

Diferenciación BIRADS I vs II a través de Espectroscopía de Inducción Magnética: Potencial Método Innovador para la Detección Oportuna de Neoplasias en Mama

C.A. González-Díaz^{*,**}
M.C. Uscanga-Carmona^{***}
C.D. Ibarra-Martínez^{*}
M.E. Jiménez-Fernández^{*}
L.M. Lozano-Trenado^{*}
J.G. Silva-Escobedo^{*}
S.M. Polo-Soto^{*}

^{*}Universidad del Ejército y
Fuerza Aérea/Esc. Mil.
Gds. Snd. - Esc. Med.
Mil., SEDENA, D.F.
México.

^{**}Instituto Politécnico
Nacional/Escuela Superior de
Medicina, México D.F.,
México.

^{***}Clínica de Especialidades
de la Mujer/SEDENA, México
D.F., México.

RESUMEN

Introducción.- Las limitaciones actuales en el tratamiento del Cáncer de Mama (CaMa) están asociadas al diagnóstico tardío de la enfermedad. Actualmente no existe una tecnología portátil y no invasiva que permita el diagnóstico de neoplasias en estadios tempranos en la glándula mamaria. La bioimpedancia eléctrica de tejido neoplásico es diferenciable con respecto a tejido normal. Hemos propuesto realizar mediciones de bioimpedancia a través de Espectroscopía de Inducción Magnética (EIM) como una alternativa no invasiva para detectar neoplasias en glándula mamaria.

Objetivo.- Explorar la factibilidad de detectar neoplasias en glándula mamaria a través de EIM y determinar si dicha técnica permite diferenciar hallazgos mamográficos BIRADS I vs II.

Material y Métodos.- Mujeres voluntarias con hallazgos mamográficos BIRADS I y II fueron monitoreadas con un espectrómetro inductivo portátil experimental que permite evaluar la influencia de EIM en tejido de mama en el ancho de banda de 0.001 a 100 MHz; se compararon mediciones de EIM, así como la temperatura corporal y variables antropométricas.

Resultados.- Pequeñas diferencias en el corrimiento de fase inductivo a frecuencias inferiores a 100 KHz son evidentes entre grupos BIRADS. Un análisis de comparación de valores promedio del corrimiento de fase inductivo a cada frecuencia, a través de la prueba t-student para muestras independientes, mostró diferencias estadísticamente significativas sólo a la frecuencia de 1.81 KHz.

Correspondencia:

César A. González-Díaz
Universidad del Ejército y
Fuerza Aérea/Esc. Mil.
Gds. Snd. - Esc. Med.
Mil., SEDENA, D.F.
México.
Correo electrónico:
c.cesar.gonzalez@gmail.com

Fecha de recepción:
03/Julio/2012

Fecha de aceptación:
30/Octubre/2012

Discusión y Conclusión.- Mediciones de EIM en tejido de mama en el rango de dispersión dieléctrica inferior a 100KHz muestran la factibilidad técnica de diferenciar hallazgos mastográficos BIRADS I y II. Posibles efectos confusores asociados a la temperatura tisular y artefactos de instrumentación indican que se requieren amplios estudios de sensibilidad y especificidad que permitan constatar los resultados hasta el momento observados.

Palabras clave: BIRADS, cáncer, mama, espectroscopía, inducción, magnética.

ABSTRACT

Introduction.- Current limitations in the treatment of Breast Cancer (BC) are associated with late diagnosis of the disease. At present, there is no portable technology that allows a noninvasive diagnosis of early stage tumors in mammary gland. The electrical bioimpedance of neoplastic tissue is differentiable with respect to normal tissue. We have proposed bioimpedance measurements by Magnetic Induction Spectroscopy (MIS) as a noninvasive alternative to detect neoplasia in mammary gland.

Objective.- To explore the feasibility of detecting neoplasia in mammary gland through MIS and to determine whether this technique allows the discrimination of BIRADS mammographic findings I vs II.

Material and Methods.- Voluntary women with mammographic findings BIRADS I and II were monitored with an experimental portable inductive spectrometer to evaluate the influence of MIS in breast tissue in the bandwidth of 0.001 to 100 MHz. MIS measurements, body temperature and antropometric values were compared by a parametric statistical test.

Results.- Small differences in the inductive phase shift at frequencies below 100 kHz are evident between BIRADS groups. A mean value comparison of inductive phase shift at each frequency through a t-student test for independent samples showed statistically significant differences only at the frequency of 1.81 kHz.

Discussion and Conclusion.- MIS measurements in breast tissue through the dielectric dispersion range below 100 kHz show technical feasibility to differentiate mamografical findings BIRADS I and II. Possible effects associated to temperature or instrumentation artifacts may confuse the MIS measurements. Extensive clinical studies of sensitivity and specificity to detect neoplasia in mammary gland are required to confirm the findings so far observed.

Keywords: BIRADS, breast, cancer, magnetic, induction, spectroscopy

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Mama (CaMa) es la neoplasia maligna de mayor frecuencia y la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres en el mundo. De casi 6 millones de tumores malignos que ocurren en las mujeres, el más común es el CaMa con aproximadamente el 21% de casos [1].

