

**COMPARACIÓN DE ESPECTROGRAMAS DE SEÑALES OBTENIDAS
MEDIANTE LA TÉCNICA FED-SA SOBRE TEJIDO MAMARIO
HUMANO NORMAL Y ANORMAL IN-VIVO.**

Monica Andrea Mendoza Arias

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE FÍSICA
BUCARAMANGA
2018**

COMPARACIÓN DE ESPECTROGRAMAS DE SEÑALES OBTENIDAS
MEDIANTE LA TÉCNICA FED-SA SOBRE TEJIDO MAMARIO
HUMANO NORMAL Y ANORMAL IN-VIVO.

Monica Andrea Mendoza Arias

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de
Física

Director

Janeth Fernández Pinto

Ph.D(c) en Ciencias Naturales (Física)

Codirector

David Alejandro Miranda Mercado

Ph.D en Química Aplicada

Asesor médico

Álvaro Gómez Torrado

MS. en Bioquímica

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE FÍSICA
BUCARAMANGA
2018

A
Helver , María Helena, Helverth y Deyberth
por brindarme siempre su amor y apoyo.

Agradecimientos

A mi Dios porque con el todo lo puedo.

A mis tutores Janeth Fernández y David A Miranda, quienes han compartido su sabiduría y apoyo total para lograr este proyecto de grado.

Al doctor Álvaro Gómez que nos prestó su oficina y compartió sus conocimientos.

A las mujeres que accedieron a participar en esta investigación.

A Juan porque con su apoyo mi vida fue mejor.

A los nonitos por su un gran apoyo.

A las personas que llevo en mi corazón por su colaboración incondicional en la culminación de este gran proyecto y por supuesto, a Angela por su gran amistad

Infinitas gracias a todos.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. FUNDAMENTO TEÓRICO	16
1.1. Morfología del tejido mamario y clasificación del cáncer de mama	16
1.2. Técnicas para la detección del cáncer de mama en Colombia	20
1.3. Efecto de Campo carcinogénico (Field Cancerization Effect "FCE")	22
1.4. Field Effect Detection by Spectral Analysis FED-SA	26
1.5. Fundamentos físicos de FED-SA	31
1.5.1. Interacción de la luz con la materia: refracción, reflexión y transmisión	32
1.5.2. Absorción y Dispersión.	33
1.5.3. Interacción de la luz con el tejido	35
1.6. Espectrogramas	37
1.7. Procesamiento y cálculo de espectrogramas	39
1.8. Nuestra Investigación	42
2. METODOLOGÍA	43
2.1. Toma de medidas	43
2.1.1. Medidas en el tejido mamario in-vivo	45
2.1.2. Procesamiento de datos y cálculo de espectrogramas	46
2.2. Análisis de resultados	46
2.3. Consideraciones Éticas	47
3. RESULTADOS Y ANÁLISIS	49
3.1. Señal respuesta del tejido en función del tiempo	49
3.2. Espectrogramas	51
3.3. Análisis estadístico ANOVA	55
4. CONCLUSIONES	63
BIBLIOGRAFÍA	64

LISTA DE FIGURAS

	pág.
1. Representación del tejido mamario	17
2. Representación de tejido y tipos de carcinomas de la mama. a) imagen del conducto y lóbulos, b) y c) transformación de las células en los conductos y lóbulos respectivamente	19
3. Representación esquemática en forma de pirámide para describir el procedimiento médico, para realizar detección de cáncer de mama en Colombia. . .	21
4. Representación del método PWS para detectar cáncer de pulmón, a través del brillo de la luz retro-dispersada en las células de las mejillas de los diferentes pacientes.	25
5. Arreglo experimental de la técnica FED-SA..	28
6. Representación del emisor-detector.a) representación gráfica,b) montaje experimental.	29
7. Representación del sistema de adquisición. Fuente, a) Sistema cRIO 9067 NI y b) módulos acoplados al chasis del cRio.	30
8. Conjunto de datos experimentales de intensidad en función del tiempo. . . .	31
9. Absorción espectral, expresada en términos del coeficiente de absorción y longitud de la radiación, para el agua, lípidos, oxihemoglobina, desoxihemoglobina(Hb).	35
10. Dispersión de la luz en el tejido, en la estructura celular.	36
11. Espectrograma utilizado para diferenciar las señales de voz en personas con algun desorden neurológico. a) voz normal b) voz anormal.	38
12. Representación de la transformada rapida de fourier de una señal en el dominio del tiempo.	39
13. Conjunto de datos intensidad $x[t]$ vs tiempo[s]. a) representación de la señal total, tomada en 10 [s]. b) ampliación de la señal en $t=0.001[s]$	40
14. Conjunto de cien(100) datos dividido en $N=4$ partes.	41
15. Metodología utilizada en este proyecto de grado.	43

