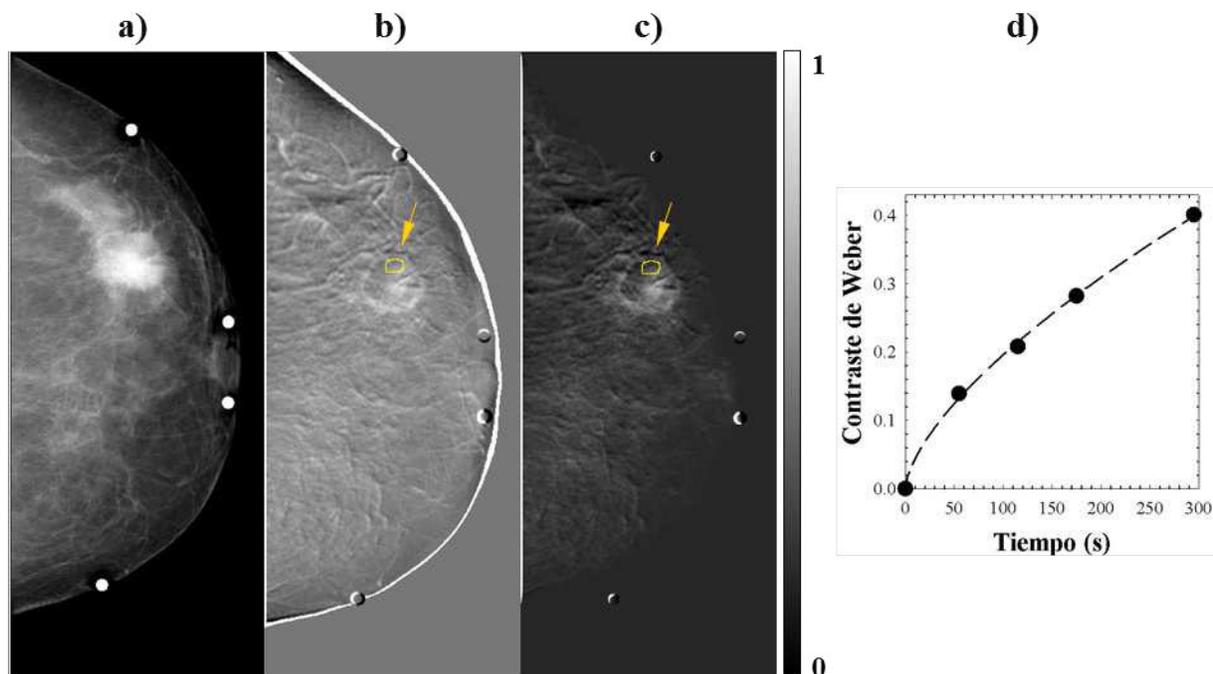


Figura C.3: Imágenes del paciente 3. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 2). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

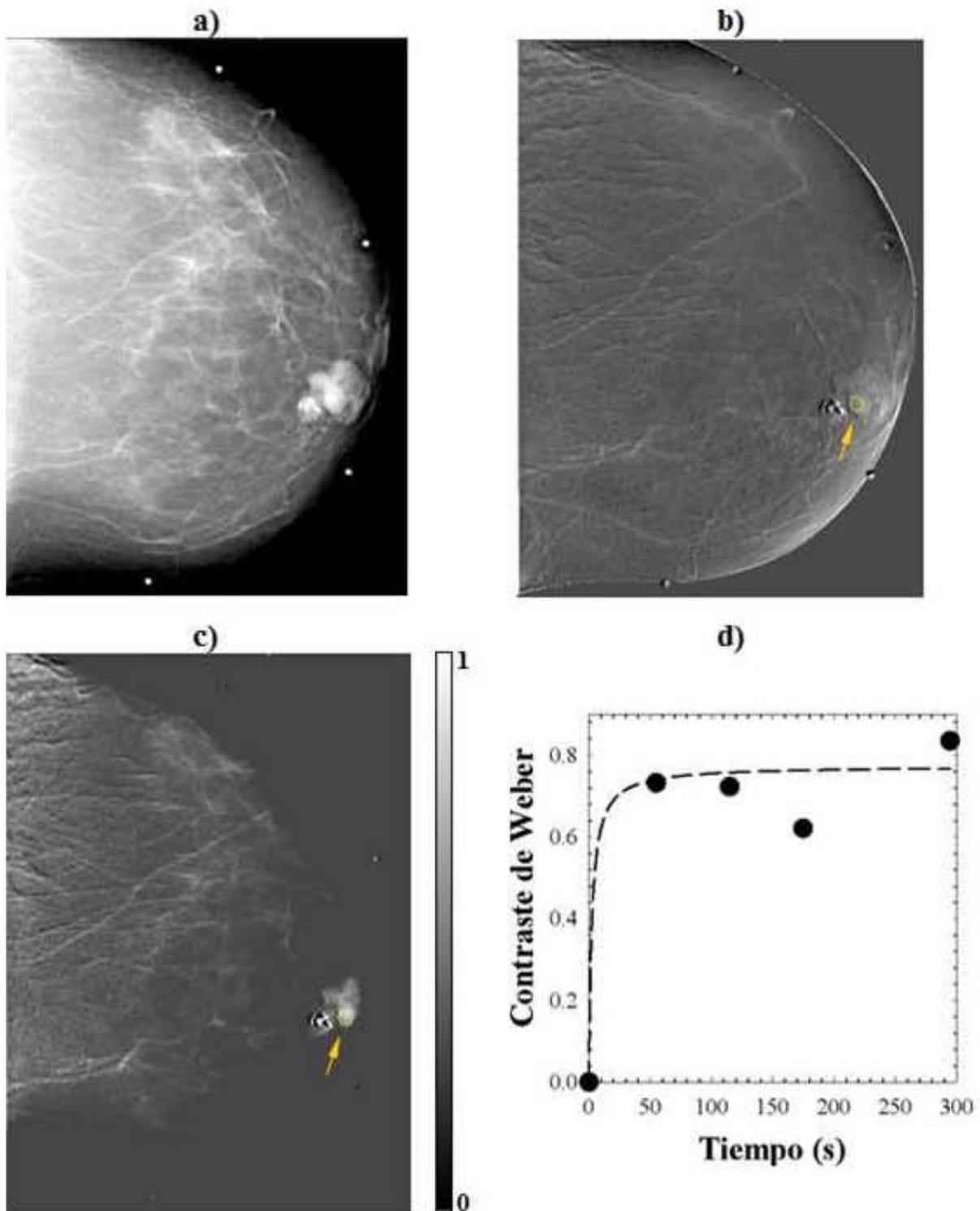


Figura C.4: Imágenes del paciente 4. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 2). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

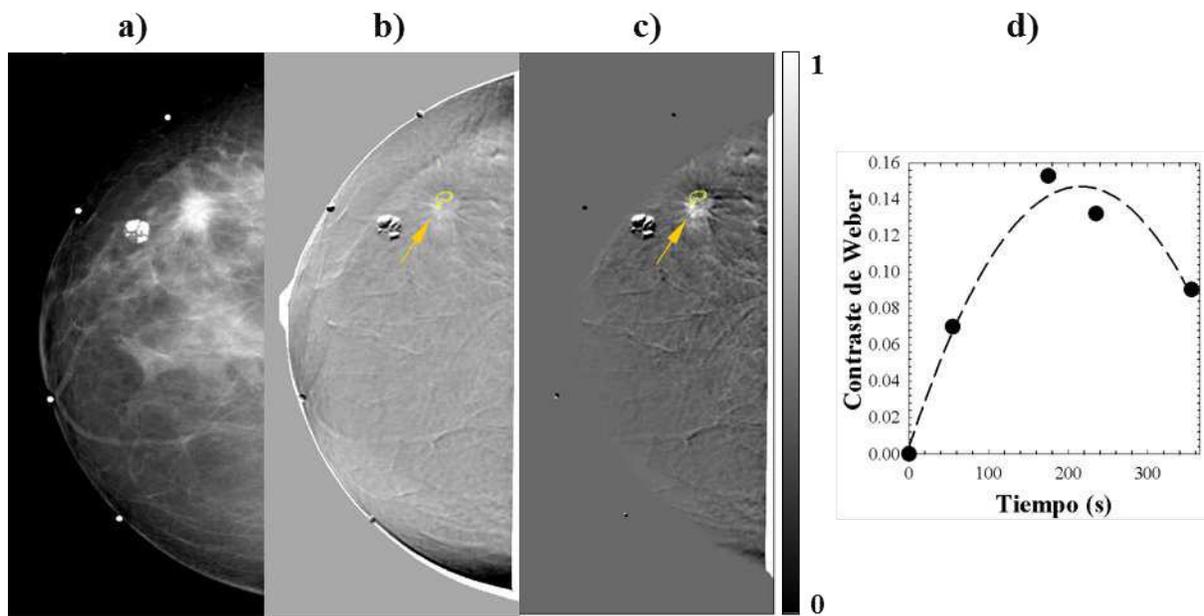


Figura C.5: Imágenes del paciente 5. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 1). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

