

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO



VALIDACIÓN DE LA HERRAMIENTA R2 LESION METRICS, DEL
SOFTWARE COMPUTER AIDED DETECTION IMAGECHECKER 9.0,
MEDIANTE LA CORRELACIÓN DE LAS MICROCALCIFICACIONES, EL
RESULTADO HISTOPATOLÓGICO Y EL SCORE DEL CAD

FRANNA BACIC VARAS

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN INFORMÁTICA MÉDICA

DIRECTOR DE TESIS: RODRIGO ASSAR CUEVAS
CO - TUTORA DE TESIS: DRA. EVELYN EBENSPERGER

SANTIAGO DE CHILE
ABRIL2017

DEDICATORIA

*Para Armando y mis enanos: Isidora, Dani y Cristián, sin ellos nada sería
posible.....los amo.*

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi director de tesis, Dr. Rodrigo Assar por su esfuerzo y dedicación, quien con su conocimiento, experiencia, paciencia, me hizo perseverar y así lograr finalizar con éxito esta etapa.

A mi Co- tutora la Dra. Evelyn Ebensperger quien me brindó la posibilidad de poder desarrollar el trabajo de investigación, sumado a su apoyo, y colaboración frente a todas mis solicitudes en cada uno de los pasos de este proyecto.

De igual manera agradecer a todo el equipo que forma parte del centro médico Dra. Pilar Gazmuri, por la cálida acogida durante este proceso, la predisposición permanente en responder mis dudas e inquietudes en especial mis colegas, Margarita González, Hilda Oyarzún y Karen Leal.

A mi amiga y colega Fabiola Bruna por las miles de veces que le leyó mi tesis, sus infinitas correcciones, paciencia, sus consejos y su apoyo constante como siempre.

Los alumnos Axel Cortés y Felipe Fernández por su ayuda, ánimo y compañía.
A todos ustedes que contribuyeron al logro de esta investigación, mis más sinceros agradecimientos.

TABLA DE CONTENIDO

I.	HIPÓTESIS	13
II.	OBJETIVOS	14
III.	INTRODUCCIÓN	15
1.	EPIDEMIOLOGÍA	18
2.	ANATOMÍA DE LA MAMA	20
3.	CÁNCER DE MAMA	22
4.	EXÁMENES PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA	24
5.	LA MAMOGRAFÍA (MX)	26
5.1.	CLASIFICACIÓN <i>BIRADS</i>	27
5.2.	CALCIFICACIONES / MICROCALCIFICACIONES	28
5.2.1	PATRÓN DE AGRUPACIÓN Y DISTRIBUCIÓN	30
5.2.2	MORFOLOGÍA.	31
6.	<i>COMPUTER AIDED DETECTION (CAD)</i>	39
6.1	FUNCIONAMIENTO DEL CAD	41
6.2	FUNCIONES DEL SOFTWARE <i>R2 IMAGECHECKER CAD</i> VERSIÓN 9.0	44
6.3	ALGORITMO DE DETECCIÓN DEL CAD	49
6.4.	PUNTOS DE OPERACIÓN	55
6.5.	ESTUDIOS SOBRE CAD.	56
7.	MATERIALES Y MÉTODO	59
I.	MATERIALES	59
II.	MÉTODOS	62
8.	RESULTADOS	69
9.	DISCUSIÓN	83

10. CONCLUSIÓN	86
11. GLOSARIO	88
12. BIBLIOGRAFÍA	89
ANEXOS	99
I. AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE TRABAJOS OBSERVACIONALES DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	99
II. AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE TRABAJOS OBSERVACIONALES DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.	100
III. CARTA COMPROMISO INVESTIGADOR	101

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Gráfico de la evolución de la mortalidad por ciertos tumores malignos en mujeres. Chile 1997-2012.	19
Figura 2: Esquema de la anatomía de la mama. Se muestra el pezón, la aréola, los ganglios linfáticos, los lóbulos, los lobulillos, los conductos y otras partes de la mama.	20
Figura 3: Esquema de la división anatómica de la mama en cuadrantes: Superior externo, interno, inferior externo, inferior interno y cola axilar o de Spence.	21
Figura 4: Esquema de distribución del porcentaje (%) de cáncer de mama según Cuadrante.	21
Figura 5: Imágenes radiológicas de los tipos de lesiones mamográficas: (a) Masa Circunscrita (b) Masa espiculada (c) microcalcificaciones (d) distorsión (e) densidad asimétrica.	26
Figura 6: Imagen de distribución de las microcalcificaciones.	31
Figura 7: Imagen radiológica de microcalcificaciones vasculares.	31
Figura 8: Imagen radiológica de calcificaciones cutáneas.	32
Figura 9: Imagen radiológica de calcificaciones en "lechada de cal".	32
Figura 10: Imagen radiológica de calcificaciones secretoras.	33
Figura 11: Imagen radiológica de calcificaciones "pop corn".	33
Figura 12: Imagen radiológica de calcificaciones distróficas.	34
Figura 13: Imagen radiológica de calcificaciones redondas.	34
Figura 14: Imagen radiológica de un Quiste oleoso.	35
Figura 15: Imagen radiológica de calcificaciones por suturas.	35
Figura 16: Imagen radiológica de calcificaciones amorfas o en polvo.	36
Figura 17: Imagen radiológica de calcificaciones toscas y heterogéneas.	36

Figura 18: Imagen radiológica de calcificaciones finas pleomórficas.	37
Figura 19: Imagen radiológica de calcificaciones lineales / lineales ramificadas.	38
Figura 20: Esquema del flujo de trabajo según tipo sistema de informe; Observador simple, doble observador y observador simple más CAD.	43
Figura 21: Imagen de Mamografía con marcadores CAD para: microcalcificaciones (Triángulos), nódulos (Asterisco) y combinación de microcalcificaciones y masa en la misma ubicación (Cruz en punta).	45
Figura 22: Imagen mamográfica con marcas CAD a) Sin enfatizar imagen y b) con enfatizar imagen.	45
Figura 23: Imagen mamográfica donde la misma región se muestra en la figura a) sin una marca <i>PeerView</i> y la b) con una marca <i>PeerView</i> (masa con calcificaciones).	46
Figura 24: Esquema de los resultados que entrega la función <i>R2 LesionMetrics</i> .	47
Figura 25: Imagen con separación de los elementos entre ellos, para la consideración de grupo.	50
Figura 26: Imagen con 3 marcadas CAD detectadas por el algoritmo que no corresponden lesiones a) Arteria calcificada b) Calcificaciones benignas c) Tejidos lineales cruzados.	50
Figura 27: Imagen de cómo el algoritmo ubica la marca CAD en la (s) regiones (s) de interés.	51
Figura 28: Imagen donde el algoritmo busca las similitudes en proyecciones mamográficas diferentes pero de la misma mama (derecha / izquierda).	52
Figura 29: Imagen donde el algoritmo busca las asimetrías en una misma proyección mamográfica.	52
Figura 30: Imagen de cómo el algoritmo detecta a) Las masas y/o b) Distorsiones estructurales.	53
Figura 31: Imagen de lo que ocasionalmente detecta el algoritmo.	53
Figura 32: Imagen de masas o distorsiones de menor a mayor grado de espiculación, por ende con mayor probabilidad de detección por parte del algoritmo	54

Figura 33: Imagen de masas de menor a mayor grado de densidad, por ende con mayor probabilidad de detección por parte del algoritmo.	54
Figura 34: Equipo mamográfico, Lorad, modelo <i>Selenia Dimensions 3D System</i> .	59
Figura 35: Sistema de lectura asistida (CAD), <i>ImageChecker R2 Technology</i> .	59
Figura 36: Estaciones de visualización de imágenes de mamografía, marca Barco.	60
Figura 37: Flujograma de trabajo de obtención de la muestra.	61
Figura 38: Gráfico de curva ROC. Cada punto de la curva ROC corresponde a un posible punto de corte del test diagnóstico, nos informa su respectiva sensibilidad y 1-especificidad. Ambos ejes del gráfico incluyen valores entre 0 y 1. La línea trazada desde el punto 0,0 al punto 1,1 recibe el nombre de diagonal de referencia. El ABC es el área bajo la curva.	67
Figura 39: Gráfico ROC área bajo la curva (ABC) 3 intervalos: 1 Excelente / 0,8 Bueno y 0,5 Malo, respecto a la capacidad discriminatoria diagnóstica de la prueba.	68
Figura 40: Gráficos a) Curva respecto al Valor <i>Score</i> óptimo obtenido con equilibrio de sensibilidad v/s especificidad y b) Curva con indicación del valor de corte (<i>Cutoff</i>) para obtener la máxima Exactitud diagnóstica de la prueba (<i>Accuracy</i>).	73
Figura 41: Gráfico Curva Roc con el área bajo la curva (ABC de 0.64 para un <i>Score</i> de 95).	74

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Marcas Righton CAD que posee el software <i>R2 ImageChecker</i> : Asterisco, Cruces en punta, Triángulo.	44
Tabla 2: Funciones que posee R2 <i>LesionMetrics</i> dependiendo el tipo de lesión.	48
Tabla 3: Puntos de operación del CAD <i>R2 LesionMetric</i> : 0/1/2 para masas y calcificaciones , su sensibilidad y tasa de marcas falsas.	56
Tabla 4: Definición y Categorización de las 4 variables: Informe mamográfico, <i>BIRADS</i> resultado de la biopsia, <i>Score</i> y CAD.	63
Tabla 5: Pruebas diagnósticas, formula y definición de: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP), Valor Predictivo Negativo (VPN)	65
Tabla 6: Intervalos para interpretar las curvas según ABC: Malo, Regular, Bueno, Muy Bueno Excelente.	68
Tabla 7: Frecuencia y porcentaje de microcalcificaciones que son detectadas y no detectadas por el CAD.	69
Tabla 8: Tipo, frecuencia y porcentaje de microcalcificaciones detectadas por el CAD, y clasificación de categorías: Benignas (I), Probablemente Malignas (II), Malignas (III)	70
Tabla 9: Puntos de corte “Score” diferentes: 80, 90, 94 y 95 con su sensibilidad.	72
Tabla 10: Puntos de corte “ <i>Cutoff</i> ” diferentes: con su sensibilidad y exactitud.	72
Tabla 11: La tabla muestra los resultados obtenidos de: sensibilidad, especificidad, con un <i>Score</i> CAD de 95.	73
Tabla 12: Hipótesis Nula (H_0), Hipótesis Alternativa (H_1) test de Independencia, <i>Score</i> CAD <i>v/s</i> : <i>BIRADS</i> 2 y 4, <i>BIRADS</i> 3 y 4, <i>BIRADS</i> 2 y 3.	75

Tabla 13: Resultado test de independencia: χ^2 , P-Valor, Resultado prueba de Hipótesis v/s: <i>BIRADS 2 y 4, BIRADS 3 y 4, BIRADS 2 y 3.</i>	76
Tabla 14: Hipótesis Nula (H_0), Hipótesis Alternativa (H_1) establecida para test de Proporciones: <i>Score CAD v/s: BIRADS 2 y 4, BIRADS 3 y 4, BIRADS 2 y 3.</i>	76
Tabla 15: Resultados test de proporciones: χ^2 , P-Valor, Resultado prueba de Hipótesis para <i>Score CAD v/s: BIRADS 2 y 4, BIRADS 3 y 4, BIRADS 2 y 3.</i>	77
Tabla 16: Coeficiente Kappa (k) para <i>BIRADS 2-3/3-4/2-3 v/s Score CAD ≥ 95</i> , proporción de conformidad observada y esperada	77
Tabla 17: Hipótesis Nula, Hipótesis Alternativa para test de independencia para <i>Score CAD v/s Biopsia</i>	78
Tabla 18: Resultados de la prueba de Chi cuadrado: χ^2 , P-Valor, Hipótesis Alternativa aceptada.	78
Tabla 19: Hipótesis Nula, Hipótesis Alternativa, para test de proporciones.	79
Tabla 20: Resultados de la prueba mediante R-Studio: χ^2 , P-Valor, Hipótesis Nula aceptada.	79
Tabla 21: Coeficiente Kappa (k) mide la concordancia entre la proporción observada y esperada, entre el Score CAD y el resultado de la biopsia.	80
Tabla 22: <i>BIRADS IV v/s Resultado de Biopsia (Positivo/ Negativo).</i> y Valor predictivo Positivo (VPP).	81
Tabla 23: Matriz de contingencia Resultado de Biopsia (Positivo / Negativo) v/s <i>Score CAD para BIRADS 4.</i>	81

RESUMEN

El cáncer de mama (CM), es una de las principales causas de muerte en mujeres a nivel mundial. El número de falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) que resultan del diagnóstico mamográfico constituyen los errores diagnósticos más frecuentes. La herramienta utilizada en mamografía *Computer Aided Detection* (CAD), puede resultar ser el avance más significativo en la detección del CM en los últimos 25 años.

El propósito de esta tesis es identificar si el parámetro numérico (*Score*) que entrega el CAD tiene directa relación con el resultado histopatológico de las microcalcificaciones. Todo esto con el objetivo de contribuir a la toma de decisiones por parte del médico al momento de la clasificación de las lesiones conducentes a biopsias y, con ello, mejorar los resultados en el informe mamográfico y el número de las solicitudes de estudio histopatológico.

El diseño de investigación empleado fue retrospectivo de cohorte transversal. El período para la toma de la muestra abarcó desde enero hasta diciembre de 2016 y se consideraron las variables: *Score*, microcalcificaciones, resultado histopatológico y *BIRADS*.

Los resultados obtenidos dieron cuenta de la existencia de una correlación entre el *Score*, la clasificación *BIRADS 4* y el resultado de biopsia, pero no en forma absoluta, ya que se obtuvo un 21% de FP. Sin embargo, la correlación evaluada presentó potencial, demostrando una alta especificidad para la detección de lesiones mamarias.

ABSTRACT

Breast cancer is one of the leading causes of death in women worldwide. The number of false positives (FP) and false negatives (FN) in mammographic diagnosis represent the most frequent diagnostic errors. Health informatics tool named Computer Aided Detection (CAD), may prove be the most significant progress for breast cancer detection in the last 25 years.

The purpose of this thesis is to identify if the numerical parameter (Score) that is delivered by CAD has a direct relation with the microcalcifications histopathological results. All this with the aim of contributing to the decision making by the physician at the time of the classification of the lesions leading to biopsies and, with that, to improve the results in the mammographic report and the number of the histopathological study requests.

This was a retrospective cross-sectional cohort investigation. The collection of the sample ranged from January to September 2016, and the variables considered were: Score, microcalcificacions, histopathological findings and BIRADS.

The results obtained showed the existence of a correlation between the Score, the BIRADS 4 classification and the biopsy result, but not in absolute form, since 21% of FP was obtained. However, the correlation evaluated presented potential, demonstrating a high specificity for the detection of breast lesions.

I.HIPÓTESIS

- I.** La clasificación por *Score* CAD alto para microcalcificaciones, añadida a la clasificación *BIRADS*, ayuda a la toma de decisión de biopsia.

II. OBJETIVOS

Objetivo General

1. Evaluar el aporte del *Score* CAD versión 9.0 para microcalcificaciones para la toma de decisión en el diagnóstico de cáncer de mama.

Objetivos específicos

1. Determinar el tipo de microcalcificaciones en el cual el *Score* CAD tiene validez.
2. Determinar una categorización del *Score* CAD que mejore la asignación a biopsia por *BIRADS* en base a:
 - a) Analizar la categorización (valor de corte) del *Score* CAD en base a la exploración de un grupo de datos.
 - b) Correlacionar el *Score* CAD y los *BIRADS* 2, 3 y 4.
 - c) Correlacionar el *Score* CAD con el correspondiente resultado de biopsia.
 - d) Evaluar la sensibilidad, especificidad, exactitud, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, de la categorización respecto de los resultados de biopsia.

III. INTRODUCCIÓN

El cambio de perfil epidemiológico de la población chilena, junto con el aumento de la esperanza de vida al nacer, ha provocado el aumento de enfermedades crónicas. El cáncer¹ de mama (CM) es una de ellas, pasando a ser la segunda causa de muerte oncológica, después del cáncer de vía biliar. [1,2] La mortalidad es del orden de 11/100.000/año [3], y su incidencia se estima en 1 de cada 12 a 14 mujeres. [4]

Ambas tasas en el último tiempo, se han modificado producto de la incorporación de diversos métodos de detección precoz como: el auto-examen, el examen clínico, la mamografía (Mx) y los exámenes complementarios y emergentes (ej. Ecotomografía, resonancia magnética, tomosíntesis, etc.) [5,6]

Dentro de los métodos de detección precoz del cáncer mamario, el único que ha demostrado hasta el momento beneficios en cuanto a la reducción de la mortalidad en un 24%, es la Mx. [6-8] Esta técnica a pesar de ser estadísticamente sensible en la detección del CM, presenta un valor predictivo bajo, con un alto porcentaje de Falsos Positivos (FP) y Falso Negativos (FN). En consecuencia, solamente un 30% de las mujeres que se les practica una biopsia tiene efectivamente CM. [9,10]

En la Mx se presentan algunos signos radiológicos que indican estar posiblemente frente a la presencia de un cáncer. Dentro de estos signos el más complejo en cuanto a su detección y a su diferenciación debido a su tamaño, composición, forma y distribución son las microcalcificaciones, las cuales tienen un alto valor predictivo (VP). Aproximadamente el 55% de los CM presentan microcalcificaciones visibles bajo mamografía [11-13].

La técnica mamográfica ha ido cambiando en el tiempo. Inicialmente era de forma

¹ **Cáncer:** Es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden

análoga, en la cual la imagen se obtiene usando detectores pantalla-película. [14]. Actualmente debido a los avances tecnológicos la técnica evolucionó hacia la digitalización, demostrando tener mayor sensibilidad diagnóstica, sobre todo en las mamas densas donde la probabilidad de presentar un cáncer es mayor [14-16].

La digitalización además ha contribuido al desarrollo de otras herramientas para el diagnóstico del CM. Una de ellas es el *software* de asistencia al radiólogo, conocido como *Computer Aided Detection (CAD)*. Este sistema se utiliza en la lectura del informe mamográfico pero a modo de segunda opinión, como un segundo observador, con el objetivo de solucionar problemas de: fatiga, concentración, errores de detección y de interpretación, disminuyendo de esta forma los FN y los FP sumado a las solicitudes de estudios complementarios para poder categorizar las lesiones [17-19].

El *CAD* en particular el *R2 ImageChecker 9.0* de Hologic posee diversas herramientas, tales como: identificadores y marcadores de lesiones con tamaño variable, demarcadores periféricos para las masas, clúster para las microcalcificaciones y despliegue de parámetros numéricos para caracterizar las lesiones [18,19]

Esta última herramienta se llama *R2 lesiónMetrics* y entrega una serie de parámetros técnicos cuantitativos incluido un *Score* de 0 a 100 que indica la importancia de la lesión detectada. La pregunta que surgió está en relación al *Score*, si este era concordante con el resultado histopatológico, donde debería cumplirse que, a mayor *Score*, el resultado de la biopsia debería haber sido positivo para células neoplásicas y viceversa y además ser concordante con la clasificación *BIRADS*² 4.

La importancia de esta asociación, es contribuir a la toma de decisiones por parte del

² **BIRADS**: Sistema de clasificación establecido por el colegio Americano de Radiólogos, como categoría conducente a biopsia.

médico radiólogo al momento de la clasificación de las lesiones conducentes a biopsia y, con ello, mejorar los resultados en el informe mamográfico y el número de las solicitudes de exámenes.

Este *software* se encuentra validado internacionalmente tanto en su efectividad, sensibilidad y especificidad, pero no existe ningún estudio de la validación de esta herramienta mediante su *Score* [19-21].

En esta tesis se tomarán los valores del *Score* que entregó la herramienta *LesionMetrics*, en las pacientes con diagnósticos de microcalcificaciones, su correspondiente clasificación *BIRADS* y los resultados histopatológicos según corresponda, se correlacionaron los resultados, estableciendo previamente un *Score* en los cuales el resultados de biopsia debería ser positivos para cáncer y viceversa.

Ambos sistemas, tanto la mamografía como los sistemas de lectura asistida por ordenador han jugado un papel fundamental que se pone de manifiesto por las numerosas publicaciones para establecer si estas nuevas tecnologías aumentan la detección de los cánceres de mama. [22-25] No obstante, dada la inexistencia en nuestro país de trabajos sobre el uso de lectura en mamografía digital con *CAD*, tanto en población de cribado como sintomática, la importancia de este trabajo es vital.

1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama (CM) es la patología oncológica más frecuente en la mujer a nivel mundial y, por ende, genera la mayor cantidad de muertes por esta causa. [8,26] La incidencia de esta patología se encuentra en aumento, estimando que 1 de cada 12 a 14 mujeres desarrollarán un CM a lo largo de su vida. [4]

Se ha descrito que, dependiendo de la ubicación geográfica, las tasas de incidencia y mortalidad se ven modificadas. [27] Por ejemplo Norteamérica y Europa son los que tienen frecuencias más altas, esto debido principalmente al envejecimiento de la población. En los países latinoamericanos en general también tienen baja frecuencia, a excepción de Argentina y Uruguay, los cuales tienen tasas semejantes a la de los países europeos.