16. División en cuadrantes en la mama. a) porcentaje de incidencia de cáncer de mama dependiendo del cuadrante. b) notación utilizada de cada cuadrante para las medidas.	44
17. Cluster frecuencial para el conjunto de datos de los espectrogramas.	47
18. Señal intensidad en función del tiempo en dos tipos de tejido en el CSED. a) señal de paciente PN013 y b) señal de paciente PN027.	49
19. Espectrogramas de tejido in-vivo para pacientes PN013 ubicados en la parte superior y PN027 en la parte inferior, realizados en el CSED con NFFT=512.	51
20. Espectrogramas de tejido in-vivo para pacientes PN013 ubicados en la parte superior y PN027 en la parte inferior, realizados en el CSED con NFFT=1024	51
21. Espectrogramas con NFFT=512, canal:0, CSED, para tejido mamario a) anormal PN013 y b) normal PN027.	52
22. Espectrogramas de tejido in-vivo para pacientes PN013 ubicados en la parte superior y PN019 en la parte inferior, realizados en el CSED con NFFT=512.	53
23. Espectrogramas de tejido in-vivo para pacientes PN013 ubicados en la parte superior y PN019 en la parte inferior, realizados en el CSED con NFFT=1024.	53
24. Espectrogramas con NFFT=512, canal:1, CSED para tejido mamario a) anormal PN013 y b) normal PN019	54
25. Diagrama de cajas para la zona CIED, entre (0-10kHz)	56
26. Diagrama de cajas para la zona CIEI, entre (0-10kHz)	57
27. Diagrama de cajas para la zona CSED, entre (10-100kHz)	59
28. Diagrama de cajas para la zona CSID, entre (10-100kHz)	59

LISTA DE TABLAS

	pág.
1. Características opto-electrónicas de detectores ODA-5WB-100K.	29
2. Relación señal ruido para nFFT=512	50
3. Relación señal ruido para nFFT=1024	50
4. Picos de espectrogramas para tejido mamario normal PN027 y anormal PN013, realizados con NFFT=512	52
5. Picos de espectrogramas para tejido mamario normal y anormal con NFFT=512.	54
6. Parámetros ANOVA para el rango de frecuencia [0-10kHz] en las diferentes zonas.	56
7. Tabla ANOVA para CIED en el rango de (0-10[kHz]), canal 0.	57
8. Pruebas de normalidad para los datos del CIED en el rango (0-10[kHz]), canal 0.	57
9. Tabla ANOVA para CIEI en el rango de (0-10[kHz]), canal 1.	58
10. Pruebas de normalidad para los datos del CIEI en el rango (0-10[kHz]), canal 1.	58
11. Parámetros ANOVA para el rango de frecuencia [10-100kHz] en las diferentes zonas.	60
12. Tabla ANOVA para CSED en el rango de (10-100[kHz]), canal 2.	60
13. Pruebas de normalidad para los datos del CIED en el rango (0-10[kHz], canal 2.)	60
14. Tabla ANOVA para CSID en el rango de (10-100[kHz]), canal 1.	60
15. Pruebas de normalidad para los datos del CSID en el rango (10-100[kHz]), canal 1.	61
16. Parámetros ANOVA para el rango de frecuencia [100-150kHz] en las diferentes zonas.	61
17. Parámetros ANOVA para el rango de frecuencia [150-160kHz] en las diferentes zonas.	62

RESUMEN

TÍTULO: COMPARACIÓN DE ESPECTROGRAMAS DE SEÑALES OBTENIDAS MEDIANTE LA TÉCNICA FED-SA SOBRE TEJIDO MAMARIO HUMANO NORMAL Y ANORMAL IN-VIVO¹.

AUTOR: MONICA ANDREA MENDOZA ARIAS²

PALABRAS CLAVE: FED-SA, CÁNCER DE MAMA, EFECTO DE CAMPO CARCINOGENICO, ESPECTROGRAMAS, DIAGRAMA DE CAJAS Y BIGOTES, ANOVA.

DESCRIPCIÓN:El cáncer de mama solo se detecta en un estado avanzado, esto ocasiona que sea la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo. Con el objetivo de disminuir las tasas de incidencia y mortalidad, en Colombia se emplea la mamografía. Sin embargo, esta no tiene el impacto que se requiere.

En este trabajo se propone el uso de la técnica FED-SA para detectar anomalías bioquímicas relacionadas con el efecto de campo carcinogénico a través de un análisis espectral, con el cual se lograría detectar cambios desde los inicios del cáncer. Usando el dispositivo FED-SA, se iluminaron cuatro zonas de interés en cada mama, para 24 pacientes. Esta iluminación se hizo con luz láser en el infrarrojo cercano y durante 10 segundos se midió la luz retro-dispersada por el tejido. La toma de datos se realizó bajo el protocolo de medidas establecido por la técnica, el aval del comité de ética-CIENCI y el consentimiento de las pacientes. Para la cantidad de datos obtenidos, de intensidad en función del tiempo, se implementó un proceso para eliminar el ruido blanco, posteriormente se aplicó la transformada rápida de Fourier con dos ventanas de muestreo, 512 y 1024. Se construyeron 1152 espectrogramas, que corresponden a 48 espectrogramas por cada paciente. Para el análisis de los espectrogramas, los datos se ordenaron por ventana de muestreo, se establecieron en los espectrogramas rangos de frecuencias y se etiquetaron como anormal o normal de acuerdo a su historia clínica. Posteriormente se implementaron diagramas de caja y se realizó un análisis ANOVA. Dentro de los resultados obtenidos, se evidencian diferencias entre el tejido normal y anormal, en los cuadrantes: cuadrante inferior externo derecho e izquierdo, cuadrante superior externo derecho, cuadrante superior interno derecho, para los que se obtuvo un valor de $p < 0.05$.