En el período 2002-2007, el número de casos nuevos de CaMa se incrementó a nivel mundial (13%) y en específico en la región de América Latina y Caribe (ALC) en un 18%. En ALC el CaMa representa el 12% de los tumores malignos y se encuentra entre los primeros lugares de mortalidad por cáncer entre las mujeres [2, 3]. En México, en el 2006 el CaMa pasó a ser la primera causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas con 4,451 defunciones y la segunda causa de muerte de todas las enfermedades en mujeres entre los 30 y 60 años [2, 3].

Las limitaciones actuales en el tratamiento del cáncer están asociadas al diagnóstico tardío de la enfermedad, así como a la imposibilidad de monitorear continuamente la respuesta terapéutica, pues aún con los sistemas actuales de imagenología moderna, la escasa o nula disponibilidad de los mismos en el primer nivel de atención de salud no permite que las mujeres con potenciales riesgos de desarrollar cáncer de mama sean candidatas a realizarse estudios de tamizaje en etapas tempranas de la enfermedad. Actualmente no existe una tecnología portátil, no invasiva y de bajo costo, susceptible de emplearse como herramienta de prediagnóstico temprano y alarma oportuna en lugares remotos que no cuentan con sistemas de imagenología moderna.

Los datos disponibles indican que sólo entre 5 y 10% de los casos en México se detectan en las fases iniciales de la enfermedad en comparación con 50% en Estados Unidos [2, 3]. Tales observaciones sugieren la necesidad de ampliar el tamizaje para promover la detección temprana. La detección y diferenciación oportuna de hallazgos mamográficos BIRADS I vs II definidos por el Colegio Americano de Radiología permitirían identificar oportunamente mujeres con hallazgos benignos a destacar o con una probabilidad

de malignidad $< 2\%$, lo cual representaría una alarma oportuna para promover en tales mujeres un monitoreo más estricto. El presente estudio se orienta a comparar dos grupos de voluntarias, cuyos hallazgos BIRADS representan dos condiciones de interpretación radiológica clínicamente diferentes; aún cuando ambas condiciones se consideran normales, es inevitable la dependencia de cada una de ellas del factor edad; es decir, tejido denso y sin irregularidades (BIRADS I) es característico de mujeres jóvenes generalmente menores de 30 años, mientras que la presencia de condiciones fibroquísticas y microcalcificaciones típicamente benignas (BIRADS II) corresponde generalmente a mujeres mayores de 40 años, usualmente expuestas a la influencia de cambios hormonales dependientes del proceso de lactancia [4].

De entre los sistemas actuales para el diagnóstico de cáncer destacan:

- **Imagenología por Resonancia Magnética (IRM):** este sistema ofrece la ventaja de una alta resolución espacial de las diferencias de contrastes entre tejidos; sin embargo, debido a la pobre diferenciabilidad espacial que presentan neoplasias en etapas tempranas, así como en cáncer diseminado (metástasis), es necesario incrementar la resolución del sistema para obtener diagnósticos útiles.
- **Tomografía Computarizada (TC):** los principios básicos de la TC son los de la radiografía convencional, en la que se utilizan rayos-X para crear un mapa de atenuación de los tejidos de una determinada área; sus limitaciones en resolución y especificidad para la detección de cáncer resultan similares a los de la IRM.
- **Ecografía:** Un dispositivo de ultrasonido emite ondas sonoras que rebotan en los tejidos; una computadora usa los ecos para reconstruir una imagen. Las imágenes pueden mostrar si una masa es sólida o está llena de líquido. Un quiste es una colección de líquido envuelto por una cápsula fibrosa

bien definida, el cual no es canceroso, pero una masa sólida puede serlo [5].

La bioimpedancia tisular atiende a mecanismos de relajación dieléctrica dependientes de frecuencia que se han caracterizado en tres regiones principales conocidas por dispersiones α , β y γ . La dispersión α (frecuencias por debajo de algunos kHz) recoge numerosos efectos relacionados con relajaciones hidrodinámicas, corrientes inducidas de convección electro-osmóticas, así como procesos de doble capa iónica y de polarización. Todos estos efectos son difícilmente separables, por lo que pueden introducir errores en la medida de las propiedades dieléctricas. En la dispersión β (desde algunos kHz hasta aproximadamente 100 MHz) se observan los efectos de origen estructural, principalmente por la polarización interfacial Maxwell- Wagner en la interfase membrana-electrolito, o debidas a la orientación de dipolos moleculares (dispersiones Debye). Por último, la dispersión γ (por encima de 100 MHz) es debida a la asociación-disociación de grupos cargados de pequeñas moléculas así como a la dispersión de las moléculas de agua [6]. En este sentido, mediciones de bioimpedancia tisular en un amplio rango de frecuencias permiten identificar diversos cambios en la estructura celular y contenido hídrico-iónico, que pueden estar asociados a patologías característicamente diferenciables.