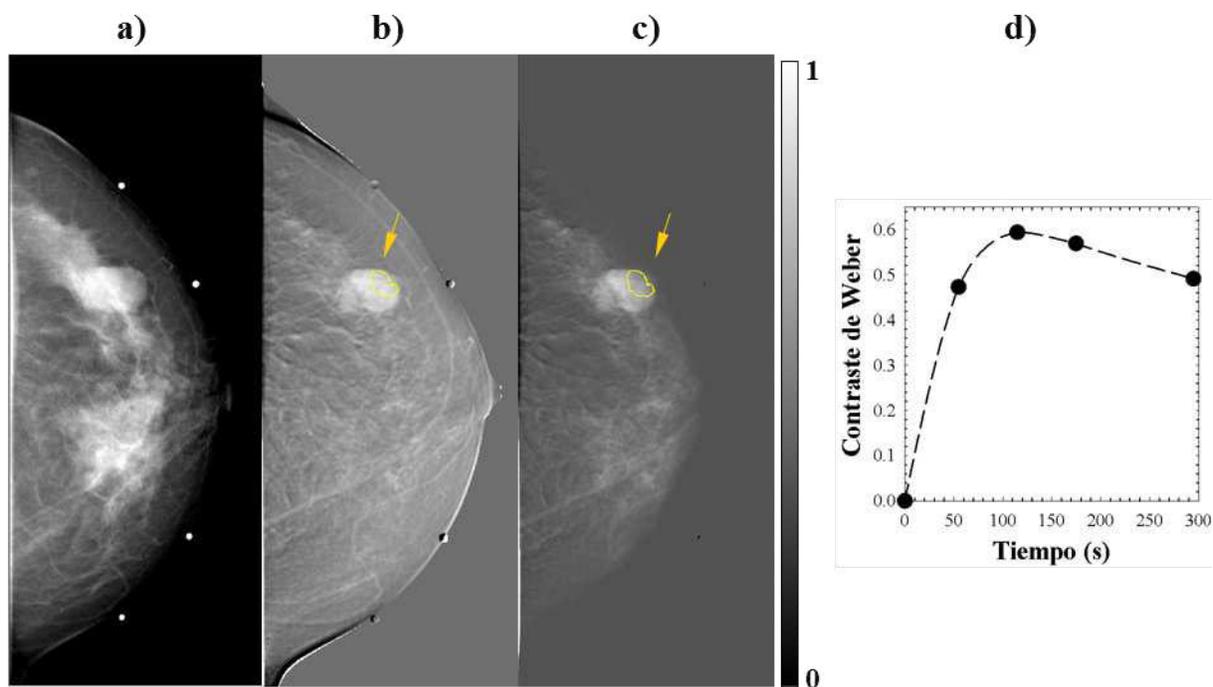


Figura C.6: Imágenes del paciente 6. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 1). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

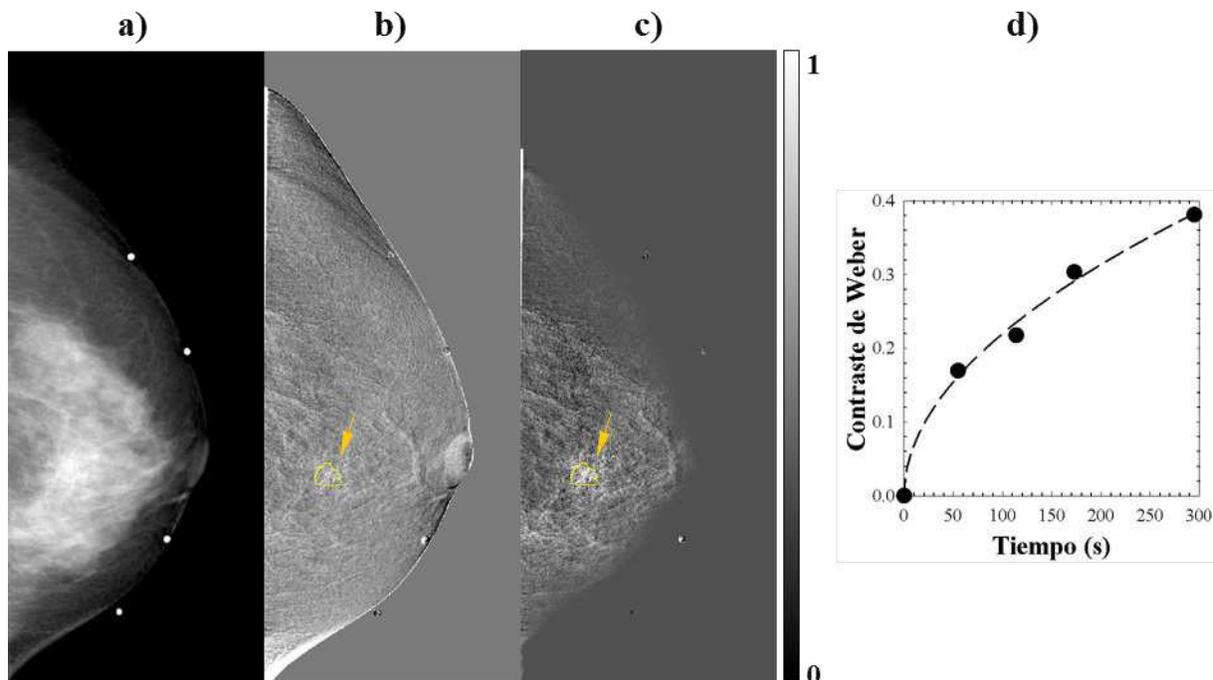


Figura C.7: Imágenes del paciente 7. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 3). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

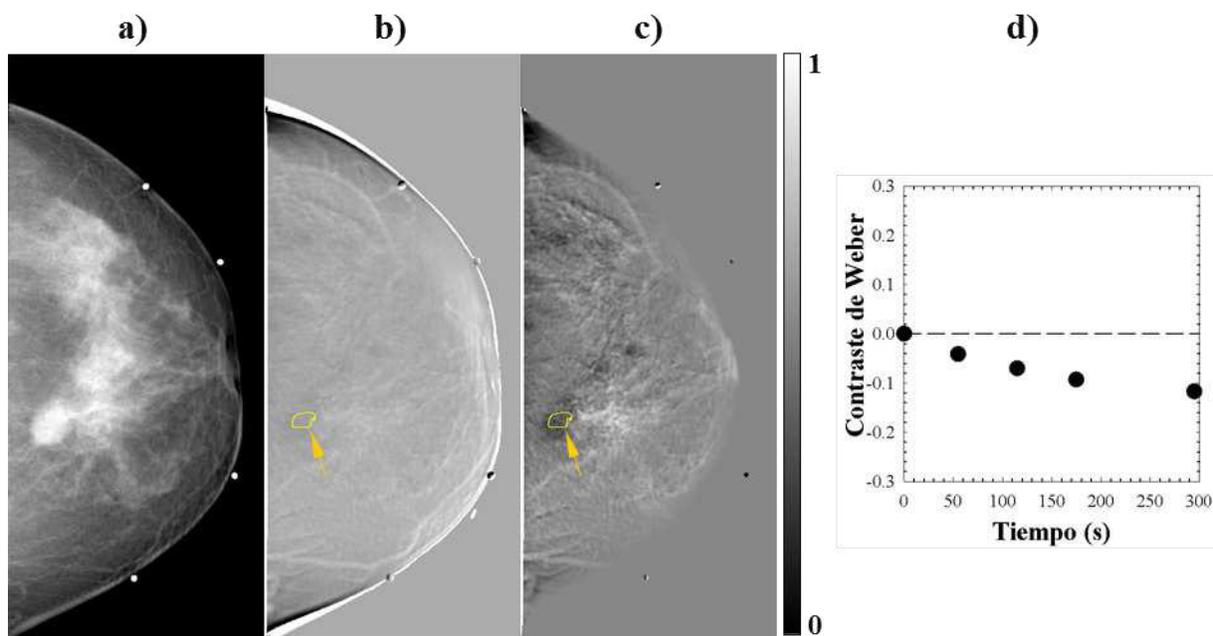


Figura C.8: Imágenes del paciente 8. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 5). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

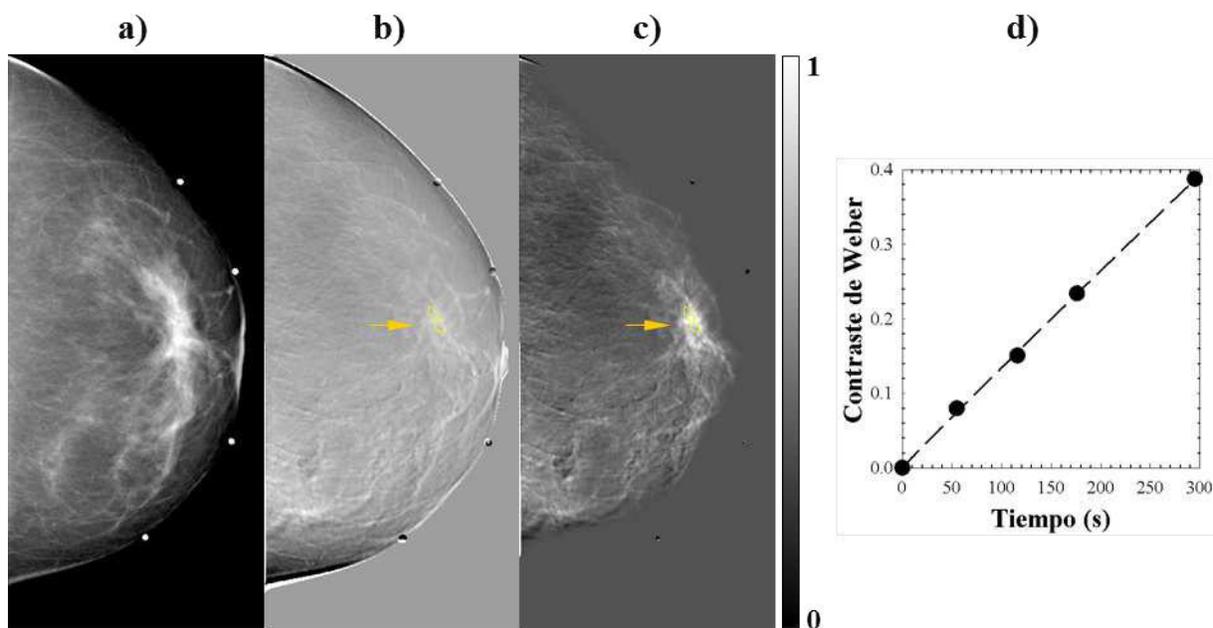


Figura C.9: Imágenes del paciente 9. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 3). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