¹Trabajo de pregrado.

²Facultad de ciencias, Escuela de física. Directora: Janeth Fernández Pinto, Codirectores: David Alejandro Miranda Mercado y Álvaro Gómez Torrado.

ABSTRACT

TITLE: COMPARISON OF SPECTROGRAMS OF SIGNALS OBTAINED BY MEANS OF THE FED-SA TECHNIQUE ON NORMAL AND ABNORMAL HUMAN BREAST TISSUE IN-VIVO.³.

AUTHOR: MONICA ANDREA MENDOZA ARIAS ⁴

KEYWORDS: FED-SA, BREAST CANCER, CARCINOGENIC FIELD EFFECT, SPECTROGRAMS, BOX-PLOT, ANOVA.

DESCRIPTION: Breast cancer is only detected at an advanced stage, what it causes to be the main cause of cancer death in women in the world. In order to reduce the incidence and mortality rates, mammography is used in Colombia. However, this does not have the impact that is required. In this project the use of the FED-SA technique is proposed to detect biochemical anomalies related to the field effect through a spectral analysis, which would detect changes from the beginning of cancer.

By using the FED-SA device, four areas of interest were illuminated in each breast, for 24 patients. This illumination was done with laser light in the near infrared and for 10 seconds the light retro-dispersed by the tissue was measured. The data collection was made following the protocol of measures established by the technique, under the endorsement of the ethics committee of the Universidad Industrial de Santander and the According to the amount of obtained data, of intensity in function of time, a process was implemented to eliminate the white noise, later the fast Fourier transform was applied with two sampling windows, 512 and 1024. With the squared magnitude of FFT, they were built 1152 spectrograms, corresponding to 48 spectrograms for each patient. For the analysis of the spectrograms, the data was ordered by sampling window; frequency ranges were established in the spectrograms and were labeled as abnormal or normal according to their clinical history. Subsequently, box diagrams were implemented and an ANOVA analysis was carried out. Within the results obtained, there are differences between normal and abnormal tissue in the quadrants: left and right external lower quadrant, right external superior quadrant, right internal superior quadrant, for those the was obtained a value of $p < 0.05$.

³**Bachelor Thesis.**

⁴Facultad de ciencias, Escuela de física, Directora: Janeth Fernández Pinto, Codirectores: David Alejandro Miranda Mercado y Álvaro Gómez Torrado.

INTRODUCCIÓN

Para el año 2012 GLOBOCAN reportó 14,1 millones de nuevos casos de cáncer y se estima un incremento de 2,5 millones de casos nuevos para el 2025. El porcentaje de casos reportados para cáncer de mama es 11.9% del total, siendo éste cáncer el de mayor incidencia en mujeres en América Latina, el Caribe, África y la mayor parte de Asia⁵. En Colombia fueron reportados 8.686 nuevos casos y 2.649 mujeres fallecidas al año por cáncer de mama⁶. Según estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología (ESE), en el departamento de Santander, en el año 2011 se detectaron 353 nuevos casos con una mortalidad de 101 casos anuales de cáncer de mama⁷.

La problemática del cáncer, en especial, el cáncer de mamas condujo a los científicos a estudiar y desarrollar métodos y técnicas para la detección de esta enfermedad. En Colombia, como técnicas de detección se utilizan la autoexploración de las mama⁸ y la mamografía⁹. La autoexploración permite detectar protuberancias o dolor al tacto, para posteriormente por una foto radiográfica de la mama o mamografía, visualizar la formación y localización de masas o tumores. Este tipo de formaciones en mama pueden detectarse también con resonancia magnética¹⁰ y ultrasonido¹¹, pero la técnica convencional es la mamografía. Luego de utilizar cualquiera de estas técnicas para identificar la formación de masas en la mama, se procede a realizar una biopsia al paciente¹², con el fin de realizar un análisis histopatológico al estado del tejido y definir el procedimiento

⁵TORRE, Lindsey A; BRAY, Freddie y SIEGEL, Rebecca L. «Global cancer statistics, 2012». En: *CA: a cancer journal for clinicians* 65.2 (2015), págs. 87-108.

⁶Ibíd.

⁷PARDO C, Cendales R. «Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia». En: *CA: Instituto Nacional de Cancerología, 2015* ().

⁸CASTAÑEDA GONZALEZ, Susana y ARCE JARAMILLO, Maricruz. «Estrategias de enseñanza de enfermería para incrementar los conocimientos de cancer de mama y la tecnica de autoexploracion mamaria en mujeres de San Pedro del Rosal». En: ().

⁹DÍAZ, Sandra; PIÑEROS, Marion y SÁNCHEZ, Oswaldo. «Detección temprana del cáncer de mama: aspectos críticos para un programa de tamizaje organizado en Colombia». En: *Rev Colomb Cancerol* 9.3 (2005), págs. 93-105.