La hiper-vascularización de neoplasias malignas promueve cambios en la Impedancia Eléctrica (IE) del tejido. Esto ha sugerido el uso de mediciones de bioimpedancia para la detección de cancer en diferentes órganos y tejidos. Scharfetter y colaboradores han considerado a la Espectroscopía de Impedancia Eléctrica (EIE) como una posibilidad para producir información relativa a condiciones anormales en tejidos [7]. Algunos investigadores como Newell y Holder han propuesto a la Tomografía de Impedancia Eléctrica (TIE) como otro importante método para evaluar y monitorear neoplasias en diferentes órganos y tejidos [8, 9]. TIE utiliza un arreglo de electrodos para inyectar corrientes subsensoriales y medir los voltajes resultantes; los datos son usados para reconstruir un mapa de la impedancia eléctrica

del tejido. La desventaja principal radica en que las mediciones dependen de un adecuado acoplamiento galvánico electrodo-piel y éste se ve frecuentemente afectado por la sudoración o nivel de hidratación de la piel. Por otro lado, Griffiths propuso el empleo de mediciones bioeléctricas, a través de inducción magnética a una sola frecuencia con bobinas no invasivas, como una alternativa valiosa para monitorear, sin contacto físico, el estado de salud de órganos y tejidos [10, 11]. Otros autores como Al-Zeiback y Korzhenevskii han coincidido en proponer mediciones sin contacto para el desarrollo de técnicas alternativas de imagenología eléctrica por Tomografía de Inducción Magnética (TIM) [12], [13] y [14].

La sensibilidad de la TIE y la TIM es una función de las propiedades eléctricas del órgano o tejido en estudio (fundamentalmente de la conductividad eléctrica) y su principal aplicación se ha orientado a la detección de edema (acumulación de fluidos). La aplicación de mediciones de bioimpedancia en la detección de tumores malignos posee viabilidad técnica, debido a que la conductividad eléctrica de tejido cancerígeno es diferenciable con respecto a tejido normal; por ejemplo, en un estudio reportado por Burdette, tejido de mama humano normal y tumoral presentan un incremento en la conductividad eléctrica de 4 a 8 mS*cm⁻¹, respectivamente [15].

Nuestro grupo propone mediciones de bioimpedancia tisular a través de inducción magnética a múltiples frecuencias, como una alternativa valiosa para monitorear, de manera no invasiva, neoplasias en tejido de mama. Hemos desarrollado un primer prototipo inductor-sensor de campos magnéticos de baja intensidad y de frecuencias no ionizantes, adaptado ergonómicamente a la anatomía de la mama. El sistema utiliza la técnica de Espectroscopía de Inducción Magnética (EIM), que mide las propiedades eléctricas del tejido a través de campos magnéticos a múltiples frecuencias. Estudios recientes reportados por nuestro grupo en los que hemos emulado condiciones relativas de cáncer de mama, a través de fantasmas de agar con volúmenes y conductividad eléctrica típicos de tejido de

mama, han mostrado la viabilidad técnica de emplear la EIM para detectar, dentro del fantoma, volúmenes del orden de 1ml, cuya conductividad eléctrica fue característica de tejido tumoral [16, 17].

Fundamento biofísico

La inducción de corrientes en materiales conductivos, a través de campos magnéticos oscilantes, se explica a partir de la ley de inducción de Faraday, la cual sostiene que un campo magnético de cierta frecuencia induce un potencial eléctrico en un medio conductor. Dicho potencial induce a su vez un flujo de corrientes eléctricas (corrientes de Eddy) en el material conductor, directamente proporcional al potencial eléctrico inducido y a la conductividad eléctrica del material; por lo que a mayor conductividad del material, mayor será la energía que el material deberá absorber. Estudios previos han reportado que la presencia de neoplasias en tejido de mama incrementa su conductividad eléctrica volumétrica [18], por lo que la influencia de campos magnéticos de cierta frecuencia en un volumen de tejido de mama normal (BIRADS I) deberá inducir una menor cantidad de corrientes de Eddy que en aquellos tejidos de mama con hallazgos mamográficos (BIRADS II).

Corrimiento de fase inductivo

Hemos considerado como caso de estudio un volumen de tejido de mama colocado entre una bobina inductora y una bobina sensora (ver Fig. 1). Una corriente de cierta frecuencia, fluye en la bobina inductora e induce un campo magnético primario \mathbf{B} en la bobina sensora. La fase del campo magnético \mathbf{B} está ligada a la propia fase del voltaje de referencia (V_{ref}) en la bobina inductora. El volumen del tejido es considerado no magnético con propiedades conductivas. De acuerdo con Griffiths y colaboradores [10, 11], la corriente inducida en el volumen del tejido en estudio causa una perturbación $\Delta\mathbf{B}$ del campo magnético primario \mathbf{B} . El campo magnético total $\mathbf{B} + \Delta\mathbf{B}$ detectado en la bobina sensora está desfasado con respecto al campo magnético primario por un ángulo θ [10]. Así, el cambio

total en el corrimiento de fase ($\Delta\theta$) entre los voltajes de referencia (V_{ref}) e inducido (V_{ind}) en la bobina inductora y sensora respectivamente se puede calcular por la expresión:

$$\Delta\theta = \theta(V_{ind}) - \theta(V_{ref}) \quad (1)$$

La presencia de neoplasias modifica las propiedades eléctricas del volumen de la mama, de tal forma que su conductividad eléctrica compuesta total se incrementa [6, 18]. Dicho incremento conductivo promueve que la influencia de un campo magnético se refleje como una inducción selectiva de corrientes en la región neoplásica, lo cual a su vez provoca una mayor perturbación del campo magnético primario y un consecuente incremento del corrimiento de fase inductivo, que se detecta a través de un sistema de detección volumétrico de espectroscopía de inducción magnética.

