



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

INSTITUTO DE FÍSICA

**COMPARACIÓN DE ALGORITMOS DE ESTIMACIÓN DE ATENUACIÓN
ACÚSTICA PARA ULTRASONIDO CUANTITATIVO DE CÁNCER DE MAMA**

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

**PRESENTA:
LAURA CASTAÑEDA MARTÍNEZ**

**TUTOR PRINCIPAL
DR. IVÁN MIGUEL ROSADO MÉNDEZ
INSTITUTO DE FÍSICA, UNAM**

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

**DRA. MARÍA ESTER BRANDAN SIQUÉS
INSTITUTO DE FÍSICA, UNAM**

**DR. HÉCTOR ALVA SÁNCHEZ
INSTITUTO DE FÍSICA, UNAM**

**M. EN C. JORGE PATRICIO CASTILLO LÓPEZ
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL 2021



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.

*Al rompecabezas de mi vida,
Luz, Elisa, Lucianna y Miguel.*

*Si el conocimiento crea problemas,
no es a través de la ignorancia
que podamos resolverlos.*

Isaac Asimov

Agradecimientos

Agradecimientos Personales

Espero que las palabras escritas en estas líneas reflejen el sincero agradecimiento que siento hacia cada una de las personas mencionadas. Además, espero que Laura en el futuro se de el tiempo de leerlas y le sirvan como un recordatorio sobre la dualidad existente en la vida de un estudiante, definitivamente estresante pero siempre satisfactoria.

Le agradezco a mi asesor de tesis, al Dr. Iván Rosado Méndez, por su ímpetu, dedicación y energía incansable para terminar este proyecto. Su filosofía de vida académica constantemente me recuerda cuál es la meta final cuando el camino está nublado. En particular quiero agradecerle la confianza que me ha otorgado desde el día que comenzamos a trabajar juntos, a través de ella he podido hacer tangibles sueños que parecían imposibles. Gracias por traspasar la frontera académica sin saberlo y ser un gran guía y escucha.

Le agradezco a los miembros de mi Comité tutor por su disposición e interés en el proyecto mostrado durante toda la maestría. A la Dra. María Ester Brandan Siqués le agradezco el haber incentivado mi curiosidad científica con sus observaciones acertadas, cada una de éstas permitió la mejora y comprensión de este trabajo. Al Dr. Héctor Alva Sánchez le agradezco su gran disposición de ayudar a la fluidez de esta tesis, así como por su colaboración que enriqueció este trabajo. Al M. en C. Jorge Castillo López le

agradezco el tiempo dedicado a este trabajo, su experiencia clínica complementó esta tesis.

Agradezco a cada uno de los miembros de mi Comité sinodal por haber mostrado desde el inicio interés en el trabajo de tesis. Al Dr. Raúl Esquivel le agradezco la celeridad demostrada en los valiosos comentarios de este trabajo, sin saberlo incentivó mi energía para concluir este proyecto durante tiempos difíciles. Al Dr. Marcelino Arciniega le agradezco que sin conocerme tuvo la disposición de revisar esta tesis, sus comentarios mostrados a lo largo de las páginas de esta tesis me permitieron aprender y complementar el trabajo. A la Dra. Yubia Amaya le agradezco su interés por la física y por la investigación, así como por haberme mostrado la importante sinergia que existe entre distintas disciplinas, su experiencia enriqueció enormemente esta tesis. Al Dr. Héctor Morales le agradezco el haber puesto a disposición de este trabajo su conocimiento científico y matemático lo cual me permitió profundizar el análisis de este trabajo con otra perspectiva.

A mi mamá por su amor sincero, infinito y necesario. Fuiste testigo y sufriste el estrés generado para llegar hasta aquí y, a pesar de esto, siempre encontré en ti el refugio ideal, las palabras clave y la calidez del abrazo de una madre. Gracias por nunca dudar de mí, por impulsarme a seguir y no detenerme hasta ser feliz, porque me enseñaste que al final del camino, eso es lo único que importa.

A mi hermana, Elisa, porque a pesar de que la vida nos ha llevado por caminos distintos siempre hallamos la forma de reencontrarnos. Sé que así es y así será, pero también sé que por más lejos que nos sintamos el amor nos une. Gracias Eli por mostrarme lo valiente y fuerte que eres, por apoyarme sin dudarlo para culminar este ciclo. Aunque lo que más te agradezco es que me hayas regalado una fuente infinita de luz y alegría, Lucianna es mágica, su llegada transformó mi vida.

Al señor Ángel y a la señora Rosita por mostrarme siempre su cariño y por hacerme sentir parte de su familia. Además, por permitirme trabajar en su casa, gracias por siempre estar dispuestos a ayudarme.

A Miguel, tal como te escribí hace tres años, te agradezco ser mi cómplice académico

y personal incondicional e invaluable. Gracias Miguel por compartir conmigo momentos de alegría y frustración en estos largos años de maestría, a veces suena fácil pero sé que sabes que no lo es. Sin duda tu madurez ha sembrado enseñanzas en mi vida, tu disciplina me ha ayudado a mejorar y tu amor me fortalece. Sé que esta aventura apenas comienza.

Le agradezco a mi familia materna por ser un apoyo para mi familia nuclear durante muchos años. En particular, a mi abuelita Lupita por ser el vértice de esta familia, así como por ser un gran ejemplo de fortaleza.

Le agradezco a Magda González y a Rodrigo Sacahui quienes me introdujeron al deslumbrante mundo de la ciencia, han sido grandes ejemplos de vida durante más de 10 años.

Le tengo eterno agradecimiento a la Dra. Lenny Gallardo, su paso en mi vida cambió la dirección de ésta. Gracias, Dra. Lenny por su desinteresada ayuda la cual ha estado siempre acompañada de su gran calidez humana.

Le agradezco a los dos únicos amigos que conservo desde la preparatoria, gracias por comprender que tenemos una amistad lejana en distancia pero no en cariño. Gracias Dani y Gustavo. Le agradezco a mis amigos de la maestría por hacer de los momentos más estresantes un bonito y alegre recuerdo; a Efrén, Víctor, Brian, Humberto, Luisito, Lulú y a Juan José. En particular, le agradezco a Efrén por el tiempo dedicado a conversar de quejas que terminan en risas, son de gran ayuda.

I also thank Dr. Timothy Hall for believing in me and letting me be part of his research group, this means so much to me. Thank you for your advice to improve this project, your valuable comments allowed the enrichment of this work. I also thank Hayley Whitson for her willingness to help with the analysis and implementation of the codes.

I also thank Dr. Hassan Rivaz for being part of this project and always for his interest to improve this project.

Agradecimientos Institucionales

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca de maestría otorgada sin la cual hubiera sido muy difícil concluir este posgrado y esta tesis (CVU 886959).

Al Instituto de Física de la UNAM (IFUNAM) por proveerme un espacio y el equipo de trabajo para la realización de esta tesis.

Le agradezco al grupo de Dosimetría y Física Médica de la UNAM por permitirme ser miembro estudiante y desarrollarme académicamente.

También agradezco el apoyo al Programa de Apoyo a los Estudiantes de Posgrado (PAEP) por los recursos concedidos para el Laboratorio de Ultrasonido Médico del IFUNAM y por el apoyo para asistir al LXII Congreso Nacional de Física.

Agradezco al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM, proyectos IA102320 e IN10321 por la beca y apoyo otorgado para concluir este trabajo.

Este trabajo se realizó con el apoyo del proyecto CONACyT Ciencia de Frontera 1311307 “Imágenes radiológicas cuantitativas para la caracterización no invasiva del cáncer de mama”. Se agradece a CONACyT el apoyo brindado. También se agradece la beca de movilidad extranjera 2019 (CVU 886959) otorgada por el CONACyT lo cual me permitió realizar una estancia de investigación en el Laboratorio de Ultrasonido Cuantitativo de la Universidad de Wisconsin-Madison.

Agradezco al Laboratorio de Ultrasonido Cuantitativo de la Universidad de Wisconsin-Madison por permitirme complementar mi educación académica en sus instalaciones. En particular, a Andrew Santoso por la medición del coeficiente de atenuación y retrodispersión del maniquí Gammex.

Agradezco al laboratorio Image Processing and Characterization of Tissue de la Universidad de Concordia en Canadá por haberme facilitado el acceso a los códigos de estimación utilizados en este trabajo. En particular, agradezco a Zara Vajihí por el desarrollo de estos códigos.

Gracias a mis compañeros del Laboratorio de Ultrasonido Médico del IFUNAM por compartir el espacio de trabajo.

Resumen

Actualmente, parte del diagnóstico de malignidad en el tejido mamario se realiza evaluando características visuales de una imagen en modo B de ultrasonido. Sin embargo, dada la gran variabilidad de los parámetros de operación del equipo y de la experiencia de quien adquiere e interpreta las imágenes del tejido mamario, el ultrasonido médico posee una sensibilidad de 80.1 % y especificidad limitada de 88.4 %. Estudios previos han mostrado la necesidad de desarrollar métodos cuantitativos de imagen que aumenten la objetividad del diagnóstico por imagen. Estudios previos en el tejido mamario han mostrado relación entre parámetros acústicos de Ultrasonido Cuantitativo y características cualitativas. Dichos parámetros han sido utilizados para distinguir lesiones benignas de malignas, así como para predecir la respuesta a tratamientos. A pesar de dichos esfuerzos, existen escasos estudios que evalúen la exactitud y precisión de los métodos de Ultrasonido Cuantitativo en tejidos complejos como el mamario.

El objetivo del presente trabajo es realizar una comparación de la exactitud y precisión de algoritmos convencionales y regularizados de estimación de atenuación acústica de ultrasonido cuantitativo considerando su aplicación en la caracterización *in vivo* de cáncer de mama.

Este trabajo formó parte de un estudio exploratorio el cual se realizó analizando tres maniqués tejido-equivalentes con diferentes características y 10 lesiones malignas (carcinoma ductal infiltrante) del tejido mamario. Los datos de la señal de radiofrecuencia

(RF, por sus siglas en inglés) del maniquí A, el cual posee una capa intermedia en la que la atenuación diferente con respecto a las otras dos capas, se realizó con un equipo Siemens Acuson S2000 con un transductor lineal cuya frecuencia de operación fue de 8.9 MHz. Los datos del maniquí \mathbf{B}_a (estructuras reflejantes) y \mathbf{B}_b (cilindros con variación lateral de ecogenicidad) fueron adquiridos con un equipo Verasonics Vantage 128 con un transductor lineal operado a una frecuencia de 8 MHz. La atenuación específica local, la atenuación específica promedio y el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central se obtuvieron utilizando un método convencional de compensación por atenuación (CLD, por sus siglas en inglés) y un método regularizado (DP, por sus siglas en inglés) en el cual se utilizaron dos rangos de búsqueda, el primero centrado alrededor del valor esperado (DP1) y el segundo considerando valores del tejido mamario (DP2). El análisis del sesgo realizado en los maniqués tejido-equivalentes consistió en realizar promedios laterales y axiales de cada parámetro acústico y analizar su correlación con la profundidad (coeficiente de correlación de Pearson). En el maniquí \mathbf{B}_b se realizó un análisis de linealidad del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central respecto de los valores esperados. La adquisición de datos clínicos se realizó con un equipo Siemens S2000 cuya frecuencia de operación fue 8 MHz. La atenuación específica local, la atenuación específica promedio y el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central fueron estimados en regiones de interés $5 \times 4 \text{ mm}^2$ de tejido adiposo y dentro de las 10 lesiones de mama. En cada uno de los parámetros acústicos fue extraído su valor promedio con su respectiva desviación estándar. A partir de dichos valores se calculó la razón contraste a ruido en cada paciente. La sensibilidad de cada parámetro se evaluó a partir de la prueba estadística signo.

Los resultados del maniquí A mostraron que CLD estima con mayor precisión y exactitud la atenuación específica local en muestras cuyos cambios de ecogenicidad son progresivos como función de la profundidad. En cambio, DP1 cuantificó con mayor exactitud y menor varianza al coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central. En el maniquí \mathbf{B}_a se observó que la extensión espacial del sesgo introducido por la presencia de estructuras reflejantes fue menor en DP2. En el maniquí \mathbf{B}_b se observó que DP2 pre-

serva la linealidad del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central con mayor exactitud respecto que CLD. Además, se mostró que el sesgo de DP2 es independiente de la ecogenicidad relativa entre los cilindros con variación lateral de ecogenicidad. Los resultados en el tejido mamario mostraron que la diferencia de la atenuación específica local, entre el tejido adiposo y las lesiones de mama, estimada con CLD es estadísticamente significativa ($p=0.0173$). Por otro lado, los valores obtenidos con DP2 del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central tienen acuerdo con estudios previos, los cuales están relacionados con las características visuales de las imágenes en modo B. El método regularizado DP2 mostró mayor poder de diferenciación utilizando el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central.

Los resultados sugieren que el método regularizado posee potencial para ser aplicado en la caracterización *in vivo* del tejido mamario. La estimación de la razón contraste a ruido del coeficiente de retrodispersión con el método regularizado sugieren que el método tiene mayor poder de diferenciación entre tejido adiposo y lesiones malignas con respecto al método convencional.

Índice general

1. Antecedentes	1
1.1. Introducción	1
1.1.1. Cáncer en la glándula mamaria	2
1.1.2. Detección del cáncer de mama	3
1.2. Antecedentes	4
1.3. Justificación	11
1.4. Objetivo	13
2. Marco teórico	15
2.1. Ultrasonido Médico	15
2.1.1. Ultrasonido Cuantitativo	16
3. Metodología	25
3.1. Compensación por atenuación	31
3.2. Análisis de resultados	55
3.3. Datos clínicos: Tejido Mamario	58
4. Resultados	63
4.1. Imágenes <i>in vivo</i> de lesiones mamarias	89
5. Discusión	102
6. Conclusiones	116

7. Trabajo a futuro	120
Bibliografía	121

Antecedentes

1.1. Introducción

De acuerdo con la Asociación Americana de Cáncer (ACS, por sus siglas en inglés) el cáncer es un conjunto de enfermedades cuya característica principal es el crecimiento anormal y descontrolado de células (proliferación), y la propagación de dichas células mutadas a otras partes del cuerpo [1]. El cáncer proviene de mutaciones genéticas cuyo origen puede ser hereditario o ser desarrollado en el transcurso de la vida. Los agentes que inducen la transformación de un grupo de células en cancerosas se les conoce como *carcinógenos*. La transformación celular que resulta en la formación de un tumor se da mediante un proceso de múltiples etapas en las que se inducen mutaciones genéticas permanentes al ADN, a dicho proceso se le conoce como *carcinogénesis* [2].

Los tumores se clasifican de acuerdo al órgano de origen, y de acuerdo con sus características se dividen en malignos o benignos. La característica principal de los tumores benignos recae en que durante la formación del tumor las células cancerosas que lo conforman se encuentran limitadas por una membrana basal. El caso contrario sucede con los tumores malignos, las células cancerosas invaden otros tejidos, dicha invasión puede ser regional (en caso de que las células no hayan llegado a los ganglios linfáticos u otros tejidos) o distante (en caso de que hayan alcanzado órganos lejanos y ganglios linfáticos) [3]. Por ejemplo, algunas de las diferencias entre lesiones malignas y benignas se encuentra en que en las primeras las células presentan una estructura

atípica (anaplasia) y la tasa de crecimiento celular es más rápida comparada con la de lesiones benignas. El crecimiento de un tumor benigno es expansivo y el de uno maligno, es clasificado como invasivo debido a las características de infiltración que posee. Además, las repercusiones locales de una lesión maligna son severas, como la destrucción y necrosis del tejido circundante, mientras que las de una lesión benigna puede ser la compresión de órganos cercanos [4].

1.1.1. Cáncer en la glándula mamaria

Las mamas están conformadas por un par de glándulas simétricas compuestas por una cubierta de piel, dos capas subyacentes de tejido adiposo, tejido conectivo que funciona como una red de soporte y una estructura glandular formada por lóbulos (centro de producción de leche) y conductos (transporte de leche de los lóbulos al pezón) [5]. En la figura 1.1 se muestra dos imágenes, la primera es un esquema representativo de una mama. La segunda es una imagen de microscopio de tinción con hematoxilina-eosina de células de carcinoma ductal infiltrante, en la cual se indican células benignas y malignas.

La mayoría de las patologías de la glándula mamaria se encuentra en el cuadrante superior externo, esto se debe a que la mayor parte del tejido glandular se encuentra localizando en dicho cuadrante. Existen diferentes tipos de tumores benignos, el fibroadenoma es el tumor benigno más común en mujeres menores de 20 años [6]. En caso de evaluar este tipo de lesiones a través de palpación o con técnicas de imagen algunas veces pueden ser indistinguibles de lesiones malignas. Los fibroadenomas están constituidos por tejido conectivo y epitelial, y dependiendo del patrón de crecimiento que presente el tejido pueden ser identificados como pericanalicular o intracanalicular [6]. En general, las lesiones malignas son conocidas como carcinomas, este tipo de lesiones poseen núcleos celulares espaciados irregularmente con variación significativa en su tamaño. El tumor maligno más común es el carcinoma [7].

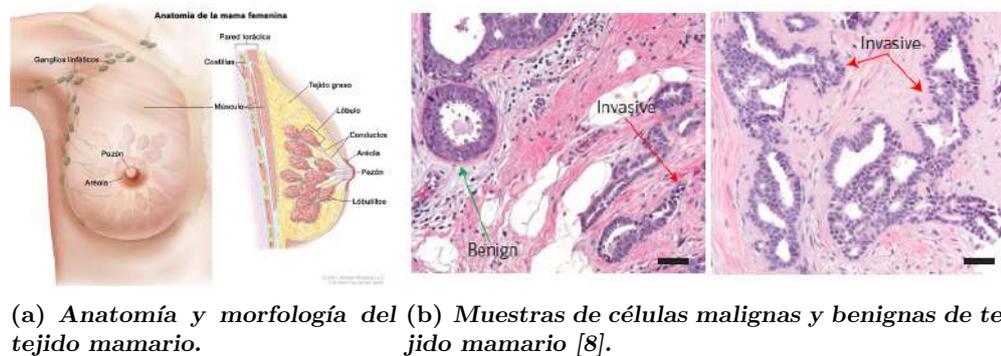


Figura 1.1: Imágenes de tejido mamario.

1.1.2. Detección del cáncer de mama

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, para controlar el cáncer se requieren programas eficaces que consten de cuatro etapas fundamentales: prevención, detección temprana, diagnóstico y tratamiento, y cuidados paliativos. Con respecto a la detección temprana existen dos estrategias, la primera es el diagnóstico temprano y el segundo es el tamizaje nacional y regional [9]. El objetivo de los programas de prevención es la reducción de la letalidad debida al cáncer de mama. La detección temprana incluye educar a la población en cuestión de salud y crear conciencia del cáncer de mama, lo cual involucra brindar información a la población acerca de los factores de riesgo, así como hacer conscientes a las mujeres del aspecto normal de los senos, de tal forma que puedan percibir la presencia de alguna anomalía y acudir a atenderse. Además, estos programas proveen información de la eficacia de diferentes tratamientos para tratar el cáncer de mama.

La detección temprana del cáncer se realiza mediante la autoexploración, exámenes clínicos y por medio de un estudio de imagenología dedicado llamado mamografía. En caso de sospecha de alguna anomalía en las imágenes mamográficas se realizan estudios secundarios con fines diagnósticos, como la resonancia magnética y el ultrasonido médico. En caso de que la lesión sea clasificada como una posible lesión maligna, se debe realizar un estudio de patología para confirmar el diagnóstico. Las biopsias son el

estudio estándar de diagnóstico que se realiza para determinar si un tumor es maligno o benigno [6, 10, 11]. Este tipo de estudio se considera un método de diagnóstico invasivo ya que durante el procedimiento se toma una muestra de tejido del área con sospecha de enfermedad. Posteriormente, las células de la muestra son examinadas y además de confirmar el diagnóstico, pueden determinar el tipo de tumor.

1.2. Antecedentes

En el transcurso de las últimas décadas se han realizado esfuerzos enfocados en la distinción entre cáncer de mama y tumores benignos; sin embargo, los métodos existentes muestran ciertas limitaciones. A pesar de que la mamografía es el único estudio de imagenología que al aplicarse en programas de tamizaje efectivos ha resultado en una reducción en la mortalidad por cáncer de mama, su capacidad de detección en mamas con alto contenido de tejido glandular, es limitada. Esto se debe principalmente a que la mama, la cual es una estructura tridimensional, se proyecta en una imagen bidimensional. Además, los carcinomas y el tejido fibroglandular poseen propiedades de absorción de los rayos X muy similares, lo cual resulta en dificultad para diferenciarlos precisamente durante el diagnóstico [6].

Dada la naturaleza del proceso físico de formación de una imagen de ultrasonido, este tipo de estudios otorga información diagnóstica complementaria a la mamografía. El ultrasonido convencional ofrece varias ventajas sobre otras modalidades de imagen. Este estudio de imagenología utiliza radiación no ionizante y, a las intensidades utilizadas en estudios diagnósticos (por debajo de 1 W/cm^2) no se han observado efectos biológicos; por tales razones se considera una técnica de imagen segura. Además, comparado con otros estudios de imagen, el ultrasonido es de bajo costo, da información en tiempo real, y se encuentra ampliamente disponible en centros de salud o imagen [12].

Berg y cols. [13] observaron que, al combinar el uso de la mamografía con el ultrasonido, la sensibilidad de detección mejoraba de 52 % a 76 %, mientras que si se incluía resonancia magnética, la sensibilidad aumentaba al 100 %. Por tanto, el uso combinado

de mamografía y ultrasonido, además de resonancia magnética, ha mejorado la sensibilidad de diagnóstico por imagen del cáncer de mama. Sin embargo, esto se ha logrado a expensas de la especificidad, es decir, la capacidad del método para determinar si la lesión es benigna o maligna. En el mismo estudio, Berg y cols. [13] mostraron que la especificidad se redujo de 91 % a 84 % con mamografía más ultrasonido, y al 65 % al incluir resonancia magnética. Esto se debe, en parte, a la gran variabilidad de parámetros de operación del equipo y de la experiencia de quien adquiere e interpreta las imágenes [12].

Por tanto, el diagnóstico definitivo de una lesión sigue siendo a través biopsias, es decir, la extracción de una muestra del tejido para analizar su histología [14].

En Estados Unidos se estima que al menos un 9.5 % de las pacientes a las que se les realiza un estudio mamográfico resultan en falsos positivos. La especificidad limitada del diagnóstico por imagen resulta en que aproximadamente el 50 % de mujeres que se realizan estudios de tamizaje anualmente durante 10 años serán falsos positivos, y entre el 7 % y 17 % se les realizará una biopsia. Esto implica estrés para el paciente y un gasto al sistema de salud que podría reducirse a través de técnicas de diagnóstico por imagen más precisas [7, 15].

La Radiómica, por otra parte, ofrece la oportunidad de superar estas limitaciones. La Radiómica es un campo emergente de investigación en Radiología, que tiene como objetivo encontrar asociaciones entre información cualitativa y características cuantitativas extraídas de imágenes y datos clínicos, de tal forma que el análisis de dicha información pueda respaldar la toma de decisiones clínicas [16, 17]. En particular, la Radiómica requiere de biomarcadores de imagen cuantitativos (QIB, por sus siglas en inglés). Un QIB es una característica que se mide de manera objetiva proveniente de una imagen médica *in vivo*, la cual describe propiedades anatómicas y fisiológicas que pueden indicar la presencia de alguna enfermedad, su estadio, sus características moleculares, su evolución, así como su respuesta a cierto tratamiento. Por lo tanto, una característica importante de un QIB es que debe cuantificarse con exactitud, definida por la Alianza de Biomarcadores de Imagen Cuantitativa (QIBA, por

sus siglas en inglés) como la *diferencia esperada entre la medición del mensurando y el valor real*, y precisión definida como la *proximidad de la concordancia entre los valores de la medición del biomarcador en el mismo equipo experimental* [18, 19]. Dado que actualmente la Radiología se basa principalmente en la evaluación visual y cualitativa de imágenes clínicas para realizar un diagnóstico, el uso de biomarcadores de imagen cuantitativos podría ser de gran utilidad para aumentar la objetividad del diagnóstico por imagen.

En la actualidad, la Radiómica se ha aplicado en oncología a partir de estudios de tomografía computada, tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética. Las tres modalidades de imagen antes mencionadas son costosas (y por tanto, de acceso limitado) y las dos primeras utilizan radiación ionizante [17]. Para superar dicha limitación, el grupo de Dosimetría y Física Médica del Instituto de Física de la UNAM, en colaboración con el Instituto Nacional de Cancerología, está trabajando en el desarrollo de una herramienta de Radiómica basada en técnicas de Ultrasonido Cuantitativo aplicado a cáncer de mama.

El Ultrasonido Cuantitativo aprovecha las ventajas del ultrasonido convencional (radiación no ionizante, bajo costo y fácil acceso)[12] para cuantificar QIBs a partir de imágenes de ultrasonido. Esto se logra mediante el procesamiento de señales de ecos ultrasónicos obtenidas de equipos clínicos. Los QIBs que se obtienen describen propiedades acústicas y microestructurales del tejido. Dos de estos parámetros son el coeficiente de atenuación y el coeficiente de retrodispersión. El coeficiente de atenuación (α) cuantifica la pérdida de energía de una onda de ultrasonido al viajar cierta distancia dentro del medio. El coeficiente de retrodispersión (σ) es el diferencial angular de la sección eficaz de dispersión en la dirección opuesta al haz de ultrasonido incidente por unidad de volumen [20].

En particular, las frecuencias de las ondas de ultrasonido usadas en imagenología mamaria (8 MHz a 12 MHz) son sensibles a las características morfológicas de células tumorales debido a sus longitudes de onda entre 100 y 200 μm . Por tanto, los ecos retrodispersados portan información sobre la microestructura del tejido. Esta información,

la cual se descarta en la formación de imágenes en modo B, enriquece el diagnóstico realizado por los Radiólogos ya que la técnica de ultrasonido cuantitativo provee de información que se encuentra por debajo de la resolución del sistema de ultrasonido.

El uso de propiedades acústicas para la clasificación de diferentes tejidos mamarios se ha investigado por más de tres décadas. D'Astous y Foster [21] observaron diferencias en el coeficiente de atenuación y de retrodispersión acústica en muestras de tejido de carcinoma ductal infiltrante, parénquima mamario y tejido graso. En particular, observaron que el coeficiente de atenuación era mayor en muestras de carcinoma ductal infiltrante comparado con la magnitud correspondiente al tejido adiposo. Dicho resultado es consistente con características visuales de imágenes de ultrasonido de lesiones malignas, las cuales se distinguen por tener una sombra debajo de la lesión. Sin embargo, comparado con los valores del tejido fibroglandular y el parénquima mamario, el coeficiente de atenuación del carcinoma es menor. Por lo que los autores sugirieron que en las imágenes de ultrasonido en las que el tumor estuviera rodeado de tejido fibroso, habría zonas de realce en la región posterior a la lesión. El resultado más importante de este trabajo fue demostrar que, a pesar de que el coeficiente de atenuación y retrodispersión no son útiles individualmente para diferenciar tejido sano de una lesión maligna, la combinación de estos dos parámetros ofrece mejores resultados en un intervalo de 3 MHz a 8 MHz.

Más recientemente, Nam et al. [22] relacionaron los coeficientes de atenuación y retrodispersión de muestras *in vivo* con características evaluadas visualmente mediante el sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) en las imágenes de ultrasonido como la presencia de patrones de realce y sombras debajo de una lesión, así como su ecogenicidad. Análogamente al trabajo realizado por D'Astous y Foster, en este trabajo se analizó el potencial de diferenciar fibroadenomas de carcinomas a través del coeficiente de atenuación y el promedio del coeficiente de retrodispersión, y se determinó que estos dos parámetros no pudieron identificar efectivamente entre los dos tipos de lesiones.

Estudios en modelos animales han utilizado al tamaño efectivo del dispersor (ESD,

por sus siglas en inglés) como parámetro para diferenciar entre lesiones benignas (fibroadenomas) y malignas (carcinomas) [23]. El tamaño efectivo del dispersor cuantifica la dimensión característica de variaciones de impedancia acústica, dicho parámetro se deriva de la dependencia en frecuencia que posee el coeficiente de retrodispersión. Sadeghi et al. [24] estimaron el ESD en los dos tipos de lesiones y encontraron diferencias significativas entre los valores obtenidos. En particular, el promedio del tamaño efectivo del dispersor mostró ser al menos tres veces menor del carcinoma con respecto a los valores del fibroadenoma. Además, en el año que se realizó el estudio, los autores propusieron como trabajo a futuro investigar las estructuras anatómicas dentro de las lesiones que actúan como dispersores que sean las responsables de la diferencia de respuesta obtenida entre lesiones.

Czarnota et al. [25] demostraron por primera vez la aplicación del ultrasonido cuantitativo para la predicción de la respuesta a tratamientos de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer mamario localmente avanzado. En este trabajo se realizó una evaluación multiparamétrica de variables del ultrasonido cuantitativo para utilizarlas como indicadores predictivos y pronósticos en pacientes con cáncer de mama, tanto dentro del tumor como en el tejido circundante. Los parámetros evaluados tienen relación con propiedades acústicas del tejido; la atenuación y la concentración acústica están relacionadas con la composición y dureza del tejido, en cambio el tamaño de la microestructura del tejido está relacionada con la pendiente del espectro de energía y con el tamaño promedio efectivo del dispersor. Con respecto a las características de la organización de la microestructural y celular del tejido, éstas están correlacionadas con la pendiente a medio ancho de banda y la intersección de la gráfica del espectro de energía en función de la frecuencia. A diferencia de los trabajos previamente mencionados, Czarnota et al. [25] no realizaron una comparación entre lesiones benignas y malignas, sino buscaron predecir la respuesta a tratamiento antes de su aplicación en pacientes con cáncer localmente avanzado. Una de las semejanzas entre todos los estudios previamente expuestos es buscar características de la lesión y del tejido circundante que permita obtener la mayor cantidad de información diagnóstica y predictiva.

Mientras que en los estudios previos se comparó tejido fibroglandular o graso con la lesión, en el estudio de Czarnota et al [25], se determinó que la cuantificación de propiedades acústicas en un margen de 5 mm más allá del borde visible de la lesión permite obtener información útil.

En un estudio realizado por Wu y cols. [26] se evaluó la detección de lesiones mamarias triple negativo (las células de este tipo de lesiones no contienen receptores de estrógeno ni de progesterona y no producen exceso de la proteína HER2 [6]) a través de combinar parámetros cuantitativos de imágenes asociados con el borde de la lesión en imágenes de ultrasonido con una herramienta de *aprendizaje automatizado*. Cabe recalcar que el estudio realizado no incluyó la cuantificación de propiedades acústicas del tejido. Los resultados demostraron la alta capacidad del análisis realizado por Wu y cols. con métodos de aprendizaje automatizado con respecto al sistema BI-RADS, por lo que podría ser utilizado para clasificar lesiones de cáncer de mama.

Recientemente, Nasief y cols. [27] llevaron a cabo un estudio preliminar realizando un análisis multiparamétrico con parámetros de ultrasonido cuantitativo para diferenciar fibroadenomas de carcinomas. Cuantificaron seis parámetros en el interior de cuarenta y tres lesiones de mujeres con cáncer de mama, y realizaron la identificación de las lesiones a través de un clasificador multiparamétrico de la mínima distancia de Mahalanobis. Para evaluar el desempeño del clasificador se utilizó el área debajo de la curva característica operativa del receptor (ROC, por sus siglas en inglés), la cual mostró que cuando se utilizan parámetros como el tamaño efectivo del dispersor y el índice de heterogeneidad del tamaño efectivo del dispersor, el valor del área debajo de la ROC es de 0.98. El índice de heterogeneidad cuantifica la desviación estándar del tamaño efectivo del dispersor dentro de la región de interés. Además, se demostró que la clasificación mejoraba (ROC de 0.99) cuando se utilizaban tres parámetros, la atenuación promedio y los dos mencionados previamente. Dichos resultados muestran el potencial del ultrasonido cuantitativo para ser utilizado como un método no invasivo para diferenciar entre lesiones benignas y malignas, en particular, entre fibroadenomas y carcinomas.

En la mayoría de los estudios mencionados previamente se utilizaron métodos convencionales para estimar la atenuación. Dichos métodos cuantifican la pérdida de energía utilizando la información proveniente del espectro de energía retrodispersada (distribución de energía en función de la frecuencia), al cual se le ajusta una regresión lineal en función de la profundidad. A pesar de que los métodos convencionales se han utilizado tanto en maniqués tejido equivalentes como para caracterizar tejido *in vivo*, poseen importantes limitantes en términos de precisión y exactitud.

Recientemente nuestro grupo de investigación, en colaboración con la Universidad de Concordia en Canadá, ha desarrollado algoritmos de estimación de parámetros de ultrasonido cuantitativo que han demostrado mejoras significativas en la exactitud y precisión [28, 29], dichas técnicas están basadas en estrategias de regularización, el término regularización se refiere a la minimización de la función de costo que compara las señales de RF provenientes de ecos retrodispersados con modelos teóricos [30]. A pesar de dicho esfuerzo, estos algoritmos han sido probados únicamente en maniqués tejido equivalentes simples, los cuales no representan la estructura compleja del tejido mamario. En la figura 1.2 se ejemplifica, a través de imágenes en modo B, la diferencia entre maniqués tejido equivalentes respecto del tejido mamario. En dicha figura se observan imágenes en modo B de un maniqué homogéneo (extremo superior izquierdo), una lesión mamaria (extremo superior derecho) y tres imágenes de maniqués con diferentes propiedades de atenuación y retrodispersión (imágenes inferiores), utilizados en este trabajo. En general se puede observar que la imagen en modo B del maniqué homogéneo dista significativamente de la complejidad presente en el tejido mamario, en la cual se observan variaciones de ecogenicidad, así como estructuras brillantes. Para poder entender cómo afecta la presencia de diferentes estructuras en las imágenes de ultrasonido clínicas, las cuales representan desviaciones de las suposiciones detrás de los métodos de estimación afectan, el sesgo y la variabilidad de los parámetros estimados, en este trabajo se analizaron tres maniqués que poseen diferentes propiedades acústicas y condiciones de dispersión. El maniqué A (extremo inferior izquierdo), el cual contiene variaciones axiales de atenuación, simula propiedades similares al tejido

adiposo (flecha amarilla). El maniquí B_a (en medio), el cual contiene estructuras reflejantes las cuales generan dispersión coherente (arreglo semiorganizado de dispersores) y por tanto son una fuente de sesgo, permite considerar estructuras semejantes del tejido mamario como los ligamentos de Cooper (flecha verde punteada). El tercer maniquí B_b (extremo inferior derecho), el cual contiene cilindros con variaciones de ecogenicidad, se utilizó para simular características de ecogenicidad de los tumores mamarios (flecha azul punteada). Aunado al problema anterior, existe una falta de estudios que evalúen la exactitud y precisión en maniqués complejos, así cómo su linealidad. Por lo tanto, existe la necesidad de realizar este tipo de pruebas y analizar cómo la falta de precisión y exactitud pueden afectar el poder de diferenciación entre tejidos.

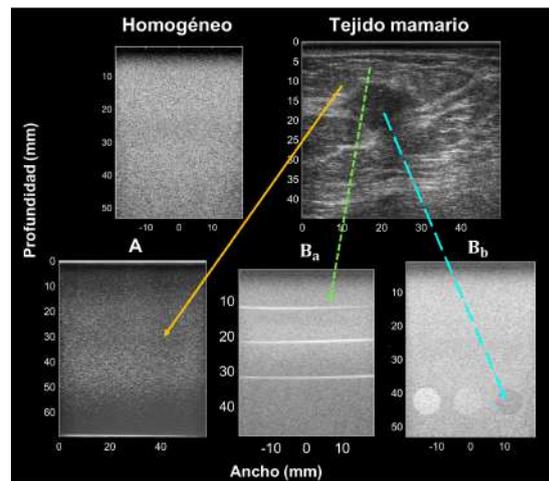


Figura 1.2: Imágenes en modo B de un maniquí homogéneo, tejido mamario, y de los tres maniqués utilizados en este trabajo.

1.3. Justificación

Para desarrollar un programa exitoso de Radiómica, es preciso contar con grandes bases de datos que sustenten estadísticamente la toma de decisiones clínicas a partir de los QIBs. Por tanto, dichas bases de datos requieren de estudios a largo plazo y multi-institucionales. Un paso importante de un programa de Radiómica es identificar

fuentes de sesgo en los algoritmos actuales de procesamiento de información de imágenes clínicas. Con tal fin, es necesario evaluar el efecto de diferentes fuentes de sesgo en la cuantificación de QIBs.

La importancia de evaluar diferentes tipo de estructuras presenten en el tejido mamario, es que además de formar parte de la naturaleza del tejido, y por tanto no pueden ser ignoradas, son una fuente importante de sesgo y variabilidad. Esto se debe a que la distribución de los dispersores puede violar las suposiciones bajo las cuales los algoritmos de estimación fueron desarrollados teóricamente. Por otro lado, a través del análisis de variaciones locales de ecogenicidad, es posible identificar y evitar la sobre regularización de tal forma que se asegure la relación lineal de ecogenicidad, y no afectar el contraste físico (diferenciación) entre diferentes estructuras.