¹⁰CAMPS, J; SENTIS, M y RICART, V. «Utilidad de la resonancia magnética en la evaluación local del cáncer de mama: impacto en el cambio de actitud terapéutica en una serie prospectiva de 338 pacientes». En: *REVISTA DE SENOLOGÍA* 2007.66 (1953), págs. 0214-1582.

¹¹BENSON, S; BLUE, J y JUDD, K. «Ultrasound is now better than mammography for the detection of invasive breast cancer». En: *The American journal of surgery* 188.4 (2004), págs. 381-385.

¹²GONZÁLEZ, Paulina; TAUB, Teresa y LÓPEZ, Alejandra. «Biopsias Percutáneas de Mama: Biopsia Core y Biopsia Estereotáxica Digital». En: *Revista HCUCh* 17 (2006), págs. 311-6.

médico adecuado a realizarse.

A diferencia del cáncer de cuello uterino, cuyo método de detección temprana¹³ ha con-
ducido a una disminución en la mortalidad, el cáncer de mama continua en aumento.
Esta situación ha dejado en evidencia algunas desventajas de los métodos anteriormente
mencionados, primero, que estos no permiten una detección temprana de alteraciones en
el tejido, pues este cáncer en particular puede evolucionar microscópicamente sin pro-
ducir protuberancias al tacto o dolor; segundo, el uso de la mamografía está limitado a
usarse anualmente a mujeres mayores de 45 años; tercero, en la ecografía el diagnóstico
es dependiente de la experiencia del radiólogo y cuarto, la resonancia magnética es una
técnica de muy alto costo. Por lo tanto, en los últimos años el estudio de cáncer de
mama se ha direccionado a entender su desarrollo y de esa forma construir técnicas que
detecten tempranamente cualquier tumor, que no necesariamente es cáncer, pero puede
estar predispuesto a la enfermedad.

Por otra parte, el grupo de investigación CIMBIOS (Ciencia de Materiales Biológicos
y Semiconductores) de la Universidad Industrial de Santander, realiza hace más de 10
años una serie de investigaciones a dos de los tipos de cáncer con mayor impacto en
la población femenina en Colombia, el cáncer de mama y de cuello uterino. Durante
este tiempo se plantearon dos prototipos para estudiar el cáncer de mama, el primero
de ellos detectó el aumento de la concentración de oxígeno en el tejido tumoral com-
parado con el tejido normal, esto se hizo mediante la implementación de un montaje
electrónico basado en espectroscopia de infrarrojo cercano (Near Infrared Spectroscopy,
NIRS)¹⁴. El segundo prototipo electrónico también en el infrarrojo, permitió caracte-
rizar un phantom de mama que manifiesta propiedades ópticas similares al tejido¹⁵
.Con base en estos estudios, se desarrolló la técnica FED-SA (Field Effect Detection

¹³LUCUMÍ CUESTA, Diego Iván y GÓMEZ GUTIÉRREZ, Luis Fernando. «Accesibilidad a los
servicios de salud en la práctica de citología reciente de cuello uterino en una zona urbana de Colombia». En: *Revista española de salud pública* 78.3 (2004), págs. 367-377.

¹⁴TORRES, Carmen Eveth y PLATA PLANIDINA, Alexandra. *Implementación de un montaje
para caracterizar oxihemoglobina basado en espectroscopia de infrarrojo cercano de onda continua
(NIR-CW). Proyecto de Grado Física. Universidad Industrial de Santander. Escuela de física. 2008,*
pág. 175.

¹⁵CRISTIANO RODRIGUEZ Karen Lorena y TRIANA CAMACHO, Daniel Andres. *Caracteriza-
ción óptica, en el infrarrojo cercano, del tejido mamario para la detección temprana de cáncer de
mamas. Proyecto de pregrado en Física. Universidad Industrial de Santander. Escuela de Física. 2014.*

by Spectral Analysis)¹⁶, la cual busca medir el efecto de campo carcinogénico en tejido mamario. Este efecto¹⁷ implica la presencia de alteraciones en tejido aparentemente normal circundante a tejido anómalo¹⁸.

Con base en lo anteriormente mencionado, este proyecto de investigación comparó los espectrogramas de las señales obtenidas con la técnica FED-SA, encontrando diferencias entre el tejido previamente clasificado como normal y anormal. En ese sentido, el presente proyecto de grado se organizó en cinco capítulos de la siguiente manera: Primero, se da una introducción al tema. Segundo, se presentan las generalidades base de la investigación como; la morfología del tejido mamario y sus transformaciones, las técnicas de detección del cáncer de mama, el concepto de efecto de campo de carcinogénico, el principio de funcionamiento y las bases físicas de la técnica FED-SA y para finalizar se presenta el método utilizado para el procesamiento y cálculo de los espectrogramas. Tercero, se presenta la metodología que se usó para las mediciones en el tejido mamario. Cuarto, se muestran los resultados obtenidos y su respectivo análisis. Para finalizar, se presentan las conclusiones.