El objetivo del presente trabajo fue explorar la factibilidad clínica de detectar neoplasias en tejido de mama a través de EIM. El estudio consistió en inducir campos magnéticos de diferentes frecuencias en tejido de mama de pacientes voluntarias con hallazgos mamográficos BIRADS I y II y evaluar el corrimiento de fase inductivo que experimenta dicho campo magnético, como una función de la presencia de neoplasias. Nuestra hipótesis de estudio sustenta que la presencia de neoplasias en tejido de mama promoverá cambios en el corrimiento de fase inductivo, diferenciables de aquellos detectados en tejido de mama sin masas irregulares. El concepto que se evalúa está orientado a fundamentar el desarrollo de una tecnología no invasiva, portátil y de bajo costo que permita detectar neoplasias en estadios tempranos y abrir así la posibilidad de realizar un tamizaje oportuno en la prevención de cáncer de mama.

MATERIAL Y MÉTODOS

Instrumentación biomédica

Se diseñó y construyó en nuestro laboratorio un espectrómetro inductivo prototipo, cuyo funcionamiento se describe en términos generales

a partir de cinco módulos: Sintetizador digital, Transceptor, Detector de fase, Convertidor A/D y Computadora personal PC. El sintetizador digital genera una corriente alterna de múltiples frecuencias a pasos pre-programados. El transceptor consta de una primera bobina generadora de campo magnético y una segunda bobina detectora de dicho campo, perturbado por la influencia del volumen de tejido en estudio (tejido de mama), el cual es colocado entre ambas bobinas (ver Fig. 1). El campo magnético generado calculado en base a la Ley de Biot-Savart fue de aproximadamente 11.4 mG en el centro de su eje axial. El detector de fase estima el corrimiento de fase inductivo entre la bobina generadora y detectora de campo magnético. El convertidor A/D digitaliza la información proporcionada por el módulo detector de fase. El sistema utiliza una PC como interfaz de control y plataforma para el procesamiento de los datos. La Fig. 2 muestra la apariencia física del espectrómetro inductivo prototipo, así como el arreglo de bobinas inductor-sensor desarrollado para la inducción y detección de campos magnéticos de múltiples frecuencias en la glándula mamaria. A todas las voluntarias se les realizó la medición de EIM con el espectrómetro inductivo prototipo programado para emitir campos magnéticos en el rango de frecuencias de 0.001-100MHz, dividido logarítmicamente en 5

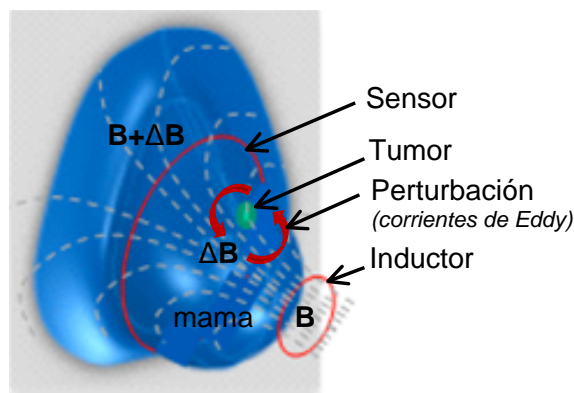


Fig. 1. Fundamento biofísico de funcionamiento del espectrómetro inductivo prototipo desarrollado para la detección de neoplasias en glándula mamaria. Tejido de mama coaxialmente centrado entre dos bobinas inductor-sensor de campos magnéticos.

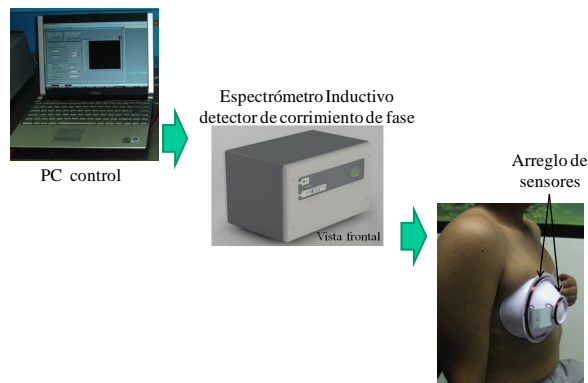


Fig. 2. Espectrómetro inductivo prototipo desarrollado para la inducción y detección de campos magnéticos de múltiples frecuencias en la glándula mamaria. La figura muestra un arreglo de bobinas inductor-sensor de campos magnéticos colocado sobre un sujetador que se diseñó para adaptarse ergonómicamente a la anatomía de la mama.

décadas; los rangos de recuperación en tiempo sobre las secuencias de pulsos fueron de aproximadamente 500 y 100 mS para estímulo y recuperación respectivamente, en un total de 136 frecuencias escaneadas en 81.6 seg. La relación señal a ruido en todo el ancho de banda escaneado, calculada en base al recíproco del coeficiente de variación de tres mediciones continuas, fue de aproximadamente 14dB. Una descripción detallada de la instrumentación desarrollada puede ser consultada en [17].