Dada la falta de estudios que analicen el sesgo en los métodos actuales (convencionales) de ultrasonido cuantitativo en tejidos heterogéneos y estructuralmente complejos como el tejido mamario, existe una necesidad de estudiar dichas fuentes de sesgo y variabilidad, y evaluar la posibilidad de migrar a nuevos métodos más robustos de tal forma que se conozcan las limitaciones del algoritmo, y por tanto de los QIBs que se desean utilizar.

La estrategia que se siguió en este trabajo fue utilizar dos métodos de estimación, uno de éstos convencional y uno regularizado. El método convencional de la diferencia espectral con promedio restringido se le conoce como CLD, por sus siglas en inglés. El segundo es el método regularizado por programación dinámica, al cual se le conoce por DP, por sus siglas en inglés. Con cada uno de éstos métodos para abordar las fuentes de sesgo, fue estudiado de forma individual, de tal forma que fuera posible entender la magnitud y complejidad de cada una de éstas. Por lo cual, se siguió una estrategia analítica que permitiera sintetizar la información obtenida del análisis de maniqués tejido-equivalentes para el análisis de datos clínicos del tejido mamario.

Esta tesis forma parte de un proyecto en colaboración entre el Instituto Nacional de Cancerología y el Instituto de Física que busca desarrollar QIBs basados en Ultrasonido Cuantitativo para ofrecer información objetiva sobre las diferencias microestructurales

entre lesiones mamarias benignas y malignas. En particular, la tesis que aquí se desarrolla consiste en la comparación de la exactitud y precisión de algoritmos regularizados y convencionales (no regularizados) de estimación de atenuación acústica de ultrasonido cuantitativo considerando su aplicación en la caracterización *in vivo* de cáncer de mama. Lo anterior permitirá identificar diferentes fuentes de sesgo introducidas en los QIBs con cada uno de los métodos utilizados.

1.4. Objetivo

El presente trabajo busca realizar una comparación de la exactitud y precisión de algoritmos regularizados y convencionales (no regularizados) de estimación de atenuación acústica de ultrasonido cuantitativo considerando su aplicación en la caracterización *in vivo* de cáncer de mama. Dicha propuesta contribuye a mitigar la falta de estudios acerca del sesgo en los métodos actuales (convencionales) de ultrasonido cuantitativo en tejidos heterogéneos y estructuralmente complejos como el tejido mamario. Este estudio analiza tres maniqués tejido-equivalentes, los cuales poseen diferentes características como variaciones axiales o laterales de ecogenicidad similares a tejido mamario, y presencia de fuentes de dispersión coherente. Se estudió la aplicación de la técnica de ultrasonido cuantitativo a partir de un estudio exploratorio que involucró 10 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología del protocolo (018/006/RTI)(CEI/1240/17). Para esta base de datos se analizaron las señales de radiofrecuencia a partir de la descomposición de éstas en diferentes elementos como el coeficiente de atenuación y del coeficiente de retrodispersión.

1. Objetivo específico 1: Comparar la exactitud y precisión del método regularizado (DP) y el método convencional de diferencia espectral con promedio restringido (CLD) con respecto al método de atenuación conocida (referencia) en un maniqué con variación axial de atenuación.
2. Objetivo específico 2: Evaluar la susceptibilidad de los resultados de cada uno de los métodos, DP y CLD, a fuentes de dispersión coherente.

1. ANTECEDENTES

3. Objetivo específico 3: Evaluar la linealidad del coeficiente de retrodispersión de las estructuras que simulan tumores con DP y CLD.
4. Objetivo específico 4: Evaluar la razón contraste/ruido de tumores malignos de mama (carcinoma ductal infiltrante) respecto al tejido adiposo con DP y CLD.

En ese trabajo se utilizaron diferentes maniqués diseñados para alcanzar los objetivos específicos descritos. El maniqué A se fabricó en la Universidad de Wisconsin-Madison y los datos fueron adquiridos con un equipo Siemens Acuson S2000. El maniqué B es de uso comercial, los datos fueron adquiridos con un equipo Verasonics Vantage 128, equipo del recién formado laboratorio de ultrasonido médico del IFUNAM. Finalmente, para el objetivo cuatro, se adquirieron datos clínicos en el Instituto Nacional de Cancerología durante la primera y segunda etapa del protocolo (018/006/RTI) (CEI/1240/17), cuyo título es Ultrasonido Cuantitativo para el diagnóstico de lesiones mamarias. El protocolo fue discutido con las médico Radiólogas que participaron y la metodología de la adquisición de datos fue explicada debidamente. Las lesiones incluidas se clasificaron de acuerdo con su probabilidad de malignidad (solamente se incluyeron aquellas con clasificación BI-RADS 4 o 5).

Marco teórico

2.1. Ultrasonido Médico

El ultrasonido médico forma parte de las técnicas de imagen utilizadas por los médicos para diagnosticar, tratar o dar seguimiento a distintos tipos de enfermedades [12]. Esta modalidad de imagen permite realizar mapas de propiedades mecánicas del tejido, empleando ondas mecánicas longitudinales con frecuencias de 2 MHz a 15 MHz (ultrasonido) [31] generadas mediante el efecto piezoeléctrico a través de un transductor que funciona como emisor del pulso ultrasónico y receptor del eco generado. Dicho dispositivo es colocado y acoplado sobre la piel del paciente utilizando un gel a base de agua. Una vez que la onda de ultrasonido viaja en el interior del cuerpo, se generan ecos debidos a diferencias de impedancia acústica entre dos interfases. Dichos ecos son dispersados en múltiples direcciones, el transductor detecta dichos ecos y los convierte en señales eléctricas conocidas como señales de radiofrecuencia (RF). La magnitud de dichos ecos depende del tamaño relativo de la interfase con respecto a la longitud de onda del pulso, a la amplitud del pulso incidente y a la pérdida de energía del pulso conforme viaja de vuelta la transductor. El sistema para ubicar espacialmente a cada eco emplea la ecuación de tiempo de vuelo (ecuación 2.1), donde t es el tiempo el cual es calculado considerando el viaje de ida y vuelta del pulso en la dirección axial (z) y la velocidad del sonido en el medio (c).

$$t = \frac{2z}{c} \quad (2.1)$$

Para generar un mapa bidimensional de las amplitudes de los ecos reflejados y dispersados, se realiza un barrido lateral del haz de ultrasonido activando una fracción de la apertura del transductor. Los pulsos de ultrasonido tienen un contenido de frecuencias finito el cual está definido por su espectro de energía, dicho espectro da como resultado una distribución de la potencia (expresada en escala decibel) de las diferentes frecuencias que componen al eco [32]. A partir de analizar la señal del espectro e identificar el ruido electrónico presente en el espectro de energía, es posible determinar el ancho de banda de los ecos retrodispersados. Dicho ancho de banda está definido a través de un valor mínimo y máximo de frecuencia, y el valor central en dicho rango es conocido como frecuencia central. Posterior a la detección del eco, el sistema de imagen procesa la señal detectada y la despliega en un mapa con una distribución de niveles promedio de la amplitud de los ecos en una escala de tonos de gris; entre mayor sea la amplitud del eco, éste aparecerá más brillante en la imagen. Dicho nivel promedio define la *ecogenicidad* de cada estructura, la cual puede ser definida a través del coeficiente de retrodispersión (σ_b), el cual será descrito en secciones posteriores del capítulo.

2.1.1. Ultrasonido Cuantitativo

El ultrasonido cuantitativo es una técnica no invasiva que se basa en la obtención de parámetros acústicos mediante el análisis de señales crudas de radiofrecuencia retrodispersadas provenientes de la interacción de la onda de ultrasonido con los dispersores del medio [33]. En particular, la técnica de Espectroscopía por Retrodispersión Ultrasónica modela al tejido blando como un fluido compuesto por variaciones de impedancia acústica, continua o discreta, distribuidos de forma aleatoria u organizada en el espacio [34]. El método está compuesto por una serie de pasos que conducen al cálculo del coeficiente de retrodispersión. El mayor reto para poder estimar a σ_b de forma exacta, es realizar una adecuada estimación de la pérdida de energía del pulso conforme atraviesa

al medio.

La interacción existente de la onda de ultrasonido y el medio de interés puede ser descrita mediante procesos físicos de absorción y dispersión, dos casos particulares de dispersión son la reflexión y la refracción. Todos estos procesos físicos contribuyen a la pérdida de energía del haz de ultrasonido, la cual es conocida como atenuación. Dicha interacción entre la onda de ultrasonido y la materia puede ser descrita a través de secciones eficaces de interacción por unidad de volumen. Por tanto, existe la sección eficaz de atenuación por unidad de volumen, la sección eficaz de absorción por unidad de volumen μ_a , y la sección eficaz de dispersión por unidad de volumen μ_d [35].

La atenuación de la onda del pulso de ultrasonido define la pérdida de energía que el pulso experimenta conforme viaja en el medio. La absorción es la transformación de energía acústica en térmica. La dispersión se define como el cambio de amplitud, frecuencia, fase, velocidad o redireccionamiento espacial de una fracción de la energía de la onda de ultrasonido, cuyas propiedades son distintas con respecto a la de la onda incidente [34]. Por ejemplo, si la magnitud del coeficiente de retrodispersión es menor en cierta región con respecto al tejido circundante, en la imagen en modo B dicha región luce menos brillante (hipoecóica). Además, si la magnitud del coeficiente de atenuación es mayor en dicha región con respecto al tejido circundante, se observa una sombra debajo de dicha región, debido a que la intensidad del haz transmitido se reduce generando un eco de menor amplitud.

Coeficiente de atenuación

La atenuación que experimenta el haz al viajar una distancia z en un medio material puede ser estimada a través de la sección eficaz de atenuación por unidad de volumen. En particular, si la onda de ultrasonido es plana, entonces dicha pérdida de energía puede ser modelada a través de la ecuación de Beer-Lambert (ecuación 2.2), la cual expresa a la intensidad I en términos de una exponencial decreciente en función de las secciones de dispersión y absorción ($\mu_d + \mu_a$) y el camino recorrido (z).

$$I(x) = I_o e^{-(\mu_d + \mu_a)z} \quad (2.2)$$

donde la sección eficaz total $\mu = \mu_d + \mu_a$. Dado que la intensidad es proporcional al cuadrado de la amplitud de presión (P_o), la sección eficaz puede ser expresada de la siguiente forma.

$$I(x) = P_o^2 e^{-2\alpha z} \quad (2.3)$$

$$\mu = \mu_d + \mu_a = 2\alpha \quad (2.4)$$

donde α es el coeficiente de atenuación de amplitud, el cual se define como la fracción de amplitud que pierde el pulso de ultrasonido cuando atraviesa 1 cm de la muestra, el cual tiene unidades de 1/cm. Dicho coeficiente depende de la frecuencia del pulso y de la temperatura del medio. El coeficiente de atenuación puede ser expresado en decibeles por centímetro (dB/cm), para realizar dicha transformación se calcula el logaritmo base 10 de la pérdida de energía. Este proceso físico limita la penetración del pulso y es un factor determinante en la resolución espacial del sistema de imagen.

Coefficiente de Atenuación Local y Promedio

Dada una región cuyas propiedades son homogéneas en el espacio, se puede definir una región de estimación de parámetro (PER, por sus siglas en inglés) como un área rectangular que contiene segmentos de señales de eco de radiofrecuencia adyacentes. En dicha región se estima el coeficiente de atenuación local (α_L) cuantificando la tasa de cambio del contenido espectral de la señal en función de la profundidad para cada frecuencia f [36]. En general, el coeficiente de atenuación, dependiendo de las características del tejido, se puede modelar a través de una función lineal, cuadrática o de potencia de f . En particular, en tejidos blandos puede modelarse con una dependencia lineal con la frecuencia [35]

$$\alpha_L(f) = \alpha_{o,L} \cdot f \quad (2.5)$$

donde $\alpha_{o,L}$ es la atenuación específica local y representa a la pendiente de la regresión lineal utilizada para modelar la dependencia en frecuencia del coeficiente de atenuación local.

El coeficiente de atenuación promedio α_P de una muestra es el promedio de los coeficientes de atenuación local $\alpha_L(f)$ de todos los tejidos interpuestos entre el transductor y la región de estimación de parámetro que se encuentra a una profundidad z [22]:

$$\alpha_P(f) = \frac{1}{z} \int_0^z \alpha_L(f, z') dz' \quad (2.6)$$

El coeficiente de atenuación promedio $\alpha_P(f)$ también puede ser modelado con una dependencia lineal con la frecuencia, por tanto, $\alpha_{o,P}$ es la pendiente de dicho modelo y es conocida como la atenuación específica promedio:

$$\alpha_P(f) = \alpha_{o,P} \cdot f \quad (2.7)$$

En la figura 2.1 se observa una imagen en modo B de una lesión mamaria en la que la región de estimación de parámetro (PER) está representada por un cuadrado color morado, en la cual se estima la atenuación específica local, además se observa una flecha naranja que va del transductor a la profundidad a la que se encuentra la PER. El diagrama de la figura 2.2 muestra la diferencia entre los coeficientes de atenuación local y promedio, y la atenuación específica local y promedio.

Atenuación total

Finalmente, la atenuación total que experimenta el haz de ultrasonido se define como la atenuación promedio proveniente de los tejidos interpuestos en el camino del del transductor a la PER y del eco en su camino de regreso al transductor y se expresa matemáticamente de la siguiente forma:

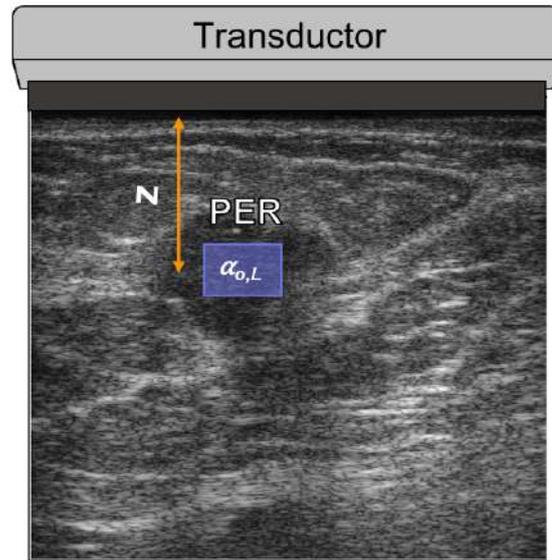


Figura 2.1: Imagen en modo B de una lesión mamaria en donde se observa la región de estimación de parámetro (PER) de color morado.

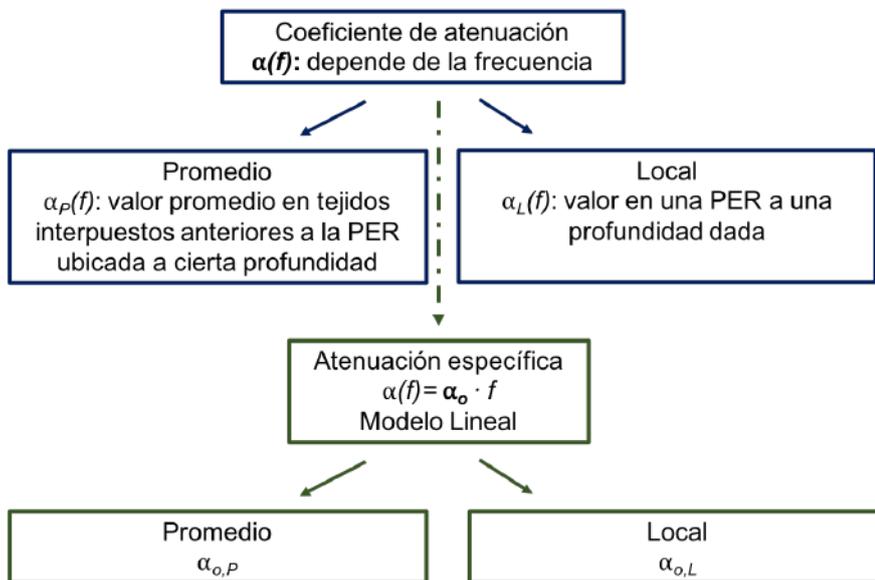


Figura 2.2: Diagrama de los distintos tipos de atenuación.

$$A(z; f) = \exp \left[-4 \int_0^z \alpha_L(z'; f) dz' \right] \quad (2.8)$$

Dispersión

Los ecos producidos provienen de la interacción existente entre el pulso y los dispersores (variaciones espaciales de densidad y compresibilidad) contenidos en el volumen V del pulso de ultrasonido. Éstos son dispersados de diferente manera, su amplitud y contenido espectral dependen del número total de dispersores, de su distribución espacial dentro del volumen y de sus propiedades físicas como su tamaño, forma y diferencia de impedancia acústica relativa al medio que los rodea. Una forma de clasificar el tipo de dispersión es de acuerdo con la forma y tamaño de los dispersores relativa a la longitud de onda (λ) del pulso [12].

Para describir las tres condiciones de dispersión existentes, basadas en la relación entre un dispersor esférico de radio a y de longitud de onda del pulso de ultrasonido λ , se emplean diferentes categorías. La primera categoría es la dispersión de Rayleigh, en la cual la longitud de onda es mucho más grande (frecuencia baja) que a ($a \ll \lambda$). Lord Rayleigh descubrió que la intensidad dispersada muestra una dependencia con la frecuencia a la cuarta potencia. En particular, este tipo de dispersión da lugar al característico patrón de moteado de una imagen de ultrasonido. Este patrón se crea debido a la interferencia destructiva y constructiva de los ecos producidos por los dispersores aleatoriamente distribuidos (microestructura del tejido) mucho más chicos que la longitud de onda del pulso. La segunda categoría es conocida como dispersión de partícula de tamaño intermedio, ésta ocurre cuando a es semejante a λ ($a \approx \lambda$), frecuencias intermedias, en este caso la intensidad depende fuertemente de fenómenos de refracción y resonancia. En la última categoría $a \gg \lambda$, (altas frecuencias) los dispersores actúan como reflectores especulares, donde la teoría de rayos aplicada en óptica es válida y en la cual no existe dependencia con la frecuencia [12].

Sección eficaz de dispersión

La ecogenicidad de una región del tejido compuesta por dispersores puede ser cuantificada utilizando la sección eficaz de dispersión, definida por el cociente de la potencia

2. MARCO TEÓRICO

total dispersada y la intensidad incidente. Debido a que el ultrasonido médico utiliza la técnica pulso-eco, la atención está centrada en estimar al coeficiente de retrodispersión, definido como el diferencial angular de la sección eficaz de dispersión a un ángulo de 180 grados por unidad de volumen [20]. Para eliminar la dependencia de la sección eficaz con el volumen del pulso de ultrasonido, conocido como volumen isocrónico, se normaliza con respecto a V :

$$\sigma_b = \frac{1}{V} \left| \frac{\partial \sigma}{\partial \Omega} \right|_{180} \quad (2.9)$$

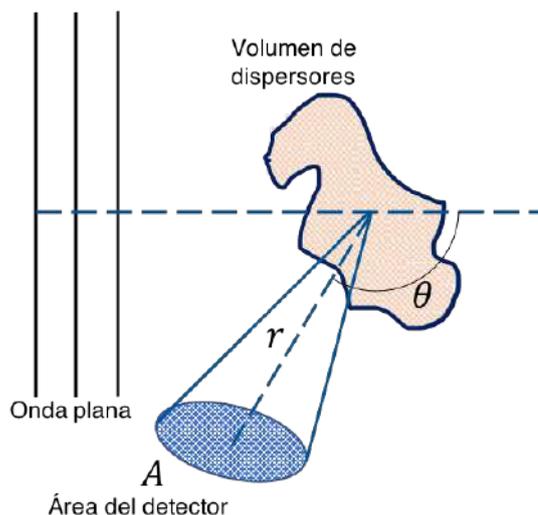


Figura 2.3: Diagrama de la medición del diferencial angular de la sección eficaz de dispersión.

Dada una onda plana, dicho diferencial angular se expresa considerando la intensidad de la onda incidente I_i y debido a que la energía dispersada varía angularmente con respecto del haz incidente, se quiere incorporar al factor $\Phi(\mathbf{K})$, que es el factor que define la distribución angular de la intensidad acústica dispersada, para un medio isotrópico \mathbf{K} puede ser expresado como función de su magnitud K , además en este caso dado que ángulo es π entonces $K=2k$, donde k es el número de onda

$$\frac{d\sigma_b}{d\Omega} = \frac{d\Pi}{I_i d\Omega} = |\Phi(\mathbf{K})|^2 \quad (2.10)$$

donde $d\Pi$ es el diferencial de la potencia dispersada y para una onda plana se puede expresar de la siguiente forma:

$$d\Pi = I_s r^2 d\Omega$$

donde I_s es la intensidad de la onda dispersada y $d\Omega$ el diferencial de ángulo sólido. El término de la derecha de la ecuación 2.10, $|\Phi(\mathbf{K})|^2$, representa la distribución angular de la intensidad de dispersión. Finalmente, para obtener la sección eficaz total de dispersión se realiza una integral sobre una superficie esférica de radio R (ver figura 2.3):

$$\sigma = 2\pi \int_0^\pi |\Phi(\Theta)|^2 \sin \Theta d\Theta \quad (2.11)$$

El coeficiente de retrodispersión es expresado en unidades de $\text{cm}^{-1}\text{sr}^{-1}$ (sr por estereorradián). En particular, el coeficiente de retrodispersión puede ser expresado en términos de la frecuencia central correspondiente al ancho de banda disponible de las señales de radiofrecuencia. Dicho ancho de banda está determinado por las características del transductor, así como por el medio de interés.

El arreglo espacial de los dispersores puede tener componentes estructurales con cierto grado de aleatoriedad u organización. Cuando en el medio los dispersores tienen una distribución aleatoria e isotrópica, el proceso de dispersión es incoherente.

De manera general el coeficiente de retrodispersión puede ser descrito a través del producto del coeficiente de retrodispersión de Rayleigh (σ_o), el cual se encuentra en el extremo donde $a \approx \lambda$, y la transformada espacial de Fourier de la función de correlación de impedancia acústica del medio (b_γ), conocido como el factor de forma $F(f)$

$$\sigma_b = \sigma_o F(f) \quad (2.12)$$

El coeficiente de retrodispersión de Rayleigh es proporcional al número promedio

2. MARCO TEÓRICO

de dispersores por unidad de volumen N y posee una dependencia con el promedio de la variación cuadrática de impedancia acústica γ_o

$$\sigma_o = \pi^2 f^4 V^2 \bar{n} \gamma_o^2 \quad (2.13)$$

La función de correlación (b_γ) representa la similitud de impedancia acústica entre dos posiciones separadas por una distancia Δr dentro del volumen V . Dicha función sirve para describir la distribución espacial de los dispersores la cual, bajo condiciones de dispersión incoherente, depende principalmente del tamaño de los dispersores. En este caso, la intensidad dispersada es proporcional al número de dispersores por unidad de volumen del pulso de ultrasonido, su tamaño, forma e impedancia acústica, así como de la frecuencia [37]. El factor de forma representa la desviación de la dependencia en frecuencia del coeficiente de retrodispersión de la que se obtiene en dispersión de Rayleigh (f^4). A la condición de dispersión en la que existe un arreglo semiorganizado de dispersores se le conoce como dispersión coherente.

El reto en la cuantificación del coeficiente de retrodispersión *in vivo* recae en la necesidad de remover factores que afectan la intensidad de los ecos detectados, los cuales no dependen únicamente de parámetros de operación y adquisición del sistema de ultrasonido, sino también de la atenuación.

Metodología

El objetivo general de este trabajo es realizar una comparación de la exactitud y precisión de algoritmos regularizados y convencionales de estimación de atenuación acústica, considerando su aplicación en la caracterización *in vivo* de cáncer de mama. Para lograr dicho objetivo primero se realizó un análisis del desempeño de los algoritmos de cálculo en maniqués tejido-equivalentes con diferentes características y fuentes de dispersión. Finalmente, ambos métodos fueron aplicados en datos clínicos de tejido mamario. La metodología descrita a continuación muestra el procesamiento y análisis de datos utilizado en este trabajo.

La atenuación específica local y promedio, y el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central ($\sigma_b(f_c)$) fueron estimados a través de la técnica de Espectroscopía por Retrodispersión Ultrasónica (ERU). Se utilizaron tres métodos diferentes para realizar la compensación por atenuación de los maniqués tejido-equivalentes y, solamente, dos de éstos para el estudio del tejido mamario. La razón por la cual en el análisis de los maniqués se utiliza un tercer método es porque éste, considerado el estándar de verdad, utiliza los valores conocidos del coeficiente de atenuación de la muestra a caracterizar, los cuales se obtuvieron por métodos independientes. En el caso del análisis de datos de tejido mamario *in vivo*, no se cuenta con esta caracterización previa.

Dado que los parámetros de interés son propiedades intrínsecas del medio de interés, para poder eliminar las dependencias asociadas al sistema de adquisición de datos la técnica de ERU utilizada se basa en el método de “Maniqué de Referencia” (RPM,

3. METODOLOGÍA

por sus siglas en inglés) propuesto en 1990 por Yao et al. [38]. Este método ha sido extensamente validado a través de comparar los valores de propiedades acústicas de maniqués tejido equivalentes estimados con este método con aquellos obtenidos con métodos independientes (caracterización acústica por inmersión) [39, 40]. Además, el método ha mostrado su potencial en la caracterización de tejidos como el cervix [41], mama [42], riñón [43, 44], ente otros. La idea general del método RPM consiste en adquirir con un equipo de ultrasonido clínico señales de radiofrecuencia (RF) del medio de interés y de un maniquí utilizado como referencia, con el mismo equipo de ultrasonido y dejando fijos los parámetros de adquisición [38]. La mayoría de los equipos de ultrasonido utilizados actualmente generan este tipo de señales de RF, sin embargo para poder obtener las señales de radiofrecuencia sin procesar es necesario comprar una licencia que es otorgada por el fabricante, lo cual habilita en el equipo el acceso a las señales de radiofrecuencia crudas. Un requerimiento del método es que el maniquí de referencia debe estar caracterizado, es decir, los coeficientes de atenuación (α) y retrodispersión (σ_b) debieron ser medidos previamente a través de técnicas independientes. El método supone que existe dispersión incoherente en el medio a caracterizar, y que la rapidez de propagación del sonido en el maniquí de referencia es similar a la velocidad de propagación del sonido en la muestra [45, 46]. La suposición de la velocidad del sonido proviene de que de existir diferencias entre el maniquí y la muestra no es posible eliminar en término de difracción del modelo del espectro de energía. Los datos obtenidos a partir del sistema clínico de ultrasonido se presentan en una matriz de señales de eco retrodispersados, donde cada columna y cada renglón corresponden a la dirección lateral y axial (profundidad) del eco (ver figura 3.1).

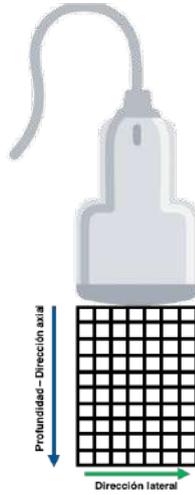


Figura 3.1: Esquema de un transductor lineal y la distribución de las líneas acústicas en el campo de visión de un plano.

Cálculo de espectros de energía y compensación por factores dependientes del sistema

Para obtener el espectro de energía de la señal de radiofrecuencia recibida por el transductor, se calcula la transformada de Fourier de cada segmento de señal de eco que componen a la matriz de datos, dicho espectro da como resultado una distribución de la potencia (expresada en escala decibel) de las diferentes frecuencias que componen al eco [32]. La figura 3.2 muestra una gráfica del espectro de energía (curva punteada rosa) de una región central homogénea de un maniquí tejido-equivalente, la región lila indica la señal dominada por ruido a partir del cual se define un umbral (línea azul punteada) y para poder definir el ancho de banda se suman 10 dB a dicho umbral (línea verde).

La relevancia de trabajar en el dominio de Fourier es que permite separar de la señal de radiofrecuencia retrodispersada los factores dependientes del tejido con los correspondientes al sistema [32, 47].

Para estimar el espectro de energía de la muestra, primero se define una región de estimación de parámetro (PER, por sus siglas en inglés), área rectangular que contiene

3. METODOLOGÍA

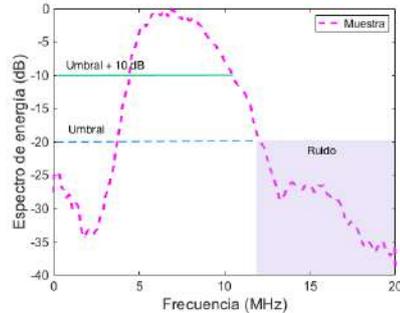


Figura 3.2: Espectro de energía de una región homogénea de un maniquí tejido-equivalente, la región lila es señal asociada a ruido, el umbral de energía está definido por la línea azul punteada y a partir de la línea verde se define el ancho de banda.

segmentos de señales de eco de radiofrecuencia adyacentes. Enseguida, se calcula la transformada de Fourier de los segmentos de señal de RF dentro de la PER en la muestra. Posteriormente, se elige una PER en el maniquí de referencia, colocada a la misma profundidad que la PER de la muestra y se calcula su espectro (ver figura 3.3). En este trabajo se utilizó un método propuesto por Rosado-Mendez et al. [48] el cual es una adaptación del método multitaper [49] para el cálculo del espectro de energía, con este método se demostró una reducción de la varianza en la estimación de la atenuación. El método multitaper fue propuesto originalmente por Thomson [50], la idea detrás del método consiste en estimar el espectro de energía calculando la transformada de Fourier de la magnitud cuadrada de la multiplicación de un segmento de señal de eco por un conjunto de ventanas ortogonales (secuencias de Slepian). El espectro final de energía se obtiene realizando un promedio pesado de los espectros estimados para cada una de las diferentes ventanas.

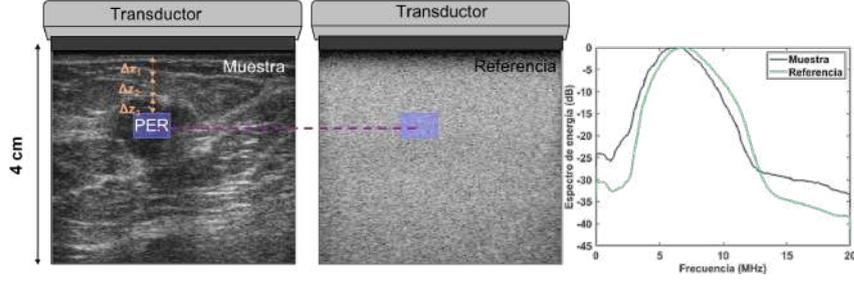


Figura 3.3: Diagrama del método del maniquí de referencia. En la figura izquierda se observa una imagen en modo B del tejido mamario (medio de interés), una PER de color morado a una profundidad z , además se muestran flechas de color naranja que muestran profundidades de diferentes capas de tejido. La imagen central muestra una imagen en modo B del maniquí de referencia y muestra la PER a la misma profundidad a la que se encuentra en el tejido mamario. La figura derecha muestra el espectro de energía de la muestra (azul) y la referencia (verde).

El método consiste en modelar independientemente a los espectros de energía retrodispersada (S_i) correspondiente a la PER definida en el medio de interés y del maniquí de referencia como el producto de cuatro factores dependientes de la frecuencia f y de la profundidad z , este modelo se cumple suponiendo que la contribución proveniente de procesos de dispersión múltiples es despreciable (aproximación de Born) [34]. El subíndice i puede ser *muestra* o *referencia*, dependiendo del espectro utilizado.

$$S_i(f, z) = D_i(f, z)G_i(f, z)A_i(f, z)\sigma_{b,i}(f, z) \quad (3.1)$$

1. El *patrón de difracción* $D(f, z)$: Este factor describe las variaciones axiales (dirección z) de la intensidad causadas por la geometría del patrón de difracción del haz de ultrasonido atribuidos a la geometría de la fuente, así como el proceso de enfoque del haz (apertura activa, selección de la profundidad del foco).
2. La *función de transferencia del sistema* $G(f, z)$: Dicho factor incluye las funciones de transferencia de los componentes del sistema (amplificadores, convertidores analógico-digital), del diseño del transductor y de la ganancia.
3. La *atenuación acústica* $A(f, z)$: Este término toma en cuenta la atenuación total del haz en el camino de la superficie del transductor hacia la región de estimación

3. METODOLOGÍA

y el viaje del eco dispersado hacia el transductor, y es resultado de la atenuación de tejidos interpuestos en dicho camino. Considerando M capas $m = 1, 2, \dots, M$ correspondientes a cada uno de los tejidos interpuestos entre el transductor y la región de estimación de parámetro, y que cada una posee un coeficiente de atenuación local $\alpha_{L,m}(f)$ y un espesor Δz_m , entonces $A(f, z)$ tiene la forma:

$$A(f, z) = \exp \left\{ -4 \sum_{m=1}^M \alpha_{L,m}(f) \cdot \Delta z_m \right\} \quad (3.2)$$

La ecuación 3.2 de la atenuación total es una versión continua por partes de la ecuación 2.8 descrita en la sección anterior.

4. El coeficiente de retrodispersión $\sigma_b(f)$: Este factor depende explícitamente de la frecuencia. Además, como se describió en el capítulo anterior, su magnitud y frecuencia dependen del número de dispersores por unidad de volumen, y de propiedades geométricas de éstos (tamaño, forma) e impedancia acústica.

Dos factores son dependientes del sistema de adquisición y los dos restantes son propiedades intrínsecas del medio [38].

La normalización del espectro de energía de la muestra respecto del espectro de la referencia calculado a partir de una PER definida a la misma profundidad permite remover los efectos dependientes del sistema (D y G). Por lo tanto, el espectro normalizado se expresa de la siguiente forma:

$$S_{norm}(f, z) = \frac{G(f, z) \cdot \overline{D(f, z)} \cdot A_{muestra}(f, z) \cdot \sigma_{b,muestra}(f, z)}{G(f, z) \cdot \overline{D(f, z)} \cdot A_{ref}(f, z) \cdot \sigma_{b,ref}(f)} \quad (3.3)$$

donde los subíndices de los factores dependientes del sistema fueron omitidos debido a que son iguales para la muestra y la referencia. El coeficiente de retrodispersión de la referencia sólo depende de la frecuencia y no de la profundidad ya que la composición de los dispersores del maniquí de referencia es homogénea.

Debido a que se conocen A_{ref} y $\sigma_{b,ref}(f)$, es posible determinar el coeficiente de retrodispersión de la muestra despejando la ecuación 3.3:

$$\sigma_{b,muestra}(f, z) = \sigma_{b,ref}(f) e^{-4\alpha_{ref}(f)z} S_{norm}(f, z) \frac{1}{A_{muestra}(f, z)} \quad (3.4)$$

Las imágenes paramétricas de cada variable estimada se obtienen barriendo la PER a lo largo de las direcciones lateral y axial y repitiendo el proceso para toda la matriz de señales de ecos retrodispersados. El resultado final es la obtención de una matriz de datos de la variable de interés. Por lo tanto, el cálculo del coeficiente de retrodispersión de la muestra, requiere compensar por la atenuación de los tejidos interpuestos, incluidos en el último factor de la ecuación 3.4.

Este trabajo evaluó la precisión y exactitud de distintos métodos en la cuantificación de la compensación por atenuación en maniqués tejido equivalentes. Para los datos clínicos del tejido mamario se realizaron comparaciones del compromiso entre el contraste y varianza de imágenes paramétricas del coeficiente de retrodispersión de cáncer de mama obtenidas con diferentes métodos de estimación de atenuación. Por lo tanto, a continuación se describen los métodos utilizados para compensar por la atenuación del medio de interés.

3.1. Compensación por atenuación

En esta sección se describen los distintos métodos utilizados para compensar la atenuación del pulso de ultrasonido en el medio. El primero es utilizado como el estándar de verdad, el segundo se basa en cuantificar la atenuación específica de cada una de las capas de tejidos, i.e. la ecuación 3.2, y el último cuantifica la atenuación total a partir de un método regularizado.

Atenuación conocida: estándar de verdad

Este método hace uso de los valores de atenuación conocidos para los maniqués a partir de técnicas independientes de caracterización acústica por inmersión, descritos en la sección de propiedades acústicas y reportados en la tabla 3.1. Por tanto, estos valores se consideran como el estándar de verdad a partir de los cuales se calcula el

3. METODOLOGÍA

sesgo de los valores obtenidos con los otros dos métodos. El método supone conocer al coeficiente de atenuación local en cada punto del plano de la muestra. A partir del valor del coeficiente de atenuación local, se calcula la atenuación promedio (ecuación 3.5) y a partir de ésta es posible realizar la compensación por atenuación:

$$\alpha_{o,P}(z_i) = \frac{\alpha_{o,P,z_{i-1}}(z_{i-1}) + \alpha_{o,L}(z_i)\Delta z}{z_i} \quad (3.5)$$

$$A(f, z) = \exp \{-4\alpha_{o,P} \cdot f \cdot z\} \quad (3.6)$$

donde z es la dirección axial, i el índice asignado a la profundidad de cada PER, por lo que $i - 1$ corresponde a la profundidad de la PER anterior a i , y Δz es $z_i - z_{i-1}$. Por lo tanto, es posible determinar el factor de compensación por atenuación de la ecuación 3.4 en cada PER de la matriz de ecos retrodispersados.

