



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)**

**DENSIDAD GLANDULAR MAMARIA EN IMÁGENES CLÍNICAS DE
MAMOGRAFÍA CONTRASTADA DE ENERGÍA DUAL CON UN FORMALISMO
DE SEPARACIÓN EN 3-ELEMENTOS**

TESIS

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

PRESENTA:

ANA MARIEL HOYOS GARCÍA

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. MARÍA ESTER BRANDAN SIQUÉS
INSTITUTO DE FÍSICA, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DR. ARTURO AVENDAÑO ESTRADA
FACULTAD DE MEDICINA UNAM, CD. MX., MÉXICO

DR. IVÁN MIGUEL ROSADO MÉNDEZ
UNIVERSITY OF WISCONSIN-MADISON, WISCONSIN, EUA

M. EN C. JORGE PATRICIO CASTILLO LÓPEZ
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, CD. MX., MÉXICO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., JUNIO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

Dar nombres puede ser injusto porque la gratitud para todos es la misma. Sin embargo, es necesario manifestar particularmente mi gratitud con algunos de los colaboradores que hicieron posible el desarrollo este trabajo de investigación.

Al Instituto de Física de la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme el uso de sus instalaciones y darme acceso a sus eventos académicos.

A la Dra. María Ester Brandan Siques, quien me guió con paciencia en la elaboración de este trabajo de investigación. Quiero agradecerle sus sabios consejos que sin lugar a duda me han servido para crecer académicamente y como persona.

A los M. en C. Jorge Castillo y Gustavo Pacheco, quienes me proporcionaron asesoría científica y colaboración cercana durante el desarrollo, discusión y revisión experimental de la tesis.

A la Dra. Yolanda Villaseñor Navarro y al personal técnico del Instituto Nacional de Cancerología, por proporcionarme el acceso a los equipos de mamografía y a los datos clínicos que fueron utilizados en este trabajo.

Al Comité Tutor, por sus observaciones y la orientación brindada en cada una de las reuniones.

Al personal del Posgrado en Ciencias Físicas, particularmente al coordinador Alberto Guijosa, a la Dra. Karla García Pelagio y a Martha Tinoco por siempre responder mis preguntas y apoyarme con la gestión de los trámites.

A los profesores de la Maestría en Física Médica, por compartir sus conocimientos y experiencias. Particularmente, al M. en C. Cesar Ruiz por todos los consejos obsequiados a lo largo de mis estudios de maestría.

Agradecimientos a CONACYT con el proyecto CF2019 1311307 con el nombre "Imágenes radiológicas cuantitativas para la caracterización no invasiva del cáncer de mama", a Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) con el proyecto IN105622 con el nombre "Parámetros cuantitativos, calidad, y dosimetría de imágenes médicas", y al Organismo Internacional de Energía Atómica por la beca internacional Marie Sklodowska Curie otorgada en septiembre 2021-2022.

A los M. en C. Suemi González, Stevan Herrera y Sebastián Ordoñez, por introducirme al mundo de la física médica. Espero ser un granito de arena que contribuya al desarrollo de la física médica en nuestro estado.

A mis compañeros de la maestría: Dulce, Mayra, Diego, Isaac, Álvaro, Emmanuel, Esteban, Abril, Ricardo, "Huakim" y Luis. Gracias por acompañarme a lo largo de esta gran etapa llena de alegrías, retos y grandes aprendizajes.

A mis padres Mari Cruz y Miguel Antonio, y al resto de mi familia, por apoyarme en las etapas más duras de mi formación académica. Gracias por siempre estar pendiente de mí, incluso en la distancia.

A mi difunta abuela Lidia Agar (1936 - 2020), por sus cálidos consejos e interminables charlas que me mantuvieron enfocada en mi futuro. Como lo prometí, te recordaré siempre en mis triunfos y te guardaré para siempre en mi corazón.

A mi futuro esposo Guillermo Dzib, por motivarme a perseguir mis sueños y nunca rendirme pese a las dificultades. Gracias por esperarme, apoyarme y guiarme en este largo proceso.

Finalmente, pero no menos importante, quiero agradecer a todas esas personas que desafortunadamente por la pandemia COVID-19 ya no están aquí en vida pero me acompañaran siempre. Espero que todo el apoyo que recibí de todos durante este tiempo, el cual fue mucho, preserven en mí un corazón agradecido para no ceder ante la falta de humildad y sencillez en la vida.

Resumen

La densidad glandular volumétrica (VBD) es el porcentaje de tejido fibroglandular en el volumen total de una glándula mamaria. El interés actual en la cuantificación de VBD es su asociación con riesgo de cáncer de mama y su impacto en la sensibilidad de las mamografías. Si se cuenta con mastografías de energía dual (DE), VBD se puede determinar usando métodos de post-procesamiento que descomponen la imagen en mapas de tejido adiposo y glandular (píxel a píxel).

Una técnica avanzada utilizada en la clínica es la mastografía digital contrastada (CEDM), usada para visualizar neovascularización. Por estar basados en imágenes DE, los estudios CEDM pueden utilizarse para identificar diferentes elementos en la imagen de la glándula mamaria y así cuantificar VBD. Sin embargo, la presencia del medio de contraste yodado en el tejido mamario requiere un procesamiento adicional que determine la presencia del tercer elemento (yodo). Este trabajo reporta resultados de un formalismo basado en descomposición de mamografías DE en tres elementos. Esta técnica tiene como objetivo cuantificar simultáneamente VBD y concentración de yodo.

Nuestro método de descomposición está basado en una calibración con un arreglo experimental de materiales tejido-equivalentes adiposo, glandular y concentración de yodo. Se aplicó un método de mapeo inverso con una ecuación no lineal de 6 términos. Durante la calibración, se utilizó un revestimiento de acrílico en los bordes del maniquí para garantizar que el arreglo fuera correctamente expuesto a la radiación primaria y dispersa.

La descomposición en tres elementos de imágenes de maniqués equivalentes a tejido mamario mostró buen acuerdo con los valores nominales. El método se aplicó a 56 imágenes de CEDM de 14 pacientes con cáncer, adquiridas en el Instituto Nacional de Cancerología de México. Se propusieron métodos para la estimación del volumen total mamario considerando que la paleta de compresión del mastógrafo poseía una inclinación. Se halló una fuerte dependencia significativa del VBD con el grosor estimado de la glándula mamaria comprimida. Se observó que la presencia de lesiones, que tienen mayor captación de yodo, no afectan significativamente el cálculo del volumen glandular y VBD.

Los valores de VBD con nuestro método se compararon con los obtenidos con la herramienta comercial Volpara que calcula VBD a partir de una única proyección. Se aplicó Volpara a las imágenes de baja energía de las pacientes. Los valores de VBD con nuestro método fueron en promedio, 1.35 veces los valores de Volpara. También se compararon los resultados de VBD con valores clínicos reportados en estudios independientes aplicados a una muestra diferente de 14 pacientes utilizando un formalismo de descomposición en dos materiales (tejido adiposo y glandular) y resonancia magnética. Los valores de VBD reportados en el método independiente mostraron una mediana de 38% y los de esta tesis, una mediana igual al 10%.

Se aplicó el formalismo para determinar la concentración de yodo en imágenes clínicas. Se confirmó que la concentración de yodo es mayor en las lesiones que en el promedio en la mama. Los resultados cuantitativos de las concentraciones de las lesiones superaron el rango clínico reportado en la literatura. Consideramos que esta aplicación de nuestro formalismo es la que presenta mayores incertidumbres.

Los avances en la aplicación de este método de descomposición para imágenes CEDM son de importancia para la cuantificación de las características glandulares de la mama y podrían ser extendidos y mejorados en investigaciones posteriores.

Contenido

1	Introducción	1
2	Antecedentes	3
2.1	Mamografía para la detección del cáncer de mama	3
2.2	Importancia de la cuantificación de la densidad glandular volumétrica	3
2.2.1	Mamografía de energía dual y la técnica de mamografía contrastada	6
2.3	Mamografía de energía dual para el cálculo de densidad glandular mamaria	7
2.4	Formalismo de descomposición de imágenes CEDM en tres materiales	9
3	Métodos y materiales	10
3.1	Formalismo de descomposición en imágenes DEDM en dos materiales	10
3.2	Formalismo de descomposición de imágenes CEDM en tres materiales	12
3.3	Adquisición de las imágenes CEDM	15
3.4	Calibración	15
3.4.1	Arreglo experimental en la calibración con maniqués	16
3.4.2	Superficies de calibración	18
3.4.3	Consideración del kV	19
3.4.4	Normalización con respecto del mAs	20
3.4.5	Cuantificación de VBD y concentración de yodo en maniqués: repetibilidad y reproducibilidad	21
3.5	Imágenes clínicas	22
3.5.1	Normalización de las imágenes clínicas con respecto del mAs	24
3.5.2	Grosor de la mama comprimida	24
3.5.2.1	Método A: grosor nominal	24
3.5.2.2	Método B: grosor homogéneo	25
3.5.2.3	Método C: grosor variable	26
3.5.3	Corrección debida al borde de la mama comprimida y a la región muscular	27
3.5.4	Mapas de glandularidad y concentración de yodo	27
3.5.5	Cálculo de VBD	28
3.5.6	Cálculo de concentración de yodo promedio en mama y en lesión	28
3.5.7	Resumen del procesamiento de las imágenes clínicas para obtener VBD	29
3.6	Análisis con Volpara de las imágenes clínicas MG y LE	31
4	Resultados y discusiones	33
4.1	Calibración del formalismo con el maniquí GAMMEX	33
4.1.1	Efecto del kV	33
4.1.2	Corrección por el mAs	34

4.2	Aplicación de la calibración a maniqués GAMMEX, MIX y CIRS	36
4.3	Cuantificación de VBD y concentración de yodo en maniquí: Repetibilidad y Reproducibilidad	41
4.4	Cálculo de VBD en imágenes clínicas con el formalismo de descomposición en tres elementos	45
4.4.1	Grosor de la mama comprimida	45
4.4.2	Corrección debida al borde la mama comprimida y a la región muscular	46
4.4.3	Determinación del volumen total de la mama	47
4.4.4	Mapas de porcentaje glandular y VBD	49
4.5	Cálculo de concentración de yodo promedio en mama y en lesión	55
4.6	Análisis con Volpara de las imágenes clínicas MG y LE.	58
4.7	Comparación de VBD calculado por el formalismo de tres elementos con Volpara y un estudio independiente	60
5	Conclusiones	64
5.1	Conclusiones	64
6	Bibliografía	66
A	Apéndice A	70
A.1	Cálculo de incertidumbres	70
A.2	Imágenes clínicas representativas	72
A.3	Mapas de concentración de yodo de imágenes clínicas	76

Lista de Figuras

2.1	Clasificación de las mamas con el método BI-RADS. a) D1: Mama formada completamente por tejido adiposo. b) D2: Composición con zonas densas dispersas. c) D3: Mama heterogéneamente densa. d) D4: Composición extremadamente densa. Imagen obtenida de [19]	5
2.2	Técnica CEDM. A) Mamografía de baja energía. B) Mamografía de alta energía. C) Imagen combinada CEDM con realces en la captación de medio de contraste (indicados por el círculo).	7
2.3	Mapas generados con el formalismo de descomposición en dos materiales de Pacheco. Imagen adaptada de [12].	8
2.4	Mapas de descomposición de a) densidad y b) yodo obtenidos con un ajuste polinomial de segundo orden. Obtenido y adaptado de [37].	9
3.1	Haz monoenergético de rayos X de energía E que atraviesa materiales homogéneos diferentes de grosores t_a , y t_g , correspondientes a tejido adiposo y glandular.	10
3.2	a) Arreglo de calibración para el formalismo de dos materiales. b) Ejemplo de 39 regiones del arreglo de calibración con combinaciones de materiales tejido-equivalentes adiposo y glandular de la marca GAMMEX.	11
3.3	Haz monoenergético de rayos X de energía E que atraviesa tres grosores de materiales homogéneos t_a , t_g y t_y , correspondientes a tejido adiposo, glandular y yodo, respectivamente.	12
3.4	Haz monoenergético de rayos X de energía E que atraviesa tres grosores de materiales homogéneos. En esta figura se considera el grosor del yodo como una concentración.	13
3.5	A) Maniquí de calibración "Mammo CESM" de la marca GAMMEX usado para calibrar y aplicar el formalismo de tres materiales. B) Imagen del maniquí con combinaciones de material tejido-equivalente adiposo, glandular y concentración de yodo.	14
3.6	Mapa de concentraciones de yodo en la placa de contraste del maniquí Mammo CESM 100320 de GAMMEX.	16
3.7	Esquema del arreglo de materiales para la calibración del método. Se incluye una imagen del maniquí GAMMEX con grosor modulable de 3 y 8 cm, el modulo amarillo/morado es de glandularidad. La placa rosa superior es la que contiene el yodo mezclado con plástico equivalente 50/50 de tejido glandular. La combinación del modulo glandular y el de yodo dan como resultado 55 regiones de atenuación.	17

3.8	Definición de ROIs de 40x40 píxeles utilizando el software ImageJ, cada ROI dentro y fuera del maniquí mide 0.8 x 0.8 cm . Se pueden observar placas de 1 cm de ancho en 3 bordes del maniquí.	18
3.9	Imagen del maniquí GAMMEX de 3 cm de grosor total con las ROI's de calibración indicadas. Tabla de las distintas combinaciones de glandularidad y concentración de yodo para cada ROI del maniquí combinado.	20
3.10	Diagrama del proceso de adquisición de las imágenes durante el proyecto. En la columna central se encuentran los estudios realizados a la paciente desde su ingreso, en la primera columna las imágenes en 32 bits se guardan para usarse en este estudio, y a la derecha las imágenes en 12 bits para un análisis independiente con el código Volpara.	23
3.11	Compresión de la glándula mamaria. El grosor nominal (T_{nom}) es el valor reportado en el encabezado del archivo DICOM, y el grosor máximo debido a la inclinación de la paleta de compresión (T_{max}) se desconoce, pero fue estimado.	24
3.12	Método A para la estimación del grosor total de la mama. La mama se modela como un paralelepípedo de grosor total constante T_{nom} , que es el valor reportado por el equipo en el encabezado DICOM del archivo.	25
3.13	Método B para la estimación del grosor total de la mama. La mama se modela como un paralelepípedo de grosor total constante T_P	26
3.14	Método C para la estimación del grosor total de la mama. La mama se modela con un grosor total variable.	26
3.15	Imagen LE en proyección RCC de la paciente 1. a) Sin modificar el área de la mama y b) después de la eliminación de 5 mm de la región asociada al borde. Imagen LE para proyección RMLO c) sin modificar área de la mama y d) después de eliminar el borde y región muscular.	27
3.16	Esquema del proceso de análisis de las imágenes clínicas con Volpara	32
4.1	Datos de calibración para 28/45 kV, representado como señal corregida por el mAs en función del porcentaje de glandularidad para grosores totales entre 30 mm y 50 mm.	34
4.2	Valor promedio de píxel medido fuera de la imagen de interés (fondo) como función del mAs de adquisición para distintos kV. Las líneas punteadas corresponden a los ajustes de la Ecuación 3.4.3. Los círculos llenos son los valores extraídos del encabezado DICOM y los triángulos rojos son los valores "saturados". Los círculos vacíos son los valores extrapolados para asegurar la relación lineal con $\ln(\text{mAs})$	35
4.3	a) Imágenes LE y b) HE del maniquí GAMMEX con \leq grosor $T = 30$ mm. c) Mapa de porcentaje de glandularidad y d) concentración de yodo.	37
4.4	Valores de glandularidad y concentración de yodo para las regiones del maniquí GAMMEX de grosor $T = 30$ mm en la Figura 4.3, a) y b) muestran los valores medidos y c) y d) muestran diferencias entre medidas y valores nominales usando gráficas tipo Bland-Altman con límites en el acuerdo (líneas punteadas).	38
4.5	Maniquí GAMMEX de grosor $T = 30$ mm en a); en b) maniquí "MIX" compuesto de placas de adiposo y glandular, y en c) maniquí CIRS-SC.	39
4.6	Mapa de glandularidad del maniquí CIRS-SC de 30 mm de grosor	40

4.7	Gráfica tipo Bland-Altman del cociente de PV en imágenes LE y HE para el maniquí GAMMEX de T=30 mm. Los puntos naranjas corresponden a las imágenes tomadas en t = 0 días, los azules a las adquiridas t = 15 días después y los grises corresponden a t = 30 días después.	41
4.8	Gráfica tipo Bland-Altman para la diferencia del porcentaje de glandularidad obtenidos para un maniquí de T=30 mm con respecto de los valores nominales para las tres imágenes del estudio de repetibilidad.	42
4.9	Gráfica tipo Bland-Altman para la diferencia de la concentración de yodo medidos para un maniquí de T=30 mm con respecto de los valores nominales del maniquí GAMMEX para el estudio de reproducibilidad.	43
4.10	Imágenes LE de la fila superior (W/Rh, 29 kV y 71 mAs) de un maniquí T=30 mm colocado en distintas posiciones de medición. La fila inferior presenta los mapas de G correspondientes.	44
4.11	Gráfica tipo Bland-Altman para la diferencia de glandularidad y los valores nominales obtenidos para un maniquí de T=3 cm colocado en distintas posiciones sobre el detector. Los mapas de glandularidad se muestran en la fila inferior la Figura 4.10.	44
4.12	Volumen total de las mamas comprimidas en las proyecciones MLO como función de la proyección CC después de aplicar los métodos A, B y C. La línea es la identidad.	49
4.13	Gráfica de cajas y bigotes para a) V_G , b) V_T y c) VBD obtenidas con el formalismo implementado con los métodos A, B y C.	51
4.14	V_G calculado para proyecciones craneocaudal y medio lateral oblicua de cada mama analizada utilizando el Método C.	52
4.15	VBD calculado para proyecciones craneocaudal y medio lateral oblicua de cada mama analizada utilizando el Método C.	53
4.16	Gráfica de cajas y bigotes para V_G , V_T y VBD obtenidas con el formalismo implementado con el método C para imágenes con y sin lesión diagnosticada.	54
4.17	Proceso del cálculo de la concentración de yodo promedio en una lesión encontrada en la paciente 3. A la izquierda se observa el trazado de una línea que cruza por el eje mayor. A la derecha el trazado de la ROI cuyo diámetro es el eje mayor en rojo.	55
4.18	Concentración de yodo promedio (en mg/cm ²) en las mamas en función de la concentración de yodo promedio en las lesiones. Cálculos obtenidos con el método C.	57
4.19	Medidas de VBD con Volpara obtenidos con imágenes de MG y LE.	59
4.20	Gráfica tipo Bland-Altman para la diferencia de la VBD del Método C y Volpara con respecto del promedio de VBD. Las pacientes incluidas en el estudio [12] son una muestra distinta a las pacientes de este trabajo.	60
4.21	Valores de VBD obtenidos usando el método C y Volpara para todas las imágenes clínicas. a) VBD obtenido con el método C y con Volpara, la línea roja y la zona sombreada corresponden al análisis realizado en b. b) Cociente de VBD del método C y Volpara como función de Volpara. La línea roja en 1.35 es el promedio de los cocientes y las líneas punteadas son los límites del acuerdo a un nivel de confianza del 95%.	61

4.22	Gráfica de cajas para V_G , V_T y VBD obtenidas con el método C, resultados reportados por Pacheco [12] y Volpara. Tal como se explica en el texto, este trabajo y el estudio [12] se realizaron con imágenes clínicas provenientes de diferente muestra de pacientes.	62
A.1	Delimitaciones del área de la mama generadas con $r = 3\text{mm}$, 5mm y 10 mm .	71
A.2	Imágenes representativas de la paciente 12 en proyección LCC.	72
A.3	Imágenes representativas de la paciente 12 en proyección LMLO.	73
A.4	Imágenes representativas de la paciente 12 en proyección RCC.	74
A.5	Imágenes representativas de la paciente 12 en proyección RMLO.	75
A.6	Mapas de concentración de yodo de la paciente 12.	76

Lista de Tablas

2.1	Clasificación BI-RADS de la densidad glandular según el porcentaje de tejido glandular [5].	4
3.1	Parámetros de adquisición de las imágenes clínicas CEDM.	15
3.2	Parámetros de adquisición de las imágenes de calibración usando el maniquí GAMMEX.	17
3.3	Porcentajes de glandularidad calculados para cada grosor total del arreglo de materiales del maniquí GAMMEX.	19
3.4	Características generales de las pacientes cuyas imágenes clínicas CEDM se analizan en esta tesis. Los valores de grosor total se extrajeron del encabezado DICOM de las imágenes CEDM.	23
3.5	Características generales de las imágenes clínicas MG analizadas con Volpara	32
4.1	Parámetros de ajuste obtenidos del proceso de calibración para los distintos kV de baja energía.	33
4.2	Parámetros del ajuste de la Ecuación 3.4.3 para la relación entre el valor promedio de píxel de fondo y el mAs.	35
4.3	Parámetros de calibración de las imágenes obtenidas con valores distintos de los de calibración.	36
4.4	Porcentajes de glandularidad y VBD en distintos maniqués medidos bajo distintas condiciones de irradiación. El acuerdo relativo es el cociente entre el valor medido y el nominal.	39
4.5	Valores de RMSE de los datos en las posiciones del maniquí T=30 mm en el detector.	43
4.6	Grosos máximos y nominales (en mm) obtenidos para una fuerza de compresión promedio de 120 N.	45
4.7	Área de la mama comprimida antes y después de la sustracción del borde y de la región muscular. A_{ini} y A_{del} son el área antes y después de la corrección del borde y de la región muscular, respectivamente.	46
4.8	Volumen total de las imágenes clínicas utilizando el Método A.	47
4.9	Volumen total de la mama comprimida utilizando el Método B.	48
4.10	Volumen total de la mama comprimida utilizando el Método C.	48
4.11	Volumen total, volumen glandular y VBD correspondientes a cada paciente. Los valores sombreados identifican la glándula mamaria en la que se ha diagnosticado una lesión.	50
4.12	Mediana, IQR, mínimos y máximos para V_T , V_G y VBD obtenidos con el formalismo con los tres métodos (A, B y C).	51

4.13	Cálculos de la mediana, el IQR, mínimos y máximos para V_T , V_G y VBD del formalismo con el Método C para imágenes con y sin lesión diagnosticada.	54
4.14	Concentración de yodo promedio (mg/cm^2) en las mamas y en las lesiones calculado con el Método A. Los valores sombreados identifican la glándula mamaria en la que se ha diagnosticado una lesión.	55
4.15	Concentración de yodo promedio (mg/cm^2) en las mamas y en las lesiones calculado con el Método B. Los valores sombreados identifican la glándula mamaria en la que se ha diagnosticado una lesión.	56
4.16	Concentración de yodo promedio (mg/cm^2) en las mamas y en las lesiones calculado con el Método C. Los valores sombreados identifican la glándula mamaria en la que se ha diagnosticado una lesión.	56
4.17	Resultados de VBD obtenidos con Volpara correspondientes para las imágenes MG y LE de cada paciente. Los valores sombreados identifican la mama en que fue diagnosticada la lesión.	58
4.18	Promedio de V_T , V_G y VBD obtenidos con Volpara para imágenes MG y LE.	59
4.19	Mediana, IQR, mínimos y máximos para V_T , V_G y VBD del método C, resultados Volpara y datos reportados por Pacheco [12].	63

Capítulo 1

Introducción

La glándula mamaria está formada principalmente por tejido adiposo y fibroglandular. La fracción que ocupa el tejido fibroglandular dentro del volumen total de la mama se conoce como densidad glandular y está asociada a un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama [1-3].

La densidad glandular de la mama se puede estimar visualmente a partir de una mamografía. El método para reportar la densidad glandular más utilizado se describe dentro del sistema de informes BI-RADS [5,6], este método consiste en la categorización visual de la imagen en cuatro escalas. Esta clasificación es subjetiva, y dependiente de la experiencia del médico responsable de la evaluación de la imagen. Por esta razón, resulta ser un método insuficiente para su uso como un predictor de riesgo. Para lograr una correcta determinación de la densidad glandular es necesaria la obtención de un parámetro cuantitativo. Actualmente, existen herramientas comerciales que son capaces de calcular la densidad glandular de forma cuantitativa a partir de mamografías digitales. Volpara [7,8] y Quantra [9] son herramientas que han sido aprobadas para su uso clínico por la Food and Drugs Administration (FDA) en Estados Unidos para el cálculo de densidad glandular.

Debido a la composición de la glándula mamaria, continuamente emergen procedimientos y técnicas mamográficas cuyo fin es sustraer información mediante la eliminación o diferenciación de la imagen que no es esencial, realzando la zona de interés. La mamografía digital de energía dual (DEDM, por sus siglas en inglés) es una técnica con la que se obtiene información característica de la mama que se utiliza como elemento que ayuda para el diagnóstico del cáncer o lesiones. Mediante la combinación de dos imágenes mamográficas adquiridas con diferentes espectros de rayos X se logra producir mapas en dos dimensiones de grosores de material como hueso y tejidos blandos [10]. Estos mapas se integran sobre el área total para producir mediciones volumétricas.

La técnica DEDM también se aplica para la separación del tejido fibroglandular permitiendo establecer un método de cuantificación de la densidad glandular volumétrica. En 2010 [11] se aplicó una técnica de energía dual para descomponer un arreglo de materiales tejido-equivalentes adiposo y fibroglandular. Un estudio realizado con DEDM en comparación con imágenes volumétricas de Resonancia Magnética (RM) [12], que establece el preámbulo para el presente proyecto de investigación, fue realizado con mamografías de energía dual que contenían un medio de contraste yodado (por razones del protocolo de investigación); se validó la técnica con imágenes volumétricas de RM, y se desarrolló un método para medir volúmenes de tejido fibroglandular y adiposo. El estudio reportó un buen acuerdo entre las medidas de volumen glandular obtenidas con energía dual y las obtenidas con RM. Entre los limitantes del método propuesto destacó la existencia de un medio de contraste yodado en las imágenes analizadas.

Las técnicas DEDM que utilizan la adición de un medio de contraste (CEDM, por las siglas en inglés Contrast Enhanced Digital Mammography) son utilizadas para mejorar la visualización de los medios de contraste yodados presentes en una lesión debido a la angiogénesis. Esta técnica se basa en reducir la presencia del tejido glandular normal circundante en la imagen procesada y resaltar la captación del yodo. Las imágenes que componen un estudio CEDM también implican exposiciones de energía dual y este aspecto técnico ofrece la posibilidad de obtener densidad mamaria y concentraciones de yodo a partir del procesamiento de las imágenes de alta y baja energía sin necesidad de adquirir más imágenes de la paciente. Dado que las imágenes clínicas CEDM requieren de la inyección de un medio de contraste, existe presencia del yodo como un tercer material dentro de la imagen provocando que un método basado en dos materiales sea insuficiente para la cuantificación de la densidad glandular. Por esta razón, la presencia de yodo durante debe considerarse en el desarrollo de un método para el cálculo de la densidad glandular.

En este trabajo llamaremos mamografía contrastada a la técnica CEDM, es decir la obtención de una imagen procesada (generalmente usando resta de las imágenes originales) a partir de dos adquisiciones obtenidas con espectros diferentes, uno de baja y otro de alta energía. Usaremos las siglas CEDM para referirnos a la mamografía contrastada.

El objetivo de este trabajo es cuantificar la densidad glandular a partir de imágenes clínicas obtenidas con técnica de mamografía contrastada, considerando que existe un tercer material dentro de la mama: el yodo. El método utilizado en esta tesis se basa en una calibración realizada con maniqués comerciales tejido-equivalentes adiposo, fibroglandular y concentración de yodo. El método propuesto utiliza un revestimiento en contacto con el maniquí de calibración cuando se utiliza un método de mapeo inverso para obtener mapas glandulares a partir de imágenes CEDM. La descomposición en tres materiales se aplicó a 56 imágenes clínicas de 14 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama del Instituto Nacional de Cancerología. Los resultados se compararon con los obtenidos usando la herramienta comercial Volpara y con los resultados de un trabajo previo dentro de nuestro grupo de investigación.

Este reporte de tesis se encuentra estructurado en 5 capítulos. En el Capítulo 2 se presentan los fundamentos del formalismo de la mamografía contrastada y los antecedentes clínicos y experimentales. En el Capítulo 3 se describen detalles relacionados con los materiales y la metodología para la obtención cuantitativa de la densidad glandular, tales como procedimientos clínicos, sub-muestreo y desarrollo de la calibración del método, análisis de reproducibilidad y la aplicación del formalismo a imágenes clínicas pre-procesadas de la glándula mamaria. También se presenta el procedimiento utilizado para el cálculo de las densidades glandulares con el software Volpara. En el Capítulo 4 se presenta los resultados y la discusión para las imágenes procesadas en este trabajo. Finalmente, en el Capítulo 5 se presentan las conclusiones de la tesis.

Capítulo 2

Antecedentes

2.1 Mamografía para la detección del cáncer de mama

El cáncer de la mujer más común es el cáncer de mama. A nivel mundial en 2020, aproximadamente 2.26 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama, y se registraron 685 000 muertes [13]. Se espera que en 2040 estas cifras se incrementen un 47% con respecto de 2020 debido a cambios demográficos, pudiendo agravarse aún más por el aumento de los factores de riesgo asociados con la globalización [14]. En el 2021, en México, se registraron 90 525 muertes debidas a tumores malignos, de las cuales 7 973 eran mujeres que tenían un diagnóstico de cáncer de mama [15].

La detección temprana mediante el tamizaje basado en mamografías y un tratamiento exitoso han demostrado disminuir las tasas de mortalidad hasta en un 30% de los casos debidas al cáncer de mama ya que permite su detección en etapas tempranas de la enfermedad [16]. La mamografía es el estudio de la glándula mamaria a través de la generación de una imagen radiológica especialmente adquirida para detectar lesiones en tejido mamario. Es la única técnica validada para el tamizaje poblacional [17]. Un programa de tamizaje consiste en la realización de pruebas de mamografía a una población de mujeres que no presenta síntomas de la enfermedad buscada, es decir, que no presentan signos de tener cáncer de mama. Si se logra la detección de una anomalía o lesión en etapas tempranas y se asegura un tratamiento a tiempo, se reduce el riesgo de complicaciones y mortalidad.

Además del extenso uso de la mamografía en programas de detección temprana en población asintomática, la mamografía se utiliza como herramienta de ayuda en el diagnóstico del cáncer de mama y para estas aplicaciones se han desarrollado técnicas avanzadas que incluye aquella que se refiere en esta tesis.

2.2 Importancia de la cuantificación de la densidad glandular volumétrica

La mayor parte de la atenuación de los rayos X en una mamografía está causada por los dos componentes principales de la glándula mamaria: los tejidos fibroglandular y adiposo. El tejido fibroglandular es la mezcla entre el tejido fibroso que sostiene las estructuras internas y el tejido glandular es el que se encarga de la producción y distribución de la leche al pezón [18]. El tejido adiposo llena y recubre el espacio entre los tejidos fibroglandulares para darle forma a la glándula mamaria.

Los coeficientes de atenuación de ambos tejidos son distintos en el intervalo de energía de

una mamografía, por lo que la manera en la que los rayos X se atenúan en cada material es diferente, mayor atenuación se asocia a una imagen blanca (radiopaca) y menor atenuación a una más oscura (radiolúcida). El coeficiente lineal de atenuación del tejido fibroglandular es mayor que para el tejido adiposo, haciendo que la atenuación sea más grande para un centímetro de tejido fibroglandular que para un centímetro de tejido adiposo. En la imagen mamográfica de la Figura 2.1, el tejido mamario fibroglandular se observa como una zona radiopaca, y el tejido adiposo como una zona radiolúcida. La forma y la distribución del tejido fibroglandular en una mamografía varía dependiendo de la composición de cada glándula mamaria. A partir de este momento, se referirá a la glándula mamaria como "mama" y al tejido fibroglandular como "tejido glandular" para mantener la claridad y brevedad de las descripciones.

La densidad glandular volumétrica (**VBD**, por sus siglas en inglés) es el porcentaje resultante del cociente del volumen de tejido glandular y el volumen total de la mama, representado en la Ecuación 2.2.1

$$\mathbf{VBD} = \frac{\text{Volumen de tejido glandular}}{\text{Volumen total}} \times 100 = \frac{V_G}{V_T} \times 100, \quad (2.2.1)$$

donde V_T es el volumen total mamario y V_G es el volumen glandular dentro de la mama.

En el contexto del cáncer de mama, existe una relación entre VBD y el riesgo de padecer cáncer [1,2]. Los tumores se pueden enmascarar debido a la falta de contraste con el tejido mamario normal adyacente, lo cual provoca que las lesiones dentro del tejido mamario no puedan ser detectadas exitosamente provocando que la sensibilidad de los estudios de mamografía empeore en mamas densas [3]. Se ha reportado que la sensibilidad de un estudio de mamografía está entre 87% y 62.9% en pacientes con mamas muy adiposas a muy densas [4].

El método más utilizado en la clínica para estimar VBD es el reportado en el sistema de informes Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) [4,5] propuesto por el American College of Radiology (ACR). Este método consiste en la clasificación de las imágenes mamográficas en 4 categorías (D1, D2, D3 y D4) según el porcentaje de tejido glandular observado en las imágenes. La Tabla 2.1 y la Figura 2.1 presentan las diferentes categorías de glandularidad propuestas en la actualización de la nomenclatura del sistema BI-RADS [19].

Clasificación BI-RADS	Descripción de la mama
D1	Está casi completamente constituida de grasa, con un porcentaje de tejido glandular menor del 25%.
D2	Contiene zonas densas dispersas, con un porcentaje de tejido glandular entre 25% y 50%.
D3	La mama es densa de forma heterogénea, puede ocultar lesiones y pequeñas masas, con un porcentaje de tejido glandular entre 51% y 75%.
D4	Está compuesta mayormente por tejido glandular, con un porcentaje de glandularidad mayor que 75%.

Tabla 2.1: Clasificación BI-RADS de la densidad glandular según el porcentaje de tejido glandular [5].

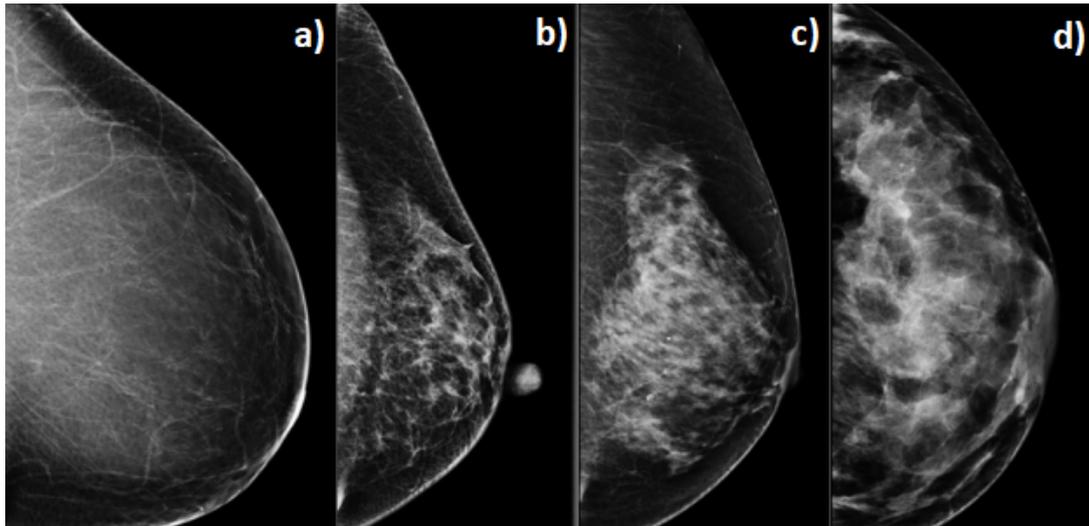


Figura 2.1: Clasificación de las mamas con el método BI-RADS. a) D1: Mama formada completamente por tejido adiposo. b) D2: Composición con zonas densas dispersas. c) D3: Mama heterogéneamente densa. d) D4: Composición extremadamente densa. Imagen obtenida de [19]

Este método de clasificación es subjetivo y dependiente de la experiencia del (la) médico responsable de asignar la categoría. Adicionalmente, esta evaluación ignora las características físicas tridimensionales de las mamas. Se ha reportado que el método para estimar VBD reportado en BI-RADS introduce un grado de variabilidad en los resultados debido a las diferentes percepciones de los criterios de clasificación [20,21]. Para que VBD sea una medida precisa en la toma de decisiones clínicas, ya sea para identificar mamas densas que puedan enmascarar lesiones o para predecir el riesgo de desarrollar cáncer de mama, es necesario un método objetivo y reproducible para cuantificarla.