¹⁶GRUPO, CIMBIOS. «Método y dispositivo para detectar anomalías en células biológicas, Solicitud de patente-NC2017 0003413». En: *Bucaramanga, Colombia* (2017).

¹⁷SLAUGHTER, Danely P; SOUTHWICK, Harry W y SMEJKAL, Walter. «“Field cancerization” in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin». En: *Cancer* 6.5 (1953), págs. 963-968.

¹⁸BRAAKHUIS, Boudewijn; TABOR, Maarten P y KUMMER, J Alain. «A genetic explanation of Slaughter’s concept of field cancerization: evidence and clinical implications». En: *Cancer research* 63.8 (2003), págs. 1727-1730.

1. FUNDAMENTO TEÓRICO

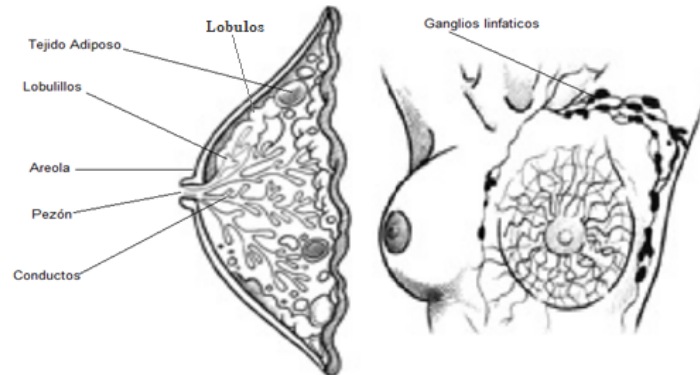
En este capítulo se presentan los fundamentos teóricos utilizados para estudiar tejido mamario mediante la técnica FED-SA. Primero, se presenta la morfología del tejido mamario y los diferentes tipos de cáncer de mamas. Segundo, se realiza una descripción de las técnicas de detección de la enfermedad usadas en Colombia. Tercero, se define el concepto de efecto de campo carcinogénico. Cuarto, se realiza una descripción del equipo FED-SA. Quinto, se presentan los fundamentos físicos del equipo. Sexto, se esboza una descripción de los espectrogramas. Séptimo, se describe el procesamiento y cálculo de los espectrogramas. Octavo, una breve descripción de nuestra investigación

1.1. MORFOLOGÍA DEL TEJIDO MAMARIO Y CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

La glándula mamaria femenina se ubica sobre el pectoral mayor y está compuesta por tres tipos de tejidos: glandular de tipo túbular-alveolar, conjuntivo y adiposo. Este último ocupa los espacios interlobulares, proporcionando el tamaño y forma del seno. El tejido túbular-alveolar y conjuntivo, están compuestos por un conjunto de quince a veinte lóbulos que a su vez están constituidos por lobulillos, en estos últimos hay aproximadamente un número de diez a cien acinos glandulares, en los que se encuentran las células productoras de leche y estas se vacían a través de los conductos¹, ver figura 1.

¹SWARTZ, Mark H. *Tratado de semiología*. 7. Elsevier España, S.L., 2015.

Figura 1: Representación del tejido mamario



Fuente: SÁNCHEZ, Cesar Tijerina. *La glándula mamaria*. 1. 2008

Debido a su anatomía, el cáncer puede comenzar en distintas áreas de la mama. Los lugares más comunes son los conductos (Carcinoma ductal), lobulillos (carcinoma lobulillar) o en algunos casos el tejido intermedio, ver figura 2.

A continuación, se presenta la clasificación², del cáncer de mamas en cinco categorías³.

- **Carcinoma Lobular in-situ:** Los lóbulos están compuestos de lobulillos que son las glándulas que producen la leche materna, estos lobulillos poseen en su interior células que en estado normal están adheridas y ordenadas a las paredes. Cuando las células se transforman a anormales, entendiendo este estado anormal como una alteración que puede ser de tipo genético o epigenético, estas células anormales crecen de forma desordenada ocupando espacios dentro del lobulillo, sin propagarse fuera del mismo (in-situ).
- **Carcinoma Lobular invasivo:** En este estado las células transformadas en los lobulillos han aumentado considerablemente su tamaño, lo que produce un rompi-

