

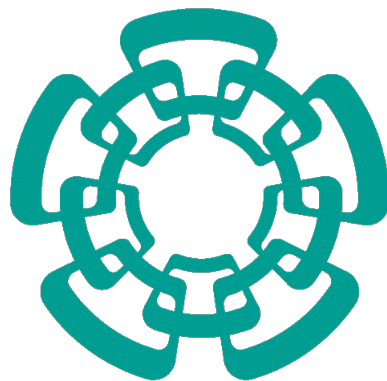
Protocolo de investigación 1.0

Investigación y Desarrollo Tecnológico en Mamografía Digital por Contraste de Fase

(Titulo tentativo)

Abdiel Ramírez-Reyes

Enero 2013



Cinvestav

DOCTORADO EN DESARROLLO CIENTÍFICO Y
TECNOLÓGICO PARA LA SOCIEDAD

Codirector 1:

Dr. Gerardo Herrera Corral

Codirector 2:

Dr. Ernersto Suaste Gómez

Asesor 1:

Dra. Rosa Elena Sanmiguel

Índice general

Abstract	1
1. Protocolo de investigación	3
1.1. Introducción	3
1.2. Objetivo general	3
1.3. Objetivos específicos	3
1.4. Justificación	4
1.5. Hipótesis	4
1.6. Antecedentes	4
1.6.1. Contexto internacional y nacional del cáncer de mama	4
1.6.2. Técnica de contraste de fase	8
1.7. Aportaciones esperadas	9
1.8. Referencias	9
Bibliografía	11

Resumen

El presente es protocolo de una investigación y desarrollo tecnológico en mamografía digital en el que se pretende usar la técnica novedosa de contraste de fase, con la finalidad de hacer visibles estructuras internas asociadas a patologías como cáncer de mama que la mamografía convencional no logra distinguir. Lo anterior en un contexto social en el cual el cáncer de mama es una enfermedad con consecuencias negativas a nivel familiar, en el sector salud y productivo de las sociedades modernas.

1 Protocolo de investigación

1.1. Introducción

Uno de los temas principales problemas epidemiológico de las sociedades modernas es el cáncer, particularmente el cáncer de mama que actualmente tiene una incidencia mundial de aproximadamente 1.5 millones de casos. Si bien, es una enfermedad no prevenible, la detección temprana es fundamental para la preservación de la vida y su calidad de esta. Desde un punto de vista económico y social el cáncer de mama implica serios daños a las familias, a sector económico, sector productivo y sector salud. El mecanismo mas eficiente que tenemos contra el cáncer de mama es la mamografía de tamizaje, la cual puede detectar el cáncer de mama en etapas tempranas de su desarrollo. Pero la mamografía no es perfecta y estamos lejos de que lo sea; existen muchos parámetros físicos y tecnológicos que la limitan y que por lo tanto son susceptibles a ser mejorados. Dentro de las imágenes radiológicas médicas que existen, la mamografía es la mas compleja que hay, pues el tejido con el que esta hecha la mama presenta poco contraste a los rayos x. De manera paralela a lo anterior, la tecnología actual se a desarrollado de manera vertiginosa de tal manera que ofrece muchas posibilidades para mejorar a la mamografía que existe actualmente y permitiendo así un beneficio el el sector salud de manera directa con beneficios en los sectores donde golpea directa e indirectamente el cáncer de mama. La imagen por contraste de fase puede incrementar considerablemente la sensibilidad de detección de lesiones en mamografía, actualmente tiene expectativas muy prometedoras.

1.2. Objetivo general

Hacer investigaron y desarrollo tecnológico en torno a mamografía digital que mejore las técnicas de detección de patologías propias de la mama humana tal como el cáncer de mama.

1.3. Objetivos específicos

1. Implementar la técnica de contraste de fase en linea con aplicaciones en mamografía.

2. Aplicar técnicas de contraste de fase con phantoms del tipo ACR certificados, complementar lo anterior con simulación.
3. Buscar técnicas adicionales que permitan hacer evidentes estructuras asociadas al cáncer de mama en muestras de tejido.
4. Buscar aplicaciones inmediatas de los conocimientos generados en la mamografía actual.

