

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Tecnología Médica



TESIS PROFESIONAL

**Para optar al título profesional de Tecnóloga Médica con mención en Imagenología,
Radioterapia y Física Médica**

*“ESTIMACIÓN DE LA DENSIDAD MAMARIA EN IMÁGENES DE MAMOGRAFÍA DIGITAL Y
TOMOSÍNTESIS MEDIANTE INTELIGENCIA ARTIFICIAL”*

Francisca Bustamante Ríos, Sofía Rivas Parraguez

Director de tesis: Dr. Víctor Castañeda

Co- directoras: Dra. Arancibia, TM Leslie Muñoz

Asesora metodológica y estadística: TM Denisse Karl, MSc

Facultad de Medicina de la Universidad de Chile

FECHA: 29 de Diciembre 2023

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Tecnología Médica



TESIS PROFESIONAL

**Para optar al título profesional de Tecnóloga Médica con mención en Imagenología,
Radioterapia y Física Médica**

*“ESTIMACIÓN DE LA DENSIDAD MAMARIA EN IMÁGENES DE MAMOGRAFÍA DIGITAL Y
TOMOSÍNTESIS MEDIANTE INTELIGENCIA ARTIFICIAL”*

Francisca Bustamante Ríos, Sofía Rivas Parraguez

Director de tesis: Dr. Víctor Castañeda

Una firma manuscrita en tinta azul que dice "Víctor Castañeda" con un símbolo de hashtag al final. La firma está sobre una línea horizontal.

Dr. Víctor Castañeda

Dedicatoria

Dedicamos esta tesis a nuestras familias, quienes con su apoyo y amor incondicional nos acompañaron durante este proceso y lo hicieron más llevadero. Gracias por enseñarnos a ser las personas que somos hoy y por creer en nosotras hasta el final.

Agradecimientos

Powered@NLHPC: Esta tesis fue parcialmente apoyada por la infraestructura de supercómputo del NLHPC (CCSS210001).

Se agradece especialmente al proyecto "Estimación de la glandularidad mamaria en imágenes de mamografía digital y tomosíntesis mediante inteligencia artificial" dirigido por los Profesores Denisse Karl Sáez y Víctor Castañeda Zeman con el financiamiento del fondo de investigación del Departamento de Tecnología Médica.

Índice

1. Resumen.....	6
2. Introducción.....	9
2.1 Marco teórico.....	10
A. Mamografía digital y tomosíntesis mamaria	10
B. Machine learning y Deep learning	11
C. Métodos de medición de densidad mamaria	15
3. Hipótesis.....	19
4. Objetivos.....	19
5. Materiales y métodos.....	20
6. Resultados.....	28
7. Discusión.....	37
8. Conclusiones.....	40
9. Referencias bibliográficas.....	41
10. Anexos.....	45

1. Resumen

Antecedentes: La mamografía digital como método de screening ha tenido un gran impacto en la detección precoz de cáncer de mama, sin embargo, han surgido otros métodos como la tomosíntesis que han ido reemplazando esta técnica. La densidad mamaria es un factor de riesgo para el cáncer de mama, es por esto su relevancia para cuantificarla con métodos automatizados. En la actualidad, pocos estudios han estimado el porcentaje de densidad mamaria mediante tomosíntesis y algoritmos de Deep learning. Objetivo: Desarrollar un algoritmo de inteligencia artificial basado en Deep learning para la estimación del porcentaje de densidad mamaria en imágenes de tomosíntesis y mamografía digital, en las proyecciones craneocaudal (CC) y mediolateral oblicua (MLO). Materiales y método: Se escogió una muestra de 19 exámenes de tomosíntesis mamaria y 81 de mamografía digital, ambos provenientes de bases de datos públicas y anonimizadas. En ellos se realizó una segmentación manual con el software 3D Slicer y posteriormente se desarrolló un algoritmo de Deep learning utilizando el entorno de trabajo MONAI para la estimación del porcentaje de densidad mamaria. Resultados: El rendimiento del algoritmo alcanzó para el conjunto de entrenamiento/validación un Dice promedio de 0.8041 y 0.8793 para tomosíntesis y mamografía, respectivamente, y para el conjunto de prueba un 0.8157 para tomosíntesis mamaria y 0.8452 para mamografía. Existió correlación entre los etiquetados manual y automatizado en las proyecciones para ambos exámenes ($p < 0.001$) en el conjunto de entrenamiento/validación. La mayor correlación ocurre en las proyecciones CC para ambos exámenes. Al comparar el porcentaje de densidad mamaria en mamografía y tomosíntesis se obtuvieron diferencias significativas entre los dos grupos, con mayor valor para mamografía. Conclusiones: El algoritmo creado con Deep Learning para estimar la densidad mamaria en mamografía y tomosíntesis tuvo un buen desempeño tanto en proyecciones CC como MLO. Se requiere validar sus resultados con imágenes de resonancia magnética mamaria. Palabras clave: Tomosíntesis. Estimación de densidad mamaria. Riesgo de cáncer de mama. Métodos asistidos por computador. Inteligencia Artificial. Machine Learning. Deep Learning.

Abstract

Background: Digital mammography as a screening method has had a great impact on the early detection of breast cancer, however, other methods such as tomosynthesis have been replacing this technique. Breast density is a risk factor for breast cancer, which is why it is so important to quantify it with automated methods. At present, few studies have estimated the percentage of breast density using tomosynthesis and deep learning algorithms. Purpose: To develop an artificial intelligence algorithm based on deep learning for the estimation of the percentage of breast density in tomosynthesis and digital mammography images, in craniocaudal (CC) and mediolateral oblique (MLO) projections. Materials and method: A sample of 19 breast tomosynthesis examinations and 81 digital mammography examinations, both from public and anonymized databases, were chosen. A manual segmentation was performed with 3D Slicer software and then a deep learning algorithm was developed using the MONAI framework to estimate the percentage of breast density. Results: The algorithm performance reached for the training/validation set an average Dice of 0.8041 and 0.8793 for tomosynthesis and mammography, respectively, and for the test set 0.8157 for mammary tomosynthesis and 0.8452 for mammography. There was correlation between manual and automated labeling in the projections for both examinations ($p < 0.001$) in the training/validation set. The highest correlation occurs in the CC projections for both exams. When comparing the percentage of breast density in mammography and tomosynthesis, significant differences were obtained between the two groups, with a higher value for mammography. Conclusions: The algorithm created with Deep Learning to estimate breast density in mammography and tomosynthesis performed well in both CC and MLO projections. It is required to validate its results with breast magnetic resonance images.

Key words: Tomosynthesis. Breast density estimation. Breast cancer risk. Computer-aided methods. Artificial Intelligence. Machine Learning. Deep Learning.

2. Introducción

El cáncer de mama es un problema de salud pública mundial dada su elevada incidencia y mortalidad en mujeres, y en Chile no es la excepción. (1). La mamografía digital es el examen idóneo para precisar el diagnóstico de cáncer de mama, sin embargo, la sensibilidad de esta técnica disminuye conforme aumenta la densidad mamaria de las pacientes. La densidad mamaria se define como la proporción de tejido fibroglandular respecto del tejido adiposo que conforma la mama. Dicha densidad se relaciona con una mayor probabilidad de padecer cáncer de mama (2), lo que radica principalmente en la hipótesis de que una mayor cantidad de tejido fibroglandular implica un mayor número de células epiteliales y, en consecuencia, puede asociarse a una mayor tasa de mutaciones (3). Tanto por la disminución de la sensibilidad de la mamografía, como por la mayor probabilidad de cáncer de mama, es relevante cuantificar la densidad mamaria en el examen de mamografía, es por ello que en Estados Unidos la FDA solicita entregar esta información a la paciente junto con el informe de su examen (4). Por otra parte, estimar la densidad mamaria nos permite entregar una información de dosis de radiación del examen con mayor precisión. Una mayor densidad mamaria conlleva a una mayor dosis glandular media recibida por la mama durante el examen de mamografía.

Una solución para soslayar la disminución de la sensibilidad de la mamografía para detectar cáncer de mama en las pacientes con alta densidad mamaria es la tomosíntesis de la mama, técnica que permite observar en varios planos el tejido de la glándula, reduciendo así el problema de la superposición de estructuras de la mama. Dada estas ventajas, este nuevo método imagenológico debería mejorar la estimación de la densidad mamaria.

Marco teórico

Mamografía digital y tomosíntesis mamaria

La mamografía como método de screening poblacional ha traído múltiples beneficios para las pacientes, puesto que ha permitido una detección precoz de cáncer de mama, disminuyendo hasta en un 30% la tasa de mortalidad por esta patología (5). Sin embargo, presenta una disminución en la sensibilidad de detección de hallazgos sugerentes a cáncer mamario en pacientes con mamas densas, principalmente por el hecho de que el abundante tejido fibroglandular puede ocultar lesiones precursoras de cáncer de mama (2). Esto ha llevado a buscar otros métodos para confirmar los hallazgos, como lo son la ecografía, la resonancia magnética y últimamente la tomosíntesis.

La tomosíntesis mamaria digital (DBT), a diferencia de la mamografía digital 2D, permite reconstruir la mama en múltiples planos paralelos al detector de 1 mm de grosor (6). Esto se logra debido a que se realiza un barrido del tubo de rayos x en un arco prefijado, generando un determinado número de imágenes de baja dosis en distintas proyecciones, a partir de las cuales se reconstruyen para generar un volumen con una serie de planos. (Figura 1). De esta forma la tomosíntesis permite visualizar hallazgos que se encuentran en el eje z de la mama y se consigue disminuir la superposición de estructuras, lo cual es fundamental para mejorar la sensibilidad en el contexto de mamas densas, y por otro lado, también mejora la detección de lesiones mamarias (5, 7).

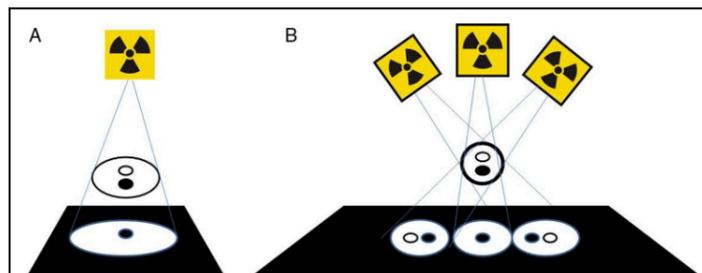


Figura 1. Se aprecian 2 lesiones superpuestas. A) En el estudio de mamografía convencional una de ellas permanece oculta por la otra. B) Se muestra cómo la DBT discrimina espacialmente ambas lesiones por lo que las detecta, a diferencia de la mamografía en que se superponen. *Elizalde Pérez A. Tomosíntesis mamaria: bases físicas, indicaciones y resultados. Revista de Senología y Patología Mamaria [Internet]. 2015. 28(1):39-45.*

Machine Learning y Deep learning

La inteligencia artificial en el área de la imagenología ha constituido un importante avance en la identificación de hallazgos patológicos y cuantificación de parámetros. De esta forma, el uso de la inteligencia artificial disminuiría la tasa de error de cálculos en la interpretación de imágenes. Dentro del ámbito de la inteligencia artificial encontramos el método Machine Learning (ML) (8). Machine Learning se define, a grandes rasgos, como el reconocimiento de patrones significativos en los datos para lograr automatizar tareas, siendo la más frecuente, la realización de predicciones. (9, 10). Los algoritmos de ML son componentes muy útiles de los métodos de diagnóstico asistido por ordenador y entre sus aplicaciones más frecuentes se encuentra la detección de lesiones y la segmentación de objetos en imágenes médicas (11), las cuales pueden ayudar a los médicos a interpretar hallazgos y disminuir el tiempo de análisis. (12)

En la actualidad, el Machine Learning ha ido tomando cada vez más fuerza, en el área de la radiología se han publicado estudios que la han implementado tanto en imágenes de Resonancia Magnética como Tomografía Computada (11, 12).

Para entender el proceso de Machine Learning aplicado a segmentación de imágenes médicas, se deben definir algunos conceptos (12):

- a. Segmentación: se define como dividir la imagen en partes, para determinar dónde comienza y termina una estructura o tejido. A esta división se le asigna una etiqueta o clasificación.
- b. Etiquetado: es la asignación de una clasificación o “respuesta correcta” a una estructura segmentada. Por ejemplo, si una estructura corresponde a un tumor benigno o maligno.
- c. Conjunto de entrenamiento: es el conjunto de ejemplos (en este caso, imágenes) etiquetados cada uno con la “respuesta correcta”. A partir de estos datos el algoritmo aprende características y/o extrae patrones.

- d. Conjunto de validación: corresponde a un grupo de datos etiquetados que se usarán para validar de manera iterativa el algoritmo que se entrenó previamente con los datos de entrenamiento, por ende, se espera que tras cada iteración mejore el rendimiento del modelo.
- e. Conjunto de prueba (*testing*): corresponde a datos con o sin etiquetas que el sistema algorítmico nunca ha “visto”, por ende, se busca comprobar la capacidad del modelo de predecir la respuesta correcta con datos del “mundo real”.

Las etapas del Machine Learning aplicado a imágenes médicas son: (Figura 2) (12)

1. **Etiquetado de datos de entrada**: se etiquetan las imágenes médicas del conjunto de entrenamiento.
2. **Entrenamiento**: el algoritmo de ML recibe el conjunto de entrenamiento y procede a extraer patrones o características significativas de la imagen (ej: bordes, textura, forma, etc). Mientras mayor sea el número de datos que se le entregue al algoritmo, mejor será su análisis predictivo y de esta forma va aprendiendo de los ejemplos de entrada.
3. **Validación**: se realizan varias iteraciones del entrenamiento con el conjunto de validación, con este último se realiza una evaluación del rendimiento del algoritmo a la vez que se selecciona el mejor modelo.
4. **Prueba**: Busca determinar qué tan bien el modelo predice los resultados, evalúa la precisión y generalización del algoritmo. (13)

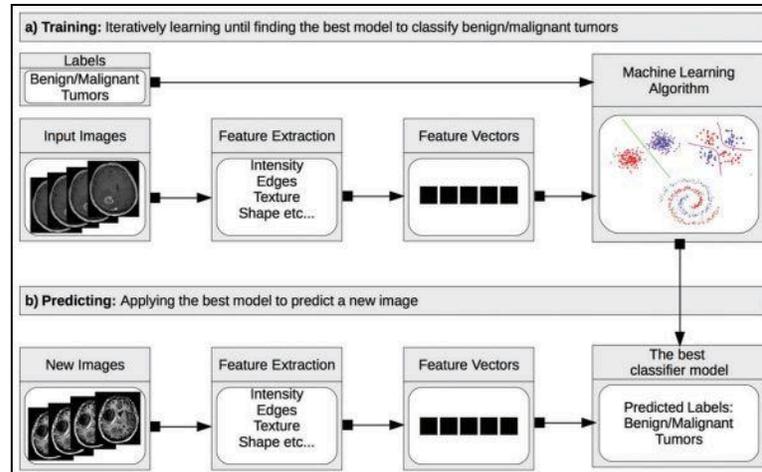


Figura 2. Desarrollo del modelo de Machine Learning para la tarea de clasificación de imágenes médicas. Erickson, B. J., Korfiatis, P., Akkus, Z., & Kline, T. L. (2017). *Machine Learning for Medical Imaging*. *RadioGraphics*, 37(2), 505–515.

El Deep learning es una rama del Machine Learning que surgió en el siglo XX (14). Conceptualmente es muy similar al ML pero la diferencia es que utiliza algoritmos distintos. Mientras que el ML trabaja con algoritmos de regresión o con árboles de decisión, el Deep learning utiliza redes neuronales artificiales que intentan imitar el funcionamiento del cerebro humano. Estas redes analizan datos de entrada y poseen varias capas de nodos que aplican funciones complejas a los datos, entregando una respuesta de salida (por ejemplo, una predicción) (15).

Los modelos de Deep learning se pueden clasificar en redes típicas, cuyos datos de entrada son vectores (unidimensionales, entradas no estructuradas) y redes neuronales convolucionales (CNN) que aceptan datos de entrada con forma bidimensional o tridimensional (estructurada).