Existen técnicas avanzadas de procesamiento de imágenes que permiten obtener más información de las estructuras dentro de la mama a partir del tratamiento de mamografías digitales. Un número significativo de estos desarrollos involucran la segmentación de las imágenes según el nivel de gris del píxel.

Byng et al. [22] reportaron un método para medir densidad glandular a partir de una sola imagen de mamografía digitalizada. Aplicaron un valor umbral para ajustar los niveles de gris de la imagen con el objetivo de identificar los bordes totales de la mama para calcular el área total de tejido. Un segundo valor umbral se aplicaba para resaltar los bordes de las áreas densas. Los píxeles dentro de estas dos áreas se contabilizaron como tejido glandular. A partir de un cálculo sencillo del cociente entre áreas totales y glandulares se lograba obtener una aproximación de el porcentaje de densidad dentro de la mama.

$$\text{Porcentaje de Densidad} = \frac{\text{Área densa}}{\text{Área total}} \times 100$$

Investigaciones relativamente recientes han demostrado que la glándula mamaria suele tener una densidad glandular entre 13.7% al 25.6% con un promedio de 19.3% [23], por lo que los métodos que asumen que los píxeles de una mamografía pueden clasificarse en 100% fibroglandular o 100% adiposo a partir de un valor umbral pueden dar estimaciones inexactas.

Entre las limitaciones de este método de segmentación se encuentra que los valores umbrales son definidos manualmente creando una dependencia con el juicio y la experiencia del operador. Ya que esta técnica de área no toma en consideración la naturaleza tridimensional de la anatomía de la mama, puede suceder que mamas con grosores diferentes de tejido obtengan porcentajes glandulares iguales de forma errónea.

Por esta razón, se han desarrollado métodos volumétricos que permiten sobrellevar las limitaciones de las técnicas de área y permiten cuantificar VBD tomando en cuenta la estructura tridimensional de la mama.

2.2.1 Mamografía de energía dual y la técnica de mamografía contrastada

Los avances tecnológicos en las últimas décadas permitieron el desarrollo amplio de la mamografía digital de energía dual (DEDM). Es una técnica con la que se realiza información mediante la eliminación o diferenciación de las señales que no son esenciales. El método se basa en la dependencia energética de la atenuación de los rayos X en los diferentes materiales que componen la mama, como los medios de contraste y los tejidos blandos [24].

Un medio de contraste en mamografía es una sustancia que contiene generalmente yodo y que genera una mayor atenuación que los tejidos blandos. Este se difunde a través de la red vascular de la mama, concentrándose en lugares con mayor tejido vascular como las lesiones y tumores con angiogénesis.

La técnica de mamografía contrastada (CEDM) consiste en la administración de un contraste yodado por vía intravenosa a la paciente, posteriormente se obtienen dos imágenes consecutivas, una es adquirida por debajo y la otra por encima del borde de absorción de energía del yodo. Como resultado se obtiene una imagen de baja energía (LE) y una imagen de alta energía (HE) que a partir de su relación contienen información de la distribución del yodo en la mama. La imagen de baja energía equivale a una imagen de mamografía estándar y la imagen de alta energía aporta información sobre la captación de medio de contraste [24].

La combinación matemática de las imágenes LE y HE permite obtener una nueva imagen donde se realiza la presencia de captación del medio de contraste en las lesiones internas de la mama. Esta técnica permite visualizar procesos de angiogénesis que pueden ser indicadores de la malignidad en una lesión [25]. La Figura 2.2 muestra un ejemplo de las imágenes de baja energía, alta energía y la imagen combinada CEDM con una lesión realizada.

Lewin et al. [26] reportaron el primer estudio clínico sobre la CEDM en 2003. Aunque el equipo de mamografía no era un sistema comercial equipado para adquisiciones de energía dual, se reportaron excelentes resultados en la detección del cáncer de mama en 13 pacientes utilizando un método manual de adquisición de imágenes de dos energías. Utilizando mejoras en el proceso de sustracción de las imágenes CEDM, es posible realizar en mayor medida el contraste provocado por la captación de yodo en una lesión; se ha reportado que la optimización de la técnica temporal de CEDM que permite la visualización de objetos que contienen medio de contraste (yodo) [27,28].

También, se ha encontrado que usar la técnica con energía dual brindaba una mayor precisión diagnóstica que la mamografía sola y la mamografía más ultrasonido [29] o que incluso puede proponerse como un estudio complementario a la mamografía de tamizaje [30]. En 2014 [31],

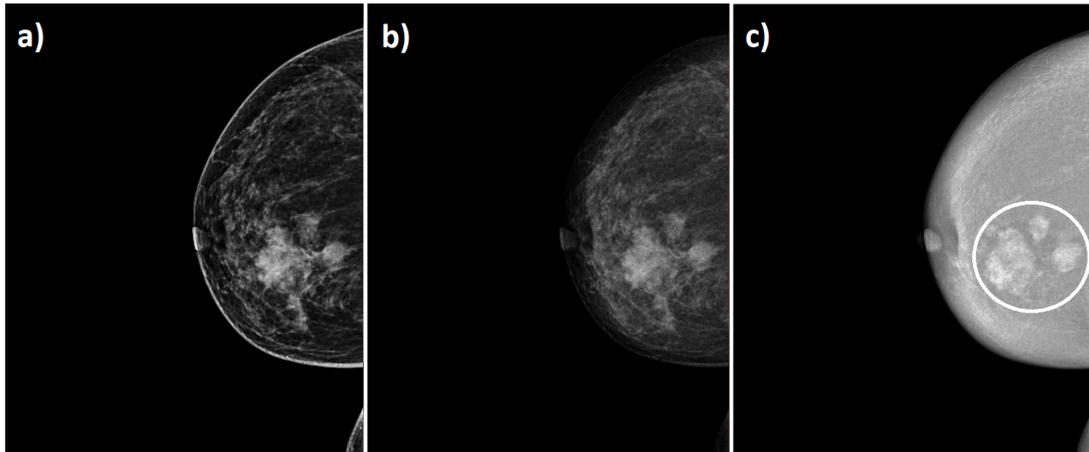


Figura 2.2: Técnica CEDM. A) Mamografía de baja energía. B) Mamografía de alta energía. C) Imagen combinada CEDM con realces en la captación de medio de contraste (indicados por el círculo).

se evaluó la eficacia de CEDM en mamas con mayor densidad glandular y se demostró que proveía un mejor diagnóstico de cáncer en comparación con la mamografía sola.

Utilizando las imágenes de energía dual, se ha logrado estimar cuantitativamente el grosor de placas de aluminio (que se asemeja radiológicamente a la atenuación de las calcificaciones) y placas de polimetil-metacrilato (que se asemeja a la atenuación de tejido blando) [11]. Esta cuantificación de dos materiales se logra a través de la técnica de calibración de mapeo inverso con funciones no lineales y estructuras de calibración con grosores de materiales conocidos.

Las aproximaciones con energía dual también permiten obtener información volumétrica de la distribución del tejido glandular dentro de la mama. Para esto, es necesario calibrar inicialmente los sistemas de imágenes utilizando maniqués de materiales tejido-equivalentes y aplicando a las variaciones propias de las imágenes clínicas de la mama. Recientemente, se han reportado estudios que utilizan este formalismo de separación de dos materiales para estimar los grosores de tejido glandular y tejido adiposo dentro de la mama para posteriormente cuantificar la densidad glandular [12].

2.3 Mamografía de energía dual para el cálculo de densidad glandular mamaria

Para medir VBD, el método basado en energía dual requiere del uso de una imagen de la mama obtenida con rayos x con dos espectros de energía distintos para obtener de la imagen procesada mediciones del grosor del tejido adiposo y del glandular. Conociendo el grosor total de la mama y el grosor del tejido denso, se consigue cuantificar la densidad glandular. Sin embargo, la presencia de efectos no lineales impide el uso de la sustracción lineal para generar imágenes cuantitativas precisas [32]. Según Kappadath et al [33], una función lineal no logra modelar ni el grosor ni la relación glandular. Por esta razón, se eligen funciones inversas no lineales para recuperar los valores de grosor del material a partir de las señales de registro de imágenes medidas. Se ha encontrado que una función racional de 8 parámetros produce los mejores resultados en la calibración de las superficies [34].

$$T = \frac{a_0 + a_1x + a_2y + a_3x^2 + a_4xy + a_5y^2}{\sqrt{1 + b_1x + b_2y}}$$

T representa el grosor del material, el cual se ajusta a los valores de píxel de las señales de baja y alta energía, respectivamente, y los coeficientes de la ecuación se encuentran resolviendo el problema no-lineal de mínimos cuadrados (Levenberg-Marquardt) [35]. Para obtener el ajuste de la función anterior, es necesario el uso de un maniquí de material tejido-equivalente glandular y adiposo. Creando un arreglo con diferentes placas de ambos materiales se obtiene una distribución de diferentes densidades glandulares que se usan como datos de entrada para el ajuste.

En 2010 [11] se aplicó una técnica de calibración de energía dual para la descomponer un arreglo de materiales de tejido adiposo y glandular utilizando energías de adquisición para imágenes de 28 kV y 49 kV.

Un estudio realizado previamente en nuestro grupo de investigación por Pacheco [12] con la técnica de energía dual en comparación con imágenes volumétricas RM, desarrolló un método para medir volúmenes de tejido glandular y adiposo. Pacheco desarrolló una calibración basada en combinaciones de PMMA y aluminio para posteriormente diseñar un formalismo de descomposición en tejido glandular y adiposo. Se realizó un proceso de segmentación que limitaba el área de análisis dentro de la mama para excluir los bordes de la mama y se aplicó una corrección de las imágenes debido a la no-uniformidad de la radiación sobre el detector. Logró aplicar su formalismo de descomposición en dos materiales a 14 imágenes clínicas del Instituto de Cancerología de la Ciudad de México. Las imágenes fueron adquiridas en las mamas contralaterales a las mamas con lesión de 5 a 6 minutos después de la inyección de un medio de contraste. Para aplicar su formalismo, Pacheco consideró que la presencia del medio de contraste en las mamas analizadas podía ser ignorado. La Figura 2.3 muestra el proceso de cuantificación del grosor de tejido glandular, tejido adiposo y el mapa de porcentaje de glandularidad.

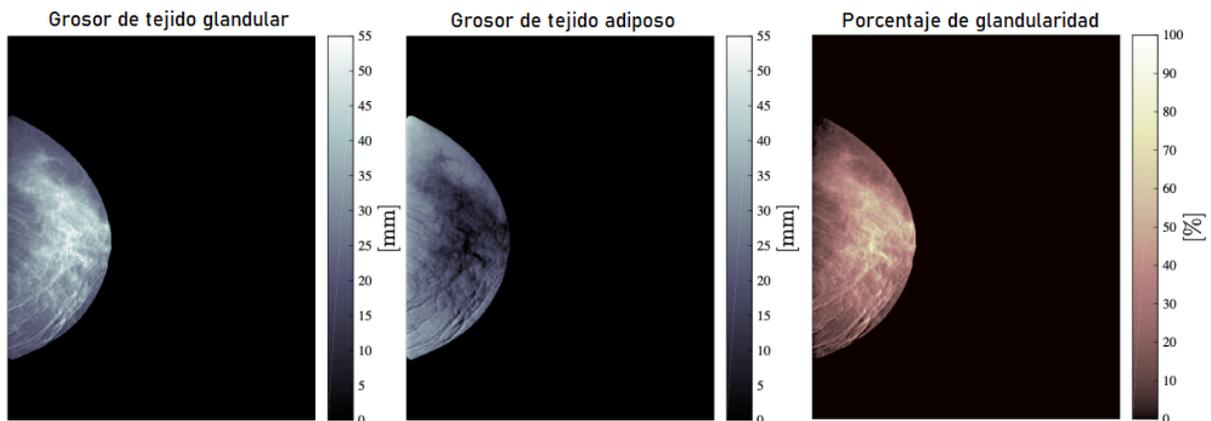


Figura 2.3: Mapas generados con el formalismo de descomposición en dos materiales de Pacheco. Imagen adaptada de [12].

Se encontró un buen acuerdo entre las medidas volumétricas obtenidas con la técnica DEDM y las medidas obtenidas con RM. Particularmente, los cálculos de VBD en imágenes DEDM fueron mayores que los medidos en las imágenes de RM debido a una subestimación en el

cálculo del volumen total. Por razones del protocolo de investigación, las imágenes clínicas utilizadas contenían remanentes de un medio de contraste yodado, presentando una limitante del método ya que la contribución del yodo en las mamas analizadas no fue considerada durante el cálculo de VBD.

Dado que las imágenes clínicas CEDM utilizadas en el desarrollo del presente trabajo fueron adquiridas después de la inyección del medio de contraste como parte de un protocolo clínico estandarizado, posiblemente existe presencia de yodo en la mama analizada. La presencia de yodo durante el cálculo de la densidad glandular volumétrica deben considerarse, y un camino para esto es plantear el problema como una descomposición.

2.4 Formalismo de descomposición de imágenes CEDM en tres materiales

En 2010, Laidevant et al [36] aplicaron un formalismo de descomposición en tres materiales, para identificar la concentración de proteínas, el grosor del material lipídico y acuoso en imágenes mamográficas a partir de calibraciones con un maniquí. Estos resultados son precursores para desarrollar un método que permita distinguir los componentes anormales, musculares, grasos y glandulares en imágenes clínicas de la glándula mamaria.

En 2017, Pavia et al. [37] extendieron el método de cuantificación en tres materiales para ser utilizado en la cuantificación de la densidad glandular y la concentración de yodo en la mama. Utilizaron un arreglo de calibración con tres materiales: agua, PMMA y yodo. Los grosores de agua y PMMA variaron entre 0 y 50 mm, mientras que los grosores de yodo se establecieron en concentraciones de 0, 3.0, 6.0 y 10.0 mg ml⁻¹. Los resultados de estas simulaciones utilizando una descomposición con un polinomio de segundo orden se ilustran en la Figura 2.4.

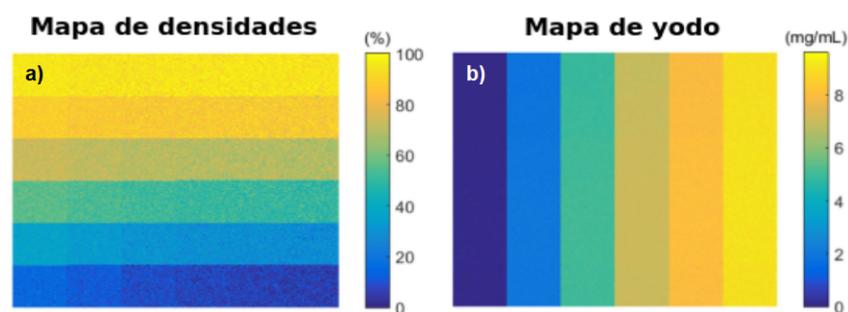


Figura 2.4: Mapas de descomposición de a) densidad y b) yodo obtenidos con un ajuste polinomial de segundo orden. Obtenido y adaptado de [37].

Una investigación realizada por Pacheco et. al., reportó el desarrollo de un proceso de sustracción de mamografías contrastadas de energía dual para la cuantificación de concentraciones de yodo en maniquíes antropomórficos simulados [38]. El método consistió en una resta ponderada que permite eliminar las señales debidas al tejido adiposo y glandular, resaltando la señal debida a la concentración de yodo. Lograron obtener mapas cuantitativos de la concentración de yodo presentes en las imágenes antropomórficas simuladas de CEDM. Este trabajo indicó la posibilidad de obtener una cuantificación de la concentración de yodo y VBD en imágenes clínicas de CEDM.

Capítulo 3

Métodos y materiales

3.1 Formalismo de descomposición en imágenes DEDM en dos materiales

Considere el arreglo de materiales de la Figura 3.1, iluminado por un haz monoenergético de rayos X con energía E y un grosor total T compuesto por dos materiales homogéneos con grosores t_a (adiposo) y t_g (glandular), respectivamente. La señal logarítmica A de la Ecuación 3.1.1 se define como el logaritmo natural del cociente de los fotones atenuados al atravesar el material I , y los fotones incidentes sobre el detector I_0 :

$$A = \ln \left(\frac{I}{I_0} \right) = \sum \mu_i t_i, \quad (3.1.1)$$

donde μ corresponde al coeficiente de atenuación lineal e i está asociado a los diferentes materiales que componen al objeto. En nuestro caso, los dos materiales son el tejido adiposo (a) y glandular (g).

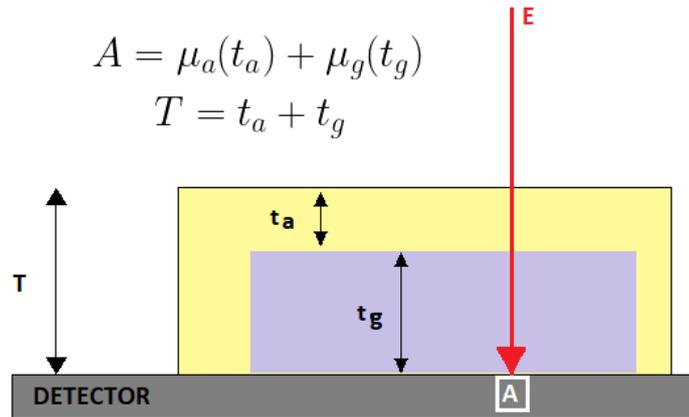


Figura 3.1: Haz monoenergético de rayos X de energía E que atraviesa materiales homogéneos diferentes de grosores t_a , y t_g , correspondientes a tejido adiposo y glandular.

Para realizar una descomposición de la señal con base en dos materiales, para el caso monoenergético, la señal medida en cada píxel está expresada por la Ecuación 3.1.2 [34]:

$$\begin{bmatrix} \mu_{a,LE} & \mu_{g,LE} \\ \mu_{a,HE} & \mu_{g,HE} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} t_a \\ t_g \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_{LE} \\ A_{HE} \end{bmatrix}, \quad (3.1.2)$$

donde \mathbf{A}_{LE} y \mathbf{A}_{HE} son medidas de transmisión de los fotones al atravesar los grosores de tejido t_g (glandular) y t_a (adiposo) para haces de baja (LE) y alta (HE) energía (es decir, la señal generada en el detector).

Invirtiendo la Ecuación 3.1.1 se logra resolver t_a y t_g a partir de los valores de intensidad \mathbf{A} . Sin embargo, sabemos que para un tubo de rayos X la radiación tiene un espectro polienergético, por lo que la ecuación anterior se vuelve no lineal y no existe una solución exacta. La técnica de mapeo inverso es una solución ampliamente utilizada para la resolución de este problema. Consiste en calibrar funciones no lineales con los valores de atenuación para grosores conocidos de material.

El proceso de calibración ajusta los valores de píxel de las señales de baja y alta energía a una ecuación no lineal donde los coeficientes se encuentran resolviendo un problema de mínimos cuadrados (Levenberg-Marquardt) [35]. Para obtener el ajuste de la función no lineal, es necesario el uso de un maniquí de materiales tejido-equivalentes glandular y adiposo. El maniquí está compuesto por diferentes combinaciones de grosores de materiales equivalentes a tejido adiposo y glandular, creando una distribución de diferentes regiones con proporciones glandulares distintas. La Figura 3.2 presenta el arreglo de grosores glandular/adiposo para la calibración de un método de descomposición en dos materiales.

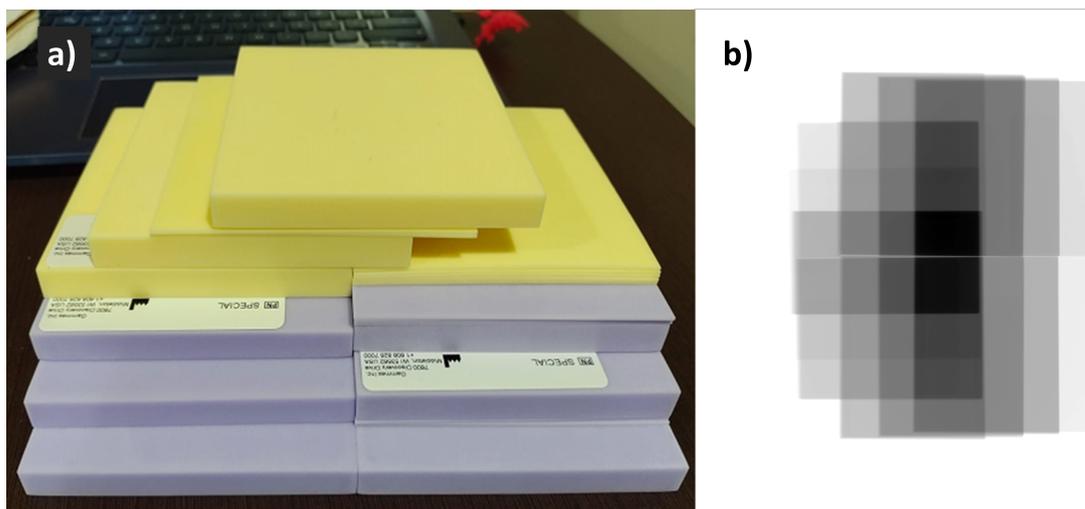


Figura 3.2: a) Arreglo de calibración para el formalismo de dos materiales. b) Ejemplo de 39 regiones del arreglo de calibración con combinaciones de materiales tejido-equivalentes adiposo y glandular de la marca GAMMEX.

Para calcular el grosor de los tejidos adiposo y glandular, se aplican las ecuaciones no-lineales a las imágenes clínicas de energía dual. Obteniendo dos mapas de grosores píxel a píxel de t_a y t_g , y considerando que el grosor total T es la suma de los grosores de ambos tejidos, el volumen total V_T de la mama y el volumen glandular V_G , pueden calcularse considerando el área de cada píxel (Ecuación 3.1.3).

$$V = \sum_{i,j} t(i,j) dA, \quad (3.1.3)$$

donde V es el volumen del tejido, t es el valor de grosor de tejido de cada píxel (i,j) y dA es el área del píxel. Finalmente, utilizando la Ecuación 2.2.1 se calcula VBD.

3.2 Formalismo de descomposición de imágenes CEDM en tres materiales

Considere el arreglo de materiales de la Figura 3.3, con un haz de rayos X monoenergético de energía E y un grosor total T compuesto por tres materiales homogéneos con grosores t_a , t_g y t_y , respectivamente. El grosor total del material atenuador se define como:

$$T = \sum_{i=1}^{i=3} t_i = t_a + t_g + t_y,$$

donde t_a y t_g son los grosores de los tejidos adiposo y glandular, y t_y es el grosor del yodo.

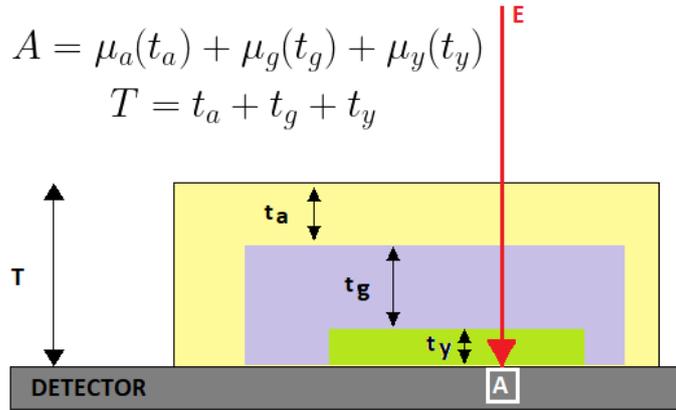


Figura 3.3: Haz monoenergético de rayos X de energía E que atraviesa tres grosores de materiales homogéneos t_a , t_g y t_y , correspondientes a tejido adiposo, glandular y yodo, respectivamente.

En el caso monoenergético, para realizar una descomposición con base en tres materiales que permita la cuantificación de tejido glandular, adiposo y yodo, las señales medidas en cada píxel están expresadas por la Ecuación 3.2.1 [37]:

$$\begin{bmatrix} \mu_{g,E_1} & \mu_{a,E_1} & \mu_{y,E_1} \\ \mu_{g,E_2} & \mu_{a,E_2} & \mu_{y,E_2} \\ \mu_{g,E_3} & \mu_{a,E_3} & \mu_{y,E_3} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} t_g \\ t_a \\ t_y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_{E_1} \\ A_{E_2} \\ A_{E_3} \end{bmatrix} \quad (3.2.1)$$

donde \mathbf{A} es la transmisión de la radiación (la señal generada en el detector) al atravesar los grosores de materiales t_g , t_a y t_y con los coeficientes de atenuación lineal μ del material para las energías E_1 , E_2 , E_3 , respectivamente.

Ya que el objetivo es cuantificar tres materiales, de acuerdo con la Ecuación 3.2.1, se requerirán al menos tres haces con diferente energía para resolver el sistema de ecuaciones. Mediante adquisición de imágenes de un arreglo de distribuciones de tejido adiposo, glandular y concentraciones de yodo conocidas, así como la medición de los valores de píxel en las imágenes con tres haces poli energéticos de rayos-x, se obtienen superficies de calibración para t_i utilizando modelos de ajuste polinomial de segundo orden, como la Ecuación 3.2.2.

$$t_i = a_{1,i} + a_{2,i}A_1 + a_{3,i}A_2 + a_{4,i}A_3 + a_{5,i}A_1^2 + a_{6,i}A_2^2 + a_{7,i}A_3^2 + a_{8,i}A_1A_2 + a_{9,i}A_1A_3 + a_{10,i}A_2A_3 \quad (3.2.2)$$

El problema anterior puede simplificarse para adaptarse a un esquema de dos energías [36]. Debido a que en el caso realista de la mamografía contrastada t_y es mucho menor que el resto (del orden de micrómetros), la primera simplificación es suponer que el grosor total T es la suma de t_g y t_a (en centímetros). Aunque el grosor de yodo (t_y) sea del orden de micrómetros, el coeficiente de atenuación del yodo es mucho mayor que para tejidos blandos por lo cual aún debe considerarse en el modelo de atenuación de tres materiales. La Figura 3.4 muestra que el sistema sigue siendo el mismo, pero analizando la presencia del yodo como una concentración Θ_y .

$$\Theta_y = t_y \rho_y \quad (3.2.3)$$

donde ρ_y es la densidad del yodo y, $t_y \rho_y$ es el grosor másico del yodo al que nombraremos, por simplificación, como la concentración de yodo en mg cm^{-2} .

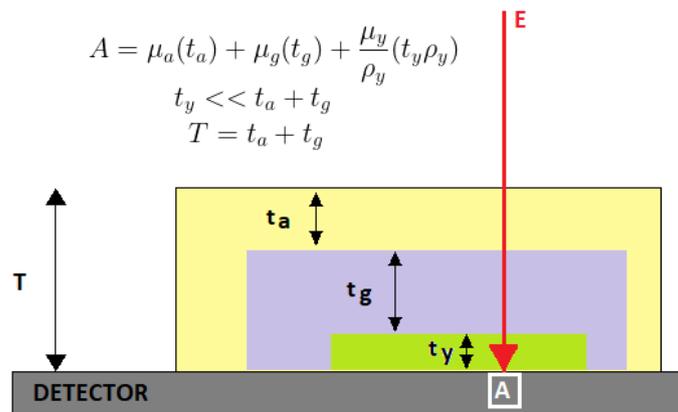


Figura 3.4: Haz monoenergético de rayos X de energía E que atraviesa tres grosores de materiales homogéneos. En esta figura se considera el grosor del yodo como una concentración.

Las siguientes ecuaciones relacionan las señales (logarítmicas) A en el detector con los grosores de materiales t_i utilizando haces de rayos X monoenergéticos de baja energía (LE) y alta energía (HE) con sus respectivos coeficientes de atenuación lineal μ .

$$\begin{aligned} A_{LE} &= \mu_{g,LE} t_g + \frac{\mu_{y,LE}}{\rho_y} t_y \rho_y + \mu_{a,LE} t_a, \\ A_{HE} &= \mu_{g,HE} t_g + \frac{\mu_{y,HE}}{\rho_y} t_y \rho_y + \mu_{a,HE} t_a \end{aligned} \quad (3.2.4)$$

Para resolver este sistema de dos ecuaciones y tres incógnitas, es necesaria la adición de una tercera ecuación, y se propone la estimación del grosor total del objeto ($T=t_a+t_g$) según lo reportado en estudios anteriores [36]. Reescribiendo el sistema de ecuaciones 3.2.1 se obtiene

$$\begin{bmatrix} \mu_{g,LE} & \mu_{y,LE}/\rho_y & \mu_{a,LE} \\ \mu_{g,HE} & \mu_{y,HE}/\rho_y & \mu_{a,HE} \\ 1 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} t_g \\ t_y \rho_y \\ t_a \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_{LE} \\ A_{HE} \\ T \end{bmatrix} \quad (3.2.5)$$

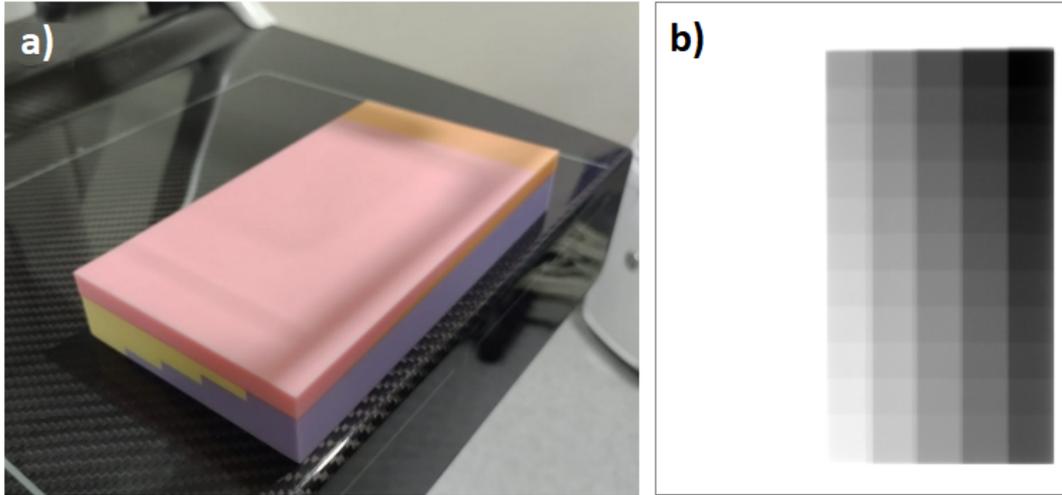


Figura 3.5: A) Maniquí de calibración "Mammo CESM" de la marca GAMMEX usado para calibrar y aplicar el formalismo de tres materiales. B) Imagen del maniquí con combinaciones de material tejido-equivalente adiposo, glandular y concentración de yodo.

Como se mencionó anteriormente, la radiación de un tubo de rayos x tiene un espectro polienergético, por lo que la Ecuación 3.2.5 se vuelve no lineal y no existe una solución exacta. Mediante la adquisición de imágenes de un arreglo de materiales conocidos se extraen los valores de píxel en las imágenes HE y LE (Figura 3.5), se mide el grosor total T , y se realiza la técnica de mapeo inverso con un ajuste polinomial de primer orden de las Ecuaciones 3.2.6.

$$\begin{aligned} t_g &= a_g + b_g A_{HE} + c_g A_{LE} + d_g T + e_g A_{HE} T + f_g A_{LE} T \\ \Theta_y &= a_y + b_y A_{HE} + c_y A_{LE} + d_y T + e_y A_{HE} T + f_y A_{LE} T \end{aligned} \quad (3.2.6)$$

Donde t_g y Θ_y representan el grosor de tejido glandular y la concentración de yodo, T es el grosor total, A_{LE} y A_{HE} son los valores de las señales de las imágenes de baja y alta energía, y $\{a, b, c, d, e, f\}$ son los coeficientes encontrados al ajustar a través de mínimos cuadrados. La solución para t_a puede obtenerse aplicando un ajuste de la ecuación usada para t_g o utilizar la resta de el espesor total T menos el espesor de t_g . Por fines de este trabajo únicamente nos interesa el cálculo de t_g y el grosor t_a no es calculado.

Finalmente, el problema de descomponer en tres materiales con dos energías se logra resolver con la solución de la Ecuación 3.2.6. Utilizando la Ecuación 3.1.3 se calcula el volumen total del objeto V_T y el volumen glandular V_G para posteriormente con la Ecuación 2.2.1 calcular VBD.

3.3 Adquisición de las imágenes CEDM

Las imágenes de pacientes y de calibración se adquirieron con el mastógrafo digital Amulet Innovality (FUJIFILM) con número de serie 46720116. Este equipo posee un tubo de rayos X con ánodo de tungsteno (W), filtro interno de 50 μm de rodio (Rh) para modalidad 2D, aluminio (Al) de 700 μm para tomosíntesis, y cobre (Cu) utilizado para realizar adquisiciones con la técnica CEDM. Los filtros internos se encuentran dentro del equipo y se colocan automáticamente cuando se utilizan.

El equipo utiliza una relación logarítmica entre la cantidad de radiación detectada para la formación de la imagen y el valor de píxel. El detector está compuesto de un arreglo hexagonal de detectores planos de conversión directa de selenio amorfo (a-Se). El acceso al equipo de mamografía fue proporcionado por el Departamento de Radiodiagnóstico del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) de la Ciudad de México.

El Control Automático de Exposición (CAE) del mastógrafo gestiona las dos principales variables radiológicas de la adquisición de la imagen: la tensión (kV) y la carga (mAs). El kV del mastógrafo define la energía máxima del haz de fotones incidente en la glándula mamaria y se relaciona con la penetrabilidad del haz de radiación en la mama. El mAs se relaciona con la intensidad de la señal que se requiere en el detector para adquirir una buena imagen. El sistema CAE elige los valores de kV y mAs para obtener una imagen de calidad óptima, dependiendo del grosor y la composición de la mama. El CAE se ajusta automáticamente a partir de una prueba rápida de exposición que permite determinar la penetrabilidad de los haces de fotones incidiendo en la mama.

Las imágenes clínicas de este estudio fueron adquiridas usando el CAE del equipo. Los intervalos de los parámetros de adquisición para imágenes clínicas se presentan en la Tabla 3.1.