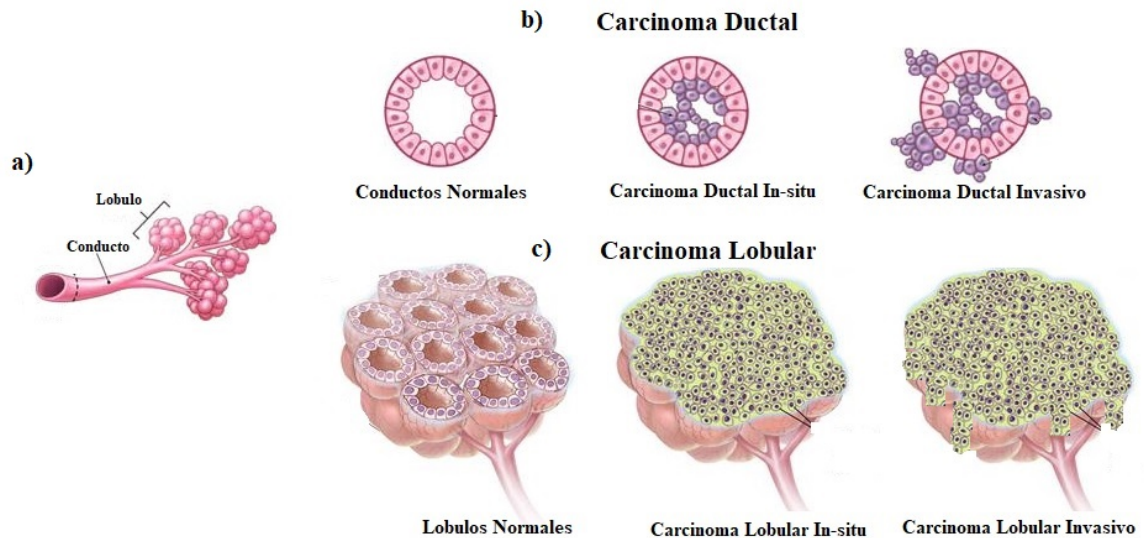
²UK, Cancer Research. *Types of breast cancer and related conditions*. [En línea](Recuperado en 20 marzo 2018)).Disponible en <http://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/stages-types-grades/types>.

³BREASTCANCER.ORG. *Tipos de cáncer de mama*. [En línea].Recuperado en 20 marzo 2018).Disponible en <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos>.

miento del lobulillo, logrando expandirse fuera de la membrana basal e infiltrando los tejidos adyacentes.

- **Carcinoma Ductal in-situ:** Los conductos son las vías que conectan los lóbulos con el pezón y sirven de transporte de la leche materna generada por los lobulillos. Estos conductos en su superficie interior son recubiertos por células de forma ordenada, de tal forma que la leche pasa a través del ducto. Cuando estas células se transforman a anormales, crecen desordenadamente dentro del espacio que conduce la leche sin romper la pared del ducto (In situ).
- **Carcinoma Ductal invasivo:** En este estado las células anormales dentro del ducto han crecido de manera desmedida logrando romper el conducto y diseminado al tejido mamario circundante. Este tipo de carcinoma es el más común en mujeres del mundo entero. Un aspecto importante en este estado es que existe la posibilidad de que las células se diseminen a los ganglios linfáticos cercanos u otras partes del cuerpo.
- **Cáncer de mama Inflamatorio:** Habitualmente comienza con el enrojecimiento e inflamación de la mama, en lugar del bulto distintivo. Suele multiplicarse y propagarse velozmente y sus síntomas empeoran en apenas unos días e incluso horas. La mayoría de los cánceres inflamatorios de seno son carcinomas ductales invasivos.

Figura 2: Representación de tejido y tipos de carcinomas de la mama. a) imagen del conducto y lóbulos, b) y c) transformación de las células en los conductos y lóbulos respectivamente



Fuente: BREASTCANCER.ORG. *Diagnóstico del CDIS.* [En línea].(Recuperado en 20 marzo 2018). Disponible en [http://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos/cdis/diagnostico.](http://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos/cdis/diagnostico;); Cáncer, Instituto Nacional del. *carcinoma lobulillar in situ.* [En línea].(Recuperado en 20 marzo 2018). Disponible en [https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/carcinoma-lobulillar-in-situ.](https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/carcinoma-lobulillar-in-situ)

El avance de anomalías tisulares dentro de la mama, se diagnostica en estadios, que se expresa con un número entre 0 y IV. El estadio 0 (cero) se utiliza para describir los casos de cáncer de mama no invasivo y los estadios II, III, IV (uno a cuatro) se encuentran relacionados con el grado de alteraciones presentes en el tejido mamario mamario⁴. Dado que es posible detectar a tiempo el cáncer de mama, es decir, en estadios tempranos que permitan utilizar el procedimiento medico de menor invasión o que permita salvar la vida de la mujer. Se hace importante la implementación de técnicas de detec-

⁴BREASTCANCER.ORG. *Estadios del cáncer de mama.* [En línea].(Recuperado en 20 marzo 2018). Disponible en [http://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/estadios.](http://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/estadios)

ción las cuales se enunciarán en el siguiente subcapítulo.

1.2. TÉCNICAS PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA EN COLOMBIA

En Colombia se usan principalmente dos técnicas para detectar el cáncer de mamas, la primera es la auto-exploración, ya que esta permite conocer bien los senos y detectar cualquier anomalía basada en la propia observación y palpación que la mujer hace de sus mamas⁵. La segunda es la mamografía, que se utiliza para visualizar formaciones de tumores dentro del tejido mamario en una imagen que se obtiene al colocar el seno de la paciente dentro de un sistema de placas e irradiarlo con una dosis pequeña de rayos X⁶. Dado a los daños colaterales que produce la mamografía que además está limitada en su uso en mujeres menores de 45 años, se empezó a implementar la ecografía puesto que con este método se pueden distinguir tumores sólidos o quísticos (líquidos) y puede ser de gran utilidad para identificar lesiones en mamas densas⁷. En algunos casos, en los que se requiere evaluación de mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, determinar la extensión del tejido anormal, evaluar detalladamente anomalías difíciles de analizar y el seguimiento de la quimioterapia se emplea la resonancia magnética⁸. El uso de estas cuatro técnicas, así como el uso de la biopsia que se trata de la extirpación o extracción de tejido determinan un diagnóstico del cáncer de mama, ver figura 3.