En Chile en estos últimos años se han producido cambios importantes que han impactado tanto en el estilo de vida de las personas como en el perfil epidemiológico. Esto ha provocado como consecuencia el aumento de las enfermedades crónicas, como el CM. [28]

El CM está considerado dentro de los principales problemas de salud pública que afecta a la mujer según la Organización Mundial de la Salud (OMS). En países desarrollados y en vías de desarrollo se ha duplicado la cantidad de casos nuevos anuales en los últimos 25 años. Sin embargo, gracias a la detección temprana y tratamientos efectivos, la mortalidad ha descendido en estos países. [29,30]

Según estimaciones de GLOBOCAN³ 2012, en ese año se diagnosticaron un poco más de millón y medio de nuevos casos en el mundo, con una tasa estandarizada de 43.4 x 100.000 mujeres y murieron 521.817 mujeres por esta causa. [1,31]

³ **GLOBOCAN:** Proyecto de salud llevado a cabo por la IARC (International Agency for Research on Cancer) que proporciona las estimaciones actuales de incidencia y mortalidad.

En el año 2012 nuestro país alcanzó una tasa de mortalidad de 15.69 x 100.000 mujeres, con 1367 defunciones en mujeres y 4 hombres. [1]

En las últimas décadas, la mortalidad por CM ha tenido un aumento sostenido en nuestro país, lo cual se debe al envejecimiento poblacional que nos aqueja. Figura 1.

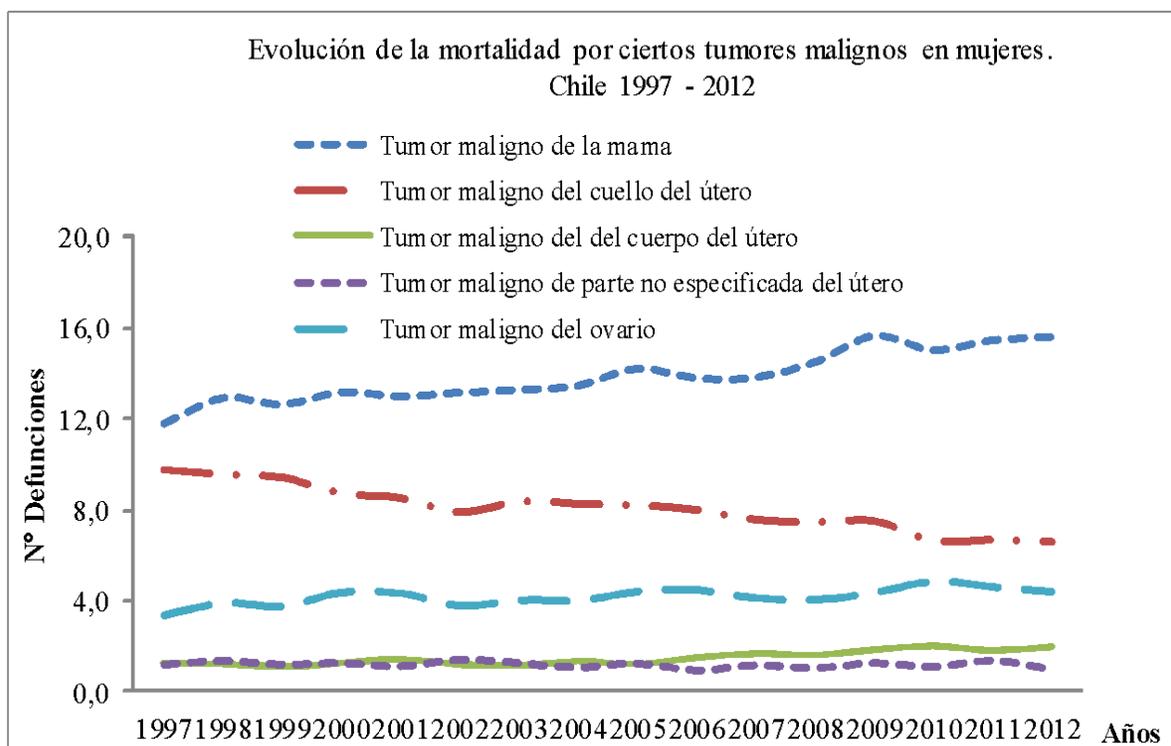


Figura 1: Gráfico de la evolución de la mortalidad por ciertos tumores malignos en mujeres. Chile 1997 – 2012. Original de <http://www.deis.cl/defunciones-y-mortalidad-por-causas>.

2. ANATOMÍA DE LA MAMA

Las glándulas mamarias se ubican en la pared torácica anterior. Las mamas contienen hasta 20 unidades de tejido glandular, estos a su vez, se subdividen en lobulillos, encargados de la producción de leche, ver Figura 2. [32]

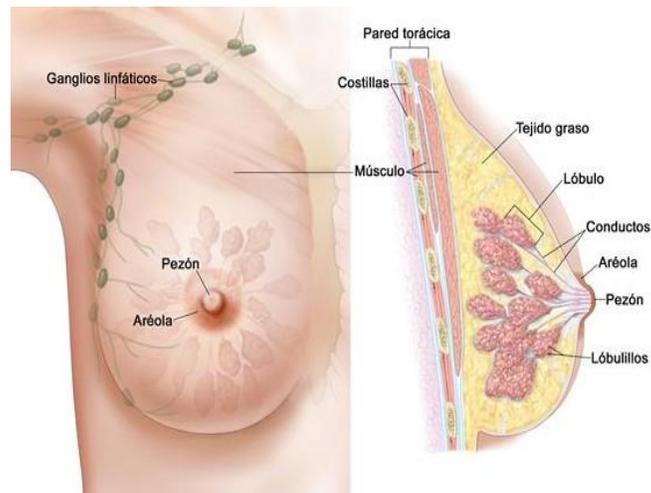


Figura 2: Esquema de la anatomía de la mama. Se muestra el pezón, la aréola, los ganglios linfáticos, los lóbulos, los lobulillos, los conductos y otras partes de la mama. Original de <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno>.

Para describir patologías y localización anatómica, las mamas se dividen en cuadrantes, superior externo (CSE), superior interno (CSI), inferior externo (CIE) e inferior interno (CII). El cuadrante superior externo incluye la cola axilar o cola de Spence. Ver Figura 3.[33]

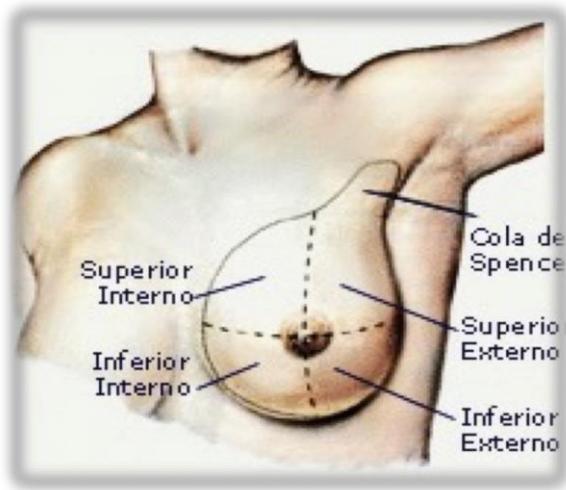


Figura 3: Esquema de la división anatómica de la mama en cuadrantes: Superior externo, interno, inferior externo, inferior interno y cola axilar o de Spence. [33]

Existe una distribución porcentual de la localización del cáncer de mama en los cuadrantes. En el cuadrante superior externo (CSE) se aloja el 50% de los tumores malignos, en el superior interno (CSI) el 15%, en el ínfero externo (CIE) el 11%, en el ínfero interno (CII) el 6% y en la zona profunda al pezón o retroareolar un 18%. En el CSE se encuentra la mayor cantidad de tejido glandular, esto puede explicar el elevado porcentaje de ésta enfermedad en el respectivo cuadrante. [34,35] Ver Figura 4.

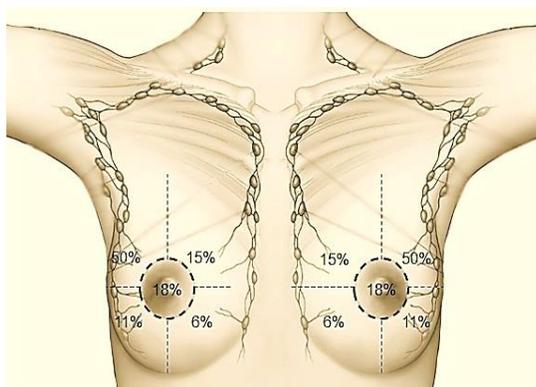


Figura 4: Esquema de distribución del porcentaje (%) de cáncer de mama según Cuadrante. Original de: <http://termografiamamaria.net/wpcontent/uploads/2013/09/incidencia.jpg>

3. CÁNCER DE MAMA

El cáncer es una enfermedad compleja, heterogénea y multifactorial en la que intervienen factores genéticos y no genéticos. [4,36] Se produce por una proliferación descontrolada y anormal de las células. [36,37] En general las células cancerosas derivan de una sola célula precursora. Esta proliferación, por lo habitual agresiva, compromete los tejidos adyacentes, invadiéndolos, conformando lo que se conoce como tumor canceroso o neoplasia maligna. Esta también puede afectar tejidos a distancia, si las células se desplazan a través de la sangre o el sistema linfático, lo que se denomina metástasis. El uso común ha establecido como sinónimos la palabra Neoplasia y Tumor, las que de acuerdo al pronóstico, pueden ser clasificadas como benignas o malignas. A estas últimas en general se les denomina cáncer. [36]

Hay numerosas condiciones que han sido asociadas con aumento de probabilidad de padecer cáncer mamario. Entre las condiciones modificables están: la paridad, edad al momento del primer hijo, lactancia, dieta, obesidad, consumo de alcohol, exposición a radiación, consumo de dietilbestrol⁴ terapia de reemplazo hormonal y ejercicio. Entre los factores no modificables converge la edad, la densidad mamaria y el familiar-genético, donde la edad es uno de los factores más determinantes de riesgo, a mayor edad la probabilidad de cáncer aumenta [36-38] En Chile, el riesgo según este parametro varía desde 0,49% de 20 a 40 años hasta 5,5% entre 65 y 85 años. [37] El otro elemento la densidad de la mama donde existe una estrecha relación entre la densidad del tejido glandular y el riesgo de cáncer [38,39]. Finalmente el antecedente familiar-genético, donde el familiar está dado por el

⁴**Dietilbestrol (DES):** *Hormona sintética, estrógeno. Las mujeres que usaron DES pueden tener mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama.*

número de parientes de primer y segundo grado que hayan tenido la enfermedad y el genético comprende algunos síndromes y mutaciones genéticas propiamente tales. [36-39] Se estima que un 80%-90% de los cánceres de mama son ocasionales debido a cambios que se presentan en los genes a lo largo de la vida, los cuales pueden ser generados por factores ambientales. Solamente el 5-10% son hereditarios, resultado de la herencia autosómica dominante de un gen mutado por los progenitores. [40-42]

La complejidad del proceso cancerígeno dificulta su comprensión y por ende su tratamiento ya que abarca más que sólo el ámbito biológico. En la actualidad su estudio se incluye en la biología de sistemas, como una enfermedad multifactorial donde confluyen modelos biológicos y matemáticos para poder dar respuestas a los aspectos sistémicos de su tratamiento.[43] Por lo tanto, en los pacientes con CM pueden coincidir diferentes factores de riesgo y ellos a su vez pueden presentar efecto sinérgico, es por eso que se han creado modelos estadísticos-matemáticos (Modelos de Gail y de Claus, programas computacionales BRCA-PRO y Cáncer Gene), que permiten estimar el riesgo de presentar la enfermedad, estos modelos tienen un buen valor predictivo, al cuantificar el riesgo de desarrollar CM a una edad determinada. Esto permite expresar el riesgo en forma cuantitativa con datos numéricos. Los distintos modelos han sido evaluados a través de estudios observacionales y de simulación. [40-43] El poder objetivar el riesgo, permite al médico establecer un manejo racional para la disminución de la incidencia de la patología, además posibilitan la toma de decisiones acerca de quién debe ingresar a un programa de alto riesgo y qué medidas de prevención se les pueden ofrecer. [41]

4. EXÁMENES PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Para la detección del cáncer de mama existen diferentes exámenes diagnósticos, todos ellos orientados a la búsqueda del cáncer en un estadio precoz antes de que aparezcan los síntomas. [44] El diagnóstico oportuno ofrece a la paciente la posibilidad de: sobrevida, una cirugía menos mutilante y disminución de los efectos adversos producto de los tratamientos complementarios. [6]

Los exámenes de detección son: [44-46]

1. El examen físico o clínico de mama (EFM-ECM) o autoexamen.
2. Los exámenes imagenológicos tales como: mamografía (Mx), ecografía (US), resonancia magnética (RM) etc.
3. Las pruebas genéticas.

De los 3 tipos de exámenes las recomendaciones de cual o cuales de todos ellos realizar en forma única o conjunta dependerá del grado y la causa específica de riesgo, sin embargo las técnicas imagenológicos en la actualidad son indispensables, siendo la Mx la base del tamizaje⁵ del cáncer de mama. [6,40] Su sensibilidad es alta entre un 70% - 100%. Permitiendo diagnosticar lesiones en su mayoría precoces, siendo las microcalcificaciones uno de los signos mamográficos más importantes detectados y evaluados por este método. [47-49]

La evidencia obtenida de los metaanálisis concluyen que la Mx de screening⁵ disminuye la mortalidad por cáncer de mama en un promedio de 24 % (18 a 30%) [47-49]; a pesar de lo positivo de esta técnica trae consigo algunos efectos adversos tales como: ansiedad, dolor o

⁵ **Tamizaje-Cribado-Screening:** *Se refiere a la evaluación masiva de sujetos asintomáticos respecto de una patología específica y antes que ellos consulten espontáneamente.*

molestia por la compresión, costos asociados a exámenes complementarios generados por resultados falsos positivos, falsos negativos, sumado a la exposición a radiación que se relacionan con: errores humanos, densidad mamaria, cánceres que no presentan calcificaciones o signos radiológicos sugerentes de cáncer, y el uso de una técnica radiológica no adecuada en la toma del examen (tiempos de exposición extensos, poca compresión, inadecuado contraste, etc.) [44,45,50]

En cuanto a los costos, se han hecho múltiples estudios de evaluación económica de programas de salud, hasta ahora la Mx no representa un ahorro económico a corto o largo plazo, pero se encuentra dentro de la cartera nacional de prestaciones de exámenes (código FONASA), por ende cuenta con cobertura y desde el año 2005 el cáncer de mama está incluido dentro del sistema de Garantías Explícitas en Salud (GES), el cual garantiza a toda mujer pesquisada en el nivel primario con sospecha de cáncer de mama: plazos máximos para su confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento en los niveles secundario y terciario de atención. [1,6,48]

Para la técnica diagnóstica del autoexamen, no hay evidencia para apoyar este examen como una estrategia aislada para la detección precoz del CM, pero en términos de salud pública, principalmente en países como el nuestro, en el cual hay brechas respecto a número de servicios de salud y el acceso respectivo a los servicios operativos es deficiente, hace que la práctica del AEM se muestre entonces relevante en el control de la morbi-mortalidad del cáncer de mama. De este modo, el AEM puede ser usado como una importante estrategia de detección, teniendo la ventaja de ser una técnica: fácil, rápida y sin costos para los pacientes. [51-55].

Respecto a las pruebas genéticas éstas pueden ser útiles en algunas situaciones, pero se deben considerar cuidadosamente las ventajas y las desventajas.[56-58] Se recomienda que

toda mujer que presente antecedentes médicos y familiares de alto riesgo pueda optar a realizarse el análisis molecular para mutaciones en los genes, pero siempre acompañado con un asesoramiento genético antes y después de realizarse los exámenes, debido a que estas pruebas pueden y no pueden indicar la presencia de un cáncer mamario, por lo tanto es relevante la interpretación del profesional a cargo, sumado a que son exámenes diagnósticos costosos y no se encuentran cubiertos dentro de la cartera nacional de prestaciones de exámenes. [40-42]

5. LA MAMOGRAFÍA (MX)

La Mx es la exploración más eficaz para detectar precozmente los tumores malignos de mama. [44-46] Consiste en la realización de una radiografía especial de las mamas con un aparato de rayos X llamado mamógrafo. [44] En la Mx el médico radiólogo puede apreciar una serie de signos radiológicos que indican con bastante precisión si la lesión es sospechosa de malignidad o no. Entre ellas destacan: Masas, distorsión de la arquitectura, asimetrías en la densidad y microcalcificaciones. [59-62] Ver Figura 5.

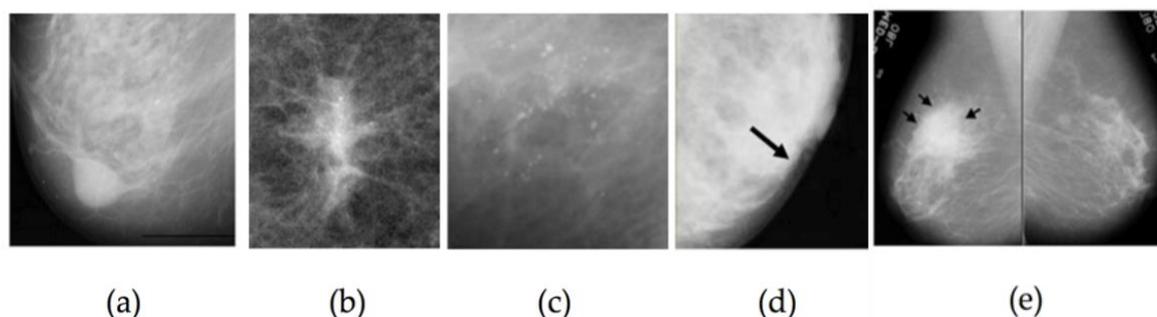


Figura 5: Imágenes radiológicas de los tipos de lesiones mamográficas: (a) Masa Circunscrita (b) Masa espiculada (c) microcalcificaciones (d) distorsión (e) densidad asimétrica. [59]

5.1. CLASIFICACIÓN *BIRADS*

El *American College of Radiology (ACR)* para estandarizar y mejorar la calidad de los informes mamográficos y reducir la confusión en la interpretación del diagnóstico de la imagen de la mama, creó el *Breast Imaging Reporting and Data System*, más conocido con la sigla (*BIRADS*). [61-67] Este método permite clasificar y categorizar los hallazgos y/o lesiones mamográficos (anteriormente descritos), estableciendo el grado de sospecha y asignar la actitud a tomar en cada caso. Se considera como el idioma universal en el diagnóstico de la patología mamaria y su clasificación es numérica del 1 al 6, pero en el caso del *BIRADS 4* existe una subclasificación en: 4a, 4b y 4c. [61,65]

Clasificación *BIRADS*: [61-67]

- A. *BIRADS 0*:** Estudio incompleto, son necesarias proyecciones adicionales o ecotomografía.
- B. *BIRADS 1*:** Examen Normal.
- C. *BIRADS 2*:** Hallazgos Benignos, por ej. Calcificaciones gruesas en “palomitas de maíz”, calcificaciones vasculares y prótesis.
- D. *BIRADS 3*:** Hallazgos que muy probablemente corresponden a algo benigno, pero que requieren control en un intervalo corto de tiempo, por ejemplo 6 meses.
- E. *BIRADS 4*:** Hallazgos que hacen sospechar al radiólogo la posibilidad de un cáncer, por lo cual es necesario una biopsia.

Esta categoría se subdivide en 3 categorías: [65-69]

- i. 4a: sospecha baja de malignidad. Si la biopsia es negativa, se recomienda control en 6 meses.
- ii. 4b: sospecha intermedia de malignidad. Si la biopsia es negativa, se recomienda seguimiento según la presentación clínica-radiológica.
- iii. 4c: sospecha alta de malignidad. Si la biopsia es negativa, la paciente debe tener un control a los 6 meses.