Las redes neuronales convolucionales (CNN), permiten el reconocimiento de los elementos de las imágenes, mediante la identificación de los píxeles que la componen. El elemento principal de las CNN son las capas convolucionales, las cuales se componen de filtros denominados kernel. Las capas de las CNN se enumeran a continuación (16):

1. Entrada de datos: son los píxeles que componen el volumen de tomosíntesis o las imágenes de mamografía, es decir, es la incorporación de los datos volumétricos. (17)
2. Capa de convolución: Consiste en la aplicación de filtros (kernel) que pasan por cada píxel o vóxel de los datos (imagen). También se estipulan los mapas y las capas de detección.
3. Capa de pooling: Permite hacer reducciones en las imágenes respecto al alto y ancho (downsampling), de este modo se disminuye el tamaño espacial del volumen con el propósito de reducir la cantidad de parámetros y cálculos en la red, además de disminuir el sobreajuste. El sobreajuste (*overfitting*) (18) ocurre cuando un modelo de aprendizaje automático se ajusta de forma muy exacta a sus datos de entrenamiento, de tal manera que realiza predicciones precisas para ese conjunto de datos, pero no para el conjunto de prueba, los cuales son datos que nunca “ha visto” el modelo.
4. Capa de conexión completa: Las características de la imagen se van transmitiendo en distintas capas, con el fin de ir extrayendo los datos de capas anteriores. El principal objetivo de esta capa es ser capaz de clasificar imágenes.
5. Capa de salida: Entrega el modelo final que se obtuvo a partir de los datos de entrada. (Figura 3)

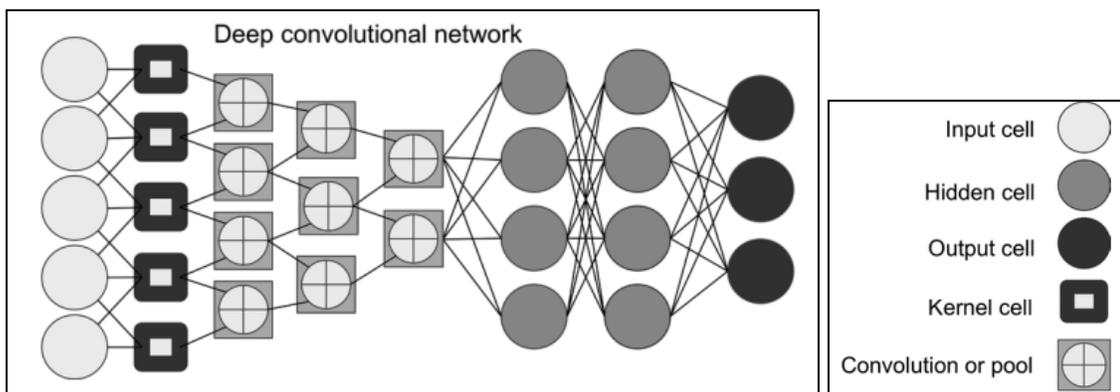


Figura 3. Esquema de una red neuronal convolucional (CNN). Choy G, Khalilzadeh O, Michalski M, Do S, Samir AE, Pinykh OS, Geis JR, Pandharipande PV, Brink JA, Dreyer KJ. *Current Applications and Future Impact of Machine Learning in Radiology*. *Radiology [Internet]*. Agosto de 2018;288(2):318-28.

Métodos de medición de densidad mamaria

Para la medición de la densidad mamaria mediante mamografía se han implementado a lo largo de los años diversos métodos cualitativos y cuantitativos (2): Dentro de los cualitativos se encuentra el sistema BI-RADS (*Breast Imaging-Reporting and Data System*) el cual es un método instaurado por el ACR (Colegio Americano de Radiología) que se basa en la inspección visual de la imagen mamográfica para luego dividirla en cuatro grupos según su densidad. Otro método es la escala de Boyd, que también se basa en la estimación visual de la mama, pero clasifica la densidad mamaria en 6 grupos (19). Sin embargo, estas evaluaciones tienen la limitación de ser subjetivas y operador dependiente, por lo que los resultados pueden diferir entre observadores (20). Es por esta razón, últimamente se han desarrollado métodos cuantitativos que entregan resultados objetivos y reproducibles, siendo los más modernos, los métodos asistidos por ordenador, que permiten de manera semiautomática o automática estimar la densidad mamaria.

En cuanto a los métodos asistidos por ordenador, existen los basados en área de densidad mamaria y los basados en volumen de densidad mamaria. (20) Los primeros evalúan la distribución del tejido fibroglandular solamente en el eje x e y de la mama, lo que se corresponde con las imágenes obtenidas de mamografía 2D (bidimensional). Estas imágenes se someten a un proceso informático llamado segmentación, mediante el cual se separan los tejidos fibroglandular y adiposo de la mama para determinar el área densa absoluta y el área no densa en cm^2 . Este método lo utilizan los softwares LIBRA, Cumulus, DM Scan, entre otros. (20)

- **LIBRA:** Es un software completamente automatizado y de acceso público. Se puede aplicar a imágenes de mamografía digital sin procesar y procesadas para generar mediciones basadas en el área de la densidad mamaria. LIBRA divide la región

mamaria en grupos de intensidad similar y realiza una suma de los píxeles con mayor intensidad (21).

- **Cumulus:** Es un software semi automático, dado que requiere observadores capacitados para segmentar el área de la mama respecto del fondo de la imagen y luego establecer niveles de ventana y umbrales para cada imagen con el fin de separar el tejido mamario denso del tejido no denso para su posterior análisis. (22)
- **DM SCAN 4.0:** es un método semi automatizado que utiliza imágenes de mamografía digital. Mediante técnicas de segmentación utilizando umbrales de intensidad determina los píxeles que corresponden al fondo, tejido adiposo y tejido denso, con el fin de obtener una proporción de densidad mamaria. (23)

Por otro lado, el volumen de densidad mamaria se define como una medida tridimensional, es decir, la proporción del tejido fibroglandular que se distribuye en los ejes x, y, z de la mama. Dentro de estos métodos se encuentran los software Volpara y Quantra, entre otros.

- **Volpara:** es un software automatizado que estima medidas volumétricas únicamente a partir de imágenes de mamografía digital sin procesar. El volumen de tejido se estima en cada píxel de imagen usando la atenuación de rayos x de la grasa como referencia y el grosor de la mama (22).
- **Quantra:** es un software automático de la marca Hologic que permite realizar el cálculo de densidad mamaria por área y volumen a partir de imágenes de mamografía. Además clasifica la densidad mamaria en categorías similares a las de BI-RADS.

En cuanto a los últimos avances, Pertuz et al. desarrollaron un algoritmo completamente automatizado para la estimación del porcentaje de densidad mamaria volumétrico (VBD) a partir de 15 proyecciones de tomosíntesis, las cuales se sometieron a un proceso algorítmico

de Machine Learning que constó de 3 etapas: segmentación de imágenes de proyección, generación de un mapa 3D de probabilidad de densidad y refinamiento de volumen multiparamétrico (24). La segmentación propiamente tal se basó en un algoritmo previamente validado con imágenes de mamografía digital (25), el que fue modificado para poder aplicarlo a imágenes de tomosíntesis mamaria. Luego, a partir de la segmentación total del tejido fibroglandular, se estimó el porcentaje de densidad mamaria volumétrico (VBD) de la siguiente manera:

$$VBD = \frac{FGT}{VT} \times 100\% \quad (\text{ec. 1})$$

Donde FGT es el volumen del tejido fibroglandular segmentado en cm^3 y VT es el volumen total de la mama en cm^3 .

Posteriormente se realizó la comparación del VBD con estimaciones obtenidas de mamografía digital (MD) y de resonancia magnética (RM). Como resultado principal de este estudio, se obtuvo que las medidas de VBD estaban altamente correlacionadas entre tomosíntesis y RM, sin gran diferencia entre ambas modalidades. Sin embargo, se encontró una diferencia significativa entre los valores de VBD obtenidos de MD y los valores obtenidos de tomosíntesis y RM.

En el año 2021 Gastouniotti et al. realizaron un estudio de casos y controles en pacientes con y sin cáncer de mama, en el cual utilizó para estimar la densidad mamaria el algoritmo previamente validado por Pertuz et al. En el estudio de Gastouniotti et al. midieron el porcentaje de densidad volumétrica (VPD%) a partir de tomosíntesis y compararon su resultado con la densidad porcentual basada en el área (APD%) calculada por el software LIBRA a partir de imágenes de mamografía digital sin procesar (raw data) y procesadas. También estimaron el volumen de densidad mamaria a partir de imágenes de mamografía con los software Volpara y Quantra, que luego se compararon con la medición de área de

densidad mamaria realizada con LIBRA. Como resultado se obtuvo una correlación moderada entre VPD% de tomosíntesis y APD% de mamografía sin procesar ($r = 0.67$, $P < 0.001$) y APD% de mamografía procesada ($r = 0.75$, $P < 0.001$) calculadas por LIBRA. El volumen de tejido denso (VD) de tomosíntesis se correlacionó débilmente con el área de tejido denso (DA) de mamografía no procesada ($r = 0.39$, $P < 0.001$) y el DA de mamografía procesada ($r = 0.32$, $P < 0.001$). En cuanto a la comparación de medidas volumétricas a partir de tomosíntesis y mamografía, se obtuvo que VPD% de tomosíntesis está moderadamente correlacionado con VPD% de mamografía calculado por Quantra ($r = 0.61$, $P < 0.001$) y VPD% de mamografía calculado por Volpara ($r = 0.75$, $P < 0.001$).

Recientemente, en el año 2022, Ahluwalia et al. (26) realizaron un estudio de estimación de densidad mamaria a partir de tomosíntesis en una cohorte multirracial utilizando algoritmos de Deep learning, para lo cual implementaron una red neuronal de arquitectura U-Net con el fin de segmentar la imagen en 3 etiquetas: fondo, tejido denso y tejido adiposo.

Actualmente existen pocos estudios que implementen el método de Deep learning para la estimación del porcentaje de densidad mamaria mediante imágenes de tomosíntesis o mamografía digital, y de la misma manera, gran parte de ellos no han validado sus resultados con imágenes de Resonancia Magnética (27), que por su calidad de imagen tridimensional y su capacidad de distinguir de mejor manera el tejido mamario y la grasa, es el gold estándar para la estimación de la densidad mamaria.

En vista del contexto epidemiológico del cáncer de mama y su relación con la densidad mamaria (2), es que hasta hace algunos años se ha intentado estimar el porcentaje de densidad mamaria a partir de imágenes de mamografía (21), sin embargo, estas estimaciones consisten en solo una aproximación del volumen real del tejido denso mamario

dado el carácter bidimensional de la mamografía. Lo que lleva a la necesidad de incorporar una forma de medir la densidad mamaria basada en imágenes volumétricas como la tomosíntesis mediante algoritmos de inteligencia artificial (Deep learning). Esto contribuirá a una estimación más precisa y automática que permitirá la estandarización del cálculo de la densidad mamaria y disminuirá el error inter e intra-observador. De la misma manera, conlleva a una mejora tanto en la evaluación personalizada del riesgo de cáncer de mama para cada paciente como en la obtención de dosis de radiación del examen (28).

3. Hipótesis

La tomosíntesis digital mamaria (DBT) proporciona una visualización tridimensional de la distribución del tejido fibroglandular mamario, por ende, mediante la utilización de algoritmos de inteligencia artificial, esta técnica de imagen permite estimar el porcentaje de densidad mamaria con precisión similar a la mamografía digital.

4. Objetivos:

Objetivo general:

Desarrollar un algoritmo de inteligencia artificial basado en Deep learning para la estimación del porcentaje de densidad mamaria en imágenes de tomosíntesis y mamografía digital, en las proyecciones craneocaudal (CC) y mediolateral oblicua (MLO).

Objetivos específicos:

1. Identificar mediante la segmentación manual el tejido fibroglandular mamario en sets de imágenes de mamografía digital y tomosíntesis mamaria en las proyecciones craneocaudal (CC) y mediolateral oblicua (MLO) para la construcción del conjunto de entrenamiento.

2. Implementar un algoritmo de segmentación automática de densidad mamaria en imágenes de tomosíntesis y mamografía digital en las proyecciones CC y MLO.
3. Evaluar el rendimiento del algoritmo de segmentación de imágenes de tomosíntesis mamaria y mamografía digital con las proyecciones CC y MLO.
4. Estimar el porcentaje de densidad mamaria en las imágenes de tomosíntesis mamaria y mamografía digital en las proyecciones CC y MLO.
5. Comparar las mediciones de porcentaje de densidad mamaria obtenidas a partir del algoritmo en las proyecciones CC y MLO de tomosíntesis y mamografía digital.

5. Materiales y métodos

Diseño del estudio: estudio retrospectivo y correlacional.

Universo y muestra: El universo son las mujeres sobre los 40 años que se realizan exámenes de mamografía o tomosíntesis mamaria. La muestra está constituida por 19 pacientes que se realizaron tomosíntesis mamaria y 81 usuarias que se realizaron mamografía digital, cuyas imágenes fueron extraídas de dos bases de datos de uso público y gratuito, “Breast-Cancer-Screening-DBT (29)” y “The Chinese Mamography Database (CMMD)” (30) respectivamente. Dentro de los criterios de inclusión para formar parte de la muestra se encuentran: ser mujer, edad mayor o igual a 18 años y resultado radiológico BIRADS 1-6. Se excluyen aquellas pacientes que presentaron cirugías o procedimientos mamarios de cualquier índole (mamoplastia, mastectomía total o parcial, prótesis mamaria, biopsias, etc).

Equipamiento y herramientas

- Estación de trabajo: se utilizaron dos estaciones de trabajo constituidas por un equipo iMAC core i5 con pantalla de 21,5” y un computador NVIDIA core i5 de 4 núcleos con pantalla LG de 23”. Cada estación cuenta con dos tabletas digitalizadoras HUION

Kamvas 13” que cumplieron la función de doble pantalla para realizar la segmentación manual de las imágenes.

- Exámenes de tomosíntesis mamaria y mamografía digital: seleccionados de las bases de datos de acceso público y gratuito, “Breast-Cancer-Screening-DBT” y “The Chinese Mamography Database (CMMD)”. Las imágenes de tomosíntesis fueron adquiridas en un equipo Hologic Selenia Dimensions, mientras que las imágenes de mamografía digital se realizaron con un equipo GE Senographe DS. Se utilizaron las proyecciones CC y MLO de ambas mamas que cumplieran los criterios de inclusión.
- MONAI: es un entorno de trabajo basado en PyTorch para Deep learning, de código abierto y de acceso gratuito, el cual fue elaborado por NVIDIA y King’s College London para el desarrollo de inteligencia artificial en el área de imágenes médicas. El objetivo principal de esta herramienta es proporcionar a los investigadores una forma optimizada y estandarizada de crear modelos de Deep learning (31). MONAI posee una arquitectura de módulos independientes que permite la composición y personalización de algoritmos, además brinda herramientas de preprocesamiento de imágenes como normalización, segmentación y aplicación de transformaciones.
- 3D Slicer: Corresponde a un software de investigación de código abierto y disponible gratuitamente para el procesamiento de imágenes. Se le ha dado un amplio uso académico y comercial, en la actualidad ha sido incorporado en diversos campos como el área médica, biomédica, dental, entre otros, debido a la gran cantidad de herramientas que entrega (32, 33). Es un software programado en python, de fácil acceso, compatible con Windows, Linux, y macOS. Además, permite cargar imágenes médicas en diversos formatos, tales como DICOM, PNG, NRRD, OBJ y STL. En el ítem LOAD DICOM data se pueden cargar diversas modalidades de imágenes, tales como Ultrasonido (US), DBT, DM, RM y TC, que pueden ser visualizadas en 2, 3 y hasta 4 dimensiones. Una vez cargadas en la escena, se

puede hacer uso de los elementos que proporciona 3D Slicer mediante módulos especializados que se encuentran en la barra superior del programa y que permiten realizar distintas acciones. Cuenta con un módulo de segmentación 3D, el cual permite trabajar sobre estructuras anatómicas en imágenes de tomosíntesis (cuasi tridimensionales) y mamografías (3D) mediante métodos automatizados que permiten la elección de etiquetas para su posterior análisis. Entre las herramientas que se disponen dentro de este módulo, se encuentran: “Threshold”, “Paint”, “Draw”, “Erase”, “Grow from seeds”, “Fill between slices”, entre otras.

Procedimiento

1. Se seleccionaron 19 exámenes de tomosíntesis mamaria y 81 de mamografía. Para ambos exámenes se incluyeron proyecciones CC y MLO de ambas mamas.
2. Se cargaron los exámenes de tomosíntesis y mamografía en el programa 3D-Slicer de cada computador de la estación de trabajo donde las dos investigadoras procedieron a realizar la segmentación manual. Por cada proyección se realizaron dos segmentaciones: la mama completa con el pezón excluyendo el músculo pectoral mayor en las proyecciones MLO izquierda y derecha (en adelante MLOI y MLOD) y el tejido denso o fibroglandular, etiquetadas como “Mama” y “Tejido_denso” respectivamente. (Figura 4 y 5) Las etiquetas debían tener el mismo nombre por cada investigadora, con el propósito de que el entorno de trabajo MONAI, utilizado más adelante, identificase de la misma manera las segmentaciones. En los exámenes de tomosíntesis se delimitó el tejido fibroglandular y la mama completa por cada plano de la proyección, por ejemplo, si la mama tenía 8 cm de espesor y cada corte corresponde a 1 mm, se segmentaron 80 cortes. El proceso detallado de segmentación manual se encuentra en Anexo nº1.