1.4. Justificación

La mamografía es el método de detección de cáncer de mama por excelencia, sin embargo se requieren mejoras sustanciales en la sensibilidad de la mamografía digital actual mediante técnicas novedosas que involucren el análisis de fase.

1.5. Hipótesis

La imagen por contraste de fase en línea con aplicaciones en mamografía digital puede ser implementada con una fuente de rayos x policromática con un tubo de rayos x de tipo microfoco, de tal manera de se pueden obtener mejores imágenes en mamografía digital.

1.6. Antecedentes

1.6.1. Contexto internacional y nacional del cáncer de mama

El cáncer de mama constituye una grave amenaza para la salud de las mujeres y el bienestar de las familias, así como para los sistemas de salud y la sociedad en su conjunto. Esta enfermedad puede ocurrir en mujeres de cualquier nivel social, económico y étnico, aunque son las mujeres con mayores desventajas sociales y menores recursos las más vulnerables.

La evidencia reciente demuestra que el cáncer de mama es actualmente una de las causas principales de muerte y discapacidad entre las mujeres de países en vías de desarrollo. Si bien México no es un país de primer mundo, está presente el problema de cáncer de mama. De manera paralela al crecimiento de esta problemática, la investigación ha producido nuevas opciones terapéuticas, muchas de las cuales tienen un costo muy elevado. Es así que la epidemia de cáncer de mama representa un nuevo desafío para el financiamiento y la protección financiera del sistema de salud, en particular para México.

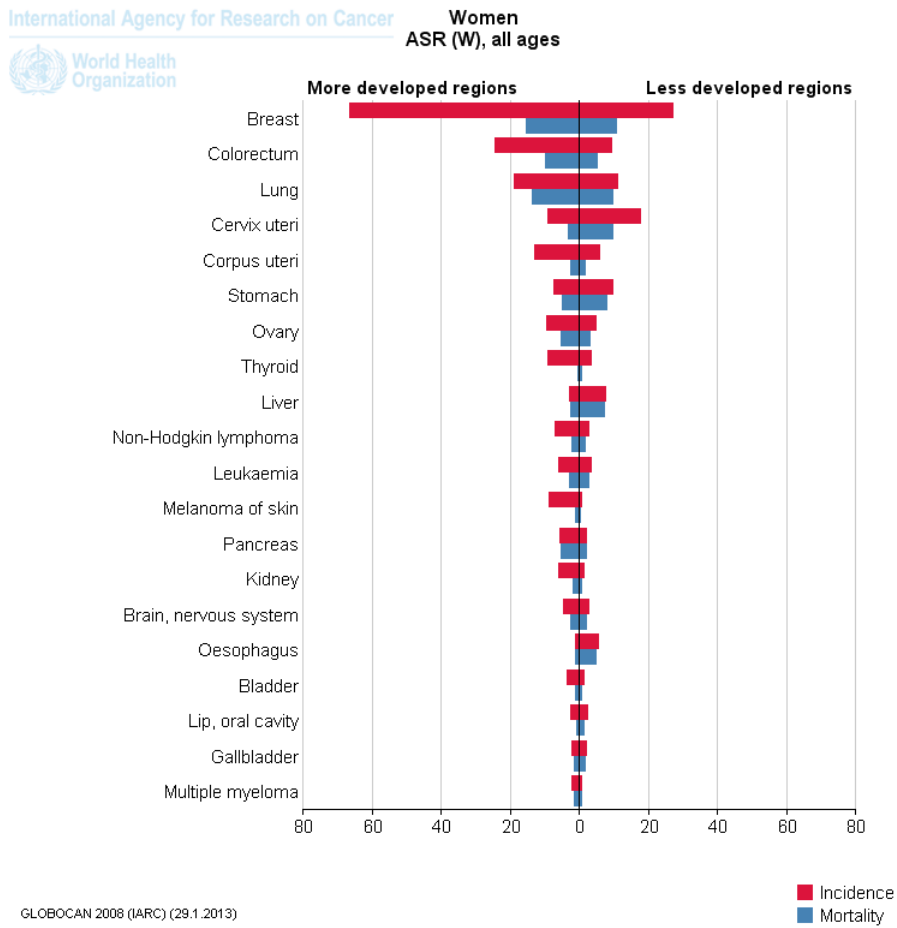
Este cáncer es una prioridad en salud, ya establecida en los países desarrollados, mientras que en los países en vías de desarrollo, por el contrario, se ha prestado insuficiente atención a este problema sanitario emergente. La seguridad social en México cubre alrededor de 40 a 45 % de la población e incluye tratamiento del cáncer de mama. A partir del año 2007, la población sin seguridad social tiene derecho al tratamiento de cáncer de mama a través del Seguro Popular de Salud. Lo anterior es en teoría, pues a pesar de esto, los servicios escasean y los métodos de detección temprana, particularmente la mamografía, son muy limitadas.