Técnica	kV	mAs	Filtro
LE	26-31	47-232	Rh
HE	45	16-44	Cu

Tabla 3.1: Parámetros de adquisición de las imágenes clínicas CEDM.

Las imágenes de calibración para el método de mapeo inverso se adquirieron utilizando el modo "MANUAL" del equipo, el cual permite escoger el filtro añadido, el kV y el mAs de cada adquisición. El procedimiento de calibración se realizó para valores de kV en el intervalo de 26 kV a 31 kV para abarcar todo el intervalo de adquisiciones de la Tabla 3.1.

Las imágenes fueron adquiridas usando proyecciones 2D y se exportaron en formato estándar de Imagenología Digital y Comunicaciones en Medicina (DICOM, por sus siglas en inglés) "for processing" ("crudas" o "raw") con un tamaño de 4728 x 5928 píxeles de 50 μm por lado, con profundidad de 32 bits. Posteriormente, todas las adquisiciones se exportaron como archivos de imagen de texto (.txt) para su procesamiento con MATLAB.

3.4 Calibración

Mediante la adquisición de imágenes de un maniquí con diferentes combinaciones de grosores de los tres materiales tejido-equivalentes que componen la mama (tejido adiposo, glandular y

yodo) y el conocimiento del grosor nominal total del arreglo de materiales, es posible obtener superficies de calibración que asocian el valor de píxel de las imágenes con el grosor individual de cada uno de los tres elementos (Ecuaciones 3.2.6). En esta sección se presenta el proceso de calibración para el formalismo de descomposición en tres materiales desarrollado en este trabajo de tesis.

3.4.1 Arreglo experimental en la calibración con maniqués

Los materiales tejido-equivalentes se definen como aquellos materiales que, utilizados en equipos de radiografía, simulan el tejido humano para un intervalo de energía de rayos X determinados. Estos materiales son especialmente diseñados para absorber y dispersar la radiación en la misma medida que los tejidos reales. El arreglo experimental para la calibración del formalismo de descomposición de las Ecuaciones 3.2.6 consistió en obtener imágenes de maniqués con forma de paralelepípedo compuestos por placas planas de material tejido-equivalente adiposo, glandular [39] y una placa de contraste con yodo.

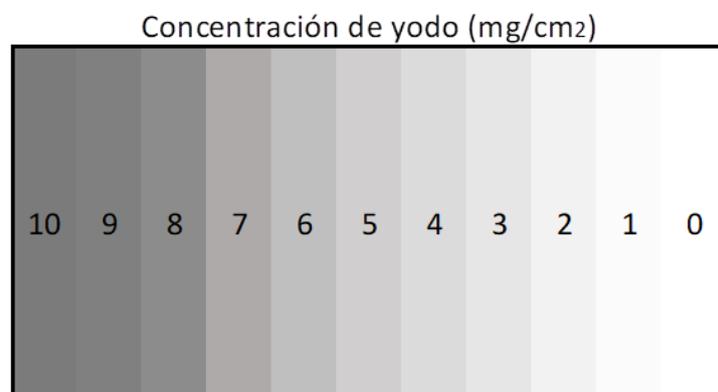


Figura 3.6: Mapa de concentraciones de yodo en la placa de contraste del maniqué Mammo CESH 100320 de GAMMEX.

Las placas tejido-equivalente adiposo y glandular de la marca GAMMEX tienen 0.1 y 1 cm de grosor y un tamaño de 10x10 cm. Los materiales GAMMEX utilizados para la calibración se asemejan con las composiciones exploradas por Hammerstein et al. [39] para el tejido mamario.

La placa de concentraciones de yodo (Mammo CESH Phantom 100320, GAMMEX) de la Figura 3.6 con dimensiones de 10 x 18 x 1 cm, incluye material equivalente a tejido mamario con 50% de glandularidad en pasos de 0 - 10 mg cm⁻². El bloque se encuentra dividido en 11 regiones con concentraciones de yodo (10 mg cm⁻² - 0 mg cm⁻²), las diferentes concentraciones varían a lo largo de su eje mayor. Típicamente, las concentraciones de yodo acumuladas en la mama durante un estudio con medio de contraste son entre 5 y 0.3 mg cm⁻² [40,41], por lo que la calibración utilizó el intervalo de concentraciones de 0 mg cm⁻² a 5 mg cm⁻² del maniqué .

La Figura 3.7 presenta el arreglo experimental para la calibración del formalismo de descomposición. La configuración del arreglo consta de 31 puntos para la calibración: 30 combinaciones de material equivalente a tejido adiposo, glandular y yodo (5 mg cm⁻² - 0 mg cm⁻²), y la señal de fondo sin ningún material (no se presenta en la Figura 3.7).

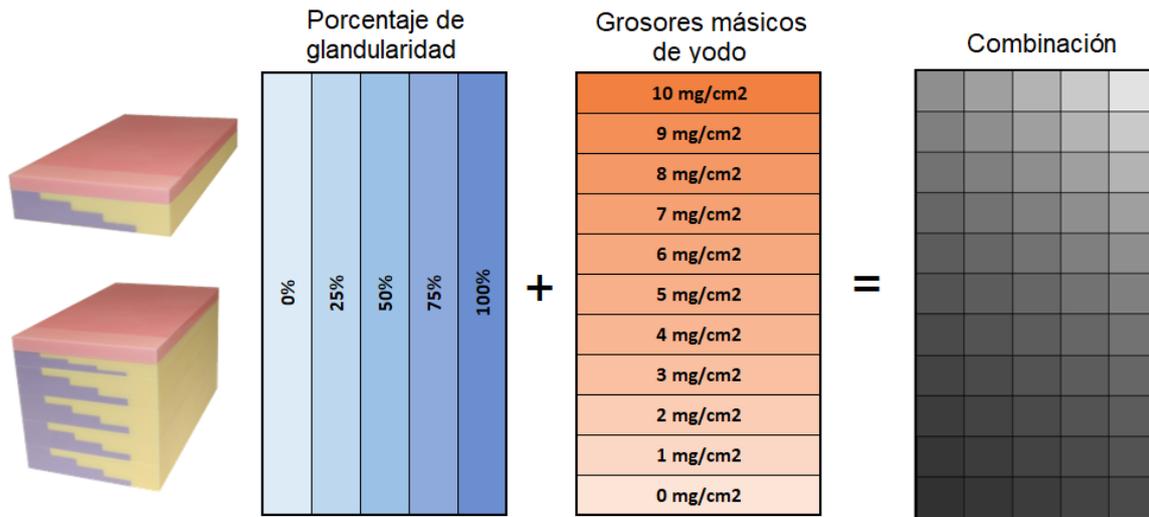


Figura 3.7: Esquema del arreglo de materiales para la calibración del método. Se incluye una imagen del maniquí GAMMEX con grosor modulable de 3 y 8 cm, el modulo amarillo/morado es de glandularidad. La placa rosa superior es la que contiene el yodo mezclado con plástico equivalente 50/50 de tejido glandular. La combinación del modulo glandular y el de yodo dan como resultado 55 regiones de atenuación.

Las adquisiciones de las imágenes de calibración se realizaron centrando la región de calibración del arreglo experimental sobre el detector en la posición más próxima a la pared torácica. Se realizó primero la adquisición con el haz LE (con filtro interno de Rh) y después se colocó el filtro de Cu (interno) para adquirir las imágenes con el haz de HE.

Las adquisiciones se realizaron con el equipo en modo MANUAL, donde el control automático de exposición se encuentra desactivado, y el operador del equipo elige los parámetros de adquisición. Las imágenes fueron adquiridas usando proyecciones 2D. Se exportaron en formato DICOM “for processing” con un tamaño de 4728 x 5928 píxeles de 50 µm de lado, con profundidad de 32 bits.

Los parámetros de adquisición de las imágenes de calibración se eligieron para cubrir el intervalo de los parámetros utilizados en las adquisiciones de imágenes clínicas y se presentan en la Tabla 3.2.

kV	Filtro	mAs	Grosores totales
26	Rh	123 mAs	20 mm, 30 mm
27	Rh	109 mAs	30 mm, 40 mm
28	Rh	109 mAs	30 mm - 50 mm
29	Rh	109 mAs	30 mm - 60 mm
30	Rh	158 mAs	60 mm, 80 mm
31	Rh	109 mAs	70 mm, 80 mm
45	Cu	28 mAs	20 mm - 80 mm

Tabla 3.2: Parámetros de adquisición de las imágenes de calibración usando el maniquí GAMMEX.

Para aplicar correctamente las técnicas de descomposición a las imágenes de la mama, que

está compuesta por dos materiales que atenúan los rayos X de forma similar (glandular y adiposo), se requiere una calibración precisa. Cuando se utiliza un maniquí de calibración, todos sus elementos deben estar correctamente expuestos a la radiación primaria y dispersa que se generará en el objeto de estudio. En particular, en estudios anteriores se ha sugerido la adición de un material de revestimiento en los bordes del maniquí ("cladding" en inglés) [42]. El revestimiento ayuda a preservar las condiciones de la radiación dispersa en todas las posiciones de los elementos del maniquí [43]. Se colocó un revestimiento de 1 cm de PMMA alrededor del maniquí durante la adquisición de las imágenes de calibración. La Figura 3.9 muestra el revestimiento en los bordes del maniquí.

3.4.2 Superficies de calibración

Con la finalidad de reducir los tiempos de cálculo y el ruido en las imágenes, se realizó un proceso de submuestreo en cada imagen. El proceso consistió en un filtro tipo gaussiano para el suavizado de la imagen y un muestreo que permite reducir el tamaño lineal de las imágenes. Basado en un análisis preliminar del efecto del submuestreo, se consideró que una disminución en un factor de 4 en las dimensiones lineales de las imágenes era suficiente para reducir el tiempo de cálculo. El proceso fue implementado mediante el software ImageJ con la función "Downsample". El tamaño de las imágenes pasó a ser 1182 x 1482 píxeles con 32 bits de profundidad.

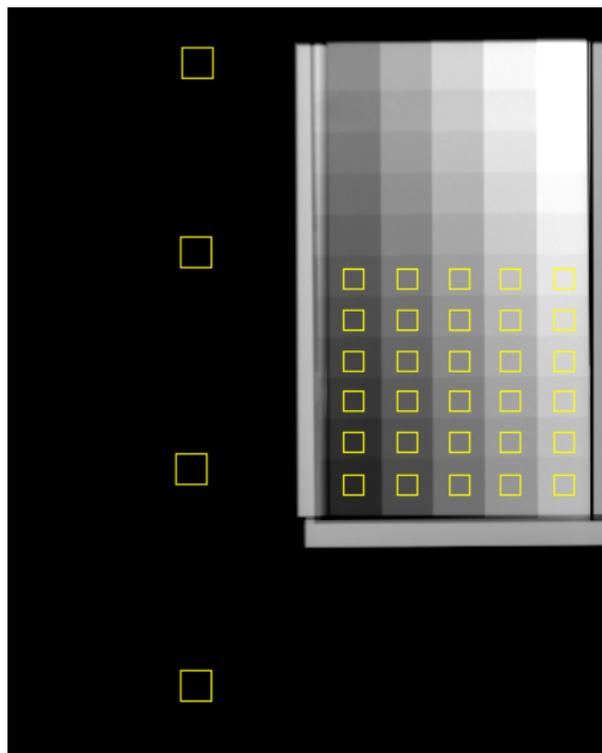


Figura 3.8: Definición de ROIs de 40x40 píxeles utilizando el software ImageJ, cada ROI dentro y fuera del maniquí mide 0.8 x 0.8 cm . Se pueden observar placas de 1 cm de ancho en 3 bordes del maniquí.

Una vez que las imágenes de calibración fueron submuestreadas, se midieron los valores medios de píxel (PV, por sus siglas en inglés) para cada una de las regiones combinadas de la Figura 3.7 utilizando ROIs cuadradas de 40x40 píxeles, como las presentadas en la Figura 3.8. Para

asegurar que las ROIs fueran colocadas en la misma posición en las imágenes LE y HE, las posiciones se registraron en un gestor de ROIs de ImageJ y se ejecutaron las mismas posiciones de ROIs sobre la imágenes.

Los valores de A_{LE} y A_{HE} se normalizaron por el valor del fondo de la imagen PV_{fondo} . Esta señal de fondo corresponde a la señal provocada por la radiación incidente en el detector cuando no existe un objeto que la atenúa. Eliminar la contribución de la señal del fondo en las señales utilizadas para la calibración permite aplicar la calibración a imágenes adquiridas con otros mAs, el proceso de normalización a otros mAs se explicará con mayor detalle en la siguiente sección.

$$\begin{aligned} A_{LE} &= P\bar{V}'_{LE,fondo} - PV'_{LE} \\ A_{HE} &= P\bar{V}'_{HE,fondo} - PV'_{HE}, \end{aligned} \quad (3.4.1)$$

donde $P\bar{V}'_{LE,fondo}$ y $P\bar{V}'_{HE,fondo}$ son los PV medidos en la región de la Figura 3.8 en la que no existe material atenuador, PV'_{LE} e PV'_{HE} son los PV medidos en las ROI's del maniquí para las imágenes de baja y alta energía, respectivamente.

Cada maniquí combinado de la figura 3.7 contiene 30 puntos de calibración en el intervalo de 6.25% a 93.75% de glandularidad y de 0 a 5 mg cm⁻² de concentración de yodo. La Figura 3.9 presenta los puntos de calibración de un maniquí de 3 cm de grosor total y una tabla que resume las distintas combinaciones de glandularidad y yodo para cada punto de la imagen. La Tabla 3.3 presenta los porcentajes de glandularidad que se encuentran en cada maniquí según su grosor total, estos valores se calcularon dividiendo el grosor de material glandular en cada ROI entre el grosor total y multiplicando por 100.

% de glandularidad en cada ROI	Grosor del maniquí GAMMEX						
	2 cm	3 cm	4 cm	5 cm	6 cm	7 cm	8 cm
ROI 1	25.00 %	16.67 %	12.50 %	10.00 %	8.33 %	7.14 %	6.25 %
ROI 2	37.50 %	33.33 %	31.25 %	30.00 %	29.17 %	28.67 %	28.12 %
ROI 3	50.00 %	50.00 %	50.00 %	50.00 %	50.00 %	50.00 %	50.00 %
ROI 4	62.50 %	66.67 %	68.75 %	70.00 %	70.83 %	71.43 %	71.87 %
ROI 5	75.00 %	83.33 %	87.50 %	90.00 %	91.67 %	92.85 %	93.75 %

Tabla 3.3: Porcentajes de glandularidad calculados para cada grosor total del arreglo de materiales del maniquí GAMMEX.

Posteriormente, los valores normalizados A_{LE} y A_{HE} de la Ecuación 3.4.1 se ajustaron a la función de 6 términos descrita en las Ecuaciones 3.2.6 utilizando un código llamado "Metodo-ABC" usando el software MATLAB.

3.4.3 Consideración del kV

El intervalo de kV del equipo Fujifilm para la adquisición de imágenes CEDM es de 26 a 36 kV para baja energía (W/Rh) y 45 kV fijo para alta energía (W/Cu). La calibración se realizó siguiendo el procedimiento de las Secciones 3.4.1 y 3.4.2 para los kV y mAs de LE y HE de la Tabla 3.2.

Se realizó el ajuste de las Ecuaciones 3.2.6 para los datos de calibración adquiridos con LE: 28 kV y HE: 45 kV, le llamaremos la calibración "28/45kV". El resultado de los 6 términos

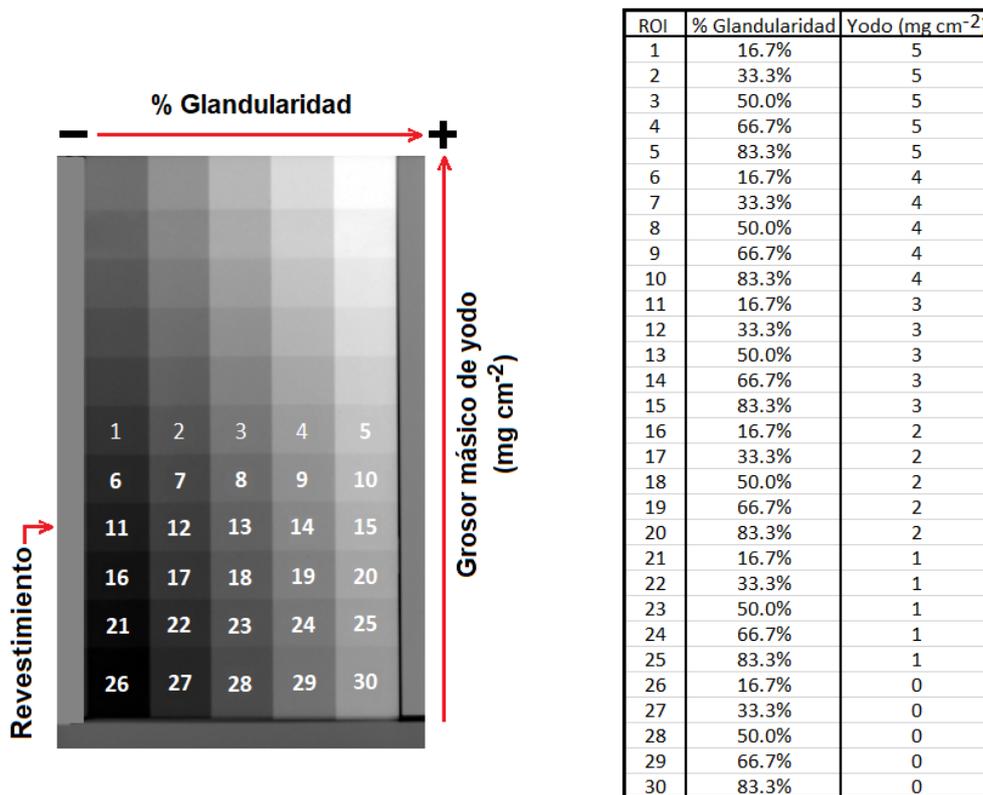


Figura 3.9: Imagen del maniquí GAMMEX de 3 cm de grosor total con las ROI's de calibración indicadas. Tabla de las distintas combinaciones de glandularidad y concentración de yodo para cada ROI del maniquí combinado.

de las ecuaciones para 28/45kV se utilizó como base para encontrar los parámetros de ajuste para otros valores de kV: 26/45kV, 27/45kV, 29/45kV, 30/45kV y 31/45kV.

3.4.4 Normalización con respecto del mAs

Debido a que se adquirieron imágenes de maniqués y de pacientes con distinta combinación de kV y mAs, se debe desarrollar un método que permita eliminar el aporte de la fluencia de rayos x incidentes (I_o en la Ecuación 3.1.1) determinado por el mAs. Esto permite utilizar una misma calibración con cierto kV y mAs para otras imágenes adquiridas con distinto mAs.

La información sobre la fluencia incidente está registrada en la señal llamada "de fondo" en la Sección 3.4.2. Eliminando esta contribución en las señales de calibración obtenemos valores de píxel que pueden compararse entre sí independientemente del mAs de adquisición. De esta forma, al eliminar el valor de fondo de dos imágenes de un mismo objeto adquiridas con un solo kV pero diferente mAs, las señales de ambas imágenes medidas dentro del objeto serán iguales. Por lo tanto, nuestro método experimental contempla normalizar cada imagen de interés por el valor de la señal en la ROI de fondo (ver Figura 3.8). El proceso de normalización está dado por la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned}
 I_{LE}(i, j) &= \bar{P}V_{LE, fondo} - PV_{LE}(i, j) \\
 I_{HE}(i, j) &= \bar{P}V_{HE, fondo} - PV_{HE}(i, j)
 \end{aligned}
 \tag{3.4.2}$$

donde $PV(i, j)$ es el valor de cada píxel de la imagen antes de la normalización, $\bar{P}V_{fondo}$ es el PV promedio medido en 4 puntos de la región de la imagen donde no existe material atenuador (fondo), y $I(i, j)$ es el valor normalizado de los píxeles de la imagen clínica.

En las imágenes LE al aumentar el mAs la señal del detector se satura en un valor constante de 14658 en la región del fondo. Este valor de saturación se relaciona con las limitaciones del sistema de adquisición que entrega un valor máximo independientemente del mAs de adquisición. El valor de fondo fijo en esas imágenes no representa la cantidad total de radiación incidente en el detector. Por esta razón, para realizar la normalización con respecto del mAs hacemos uso de la rigurosa relación lineal que se observa en otros casos para calcular $\bar{P}V_{LE,fondo}$ en las imágenes con saturación. Esta corrección se realizó ajustando los valores de $\bar{P}V_{LE,fondo}$ de las imágenes clínicas a una relación lineal con el logaritmo natural del mAs y extrapolando para los valores de $\bar{P}V_{LE,fondo}$ saturados. Se utilizó la siguiente ecuación:

$$\bar{P}V_{LE,fondo} = \alpha \ln(mAs) + \beta \quad (3.4.3)$$

donde α y β son parámetros ajustados y el mAs es obtenido del valor reportado en el encabezado DICOM para la imagen (0018,1152 Exposure). Para normalizar las imágenes HE, el procedimiento es sencillo ya que el valor de $\bar{P}V_{HE,fondo}$ no se satura.

3.4.5 Cuantificación de VBD y concentración de yodo en maniqués: repetibilidad y reproducibilidad

Las ecuaciones 3.2.6 se aplicaron a imágenes de maniqués tejido-equivalentes usando parámetros de adquisición diferentes de los de calibración. Se generaron los mapas de porcentaje glandular G y de concentración de yodo Θ_y . Se midieron los valores de píxel promedio dentro de cada región del arreglo de materiales y se realizaron comparaciones con las cantidades nominales. Para evaluar la exactitud del método se utilizó el Error Cuadrático Medio (RMSE, por sus siglas en inglés) que se define en la siguiente ecuación:

$$RMSE = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(x'_i - x_i)^2}{n}}, \quad (3.4.4)$$

donde x'_i es el valor nominal, x_i es valor medido, y n es la cantidad total de puntos de comparación.

La exactitud se evaluó midiendo la repetibilidad y reproducibilidad de las cuantificaciones. Repetibilidad es la magnitud de un error del mesurando bajo unas mismas condiciones de medición [44]. Se realizaron tres adquisiciones de un mismo maniquí bajo el mismo proceso de medición, en el mismo sistema, mismo operador y en intervalos cortos de medición. La repetibilidad se evaluó con respecto del valor de píxel obtenido en las diferentes adquisiciones realizadas con un intervalo de 15 días entre adquisiciones.

Reproducibilidad es la capacidad de obtener el mismo mesurando cuando se realiza una medición en el mismo equipo pero bajo distintas condiciones experimentales [44]. La reproducibilidad se evaluó usando diferentes posiciones del objeto sobre el detector: posición de referencia usada durante la calibración, posición de reflexión, y posición con rotación de 5 y 90 grados. Adicionalmente, se cuantificó el porcentaje de glandularidad para diferentes maniqués

tejido-equivalentes variando el grosor, la composición del material tejido-equivalente, y los parámetros de adquisición.

3.5 Imágenes clínicas

Este protocolo de adquisición incluye estudios CEDM obtenidos de 14 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama. Las imágenes clínicas se obtuvieron como parte de un proyecto de investigación clínico realizado en el INCan entre 2020 a 2022, aprobado por el Comité de Ética en Investigación, CONBIOÉTICA-09CEI002-20160413. Los estudios incluyen la inyección intravenosa de un medio de contraste, primero se adquieren la proyección craneocaudal de la mama con lesión (LCC para la mama izquierda y RCC para la derecha) y posteriormente la proyección oblicua mediolateral (LMLO para la izquierda y RMLO para la derecha). Este proceso se repite para la mama contralateral. Cada estudio contiene 8 imágenes para proyecciones de alta y baja energía obtenidos en el equipo Amulet Innovality de Fujifilm.

Las pacientes con tratamiento de quimioterapia neoadyuvante participan voluntariamente en el protocolo para evaluar la respuesta al tratamiento de la terapia. El proyecto estudia la utilidad de las imágenes CEDM con yodo para evaluar la respuesta de las lesiones al tratamiento neoadyuvante. La investigadora titular del proyecto es la Dra. Yolanda Villaseñor Navarro.

Un diagrama del proceso se observa en la Figura 3.10. La paciente primero se realizó un estudio de mamografía digital de diagnóstico (MG) en las 4 proyecciones (LCC, LMLO, RCC, RMLO) en el equipo Fujifilm. Esta imagen se adquirió con el CAE del equipo y las 4 imágenes adquiridas se guardaron en un formato de 12 bits para ser introducidas al software comercial de Volpara, que calcula VBD a partir de una imagen mastográfica (sin medio de contraste). Posteriormente, se realizó el estudio CEDM en dos tiempos, antes de entrar al tratamiento de quimioterapia y al finalizarlo. Ambos estudios implicaron la inyección venosa de medio de contraste para observar y delimitar el tamaño de la lesión intramamaria.

Cada estudio de CEDM contiene un paquete de 4 pares de imágenes craneo-caudales y oblicua medio lateral (RCC, LCC, RMLO, LMLO) de alta y baja energía (un total de 8 imágenes por paciente). Los estudios CEDM se guardaron en 12 bits de profundidad para su análisis con Volpara y también en 32 bits para el formalismo implementado en este trabajo. Únicamente se usaron las imágenes clínicas obtenidas antes del tratamiento de quimioterapia. Se incluyeron solo pacientes con los estudios completos (el MG y el primer estudio CEDM).

La Tabla 3.4 presenta las características encontradas para cada estudio, edad, proyección, grosor nominal reportado por el equipo de mamografía (0018,11A0 Body Part Thickness) y el número de identificación asociado a la paciente. El promedio de edad de las pacientes fue de 55 años, la mediana fue de 55 años, y los grosores de mamas comprimidas estuvieron en un intervalo de 23 a 74 mm con un promedio de 46 mm.

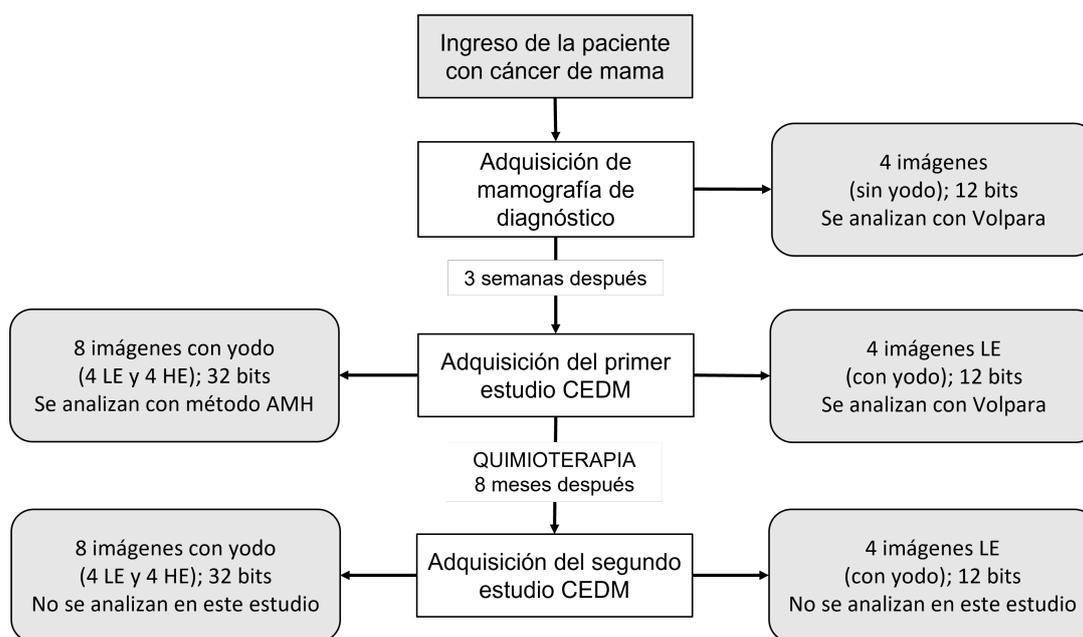


Figura 3.10: Diagrama del proceso de adquisición de las imágenes durante el proyecto. En la columna central se encuentran los estudios realizados a la paciente desde su ingreso, en la primera columna las imágenes en 32 bits se guardan para usarse en este estudio, y a la derecha las imágenes en 12 bits para un análisis independiente con el código Volpara.

ID	Edad (años)	Grosor nominal de la mama (mm)			
		LCC	LMLO	RCC	RMLO
1	44	42	44	51	53
2	49	71	70	38	41
3	59	47	54	44	54
4	45	31	41	27	36
5	61	50	56	48	50
6	49	30	39	28	39
7	58	50	52	54	50
8	58	44	45	33	48
9	55	52	68	47	65
10	55	62	59	50	74
11	49	42	44	55	59
12	46	39	45	36	46
13	73	37	43	36	44
14	71	25	23	26	31

Tabla 3.4: Características generales de las pacientes cuyas imágenes clínicas CEDM se analizan en esta tesis. Los valores de grosor total se extrajeron del encabezado DICOM de las imágenes CEDM.

3.5.1 Normalización de las imágenes clínicas con respecto del mAs

Las imágenes clínicas fueron adquiridas con el CAE del equipo, por lo que el kV y el mAs variaban según las características anatómicas de cada paciente. Por otro lado, las imágenes de calibración del formalismo fueron adquiridas utilizando un valor fijo de mAs según el kV requerido, por lo que es necesario realizar un proceso de normalización con el mAs de la imagen clínica utilizando el valor del mAs de las imágenes de calibración con la Ecuación 3.4.2. En las imágenes LE los valores de PV del fondo se corrigieron con la Ecuación 3.4.3.

3.5.2 Grosor de la mama comprimida

Durante los estudios de mamografía, incluyendo CEDM, la mama se encuentra comprimida por una paleta plana de acrílico, y el grosor de la mama comprimida se reporta en milímetros en el encabezado del archivo DICOM (0018,11A0 Body Part Thickness). En el equipo Fujifilm, este grosor corresponde a la altura nominal de la paleta de compresión con respecto del soporte exterior del detector ya que durante la compresión se genera una angulación debida a la anatomía y compresibilidad de la mama dependiendo de la paleta de compresión. La Figura 3.11 muestra el efecto de angulación de la paleta de compresión debido a la mama y la ubicación física del grosor reportado en el encabezado del archivo DICOM el cual se nombra como T_{nom} .

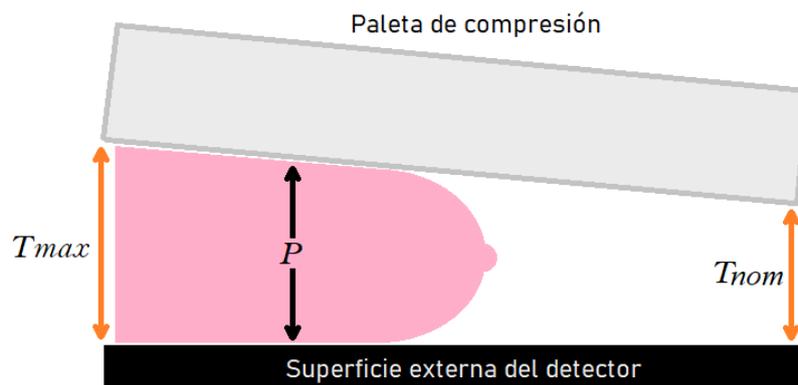


Figura 3.11: Compresión de la glándula mamaria. El grosor nominal (T_{nom}) es el valor reportado en el encabezado del archivo DICOM, y el grosor máximo debido a la inclinación de la paleta de compresión (T_{max}) se desconoce, pero fue estimado.

Se implementaron tres métodos para estimar el grosor total de las mamas. Los tres métodos modelan el grosor total de la mama aumentando el grado de complejidad, el más simple llamado método A toma el valor de grosor nominal que entrega el equipo, el método B calcula un valor constante a partir del valor de grosor nominal considerando la inclinación de la paleta, y el método C considera la inclinación variable a lo largo de toda la mama.

3.5.2.1 Método A: grosor nominal

El método A considera la mama con grosor nominal, en la Figura 3.12 la mama se modela como un paralelepípedo de grosor constante. Es la estimación más simple ya que supone que la paleta de compresión no posee inclinación y el valor T_{nom} describe el grosor de la glándula mamaria.

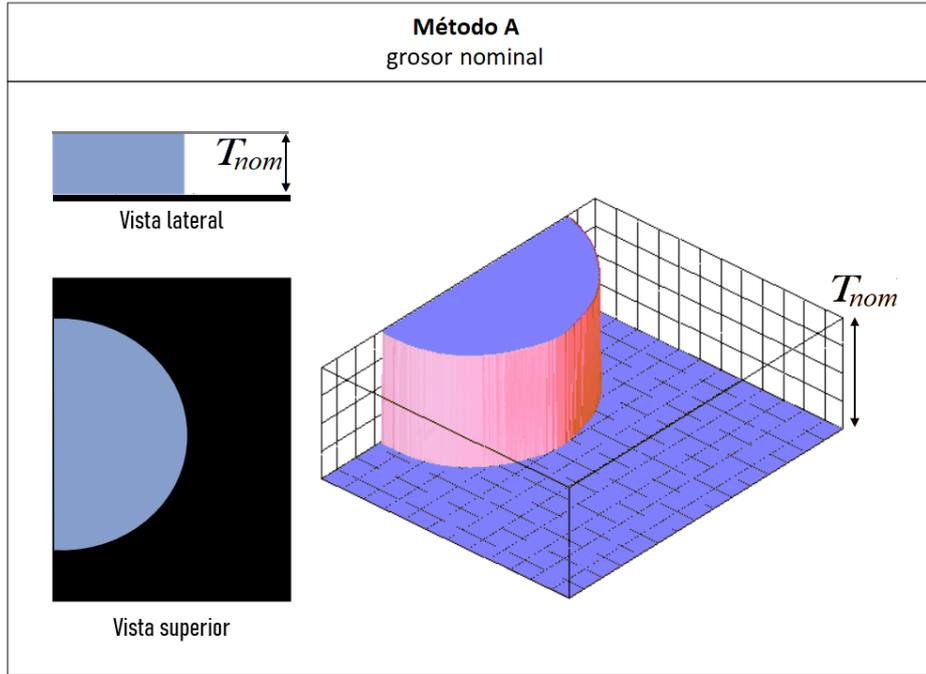


Figura 3.12: Método A para la estimación del grosor total de la mama. La mama se modela como un paralelepípedo de grosor total constante T_{nom} , que es el valor reportado por el equipo en el encabezado DICOM del archivo.

3.5.2.2 Método B: grosor homogéneo

La Figura 3.11 describe el modelo de compresión de la mama donde el grosor real no es T_{nom} ya que durante la compresión se genera una angulación debida a la anatomía y compresibilidad de la mama. Simulaciones de compresión para el equipo de mamografía y la paleta de compresión utilizados, muestran que el grosor t_{nom} corresponde a la altura nominal entre la paleta de compresión y el soporte externo del detector más lejano al tórax. Se observa que existe un grosor máximo cercano al tórax. El grosor T_{max} se estimó asumiendo una inclinación promedio en la paleta de compresión.