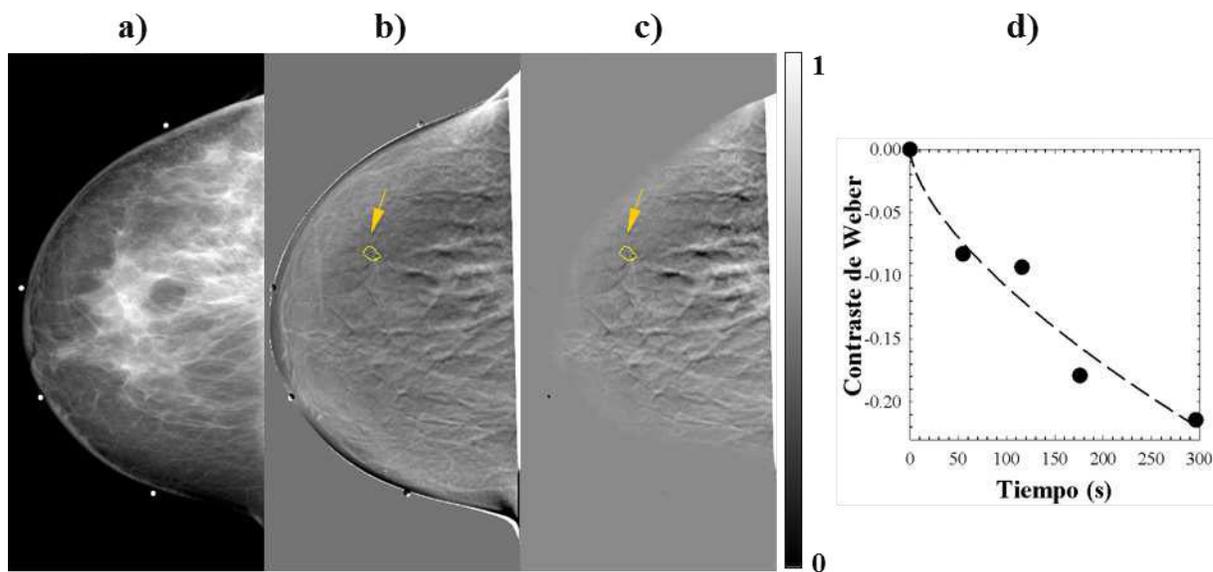


Figura C.10: Imágenes del paciente 10. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 4). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

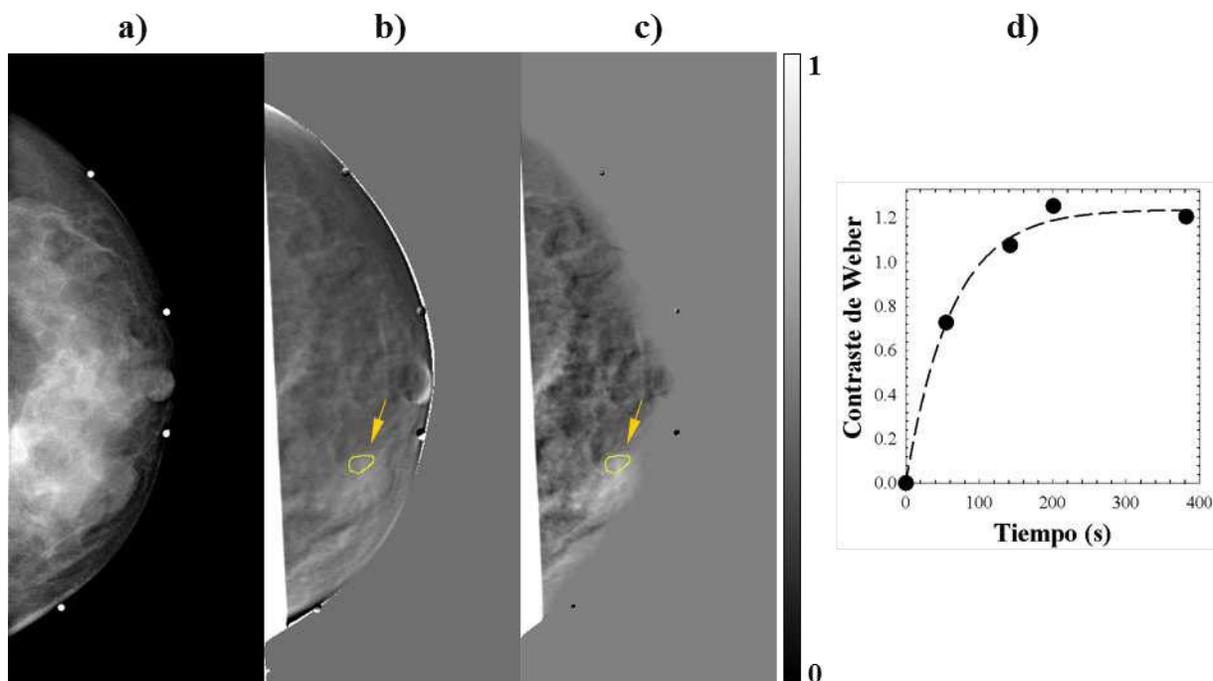


Figura C.11: Imágenes del paciente 11. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 2). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

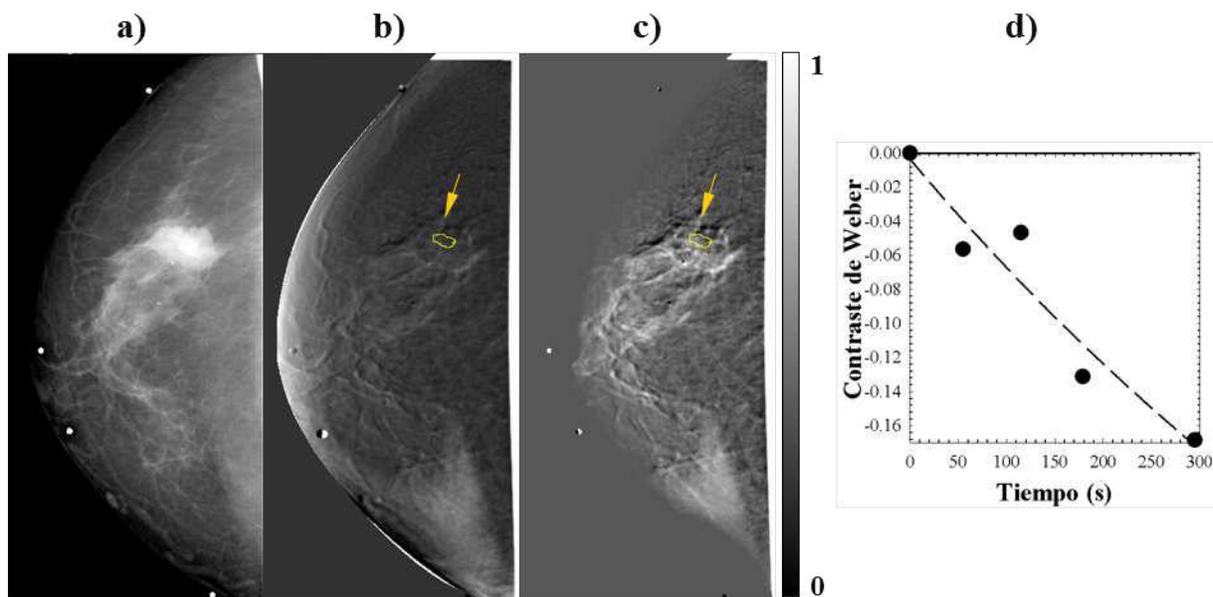


Figura C.12: Imágenes del paciente 12. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 4). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