Método de diferencia espectral con promedio restringido

Este método fue optimizado para estimar al coeficiente de atenuación local y utilizarlo como un posible biomarcador del estado del tejido. En este método, la atenuación en una pequeña región de la imagen se cuantifica a través de estimar la pendiente de un ajuste lineal realizado sobre la transformación logarítmica del espectro normalizado de energía en función de la profundidad [51]. En 2012 Rosado-Méndez et al. [48] propusieron agregar al método una aproximación restringida de la atenuación. Dicha propuesta consistió en acotar los valores estimados de atenuación total y considerar la mediana de valores de atenuación cuya estimación comparte una región de estimación de parámetro. El estudio reportó una reducción del 20% en el sesgo y variabilidad de las estimaciones del coeficiente de atenuación local. A dicho procedimiento se le conoce como el método de diferencia espectral con promedio restringido (CLD, por sus siglas en inglés Constrained-Spectral-Log Difference Method). El término de ‘promedio restringido’ se debe a que se descartan valores más chicos que 0 dB/cm ó mayores que 4 dB/cm. Una de las ventajas de utilizar dicho método es que reduce el sesgo en el

cálculo de la atenuación específica local en presencia de inhomogeneidades en ecogenidad [52]. El método puede describirse para dos posiciones axiales (z_1 y z_2) y después generalizarse. Una vez obtenido el espectro normalizado de energía entre la muestra $S_{muestra}$ y la referencia S_{ref} , se estima el logaritmo natural (L).

$$L(x, z, ; f) = \ln \frac{S_{muestra}(x, z; f)}{S_{ref}(x, z; f)} = \ln \left(\frac{\sigma_{b,muestra;f} A_{muestra}(x, z; f)}{\sigma_{b,ref} A_{ref}(x, z; f)} \right) \quad (3.7)$$

donde $A(x, z; f)$ es la compensación por atenuación del haz y se define para la muestra y referencia de la siguiente forma:

$$A_{muestra}(x, z; f) = \exp \left[-4 \int_0^z (\alpha_{L,muestra}(x, z'; f)) dz' \right] \quad (3.8)$$

$$A_{ref}(x, z; f) = \exp \left[-4 \int_0^z (\alpha_{L,ref}(x, z'; f)) dz' \right] \quad (3.9)$$

Para encontrar la solución de L se debe suponer que tanto σ_b como α son uniformes dentro de la región de estimación de parámetro; es decir, no dependen de x o z , por tanto, L no está en función de la posición lateral x . Por lo tanto, la diferencia de L para dos profundidades z_1 y z_2 puede expresarse como:

$$L(z_2; f) - L(z_1; f) = b(f) + m(f)(z_2 - z_1) \quad (3.10)$$

$$b(f) = \ln \left(\frac{\sigma_{b,muestra}}{\sigma_{b,ref}} \right) \quad (3.11)$$

$$m(f) = -4 (\alpha_{L,muestra}(f) - \alpha_{L,ref}(f)) \quad (3.12)$$

Por consiguiente, para poder realizar una imagen paramétrica del coeficiente de atenuación de la muestra, fue necesario seleccionar un bloque de estimación compuesto por H posiciones axiales, el cual va barriendo la matriz de datos con el espectro de

3. METODOLOGÍA

energía para lograr la estimación de un mapa del coeficiente de atenuación local. En particular, en este trabajo el tamaño de dicho bloque fue de 6 mm. El tamaño fue elegido considerando 1.5 veces el tamaño de la PER, dicha distancia asegura que los espectros considerados no estén correlacionados [53]. Posteriormente, se realizó un ajuste lineal por mínimos cuadrados a L en función de la profundidad z . A partir de dicho ajuste, se calculó la pendiente m para cada frecuencia. Enseguida, los valores de $\alpha_{muestra}(f)$ se calcularon utilizando la ecuación 3.12, y la atenuación específica local $\alpha_{o,L}$ se obtuvo dividiendo $\alpha_{muestra}(f)$ por f . Finalmente, se realizó un promedio tomando en cuenta las frecuencias que están contenidas dentro del ancho de banda. Para obtener estimaciones de dicho parámetro a diferentes posiciones y crear el mapa paramétrico, el bloque de estimación se movió lateral y axialmente repitiendo el proceso de estimación.

En la figura 3.4 se observa un diagrama que ejemplifica el proceso de creación de la imagen paramétrica con el método CLD. Se observa una región de estimación de bloque de color morado; en dicha región se realiza el ajuste lineal previamente mencionado sobre la grafica el logaritmo del espectro normalizado en función de la profundidad (ecuaciones 3.10 y 3.12). En color rosa se observa el mismo bloque pero trasladado axialmente, en el cual se repetirá el proceso.

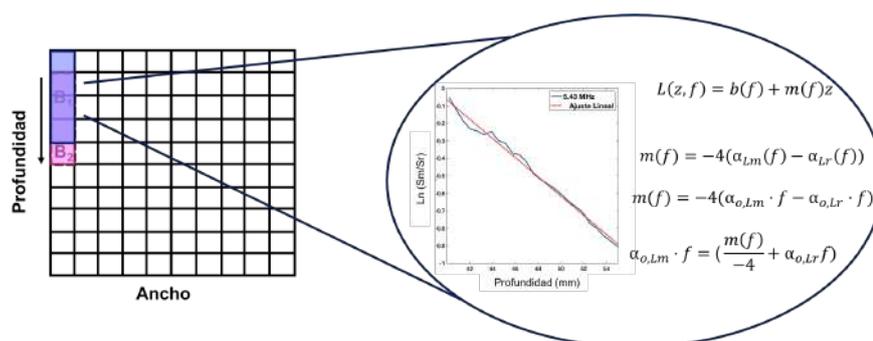


Figura 3.4: Diagrama del método.

Dado que el valor de $\alpha_{o,L}$ proviene de una estimación de una región con H espectros normalizados a diferentes profundidades, el método produce valores sesgados cuando en alguna de las regiones de las cuales se obtuvo cada espectro existen varia-

ciones importantes de ecogenidad. Esto puede ocasionar la aparición de dos tipos de artefactos.

- Tipo I: Aparece cuando en la dirección de propagación del haz existan fronteras de baja a alta intensidad de dispersión, esto produce la estimación de valores **negativos** de la atenuación.
- Tipo II: Se observa cuando hay fronteras de alta a baja intensidad de dispersión, lo cual resulta en la estimación de valores muy altos de atenuación que carecen de sentido físico.

Para reducir este tipo de sesgo, el método del promedio restringido realiza dos estrategias, asigna a cada ubicación del espectro de energía, la mediana de los valores de α_o de todos los bloques de estimación que pasaron por dicha ubicación. Además, antes de realizar el cálculo de la mediana y con la finalidad de excluir artefactos del tipo I y II se descartan valores menores que 0 dB/cm-MHz, y mayores que 4 dB/cm-MHz, respectivamente. En caso de que ninguno de los valores a considerar estén contenidos en el rango físicamente aceptable, a dicha ubicación espacial se le asigna el valor de la ubicación axial previa. Dicha estrategia evita estimar valores negativos y muy altos de atenuación que carecen de sentido físico, mientras que el cálculo de la mediana permite reducir la varianza de los datos estimados originada por la disminución del tamaño de la PER.

El valor de salida de este método es la atenuación específica local, por lo que para realizar la compensación por atenuación, debe calcularse la atenuación promedio ($\alpha_{o,P}$) a partir de la ecuación 3.5. Esta estimación permite calcular la compensación por atenuación y crear mapas paramétricos de cada coeficiente, definidos como matrices de dos dimensiones, dirección lateral y axial, donde cada entrada contenga el valor del parámetro a la ubicación espacial correspondiente.

Método regularizado: programación dinámica

En 2018, Vahiji y cols. [28, 29] desarrollaron un método regularizado para la estimación simultánea del coeficiente de atenuación promedio y del coeficiente de retrodispersión. Este método se basa en minimizar la diferencia entre el espectro de las señales de radiofrecuencia estimado y un modelo propuesto. Con la finalidad de optimizar dicho proceso de cálculo, el método utiliza programación dinámica, la cual es una estrategia de procesamiento de datos que, al dividir al problema general en subproblemas más simples, logra optimizar y almacenar las soluciones para que, en caso de se presente el subproblema de nuevo, no sea necesario realizar otra vez el cálculo.

La hipótesis del método regularizado es suponer que la atenuación promedio y el coeficiente de retrodispersión son continuos por intervalos respecto de la profundidad, lo cual implica que pueden cambiar abruptamente sus valores entre tejidos adyacentes, pero no dentro de un mismo tejido. Para considerar dicha hipótesis, la minimización de la diferencia entre el espectro medido y el modelo teórico considera una función de costo compuesta por dos términos: el primero corresponde a la diferencia cuadrática entre el espectro de energía y el modelo D (mínimos cuadrados), y el segundo es un término de regularización (R), el cual añade al método información en los parámetros de interés del modelo espectral sobre las discontinuidades que pudiera presentar el tejido o el maniquí tejido-equivalente. Para optimizar el cálculo del mínimo global de la función de costo se utiliza un método llamado programación dinámica, dicho método computacional utiliza una función de costo recursiva, la cual depende del valor de la función de costo de la posición axial previa, así como de R y D .

El antecedente de este trabajo fue una propuesta realizada por Nam y cols. [54], quienes plantearon utilizar el método de mínimos cuadrados para estimar la atenuación promedio entre el transductor y una región de interés. Para lograr dicho objetivo se ajusta un modelo teórico al espectro normalizado medido experimentalmente a partir de las señales de ecos retrodispersados obtenidos de un equipo de ultrasonido. Dicho modelo depende de tres variables, una de ellas asociada a la atenuación y las dos res-

tantes asociadas al coeficiente de retrodispersión. Esto se logra a través de parametrizar a la pérdida de energía del haz en el medio con una función exponencial del coeficiente de atenuación promedio en función de la frecuencia (ecuación 3.13), y al coeficiente de retrodispersión con una ley de potencias dependiente de la frecuencia (ecuación 3.14), donde β es un coeficiente constante y ν es la dependencia en frecuencia

$$A(f, z) = \exp(-4\alpha_{o,P}fz) \quad (3.13)$$

$$\sigma_b(f) = \beta(z)f^{\nu(z)} \quad (3.14)$$

En el método regularizado, propuesto por Vahiji y cols. [28, 29], la regularización actúa únicamente en la dirección axial y por lo tanto el cálculo de los tres parámetros se realiza a lo largo de una dirección axial, repitiéndose de manera independiente en otras posiciones axiales.

El método regularizado, propuesto por Vajihí et al. [28] se basa en el método del maniquí de referencia, el cual depende del espectro normalizado de energía de la muestra y referencia. Sustituyendo la parametrización del coeficiente de atenuación y del coeficiente de retrodispersión en la ecuación 3.4:

$$\begin{aligned} S_{norm}(f, z) &= \frac{S_{muestra}(f, z)}{S_{ref}(f, z)} \\ &= \frac{\sigma_{b,muestra}(f, z) A_{muestra}(f, z)}{\sigma_{b,ref}(f, z) A_{ref}(f, z)} \\ &= \frac{\beta_{muestra}(z) f^{\nu(z)_{muestra}}}{\beta_{ref} f^{\nu_{ref}}} \exp[-4(\alpha(z)_{o,P,muestra} - \alpha_{o,P,ref})fz] \end{aligned} \quad (3.15)$$

Si se introducen las siguientes variables, cada término puede ser definido de la siguiente forma:

$$\ln \frac{S_{muestra}(f, z)}{S_{ref}(f, z)} \equiv X(f, z) \quad (3.16)$$

3. METODOLOGÍA

$$\ln \frac{\beta(z)_{muestra}}{\beta_{ref}} \equiv b(z) \quad (3.17)$$

$$\nu(z)_{muestra} - \nu_{ref} \equiv n(z) \quad (3.18)$$

$$\alpha(z)_{o,P,muestra} - \alpha_{o,P,ref} \equiv a(z) \quad (3.19)$$

Por lo tanto, el logaritmo natural de la ecuación la ecuación 3.15 puede reescribirse de la siguiente forma:

$$X_{modelo}(f, z) = b(z) + n(z) \ln f - 4a(z) f z \quad (3.20)$$

La ecuación 3.20 representa al modelo ($X_{modelo}(f, z)$) y las variables a estimar (a , b y n). Como se mencionó previamente, se puede utilizar el método de ajuste por mínimos cuadrados sobre el ancho de banda disponible para determinar dichas variables. El ancho de banda está definido por el rango de frecuencias en las cuales existe señal por encima de un umbral de 10 dB por encima del nivel de ruido. El ajuste por mínimos cuadrados implica encontrar el mínimo de la diferencia cuadrática entre la transformada logarítmica del espectro normalizado medido X_{medido} y el modelo de la ecuación 3.20 X_{modelo} :

$$\begin{aligned} [a(\hat{z}), b(\hat{z}), n(\hat{z})] &= \arg \min_{a,b,n} \sum_{i=1}^K (X_{medido}(f_i, z) - b(z) - n(z) \ln f_i + 4a(z) f_i z)^2 \\ &= \arg \min_{a,b,n} D \end{aligned} \quad (3.21)$$

donde $i = 1, 2, \dots, K$ es el índice que representa a cada una de las frecuencias contenidas en el ancho de banda disponible.

La suma en la ecuación 3.21 se realiza sobre el número de frecuencias (K) contenidas en el ancho de banda, y $\hat{a}(z)$, $\hat{b}(z)$ y $\hat{n}(z)$ son los valores estimados del modelo. Para

hallar los valores de $\hat{a}(z)$, $\hat{b}(z)$ y $\hat{n}(z)$ que minimizan la diferencia entre el modelo del espectro normalizado y el valor medido, para cada parámetro se establecen intervalos de búsqueda restringidos.

$$a_1 \leq a \leq a_2, b_1 \leq b \leq b_2, n_1 \leq n \leq n_2 \quad (3.22)$$

El subíndice 1 de cada parámetro indica el valor mínimo del rango de búsqueda, y el 2 corresponde al máximo. Los rangos de búsqueda contienen N_a valores discretos de a , N_b valores de b y N_n de n . Para estimar de manera regularizada los parámetros a , b y n respecto de la profundidad se define una función de costo (C) que considera tanto el término D como un término de regularización (R).

$$C = D + R \quad (3.23)$$

El término R de la ecuación 3.23 está definido por la norma L_1 de la siguiente forma:

$$R = w_a \|\alpha_j - \alpha_{j-1}\| + w_b \|b_j - b_{j-1}\| + w_n \|n_j - n_{j-1}\| \quad (3.24)$$

donde w_a , w_b y w_n son los pesos de regularización para cada parámetro, los subíndices j y $j - 1$ se refieren a la posición axial (profundidad) actual y a la previa, respectivamente. Se eligió la norma L1 debido que en una publicación previa de Vajihí et al. [29] demostraron que ésta mejoró la exactitud en la estimación de los parámetros en maniqués tejido-equivalentes con discontinuidades.

Definimos al vector \mathbf{u} que engloba a las tres incógnitas

$$\mathbf{u} = [a, b, n] \quad (3.25)$$

Para optimizar el proceso de cálculo, Vajihí et al. [28] propusieron introducir una función de costo recursiva y, a través de programación dinámica, es posible encontrar el mínimo global de la misma

3. METODOLOGÍA

$$C(j, \mathbf{u}_j) = \min_u (C(j-1, \mathbf{u}_{j-1}) + R(\mathbf{u}_{j-1}, \mathbf{u})) + D \quad (3.26)$$

El método de programación dinámica está basada en el principio de optimalidad, el cual consiste en separar en subproblemas al funcional de costo y resolverlos (optimizarlos) de forma recursiva [30]. El método ocupa un proceso de cálculo llamado memoización (en inglés *memoization*) que permite reducir significativamente los tiempos de cálculo, y dado que nuestro funcional de costo depende de la coordenada axial es que lo podemos dividir de manera apropiada en subproblemas, facilitando la programación dinámica. En particular, en este método se forma una matriz de memorización de cuatro dimensiones $C_{j,k,l,m}$, las cuales están asociadas a la función de costo que depende de las j posiciones axiales y de los valores discretos de los rangos de búsqueda de a , b y n . La figura 3.5 muestra un ejemplo de la matriz $C_{j,k,l,m}$; solamente se muestra una dirección axial de la matriz y se describe el proceso solamente para el parámetro a por lo que la matriz es de dos dimensiones C_{jk} . El proceso de cálculo se realiza para cada uno de los valores contenidos en el rango de a . Conforme z_j y a_k varían, una matriz de dos dimensiones va almacenando dichos valores, en la cual posteriormente se van identificando los valores mínimos (ver figura 3.6).

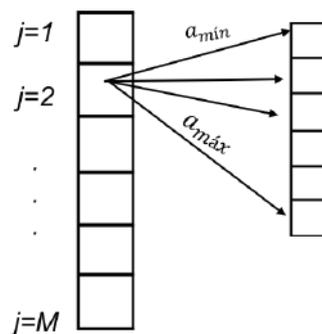


Figura 3.5: Diagrama de un vector con j posiciones axiales en las que se ejemplifica que en cada posición axial se evalúan los k valores dentro del rango de a . Se realiza el mismo proceso con b y n pero se simplifica el diagrama mostrando únicamente el de a .

La figura 3.7 muestra una matriz de tres dimensiones que contiene la función de

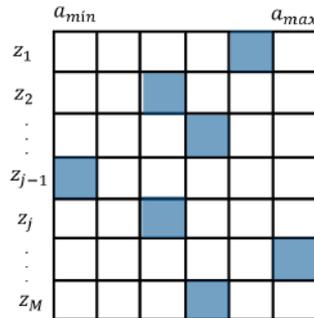


Figura 3.6: Matriz de dos dimensiones de los valores de costo a diferentes profundidades y diferentes valores de a_k . Los cuadros azules representan el el mínimo para cada posición axial, el cual se encuentra a partir de la matriz de memoización.

costo para una sola profundidad. Es decir, corresponde a la profundidad mostrada en la figura 3.6.

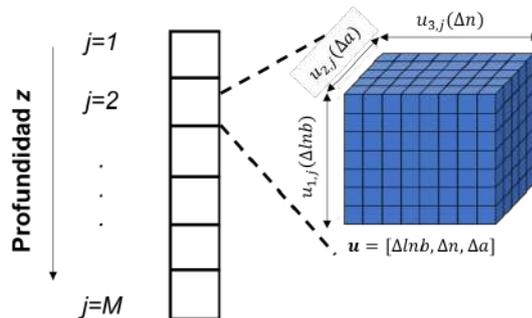


Figura 3.7: Matriz tridimensional generada a partir de los datos de la función de costo en una sola profundidad.

El primer término que se calcula es D en una posición dada y para un valor dado de a , b y n dentro del rango de búsqueda; luego se calcula el valor mínimo de la ecuación 3.26. Como se observa, dicha función depende de los valores de la posición axial previa (z es la posición axial en mm correspondiente al renglón $j - 1$), por lo que el almacenar dichos valores permite incorporar dicha información al término de regularización, y encontrar el mínimo de dicha función. Además, los valores mínimos encontrados para cada incógnita también son almacenados. El proceso se sigue hasta la última posición

3. METODOLOGÍA

axial, para lo cual es necesario utilizar el valor de la función de costo en las posiciones axiales anteriores. Finalmente, de la matriz que almacena los valores mínimos de cada parámetro, se encuentra el mínimo global en cada posición eligiendo el menor valor de cada parámetro.

En este trabajo se definieron de dos formas los rangos de búsqueda y pesos para cada muestra analizada. Las especificaciones utilizadas para cada maniquí serán descritas en secciones siguientes.

Las variables de salida de este método son la constante a de la parametrización de la atenuación específica promedio, la constante b de la parametrización del coeficiente de retrodispersión y la dependencia en frecuencia n . A partir de los valores estimados de a , b y n se derivan los valores de las propiedades acústicas:

$$\beta(z)_{muestra} = \exp(b(z)) + \beta_{ref} \quad (3.27)$$

$$\nu(z)_{muestra} = \nu_{ref} + n(z) \quad (3.28)$$

$$\alpha(z)_{o,P,muestra} = a(z) + \alpha_{o,P,ref} \quad (3.29)$$

Este método, al igual que CLD, da como resultado un mapa paramétrico para cada variable. Con este algoritmo de cálculo es posible estimar la atenuación local despejando la variable de la ecuación 3.5, la cual esta expresada de la siguiente forma:

$$\alpha_{o,L}(z_i) = \frac{\alpha_{o,P,z_i}(z_i) - \alpha_{o,P,z_{i-1}}(z_{i-1})}{\Delta z} \quad (3.30)$$

Para definir los rangos de búsqueda para $\alpha_{o,P}$, β y ν se consideraron los valores publicados por Nam et al. [42], Nasief et al. [55] y D'Astous y Foster [56] de dichas variables para tejidos mamarios. En este trabajo se utilizaron dos estrategias para definir dichos rangos, las cuales fueron llamadas DP1 y DP2. En DP1 los rangos de búsqueda fueron centrados respecto de los valores esperados del maniquí con variación

lateral de atenuación, siguiendo la estrategia de Vajihí et al. [28, 29]. En particular, con DP1 se buscó reproducir los resultados de dicha publicación para el maniquí con las características mencionadas previamente. En el caso de DP2, los rangos fueron ampliados para incluir valores esperados del coeficiente de atenuación y del coeficiente de retrodispersión de tejidos mamarios. El objetivo fue entender cómo se afectan el sesgo y la varianza cuando se utilizan rangos de búsqueda menos restrictivos. Los valores de cada rango de búsqueda serán descritos en la sección de procesamiento de datos, en la cual se describen las características de cada maniquí.

Maniqués tejido equivalentes

Para lograr los primeros tres objetivos de este trabajo, se cuantificaron tres parámetros, el coeficiente de atenuación local y promedio, y el coeficiente de retrodispersión en tres maniqués tejido-equivalentes (referidos como maniqués A, B_a y B_b). El maniquí A contiene una capa intermedia en la que la atenuación difiere con respecto a las otras capas. El maniquí B_a incluye la presencia de reflectores especulares, y el maniquí B_b posee diferente ecogenicidad debido a la presencia de variaciones de concentración de dispersores esféricos en función de la dimensión lateral. El objetivo fue analizar la precisión y exactitud de los diferentes algoritmos de estimación de atenuación ante la presencia de regiones con variaciones de ecogenicidad o dispersión coherente, las cuales suelen estar presentes en tejido mamario.

En la figura 3.8 se muestran imágenes en modo B de tres maniqués tejido-equivalente utilizados y una correspondiente al tejido mamario con un lesión. Dicha figura permite observar que características presentes en los maniqués se observan en la imagen del tejido mamario. Por ejemplo, encima de la lesión se observan reflectores especulares que pueden ser ligamentos de Cooper (rombo color vino), también es posible observar cambios de ecogenicidad entre la lesión y el tejido circundante (trapecio color verde), tal como lo muestra el maniquí B_b y una sombra posterior a la lesión (círculo amarillo) presente en el maniquí A.

Dicho análisis se realizó utilizando los tres métodos de compensación por atenuación

3. METODOLOGÍA

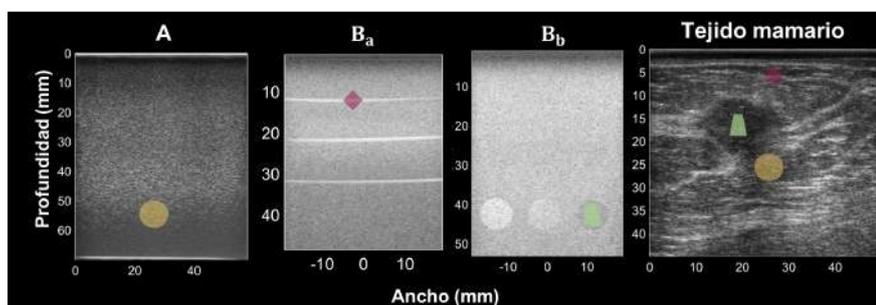


Figura 3.8: Imágenes en modo B de los tres maniqués tejido-equivalentes analizados, así como de una lesión mamaria. Se observan dos círculos amarillos señalando una sombra en la tercer capa del maniqué A y una sombra posterior a la lesión mamaria, dos rombos color vino señalando un reflector especular en el maniqué B_a y un ligamento de Cooper anterior a la lesión mamaria. También se observan dos trapecios color verde, uno sobre un cilindro hipoeecóico en el maniqué B_b y el otro señalando la lesión mamaria.

descritos en la sección anterior. Posteriormente, se realizó un análisis del sesgo de la atenuación específica local y promedio, y del coeficiente de retrodispersión en función de la profundidad y se evaluó la linealidad de $\sigma_b(f_c)$ estimado con los algoritmos ante variaciones de ecogenicidad.

Propiedades acústicas

En esta sección se describen las propiedades de cada uno de los maniqués utilizados. El maniqué A es un paralelepípedo de gel, con dimensiones de $9 \times 9 \times 7$ cm³. Está compuesto a base de agarosa con leche no filtrada y microesferas de vidrio de $5 \mu\text{m}$ a $43 \mu\text{m}$ de diámetro. Las microesferas de vidrio actúan como dispersores acústicos que producen un patrón de moteado similar al de las imágenes de ultrasonido de tejido blando. El maniqué está compuesto por tres capas, cuyo coeficiente de retrodispersión es similar, pero la segunda capa posee un coeficiente de atenuación 1.5 veces mayor con respecto a las otras dos capas, la primera capa de este maniqué fue utilizada como maniqué de referencia. Dado que el patrón de interferencia de los ecos ultrasónicos varía dependiendo de la dirección del haz de ultrasonido, las señales de referencia se obtuvieron a través de escanear el maniqué en una de sus caras laterales, logrando una vista a 90 grados de la vista utilizada para obtener las señales de muestra. Lo anterior

resulta en que las señales de referencia sean independientes a las señales de muestra.

Las propiedades acústicas del maniquí (tabla 3.1) fueron medidas utilizando técnicas de sustitución por inmersión de banda-estrecha y pulso-eco de banda ancha para cuantificar la atenuación y retrodispersión, respectivamente [57, 58]. De esta forma se obtuvieron los valores esperados del coeficiente de atenuación con una función lineal de la frecuencia (a partir del cual se obtiene el valor de atenuación específica) y al coeficiente de retrodispersión con una función de potencia de la frecuencia. Dichas propiedades de atenuación y retrodispersión se muestran en la tabla 3.1 y se utilizaron como estándar de verdad. Esta caracterización fue hecha de manera independiente a esta tesis en el Quantitative Ultrasound Laboratory de la Universidad de Wisconsin-Madison.

La figura 3.9 muestra una imagen en modo B del maniquí A, cabe recalcar que en general se observa que la intensidad del tono de gris es uniforme con la profundidad hasta una profundidad de 50 mm, debido a que el coeficiente de retrodispersión es aproximadamente constante.

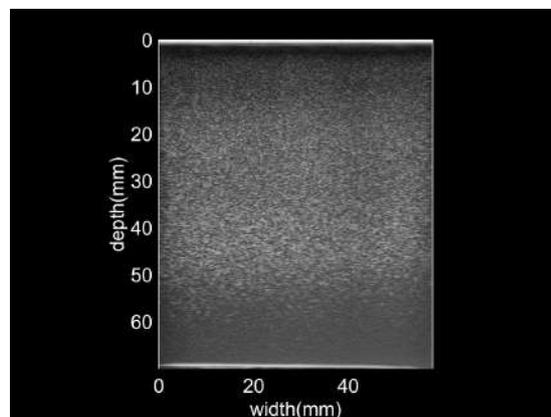


Figura 3.9: Imagen en modo B del maniquí A.

Como se describió previamente, el maniquí posee una capa intermedia con atenuación mayor con respecto a las otras dos. El diseño de este maniquí se centro en producir cambios en atenuación manteniendo la retrodispersión homogénea, variaciones de retrodispersión se estudiaron con el maniquí B_b. El tipo de cambios de atenuación del

3. METODOLOGÍA

maniquí A se encuentran presentes en los tejidos blandos y son los responsables de producir patrones de sombras y zonas de realce cuando el tejido encima de dichas zonas posee mayor o menor atenuación que el medio circundante. En la figura 3.10 se muestran ejemplos de los casos mencionados previamente, se observan dos imágenes en modo B de lesiones mamarias. En a) se muestra una sombra debajo de la lesión, por tanto, la lesión posee un valor mayor de atenuación con respecto a la atenuación del tejido circundante. Lo contrario sucede en la imagen de la figura 3.10 b), en la que se observa una zona de realce posterior a la lesión, por tanto, la lesión posee un valor de atenuación menor con respecto al tejido circundante.

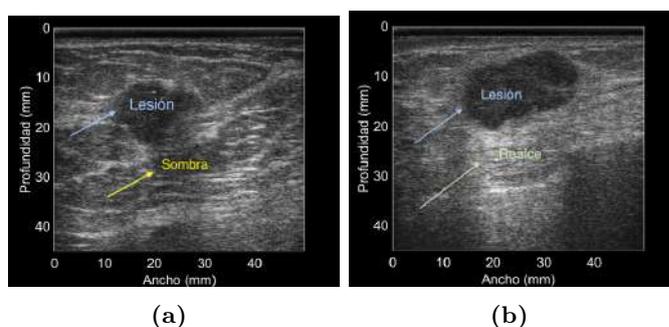


Figura 3.10: Imágenes en modo B de lesiones mamarias con diferentes patrones posteriores, en a) se observa una sombra posterior a la lesión y en b) una zona de realce.

El segundo y tercer maniqués (B_a y B_b) corresponden a diferentes regiones del mismo maniquí B. Éste es un maniquí de control de calidad Gammex modelo 410SCG (Gammex/Sun Nuclear, Middleton, WI, EEUU) que consiste en un paralelepípedo de $21.8 \times 9 \times 19.2 \text{ cm}^3$, de una mezcla de gel a base de agua la cual simula tejido blando. Este maniquí posee distintas estructuras que se utilizan para evaluar diferentes criterios de calidad en la imagen, como la resolución espacial, el contraste, entre otras. Para evaluar la resolución espacial y la exactitud de medición de distancias, el maniquí contiene doce filamentos de nylon de 0.1 mm de diámetro distribuidos lateral y axialmente a distancias descritas en el manual correspondiente [59]. Para evaluar el contraste y la geometría de la imagen, posee cuatro cilindros de 8 mm de diámetro con diferentes ecogenicidades, uno de éstos es anecóico y otros con coeficientes de retrodispersión -6 dB, +6 dB y

+12 dB con respecto al coeficiente de retrodispersión del fondo. Todo el maniquí posee una atenuación de 0.6035 dB/cm-MHz, el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central se muestra en la tabla 3.1.

El material de fondo del maniquí es homogéneo y posee una velocidad del sonido de 1540 m/s. El maniquí B_a consiste de un conjunto de señales de radiofrecuencia que contienen la presencia de tres filamentos de nylon de 0.1 mm de diámetro. Para lograr que los filamentos de Nylon produjeran estructuras reflejantes similares a las fibras de tejido conectivo así como interfases entre tejidos visualizadas en las imágenes de ultrasonido de la glándula mamaria, los filamentos fueron escaneados colocando al transductor perpendicularmente a la cara frontal del maniquí. La adquisición de datos del maniquí B_b se realizó sobre la profundidad del maniquí que posee cilindros con diferentes ecogenicidades.

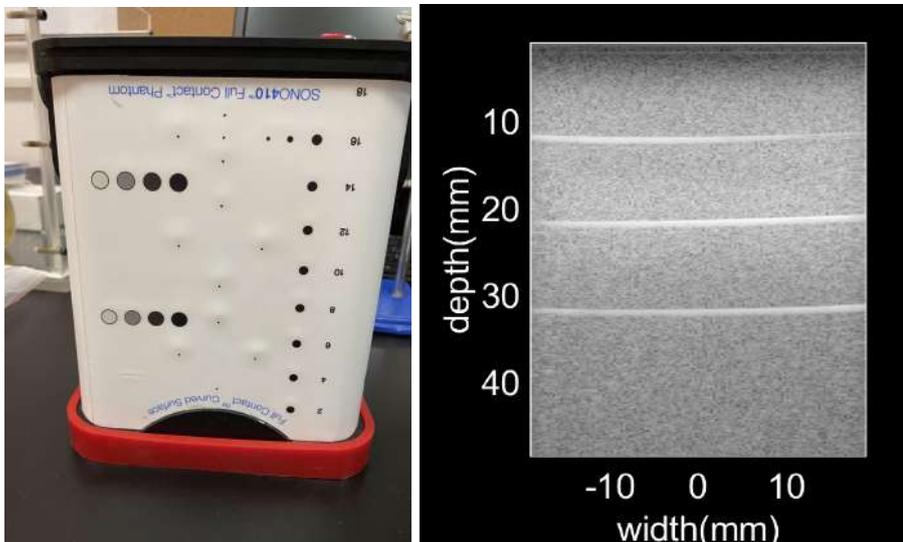
La región uniforme de dicho maniquí fue utilizada como maniquí de referencia únicamente para procesar los datos del maniquí B_a y B_b.

La tabla 3.1 muestra a la atenuación específica local ($\alpha_{o,L}$) y el coeficiente de retrodispersión evaluado a la frecuencia central para cada maniquí. En el caso del maniquí únicamente la capa 1 fue utilizada como maniquí de referencia, para los demás maniquíes, los valores reportados corresponden a las propiedades acústicas del maniquí utilizado como referencia para procesar los datos correspondientes. La última columna contiene los parámetros utilizados para procesar los datos clínicos (DC). Los valores de las propiedades acústicas de los maniquíes B_a y B_b difieren, a pesar de utilizar el mismo maniquí de referencia, ya que se consideró el ancho de banda disponible en cada conjunto de datos.

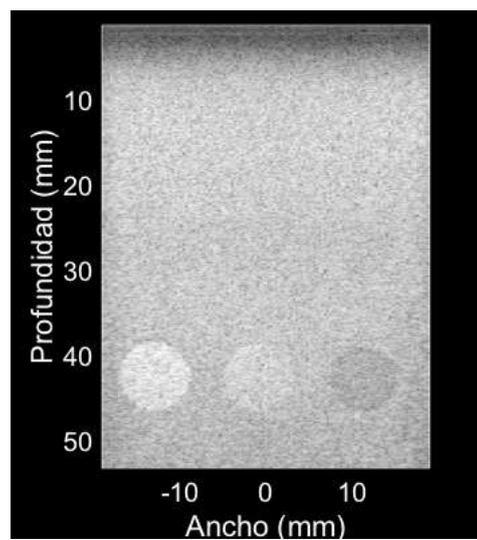
Tabla 3.1: Propiedades acústicas de cada maniquí tejido-equivalente.

Parámetro/Maniquí	A			B _a	B _b	DC
	Capa 1	Capa 2	Capa 2			
$\alpha_{o,L_{ref}}$ dB/cm-MHz	0.4378	0.6947	0.4418	0.6035	0.6035	0.6090
$\sigma_b(f_c)_{ref}$ (dB)	9.0770	9.1998	9.0770	34.8039	34.7245	14.786

3. METODOLOGÍA



(a) *Fotografía del maniquí B.* (b) *Imagen en modo B del maniquí B_a.*



(c) *Imagen en modo B del maniquí B_b.*

Figura 3.11: Imágenes ilustrativas del maniquí B.

Adquisición de datos

Los datos del maniquí A fueron adquiridos en la Universidad de Wisconsin-Madison, utilizando un equipo Siemens Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions USA, Inc., Malvern, PA, EEUU) y un transductor lineal 18L6 (ver Figura 3.12) el cual se operó a

una frecuencia central de 8.9 MHz.



Figura 3.12: Imagen de un equipo de ultrasonido Siemens Acuson S2000 y un transductor lineal 18L6.

El escáner se habilitó con una interfaz de investigación Axius Direct [60], la cual provee señales de radiofrecuencia de ecos acústicos sin el post-procesamiento requerido para producir las imágenes convencionales en modo B. Se adquirieron 10 planos de señales de radiofrecuencia, digitalizadas a una tasa de muestreo de 40 MHz, cada señal contiene ecos a una profundidad máxima de 6.7 cm. Cada uno de estos 10 planos provee una vista independiente de maniquí y fueron utilizados para calcular la incertidumbres. Cada plano está formado por matrices con valores digitalizados de las señales de ecos ultrasónicos, donde cada renglón corresponde a la dirección axial y cada columna corresponde a la dirección lateral.

Los datos correspondientes al maniquí B fueron adquiridos en el Laboratorio de Ultrasonido Médico del Instituto de Física de la UNAM con un equipo Verasonics Vantage 128 (Verasonics, Inc., Kirkland, WA, EEUU). Se utilizó un transductor lineal L11-5v operado a una frecuencia de 8 MHz (ver figura 3.13).