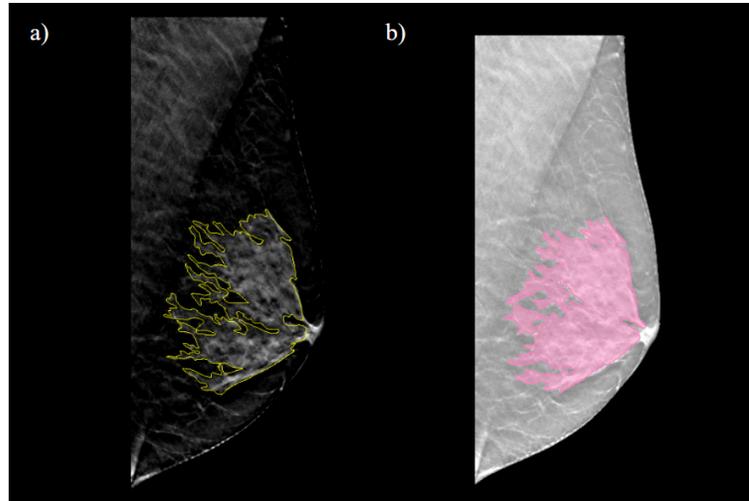


Figura 4. Ejemplo de segmentación manual de la mama en una proyección MLOI de Tomosíntesis. a) En amarillo se visualiza el tejido fibroglandular marcado manualmente. b) Segmentación automatizada del tejido fibroglandular.

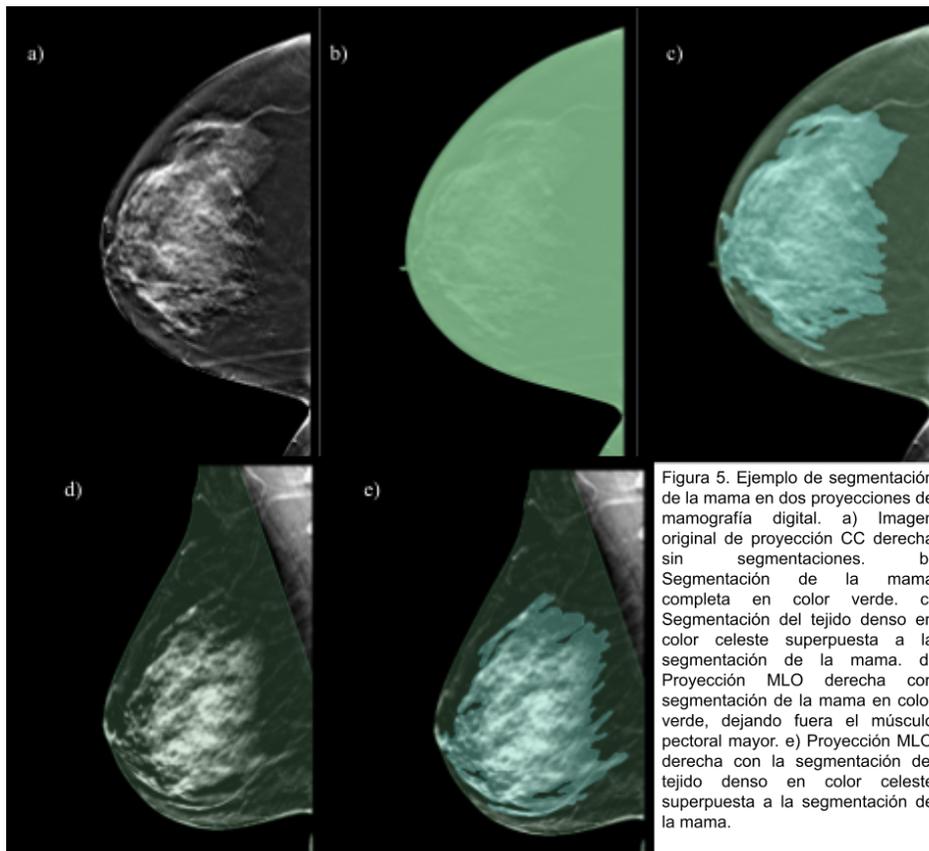


Figura 5. Ejemplo de segmentación de la mama en dos proyecciones de mamografía digital. a) Imagen original de proyección CC derecha sin segmentaciones. b) Segmentación de la mama completa en color verde. c) Segmentación del tejido denso en color celeste superpuesta a la segmentación de la mama. d) Proyección MLO derecha con segmentación de la mama en color verde, dejando fuera el músculo pectoral mayor. e) Proyección MLO derecha con la segmentación del tejido denso en color celeste superpuesta a la segmentación de la mama.

Una vez finalizado el proceso de segmentación de mamografía digital y tomosíntesis, se guardaron cada una de las proyecciones como escenas en formato .mrb de

manera separada, es decir, una escena para la proyección CCD, otra para la proyección CCI, y así sucesivamente hasta tener 4 archivos .mrb guardados con sus respectivos códigos de paciente. Estos archivos contienen la imagen original, segmentación de tejido fibroglandular y de mama completa.

3. Las proyecciones de tomosíntesis y mamografía que fueron guardadas en escenas independientes, se transformaron a formato NIfTI. Para esto, fue necesario ejecutar la extensión de 3D-Slicer "SlicerJupyter", que permite implementar un código python para hacer la conversión de las imágenes (script adjunto en Anexo n° 2). De este modo se obtuvieron 3 archivos por cada proyección (*label1*, *label2*, *imaging*). *Label 1* corresponde a la máscara o segmentación de la mama completa, *Label 2* a la máscara del tejido denso e *Imaging* a la imagen original sin segmentación o etiquetas (Figura 6)

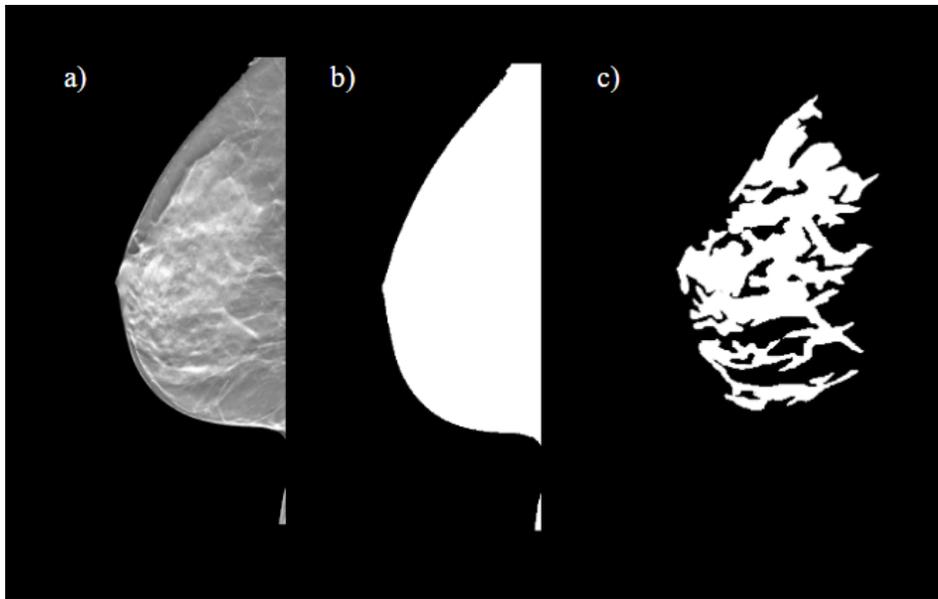


Figura 6. Archivos que entrega SlicerJupyter. a) Imagen original, sin etiquetas. b) Label 1, correspondiente a segmentación de la mama. c) Label 2, correspondiente a la segmentación de tejido denso de la mama.

4. Se inició el entrenamiento del algoritmo. Para esto se utilizó el entorno de trabajo MONAI. A continuación se describirá cada paso del desarrollo del sistema

algorítmico, los cuales se reflejan en el script de python implementado en Anexo n° 3. El entrenamiento comenzó con la utilización de datos de entrada reales o “*ground truth*” que se usan en el proceso de muestreo, las cuales en este caso corresponden a las imágenes de tomosíntesis y mamografía digital segmentadas previamente. Se definieron 3 sets de imágenes para cada modalidad.

Para las imágenes de tomosíntesis:

1. Conjunto de entrenamiento: 52 proyecciones
2. Conjunto de validación: 12 proyecciones
3. Conjunto de prueba (*testing*): 8 proyecciones

Para las imágenes de mamografía digital:

1. Conjunto de entrenamiento: 220 proyecciones
2. Conjunto de validación: 64 proyecciones
3. Conjunto de prueba (*testing*): 40 proyecciones

Una vez que se asignaron los conjuntos de datos, se procedió a cargarlos a MONAI.

A las imágenes de entrada (*ground truth*) se les aplicó una normalización de intensidad (*ScaleIntensityRanged*) entre el valor 0 y 600 para tomosíntesis y de 0 a 4095 para mamografía. Luego se realizó un aumento de datos, proceso en el cual se realizan diversas transformaciones en las imágenes originales para crear nuevas versiones que introducen variabilidad y permiten que el algoritmo aprenda de manera más genérica y robusta puesto que reduce el sobreajuste. Las transformaciones que se aplicaron fueron las siguientes:

- *CropForeground*: se recorta la imagen utilizando un cuadro delimitador, es decir, se le indica al algoritmo que recorte la imagen excluyendo las zonas donde no hay datos (ej: zonas de aire en imágenes de tomosíntesis y mamografía).
- *RandFlip*: se generan imágenes invertidas en el eje x e y de manera aleatoria.

- *RandCropByPosNegLabel*: se generan recortes de la imagen de tamaño 256x256x32 y 128x128 para tomosíntesis y mamografía respectivamente, que incluyan de manera equilibrada tanto zonas blancas como negras (más intensas y menos intensas).

El siguiente paso fue establecer el tipo de modelo a desarrollar, el cual fue “UNet”, una red neuronal convolucional (CNN) de amplio uso en Deep learning para segmentación de imágenes médicas. Esta red se llama así por su arquitectura en forma de “U”, donde se tiene una vía de contracción denominada “Codificador”, la cual extrae características importantes de las imágenes de entrada y crea una representación compacta de ellas, reduciendo sus dimensiones. La otra vía es la de expansión, llamada “Decodificador”, la cual reconstruye la imagen completa a partir de las imágenes compactas generadas (34). Luego se estableció el número de 600 iteraciones de entrenamiento y se definió un intervalo de 1 (*val_interval = 1*) para realizar la validación con el conjunto de imágenes del mismo nombre, es decir, que después de 1 iteración de entrenamiento, el sistema valida. Además, se implementó una variable de optimización (*Adam optimizer*), la cual optimiza el modelo tras entrenar con cierto número de imágenes. Por último, se agregaron parámetros para evaluar el rendimiento del modelo, los cuales corresponden al Coeficiente de Dice y Dice Loss.

5. Posterior al desarrollo del algoritmo de segmentación automatizada, se implementó un código para la estimación del porcentaje de densidad mamaria con el propósito de aplicarse en las imágenes etiquetadas manualmente y las etiquetadas por el algoritmo automatizado. Para esta estimación en los exámenes de tomosíntesis se utilizaron los volúmenes de tejido fibroglandular y mama completa propuesta por Pertuz et al (ec. 2), en cambio, para los exámenes de mamografía se utilizaron las áreas de tejido fibroglandular y mama completa (ec. 3). Para este cálculo se requería

conocer el tamaño de píxel y voxel de los exámenes de mamografía y tomosíntesis, respectivamente. Para ello, se recopilaron datos de los equipos en los que se adquirieron las imágenes, que corresponden a GE Senographe DS y Hologic Selenia Dimensions. Estos datos se resumen en la Tabla 1:

	GE Senographe DS	Hologic Selenia Dimensions
Tamaño de píxel	0,1 mm	0,07 mm
Tamaño de matriz	2294 x 1914	2457 x 1996
Tamaño de detector	24 x 30 cm	19,2 x 23 cm
Grosor de corte	No aplica	1 mm

Tabla 1: Especificaciones del detector e imagen de los equipos GE Senographe DS (35) y Hologic Selenia Dimensions (36) respectivamente.

Es así como, el valor del voxel en los exámenes de tomosíntesis es de: $4,9 \times 10^{-6} \text{ cm}^3$

y el valor del píxel en los exámenes de mamografía es de: $1 \times 10^{-4} \text{ cm}^2$

$$\%DM = \frac{\text{Volumen de tejido fibroglandular [cm}^3]}{\text{Volumen de la mama [cm}^3]} \quad (\text{ec. 2})$$

$$\%DM = \frac{\text{Área de tejido fibroglandular [cm}^2]}{\text{Área de la mama [cm}^2]} \quad (\text{ec. 3})$$

El código implementado utilizó la librería matemática Numpy en conjunto con MONAI (Anexo n° 4 y n° 5).

Análisis de resultados

Para evaluar el rendimiento del algoritmo se utilizaron los coeficientes de Dice y DiceLoss que se describen a continuación.

1. Coeficiente de Dice (DiceMetric)

Es un coeficiente de similitud que permite ver el grado de similitud entre dos muestras, que en este caso corresponden a la imagen segmentada manualmente y la imagen de salida (ec. 4). Este coeficiente está en el rango de 0 a 1, donde 0 indica no coincidencia entre las muestras y 1 indica una coincidencia óptima entre las muestras. De este modo se puede analizar la concordancia entre la proyección

segmentada de entrada y de salida. Se espera que a medida que aumenta el entrenamiento, el valor Dice aumente hasta acercarse a 1.

$$D(A, B) = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (\text{ec. 2}) \quad (37)$$

Donde A y B son el número de especies de cada muestra.

2. DiceLoss: también denominado “valor de pérdida”, es un coeficiente que toma valores entre 0 y 1. Sigue una tendencia inversa al Coeficiente Dice, es decir, a medida que aumentan las iteraciones de entrenamiento, la pérdida va disminuyendo hasta acercarse a 0 (38).

Para la comparación del porcentaje de densidad mamaria entre etiquetado manual y automatizado en ambos exámenes se utilizó el test de correlación de Spearman y gráficos de correlación. Para la descripción de los resultados de porcentaje de densidad mamaria con el etiquetado manual y automatizado en los exámenes de mamografía y tomosíntesis mamaria se analizó la distribución de la variable con el test de Shapiro Wilks y se utilizaron estadísticos de resumen y gráficos box-plot. Se utilizaron gráficos de box-plot y el test de Wilcoxon rank-sum (Mann–Whitney) para la comparación del porcentaje de densidad mamaria estimado por el algoritmo en los exámenes de mamografía y tomosíntesis. El análisis estadístico se realizó utilizando el software STATA/BE 18.0.

6. Resultados

Evaluación del rendimiento del algoritmo de segmentación de imágenes de tomosíntesis mamaria y mamografía digital con las proyecciones CC y MLO.

Los resultados de entrenamiento/validación del algoritmo para el examen de tomosíntesis arrojaron un valor Dice promedio de 0.8041 en el conjunto de validación, como se observa en

la figura 7. En la figura 8, se visualiza el desempeño del algoritmo en la identificación de tejido denso en las proyecciones CC y MLO.

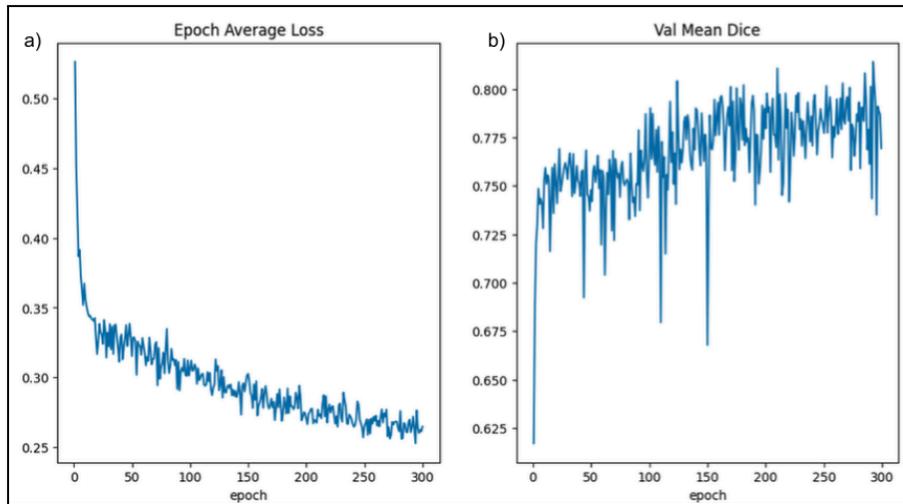


Figura 7. Resultados de entrenamiento y validación de tomosíntesis. a) El gráfico de “Epoch Average Loss” muestra en el eje de las abscisas el número de épocas de entrenamiento y en el eje de las ordenadas el valor Dice Loss promedio de entrenamiento. b) El gráfico “Val Mean Dice” muestra en el eje de las abscisas el número de épocas y en el eje de las ordenadas el valor de Dice por cada época de validación.