⁵CASTAÑEDA GONZALEZ y ARCE JARAMILLO, «Estrategias de enseñanza de enfermería para incrementar los conocimientos de cancer de mama y la tecnica de autoexploracion mamaria en mujeres de San Pedro del Rosal», óp.cit.

⁶DÍAZ; PIÑEROS y SÁNCHEZ, «Detección temprana del cáncer de mama: aspectos críticos para un programa de tamizaje organizado en Colombia», óp.cit.

⁷BENSON; BLUE y JUDD, «Ultrasound is now better than mammography for the detection of invasive breast cancer», óp.cit.

⁸CAMPS; SENTIS y RICART, «Utilidad de la resonancia magnética en la evaluación local del cáncer de mama: impacto en el cambio de actitud terapéutica en una serie prospectiva de 338 pacientes», óp.cit.

Figura 3: Representación esquemática en forma de pirámide para describir el procedimiento médico, para realizar detección de cáncer de mama en Colombia.



Todas las técnicas descritas anteriormente permiten la visualización del tejido mamario, y se implementan cuando alguna anomalía palpable aparece. A nivel mundial, existen hoy en día varias tecnologías para medir parámetros vinculados a estadios tempranos de las alteraciones mamarias, un ejemplo es la Tomografía Óptica Difusa “DOT”, esta técnica ilumina el tejido con una fuente de luz láser en el rango del infrarrojo y posee múltiples detectores para capturar la luz proveniente del tejido. Con esta información, DOT mide el cambio en los coeficientes de absorción y dispersión del tejido mamario, los cuales varían dependiendo de las concentraciones de hemoglobina oxigenada o desoxigenada⁹. Esta hipótesis es también la base de la termografía que asocia este proceso a un aumento de la temperatura de la piel¹⁰.

Actualmente, hay dos técnicas que buscan relacionar cambios tempranos en los tejidos con alteraciones en sus propiedades eléctricas u ópticas, la técnica impedancia eléctrica¹¹, por ejemplo, mide la respuesta del tejido por la excitación de una corriente alterna

⁹BISWAL, Nrusingh C; XU, Yan y ZHU, Qing. «Imaging tumor oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin concentrations with ultrasound-guided diffuse optical tomography». En: *Technology in cancer research & treatment* 10.5 (2011), págs. 417-429.

¹⁰OHASHI, Yasuhiko y UCHIDA, Isao. «Applying dynamic thermography in the diagnosis of breast cancer». En: *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 19.3 (2000), págs. 42-51.

¹¹ZOU, Y y GUO, Z. «A review of electrical impedance techniques for breast cancer detection». En:

con magnitud constante y frecuencia variable. Dado que la conductividad eléctrica es modificada por la existencia de anomalías en el tejido¹². En cuanto a las propiedades ópticas de los tejidos, la técnica PWS (Partial Wave Spectroscopy) estudia la estructura celular en el orden de micrómetros, al medir cambios en el índice de refracción de células anormales y normales circundantes al tumor. Con este método¹³ se ha estudiado anomalías relacionadas con cáncer de colon, pulmón y ovarios. Un aspecto destacado es la no invasión de los órganos, pues las muestras para estudiar estos tres tipos de cáncer fueron tomadas en la mucosa del recto, en la boca y en el cérvix, respectivamente¹⁴.

Los cambios tempranos de estas técnicas han sido vinculados a un efecto conocido como efecto de campo carcinogénico. Dada la relevancia de este efecto a continuación se abordará una perspectiva detallada de este.

1.3. EFECTO DE CAMPO CARCINOGENICO (FIELD CANCERIZATION EFFECT "FCE")

La existencia de múltiples tumores en la cavidad oral fue explicada por Slaughter en 1953, utilizando el termino de efecto de campo carcinogénico. Este campo indica que el tejido de la cavidad oral está pre-acondicionado por algunas condiciones externas, como, por ejemplo, el cigarrillo. Este agente externo modifica las condiciones de todo el tejido, que de acuerdo a la exposición y las condiciones propias del mismo, con el tiempo pueden avanzar a un estado neoplásico¹⁵.

El avance en las diferentes técnicas para estudiar alteraciones moleculares en los tejidos, han mostrado que las zonas normales alrededor o cercanas (5-12cm) al tumor tienen las

Medical Engineering and Physics 25.2 (2003), págs. 79-90.

¹²CORZO MANTILLA, Sandra Patricia. *Detección temprana de cáncer de cuello uterino por medio de espectroscopia de impedancia eléctrica*. Proyecto de grado en física. Universidad Industrial de Santander. Escuela de Física. Bucaramanga, 2014.