Se midió la geometría de la placa de compresión para distintos grosores de una esponja compresible de NBR (caucho de nitrilo butadieno) utilizando una fuerza de compresión promedio de 120 N. Las medidas se ajustaron al modelo lineal de la Ecuación 3.5.1 que incluye el grosor reportado por el encabezado del archivo DICOM T_{nom} .

$$T_{max} = c_1 T_{nom} + c_2 \quad (3.5.1)$$

En la Figura 3.11, se observa un punto P que se encuentra en el punto intermedio entre la trayectoria de inicio de la mama y el final del pezón. En el método B, el grosor total de la mama se estimó en el punto P, T_P (Ecuación 3.5.2), siendo un grosor promedio que se consideró homogéneo dentro del área de la mama. La Figura 3.13 presenta un esquema del volumen de una mama con grosor homogéneo T_P .

$$T_P = T_{max} - \frac{c_2(P)}{1182} \quad (3.5.2)$$

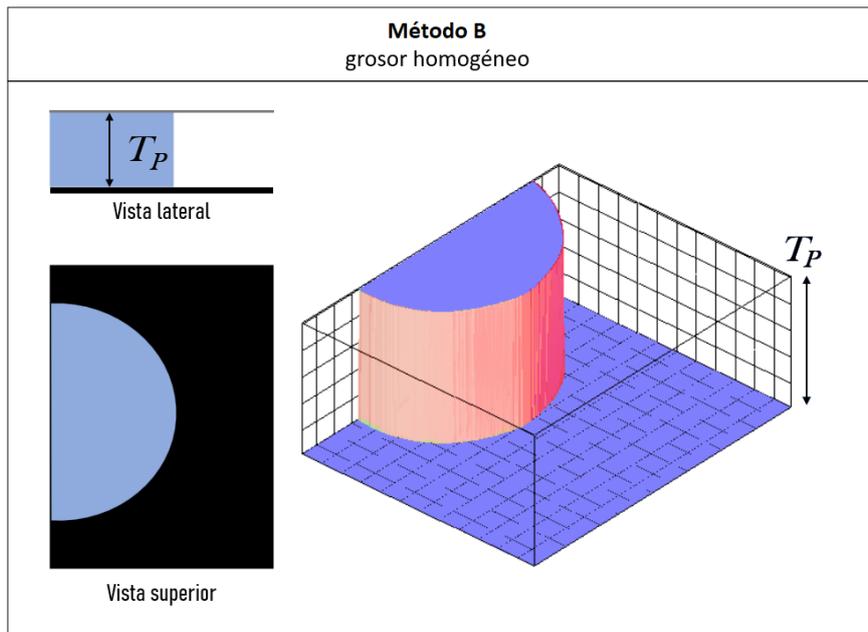


Figura 3.13: Método B para la estimación del grosor total de la mama. La mama se modela como un paralelepípedo de grosor total constante T_P .

3.5.2.3 Método C: grosor variable

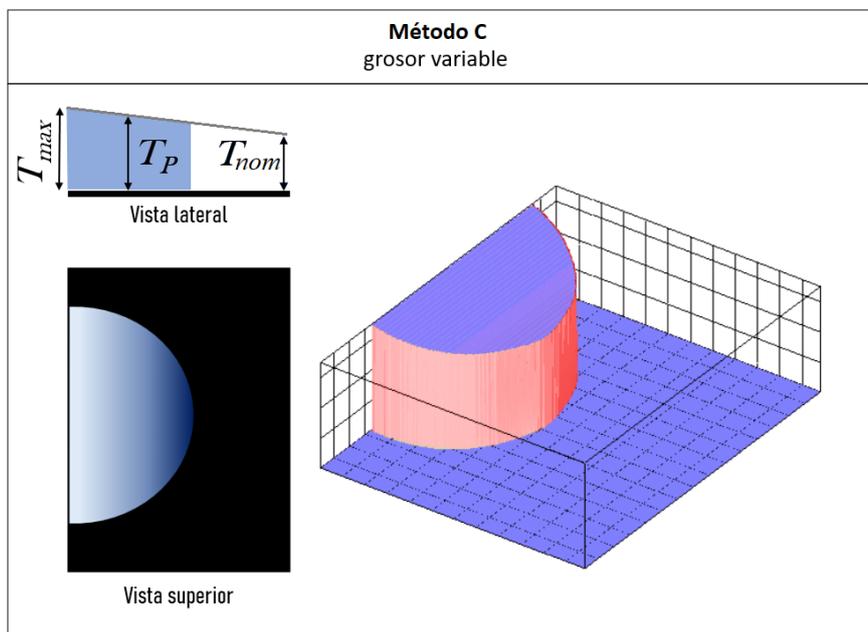


Figura 3.14: Método C para la estimación del grosor total de la mama. La mama se modela con un grosor total variable.

El método C utilizó la Ecuación 3.5.1 para considerar la inclinación de la paleta de compresión a lo largo de la imagen, como se observa en la Figura 3.14. El grosor de la mama tiene un máximo en T_{max} y disminuye a medida que se acerca al grosor T_{nom} , creando un mapa de valores de grosor total variable.

3.5.3 Corrección debida al borde de la mama comprimida y a la región muscular

La aplicación del formalismo propuesto requiere delimitar la región de la glándula mamaria a partir de las imágenes CEDM. En las imágenes clínicas, las mamas presentan un menor grosor en los bordes debido a la curvatura que las rodea por lo que el modelo de grosor constante no describe esa región, este fenómeno puede producir artefactos al momento de realizar las estimaciones volumétricas de la mama. Para eliminar esta contribución, es necesario aplicar una máscara que nos ayude a definir únicamente el área de la mama donde se encuentran los tres elementos de la descomposición: tejido adiposo, glandular y yodo.

Esta delimitación se realizó aplicando el filtro "Mínimo" con ImageJ con radio de 5 mm (25 píxeles de $200 \mu\text{m}$) que permite restar los bordes de la imagen clínica. En estudios anteriores se ha reportado que 5 mm son apropiados para realizar la corrección debida al borde de la mama [38]. La imagen reducida se utiliza para recortar la imagen original a través de una binarización. La Figura 3.15 muestra una imagen clínica antes y después de eliminar la región del borde de la mama. Este proceso se realizó en todas las imágenes clínicas LE y HE utilizadas para el formalismo. Adicionalmente, en las proyecciones MLO, se realizó la sustracción manual de la región muscular con un método visual.

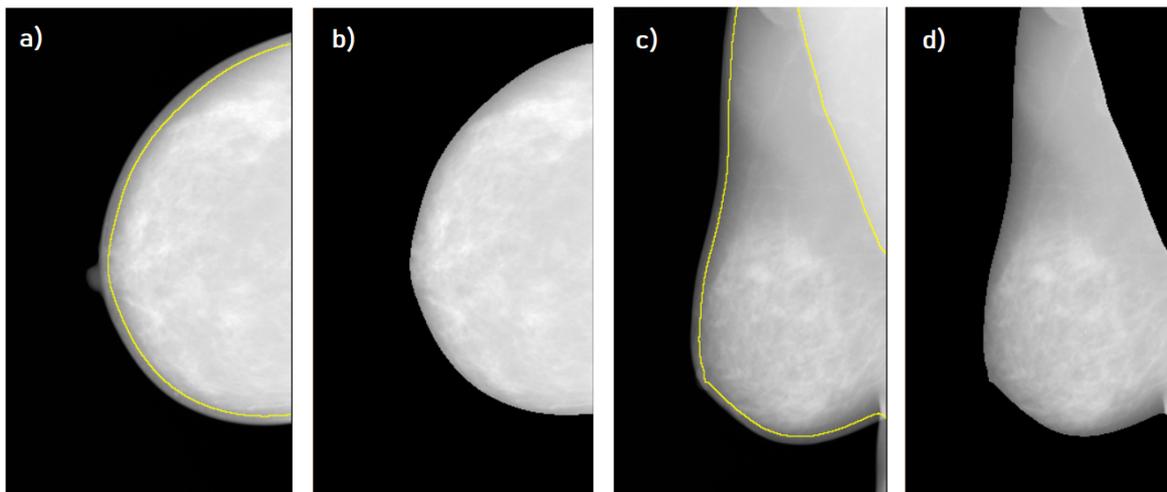


Figura 3.15: Imagen LE en proyección RCC de la paciente 1. a) Sin modificar el área de la mama y b) después de la eliminación de 5 mm de la región asociada al borde. Imagen LE para proyección RMLO c) sin modificar área de la mama y d) después de eliminar el borde y región muscular.

3.5.4 Mapas de glandularidad y concentración de yodo

Las imágenes $I_{LE}(i, j)$ y $I_{HE}(i, j)$ en las Ecuaciones 3.2.6 son sustituidas para el cálculo del mapa de glandularidad $G(i, j)$ y concentración de yodo $\Theta_y(i, j)$ en imágenes clínicas. Reescribiendo las Ecuaciones 3.2.6 para cada píxel (i, j) ,

$$G = a_g + b_g I_{HE} + c_g I_{LE} + d_g T + e_g I_{HE} T + f_g I_{LE} T \quad (3.5.3)$$

$$\Theta_y = a_y + b_y I_{HE} + c_y I_{LE} + d_y T + e_y I_{HE} T + f_y I_{LE} T \quad (3.5.4)$$

donde T es el grosor total de la mama comprimida, I_{LE} e I_{HE} son las imágenes LE y HE, ambas corregidas por el mAs y el borde de la mama de acuerdo con las secciones 3.5.1 y 3.5.3.

3.5.5 Cálculo de VBD

Los grosores totales obtenidos con los tres métodos de la Sección 3.5.2 fueron implementados para estimar el volumen total de la mama V_T . Se recurrió a la integral del mapa de grosor total $T(i,j)$ basado en la Ecuación 3.1.3 reportado en estudios anteriores [12]. Igualmente, este procedimiento se realizó para el cálculo del volumen glandular total utilizando el mapa de glandularidad.

$$V_T = \sum_{i,j} T(i,j) dA \quad (3.5.5)$$

Para calcular VBD, se recurrió a la Ecuación 2.2.1 utilizando los valores de V_T y V_G anteriormente calculados.

3.5.6 Cálculo de concentración de yodo promedio en mama y en lesión

Utilizando los mapas de $\Theta_y(i,j)$ se realizó el cálculo de concentración de yodo promedio en la mama y, en las mamas con lesiones diagnosticadas, se calculó el promedio en las lesiones.

La concentración de yodo promedio en la mama se calculó dentro del área de análisis de la mama. Para realizar el cálculo de la concentración de yodo promedio en las lesiones se realizó el siguiente procedimiento usando ImageJ:

- Se midió el eje mayor de cada lesión dentro del área de análisis de la mama.
- Se realizó una ROI circular con diámetro igual al eje mayor de la lesión, el centro del círculo coincidió con el punto medio del eje mayor.
- Se calculó el promedio de valor de píxel de la ROI circular. En el mapa $\Theta_y(i,j)$ el valor de píxel corresponde a unidades de concentración de yodo (mg/cm^2).

Los cálculos de concentración promedio en la mama y en la lesión se realizaron para las imágenes obtenidas con los métodos A, B y C.

3.5.7 Resumen del procesamiento de las imágenes clínicas para obtener VBD

A partir de los valores calculados de glandularidad en cada píxel y conociendo el área en mm de los píxeles de la imagen, se obtendrán mediciones volumétricas de los componentes de la mama. A continuación, se presentan los pasos necesarios para obtener mediciones volumétricas a partir de imágenes clínicas de LE y HE. Este procedimiento se implementó en el software MATLAB y se generó un código llamado "Metodo-ABC" y se requirió el uso de herramientas externas como ImageJ.

1. Realizar submuestreo de las imágenes en Image J.
2. Normalizar las imágenes LE y HE con el valor de fondo.
Corrigiendo el valor de fondo según el mAs utilizado con la Ecuación 3.4.3

$$PV_{LE,fondo} = \alpha \ln(mAs) + \beta$$

y normalizando el valor de fondo con la Ecuación 3.4.2:

$$I_{LE}(i, j) = \bar{P}V_{LE,fondo} - PV_{LE}(i, j)$$

$$I_{HE}(i, j) = \bar{P}V_{HE,fondo} - PV_{HE}(i, j)$$

3. Delimitación del área de análisis dentro de la mama. Se genera una máscara de binaria $M(i, j)$ donde se limita la región de estudio, siendo 1 dentro de la región de interés y cero en la región externa.
4. Estimación del mapa de grosores totales de la mama con los métodos A, B y C.

Si el método es A, el mapa de grosores $T(i, j)$ es constante con valor T_{nom} .

- Cálculo de $T(i, j)$:

$$T(i, j) = M(i, j) T_{nom}$$

Si el método es B, el mapa de grosores $T(i, j)$ es constante con valor T_P :

- Cálculo de T_{max}

$$T_{max} = (0.984)T_{nom} + 14.666$$

- Cálculo de T_P

$$T_P = T_{max} - 0.2 \frac{T_{max} - T_{min}}{236} X_P$$

- Cálculo de $T(i, j)$

$$T(i, j) = M(i, j) T_P$$

Si el método es C, el mapa de grosores $T(i, j)$ es variable:

- Cálculo de T_{max}

- Si es proyección LCC o LMLO:

$$T(i) = T_{max} - 0.2 \frac{T_{max} - T_{min}}{236} X(i)$$

donde $X(i)$ va desde 1 hasta 1182

- Si es proyección RCC o RMLO:

$$T(i) = T_{nom} + 0.2 \frac{T_{max} - T_{min}}{236} X(i)$$

- Cálculo de $T(i,j)$

$$T(i, j) = T(i) M(i, j)$$

$T(i)$ permanece constante para todos los valores de j dando como resultado un plano inclinado.

5. Consideración del kV.

Se lee el valor de kV utilizado para la adquisición de las imágenes LE y se utilizan los parámetros a,b,c,d,e,f de calibración correspondientes según la Tabla 3.2.

6. Aplicación de la calibración.

Se aplican las Ecuaciones 3.5.3 y 3.5.4 para porcentaje glandular y concentración de yodo utilizando $I_{LE}(i,j)$ y $I_{HE}(i,j)$, los cuales son los valores píxel a píxel de las imágenes normalizadas por el valor de fondo.

$$G(i, j) = a_g + b_g I_{HE}(i, j) + c_g I_{LE}(i, j) + d_g T + e_g I_{HE}(i, j) T + f_g I_{LE}(i, j) T$$

$$\Theta_y(i, j) = a_y + b_y I_{HE}(i, j) + c_y I_{LE}(i, j) + d_y T + e_y I_{HE}(i, j) T + f_y I_{LE}(i, j) T$$

Como resultado se obtienen mapas de porcentaje de glandularidad $G(i, j)$ y concentración de yodo $\Theta_y(i, j)$.

7. Cálculos volumétricos: estimación del volumen glandular total (V_g).

Para calcular el volumen total V_T y el volumen glandular V_G , se recurre a la Ecuación 3.5.5, donde el área del píxel es de $200 \times 200 \mu m$. Reescribiendo para V_T y V_G ,

$$V_T = \sum_{i,j} T(i, j) \left(\frac{1 \text{ cm}}{10 \text{ mm}} \right) (0.02 \text{ cm})^2,$$

$$tG(i, j) = \frac{G(i, j)}{100} \cdot T(i, j),$$

$$V_G = \sum_{i,j} tG(i, j) \left(\frac{1 \text{ cm}}{10 \text{ mm}} \right) (0.02 \text{ cm})^2$$

8. Cálculo de VBD.

Finalmente se utiliza la Ecuación 2.2.1 para calcular VBD:

$$\text{VBD (\%)} = 100 \frac{V_G}{V_T}$$

3.6 Análisis con Volpara de las imágenes clínicas MG y LE

Volpara es un software comercial que permite obtener una cuantificación de la densidad glandular volumétrica a partir de una imagen digital de mamografía. Está basado en el logaritmo natural del cociente entre el valor de píxel (PV_{ij}) y el valor de píxel que representa el valor de píxel que contiene solo tejido adiposo ($PV_{adiposo}$), la diferencia entre los coeficientes lineales de atenuación de ambos tejidos $\mu_{adiposo}$ y $\mu_{glandular}$. El método considera que los coeficientes de atenuación de rayos X del tejido glandular $\mu_{glandular}$ y canceroso son casi iguales, pero muy diferentes de los del tejido adiposo $\mu_{adiposo}$.

$$h_{int}(i, j) = \frac{\ln \frac{PV_{i,j}}{PV_{adiposo}}}{\mu_{adiposo} - \mu_{glandular}}$$

El algoritmo de Volpara se basa en encontrar un área de la mama que corresponda en su totalidad a tejido adiposo y, a continuación, utiliza el valor de $PV_{adiposo}$ como nivel de referencia para hallar el grosor del tejido denso de interés (h_{int}) en cada píxel (i,j) [7,8]. Durante el cálculo las imágenes se corrigen para tener en cuenta la radiación dispersa y la dependencia de los parámetros de adquisición de la imagen, como el kV y el mAs, estos datos se extraen del encabezado DICOM.

El volumen de tejido glandular se obtiene integrando los valores $h_{int}(x)$ de la imagen. El método utiliza modelos de compresión mamaria para estimar el volumen total de la mama y derivar medidas volumétricas en proyecciones CC y MLO. Volpara ha demostrado ser un método de estimación de la glandularidad que produce valores que pueden asociarse positivamente con el riesgo de cáncer de mama [46].

Para la implementación de Volpara se utilizó el software Volpara Data Manager con la versión 1.1.109.0, cuyo algoritmo Volpara Research 1.5.5.4 es una versión destinada para investigación. Los resultados de Volpara consisten en valores para V_G y V_T de la mama, así como el valor de VBD para cada imagen.

Las imágenes de mamografía digital de diagnóstico de 12 bits de profundidad presentadas en la Tabla 3.5 y las imágenes LE de la Tabla 3.4 fueron procesadas con el algoritmo de Volpara.

Se analizaron las imágenes de baja energía obtenidas durante el protocolo CEDM (LE) para obtener su VBD y compararlas con las imágenes de mamografía digital sin yodo (MG). Si no existe una diferencia estadísticamente significativa entre utilizar la VBD obtenida en imágenes MG o LE con Volpara, entonces los resultados obtenidos con nuestro formalismo puede compararse con los resultados de Volpara con las imágenes LE.

El procedimiento del análisis de las imágenes clínicas con Volpara para la obtención de VBD se presenta en la Figura 3.16. Las imágenes fueron anonimizadas eliminando la información personal de los archivos de imagen de cada paciente. El software utiliza los parámetros reportados en el encabezado de los archivos DICOM para realizar la estimación del volumen total V_T , el volumen glandular V_G , VBD y de los mapas de densidad glandular, es por eso que se verifica la compatibilidad de los archivos para comprobar que los parámetros están completos.

ID	Edad (años)	Grosor nominal de la mama (mm)			
		LCC	LMLO	RCC	RMLO
1	44	37	44	50	49
2	49	71	80	33	46
3	59	47	55	48	62
4	45	36	46	33	43
5	61	51	81	48	64
6	49	40	52	33	57
7	58	53	50	45	48
8	58	40	51	33	46
9	55	69	94	68	79
10	55	54	72	47	74
11	49	48	54	48	63
12	46	49	51	49	66
13	73	26	36	25	36
14	71	22	30	28	33

Tabla 3.5: Características generales de las imágenes clínicas MG analizadas con Volpara

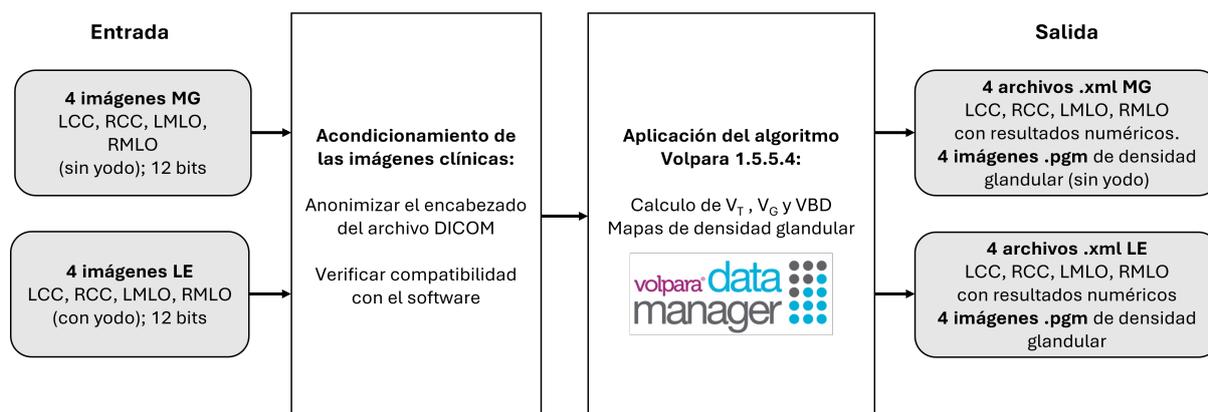


Figura 3.16: Esquema del proceso de análisis de las imágenes clínicas con Volpara

Capítulo 4

Resultados y discusiones

4.1 Calibración del formalismo con el maniquí GAMMEX

4.1.1 Efecto del kV

El intervalo de kV del equipo Fujifilm para la adquisición de imágenes CEDM es de 26 a 36 kV para baja energía (W/Rh) y 45 kV fijo para alta energía (W/Cu). El intervalo de kV para las imágenes LE se restringió a 26 - 31 mAs para las imágenes clínicas analizadas en esta tesis. El proceso de calibración se realizó para todos los valores de kV para LE y HE manteniendo fijo el valor de mAs en un valor promedio indicado en la Tabla 3.2 de la Sección 3.4.1. Los valores de los 6 términos de los ajustes se obtuvieron para cada kV con el software GnuPlot siguiendo el procedimiento de la Sección 3.4.3.

Ecuación		26 kV	27 kV	28 kV	29 kV	30 kV	31 kV
(3.5.3)	a_g	-32.58868	-23.10484	-13.62100	-4.13716	5.34668	14.83052
	b_g	0.24116	0.21695	0.20770	0.19845	0.16654	0.14468
	c_g	-0.37015	-0.35271	-0.33431	-0.32635	-0.27019	-0.23007
	d_g	-5.58941	-4.91990	-5.01238	-4.69895	-3.74328	-3.72592
	e_g	-0.00389	-0.00293	-0.00255	-0.00218	-0.00141	-0.00101
	f_g	0.00784	0.00638	0.00564	0.00490	0.00310	0.00232
	RMSE (%)	1.23	1.61	1.79	2.07	1.33	1.11
(3.5.4)	a_y	-4.48261	-2.42958	-0.37642	1.67662	3.72951	5.78254
	b_y	0.00181	-0.00116	-0.00269	-0.00285	-0.00465	-0.00539
	c_y	0.02284	0.02489	0.02636	0.02475	0.02647	0.02728
	d_y	-0.72393	-0.73060	-0.75635	-0.76991	-0.72729	-0.70393
	e_y	-0.00025	-0.00015	-0.00011	-0.00011	-0.00007	-0.00006
	f_y	0.00039	0.00029	0.00022	0.00023	0.00015	0.00012
	RMSE (mg cm ⁻²)	0.21	0.28	0.29	0.37	0.63	0.66

Tabla 4.1: Parámetros de ajuste obtenidos del proceso de calibración para los distintos kV de baja energía.

La Tabla 4.1 contiene los parámetros resultantes del ajuste para las funciones de glandularidad G y concentración de yodo Θ_y de la Ecuaciones 3.5.3 y 3.5.4 así como el cálculo del RMSE de los datos, respectivamente.

Se encontró un buen ajuste a los puntos de calibración originales en todos los casos, con un RMSE entre 1.1% y 2.1% para la Ecuación 3.5.3 y un RMSE entre 0.21 y 0.66 mg cm⁻² para la Ecuación 3.5.4.

La Figura 4.1 presenta los puntos de entrada para la calibración de la Ecuación 3.5.3 en color rojo, cada punto corresponde a un valor de señales LE (eje x) y HE (eje y) para un determinado porcentaje de glandularidad de 0 a 100 % (eje z). Se observa el ajuste de las superficies lineales para distintos valores de grosor (desde 30 mm hasta 50 mm) para la calibración realizada con LE de 28 kV-109 mAs (W/Rh) y 45 kV-28 mAs (W/Cu) correspondientes a la Tabla 3.2.

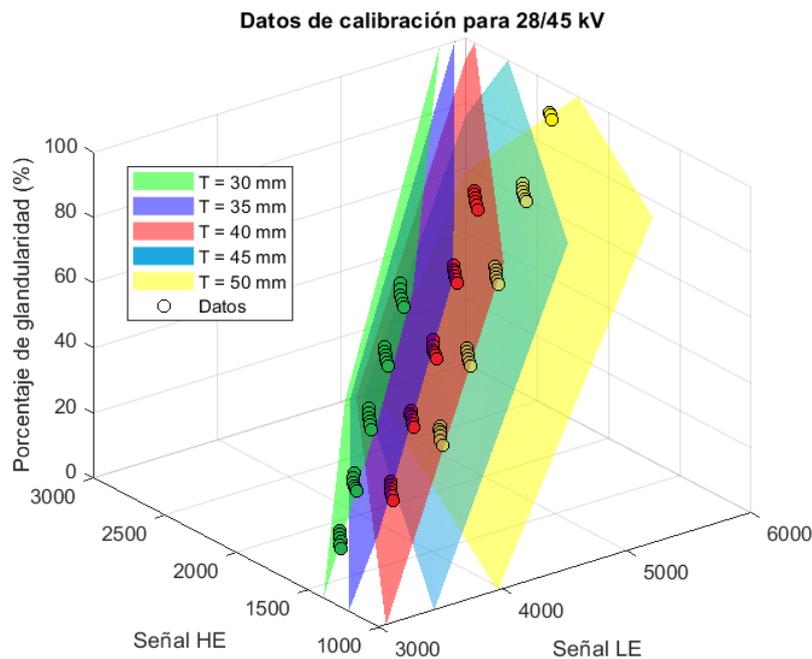


Figura 4.1: Datos de calibración para 28/45 kV, representado como señal corregida por el mAs en función del porcentaje de glandularidad para grosores totales entre 30 mm y 50 mm.

4.1.2 Corrección por el mAs

Las imágenes se corrigieron con respecto del mAs para aplicar el formalismo a imágenes adquiridas con un mAs distinto a los de calibración de la Tabla 3.2. Para realizar la corrección se utilizó la Ecuación 3.4.2 de la Sección 3.4.3.

Analizando las imágenes y el encabezado DICOM se descubrió que al incrementar el valor del mAs, el sistema genera (en algunos casos) un valor "saturado" de píxel del fondo, $\bar{P}V_{LE,fondo}$ igual a 14658 en promedio, por lo que se realizó una corrección de $\bar{P}V_{LE,fondo}$ en las imágenes en las que ocurría esto.

La Figura 4.2 muestra el valor de píxel de fondo con $\bar{P}V_{LE,fondo}$ como función del mAs de distintas imágenes LE adquiridas con el equipo variando el mAs y el kV. A medida que aumenta el mAs, el valor promedio de píxel en las zonas sin objeto de la imagen aumenta de forma lineal con el logaritmo del mAs. Observamos que para 5 valores altos de mAs, el PV del fondo se satura (triángulos rojos). La relación lineal con el logaritmo natural del mAs, nos permite ajustar y extrapolar para corregir los valores saturados. Esto se realizó

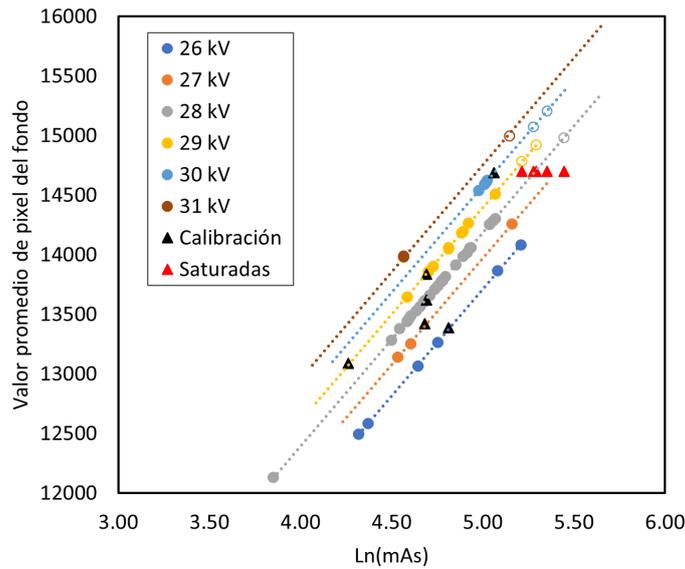


Figura 4.2: Valor promedio de píxel medido fuera de la imagen de interés (fondo) como función del mAs de adquisición para distintos kV. Las líneas punteadas corresponden a los ajustes de la Ecuación 3.4.3. Los círculos llenos son los valores extraídos del encabezado DICOM y los triángulos rojos son los valores "saturados". Los círculos vacíos son los valores extrapolados para asegurar la relación lineal con $\ln(\text{mAs})$

debido a que el valor de fondo saturado no representa la cantidad total de radiación incidente en el detector. Por esta razón, para realizar la normalización en imágenes saturadas debe realizarse una corrección que permita obtener la $\bar{P}V_{LE,fondo}$ sin saturación. En la imagen 4.2, los círculos vacíos representan los valores $\bar{P}V_{LE,fondo}$ corregidos en las 5 imágenes que presentaron saturación.

Los puntos de la Figura 4.2 se ajustaron al modelo de la Ecuación 3.4.3 y se obtuvieron los valores de la Tabla 4.2.

$$PV_{LE,fondo} = \alpha \ln(\text{mAs}) + \beta$$

kV	α	β	R^2
26 kV	1790.83	4756.95	0.9999
27 kV	1790.83	5022.48	0.9998
28 kV	1790.83	5230.42	0.9999
29 kV	1790.83	5440.00	0.9997
30 kV	1790.83	5622.80	0.9998
31 kV	1790.83	5777.70	0.9999

Tabla 4.2: Parámetros del ajuste de la Ecuación 3.4.3 para la relación entre el valor promedio de píxel de fondo y el mAs.

Los PV de fondo corregidos fueron usados para la corrección por el mAs de las imágenes LE y HE con la Ecuación 3.4.2.

4.2 Aplicación de la calibración a maniqués GAMMEX, MIX y CIRS

Se obtuvieron imágenes del maniquí GAMMEX con grosor $T = 30$ mm con parámetros de adquisición distintos a los parámetros de calibración de la Tabla 3.2. Las nuevas imágenes fueron adquiridas con los parámetros reportados en la Tabla 4.3 y se les aplicó el formalismo de las Ecuaciones 3.5.3 y 3.5.4.

Maniquí	Grosor (mm)	Parámetros de adquisición
GAMMEX	30	W/Rh 28 kV 71 mAs
		W/Cu 45 kV 28 mAs

Tabla 4.3: Parámetros de calibración de las imágenes obtenidas con valores distintos de los de calibración.

Las Figuras 4.3.a y 4.3.b muestran las imágenes LE y HE del maniquí. Se observa que cada región dentro del maniquí tiene una atenuación distinta dependiendo de la combinación de glandularidad (dirección horizontal) y concentración de yodo (dirección vertical) que posean. La región superior derecha es la de máxima atenuación (radiopaca) y contiene 83.3% de glandularidad y 10 mg cm^2 de yodo.

La Figura 4.3.c presenta el mapa de porcentaje de glandularidad G obtenido con la Ecuación 3.5.3. Cada una de las 5 regiones verticales corresponde a una cantidad de tejido glandular distinta y se observa que las 5 regiones son homogéneas. La Figura 4.3.d presenta el mapa de concentración de yodo Θ_y obtenido con la Ecuación 3.5.4. La separación entre materiales buscada por el formalismo es una en la que se observen solo 5 regiones de G en la Figura 4.3.c y solo 11 regiones horizontales en la Figura 4.3.d. Sin embargo, se observa que existe una contribución de la señal de glandularidad (líneas verticales) remanente en el mapa de concentraciones de yodo, y se observa un comportamiento no homogéneo.

Se utilizó una ROI de 40×40 píxeles para cuantificar la señal en las regiones de las Figuras 4.3.c y 4.3.d y las medidas se compararon con los valores nominales se evaluó el RMSE de los datos.

Las Figuras 4.4.a y 4.4.b presentan la relación entre los valores medidos con respecto de los valores nominales. Las Figuras 4.4.c y 4.4.d muestran gráficas tipo Bland-Altman donde se presentan las diferencias entre cada punto medido y su valor nominal como función del valor nominal de cada región. Esta representación permite observar gráficamente las discrepancias del cálculo punto por punto, junto al promedio de las diferencias y los límites del acuerdo. Los límites de acuerdo inferiores y superiores se calcularon con un nivel de confianza del 95% con la Ecuación 4.2.1, donde $\bar{\Delta X}$ es el promedio de las diferencias y σ es la desviación estándar de los residuos.

$$\begin{aligned} LS &= \bar{\Delta X} + 1.96\sigma \\ LI &= \bar{\Delta X} - 1.96\sigma \end{aligned} \quad (4.2.1)$$

La Figura 4.4.c muestra que las diferencias en G son todas positivas para valores de glandularidad nominal menores al 50 %. El promedio de las diferencias es 1.4%, con límites del acuerdo del $\pm 3\%$ (ver Ecuación 4.2.1). Se obtuvo una RMSE del 2%.

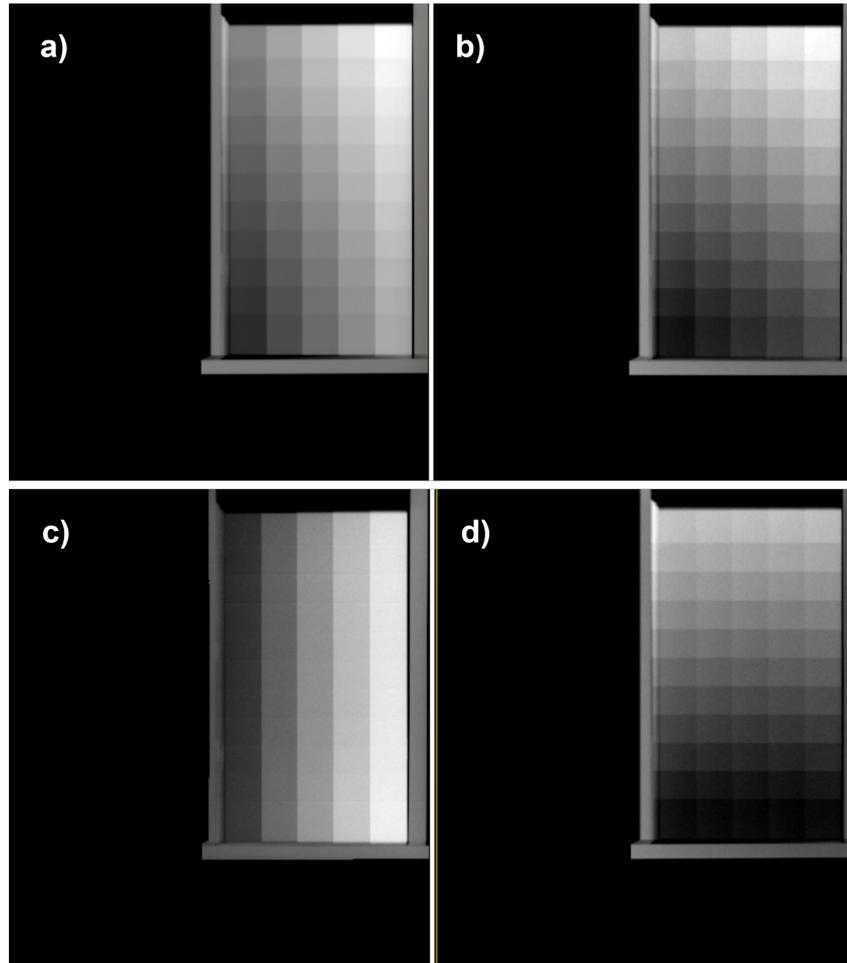


Figura 4.3: a) Imágenes LE y b) HE del maniquí GAMMEX con $T = 30$ mm. c) Mapa de porcentaje de glandularidad y d) concentración de yodo.