Desde un punto de vista social es necesario el cabildeo, la educación, la creación de conciencia y una respuesta articulada de políticas son importantes para garantizar una mayor cobertura, acceso y aceptación tanto de la detección temprana y el tratamiento. Los datos disponibles sugieren que sólo entre 5 y 10 % de los casos en México se detecta en las fases iniciales de la enfermedad en comparación con 50 % en Estados Unidos. Esta situación dificulta un tratamiento oportuno y lo vuelve más costoso e incierto para las mujeres, sus familias y el sistema de salud. Es así que debe de ser una prioridad para atacar el problema es el mejoramiento y la ampliación de la mamografía de tamizaje que está encaminada a promover la detección temprana, lo cual es esencial. Desde un punto de vista más tecnológico es necesario mejorar las pruebas de detección temprana de cáncer de mama, pues la detección temprana es lo mejor que tenemos para atacar este problema, puesto que el cáncer de mama no es prevenible ya que sus factores de riesgo no son prevenibles.

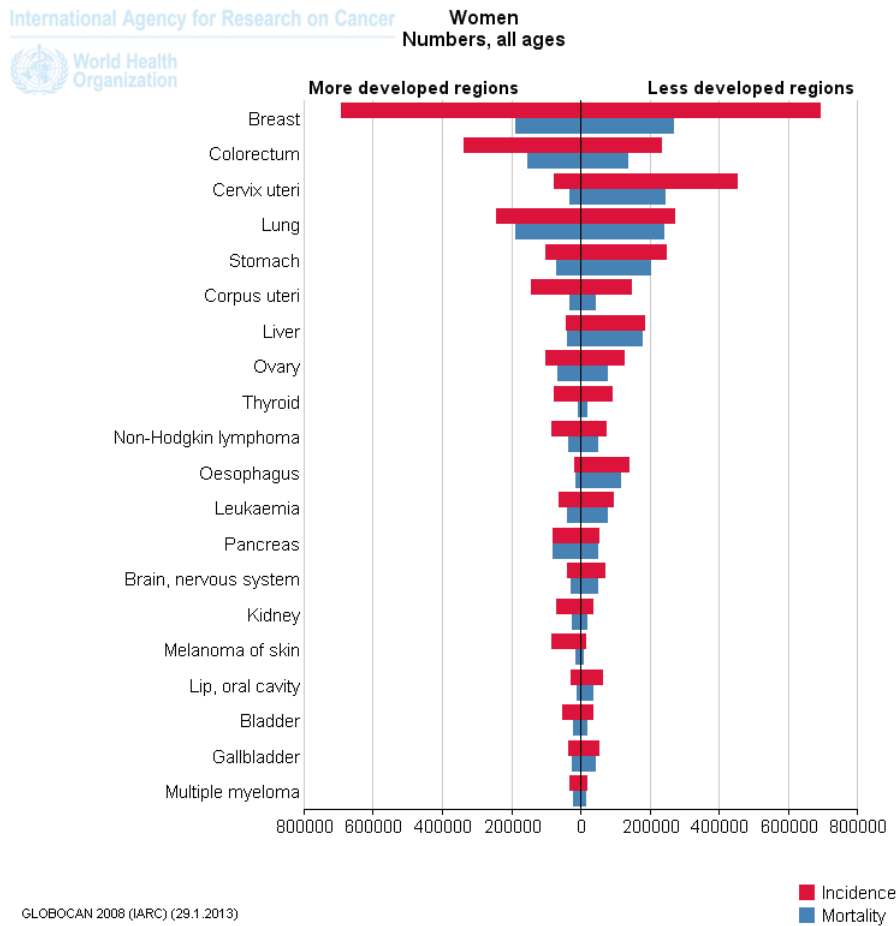
Por lo anterior, parte del reto es mejorar los sistemas de la infraestructura diagnóstica (investigación y desarrollo de tecnologías) para la detección oportuna y el tratamiento adecuado con la finalidad de detener la tendencia ascendente de la mortalidad prematura; de otra manera, los costos de la atención se incrementan en grado considerable, las ganancias en salud resultan mínimas y el esfuerzo desarrollado por el sistema es poco alentador.