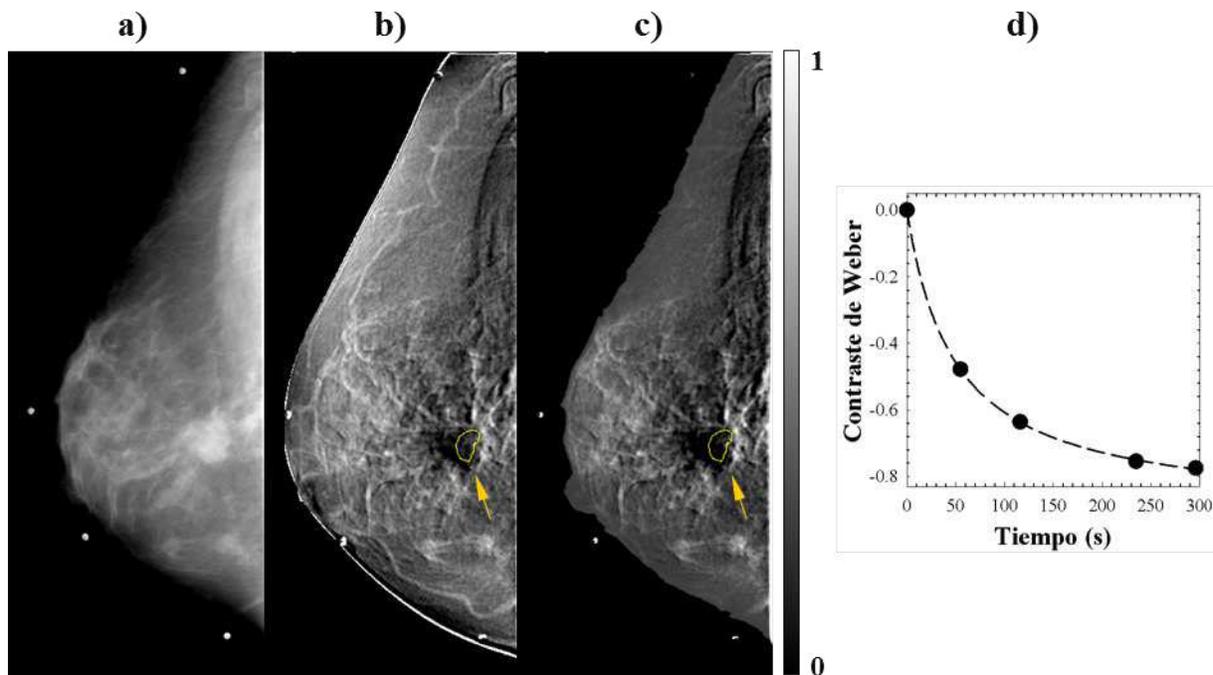


Figura C.13: Imágenes del paciente 13. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 4). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

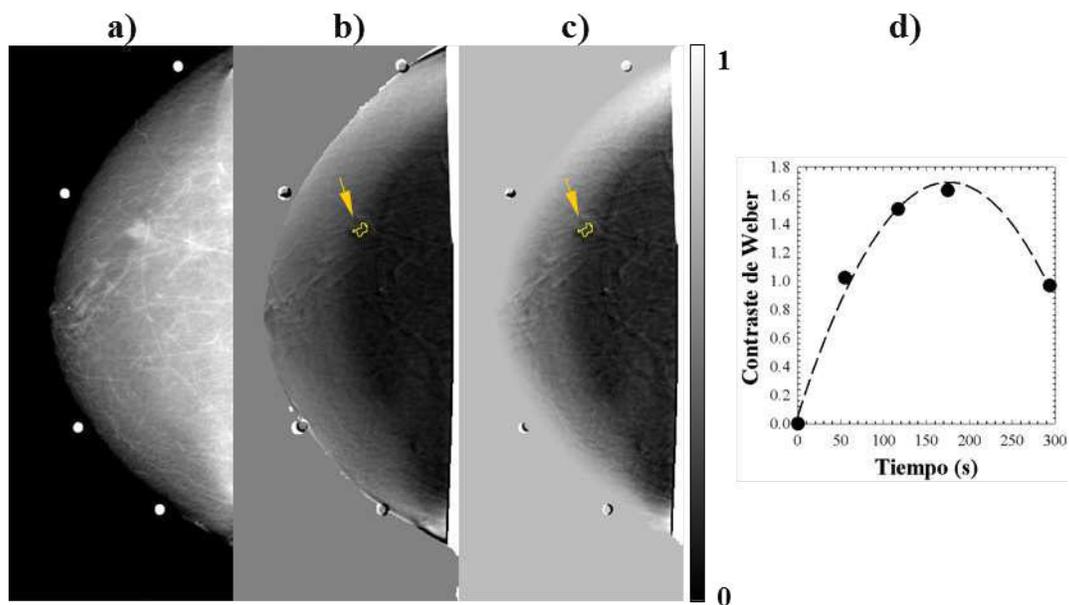


Figura C.14: Imágenes del paciente 14. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 1). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

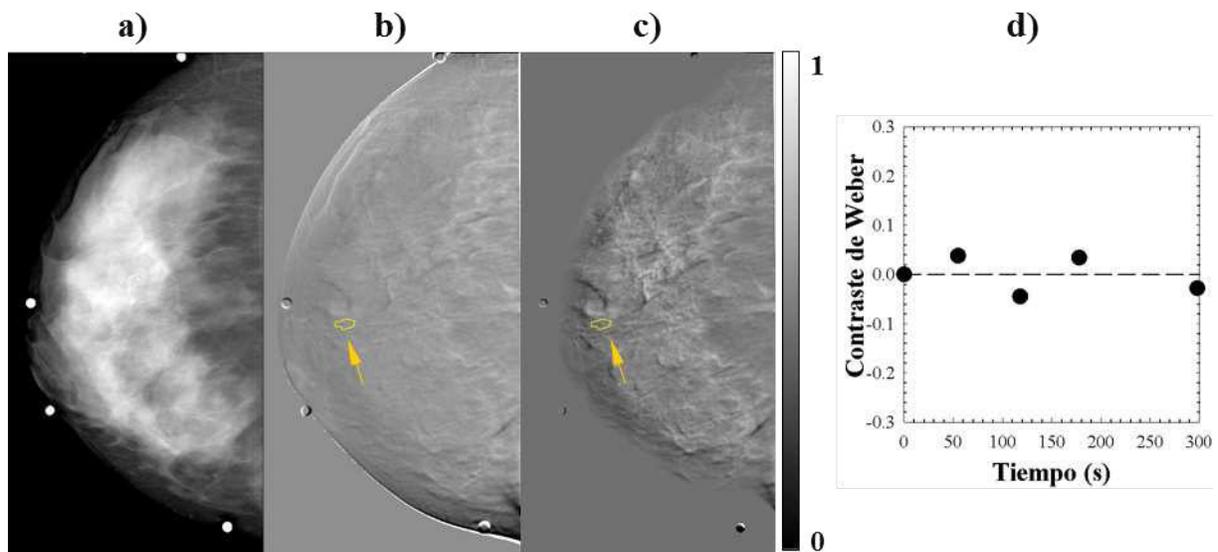


Figura C.15: Imágenes del paciente 15. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 5). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

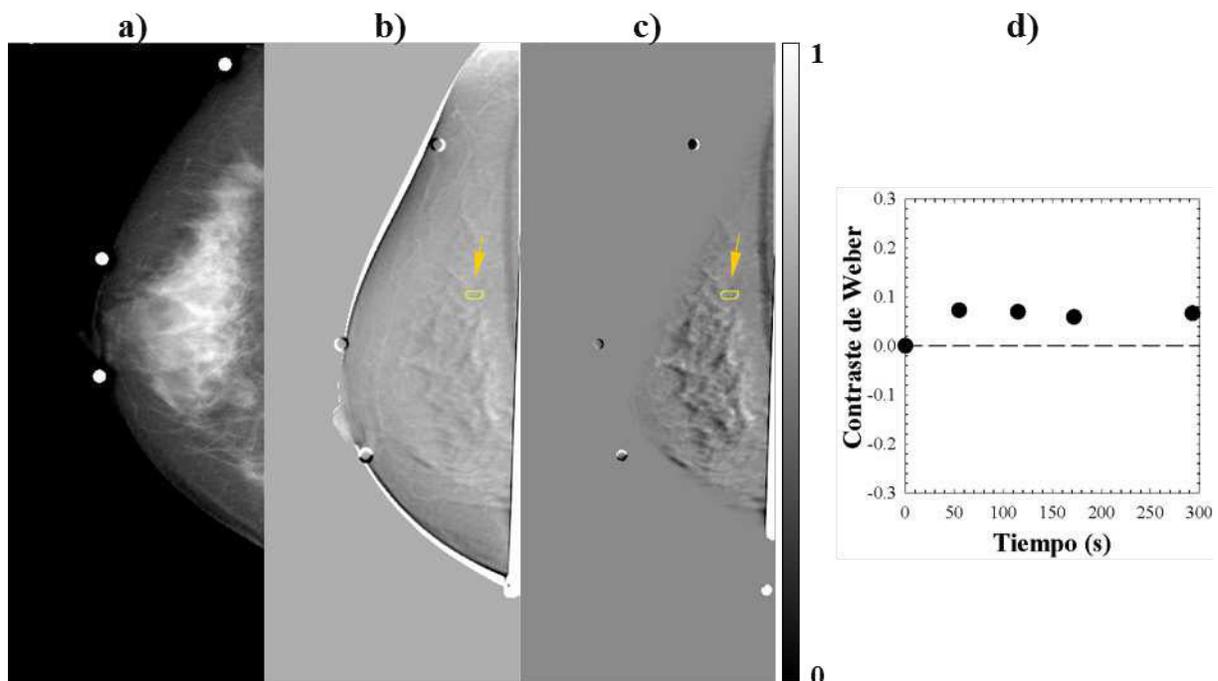


Figura C.16: Imágenes del paciente 16. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 5). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