Se adquirieron dos conjuntos de datos, el primero consistió en la adquisición de 5 planos de señales de RF que resultaron de colocar al transductor orientado perpendicularmente con respecto a la orientación de las fibras de nylon (maniquí B_a). Dicha configuración se utilizó para analizar el sesgo que este tipo de estructuras introducen en los cálculos del coeficiente de retrodispersión con cada uno de los métodos utilizados en este trabajo. La segunda configuración consistió en adquirir 10 planos de señales de ra-

3. METODOLOGÍA



Figura 3.13: Imagen de un equipo de ultrasonido Verasonics Vantage 128 y un transductor lineal L11-5v.

diofrecuencia de los cilindros del maniquí que poseen diferente ecogenicidad (B_b). Estos datos se adquirieron con el objetivo de analizar la exactitud y linealidad del coeficiente de retrodispersión utilizando diferentes métodos de compensación por atenuación.

Procesamiento de datos

Para poder cuantificar los parámetros de ultrasonido cuantitativo se implementaron y validaron los códigos en el programa Matlab en el Laboratorio de Ultrasonido Médico del Instituto de Física de la UNAM. Dichos códigos de igual forma fueron implementados en el servidor DAVIS del Instituto de Física.

El primer paso del procesamiento de datos fue realizar el cálculo del espectro de energía en cada PER (x,z) utilizando el método multitaper, dicho método fue adaptado por Rosado-Mendez et al. [48] en 2013. La elección del tamaño para la PER se basó en optimizaciones realizadas en el estudio mencionado previamente. La idea general del método es realizar el cálculo del espectro de energía de una sección finita de datos contenidos en la señal de RF mediante la aplicación de un conjunto de ventanas ortogonales, conocidas como secuencias de Slepian [61], y posteriormente promediar los espectros independientes de cada ventana ortogonal. El método requiere definir el producto NW de ancho de banda de tiempo, N es la longitud axial de la ventana de estimación espectral y W es la mitad del ancho del lóbulo principal de la respuesta de frecuencia del método multitaper, normalizado a la frecuencia de muestreo, el cual está relacionado con el ancho de banda para el cual se realiza el cálculo.

Para el maniquí A, se utilizó un tamaño de PER de $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ y un valor de NW aproximadamente igual a 2. El proceso de cálculo genera un arreglo de 108 renglones (que abarca profundidades desde 0.2 cm hasta 6.8 cm, con intervalos de 0.06 cm) y 86 columnas (cuyas posiciones laterales abarcan de 0.22 cm a 5.56 cm a intervalos de 0.06 cm). La tercera dimensión corresponde a la frecuencia, el procedimiento mediante el cual se elige el ancho de banda es descrito en la siguiente sección.

El proceso genera para el maniquí B_a consideró un tamaño de PER de $2\text{ mm} \times 2\text{ mm}$ y un valor de NW igual a 1, y resulta en una matriz con las siguientes características, 136 renglones (cuya profundidad es de 4.63 cm con intervalos de 0.03 cm) y 115 columnas (cuyo ancho es de 3.42 cm, con intervalos de 0.03 cm).

En cambio, para el maniquí B_b, se genera una matriz cuya dirección lateral contiene 151 renglones (con una profundidad de 4.81 cm que van desde 0.32 cm hasta 5.11 cm en intervalos de 0.03 cm) y los mismos valores laterales que el maniquí B_a. Para este maniquí se utilizó el mismo tamaño de PER y valor de NW que para el maniquí B_a.

Debido a que los transductores ultrasónicos responden a frecuencias dentro de un ancho de banda definido, es necesario seleccionar las frecuencias de análisis que se encuentran contenidas en dicho ancho de banda. Fuera de dicho ancho de banda, la señal detectada cuenta con componentes de ruido electrónico importantes.

La determinación del ancho de banda se realizó para cada muestra a analizar. Dada la fuerte dependencia del ancho de banda con la atenuación del medio, para el maniquí A fue necesario considerar las tres capas con diferentes propiedades de atenuación que componen al maniquí en la determinación del ancho de banda. El análisis del ancho de banda se realizó seleccionando frecuencias tales que el logaritmo natural del espectro normalizado mostrara un decrecimiento lineal con la profundidad para cada frecuencia. El criterio para establecer si dicho comportamiento era lineal fue considerar el coeficiente de determinación R de cada ajuste, es decir, se obtuvo R para cada frecuencia y se estableció como valor umbral $R=0.972$ (ver diagrama izquierdo de la figura 3.14). Dicho valor fue elegido debido a través de una gráfica del valor R en función de la frecuencia, en dicha gráfica se observó que para valores mayores que 0.972

3. METODOLOGÍA

la curva mostraba una pendiente pronunciada y no un valor constante. Por lo tanto, la frecuencia mínima (f_{min}) y la frecuencia máxima (f_{max}) delimitan el intervalo de frecuencias en las que el ajuste lineal presentaba un valor de R mayor a 0.972.

La frecuencia central se estimó tomando en cuenta la mediana de las frecuencias contenidas entre f_{min} y f_{max} . Se considera la mediana ya que éste parámetro al tomar en cuenta el mismo número de valores menos que y mayores que el valor central es menos sensible a valores atípicos, por tanto, representa de forma más exacta la tendencia central del conjunto de frecuencias.

Debido a la presencia de zonas con variaciones espaciales drástica de ecogenicidad en los maniqués B_a y B_b y las imágenes de cáncer de mama (filamentos de nylon y cilindros con diferente ecogenicidad, respectivamente), no se pudo seguir el mismo procedimiento para determinar el ancho de banda que en el maniquí A. En estos casos, dicho análisis se realizó a partir del cálculo del ruido electrónico promedio en la región del espectro de energía de la muestra y de la referencia entre 12 a 16 MHz. A partir de dicho valor se estableció un valor umbral de energía sumando 10 dB a la estimación previa. Enseguida, se buscó el valor mínimo (f_{min}), máximo (f_{max}), central ($f_{cent} = \frac{f_{max}+f_{min}}{2}$) de frecuencia correspondientes al valor umbral (ver diagrama derecho de la figura 3.14). A partir de estos datos se generaron histogramas de f_{min} , f_{max} y f_{cent} para cada maniquí y para todo el conjunto de lesiones mamarias. Finalmente, el ancho de banda se determinó a partir de estimar la mediana de f_{min} y f_{max} para todo el conjunto de datos de cada maniquí, así como para todo el conjunto de datos de la aplicación clínica, tanto para la referencia como la muestra.

Para los tres maniqués se utilizaron dos tipos de rangos de búsqueda. Los primeros correspondieron a los valores reportados en el estudio realizado por Vahiji et al. [28] y son referidos en este trabajo como DP1. Los segundos rangos de búsqueda (DP2) utilizados fueron menos restrictivos con respecto a DP1. El objetivo de haber redefinido a éstos fue observar el efecto de dicho cambio en la precisión y exactitud del método de cálculo, ya que para el análisis del tejido mamario, los valores de atenuación y retrodispersión entre el tejido adiposo y el carcinoma ductal infiltrante se encuentran

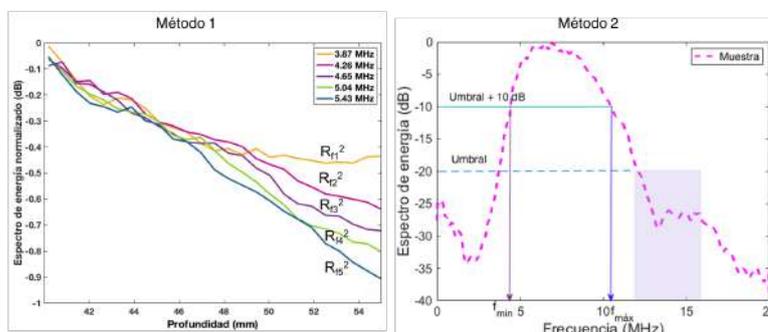


Figura 3.14: Diagramas de los dos métodos utilizados para definir el ancho de banda. La gráfica de la izquierda muestra el logaritmo del espectro normalizado en función de la frecuencia en el cual se observa una curva diferente para cada profundidad. El diagrama de la derecha muestra el espectro de energía en escala decibel en función de la frecuencia con la señalización en lila de la señal asociada a ruido, así como el valor umbral que se utiliza para definir el ancho de banda.

muy lejanos. Para los maniqués B_a y B_b la diferencia entre los rangos de búsqueda de DP1 y DP2 solamente se encuentra en la variable b . Para DP1, el rango de b se determinó a partir del valor esperado del fondo del maniqué B el cual es homogéneo. En el caso de DP2 la definición del rango de búsqueda de b considera valores correspondientes al tejido adiposo y del carcinoma ductal infiltrante. La razón por la cual fueron utilizados es por las características de ecogenicidad de las estructuras en el interior del maniqué. Se realizó una búsqueda en la literatura sobre valores reportados del coeficiente de retrodispersión del carcinoma ductal infiltrante y del tejido adiposo. Se utilizaron valores reportados por DÁstous y Foster [56] para el carcinoma ductal infiltrante (IDC, por sus siglas en inglés), $\beta_{IDC}=2.63 \times 10^{-4} [\text{cm}^{-1}\text{sr}^{-1}\text{MHz}^{-\nu}]$, y para el tejido adiposo se realizó un promedio entre valores reportados en [56] y [55], lo cual dio como resultado $\beta_{adiposo}=7.44 \times 10^{-5} [\text{cm}^{-1}\text{sr}^{-1}\text{MHz}^{-\nu}]$.

Maniqué A

Con este maniqué el número de pasos y los pesos se mantuvieron fijos con respecto a los utilizados en DP1. Los pesos de cada variable se definieron como $[w_\alpha, w_b, w_n] = [1 \times 10^3, 1 \times 10^2, 1 \times 10^2]$. Se puede observar que el peso correspondiente w_a es un orden

3. METODOLOGÍA

de magnitud mayor con respecto a los otros dos, esto se debe a que la variación en dicho maniquí se encuentra sobre la atenuación y no en la ecogenicidad.

Maniquí B_a

El peso utilizado para este maniquí fue $[w_\alpha, w_b, w_n]=[1 \times 10^3, 1 \times 10^2, 1 \times 10^2]$. La elección de este peso coincide con la del maniquí A, ya que en ambos casos el interés es evaluar regiones cuya ecogenicidad es homogénea.

Maniquí B_b

Para este maniquí se utilizaron los siguientes pesos $[w_\alpha, w_b, w_n]=[1 \times 10^6, 50, 50]$, los cuales se eligieron eligieron estos valores siguiendo la estructura propuesta en el estudio de Vajihi et. al. [28] en el cual se utilizó un maniquí compuesto por tres capas, cuya capa intermedia tenía un coeficiente de retrodispersión 6 dB más alto con respecto de las otras dos. Dichas características se asemejan a las de este maniquí ya que los cilindros tienen la misma diferencia de ecogenicidad entre ellos.

La tabla 3.2 muestra los rangos de búsqueda utilizados con DP1 para cada uno de los maniqués. Los rangos de búsqueda correspondientes a DP2 y los utilizados para procesar los datos del tejido mamario se encuentran en la tabla 3.3.

Tabla 3.2: Rangos de búsqueda de cada maniquí con DP1.

Parámetro/Maniquí	DP1			
	A		B _a , B _b	
	Mín	Máx	Mín	Máx
$\alpha_{o,P}$ (dB/cm – MHz)	0.4374	0.7064	0	2
β (cm ⁻¹ sr ⁻¹ MHz ^{-ν})	2.83×10^{-6}	5.82×10^{-4}	7.53×10^{-8}	1.19×10^{-4}
ν	2.7953	3.188	0	5

El coeficiente de retrodispersión suele analizarse aplicando modelos geométricos que permiten cuantificar el tamaño de los dispersores. Sin embargo, no es posible realizar dicha cuantificación cuando se utiliza un ajuste de potencias para modelar la dependencia en frecuencia del coeficiente de retrodispersión. Por lo tanto, los valores de $\beta(z)$ y $\nu(z)$ obtenidos con DP fueron descartados y se utilizó la atenuación promedio para

Tabla 3.3: Rangos de búsqueda de cada maniquí con DP2.

Parámetro/Maniquí	DP2			
	A		B _a , B _b y DC	
	Mín	Máx	Mín	Máx
$\alpha_{o,P}$ (dB/cm – MHz)	0	2	0	2
β (cm ⁻¹ sr ⁻¹ MHz ^{-ν})	2.83×10^{-7}	2.42×10^{-5}	7.43×10^{-6}	2.63×10^{-3}
ν	0	5	0	5

calcular $A(f, z)$ en la ecuación 3.4 y obtener valores del coeficiente de atenuación no parametrizados en función de un modelo.

Finalmente, se reportó el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central se obtiene evaluando la matriz obtenida de $\sigma_b(f)$ para cada maniquí a la frecuencia central correspondiente, expresándolo en decibeles respecto del valor de 1×10^{-4} cm⁻¹sr⁻¹.

$$\sigma_b(f_c) = 10 \cdot \log_{10} \left(\frac{\sigma_b(f_c) \text{ cm}^{-1}\text{sr}^{-1}}{1 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}\text{sr}^{-1}} \right) \quad (3.31)$$

3.2. Análisis de resultados

Los resultados obtenidos con los maniqués fueron evaluados de forma diferente de acuerdo con el objetivo para el cual se incluyeron en este trabajo. Para los maniqués A y B_a, en análisis se enfocó en la evaluación del sesgo y la varianza de la atenuación local, la atenuación promedio y el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central, mientras que con los maniqués B_a y B_b se seleccionaron regiones de interés en las cuales se analizó la exactitud y precisión de los parámetros y linealidad de los valores estimados del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central.

Maniquí A

El objetivo de analizar los datos del maniquí A se enfocó en la comparación de la exactitud y precisión de diferentes métodos de compensación por atenuación en una muestra con variaciones axiales de atenuación, las cuales son similares a características presentes en el tejido mamario.

3. METODOLOGÍA

A partir de los 10 planos de señales de radiofrecuencias adquiridos para el maniquí A, se generaron imágenes paramétricas para cada uno de los parámetros calculados: la atenuación específica local, la atenuación específica promedio y el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central. Se obtuvieron imágenes paramétricas de cada parámetro utilizando los tres métodos de compensación por atenuación descritos anteriormente. Las imágenes paramétricas de cada parámetro se ordenaron en una matriz de 3 dimensiones ($N_r \times N_c \times N_p$) donde N_r es número de renglones, N_c el número de columnas y N_p es el número de planos. Para incluir ejemplos de las imágenes paramétricas en este trabajo, se obtuvo una imagen paramétrica promedio calculando el promedio entre planos. Para analizar el sesgo y la varianza como función de la profundidad y dado que el maniquí es homogéneo en la dimensión lateral, se realizó un promedio en la dirección lateral de la matriz obtenida previamente. Posteriormente, se realizaron gráficas del promedio lateral en función de la profundidad, en las cuales se incluyó el valor esperado de cada parámetro.

Maniquí B_a

El objetivo de analizar este maniquí fue la evaluación de la susceptibilidad de los distintos métodos de compensación por atenuación ante la presencia de estructuras reflejantes (fibras de Nylon) que producen dispersión coherente, ya que este tipo de dispersión no satisface la suposición de dispersión incoherente del método de estimación.

Se realizó el mismo procedimiento que con el maniquí A, sin embargo, este maniquí solamente cuenta con 5 planos de datos. Para poder evaluar el efecto de los reflectores especulares sobre el $\sigma_b(f_c)$, se definieron cuatro regiones de interés (ROI, por sus siglas en inglés) de 20 mm \times 5 mm en las regiones homogéneas entre los filamentos de Nylon (ver Figura 3.15).

Con la finalidad de observar si existía sesgo en los valores de atenuación específica local, la atenuación específica promedio, y el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central, por la presencia de dichos reflectores, en cada ROI se obtuvo el promedio axial de la atenuación específica local y del coeficiente de retrodispersión, y se realizó

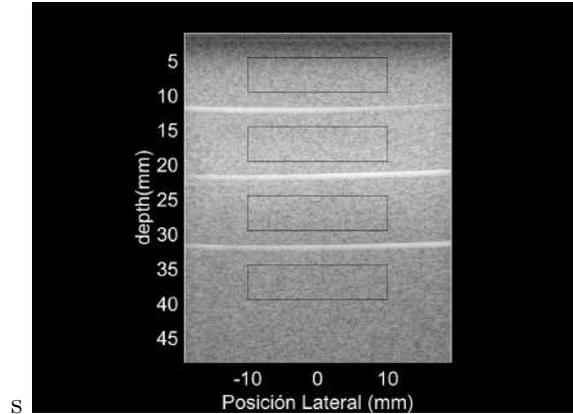


Figura 3.15: Imagen en modo B del maniquí B_a con 4 ROIs.

una gráfica en función de la profundidad. Para evaluar si los sesgos observados dependen de la profundidad, se cuantificó el coeficiente de correlación de Pearson (r) entre los valores promedio de la atenuación específica local y la profundidad de cada ROI, así como entre el coeficiente de retrodispersión y la profundidad.

Maniquí B_b

El objetivo del análisis realizado sobre este maniquí se centró en evaluar el sesgo y la varianza de $\sigma_b(f_c)$, así como la linealidad esperada de los valores del coeficiente de retrodispersión de las cuatro estructuras cilíndricas con variaciones laterales de ecogenicidad, las cuales simulan tumores mamarios. Esto se logró a partir de definir cuatro regiones de interés de 5 mm×5 mm en el interior de cada cilindro y en el fondo del maniquí (ver figura 3.16), y obtener el valor promedio y la desviación estándar dentro de cada región. Para evaluar la linealidad de los valores estimados del coeficiente de retrodispersión, el valor estimado se graficó en función del valor esperado, y se realizó un ajuste lineal sobre los datos.

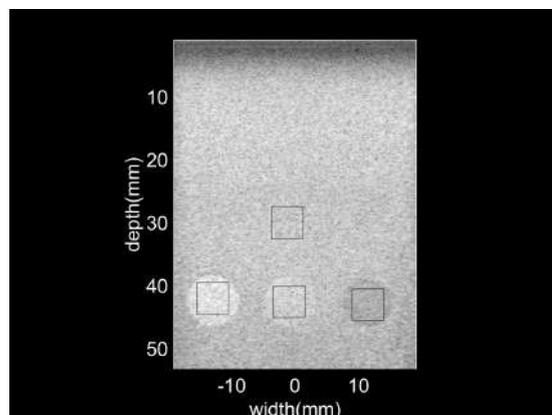


Figura 3.16: Imagen en modo B del maniquí B_b con 4 regiones de interés, una sobre el fondo del maniquí y las tres restantes colocadas en cada uno de los cilindros con diferente ecogenicidad.

3.3. Datos clínicos: Tejido Mamario

Como última parte de este estudio, se aplicaron los métodos de CLD y DP2, descritos anteriormente, en el análisis de imágenes de ultrasonido de 10 pacientes del género femenino del Instituto Nacional de Cancerología, a quienes se les refirió al servicio de mama por lesión con sospecha de malignidad a partir de un estudio de mamografía convencional. Los datos clínicos de las pacientes estudiadas en este trabajo pertenece a una muestra mayor de 24 pacientes, debido a que este estudio fue exploratorio solamente se estudiaron las primeras 10 pacientes. Los criterios de inclusión para la muestra consideraron pacientes con lesiones con probabilidad de malignidad (clasificación BI-RADS 4 o 5) programadas para biopsia o cirugía y con comprobación histológica planeada.

El objetivo del análisis realizado sobre tejido mamario consistió realizar comparaciones del compromiso entre contraste y varianza de imágenes paramétricas del coeficiente de retrodispersión de cáncer de mama obtenidas con diferentes métodos de compensación por atenuación. El objetivo de este análisis fue verificar que el uso de estrategias regularizadas no se tradujera en una pérdida de contraste que impidiese distinguir entre diferentes tejidos.

La muestra de datos contiene señales de radiofrecuencia de imágenes en modo B de

ultrasonido de 10 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN). Dichas pacientes tenían un diagnóstico de una lesión sólida con probabilidad de malignidad clasificación BI-RADS 4 ó 5. El diagnóstico por biopsia en el total de las 10 pacientes resultó ser un carcinoma ductal infiltrante. La adquisición de datos fue realizada en el área de imagen del INCAN por una radióloga certificada en mama y con 10 años de experiencia, la radióloga realizó la adquisición utilizando la técnica estándar de ultrasonido mamario [62]. Se utilizó un equipo Siemens S2000 (Siemens Medical Solutions USA, Inc., Malvern, PA, EEUU), con un transductor lineal de 12L4, cuya frecuencia nominal de operación fue 8 MHz. El equipo fue habilitado para poder acceder al modo investigación Axius Direct [60], el cual permite obtener las señales de radiofrecuencia crudas. La lesión fue ubicada por la médico radióloga en un plano radial (alineando el transductor con la línea que une la lesión al pezón). Por paciente se adquirieron 3 planos de señales de RF. Se utilizó el plano radial en este trabajo porque un estudio previo realizado en el laboratorio de Ultrasonido del Instituto de Física de la UNAM mostró mayor reproducibilidad en dicho plano.

El procesamiento de datos del tejido mamario se realizó siguiendo el mismo procedimiento descrito previamente para los maniqués: en el caso de DP, se utilizó a técnica DP2. Inmediatamente después de adquirir las imágenes de la lesión, se adquirieron 10-20 planos de señales de radiofrecuencia de la región homogénea que conforma al maniquí B. Este conjunto de datos fue utilizado como referencia en la normalización de los espectros para el procesamiento de datos clínicos. La adquisición de señales de referencia se realizó utilizando el mismo equipo de ultrasonido y parámetros que los utilizados para las señales de las lesiones.

Determinación del ancho de banda

El ancho de banda se determinó posteriormente al cálculo del espectro de energía de las señales de RF a través del método multitaper [48]. Se siguió el mismo método utilizado para los maniqués B_a y B_b : se calculó el ruido electrónico promedio en la región del espectro de energía de la muestra y de la referencia entre 12 a 18 MHz.

3. METODOLOGÍA

Posteriormente, se estableció un valor umbral de energía sumando 10 dB al valor umbral y el valor mínimo (f_{min}), máximo (f_{max}) y central (f_{cent}) de frecuencia de dicho umbral se utilizaron para definir el ancho de banda disponible. En este análisis, solamente se realizó considerando las regiones de interés ubicadas sobre las lesiones mamarias. Las regiones de interés fueron definidas delineando los bordes de la lesión mamaria, ésta fue realizada por el Dr. Iván Rosado Méndez. Finalmente, el ancho de banda se determinó restringiendo valores mayores que 3.5 MHz, dicho valor fue elegido debido a que el histograma de la frecuencia mínima mostraba una distribución con dos máximos, con la finalidad de asegurar que todos los datos tuvieran señal por encima del umbral de energía establecido, se tuvo que elegir el valor más grande de dichos máximos (3.5 MHz). A partir de dicha restricción se obtuvo la mediana de la frecuencia mínima, máxima y central para todo el conjunto de datos.

Compensación por atenuación

Siguiendo el proceso realizado sobre los datos de los maniqués tejido-equivalentes, la compensación por atenuación de los datos clínicos se realizó utilizando los valores de la atenuación específica promedio obtenidos tanto por CLD como por DP2.

Método Regularizado

En particular, los rangos de búsqueda utilizados en los datos clínicos son similares a los correspondientes al maniqué B_b, tal como se muestra en la tabla 3.3. Las parametrizaciones lineal y de potencia del coeficiente de atenuación y del coeficiente de retrodispersión se realizaron dentro del ancho de banda definido para el conjunto de datos clínicos:

$$\begin{aligned}\alpha_{o,L_{ref}} &= 0.6090 \quad (\text{dB/cm} - \text{MHz}) \\ \beta_{ref} &= 4.626 \times 10^{-6} \quad (\text{cm}^{-1}\text{sr}^{-1}\text{MHz}^{-\nu}) \\ \nu_{ref} &= 3.1668\end{aligned}\tag{3.32}$$

El vector de pesos utilizado fue $[w_\alpha, w_b, w_n]_{mama} = [1 \times 10^6, 50, 50]$. Estos pesos son los mismo que se utilizaron para procesar al maniquí B_b, ya que el cambio más evidente de la lesión respecto al tejido circundante es su ecogenicidad (la mayor parte de las lesiones eran hipoecóicas, es decir, menos ecogénicas o más oscuras que el tejido circundante).

Siguiendo el procedimiento descrito para los maniqués tejido equivalentes, tanto para el método convencional como para el regularizado, se crearon imágenes paramétricas de la atenuación específica local y del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central.

Análisis de resultados

El objetivo del análisis de los datos clínicos fue evaluar la razón contraste/ruido de tumores malignos de mama (carcinoma ductal infiltrante) respecto al tejido sano circundante utilizando diferentes métodos de compensación por atenuación. Para esto se definieron dos regiones de interés, la primera región de interés se ubicó en la lesión, por lo se extrajo el valor promedio y la desviación estándar de cada parámetro dentro de la región delineada de la lesión (descrita previamente). La segunda corresponde al tejido adiposo cuyas propiedades acústicas presentan poca variabilidad entre pacientes y, por tanto, suele utilizarse como referencia visual en la interpretación de la apariencia de la lesión en las imágenes de ultrasonido convencionales. La selección de la ubicación de la región de interés en el tejido adiposo fue realizada por el Dr. Iván Rosado y tuvo un tamaño de $5 \times 5 \text{ mm}^2$. Para realizar dicha selección se consideraron regiones anteriores a la lesión (región anatómica en la que se ubica el tejido adiposo), ecogénicas con respecto a la lesión mamaria y homogéneas. Al igual que con la lesión, se obtuvieron el promedio y la desviación estándar de la atenuación promedio local y del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central en el tejido adiposo.

A partir de los valores promedio y de desviación estándar obtenidos para cada parámetro dentro de las regiones de interés de la lesión y el tejido adiposo en cada uno de los tres planos por paciente, se calculó la razón contraste a ruido (CNR, por sus

3. METODOLOGÍA

siglas en inglés) a partir de la siguiente ecuación.

$$CNR = \frac{R_{i-IDC} - R_{i-adiposo}}{\sqrt{SD_{i-IDC}^2 + SD_{i-adiposo}^2}} \quad (3.33)$$

donde R_i representa a cada parámetro (atenuación específica local o coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central) y SD (SD, por su siglas en inglés) es la desviación estándar de los valores contenidos en cada región.

Para cada paciente, se reportó el promedio y el rango del CNR proveniente de los tres planos de datos y se repitió el proceso para cada uno de los métodos de compensación por atenuación, es decir, CLD y DP2.

Finalmente, la sensibilidad de cada parámetro se evaluó a partir de la prueba estadística signo. Dicha prueba permite evaluar la significancia estadística en caso de que el conjunto de datos contenidos en el CNR tenga una mediana distinta de cero con un nivel de confianza del 5%. La prueba se realizó utilizando la función “signtest” de Matlab.

Resultados

En esta sección se presentan los resultados obtenidos a través de la aplicación de la técnica de Espectroscopía por Retrodispersión Ultrasónica al utilizar dos métodos para estimar la compensación por atenuación en maniqués tejido-equivalentes y en datos clínicos del tejido mamario. Los resultados siguen la secuencia presentada en la sección de metodología.

Los resultados mostrados en esta sección forman parte del análisis de la precisión y exactitud de los coeficientes de atenuación y retrodispersión estimados con diferentes algoritmos de compensación por atenuación en maniqués tejido-equivalentes con variaciones axiales y laterales de ecogenicidad y con presencias de estructuras reflejantes similares a tejidos fibrosos en imágenes ultrasónicas de la glándula mamaria.

A partir de la aplicación de los algoritmos utilizados para estimar la atenuación acústica del haz al viajar en el medio y cuantificar el coeficiente de retrodispersión utilizando el método del maniqué de referencia [38], se obtuvieron imágenes paramétricas de la atenuación específica local ($\alpha_{o,L}$) y del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central ($\sigma_b(f_c)$) para cada método. Cabe mencionar que debido al proceso de formación de las imágenes paramétricas, éstas no están formadas por pixeles cuadrados, por lo tanto, tienen una mejor resolución en la dirección axial respecto de la lateral.

Maniquí A

En esta sección se muestran los resultados $\alpha_{o,L}$ y $\sigma_b(f_c)$ para el maniquí A. Como se describió previamente, el maniquí posee una capa intermedia con atenuación mayor con respecto a las otras dos. El objetivo de nuestro análisis fue estudiar si la presencia de dichos cambios de atenuación no producen sesgos en el cálculo del coeficiente de retrodispersión.

Espectros de energía

En esta sección se muestran los resultados del ancho de banda determinado para este maniquí. A pesar de que el procesamiento de datos se realizó en las tres capas que componen al maniquí A, el ancho de banda se determinó únicamente con los datos de la capa intermedia. Esto se debe a la presencia de la capa con mayor atenuación (intermedia), por lo que la tercera capa posee muy poca señal a ruido. Además, en el análisis de imágenes de la glándula mamaria no se espera analizar una profundidad mayor que 5.5 cm, profundidad a la que comienza la tercera capa del maniquí. En la figura 4.1 se observa un ejemplo de la disminución de la señal para regiones centrales del maniquí en cada. La figura a) muestra una imagen en modo B del maniquí A con puntos a diferentes profundidades y de diferente color que representan la regiones centrales en cada capa del maniquí. La figura b) muestra las gráficas del espectro de energía en función de la frecuencia de dichas regiones, el color magenta corresponde a la región central de la capa 1, el color azul a la capa 2 y el color verde es de la capa 3. La diferencia de la señal disponible entre la capa 1 y la capa 3 es notoria, el espectro de la última capa está dominado por el ruido, mientras que en el capa 1 y 2 el espectro posee mayor señal entre 4 MHz y 10 MHz.

La gráfica 4.2 presenta el logaritmo natural del espectro normalizado de las regiones de estimación de parámetro que conforman la segunda capa en función de la profundidad para cinco frecuencias distintas.

En la gráfica se puede observar un comportamiento linealmente decreciente con

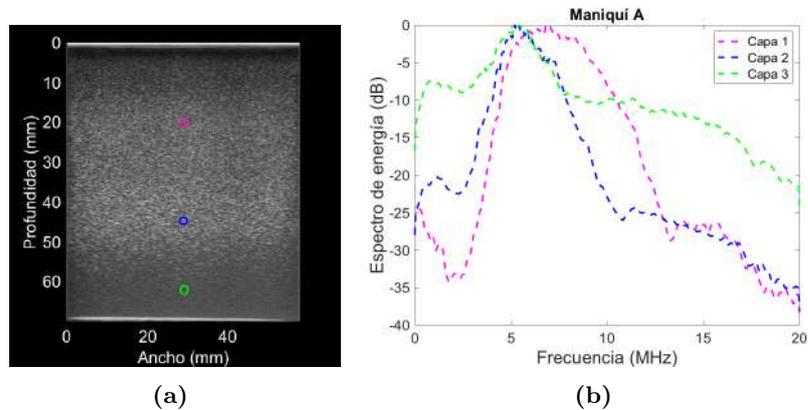


Figura 4.1: Imagen en modo B (a) y espectros de energía (b) de cada capa del maniquí A. Los puntos en a) a diferentes profundidades representan la región correspondiente al espectro de energía en b).

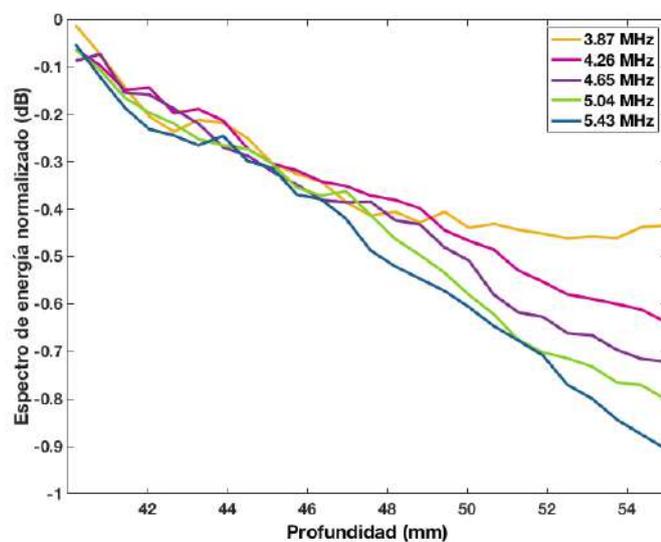


Figura 4.2: Logaritmo natural del espectro de energía normalizado de la capa intermedia del maniquí A. Cada curva de diferente color representa a una frecuencia.

la profundidad para frecuencias entre 3.87 MHz y 5.43 MHz. Tal como se mencionó en la sección de metodología, para determinar las frecuencias mínimas y máximas se realizó una regresión lineal sobre cada una de las curvas que se observan en la gráfica. El valor umbral para determinar en qué intervalo de frecuencia el espectro tenía un

4. RESULTADOS

comportamiento lineal fue un coeficiente de determinación R mayor o igual que 0.972. La gráfica 4.3 muestra una gráfica del coeficiente de determinación R en función de la frecuencia, la línea horizontal muestra corresponde a un valor de $R=0.972$, en dicha gráfica es posible observar una región lineal y constante entre 4.10 MHz y 7.62 MHz, en tanto que para valores mayores de frecuencia se observa un decrecimiento del valor de R. Por lo tanto, el valor de $f_{min}=4.10$ MHz y $f_{max}=7.62$ MHz, ambos con $R=0.972$. Finalmente, la mediana de las frecuencias contenidas entre $f_{min} < f < f_{max}$ determinó un valor de frecuencia central (f_c) de 5.9 MHz.

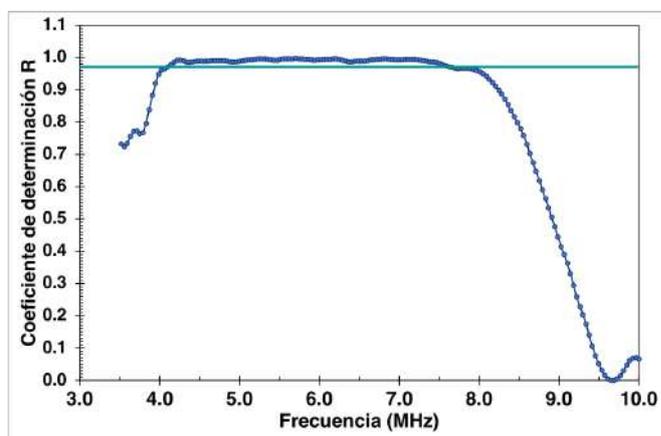


Figura 4.3: Gráfica del coeficiente de determinación R (curva azul marino) en función de la frecuencia. La línea horizontal verde agua corresponde al valor umbral $R=0.972$.

Atenuación local

Las imágenes paramétricas de la atenuación local específica obtenida con cada método se presentan en la figura 4.4. En general, para todos los maniqués la escala de color de este parámetro acústico posee un rango de 0 dB/cm-MHz (color azul celeste) a 2 dB/cm-MHz (color rojo oscuro), correspondientes al intervalo esperado en tejidos blandos [35].

La figura 4.4 a) corresponde al valor estimado de $\alpha_{o,L}$ con CLD, en dicha figura se observan bandas de diferente tonalidad de azul, lo cual indica que el método detecta una variación de la atenuación específica local en el maniquí a una profundidad aproximada

de 40 mm a 60 mm, lo cual concuerda con la estructura del mismo.

Por otro lado, las figuras 4.4 b) y c) corresponden a los resultados obtenidos con el método regularizado al utilizar dos tipos de rangos de búsqueda, uno más restringido (DP1) que el otro (DP2). En la imagen b) se observa un incremento en la escala de color en la misma profundidad detectada por CLD; sin embargo, se observan variaciones mayores a las observadas con CLD. Por el contrario, en la figura c) se observan muy pequeñas variaciones de la atenuación específica local en la dirección axial y lateral. La mayor variabilidad de los valores de la atenuación específica local obtenidos con el método regularizado se deben a la operación de diferenciación que se aplica a la atenuación específica promedio cuantificada con dicho método. Por el contrario, CLD cuantifica $\alpha_{o,L}$ directamente. Como se puede observar en la imagen en modo B del maniquí (ver figura 4.2) no es evidente la presencia de esta capa con diferentes propiedades acústicas. Esto demuestra que la técnica utilizada es capaz de detectar una fuente de contraste diferente a la que provee la imagen en modo B.

La gráfica 4.5 muestra el promedio lateral de la atenuación específica local en función de la profundidad derivado de la aplicación de los métodos de estimación (línea roja) y el valor esperado de dicho parámetro (línea punteada negra). En las gráficas se observan líneas de color azul y verde que corresponden al valor estimado más/menos la desviación estándar asociada. En particular, la gráfica 4.5 a) corresponde a la estimación realizada con CLD, y b) y c) corresponden a DP1 y DP2. Dichas gráficas sugieren que CLD es el método que estima con mayor precisión y exactitud a la atenuación específica local. Los dos resultados del método regularizado muestran que la precisión y exactitud en los valores de la segunda capa calculados de la atenuación específica local disminuyen con DP1 y DP2 en comparación con CLD. Sin embargo, DP1 es capaz de detectar el aumento en la atenuación en la segunda capa, esto se debe al uso de rangos de búsqueda centrados alrededor de los valores esperados del maniquí con respecto a los utilizados en DP2, donde se observa que no se detectó dicho cambio.