Diseño experimental

El estudio fue de tipo observacional, analítico y transversal. El diseño consistió en la comparación de casos y controles anidados en una cohorte. Los criterios de inclusión consideraron mujeres voluntarias de 18 a 60 años de edad, cuya talla de copa correspondiera a 34-B. El grupo control ($n = 15$) se conformó de pacientes voluntarias sin hallazgos mamográficos ó clasificadas como BIRADS I, mientras que el grupo de casos ($n = 10$) incluyó hallazgos clasificados como benignos o con posibilidad de malignidad menor al 2% (BIRADS II). El diagnóstico mamográfico se apoyó en estudios de exploración pareada por mastografía y ultrasonido. Los grupos de estudio fueron

seleccionados para comparar dos condiciones contiguas en la clasificación radiológica de neoplasias en mama y que representan los casos extremos de mejor condición de salud (BIRADS I y II), de tal forma que se pudiese evaluar el potencial de la EIM para discriminar un tejido sano de uno con neoplasias típicamente benignas, aún cuando ambas son consideradas clínicamente normales. El estudio fue realizado en la sección de mastografía de la Clínica de Especialidades de la Mujer (CEM) dependiente de la SE.DE.NA. bajo la supervisión médica del jefe de dicha sección. Las voluntarias participantes en el estudio fueron estudiantes de medicina de la Escuela Médico Militar y pacientes que asisten a tamizaje programado a la CEM para los grupos BIRADS I y II respectivamente. En ambas glándulas mamarias de las voluntarias participantes se registraron y promediaron tres mediciones del corrimiento de fases inductivo a 136 frecuencias de campo magnético, logarítmicamente espaciadas en el ancho de banda de 0.001 a 100MHz. La temperatura corporal fue también monitoreada debido a que puede tener un efecto en la bioimpedancia tisular; se estima que tal efecto es del orden de $+2\%/^{\circ}\text{C}$ en el incremento de conductividad, debido a cambios en el contenido iónico y viscosidad [6, 19]; adicionalmente, variables antropométricas correspondientes a la edad, peso, talla e índice de masa corporal fueron registradas. Dada la naturaleza continua de las variables evaluadas, un análisis previo de los datos obtenidos permitió confirmar normalidad y homogeneidad de varianzas, a través de las pruebas *Kolmogorov-Smirnov* y *F-Levene* respectivamente; por lo que se fundó el empleo de una prueba

paramétrica de comparación de valores promedio (t-student para muestras independientes), para comparar los valores promedio del corrimiento de fase inductivo registrados a cada frecuencia, así como la temperatura corporal y variables antropométricas entre ambos grupos experimentales. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico STATISTICA versión 7.0 y el nivel de significancia estadística considerado fue $p < 0.05$. Todas las voluntarias fueron gentilmente informadas y otorgaron su consentimiento para participar en el estudio. El protocolo experimental fue previamente aprobado por el Comité de Investigación y Bioética Institucional.

RESULTADOS

La Tabla I muestra los valores medios y desviación estándar de variables antropométricas y temperatura corporal correspondientes a los grupos BIRADS I y II. La prueba estadística t-student para muestras independientes mostró diferencias estadísticamente significativas para las variables edad y temperatura corporal ($p < 0.05$).

La Fig. 3 (a) y (b) muestra los espectros de corrimiento de fase inductivo correspondientes a las frecuencias exploradas para dos casos representativos BIRADS I y II, respectivamente. Las curvas presentan morfologías cuyas diferencias se vuelven importantes principalmente a bajas frecuencias (0.001 - 1 MHz). Los espectros son contrastados con sus correspondientes hallazgos mastográficos en sus vistas cefalocaudal y lateral. La Fig. 3(b) muestra una pequeña masa asociada a microcalcificaciones.

Tabla I. Variables antropométricas y Temperatura corporal.

| | Promedio \pm Desv. Est. | | t | p |
|------------------------------|---------------------------|-------------------|-------|------|
| | BIRADS I | BIRADS II | | |
| Edad (años)* | 25.00 \pm 9.19 | 45.70 \pm 13.91 | -4.49 | 0.00 |
| Peso (kg) | 60.10 \pm 5.84 | 60.98 \pm 5.45 | -0.37 | 0.70 |
| Talla (mts) | 1.62 \pm 0.05 | 1.58 \pm 0.08 | 1.28 | 0.21 |
| IMC(kg/m ²) | 22.82 \pm 1.61 | 24.38 \pm 3.13 | -1.64 | 0.11 |
| Temp ($^{\circ}\text{C}$)* | 36.52 \pm 0.07 | 36.63 \pm 0.10 | -2.78 | 0.01 |