F. BIRADS 5: Hallazgos altamente sugerente de cáncer.

G. BIRADS 6: Resultados de biopsia conocidos con malignidad demostrada. Se deben tomar las acciones adecuadas.

5.2. CALCIFICACIONES / MICROCALCIFICACIONES

Las calcificaciones mamarias corresponden a depósitos de calcio al interior del tejido mamario. Si bien, la mayoría de las microcalcificaciones son originadas por patología benigna, algunos patrones agrupados específicos pueden ser causados por patología maligna. Su tamaño va del orden de 0.1mm aproximadamente [59,64, 68,69]

Desde el punto de vista de su estructura química, las calcificaciones pueden corresponder a depósitos de oxalato de calcio o fosfato de calcio. El oxalato de calcio se asocia principalmente a lesiones benignas y se describe como de mediana a baja densidad, en cambio El fosfato de calcio suele presentarse en lesiones malignas y se describe como de mediana a alta densidad. [64]

Las microcalcificaciones motivan el 50% de las biopsias, debido a que existe una asociación con el carcinoma ductal in situ (CDIS). [49,68,69] El carcinoma corresponde al

25-30% de los cánceres de mama y este se manifiesta en el 85-95 % de los casos por microcalcificaciones. [68,69]

Desde el punto de vista de la imagen, las microcalcificaciones son elementos de bajo contraste, de pequeño tamaño y que a menudo se encuentran sobre un fondo inhomogéneo, lo que las hace difíciles de detectar. Sus características más relevantes son: [68-70]

1. Aparecen como pequeños puntos más o menos brillantes en la Mx. Pueden tener hasta unos 0,1 mm de diámetro, con un diámetro medio de unos 0,3 mm. Los objetos inferiores a 0,1 mm se ven con dificultad en la Mx debido a la textura de fondo tisular y el ruido.[68-70]
2. Se encuentran sobre un fondo inhomogéneo que refleja la textura compleja de la mama. La densidad óptica del fondo se superpone a la de las microcalcificaciones.[68-70]
3. Su contraste es bajo, especialmente cuando su tamaño es pequeño (a veces cercano al ruido del fondo tisular o del grano de la película). Su variabilidad hace que no se pueda hablar de un límite absoluto inferior para su contraste.[68-70]

Las microcalcificaciones dependiendo de su patrón de agrupación y morfología se pueden determinar su grado de malignidad. [64, 68-70]

5.2.1 PATRÓN DE AGRUPACIÓN Y DISTRIBUCIÓN

- **Distribución agrupada:** Corresponden a microcalcificaciones agrupadas cuando se encuentran al menos cinco calcificaciones en un área pequeña de tejido (menor o igual a 1 cc). Deben estar en ambas proyecciones para considerarlas como tal. Se consideran benignas o malignas según la morfología de cada grupo. El valor predictivo positivo para malignidad es entre 22-28%. [64] Ver Figura 6.
- **Distribución regional:** Este patrón describe calcificaciones en un área extensa (mayor a 2 cc) de tejido mamario, sin presentar una distribución ductal. Generalmente son benignas, pero se debe considerar la morfología. [61,64] Ver Figura 6.
- **Distribución difusa o dispersa:** Son calcificaciones distribuidas aleatoriamente dentro de la mama. Pueden ser unilaterales o bilaterales y generalmente son benignas. [61,64] Ver Figura 6.
- **Distribución segmentaria:** Este patrón de distribución sugiere el depósito de calcio en los ductos y sus ramas, siguiendo la forma anatómica de un lóbulo mamario. Si bien puede presentarse en patología benigna, su presentación sugiere la presencia de un cáncer extenso o multifocal. El valor predictivo positivo para malignidad es entre 40-56%. [61,64] Ver Figura 6.
- **Distribución lineal:** Las calcificaciones se distribuyen en una línea que puede ramificarse, sugiriendo una distribución ductal. Sugiere malignidad, con un valor predictivo positivo entre 50-67%. [61,64] Ver Figura 6.

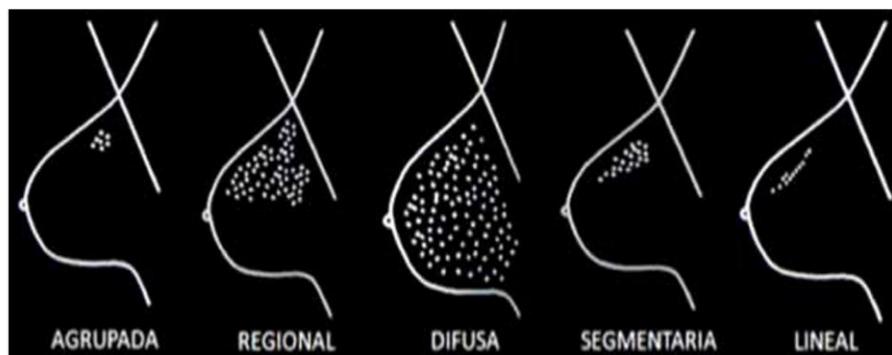


Figura 6: Imagen de distribución de las microcalcificaciones. [64]

5.2.2 MORFOLOGÍA.

Dependiendo de su morfología se clasifican en 3 tipos [61,64]:

1. Típicamente benignas
2. Alta probabilidad de malignidad
3. Típicamente malignas.

1. Calcificaciones típicamente benignas.

- **Calcificaciones vasculares:** Corresponden a depósitos de calcio en las paredes de las arterias mamarias. Se asocian claramente a estructuras correspondientes al trayecto vascular. [61,64] Ver Figura 7.



Figura 7: Imagen radiológica de microcalcificaciones vasculares. [64]

- **Calcificaciones cutáneas:** Corresponden a pequeñas calcificaciones de las glándulas sebáceas. Su morfología es poligonal, a veces redonda, con centro radiolúcido. Miden entre 1 y 2 mm. [61,64] Ver Figura 8.

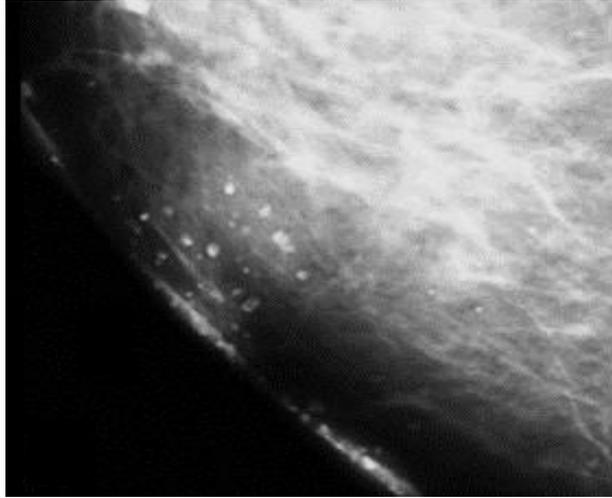


Figura 8: Imagen radiológica de calcificaciones cutáneas. [64]

- **Calcificaciones en "lechada de cal":** Corresponden a pequeñas partículas de oxalato de calcio que sedimentan al interior de las dilataciones saculares de las unidades terminales del conducto lobular. [61,64] Ver Figura 9.

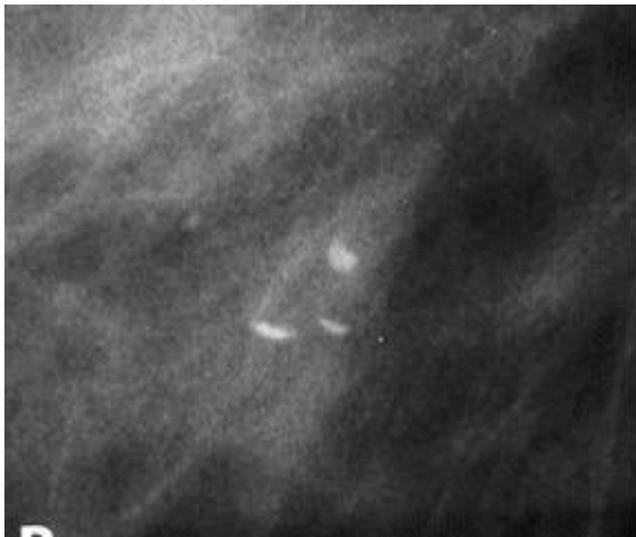


Figura 9: Imagen radiológica de calcificaciones en "lechada de cal". [64]

- **Calcificaciones secretoras:** También llamadas en "cigarro puro". Corresponden a calcificaciones ubicadas en los conductos, son lineales, lisas y pueden ramificarse. [61,64] Ver Figura 10.

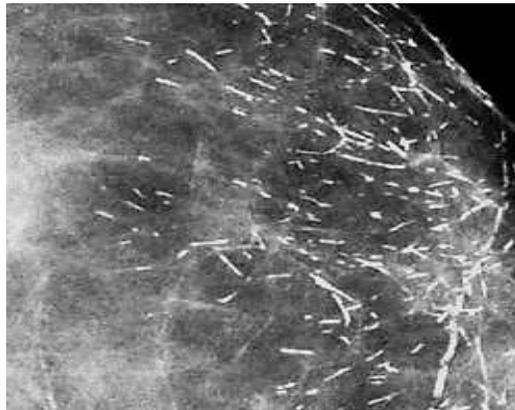


Figura 10: Imagen radiológica de calcificaciones secretoras. [64]

- **Calcificaciones en "pop corn":** Las calcificaciones "pop corn" o "palomita de maíz" son calcificaciones densas, grandes, mayores de 2-3 mm, patognómicas⁶ de fibroadenoma. [61,64] Ver Figura 11.



Figura 11: Imagen radiológica de calcificaciones "pop corn". [64]

⁶ **Patognómico:** Adjetivo para calificar un síntoma que aparece únicamente en el marco de una enfermedad específica.

- **Calcificaciones distróficas:** Corresponden a una manifestación de necrosis grasa. Son frecuentes después de cirugía y radioterapia, donde aparecen adyacentes a la cicatriz quirúrgica. Son gruesas entre 0,5 y 1 mm, toscas e irregulares. [61,64] Ver Figura 12.



Figura 12: Imagen radiológica de calcificaciones distróficas. [64]

- **Calcificaciones redondas:** Son calcificaciones que pueden presentar distintos tamaños y tienen su origen a nivel acinar o lobulillar. Se les denomina redondas cuando son mayores de 0,5 mm y puntiformes cuando son menores a este. Cuando son aisladas se consideran benignas y agrupadas ameritan un control. [61,64] Ver Figura 13.



Figura 13: Imagen radiológica de calcificaciones redondas. [64]

- **Quistes oleosos:** También llamadas en "cáscara de huevo". Son lesiones quísticas encapsuladas que contienen grasa. Miden desde unos pocos milímetros hasta centímetros. [61,64] Ver Figura 14



Figura 14: Imagen radiológica de un Quiste oleoso. [64]

- **Calcificaciones de suturas:** Representan calcio depositado en material de sutura. Son lineales o tubulares que pueden presentar nudos. [61,64] Ver Figura 15.

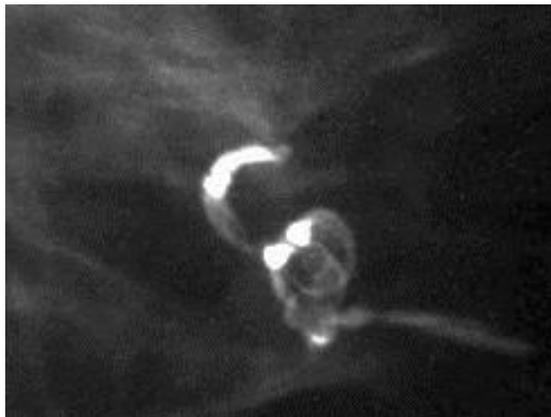


Figura 15: Imagen radiológica de calcificaciones por suturas. [64]

2. Calcificaciones con alta probabilidad de malignidad

- **Calcificaciones amorfas:** También llamadas "en polvo" son pequeñas menores a 0,1 mm, que no es posible contarlas ni determinar su forma. La mayoría son benignas (60%). Sin embargo, pueden deberse a lesiones de alto riesgo lo que justifica su estudio histológico. El valor predictivo para malignidad es de un 13-25%. [61,64] Ver Figura 16.

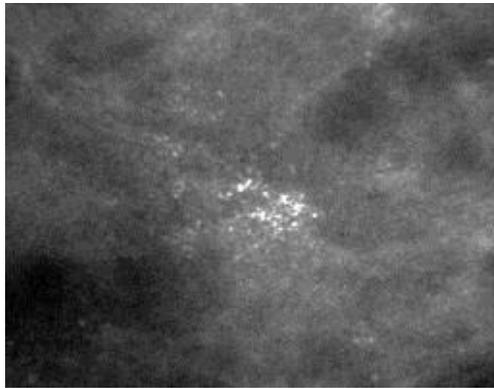


Figura 16: Imagen radiológica de calcificaciones amorfas o en polvo. [64]

- **Calcificaciones toscas heterogéneas:** También llamadas "en coral". Son irregulares y nítidas. Miden más de 0,5 mm. Pueden ubicarse en el estroma mamario o en los conductos. Presentan una tasa de malignidad de entre 7-20%. [61,64] Ver Figura 17.



Figura 17: Imagen radiológica de calcificaciones toscas y heterogéneas. [64]

3. Calcificaciones típicamente malignas

- **Calcificaciones finas pleomórficas:** También llamadas en "piedra molida". Son calcificaciones de diferentes formas y tamaños, heterogéneas, pequeñas menores a 0,5 mm. Se consideran sospechosas y tienen indicación de estudio histológico, con un riesgo de malignidad entre 28-67%. [61,64] Ver Figura 18.



Figura 18: Imagen radiológica de calcificaciones finas pleomórficas. [64]

- **Calcificaciones lineales / lineales ramificadas:** Corresponden a calcificaciones pequeñas, de aproximadamente 0,5 mm, finas, lineales o curvilíneas, habitualmente discontinuas y de bordes irregulares, que tienen su origen en ⁷debris necróticos calcificados al interior de un conducto comprometido por un carcinoma ductal de alto grado. El valor predictivo para malignidad es entre 53-92%. [61,64] Ver Figura 19.

⁷ *Debris: Restos celulares.*

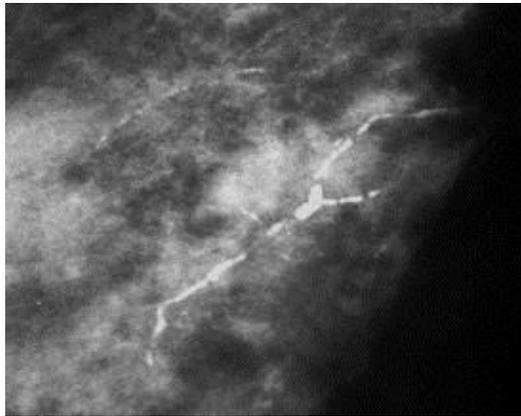


Figura 19: Imagen radiológica de calcificaciones lineales / lineales ramificadas. [64]

La detección de microcalcificaciones es un trabajo difícil por las características intrínsecas de las mismas que las hace en muchos casos, difícilmente distinguibles de su entorno, sobre todo las calcificaciones amorfas o en polvo y las pleomórficas (ambas lesiones de alto riesgo). Si a esto añadimos que en la práctica clínica, el radiólogo necesita, por ejemplo, recurrir a una lupa para evaluar sus características, hace que el procedimiento sea lento y tedioso, además sólo se encuentran unos diez cánceres sobre una población de diez mil mujeres, por lo tanto hace que además se vuelva algo rutinario y por ende se produzcan errores de diagnóstico o simplemente que sean pasadas por alto. [18,68] El fallo en la percepción y/o error de interpretación puede disminuirse con un segundo lector que revise las imágenes, esto es conocido como sistema de doble lectura. [17,18] En la mamografía, la doble lectura ha demostrado ser altamente beneficiosa, lo que reduce el número de falsos negativos en un 5% a 15%, en la de detección del CM.[22] A pesar de sus beneficios diagnósticos comprobados, este sistema no siempre es factible debido a problemas logísticos y financieros que afectan a diferentes instituciones, lo que la transforma en una técnica poco viable, utilizando simplemente el método de la lectura simple, es decir un solo observador. [22]

Con los avances en el procesamiento de imágenes digitales, respecto al reconocimiento

de patrones y la utilización de la inteligencia artificial, se ha incorporado un tercer método de lectura para el informe mamográficos, mediante la detección asistida por computador, su sigla en inglés es CAD. Esta tecnología se desarrolló con el objetivo de proporcionar una doble lectura al examen mamográfico asumiendo el rol de segundo observador, aumentando de esta forma la sensibilidad en la detección del CM. El sistema es útil sobre todo en situaciones donde existe: mucha variabilidad entre radiólogos, médicos con poca experiencia, imposibilidad de realizar el sistema de doble lectura y/o ausencia de profesionales médicos. [17] Los estudios clínicos han demostrado que el CAD aumenta la sensibilidad en la detección de CM por los radiólogos hasta un 20-21%. [18,19]. Para mayor detalle revisar estudios sobre CAD punto 6.5.

6. COMPUTER AIDED DETECTION (CAD)

El Computer Aided Detection (CAD), es un software computacional desarrollado como una herramienta de detección de apoyo al médico radiólogo en el diagnóstico del CM, con el objetivo de proporcionar una doble lectura al examen mamográfico y así aumentar la sensibilidad en la detección del CM mediante la disminución de los FN del examen, los cuales se deben generalmente a la inexperiencia profesional y los descuidos de observación por parte del médico radiólogo. [18,19] Estos descuidos no están fuertemente relacionados con la experiencia de los procesos de diagnóstico en radiología, debido ha que en numerosas ocasiones tienen una gran influencia subjetiva, ya que suelen basarse en la extracción de una determinada información o elementos simples sobre fondos complejos. Por tanto, factores como la dificultad en la percepción de la imagen, percibir alguna característica específica, las condiciones de visualización (luminosidad y monitores adecuados), el cansancio o la

concentración en cada momento pueden dar lugar a lo que se denomina **inconsistencia diagnóstica**.

Uno de los errores habituales en radiología es la omisión en la percepción de objetos. [17]

Los estudios muestran que entre un 10% a 30% de los cánceres no son detectados en las mamografías debido a estos descuidos. [15,18,22,71]

Es por eso que la función del CAD es llamar la atención del radiólogo hacia áreas específicas, para evitar omisiones de observación, de cuyo análisis se podría determinar la necesidad de realizar estudios complementarios, disminuyendo de esta forma los falsos negativos. [71-73]

El inicio del CAD comenzó en el año 1960 y los primeros artículos se publicaron en el año 1967 por Winsberg y Cols. [22,73] Los pioneros en la utilización del sistema CAD en la mamografía, fue la empresa desarrolladora de software médico, *R2 Technology Inc.* El sistema desarrollado por ellos se llama *ImageChecker*. [74]

La empresa Hologic Inc. Desarrolladora, fabricante y proveedora de sistemas de imágenes médicos y mamografía, bajo los términos de un acuerdo con la empresa *R2 Technology* en el año 2003, firmaron los derechos exclusivos de distribución en todo el mundo para vender el producto personalizado *R2 CAD* en combinación con su sistema Selenia. [74] Este *software* hecho a medida para Hologic pasa a ser el sistema *ImageChecker® CAD de R2*, el cual fue aprobado por la *Food Drog Administration (FDA)* en el año 1998. Hasta el año 2014, más de 6,8 millones de mujeres han tenido sus mamografías interpretadas con la ayuda de este sistema [18,74].

6.1 FUNCIONAMIENTO DEL CAD

El *software* CAD *R2-ImageChecker* se suministra con un servidor llamado *R2 Cenova*. Este servidor recibe las imágenes mamográficas no procesadas obtenidas del mamógrafo.[20,75]

El servidor a través de sus algoritmos matemáticos funciona en base al reconocimiento de patrones que identifican características sospechosas de la imagen, resaltando o destacando zonas de interés o ROIs (*Regions of interest*), por ejemplo grupos de puntos brillantes, que son patrones de contener agrupaciones de calcificaciones susceptibles de un cáncer y regiones densas, especialmente con líneas radiadas para las masas o distorsiones de la arquitectura, por lo tanto el servidor es quien lee y envía los resultados CAD. Los resultados son enviados al sistema de almacenamiento de imágenes médicas, conocido con la sigla *PACS* (*Picture Archiving and Communication System*). Estos resultados más el examen mamográfico, son transmitidos en forma conjunta a la estación o monitor de trabajo, equipo donde el médico realiza el análisis y visualización de la imágenes del examen, para posteriormente generar el informe diagnóstico. Ver Figura 20.

La generación del informe tiene varios pasos a seguir según metodología o sistema utilizado. Si el informe del examen mamográfico los realiza un solo médico radiólogo el sistema de informe es “simple”, si son 2 médicos los que realizan un único informe (para un mismo examen) este sistema se llama de “doble lectura” y finalmente si se utiliza la herramienta CAD, posterior al pre-informe del médico radiólogo o simplemente una orientación clínica al operador este método también es de “doble lectura”, pero con el CAD como segundo observador. Ver Figura 20

Los pasos del informe independiente del sistema utilizado, siempre se inicia con la

visualización y análisis de las imágenes del examen mamográfico comparando ambas mamas como espejo (en la misma proyección), esto es para detectar asimetrías en el tejido, signo que puede ser indicador de una variación en la distribución del tejido normal. Posteriormente se analizan si existen otras lesiones como microcalcificaciones, masas etc. En el sistema doble lectura el examen es analizado por 2 médicos en forma independiente y posteriormente se genera un solo informe diagnóstico, en el caso del doble sistema pero con CAD, no es forma paralela, sino posterior al análisis y pre-diagnóstico presuntivo del radiólogo. Esto es debido a que el CAD no marca todas las lesiones, solo marca las características que satisfacen los requisitos del algoritmo, que no necesariamente representan los resultados que evidencia el médico. Es aquí donde el radiólogo determina que se realizará. Por lo tanto existen 2 principios importantes que deben ser adheridos cuando se utiliza este sistema. [68,75]:

1. No marcan todos los resultados de acciones concretas. Por lo tanto, la ausencia de una marca de CAD, no implica que el radiólogo deba considerar una evaluación adicional. [20,75]
2. Se generan muchas más marcas falsas CAD que verdaderas. Por lo tanto, es responsabilidad del radiólogo el determinar si una marca CAD garantiza una evaluación adicional. [20,75]

El CAD diferencia 2 tipos de cambios: microcalcificaciones y nódulos, en este se incluyen: distorsiones arquitectónicas, y las asimetrías. [20,75] En cuanto al tipo de imagen detectada, la sensibilidad es mayor para las calcificaciones (sensibilidad: 80-100%) que para la detección de nódulos (sensibilidad: 88-92%). Los estudios retrospectivos que se encuentran en la literatura muestran el potencial del CAD en la detección de

microcalcificaciones y nodulos [76-80] El aumento de sensibilidad en la detección de las microcalcificaciones hace que el diagnóstico del cáncer, sea In Situ, ofreciendo una excelente sobrevida, alcanzando hasta 10 años. [10] Por lo tanto el CAD adquiere gran potencial para reducir la tasa de mortalidad.