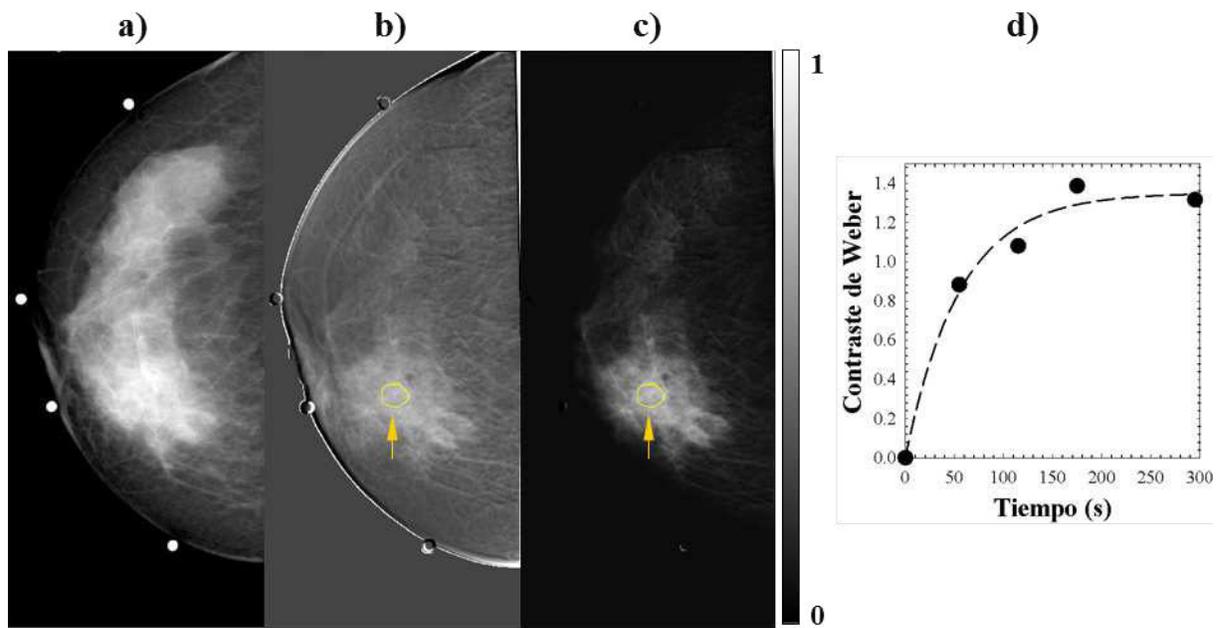


Figura C.17: Imágenes del paciente 17. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 2). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

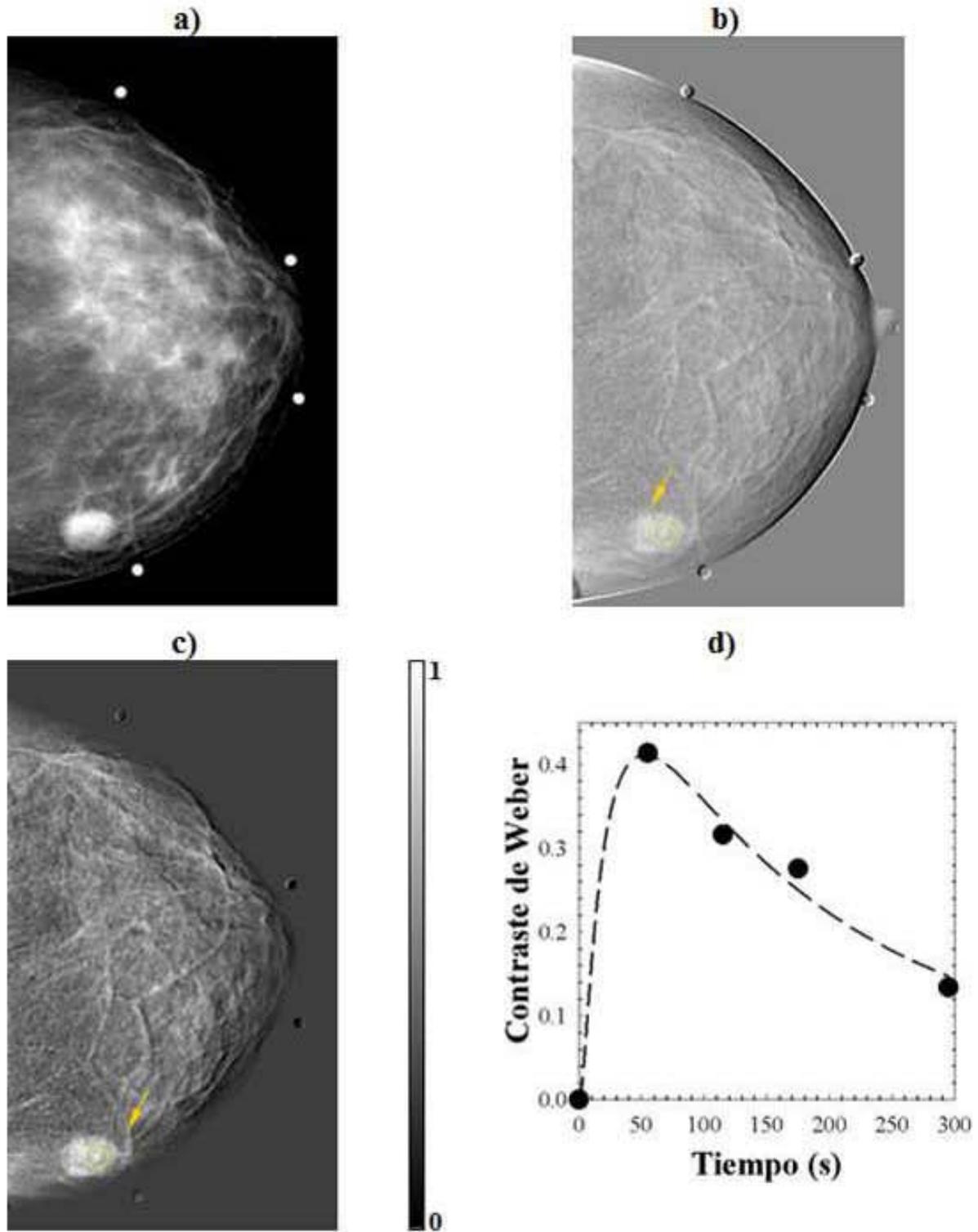


Figura C.18: Imágenes del paciente 18. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 1). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

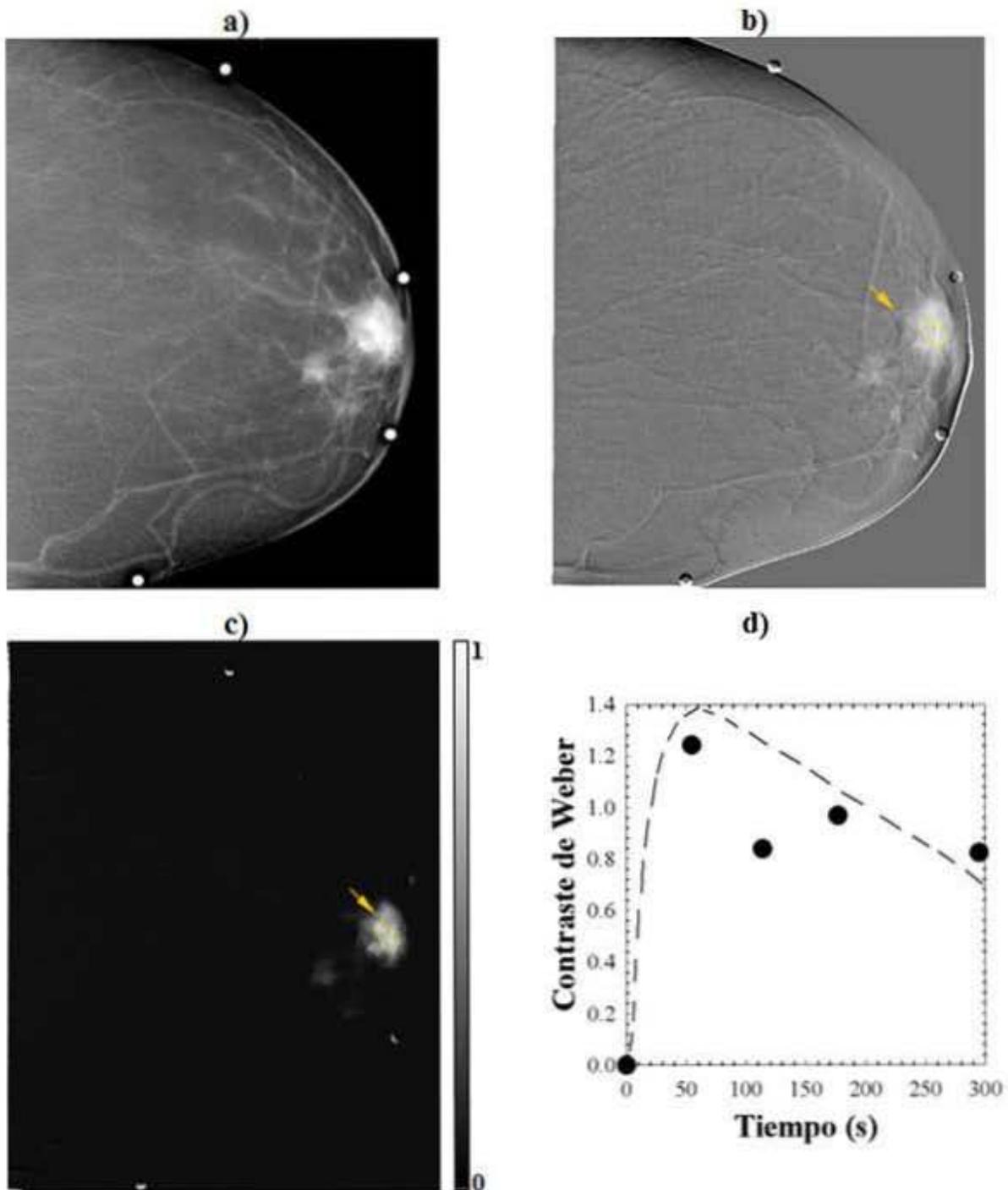


Figura C.19: Imágenes del paciente 19. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 1). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.