* $p < 0.05$

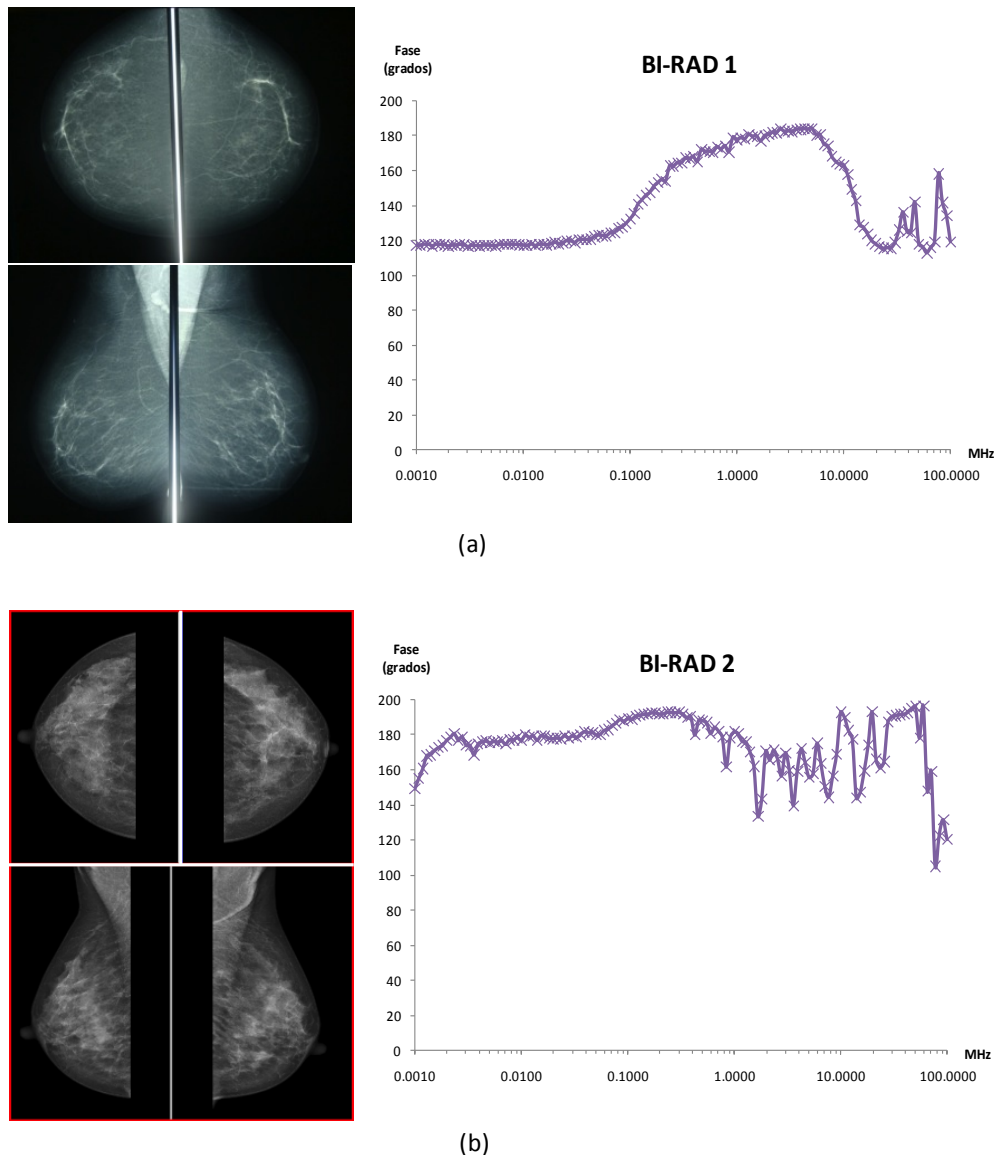


Fig. 3. Espectros de corrimiento de fase inductivo de dos casos representativos BIRADS I (a) y II (b). Las curvas presentan morfologías diferenciables principalmente a bajas frecuencias (0.001 -1 MHz). Para ambos casos se presentan imágenes correspondientes a sus hallazgos mastográficos en sus vistas cefalocaudal y lateral. La mastografía (b) muestra pequeñas regiones asociadas a microcalcificaciones.

La Fig. 4 muestra los espectros de corrimiento de fase inductivo promedio observados en todas las frecuencias exploradas para los dos grupos experimentales (BIRADS I vs II); a fin de preservar la inteligibilidad gráfica, los valores promedio de corrimiento de fase inductivo a cada frecuencia se presentan con una desviación estándar en el sentido positivo. A través del cálculo del recíproco del coeficiente de variación, se estimó una relación señal a

ruido de aproximadamente 14 dB relativamente constante en todo el rango de frecuencias. Un incremento en el corrimiento de fase inductivo a bajas frecuencias (frecuencias < 1Mz) es evidente en el grupo de casos (BIRADS II); sin embargo, un análisis de comparación de medias a cada frecuencia, a través de la prueba t-student para muestras independientes, mostró diferencias estadísticamente significativas sólo a la frecuencia de 1.81 KHz ($p < 0.05$).

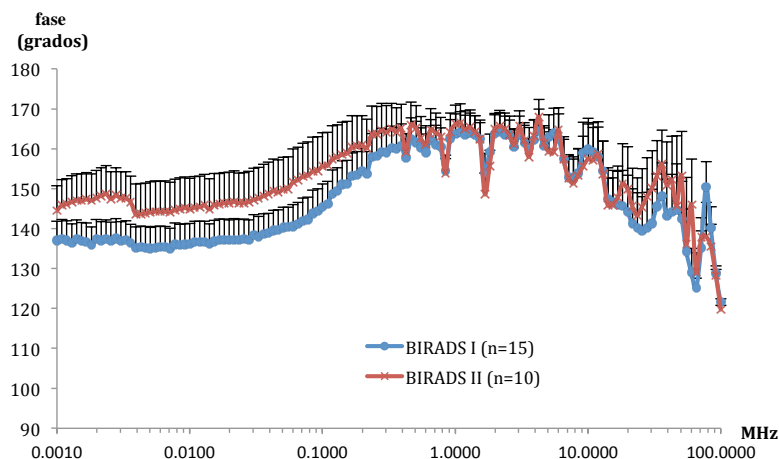


Fig. 4. Espectros de corrimiento de fase inductivo promedio observados en todas las frecuencias exploradas para los dos grupos experimentales (BIRADS I y II). Un incremento en el corrimiento de fase inductivo a bajas frecuencias es evidente en el grupo de casos (BIRADS II). El análisis estadístico arrojó diferencias significativas entre grupos experimentales a la frecuencia de campo magnético de 1.81 HKz ($t = -1.718$, $gl = 23$, $p = 0.0492$).