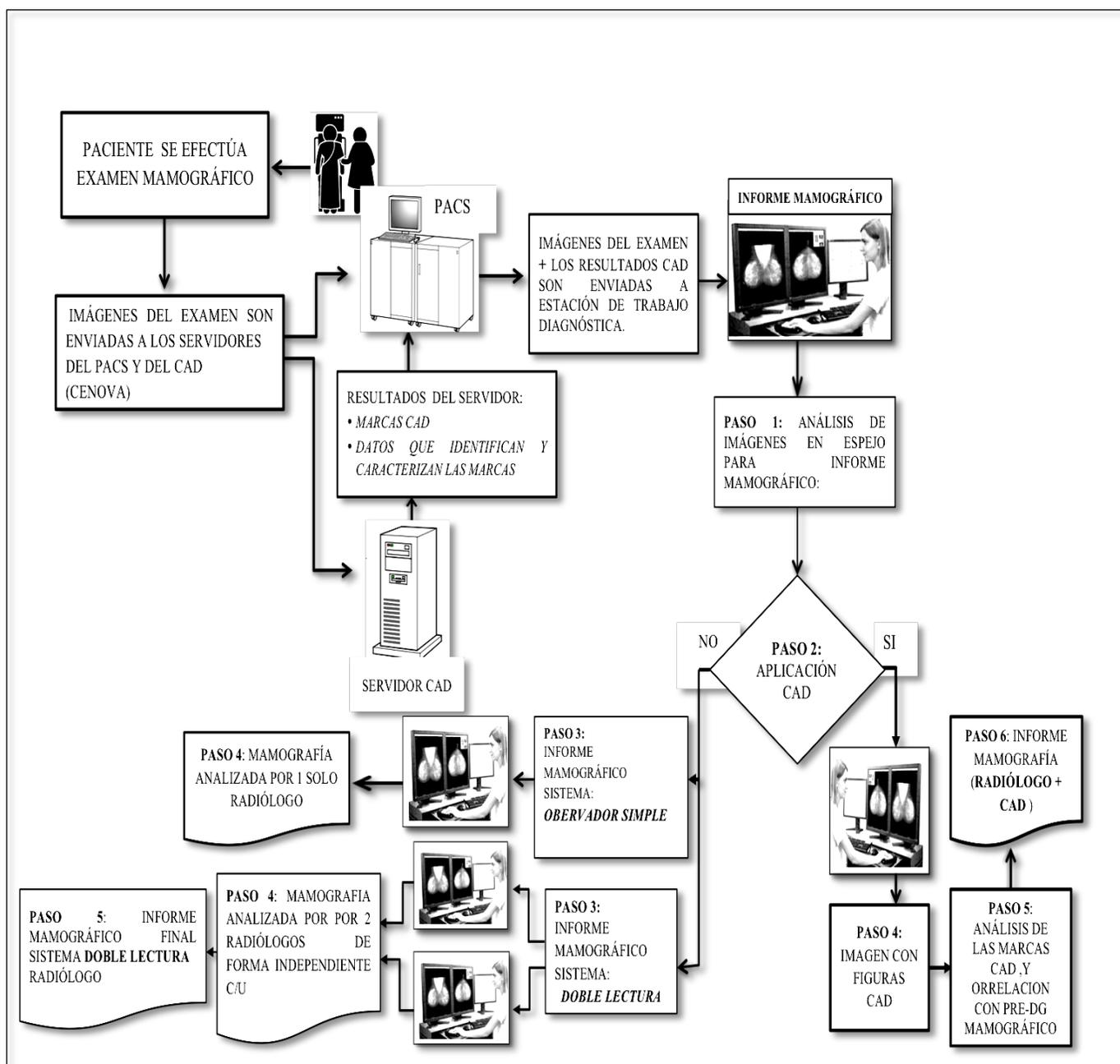


Figura 20: Esquema del flujo de trabajo según tipo sistema de informe; Observador simple, doble observador y observador simple más CAD. [20,75]

6.2 FUNCIONES DEL SOFTWARE *R2 IMAGECHECKER CAD VERSIÓN 9.0*

El *Software* genera las marcas CAD y su posterior información cuantitativa gracias al grupo de 4 funciones que dispone, estas son: [20,75]

1. *Marcas CAD Righton*
2. *Enfatizar*
3. *PeerView Digital*
4. *LesionMetrics*

1. **Marcas CAD Righton:** El software ofrece 3 tipos de marcas: triángulo, asterisco y cruces en punta. Ver Tabla 1. Estas marcas pueden aparecer en los resultados de la imagen mamográfica en la estación de trabajo del médico según el tipo de lesión detectada o el conjunto de ambas. [20,75]

SÍMBOLO	NOMBRE SÍMBOLO	DEFINICIÓN
	Asterisco	Marca regiones sugestivas de masas o distorsiones arquitectónicas.
	Cruz en punta	Marca regiones con lesiones compuestas con calcificaciones y masas.
	Triángulo	Marca regiones indicativos de calcificaciones.

Tabla 1: Marcas *Righton CAD* que posee el software *R2 ImageChecker*: Asterisco, Cruces en punta, Triángulo.

El triángulo y el asterisco son marcas que señalan un tipo de lesión, microcalcificaciones y nódulos respectivamente. En cambio las “Cruces con punta” son marcas de lesiones compuestas, es decir marca masas y microcalcificaciones en la misma posición. Ver Figura 21. [20,75]

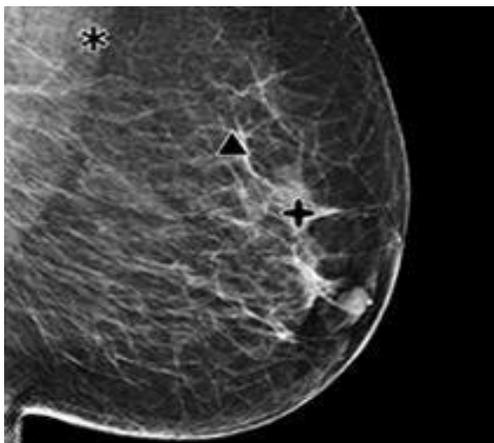
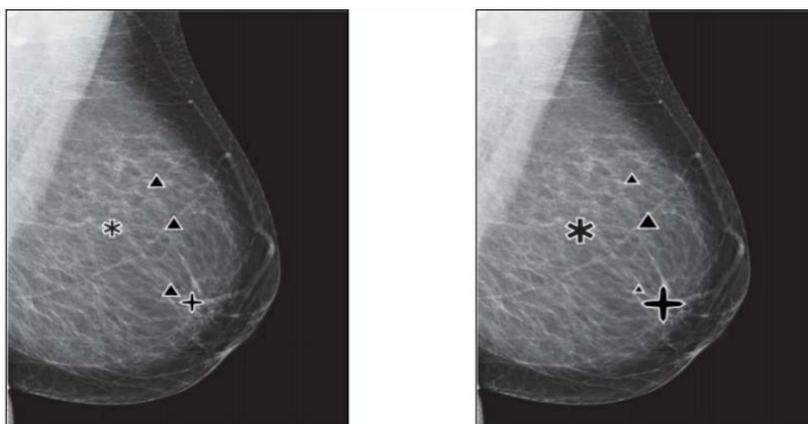


Figura 21: Imagen de Mamografía con marcadores CAD para: microcalcificaciones (Triángulos), nódulos (Asterisco) y combinación de microcalcificaciones y masa en la misma ubicación (Cruz en punta).
<http://www.hologic.com/products/imaging/mammography>.

2. Enfatizar: Esta función permite mostrar las diferentes marcas, pero de tamaño variable categorizando su importancia. Cuando el algoritmo determina que una región es más significativa, la marca aparece más grande. Ver Figura 22. [20,75]



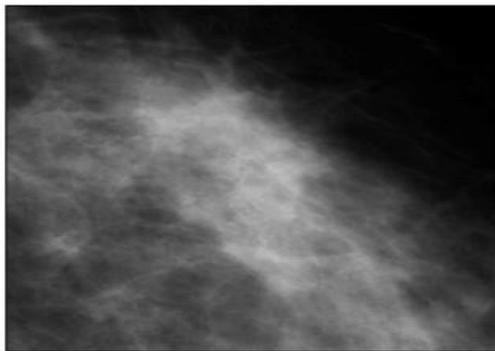
a) Marcas CAD sin enfatizar

b) Marcas CAD con enfatizar

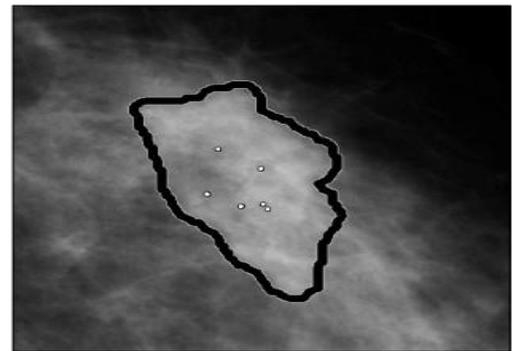
Figura 22: Imagen mamográfica con marcas CAD a) Sin enfatizar imagen y b) con enfatizar imagen. [20,75]

3. **PeerView digital:** En esta función se destacan las características físicas encontradas proporcionando sus perfiles anatómicos dependiendo la lesión [20,75]:

- a. **Calcificaciones:** Resalta las calcificaciones individuales en el grupo marcadas por el algoritmo. Es posible que no resalte todas las calcificaciones de un grupo y también que sugiera la existencia de calcificaciones que no son tales.
- b. **Masas:** Define y traza la densidad central de la masa de manera que el radiólogo pueda evaluar el margen, la forma y las características interiores o distorsión detectada.
- c. **Masas con calcificaciones:** Resalta las calcificaciones y traza el contorno de la densidad central de la masa o distorsión detectada. [20,75] Ver Figura 23.



a) Lesión sin *Peer View* digital

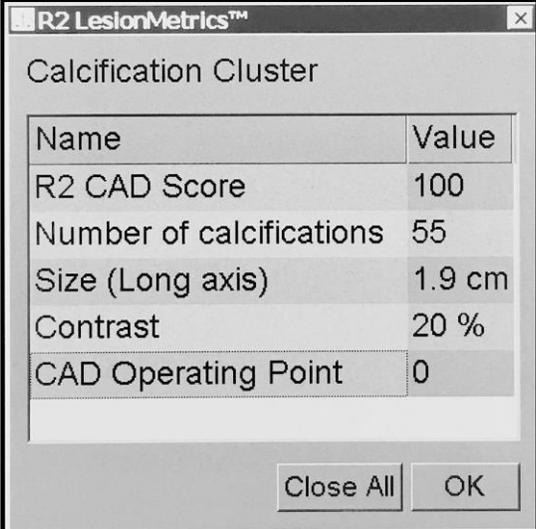


b) Lesión con *Peer View* digital

Figura 23: Imagen mamográfica donde la misma región se muestra en la figura a) sin una marca *PeerView* y la b) con una marca *PeerView* (masa con calcificaciones). [20,75]

4. Lesion Metrics: Esta función proporciona datos calculados en un cuadro para cada región de interés marcada por el algoritmo. Ver Figura 24.

Dependiendo del tipo de lesión, el *software* puede calcular métricas tales como: *R2 CAD Score*, el número de calcificaciones, la distancia al pezón de la lesión, el contraste, etc. En Tabla 2 se describen todos los datos que entrega esta herramienta y las funciones para cada lesión que parametriza. [20,75]



The screenshot shows a window titled "R2 LesionMetrics™" with a close button (X) in the top right corner. The window content is titled "Calcification Cluster" and contains a table with two columns: "Name" and "Value". The table lists the following metrics and values:

Name	Value
R2 CAD Score	100
Number of calcifications	55
Size (Long axis)	1.9 cm
Contrast	20 %
CAD Operating Point	0

At the bottom of the window, there are two buttons: "Close All" and "OK".

Figura 24: Esquema de los resultados que entrega la función *R2 LesionMetrics*. [20,75]

LESION METRIC	DESCRIPCIÓN	CALC	MASS	MALC
R2 CAD SCORE	Nº de 0 a 100 que refleja la importancia de las características detectadas mediante el algoritmo para la región de interés. Cuanto mayor sea el número, mayor será la importancia de las características linealmente con la probabilidad de malignidad.	!	!	!
Nº DE CALCIFICACIONES	Nº de calcificaciones individuales detectadas por el algoritmo en el punto de operación actual.	!		!
TAMAÑO (LONGITUD AXIAL)	Eje largo en cm para el grupo de calcificación o la masa	!	!	!
DISTANCIA AL PEZÓN	Distancia radial en cm desde el centro de la lesión hasta la ubicación estimada del pezón. Cuando el pezón no se visualiza con claridad la estimación puede ser ligeramente imprecisa.	!	!	!
DISTANCIA A LA PARED DEL PULMÓN	La distancia perpendicular estimada en cm desde el centro de la lesión hasta la pared torácica. En el caso las lesiones de un cuadrante superior, este sistema de métrico puede proporcionar la distancia perpendicular hasta el músculo pectoral, lo que puede resultar en un valor negativo.	!	!	!
% CONTRASTE CALCIFICACIÓN	La diferencia media de brillo entre las calcificaciones individuales y su fondo inmediato normalizados en una escala del 0 al 100.	!		!
% DENSIDAD DE LA MASA	El brillo medio de la lesión relativa a su fondo inmediato normalizado en una escala de 0 al 100.		!	!
% GRADO DE ESPICULACIÓN	Una medición proporcional al número de píxeles que se encuentran en las líneas que apuntan a un origen en común dentro de una lesión potencial. Se registra en una escala normalizada de 0 a 100 que contiene el espectro completo de masas malignas demostradas mediante biopsia.		!	!
PUNTO DE OPERACIÓN	Los puntos de operación seleccionados (Umbral de algoritmo) para calcificaciones y masas.	!	!	!

Tabla 2: Funciones que posee *R2 LesionMetrics* dependiendo el tipo de lesión. [20,75]

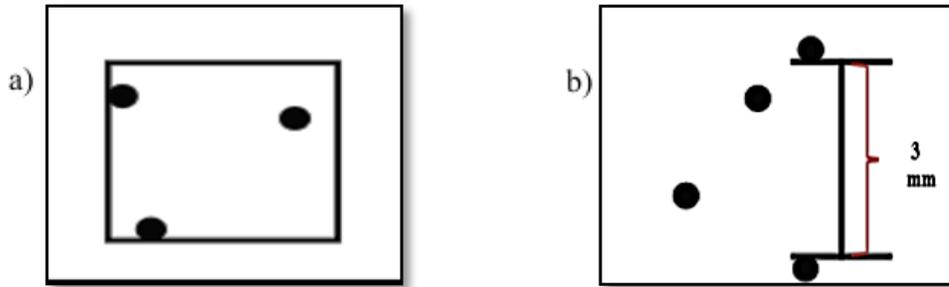
6.3 ALGORITMO DE DETECCIÓN DEL CAD

El algoritmo *ImageChecker* CAD analiza una imagen para buscar diferentes características: grupos de puntos brillantes que sugieren la presencia de focos de calcificaciones, áreas y patrones de regiones densas que sugieren la presencia de masas o distorsiones de la arquitectura de la mama. [20,75]

- **Para calcificaciones el algoritmo marca:**
 1. Grupo* de tres o más elementos.
 2. Elementos situados a 3 mm o menos uno del otro.
 3. Cada elemento debe tener un tamaño de 150 micras (0,15 mm)

- **El algoritmo no marca:**
 1. Grupos que tienen menos de tres elementos. (El algoritmo marca 2 elementos si presentan un contraste o forma significativa)
 2. Grupos cuyos elementos tienen una separación de más de 3 mm.
 3. Elementos que considera de morfología benigna.
 4. Elementos de bajo contraste.
 5. Clips o marcadores cutáneos de plomo.

* Para considerarse grupo, los elementos que lo componen deben tener una separación máxima entre ellos de 3 mm dentro del grupo, tal como se muestra en la Figura 25.



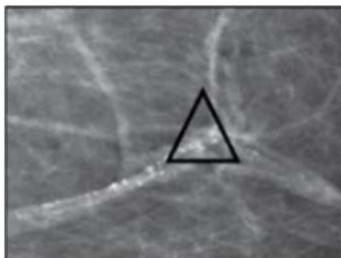
a) ≤ 3 mm cuadrados

b) Cada elemento Tiene una separación máxima de 3 mm

Figura 25: Imagen con separación de los elementos entre ellos, para la consideración de grupo. [20,75]

Ocasionalmente marca lesiones que no corresponde: Ver Figura 26:

1. Arterias calcificadas.
2. Calcificaciones benignas de borde o grupo.
3. Tejidos lineales cruzados.



a) Arteria calcificada



b) Calcificaciones benignas



c) Tejidos lineales cruzados

Figura 26: Imagen con 3 marcas CAD detectadas por el algoritmo que no corresponden a lesiones a) Arteria calcificada b) Calcificaciones benignas c) Tejidos lineales cruzados. [20,75]

Cuando las características de la mamografía satisfacen los criterios del algoritmo coloca una marca de CAD triangular sobre el centro de la región (no sobre un elemento en particular, tal como se muestra en la Figura 27.

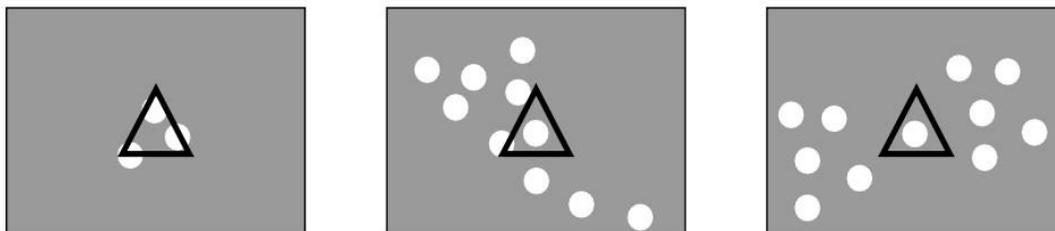


Figura 27: Imagen de cómo el algoritmo ubica la marca CAD en la (s) regiones (s) de interés. [20,75]

Para detectar calcificaciones, el algoritmo realiza una serie de análisis. En cada imagen utiliza dos filtros (redes neurales artificiales) para identificar calcificaciones y sus características:

1. En primer lugar, procesa cada imagen a través de la red neural frente a la desviación o *Shift Invariant Neural Network (SIANN)*, que es un filtro de detección de calcificaciones. [20,75]
2. Posteriormente analiza las calcificaciones resultantes mediante un filtro de grupo que pondera características diferentes, incluidas el contraste, la forma y el tamaño.
3. El algoritmo segmenta la imagen e identifica la ubicación del grupo de MC. Revisa las detecciones de cada imagen y busca similitudes entre las detecciones, mediante la comparación de las proyecciones mamograficas, por ejemplo proyección medio oblicua lateral izquierda (MOLI) y la proyección cráneo caudal izquierda (CCI). Ver Figura 28. También busca asimetrías entre las proyecciones de cada lado, por ejemplo

proyección medio oblicua lateral izquierda y derecha. Ver Figura 29. [20,75]

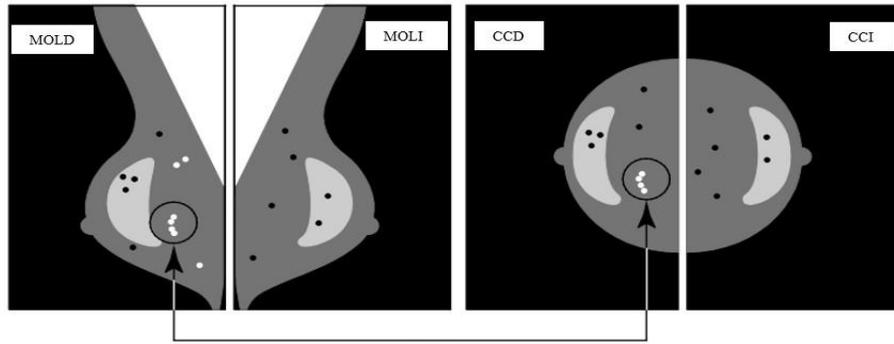


Figura 28: Imagen donde el algoritmo busca las similitudes en diferentes proyecciones mamográficas, pero de la misma mama (derecha/ izquierda). [20,75]

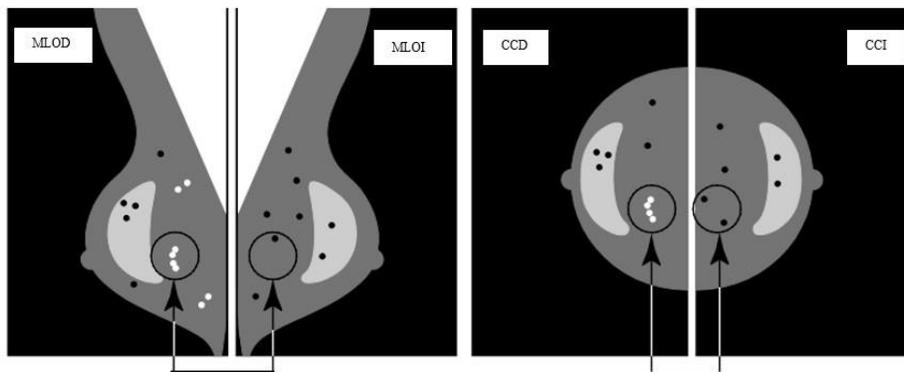
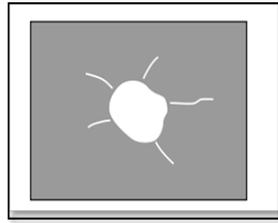


Figura 29: Imagen donde el algoritmo busca las asimetrías en una misma proyección mamográfica MLOD o CCD. [20,75]

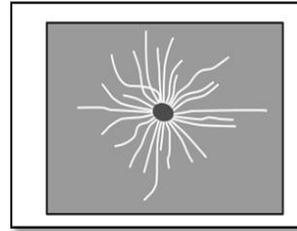
II. Masas y/o distorsiones estructurales

Para detectar masas, el algoritmo explora la imagen de manera progresiva tratando de identificar regiones circulares, densas y líneas radiadas desde un centro común. Cuando el algoritmo identifica patrones asociados a las masas, coloca un asterisco en el punto de máxima convergencia en la imagen.