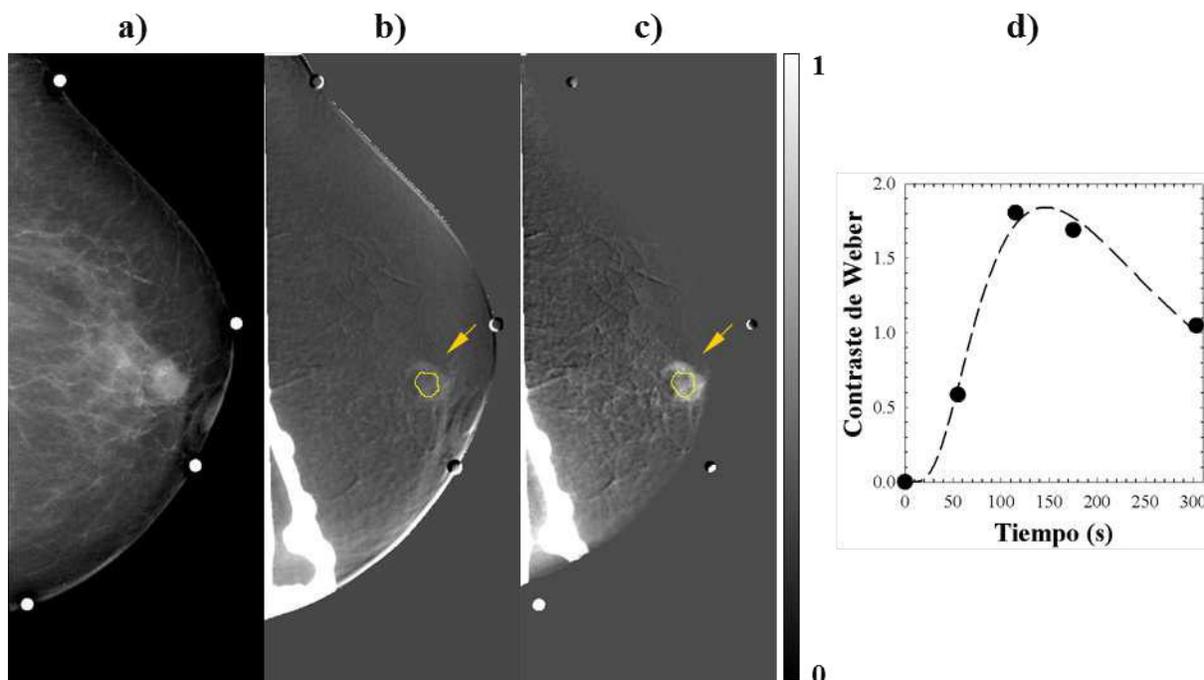


Figura C.20: Imágenes del paciente 20. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 1). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. El artefacto que puede apreciarse en la parte inferior izquierda de las imágenes restadas es debido a que el paciente giró la cabeza, y sus gafas invadieron el campo de visión.

Referencias

- [1] Bick U, Diekmann F, editores. Digital Mammography. Heidelberg: Springer; 2010.
- [2] Pisano ED, Yaffe MJ, Kuzmiak CM. Digital Mammography. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- [3] Dromain C, Balleyguier C, Adler G, Garbay JR, Delalogue S. Contrast-Enhanced Digital Mammography. *Eur J Radiol.* 2009;69(1):34–42.
- [4] Rosado-Méndez I, Palma BA, Brandan ME. Analytical optimization of digital subtraction mammography with contrast medium using a commercial unit. *Med Phys.* 2008;35(12):5544–5557.
- [5] Palma BA, Rosado-Méndez I, Villaseñor Y, Brandan ME. Phantom Study to Evaluate Contrast-Medium-Enhanced Digital Subtraction Mammography with a Full-Field Indirect-Detection System. *Med Phys.* 2009;37(2):577–589.
- [6] Rosado-Méndez I. Procedimientos de Optimización y Calibración para la Aplicación Clínica de la Mamografía Digital con Medio de Contraste [Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica)]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2009.
- [7] Diekmann F, Diekmann S, Taupitz M, Bick U, Winzer KJ, Hüttner C, et al. Use of iodine-based contrast media in digital full-field mammography—initial experience. *RöFo, Fortschr Geb Roentgenstr Nuklearmed.* 2003;175:342–345.
- [8] Jong RA, Yaffe MJ, Skarpathiotakis M, Shumak RS, Danjoux NM, Gunesekara A, et al. Contrast-enhanced digital mammography: initial clinical experience. *Radiology.* 2003;228:842–850.
- [9] Diekmann F, Diekmann S, Jeunehomme F, Muller S, Hamm B, Bick U. Digital mammography using iodine-based contrast media: initial clinical experience with dynamic contrast medium enhancement. *Invest Radiol.* 2005;40(7):397–404.
- [10] Dromain C, Balleyguier C, Muller S, Mathieu MC, Rochard F, Opolon P, et al. Evaluation of Tumor Angiogenesis of Breast Carcinoma Using Contrast-Enhanced Digital Mammography. *Am J Roentgenol.* 2006;187(5):W528–W537.
- [11] Diekmann F, Freyer M, Diekmann S, Fallenberg EM, Fischer T, Bick U, et al. Evaluation of contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol.* 2011;78(1):112–121.

- [12] Lewin JM, Isaacs PK, Vance V, Larke FJ. Dual-energy contrast-enhanced digital subtraction mammography: Feasibility. *Radiology*. 2003;229(1):261–268.
- [13] Dromain C, Thibault F, Muller S, Rimareix F, Delalogue S, Tardivon A, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. *Eur Radiol*. 2011;21(3):565–574.
- [14] Dromain C, Thibault F, Diekmann F, Fallenberg EM, Jong RA, Koomen M, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. *Breast Cancer Research*. 2012;14(3):R94–R110.
- [15] Palma BA. Sustracción de imágenes mamográficas usando medio de contraste [Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica)]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2007.
- [16] Martinet J, Houdebine LM, Head HH, editores. *Biology of Lactation*. París: INRA; 1999.
- [17] Standring S, editor. *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Cuarentava ed. Elsevier; 2008.
- [18] Science Photo Library [Base de datos en Internet, Última actualización: 2012; Cita: 27 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://www.sciencephoto.com/>.
- [19] Kopans BD. *Breast Imaging*. Tercera ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- [20] American Cancer Society. *Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition*. Atlanta: American Cancer Society; 2011.
- [21] Knowles MA, Selby PJ. *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*. Cuarta ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- [22] Li CI, editor. *Breast Cancer Epidemiology*. Heidelberg: Springer; 2010.
- [23] American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2011-2012*. Atlanta: American Cancer Society; 2011.
- [24] Martinez-Tlahuel JL, Arce C, Lara U. Cáncer de mama en el hombre. *Cancerología*. 2006;27(3):201–210.
- [25] American Joint Comitee on Cancer. *Cancer Staging Handbook*. Séptima ed. Heidelberg: Springer; 2010.
- [26] Boyle P, Levin B. *World Cancer Report 2008*. Lyon: World Health Organization and International Agency for Research on Cancer; 2008.
- [27] Knaul FM, López-Carrillo L. *Reporte Rosa 2009-2010: Cáncer de mama a conciencia*. México, D.F.: Fundación Mexicana para la Salud; 2009.

- [28] Murray C, López AD. The Global Burden of Disease: a Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press; 1996.
- [29] Knaul FM, López-Carrillo L, Lazcano-Ponce E, Gómez-Dantés H, Romieu I, Torres G. Cáncer de mama: un reto para la sociedad y los sistemas de salud. *Salud Pública Méx.* 2009;51(Supl. 2):S135–S137.
- [30] Franco-Marina F, Lazcano-Ponce E, López-Carrillo L. Mortalidad por cáncer de mama en México. Un análisis de edad-periodo-cohorte. *Salud Pública Méx.* 2009;51(Supl. 2):S157–S164.
- [31] Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Breast cancer in Mexico: a pressing priority. *Reproductive Health Matters.* 2008;16(32):113–123.
- [32] Brandan ME, Villaseñor Y. Detección del cáncer de mama: estado de la mamografía en México. *Cancerología.* 2006;27(3):147–162.
- [33] Martínez-Montañez OG, Uribe-Zúñiga P, Hernández-Ávila M. Políticas públicas para la detección del cáncer de mama en México. *Salud Pública Méx.* 2009;51(Supl. 2):S350–S360.
- [34] Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM, Boone JM. The Essential Physics of Medical Imaging. Segunda ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- [35] Secretaría de Salud. NOM-041-SSA2-2011 Para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama. México, D.F.: Diario Oficial de la Federación; 2011.
- [36] Lanyi M. Mammography. Diagnosis and Pathological Analysis. Heidelberg: Springer; 2002.
- [37] American College of Radiology. BI-RADS Mammography. Cuarta ed. Reston; 2003.
- [38] Fischer U, Hermann KP, Baum F. Digital mammography: current state and future aspects. *Eur Radiol.* 2006;16(1):38–44.
- [39] Bochud FO, Verdun FR, Valley JF, Hessler C, Moeckli R. The importance of anatomical noise in mammography. En: Kundel HL, editor. *Medical Imaging 1997: Image Perception.* Proc. SPIE. vol. 3036. Bellingham: SPIE; 1997. p. 74–80.
- [40] Bick U, Diekmann F. Digital mammography: what do we and what don't we know? *Eur Radiol.* 2007;17(8):1931–1942.
- [41] Taibi A. Generalized subtraction methods in digital mammography. *Eur J Radiol.* 2008;72(3):447–453.