La Figura 4.4.d presenta los resultados para el yodo, donde se observa que el promedio de las diferencias fue 0.04 mg cm^2 cercano a cero y límites del acuerdo de $\pm 0.36 \text{ mg cm}^2$ (ver Ecuación 4.2.1). Se observa que para 0 mg cm^2 (nominal) el cálculo de la concentración de yodo arroja un valor mayor que cero, con discrepancias hasta 0.4 mg cm^2 . Se concluye que los valores de concentración de yodo obtenidos con el formalismo son menos buenos que los resultados de porcentaje de glandularidad respecto de los valores nominales del maniquí.

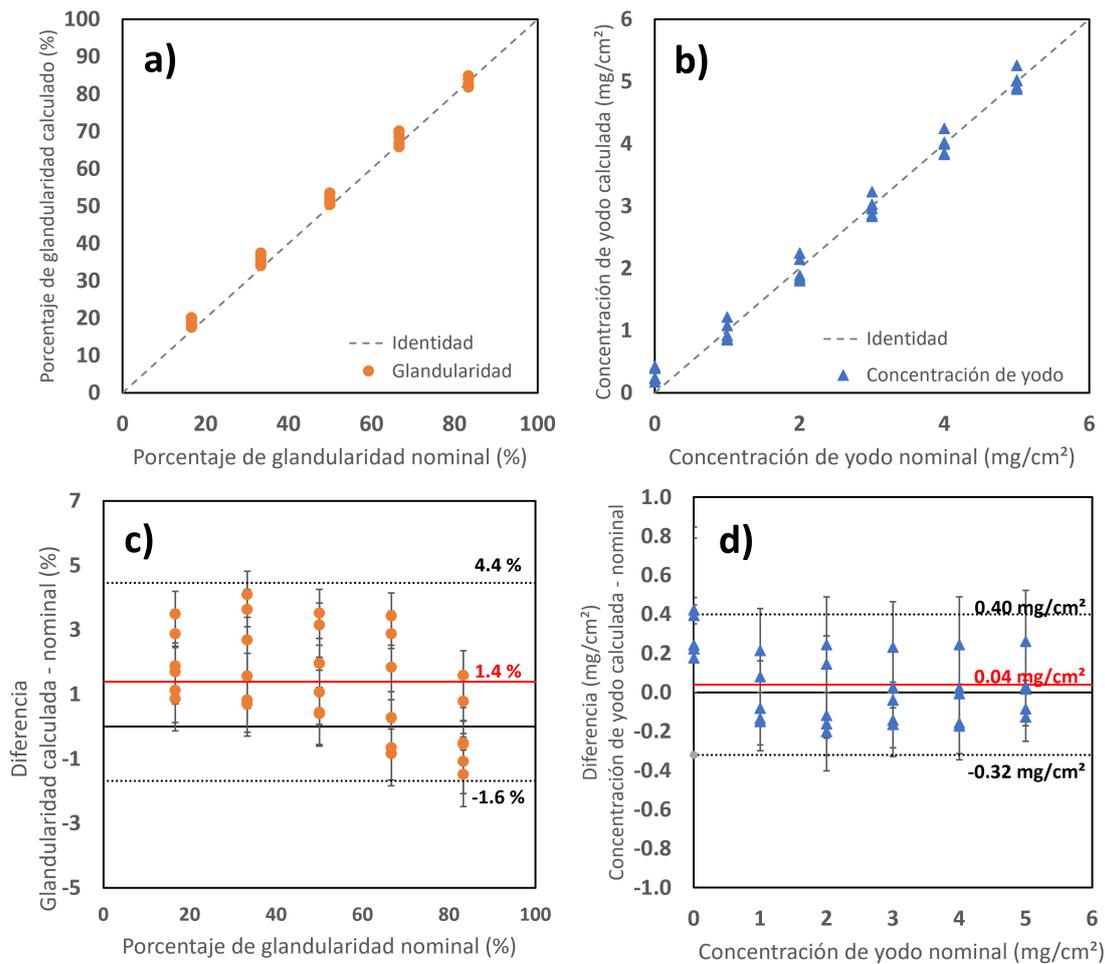


Figura 4.4: Valores de glandularidad y concentración de yodo para las regiones del maniquí GAMMEX de grosor $T = 30$ mm en la Figura 4.3, a) y b) muestran los valores medidos y c) y d) muestran diferencias entre medidas y valores nominales usando gráficas tipo Bland-Altman con límites en el acuerdo (líneas punteadas).

Adicionalmente, se cuantificó la glandularidad en otros maniqués tejido-equivalentes variando el grosor (T), el material y los parámetros de adquisición de las imágenes de LE y HE que se listan en la Tabla 4.4. Los maniqués MIX son una mezcla de placas individuales de tejido adiposo y glandular con el módulo de concentraciones de yodo de la misma composición del maniqué GAMMEX. Los maniqués "CIRS-SC" están compuestos por distintas proporciones de material tejido glandular y adiposo de la marca CIRS y tiene una estructura semicircular con 4 insertos de concentraciones de yodo ($0.2, 0.5, 1.0$ y 2.0 mg cm^{-2}), tal como se muestra en la Figura 4.5.

Las imágenes GAMMEX fueron adquiridas utilizando un grosor de 30 mm y parámetros de adquisición para LE de 28 kV, 71 mAs (HE: W/Cu 45 kV 28 mAs) y 29 kV, 71 mAs (HE: W/Cu 45 kV 25 mAs). Las imágenes MIX de grosor de 30 mm se adquirieron con 28 kV, 79 mAs para LE (HE: W/Cu 45 kV 25 mAs). La imagen del maniqué CIRS de grosor 30 mm se adquirió con 29 kV 71 mAs (HE: W/Cu 45 kV 25 mAs) y utilizando el grosor 50 mm los parámetros de adquisición fueron 28 kV 72 mAs (HE: W/Cu 45 kV 20 mAs). Las imágenes fueron normalizadas por el valor de fondo (Sección 3.4.4) y se les aplicó la Ecuación 3.5.3 para calcular el mapa de glandularidad. Se utilizaron distintas ROIs para medir la densidad

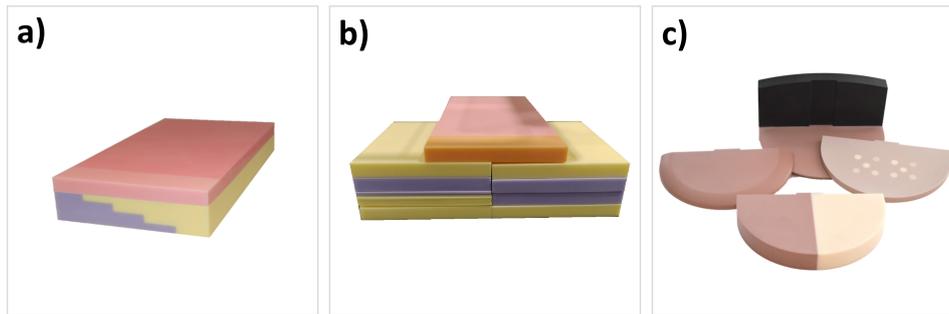


Figura 4.5: Maniquí GAMMEX de grosor $T = 30$ mm en a); en b) maniquí "MIX" compuesto de placas de adiposo y glandular, y en c) maniquí CIRS-SC.

glandular en diferentes regiones de las imágenes. Con la Ecuación 3.1.3 se hicieron cálculos de volumen para obtener V_T y VBD.

Las medidas del porcentaje de glandularidad local (en ROI's dentro de la imagen), V_T y VBD en maniqués se presentan en la Tabla 4.4. Se obtuvo el acuerdo relativo entre las medidas de V_T , densidad en ROIs, y en VBD.

LE kV	Maniquí	Grosor total (mm)	Nominal			Medido			Acuerdo relativo			
			VT (cm ³)	Densidad ROIs (%)	VBD (%)	VT (cm ³)	Densidad ROIs (%)	VBD (%)	VT	Densidad ROIs	VBD	
28	GAMMEX	30	282	16.7	50.0	50.0	18.3	51.6	51.6	1.087	1.100	1.032
				33.3			35.5			1.066		
				66.7			67.7			1.016		
				83.3			83.1			0.997		
29	GAMMEX	30	282	16.7	50.0	50.0	16.6	48.8	48.3	1.094	0.998	0.966
				33.3			33.2			0.995		
				66.7			64.4			0.965		
				83.3			79.1			0.949		
28	MIX	50	500	36.0	43.3	561.8	35.3	39.1	1.124	0.981	0.903	
		50	500	50.0	63.1	583.2	47.6	55.9	1.166	0.952	0.886	
29	CIRS-SC	30	330.4	16.7	16.8	363.9	13.2	9.8	1.101	0.792	0.865	0.583
				33.3			28.8			0.837		
28	CIRS-SC	50	605.7	9.1	31.8	715.9	-	20.2	1.182	-	0.785	0.634
				54.5			42.8			0.823		
				63.3			52.1					

Tabla 4.4: Porcentajes de glandularidad y VBD en distintos maniqués medidos bajo distintas condiciones de irradiación. El acuerdo relativo es el cociente entre el valor medido y el nominal.

Se encontró un buen acuerdo relativo (>0.966) para la cuantificación de VBD en los maniqués GAMMEX independientemente del kV utilizado para adquirir las imágenes LE. Se obtiene un acuerdo razonable con los maniqués MIX con un acuerdo relativo en VBD mayor que 0.886.

El valor nominal de glandularidad dentro del maniqué CIRS-SC de 30 mm es del 16.7% con dos insertos de 33.3% de glandularidad (círculos blancos). En los insertos existe un 28.8% (acuerdo relativo = 0.865) y 27.9% (acuerdo relativo = 0.837) y en el resto del maniqué una glandularidad promedio de 13.2% (acuerdo relativo = 0.792). Al aplicar cálculos volumétricos al maniqué CIRS-SC se obtienen buenos acuerdos en el cálculo de V_T (acuerdo relativo = 1.101) pero se subestima la cantidad de glandularidad presente dentro del maniqué (acuerdo

en $VBD = 0.583$).

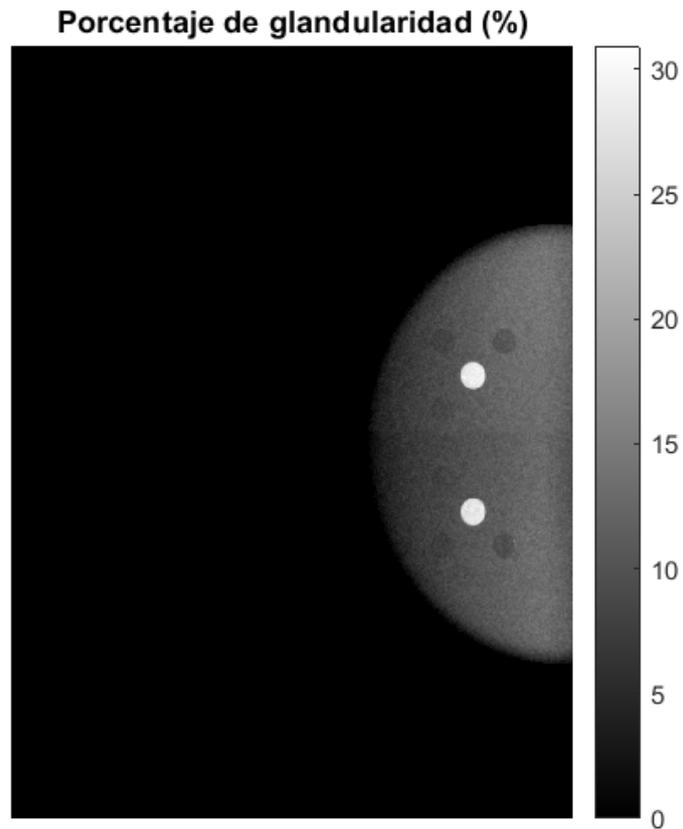


Figura 4.6: Mapa de glandularidad del maniquí CIRS-SC de 30 mm de grosor

En la Figura 4.6 se observa el mapa de glandularidad del maniquí CIRS-SC de grosor $T = 30$ mm. Al ser un maniquí de grosor constante, se esperaría obtener una distribución constante de glandularidad dentro del maniquí. Sin embargo, se observa que existe una distribución no homogénea en el porcentaje de glandularidad. A medida que nos alejamos del borde torácico del maniquí CIRS-SC el valor del porcentaje de glandularidad disminuye probablemente debido al efecto de la no-uniformidad de la radiación (efecto talón) sobre el detector provocando que el acuerdo relativo sea de 0.583. Los siguientes procedimientos en este trabajo se realizaron con el maniquí GAMMEX.

4.3 Cuantificación de VBD y concentración de yodo en maniquí: Repetibilidad y Reproducibilidad

Se adquirieron tres imágenes del maniquí GAMMEX de $T = 30$ mm en el mismo equipo, en la misma posición y bajo los mismos parámetros de adquisición LE (W/Rh, 29 kV y 71 mAs) y HE (W/Cu, 45 kV y 25 mAs). Las imágenes fueron adquiridas con 15 días de diferencia con esto se evaluará la repetibilidad del método.

La Figura 4.7 es una gráfica Bland-Altman (de cocientes) de los valores de píxel corregidos por el mAs para cada imagen con respecto del promedio de las tres imágenes para cada una de las 30 regiones del maniquí $T = 30$ mm en la Figura 4.7 a) y b).

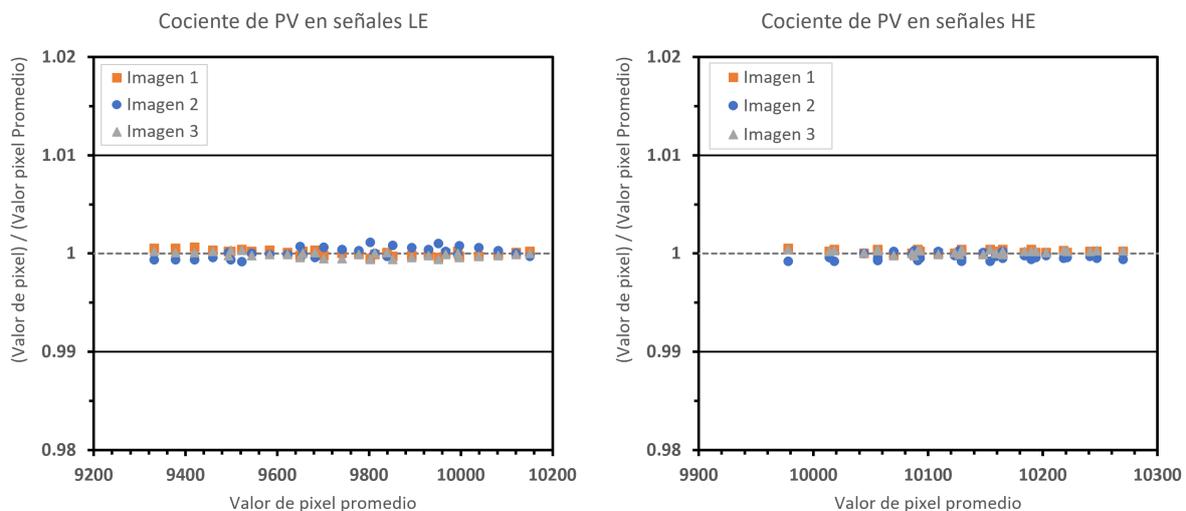


Figura 4.7: Gráfica tipo Bland-Altman del cociente de PV en imágenes LE y HE para el maniquí GAMMEX de $T=30$ mm. Los puntos naranjas corresponden a las imágenes tomadas en $t = 0$ días, los azules a las adquiridas $t = 15$ días después y los grises corresponden a $t = 30$ días después.

Para LE y HE se encontró que el cociente en el valor de píxel es igual a 1.0 con variaciones menores que 0.005. Para visualizar los límites del acuerdo entre ambos cálculos, se obtuvieron los límites inferiores y superiores con un nivel de confianza del 95% con la Ecuación 4.2.1.

Se observó que los límites en el acuerdo de las medidas de repetibilidad de PV para LE y HE fueron de $\pm 0.08\%$ por lo que se considera que las medidas fueron repetibles dentro de ese intervalo [44].

Una vez analizados los valores de PV de LE y HE, se aplicó la Ecuación 3.5.3 para calcular el mapa de porcentaje de glandularidad y la Ecuación 3.5.4 para concentración de yodo de cada una de las tres imágenes y se calcularon las diferencias con los valores nominales y el RMSE con la Ecuación 3.4.4.

La Figura 4.8 presenta las diferencias entre los porcentajes de glandularidad obtenidos con la Ecuación 3.5.3 y los valores nominales para las regiones de cada imagen del estudio de repetibilidad. El promedio de las diferencias es de -1.12% y los límites del acuerdo de $\pm 1.52\%$. El error cuadrático medio fue menor que el 2%, siendo $RMSE=1.18\%$ para la primera imagen, $RMSE=1.96\%$ para la segunda y $RMSE=0.69\%$ para la tercera.

La Figura 4.9 presenta las diferencias entre las concentraciones de yodo obtenidas con la Ecuación 3.5.4 y los valores nominales de yodo del maniquí. El promedio de las diferencias es 0.21 mg cm^{-2} y límites del acuerdo menores que 0.72 mg cm^{-2} . La RMSE calculada fue menor que 0.5 mg cm^{-2} , siendo $\text{RMSE}=0.29$ para la primera imagen, $\text{RMSE}=0.42$ para la segunda y $\text{RMSE}=0.29 \text{ mg cm}^{-2}$ para la última. Las mayores diferencias entre los valores medidos y los nominales se encontraron en la región sin o con baja concentración de yodo ($0 - 2 \text{ mg cm}^{-2}$). Este resultado podría provocar problemas en la cuantificación del yodo en imágenes clínicas. Finalizando la evaluación de la repetibilidad, se procedió a evaluar la reproducibilidad de las medidas.

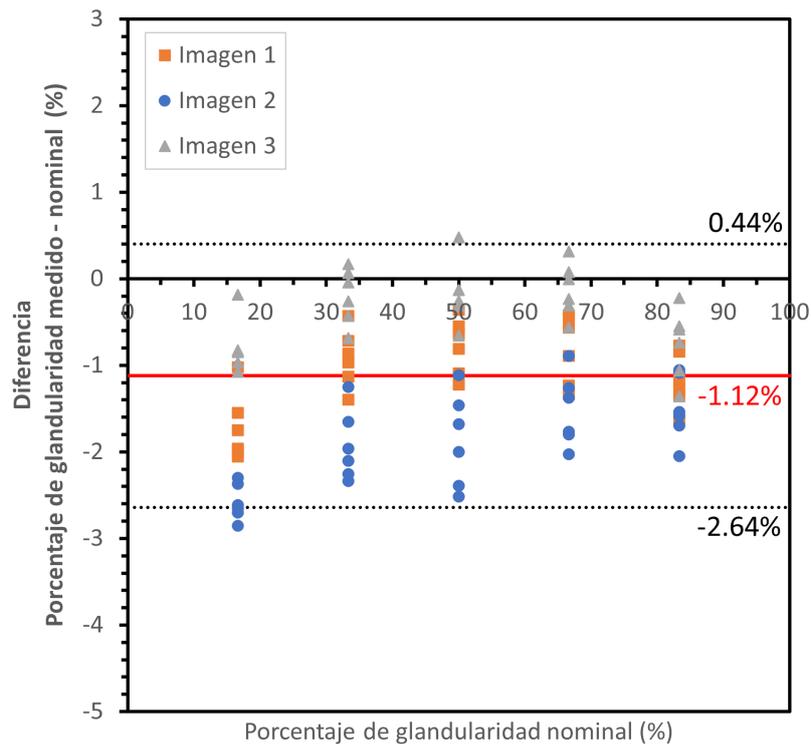


Figura 4.8: Gráfica tipo Bland-Altman para la diferencia del porcentaje de glandularidad obtenidos para un maniquí de $T=30 \text{ mm}$ con respecto de los valores nominales para las tres imágenes del estudio de repetibilidad.

Para cuantificar la reproducibilidad de las medidas de porcentaje de glandularidad, se obtuvieron cuatro imágenes LE (W/Rh, 29 kV y 71 mAs) y HE (W/Cu, 45 kV y 25 mAs) en diferentes posiciones del maniquí GAMMEX sobre del detector.

La Figura 4.10 muestra las imágenes LE obtenidas del maniquí $T=3 \text{ cm}$ en las posiciones: referencia (posición utilizada en la calibración), reflexión (cambio de posición del módulo de glandularidad del maniquí GAMMEX), rotación de 90 y rotación de 5 grados. Las imágenes HE no se presentan en la Figura 4.10 pero fueron adquiridas en la misma posición que las imágenes LE.

El mapa de G se presenta debajo de cada imagen LE en la Figura 4.10. Las líneas verticales observadas en la fila inferior corresponden a glandularidad entre 16.6% y 83.3%. En Figura 4.11 se presentan las diferencias calculadas y los valores nominales. Se calculó el RMSE, los límites de acuerdo LI y LS (Ecuación 4.2.1), y el promedio de las diferencias entre los datos para cada posición. Los valores se listan en la Tabla 4.5

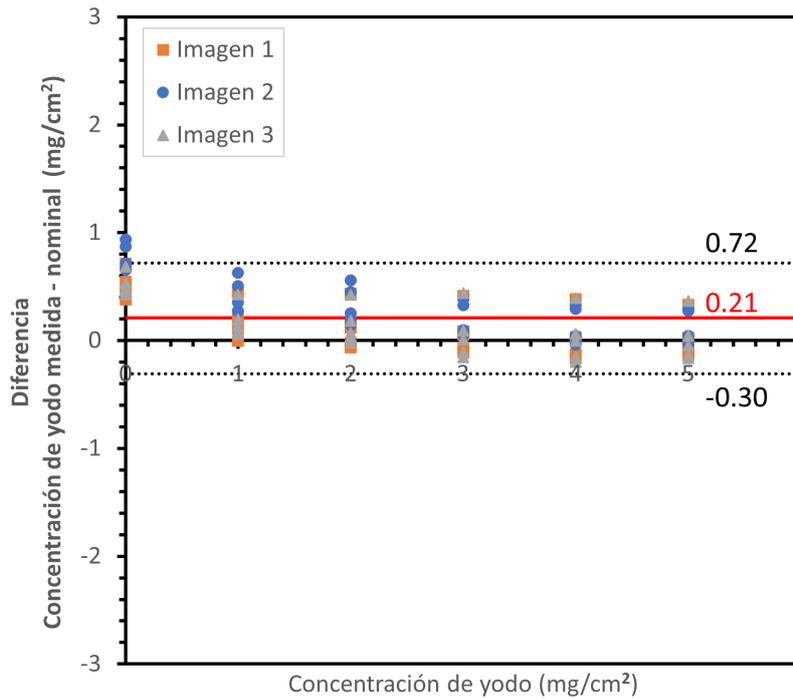


Figura 4.9: Gráfica tipo Bland-Altman para la diferencia de la concentración de yodo medidos para un maniquí de T=30 mm con respecto de los valores nominales del maniquí GAMMEX para el estudio de reproducibilidad.

Posición	Promedio de las diferencias	LS	LI	RMSE
Referencia	-1.12	-0.26	-1.98	1.19 %
Reflexión	-1.13	9.04	-11.30	5.23 %
Rotación a 90°	-1.13	5.05	-7.32	3.30 %
Rotación a 5°	-1.92	-1.06	-2.78	1.97 %

Tabla 4.5: Valores de RMSE de los datos en las posiciones del maniquí T=30 mm en el detector.

La Tabla 4.5 muestra que el promedio de las diferencias entre las mediciones de glandularidad y el valor nominal fue similar para 3 de las posiciones (referencia, reflexión y rotación a 90°), sin embargo, hubo una desviación mayor para la posición de rotación a 5°. Los límites en el acuerdo de todas las medidas estuvieron por debajo del 12 %, obteniendo mayor dispersión de los datos para la posición de reflexión. Analizando la RMSE se encontró que el cambio en la posición del maniquí tiene una influencia en la cuantificación del porcentaje de glandularidad, las discrepancias se mantuvieron por debajo del 10%. Se observaron mayores desviaciones cuando el maniquí fue colocado en posición de reflexión (RMSE=5.23%) y cuando fue rotado 90 (RMSE=3.30%). Las variaciones espaciales del campo de rayos x pueden introducir no-uniformidad en las imágenes adquiridas [49] y posiblemente afectar en la cuantificación de la glandularidad en imágenes tomadas en posiciones distintas a las de calibración.

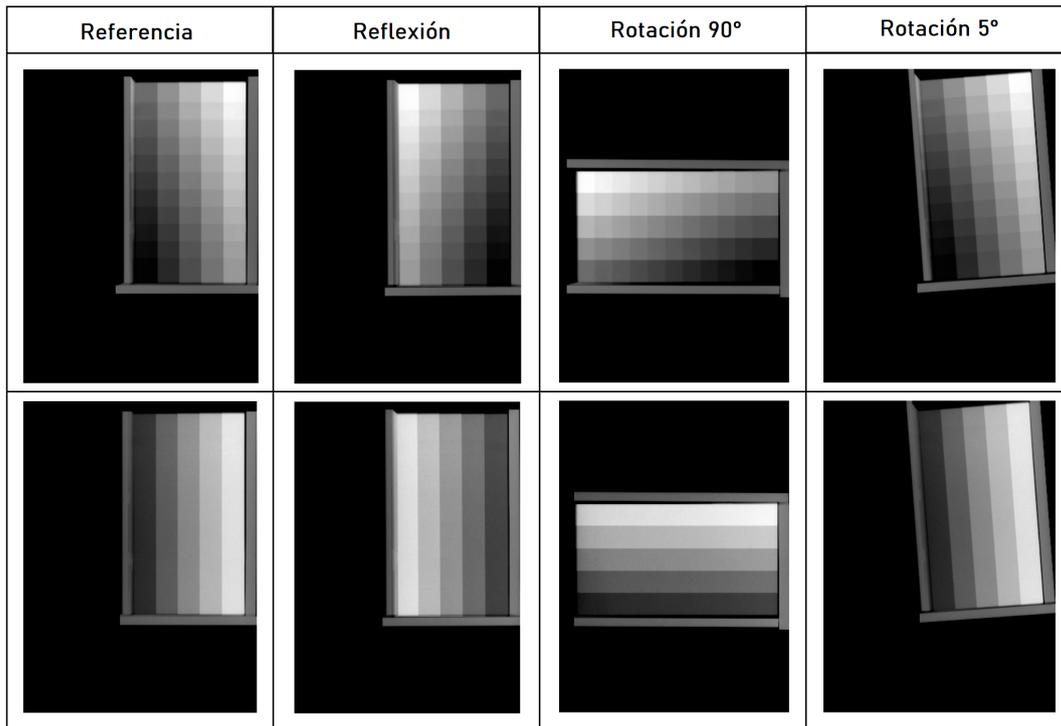


Figura 4.10: Imágenes LE de la fila superior (W/Rh, 29 kV y 71 mAs) de un maniquí T=30 mm colocado en distintas posiciones de medición. La fila inferior presenta los mapas de G correspondientes.

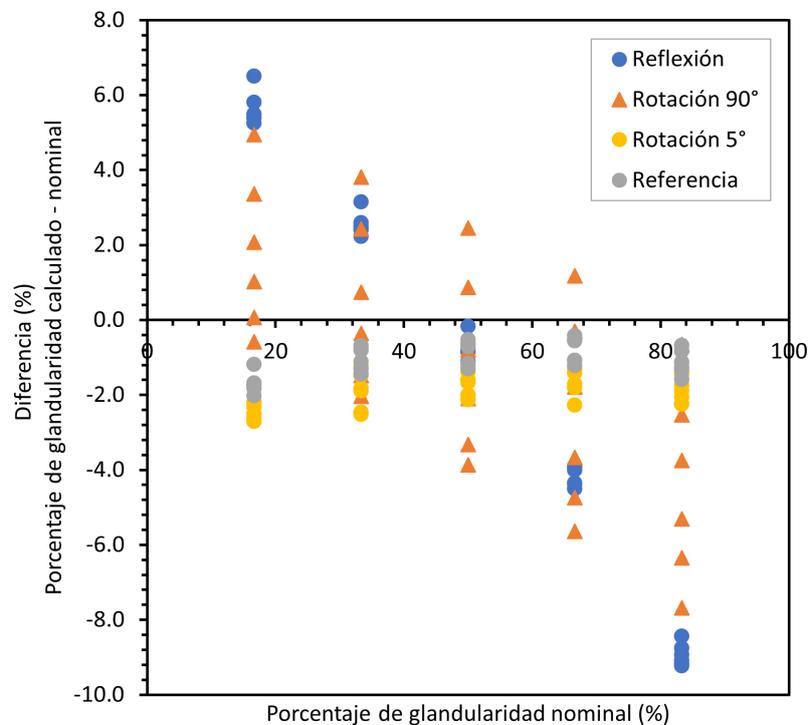


Figura 4.11: Gráfica tipo Bland-Altman para la diferencia de glandularidad y los valores nominales obtenidos para un maniquí de T=3 cm colocado en distintas posiciones sobre el detector. Los mapas de glandularidad se muestran en la fila inferior la Figura 4.10.

4.4 Cálculo de VBD en imágenes clínicas con el formalismo de descomposición en tres elementos

El Apéndice A.2 muestra imágenes clínicas de una paciente del estudio. Estas se pueden considerar como representativas del conjunto.

4.4.1 Grosor de la mama comprimida

El grosor de la mama comprimida puede estimarse de manera sencilla utilizando los valores de T_{nom} que se reportan en el encabezado del archivo DICOM de las imágenes clínicas (0018,11A0 Body Part Thickness), esta aproximación se describió como Método A en la Sección 3.5.2.1 y corresponde a la realidad si el objeto posee un grosor constante (por ejemplo, en los maniqués descritos en la Sección 3.4). Como la paleta de compresión del equipo se inclina si el objeto presenta un grosor variable, el valor T_{nom} no describe el grosor. Esto se discutió en las Secciones 3.5.2.2 y 3.5.2.3.

Fue necesario simular experimentalmente la inclinación de la paleta de compresión utilizando una esponja compresible de 3, 5 y 7 cm de grosor. Se aplicó a la paleta una fuerza constante de 120 N y se midieron los valores de T_{max} y T_{nom} de la Figura 3.11. Las medidas obtenidas se presentan en la Tabla 4.6.

Med.	T_{nom}	T_{max}	T_{nom}	T_{max}	T_{nom}	T_{max}	T_{nom}	T_{max}
1	33 mm	48 mm	43 mm	58 mm	51 mm	67 mm	71 mm	84 mm
2	33 mm	48 mm	42 mm	53 mm	51 mm	66 mm	70 mm	85 mm
3	33 mm	48 mm	42 mm	58 mm	51 mm	66 mm	71 mm	84 mm
4	33 mm	48 mm	43 mm	54 mm	51 mm	64 mm	70 mm	84 mm
5	33 mm	47 mm	42 mm	55 mm	51 mm	64 mm	70 mm	84 mm
6	33 mm	47 mm	42 mm	55 mm	51 mm	64 mm	71 mm	83 mm

Tabla 4.6: Grosos máximos y nominales (en mm) obtenidos para una fuerza de compresión promedio de 120 N.

Los valores fueron ajustados a la Ecuación 3.5.1 para obtener la relación entre T_{nom} y T_{max} de la Ecuación 4.4.1.

$$T_{max} (mm) = (0.984 \pm 0.020) T_{nom} + (14.666 \pm 0.106) (mm), R^2 = 0.995 \quad (4.4.1)$$

Con la Ecuación 4.4.1 se calcularon los grosos nominales de las imágenes clínicas para obtener el valor de T_{max} . Posteriormente, se recurrió a la Ecuación 4.4.2 para calcular el valor del grosor T_p de la Figura 3.13 para implementar el cálculo del grosor que se utiliza en el Método B.

$$T_p = T_{max} (mm) - \frac{T_{max} - T_{nom}}{236 mm} X 0.2 (mm) \quad (4.4.2)$$

Utilizando la Ecuación 3.5.2, se calcularon los grosos T_p considerando una inclinación, donde X es la distancia en píxeles ($0.2 \text{ mm} = 200 \mu\text{m}$ de ancho) del borde torácico al pezón en la imagen clínica y 236 mm es el ancho del detector. Para estimar el grosor de la mama

comprimida se recurre a los métodos (A, B y C) presentados en las Secciones 3.5.2.1, 3.5.2.2 y 3.5.2.3. Los tres métodos se aplicaron a las imágenes clínicas para obtener los mapas de grosor $T(i, j)$.

4.4.2 Corrección debida al borde la mama comprimida y a la región muscular

Se aplicó el pre-procesamiento de la Sección 3.5.3 a las imágenes clínicas "recortando" el borde de la mama comprimida y eliminando las regiones de musculatura de las proyecciones MLO. La eliminación del borde se realizó aplicando ImageJ con el filtro "Mínimo" con un radio de 5 mm y la región de musculatura fue sustraída manualmente. Se calculó el área que ocupan las mamas comprimidas en la imagen antes y después de la delimitación de los bordes y la región de musculatura. Los resultados se presentan en la Tabla 4.7, donde A_{ini} es el área inicial antes y A_{del} es el área después de la corrección eliminando el borde y la región muscular.

ID	LCC			LMLO			RCC			RMLO		
	A_{ini} (cm ²)	A_{del} (cm ²)	$\frac{A_{del}}{A_{ini}}$	A_{ini} (cm ²)	A_{del} (cm ²)	$\frac{A_{del}}{A_{ini}}$	A_{ini} (cm ²)	A_{del} (cm ²)	$\frac{A_{del}}{A_{ini}}$	A_{ini} (cm ²)	A_{del} (cm ²)	$\frac{A_{del}}{A_{ini}}$
1	177.6	153.2	0.86	228.8	171.2	0.75	193.8	173.6	0.90	275.6	205.9	0.75
2	159.4	144.7	0.91	211.0	150.7	0.71	188.5	173.8	0.92	195.0	167.4	0.86
3	213.6	193.7	0.91	307.4	248.6	0.81	209.1	191.4	0.92	285.3	237.0	0.83
4	185.4	169.3	0.91	245.9	186.9	0.76	171.8	153.4	0.89	231.9	177.7	0.77
5	174.4	155.9	0.89	222.5	156.1	0.70	151.5	134.4	0.89	212.6	142.6	0.67
6	115.6	103.2	0.89	174.1	116.7	0.67	105.6	94.1	0.89	170.1	110.8	0.65
7	109.8	87.8	0.80	182.6	147.8	0.81	114.5	96.2	0.84	198.3	146.8	0.74
8	199.9	183.1	0.92	271.8	204.9	0.75	165.6	151.3	0.91	232.1	167.6	0.72
9	222.5	205.8	0.92	270.8	220.7	0.81	219.1	202.6	0.92	276.7	219.7	0.79
10	138.9	124.7	0.90	202.8	144.7	0.71	127.3	114.1	0.90	218.9	153.7	0.70
11	169.3	153.8	0.91	206.1	157.5	0.76	160.0	144.1	0.90	229.5	166.2	0.72
12	140.7	127.2	0.90	247.8	176.7	0.71	167.4	151.6	0.91	232.3	159.1	0.68
13	232.8	215.5	0.93	285.7	236.6	0.83	207.0	186.6	0.90	255.1	209.0	0.82
14	166.3	152.3	0.92	240.2	186.8	0.78	158.9	144.7	0.91	254.1	188.5	0.74

Tabla 4.7: Área de la mama comprimida antes y después de la sustracción del borde y de la región muscular. A_{ini} y A_{del} son el área antes y después de la corrección del borde y de la región muscular, respectivamente.