- **El algoritmo marca:** Ver Figura 30.
1. Regiones que sugieran la existencia de masas/distorsiones estructurales.
 2. Regiones densas.
 3. Regiones con líneas radiadas.



a) Líneas radiadas menos pronunciadas pero con una masa central.



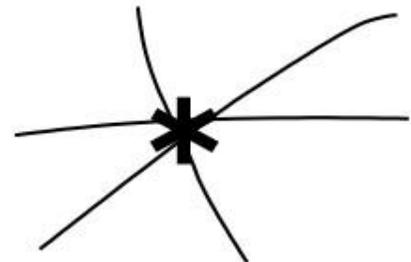
b) Sin masa central pero con líneas radiadas pronunciadas.

Figura 30: Imagen de cómo el algoritmo detecta a) Las masas y/o b) Distorsiones estructurales. [20,75]

- **Ocasionalmente, el algoritmo marca:** Ver Figura 31.
1. Conductos y tejidos radiados desde el pezón.
 2. Cruce accidental de tejido parenquimatoso.
 3. Masas bien circunscritas.
 4. Nodos linfáticos.
 5. Opacidades imprecisas, engrosamiento de la piel o retracción del pezón.



a) Conducto y tejidos radiados desde el pezón.



b) Cruce accidental de tejido parenquimatoso.

Figura 31: Imagen de lo que ocasionalmente detecta el algoritmo. [20,75]

La probabilidad de que se marque una masa / distorsión estructural se ve afectada por: Ver Figura 32 y 33.

1. El margen de la masa (a mayor espiculación, mayor probabilidad).
2. El grado de densidad (a mayor densidad, mayor probabilidad).
3. La presencia de asimetría entre el seno izquierdo /derecho.

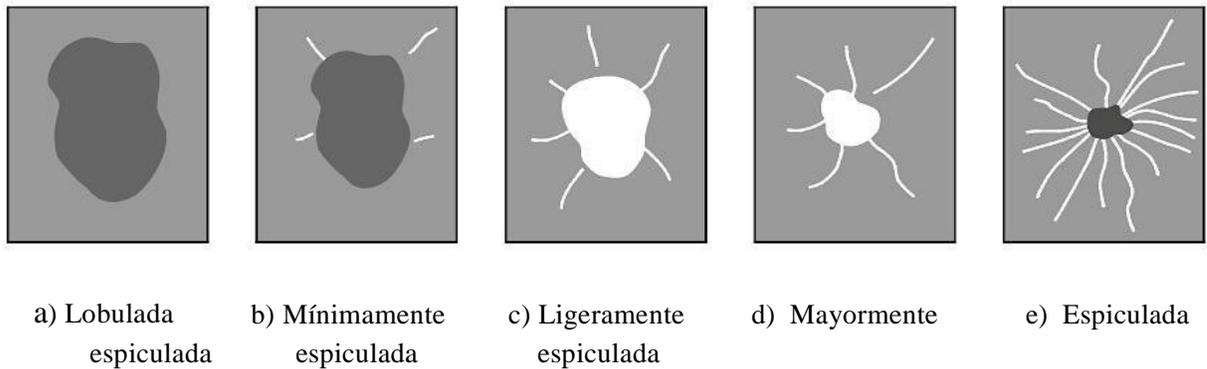


Figura 32: Imagen de masas o distorsiones de menor a mayor grado de espiculación, por ende con mayor probabilidad de detección por parte del algoritmo. [20,75]

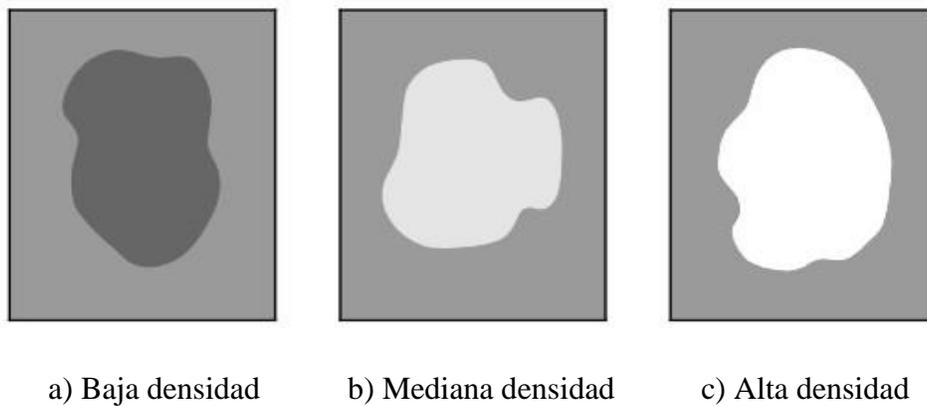


Figura 33: Imagen de masas de menor a mayor grado de densidad, por ende con mayor probabilidad de detección por parte del algoritmo. [20,75]

6.4. PUNTOS DE OPERACIÓN

ImageChecker permite que cada centro elija entre 3 puntos de operación diferentes es decir, umbrales de algoritmos CAD con los cuales el médico desea trabajar. Se puede seleccionar un punto de operación diferente para las calcificaciones y para las masas dependiendo si quiere mayor sensibilidad y menor especificidad o viceversa. Ver Tabla 3.

Los puntos de operación son:

- 1) **Punto de operación 0:** Punto que compensa el obtener una tasa de marcas falsas inferior con una disminución general de la sensibilidad. Este punto de operación resulta adecuada para los centros que prefieren que el sistema muestre el menor número de marcas CAD.
- 2) **Punto de operación 1:** Punto intermedio de equilibrio. Las mejoras en el algoritmo permiten que los puntos 0 y 2 se establezcan bastante alejados y es posible que algunos centros deseen un comportamiento equilibrado del algoritmo CAD.
- 3) **Punto de operación 2:** Punto que se centra en la sensibilidad. Proporciona el mejor rendimiento a la hora de marcar las regiones de interés (es decir, sensibilidad de CAD), con una tasa superior de marcas falsas. Este umbral resulta adecuado para los centros que desean que el sistema tenga la máxima sensibilidad independientemente de que pueda resultar una tasa más elevada de marcas falsas positivas.

Una región será marcada solamente si la clasificación cae por encima del punto de operación elegido. [20,75]. Ver Tabla 3

PUNTOS DE OPERACIÓN						
	Calcificación			Masas		
	0	1	2	0	1	2
Sensibilidad	95%	96%	97%	83%	88%	90%
Tasa de Marcas Falsas	0.36	0.48	0.64	0.68	1.0	1.4

Tabla 3: Puntos de operación del CAD R2 *LesionMetric*: 0/1/2 para masas y calcificaciones, su sensibilidad y tasa de marcas falsas.[20,75]

6.5. ESTUDIOS SOBRE CAD.

Los estudios muestran que entre un 10% a 30% de los cánceres no son detectados en las mamografías debido a descuidos y/u omisiones de observación, es decir a limitaciones humanas. [16,73] La prevalencia de descuidos no está fuertemente relacionado con la experiencia y puede ser inevitable debido al factor humano.

El CAD está diseñado para ayudar a los radiólogos en la reducción del número de lecturas de falsos negativos (FN) debido a la supervisión observacional atrayendo su atención a las zonas que pueden justificar una segunda opinión. [23]

Los estudios clínicos retrospectivos han demostrado que su uso puede dar lugar a una detección más temprana hasta 23,4% de los cánceres detectados actualmente con la mamografía de screening. [16]

Destounis y cols han evaluado el papel de CAD en la reducción de la tasa de FN en las mamografías de detección considerados como normales *BIRADS 1* bajo el sistema doble

lectura doble lectura. El sistema CAD identificó correctamente el 71% de los 52 hallazgos diagnosticados como negativos. [81]

Otros estudios como el desarrollado por Khoo et al. Correlaciona el rendimiento de lectura única y CAD con doble lectura, este estudio demostró que entre los 12 casos de cáncer que no fueron identificados por el radiólogo, 9 fueron marcados por CAD, pero sólo dos de ellas fueron seleccionadas por el primer radiólogo después de analizar las marcas. Por lo tanto 7 casos de cáncer fueron identificados por la doble lectura. [82]

Uno de los mayores estudios sobre el efecto de CAD fue publicado por Thurfjell et al. Este estudio evaluó el rendimiento de radiólogos con diferentes niveles de experiencia, donde se evidenció un aumento en la sensibilidad al uso del CAD, para radiólogos especialistas en mamografía con y sin experiencia: del 80% al 84%, y de 67% a 75% para los radiólogos que no eran especialistas. Tales valores son indicativos de un aumento de la precisión aproximadamente de un 4%. [83]

Otro estudio que también evaluó la utilidad clínica según la experiencia de los observadores fue el realizado por Sohns et al. Los investigadores evaluaron la utilidad clínica de CAD en la interpretación de la mamografía de screening y mamografías con hallazgos benignos y malignos, dependiendo del nivel de experiencia de los médicos.[84] El sistema CAD utilizó en la evaluación tres grupos diferentes de mamografías divididas en: screening, lesiones benignas y lesiones malignas. Las mamografías fueron analizadas por 3 radiólogos: uno estudiante, un radiólogo general y un radiólogo con experiencia en mamografía. Los 3 grupos se beneficiaron de la utilización del CAD. El nivel más alto se observó con el estudiante (10% de aumento en la exactitud), seguido por el radiólogo general (4%) y, por último, por el especialista en la mamografía (3%). No se observó ninguna diferencia significativa en la precisión con respecto al grupo de pacientes analizado y la utilización de

CAD. Los tres observadores presentaron casi la misma tasa de aumento de la precisión en la evaluación de los estudios del grupo con enfermedad maligna y en el grupo de screening. En definitiva, se concluyó que el aumento de la precisión depende de la experiencia de los observadores.

Finalmente el estudio de Jiang et al. Investigaron si el CAD puede reducir la variabilidad entre observadores en la interpretación de las mamografías. En el estudio participaron 10 radiólogos que interpretaron 104 mamografías que mostraban microcalcificaciones agrupadas. Con el sistema de CAD, la variación en la precisión de los radiólogos se redujo en un 46%. [85]. Es decir como conclusión obtuvieron que este sistema puede reducir la variabilidad entre observadores en la interpretación de las mamografías.

7. MATERIALES Y MÉTODO

I.MATERIALES

- **Equipamiento**

Los exámenes mamográficos (mamografías) analizados fueron adquiridos por el mamógrafo Marca Lorad, modelo *Selenia Dimensions 3D System*. Ver Figura 34.



Figura 34: Equipo mamográfico, Lorad, modelo *Selenia Dimensions 3D System*.

Los exámenes una vez realizados fueron enviados a los servidores *PACS* y *CAD ImageChecker R2 Technology*, versión 9.0 (v9) respectivamente. Ver Figura 35 para servidor

CAD.



Figura 35: Sistema de lectura asistida (*CAD*), *ImageChecker R2 Technology*.

La aplicación del CAD en los exámenes mamográficos, se realizaron directamente en las estaciones de trabajo, los cuales son monitores de 5 Megapixel (Mpx), marca Barco. Ver Figura 36.

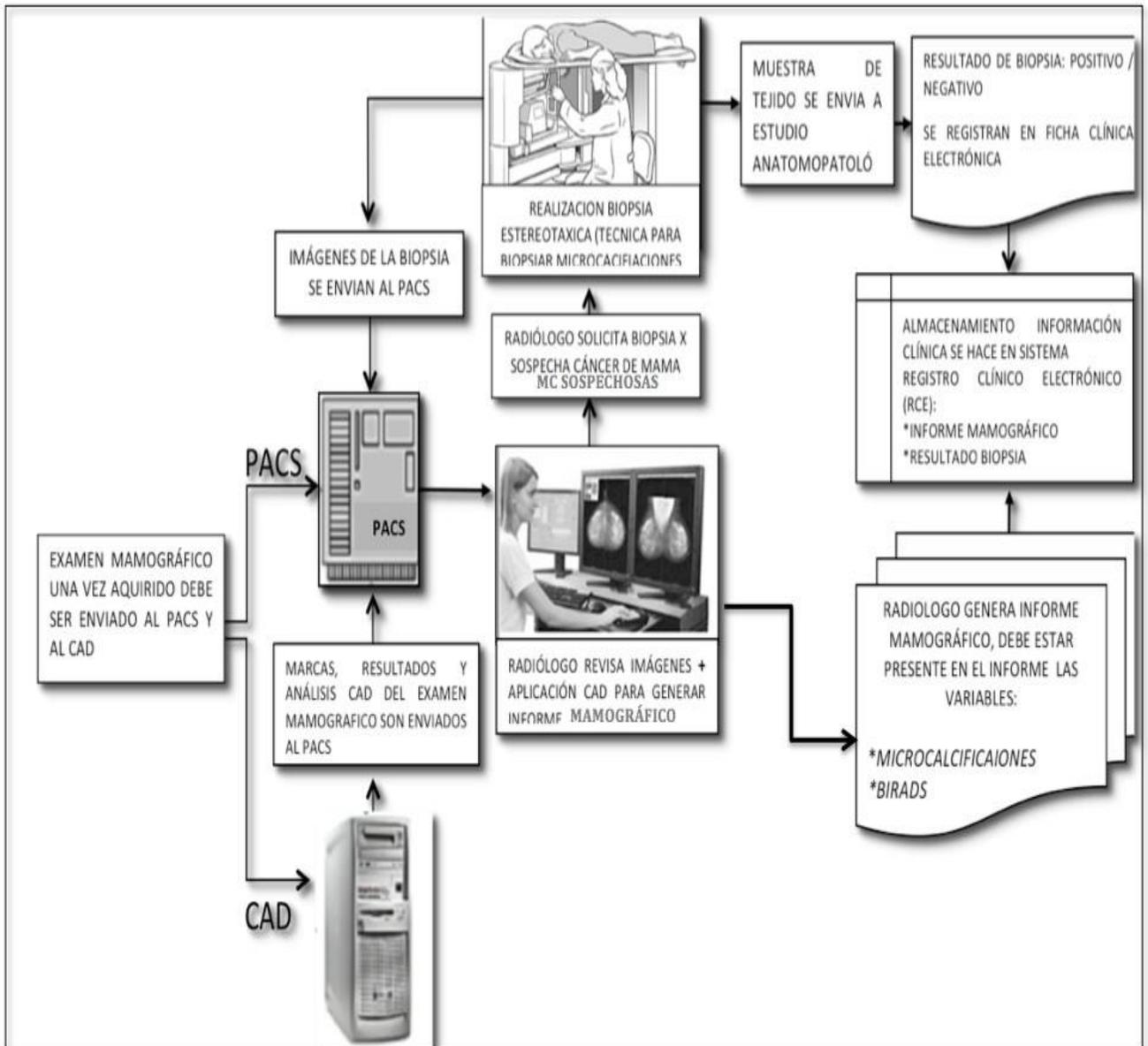


Figura 36: Estaciones de visualización de imágenes de mamografía, marca Barco.

Los datos obtenidos para el desarrollo de este estudio se obtuvieron de:

1. Los exámenes mamográficos, los cuales necesariamente deben haber sido enviados a los servidores *PACS* y *CAD* respectivamente.
2. Los resultados histopatológicos.
3. Informe diagnóstico del examen mamográfico (contiene la clasificación *BIRADS* y el diagnóstico (dg) por microcalcificaciones)

Estos 2 últimos se obtuvieron del registro clínico electrónico (RCE) del centro Radiológico. Figura 37: Flujograma de trabajo obtención de la muestra.



Ver Figura 37: Flujo de trabajo obtención de la muestra.

II. MÉTODOS

i. Diseño, criterios de inclusión/exclusión y variables.

- **El diseño** de investigación es retrospectivo de cohorte transversal de pruebas diagnósticas. El período comprendido para la toma de la muestra incluye desde enero hasta diciembre de 2016 y se consideraron los siguientes **criterios de inclusión:**

1. Mujeres entre 35 y 85 años de edad que se hayan realizado mamografías en el Centro Radiológico de la Dra. Pilar Gazmuri durante el período de cohorte establecido.
2. Las imágenes del examen mamográfico se encuentren en ambos servidores: CAD y PACS. Respectivamente.
3. El diagnóstico mamográfico debe ser por: microcalcificaciones y tener clasificación *BIRADS*.
4. Contar con los resultados de las biopsias por microcalcificaciones.

Como criterios de exclusión, no se consideraron las pacientes portadoras de implantes mamarios, cirugías previas por cáncer de mamá y pacientes del sexo masculino.

La configuración CAD con la que contaba el sistema respecto al punto de operación, era de 0 para microcalcificaciones. Este punto compensa el obtener una menor tasa de marcas falsas con una disminución general de la sensibilidad.(Para mayor detalle ver pagina 59 puntos de operación del CAD).

- **Variables:**

Se consideraron en el estudio 4 variables: 3 de tipo categórica y 1 numérica. Se clasificaron según la escala de medición: nominal, ordinal y dicotómica. Para mayor detalle ver tabla 4.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES POSIBLES
Microcalcificaciones	Corresponden a depósitos de calcio al interior del tejido mamario. Dependiendo de su patrón de agrupación y morfología se puede determinar su grado de malignidad.	Categoría	Nominal	1. Típicamente benignas 2. Alta probabilidad de malignidad 3. Típicamente malignas.
BIRADS	El Colegio Americano de Radiología desarrolló el <i>BIRADS</i> que es un sistema de archivo de datos y de informe mamográfico, que intenta estandarizar la terminología y la organización del informe.	Categoría	Ordinal	1. <i>BIRADS</i> 2 2. <i>BIRADS</i> 3 3. <i>BIRADS</i> 4 i. 4a ii. 4b iii. 4c
Resultado Biopsia	El anatomopatólogo determina si la muestra de tejido contiene células normales (negativa), precancerosas o cancerosas (positivas) y luego escribe un informe con sus hallazgos.	Categoría	Dicotómica	0= Negativa 1= Positiva
Score CAD	Parámetros numéricos respecto a la lesión de 0 a 100, que refleja la importancia de la lesión.	Númerica	Continua	0-100

Tabla 4: Definición y Categorización de las 4 variables: Informe mamográfico, *BIRADS*, Resultado de Biopsia, *Score CAD*.

ii. Aspectos éticos, recolección de datos y selección de la muestra.

• Aspectos éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico (C.E.C) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y por el Comité Ético Científico del Centro Radiológico de la Dra. Pilar Gazmuri. ANEXO I y II respectivamente.

De acuerdo con las normas internacionales de investigación toda la información obtenida de las pacientes en estudio se manejó en forma estrictamente confidencial, de acuerdo al estándar 10 de la Norma Técnica N° 0151 sobre responsabilidades de los

investigadores, aprobada mediante resolución Exenta N° 403 de 11 de julio de 2013. Estándares de acreditación de los C.E.C. Se adjunta carta de Compromiso del Investigador. ANEXO III

- **Recolección de datos**

La base de datos creada se realizó mediante la observación de la ficha clínica electrónica y posteriormente la visualización de los exámenes en el monitor diagnóstico (de los datos recogidos previamente) con la aplicación CAD, herramienta *LesionMetric*. La recolección de datos contempló el registro de las 4 variables (Microcalcificaciones, *BIRADS*, Resultados Biopsia y *Score CAD*). Ver Tabla 5

El instrumento utilizado en la recolección fue la digitación directa en archivo Excel.

1. Análisis estadístico y Curva ROC “ categorización del *Score CAD*”

- **Análisis estadístico**

En total se analizaron 257 mamografías digitales con revisión de las 4 variables: *Score CAD*, tipo de microcalcificaciones, clasificación *BIRADS* y resultados de Biopsia según corresponda.