- [42] Diekmann F, Bick U. Tomosynthesis and contrast-enhanced digital mammography: recent advances in digital mammography. *Eur Radiol.* 2007;17(12):3086–3092.
- [43] Martínez-Ezquerro JD, Herrera LA. Angiogénesis: VEGF/VEGFRs como blancos terapéuticos en el tratamiento contra el cáncer. *Cancerología.* 2006;27(2):83–96.
- [44] Rosado-Méndez I, Palma BA, Villaseñor Y, Benítez-Bribiesca L, Brandan ME. Contrast-enhanced digital mammography and angiogenesis. En: Granja C, Leroy C, Stekl I, editores. *Nuclear physics methods and accelerators in biology and medicine.* AIP conference proceedings. vol. 958; 2007. p. 278–279.
- [45] Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, et al. Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time Course Data Useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions? *Radiology.* 1999;211(1):101–110.
- [46] Halls SB. Breast MRI contrast enhancement kinetics [Página Web]; [Última actualización: 24 de noviembre de 2010; Cita: 1 de diciembre de 2012]. Disponible en: <http://breast-cancer.ca/screening/mri-breast-contrast-enhancement-kinetics.htm>.
- [47] Hubbell JH, Seltzer SM. Tables of X-Ray Mass Attenuation Coefficients and Mass Energy-Absorption Coefficients from 1 keV to 20 MeV for Elements $Z = 1$ to 92 and 48 Additional Substances of Dosimetric Interest [Base de datos en Internet]. National Institute of Standards and Technology. 1996 [Última actualización: julio de 2004; Cita: 21 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://www.nist.gov/pml/data/xraycoef/index.cfm>.
- [48] Attix FH. *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry.* Weinheim: WILEY-VCH; 2004.
- [49] Hammerstein GR, Miller DW, White DR, Masterson ME, Woodard HQ, Laughlin JS. Absorbed radiation dose in mammography. *Radiology.* 1979;130(2):485–491.
- [50] Skarpathiotakis M, Yaffe MJ, Bloomquist AK, Rico D, Muller S, Rick A, et al. Development of contrast digital mammography. *Med Phys.* 2002;29(10):2419–2426.
- [51] Ramírez V. Factibilidad de la sustracción de imágenes utilizando la técnica de energía dual en un sistema comercial de mamografía digital [Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica)]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2004.
- [52] Lemacks MR, Kappadath SC, Shaw CC, Liu X, Whitman GJ. A dual-energy subtraction technique for microcalcification imaging in digital mammography—A signal-to-noise analysis. *Med Phys.* 2002;29(8):1739–1751.
- [53] Ramírez V, Brandan ME, Ruíz-Trejo C, Márquez JA, Villaseñor Y. A study on dual-energy subtraction in digital mammography. En: Vargas-Luna M, Gutiérrez-Juárez G, Huerta-Franco R, Márquez-Gamiño S, editores. *Medical Physics. Eighth Mexican Symposium on Medical Physics.* AIP conference proceedings. vol. 724. AIP; 2004. p. 132–135.

- [54] Brandan ME, Ramírez V. Evaluation of dual-energy subtraction of digital mammography images under conditions found in a commercial unit. *Phys Med Biol.* 2006;51(9):2307–2320.
- [55] Rosado-Méndez I, Villaseñor Y, Benítez-Bribiesca L, Brandan ME. Contrast-medium-enhanced digital mammography: comparison of standard vs. high-energy spectra for dual-energy temporal subtraction. En: Dössel O, Schlegel WC, editores. *IFMBE proceedings.* vol. 25/11. Heidelberg: Springer; 2009. p. 458–461.
- [56] Ergun DL, Misretta CA, Brown DE, Bystriany RT, W K Sze WK, Picoult CL, et al. Dual-energy phosphor cassette for computed radiography. *Radiology.* 1988;169(P):243–249.
- [57] Travnikova NP. *Efficiency of Visual Search.* Moscow: Mashinostroenie; 1985.
- [58] Rose A. *Vision: human and electronic.* New York: Plenum Press; 1973.
- [59] Kappadath SC, Shaw CC. Dual-energy digital mammography: Calibration and inverse-mapping techniques to estimate calcification thickness and glandular-tissue ratio. *Med Phys.* 2003;30(6):1110–1117.
- [60] Kappadath SC, Shaw CC. Quantitative evaluation of dual-energy digital mammography for calcification imaging. *Phys Med Biol.* 2004;49:2563–2576.
- [61] Kappadath SC, Shaw CC. Dual-energy digital mammography for calcification imaging: Scatter and nonuniformity corrections. *Med Phys.* 2005;32(11):3395–3408.
- [62] Highnam R, Brady M, Shepstone B. A Representation for Mammographic Image Processing. *Med Image Anal.* 1996;1(1):1–18.
- [63] Cruz-Bastida JP, Rosado-Méndez I, Pérez-Ponce H, Villaseñor Y, Galván HA, Trujillo-Zamudio FE, et al. Contrast Optimization in Clinical Contrast-enhanced Digital Mammography Images. En: Maidment A, Bakic PR, Gavenonis S, editores. *Breast Imaging.* vol. 7361 of LNCS. Heidelberg: Springer; 2012. p. 17–23.
- [64] Petrou M, Sevilla PG. *Dealing with Texture.* West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
- [65] Hall-Beyer M. GLCM Tutorial [Página Web]. University of Calgary; octubre de 2005 [Última actualización: 21 de febrero de 2007; Cita: 2 de octubre de 2012]. Disponible en: <http://www.fp.ucalgary.ca/mhallbey/tutorial.htm>
- [66] Haralick RM, Shanmugan K, Dinstein I. Textural features for image classification. *IEEE Trans Syst, Man, Cybern.* 1973;SMC-3(6):610–621.
- [67] Khuzi AM, Besar R, Wan W, Ahmad NN. Identification of masses in digital mammogram using gray level co-occurrence matrices. *Biomed Imaging Interv J.* 2009;5(3):e17–e29.

- [68] Wu X, Gingold EL, Barnes GT, Tucker DM. Normalized average glandular dose in molybdenum target-rhodium filter and rhodium target-rhodium filter mammography. *Radiology*. 1994;193(1):83–89.
- [69] Boone JM. Normalized glandular dose (DgN) coefficients for arbitrary X-ray spectra in mammography: computer-fit values of Monte Carlo derived data. *Med Phys*. 2002;29(5):869–875.
- [70] Marx C, Facius M, Muller SL, Benali K, Malich A, Kaiser W. Contrast-enhanced digital mammography (CEDM): phantom experiment and first clinical results. En: Antonuk LE, Yaffe MJ, editores. *Medical Imaging 2002: Physics of Medical Imaging*. Proc. SPIE. vol. 4682. Bellingham: SPIE; 2002. p. 174–181.
- [71] Jeunehomme F, Iordache R, Muller SL, Mawdsley GE, Yaffe MJ. Controlling gray level variation in contrast enhanced digital mammography: design of a calibration procedure. En: Yaffe MJ, Antonuk LE, editores. *Medical Imaging 2003: Physics of Medical Imaging*. Proc. SPIE. vol. 5030. Bellingham: SPIE; 2003. p. 338–348.
- [72] Boone JM, Fewell TR, Jennings RJ. Molybdenum, rhodium, and tungsten anode spectral models using interpolating polynomials with application to mammography. *Med Phys*. 1997;24(12):1863–1874.
- [73] Schaefer S, McPhail T, Warren J. Image deformation using moving least squares. *ACM Trans Graph*. 2006;25(3):533–540.
- [74] Gluck BS, Dershaw DD, Liberman L, Deutch BM. Microcalcifications on post-operative mammograms as an indicator of adequacy of tumours excision. *Salud Pública Méx*. 2009;51(Supl. 2):S135–S137.
- [75] Lalkhen AG, McCluskey A. Clinical tests: sensitivity and specificity. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2008;8(6):221–223.
- [76] Trujillo-Zamudio FE. Caracterización de Mamografías Digitales [Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica)]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2005.
- [77] GE Healthcare [Página Web]. General Electric Company; [Última actualización: 2012; Cita: 23 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://www.gehealthcare.com/>.
- [78] Shaw J, Albagli D, Wei CY, Granfors PR. Enhanced a-Si/CsI-based flat-panel x-ray detector for mammography. En: Yaffe MJ, Flynn MJ, editores. *Medical Imaging 2004: Physics of Medical Imaging*. Proc. SPIE. vol. 5368. Bellingham: SPIE; 2004. p. 370–378.