4. RESULTADOS

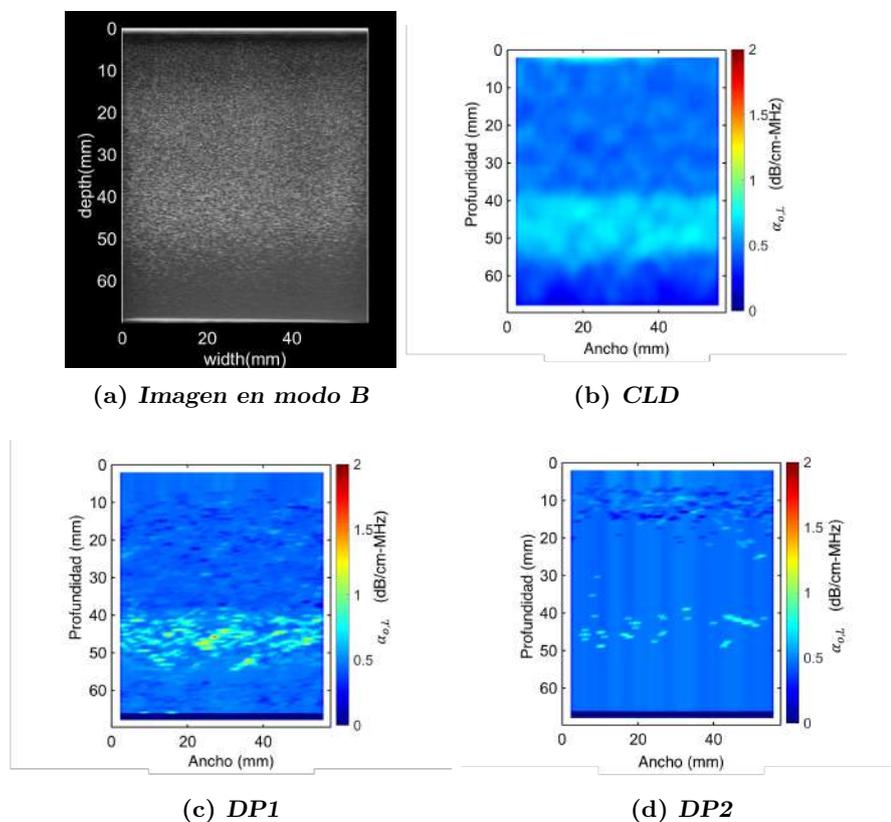


Figura 4.4: Imágenes paramétricas de $\alpha_{o,L}$ del maniquí A correspondientes a CLD (a), DP1 (b) y DP2 (c).

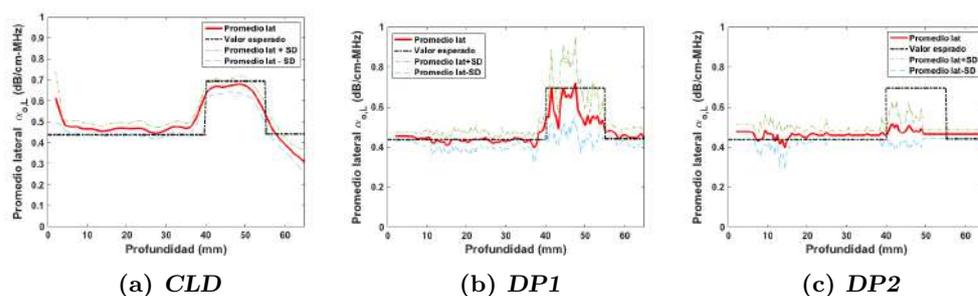


Figura 4.5: Gráficas de promedios laterales (curva roja) de $\alpha_{o,L}$ en función de la profundidad con CLD (a), DP1 (b) y DP2 (c). El valor esperado lo representa la línea negra y las curvas azul y verde corresponden al promedio lateral más/menos la desviación estándar.

Atenuación promedio

En la figura 4.6 se muestra la atenuación específica promedio estimada con CLD, DP1 y DP2 (línea punteada azul) en función de la profundidad. En cada gráfica se muestra el valor esperado de dicha variable (curva punteada negra), en el cual se observa un valor constante de 0 a 40 mm (primera capa), posteriormente una región de ascenso entre 40 a 55 mm (capa intermedia) y valores decrecientes en la tercera capa.

El promedio lateral de $\alpha_{o,P}$ (figura 4.6 a)) muestra que CLD sobreestima la magnitud de la atenuación específica promedio debido a la propagación del sesgo de regiones cercanas al transductor; sin embargo, conforme disminuye la influencia del sesgo de las regiones superficiales, los valores estimados a mayor profundidad se acercan a los valores esperados. La figura 4.6 b) hace evidente el hecho que DP1 estima con mayor exactitud a $\alpha_{o,P}$ con respecto a CLD y a DP2. Además, en la gráfica 4.6 c) se demuestra que DP2 no detecta el incremento de la atenuación.

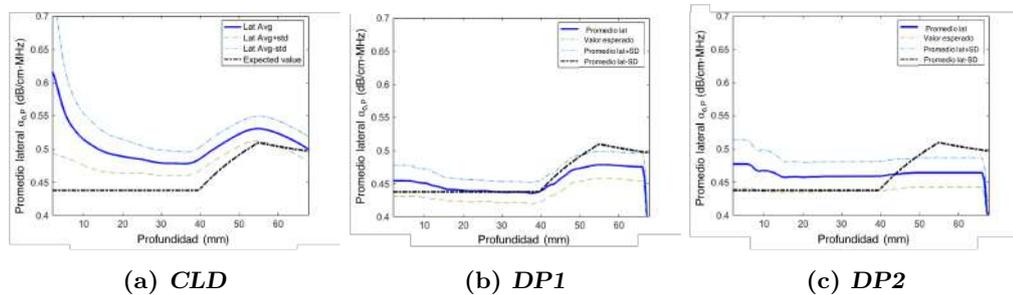


Figura 4.6: Promedio lateral de $\alpha_{o,P}$ (curva azul fuerte) en función de la profundidad estimada con CLD (a), DP1 (b) y DP2 (c). La curva negra representa al valor esperado y las curvas azul y verde son el promedio lateral más/menos la desviación estándar.

Coefficiente de retrodispersión a la frecuencia central

Las figuras 4.7 a)-d) corresponden a las imágenes paramétricas del valor estimado del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia para el maniquí A calculado con la atenuación medida de forma independiente (estándar de verdad), CLD, DP1 y DP2, respectivamente. En a) se observa un valor homogéneo del coeficiente de retrodispersión

4. RESULTADOS

a la frecuencia central, los valores esperados de las propiedades del maniquí (ver tabla 3.1). En las figuras b), c) y d) se observa variación en la escala de color, sin embargo en la imagen correspondiente a CLD (figura 4.8 b) se observa un aumento en la escala con la profundidad, lo cual no es perceptible en las imagen correspondientes a DP1 (figura 4.7 c). El mapa de color de DP2 (figura 4.7 d) muestra un incremento de $\sigma_b(f_c)$ alrededor de 30 mm a 45 mm. Posteriormente, se observa una disminución del mismo, incluso menor al valor estimado en la profundidad correspondiente a la primera capa.

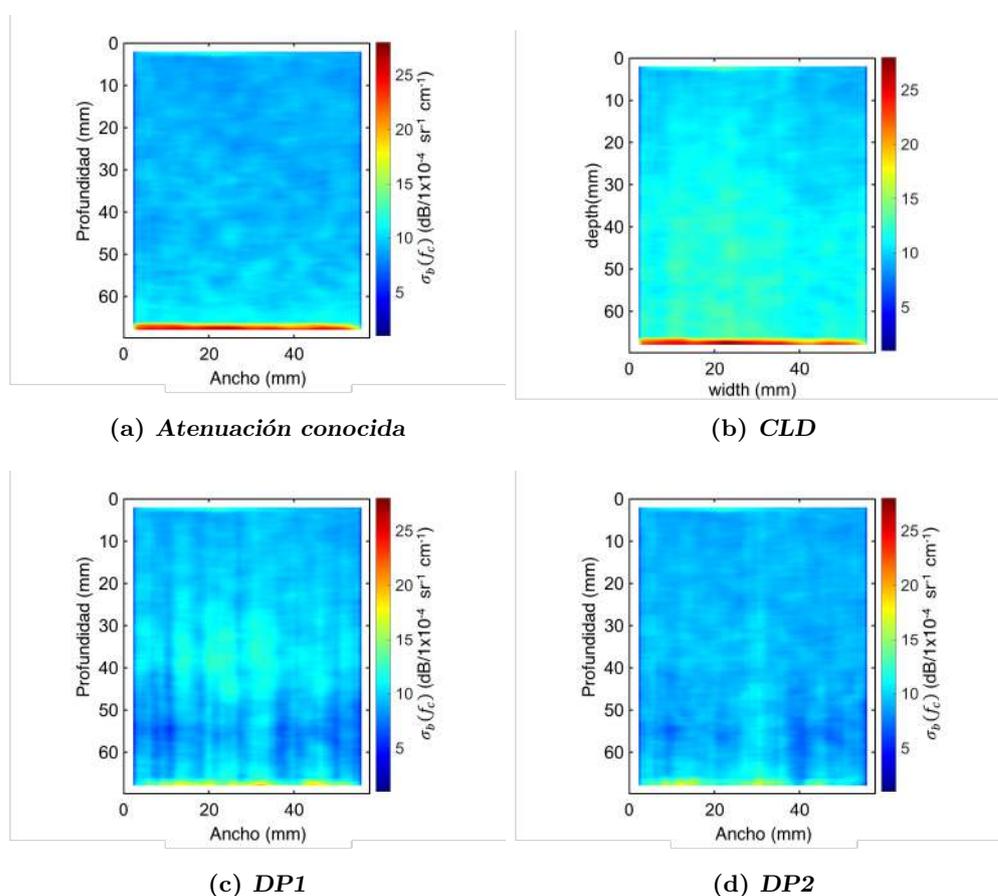


Figura 4.7: Imágenes paramétricas de $\sigma_b(f_c)$ estimadas con los valores conocidos de atenuación (a), CLD (b), DP1 (c) y DP2 (d).

Para analizar las observaciones previas con mayor detalle, la figura 4.8 muestra los promedios laterales de $\sigma_b(f_c)$ en función de la profundidad. En las tres gráficas se observa el valor esperado de $\sigma_b(f_c)$ (línea negra punteada), la curva amarilla y las color cian

representan al promedio lateral de $\sigma_b(f_c)$ más/menos la desviación estándar, respectivamente. En la figura 4.8 a), CLD muestra dependencia del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central con la profundidad. Esto se observa claramente debido a que la separación entre la línea amarilla y negra crece conforme aumenta la profundidad. Por el contrario, DP1 (figura 4.8 b) cuantifica con mayor exactitud dicho parámetro comparado con CLD y DP2. La figura 4.8 c) permite identificar el comportamiento en los valores de $\sigma_b(f_c)$ obtenidos con DP2 observados en la imagen paramétrica (figura 4.7 c), ya que el perfil muestra un ligero incremento al final de la primera capa, así como un decremento en la capa intermedia. A pesar de que los resultados de DP2 muestran un sesgo, este tiene un valor máximo de 2 dB. La magnitud de dicho sesgo suele considerarse aceptable en el uso de técnicas de ERU para la caracterización de tejidos ya que se asocia a la reproducibilidad experimental de la técnica [63, 64].

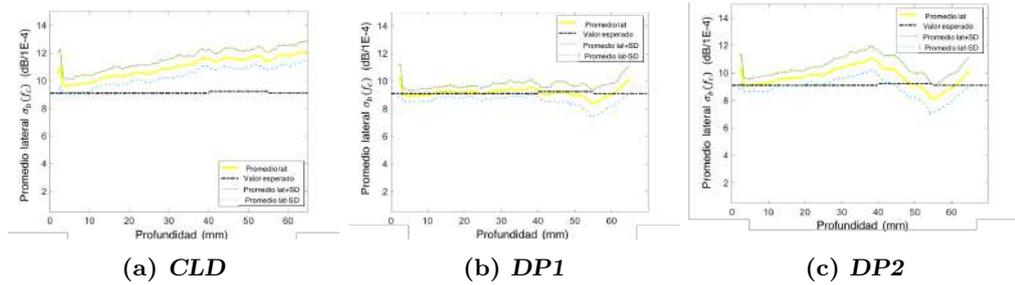


Figura 4.8: Gráfica del promedio lateral de $\sigma_b(f_c)$ en función de la profundidad con cada método, línea amarilla es el valor estimado, la negra corresponde al valor esperado, y la verde y cian representan el promedio lateral más/menos la desviación estándar.

Maniquí B_a

En esta sección se muestran los resultados de la evaluación de la susceptibilidad de los algoritmos de cálculo a la presencia de estructuras reflejantes. En este maniquí, a diferencia del maniquí B_a, el interés fue evaluar el sesgo en la atenuación específica local y en el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central introducido por la presencia de reflectores especulares en regiones homogéneas posteriores a éstos. Es importante mencionar que la presencia de reflectores especulares viola las suposiciones

4. RESULTADOS

de dispersión incoherente dentro de la región de estimación de parámetro. Por tanto, los valores obtenidos en las zonas con reflectores especulares se consideran a priori sesgados. El interés de evaluar este maniquí es estudiar la extensión espacial del sesgo más allá de la posición de los reflectores e identificar el método de estimación del coeficiente de retrodispersión que produce el sesgo con menor extensión espacial.

Espectro de energía

El análisis de los espectros de energía realizado con este maniquí fue distinto al del maniquí A. En este maniquí el análisis del ancho de banda espectral se realizó considerando la frecuencia mínima y máxima correspondientes al valor umbral de energía, cuya diferencia es de 10 dB con respecto al nivel de ruido electrónico. La tabla 4.1 y 4.2 muestran los valores estadísticos relacionados a cada una de las frecuencias necesarias para definir el ancho de banda.

Tabla 4.1: Valores estadísticos asociados a la frecuencia mínima, máxima y central del espectro de energía del maniquí B_a.

Parámetro	Mediana	Percentil al 25 %	Percentil al 75 %	Promedio	Desviación estándar
Frecuencia mínima	4.64 MHz	4.46 MHz	4.76 MHz	4.60 MHz	0.001 MHz
Frecuencia máxima	10.74 MHz	10.13 MHz	13.25 MHz	11.37 MHz	0.006 MHz
Frecuencia central	7.74 MHz	7.37 MHz	8.87 MHz	7.97 MHz	0.003 MHz

Tabla 4.2: Valores estadísticos asociados a la frecuencia mínima, máxima y central del espectro de energía del maniquí de referencia del maniquí B_a.

Parámetro	Mediana	Percentil al 25 %	Percentil al 75 %	Promedio	Desviación estándar
Frecuencia mínima	4.73 MHz	4.55 MHz	4.79 MHz	4.67 MHz	0.001 MHz
Frecuencia máxima	10.35 MHz	9.83 MHz	10.62 MHz	10.24 MHz	0.002 MHz
Frecuencia central	7.52 MHz	7.19 MHz	7.69 MHz	7.45 MHz	0.001 MHz

A partir de los valores reportados en las tablas 4.1 y 4.2, el ancho de banda se

definió de 4.73 MHz a 10.35 MHz, con una frecuencia central de 7.52 MHz.

Atenuación local

La figura 4.9 muestra imágenes paramétricas de la atenuación específica local estimado con CLD, DP1 y DP2. La escala de color en dichas imágenes posee un rango de 0 (dB/cm-MHz) a 2 (dB/cm-MHz). En la figura a) se muestran tres franjas con incrementos de $\alpha_{o,P}$ con respecto al fondo a diferentes profundidades. Dicho incremento se ubica alrededor de la posición de los reflectores especulares en la imagen en modo B, sin embargo en regiones homogéneas debajo de cada reflector, CLD estimó un valor mayor con respecto al valor esperado de atenuación específica local. Es decir, existe un aumento del sesgo de la atenuación específica local en regiones posteriores a los reflectores a pesar de este resultado, el sesgo disminuye conforme se aleja de la posición de los filamentos. Por otro lado, en la figura b) que corresponde a $\alpha_{o,L}$ estimado con DP1, también se observan incrementos de la atenuación específica local alrededor de la posición de las estructuras reflejantes. Además, los valores del fondo de la atenuación específica local muestran mayor variabilidad en las estimaciones; sin embargo se aprecia que la magnitud de $\alpha_{o,L}$ disminuye conforme la distancia entre el transductor y la regiones homogéneas de interés aumenta. Este resultado causa que en las regiones homogéneas posteriores al transductor el sesgo sea menor con respecto al mostrado en CLD. La imagen c) muestra la atenuación específica local estimada con DP2, a pesar de que muestra variación en el fondo al igual que DP1, la magnitud no disminuye notablemente con la profundidad. En general, se observa que a pesar de que ambos métodos detectan un incremento en la atenuación específica promedio en la posición axial a la que se encuentran los reflectores, la magnitud en regiones homogéneas del maniquí entre cada par de filamentos, los valores estimados por CLD muestran que el sesgo se propaga con la profundidad en mayor medida con respecto al valor calculado por DP1 y DP2. Además, dado que las estructuras reflejantes son de mayor tamaño en comparación con la longitud de onda del pulso de ultrasonido, el fenómeno de reflexión observado en las imágenes en modo B es un caso extremo del fenómeno de retrodispersión. Por tanto,

4. RESULTADOS

el sesgo en las zonas de los filamentos es menor con DP1 y DP2 ya que este método cuantifica simultáneamente la atenuación como el coeficiente de retrodispersión.

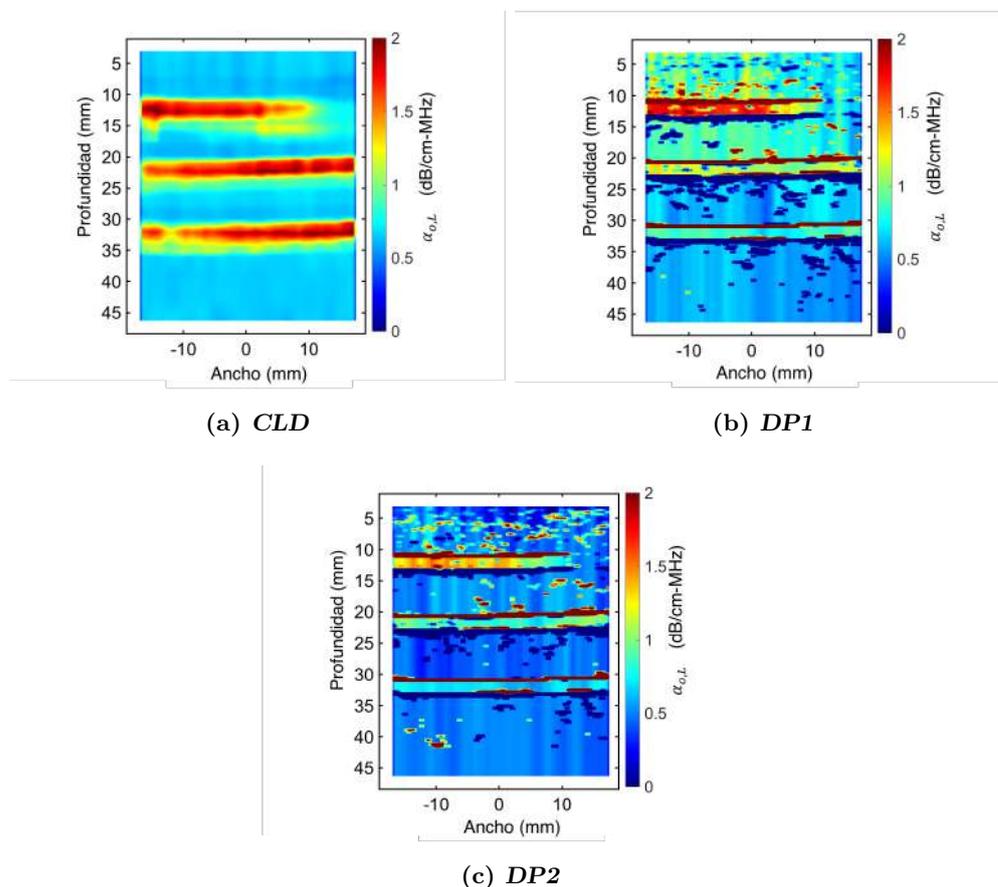


Figura 4.9: Imagen paramétrica de $\alpha_{o,L}$ estimada con CLD (a), DP1 (b) y DP2 (c).

Para analizar con mayor detalle las observaciones previas, las figuras 4.10 a), b) y c) muestran los promedios laterales de la atenuación específica local estimadas con CLD, DP1 y DP2, respectivamente. En dichas figuras se observa con claridad que CLD (figura a) cuantifica un valor menor de la atenuación específica local en las zonas correspondientes a los filamentos con respecto a lo obtenido con DP1 y DP2. Las imágenes b) y c) muestran en el eje y una escala de 0 dB/cm-MHz hasta 2 dB/cm-MHz, sin embargo los valores estimados por DP1 y DP2 tienen magnitudes de $\alpha_{o,L}$ superiores a 20 dB/cm-MHz y valores negativos. Además, en las gráficas b) y c) se

muestra mayor varianza en la estimación de $\alpha_{o,L}$ con respecto al valor estimado con CLD. En particular, la atenuación específica local obtenida con CLD es mayor o igual que el valor esperado para toda profundidad. A pesar de dicho resultado, los incrementos detectados por CLD poseen un ancho mayor a 5 mm, lo cual implica que en las regiones homogéneas posteriores a los reflectores con CLD, se introduce un sesgo en la estimación de $\alpha_{o,L}$.

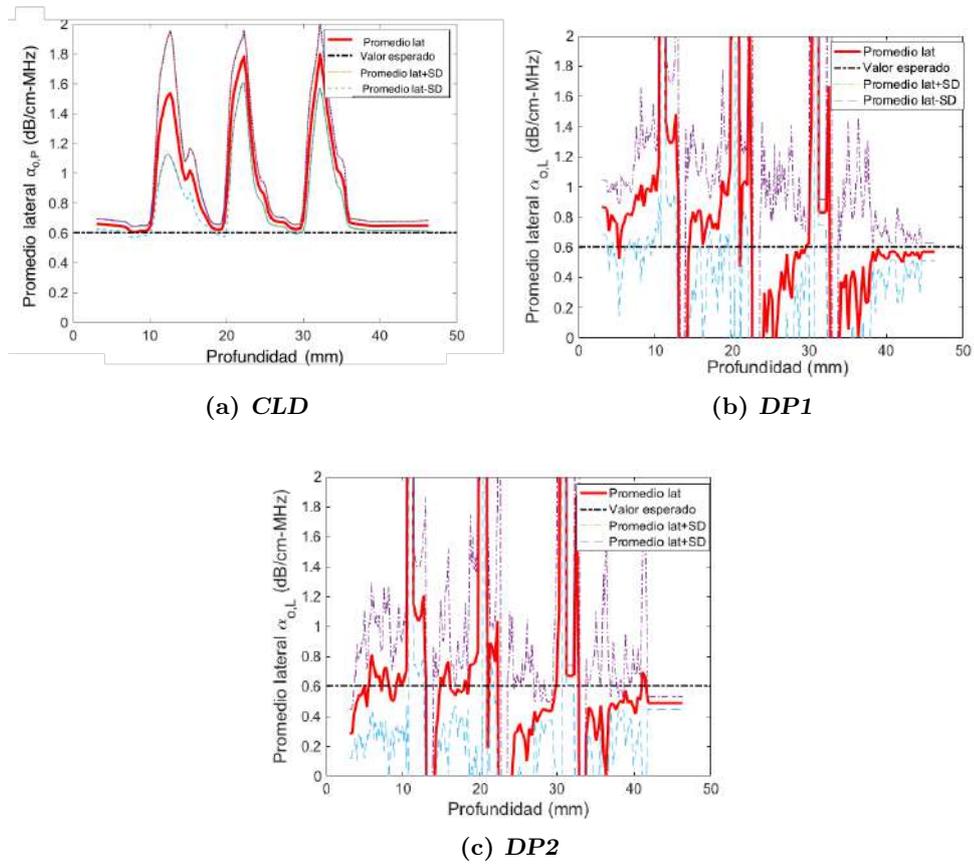


Figura 4.10: Promedios laterales de α_o (curva roja) estimados con CLD (a), DP1 (b) y DP2 (c). El valor esperado es la línea negra y las curvas morada y azul son el valor estimado más/menos la desviación estándar.

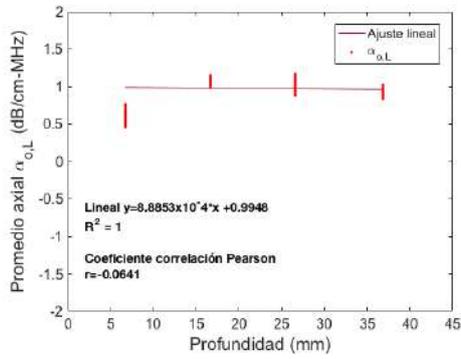
El análisis de la variación del sesgo de la atenuación específica local con la profundidad en regiones localizadas entre los filamentos se realizó a partir de promediar axialmente valores de $\alpha_{o,L}$ de cuatro regiones de interés homogéneas en función de la profundidad. Las figuras 4.11 a), b) y c) muestran gráficas de dichos promedios esti-

4. RESULTADOS

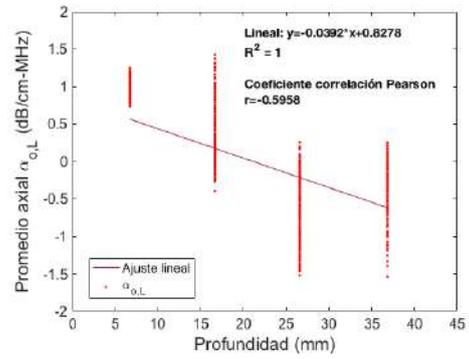
mados con CLD, DP1 y DP2, respectivamente. La gráfica a), correspondiente a valores estimados con CLD, muestra una línea vertical roja ubicada por debajo de las tres restantes a distintas profundidades, las cuales se encuentran alrededor de 1 dB/cm-MHz, dicho valor es mayor con respecto al valor esperado (0.6035 dB/cm-MHz). Sin embargo, la regresión lineal demuestra un comportamiento constante de la $\alpha_{o,L}$ a lo largo de la dirección axial, y el coeficiente de correlación de Pearson ($r=0.-0.0641$) no muestra correlación con la profundidad. En cambio, las figuras 4.11 b) y c), correspondientes a DP1 y DP2, además de mostrar un comportamiento similar entre ellas, muestran que la magnitud de $\alpha_{o,L}$ posee dependencia con la profundidad. Sin embargo, la correlación es negativa y es mayor en términos absolutos ($r=-0.5958$) con los valores estimados con DP1 con respecto a los correspondientes a DP2 ($r=-0.4240$). En ambos casos se observa mayor variación en las estimaciones de $\alpha_{o,L}$ en la regiones posteriores al primer reflector, incluso se observa la estimación de valores negativos. Dicho resultado muestra el efecto de la presencia de las estructuras reflejantes. En particular, el método regularizado mostró mayor susceptibilidad en la estimación de la atenuación específica local a la presencia de este tipo de estructuras comparado con CLD.

Atenuación promedio

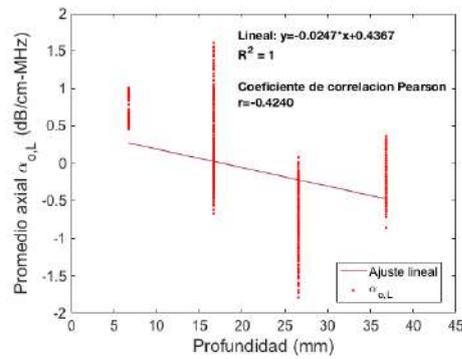
Los promedios laterales de la atenuación específica promedio se muestran en la figura 4.12. En la figura 4.12 a), correspondiente a CLD, se observa un incremento paulatino de atenuación específica promedio alrededor de los reflectores, de 0.64 a 0.93 lo cual representa un aumento del 45 % respecto del valor inicial estimado. Por otro lado, en la gráfica b), correspondiente a DP1, se muestra una curva compuesta por funciones escalón, cuya magnitud disminuye con la profundidad. Es decir, en CLD se observa la existencia de un sesgo acumulativo con la profundidad que no es detectado con DP1. El sesgo en DP1 se restringe las zonas ocupadas por los reflectores, en tanto que en las zonas posteriores y anteriores a los reflectores el sesgo disminuye del 26 % y 9.24 % al 3 %. En la figura 4.12 c), correspondiente a DP2, se observa una curva similar a la estimada con DP1, sin embargo el valor obtenido de $\alpha_{o,P}$ en regiones homogéneas es



(a) CLD



(b) DP1



(c) DP2

Figura 4.11: Promedios axiales de $\alpha_{o,L}$ (curva roja) estimados con CLD (a), DP1 (b) y DP2 (c). La regresión lineal se muestra en color vino.

más cercano al valor esperado.

4. RESULTADOS

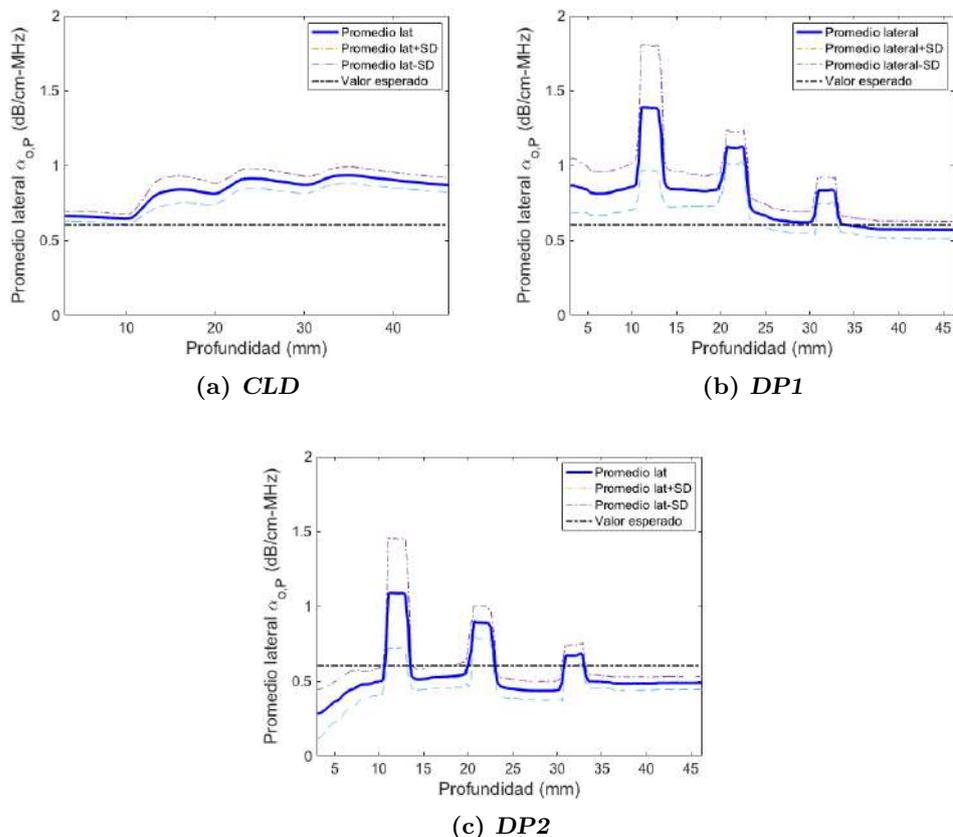


Figura 4.12: Promedios laterales de $\alpha_{o,P}$ estimados con CLD (a), DP1 (b) y DP2 (c) (curvas azules) en función de la profundidad. El valor esperado es la curva negra punteada y la línea amarilla y morada representan el valor estimado más/menos la desviación estándar.

Coefficiente de retrodispersión a la frecuencia central

En la figura 4.13 se observan cuatro imágenes paramétricas del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central estimado con el valor conocido de la atenuación específica promedio, CLD, DP1 y DP2, respectivamente. En las imágenes la escala de color posee un rango de 10 ($\text{dB}/1 \times 10^{-4} \text{sr}^{-1} \text{cm}^{-1}$) a 35 ($\text{dB}/1 \times 10^{-4} \text{sr}^{-1} \text{cm}^{-1}$). Con los métodos CLD, DP1 y DP2 se observa un incremento de $\sigma_b(f_c)$ a la profundidad a la que se encuentran los reflectores especulares. Es de particular interés el valor de $\sigma_b(f_c)$ en las regiones debajo de dichos reflectores, ya que en el fondo $\sigma_b(f_c)$ es homogéneo, tal como se aprecia en la imagen a). En la figura 4.13 b), correspondiente a CLD, se observa

un incremento del $\sigma_b(f_c)$ en función de profundidad, contrario a lo que se muestra en c), correspondientes al cálculo realizado con DP1. Por tanto, el sesgo producido por los reflectores en las zonas posteriores y anteriores a éstos es mucho menor con DP1 en comparación con CLD. La imagen paramétrica de DP2 (figura 4.13 c) es similar a la correspondiente a DP1, sin embargo la magnitud estimada en las regiones homogéneas es menor con respecto a CLD y DP1.

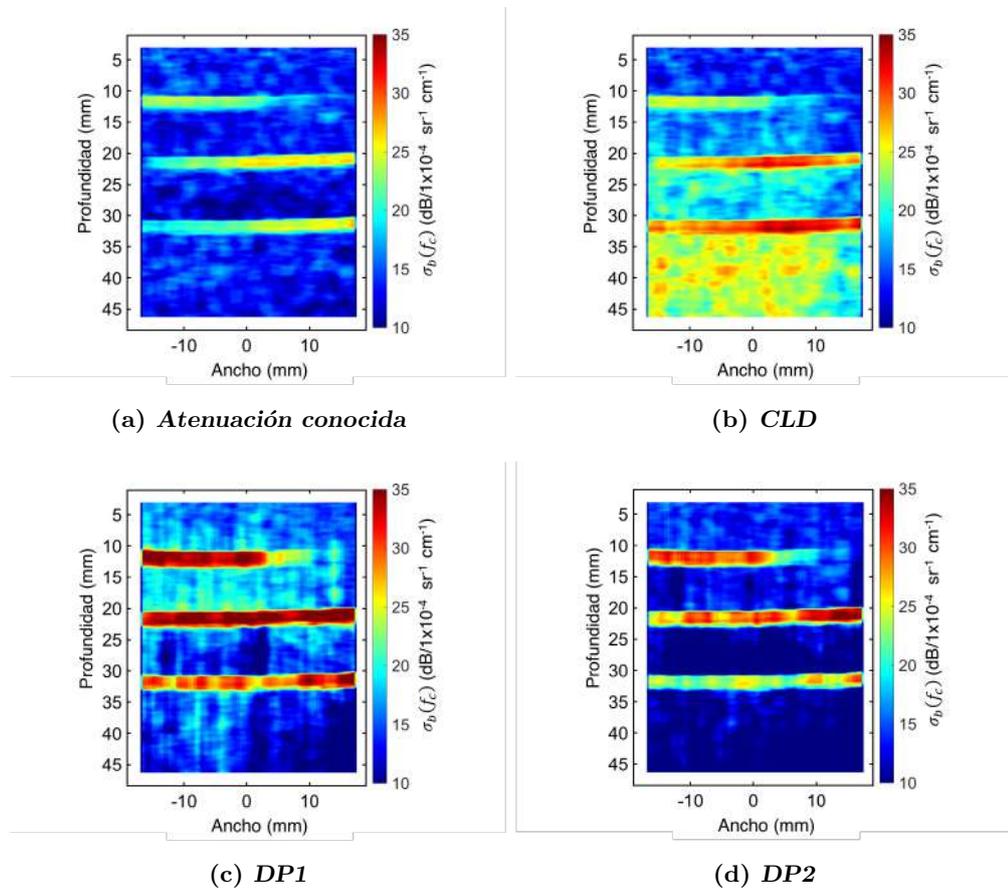


Figura 4.13: Imágenes paramétricas de $\sigma_b(f_c)$ estimada con valores de atenuación conocida (a), CLD (b), DP1 (c) y DP2 (d).

El análisis de los datos para este maniquí se basó en estudiar al sesgo en función de la profundidad. En la figura 4.14 a), b) y c) se muestran gráficas de valores promediados lateralmente de $\sigma_b(f_c)$ en función de la profundidad, estimados con CLD, DP1 y DP2, respectivamente. La línea de color amarillo corresponde al valor promedio de $\sigma_b(f_c)$, el

4. RESULTADOS

color azul y rojo representan a la desviación estándar entre los datos y la línea negra representa el valor esperado del fondo. En la figura 4.14 a) se observa que en las regiones posteriores a la posición de los reflectores, el sesgo de $\sigma_b(f_c)$ incrementa conforme la profundidad aumenta: para la región central anterior al primer reflector el sesgo es de -1.21 dB. Para la región central posterior al tercer reflector el sesgo aumenta a 8.98 dB. Por el contrario, en los valores estimados con DP1 (figura 4.14 b) el sesgo sigue una tendencia contraria, por ejemplo, para la región central al primer reflector el sesgo es de -0.32 dB y para la región central posterior al tercer reflector es -2.77 dB. Por lo tanto, DP1 muestra menor sesgo en regiones homogéneas del maniquí a pesar de que los valores de $\sigma_b(f_c)$ son subestimados. La gráfica de la figura 4.13 c), correspondiente a DP2, muestra una tendencia similar a comportamiento observado con DP1, sin embargo el coeficiente de retrodispersión es menor a lo largo de la dirección axial, por tanto el sesgo aumentó para regiones ubicadas a mayor profundidad. Por ejemplo, el sesgo de la región central posterior al tercer reflector es de -5.21 dB.