Se analizaron los datos en base a los **índices de calidad:** Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN). Ver Tabla 5.

PRUBAS DIAGNÓSTICAS	FORMULA	DEFINICIÓN
SENSIBILIDAD	$S=VP / (VP+FN)$	Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la capacidad del test para detectar la enfermedad. Verdaderos Positivos (VP)
ESPECIFICIDAD	$E= VN / (VN+FP)$	Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la capacidad de test para detectar a los sanos Verdaderos Negativos (VN)
VALOR PREDICTIVO POSITIVO (VPP)	$VPP= VP / (VP+FP)$	Probabilidad de tener la enfermedad si la prueba fue Positiva.
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN)	$VPN= FN / (FN+VN)$	Probabilidad de no tener la enfermedad si la prueba fue Negativa.

Tabla 5: Pruebas diagnósticas, formula y definición de: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP), Valor Predictivo Negativo (VPN).

La prueba estadística aplicada con sus diferentes test para evaluar la correlación de las variables y la hipótesis fue la prueba no paramétrica de Chi cuadrado de Pearson (χ^2) mediante los test de: independencia, proporciones y el coeficiente Kappa de Cohen de concordancia.

Se consideró estadísticamente significativa los **p-valores** menores o iguales a **0.05**. Los datos de la muestra fueron analizados por 2 software estadísticos: Excel y *R-Studio*, este último es de acceso libre y disponible en www.rstudio.com.

- **Categorización del *Score* CAD para el análisis de los datos**

En el marco de este trabajo hemos planteado el uso del *Score* CAD como mejora frente a la discriminación del resultado de la biopsias positivas / negativas, para mamografías con clasificación *BIRADS* 4.

La determinación del valor umbral del *Score* CAD se realizó mediante la construcción de una curva ROC. Las gráficas ROC son una técnica útil para organizar los clasificadores y visualizar el comportamiento en este caso del *Score* CAD v/s resultado de biopsia, al ser una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad para un sistema clasificador binario según se cambie el umbral de discriminación para distintos puntos de corte, permitió determinar el *Score* CAD óptimo para el análisis de los datos. Ver Figura 38.

El objetivo de este análisis es poder establecer el valor umbral, que distinga totalmente a las lesiones cancerígenas de las no cancerígenas. Generalmente, la exactitud diagnóstica se expresa como sensibilidad y especificidad diagnóstica.

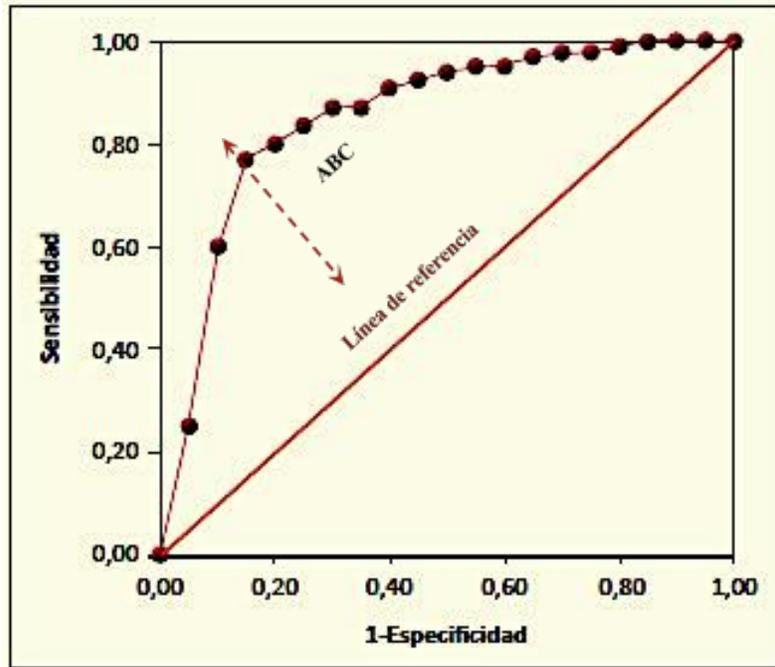


Figura 38: Gráfico de curva ROC. Cada punto de la curva ROC corresponde a un posible punto de corte del test diagnóstico, nos informa su respectiva sensibilidad y 1-especificidad. Ambos ejes del gráfico incluyen valores entre 0 y 1. La línea trazada desde el punto 0,0 al punto 1,1 recibe el nombre de diagonal de referencia. El ABC es el área bajo la curva.

En forma paralela a la determinación del *Score*, se calculó el clasificador en el espacio o área bajo la curva (ABC) para evaluar el rendimiento de la prueba diagnóstica. El ABC posee un valor comprendido entre 0,5 y 1, donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0,5 es una prueba sin capacidad discriminativa diagnóstica, por lo tanto según el valor obtenido la prueba diagnóstica se clasifica en: Excelente, Bueno, Malo. Ver Figura 39 y Tabla 6.

El clasificador respecto al ABC, cuando es de mala capacidad diagnóstica mantiene una tasa baja de Verdaderos Positivos y una tasa alta de Falsos Positivos. Se representa por una línea recta en las coordenadas (0,0) a (1,1), es decir una expresión gráfica sin curva solo

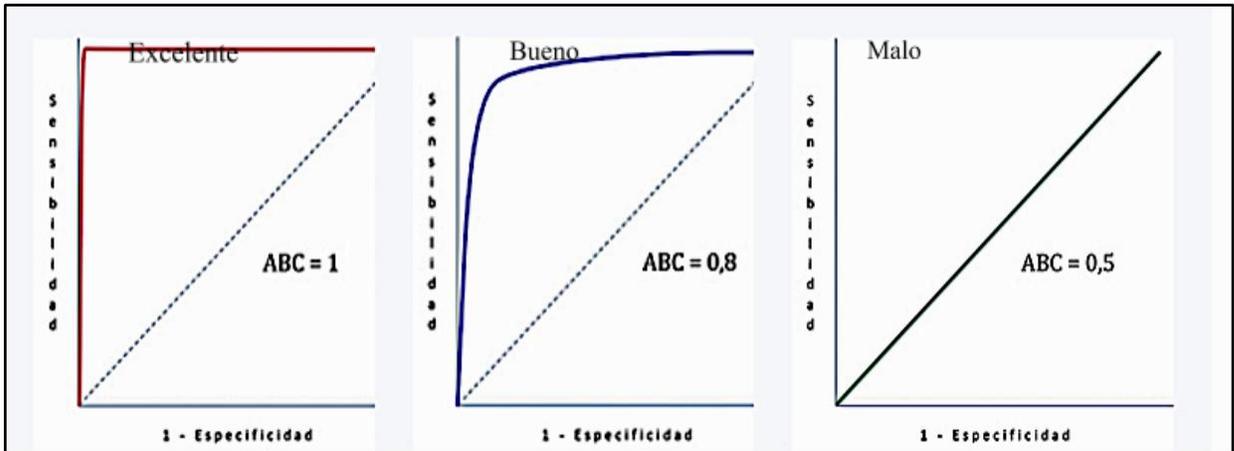


Figura 39: Gráfico ROC área bajo la curva (ABC) 3 intervalos: 1 Excelente / 0,8 Bueno y 0,5 Malo, respecto a la capacidad discriminativa diagnóstica de la prueba.

A modo de guía para interpretar las curvas ROC se han establecido los siguientes intervalos para los valores del ABC. Ver Tabla 6.

ÁREA BAJO LA CURVA (ABC)	CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DEL TEST
0.5 - 0.6	Malo
0.6 - 0.75	Regular.
0.75 - 0.9	Bueno.
0.9 - 0.95	Muy bueno.
0.95- 1	Excelente.

Tabla 6: Intervalos para interpretar las curvas según ABC: Malo, Regular, Bueno, Muy Bueno, Excelente

8. RESULTADOS

Objetivo específico 1: Definir los tipos de microcalcificaciones que son mínimamente detectadas por el CAD.

De 273 mamografías analizadas, el CAD detectó un total de 93% de exámenes con microcalcificaciones, el 7% restante correspondiente a 19 mamografías. El algoritmo del CAD no fue capaz detectarlas. Ver Tabla 7.

DETECCIÓN DE MICROCALCIFICACIONES POR CAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
DETECTADAS	254	93.04
NO DETECTADAS	19	6.96
TOTAL / %	273	100

Tabla 7: Frecuencia y porcentaje de microcalcificaciones que son detectadas y no detectadas por el CAD.

Las microcalcificaciones no detectadas todas corresponden a microcalcificaciones del tipo polvo o tenues, de tamaño inferior a 0.1mm. Estas microcalcificaciones corresponden a la categoría II, probablemente malignas con grado de sospecha intermedio. Ver Tabla 8.

La no detección de este tipo de microcalcificaciones se debe a 2 factores:

(Ver punto 6.3, Algoritmos del CAD)

- 1. Su tamaño:** al medir aproximadamente 0.1mm las hace estar bajo límite de detección del algoritmo, el cual reconoce elementos a partir de 0,15 mm.
- 2. Su contraste:** al ser de bajo contraste la probabilidad de detección disminuye.

CATEGORÍA	BENIGNAS (I)			PROBABLEMENTE MALIGNAS (II)				MALIGNAS (III)	
	Benignas	Gruesas	Aisladas	Heterogéneas	Agrupadas	Sospechosas	Tenues /Polvo	Pleomórficas	Otras
FRECUENCIA	35	8	7	10	150	9	19	9	26
PORCENTAJE %	12.82	2.93	2.56	3.66	54.94	3.29	6.96	3.29	9.52
TOTAL	50			188				9	26

Tabla 8: Tipo, frecuencia y porcentaje de microcalcificaciones detectadas por el CAD, y clasificación de categorías: Benignas (I), Probablemente Malignas (II), Malignas (III).

Objetivo Específico II: Determinar una categorización del *Score* CAD que mejore la asignación a biopsia por *BIRADS* en base a:

- a) Analizar la categorización (valor de corte) del *Score* CAD en base a la exploración de un grupo de datos.**

La categorización y/o umbral del *Score CAD* se realizó con la construcción de una curva ROC, analizando 128 mamografías, todas correspondientes a la clasificación *BIRADS* 4, diagnóstico microcalcificaciones y con toma de biopsia, por ende las variables que se analizaron fueron 2: el resultado de la biopsia, (positivo / negativo) y el *Score* CAD entregado por el algoritmo.

Se analizaron 4 puntos de cortes o umbrales *Score*, donde se obtuvo que, con un *Score* de 95 se logra el valor óptimo de equilibrio entre sensibilidad 54,9% y especificidad 67,5%.(Ver Tabla 9 y 11 repectivamente).

El cálculo para obtener el valor de corte donde se obtiene la máxima exactitud de la prueba diagnóstica fue mediante la función de optimización: sensibilidad y especificidad. Este valor fue de 0.625 el cual nos entrega un valor de corte de 95. En consecuencia, la calidad diagnóstica del test en base al *Score* Umbral 95 califica como Buena. El valor de corte es concordante con el *Score* Umbral obtenido mediante la curva ROC. Ver Tabla 10 y Figura 40

PUNTO CORTE (<i>SCORE</i>)	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
80	80	38
90	78	40
94	57	64
95	55	68

Tabla 9: Puntos de corte "*Score*" diferentes: 80, 90, 94 y 95 con su sensibilidad y especificidad respectiva.

CUTOFF	SENSIBILIDAD	ACCURACY
89	0.80	0.38
94	0.57	0.64
95	0.54	0.625

Tabla 10: Puntos de corte "*Cutoff*" diferentes: con su sensibilidad y exactitud

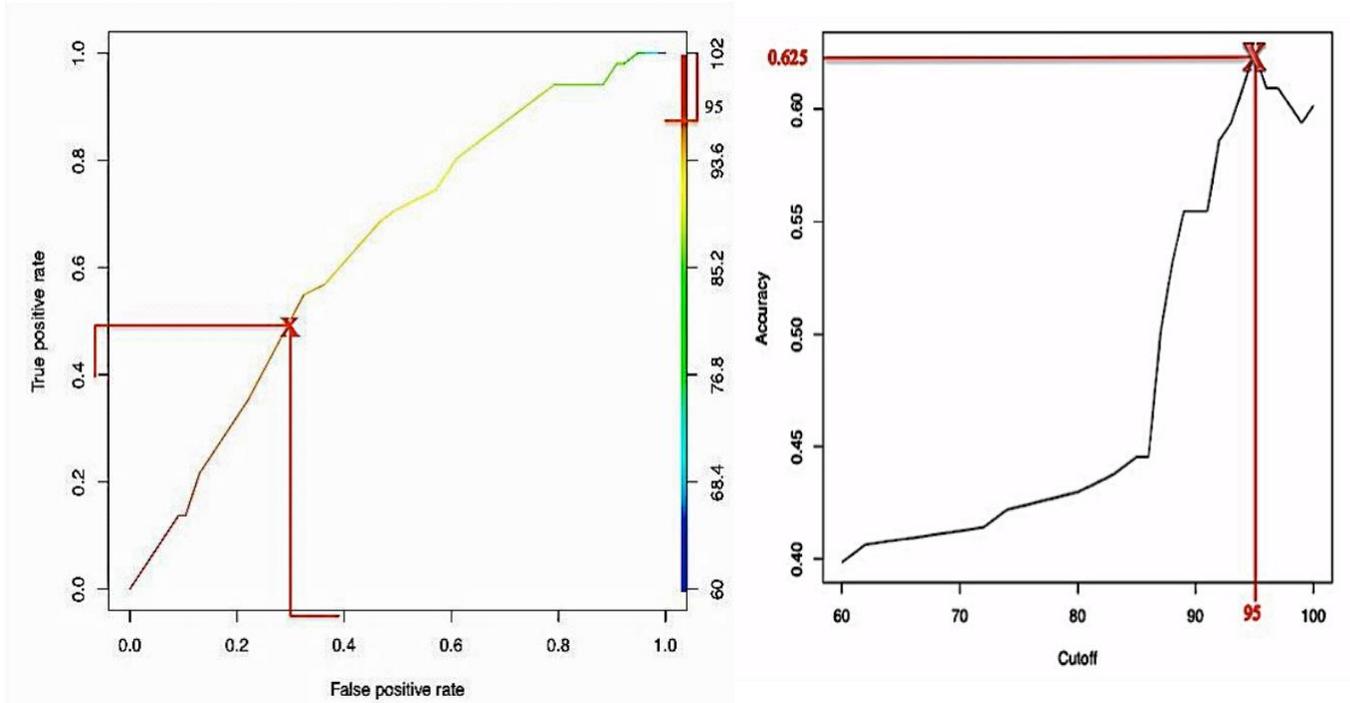


Figura 40: Gráficos **a)** Curva respecto al Valor *Score* óptimo obtenido con equilibrio de sensibilidad v/s especificidad y **b)** Curva con indicación del valor de corte (*Cutoff*) para obtener la máxima Exactitud diagnóstica de la prueba (*Accuracy*).

SCORE CAD	RESULTADO BIOPSIA		TOTAL	
	POSITIVO	NEGATIVO		
≥ 95	VP=28	FP=25	53	VVP=52.83
< 95	FN=23	VN=52	75	VPP=69.33
TOTAL	VP+FN=51	FP+VN=77	128	VPN=56.77
	SENSIBILIDAD 54.90	ESPECIFICIDAD 67.5		P=62.50

Tabla 11: La tabla muestra los resultados obtenidos de: Sensibilidad, especificidad, con un *Score CAD* de 95.

El ABC resultante fue de 0.64, lo que indica que el *Score* CAD aporta utilidad diagnóstica de forma regular respecto a la toma de decisión si la microcalcificaciones con clasificación *BIRADS* 4, se justifica la toma de biopsia respecto al tipo de lesión para descartar un cáncer de mama en relación al resultado del *Score*. Ver Figura Ejemplo 41.

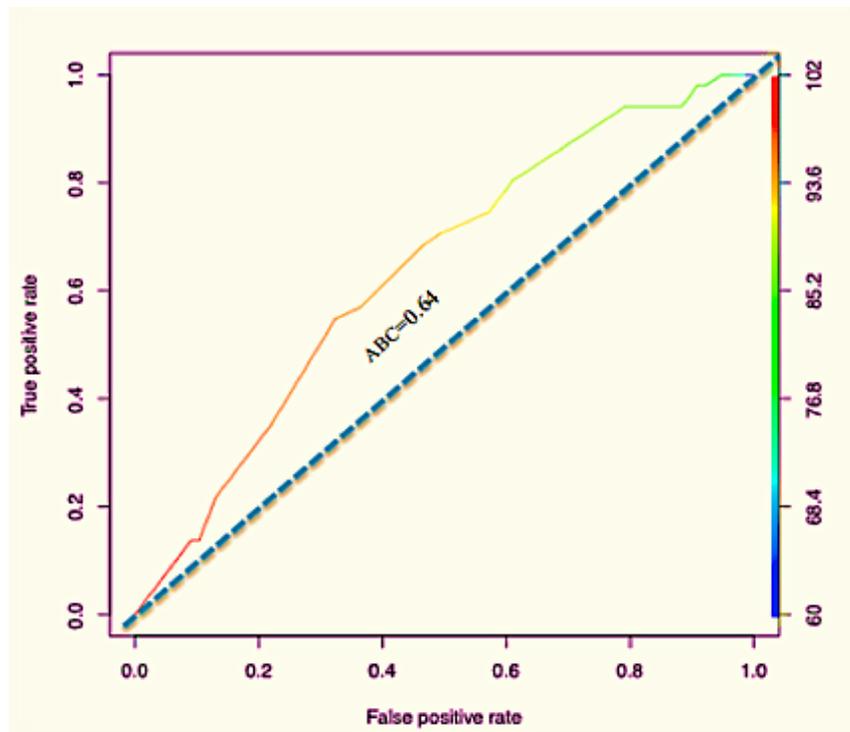


Figura 41: Gráfico Curva Roc con el área bajo la curva (ABC de 0.64 para un *Score* de 95).

b) Correlacionar la categorización *Score* CAD en base a los *BIRADS* .

1. *Score* CAD v/s *BIRADS* 2 y 4
2. *Score* CAD v/s *BIRADS* 2 y 3
3. *Score* CAD v/s *BIRADS* 3 y 4

La correlación del *Score CAD* v/s *BIRADS* se realizó mediante la aplicación de 3 pruebas estadística: Independencia, de proporciones y el coeficiente Kappa de Cohen.

1. Test de Independencia

Las hipótesis Nula (H_0) y Alternativa (H_1) para las correlaciones establecidas se ilustran en la Tabla 12.

SCORE CAD V/S BIRADS	HIPÓTESIS NULA (H_0)	HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H_1)
<i>Score CAD</i> v/s <i>BIRADS</i> 2 y 4	H_0 : Es independiente el ζ <i>Score CAD</i> ≥ 95 ? y el tipo de <i>BIRADS</i> 2 y 4.	H_1 : Existe dependencia para ζ <i>Score</i> del CAD ≥ 95 ? y el tipo de <i>BIRADS</i> 2 y 4.
<i>Score CAD</i> v/s <i>BIRADS</i> 3 y 4	H_0 : Es independiente el ζ <i>Score</i> del CAD ≥ 95 ? y el tipo de <i>BIRADS</i> 3 y 4.	H_1 : Existe dependencia para el ζ <i>Score CAD</i> ≥ 95 ? y el tipo de <i>BIRADS</i> 3 y 4.
<i>Score CAD</i> v/s <i>BIRADS</i> 2 y 3	H_0 : Es independiente el ζ <i>Score CAD</i> ≥ 95 ? y el tipo de <i>BIRADS</i> 2 y 3.	H_1 : Existe dependencia para el ζ <i>Score CAD</i> ≥ 95 ? y el tipo de <i>BIRADS</i> 2 y 3.

Tabla 12: Hipótesis Nula (H_0), Hipótesis Alternativa (H_1) test de Independencia, *Score CAD* v/s: *BIRADS* 2 y 4, *BIRADS* 3 y 4, *BIRADS* 2 y 3.

El cálculo de χ^2 bajo el supuesto de independencia se realizó en Excel en tablas en base a frecuencias observadas y esperadas. Los valores obtenidos fueron los que se ilustran en la Tabla 13.

<i>SCORE CAD V/S BIRADS</i>	χ^2	P-VALOR	RESULTADO PRUEBA DE HIPÓTESIS: NULA (H ₀) O ALTERNATIVA (H ₁): ACEPTADA
<i>Score CAD v/s BIRADS 2 y 4</i>	21.95	2.79e-06	H₁: Existe dependencia entre el Score CAD ≥ 95 y el tipo de BIRADS 2 y 4.
<i>Score CAD v/s BIRADS 3 y 4</i>	0.67	4.12	H ₀ : Existe independencia entre el Score CAD ≥ 95 y el tipo de BIRADS 3 y 4.
<i>Score CAD v/s BIRADS 2 y 3</i>	45.73	1.36e-10	H₁: Existe dependencia entre el Score CAD ≥ 95 y el tipo de BIRADS 2 y 3.

Tabla 13: Resultado test de independencia: χ^2 , P-Valor, Resultado prueba de Hipótesis v/s: BIRADS 2 y 4, BIRADS 3 y 4, BIRADS 2 y 3.