La tercera columna para cada proyección en la Tabla 4.7 presenta el cociente de las áreas antes y después de la corrección (A_{del}/A_{ini}). El cociente promedio para las proyecciones CC fue de 0.90, es decir, el área corregida es, en promedio, 10% menor que el área original. En las proyecciones MLO el cociente promedio fue de 0.75, por lo que el área corregida es 25% menor que el área inicial. Se encuentra una reducción mayor en el área en las proyecciones MLO que en las CC, ya que para las imágenes MLO también se sustrae la región muscular.

4.4.3 Determinación del volumen total de la mama

Utilizando los grosores totales obtenidos con los tres métodos y las áreas de la Tabla 4.7, se aplicó la Ecuación 3.5.5 para obtener el volumen total de cada mama V_T . El cálculo de V_T está dado por el área de la mama y su grosor, por lo que a mayor área y grosor, mayor será la V_T . Los tres métodos utilizan áreas iguales y grosores distintos para el cálculo de V_T para una misma imagen. Los resultados del cálculo de V_T se presentan en la Tablas 4.8, 4.9 y 4.10.

Método A: grosor nominal				
$T = T_{nom}$				
ID	LCC V_T (cm ³)	LMLO V_T (cm ³)	RCC V_T (cm ³)	RMLO V_T (cm ³)
1	643.5	753.5	885.8	1091.4
2	1027.0	1054.6	660.5	686.2
3	910.6	1342.9	842.3	1280.2
4	525.1	766.4	414.3	640.0
5	779.6	874.1	644.9	713.2
6	309.7	455.1	263.5	432.0
7	439.2	768.6	519.4	733.8
8	805.8	922.2	499.3	804.4
9	1070.1	1501.0	952.4	1427.8
10	773.1	853.7	570.7	1137.2
11	645.9	692.9	792.3	980.7
12	496.1	795.3	667.2	731.9
13	797.5	1017.3	671.6	919.6
14	380.7	429.6	376.2	584.3
Promedio	686.0	873.4	625.7	868.8

Tabla 4.8: Volumen total de las imágenes clínicas utilizando el Método A.

Las tablas anteriores muestran el V_T promedio calculado para las proyecciones MLO como función de las proyecciones CC. La Figura 4.12 gráfica V_T de las proyecciones MLO en función de V_T para CC.

En la tablas y en la Figura 4.12 se observa que V_T es comparable o mayor (mayoritariamente) en las proyecciones MLO en los tres métodos. Este resultado se debe a que las imágenes MLO incluyen una mayor área de la mama dentro de la imagen [45], como se observó en la Tabla 4.7 y un mayor grosor de la mama comprimida debido a la inclusión del músculo pectoral. Estos resultados esperados constituyen una validación interna del cálculo de V_T formalismo.

La incertidumbre promedio del cálculo de V_T para el método A fue de 13.8 cm³, para el método B y C fue de 18.3 y 18.5 cm³, respectivamente. Los detalles del cálculo de las incertidumbres para el grosor se presentan en el Apéndice A.1.

Método B: grosor homogéneo P				
$T = T_p$				
ID	LCC V_T (cm ³)	LMLO V_T (cm ³)	RCC V_T (cm ³)	RMLO V_T (cm ³)
1	810.5	935.0	1069.9	1297.3
2	1177.5	1208.3	843.0	862.0
3	1117.9	1586.7	1047.2	1517.3
4	706.3	958.9	583.1	824.9
5	951.2	1038.0	795.4	865.8
6	431.5	586.9	374.5	558.3
7	543.7	937.1	631.0	898.2
8	996.2	1127.1	662.7	985.4
9	1282.0	1712.9	1163.1	1636.5
10	911.5	1008.5	700.9	1300.1
11	816.6	867.7	949.4	1156.9
12	639.8	982.6	837.0	903.8
13	1017.3	1253.9	865.6	1132.7
14	551.3	629.4	538.3	784.0
Promedio	853.8	1059.5	790.1	1051.7

Tabla 4.9: Volumen total de la mama comprimida utilizando el Método B.

Método C: grosor variable				
ID	LCC V_T (cm ³)	LMLO V_T (cm ³)	RCC V_T (cm ³)	RMLO V_T (cm ³)
1	820.3	939.8	1081.8	1303.2
2	1186.6	1214.3	856.1	871.9
3	1130.7	1592.1	1061.4	1523.6
4	717.9	963.3	594.7	830.4
5	958.1	1037.4	803.4	866.5
6	436.1	588.2	380.3	558.4
7	547.6	938.2	636.0	901.6
8	1010.7	1130.2	673.6	986.6
9	1296.2	1718.5	1178.6	1644.4
10	918.4	1009.0	708.5	1299.0
11	826.0	870.1	958.8	1160.0
12	646.9	983.1	846.9	903.6
13	1035.4	1263.3	881.8	1141.9
14	562.2	637.8	549.0	791.2
Promedio	863.8	1063.2	800.8	1055.9

Tabla 4.10: Volumen total de la mama comprimida utilizando el Método C.

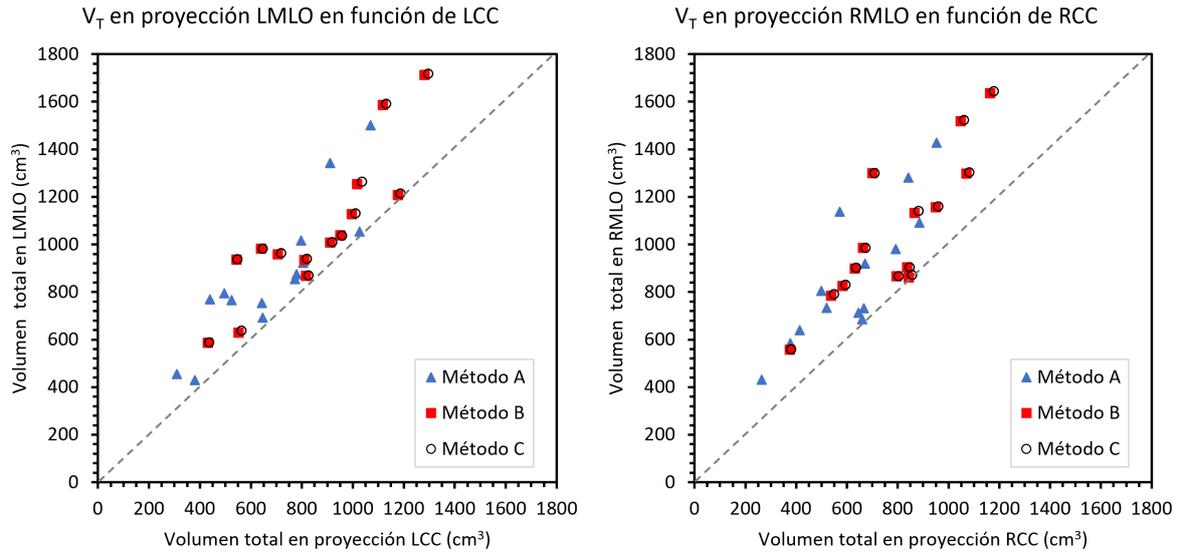


Figura 4.12: Volumen total de las mamas comprimidas en las proyecciones MLO como función de la proyección CC después de aplicar los métodos A, B y C. La línea es la identidad.

4.4.4 Mapas de porcentaje glandular y VBD

Utilizando los parámetros de la Tabla 3.2 (obtenidos de las ecuaciones 3.5.3 y 3.5.4) para la calidad de haz de cada estudio clínico y, los grosores y volúmenes reportados en las Tablas 4.8, 4.9 y 4.10, se obtuvieron los mapas de porcentaje de glandularidad para cada una de las imágenes clínicas de este trabajo. El Apéndice A.2 muestra los mapas de glandularidad de una paciente del estudio.

Se realizó la cuantificación de VBD con la Ecuación 2.2.1 y los resultados se presentan en la Tabla 4.11. Los valores sombreados indican la mama que muestra la lesión diagnosticada y los no sombreados corresponden a la mama contra-lateral (que no posee lesión diagnosticada).

Método A

ID	LCC			LMLO			RCC			RMLO		
	V_T (cm ³)	V_G (cm ³)	VBD_A (%)	V_T (cm ³)	V_G (cm ³)	VBD_A (%)	V_T (cm ³)	V_G (cm ³)	VBD_A (%)	V_T (cm ³)	V_G (cm ³)	VBD_A (%)
1	643.5	413.6	64.3	753.5	413.6	54.9	885.8	499.7	56.4	1091.4	536.1	49.1
2	1027.0	484.3	47.2	1054.6	557.8	52.9	660.5	399.1	60.4	686.2	410.0	59.8
3	910.6	390.8	42.9	1342.9	557.8	41.5	842.3	376.7	44.7	1280.2	437.4	34.2
4	525.1	831.4	158.3	766.4	876.8	114.4	414.3	772.3	186.4	640.0	835.0	130.5
5	779.6	299.0	38.4	874.1	186.3	21.3	644.9	223.6	34.7	713.2	176.2	24.7
6	309.7	357.6	115.5	455.1	331.9	72.9	263.5	270.9	102.8	432.0	291.3	67.4
7	439.2	168.6	38.4	768.6	281.5	36.6	519.4	127.7	24.6	733.8	223.2	30.4
8	805.8	461.5	57.3	922.2	657.8	71.3	499.3	394.1	78.9	804.4	348.8	43.4
9	1070.1	245.4	22.9	1501.0	159.6	10.6	952.4	396.7	41.7	1427.8	262.2	18.4
10	773.1	222.7	28.8	853.7	232.6	27.2	570.7	214.9	37.6	1137.2	70.6	6.2
11	645.9	351.0	54.3	692.9	324.4	46.8	792.3	332.9	42.0	980.7	302.9	30.9
12	496.1	250.0	50.4	795.3	322.2	40.5	667.2	377.5	56.6	731.9	283.6	38.7
13	797.5	587.8	73.7	1017.3	605.9	59.6	671.6	453.5	67.5	919.6	444.5	48.3
14	380.7	342.1	89.8	429.6	447.9	104.3	376.2	396.6	105.4	584.3	457.3	78.3

Método B

ID	LCC			LMLO			RCC			RMLO		
	V_T (cm ³)	V_G (cm ³)	VBD_B (%)	V_T (cm ³)	V_G (cm ³)	VBD_B (%)	V_T (cm ³)	V_G (cm ³)	VBD_B (%)	V_T (cm ³)	V_G (cm ³)	VBD_B (%)
1	810.5	134.0	16.5	935.0	129.1	13.8	1069.9	205.5	19.2	1297.3	227.7	17.6
2	1177.5	325.7	27.7	1208.3	414.4	34.3	843.0	151.9	18.0	862.0	163.1	18.9
3	1117.9	73.8	6.6	1586.7	260.3	16.4	1047.2	70.0	6.7	1517.3	128.8	8.5
4	706.3	614.0	86.9	958.9	593.5	61.9	583.1	488.4	83.8	824.9	610.9	74.1
5	951.2	32.2	3.4	1038.0	29.0	2.8	795.4	6.7	0.8	865.8	3.5	0.4
6	431.5	118.2	27.4	586.9	166.0	28.3	374.5	68.5	18.3	558.3	135.0	24.2
7	543.7	41.8	7.7	937.1	101.7	10.9	631.0	15.4	2.4	998.2	28.1	3.1
8	996.2	145.0	14.6	1127.1	334.0	29.6	662.7	141.4	21.3	985.4	85.2	8.6
9	1282.0	5.2	0.4	1712.9	3.7	0.2	1163.1	78.6	6.8	1636.5	62.2	3.8
10	911.5	77.9	8.5	1008.5	101.0	10.0	700.9	36.1	5.2	1300.1	6.5	0.5
11	816.6	90.8	11.1	867.7	78.9	9.1	949.4	114.6	12.1	1156.9	111.9	9.7
12	639.8	55.2	8.6	982.6	84.0	8.6	837.0	133.7	16.0	903.8	70.8	7.8
13	1017.3	292.9	28.8	1253.9	259.7	20.7	865.6	189.7	21.9	1132.7	136.2	12.0
14	551.3	77.2	14.0	629.4	179.4	28.5	538.3	141.7	26.3	784.0	202.0	25.8

Método C

ID	LCC			LMLO			RCC			RMLO		
	V_T (cm ³)	V_G (cm ³)	VBD_C (%)	V_T (cm ³)	V_G (cm ³)	VBD_C (%)	V_T (cm ³)	V_G (cm ³)	VBD_C (%)	V_T (cm ³)	V_G (cm ³)	VBD_C (%)
1	820.3	108.1	13.2	939.8	109.2	11.6	1081.8	181.5	16.8	1303.2	199.8	15.3
2	1186.6	309.6	26.1	1214.3	403.2	33.2	856.1	119.3	13.9	871.9	133.4	15.3
3	1130.7	51.7	4.6	1592.1	230.2	14.5	1061.4	40.5	3.8	1523.6	93.4	6.1
4	717.9	589.1	82.1	963.3	577.5	59.9	594.7	455.6	76.6	830.4	596.5	71.8
5	958.1	33.8	3.5	1037.4	30.9	3.0	803.4	5.1	0.6	866.5	3.5	0.4
6	436.1	108.0	24.8	588.2	156.3	26.6	380.3	59.4	15.6	558.4	126.3	22.6
7	547.6	33.7	6.2	938.2	90.2	9.6	636.0	13.4	2.1	901.6	21.0	2.3
8	1010.7	128.6	12.7	1130.2	313.9	27.8	673.6	123.2	18.3	986.6	68.9	7.0
9	1296.2	2.1	0.2	1718.5	0.2	0.0	1178.6	62.8	5.3	1644.4	45.2	2.8
10	918.4	72.1	7.9	1009.0	95.7	9.5	708.5	34.4	4.9	1299.0	6.3	0.5
11	826.0	65.1	7.9	870.1	60.3	6.9	958.8	93.3	9.7	1160.0	95.3	8.2
12	646.9	36.9	5.7	983.1	65.0	6.6	846.9	108.2	12.8	903.6	54.8	6.1
13	1035.4	252.9	24.4	1263.3	223.8	17.7	881.8	160.6	18.2	1141.9	118.1	10.3
14	562.2	52.7	9.4	637.8	152.1	23.9	549.0	116.3	21.2	791.2	176.9	22.4

Tabla 4.11: Volumen total, volumen glandular y VBD correspondientes a cada paciente. Los valores sombreados identifican la glándula mamaria en la que se ha diagnosticado una lesión.

La Figura 4.13 presenta gráficos de cajas y bigotes. La distribución de datos está en cuartiles, se presenta la mediana, los mínimos y máximos en la Tabla 4.12. Los extremos de la caja indican el final del cuartil 25% y el inicio del cuartil 75%, y la diferencia entre ellos se conoce como rango intercuartil (IQR). Las líneas llamadas “bigotes” indican la variabilidad fuera de los cuartiles superior e inferior, se extienden 1.5 veces el IQR desde los extremos de la caja y cualquier punto fuera de los bigotes se considera un valor atípico.

Método	Medida	Mediana	IQR	Mínimo	Máximo
A	V_T (cm ³)	760	343	263.5	1501.0
	V_G (cm ³)	367	192	70.6	876.8
	VBD (%)	49	33	6.2	186.4
B	V_T (cm ³)	923	399	374.5	1712.9
	V_G (cm ³)	116	118	3.5	614.0
	VBD (%)	13	17	0.2	86.9
C	V_T (cm ³)	928	395	380.3	1718.5
	V_G (cm ³)	95	112	0.2	596.5
	VBD (%)	10	15	0.0	82.1

Tabla 4.12: Mediana, IQR, mínimos y máximos para V_T , V_G y VBD obtenidos con el formalismo con los tres métodos (A, B y C).

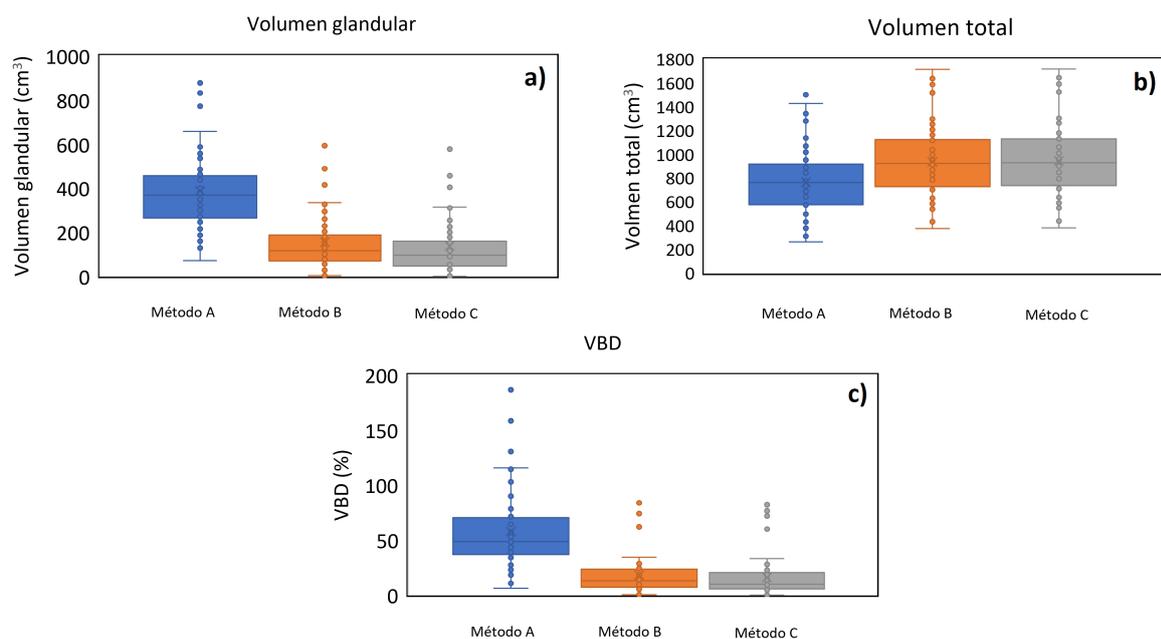


Figura 4.13: Gráfica de cajas y bigotes para a) V_G , b) V_T y c) VBD obtenidas con el formalismo implementado con los métodos A, B y C.

La Figura 4.13.a presenta los resultados de V_G obtenido con los tres métodos. El método A obtuvo una mediana en V_G de 367 cm³, siendo mayor que los métodos B y C por un factor de 3.16 y 3.84, respectivamente. La última gráfica de la Figura 4.13 muestra los valores de VBD calculados con los tres métodos. La mediana de VBD con el método A fue de 49 %, siendo 3.7 y 4.9 veces mayor que el cálculo de VBD obtenido con los métodos B y C, respectivamente. La distribución de VBD para el método A tiene valores mayores que los otros métodos B y C. Esto se debe a que no toma en cuenta la angulación de la paleta de compresión. Una mayor

atenuación en un grosor T menor al real en el presente formalismo corresponde a valores de píxel con densidades mayores a lo real, por lo que el método A tiende a sobrestimar V_G y por ende, sobrestimar VBD incluso hasta valores físicamente imposibles (mayores al 100%). Por otro lado, el método B y C calculan valores similares de V_G y VBD.

Los puntos atípicos (fuera de los bigotes) de la última gráfica para VBD fueron analizados para encontrar las causas de un posible comportamiento anormal. Se encontró que los valores atípicos corresponden a la paciente 4 quien presenta valores altos en el mAs (> 230 mAs) utilizado para adquirir las imágenes LE clínicas.

Las incertidumbres para VBD tienen tres componentes principales: incertidumbre por la normalización por el mAs, incertidumbre por la corrección del borde y región de musculatura y, la incertidumbre por la calibración. El cálculo de incertidumbres para VBD se detalla en el Apéndice A.1. La media de las incertidumbres en VBD fue del 18%. La mayor fuente de incertidumbre estuvo asociada a los parámetros del ajuste obtenidos en la calibración, por lo que cada conjunto de parámetros de la Tabla 4.1 tiene una incertidumbre asociada. Las imágenes CEDM que fueron adquiridas con una LE de 26 al 29 kV obtuvieron incertidumbres promedio de 13%, mientras que las imágenes CEDM con adquisiciones LE de 30 y 31 kV obtuvieron incertidumbres mayores, con promedio de 44%.

En el resto de este capítulo de resultados, analizaremos solamente los resultados obtenidos con el Método C, porque es el método más completo de los tres. Se compararon los valores de V_G y VBD calculados en las proyecciones CC y MLO para cada paciente. Los resultados se presentan en las Figuras 4.14 y 4.15.

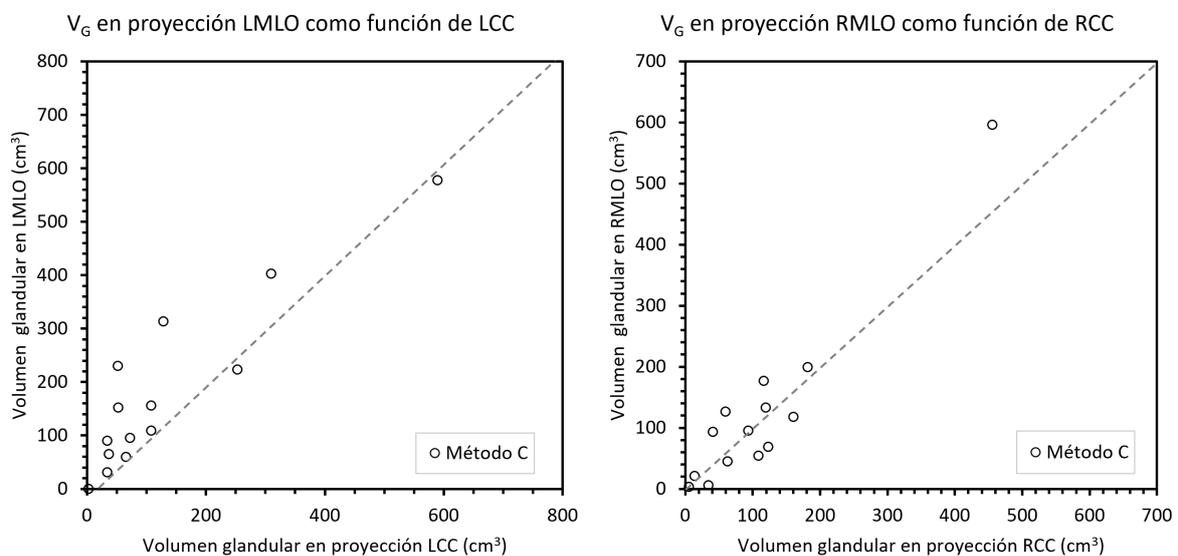


Figura 4.14: V_G calculado para proyecciones craneocaudal y medio lateral oblicua de cada mama analizada utilizando el Método C.

La Figura 4.14 muestra una relación lineal entre los dos valores de V_G calculados. Al explorar una misma paciente y una misma mama, se espera que la cuantificación de V_G sea similar en las proyecciones CC y MLO. Se calcularon las diferencias promedio entre los valores obtenidos para MLO con respecto de CC. En las mamas izquierdas, el promedio de las diferencias fue de 47.4 cm^3 , con límites en el acuerdo de $\pm 134.5 \text{ cm}^3$. En las derechas, el promedio de las diferencias entre V_G en RMLO con respecto de RCC fue de 11.8 cm^3 , con límites en el

acuerdo de $\pm 106.1 \text{ cm}^3$. En las mamas izquierdas la proyección MLO tiene un V_G mayor que en las proyecciones CC, en las mamas derechas el valor de V_G en MLO es similar a CC.

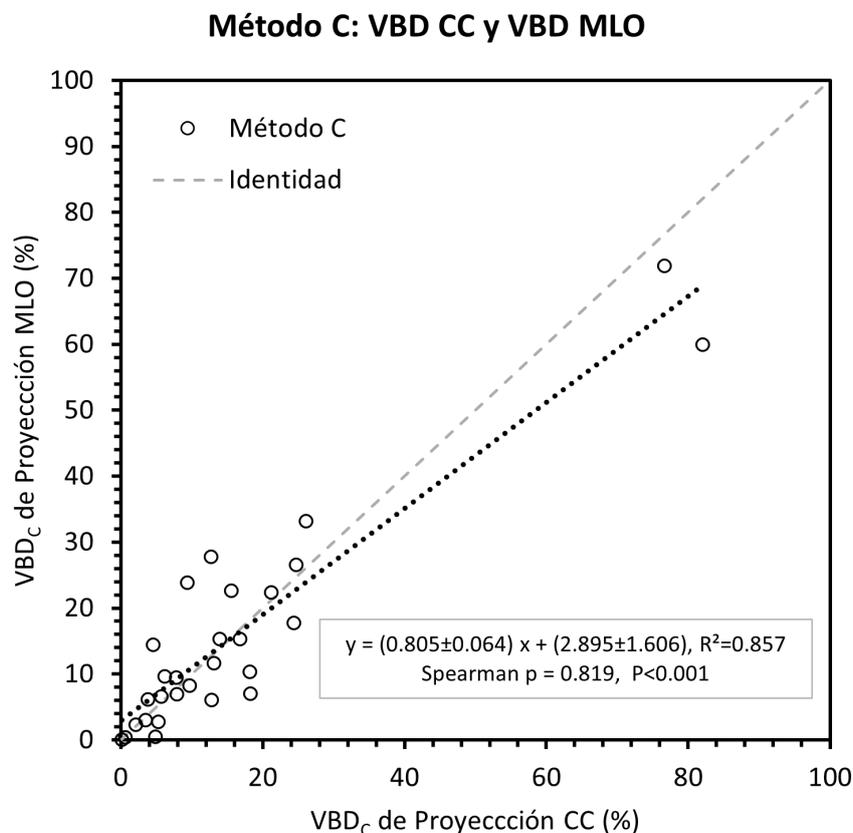


Figura 4.15: VBD calculado para proyecciones craneocaudal y medio lateral oblicua de cada mama analizada utilizando el Método C.

Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman que cuantifica la correlación lineal entre dos medidas. La interpretación del coeficiente de Spearman indica una fuerte correlación lineal positiva cuando $\rho = 1$. Cuando ρ toma valores cercanos a -1 se dice que existe una fuerte correlación lineal negativa. Si ρ es cercano a cero no hay correlación lineal entre los datos [47].

La Figura 4.15 muestra una fuerte correlación lineal positiva (Spearman's $\rho = 0.819$) entre los dos valores de VBD calculados: los valores de VBD obtenidos con el formalismo en la proyección CC y en la proyección MLO son similares para una misma paciente y una misma mama utilizando el método C. El método C arroja consistencia interna entre los valores de VBD calculados con las proyecciones CC y las MLO con significancia estadística ($P < 0.001$), lo cual es un buen resultado. Los dos puntos al final de la línea del ajuste lineal en la Figura 4.15 son los valores atípicos mencionados en la Figura 4.19 que corresponden a la paciente 4.

Se compararon los valores de V_T , V_G y VBD obtenidos para las mamas con lesión diagnosticada y contra-laterales con las gráficas de cajas y bigotes de la Figura 4.16 y la Tabla 4.13. Los resultados de V_T , V_G y VBD obtenidos para imágenes con y sin lesión tienen medianas e intervalos comparables: la presencia de una lesión (que probablemente contiene yodo) no afecta significativamente el cálculo de V_G y VBD. Se analizaron los resultados de VBD en

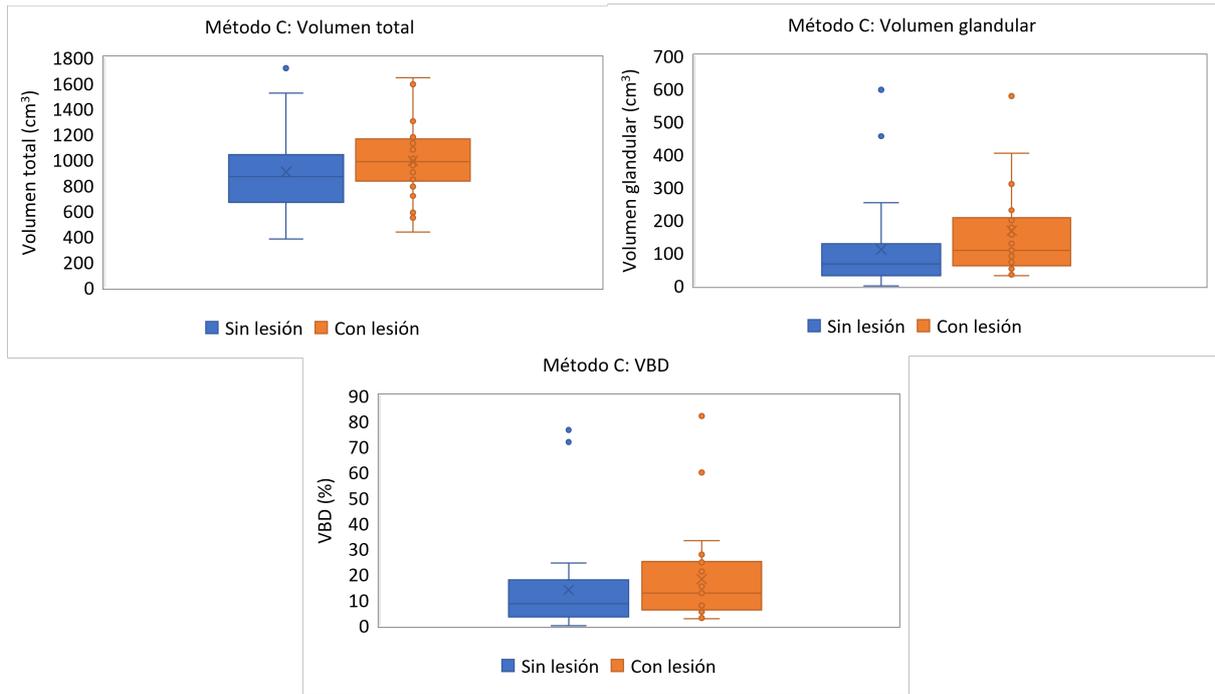


Figura 4.16: Gráfica de cajas y bigotes para V_G , V_T y VBD obtenidas con el formalismo implementado con el método C para imágenes con y sin lesión diagnosticada.

mamas con y sin lesión en función del grosor de la mama. La diferencia en VBD entre mamas con y sin lesión para una misma paciente no muestran relación con el grosor de la mama.

Método	Medida	Mediana	IQR	Mínimo	Máximo
Sin lesión	V_T (cm ³)	868.3	340.9	380.27	1718.5
	V_G (cm ³)	67.0	90.5	0.16	596.5
	VBD (%)	8.6	13.1	0.01	76.6
Con lesión	V_T (cm ³)	986.1	291.6	436.05	1644.41
	V_G (cm ³)	108.1	130.1	30.86	589.05
	VBD (%)	12.7	17.5	2.75	82.06

Tabla 4.13: Cálculos de la mediana, el IQR, mínimos y máximos para V_T , V_G y VBD del formalismo con el Método C para imágenes con y sin lesión diagnosticada.

4.5 Cálculo de concentración de yodo promedio en mama y en lesión

Se calculó la concentración de yodo promedio en las mamas y en las lesiones como se describió en la Sección 3.5.6. El Apéndice A.3 contiene imágenes representativas de los mapas de concentración de yodo $\Theta_y(i, j)$. En la Figura 4.17 se observa el procedimiento anteriormente descrito para el trazado de la ROI circular sobre una lesión.

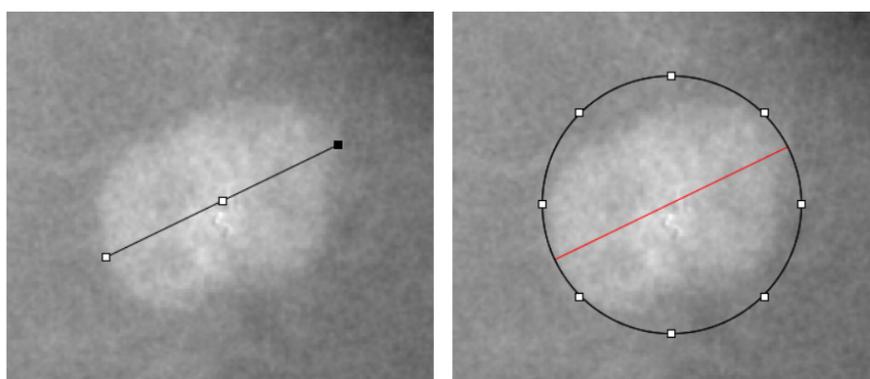


Figura 4.17: Proceso del cálculo de la concentración de yodo promedio en una lesión encontrada en la paciente 3. A la izquierda se observa el trazado de una línea que cruza por el eje mayor. A la derecha el trazado de la ROI cuyo diámetro es el eje mayor en rojo.

Concentración de yodo: Método A								
ID	LCC		LML0		RCC		RML0	
	Promedio en la mama (mg/cm ²)	Promedio en lesión (mg/cm ²)	Promedio en la mama (mg/cm ²)	Promedio en lesión (mg/cm ²)	Promedio en la mama (mg/cm ²)	Promedio en lesión (mg/cm ²)	Promedio en la mama (mg/cm ²)	Promedio en lesión (mg/cm ²)
1	13.6		12.3		12.4	16.9	11.7	17.1
					12.4	15.5	11.7	17.2
					12.4	16.2	11.7	17.0
2	10.5	20.6	12.5	23.3	13.9		14.2	
3	11.9	17.4	13.9	20.6	12.9		12.9	
4	16.2	18.5	15.0	18.0	19.3		15.2	
5	11.0	16.5	8.8	14.5	11.3		9.1	
6	16.1	21.6	12.4	18.6	14.1		12.3	
7	10.9	-	11.3	20.1	9.7		10.5	
	10.9	18.6	11.3	18.8				
	10.9	-	11.3	17.5				
8	11.0	18.5	14.5	18.3	13.8		10.7	
	11.0	14.0	14.5	15.8				
9	12.2		10.6		13.9	18.3	11.5	16.7
					13.9	19.8	11.5	16.8
					13.9	18.7	11.5	16.4
10	9.8	15.6	9.2	16.7	10.8		5.8	
11	13.6		12.3		10.4	16.8	9.1	16.8
12	13.5		12.9		14.7	19.9	10.8	17.7
13	15.0		13.1		13.5		11.6	
14	14.9		18.1		17.5	25.4	15.3	21.7

Tabla 4.14: Concentración de yodo promedio (mg/cm²) en las mamas y en las lesiones calculado con el Método A. Los valores sombreados identifican la glándula mamaria en la que se ha diagnosticado una lesión.