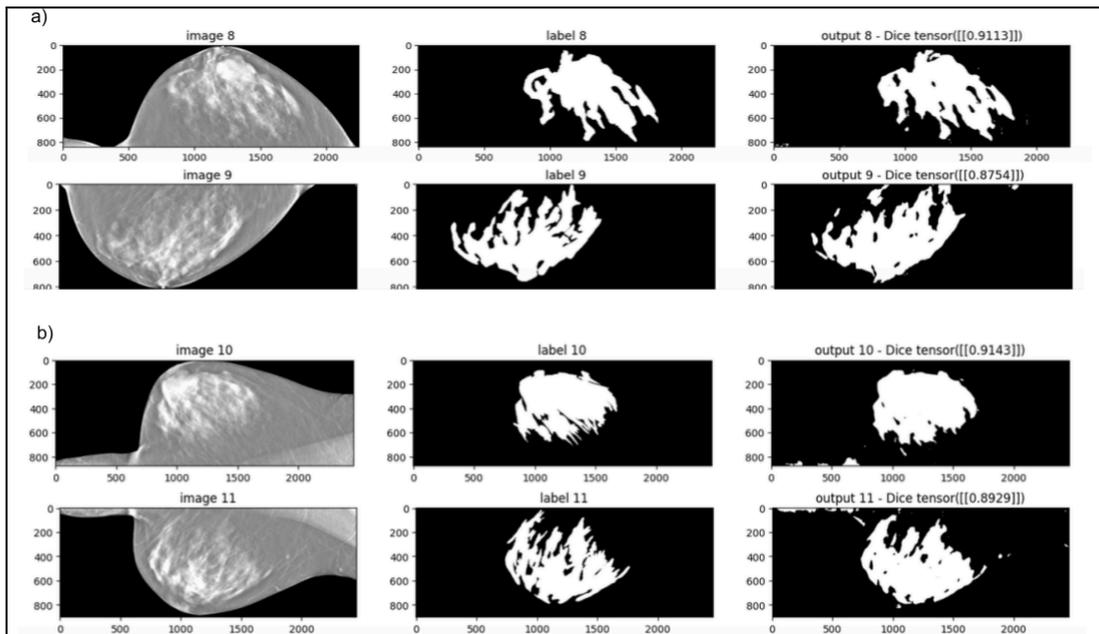


Figura 8. Imágenes del conjunto de validación de tomosíntesis en el corte n° 30. Se muestra la imagen original, su etiqueta (label), su output y el valor Dice promedio obtenido en esa proyección. a) Proyección CCD y CCI. b) Proyección MLOD y MLOI.

Los resultados de prueba o testing del algoritmo para el examen de tomosíntesis arrojaron un valor Dice promedio de 0.8157 para el conjunto de testing. En la figura 9, se visualiza el desempeño del algoritmo en la identificación de tejido denso en las proyecciones CC y MLO.

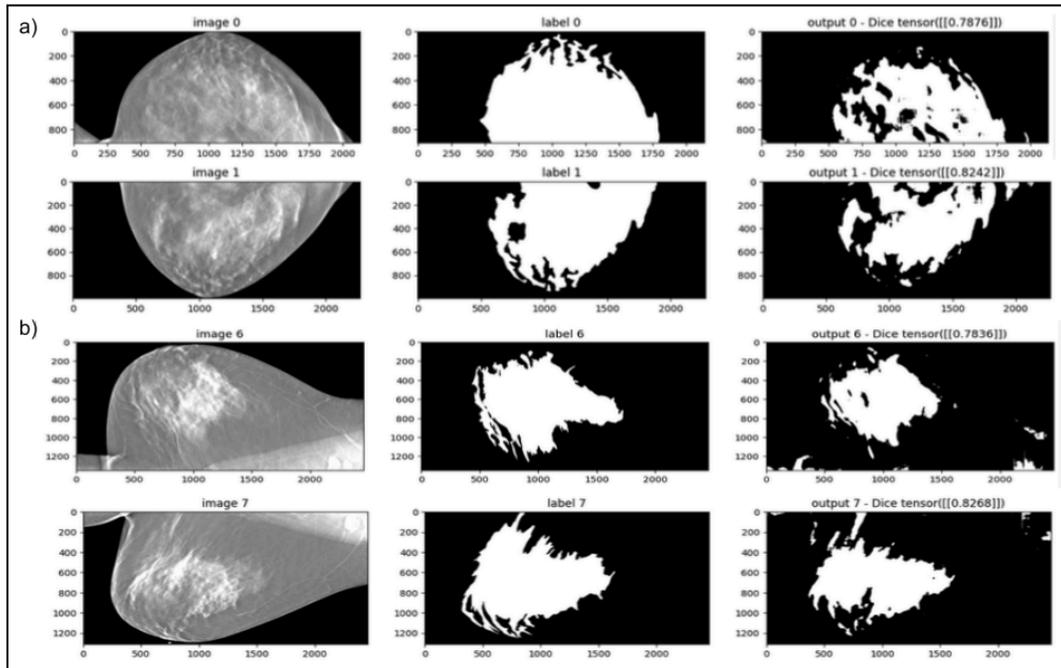


Figura 9. Imágenes del conjunto de testing de tomosíntesis en el corte n° 30. Se muestra la imagen original, su etiqueta (label), su output y el valor Dice promedio obtenido en esa proyección. a) Proyección CCD y CCI. b) Proyección MLOD y MLOI.

Los resultados de entrenamiento/validación del algoritmo para el examen de mamografía arrojaron un valor Dice promedio de 0.8793 para el conjunto de validación, como se observa en la figura 10. En la figura 11, se visualiza el desempeño del algoritmo en la identificación de tejido denso en las proyecciones CC y MLO.

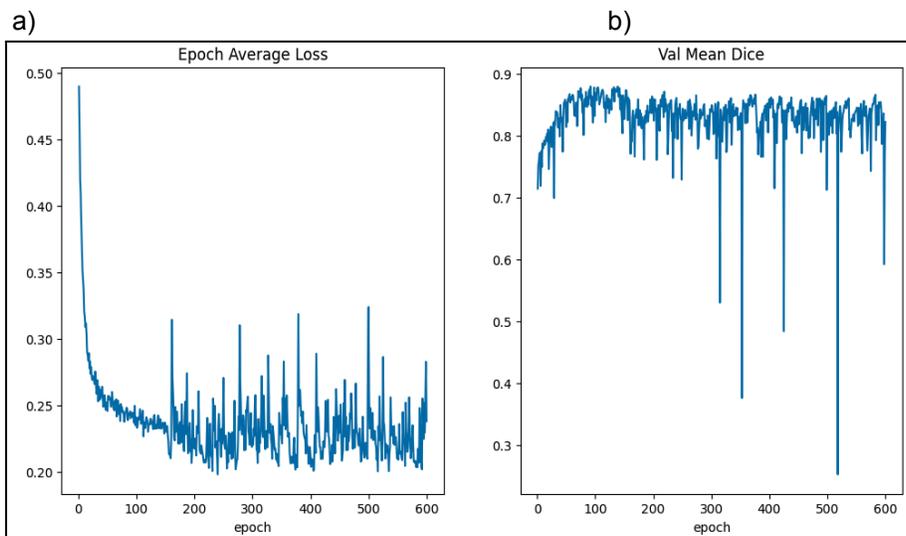


Figura 10. Resultados de entrenamiento y validación de mamografía. a) El gráfico de “Epoch Average Loss” muestra en el eje de las abscisas el número de épocas de entrenamiento y en el eje de las ordenadas el valor Dice Loss promedio de entrenamiento. b) El gráfico “Val Mean Dice” muestra en el eje de las abscisas el número de épocas y en el eje de las ordenadas el valor de Dice por cada época de validación.

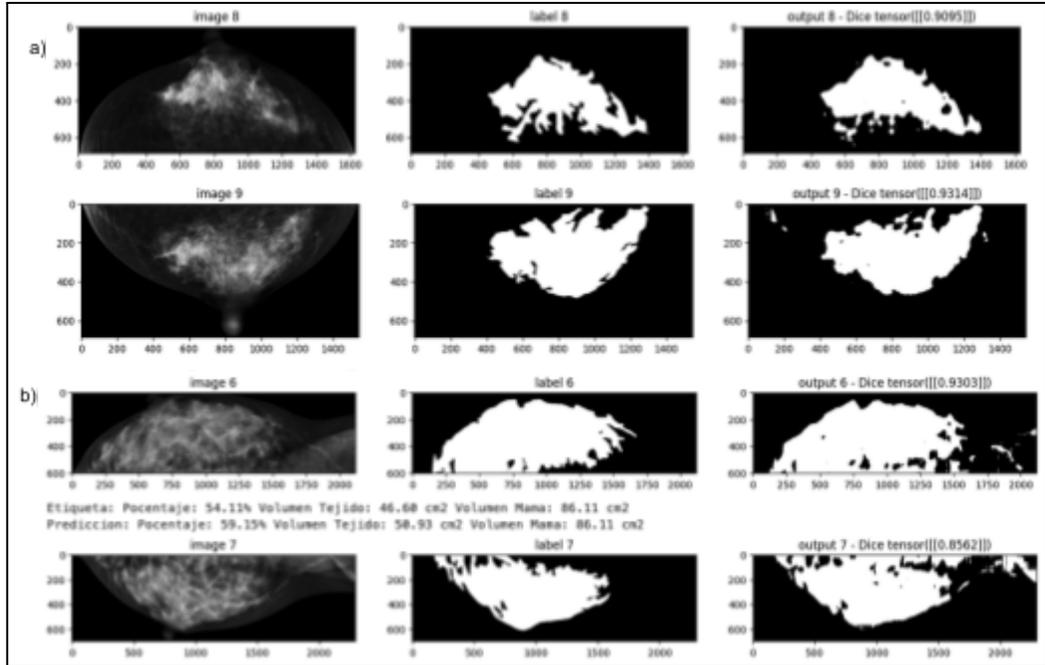


Figura 11. a) Imágenes CCD y CCI del conjunto de entrenamiento de mamografía. Se muestra la imagen original (image), su etiqueta (label), su imagen de salida (output) y el valor Dice promedio obtenido en esa proyección. b) Imágenes MLOD y MLOI del conjunto de entrenamiento.

Los resultados de prueba o testing del algoritmo para el examen de mamografía arrojaron un valor Dice promedio de 0.8452 para el conjunto de testing. En la figura 12, se visualiza el desempeño del algoritmo en la identificación de tejido denso en las proyecciones CC y MLO.

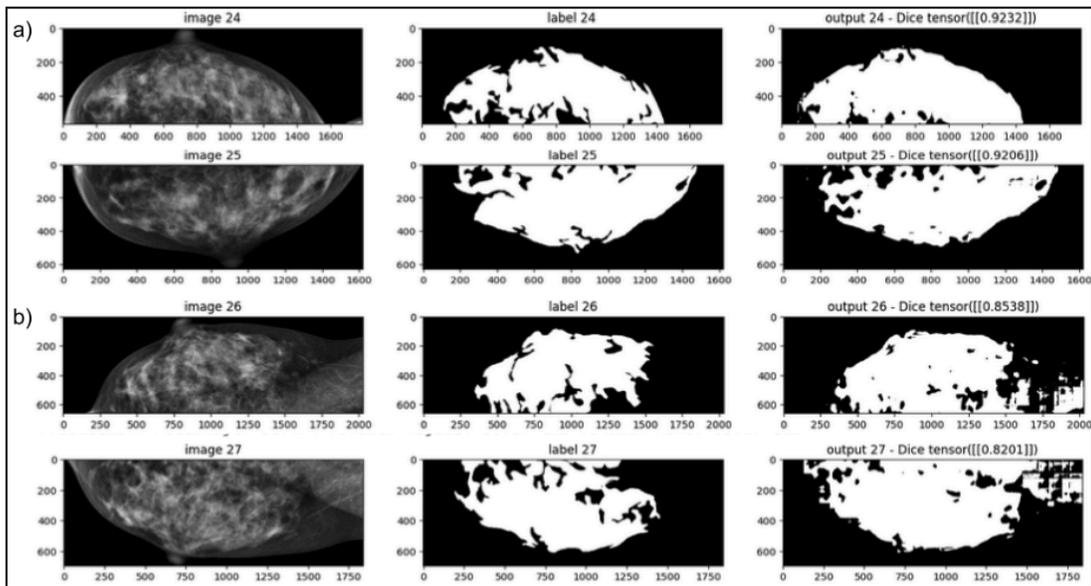
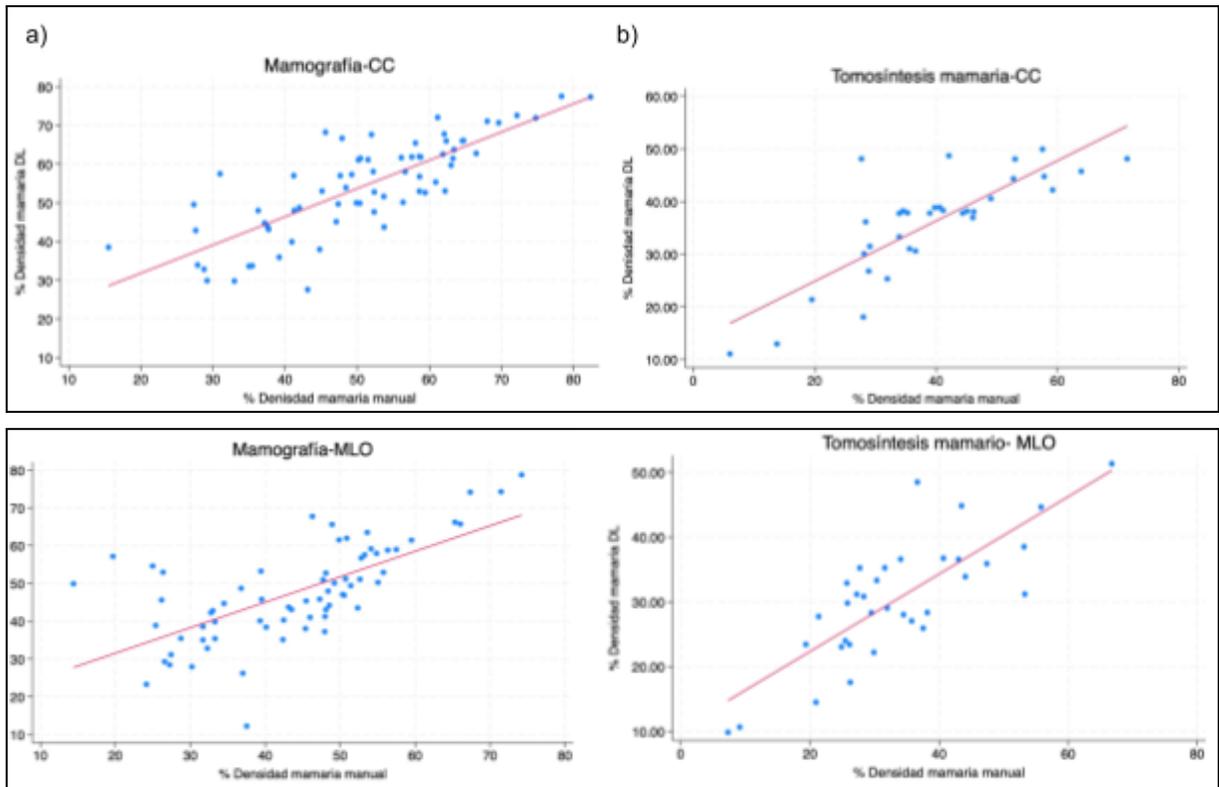


Figura 12. Imágenes del conjunto de testing de mamografía. Se muestra la imagen original, su etiqueta (label), su output y el valor Dice promedio obtenido en esa proyección. a) Proyección CCD y CCI. b) Proyección MLOD y MLOI.

Se compararon los resultados de etiquetado manual y del algoritmo tanto de los exámenes de mamografía como de tomosíntesis por proyección CC, MLO y Promedio de CC y MLO por mama para el conjunto de entrenamiento/validación. Los resultados se visualizan en la tabla 2 y en la figura 13.

	Mamografía	Tomosíntesis
CC	0.79 (p < 0.001)	0.77 (p < 0.001)
MLO	0.68 (p < 0.001)	0.75 (p < 0.001)
Promedio de CC y MLO por mama	0.76 (p < 0.001)	0.83 (p < 0.001)

Tabla 2: Correlación de Spearman (rho de Spearman con una significancia de 5%) entre etiquetado manual y etiquetado del algoritmo en el conjunto de entrenamiento y validación. CC: craneocaudal. MLO: mediolateral oblicua. Promedio de CC y MLO por mama: corresponde al promedio del porcentaje de densidad mamaria (%DM) entre CC y MLO izquierda, como también el promedio entre CC y MLO derecha, obteniendo así un %DM por mama.