Según los resultados expresado en la tabla 13, el p-valor obtenido plantea la existencia de una relación de dependencia entre el *Score CAD* ≥ 95 según el tipo de BIRADS, pero solo entre: BIRADS 2 v/s 4, y BIRADS 2 v/s 3.

2. Test de Proporciones

Las hipótesis Nula (H₀) y Alternativa (H₁) establecidas para el test de proporciones son: Tabla 14.

<i>SCORE CAD V/S BIRADS</i>	HIPÓTESIS NULA (H ₀)	HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H ₁)
<i>Score CAD v/s BIRADS 2 y 4</i>	H ₀ : La proporción de ¿Score CAD ≥ 95 ? cuando es BIRADS 2, es mayor que cuando es BIRADS 4.	H ₁ : La proporción de Score CAD ≥ 95 cuando es BIRADS 2, es menor que cuando es BIRADS 4.
<i>Score CAD v/s BIRADS 3 y 4</i>	H ₀ : La proporción de ¿Score CAD ≥ 95 ? cuando es BIRADS 3, es mayor que cuando es BIRADS 4.	H ₁ : La proporción de Score CAD ≥ 95 cuando es BIRADS 3, es menor que cuando es BIRADS 4.
<i>Score CAD v/s BIRADS 2 y 3</i>	H ₀ : La proporción de ¿Score CAD ≥ 95 ? cuando es BIRADS 2, es mayor que cuando es BIRADS 3.	H ₁ : La proporción de Score CAD ≥ 95 cuando es BIRADS 2, es menor que cuando es BIRADS 3.

Tabla 14: Hipótesis Nula (H₀), Hipótesis Alternativa (H₁) establecida para test de Proporciones: Score CAD v/s: BIRADS 2 y 4, BIRADS 3 y 4, BIRADS

Los valores obtenidos para la prueba de χ^2 de proporciones fueron los siguientes. Ver Tabla 15.

<i>SCORE CAD V/S BIRADS</i>	X ²	P-VALOR	RESULTADO PRUEBA DE HIPÓTESIS: NULA (H ₀) O ALTERNATIVA (H ₁): ACEPTADA
<i>Score CAD v/s BIRADS 2 y 4</i>	20.38	3.18 e ⁻⁶	H₁: La proporción de Score CAD ≥ 95 cuando BIRADS es 2, es menor que cuando BIRADS es 4
<i>Score CAD v/s BIRADS 3 y 4</i>	0.37	0.27	H ₀ : La proporción de Score CAD ≥ 95 cuando es BIRADS 3, es mayor que cuando es BIRADS 4.
<i>Score CAD v/s BIRADS 2 y 3</i>	7.77	2.67e ⁻³	H₁: La proporción de Score CAD ≥ 95 cuando es BIRADS 2 es menor que cuando es BIRADS 3.

Tabla 15: Resultados test de proporciones: χ^2 , P-Valor, Resultado prueba de Hipótesis para Score CAD v/s: BIRADS 2 y 4, BIRADS 3 y 4, BIRADS 2 y 3.

Según los resultados expresados en la tabla 15, el p-valor obtenido plantea que la proporción de Score CAD ≥ 95 cuando es BIRADS 2 es menor que cuando es BIRADS 3 y 4.

3. Coefficiente Kappa (k) de Cohen

El cálculo del coeficiente Kappa de Cohen para los BIRADS 2 v/s 4, BIRADS 3 v/s 4 y BIRADS 2 v/s 3, Score CAD ≥ 95 (Tabla 16), nos indica que la concordancia que se espera entre ambas variables BIRADS y el Score en relación a los test independencias y de proporciones aplicados anteriormente es producto del azar.

<i>BIRADS</i>	COEFICIENTE K	PROPORCIÓN CONFORMIDAD OBSERVADA	PROPORCIÓN CONFORMIDAD ESPERADA
2-4	-0.29	46.5%	58.5%
3-4	-0.04	54.1%	56%
2-3	-0.21	27.4%	40.3%

Tabla 16: Coeficiente Kappa (k) para BIRADS 2-3/3-4/2-3 v/s Score CAD ≥ 95, proporción de conformidad observada y esperada

c) Correlacionar el *Score CAD* con el correspondiente resultado de Biopsia.

La correlación del *Score CAD* con el correspondiente resultado de Biopsia se realizó al igual que los 2 objetivos anteriores mediante la aplicación de 3 pruebas estadísticas: Independencia, de proporciones y el coeficiente Kappa de Cohen.

1. Test de Independencia.

La hipótesis Nula (H_0) y Alternativa (H_1) establecidas para el test de Independencia son:

Tabla 17.

	HIPÓTESIS NULA (H_0)	HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H_1)
<i>Score CAD</i> v/s Biopsia	H_0 : El ¿ <i>Score CAD</i> ≥ 95 ? es independiente de un resultado positivo en la biopsia	H_1 : El ¿ <i>Score CAD</i> ≥ 95 ? es dependiente de un resultado positivo en la biopsia.

Tabla 17: Hipótesis Nula, Hipótesis Alternativa para test de independencia para *Score CAD* v/s Biopsia

Para el cálculo de χ^2 bajo el supuesto de independencia se calcularon en Excel las frecuencias: observadas y esperada. Los valores obtenidos para la prueba de χ^2 fueron los siguientes. Ver Tabla 18.

χ^2	P-VALOR	NULA (H_0) O ALTERNATIVA (H_1): ACEPTADA
5.7	0,01	H_1 : Existe relación entre los <i>Score CAD</i> ≥ 95 con un resultado positivo de biopsia.

Tabla 18: Resultados de la prueba de Chi cuadrado: χ^2 , P-Valor, Hipótesis Alternativa aceptada.

Según los resultados expresado en la tabla 18, el p-valor obtenido, plantea la existencia de una relación entre el *Score CAD* ≥ 95 con un resultado positivo de la biopsi

2. Test de Proporciones

La hipótesis Nula (H_0) y Alternativa (H_1) establecidas para el test de proporciones. Se encuentran en la Tabla 19.

	HIPÓTESIS NULA (H_0)	HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H_1)
<i>Score</i> CAD v/s Biopsia	H_0 : La proporción de <i>Score</i> CAD ≥ 95 cuando la biopsia es positiva, es menor a la proporción cuando la biopsia es negativa.	H_1 : La proporción de <i>Score</i> CAD ≥ 95 cuando la biopsia es positiva, es mayor a la proporción cuando la biopsia es negativa.

Tabla 19: Hipótesis Nula, Hipótesis Alternativa, para test de proporciones.

Los valores obtenidos para la prueba de χ^2 de proporciones fueron los que se encuentran expresados en la Tabla 20.

χ^2	P-VALOR	NULA (H_0) O ALTERNATIVA (H_1): ACEPTADA
5	0.98	H_0 : la proporción de <i>Score</i> CAD ≥ 95 cuando la biopsia es positiva es menor a la proporción cuando la biopsia es negativa.

Tabla 20: Resultados de la prueba mediante R-Studio: χ^2 , P-Valor, Hipótesis Nula aceptada.

Pese al positivo efecto observado, según los resultados presentados en la tabla 18 en el test de independencia, el p-valor obtenido en este test de proporciones plantea que la diferencia de proporciones entre biopsias positivas y negativas con *Score* CAD ≥ 95 no es importante. Como en el test de independencia si fueron significativos se deduce que hay una relación, pero que no influye significativamente en la proporción

3. Coefficiente Kappa (*k*) de Cohen

El cálculo obtenido del coeficiente Kappa para la evaluación de concordancia entre el *Score* CAD ≥ 95 con un resultado positivo de biopsia, nos indica que si existe concordancia, pero de forma débil entre ambas variables, por ende el *Score* CAD ≥ 95 , solo debería utilizarse como método complementario al diagnóstico de las microcalcificaciones. Ver Tabla 21.

	COEFICIENTE <i>K</i>	PROPORCIÓN CONFORMIDAD OBSERVADA	PROPORCIÓN CONFORMIDAD ESPERADA
SCORE CAD V/S BIOPSIA POSITIVA	0.17	60.2%	51.6%

Tabla 21: Coeficiente Kappa (*k*) mide la concordancia entre la proporción observada y esperada, entre el *Score* CAD y el resultado de la biopsia.

- c) **Evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, de la categorización del *Score* respecto de los resultados de biopsia.**

Se evaluaron 181 mamografías con diagnóstico de microcalcificaciones (biopsiadas) y clasificación *BIRADS IV*. El Valor Predictivo Positivo (VPP) para la clasificación *BIRADS IV* v/s Resultado de biopsia positivo y negativo respectivamente fue de un 39%. (Ver Tabla 22)

Posteriormente a las mismas mamografías se les aplicó CAD, donde se evaluaron los mismos exámenes con obtención de las pruebas de índices de calidad en base al *Score* ≥ 95 y < 95 . Tabla 2

BIOPSIA POSITIVA (+) / NEGATIVA (-)				
	POSITIVA	NEGATIVA	TOTAL	
BIRAD IV	71	109	181	VPP= 39%

Tabla 22: *BIRADS IV* v/s Resultado de Biopsia (Positivo/ Negativo).y Valor predictivo Positivo (VPP).

BIOPSIA POSITIVA (+) / NEGATIVA (-)					
		POSITIVA	NEGATIVA	TOTAL	
BIRADS IV CON SCORE CAD	≥ 95	38(VP)	38(FP)	76	VPP= 0.5 \downarrow 50%
	< 95	34(FN)	71(VN)	105	VPN= 0.32 \downarrow 32%
TOTAL		SENSIBILIDAD 0.52 \downarrow 52%	ESPECIFICIDAD 0.65 \downarrow 65%	181	

Tabla 23: Matriz de contingencia 2x2: Resultado de Biopsia (Positivo / Negativo) v/s *Score CAD* para *BIRADS 4*.

Podemos apreciar que al incorporar la herramienta CAD y evaluar el *Score* que entrega en los pacientes con *BIRADS IV*, del total de pacientes que se les solicitó biopsia (n=181), 38 exámenes mamográficos obtuvieron un *Score* ≥ 95 y su biopsia fue positiva, estos representan los Verdaderos Positivos (VP), demostrando una sensibilidad del 52%. Hubo 34 biopsias positivas donde el *Score* fue < 95 , estos representan los falsos negativos (FN) los cuales corresponden al 47% del total de positivos. De las biopsias con resultado negativo, el CAD detectó 71 con un *Score* < 95 y 38 con un *Score* ≥ 95 , por lo tanto la especificidad demostrada fue de un 65%.

Por ende, el total de mamografías evaluadas a las cuales que se solicitó biopsias (181), si se hubiera utilizado CAD y con este criterio de umbral $Score \geq 95$ la solicitud de biopsia para confirmar diagnóstico sería de 76 pacientes, lo que se traduce en 105 pacientes menos correspondiente al 58%, sin embargo este hecho implicaría obtener un 32 %, equivalente a 34 mamografías de pacientes con cáncer diagnosticadas como sanas, es decir falsas negativas.

El valor predictivo positivo fue un 50 % y el valor predictivo negativo un 32%. El $Score$ CAD alcanzó una sensibilidad media del 52%, identificando correctamente en base al umbral establecido casi la mitad de las solicitudes de biopsias, y obtuvo una especificidad del 65%, siendo este ultimo resultado el indicador que justificaría una baja en las solicitudes de biopsias.

El Valor predictivo Positivo obtenido de 0.5, nos indica la probabilidad de existir patología en aquellos casos que fueron detectados, (con un $Score \geq 95$) es del 50%. Este valor representa la solidez de la herramienta diagnóstica CAD.

El Valor Predictivo Negativo corresponde a un 0.32, por ende la probabilidad que no exista patología cuando el sistema no marca es de un 32 %.

9. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en esta tesis intentan establecer la especificidad diagnóstica del *Score* CAD frente las microcalcificaciones, instaurando un nuevo parámetro diagnóstico, que ayude al radiólogo en la toma de decisión frente a la presencia de microcalcificaciones, ya que tan sólo un 30% del total de procedimientos mamarios invasivos son efectivamente resultados positivos según los estudios publicados. En este trabajo se evidenció un 40% de resultados positivos para células neoplásicas, siendo superior en un 10 % aproximadamente a lo reportado por las publicaciones nacionales e internacionales.

El resultado de las 4 variables estudiadas en base al umbral del *Score* CAD fijado en ≥ 95 , se puede inferir que hubo una asociación significativa en la correlación de las variables:

1. El *Score* CAD ≥ 95 y la clasificación *BIRADS* 2 y 4.
2. El *Score* CAD < 95 y la clasificación *BIRADS* 2 y 3.
3. Los *Score* CAD ≥ 95 con un resultado positivo de biopsia.

En las dos primeras asociaciones, los resultados fueron estadísticamente significativos para las pruebas de independencia y de proporciones, pero para la tercera correlación entre el *Score* y el resultado positivo de la biopsia no fue confirmado en la aplicación del test estadístico de proporciones. Posteriormente se aplicó el test estadístico Kappa de Cohen, el cual indica que la concordancia obtenida entre las variables *BIRADS* y *Score* en relación a los test independencia y de proporciones aplicados fue producto del azar.

La otra asociación entre *BIRADS* 3-4 y *Score* CAD ≥ 95 , no presentó diferencia estadísticamente significativa, esto es concordante respecto del tipo de clasificación

BIRADS y la poca diferencia entre ambos.

No obstante los resultados obtenidos de la herramienta CAD mediante su *Score* dan cuenta del apoyo diagnóstico complementario que otorga al estudio de la patología mamaria. Respecto a la sensibilidad del sistema para la detección de las microcalcificaciones, el CAD presentó un 52%, siendo este porcentaje más bajo de lo descrito en la literatura (89–100%), esto se explicaría por el tipo de configuración adoptada por el centro de diagnóstico, el cual priorizo la especificidad sobre la sensibilidad (Configuración CAD = punto de operación 0). En relación a las microcalcificaciones no detectadas estas corresponden, a las tipo II, que son “tenues” o en polvo, es decir probablemente malignas y la no detección es producto de su tamaño y baja densidad, donde el sistema CAD no es capaz de identificarlas. Es importante destacar que para el diagnóstico del cáncer de mama es preferible un método diagnóstico más sensible que específico, debido a que los falsos negativos son más peligrosos que los falsos positivos.

10. CONCLUSIÓN

Como conclusiones principales debemos señalar que, el CAD presentó un elevado porcentaje de detección para microcalcificaciones, el cual es concordante con la literatura, solo en un 7% no fue capaz de detectar las microcalcificaciones correspondiente al tipo II de microcalcificaciones (“polvo” o tenues).

Del total de mamografías evaluadas a las cuales que se solicitó biopsias (181), si se hubiera utilizado la herramienta CAD con el criterio de umbral $\text{Score} \geq 95$ la solicitud de biopsia para confirmar diagnóstico sería detan solo 76 pacientes, lo que se traduce en 105 pacientes menos de las solicitadas correspondiente al 58%, sin embargo este hecho implicaría obtener un 32 %, equivalente a 34 mamografías de pacientes con cáncer diagnosticadas como sanas, es decir falsas negativas.

El valor predictivo positivo fue un 50 % y el valor predictivo negativo un 32%.El Score CAD alcanzó una sensibilidad media del 52%, identificando correctamente en base al umbral establecido casi la mitad de las solicitudes de biospias, y obtuvo una especificidad del 65%, siendo este ultimo resultado el indicador que justificaría una baja en las solicitudes de biopsias.

Se demostró asociación significativa de dependencia y de proporciones entre el *Score* CAD y *BIRADS* 2-4 y en *BIRADS* 2-3. Sin embargo no hubo asociación significativa de dependencia ni de proporciones entre el *Score* CAD y la categoría *BIRADS* 3-4.

También se expresó asociación significativa de dependencia entre el *Score* CAD y el resultado de biopsia, sin embargo el test de proporciones resultó no significativo.

Como consecuencia de lo anteriormente expuesto, se evaluó la sensibilidad del *Score* CAD para *BIRADS 4* (principal categoría conducente a biopsia) y el resultado de biopsia, esta fue de un 52% y la especificidad de un 65%, lo que implicaría una optimización de la derivación de solicitudes de biopsias a las pacientes bajo esta clasificación *BIRADS* cuya estimación sería una disminución de aproximadamente un 58% en el número de biopsias, sin embargo dentro de este porcentaje se debe considerar un 32,38% de falsos negativos.

El valor predictivo positivo del *Score* CAD (50%), no varió de manera significativa en relación al *BIRADS 4* v/s resultado de biopsia (39%).

De esto se desprende el *Score* CAD debería ser parámetro de consulta permanente, sobre todo frente a la toma de decisión de solicitudes de biopsia, debido a la relación entre *BIRADS 4* y resultados positivos de biopsia.

Podemos concluir , según los datos obtenidos, que el *Score* del CAD cuando es ≥ 95 apoya a la toma de decisión de la realización de la biopsia debido a la dependencia que demostraron las variables para los test aplicados, pero siempre y cuando la paciente cumpla con los otros parámetros asociados a la presencia de neoplasia, por ejemplo: exámenes sanguíneos alterados, factores hereditarios, signos radiológicos, entre otros.

Entonces de acuerdo a la hipótesis y según los resultados obtenidos, la clasificación por *Score* CAD alto para microcalcificaciones, asociada a la clasificación *BIRADS*, debería mejorar la toma de decisión de biopsia, que es fundamental, ya que, el número de mujeres que se realizan exámenes de screening mamario ha aumentado, por ende, las solicitudes de biopsias también, existiendo un exceso en relación al porcentaje positivo de éstas.

La falta de horas médicas disponibles, sumado a la falta de equipamiento hacen necesario contar con herramienta diagnósticas de este tipo, que permita hacer más eficiente al radiólogo en la toma de decisión ante un posible diagnóstico, y/o ayudando al tecnólogo

médico en la toma de exámenes complementarios, evitando de esta forma procedimientos innecesarios, por lo tanto el objetivo del CAD no solo es la detección, sino también es una herramienta más de apoyo en la clasificación.

Por lo tanto, el sistema CAD constituye un área de investigación y desarrollo en radiodiagnóstico, en el cual no sólo la detección es relevante, sino que también los parámetros numéricos que entrega, lo que se intento mediante este estudio. Por tanto los hallazgos mamográficos asociados a los parámetros numéricos que entrega el CAD nos permiten contar con información relevante a la hora de emitir y tomar decisiones frente a la emisión de un diagnóstico y/o solicitar exámenes complementarios.