Las Tablas 4.14, 4.15 y 4.16 presentan los valores de concentración de yodo promedio en la mama y en las lesiones, calculados con los métodos A, B y C para la estimación del

Concentración de yodo: Método B								
ID	LCC		LMLO		RCC		RMLO	
	Promedio en la mama (mg/cm ²)	Promedio en lesión (mg/cm ²)	Promedio en la mama (mg/cm ²)	Promedio en lesión (mg/cm ²)	Promedio en la mama (mg/cm ²)	Promedio en lesión (mg/cm ²)	Promedio en la mama (mg/cm ²)	Promedio en lesión (mg/cm ²)
1	5.2		4.7		4.9	8.5	5.1	9.1
2	5.1	12.9	6.8	15.8	4.9	7.2	5.1	9.3
3	4.3	8.5	7.6	13.1	4.9	8.0	5.1	9.2
4	6.8	8.8	6.9	9.0	6.1		6.3	
5	3.1	7.4	2.9	7.0	5.1		6.4	
6	3.8	7.3	4.3	9.0	6.5		6.9	
7	3.4	-	4.6	11.5	3.4		2.6	
	3.4	8.6	4.6	10.0	2.2		4.2	
	3.4	-	4.6	8.7				
8	3.6	9.9	7.1	11.1	5.1		3.6	
	3.6	5.5	7.1	8.4				
9	5.3		5.2		6.3	9.7	5.9	9.9
					6.3	11.1	5.9	10.0
10	3.4	7.6	3.4	8.9	6.3	10.2	5.9	9.6
11	5.3		4.7		3.0		1.3	
12	5.2		5.6		3.4	8.1	3.3	8.9
13	7.0		5.8		6.5	10.6	3.9	8.7
14	4.1		7.4		5.5		4.3	
					6.2	12.1	6.9	12.1

Tabla 4.15: Concentración de yodo promedio (mg/cm²) en las mamas y en las lesiones calculado con el Método B. Los valores sombreados identifican la glándula mamaria en la que se ha diagnosticado una lesión.

Concentración de yodo: Método C								
ID	LCC		LMLO		RCC		RMLO	
	Promedio en la mama (mg/cm ²)	Promedio en lesión (mg/cm ²)	Promedio en la mama (mg/cm ²)	Promedio en lesión (mg/cm ²)	Promedio en la mama (mg/cm ²)	Promedio en lesión (mg/cm ²)	Promedio en la mama (mg/cm ²)	Promedio en lesión (mg/cm ²)
1	4.7		4.3		4.3	8.4	4.8	8.0
2	4.6	12.8	6.4	15.7	4.3	6.3	4.8	7.3
3	3.7	7.4	7.3	12.4	4.3	6.2	4.8	6.4
4	6.2	6.8	6.6	6.8	5.5		5.8	
5	2.7	8.9	2.8	8.1	4.5		6.0	
6	3.2	5.8	4.0	7.3	5.6		6.5	
7	3.0	-	4.3	11.8	2.9		2.4	
	3.0	7.5	4.3	9.3	1.6		4.0	
	3.0	-	4.3	8.1				
8	3.1	7.2	6.8	11.0	4.5		3.3	
	3.1	7.4	6.8	7.5				
9	4.8		4.9		5.7	8.9	5.6	9.9
					5.7	9.4	5.6	9.2
10	2.9	6.9	3.1	9.0	5.7	7.4	5.6	7.9
11	4.8		4.4		2.5		1.0	
12	4.7		5.3		2.9	6.4	3.0	6.9
13	6.3		5.3		6.0	9.9	3.6	7.9
14	3.4		6.9		4.8		3.8	
					5.5	9.2	6.4	9.6

Tabla 4.16: Concentración de yodo promedio (mg/cm²) en las mamas y en las lesiones calculado con el Método C. Los valores sombreados identifican la glándula mamaria en la que se ha diagnosticado una lesión.

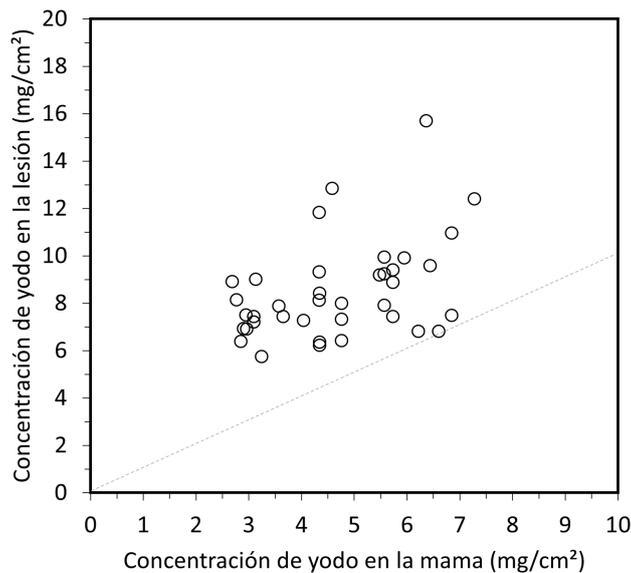


Figura 4.18: Concentración de yodo promedio (en mg/cm²) en las mamas en función de la concentración de yodo promedio en las lesiones. Cálculos obtenidos con el método C.

grosor mamario en el formalismo (Sección 3.5.2), respectivamente. Los valores sombreados corresponden a mamas en las que se ha diagnosticado al menos una lesión. La Figura 4.18 presenta la concentración de yodo promedio en las lesiones en función del promedio en la mama para el método C. Los resultados revelaron que en los tres métodos, La concentración de yodo es mayor en las lesiones que en el promedio de la glándula mamaria. Para A, B y C el promedio en la concentración de yodo en la mama fue de 12.3, 5.1, 4.7 mg/cm², y el promedio de la concentración de yodo en las lesiones fue 18.1, 9.4 y 8.5 mg/cm², respectivamente.

Un estudio previo [41] realizado en imágenes de mamografía contrastada de 18 pacientes (con un protocolo de adquisición diferente), evaluó la relación entre la captación de yodo y la densidad de microvasos intratumorales. Se encontró que a los 3 minutos de la administración del medio de contraste, la concentración de yodo alcanzaba valores entre 0.30 y 5.7 mg/cm² en las lesiones analizadas. Observamos que utilizando el método C, nuestro intervalo de concentración de yodo en las lesiones (5.8 a 15.7 mg/cm²) se encuentra por arriba los valores clínicos reportados en la literatura.

La fuerte dependencia de nuestros resultados con el grosor de la mama comprimida y la falta de un estándar de oro para medir la concentración de yodo en lesiones nos lleva a considerar estos resultados como inciertos.

4.6 Análisis con Volpara de las imágenes clínicas MG y LE.

Utilizando el software Volpara, se analizaron las imágenes de mamografía digital (MG) y las imágenes de baja energía del estudio CEDM (LE) de la Figura 3.16. Los resultados obtenidos de la aplicación del algoritmo se presenta en la Tabla 4.17, las filas sombreadas identifican la mama donde se diagnosticó la lesión.

Imágenes MG												
	LCC			LMLO			RCC			RMLO		
	V_T	V_G	VBD_{MG}									
1	540.9	48.2	8.9	694.5	46.9	6.8	769.6	82.8	10.8	920.6	65.4	7.1
2	823.8	95.0	11.5	1156.3	121.0	10.5	470.0	40.2	8.6	723.6	44.4	6.1
3	974.0	72.7	7.5	926.7	48.7	5.3	869.3	35.3	4.1	1429.6	71.9	5.0
4	640.3	183.8	28.7	757.6	140.6	18.6	542.9	188.4	34.7	881.0	177.1	20.1
5	775.1	43.1	5.6	1464.7	97.2	6.6	639.0	58.7	9.2	974.5	46.5	4.8
6	443.0	69.8	15.7	612.4	62.4	10.2	329.2	50.6	15.4	662.7	52.6	7.9
7	481.7	40.9	8.5	425.2	33.0	7.8	372.6	32.1	8.6	635.5	41.4	6.5
8	701.0	106.4	15.2	946.0	95.1	10.1	473.3	70.8	15.0	741.3	52.5	7.1
9	1369.8	74.2	5.4	2043.9	70.1	3.4	1351.7	73.2	5.4	1688.8	47.5	2.8
10	641.9	47.7	7.4	1059.3	68.2	6.4	562.4	42.3	7.5	919.0	59.6	6.5
11	608.5	40.9	6.7	866.8	48.1	5.5	571.1	41.6	7.3	1074.4	55.9	5.2
12	674.6	31.5	4.7	869.7	38.1	4.4	583.5	30.4	5.2	1058.0	53.6	5.1
13	509.3	101.2	19.9	571.4	65.5	11.5	470.2	85.0	18.1	756.5	64.8	8.6
14	267.7	34.7	13.0	525.4	32.4	6.2	369.1	48.3	13.1	578.8	45.9	7.9

Imágenes LE												
	LCC			LMLO			LCC			LMLO		
	V_T	V_G	VBD_{LE}	V_T	V_G	VBD_{LE}	V_T	V_G	VBD_{LE}	V_T	V_G	VBD_{LE}
1	626.4	48.4	7.7	730.8	45.7	6.3	852.5	94.2	11.0	1007.6	76.8	7.6
2	933.6	115.2	12.3	1046.9	132.9	12.7	630.7	49.9	7.9	663.6	48.5	7.3
3	874.7	61.6	7.0	1211.6	60.1	5.0	805.2	58.3	7.2	1201.5	54.3	4.5
4	512.6	145.3	28.3	726.0	163.9	22.6	417.0	144.6	34.7	613.7	179.0	29.2
5	719.7	45.3	6.3	815.2	48.2	5.9	600.8	26.5	4.4	655.1	33.3	5.1
6	306.7	56.5	18.4	429.5	72.4	16.9	261.9	43.4	16.6	399.9	45.0	11.3
7	423.0	37.1	8.8	666.1	65.1	9.8	512.3	34.5	6.7	726.6	54.7	7.5
8	766.3	92.0	12.0	847.2	84.2	9.9	484.3	62.4	12.9	785.0	54.4	6.9
9	1001.4	41.4	4.1	1358.2	33.6	2.5	897.2	58.8	6.6	1293.9	51.1	3.9
10	720.2	52.6	7.3	714.7	56.2	7.9	537.0	38.7	7.2	986.2	83.3	8.4
11	615.0	36.7	6.0	513.6	22.2	4.3	738.2	73.5	10.0	1135.2	113.5	10.0
12	478.1	29.1	6.1	788.0	36.0	4.6	621.7	45.2	7.3	642.5	40.4	6.3
13	765.5	99.3	13.0	1000.7	103.0	10.3	676.4	80.6	11.9	874.3	89.0	10.2
14	374.7	32.1	8.6	450.0	39.8	8.9	371.0	47.1	12.7	290.9	28.6	9.8

Tabla 4.17: Resultados de VBD obtenidos con Volpara correspondientes para las imágenes MG y LE de cada paciente. Los valores sombreados identifican la mama en que fue diagnosticada la lesión.

Se calculó el promedio de los valores de V_G , V_T y VBD para los resultados obtenidos con imágenes MG y LE en proyecciones CC y MLO. Los resultados se resumen en la Tabla 4.18.

El promedio de V_T de las proyecciones MLO es 45% y 28% mayor que el promedio para CC en las imágenes MG y LE, respectivamente. La V_G promedio para MG en ambas proyecciones

Imágenes	CC			MLO		
	\bar{V}_T (cm)	\bar{V}_G (cm)	VBD (%)	\bar{V}_T (cm)	\bar{V}_G (cm)	VBD (%)
MG	636.6	66.8	11.5	927.3	65.9	7.6
LE	625.9	62.5	10.8	806.2	68.4	9.1

Tabla 4.18: Promedio de V_T , V_G y VBD obtenidos con Volpara para imágenes MG y LE.

fue comparable en ambas modalidades de imagen. El promedio de VBD en las proyecciones MLO fue menor que VBD para CC. La VBD promedio en MLO fue un 34% y un 16% menor que VBD en CC. Este resultado es esperado debido a que las proyecciones MLO contienen una mayor cantidad de tejido y tienen un mayor grosor.

Los valores de VBD calculados con las imágenes MG como función de los obtenidos de las imágenes LE se presentan en la Figura 4.19. Se observó que existe una fuerte correlación lineal positiva (Pearson's $\rho=0.91$) entre los valores de VBD calculados en las imágenes MG y LE. Esto confirma observaciones independientes donde la VBD medida con las imágenes LE de mamografía contrastada es comparable con VBD calculada con las imágenes de mamografía digital estándares [48].

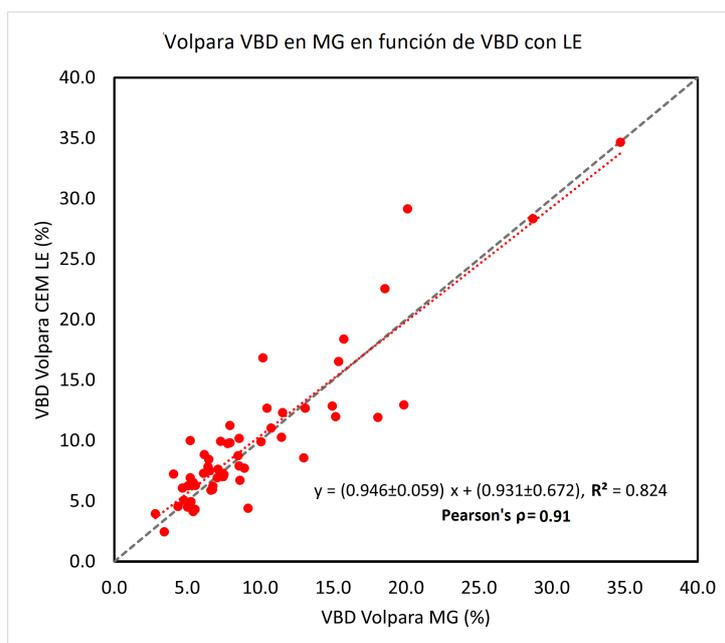


Figura 4.19: Medidas de VBD con Volpara obtenidos con imágenes de MG y LE.

La comparación entre VBD medida en imágenes LE y en imágenes MG para las mismas pacientes no tuvo diferencias estadísticamente significativas. Esto se confirmó por la alta correlación entre los dos pares de VBD ($\rho > 0.90$), promedio de las diferencias de 0.40% y límites de acuerdo entre +5.63% y -4.81 (Ecuación 4.2.1). Se realizó la prueba Wilcoxon al 95% de significancia, se determinó que los dos conjuntos no muestran diferencias estadísticamente significativas ($P = 0.14$).

El acuerdo entre el uso de una u otra imagen hace posible utilizar las imágenes LE de los estudios CEDM para el cálculo de VBD con Volpara para fines de investigación, como se observó en un estudio anterior realizado por Gennaro y cols. en una población de 150 pacientes

[48]. Ellos encontraron una correlación de 0.87 y límites del acuerdo de $\pm 8\%$. Por lo anterior, será posible utilizar los resultados de VBD obtenidos con Volpara en las imágenes LE para comparar con los valores de VBD obtenidos por el formalismo en imágenes CEDM.

4.7 Comparación de VBD calculado por el formalismo de tres elementos con Volpara y un estudio independiente

Se compararon los valores de V_T , V_G , y VBD calculados utilizando el método C con los resultados obtenidos con Volpara para las imágenes LE. El Apéndice A.2 muestra el mapa de densidad de una paciente del estudio analizada con Volpara.

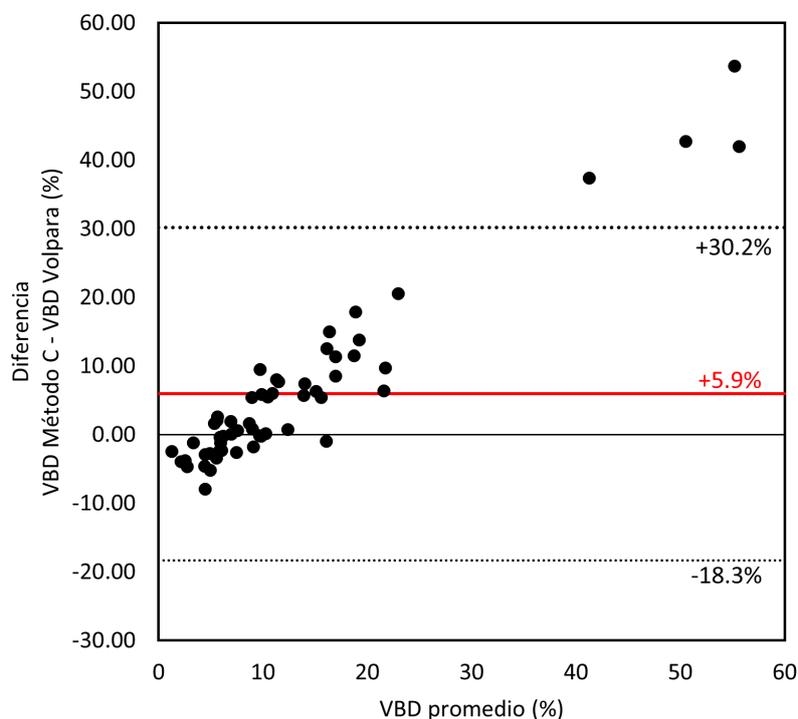


Figura 4.20: Gráfica tipo Bland-Altman para la diferencia de la VBD del Método C y Volpara con respecto del promedio de VBD. Las pacientes incluidas en el estudio [12] son una muestra distinta a las pacientes de este trabajo.

Las diferencias entre VBD obtenido con el método C y Volpara se presentan en una gráfica Bland-Altman en la Figura 4.20. El promedio de las diferencias fue de 5.9%, los límites en el acuerdo al 95% de nivel de confianza fueron de +30.2% y -18.3%. Los cuatro datos fuera de los límites son los correspondientes a la paciente 4. La gráfica muestra que las diferencias poseen un sesgo proporcional. Este sesgo se refleja como una tendencia donde la diferencia en VBD se reduce a valores bajos de VBD promedio y aumenta a medida que aumenta el valor promedio de VBD. Para analizar el sesgo proporcional se recurrió al cálculo del cociente de VBD con el método C respecto de Volpara.

La Figura 4.21.a presenta el valor de VBD calculado para cada imagen con el método C en función de los resultados con Volpara. Las barras de error en la gráfica corresponden a las

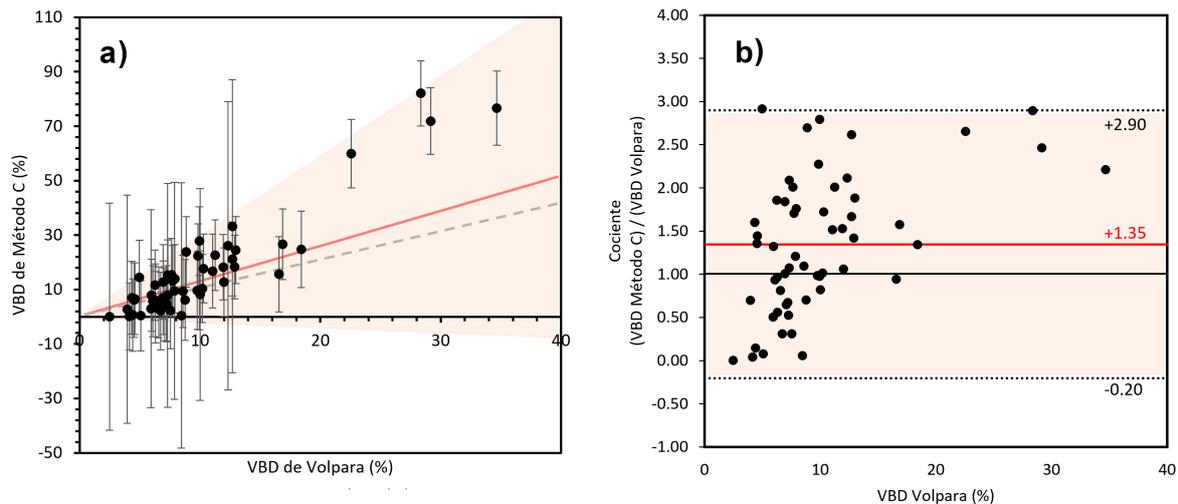


Figura 4.21: Valores de VBD obtenidos usando el método C y Volpara para todas las imágenes clínicas. a) VBD obtenido con el método C y con Volpara, la línea roja y la zona sombreada corresponden al análisis realizado en b. b) Cociente de VBD del método C y Volpara como función de Volpara. La línea roja en 1.35 es el promedio de los cocientes y las líneas punteadas son los límites del acuerdo a un nivel de confianza del 95%.

incertidumbres de VBD. El detalle del cálculo de las incertidumbres de VBD para el método C se encuentra en el Apéndice A.1. La línea continua presenta el promedio de los cocientes y la discontinua es la identidad. La región sombreada muestra los límites superiores e inferiores analizados en la Figura 4.21.b, que corresponden a un intervalo de confianza del 95%.

La Figura 4.21.b. muestra los cocientes de los valores de VBD del método C con respecto de Volpara. El promedio de los cocientes fue 1.35 (línea roja) y los límites en el acuerdo de los cocientes se muestran como líneas punteadas. El límite superior fue 2.90. Debido a la desviación estándar de los cocientes (0.79), el límite inferior fue menor que cero (-0.20). Estos límites definen la zona sombreada en a). Los valores atípicos identificados en la Sección 4.4.4 corresponden a los 4 datos de mayor valor de la Figura 4.21.a.

Los datos del método C y Volpara en la Figura 4.21.a sugieren que, a pesar de existir un acuerdo general entre sus valores, se trata de muestras estadísticamente diferentes. Por ejemplo, el intervalo de valores de VBD es diferente para cada método, y la posible correlación lineal requiere un valor negativo en la coordenada x al origen. Se realizó la prueba estadística de Wilcoxon al 95% para determinar diferencias estadísticas entre los resultados de ambos métodos para las variables V_T , V_G y VBD. Los resultados indican que para V_T P es menor que 0.001, para V_G P es menor que 0.001 y para VBD P es igual a 0.001. Por lo tanto, se concluye que las diferencias entre los resultados son estadísticamente significativas.

Los resultados comentados anteriormente muestran diferencias entre el presente formalismo y Volpara. En el caso de Volpara, el cálculo de VBD se realiza utilizando imágenes de mamografía digital de diagnóstico y se extraen valores individuales para cada proyección, por lo que, aunque el cálculo se realiza en 2D con una energía, se obtienen valores para cada imagen. Por otro lado, el formalismo está basado en una descomposición de tres elementos de dos imágenes adquiridas con distinta energía, que depende del conocimiento de un parámetro que no se puede medir en la clínica: el grosor de la mama.

Para enriquecer la presente discusión entre métodos diferentes, recurrimos a los datos reportados por un formalismo diferente, también basado en energía dual que plantea la descomposición solamente en dos materiales.

Los resultados presentados al inicio de esta sección se compararon con los obtenidos en el estudio de Pacheco [12] en la Figura 4.22 y en la Tabla 4.19.

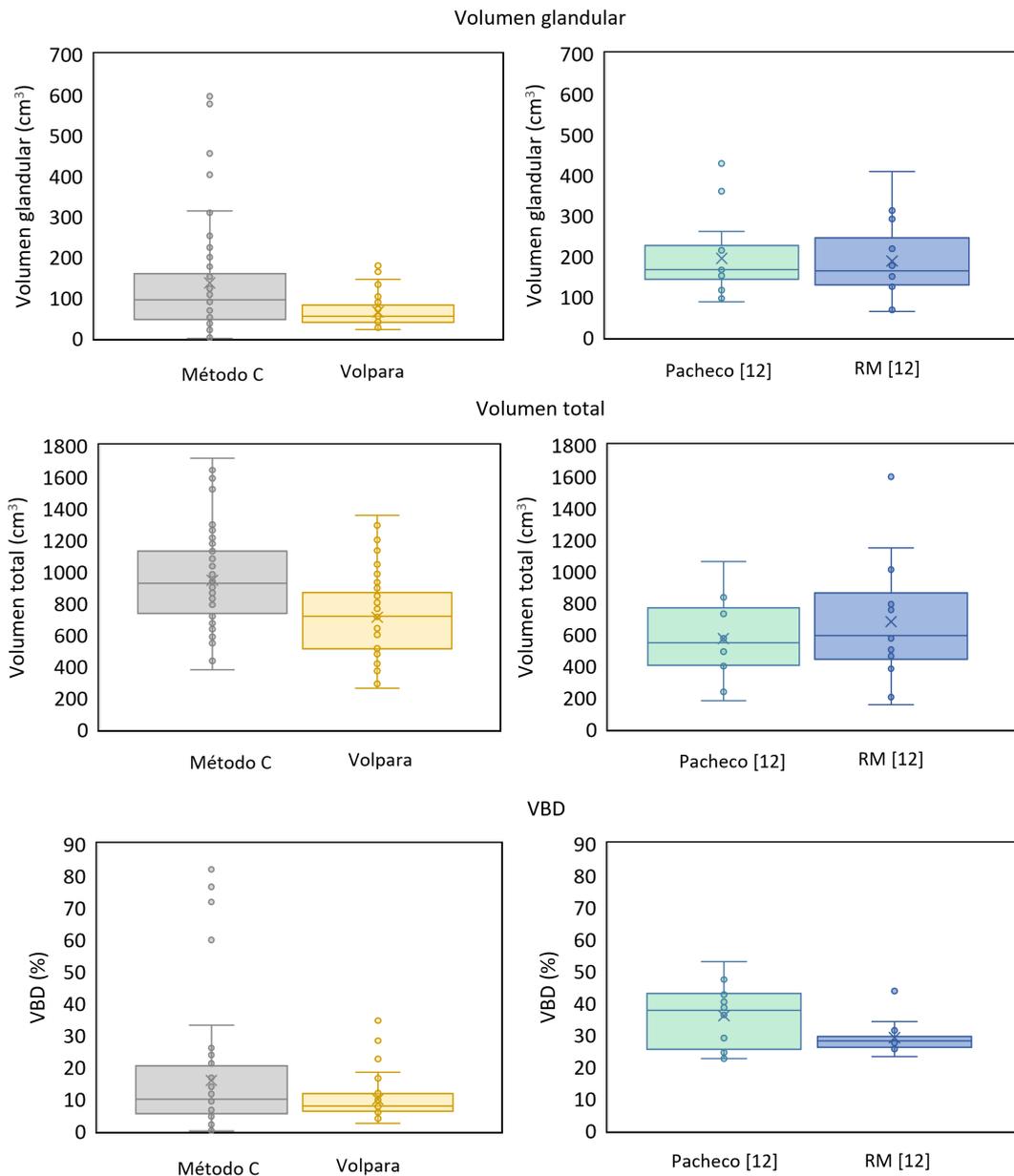


Figura 4.22: Gráfica de cajas para V_G , V_T y VBD obtenidas con el método C, resultados reportados por Pacheco [12] y Volpara. Tal como se explica en el texto, este trabajo y el estudio [12] se realizaron con imágenes clínicas provenientes de diferente muestra de pacientes.

Los resultados reportados por Pacheco pertenecen a un formalismo de descomposición en dos materiales aplicado a las imágenes clínicas de 14 pacientes con cáncer obtenidas en el Instituto Nacional de Cancerología con un equipo Amulet Innovality de Fujifilm. Las imágenes del estudio fueron adquiridas en las mamas contralaterales (al diagnóstico sin lesión) 5-6 minutos después de la administración de un medio de contraste, tiempo suficiente para suponer que

Método	Medida	Mediana	IQR	Mínimo	Máximo
C	V_T (cm ³)	928	395	380.3	1718.5
	V_G (cm ³)	95	112	0.2	596.5
	VBD (%)	10	15	0.0	82.1
Volpara	V_T (cm ³)	717	357	261.9	1358.2
	V_G (cm ³)	54	44	22.2	179.0
	VBD (%)	8	5	2.5	34.7
Pacheco [12]	V_T (cm ³)	547	334	182	1061
	V_G (cm ³)	168	53	88	429
	VBD (%)	38	16	23	53
RM [12]	V_T (cm ³)	592	334	155	1600
	V_G (cm ³)	164	95	64	409
	VBD (%)	28	3	23	44

Tabla 4.19: Mediana, IQR, mínimos y máximos para V_T , V_G y VBD del método C, resultados Volpara y datos reportados por Pacheco [12].

la presencia del yodo en la mama contralateral es mínima. Se reportó que el formalismo de descomposición en dos materiales tendía a calcular valores de VBD mayores que las medidas calculadas con imágenes de RM.

La Figura 4.22 presenta gráficos tipo cajas para V_G , V_T y VBD obtenidas utilizando el método C, Volpara y los datos de Pacheco comparados con sus imágenes RM. El V_G de Volpara presenta menor dispersión y su mediana se encuentra por debajo de las medianas del método C. La mediana de V_G obtenida por Pacheco (168 cm³), fue similar a la obtenida con las imágenes RM (164 cm³).

Las medidas de V_T calculadas con el método C tuvieron valores mayores que los reportados por Volpara con una dispersión de los datos similar. La V_T del método C tuvo una mediana 29% mayor que los resultados de Volpara.

La distribución de VBD para cada método se observa en la última gráfica de la Figura 4.22. Como se mencionó en la Sección 4.4, los valores atípicos de VBD se muestran fuera de los bigotes y, en el caso del método C y Volpara, corresponden a la paciente 4.

Los valores de VBD calculados con el método C tienen una mediana mayor que los cálculos obtenidos con Volpara (25% más grande). La IQR de los cálculos de VBD obtenidos con el método C es similar a los datos reportados por Pacheco. Haber incluido los resultados de Pacheco en el análisis, confirma la dificultad de comparar distintos métodos para medir VBD.

Capítulo 5

Conclusiones

5.1 Conclusiones

En este trabajo se desarrolló un formalismo de descomposición en tres materiales de imágenes de mamografía contrastada (CEDM) para el cálculo de la densidad glandular volumétrica (VBD). El formalismo se calibró con un arreglo experimental que combina materiales tejido-equivalentes adiposo, glandular y concentraciones de yodo. La calibración debe llevarse a cabo para cada conjunto de parámetros clínicos de adquisición de imágenes de energía dual según el equipo utilizado. En el arreglo de calibración se utilizó un revestimiento para garantizar que todos los elementos del maniquí fueran correctamente expuestos a la radiación primaria y dispersa.

Aplicando el formalismo de descomposición, se cuantificó exitosamente el porcentaje de glandularidad y concentraciones de yodo en imágenes de maniqués tejido equivalentes. Se obtuvo coincidencias entre los valores calculados y los nominales de VBD, con acuerdos relativos mayores que 88% para materiales de la misma composición que la calibración, y mayores que 58% para maniqués con distinta composición. Se asocia estas discrepancias a la no uniformidad de la radiación sobre el detector, pero la influencia de este efecto debe examinarse.

Se realizaron pruebas de repetibilidad con maniqués GAMMEX y las mediciones de glandularidad y concentración de yodo fueron repetibles. Se realizaron pruebas de reproducibilidad variando la posición de un maniquí en el detector y se encontró que el cálculo de la glandularidad tiene una dependencia con el cambio de posición del maniquí. Evaluando la detección de concentraciones de yodo, se encontró que para concentraciones nulas de yodo, existe un valor umbral de detección diferente de cero.

El método se aplicó a 56 imágenes CEDM de 14 pacientes, adquiridas en una unidad de mamografía comercial en el Instituto Nacional de Cancerología de México. Se diseñó un método de pre-procesamiento de imágenes clínicas de CEDM, abordando factores como el ruido, la mejora de los tiempos de cálculo, y la delimitación del área de análisis de las imágenes eliminando la zona del borde de la mama y del tejido muscular en el caso de las proyecciones MLO. Adicionalmente, se propusieron tres métodos para la estimación del volumen total mamario, contemplando que existe una subestimación del grosor nominal reportado en el encabezado DICOM, y corrigiendo por la angulación de la paleta de compresión. Los tres métodos se implementaron para cuantificar VBD y concentración de yodo en imágenes clínicas. Suponer un grosor igual a la lectura del mastógrafo entrega resultados no físicos con valores de VBD mayores que 100%. Se halló una fuerte dependencia de los resultados de VBD y concentración de yodo con el grosor estimado de la glándula mamaria comprimida.

Los resultados de VBD se compararon con resultados obtenidos con el software comercial

Volpara en imágenes CEDM de baja energía. Se obtuvo un cociente de 1.35 entre VBD calculado con el método C y VBD de Volpara. La prueba estadística de Wilcoxon aplicada para los resultados de V_T , V_G y VBD, arrojó que las diferencias entre los valores obtenidos con ambos métodos son estadísticamente significativas.

También se compararon los resultados de VBD con valores clínicos reportados en estudios independientes aplicados a una muestra de 14 pacientes utilizando un formalismo de descomposición en dos materiales (tejido adiposo y glandular). Los valores de VBD reportados en el método independiente muestran una mediana de 38% y los de esta tesis una mediana del 10%. Aunque ambos métodos están basados en descomposición de materiales con energía dual, la comparación de los resultados arroja diferencias notables.

La cuantificación de yodo en las imágenes clínicas mostró que la concentración de yodo en las lesiones es mayor que el promedio en la mama. Al utilizar el método C, el intervalo de concentración promedio de yodo en las lesiones se sitúa por encima de los escasos valores clínicos reportados.

El principal limitante en la aplicación del formalismo de tres elementos a imágenes clínicas fue la cuantificación del grosor de la glándula mamaria que afecta tanto los valores de VBD como los de concentración de yodo. Como se reporta en este trabajo, los resultados de V_T y V_G dependen fundamentalmente del conocimiento del grosor de la mama T , el cual es difícil de obtener en la clínica. Nuestras estimaciones del grosor de la mama comprimida son particularmente inciertas en la periferia de la mama donde no está en contacto con la paleta de compresión, por lo que sería necesario desarrollar métodos que permitan estimar el grosor de la mama en esta zona. La inclinación de la placa de compresión fue considerada a través de una sencilla relación que solo contempla inclinación en un eje. Considerar que la paleta puede tener inclinación en dos ejes podría mejorar la determinación precisa del grosor a lo largo de la mama comprimida, por lo que su influencia debe ser examinada. Por otro lado, los resultados de la aplicación del formalismo para determinar la concentración de yodo en imágenes clínicas CEDM muestran consistencia interna pero se consideran inciertos debido a la fuerte dependencia encontrada tanto del grosor de la mama y la falta de un estándar contra el cual comparar nuestros resultados.

El desarrollo y la aplicación del formalismo de descomposición en tres elementos en imágenes CEDM ha experimentado avances significativos con este trabajo. Se espera que estos avances puedan ser estudiados y mejorados en investigaciones futuras.