A partir de dichos resultados se estudió el promedio axial de $\sigma_b(f_c)$ en regiones homogéneas anteriores y posteriores a la presencia de los reflectores especulares. Como se mencionó en la metodología, se definieron cuatro regiones de interés a diferentes profundidades, la primera por encima del primer reflector especular, y las tres restantes se colocaron en regiones homogéneas debajo de cada reflector especular.

Los puntos verticales azules de la figura 4.15 a), b) y c) representan la magnitud del promedio axial del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central en cada ROI. La línea azul claro corresponde a la regresión lineal ajustada sobre los datos en función de la profundidad. En cada gráfica se observa la ecuación de la recta, el coeficiente de determinación R^2 y el coeficiente de correlación de Pearson. En particular, la gráfica 4.15 a) demuestra que la estimación del coeficiente de retrodispersión con CLD tiene una fuerte correlación positiva con la profundidad, cuyo coeficiente de correlación de Pearson tiene un valor de 0.96. En la región anterior al primer reflector especular CLD estima con exactitud el valor del coeficiente; sin embargo, en las regiones posteriores a los reflectores especulares se observa que el sesgo de $\sigma_b(f_c)$ aumenta con la profun-

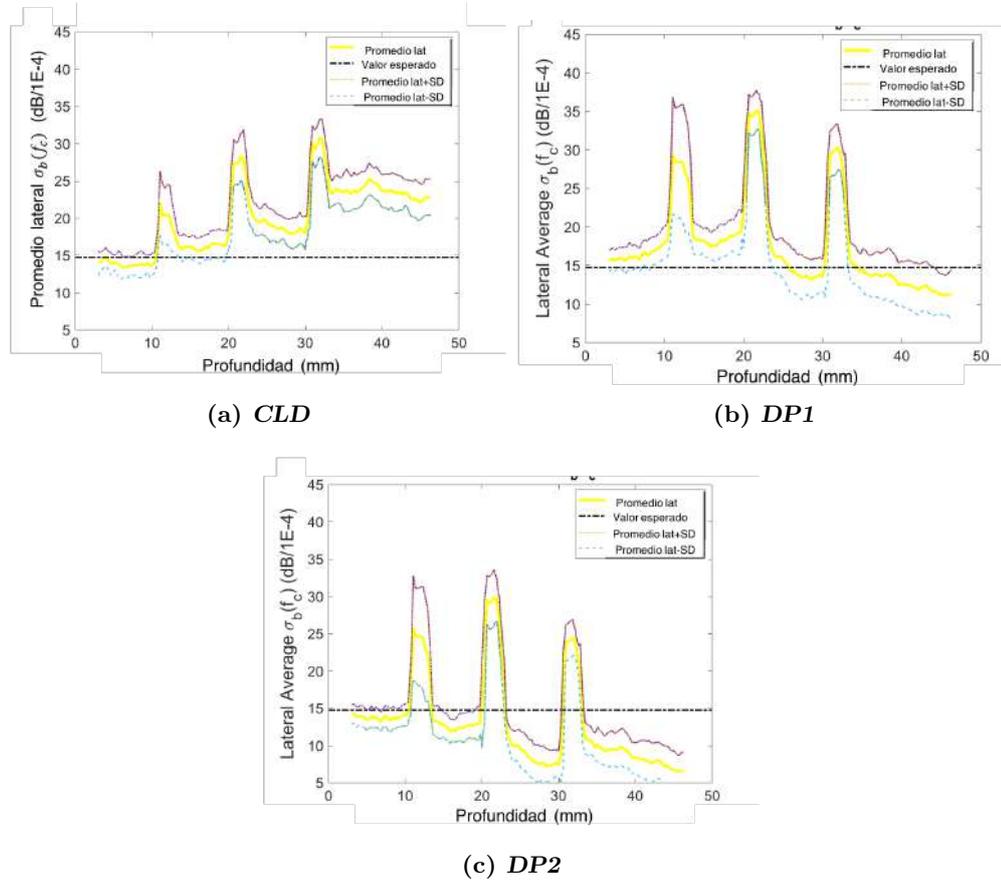


Figura 4.14: Promedio lateral (curva amarilla) de $\sigma_b(f_c)$ con CLD (a), DP1 (b) y DP2 (c) en función de la profundidad. La línea horizontal negra representa el valor esperado y las curvas morada y azul son el valor estimado más/menos la desviación estándar.

didad, alcanzando un sesgo de 10 dB. Por el contrario, la gráfica 4.15 b) muestra que el coeficiente de retrodispersión cuantificado con DP1 posee una correlación negativa menos fuerte ($r=-0.47$) con la profundidad. Además, se observa que en las regiones posteriores a los reflectores (homogéneas), este método tiende a subestimar el valor del coeficiente. La figura 4.15 c) muestra los resultados obtenidos con DP2. A pesar de que el comportamiento de la gráfica es similar a los resultados obtenidos con DP1, el coeficiente de correlación de Pearson mostró que el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central estimado con DP2 tiene una correlación negativa ($r=-0.6556$) mayor con respecto a la correlación de DP1.

4. RESULTADOS

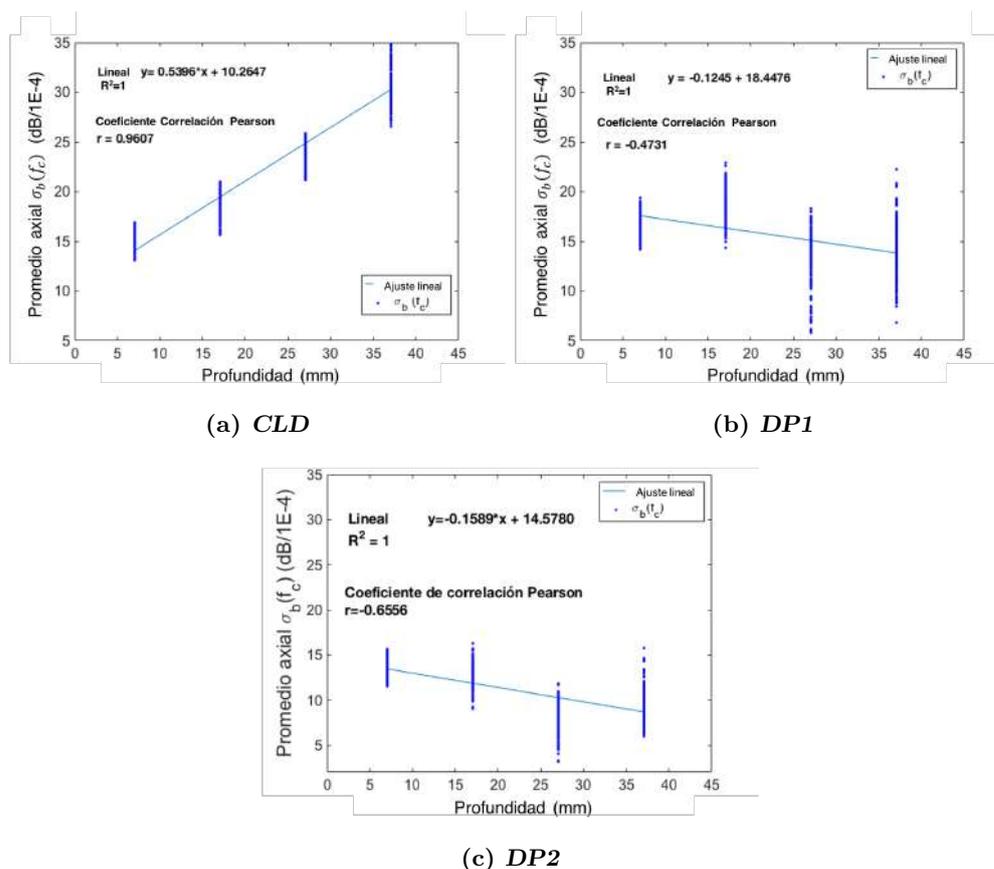


Figura 4.15: Regresión lineal (curva azul claro) de valores de $\sigma_b(f_c)$ (puntos verticales azules), estimados con CLD (a), DP1 (b) y DP2 (c) dentro de las regiones de interés localizadas entre los reflectores especulares en función de la profundidad.

Maniquí B_b

En esta sección se muestran los resultados correspondientes al maniquí B_b , con inclusiones cilíndricas que producen imágenes similares a tumores mamarios. Este maniquí se utilizó para evaluar la exactitud, precisión y linealidad de los valores del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central estimados con CLD, DP1 y DP2.

Espectros de energía

El análisis del ancho de banda para este maniquí fue similar al realizado para el maniquí B_a . Las tablas 4.3 y 4.4 muestran la mediana, los percentiles al 25 % y 75 %, el promedio y la desviación estándar para la f_{min} , f_{max} y f_{cent} en el maniquí muestra y en el de referencia.

Tabla 4.3: Valores estadísticos asociados a la frecuencia mínima, máxima y central del espectro de energía del maniquí B_b .

Parámetro	Mediana	Percentil 25 %	Percentil 75 %	Promedio	Desviación estándar
Frecuencia mínima	4.70 MHz	4.58 MHz	4.79 MHz	4.69 MHz	0.000 MHz
Frecuencia máxima	10.59 MHz	9.95 MHz	13.12 MHz	11.10 MHz	0.003 MHz
Frecuencia central	7.68 MHz	7.31 MHz	8.84 MHz	7.892 MHz	0.002 MHz

Tabla 4.4: Valores estadísticos asociados a la frecuencia mínima, máxima y central del espectro de energía del maniquí de referencia de B_b .

Parámetro	Mediana	25 Percentil	75 Percentil	Promedio	Desviación estándar
Frecuencia mínima	4.67 MHz	4.61 MHz	4.79 MHz	4.69 MHz	0.000 MHz
Frecuencia máxima	10.19 MHz	9.61 MHz	10.62 MHz	10.08 MHz	0.001 MHz
Frecuencia central	7.48 MHz	7.13 MHz	7.72 MHz	7.39 MHz	0.001 MHz

La figura 4.16 muestra un ejemplo del espectro de energía del maniquí (curva punteada magenta) B_b y de su referencia (curva azul) de una PER ubicada en 18.73 mm axialmente y en el centro lateralmente. En la gráfica se muestra una línea horizontal magenta que representa para la muestra el valor umbral de energía más 10 dB y verticalmente se observan los valores correspondientes de frecuencia mínima y máxima de dicho nivel. A partir de considerar la frecuencia mínima y máxima de valores de todas las PERs que componen a la matriz del espectro de energía se generaron las tablas 4.3 y 4.4 y se determinó el ancho de banda.

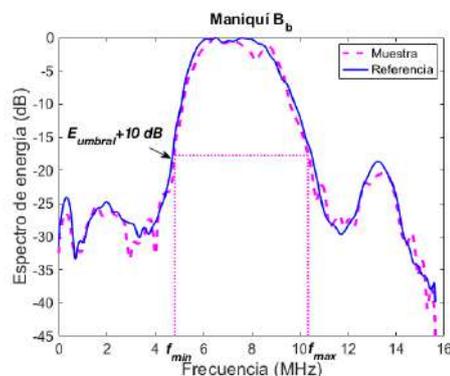


Figura 4.16: Espectro de energía de la muestra (color magenta) y referencia (color azul) utilizada en el maniquí B_b . Las líneas magenta horizontales y verticales punteadas representan el valor umbral de energía más 10 dB y la frecuencia mínima y máxima asociadas.

Con base en los valores de las tablas 4.3 y 4.4, el ancho de banda disponible para el procesamiento de datos de este maniquí fue de 4.70 MHz a 10.19 MHz, con una frecuencia central de 7.48 MHz. Se puede observar que el valor mínimo y máximo corresponden a la muestra y al maniquí de referencia, respectivamente. Esto se debe a que el procesamiento de datos se realiza sobre la normalización del espectro de energía, por lo que en la determinación del ancho de banda es importante tomar en cuenta las frecuencias mínimas y máximas tanto en la muestra como en la referencia. Por tal razón, se elige el valor más grande de las dos frecuencias mínimas, y el menor de las frecuencias máximas.

Coefficiente de retrodispersión a la frecuencia central

La figura 4.17 muestra la imagen en modo B del maniquí y tres imágenes paramétricas correspondientes a $\sigma_b(f_c)$ estimado con la atenuación conocida por métodos independientes, CLD, DP1 y DP2. La imagen en modo B muestra la distribución de amplitudes en una tonos de gris en el maniquí, el cilindro inferior izquierdo es hiperecótico, el medio es ligeramente hiperecótico y el último es hipoecótico. En b) los valores calculados de $\sigma_b(f_c)$ cuando se conoce a priori la atenuación, se aprecia que el fondo del maniquí es homogéneo y la magnitud del coeficiente es constante y está bien definido en cada cilindro. Lo anterior demuestra que, si se conoce de manera exacta y precisa

la atenuación es posible crear imágenes paramétricas del coeficiente de retrodispersión con altos niveles de exactitud y precisión. Las figuras 4.17 c), d) y e) muestran las imágenes paramétricas obtenidas con CLD, DP1 y DP2, respectivamente. Se aprecia que los tres métodos detectan la presencia de las estructuras cilíndricas con variaciones de ecogenicidad. En particular, la figura 4.17 c) muestra que con CLD, la región posterior a cada cilindro estima un valor mayor al esperado (valor del fondo). Por tal razón, los bordes de cada cilindro no están bien definidos, es decir, la presencia de dichos cilindros introduce sesgo en la región homogénea posterior a ellos. Por otra parte, la figura 4.17 d), correspondiente a DP1, muestra mayor similitud con la imagen a) (valores esperados de $\sigma_b(f_c)$), tanto en el fondo del maniquí con el valor en el interior de los cilindros. Además, en comparación con la figura c) (CLD), DP1 muestra menor sesgo en la región posterior a los cilindros. Por otro lado, en la figura 4.17 e), dado que la escala de color en las cuatro imágenes paramétricas es la misma, se observa que la magnitud cuantificada en el fondo del maniquí por CLD y DP1, es mayor con respecto a la obtenida con DP2. Dicho resultado está en acuerdo con lo observado en el maniquí A, donde se mostró que en la región intermedia del maniquí, DP2 subestimaba el valor del coeficiente de retrodispersión. Cualitativamente se observa que existe acuerdo con los tres métodos respecto al valor esperado de ecogenicidad relativa de los cilindros con respecto al fondo, en donde se muestra que el cilindro del extremo inferior izquierdo posee el valor mayor de ecogenicidad.

4. RESULTADOS

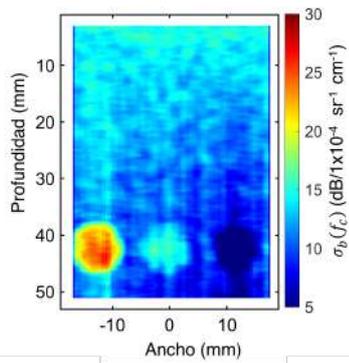
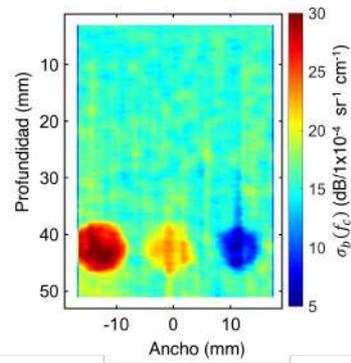
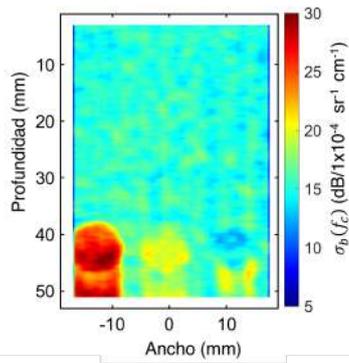
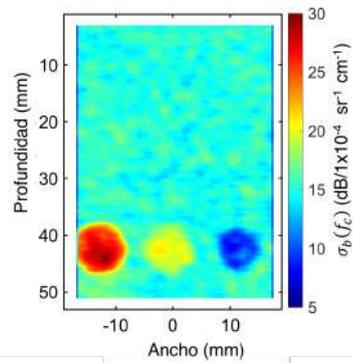
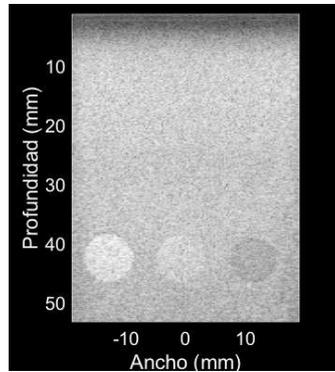


Figura 4.17: Imagen en modo B (a) e imágenes paramétricas de $\sigma_b(f_c)$ estimada con valores de atenuación conocida (b), CLD (c), DP1 (d) y DP2 (e).

Linealidad de $\sigma_b(f_c)$

La linealidad en la estimación de $\sigma_b(f_c)$ de los algoritmos de cálculo se evaluó a partir de los resultados del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central en función del valor esperado de dicho parámetro de cada cilindro con diferente ecogenicidad (figura 4.18).

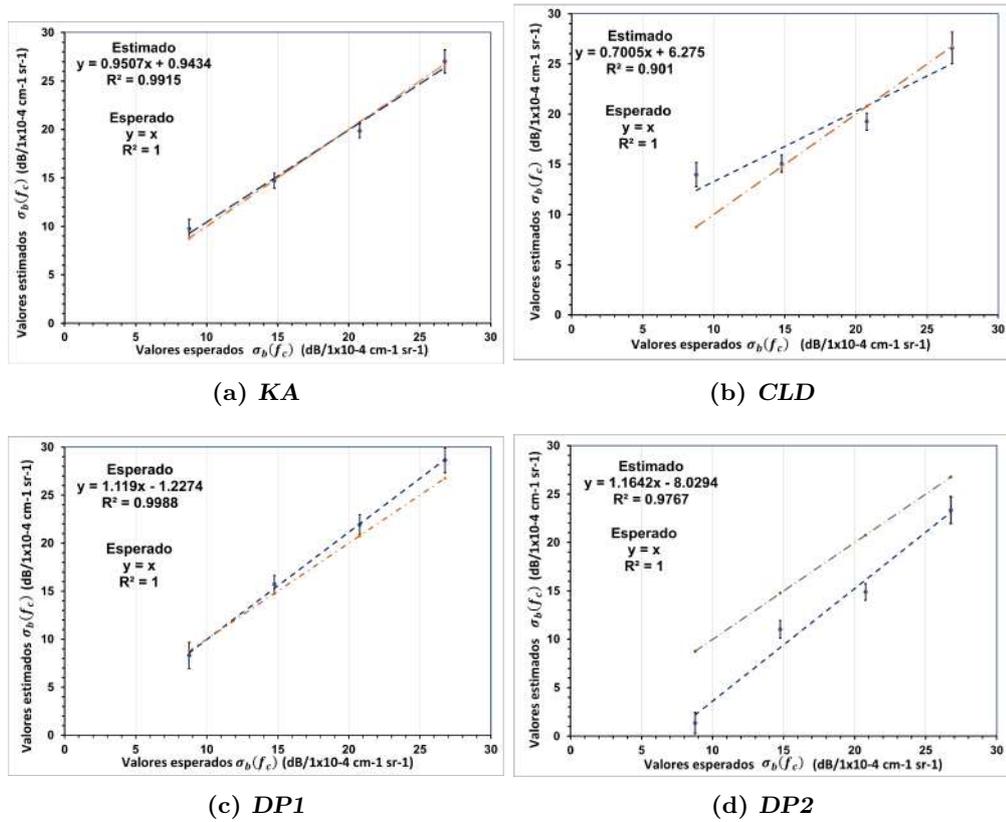


Figura 4.18: Ajuste lineal del valor estimado en función del esperado del $\sigma_b(f_c)$ (curva azul marino) con CLD, DP1 y DP2. La gráfica del valor esperado está representada por la identidad de color naranja.

El ajuste lineal de la figura 4.18 a) muestra que en caso de que la atenuación se conozca con exactitud, el valor del coeficiente de retrodispersión se cuantifica de forma exacta y precisa. Es decir, en la gráfica se observa un valor de la pendiente de 0.95 y un traslape de la curva del valor esperado (naranja punteada) con la curva correspondiente

4. RESULTADOS

a los valores estimados. Por otro lado, los ajustes lineales de la figura 4.18 b), c) y d), muestran que pesar de que ambos métodos muestran linealidad ($R > 0.9$), la pendiente de la recta de DP1 (figura 4.18 c) es más cercana a 1 que la correspondiente a CLD y DP2 (ver figura 4.18 b) y d). En particular se observa que los valores estimados de $\sigma_b(f_c)$ con DP1 se encuentran muy cercanos al valor esperado, aunque se observa una mayor sobrestimación conforme la diferencia de ecogenicidad es mayor entre el fondo del maniquí y el interior del cilindro. Por otro lado, a pesar de que DP2 subestima al coeficiente de retrodispersión, la relación de ecogenicidad entre las diferentes estructuras tiende a conservarse tanto en DP1 como en DP2. Es decir, a pesar de que se observa un sesgo sistemático en el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central, la diferencia de dicho coeficiente entre las estructuras cilíndricas se conserva. Esto no sucede con CLD, ya que la pendiente de los valores de ecogenicidad se reduce. La importancia de que el método utilizado mantenga la relación de ecogenicidad entre los cilindros se debe a que en el tejido mamario el coeficiente de retrodispersión ha sido utilizado como biomarcador para diferenciar tejido mamario sano, tejido adiposo y tejido canceroso [27, 55, 56]. Por tanto, mantener dicha diferencia permite una identificación más exacta de cada tejido.

Síntesis de hallazgos en maniqués

El análisis de la atenuación específica local y promedio, y del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central realizado en maniqués tejido equivalentes permitió observar los siguientes resultados:

- En el maniquí A, el método CLD estimó con mayor precisión y exactitud la atenuación específica local, sin embargo sobreestima el valor de la atenuación específica promedio. Por tanto, los valores del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central muestran un sesgo dependiente de la profundidad.
- El método regularizado cuantificó con exactitud y menor varianza a la atenuación

específica promedio cuando se utilizan rangos de búsqueda centrados alrededor de los valores esperados de la muestra. Además, el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central estimado con rangos de búsqueda menos restringidos y adaptados a los posibles rangos de valores en tejidos mamarios, mostró un sesgo aceptable en términos de la reproducibilidad experimental de la técnica de espectroscopía por retrodispersión ultrasónica.

- El análisis del maniquí B_a mostró que el método que estima con menor sesgo al coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central es el regularizado. La extensión espacial del sesgo introducido por la presencia de estructuras reflejantes que violan las suposiciones de ambos métodos fue mayor con CLD; DP mostró menos susceptibilidad a la presencia de los reflectores en regiones intermedias a éstos.
- El maniquí B_b mostró que el método regularizado preserva la linealidad con mayor exactitud respecto que CLD. A pesar de haber observado un sesgo sistemático con DP2, el método mantuvo la relación cuantitativa de ecogenicidad entre diferentes estructuras del maniquí.

4.1. Imágenes *in vivo* de lesiones mamarias

En esta sección se muestran los resultados del estudio exploratorio de imágenes de 10 pacientes con lesiones malignas (carcinoma ductal infiltrante) en el tejido mamario. El objetivo de este análisis consistió en realizar comparaciones del compromiso entre contraste y varianza de imágenes paramétricas del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central de cáncer de mama obtenidas con diferentes métodos de estimación de atenuación.

La figura 4.19 muestra un mosaico de imágenes en modo B de cada paciente. Para poder identificar cada imagen, en la esquina superior derecha se agregó el número de paciente.

En general se observa que la mayoría de las lesiones mamarias son hipocóicas

4. RESULTADOS

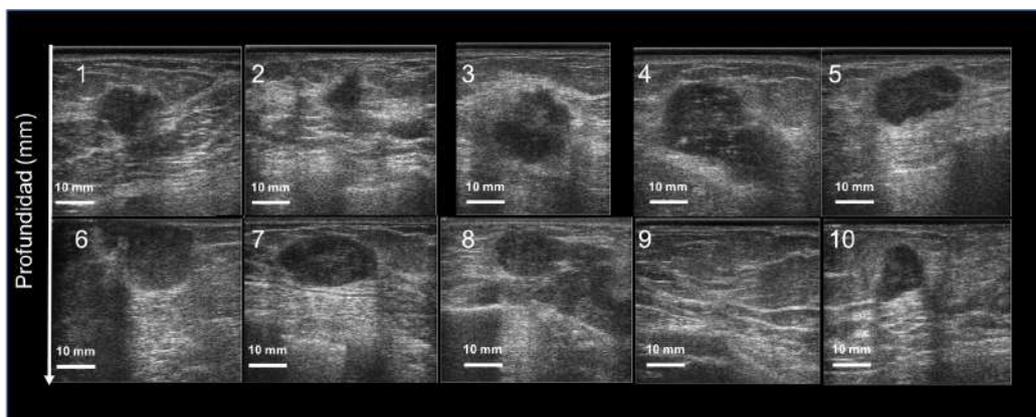


Figura 4.19: Imágenes en modo B de datos clínicos los carcinomas ductales infiltrantes de las 10 pacientes incluidas en este estudio.

con respecto al tejido adiposo, en algunas de éstas se observan patrones de realce o sombras posteriores a la lesión, mientras que en otras se aprecian patrones complejos. Por ejemplo, la imagen 1 de la figura 4.19 muestra una lesión hipocóica que produce sombras posteriores a la lesión. Por el contrario, la lesión de la imagen 5, a pesar de que también es hipocóica, produce una zona de realce. Este efecto se debe a que la atenuación de la lesión 5 es menor con respecto a la del tejido circundante. Por tanto, el haz transmitido a la región posterior a la lesión está menos atenuado, permitiendo que el eco que llega al transductor de dicha región posea mayor amplitud con respecto al eco generado por el medio circundante, de tal forma que el tono de gris asignado es más brillante. El efecto contrario sucede en la lesión 1, la cual posee mayor atenuación que el tejido circundante, por tanto la intensidad del haz transmitido se reduce generando un eco de menor amplitud respecto al generado por el tejido circundante. Por tanto, un mismo tipo de lesión puede producir características visuales diferentes respecto al tejido circundante. Estos dos descriptores de imagen (ecogenicidad y presencia de patrones posteriores) forman parte del lenguaje establecido en 2003 por el Colegio Americano de Radiología para la estandarización de la evaluación y descripción de las características de una lesión mamaria [65]. A pesar de dicho esfuerzo, estos descriptores cualitativos dependen de los parámetros utilizados por el operador, así como de factores

dependientes al sistema y al tejido de interés [65]. Una de las grandes ventajas de utilizar la técnica de Ultrasonido Cuantitativo es que provee de herramientas que al extraer propiedades acústicas en escala absoluta, los cuales no dependen de los factores del sistema ni del operador del equipo, permitiendo hacer una evaluación objetiva del medio de interés.

Análisis del ancho de banda

Los espectros de energía se calcularon para la base entera de datos de 24 pacientes de las cuales se tomaron los datos analizados de manera preliminar en este trabajo. En particular, se analizaron las vistas radial y antiradial para cada una de las pacientes que participaron en el protocolo de investigación. Los datos del ancho de banda reportados en este trabajo únicamente corresponden a las 10 primeras pacientes de dicho protocolo. Los espectros de energía fueron extraídos de las regiones de estimación de parámetro contenidas dentro de las lesiones de las 10 pacientes analizadas. A partir de los espectros calculados fue posible determinar el ancho de banda disponible para procesar los datos.

La figura 4.20 muestra los espectros de energía retrodispersada en función de la frecuencia para la vista radial en a) y antiradial en b). La línea sólida en cada gráfica representa el promedio del valor del espectro de energía, y las regiones sombreadas de color gris corresponden al intervalo intercuartil a cada frecuencia. En general, los espectros para cada vista muestran similitud, lo que sugiere isotropía en el proceso de retrodispersión. En la figura 4.21 se muestran los espectros normalizados respecto a la señal de referencia (ecuación 3.3), del conjunto de datos en los cuales se observa una región lineal aproximadamente entre 3 MHz y 11 MHz.

Para poder determinar el ancho de banda se realizaron histogramas de la frecuencia mínima, máxima, media y de la energía umbral del conjunto de datos (figura 4.22).

En la figura 4.22 a) se observa el histograma de la frecuencia mínima, la cual muestra una dispersión de datos entre 1 MHz y 4.5 MHz, sin embargo dicho histograma muestra una distribución bimodal. La frecuencia media (4.22 (b)) varía entre 5 MHz y 8 MHz, sin embargo hay mayor concentración de datos entre 7 MHz y 8 MHz. Los

4. RESULTADOS

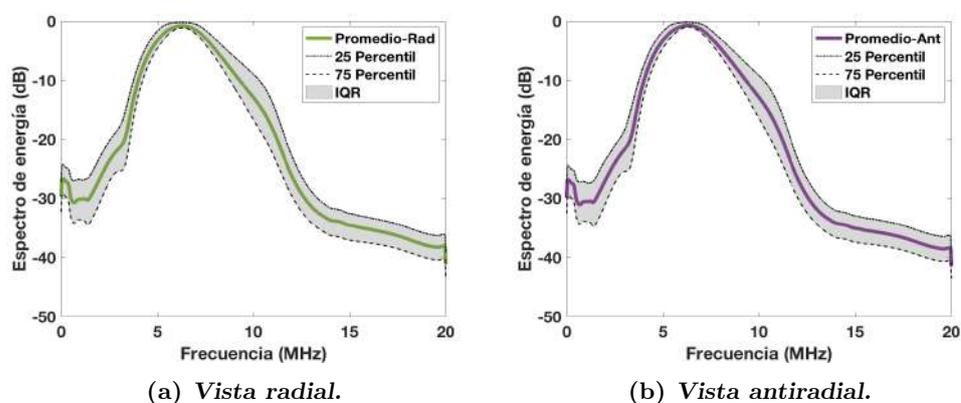


Figura 4.20: Espectros de energía de la muestra para la vista radial y antiradial.

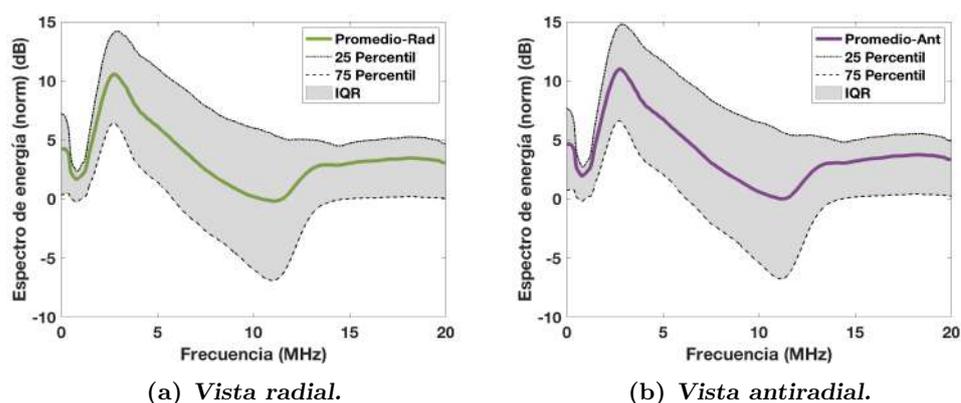


Figura 4.21: Espectros normalizado energía de la muestra para la vista radial y antiradial.

datos correspondientes a la frecuencia máxima (figura 4.22 c)) varía entre 8 MHz y 12 MHz, con una mayor densidad de valores alrededor de 12 MHz. Finalmente, la figura 4.22 d) muestra el histograma del umbral de energía del conjunto de datos, dispersados entre -35 dB y -15 dB.

A partir del un análisis estadístico de los datos previamente mostrados se determinó un ancho de banda de 3.594 MHz a 11.680 MHz.

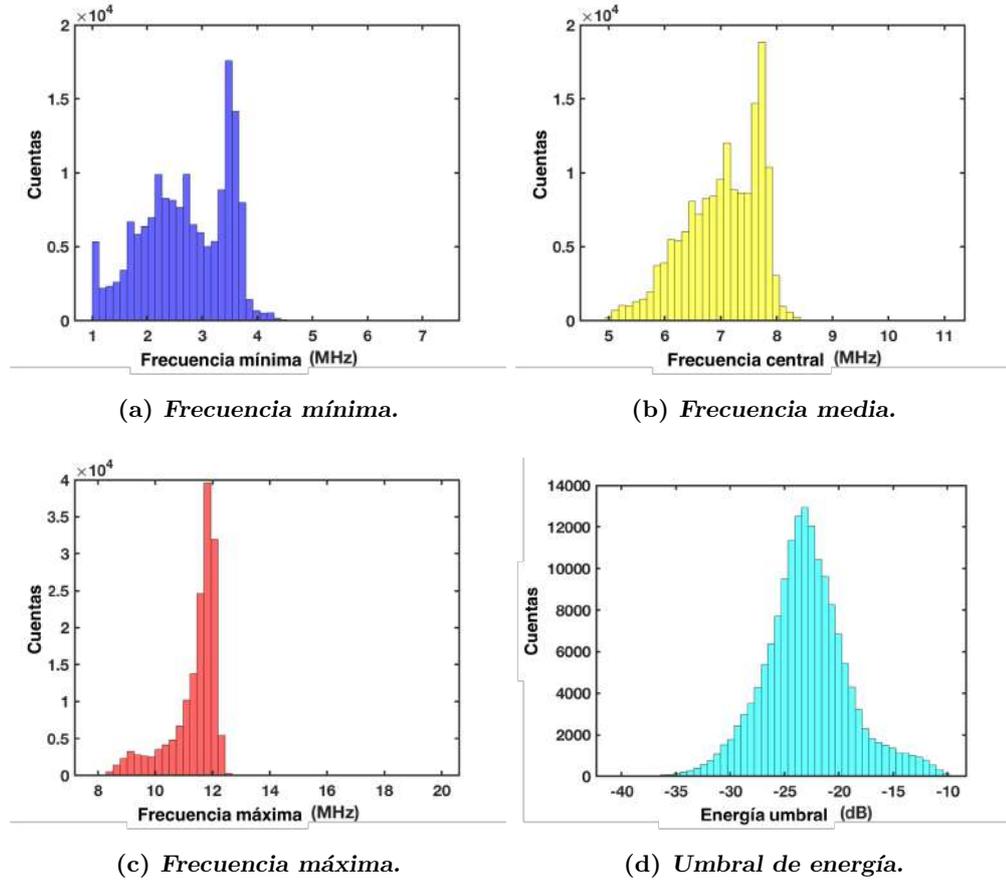


Figura 4.22: Histogramas de frecuencia y del umbral de energía de datos clínicos.

Atenuación local

La figura 4.23 y 4.24 muestra dos ejemplos de imágenes paramétricas de la atenuación específica local sobrepuestas a la imagen en modo B correspondiente a la imagen 1 y 5 de la figura 4.19. Cada imagen paramétrica corresponde a los valores estimados utilizando CLD (a) o DP2 (b). En particular, en la figura 4.23 se observa que los valores estimados de $\alpha_{o,L}$ con CLD varían en toda la escala de color, por lo que se aprecian valores desde el mínimo (0 dB/cm-MHz) hasta el máximo (2 dB/cm-MHz). Dicho resultado muestra la susceptibilidad conocida de este método ante cambios abruptos de intensidad. En regiones hipoecóicas, como dentro de la lesión, el valor de atenuación es mayor por lo que se le asignó el color rojo en la imagen paramétrica. Por el contrario, en la

4. RESULTADOS

figura b) correspondiente a DP2, los valores estimados están más restringidos por lo que solo se observan en su mayoría tonalidades azules y una franja verde. Además, el valor estimado de atenuación específica local es menor con respecto al estimado con CLD, tal como se había observado con el análisis realizado en los maniquíes tejido-equivalentes. Cabe destacar que opuesto a lo observado con CLD, el valor de la atenuación específica local, tanto en la lesión como en el tejido circundante, no cambia con la profundidad.

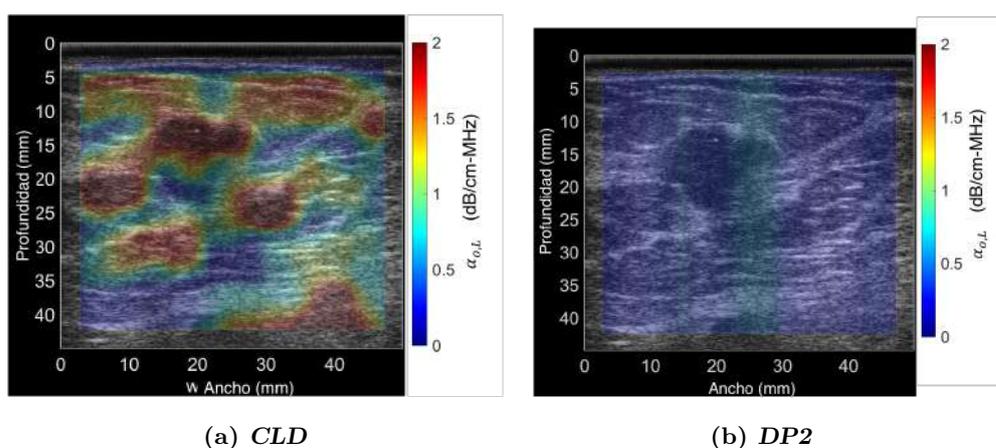


Figura 4.23: Imágenes paramétricas de la atenuación específica local estimada con CLD (a) y DP2 (b) sobrepuestas en la imagen en modo B de la imagen 1 de la figura 4.19.