11. GLOSARIO

<i>CAD:</i>	Computer Aided Detection, ayuda asistida por programa computacional.
<i>BIRADS:</i>	Breast Imaging Report and Data Base System
<i>ARS:</i>	American Radiology Society
<i>NEOPLASIA:</i>	Proliferación celular, por lo general maligna.
<i>CARCINOMA:</i>	Crecimiento descontrolado de células malignas, de origen epitelial.
<i>TUMOR:</i>	Aumento de volumen, por lo general perceptible, habitualmente Maligno.
<i>CALCIFICACIÓN:</i>	Acúmulo de calcio en un tejido u órgano.
<i>METASTASIS:</i>	Localización secundaria y a distancia de una neoplasia primaria.
<i>MAMÓGRAFO:</i>	Equipo que toma imágenes diagnósticas de la mama.
<i>MAMOGRAFIA:</i>	Imagen digital que muestra la mama. Es el producto de un equipo de mamografía.
<i>PACS:</i>	Picture Archiving and Communication System. Sistema computarizado para el archivado digital de imágenes médicas.
<i>SIANN:</i>	Shift- Invariant Neural Network

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud. Guías Clínicas AUGE, Cáncer de mama. [Internet]. 2015 [cited 2016 Agos 28]. Disponibel en: www.minsal.com
2. Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer de Mama. [Internet]. 2010 [cited 2016 Agos 28]. Disponibel en: www.minsal.com
3. Prieto M M. Epidemiología del cáncer de mama en Chile. Revista Médica Clínica Las Condes. 2011 Julio; 22 (4).
4. Uribe O A. Cáncer de mama. Obstet ginecol Hosp Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse. [Internet]. 2009; 4(3): 223-232.
5. Gómez D F. Evaluación cuantitativa del riesgo de cáncer de mama. Rev Med Clin. Condes [Internet]. 2006 [cited 16 May 2016]; 17 (4): 149. Available from: http://www.mastologia.cl/pto_docente/006_evlcn_cnttv.pdf.
6. Uchida S M. Mamografía de Screening y Realidad Chilena. Rev. chil. radiol. [Internet]. 2008. [citado 2016 Ago 28]; 14 (3): 130-134. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071793082008000300005&lng=es.
7. Asua Batarrita J. Mamografía y detección precoz del cáncer de mama. Rev. Esp. Salud Pública [Internet]. 2005 Oct [citado 2016 Jun 16]; 79 (5): 517-520. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113557272005000500001&lng=es.
8. Itriago GL, Silva IN, Cortés FG. Cáncer en Chile y el mundo: una mirada epidemiológica, presente y futuro. Rev. Med Clínica las Condes [Internet]. 2013 [citado 25 Marzo 2016]; Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=90360799&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=202&ty=124&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=202v24n04a90360799pdf001.pdf
9. López Ruiz J, Pina Insausti L. Manual de Radiología Mamaria. 1st ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016.200-201

10. Horvath E, Galleguillos M, Schonstedt V. ¿Existen cánceres no detectables en la mamografía? Rev. Chil. radiol. [Internet]. 2007 [citado 2016 Jun 16]; 13 (2): 84-89. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082007000200007&lng=es.
11. Cheng H, X Shi, et al. (2005). "Approaches for automated detection and classification of masses in mammograms." Pattern Recognition.
12. Arancibia HP, Taub ET, De Grazia KJ, Díaz CL, López PA, Sáez TC et al. Microcalcificaciones mamarias: revisión de los descriptores y categorías BIRADS. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2013 Oct [citado 2016 Jun 16]; 78 (5): 383-394. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071775262013000500010&lng=es.
13. Gajdos C, Tartter P, Bleiweiss I, Hermann G, de Csepel J, Eastbrook A, et al. Mammographic appearance of non-palpable breast cancer reflects pathologic characteristics. Ann Surg 2002; 235:246-51.
14. Ortega Torres D, Taborga VM, Osses CD, López PA. Mamografía digital: el desafío del presente. Rev. Chil. radiol. [Internet]. 2004 [citado 2016 May 05]; 10 (1):35-37. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082004000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
15. Romero Castellano C, Varela Nuñez C, Cuenca Boy R, Almenar Gil A, Pinto Varela J, Botella López M. Impacto de la densidad mamaria mamográfica en el funcionamiento de un sistema de detección asistido por ordenador en una unidad de patología mamaria. Radiología. [Internet]. 2011; [citado 2016 May 05] 53(5):456-461. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-radiologia-119-articulo-impacto-densidad-mamaria-mamografica-el-S0033833810003851>
16. Kopans D.B. Breast Imaging. Lippincott Raven, Philadelphia. 2nd ed; 1988. P. 816-829.
17. García MC. Anatomía del error en Radiología. Rev. Chil. radiol. [Internet]. 2003; 9 (3): 144-150. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchradiol/v9n3/art06.pdf>
18. Rodríguez Hernández R. Desarrollo de un sistema CAD para detectar y clasificar lesiones mamarias presentes en mamografías digitales [Pre-Grado]. Universidad Simón Bolívar. [Internet]. 2009. [citado 2016 Agos 16] Disponible en: <http://159.90.80.55/tesis/000145287.pdf>

19. Sánchez Gómez S. Sistemas de lectura asistida por ordenador en mamografía. Radiología. [Internet].2010; 52:14-17. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-sistemas-lectura-asistida-por-ordenador-S0033833810000445>
20. User Guide. Understanding Image Checker® CAD 9.0. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1665219/>
21. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff - Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data - Premarket Notification [510(k)] Submissions. 2016.
22. Gregorio Calas M, Gutfilen B, Albuquerque Pereira W. CAD e mamografía: por que usar esta ferramenta? Radiol Bras. [Internet]. 2012. Feb [cited 2016 Aug 11]; 45 (1): 46-52. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rb/v45n1/11.pdf>
23. Castellino R. Computer aided detection (CAD): an overview. Cancer Imaging. 2005; 5 (1): 17-19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1665219/>
24. Ellis R, Meade A, Mathiason M, Willison K, Logan-Young W. Evaluation of Computer-aided Detection Systems in the Detection of Small Invasive Breast Carcinoma 1. Radiology. 2007; 245 (1): 88-94.
25. Romero Castellano C. Evolución del diagnóstico del cáncer de mama: Impacto de la mamografía digital y los programas de asistencia al diagnóstico por ordenador (CAD) [Doctorado]. Granada; 2012.
26. OMS | Cancer [Internet]. Who.int. 2016 [cited 16 May 2016]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.
27. Serra CI, Maya GD, Aguayo SC. Cáncer de mama en Chile: mortalidades comparadas: niveles nacional, regional y comunal, 1990-2011. análisis programático. Rev Chil Cir. [Internet]. 2014. Abr [citado 2016 Mayo 22]; 66 (2): 118-126. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071840262014000200005&lng=es.
28. Rodríguez Cuevas S, Capurso García M. Epidemiología del cáncer de mama. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2003 [cited 2 June 2016]; 74 (11): 585-593. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2006/gom0611f.pdf>.

29. OMS | Cáncer de mama: prevención y control [Internet]. Who.int. 2016 [cited 16 May 2016]. Available from: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html>.
30. Donoso SE, Cuello FM. Mortalidad por cáncer en la mujer chilena: análisis comparativo entre los años 1997 y 2003. Rev. Chil. Obstet. Ginecol. [Internet]. 2006 [citado 2016 Mayo 16]; 71 (1): 10-16. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071775262006000100003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262006000100003>.
31. Herrera Riquelme C, Kuhn-Barrientos L, Rosso Astorga R, Jiménez de la Jara J. Tendencia de la mortalidad por cáncer en Chile según diferencias por nivel educacional, 2000–2010. Rev. Panam Salud Pública. 2015; 37 (1): 44
32. Prevención y detección temprana del cáncer de seno. American Cancer Society. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003164-pdf.pdf>
33. Saffie VI. Semiología de la mama. Rev. obstet. ginecol. Hosp. Santiago oriente Dr. Luis Tisné Brousse. [Internet] 2009;4 (3): 185-188.
34. Ricci AP, Cruz CA, Rodríguez PM, Sepúlveda MH, Galleguillos FI, Rojas ZF et al. Microcalcificaciones BIRADS 4: Experiencia de 12 años. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2006 [citado 2016 Oct 11]; 71 (6): 388-393. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262006000600004>.
35. Meza-Junco J, Montaña-Loza A, Aguayo-González A. Molecular basis of cancer. Rev. invest. clín. [revista en la Internet]. 2006 Feb [citado 2016 Jun 16]; 58 (1): 56-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16789600>.
36. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M. Aspectos históricos y culturales sobre el cáncer de mama. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2009 Sep [citado 2016 Jun 16]; 25 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421252009000300020&lng=es
37. Prolla C, Silva P, Netto C, Goldim J, Ashton-Prolla P. Knowledge about breast cancer and hereditary breast cancer among nurses in a public hospital. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2015; 23 (1):90-97.

38. Peralta M O. Cáncer de mama en Chile: datos epidemiológicos. Se describen los análisis epidemiológicos del cáncer de mama en Chile y se relata la experiencia en el Hospital Clínico San Borja-Arriarán, destacando la mayor precocidad en el diagnóstico. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2002 [citado 2016 Oct 11]; 67 (6): 439-445. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000600002&lng=es.
39. Fernández TA, Reigosa y Aldo. Riesgo de cáncer de mama en mujeres con patología mamaria benigna. *Comunidad y Salud* [Internet]. 2015 Jun [citado 2016 Oct 11]; 13 (1): 78-86. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-32932015000100011&lng=es
40. Shah R, Rosso K, Nathanson D. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology.* [Internet] 2014; 5 (3): 283. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127601/>
41. Margarit S. Cáncer hereditario de mama. *Rev. chil. radiol.* [Internet]. 2008 [citado 2017 Abr 11]; 14(3): 135-141. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082008000300006&lng=es.
42. Narod Steven A, Rodríguez AA. Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. *Salud pública Méx* [revista en la Internet]. 2011 Oct [citado 2016 Oct 21]; 53(5): 420-429. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003636342011000500010&lng=es
43. Hornberg JJ, Bruggeman FJ, Westerhoff H, Lankelma J. Cancer: A Systems Biology disease. *Biosystems.* [Internet] 2006; 83 (2-3): 81-90. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303264705001176>
44. Exámenes de detección del cáncer de seno (mama) [Internet]. National Cancer Institute. 2016 [cited 11 October 2016]. Available from: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/deteccion-seno-pdq#link/_7_toc.
45. González MP. Estudio por imágenes en pacientes con alto riesgo de cáncer mamario. *Rev. Chil. radiol.* [Internet]. 2008 [citado 2016 Oct 11]; 14 (3):144-150. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082008000300007&lng=es.

46. Bruening W, Uhl S, Fontanarosa J, Reston J, Treadwell J, Schoelles K. Noninvasive Diagnostic Tests for Breast Abnormalities. Agency for Healthcare Research and Quality (US) [Internet]. 2012 [cited 11 October 2016]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84530/>.
47. Blümel MB, Escobar OP, Sandoval SG. Cáncer de mama. *Obstet ginecol Hosp Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse*. [Internet] 2009; 4(3):195-200. Disponible en: <http://www.revistaobgin.cl/files/pdf/VOL4N320090.pdf>
48. Ruiz de V. Cáncer de mama y embarazo. *Obstet ginecol Hosp Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse*. [Internet] 2009; 4(3):233-236. Disponible en: <http://www.revistaobgin.cl/files/pdf/VOL4N320090.pdf>
49. Junemann UK. Patología mamaria e imágenes. *Obstet ginecol Hosp Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse*. [Internet] 2009; 4(3):189-194. Disponible en: <http://www.revistaobgin.cl/files/pdf/VOL4N320090.pdf>
50. Escobar OP. Biopsias percutáneas en cáncer de mama. *Obstet ginecol Hosp Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse*. [Internet] 2009; 4(3):219-222. Disponible en: <http://www.revistaobgin.cl/files/pdf/VOL4N320090.pdf>
51. Sardiñas Ponce R. Autoexamen de mama: un importante instrumento de prevención del cáncer de mama en atención primaria de salud. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2009 Sep [citado 2016 Oct 11]; 8 (3): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000300005
52. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, et al.: Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst*. [Internet]. 2002; 94 (19): 1445-57
53. Semiglazov V, Manikhas A, Moiseenko V, et al.: [Results of a prospective randomized investigation [Russia (St.Petersburg) /WHO] to evaluate the significance of self-examination for the early detection of breast cancer]. *Vopr Onkol*. [Internet]. 2003; 49 (4): 434-41
54. Riquelme de Ataíde S, Soares A, Rego de Jesus S. Conocimiento y práctica del autoexamen de mamas por usuarias de la Unidad de Salud de la Familia. *Enferm. glob*. [Internet]. 2013 Ene [citado 2016 Oct 10]; 12 (29): 463-476. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S169561412013001100224&lng=es.

55. Sánchez P, Joel R, Verga T. Cáncer de mama: ¿Es posible prevenirlo? Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2011 Mar [citado 2016 Oct 11]; 15 (1): 14-28. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000100003&lng=es.
56. Alonso Roca S, Jiménez Arranz S, Delgado Laguna A, Quintana Checa V, Grifol Clar E. Breast cancer screening in high risk populations. Radiología (English Edition). [Internet]. 2012; 54 (6): 490-502. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-abordaje-el-cribado-cancer-mamario-S0033833812000495>
57. Apesteguía Ciriza L, Alfaro Adrián C. Ovelar Ferrero A. Pamplona/ES. Manejo de pacientes de alto riesgo de cáncer de mama. Radiología. [Internet] 2010; 52:18-21. Disponible en: https://www.academia.edu/26543828/Abordaje_en_el_cribado_de_c%C3%A1ncer_mamario_en_grupos_poblacionales_de_riesgo_elevado
58. Parra G. Identificación de riesgo de cáncer de mama. Obstet ginecol Hosp Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse. [Internet] 2009; 4(3):211-214. Disponible en: <http://www.revistaobgin.cl/files/pdf/VOL4N320090.pdf>
59. Ramírez de la Espriella G. Detección de carcinomas en las imágenes de mamografía mediante técnicas de procesamiento de imágenes y reconocimiento de patrones [Tesis Doctoral]. Bogotá; 2011. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/12725/RamirezdeLaEspriellaGerardo2011.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
60. Warren Burhenne LJ1, Wood SA, D'Orsi CJ, Feig SA, Kopans DB, O'Shaughnessy KF, Sickles EA, Tabar L, Vyborny CJ, Castellino RA. "Potential Contribution of Computer-aided Detection to the Sensitivity of Screening Mammography", Radiology. [Internet] 2000. 215(2):554-562. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796939>
61. Aibar L, Santalla A, Criado M, González-Pérez I, Calderón M, Gallo J et al. Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. [Internet]. 2010 Dic [citado 2010 Jun 28]; 38 (4):141-149. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-clasificacion-radiologica-manejo-las-lesiones-90024206>.

62. Ossa Gómez D. Imágenes diagnósticas en patología mamaria. Medicina y Laboratorio. [Internet]. 2013; 546-566. Disponible en: <http://edimeco.com/component/phocadownload/category/1-publico?download=241:imagenes-diagnosticas-en-patologia-mamaria>
63. Villavicencio RL, Lucena M, Stoisa D, Lencioni F, Crocco M, Costamagna C, Pezzotto S. Informe mamográfico y BIRADS: nuestra experiencia. [Internet].2006. Disponible en: <http://villavicencio.org.ar/pdf06/060.pdf>
64. Arancibia HP, Taub ET, De Grazia K J, Díaz CM, López PA, Sáez TC et al. Microcalcificaciones mamarias: revisión de los descriptores y categorías BIRADS. Rev. Chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2013 Oct [citado 2016 Jun 16]; 78 (5): 383-394. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v78n5/art10.pdf>
65. ACR BI-RADS® Atlas mammography 2013. Available from: <http://www.acr.org/QualitySafety/Resources/BIRADS>
66. Poveda SA. Sistema BIRADS: descifrando el informe mamográfico. Repert med cir. [Internet].2010. 19(1): 18-27.Disponible en: <http://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/2017-01/12.pdf>
67. García C. “Revisión del Sistema *BIRADS* en los informes mamográficos” [Licenciatura]. Universidad Nacional de La Plata, Facultad de Ciencias Médicas; [Internet]. 2010. Disponible en: <http://www.postgradofcm.edu.ar/ProduccionCientifica/TrabajosCientificos/40.pdf>
68. Socorro G, León L, Sandoval M, Espinoza L, Bracho M, Palencia H, Correlación y Características de Microcalcificaciones en Pacientes clase III, IV, V con Resultados Histológicos. Revista Venezolana de Oncología 2010;22(3):237-243. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375634865007>.
69. Ricci A Paolo, Cruz C Adolfo, Rodríguez P Mario, Sepúlveda M Héctor, Galleguillos F Isabel, Rojas Z Francisco et al. Microcalcificaciones BIRADS 4: experiencia de 12 años. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2006 [citado 2017 Abr 11]; 71(6): 388-393. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262006000600004>
70. Taub ET, Neira VP, Gutiérrez CL. Estudio Imagenológico en: nódulo sólido, microcalcificaciones y asimetría mamaria. Clínica Las Condes. [Internet]. 2006; 17(4):171-178. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-estudio-imagenologico-en-nodulo-solido-X0716864006320832>

71. Análisis de imágenes de mamografía para la detección de cáncer de mama Temas de Ciencia y Tecnología. [Internet]. 2012. 15(47):39-45. Disponible en: http://www.utm.mx/edi_anteriores/temas47/2Notas_47_1-Analisis_de_imagenes_de_mamog.pdf.
72. Juárez Landín C. Desarrollo de técnicas de reconocimiento y procesamiento utilizando un sistema CAD para aplicaciones en medicina y otras áreas [Doctorado en ciencias comunicación y electrónica]. Instituto Politécnico Nacional; 2008.
73. Mata Campos R. Detección de microcalcificaciones mediante análisis multiresolución y transformada wavelet [Doctorado]. Universidad de Málaga; 2003. Disponible en: http://www-rayos.medicina.uma.es/Rmf/Tesis/Tesis_Doctoral_Raul_Mata.pdf
74. FDA Approves iCAD's New Second Look® Digital Computer Aided Detection Software for Use with Hologic's Digital Mammography System. Available from: <http://investors.hologic.com/news?item=268>.
75. User Guide. Understanding Image Checker® CAD 10.0
76. Yang DK, Moon WK, Cho N, et al Computer Aided Detection System Applied to Full Digital Mammograms. Radiology. 2007;241:104-11
77. Taylor P, Given Wilson R. Evaluation of computer aided detection CAD devices. Br J Radiol 78 Spec n°1.2005.S26-30.
78. Paquera Ult S, Samuelson FW, Petrick N, et al. La investigación de modo de lectura y la sensibilidad relativa, ya que los factores que influyen en el funcionamiento del lector cuando se utiliza el software de detección asistida por ordenador. Acad Radiol. 2009; 16: 1095-107.
79. Carrión Pérez P, Ródenas García J, Rieta Ibáñez J. Procesado de señales biomédicas. Cuenca: Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha; 2007. Disponible en: <http://www.worldcat.org/title/procesado-de-senales-biomedicas/oclc/227027812/viewport>
80. Balleyguier C, Kinkel K, Fermanian J, Malan S, Djen G, Taourel P, Helenón O. et al Computer-aided detection (CAD) in mammography: Does it help the junior or the senior radiologist? Balleyguier. European Journal of Radiology, 54, (1): 90 – 96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15797297>

81. Destounis S, Hanson S, Morgan R, Murphy P, Somerville P, Seifert P, et al. Computer-aided detection of breast carcinoma in standard mammographic projections with digital mammography. *International journal of computer assisted radiology and surgery*. [Internet] 2009. 4 (4), 331-336. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11548-009-0300-7>
82. Khoo LA, Taylor P, Given –Wilson RM. Computer aided detection in the United Kingdom National Breast Screening Programme: prospective study *Radiology* 2005; 237: 444-449.
83. Thurfjell E, Thurfjell MG, Egge E, et al. Sensitivity and specificity of computer-assisted breast cancer detection in mammography screening. *Acta Radiol*. 1998;39:384–8
84. Kallergi M. Computer-aided diagnosis of mammographic microcalcification clusters. *Med Phys*. 2004; 31:314–26
85. Jiang Y, Nishikawa RM, Schmidt RA, et al. Comparison of independent double reading and computer aided-diagnosis (CAD) for the diagnosis of breast lesions. *Radiology*. 1999; 213:323.

ANEXOS

**I. AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE TRABAJOS
OBSERVACIONALES DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

CC\FFO D& DUG,\ÓSIICO
J.L. AIARIO ORA, T, U. GAZ/IURI

AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE TRABAJOS OBSERVACIONALES DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

01 de octubre de 2016

b. Evelyn Ebenzperger
Directora Médica • Miembro Comité de Ética
Centro de Diagnóstico Mamario
Dra. Pilar Gaimu, t

Por medio de la presente, autorizo a la Investigadora Ftanna Sclac Rut 13.747.487-5,
alumno de postgrado de la Universidad de Chile. Para el acceso y uso de la información
de las pacientes atendidas en el Centro Médico, para la realización del proyecto de tesis
"Validación de la Metodología de Registro de Datos de Software Coloproctológico en el
Centro de Diagnóstico Mamario de la Universidad de Chile" en el Centro de Diagnóstico Mamario,
atendiendo a la solicitud de la Dra. Evelyn Ebenzperger.

Atentamente



Dra. Evelyn Ebenzperger
Directora Médica

II. AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE TRABAJOS OBSERVACIONALES DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA FACULTAD DE MEDICINA



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

SANTIAGO, 27 de Abril de 2017.

Sra. Franna Bacic Varas
Tesisista, para optar al grado de magister en Informática Médica
Programa de Genética Humana, Instituto de Ciencias Biomédicas I.C.B.
Facultad de Medicina
Universidad de Chile
Presente

Estimada Sra. Bacic;

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina, en la sesión de fecha 25 de Abril de 2017, revisó su proyecto: "Validación de la herramienta *R2 lesion Metrics*, del software *Computer Aided Detection Image_Octopus 9.0*, en la categorización de las Microcalcificaciones, mediante la corrección del score entregado por el CAD y el resultado histopatológico.

Atentamente,

Prof. Gina Raineri 16,
secretaria Ejecutiva CHSH

III. CARTA COMPROMISO INVESTIGADOR

Carta Compromiso del Investigador

Yo, **Francisco Vatali**, investigador del protocolo de investigación "Udación de Infracción de la Ley de los Derechos de los Jóvenes: Chile, 2011-2014". Acreditación de la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT) N° 90 en la categoría de investigador independiente, mediante la correlación del score otorgado por el CAD y el resultado de la evaluación de la propuesta de investigación del presente documento mediante el IP, onet.

1. Declarar mis potenciales conflictos de interés ante el Comité respectivo.
2. Comunicar los eventos adversos en la forma más rápida al Comité y al patrocinador.
3. Reportar al Comité cualquier desviación del protocolo.
4. Hacer informes de seguimiento y reportarlos al Comité.
5. Informar al Comité sobre el retiro de sujetos evaluados, las razones de retiro y las acciones tomadas en consecuencia.
6. Hacer un informe final al término del estudio y reportarlo al Comité.
7. Comunicar al Comité cualquier suspensión de un sujeto, información con los resultados obtenidos, razones de suspensión, el programa de trabajo en relación con los sujetos participantes.
8. Garantizar que el procedimiento de consentimiento informado se lleve a cabo de forma que promueva la autonomía del sujeto, asegurándose de que éste se lo pueda entender la información que suscribe, el otorgante de consentimiento debe beneficiarse.
9. Tener a su cargo un número razonable de casos, no inferior a 10, en forma total.
10. Garantizar que los datos en los que se basan los resultados sean confiables, cumpliendo con el protocolo autorizado.
11. La obligación de cumplir con el artículo 10 de la Ley N° 0151 sobre Responsabilidad de los Investigadores, aprobada mediante el Decreto Supremo N° 403 de 11 de julio de 2013 (Decreto N° de Promoción de la Ley N° 0151 de S.C.E.C.

ftt#J

Santiago, 11 de octubre 2016.