Capítulo 6

Bibliografía

- [1] Wolfe, J. N. (1976). Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *American Journal of Roentgenology*, 126(6), 1130-1137.
- [2] Tice, J. A., Cummings, S. R., Smith-Bindman, R., Ichikawa, L., Barlow, W. E., and Kerlikowske, K. (2008). Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model. *Annals of Internal Medicine*, 148(5), 337-347.
- [3] Egan, R. L., and Mosteller, R. C. (1977). Breast cancer mammography patterns. *Cancer*, 40(5), 2087-2090.
- [4] Carney, P. A., Miglioretti, D. L., Yankaskas, B. C., Kerlikowske, K., Rosenberg, R., Rutter, C. M., and Ballard-Barbash, R. (2003). Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Annals of Internal Medicine*, 138(3), 168-175.
- [5] The American College of Radiology.(2003). BI-RADS Atlas 4th edition, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA: The American College of Radiology.
- [6] Wang, A. T., Vachon, C. M., Brandt, K. R., and Ghosh, K. (2014). Breast density and breast cancer risk: a practical review. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(4), 548-557.
- [7] Highnam, R., Brady, M., Yaffe, M. J., Karssemeijer, N., and Harvey, J. (2010). Robust breast composition measurement-Volpara TM. *International Workshop on Digital Mammography. Proceedings* 10, 342-349. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [8] Østerås, B. H. (2020). Automatic volumetric breast density in mammography screening using digital mammography and digital breast tomosynthesis. [Tesis de doctorado]. Universidad de Oslo, Oslo, Noruega. Consultado el 20 de agosto de 2022. Disponible en <https://www.duo.uio.no/handle/10852/79475>
- [9] Hologic Breast Analytics. (2018) Quantra Breast Density Assessment Software. Consultado el 20 de agosto de 2022. Disponible en <https://hologicvirtual.com/product/quantra-2-2-breast-density-assessment-software>
- [10] Brody, W. R., Butt, G., Hall, A., and Macovski, A. (1981). A method for selective tissue and bone visualization using dual-energy scanned projection radiography. *Medical Physics*, 8(3), 353-357.
- [11] Ducote, J. L., and Molloy, S. (2010). Quantification of breast density with dual energy mammography: An experimental feasibility study. *Medical Physics*, 37(2), 793-801.

- [12] Pacheco, G. (2021) Breast glandular tissue volume and volumetric glandular ratio measurement using dual-energy mammography. [Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica)]. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México. Consultado el 20 de agosto de 2022. Disponible en <https://132.248.9.195/ptd2021/enero/0806680/Index.html>
- [13] International Agency for Research on Cancer. (2020). Graph production: Global Cancer Observatory. Consultado el 20 de agosto de 2022. Disponible en <http://gco.iarc.fr/>
- [14] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., and Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249.
- [15] Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. (2022) Estadísticas a propósito del día internacional de la lucha contra el cáncer de mama. Consultado el 20 de agosto de 2022. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAPCANMAMA22.pdf>
- [16] Villaseñor, Y., Mohar, A., Ocejo, A., Aguilar, L., Pérez, M., Pérez, V., Cruz, R., Perez, I. and Pavón, C. (2012). Detección de cáncer de mama. Un compromiso con México. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 11(4), 220227.
- [17] Sardanelli, F., Fallenberg, E. M., Clauser, P., Trimboli, R. M., Camps-Herrero, J., Helbich, T. H. and European Society of Breast Imaging (EUSOBI). (2017). Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights into Imaging*, 8(1), 11-18.
- [18] Marieb, E. N. (2008). *Anatomía y fisiología humana*. Pearson. Madrid, España.
- [19] Camacho-Piedra, C., and Espíndola-Zarazúa, V. (2018). Actualización de la nomenclatura BI-RADS® por mastografía y ultrasonido. *Revista Anales De Radiología México*, 17(2).
- [20] Ciatto, S., Houssami, N., Apruzzese, A., Bassetti, E., Brancato, B., Carozzi, F. and Scorsolini, A. (2005). Categorizing breast mammographic density: intra-and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. *The Breast*, 14(4), 269-275.
- [21] Sprague, B. L., Conant, E. F., Onega, T., Garcia, M. P., Beaver, E. F., Herschorn, S. D., and Barlow, W. E. (2016). Variation in mammographic breast density assessments among radiologists in clinical practice: a multicenter observational study. *Annals of Internal Medicine*, 165(7), 457-464.
- [22] Byng, J. W., Yaffe, M. J., Jong, R. A., Shumak, R. S., Lockwood, G. A., Tritchler, D. L., and Boyd, N. F. (1998). Analysis of mammographic density and breast cancer risk from digitized mammograms. *RadioGraphics*, 18(6), 1587–1598.
- [23] Yaffe, M. J., Boone, J. M., Packard, N., Alonzo-Proulx, O., Huang, S. Y., Peressotti, C. L., Al-Mayah, A. and Brock, K. (2009). The myth of the 50-50 breast. *Medical Physics*, 36(12), 5437-5443.
- [24] del Mar Travieso-Aja, M., and Pérez-Luzardo, O. (2020). Utilidad clínica de la mamografía con contraste (CEM): una revisión de la literatura. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 35(4), 293-304.

- [25] Brandan, M. E. (2016). Contrast-enhanced digital mammography and other techniques based on image subtraction. *AIP Conference Proceedings*, 1747(1), 080002.
- [26] Lewin, J. M., Isaacs, P. K., Vance, V., and Larke, F. J. (2003). Dual-Energy Contrast-enhanced Digital Subtraction Mammography: Feasibility. *Radiology*, 229(1), 261–268.
- [27] Rosado-Méndez, I., Palma, B. A., and Brandan, M. E. (2008). Analytical optimization of digital subtraction mammography with contrast medium using a commercial unit. *Medical Physics*, 35(12), 5544-5557.
- [28] Cruz-Bastida, J. P., Rosado-Méndez, I., Pérez-Ponce, H., Villaseñor, Y., Galván, H. A., Trujillo-Zamudio, F. E., and Brandan, M. E. (2012). Contrast optimization in clinical contrast-enhanced digital mammography images. *International Workshop on Digital Mammography*, 7361, 17-23.
- [29] Dromain, C., Thibault, F., Muller, S., Rimareix, F., Delalogue, S., Tardivon, A., and Balleyguier, C. (2011). Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. *European Radiology*, 21(3), 565-574.
- [30] Coffey, K., and Jochelson, M. S. (2022). Contrast-enhanced mammography in breast cancer screening. *European Journal of Radiology*. 156, 110513.
- [31] Cheung, Y.C., Lin, Y.C., Wan, Y.L., Yeow, K.M., Huang, P.C., Lo, Y.F., and Chang, C.J. (2014). Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading analysis. *European Radiology*, 24(10), 2394–2403.
- [32] Lu, K. M., Yeh, D. M., Cao, B. H., Lin, C. Y., Liang, C. Y., Zhou, Y. B., and Tsai, C. J. (2019). Quantitative evaluation of breast density using a dual-energy technique on a digital breast tomosynthesis system. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 20(6), 170-177.
- [33] Kappadath, S. C., and Shaw, C. C. (2003). Dual-energy digital mammography: Calibration and inverse-mapping techniques to estimate calcification thickness and glandular-tissue ratio. *Medical Physics*, 30(6), 1110-1117.
- [34] Cardinal, H. N., and Fenster, A. (1990). An accurate method for direct dual-energy calibration and decomposition. *Medical Physics*, 17(3), 327-341.
- [35] Levenberg, K. (1944). A method for the solution of certain non-linear problems in the least squares. *Quarterly of Applied Mathematics*, 2(2), 164-168.
- [36] Laidevant, A. D., Malkov, S., Flowers, C. I., Kerlikowske, K., and Shepherd, J. A. (2010). Compositional breast imaging using a dual-energy mammography protocol. *Medical Physics*, 37(1), 164-174
- [37] Pavia, Y., Brambilla, A., Rebuffel, V., Freud, N., Letang, J. M., and Verger, L. (2017). Breast density and iodine quantification in spectral mammography. *Biomedical Physics and Engineering Express*, 4(1), 015008.
- [38] Pacheco-Guevara G., Castillo-López J. P., Villaseñor-Navarro Y. and Brandan M. E. (2022) Iodine quantification in dual-energy mammography: linearity, bias and variability. 16th International Workshop on Breast Imaging 2022, Proceedings SPIE, 12286.

- [39] Hammerstein, G. R., Miller, D. W., White, D. R., Masterson, M. E., Woodard, H. Q., and Laughlin, J. S. (1979). Absorbed radiation dose in mammography. *Radiology*, 130(2), 485-491.
- [40] Hwang, Y. S., Cheung, Y. C., Lin, Y. Y., Hsu, H. L., and Tsai, H. Y. (2018). Susceptibility of iodine concentration map of dual-energy contrast-enhanced digital mammography for quantitative and tumor enhancement assessment. *Acta Radiologica*, 59(8), 893-901.
- [41] Brandan, M. E., Cruz-Bastida, J. P., Rosado-Méndez, I. M., Villaseñor-Navarro, Y., Pérez-Ponce, H., Galván, H. A., Trujillo-Zamudio, F. and Benítez-Bribiesca, L. (2016). Clinical study of contrast-enhanced digital mammography and the evaluation of blood and lymphatic microvessel density. *The British Journal of Radiology*, 89(1065).
- [42] O. Pawluczyk, B. Augustine, M. J. Yaffe, G. E. Mawdsley and N. F. Boyd. (2003) A volumetric method for estimation of breast density on digitized screen-film mammograms. *Medical Physics*, 30,352-358.
- [43] Hoyos-Garcia, A. M., Castillo-López J. P., Pacheco-Guevara G., Villaseñor-Navarro Y. and Brandan M. E. (2023) Breast Glandular Density in Dual-Energy Contrast-Enhanced Mammography: Effect of Cladding in the Calibration Procedure. 17th Mexican Symposium of Medical Physics. AIP Conference Proceedings, en prensa.
- [44] Raunig, D. L., McShane, L. M., Pennello, G., Gatsonis, C., Carson, P. L., Voyvodic, J. T., and QIBA Technical Performance Working Group. (2015). Quantitative imaging biomarkers: a review of statistical methods for technical performance assessment. *Statistical Methods in Medical Research*, 24(1), 27-67.
- [45] Bassett, L. W., and Gold, R. H. (1983). Breast radiography using the oblique projection. *Radiology*, 149(2), 585–587.
- [46] Eng, A., Gallant, Z., Shepherd, J., McCormack, V., Li, J., Dowsett, M., and dos-Santos-Silva, I. (2014). Digital mammographic density and breast cancer risk: a case control study of six alternative density assessment methods. *Breast Cancer Research*, 16(5), 1-12.
- [47] Pendás, L. C. T., Ortega, M. M., Ortega, R. M. M., Abreu, A. P., y Cánovas, A. M. (2009). El coeficiente de correlación de los rangos de Spearman: caracterización. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 8(2), 1.
- [48] Gennaro, G., Hill, M. L., Bezzon, E., and Caumo, F. (2021). Quantitative Breast Density in Contrast-Enhanced Mammography. *Journal of Clinical Medicine*, 10(15), 3309.
- [49] Kappadath, S. C., Shaw, C. C., Lai, C. J., Liu, X., Whitman, G. J., and Yang, W. T. (2005). Dual-energy digital mammography for calcification imaging: improvement by post-image processing. *Physics of Medical Imaging*, 5745, 1342-1350.

Capítulo A

Apéndice A

A.1 Cálculo de incertidumbres

Las mayores fuentes de incertidumbre asociadas al proceso de cálculo de la VBD son tres:

- Incertidumbres de la calibración.
- Incertidumbre en la delimitación del área de la mama comprimida.
- Incertidumbre en la normalización por el mAs.

La incertidumbre debida a la calibración está asociada a los parámetros del ajuste a,b,c,d,e,f para la Ecuación 3.5.3 y la Ecuación 3.5.4. Los parámetros de cada ecuación se renombrarán como g_i y y_i y sus incertidumbres se nombrarán δ_g y δ_y para la ecuación de glandularidad (G) y concentración de yodo (Θ_y), respectivamente. Las incertidumbres de los parámetros fueron propagadas para generar las incertidumbres de la función para G , su cálculo nos permite obtener la incertidumbre de la calibración en la VBD presente en la imagen $\delta_{VBD,cal}$.

$$\delta_{VBD} = \sqrt{\sum_{i=1}^6 \left(\frac{\delta G}{\delta g_i}\right)^2 (\delta g_i)^2} \quad (\text{A.1.1})$$

donde G es la función ajustada de la Ecuación 3.5.3, g_i son los 6 parámetros del ajuste de la Tabla 3.2 para cada kV. La ecuación anterior se aplica píxel a píxel para generar la incertidumbre debida a la glandularidad de la imagen, la cual corresponde a la incertidumbre en el cálculo de la VBD $\delta_{VBD,cal}$. Este proceso se realiza para cada imagen y depende del kV utilizado para su adquisición y del grosor total de la mama comprimida, la cual también posee una incertidumbre asociada en los métodos B y C.

La siguiente fuente de incertidumbre es la delimitación del área de análisis de la mama. El proceso aplica un filtro de minimización que recorta con un radio de 5 mm el borde externo de la mama para eliminar la zona del borde. Esta componente de incertidumbre es independiente de la anterior, y depende de una sola variable: el radio de corte del filtro de minimización. Se realizó la variación del radio de corte (r) de 3 mm a 10 mm para estimar el impacto que tiene en el cálculo de la VBD. Una incertidumbre fue asociada con la variación de la VBD según el cambio en r . La Figura A.1 ilustra el cambio en el área de análisis para la paciente 5 cuando se varía r .

Las desviaciones estándar de las VBD calculadas $\sigma_{VBD,area}$ se tomarán como la componente de incertidumbre asociada al proceso de delimitación del área. La incertidumbre en VBD asociada a este proceso estuvo entre 0.7% y 1.6% de glandularidad.

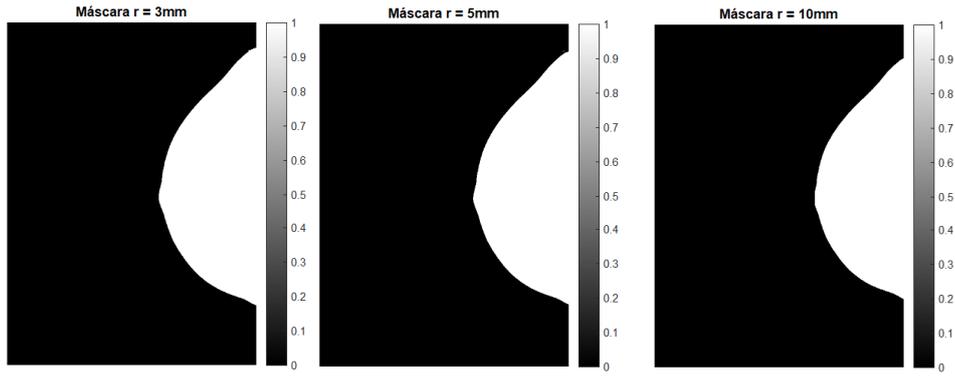


Figura A.1: Delimitaciones del área de la mama generadas con $r = 3\text{mm}$, 5mm y 10mm .

La incertidumbre asociada a la normalización con el mAs se calculó realizando una variación en el valor de píxel de fondo ($\bar{P}V_{fondo}$) para las imágenes de baja y alta energía. Se realizaron variaciones ± 20 en el valor de $\bar{P}V_{LE,fondo}$ y $\bar{P}V_{HE,fondo}$ y se aplicó la Ecuación 3.4.2 para posteriormente, utilizar las nuevas imágenes normalizadas para obtener VBD con la Ecuación 3.5.3. Las desviaciones estándar de las VBD calculadas $\sigma_{VBD,norm}$ se tomarán como la componente de incertidumbre asociada al proceso de normalización por el mAs. La incertidumbre en VBD asociada a este proceso estuvo alrededor del 1% de glandularidad.

Considerando los tres componentes de incertidumbre, la incertidumbre total de la VBD fue calculada como:

$$\delta_{VBD} = \sqrt{\delta_{VBD,cal}^2 G^2 + \sigma_{VBD,area}^2 + \sigma_{VBD,norm}^2} \quad (\text{A.1.2})$$

Para la VBD de las imágenes clínicas, la media de las incertidumbres fue del 18%. La mayor fuente de incertidumbre está asociada a los parámetros del ajuste obtenidos en el proceso de calibración por lo que cada conjunto de parámetros de la Tabla 3.2 tiene una incertidumbre $\delta_{VBD,cal}$ asociada. Las imágenes LE adquiridas con kV entre 27 y 29 kV obtuvieron incertidumbres en VBD aproximadas del 13%, mientras que las imágenes adquiridas con 30 y 31 kV presentaron incertidumbres del 44% en VBD.

A.2 Imágenes clínicas representativas

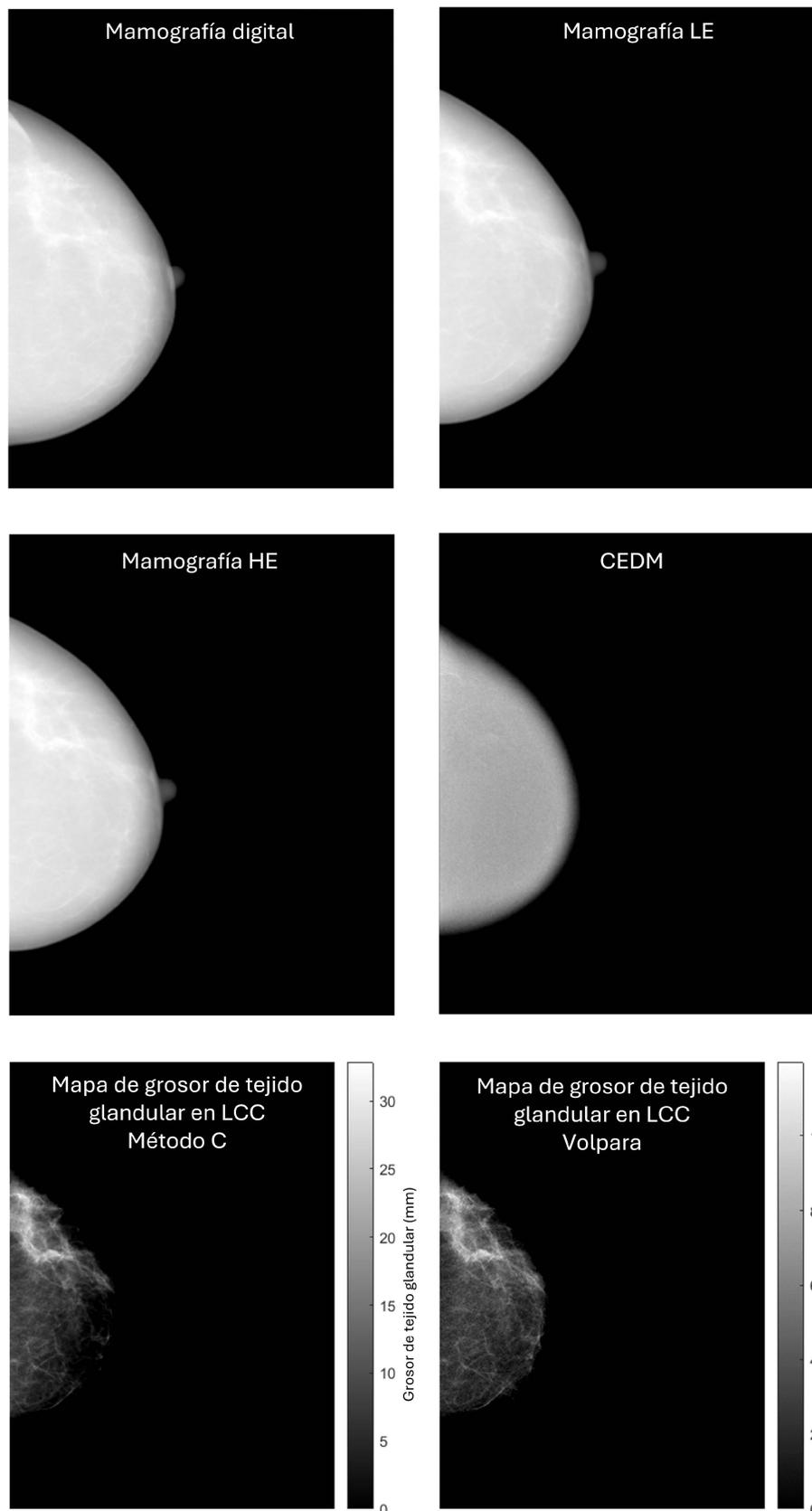


Figura A.2: Imágenes representativas de la paciente 12 en proyección LCC.

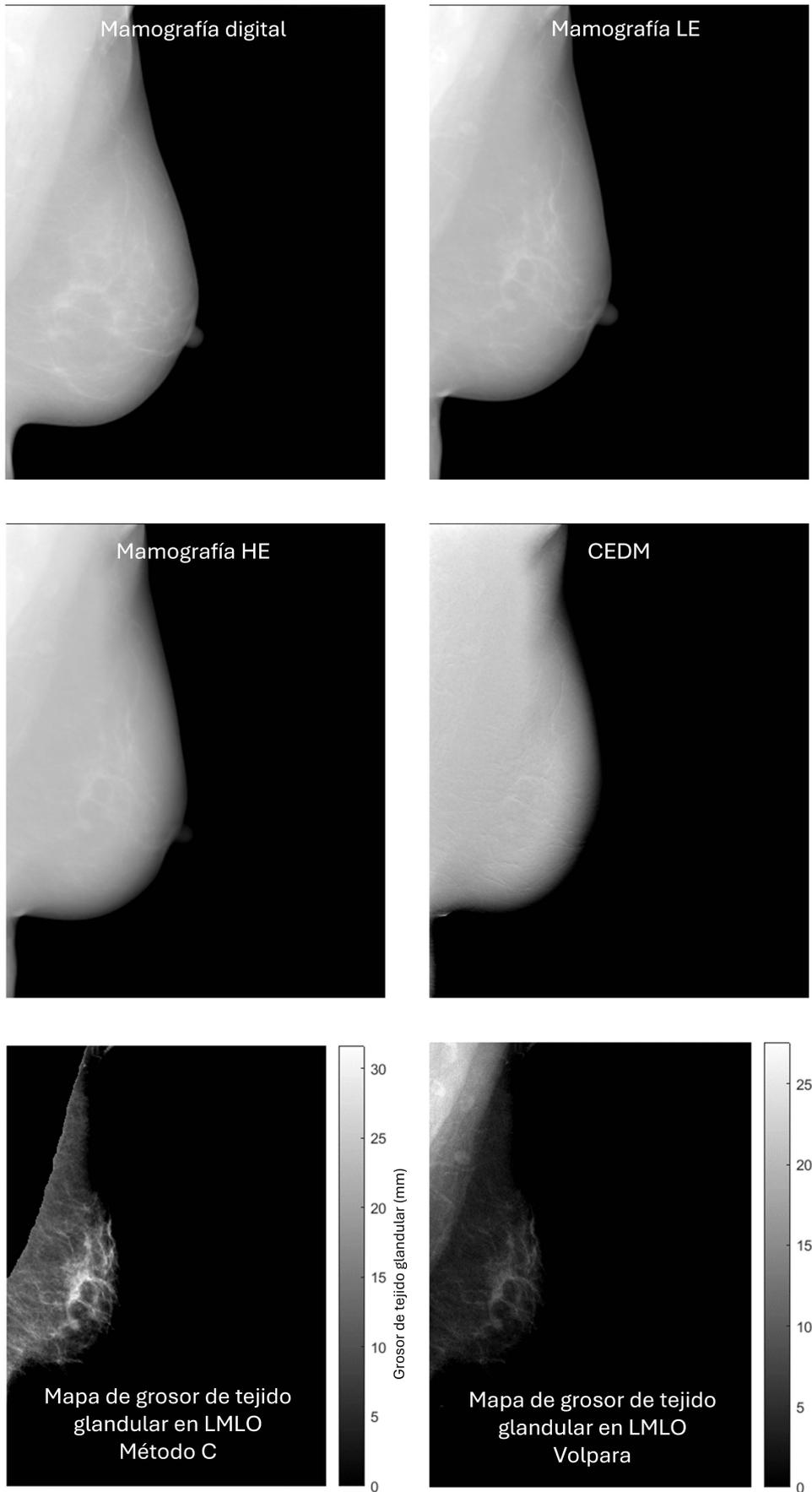


Figura A.3: Imágenes representativas de la paciente 12 en proyección LMLO.

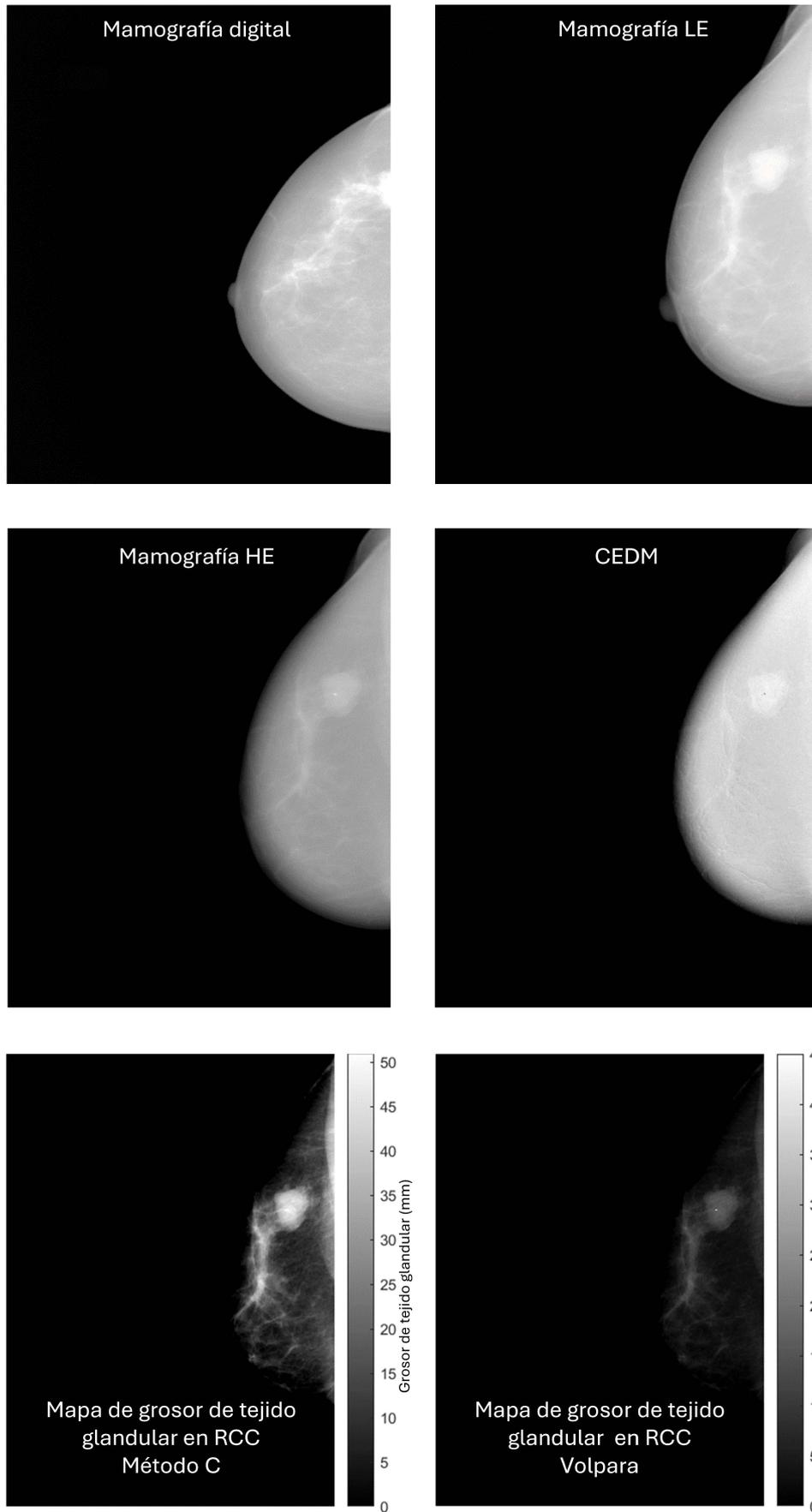


Figura A.4: Imágenes representativas de la paciente 12 en proyección RCC.

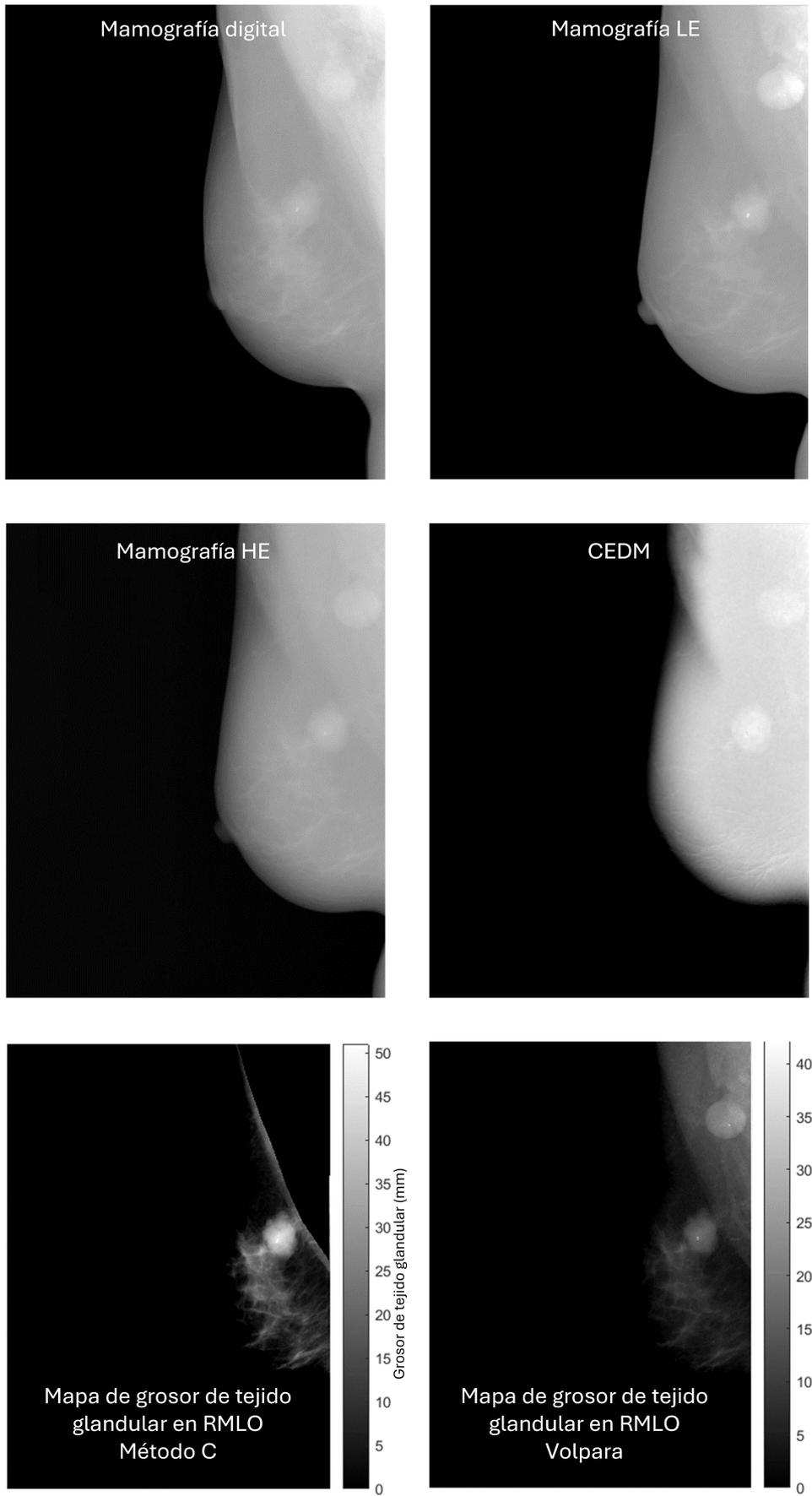


Figura A.5: Imágenes representativas de la paciente 12 en proyección RMLO.

A.3 Mapas de concentración de yodo de imágenes clínicas

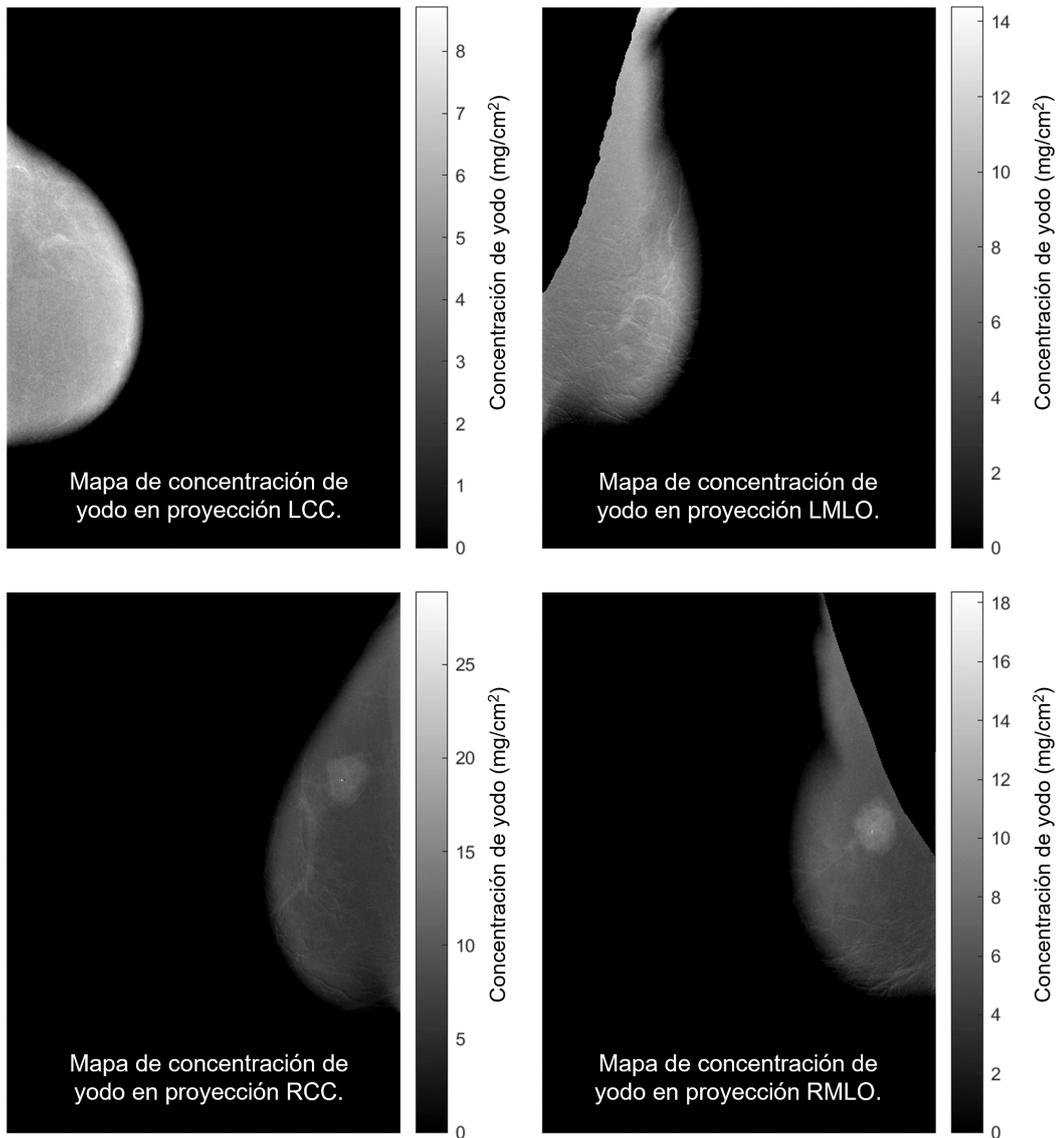


Figura A.6: Mapas de concentración de yodo de la paciente 12.