Las imágenes de la figura 4.24 muestran características similares a las imágenes de la figura 4.24, es decir, los valores de CLD en toda la imagen son más variables con respecto a los de DP2. Para este ejemplo, se observa que en la imagen correspondiente a CLD (figura 4.24 a) el método cuantifica un valor mayor de atenuación específica local en la región superior de la lesión, dicho valor disminuye con la profundidad, por lo que se observa un cambio de color rojo en la imagen paramétrica a color amarillo, y finalmente a azul. Dicha variación es perceptible en la región posterior de realce, en la que CLD estimó cambios abruptos de la atenuación específica local. Por el contrario, los valores estimados con DP2 (figura 4.24 b) dentro de la lesión son uniforme con la profundidad y son menores con respecto al valor cuantificado en las regiones laterales que rodean a la lesión. Dicha observación tiene acuerdo con la descripción de la zona

de realce realizada previamente sobre esta lesión, donde se describió que la atenuación dentro de la lesión es menor con respecto al tejido circundante.

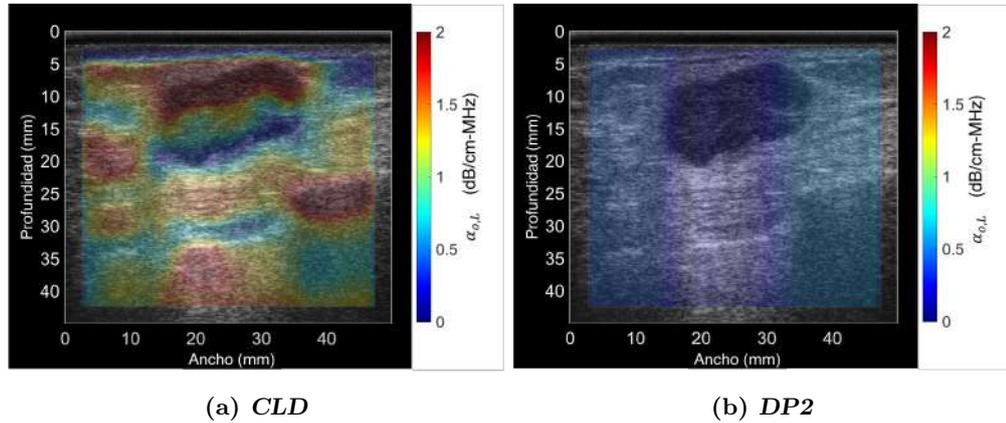


Figura 4.24: Imágenes paramétricas de la atenuación específica local estimada con CLD (a) y DP2 (b) sobrepuestas en la imagen en modo B de la imagen 5 de la figura 4.19.

La figura 4.25 muestra gráficas de caja de la atenuación específica local promediada en los tres planos de datos que componen a cada paciente. Dichas gráficas permiten visualizar la mediana (línea roja dentro de la caja), el percentil al 25 % (límite inferior de la caja), el percentil al 75 % (límite superior de la caja), el valor mínimo (línea inferior fuera de la caja) y máximo (línea superior fuera de la caja), y los valores atípicos dentro del conjunto de datos (cruces rojas). Las gráficas de caja a) y b) corresponden a resultados obtenidos con CLD y DP2, respectivamente.

En particular, la figura 4.25 a) muestra que las estimaciones realizadas con CLD de $\alpha_{o,L}$ son mayores para el carcinoma ductal infiltrante (IDC) con respecto a los correspondientes al tejido adiposo. Además, dos valores del conjunto de diez estimaciones de IDC fueron clasificadas como valores atípicos. En cambio, los valores del tejido adiposo muestran un rango amplio de estimaciones, las cuales abarcan desde 0.5 hasta 1.5 dB/cm-MHz. Por el contrario, la mediana de α_o de IDC estimada con DP2 (ver figura 4.25 b) es ligeramente mayor con respecto al valor estimado para el tejido adiposo. A pesar de esto, la distribución de las gráficas de caja correspondientes a DP2 son similares. Además, la magnitud estimada con CLD para el IDC es mayor con respecto al

4. RESULTADOS

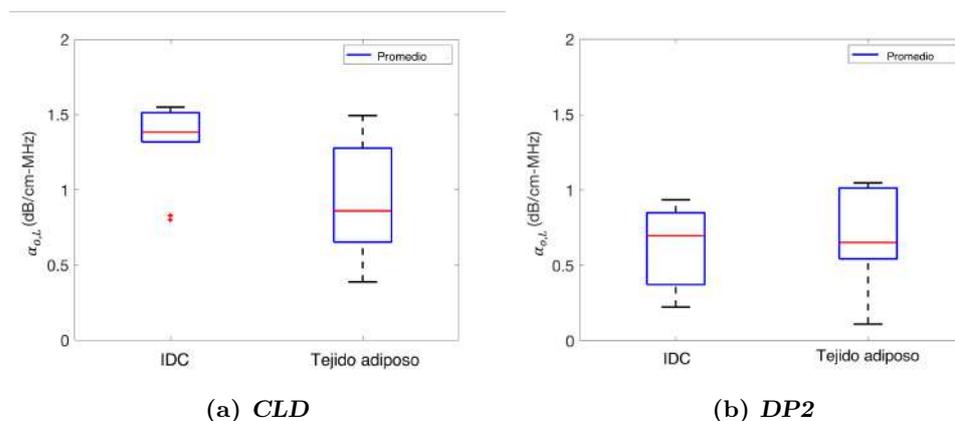


Figura 4.25: Atenuación específica local dentro de las lesiones y en tejido adiposo estimados con CLD (a) y DP2 (b).

valor de DP2. El valor p de la prueba Wilcoxon demostró que existe diferencia significativa entre los valores de la atenuación específica local del IDC respecto a los del tejido adiposo cuantificados con CLD ($p=0.0173$), sin embargo los valores correspondientes a DP2 no mostraron ser estadísticamente diferentes ($p=0.9097$).

Coefficiente de retrodispersión

En esta sección se presentan los resultados del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central del tejido adiposo y del carcinoma ductal infiltrante.

La figura 4.26 y 4.27 muestra dos ejemplos de imágenes paramétricas del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central sobrepuestas a la imagen en modo B correspondiente a la imagen 1 y 5 de la figura 4.19. La imagen paramétrica a) corresponde a los valores estimados utilizando CLD y la b) a los obtenidos con DP2. Cabe resaltar que las imágenes poseen distinta escala de color, esto se debe al espectro variable de valores estimados con cada método.

La figura 4.26 a) correspondiente a los valores de $\sigma_b(f_c)$ obtenidos con CLD muestra que el valor estimado dentro de la lesión es menor con respecto al correspondiente al tejido circundante. Además, la magnitud de $\sigma_b(f_c)$ no es uniforme dentro de la región, por lo que en la imagen paramétrica se observa gran variación en la escala de color. Por

otro lado, en la figura 4.26, correspondiente a DP2, se observan valores menores del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central dentro de la región y en la sombra posterior a ésta.

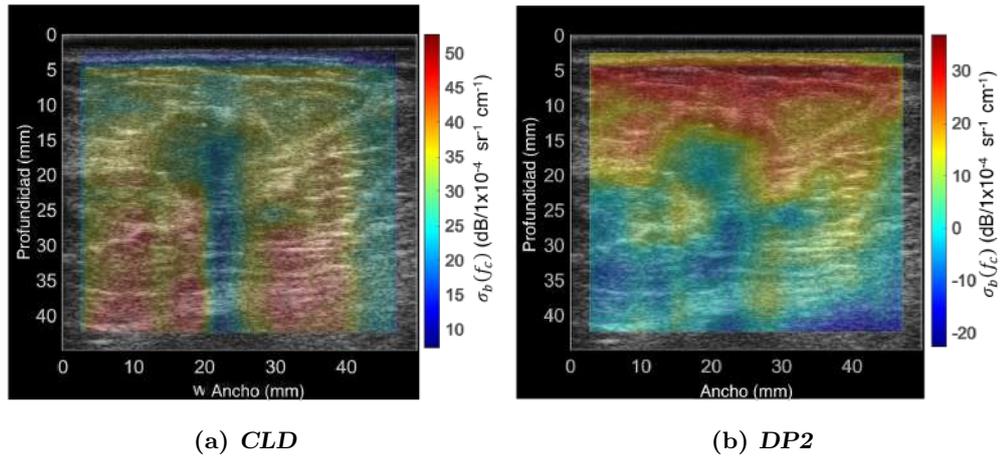


Figura 4.26: Imágenes paramétricas del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central obtenido con CLD (a) y DP2 (b) sobrepuestas en la imagen en modo B de la imagen 1 de la figura 4.19.

En la figura 4.27 a) se muestra la imagen en modo B sobrepuesta a la imagen paramétrica correspondiente a CLD. En dicha figura no se observa diferencia entre el valor estimado del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central dentro de la lesión y el tejido circundante lateral a ésta, solamente existe mayor variación en la región de realce posterior a la lesión, en la cual se estimó el valor máximo de $\sigma_b(f_c)$. En cambio, en la imagen correspondiente a DP2 (figura 4.27 b) se nota un cambio de color entre el borde de la lesión y el tejido circundante lateral. Igualmente se observa variación de color dentro de la lesión; sin embargo los tonos corresponden a valores intermedios y bajos de la escala de $\sigma_b(f_c)$, además en la zona de realce el valor de $\sigma_b(f_c)$ no es máximo como lo es con CLD.

De las características observadas en las imágenes en modo B del tejido mamario se hizo notar previamente que las lesiones mamarias son en su mayoría hipoecóicas con respecto al tejido adiposo. Dicho resultado sugiere que el coeficiente de retrodispersión a

4. RESULTADOS

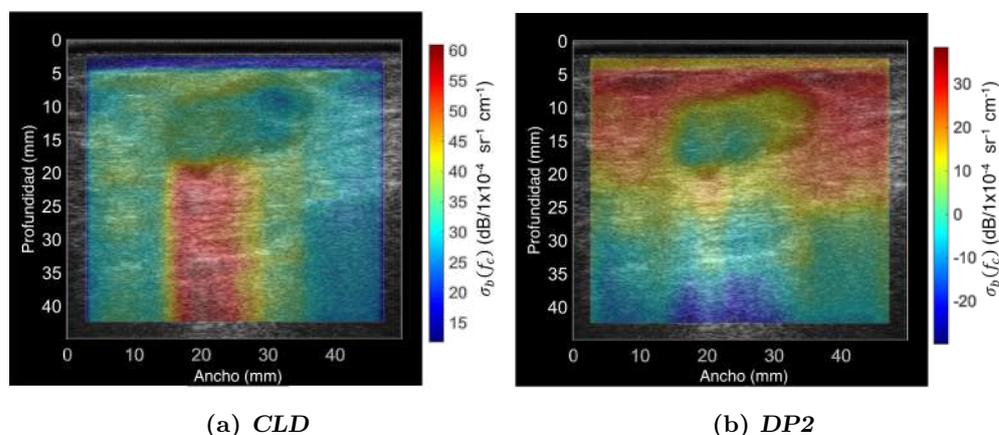


Figura 4.27: Imágenes paramétricas del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia centra obtenido con CLD (a) y DP2 (b) sobrepuestas en la imagen en modo B de la imagen 5 de la figura 4.19.

la frecuencia central debe ser menor en el IDC que en el tejido adiposo. En la figura 4.28 se muestran gráficas de caja de $\sigma_b(f_c)$ para cada uno de los tejidos estimados con CLD y DP2. La figura a) muestra que el coeficiente del IDC es mayor con respecto al valor estimado en el tejido adiposo, la mediana del tejido adiposo es al menos 5 dB menor que la correspondiente al IDC. En contraste, los valores estimados con DP2 muestran el comportamiento esperado de acuerdo con la ecogenicidad de las estructuras, es decir, el $\sigma_b(f_c)$ del IDC es menor que el correspondiente al tejido adiposo. En particular, el valor del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central del tejido adiposo mostró un incremento de al menos 10 dB con respecto al IDC.

El poder de diferenciación entre el tejido adiposo y el carcinoma ductal infiltrante con cada uno de los parámetros, fue evaluado utilizando la razón contraste a ruido entre dichos tejidos. La gráfica 4.29 muestra la gráfica de caja del CNR de la atenuación local de cada algoritmo de cálculo. La caja correspondiente a DP2 muestra mayor variación del CNR con respecto a CLD. Sin embargo, cabe recalcar que todos los valores de CNR son positivos para CLD, mientras que con DP2 existen valores negativos y positivos. Las tablas 4.5 y 4.6 muestran el valor promedio de CNR para cada paciente obtenidos con CLD y DP2, así como el rango que considera los valores promedio obtenidos en

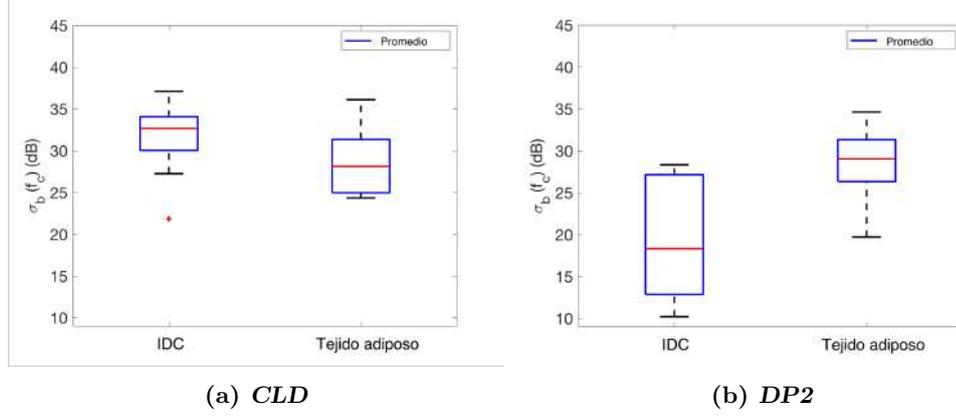


Figura 4.28: Gráfica de caja de $\sigma_b(f_c)$ en el tejido adiposo y carcinoma ductal infiltrante.

cada plano. En éstas se observa el acuerdo con lo observado en las gráficas de caja, solamente 2/10 valores de α_o son positivos con CLD, y uno de estos fue clasificado como un valor atípico. Por ejemplo, en la imagen en modo B de la paciente 1 (ver 4.19) se observa una sombra posterior a la lesión mamaria, dicha característica no se observa en el tejido adiposo, este resultado sugiere que la atenuación en la lesión es mayor que la correspondiente al tejido adiposo. Por lo tanto, en este caso en particular, se esperaría que la atenuación sea mayor en la lesión que en tejido adiposo, por lo que el valor del CNR debe ser positivo. Las fila tres, columna dos de las tablas 4.5 y 4.6 concuerdan con la observación previa tanto para CLD y DP2. Por otro lado, en la imagen en modo B de la paciente 5, existe una evidente zona de realce posterior a la lesión mamaria, por lo que, la atenuación en la lesión debería ser menor que la del tejido adiposo. Dicho resultado significa que el valor de CNR debe ser negativo, lo cual solamente se mostró con DP2 (fila cuatro, columna seis de la tabla 4.6).

Tabla 4.5: $\text{CNR}_{\alpha_o,L}$ estimado con CLD.

CNR $_{\alpha_o,L}$ (dB/cm-MHz) - CLD										
P	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Promedio	0.74	0.07	0.15	0.08	1.28	0.38	0.01	1.44	0.39	0.81
Rango	0.11	0.14	0.37	0.36	0.19	0.39	0.48	0.28	0.23	0.19

4. RESULTADOS

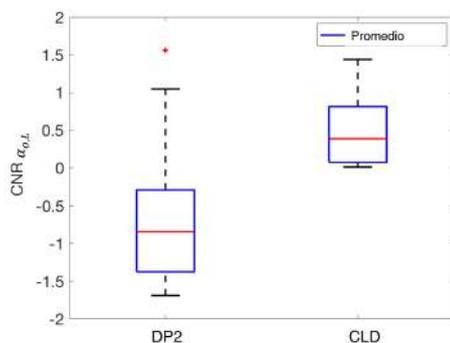


Figura 4.29: Gráfica de caja de $CNR_{\alpha_o,L}$.

Tabla 4.6: $CNR_{\alpha_o,L}$ estimado con DP2.

$CNR_{\alpha_o,L}$ (dB/cm-MHz) - DP2										
P	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Promedio	1.56	-1.56	1.05	-0.79	-1.69	-0.65	-1.12	-0.89	-1.38	-0.29
Rango	1.08	0.77	0.67	0.13	0.31	0.19	0.07	0.09	0.21	0.12

La prueba estadística signo mostró que la mediana del $CNR_{\alpha_o,L}$ estimada con CLD es estadísticamente significativa diferente de cero ($p=0.002$), mientras que el valor correspondiente a DP2 no lo es ($p=0.109$). Además, como se mencionó previamente, las regiones posteriores a las lesión muestran patrones complejos, por ejemplo en algunas lesiones se producen sombras posteriores a la lesión y otras zonas de realce, por lo que no espera que exista un sólo tipo de relación entre los valores de atenuación del IDC y el tejido adiposo, es decir, pueden existir casos en los que las lesiones tengan mayor atenuación y otras menor. Sin embargo, solamente los valores estimados con el método regularizado (DP2) mostraron dicha relación.

Las observaciones realizadas previamente sugieren que, considerando las características visuales de las imágenes en modo B, la CNR del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central debe ser negativa. La gráfica de cajas de figura 4.30 y la tabla 4.8 demuestran que solamente DP2 estima en el total de pacientes valores negativos de CNR. En contraste, a partir de las tabla 4.7, se puede notar que únicamente 4/10 valores de CNR son negativos con CLD.

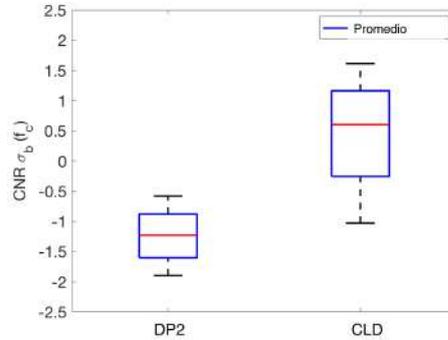


Figura 4.30: Gráfica de caja de $\text{CNR}_{\sigma_b(f_c)}$.

Tabla 4.7: CNR de $\sigma_b(f_c)$ estimado con CLD.

$\text{CNR}_{\sigma_b(f_c)} - \text{CLD}$										
P	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Promedio	-0.26	-1.03	0.55	0.59	1.56	-0.36	0.65	1.16	0.61	1.61
Rango	0.22	0.37	1.13	0.99	0.43	0.52	0.38	0.26	0.13	0.19

Tabla 4.8: CNR de $\sigma_b(f_c)$ estimado con DP2.

$\text{CNR}_{\sigma_b(f_c)} - \text{DP2}$										
P	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Promedio	-1.38	-1.05	-1.60	-1.61	-1.90	-0.58	0.65	-0.88	-1.26	-1.20
Rango	0.22	0.36	0.43	0.42	0.09	0.59	0.45	0.37	0.69	0.10

Finalmente, la prueba estadística signo para evaluar la sensibilidad del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central mostró que únicamente la mediana de las estimaciones por paciente del CNR realizadas con DP2 son estadísticamente significativas distintas de cero ($p=0.002$), mientras que las correspondientes a CLD no muestran dicho comportamiento ($p=0.344$).

Discusión

En el presente capítulo se discuten sucesivamente los resultados presentados en la sección anterior.

Este trabajo tuvo como principal objetivo realizar una comparación de la exactitud y precisión de parámetros de ultrasonido cuantitativo obtenidos con algoritmos regularizados y convencionales de estimación de atenuación acústica considerando su aplicación en la caracterización *in vivo* de cáncer de mama. En caso del método convencional la restricción impuesta sobre los valores de búsqueda de cada uno de los parámetros a estimar y la consideración de la mediana puede ser considerado como un proceso de regularización, sin embargo en este trabajo el término regularización se refiere a la minimización de la función de costo que compare las señales de RF provenientes de ecos retrodispersados con modelos teóricos [30].

Para lograr el objetivo del presente trabajo, se propuso realizar un estudio exploratorio el cual consistió en el análisis del desempeño y susceptibilidad de cada método en maniqués tejido-equivalentes con distintas fuentes de sesgo y variabilidad, las cuales están presentes en el tejido mamario. El siguiente paso fue estudiar la aplicación de la técnica en 10 pacientes con lesiones mamarias. A partir de la aplicación de los algoritmos utilizados para estimar la atenuación acústica del haz al viajar en el medio y cuantificar el coeficiente de retrodispersión utilizando el método del maniqué de referencia [38], se realizó un análisis del sesgo en función de la profundidad y la linealidad de los valores del coeficiente de retrodispersión obtenidos con los diferentes algoritmos de

estimación. Por tales razones, este estudio permitió conocer las ventajas y desventajas de aplicación de cada método en dicho tejido.

En general se observó, para muestras con variaciones progresivas de propiedades acústicas:

- El método de la diferencia espectral con promedio restringido (CLD, por sus siglas en inglés) estima a la atenuación específica local con mayor exactitud respecto al método regularizado (ver figura 4.5).
- Por otro lado, una condición para que el método regularizado cuantifique con exactitud y menor varianza al coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central es que se utilicen rangos de búsqueda restringidos y centrados alrededor de los valores esperados de la muestra (ver figura 4.8).

El análisis realizado sobre el maniquí que posee estructuras reflejantes mostró que la extensión espacial del sesgo introducido en los valores estimados del coeficiente de retrodispersión por estas estructuras es menor en el método regularizado (ver figura 4.15).

El estudio realizado sobre cilindros con diferente ecogenicidad mostró que las diferencias de coeficiente de retrodispersión de estructuras con diferente ecogenicidad se conserva a pesar de haber un sesgo sistemático en todos los valores.

Los datos clínicos del tejido mamario mostraron:

- Las estimaciones del método regularizado, para la atenuación específica local así como para el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central, concuerdan con las características visuales de las imágenes en modo B.
- Además, el método que mostró menor compromiso entre el contraste y ruido en la estimación del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central fue el método regularizado (ver figuras 4.7 y 4.8).

Maniquí A

El análisis realizado sobre el maniquí A cumplió con el objetivo de evaluar si la variación de atenuación axial del maniquí produce sesgo en el cálculo del coeficiente de retrodispersión. Este maniquí demostró que la exactitud de la atenuación específica local obtenida con CLD es mayor respecto a DP2 (ver figura 4.5); esto se debe en parte a las características de ecogenicidad del maniquí. El método de la diferencia espectral es uno de los utilizados actualmente para compensar por atenuación en distintos tipos de tejidos, sin embargo su exactitud está limitada debido al sesgo introducido por cambios abruptos de ecogenicidad en la imagen en modo B. En un estudio realizado por Nam et al. [54], en el cual se analizó al maniquí A, se demostró que agregando una restricción a los rangos de búsqueda del método de mínimos cuadrados, la varianza dentro de la región de interés disminuía con respecto a estimaciones que utilizan valores medidos mediante técnicas independientes de caracterización acústica por inmersión. Además, mostraron que el aumento de atenuación en la capa intermedia del maniquí era detectado con exactitud. En otro estudio realizado por Vajihi et al. [28] se utilizó por primera vez, en maniqués tejido-equivalentes, un método regularizado que permite la estimación simultánea de la atenuación específica promedio y del coeficiente de retrodispersión. En dicho estudio también se analizó al maniquí A; sin embargo, los rangos de búsqueda considerados eran más restrictivos con respecto al estudio por Nam et al. [54] y a los utilizados en este trabajo (DP2). En dicho trabajo se observó reducción en la varianza con respecto al método de mínimos cuadrados con restricción en los rangos de búsqueda.

En este sentido, a pesar de que CLD no había sido previamente estudiado en este maniquí, un estudio realizado por Rosado-Mendez et al. [53] mostró en un maniquí con una estructura esférica con mayor atenuación con respecto al fondo, una reducción del $8 \pm 4\%$ del índice de variabilidad pero no del sesgo. Dichos resultados conducen a notar el impacto de la restricción en la precisión y exactitud del cálculo. Por tanto, el hecho de que en la figura 4.5 a) se muestre un buen acuerdo en la estimación de la atenuación

específica local en la primera y segunda capa está relacionado con las características de ecogenicidad del maniquí, el cual no contiene cambios abruptos de ecogenicidad, a los cuales el método es sensible.

Por otro lado, se observó que el intervalo de búsqueda de los parámetros en el método regularizado es un factor determinante en la precisión y exactitud de las estimaciones de parámetros acústicos utilizando dicho método. Con respecto a esta observación, en las figuras 4.5 b) y c), se observa la incapacidad del método regularizado con rangos de búsqueda amplios (DP2) para detectar el cambio de atenuación en la capa media del maniquí, lo cual no sucede con DP1. Por lo tanto, en un maniquí con ecogenicidad relativamente uniforme, CLD puede ser utilizado sin pérdida de exactitud y precisión para la estimación de atenuación específica local, como por ejemplo, en el hígado. Actualmente, existe interés en el uso de métodos de cuantificación de atenuación para la evaluación no invasiva de infiltración de grasa en el hígado [66–69]. El comité de Ultrasonido Cuantitativo de Pulso-Eco (PEQUS, por sus siglas en inglés) [70] de la Alianza de Biomarcadores de Imagen Cuantitativos (QIBA, por sus siglas en inglés) estudia la aplicación y estandarización de este tipo de biomarcadores en el hígado. El resultado obtenido de la atenuación específica local con CLD es un resultado importante ya que el método es considerablemente más sencillo de implementar que DP y no requiere de tanto tiempo de cálculo ni de poder computacional.

Cabe mencionar que el método regularizado (DP) no está optimizado para realizar el cálculo de atenuación específica local, dicha estimación se realiza de forma indirecta a partir del cálculo del diferencial axial de la atenuación específica promedio. Igualmente, el objetivo de CLD no es la estimación de la atenuación específica efectiva. Por tal motivo, los resultados mostrados en los perfiles laterales de $\alpha_{o,L}$ y $\alpha_{o,P}$ (ver figura 4.5) van de acuerdo con las bondades de cada algoritmo de cálculo. Estos resultados muestran el reto importante de la técnica de Espectroscopía por Retrodispersión Ultrasónica: el sesgo introducido por la estimación de la atenuación repercute en la compensación por atenuación, que finalmente influye en la exactitud de las estimaciones de $\sigma_b(f_c)$.

A pesar de que CLD fue el método más adecuado para estimar la atenuación es-

pecífica local, no lo fue para llevar a cabo la compensación por atenuación (ver figura 4.8). Esto se debe a que la compensación por atenuación se realiza tomando en cuenta al coeficiente de atenuación local a lo largo de la trayectoria que tuvo que atravesar el pulso de ultrasonido. En términos de la estimación de $\sigma_b(f_c)$, el método más adecuado es el regularizado que utiliza rangos de búsqueda centrados en el valor esperado de cada parámetro (DP1). A pesar de que DP2 muestra una diferencia máxima de 2 dB con respecto al valor esperado, el sesgo se encuentra dentro de la variación inter-laboratorios encontrada en el estudio de Nam et al. [71], es decir, dicha magnitud suele considerarse aceptable ya que se asocia a la reproducibilidad experimental de la técnica.

La motivación de un estudio realizado por Labyed et al. [72] fue el análisis de fuentes de error en las estimaciones del coeficiente de atenuación local. Existen algoritmos de cálculo que utilizan el grosor de las capas interpuestas para estimar la atenuación o emplean valores reportados en la literatura de muestras *ex vivo* del tejido de interés. Sin embargo, los errores presentes en dichos cálculos se asocian a cambios en la velocidad del sonido entre tejidos que derivan a la inexactitud en la determinación del grosor de éstos. Además, el uso de valores de atenuación *ex vivo* puede diferir respecto de los valores *in vivo* debido a la ausencia de perfusión sanguínea en dichas muestras. Por lo tanto, en el trabajo de Labyed et al. [72] se realizó una comparación de la exactitud de dos algoritmos de estimación de atenuación. En éste se concluyó que la varianza de las estimaciones de la atenuación total dependen del tamaño de la región de interés, del ancho de banda, así como del número de espectros de energía promediados en la región de estimación de parámetro.

Dichos resultados son importantes en el contexto de la caracterización de tejido mamario debido al amplio espectro de valores de atenuación en dicho tejido [56]. Además, la presencia de zonas de realce y sombras, implica un reto para la estimación de la atenuación específica local con CLD. Sin embargo, en términos del coeficiente de retrodispersión, el análisis mostró que incluso utilizando rangos de búsqueda amplios, lo cual es necesario en la aplicación en tejido mamario, el método regularizado estima con un sesgo aceptable los valores del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central.

Maniquí B_a

El análisis realizado en el maniquí B_a permitió evaluar la susceptibilidad del método convencional y regularizado ante la presencia de reflectores especulares. La importancia de evaluar el sesgo que pueden introducir estructuras en los algoritmos de cálculo, se debe a que éstas pueden estar presentes en el camino del haz de propagación antes de llegar a la lesión mamaria, o incluso podrían estar contenidas en la misma lesión. Dada la complejidad de dichas estructuras, es sumamente complejo excluirlas del análisis de las señales de ecos retrodispersados. Por tanto, en este trabajo fue de particular interés evaluar el sesgo introducido por estructuras con estas características en la cuantificación de parámetros de ultrasonido cuantitativo en regiones posteriores a ellas, como podría ser el caso de una lesión mamaria. Cabe señalar que la presencia de dichos reflectores viola las suposiciones, en particular la condición de dispersión coherente, que subyacen el método del maniquí de referencia, y que éstas afectan significativamente el sesgo y varianza de parámetros de ultrasonido cuantitativo [73, 74]. En un estudio realizado por Luchies et al. [73] se propuso un método de clasificación de ecos retrodispersados con el fin reducir los efectos originados por estructuras que violan la condición de dispersión difusa. El método consistió en utilizar dos parámetros de ultrasonido cuantitativo a través de los cuales se realizó la clasificación de ecos retrodispersados en difusos y no difusos. De tal forma que fue posible remover del análisis ecos no difusos, por lo que la cuantificación del tamaño efectivo del dispersor (ESD, por sus siglas en inglés), parámetro útil ya que provee información con interpretación geométrica sobre la microestructura del tejido, solamente tomara en cuenta ecos que cumplan la condición de dispersión difusa. En dicho trabajo se analizaron lesiones mamarias benignas (fibroadenomas), y se observó que las imágenes paramétricas del ESD mostraron un aumento o disminución del parámetro en áreas que contenían o estaban cercanas a dispersores coherentes. En particular, en dicho tejido se obtuvo una reducción del 30 % en de la desviación estándar del ESD. Sin embargo, dicho análisis requiere mayor tiempo y poder computacional.

5. DISCUSIÓN

En la figura 4.9 a), b) y c), correspondientes a la atenuación específica local obtenida con CLD, DP1 y DP2, respectivamente, se observó un incremento de $\alpha_{o,L}$ alrededor de la posición axial alrededor de los reflectores; sin embargo, la cuantificación del parámetro en regiones homogéneas del maniquí mostró diferentes dependencias con la profundidad con cada método (ver figura 4.11). En particular, DP1 y DP2 mostraron mayor sensibilidad en la cuantificación de la atenuación específica local con la presencia de los reflectores; en ambos casos se cuantificaron magnitudes muy grandes de $\alpha_{o,L}$ así como valores negativos, lo cual carece de sentido físico. Este comportamiento no se observó en los valores obtenidos con CLD ya que la restricción evitó la estimación de valores menores que 0 dB/cm-MHz y mayores que 4 dB/cm-MHz, de tal forma que se minimizó la aparición de artefactos. Dichos resultados resaltaron el hecho de que el método regularizado no está optimizado para realizar la estimación de la atenuación específica local, y que para aumentar la exactitud de sus mediciones se requiere considerar un método que restrinja los valores estimados y una estrategia de reducción de varianza.

En la figura 4.12 a) se demostró el sesgo acumulativo de la atenuación específica promedio cuantificado con CLD, este sesgo acumulativo se expresa en la cuantificación del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central (ver figura 4.14 a)). La pendiente de dicha figura muestra la forma en la que el sesgo aumenta con la profundidad y el valor del coeficiente de Pearson indica la correlación fuerte que existe entre los valores estimados del coeficiente de retrodispersión y la profundidad. Por otro lado, los valores estimados en cada ROI (ver figuras 4.15 b) y c)) con DP1 y DP2 mostraron mayor dispersión de datos en cada ubicación axial. Esta mayor variabilidad puede deberse a que el método realiza la regularización en la dirección axial y no en la lateral. Contrario al comportamiento observado en CLD, la pendiente de la regresión lineal realizada sobre los valores estimados con DP1 y DP2, fue negativa y de menor magnitud con respecto a CLD. Es decir, el sesgo introducido por los reflectores fue menor en el método regularizado. El método regularizado DP1 mostró una pendiente negativa, cuyo valor es menor a 0.5, y un coeficiente de correlación de $r=-0.4731$, lo cual mostró una correlación débil

cuya magnitud es negativa. Los valores obtenidos con DP2 (ver figura 4.15 c) fueron consistentes con los obtenidos con DP1, sin embargo el efecto de haber considerado rangos de búsqueda que no estuvieran centrados en el valor esperado se vio reflejado en una mayor subestimación de $\sigma_b(f_c)$ y por tanto DP2 mostró una correlación más fuerte con la profundidad ($r=-0.6556$) con respecto a la obtenida con DP1.

Una de las ventajas de utilizar el método regularizado para cuantificar propiedades acústicas comparado con los otros métodos, es que no sería necesario segmentar regiones que evitaran la presencia de heterogeneidades o reflectores especulares, ya que se observó que la correlación entre el sesgo y la profundidad fue menor con respecto al método CLD. Es decir, el sesgo no se propagó de manera significativa con la profundidad. En un trabajo de Luchies et al. [74] se desarrolló un método de segmentación de bloques de datos que simultáneamente reduce los efectos de ecos generados por estructuras que no cumplen la condición de dispersión difusa, pero preserva la mayor cantidad de señal. En un estudio previo de Luchies et al. [73] el método removía completamente los bloques de datos con ecos clasificados como no difusos, sin embargo, dentro de dichos bloques existen ecos con dispersión difusa que estaban siendo ignorados del análisis, lo cual tenía efecto en el sesgo y varianza del coeficiente de retrodispersión. En el estudio más reciente de Luchies et al. [74] se analizaron maniqués con diferentes tipos de estructuras, entre ellas reflectores especulares. El estudio concluyó que la estimación del coeficiente de retrodispersión utilizando ventanas con espacios ubicados estratégicamente sobre el bloque de datos, minimiza el error en la estimación del coeficiente de retrodispersión. En otro estudio realizado por Rosado-Mendez et al. [75] se introdujo un método empírico de toma de decisión que permite identificar y clasificar si la presencia de dispersión coherente es significativa, y si ésta es generada por un número bajo de densidad de dispersores, por la presencia de reflectores especulares o por dispersores con separación periódica. Al igual que el método desarrollado por Luchies et al. [73], el método utiliza parámetros que permiten cuantificar características estacionarias o no estacionarias relacionadas con dispersión coherente, las cuales posteriormente son comparadas con valores umbrales obtenidos de un maniquí de referencia el cual genera

ecos con dispersión difusa. Se realizó el análisis en un maniquí tejido equivalente el cual contenía diferentes fuentes de dispersión coherente, el método demostró la capacidad de identificar dichos ecos. Además, en el análisis realizado sobre tejido *ex vivo* del cérvix la reflexión especular se cuantificó en la ubicación espacial esperada, igualmente se caracterizaron a las fuentes del cérvix como dispersores escasos, dicho resultado se correlacionó con la baja ecogenicidad en las imágenes en modo B de este tejido. Estos trabajos demuestran que la segmentación y clasificados de regiones de estimación de parámetro es posible, sin embargo, requiere de mayor análisis y poder computacional para observar una disminución en el sesgo y varianza del parámetro estimado.