Índice de figuras

1.1.	Esquema de un corte sagital de la glándula mamaria en el que se pueden observar los diferentes componentes de la misma [18].	2
1.2.	Coeficientes másicos de atenuación del yodo y de los tejidos glandular y adiposo que forman parte de la mama. Los valores graficados se obtuvieron de [47]. En el caso de los tejidos glandular y adiposo, los valores graficados se obtuvieron según [47–49]. Las discontinuidades en la curva del yodo se deben a los bordes de absorción fotoeléctrica; los bordes L son cercanos a 4 keV y el borde K a 33 keV.	7
1.3.	Espectros de rayos X (a) de BE y (b) de AE. Los parámetros radiológicos del espectro de AE son: 48 kV como voltaje de aceleración, ánodo de rodio, filtro de rodio y filtro adicional de 5 mm de aluminio. Por su parte, los parámetros radiológicos del espectro de BE son: 34 kV como voltaje de aceleración, ánodo de rodio y filtro de rodio [6].	8
1.4.	Modelo simplificado que ilustra las bases de las modalidades (a) DE y (b) SET en CEDM.	8
1.5.	Carcinoma ductal invasor de 11 mm de diámetro. (a) Mamografía convencional en proyección MLO, la flecha indica una masa posiblemente espiculada. (b) Imagen restada con modalidad DE, la flecha indica una masa realzada con bordes claramente espiculados [12].	9
1.6.	Masa palpable detectada durante examen físico. (a) Mamografía convencional en proyección CC, la flecha indica una opacidad con bordes bien definidos. (b) Imagen restada con modalidad SET, 90 s post-inyección; la flecha indica una masa homogénea realzada [10].	10
1.7.	Tipos de curvas de realce; la tipo 1 corresponde a realce seguido por lavado, la tipo 2 a realce seguido por saturación, la tipo 3 a realce continuo y la tipo 4 a disminución del realce con el tiempo. Esta nomenclatura fue establecida por Dromain et al. [10].	11
1.8.	(a) Contraste y (b) CNR post-sustracción como función del espesor másico de yodo [4].	13
1.9.	FOM como función del kerma relativo (K_{rel}), donde K_{rel} se define como el kerma en aire a la entrada de la mama para la primera imagen adquirida, relativo al kerma que implica el estudio en su totalidad. Los valores graficados se obtuvieron considerando una concentración de 300 mg I/cm ³ dentro del cilindro que contiene el MC [4].	13

2.1.	(a) Mamografía analógica digitalizada. (b) Superficie h_{int} obtenida de (a). La imagen (b) fue sometida a un suavizado gaussiano con $\sigma = 3$ y ventana de 5×5 píxeles, para disminuir el ruido [62].	20
2.2.	Imagen de prueba de 4×4 píxeles con cuatro tonos de gris [65].	22
3.1.	Maniquí de PMMA con pozos y una capa de papel bond arrugado que simula un fondo estructurado en las imágenes radiográficas.	26
3.2.	Imagen del maniquí restada con SET. La línea punteada indica una ROI de fondo.	28
3.3.	Imagen de un pozo con MC tras sustracción SET. ROI-P y ROI-F se indican con líneas punteadas; ROI-P corresponde a una región realzada y ROI-F corresponde al fondo.	29
3.4.	Imágenes de la ROI de fondo (120×650 píxeles): (a) es la máscara de AE, (b) es la sustracción DET, (c) es la sustracción DETm y (d) es la sustracción SET. La escala de gris representa los VP normalizados. . .	30
3.5.	Cambio fraccional relativo a DET (a) del contraste, (b) de la correlación y (c) de la energía, para tres tipos de resta, en cuatro direcciones diferentes. 30	30
3.6.	Texturas de contraste relativas a DET, derivadas con un tamaño de ventana de 71×71 píxeles. Se despliegan valores para SET y DETm, considerando orientaciones de 0, 45, 90 y 135°	31
3.7.	Texturas de correlación relativas a DET, derivadas con un tamaño de ventana de 71×71 píxeles. Se despliegan valores para SET y DETm, considerando orientaciones de 0, 45, 90 y 135°	31
3.8.	Texturas de energía relativas a DET, derivadas con un tamaño de ventana de 71×71 píxeles. Se despliegan valores para SET y DETm, considerando orientaciones de 0, 45, 90 y 135°	32
3.9.	Imágenes pozos con MC: (a) es una imagen de AE; (b) es la resta DET; (c), (d) y (e) son imágenes restadas con DETm, DETm-PreE y DETm-PostE, en ese orden; (f) y (g) son imágenes restadas con SET y SET-PostE, respectivamente. La escala de gris representa los VP normalizados. 33	33
3.10.	Contraste y CNR como función del espesor másico de yodo para distintas modalidades de resta: (a) y (b) muestran valores para SET, DET y DETm; (c) y (d) corresponden a DETm, DETm-PreE y SET-PostE. . .	34
4.1.	Calibración del VMP como función de la señal de salida del detector, calculada según Lemacks et al. [52], para una exposición de 1 R (1.02 mGy de kerma en aire).	38
4.2.	Arreglo experimental para medir la exposición debida al espectro de BE usado en DET, variando el mAs.	39
4.3.	Calibración de la exposición (X) a la entrada de la mama como función del mAs, para un espectro de Rh/Rh a 34 kV (BE).	39

4.4.	Imágenes de una paciente típica. (a) y (b) son las máscaras de BE y AE, respectivamente. (c) es una imagen de AE con MC, 3 min post-inyección. (d) y (e) son las matrices α y \mathbf{W} , respectivamente. Las imágenes (f) a (k) corresponden a restas de tipo DET, DETm, SET, DETm-PreE, DETm-PostE y SET-PostE, 3 min después de la administración del MC, en ese orden. En (a) se muestran ROI seleccionadas por un radiólogo. La escala de gris que va de 0 a 2^{16} representa el VP tras la normalización para las imágenes restadas; (d) y (e) muestran su propia escala de gris.	42
4.5.	Contraste de Weber entre lesión y tejido glandular sano, a los tres minutos post-inyección, para todas las pacientes consideradas en el análisis de resultados. (a) muestra valores para SET, DET y DETm; (b) muestra valores para DETm-PreE, DETm-PostE y SET-PostE. La incertidumbre de los datos cae dentro del 5 %.	43
4.6.	Histograma de frecuencias asociado al tipo de curva de realce (considerando \hat{L} como métrica del realce). Los datos se encuentran subclasificados en términos de malignidad y benignidad.	45
4.7.	Histograma de frecuencias asociado al tipo de curva de realce (considerando C_W como métrica del realce). Los datos se encuentran subclasificados en términos de malignidad y benignidad.	45
A.1.	Clasificación de masas o nódulos (a) por su forma y (b) por sus bordes [76].	50
A.2.	Clasificación de μCa por su forma [76]	50
B.1.	(a) Equipo Senographe 2000D. (b) Equipo Senographe DS [77].	56
B.2.	Estructura de un centellador de CsI:Tl que crece en columnas (imagen obtenida con microscopía electrónica) [78].	56
C.1.	Imágenes del paciente 1. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 1). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.	57
C.2.	Imágenes del paciente 2. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 5). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.	58
C.3.	Imágenes del paciente 3. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 2). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual.	58

C.4. Imágenes del paciente 4. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 2). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 59

C.5. Imágenes del paciente 5. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 1). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 60

C.6. Imágenes del paciente 6. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 1). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 60

C.7. Imágenes del paciente 7. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 3). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 61

C.8. Imágenes del paciente 8. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 5). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 61

C.9. Imágenes del paciente 9. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 3). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 62

C.10. Imágenes del paciente 10. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 4). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 62

C.11. Imágenes del paciente 11. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 2). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 63

C.12. Imágenes del paciente 12. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 4). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 63

C.13. Imágenes del paciente 13. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 4). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 64

C.14. Imágenes del paciente 14. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 1). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 64

C.15. Imágenes del paciente 15. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 5). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 65

C.16. Imágenes del paciente 16. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 5). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 65

C.17. Imágenes del paciente 17. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 2). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 66

C.18. Imágenes del paciente 18. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 1). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 67

C.19. Imágenes del paciente 19. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 1). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. 68

C.20. Imágenes del paciente 20. (a) Máscara de BE. (b) Resta DETm, 3 min post-inyección. (c) Resta DETm-PostE, 3 min post-inyección. (d) Curva de realce para DETm (de tipo 1). La flecha en las imágenes restadas indica la ROI de lesión. La escala de gris corresponde al VP en las imágenes restadas. La línea punteada en (d) es una guía visual. El artefacto que puede apreciarse en la parte inferior izquierda de las imágenes restadas es debido a que el paciente giró la cabeza, y sus gafas invadieron el campo de visión. 69

Índice de tablas

1.1. Factores de riesgo del CaMa agrupados por riesgo relativo [23].	3
3.1. Cronograma de adquisición de imágenes para el estudio de repetibilidad de la respuesta del detector.	26
3.2. Secuencia de adquisición de imágenes usada en la evaluación del formalismo de resta propuesto. Los parámetros radiológicos se obtuvieron de un protocolo optimizado [4, 6, 55].	27
3.3. Factores de correlación de regresiones lineales aplicadas al contraste y al CNR, como función del espesor másico de yodo, para diferentes tipos de resta (datos graficados en la Figura 3.10).	33
4.1. Cronograma de adquisición de imágenes para el estudio de repetibilidad de la respuesta del detector.	37
4.2. Secuencia de adquisición de imágenes usada en la aplicación clínica de DET. Los parámetros radiológicos se obtuvieron de un protocolo optimizado [4, 6, 55].	40
4.3. Clasificación de las curvas de realce para las pacientes consideradas en el estudio. Se incluyen valores de realce en lesión (\hat{L}) y en contraste (C_W), 3 min post-inyección.	44
A.1. Clasificación BI-RADS del ACR para hallazgos mamográficos [37]. . .	51
A.2. Relación entre el resultado de una prueba diagnóstica y la presencia o ausencia de una enfermedad.	52
A.3. Clasificación TNM del CaMa [25].	53
A.4. Etapificación del CaMa [25].	54