DISCUSIÓN

Los espectros de corrimiento de fase inductivo que se muestran en la Fig. 3 (a) y (b) muestran patrones claramente diferenciables y fueron seleccionados como dos casos particulares y representativos de la clasificación BIRADS I y II respectivamente; sin embargo, es de considerarse que tales patrones también están influenciados por el efecto de la edad y temperatura corporal, pues los valores promedio de tales variables en cada grupo BIRADS muestran diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1). La edad y temperatura corporal reflejan el nivel de hidratación y contenido iónico tisular, por lo que afectan directamente las propiedades eléctricas conductivas del tejido en estudio y en general la bioimpedancia del mismo [6, 18, 19]. En consecuencia, el corrimiento de fase inductivo detectado por el espectrómetro inductivo prototipo también debe verse influenciado por dichos factores; bajo esta óptica, recientes estudios reportados por nuestro grupo muestran que factores asociados a la temperatura tisular y volumen de la mama dependientes del ciclo menstrual pueden tener un efecto confusor, particularmente a frecuencias de campo magnético inferiores a 1 MHz [20,

21]. La influencia de todos estos factores en su conjunto puede explicar la gran variabilidad de los valores de corrimiento de fase inductivo registrados en todas las frecuencias exploradas y el porqué sólo a 1.81 KHz se muestra una diferencia estadísticamente significativa entre grupos BIRADS; tal diferencia, sin embargo, debe tratarse con la reserva fundada que puede deberse a un posible efecto de la temperatura tisular o inclusive a algún artefacto propio de la instrumentación, más que a la propia categorización BIRADS. En ese sentido, es complejo extraer un patrón o espectro característico de la clasificación BIRADS I vs II y resulta aún necesario discriminar el efecto confusor de factores independientes a la presencia de neoplasias que modifican las propiedades eléctricas del tejido.

Los espectros de corrimiento de fase inductivo promedio registrados para cada grupo experimental muestran una tendencia a diferenciar la clasificación BIRADS I y II, particularmente a frecuencias inferiores a 100 KHz; a frecuencias superiores no es posible realizar un análisis de discriminación entre grupos experimentales y puede depender en parte a la poca diferenciable del contenido hidrico-iónico que pueden reflejar tejidos de mama en las

clasificaciones BIRADS I y II. Tal observación puede explicarse debido a que las corrientes iónicas inducidas a frecuencias en el orden de los KHz tienen influencia en la estructura exterior de la membrana celular, por lo que la perturbación del campo magnético primario a tales frecuencias refleja la interacción de dichos campos con estructuras celulares irregulares, características de neoplasias ó tejido fibroso circundante. El corrimiento de fase inductivo a frecuencias en el orden de los MHz no muestra sensibilidad a la clasificación BIRADS, lo cual confirma que corrientes iónicas inducidas a tales frecuencias responden al efecto Maxwell-Wagner, en el que la capacitancia pasiva de la célula juega un efecto importante en la interacción intracelular con organelos y moléculas de proteínas, así como con el contenido hídrico volumétrico tisular; por lo que la influencia de irregularidades estructurales del tejido, tales como microcalcificaciones o condiciones fibroquísticas resultan inobservables a tales frecuencias [6].

Estudios adicionales recientemente desarrollados por nuestro grupo nos han permitido identificar que a ciertas frecuencias de campo magnético inferiores a 1 MHz el corrimiento de fase inductivo se vuelve sensible a factores confusores, tales como incrementos en la temperatura y volumen tisular de mama dependientes del ciclo menstrual [20, 21]; con tal información se estima poder diseñar un algoritmo de reconocimiento de patrones basado en una red neuronal o bayesiana, capaz de discriminar cambios en el corrimiento de fase inductivo dependientes de la presencia de neoplasias, de aquellas correspondientes a factores confusores; así, la tecnología que proponemos para detección oportuna de neoplasias en tejido de mama podría atender a criterios de portabilidad, operación no especializada e intuitiva y podría ser económica, no invasiva, ergonómica e indolora. Tales características lo convierten en un equipo susceptible de emplearse en poblaciones alejadas, de escasos recursos, en donde no se cuenta con sistemas de imagenología moderna y las mujeres difícilmente pueden desplazarse a los escalones superiores de atención de salud para una valoración oportuna por el médico especialista.

También representa una alternativa de detección oportuna para mujeres jóvenes menores de 40 años, quienes actualmente no son referidas a procedimientos de monitoreo por mastografía, debido a las características de densidad tisular propias de la edad y para evitar la exposición prematura a radiaciones ionizantes; sin embargo, es claro que se requieren amplios estudios de validación clínica que permitan constatar los resultados hasta el momento observados.

CONCLUSIÓN

Mediciones de EIM en tejido de mama muestran factibilidad técnica de diferenciar hallazgos mastográficos BIRADS I y II a frecuencias inferiores a 100 KHz. Posibles efectos confusores asociados al nivel de hidratación y temperatura tisular, así como artefactos de instrumentación indican la pertinencia de realizar estudios multivariados adicionales que permitan determinar la especificidad de la técnica propuesta. La EIM representa un potencial método innovador para la prevención oportuna de neoplasias en tejido de mama. Se requieren amplios estudios de validación clínica que permitan constatar los resultados hasta el momento observados.