Maniquí B_b

El estudio de parámetros de ultrasonido cuantitativo en el maniquí B_b permitió analizar la capacidad de los algoritmos de cálculo para cuantificar de forma precisa y exacta de $\sigma_b(f_c)$ en estructuras focales con variaciones de ecogenicidad, como las representadas por tumores mamarios. En particular, a través de estas estructuras se realizó un análisis de la exactitud de cada método así como de la conservación de la relación de linealidad en la ecogenicidad de las diferentes estructuras focales y el fondo del maniquí. En un estudio realizado por Nasief et al. [55] se cuantificaron el coeficiente de retrodispersión y el coeficiente de atenuación del tejido adiposo. Dicho estudio estuvo motivado por el uso del tejido adiposo como referencia por los médicos radiólogos para evaluar cualitativamente la apariencia de una lesión mamaria en las imágenes en modo B. Los autores observaron excelente acuerdo en los parámetros acústicos del tejido adiposo entre las 24 pacientes, y concluyeron que utilizarlo como tejido referencia para evaluar cualitativamente una imagen del tejido mamario está relacionado con el buen acuerdo que se tiene del coeficiente de retrodispersión entre pacientes. Además, el estudio mostró que el uso de parámetros de QUS puede ser aumentar la objetividad de la evaluación del tejido mamario. Los resultados de este estudio, junto con los reportes previos del uso de descriptores acústicos para describir diferentes tipos de tejidos mamarios reportados en la introducción de la tesis, sirven de evidencia para explorar

su uso como biomarcadores de imagen cuantitativa [25, 27, 56, 76]. Por tal motivo, la primera aproximación para determinar los métodos descritos en este trabajo para la estimación de la atenuación local y del coeficiente de retrodispersión si los métodos descritos en este trabajo para la estimación de la atenuación local y del coeficiente de retrodispersión puede o no ser aplicado en el tejido mamario, es evaluar su capacidad de preservar la diferencia relativa de atenuación y ecogenicidad. Las gráficas de la figura 4.17 b) y c) demostraron que el método regularizado tiende a subestimar más al coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central cuando se utilizan rangos de búsqueda más amplios (DP2), sin embargo tanto con DP1 y DP2 se conservó la misma relación de contraste en la ecogenicidad entre las tres estructuras y el fondo del maniquí, cuantificada a través de la pendiente. Los resultados obtenidos con el maniquí B_b son relevantes en el contexto de la caracterización de tejido mamario ya que la diferencia relativa de ecogenicidad de las estructuras cilíndricas con respecto al fondo es similar a la encontrada entre el tejido adiposo y diferentes tipos de lesiones mamarias. Por ejemplo, en el trabajo de Nasief et al. [27] se encontró que el coeficiente de retrodispersión de los fibroadenomas es menor respecto al de los carcinomas, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tejido mamario

En un estudio realizado por Nam et al. [22] se mostró la relación entre características de una imagen *in vivo* de ultrasonido de mama evaluadas mediante el sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), como la presencia de patrones de realce y sombras debajo de una lesión, así como su ecogenicidad, con parámetros de ultrasonido cuantitativo como el coeficiente de atenuación y retrodispersión, respectivamente. Por ejemplo, el coeficiente de retrodispersión de las lesiones clasificadas como carcinomas ductales infiltrantes (hipoecóicas) fue menor con respecto a fibroadenomas. Esta relación se mantiene entre el tejido adiposo y el carcinoma ductal infiltrante [56], siendo el último hipoecóico con respecto al tejido de referencia (adiposo) en las 10 lesiones que se analizaron en este trabajo. A pesar de que el coeficiente de atenuación y retrodispersión

5. DISCUSIÓN

eran utilizados por la comunidad científica, la correlación entre éstos y el sistema BI-RADS no había sido demostrada. Dicho estudio y el reportado por D'Astous et al. [56] fueron el preámbulo para conducir una investigación en el tejido mamario que muestre la ventaja de utilizar métodos cuantitativos para la evaluación de imágenes clínicas.

Dado el uso del tejido adiposo como referencia visual en la interpretación de imágenes ultrasónicas de lesiones mamarias, en este trabajo fue de particular interés cuantificar la atenuación específica local, la atenuación específica promedio, y el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central en lesiones de mama clasificadas como carcinoma ductal infiltrante y en el tejido adiposo. La evaluación se realizó utilizando dos métodos, el convencional que es uno de los utilizados actualmente (CLD) y el regularizado que no ha sido aplicado en tejido mamario. El objetivo final fue determinar la capacidad de ambos métodos para distinguir entre los dos tipos de tejido, carcinoma ductal infiltrante y el tejido adiposo, para lo cual se propuso cuantificar la razón contraste a ruido.

Los resultados observados en la figura 4.25 a) para el IDC muestran valores mayores de la atenuación específica local con respecto al valor estimado por DP2 (ver figura 4.25 b). Uno de las razones de dicho comportamiento puede ser el hecho de que en la mayoría de las imágenes en modo B se observa un borde de alta a baja intensidad de dispersión, además de que los bordes de las lesiones son complejas, por tal motivo a pesar de que con CLD existe una reducción de la aparición de artefactos con estimaciones muy altas de atenuación, prevalece un sesgo introducido por dicho cambio. En el estudio de Nam et al. [53] observaron una reducción del sesgo tan sólo del $11 \pm 3\%$ con respecto a los valores estimados con el método convencional que no considera restricciones en las estimaciones de la atenuación específica local, en esferas (estructura compleja) con variaciones tanto de atenuación como de retrodispersión con respecto al fondo.

La tabla 5.1 muestra una comparación de estimaciones del coeficiente de atenuación del tejido adiposo evaluado a 7 MHz reportados por D'Astous y Foster [56], por Nasief et al. [55] y los correspondientes a este trabajo para el tejido adiposo. Cabe mencionar que los valores obtenidos por D'Astous y Foster [56] fueron de muestras *ex vivo* y los

correspondientes a Nasief et al. [56] fueron obtenidos de muestras *in vivo* del tejido adiposo. Los resultados obtenidos en este trabajo tienen acuerdo con los reportados más recientemente por Nasief et al. [55], sin embargo en dicho estudio se observó una varianza considerable en el coeficiente de atenuación, lo cual se atribuyó al hecho de haber utilizado una ROI chica y al no haber demostrado homogeneidad y la ausencia de dispersión coherente dentro de la misma.

Tabla 5.1: Valores del coeficiente de atenuación del tejido adiposo evaluado a 7 MHz y del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central (7.734 MHz).

Tejido adiposo			
Estudio	α (dB/cm)	$\sigma_b(f_c)$ (dB)	Ancho de banda (MHz)
D'Astous y Foster [56]	4.32 ± 0.82	16.52 ± 15.01	3 a 7
Nasief et al. [55]	5.11 ± 1.61	19.90 ± 16.10	6 a 12
Este trabajo - CLD	6.02 ± 0.91	28.13 ± 1.29	3.6 a 11.7
Este trabajo - DP2	4.55 ± 0.7	29.04 ± 1.49	3.6 a 11.7

En la tabla 5.2 se muestran valores del coeficiente de atenuación del carcinoma ductal infiltrante evaluado a 7 MHz reportados por D'Astous y Foster [56], por Nasief et al. [27] y los correspondientes a este trabajo. Existe acuerdo en los valores del coeficiente de atenuación reportado por Nasief et al. [27] con los valores estimados en este trabajo con CLD, ya que en ambos estudios se utilizaron métodos de compensación no regularizados. El valor del coeficiente de atenuación obtenido con DP2 resultó ser el menor entre los valores encontrados en la literatura y con respecto a CLD. La diferencia observada con DP2 puede deberse al hecho de que este método tiende a subestimar valores, además de que el conjunto de lesiones analizadas en este trabajo posee diferentes valores de atenuación, es decir, en las imágenes de modo de B de algunas de estas se observan patrones de realce, mientras que en otras se ven claramente sombras posteriores a la lesión. Dicha variabilidad puede verse en la figura 4.25, el tamaño de caja de IDC de CLD es muy compacta mientras que la correspondiente a DP2 no lo es.

La relativa diferencia significativa entre la atenuación local del IDC y el tejido adiposo estimada con CLD está de acuerdo con lo observado por D'Astous y Foster [56] y Nasief et al. [27], los cuales observaron diferencias significativa entre el valor

5. DISCUSIÓN

Tabla 5.2: Valores del coeficiente de atenuación del carcinoma ductal infiltrante evaluado a 7 MHz y del coeficiente de retrodispersión evaluado a la frecuencia central (7.734 MHz).

Carcinoma ductal infiltrante			
Estudio	α (dB/cm)	$\sigma_b(f_c)$ (dB)	Ancho de banda (MHz)
D'Astous y Foster [56]	7.15 ± 1.76	11.30 ± 9.89	3 a 7
Nasief et al. [27]	9.66 ± 4.48	-	4 a 9
Este trabajo - CLD	9.66 ± 0.63	32.66 ± 1.36	3.6 a 11.7
Este trabajo - DP2	4.76 ± 0.56	18.28 ± 2.34	3.6 a 11.7

de atenuación entre ambos tejidos, en este trabajo dicha diferencia fue de $p=0.017$. En cambio, a pesar de que los valores de CNR correspondientes a DP2 no muestran significancia estadística, este método cuantifica valores individuales relacionados con características de la imagen en modo B de la lesión mamaria.

En las tablas 5.1 y 5.2, se aprecia la magnitud del coeficiente de retrodispersión evaluado a la frecuencia central estimado por D'Astous y Foster [56] para el tejido adiposo e IDC, y el de este trabajo. En general, se observó que los valores del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central estimados con DP2 son menores en el carcinoma ductal infiltrante con respecto a los valores en tejido adiposo, tal como observaron D'Astous y Foster [56]. Además, los resultados de DP2 mostraron diferencia significativa entre $\sigma_b(f_c)$ ($p=0.0073$). En dicha tabla se observa que el valor reportado en [56] posee una incertidumbre mayor a la correspondiente a los dos métodos utilizados en este trabajo, esto puede deberse a que el cálculo reportado por D'Astous y Foster proviene de una parametrización realizada al coeficiente de retrodispersión y a la aplicación de métodos de reducción de varianza de los algoritmos utilizados en este trabajo. Sin embargo, dichos resultados contrastan con los valores reportados por Nasief et al. [27], en dicho estudio a pesar de que la mayoría de las lesiones estudiadas fueron clasificadas como hipoecóicas con respecto al tejido adiposo, el valor del coeficiente de retrodispersión de los carcinomas ductales infiltrantes fue mayor con respecto al tejido de referencia (adiposo). Los autores atribuyeron dicha discrepancia a diferencias en la matriz extracelular rica en colágeno entre muestras *in vivo* y *ex vivo*.

En este trabajo se mostró la misma relación visual entre las características de eco-

genicidad observadas en las imágenes en modo B de las 10 pacientes y el valor estimado del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central estimados con DP2, lo cual está asociado con la mejora en la estimación de la compensación por atenuación que permite realizar el método regularizado comparado con el convencional.

Debido a que el tejido mamario es complejo y heterogéneo, en algunos estudios donde se estudia la capacidad de los parámetros de ultrasonido cuantitativo para distinguir diferentes tipos de tejidos mamarios o para determinar el grado de la lesión, en la compensación por atenuación se utiliza un valor promedio de atenuación en lesiones mamarias, tejido adiposo, glandular y del parénquima (1 dB/cm/MHz) [76] o el método de la diferencia espectral [25] (método convencional). Por lo tanto, la gran utilidad de utilizar un método que permita estimar de forma más precisa la compensación por atenuación permite obtener resultados más exactos de parámetros con utilidad clínica como lo son la atenuación local y el coeficiente de retrodispersión.

Conclusiones

Al inicio de este trabajo de tesis se plantearon objetivos, cada uno de los ellos se cumplió exitosamente. Se realizó una comparación de la exactitud y precisión de algoritmos regularizados y convencionales de estimación de atenuación acústica de ultrasonido cuantitativo considerando su aplicación en la caracterización *in vivo* de cáncer de mama. El trabajo realizado fue un estudio exploratorio, el cual incluyó el análisis de tres maniqués tejido-equivalentes con variaciones axiales o laterales de ecogenicidad, estructuras reflejantes, así como el análisis de 10 lesiones malignas del tejido mamario. La comparación de precisión y exactitud se realizó considerando tres parámetros de Ultrasonido Cuantitativo, la atenuación específica local, la atenuación específica promedio y el coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central. El análisis realizado sobre los maniqués tejido equivalentes mostró la dependencia del sesgo del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia obtenido con el método convencional con la profundidad. En cambio, el método regularizado preserva la linealidad entre el valor esperado del coeficiente de retrodispersión y el valor estimado con mayor exactitud respecto al método convencional. Dichos resultados permitieron analizar con mayor objetividad las 10 lesiones mamarias, lo cual derivó en la evaluación del compromiso entre el contraste y el ruido del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central con diferentes métodos de compensación por atenuación. El CNR del coeficiente de retrodispersión estimado con el método regularizado mostró acuerdo con la apariencia relativa de ecogenicidad entre las lesiones incluidas en este estudio y el tejido adiposo.

La importancia de este trabajo fue el haber realizado un análisis del sesgo en métodos actuales (convencionales) de ultrasonido cuantitativo en un tejido heterogéneo y estructuralmente complejo como el tejido mamario. Además, este estudio muestra por primera vez la aplicación de un método regularizado en el análisis *in vivo* del tejido mamario.

El análisis realizado sobre los maniqués tejido-equivalentes permitió evaluar el sesgo que diferentes estructuras, similares a características que se encuentran en el tejido mamario, introducen sobre los parámetros acústicos evaluados en este trabajo. En particular, el método convencional de la diferencia espectral con promedio restringido (CLD) mostró mayor precisión y exactitud en la cuantificación de la atenuación específica promedio en muestras sin cambios grandes y localizados de ecogenicidad. Sin embargo, las estimaciones realizadas del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central mostraron un sesgo dependiente de la profundidad. Por otro lado, el método regularizado (DP), a pesar de que muestra mayor exactitud y menor varianza en la estimación de la atenuación específica promedio, y por tanto del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central, mostró dependencia en la exactitud con la definición de los rangos de búsqueda de los parámetros del modelo. Dicho resultado impone una restricción en la utilización de este método en tejidos como el mamario, ya que para analizar los distintos tipos de tejido que lo componen, es necesario considerar un amplio espectro en los rangos de búsqueda.

En relación al sesgo introducido en regiones homogéneas posteriores a estructuras reflejantes, el método que mostró menor sesgo en la estimación del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central fue el regularizado con intervalos de búsqueda amplios. Se observó que este método subestimó la magnitud del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central, sin embargo mostró una correlación negativa menos fuerte ($r=-0.4731$) con la profundidad con respecto a la correlación obtenida con CLD ($r=0.9607$). La evaluación de este tipo de estructuras es necesaria ya que comúnmente tejidos como el mamario están conformados por estructuras que violan las suposiciones que subyacen al método del maniquí de referencia. Por tanto, a través del análisis del

6. CONCLUSIONES

sesgo fue posible evaluar la posible utilidad del método regularizado para evitar la segmentación y clasificación de ecos retrodispersados con condiciones de retrodispersión distintas a dispersión incoherente.

Con respecto al estudio realizado sobre el maniquí tejido-equivalente con cilindros con variación de ecogenicidad, el método regularizado con rangos de búsqueda amplios demostró preservar la linealidad entre el valor esperado y el valor estimado del coeficiente de retrodispersión con mayor exactitud con respecto a CLD. Al igual que en el análisis del maniquí con estructuras reflejantes, el método regularizado en el maniquí con variaciones laterales de ecogenicidad también mostró la subestimación en la magnitud del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central. A pesar de dicho resultado, el sesgo del método regularizado mostró ser sistemático por lo cual la diferencia del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central se conservó. Dicho resultado establece un precedente importante en la aplicación del método regularizado en el tejido mamario, ya que estudios previos han demostrado la existente diferencia de ecogenicidad entre el tejido de referencia utilizado en la clínica (tejido adiposo) y los distintos tipos de lesiones mamarias.

La evaluación del poder de diferenciación entre el tejido adiposo y el carcinoma ductal infiltrante de cada método fue evaluada a través de la razón contraste/ruido. A pesar de que solamente los valores de atenuación específica local estimados con CLD muestran significancia estadística entre el tejido adiposo y el carcinoma ductal infiltrante ($p=0.0173$), la magnitud de la razón contraste a ruido de dicho parámetro acústico muestra contradicción con las características visuales de las imágenes en modo B. Dicho resultado está relacionado con la susceptibilidad de CLD ante cambios abruptos de ecogenicidad, además, tal como se mostró en los maniquíes tejido-equivalentes, el método tiende a sobreestimar valores de atenuación específica local y a preservar la diferencia relativa entre los cilindros con diferente ecogenicidad. El método que mostró mayor capacidad de diferenciación, en términos del coeficiente de retrodispersión, entre ambos tejidos fue el regularizado con intervalos de búsqueda amplios, la prueba signo mostró una significancia estadística en el $\text{CNR}_{\sigma_b(f_c)}$ fue de $p=0.002$. Contrario

al valor p del $\text{CNR}_{\sigma_b(f_c)}$ obtenido con CLD, cuya magnitud fue de $p=0.344$. Por otro lado, la magnitud estimada del coeficiente de retrodispersión obtenidos con el método regularizado muestra relación con las características visuales de las imágenes en modo B, es decir, si una estructura era catalogada como hipoecóica (carcinoma ductal infiltrante) con respecto al tejido de referencia (tejido adiposo) el valor del coeficiente de retrodispersión a la frecuencia central es menor en la estructura hipoecóica.

Una limitación del trabajo está relacionado con haber realizado un estudio exploratorio, el cual incluyó un número reducido de lesiones sobre las cuales se realizó el estudio. Dicha limitación restringe el alcance de las conclusiones que se derivan de este trabajo en cuanto al análisis *in vivo* de lesiones mamarias. Otra limitación fue la falta de la descripción de las lesiones mamarias realizada por las médicos radiólogas que participaron en el estudio. Dicha descripción hubiera permitido realizar una clasificación más fina de cada una de las lesiones de tal forma que hubiera sido posible agruparlas y analizarlas de acuerdo con sus características como sombras posteriores a la lesión, patrones complejos o zonas de realce. Finalmente, en cuanto a los algoritmos de estimación, la falta de optimización sobre los rangos de búsqueda así como para los pesos utilizados en el método regularizado impone una limitación importante en el trabajo, ya que como se demostró previamente, la exactitud y precisión del método depende de ambas variables. A pesar de las limitaciones previamente expuestas, los resultados de este trabajo establecen un precedente en el uso de algoritmos regularizados para la caracterización *in vivo* del tejido mamario.

Trabajo a futuro

Se propone como trabajo a futuro expandir el análisis a un número mayor de lesiones, de tal forma que se evalúe la robustez estadística de las conclusiones derivadas de este trabajo. Además, es necesario realizar la optimización de los rangos de búsqueda y pesos utilizados en el método regularizado en la aplicación en tejido mamario. De igual forma, se requiere considerar un método regularizado que tome en cuenta la regularización tanto en la dirección axial como la lateral, con la finalidad de incrementar la exactitud y precisión de los parámetros acústicos cuantificados.

Bibliografía

- [1] American Cancer Society. Global Cancer Facts Figures 4th Edition. *Atlanta: American Cancer Society*, 2018.
- [2] A. Lawrence Loeb and Curtis C. Harris. Advances in Chemical Carcinogenesis: A Historical Review and Prospective. *Cancer Research*, 68(17):6863–6872, 2008.
- [3] Incorporated Society of Medical Officers Health, Society of Community Medicine (Great Britain), Society of Medical Officers of Health (Great Britain), Royal Institute of Public Health, Hygiene (Great Britain), Society of Public Health (Great Britain), and Royal Institute of Public Health (Great Britain). *Encyclopedia of Public Health*. Number v. 6. 1894.
- [4] A.I. Baba. *Chapter 3 Tumor Cell Morphology*. National Library of Medicine, National Institutes of Health, 2007.
- [5] Iván M Rosado Méndez. Procedimiento de optimización y calibración para la aplicación clínica de la mamografía digital con medio de contraste, 2009.
- [6] IARC. *IARC Handbook Breast Cancer Screening*, volume 15. 2014.
- [7] Department of Pathology Semmelweis University. *Breast Pathology*, 2017.
- [8] Ovijit Chaudhuri, Sandeep T. Koshy, Cristiana Branco Da Cunha, Jae Won Shin, Catia S. Verbeke, Kimberly H. Allison, and David J. Mooney. Extracellular matrix stiffness and composition jointly regulate the induction of malignant phenotypes in mammary epithelium. *Nature Materials*, 13(10):970–978, 2014.

BIBLIOGRAFÍA

- [9] Organización Mundial de la Salud. *Control del cáncer aplicación de los conocimientos guía de la OMS para desarrollar programas eficaces*. Organización Mundial de la Salud, Valencia, España, 2007.
- [10] American Cancer Society. Breast Cancer Risk Factors 12. 2017.
- [11] Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico Prevención y Control del Cáncer de la Mujer 2013-2018, 2013.
- [12] Thomas L Szabo. *Diagnostic ultrasound imaging: inside out*. Academic Press, 2004.
- [13] Wendie A Berg, Zheng Zhang, Daniel Lehrer, Roberta A Jong, Etta D Pisano, Richard G Barr, Marcela Böhm-Vélez, Mary C Mahoney, W Phil Evans 3rd, Linda H Larsen, Marilyn J Morton, Ellen B Mendelson, Dione M Farria, Jean B Cormack, Helga S Marques, Amanda Adams, Nolin M Yeh, Glenna Gabrielli, and A C R I N 6666 Investigators. Detection of Breast Cancer w Additiona of Annual Screening US or Single MRI in Women w Elevated Breast Cancer Risk. *Jama*, 307(13):1394, 2012.
- [14] American Cancer Society. Breast Cancer Risk Factors 12. 2017.
- [15] Rebecca A. Hubbard, Karla Kerlikowske, Chris I. Flowers, Bonnie C. Yankaskas, Zhu Weiwei, and Diana L. Miglioretti. Correction: Cumulative Probability of False-Positive Recall or Biopsy Recommendation After 10 Years of Screening Mammography. *Annals of Internal Medicine*, 160(9):658, 2014.
- [16] Stefania Rizzo, Francesca Botta, Sara Raimondi, Daniela Origgi, Cristiana Fanciullo, Alessio Giuseppe Morganti, and Massimo Bellomi. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *European Radiology Experimental*, 2(1):36, 2018.
- [17] Robert J. Gillies, Paul E. Kinahan, and Hedvig Hricak. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*, 278(2):563–577, 2016.

- [18] Nancy A. Obuchowski, Anthony P. Reeves, Erich P. Huang, Xiao Feng Wang, Andrew J. Buckler, Hyun J. Kim, Huiman X. Barnhart, Edward F. Jackson, Maryellen L. Giger, Gene Pennello, Alicia Y. Toledano, Jayashree Kalpathy-Cramer, Tatiyana V. Apanasovich, Paul E. Kinahan, Kyle J. Myers, Dmitry B. Goldgof, Daniel P. Barboriak, Robert J. Gillies, Lawrence H. Schwartz, and Daniel C. Sullivan. Quantitative imaging biomarkers: A review of statistical methods for computer algorithm comparisons. *Statistical Methods in Medical Research*, 24(1):68–106, 2015.
- [19] World Health Organization International Programme on Chemical Safety. Biomarkers In Risk Assessment: Validity And Validation. *Environmental Health*, 5(6):144, 2001.
- [20] Insana MF and Hall TJ. Parametric ultrasound imaging from backscatter coefficient measurements: image formation and interpretation. *Ultrasonic Imaging*, 12:245–267, 1990.
- [21] F. D’Astous and F. Stuart Foster. Frequency dependence of ultrasound attenuation and backscatter in breast tissue. *Ultrasound in medicine biology*, 12 10:795–808, 1986.
- [22] Ellen Mendelson, Wendie A. Berg, and Christopher R.B. Merritt. Toward a standardized breast ultrasound lexicon, bi-rads: Ultrasound. *Seminars in roentgenology*, 36:217–25, 08 2001.
- [23] Michael L Oelze, William D O’Brien, James P Blue, and James F Zachary. Differentiation and characterization of rat mammary fibroadenomas and 4t1 mouse carcinomas using quantitative ultrasound imaging. *IEEE Transactions on medical imaging*, 23(6):764–771, 2004.
- [24] Ali Sadeghi-Naini, Harini Suraweera, William Tyler Tran, Farnoosh Hadizad, Giancarlo Bruni, Rashin Fallah Rastegar, Belinda Curpen, and Gregory J. Czar-

- nota. Breast-Lesion Characterization using Textural Features of Quantitative Ultrasound Parametric Maps. *Scientific Reports*, 7(1):13638, dec 2017.
- [25] Hadi Tadayyon, Lakshmanan Sannachi, Mehrdad J. Gangeh, Christina Kim, Sonal Ghandi, Maureen Trudeau, Kathleen Pritchard, William T. Tran, Elzbieta Slodkowska, Ali Sadeghi-Naini, and Gregory J. Czarnota. A priori Prediction of Neoadjuvant Chemotherapy Response and Survival in Breast Cancer Patients using Quantitative Ultrasound. *Scientific Reports*, 7(April):1–11, 2017.
- [26] Tong Wu, Laith R. Sultan, Jiawei Tian, Theodore W. Cary, and Chandra M. Sehgal. Machine learning for diagnostic ultrasound of triple-negative breast cancer, 2018.
- [27] Haidy G. Nasief, Ivan M. Rosado-Mendez, James A. Zagzebski, and Timothy J. Hall. A Quantitative Ultrasound-Based Multi-Parameter Classifier for Breast Masses. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 45(7):1–14, 2019.
- [28] Zara Vajihi, Ivan Rosado-Mendez, Timothy J. Hall, Hassan Rivaz, and 2017 Hyochol Ahn, et al. Low Variance Estimation of Backscatter Quantitative Ultrasound Parameters Using Dynamic Programming. *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelec., and Freq. Control*, 176(Isbi):1749–1752, 2018.
- [29] Zara Vajihi, Ivan Rosado-Mendez, Timothy J. Hall, and Hassan Rivaz. L1 and L2 norm depth-regularized estimation of the acoustic attenuation and backscatter coefficients using dynamic programming. *Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging*, 2019-April(Isbi):1749–1752, 2019.
- [30] Donald E. Kirk. *Optimal control theory: an introduction*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1970.
- [31] James A. Zagzebski. *Essentials of ultrasound physics*. Mosby, St. Louis, Missouri, 1996.

- [32] Ernest L. Madsen, Michael F. Insana, and James A. Zagzebski. Method of data reduction for accurate determination of acoustic backscatter coefficients. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 76(3):913–923, 9 1984.
- [33] Michael L Oelze. Quantitative ultrasound techniques and improvements to diagnostic ultrasonic imaging. In *Ultrasonics Symposium (IUS), 2012 IEEE International*, pages 232–239, 2012.
- [34] Michael F M.F. Insana and David G D.G. Brown. *Acoustic scattering theory applied to soft biological tissues*. CRC press, Boca Raton, FL, 1993.
- [35] C R Hill, J C Bamber, and G R Haar. *Physical Principles of Medical Ultrasonics*. 2005.
- [36] J A Zagzebski, Z F Lu, and L X Yao. Quantitative ultrasound imaging: in vivo results in normal liver. *Ultrasonic imaging*, 15(4):335–351, 1993.
- [37] Michael F Insana and Timothy J Hall. Parametric ultrasound imaging from backscatter coefficient measurements: Image formation and interpretation. *Ultrasonic imaging*, 12(4):245–267, 1990.
- [38] Lin Xin Yao, James A Zagzebski, and Ernest L Madsen. Backscatter coefficient measurements using a reference phantom to extract depth-dependent instrumentation factors. *Ultrasonic imaging*, 12(1):58–70, 1990.
- [39] Janelle J Anderson, Maria-Teresa Herd, Michael R King, Alexander Haak, Zachary T Hafez, Jun Song, Michael L Oelze, Ernest L Madsen, James A Zagzebski, William D O ’brien, and Timothy J Hall. Interlaboratory Comparison of Backscatter Coefficient Estimates for Tissue-Mimicking Phantoms.
- [40] Kibo Nam, I.M. Ivan M Rosado-Mendez, Lauren A L.A. Wirtzfeld, Viksit Kumar, Ernest L E.L. Madsen, Goutam Ghoshal, Alexander D A.D. Pawlicki, M.L. Michael L Oelze, Roberto J R.J. Lavarello, T.A. Timothy A Bigelow, J.A. James A

- Zagzebski, William D O'Brien, Timothy J T.J. Hall, others, J.A. James A Zagzebski, W.D. O'Brien Jr., and Timothy J T.J. Hall. Cross-imaging system comparison of backscatter coefficient estimates from a tissue-mimicking material. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 132(3):1319–24, 2012.
- [41] Quinton W Guerrero, Helen Feltovich, Ivan M Rosado-Mendez, Lindsey C Carlson, and Timothy J Hallcor. Quantitative ultrasound biomarkers based on backscattered acoustic power: potential for quantifying remodeling of the human cervix during pregnancy. *Ultrasound in medicine & biology*, 45(2):429–439, 2019.
- [42] Kibo Nam, James A Zagzebski, and Timothy J Hall. Quantitative assessment of in vivo breast masses using ultrasound attenuation and backscatter. *Ultrasonic imaging*, 35(2):146–61, 2013.
- [43] Michael F. Insana, Timothy J. Hall, and James L. Fishback. Identifying acoustic scattering sources in normal renal parenchyma from the anisotropy in acoustic properties. 17(6):613–626, 1 1991.
- [44] Timothy J. Hall, Michael F. Insana, Linda A. Harrison, and Glendon G. Cox. Ultrasonic measurement of glomerular diameters in normal adult humans. *Ultrasound in medicine & biology*, 22(8):987–997, 1996.
- [45] Kibo Nam, I.M. Ivan M Rosado-Mendez, Nicholas C Rubert, Ernest L E.L. Madsen, J.A. James A Zagzebski, and Timothy J T.J. Hall. Ultrasound attenuation measurements using a reference phantom with sound speed mismatch. *Ultrasonic imaging*, 33(4):251–63, 2011.
- [46] Omari Eenass, Lee Heichang, and Tomy Varghese. Theoretical and phantom based investigation of the impact of sound speed and backscatter variations on attenuation slope estimation. *Ultrasonics*, 29(3):997–1003, 2011.
- [47] Lin Xin Yao, James A. Zagzebski, and Ernest L. Madsen. Backscatter coefficient measurements using a reference phantom to extract depth-dependent instrumentation factors. *Ultrasonic Imaging*, 12:58–70, 1990.

- [48] Ivan M Rosado-Mendez, Lindsey C Carlson, Timothy J Hall, and James A Zagzebski. A multitaper generalized spectrum technique for detection of periodic structures in tissue: Comparison with conventional methods. In *Ultrasonics Symposium (IUS), 2013 IEEE International*, pages 433–436, 2013.
- [49] Jeffrey Park, Craig R Lindberg, and Frank L Vernon. Multitaper spectral analysis of high-frequency seismograms. *Journal of Geophysical Research: Solid Earth*, 92(B12):12675–12684, 1987.
- [50] D J Thomson. Spectrum estimation and harmonic analysis. *Proceedings of the IEEE*, 70(9):1055–1096, 1982.
- [51] Frederic L. Lizzi, S. Kaisar Alam, Samuel Mikaelian, Paul Lee, and Ernest J. Feleppa. On the statistics of ultrasonic spectral parameters. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 32(11):1671–1685, 2006.
- [52] Hyungsuk Kim and Tomy Varghese. Hybrid Spectral Domain Method for Attenuation Slope Estimation. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 34(11):1808–1819, 2008.
- [53] I.M. Rosado-Mendez, K. Nam, T.J. Hall, and J.A. Zagzebski. A constrained-average strategy for reduction of artifacts from scattering inhomogeneities in parametric images of the attenuation coefficient. In *IEEE International Ultrasonics Symposium, IUS*, 2012.
- [54] Kibo Nam, James A. Zagzebski, and Timothy J. Hall. Simultaneous backscatter and attenuation estimation using a least squares method with constraints. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 37(12):2096–2104, 2011.
- [55] H.G. Nasief, I.M. Rosado-Mendez, J.A. Zagzebski, and T.J. Hall. Acoustic properties of breast fat. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 34(11), 2015.
- [56] F T d’Astous and F S Foster. Frequency dependence of ultrasound attenuation

BIBLIOGRAFÍA

- and backscatter in breast tissue. *Ultrasound in medicine & biology*, 12(10):795–808, 1986.
- [57] El Madsen, Hj Sathoff, and Ja Zagzebski. Ultrasonic shear wave properties of soft tissues and tissuelike materials. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 74:1346–1355, 1983.
- [58] Jian Feng Chen, James A. Zagzebski, and Ernest L. Madsen. Tests of Backscatter Coefficient Measurement Using Broadband Pulses. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 40(5):603–607, 1993.
- [59] Inc Gammex. 410 HE Series Phantom User’s Guide.
- [60] S.S. Brunke, M.F. Insana, J.J. Dahl, C. Hansen, M. Ashfaq, and H. Ermert. Errata - An ultrasound research interface for a clinical system. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 54(1):198–210, 1 2007.
- [61] David Slepian. Prolate spheroidal wave functions, Fourier analysis, and uncertainty—V: The discrete case. *Bell Labs Technical Journal*, 57(5):1371–1430, 1978.
- [62] American College of Radiology. ACR Practice parameter for the performance of the hysterosalpingography, 2016.
- [63] K. Nam, I.M. Rosado-Mendez, L.A. Wirtzfeld, A.D. Pawliki, V. Kumar, E.L. Madsen, G. Ghoshal, R.J. Lavarello, M.L. Oelze, T.A. Bigelow, J.A. Zagzebski, W.D. O’Brien Jr., and T.J. Hall. Ultrasonic attenuation and backscatter coefficient estimates of rodent-tumor-mimicking structures: Comparison of results among clinical scanners. *Ultrasonic Imaging*, 33(4):233–250, 2011.
- [64] Robert F. Wagner, Stephen W. Smith, John M. Sandrik, and Hector Lopez. Statistics of Speckle in Ultrasound B-Scans. *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics*, 30(3):156–163, 1983.
- [65] K. Nam, J. A. Zagzebski, and T. J. Hall. Quantitative Assessment of In Vivo

- Breast Masses Using Ultrasound Attenuation and Backscatter. *Ultrasonic Imaging*, 35(2):146–161, 4 2013.
- [66] Arinc Ozturk, Joseph R. Grajo, Michael S. Gee, Alex Benjamin, Rebecca E. Zubajlo, Kai E. Thomenius, Brian W. Anthony, Anthony E. Samir, and Manish Dhyan. Quantitative Hepatic Fat Quantification in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Using Ultrasound-Based Techniques: A Review of Literature and Their Diagnostic Performance. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 44(12):2461–2475, 2018.
- [67] M. P. Andre, A. Han, E. Heba, J. Hooker, R. Loomba, C. B. Sirlin, J. W. Erdman, and W. D. O’Brien. Accurate diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in human participants via quantitative ultrasound. In *2014 IEEE International Ultrasonics Symposium*, pages 2375–2377, 2014.
- [68] Yudai Fujiwara, Hidekatsu Kuroda, Tamami Abe, Kazuyuki Ishida, Takuma Oguri, Sachiyo Noguchi, Tamotsu Sugai, Naohisa Kamiyama, and Yasuhiro Takikawa. The b-mode image-guided ultrasound attenuation parameter accurately detects hepatic steatosis in chronic liver disease. *Ultrasound in medicine & biology*, 44(11):2223–2232, 2018.
- [69] Aiguo Han, Michael P Andre, Lisa Deiranieh, Elise Housman, John W Erdman Jr, Rohit Loomba, Claude B Sirlin, and William D O’Brien Jr. Repeatability and reproducibility of the ultrasonic attenuation coefficient and backscatter coefficient measured in the right lobe of the liver in adults with known or suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 37(8):1913–1927, 2018.
- [70] Timothy J Hall, Brian S Garra, Paul L Carson, Andy Milkowski, J B Fowlkes, Oliver Kripfgans, Richard G Barr, and Mike Averkiou. A quantitative imaging biomarker alliance. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 140(4):3188–3188, 2016.
- [71] K. Nam, I.M. Rosado-Mendez, L.A. Wirtzfeld, G. Ghoshal, A.D. Pawlicki, E.L.

- Madsen, R.J. Lavarello, M.L. Oelze, J.A. Zagzebski, W.D. O'Brien Jr., and T.J. Hall. Comparison of ultrasound attenuation and backscatter estimates in layered tissue-mimicking phantoms among three clinical scanners. *Ultrasonic Imaging*, 34(4), 2012.
- [72] Yassin Labyed and Timothy A. Bigelow. Optimization of the algorithms for estimating the ultrasonic attenuation along the propagation path Yassin. *Bone*, 23(1):1–7, 2012.
- [73] Adam C. Luchies, Goutam Ghoshal, William D. O'Brien, and Michael L. Oelze. Quantitative ultrasonic characterization of diffuse scatterers in the presence of structures that produce coherent echoes. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 59(5):893–904, 2012.
- [74] A. C. Luchies and M. L. Oelze. Backscatter Coefficient Estimation Using Tapers with Gaps. *Ultrasonic Imaging*, 37(2):117–134, 2015.
- [75] Ivan M Rosado-Mendez, Lindsey C Drehfal, James A Zagzebski, and Timothy J Hall. Analysis of Coherent and Diffuse Scattering Using a Reference Phantom. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 63(9):1306–1320, 2016.
- [76] Hadi Tadayyon, Ali Sadeghi-Naini, Lauren Wirtzfeld, Frances C Wright, and Gregory Czarnota. Quantitative ultrasound characterization of locally advanced breast cancer by estimation of its scatterer properties. *Medical physics*, 41(1), 2014.