Existen diversas hipótesis para explicar la elevación del cáncer de mama, por ejemplo, un menor número de embarazos y embarazos a edades más tardías; una reducción en la práctica de la lactancia materna; uso de la terapia de reemplazo de hormonas; factores de riesgo ambiental; cambios en los hábitos alimenticios; factores epidemiológicos; entre otros.

Según Globocan, a nivel mundial durante el 2008 el cáncer de mama tuvo las siguientes cifras: La incidencia fue de 1.384 millones de casos nuevos, la mortalidad fue de 0.459 millones, la prevalencia fue de 5.2 millones Años de vida sana perdidos fue de 15.127 millones.



1.6 Antecedentes



Aunque desafortunadamente en México (y en países en vías de desarrollo) los datos estadísticos de acceso y utilización de servicios de salud para el cáncer de mama son escasos, de acuerdo a los estudios que existen el panorama no es alentador: En México, desde el 2006 el cáncer de mama es el causante de un mayor número de muertes, superando el cáncer cérvicouterino quien encabezaba la lista. Se estima un incremento cercano a 16500 nuevos casos anuales para 2020

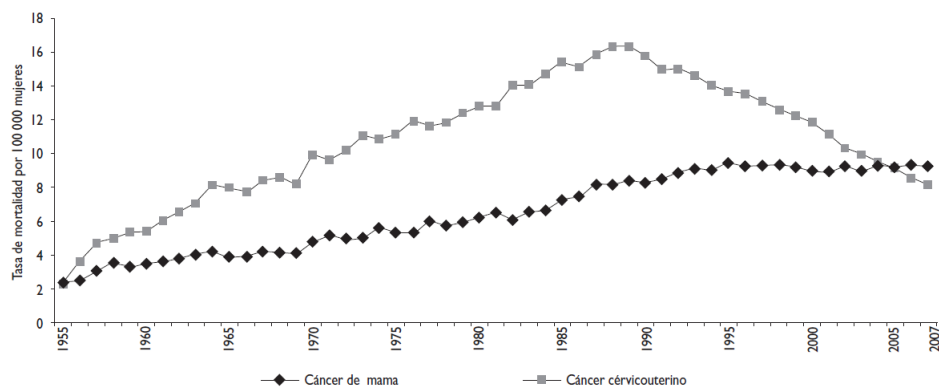


FIGURA 3. MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA Y CÁNCER CÉRVICUTERINO, TASA POR 100 000 MUJERES AJUSTADA POR EDAD. MÉXICO, 1955-2007²

1.6.2. Técnica de contraste de fase

Desde que Wilhelm Röntgen descubrió los rayos hace mas de 100 años, las imágenes de rayos x se han basado en las diferencias de atenuación que los objetos producen en los rayos x. Parte de esto se debe la naturaleza de las películas radiográficas o a la de los detectores, pues solo detectan los cambios en la intensidad de los rayos x. En imagen de diagnostico basada en rayos x, los fotones interactúan con el tejido por absorción fotoeléctrica, dispersión coherente y dispersión incoherente.

Sin embargo, los rayos x, como la luz, son ondas electromagnéticas, y la interacción de los rayos x con el tejido produce cambios en la fase. De hecho, los cambio de fase en los rayos x son un resultado de la dispersión coherente de los rayos x. Cuando los rayos x son dispersado por el tejido o alguna muestra, su fase ha sido cambiada, mas aun, este cambio de fase contiene tanto los efectos de refracción y de difracción de la dispersión. La cantidad del cambio de fase es determinada por las propiedades eléctricas del tejido biológicos, tal como la susceptibilidad dieléctrica, o de forma equivalente, por el índice de refracción índice del tejido. El índice de refracción n es un numero complejo igual a:

$$n = 1 - \delta + i\beta$$

donde δ es representa el cambio de fase en los rayos x, y β es la parte imaginaria de n sociada a la absorción de los rayos x. El δ sta dado por:

$$\delta = \left(\frac{r_e \lambda^2}{2\pi} \right) \sum_k N_k (Z_k + f_k^r),$$

donde r_e , N_k y f_k^r representan al radio clásico del electrón, densidad atómica y la parte real del factor de dispersión atómico anómalo del elemento k, respectivamente. Si el rayo x es alejado del borde de absorción del tejido, la fórmula anterior se puede simplificar a

$$\delta \cong (4.49 \times 10^{-16}) \lambda^2 N_e,$$

donde N_e es la densidad electrónica. En términos de δ , la cantidad de cambio de fase en tejido biológico puede ser calculada como:

$$\phi = -\frac{2\pi}{\lambda} \int \delta(s) ds$$

donde la integral es sobre la trayectoria del rayo. Para nuestra conveniencia el valor de δ del tejido es mucho mas grande que β . Por ejemplo, para el carcinoma ductal invasivo en mama, encontramos que el δ (10^{-6} - 10^{-8}) del tejido canceroso es 1000 veces mas grande que β (10^{-9} - 10^{-11}) para yayos x en el rango de 10-100 keV. Conclusiones similares pueden encontrarse con otro tipo de tejidos del cuerpo humano.

Se ha mostrado que, en adición al contraste por atenuación de los rayos x, el contraste basado en cambios de fase es posible llevarlo a cabo en múltiples aplicaciones, particularmente en imagen médica. De hecho existen básicamente tres tipos de de arreglos experimentales para generar imagen por fase, a saber:

Imagen por interferometría de rayos x: la fase ϕ es directamente medida mediante el uso de rayos x monocromáticos provenientes de una fuente de luz sincrotrón.

Imagen realizadas por difracción (DEI): mide directamente el gradiente de la fase $\nabla\phi$ mediante el uso de una fuente de rayos x monocromatica provenientes de una fuente de luz de sincrotrón.

Imagen por contraste de fase en linea: mide el Laplaciano de la fase $\nabla\phi^2$. Se basa en la difracción de Fresnel, pero requiere una fuente de rayos x coherente que tubos convencionales de rayos x no proporcionan. Los datos medidos en esta técnica tienen que ser previamente analizados para reconstruir la distribución de fase.

1.7. Aportaciones esperadas

- Dar a conocer la importancia en investigación de técnicas por contraste de fase con aplicación en mamografía.
- Mejorar parámetros físicos y técnicos de la mamografía actual con aplicaciones inmediatas.
- Plantear como mejorar la mamografía.
- Plantear mejoras técnicas en la mamografía existente en nuestro país.

1.8. Referencias

A. Pogany, D. Gao, and S. W. Wilkins, Contrast and resolution in imaging with a microfocus x-ray source, *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 68, pp. 2774–2782, 1997.

Wu X, Liu H. A new theory of phase-contrast x-ray imaging based on Wigner distributions. *Med Phys.* 2004 Sep;31(9):2378-84.

Xizeng Wu, Hong Liu, Aimin Yan. Optimization of X-ray phase-contrast imaging based on in-line holography. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B* 234 (2005) 563–572

JANI KEYRILÄINEN et al. Phase-contrast X-ray imaging of breast. *Acta Radiológica* October 2010, Vol. 51, No. 8 , Pages 866-884.

Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Breast cancer in Mexico: an urgent priority. *Salud Publica Mex* 2009;51 suppl 2:S335-S344. Lozano-Ascencio R, Gómez-Dantés H, Lewis S, Torres-Sánchez L, López-Carrillo L. Breast cancer trends in Latin America and the Caribbean. *Salud Publica Mex* 2009;51 suppl 2:S147-S156.

De la Vara-Salazar E, Suárez-López L, Ángeles-Llerenas A, Torres-Mejía G, Lazcano-Ponce E. Breast cancer mortality trends in Mexico, 1980-2009. *Salud Publica Mex* 2011;53:385-393.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. <http://globocan.iarc.fr>.
2) IARC World Cancer Report 2008 2008: IARC.

Digital Mammography. Ulrich Bick and Felix Diekmann. Springer; 2010 edition.

Pisano E, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353:1773– 8

Bibliografía