RECONOCIMIENTOS

Este trabajo fue financiado a través del “**Programa de Igualdad entre Mujeres y Hombres - SEDENA 2012**” dependiente de la Secretaría de la Defensa Nacional-México, y está basado en el material que sustenta la solicitud de Patente “González CA, *Sistema de Detección Volumétrica de Neoplasias Cancerígenas a través de Espectroscopia de Inducción Magnética y Nanopartículas Bioconjugadas*. (I.M.P.I. solicitud: MX/E/2007/074511). Noviembre 2007” y “SEDENA- EMGS. *Sistema Inductor-Sensor para Detección de Cáncer en Glándula Mamaria a través de Campos Magnéticos* (I.M.P.I. solicitud: MX/E/2011/048326), Julio 2011”.

REFERENCIAS

1. Stagg J, Johnstone RW, Smyth MJ. "From cancer immunosurveillance to cancer immunotherapy". *Immunological Reviews* 2007; 220: 82-101.
2. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. "Immunological aspects of cancer chemotherapy". *Nature Review of Immunology*. 8, Jan 2008: 59-73.
3. Gómez Dantés Héctor, Lewis Sarah, Torres Sánchez Luisa y López Carrillo Lizbeth. El cáncer de mama en América Latina y el Caribe: Morbilidad, mortalidad y carga de la enfermedad. Tómalo a pecho, "Fundación Mexicana para la Salud A.C." Versión preliminar 1. Enero, 2009. www.tomateloapecho.org.mx (última visita Junio 2012).
4. Morris E.A. Review of Breast MRI: Indications and limitations. *Semin Roentgenol*. 2001; 36: 226-2237.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002, Para la prevencion, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.
6. Grimnes S and Martinsen O. G. *Bioimpedance and Bioelectricity* (Chapter 4). 2008. 2a. Ed. Academic Press.
7. H. Scharfetter, W. Ninaus, B. Puswald, G. I. Petrova, D. Kovachev and H. Hutten. "Inductively Coupled Wideband Transceiver for Bioimpedance Spectroscopy (IBIS)". *Annals of the New York Academy of Sciences* 873: 322-334, (1999).
8. J. C. Newell, P. M. Edic, X. Ren, J. L. Larson-Wiseman and M.D. Danyleiko. "Assessment of acute pulmonary edema in dogs by electrical impedance imaging." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 43(2): 133-8, 1996.
9. D. S. Holder, C. A. Gonzalez-Correa, T. Tidswell, A. Gibson, G. Gusick and R. H. Bayford. "Assessment and Calibration of a Low-Frequency System for Electrical Impedance Tomography (EIT), Optimized for Use in Imaging Brain Function in Ambulant Human Subjects". *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; 873: 512-519.
10. Griffiths H, WR Steward, et al. "Magnetic induction tomography - A measuring system for biological materials". *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; 873: 335-345.
11. Griffiths, H. Magnetic Induction tomography. *Measurement Science and Technology* 2001; 12: 1126-31.
12. Al-Zeiback S and Saunders NH. A feasibility study of *in vivo* electromagnetic imaging. *Physics in Medicine and Biology* 1993; 38: 151-160
13. Korzhenevskii, A., V., and V. Cherepenin, A. "Magnetic induction tomography". *Journal of Communications Technology and Electronics* 1997; 42(4): 469-474.
14. Korjenevsky, A., V., and V. Cherepenin, A. "Progress in Realization of Magnetic Induction Tomography". *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; 873: 346-352.
15. Burdette E.C. Electromagnetic and Acoustic Properties of Tissues. In "Physical Aspects of Hyperthermia", G.H. Nussbaum (ed), AAPM Medical Physics Monographs 1982; 8: 105-150.
16. Martínez AC, Silva JG, Fuentes RQ y González CA, "Evaluación de Espectrómetro Inductivo Prototipo a través de Fantomas de Agar que Emulan Condiciones Relativas de Cáncer de Mama". XXXIV Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica. Ixtapa Zihuatanejo. Octubre 2011.
17. González C A, Silva J G, Lozano L M and Polo S M. "Simulation of multifrequency induced currents in biophysical models

- and agar phantoms of breast cancer". *Journal of Electromagnetic Analysis and Applications* 2012; 4(8): 317-325.
18. Bong Seok Kim et al. "A method for analyzing electrical impedance spectroscopy data from breast cancer patients". *Physiological Measurement* 2007; 28: S237.
 19. Cornish BH, Thomas BJ, Ward LC. "Effect of temperature and sweating on bioimpedance measurements". *Applied Radiation and Isotopes* 1998; 49(5-6):475-6.
 20. Guillen-Hernández G A, Ruíz-Aviles A, Losano-Trenado L M, Silva-Escobedo J G, Polo-Soto S M y González-Díaz C A. "Influencia de Factores asociados a Termografía Tisular dependientes del Ciclo Menstrual en Mediciones de Espectroscopía de Inducción Magnética en Glándula Mamaria Sana". *Memorias del XXXV Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica*. San Luis Potosí, México 4-6 de Octubre del 2012, pp 25-28.
 21. Romo-Cordero M X, Reyes-Alducin O, Flores-Rangel P D, Losano-Trenado L M, Silva-Escobedo J G, Polo-Soto S M y González-Díaz C A. "Influencia de Factores asociados al Volumen de Mama dependientes del Ciclo Menstrual en Mediciones de Espectroscopía de Inducción Magnética". *Memorias del XXXV Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica*. San Luis Potosí, México 4-6 de Octubre del 2012, pp 29-32.