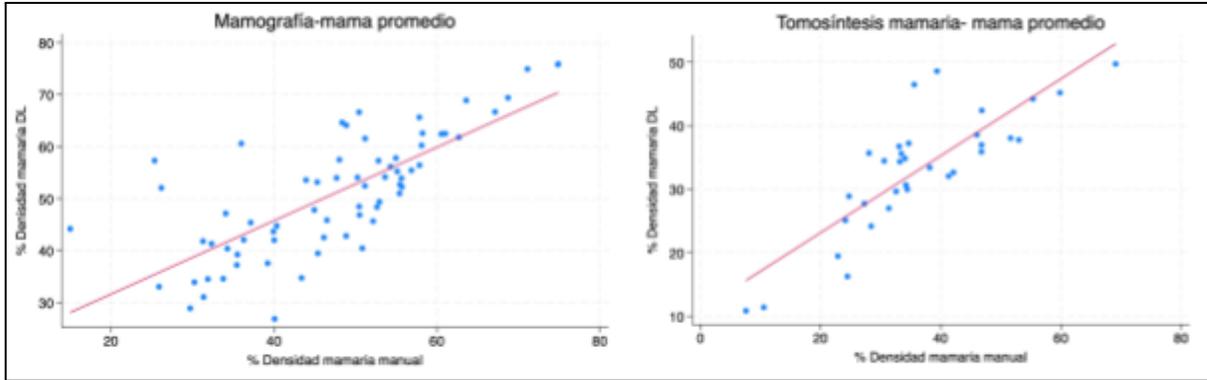
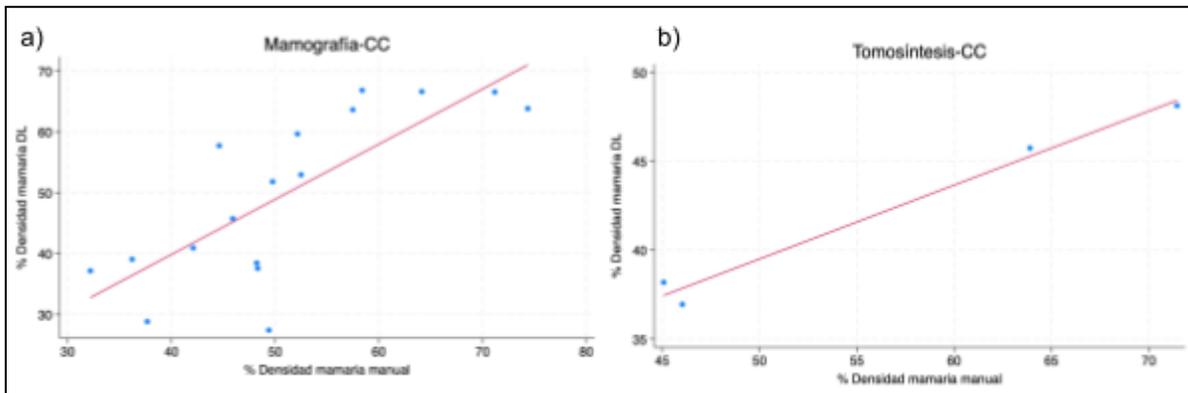


Figura 13. Gráficos de correlación de Spearman entre el porcentaje de densidad mamaria (%DM) calculado manualmente y calculado por el algoritmo de deep learning (DL) en las proyecciones CC, MLO, y promedio por mama en ambas técnicas de imagen, en el conjunto de entrenamiento/validación. a) Mamografía. b) Tomosíntesis

Se compararon los resultados de etiquetado manual y del algoritmo tanto de los exámenes de mamografía como de tomosíntesis por cada proyección para el conjunto de prueba o testing. Los resultados se visualizan en la tabla 3 y en la figura 14.

	Mamografía	Tomosíntesis
CC	0.78 (p < 0.001)	0.8 (p = 0.2)
MLO	0.73 (p = 0.001)	1 (p = 0.02)
Promedio de CC y MLO por mama	0.85 (p < 0.001)	1 (p = 0.024)

Tabla 3: Correlación de Spearman (rho de Spearman con una significancia del 5%) entre etiquetado manual y etiquetado del algoritmo en el conjunto de testing.



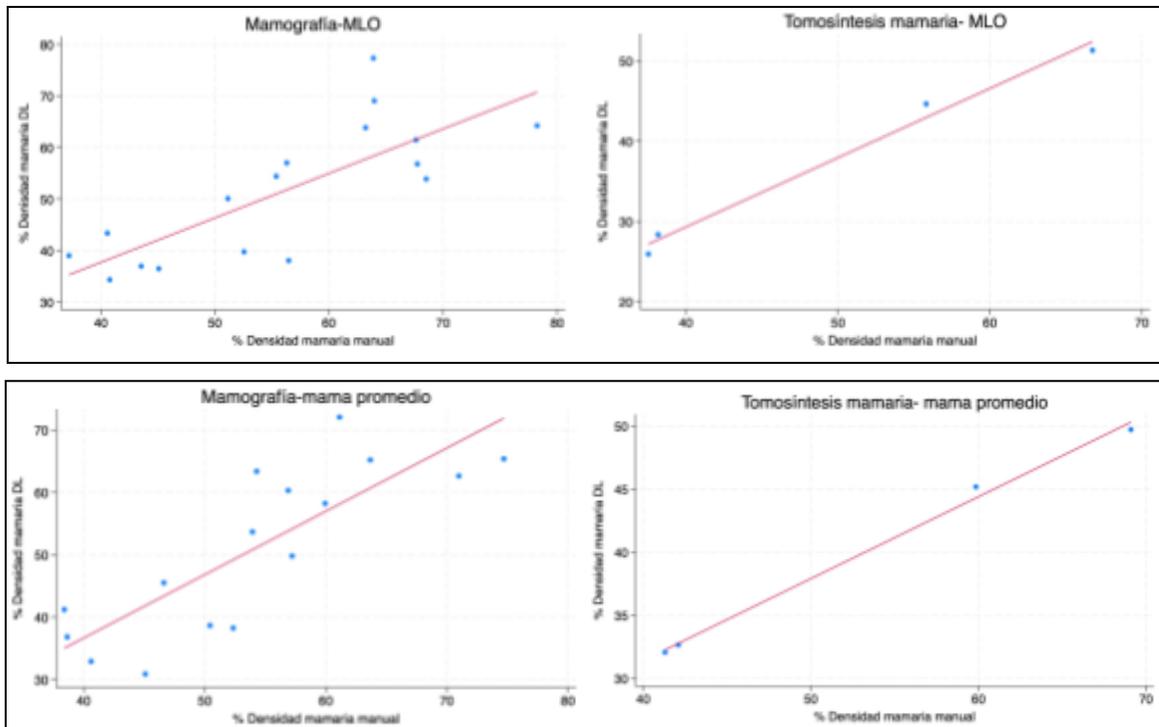


Figura 14. Gráficos de correlación de Spearman entre el porcentaje de densidad mamaria (%DM) calculado manualmente y calculado por el algoritmo de deep learning (DL) en las proyecciones CC, MLO, y promedio por mama en ambas técnicas de imagen, en el conjunto de testing. a) Mamografía. b) Tomosíntesis

Estimación del porcentaje de densidad mamaria en las imágenes de tomosíntesis mamaria y mamografía digital en las proyecciones CC y MLO.

Se utilizó el test de Shapiro Wilks para evaluar la distribución de las variables de porcentaje de densidad mamaria de tomosíntesis y mamografía en las proyecciones CC y MLO, y en ambos casos se obtuvo que no distribuyen normalmente, es por esto que se utilizaron tests estadísticos no paramétricos. En la tabla 4 y la figura 15, se visualizan los resultados de la estimación de porcentaje de densidad mamaria de las imágenes etiquetadas manualmente y las etiquetadas por el algoritmo en cada uno de los exámenes en sus proyecciones CC y MLO. Se agrega el porcentaje de densidad mamaria por mama (izquierda y derecha) considerando un promedio del porcentaje de las proyecciones CC y MLO de la mama de la paciente.

	Manual		Algoritmo	
% DM	Mamografía	Tomosíntesis	Mamografía	Tomosíntesis
CC	51.73 (41.24-61.02)	37.76 (29.07-46.17)	56.05 (46.37-62.63)	37.86 (31.02-42.2)
MLO	46.13 (33.14-51.87)	30.96 (25.8-40.66)	46.33 (39.34-56.92)	30.31 (23.99-35.89)
Promedio de CC y MLO por mama	48.86 (36.7-55.43)	34.12 (28.4-46)	52.15 (42.05-59)	34.46 (28.9-37.77)

Tabla 4. Estadísticos de resumen del porcentaje de densidad mamaria (%DM) de mamografía y tomosíntesis para cada proyección CC, MLO y Promedio por mama, tanto para etiquetado manual como etiquetado por el algoritmo. Se representa el valor de la mediana y en paréntesis el percentil 25 y el percentil 75.

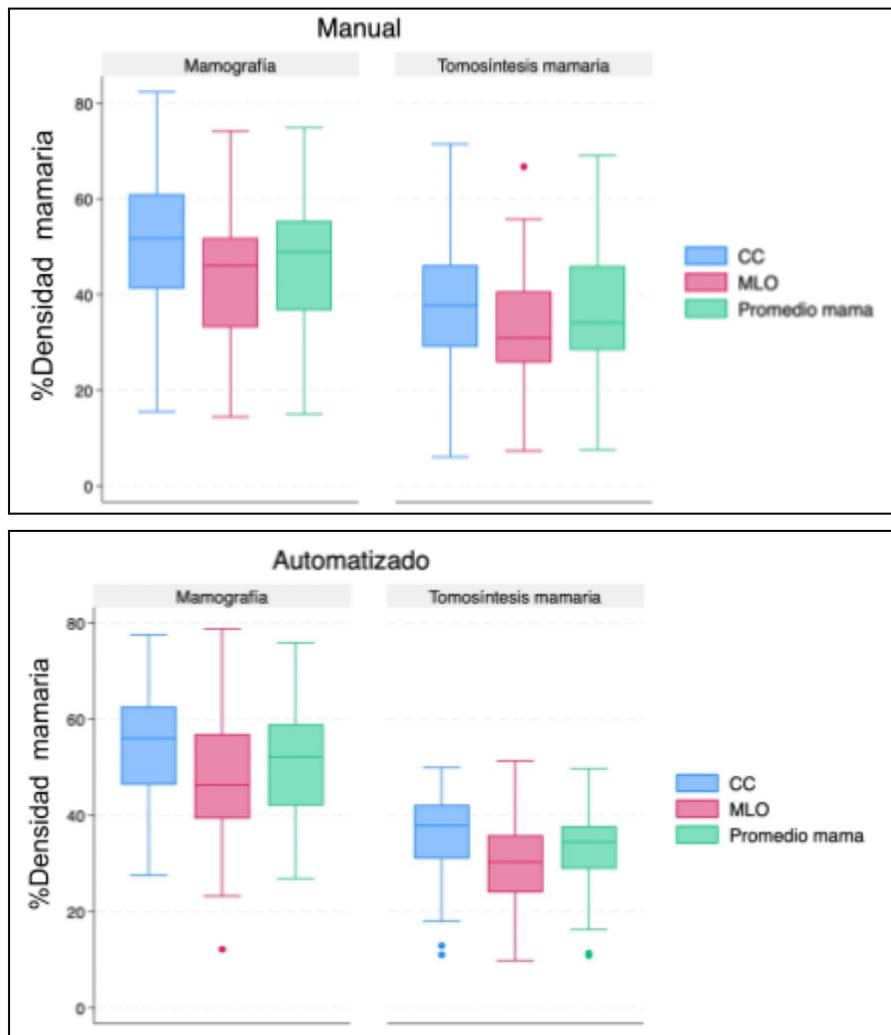


Figura 15. Gráfico de cajas para comparar el porcentaje de densidad mamaria (%DM) en ambos exámenes (mamografía y tomosíntesis). CC: proyección craneocaudal, MLO: proyección mediolateral oblicua y el promedio por mama. a) Segmentación manual b) Segmentación automatizada por el algoritmo. El segmento que divide la caja en dos partes corresponde a la mediana, el borde inferior de la caja es el percentil 25 y el borde superior es el percentil 75. Los extremos de las líneas (bigotes) corresponden a los valores mínimo y máximo mientras que los puntos fuera de las líneas son valores atípicos.

Comparación de las mediciones de porcentaje de densidad mamaria obtenidas a partir del algoritmo en las proyecciones CC y MLO de tomosíntesis y mamografía digital.

En la figura 16 se visualiza la comparación del porcentaje de densidad mamaria obtenido por el algoritmo en la técnica de mamografía y tomosíntesis mamaria para el conjunto de entrenamiento/validación. El test de U-Mann Whitney indicó que hay diferencias significativas entre el porcentaje de densidad mamaria estimada en los exámenes de mamografía y tomosíntesis en las proyecciones CC y MLO, así como también en el promedio de ellas (p-valor <0.001).

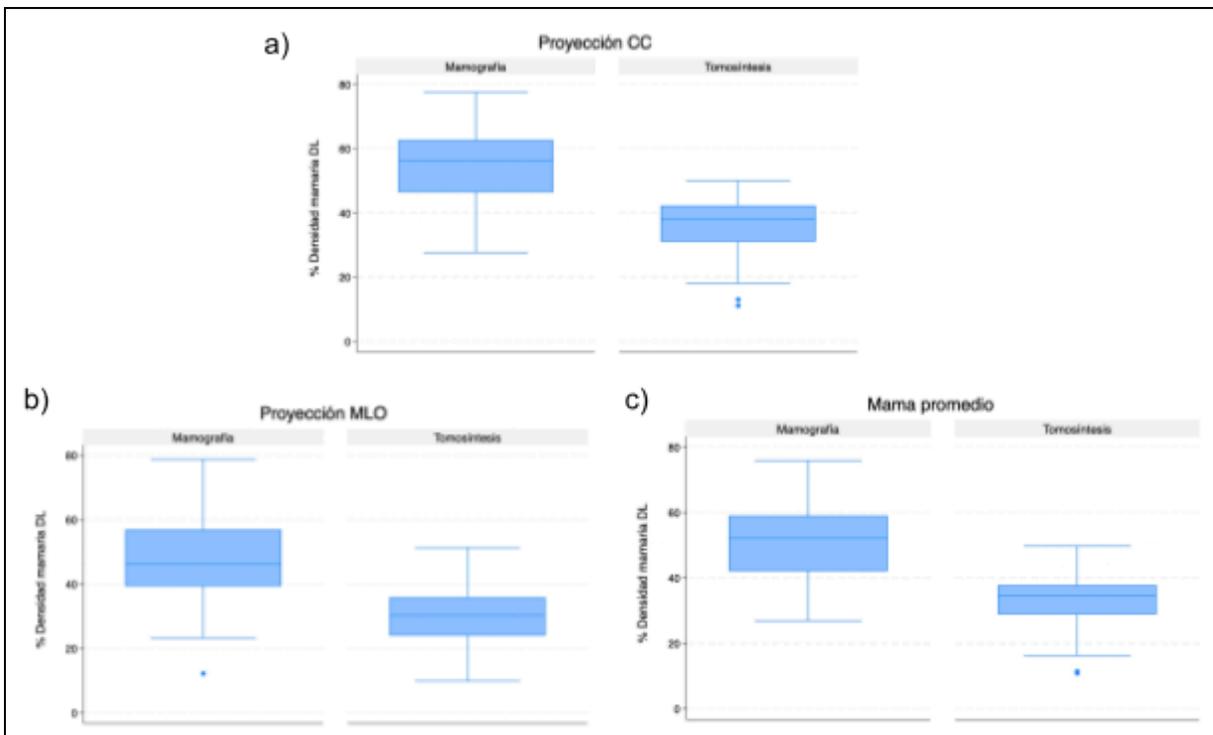


Figura 16. Gráfico de cajas que compara el porcentaje de densidad mamaria (%DM) estimado por el algoritmo de deep learning en mamografía y tomosíntesis en la proyección CC, MLO y promedio por mama. a) Comparación de %DM en la proyección CC de ambos exámenes. b) Comparación del %DM en la proyección MLO de ambos exámenes. c) Comparación del %DM en el promedio por mama de ambos exámenes.

7. Discusión

El objetivo de este estudio fue desarrollar un algoritmo de inteligencia artificial basado en Deep Learning para la estimación del porcentaje de densidad mamaria (%DM) en imágenes de tomosíntesis y mamografía digital, en las proyecciones craneocaudal (CC) y mediolateral oblicua (MLO), para posteriormente comparar sus resultados.

Respecto a la evaluación del rendimiento del algoritmo para la segmentación de densidad mamaria en los exámenes de tomosíntesis mamaria y mamografía digital, en el conjunto de entrenamiento/validación se obtuvo un alto valor Dice promedio de 0.8041 y 0.8793, respectivamente. Al igual que en el conjunto de prueba donde su valor alcanzó un 0.8157 para tomosíntesis mamaria y 0.8452 para mamografía. Kallenberg et al. obtuvieron un valor de Dice de mamografía inferior al observado en este estudio (Dice promedio de segmentación del tejido denso: 0.63 ± 19) (39). No obstante, el estudio desarrollado por Lee et al. obtuvo un Dice promedio mayor de 0.94-0.95 en tejido denso en las proyecciones CC y MLO, esto probablemente debido a su gran cantidad de iteraciones de entrenamiento, las cuales fueron del orden de 4000 a 6000 (40), diferente a las 600 realizadas en este estudio. Por otro lado, el estudio de Ahluwalia et. al. que estima la densidad mamaria en imágenes de tomosíntesis mamaria, obtuvo un valor de Dice promedio en su conjunto de testing de 0.617 un valor menor al presente estudio.

Al correlacionar el porcentaje de densidad mamaria producto del etiquetado manual y etiquetado automatizado en las proyecciones CC y MLO, y de la mama, por exámen, en el conjunto de entrenamiento/validación se obtuvo en todas ellas una asociación significativa ($p < 0.001$) y con coeficientes de correlación de la proyección CC de 0.79 para mamografía y 0.77 para tomosíntesis mamaria, en la proyección MLO de 0.68 para mamografía y 0.75 para tomosíntesis mamaria y considerando ambas proyecciones se tuvo un valor para promedio

por mama de 0.76 para mamografía y 0.83 para tomosíntesis mamaria. Al comparar estos resultados con el conjunto de testing, en el caso de mamografía los resultados fueron similares existiendo una asociación significativa entre el etiquetado manual y el automatizado. El bajo número de observaciones para el grupo de testing en tomosíntesis mamaria (n=4) no permite concluir si la asociación entre los etiquetados es verdadera o es producto del azar. En la literatura se reportan valores similares de correlación, por ejemplo, 0.70 (41) y 0.85 (39)

En la evaluación de la estimación del porcentaje de densidad mamaria (%DM) en los exámenes de tomosíntesis y mamografía, se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos ($p < 0.001$), los valores de mediana de %DM fueron mayores en mamografía que en tomosíntesis para CC, MLO y promedio de ambas proyecciones tanto en la segmentación manual como automatizada (tabla 3), refutando la hipótesis de este estudio que sugería igualdad entre los grupos. Estos resultados se condicen con Förnvik et. al y Castillo et. al quienes también obtuvieron un valor de mediana de VBD (porcentaje de densidad mamaria volumétrico) mayor en mamografía digital que en tomosíntesis (42). No obstante, se reportó lo contrario por Pertuz et al., quienes obtuvieron una mediana de VBD en mamografía menor que en tomosíntesis. Gastounioti et al. sostiene que las estimaciones de porcentaje de densidad mamaria a partir de tomosíntesis son en general más bajas que las provenientes de mamografía digital, esto debido a la menor superposición de tejidos, tanto de la piel como el tejido subcutáneo lo que resulta en una disminución de ruido anatómico en la tomosíntesis. Sin embargo, las diferencias en los valores de VBD pueden deberse inherentemente a los distintos softwares y modelos implementados para su cálculo.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra el reducido número de imágenes de tomosíntesis mamaria para el conjunto de prueba, lo que nos impide evaluar la asociación

entre el etiquetado manual y automatizado de la densidad mamaria. Por otra parte, un número mayor de iteraciones de entrenamiento podría haber mejorado el desempeño del algoritmo (aumentando el Dice promedio), sin embargo, esto no fue posible por la capacidad limitada del procesador del computador utilizado. De la misma manera, complejizar y/o sofisticar la red U-Net podría también haber mejorado su rendimiento.

Aunque el algoritmo tuvo un buen desempeño en la detección del tejido fibroglandular, en algunos casos no fue capaz de distinguir el tejido mamario del músculo pectoral en las proyecciones MLO tanto de mamografía como de tomosíntesis, esto debido a la similitud de sus densidades, lo que se reflejó en un coeficiente de correlación mayor en las proyecciones de mamografía CC ($r = 0.79$) que en la proyección de mamografía MLO ($r = 0.68$). Por esta razón, se considera que la proyección CC es la mejor proyección para realizar la estimación de densidad mamaria con Deep learning. Por otro lado, en los cortes iniciales y finales del examen de tomosíntesis las imágenes son menos nítidas, lo que complejizó en ellos la segmentación predictiva del algoritmo de forma más precisa, es por esto que se pudo haber sobreestimado el tejido fibroglandular en estas imágenes. Como los exámenes de tomosíntesis y mamografía digital seleccionados en este estudio no pertenecían a la misma paciente no fue posible correlacionar los resultados del algoritmo en la estimación de un porcentaje de densidad mamaria en mamografía digital con los de tomosíntesis mamaria.

8. Conclusiones

En el presente estudio se desarrolló un algoritmo de Deep learning capaz de estimar densidad mamaria en exámenes de mamografía digital y tomosíntesis mamaria. Si bien su desempeño fue óptimo tanto en las proyecciones CC como MLO, se observó que en algunos casos en la proyección MLO el algoritmo incluyó como tejido fibroglandular el músculo pectoral, es por ello que se recomienda utilizar la proyección CC para la estimación del porcentaje de densidad mamaria. Además, es necesario validar los resultados del algoritmo con imágenes de resonancia magnética mamaria, que es el gold estándar para la identificación de tejido fibroglandular de la mama.

Este estudio continuará en una segunda fase donde se realizarán mejoras al algoritmo de Deep learning, se evaluará su desempeño con exámenes de mamografía, tomosíntesis mamaria y resonancia magnética de mama de una misma paciente.

Los métodos asistidos por ordenador que incorporan algoritmos de Deep Learning permiten un acercamiento más fidedigno a la estimación de la densidad mamaria, lo que permitiría establecer una nueva forma de estandarizar estas mediciones, logrando disminuir el grado de subjetividad y dependencia del operador que tienen los métodos cualitativos mayormente usados en la actualidad. Esto último será de gran utilidad para implementar modelos de evaluación del riesgo de cáncer de mama y establecer protocolos personalizados para cada paciente.

9. Referencias bibliográficas

1. Cancer Today. Global Cancer Observatory [Internet]. Cancer today; [consultado el 18 de noviembre de 2022].
2. Paulina Neira V. Densidad mamaria y riesgo de cáncer mamario. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. Enero de 2013 [consultado el 18 de noviembre de 2022];24(1):122-30. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70137-8](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70137-8)
3. Advani SM, Zhu W, Demb J, Sprague BL, Onega T, Henderson LM, Buist DS, Zhang D, Schousboe JT, Walter LC, Kerlikowske K, Miglioretti DL, Braithwaite D, Sprague BL, Onega T, Henderson LM, Buist DS, Kerlikowske K, Miglioretti DL, Zhu W. Association of Breast Density With Breast Cancer Risk Among Women Aged 65 Years or Older by Age Group and Body Mass Index. JAMA Network Open [Internet]. 26 de agosto de 2021 [consultado el 18 de noviembre de 2022];4(8):e2122810. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.22810>
4. FDA. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. FDA Updates Mammography Regulations to Require Reporting of Breast Density Information and Enhance Facility Oversight; 9 de marzo de 2023 [consultado el 28 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-updates-mammography-regulations-require-reporting-breast-density-information-and-enhance>
5. Elizalde Pérez A. tomosíntesis mamaria: bases físicas, indicaciones y resultados. Revista de Senología y Patología Mamaria [Internet]. Enero de 2015 [consultado el 18 de noviembre de 2022];28(1):39-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.senol.2014.10.004>
6. Diekmann F, Meyer H, Diekmann S, Puong S, Muller S, Bick U, Rogalla P. Thick Slices from Tomosynthesis Data Sets: Phantom Study for the Evaluation of Different Algorithms. J Digit Imaging [Internet]. 23 de octubre de 2007 [consultado el 21 de diciembre de 2023];22(5):519-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10278-007-9075-y>
7. Rocha García AM, Mera Fernández D. tomosíntesis de la mama: estado actual. Radiología [Internet]. Julio de 2019 [consultado el 18 de noviembre de 2022];61(4):274-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2019.01.002>
8. Coursera. Coursera [Internet]. Deep Learning vs. Machine Learning: Beginners Guide; 11 de agosto de 2022 [consultado el 18 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.coursera.org/articles/ai-vs-deep-learning-vs-machine-learning-beginners-guide>
9. Sidey-Gibbons JA, Sidey-Gibbons CJ. Machine learning in medicine: a practical introduction. BMC Medical Research Methodology [Internet]. 19 de marzo de 2019 [consultado el 18 de noviembre de 2022];19(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0681-4>

10. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation* [Internet]. 17 de noviembre de 2015 [consultado el 18 de noviembre de 2022];132(20):1920-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.001593>
11. Cuocolo R, Cipullo MB, Stanzione A, Ugga L, Romeo V, Radice L, Brunetti A, Imbriaco M. Machine learning applications in prostate cancer magnetic resonance imaging. *European Radiology Experimental* [Internet]. 7 de agosto de 2019 [consultado el 18 de noviembre de 2022];3(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s41747-019-0109-2>
12. Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine Learning for Medical Imaging. *RadioGraphics* [Internet]. Marzo de 2017 [consultado el 18 de noviembre de 2022];37(2):505-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/g.2017160130>
13. Choy G, Khalilzadeh O, Michalski M, Do S, Samir AE, Pinykh OS, Geis JR, Pandharipande PV, Brink JA, Dreyer KJ. Current Applications and Future Impact of Machine Learning in Radiology [Internet]. Junio de 2018. [consultado el 18 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29944078/>.
14. Es-hagi Sardroud SJ. Impact of Training Deep Vocabulary Learning Strategies on Vocabulary Retention of Iranian EFL Learners. *Int J Appl Linguistics Amp Engl Lit* [Internet]. 1 de mayo de 2013 [consultado el 21 de diciembre de 2023];2(3):75-82. Disponible en: <https://doi.org/10.7575/aiac.ijalel.v.2n.3p.75>
15. Termine A, Fabrizio C, Caltagirone C, Petrosini L, Degeneration Neuroimaging Initiative OB. A Reproducible Deep-Learning-Based Computer-Aided Diagnosis Tool for Frontotemporal Dementia Using MONAI and Clinica Frameworks. *Life* [Internet]. 23 de junio de 2022 [consultado el 21 de diciembre de 2023];12(7):947. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/life12070947>
16. Abadía C. Detección de tumores en imágenes médicas mediante transformers [Internet]. Julio de 2023. [consultado el 21 de diciembre de 2023];30(9):1323-41. Disponible en: https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/136368/1/Deteccion_de_tumores_en_imagenes_medicas_mediante_tra_Abadia_Cutillas_Carlos.pdf.
17. Gomila JG. Frogames [Internet]. Redes Neuronales Convolucionales, la Guía Definitiva; 28 de enero de 2020 [consultado el 19 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://cursos.frogamesformacion.com/pages/blog/la-guia-definitiva-de-las-redes-neuronales-convolucionales>
18. IBM in Deutschland, Österreich und der Schweiz | IBM [Internet]. ¿Qué es el sobreajuste? | IBM; [consultado el 19 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ibm.com/mx-es/topics/overfitting>
19. Astley SM, Harkness EF, Sergeant JC, Warwick J, Stavrinou P, Warren R, Wilson M, Beetles U, Gadde S, Lim Y, Jain A, Bundred S, Barr N, Reece V, Brentnall AR, Cuzick J, Howell T, Evans DG. A comparison of five methods of measuring mammographic density: a case-control study. *Breast Cancer Research* [Internet]. 5 de febrero de 2018

[consultado el 18 de noviembre de 2022];20(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0932-z>

20. Hernández A, Miranda DA, Pertuz S. Algorithms and methods for computerized analysis of mammography images in breast cancer risk assessment. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* [Internet]. Noviembre de 2021 [consultado el 18 de noviembre de 2022];212:106443. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106443>
21. Gastounioti A, Pantalone L, Scott CG, Cohen EA, Wu FF, Winham SJ, Jensen MR, Maidment AD, Vachon CM, Conant EF, Kontos D. Fully Automated Volumetric Breast Density Estimation from Digital Breast Tomosynthesis. *Radiology* [Internet]. 14 de septiembre de 2021 [consultado el 18 de noviembre de 2022];210:190. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210190>
22. Gastounioti A, Kasi CD, Scott CG, Brandt KR, Jensen MR, Hruska CB, Wu FF, Norman AD, Conant EF, Winham SJ, Kerlikowske K, Kontos D, Vachon CM. Evaluation of LIBRA Software for Fully Automated Mammographic Density Assessment in Breast Cancer Risk Prediction. *Radiology* [Internet]. Julio de 2020 [consultado el 18 de noviembre de 2022];296(1):24-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192509>
23. Llobet R, Pollán M, Antón J, Miranda-García J, Casals M, Martínez I, Ruiz-Perales F, Pérez-Gómez B, Salas-Trejo D, Pérez-Cortés JC. Semi-automated and fully automated mammographic density measurement and breast cancer risk prediction. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* [Internet]. Septiembre de 2014 [consultado el 27 de noviembre de 2022];116(2):105-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.01.021>
24. Pertuz S, McDonald ES, Weinstein SP, Conant EF, Kontos D. Fully Automated Quantitative Estimation of Volumetric Breast Density from Digital Breast Tomosynthesis Images: Preliminary Results and Comparison with Digital Mammography and MR Imaging. *Radiology* [Internet]. Abril de 2016 [consultado el 18 de noviembre de 2022];279(1):65-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150277>
25. Keller BM, Nathan DL, Wang Y, Zheng Y, Gee JC, Conant EF, Kontos D. Estimation of breast percent density in raw and processed full field digital mammography images via adaptive fuzzy c-means clustering and support vector machine segmentation. *Med Phys* [Internet]. 25 de julio de 2012 [consultado el 21 de diciembre de 2023];39(8):4903-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1118/1.4736530>
26. Ahluwalia VS, Mankowski W, Pati S, Bakas S, Brooks AD, Vachon CM, Conant EF, Gastounioti A, Kontos D. Artificial-intelligence-driven volumetric breast density estimation with digital breast tomosynthesis in a racially diverse screening cohort. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de junio de 2022 [consultado el 28 de diciembre de 2023];40(16_suppl):e13538-e13538. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e13538
27. Förnvik D, Förnvik H, Fieselmann A, Lång K, Sartor H. Comparison between software volumetric breast density estimates in breast tomosynthesis and digital mammography

images in a large public screening cohort. Eur Radiol [Internet]. 25 de junio de 2018 [consultado el 21 de diciembre de 2023];29(1):330-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5582-0>

28. Suleiman ME, Brennan PC, Ekpo E, Kench P, McEntee MF. Integrating mammographic breast density in glandular dose calculation. The British Journal of Radiology [Internet]. 13 de febrero de 2018 [consultado el 18 de noviembre de 2022];20180032. Disponible en: <https://doi.org/10.1259/bjr.20180032>
29. Buda, M., Saha, A., Walsh, R., Ghate, S., Li, N., Swiecicki, A., Lo, J. Y., Yang, J., & Mazurowski, M. (2020). Breast Cancer Screening – Digital Breast Tomosynthesis (Breast-Cancer-Screening-DBT) [Data set]. The Cancer Imaging Archive. <https://doi.org/10.7937/E4WTeCD02>
30. Cui, Chunyan; Li Li; Cai, Hongmin; Fan, Zhihao; Zhang, Ling; Dan, Tingting; Li, Jiao; Wang, Jinghua. (2021) The Chinese Mammography Database (CMMD): An online mammography database with biopsy confirmed types for machine diagnosis of breast. The Cancer Imaging Archive. DOI: <https://doi.org/10.7937/tcia.eqde-4b16>
31. Termine A, Fabrizio C, Caltagirone C, Petrosini L, Degeneration Neuroimaging Initiative OB. A Reproducible Deep-Learning-Based Computer-Aided Diagnosis Tool for Frontotemporal Dementia Using MONAI and Clinica Frameworks. Life [Internet]. 23 de junio de 2022 [consultado el 21 de diciembre de 2023];12(7):947. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/life12070947>
32. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, Bauer C, Jennings D, Fennessy F, Sonka M, Buatti J, Aylward S, Miller JV, Pieper S, Kikinis R. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. Magn Reson Imaging [Internet]. Noviembre de 2012 [consultado el 21 de diciembre de 2023];30(9):1323-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001>
33. Gonzalo Domínguez M, Hernández Rodríguez MC, Juanes Méndez JA, Chaviano Grajera J, Higuero Hernando S, Blanco Hernández R. Segmentación con Software Libre 3D Slicer del espacio subaracnoideo para la representación tridimensional en estudios morfométricos y volumétricos. seram [Internet]. 22 de noviembre de 2018 [citado 21 de diciembre de 2023];. Disponible en: <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/304>
34. O'Sullivan C. Medium [Internet]. U-Net Explained: Understanding its Image Segmentation Architecture; 8 de marzo de 2023 [consultado el 19 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://towardsdatascience.com/u-net-explained-understanding-its-image-segmentation-architecture-56e4842e313a>
35. Harmonay V. Refurbished Radiology Equipment & Medical Imaging Blog [Internet]. Three GE Digital Senographe Mammography Systems Compared; 11 de octubre de 2016 [consultado el 19 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://info.atlantisworldwide.com/blog/3-ge-mammography-compared#:~:text=Let's%20move%20on%20to%20the%20GE%20Senographe%20DS%20Mammography%20System&text=Basics%20include>

36. Hologic. Infrastructure BC [Internet]. Selenia Dimensions with AWS 5000; 2010 [consultado el 28 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://infrastructurebc.com/files-4/project-prhpct-schedules/Appendix_2E_Attachment_2/3021_Mammography_Hologic_Dimensions_5000.pdf
37. Carass A, Roy S, Gherman A, Reinhold JC, Jesson A, Arbel T, Maier O, Handels H, Ghafoorian M, Platel B, Birenbaum A, Greenspan H, Pham DL, Crainiceanu CM, Calabresi PA, Prince JL, Roncal WR, Shinohara RT, Oguz I. Evaluating White Matter Lesion Segmentations with Refined Sørensen-Dice Analysis. *Sci Rep* [Internet]. 19 de mayo de 2020 [consultado el 28 de diciembre de 2023];10(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64803-w>
38. MONAI. Project MONAI [Internet]. Loss functions — MONAI 1.3.0 Documentation; [consultado el 28 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://docs.monai.io/en/stable/losses.html>
39. Kallenberg M, Petersen K, Nielsen M, Ng AY, Diao P, Igel C, Vachon CM, Holland K, Winkel RR, Karssemeijer N, Lillholm M. Unsupervised Deep Learning Applied to Breast Density Segmentation and Mammographic Risk Scoring. *IEEE Trans Med Imaging* [Internet]. Mayo de 2016 [consultado el 28 de diciembre de 2023];35(5):1322-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1109/tmi.2016.2532122>
40. Lee J, Nishikawa RM. Automated mammographic breast density estimation using a fully convolutional network. *Med Phys* [Internet]. 19 de febrero de 2018 [consultado el 28 de diciembre de 2023];45(3):1178-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mp.12763>
41. Heine JJ, Carston MJ, Scott CG, Brandt KR, Wu FF, Pankratz VS, Sellers TA, Vachon CM. An Automated Approach for Estimation of Breast Density. *Cancer Epidemiology Biomark Amp Prev* [Internet]. Noviembre de 2008 [consultado el 29 de diciembre de 2023];17(11):3090-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-08-0170>
42. Castillo-García M, Chevalier M, Garayoa J, Rodríguez-Ruiz A, García-Pinto D, Valverde J. Automated Breast Density Computation in Digital Mammography and Digital Breast Tomosynthesis. *Acad Radiol* [Internet]. Julio de 2017 [consultado el 28 de diciembre de 2023];24(7):802-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2017.01.011>

10. Anexos

ANEXO 1: GUÍA DE USO 3D SLICER: SEGMENTACIÓN

Como se mencionó anteriormente, el programa 3D-Slicer brinda múltiples herramientas aplicables a imágenes médicas, que resulta de gran utilidad en la segmentación de tomosíntesis y mamografías digitales para su posterior análisis mediante inteligencia artificial.

Modo de uso:

- En primer lugar, instalar 3D Slicer, que está disponible de forma gratuita en el siguiente link tanto para Windows, MacOs y Linux: <https://download.slicer.org/>
- En caso de descargar imágenes de la base de datos The Cancer Imaging Archive, se debe descargar NBIA Data Retriever, para poder convertir el formato de las imágenes y poder cargarlas en 3D slicer, disponible en el siguiente link: <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/NBIA/Downloading+TCIA+Images#DownloadingTCIAImages-DownloadingtheNBIADataRetriever>
- En el caso de disponer de imágenes en formato DICOM, PNG, NRRD, OBJ y STL, estas podrán ser cargadas directamente al programa. En la barra superior, se encuentra el módulo “Welcome to Slicer”, en el cual se selecciona “Add Data”, y en la opción “Choose Directory to Add” se podrá elegir las imágenes a cargar.

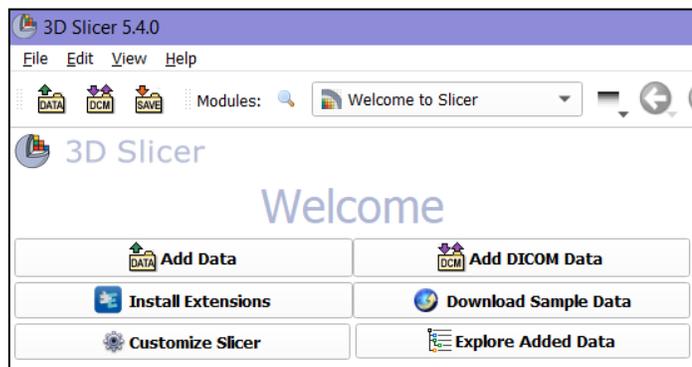


Imagen 1. Módulo Welcome to Slicer.

- Una vez cargada la imagen, en el módulo “Data”, se tiene la escena que muestra la lista de las imágenes originales (las cuales para conveniencia de las investigadoras, se nombraron como “CCI, MLOI, CCD y MLOD”) y también contiene el historial de todas las modificaciones que se harán en la imagen.

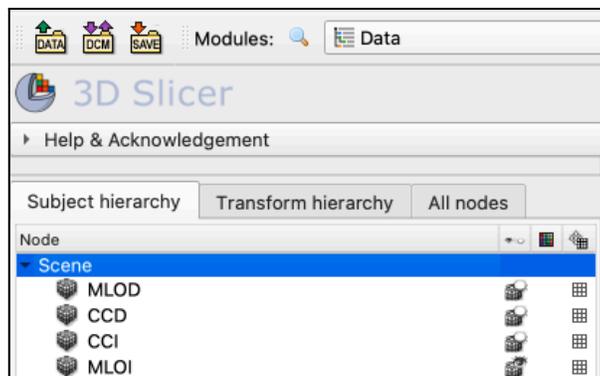


Imagen 2. Módulo Data, presenta la escena con las proyecciones cargadas.

- Para comenzar la segmentación, en la barra superior se selecciona el módulo “Segment editor”. En la opción “Segmentation” se podrá asignar un nombre a la segmentación que se hará y en “Source volume” se selecciona la proyección que se analizará.



Imagen 3. Módulo Segment editor.

- El módulo de segmentación entrega una serie de herramientas que se visualizan en la barra a la izquierda de la imagen que se presenta a continuación.

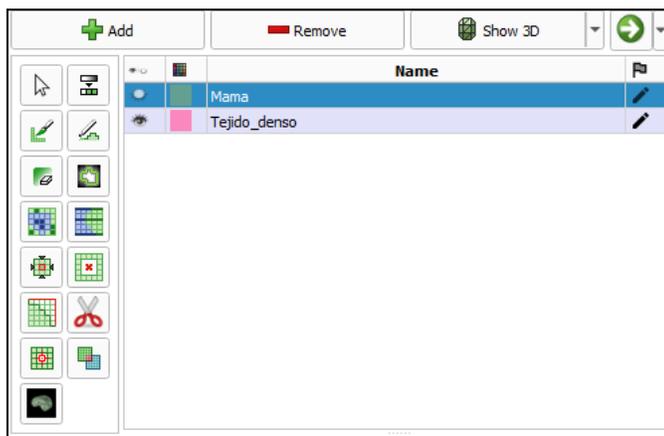


Imagen 4. Herramientas en el módulo Segment editor.

- En primer lugar con la herramienta “Threshold” se definió todo lo que corresponde a la mama en las imágenes CC y MLO, en las proyecciones MLO hay que considerar dejar fuera el músculo pectoral mayor de la paciente, para lo cual se puede usar la herramienta “Scissors” puesto que permite remover la estructura de todos los cortes (en el caso de la tomosíntesis) o bien de la proyección visualizada (mamografía).

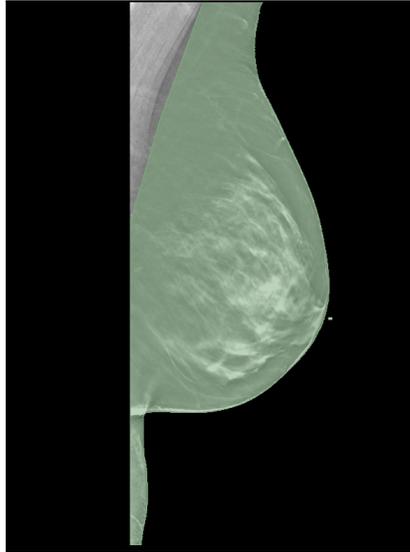


Imagen 5. Proyección MLOI junto a la segmentación de mama.

La herramienta “Threshold” permite seleccionar un rango de umbral, es decir, una intensidad en la mama que quedará completamente segmentada, a la cual en este paso se le asignó el color verde.

- Luego con la opción “Draw” o “Paint”, y junto con la tablet de dibujo, se marca todo lo que corresponde a tejido fibroglandular en la mama de la paciente, para esto es de utilidad ajustar el brillo y contraste de la imagen. Cabe mencionar que al momento de utilizar cualquiera de las dos herramientas (Draw o Paint), en el apartado “Modify other segments” se debe seleccionar la opción “Allow overlap”, para que de esta forma no se sustraiga el tejido fibroglandular de la segmentación de la mama.

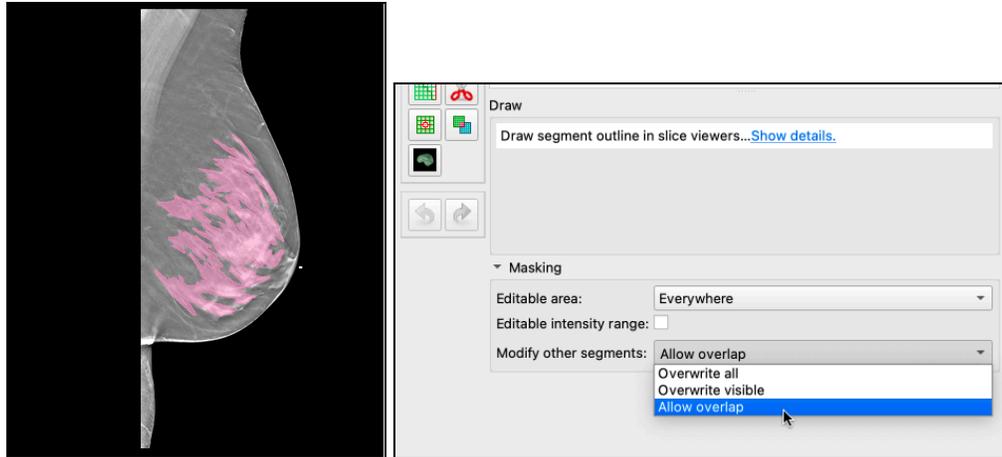


Imagen 6. Visualización de la opción Allow overlap.

- En el caso de las tomosíntesis, por su gran cantidad de cortes y a modo de optimizar el tiempo, se utilizó la herramienta “Fill between slices”, que permite rellenar entre cortes mediante interpolación.

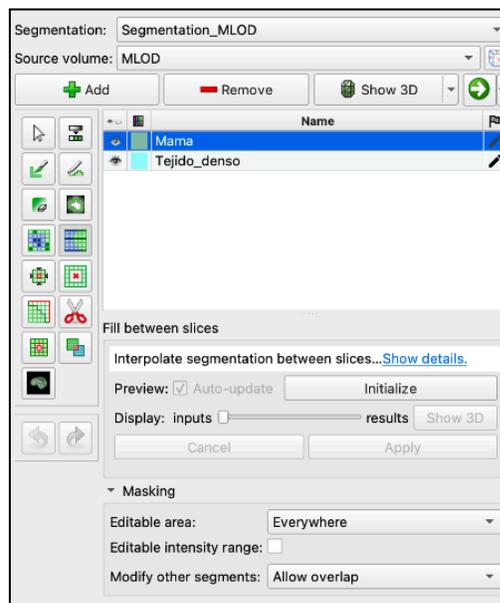


Imagen 7. Herramienta Fill between slices.

- A continuación se muestra la escena final con los nombres que se les otorgó a cada una de las segmentaciones realizadas a las proyecciones. A cada una se le realizó una segmentación de “Mama” y una segmentación de “Tejido_denso”. El ícono de ojo, permite ocultar o mostrar un elemento de la vista general.

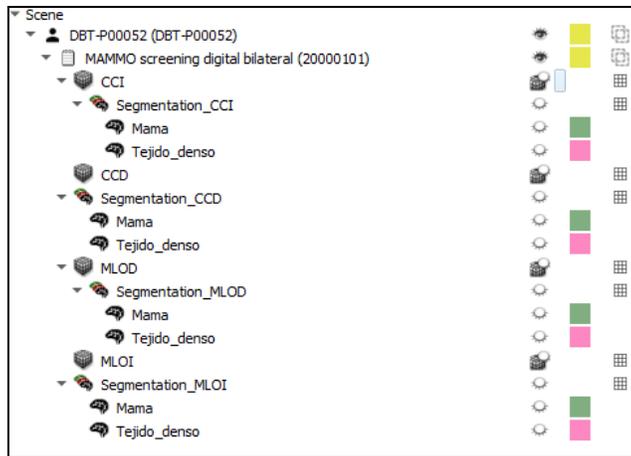


Imagen 8. Se visualiza la escena junto a las segmentaciones realizadas a cada volumen.

- Para guardar la escena, en la barra superior, seleccionar la opción “Save”, y presionar el ícono de “regalo” para comprimirla en formato .mrb.

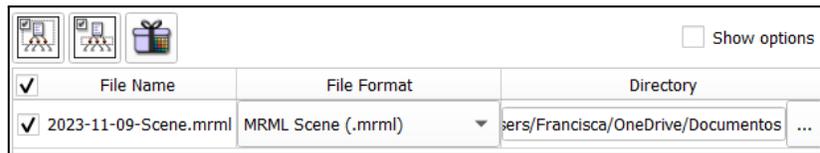


Imagen 9. Barra de guardado de la escena.

ANEXO 2: Script de Slicer Jupyter para conversión de imágenes en formato .mrb a formato NIFTI

```
from os import listdir
from os.path import isfile, join
import JupyterNotebooksLib as slicernb

root = './Mamografias/'
save_path = root

filenames = listdir(root)

for file in filenames:      # Files are .mrb
    name = file.split('.')[0]
    if(file.find(".mrb") == -1):
        continue
    scene = slicer.util.loadScene(root+file)

    node = slicer.mrmlScene.GetNodeByID('vtkMRMLSegmentationNode1')
    volume = slicer.mrmlScene.GetNodeByID('vtkMRMLScalarVolumeNode1')

    labelmapVolumeNode = slicer.mrmlScene.AddNewNodeByClass('vtkMRMLLabelMapVolumeNode')

    segmentIds = vtk.vtkStringArray()
    segmentIds2 = vtk.vtkStringArray()

    for segmentIndex in range(node.GetSegmentation().GetNumberOfSegments()):
        # Set active segment
        segmentID = node.GetSegmentation().GetNthSegmentID(segmentIndex)
        if(node.GetSegmentation().GetSegment(segmentID).GetName().lower() == "mama"):
            segmentIds.InsertNextValue(segmentID)
        else:
            segmentIds2.InsertNextValue(segmentID)

    # Save segmentation 1 (Mama)
    slicer.vtkSlicerSegmentationsModuleLogic.ExportSegmentsToLabelmapNode(node, segmentIds,
labelmapVolumeNode, volume)

    outputfile_seg1 = save_path+name+"_label1.nii.gz"

    myStorageNode_seg1 = labelmapVolumeNode.CreateDefaultStorageNode()
    myStorageNode_seg1.SetFileName(outputfile_seg1)
    myStorageNode_seg1.WriteData(labelmapVolumeNode)

    # Save segmentation 2 (Tejido Fibroglandular)
    slicer.vtkSlicerSegmentationsModuleLogic.ExportSegmentsToLabelmapNode(node, segmentIds2,
labelmapVolumeNode, volume)

    outputfile_seg2 = save_path+name+"_label2.nii.gz"

    myStorageNode_seg2 = labelmapVolumeNode.CreateDefaultStorageNode()
    myStorageNode_seg2.SetFileName(outputfile_seg2)
    myStorageNode_seg2.WriteData(labelmapVolumeNode)

    # Save original imaging volume
    outputfile_vol = save_path+name+"_imaging.nii.gz"
    myStorageNode_vol = volume.CreateDefaultStorageNode()
    myStorageNode_vol.SetFileName(outputfile_vol)
    myStorageNode_vol.WriteData(volume)
    slicer.mrmlScene.Clear(0)
```

ANEXO 3: Script de MONAI para el proceso de entrenamiento/validación del algoritmo

```
!python -c "import monai" || pip install -q "monai-weekly[gdown, nibabel, tqdm, ignite]"
!python -c "import matplotlib" || pip install -q matplotlib
%matplotlib inline

from monai.utils import first, set_determinism
from monai.transforms import (
    AsDiscrete,
    AsDiscreted,
    EnsureChannelFirstd,
    Compose,
    CropForegroundd,
    LoadImaged,
    Orientationd,
    RandCropByPosNegLabeld,
    SaveImaged,
    ScaleIntensityRanged,
    Spacingd,
    Invertd,
    RandFlipd,
    SqueezeDimd,
)
from monai.handlers.utils import from_engine
from monai.networks.nets import UNet, AttentionUnet
from monai.networks.layers import Norm
from monai.metrics import DiceMetric
from monai.losses import DiceLoss
from monai.inferers import sliding_window_inference
from monai.data import CacheDataset, DataLoader, Dataset, decollate_batch
from monai.config import print_config
from monai.apps import download_and_extract
import torch
import matplotlib.pyplot as plt
import tempfile
import shutil
import os
import glob

print_config()

directory = os.environ.get("MONAI_DATA_DIRECTORY")
root_dir = tempfile.mkdtemp() if directory is None else directory
print(root_dir)
from monai.data import (
    load_decathlon_datalist
)
data_dir = "DataMammo/"
split_json = "dataset_2.1.json"

datasets = data_dir + split_json
train_files = load_decathlon_datalist(datasets, True, "training")
val_files = load_decathlon_datalist(datasets, True, "validation")

images = []
segs = []
for info in train_files:
    images.append(info['image'])
    segs.append(info['label'])
print(segs)

images_val = []
segs_val = []
for info in val_files:
    images_val.append(info['image'])
    segs_val.append(info['label'])
print(images_val)

set_determinism(seed=0)

size_cube = (256, 256)
train_transforms = Compose(
    [
        LoadImaged(keys=["image", "label"], image_only=True),
        EnsureChannelFirstd(keys=["image", "label"]),
        ScaleIntensityRanged(
            keys=["image"],
```

```

        a_min=0,
        a_max=4095,
        b_min=0.0,
        b_max=1.0,
        clip=True,
    ),
    CropForegroundd(keys=["image", "label"], source_key="image"),
    RandFlipd(keys=["image", "label"], prob=1, spatial_axis=2),
    RandFlipd(keys=["image", "label"], prob=1, spatial_axis=1),
    #Orientationd(keys=["image", "label"], axcodes="RAS"),
    SqueezeDimd(keys=["image", "label"], dim=-1),
    #Spacingd(keys=["image", "label"], pixdim=(1.0, 1.0, 1.0), mode=("bilinear", "nearest")),
    RandCropByPosNegLabeld(
        keys=["image", "label"],
        label_key="label",
        spatial_size=size_cube,
        pos=1,
        neg=1,
        num_samples=10,
        image_key="image",
        image_threshold=0,
    ),
    # user can also add other random transforms
    # RandAffined(
    #     keys=["image", "label"],
    #     mode=('bilinear', 'nearest'),
    #     prob=1.0, spatial_size=(96, 96, 96),
    #     rotate_range=(0, 0, np.pi/15),
    #     scale_range=(0.1, 0.1, 0.1)),
    ]
)
val_transforms = Compose(
    [
        LoadImaged(keys=["image", "label"]),
        EnsureChannelFirstd(keys=["image", "label"]),
        ScaleIntensityRanged(
            keys=["image"],
            a_min=0,
            a_max=4095,
            b_min=0.0,
            b_max=1.0,
            clip=True,
        ),
        CropForegroundd(keys=["image", "label"], source_key="image"),
        RandFlipd(keys=["image", "label"], prob=1, spatial_axis=2),
        RandFlipd(keys=["image", "label"], prob=1, spatial_axis=1),
        SqueezeDimd(keys=["image", "label"], dim=-1),
        # RandCropByPosNegLabeld(
        #     keys=["image", "label"],
        #     label_key="label",
        #     spatial_size=size_cube,
        #     pos=1,
        #     neg=1,
        #     num_samples=4,
        #     image_key="image",
        #     image_threshold=0,
        # ),
        #Orientationd(keys=["image", "label"], axcodes="RAS"),
        #Spacingd(keys=["image", "label"], pixdim=(1.0, 1.0, 1.0), mode=("bilinear", "nearest")),
    ]
)

check_ds = Dataset(data=val_files, transform=val_transforms)
#check_ds = Dataset(data=train_files, transform=train_transforms)
check_loader = DataLoader(check_ds, batch_size=1)
#check_data = first(check_loader)
i = 0
for check_data in check_loader:
    image, label = (check_data["image"][0][0], check_data["label"][0][0])
    print(f"image shape: {image.shape}, label shape: {label.shape} "+train_files[i]["image"])
    # plot the slice[:, :, 80]
    plt.figure("check", (12, 6))
    plt.subplot(1, 2, 1)
    plt.title("image")
    plt.imshow(image[:, :, 80], cmap="gray")
    plt.subplot(1, 2, 2)
    plt.title("label")
    plt.imshow(label[:, :, 80], cmap="gray")

```

```

plt.show()
i += 1

train_ds = Dataset(data=train_files, transform=train_transforms)
# use batch_size=2 to load images and use RandCropByPosNegLabeld
# to generate 2 x 4 images for network training
train_loader = DataLoader(train_ds, batch_size=2, shuffle=True, num_workers=6)

val_ds = Dataset(data=val_files, transform=val_transforms)
val_loader = DataLoader(val_ds, batch_size=1, num_workers=4)

# standard PyTorch program style: create UNet, DiceLoss and Adam optimizer
device = torch.device("cuda:0")
model = UNet(
    spatial_dims=2,
    in_channels=1,
    out_channels=2,
    channels=(16, 32, 64, 128, 256, 512),
    strides=(2, 2, 2, 2, 2),
    kernel_size=3, up_kernel_size=7, act="SOFTMAX",
    num_res_units=2,
    norm=Norm.BATCH,
).to(device)
# model = AttentionUnet(
#     spatial_dims=2,
#     in_channels=1,
#     out_channels=2,
#     channels=(16, 32, 64, 128, 256, 512),
#     strides=(2, 2, 2),
#     kernel_size=3, up_kernel_size=7, #act="SOFTMAX",
#     #num_res_units=2,
#     #norm=Norm.BATCH,
# ).to(device)
loss_function = DiceLoss(to_onehot_y=True, softmax=True)
optimizer = torch.optim.Adam(model.parameters(), 1e-4)
dice_metric = DiceMetric(include_background=False, reduction="mean")

import gc
gc.collect()
torch.cuda.empty_cache()

max_epochs = 600
val_interval = 1
best_metric = -1
best_metric_epoch = -1
epoch_loss_values = []
metric_values = []
post_pred = Compose([AsDiscrete(argmax=True, to_onehot=1)])
post_label = Compose([AsDiscrete(to_onehot=1)])

for epoch in range(max_epochs):
    print("." * 10)
    print(f"epoch {epoch + 1}/{max_epochs}")
    model.train()
    epoch_loss = 0
    step = 0
    for batch_data in train_loader:
        step += 1
        inputs, labels = (
            batch_data["image"].to(device),
            batch_data["label"].to(device),
        )
        optimizer.zero_grad()
        outputs = model(inputs)
        loss = loss_function(outputs, labels)
        loss.backward()
        optimizer.step()
        epoch_loss += loss.item()
        print(f"{step}/{len(train_ds) // train_loader.batch_size}, " f"train_loss: {loss.item():.4f}")
    epoch_loss /= step
    epoch_loss_values.append(epoch_loss)
    print(f"epoch {epoch + 1} average loss: {epoch_loss:.4f}")
    torch.cuda.empty_cache()
    print(torch.cuda.mem_get_info())

    if (epoch + 1) % val_interval == 0:
        device2 = torch.device("cpu")
        model2 = model.cpu()

```

```

model2.eval()
with torch.no_grad():
    for val_data in val_loader:
        val_inputs, val_labels = (
            val_data["image"].to(device2),
            val_data["label"].to(device2),
        )
        roi_size = size_cube
        sw_batch_size = 1
        val_outputs = sliding_window_inference(val_inputs, roi_size, sw_batch_size, model2)
        val_outputs = [post_pred(i) for i in decollate_batch(val_outputs)]
        val_labels = [post_label(i) for i in decollate_batch(val_labels)]
        print(val_outputs)
        # compute metric for current iteration
        dice_metric(y_pred=val_outputs, y=val_labels)

    # aggregate the final mean dice result
    metric = dice_metric.aggregate().item()
    # reset the status for next validation round
    dice_metric.reset()

    metric_values.append(metric)
    if metric >= best_metric:
        best_metric = metric
        best_metric_epoch = epoch + 1
        torch.save(model.state_dict(), os.path.join(root_dir, "best_metric_model.pth"))
        print("saved new best metric model")
    print(
        f"current epoch: {epoch + 1} current mean dice: {metric:.5f}"
        f"\nbest mean dice: {best_metric:.5f} "
        f"at epoch: {best_metric_epoch}"
    )
model.to(device)

```

ANEXO 4: Script de MONAI para estimación de porcentaje de densidad mamaria en tomosíntesis

```
import numpy as np
from PIL import Image
def calcular_volumen(imagen, tamaño_voxel):
    volumen = 0
    # Calculo de volumen de tejido (número total de voxels (píxeles en este caso))
    num_voxels = np.sum(imagen > 0)
    volumen_tejido = num_voxels * tamaño_voxel
    return volumen_tejido

# imagen_tejido=etiqueta de tejido fibroglandular en numpy
# imagen_mama= etiqueta de la mama completa en numpy
# tamaño_voxel=tamaño de voxel volumetrico / tamaño del voxel de un eje
def calcular_porcentaje(imagen_tejido, imagen_mama, tamaño_voxel):
    area = 0
    # And entre tejido y mama -> tejido solo dentro de la mama
    #imagen_tejido_en_mama = np.logical_and(imagen_tejido,imagen_mama)
    imagen_tejido_en_mama = imagen_tejido
    # Calculo de volumen de tejido (número total de voxels (píxeles en este caso))
    volumen_tejido= calcular_volumen(imagen_tejido_en_mama, tamaño_voxel)
    print(volumen_tejido)

    # Calculo de volumen de mama (número total de voxels (píxeles en este caso))
    volumen_mama= calcular_volumen(imagen_mama, tamaño_voxel)
    print(volumen_mama)
    # Calcular porcentaje
    porcentaje= volumen_tejido/volumen_mama
    # Retornar porcentaje
    return porcentaje, volumen_tejido, volumen_mama

check_ds = Dataset(data=val_files, transform=val_transforms)
check_loader = DataLoader(check_ds, batch_size=1)
#check_data = first(check_loader)
i = 0
for check_data in check_loader:
    # print(check_data)
    image, label = (check_data["label2"][0][0], check_data["label"][0][0])
    image_np = image.numpy()
    label_np = label.numpy()
    print(label_np.shape)
    porcentaje, volumen_tejido, volumen_mama = calcular_porcentaje(label_np,image_np,4.9e-6)
    print("Pocentaje: "+str(porcentaje*100)+"% Volumen Tejido: "+str(volumen_tejido)+" cc Volumen Mama:
"+str(volumen_mama)+" cc")
    plt.figure("check", (12, 6))
    plt.subplot(1, 2, 1)
    plt.title("image")
    plt.imshow(image[:, :, 30], cmap="gray")
    plt.subplot(1, 2, 2)
    plt.title("label")
    plt.imshow(label[:, :, 30], cmap="gray")
    plt.show()
    i += 1
```

ANEXO 5: Script de MONAI para estimación de porcentaje de densidad mamaria en mamografía

```
import numpy as np
from PIL import Image
def calcular_volumen(imagen, tamano_voxel):
    volumen = 0
    # Calculo de volumen de tejido (número total de voxels (píxeles en este caso))
    num_voxels = np.sum(imagen > 0)
    volumen_tejido = num_voxels * tamano_voxel
    return volumen_tejido

# imagen_tejido=etiqueta de tejido fibroglandular en numpy
# imagen_mama= etiqueta de la mama completa en numpy
# tamano_voxel=tamano de voxel volumetrico / tamano del voxel de un eje
def calcular_porcentaje(imagen_tejido, imagen_mama, tamano_voxel):
    area = 0
    # And entre tejido y mama -> tejido solo dentro de la mama
    #imagen_tejido_en_mama = np.logical_and(imagen_tejido,imagen_mama)
    imagen_tejido_en_mama = imagen_tejido
    # Calculo de volumen de tejido (número total de voxels (píxeles en este caso))
    volumen_tejido= calcular_volumen(imagen_tejido_en_mama, tamano_voxel)
    print(volumen_tejido)

    # Calculo de volumen de mama (número total de voxels (píxeles en este caso))
    volumen_mama= calcular_volumen(imagen_mama, tamano_voxel)
    print(volumen_mama)
    # Calcular porcentaje
    porcentaje= volumen_tejido/volumen_mama
    # Retornar porcentaje
    return porcentaje, volumen_tejido, volumen_mama

check_ds = Dataset(data=val_files, transform=val_transforms)
check_loader = DataLoader(check_ds, batch_size=1)
#check_data = first(check_loader)
i = 0
for check_data in check_loader:
    # print(check_data)
    image, label = (check_data["label2"][0][0], check_data["label"][0][0])
    image_np = image.numpy()
    label_np = label.numpy()
    print(label_np.shape)
    porcentaje, volumen_tejido, volumen_mama = calcular_porcentaje(label_np,image_np,1e-4)
    print("Pocentaje: "+str(porcentaje*100)+"% Area Tejido: "+str(volumen_tejido)+" cm2 Area Mama:
"+str(volumen_mama)+" cm2")
    plt.figure("check", (12, 6))
    plt.subplot(1, 2, 1)
    plt.title("image")
    plt.imshow(image[:, :], cmap="gray")
    plt.subplot(1, 2, 2)
    plt.title("label")
    plt.imshow(label[:, :], cmap="gray")
    plt.show()
    i += 1
```

Santiago, 08 de marzo de 2024

ACTA CURSO TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

La **Srta. Francisca Patricia Bustamante Rivas**, estudiante de Tecnología Médica con Mención Imagenología, Radioterapia y Física Médica, cumpliendo con los requisitos establecidos en el plan de estudio, realizó durante el decimo semestre de la carrera, la Tesis Profesional titulada: **“ESTIMACIÓN DE LA DENSIDAD MAMARIA EN IMÁGENES DE MAMOGRAFÍA DIGITAL Y TOMOSÍNTESIS MEDIANTE INTELIGENCIA ARTIFICIAL”**, dirigida por el **Prof. Dr. Víctor Castañeda**, académico del Departamento de Tecnología Médica, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

La Escuela de Tecnología Médica designó para su corrección una Comisión integrada por: **Prof. TM. Marianela Hervias**, académica del Departamento de Tecnología Médica, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y el **Prof. Carlos Navarro**, académico del Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La calificación obtenida se detalla a continuación:

Corrector 1 TM. Marianela Hervias	6.82	25%
Corrector 2 Prof. Carlos Navarro	7.00	25%
Tutor(es) Guía:		
Evaluación intermedia	6.53	25%
Nota final tutor	6.60	25%
Nota final tesis profesional	6.74	

En consecuencia la estudiante **Francisca Patricia Bustamante Rivas** aprueba satisfactoriamente la asignatura.



PATRICIO FELIPE
RIQUELME CONTRERAS
16.413.786-4
12/03/2024 - 14:02
ESTE DOCUMENTO CONTIENE FIRMA ELECTRÓNICA AVANZADA
<https://ceropapel.uchile.cl/validacion/verificador>
CV: np43a1f147p7faddkobb3mdhnr

Prof. Patricio Riquelme.
Coordinador(a) curso
Trabajo de Investigación



HERNAN RODRIGO
TORRES RIVERA
15.932.579-2
12/03/2024 - 14:05
ESTE DOCUMENTO CONTIENE FIRMA ELECTRÓNICA AVANZADA
<https://ceropapel.uchile.cl/validacion/verificador>
CV: np43a1f15fp7faddkobb3mdhnr

Prof. Hernán Torres.
PEC curso
Trabajo de Investigación