¹³BACKMAN, Vadim y ROY, Hemant K. «Light-scattering technologies for field carcinogenesis detection: a modality for endoscopic prescreening». En: *Gastroenterology* 140.1 (2011), págs. 35-41.

¹⁴SUBRAMANIAN, Hariharan; ROY, Hemant K y PRADHAN, Prabhakar. «Nanoscale cellular changes in field carcinogenesis detected by partial wave spectroscopy». En: *Cancer research* 69.13 (2009), págs. 5357-5363.

¹⁵SLAUGHTER; SOUTHWICK y SMEJKAL, «“Field cancerization” in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin», óp.cit.

mismas anormalidades moleculares. Actualmente, se conoce que las alteraciones en este campo pueden ser de tipo genéticas o epigenéticas y no son detectables por medio de un estudio histopatológico del tejido. Estas anormalidades o alteraciones se relacionan con cambios específicos que sirven como biomarcadores, para predecir el avance o estado del cáncer. Estos biomarcadores han sido encontrados tanto en lesiones pre-cancerosas como en células normales cercanas a tumores, demostrando la existencia del efecto de campo carcinogénico¹⁶.

Dentro del cáncer se consideran los siguientes biomarcadores como relevantes: pérdida de heterocigosidad (LOH), anomalías cromosómicas, análisis de secuencia de ADN para polimorfismo de un solo nucleótido (SPN), activación profunda de proto-oncogenes, expresión génica alterada (transcripciones y proteínas), cambios del genoma mitocondrial y pérdida de genes supresores de tumores a través de tres procesos: silenciamiento epigenético por hipermetilación del promotor, microRNA y acetilación de histonas¹⁷. Aunque este efecto se describió por primera vez para cáncer oral, se han documentado biomarcadores para los diferentes tipos de cáncer, entre estos se encuentran: cabeza y cuello¹⁸, pulmón¹⁹, esófago²⁰, cuello uterino²¹, ovario²², páncreas²³ próstata²⁴, mama²⁵,

¹⁶SUBRAMANIAN; ROY y PRADHAN, «Nanoscale cellular changes in field carcinogenesis detected by partial wave spectroscopy», óp.cit.

¹⁷DAKUBO, Gabriel D; JAKUPCIAK, John P y BIRCH-MACHIN, Mark A. «Clinical implications and utility of field cancerization». En: *Cancer cell international* 7.1 (2007), pág. 2.

¹⁸LEEMANS, C René; BRAAKHUIS, Boudewijn JM y BRAKENHOFF, Ruud H. «The molecular biology of head and neck cancer». En: *Nature reviews cancer* 11.1 (2011), pág. 9.

¹⁹GREPMEIER, Ulrike y col. «Deletions at chromosome 2q and 12p are early and frequent molecular alterations in bronchial epithelium and NSCLC of long-term smokers». En: *International journal of oncology* 27.2 (2005), págs. 481-488.

²⁰HANSON, Jeffrey A; GILLESPIES, John W y Grover. «Gene Promoter Methylation in Prostate Tumor-Associated Stromal Cells». En: *Journal of the National Cancer Institute* 98.4 (2006), págs. 255-261.

²¹CHU, Tang-Yuan y col. «Monoclonality and surface lesion-specific microsatellite alterations in premalignant and malignant neoplasia of uterine cervix: a local field effect of genomic instability and clonal evolution». En: *Genes, Chromosomes and Cancer* 24.2 (1999), págs. 127-134.

²²FURLAN, Daniela y col. «The high frequency of de novo promoter methylation in synchronous primary endometrial and ovarian carcinomas». En: *Clinical cancer research* 12.11 (2006), págs. 3329-3336.

²³KITAGO, Minoru y col. «Comparison of K-ras point mutation distributions in intraductal papillary-mucinous tumors and ductal adenocarcinoma of the pancreas». En: *International journal of cancer* 110.2 (2004), págs. 177-182.

²⁴HANSON; GILLESPIES y Grover, «Gene Promoter Methylation in Prostate Tumor-Associated Stromal Cells», óp.cit.

²⁵HEAPHY, Christopher M y col. «Telomere DNA content and allelic imbalance demonstrate field

el estómago²⁶, colon²⁷, piel²⁸ y vejiga²⁹.

El efecto de campo carcinogénico no puede medirse mediante un estudio histopatológico porque el tejido es observado mediante un microscopio, el cual se encuentra limitado por su resolución óptica a medir cambios mayores de 200 nm. Razón por la que el laboratorio de biofotónica en la Universidad de Northwestern liderado por Vadim Backman y colaboradores en el año 2009, desarrollaron la técnica PWS (Espectroscopia de Onda Parcial). PWS cuantifica las fluctuaciones del índice de refracción de los tejidos y los clasifica como normal o anormal. Esta tecnología hace uso de dos fundamentos, el primero es extraer información de la interacción de la luz con los tejidos, y el segundo es observar alteraciones a través de la mucosa en el recto para estudiar el cáncer de colón³⁰. Esta técnica fue también aplicada en la detección de anomalías en los pulmones, realizando mediciones en la mucosa de la boca³¹, tal como se observa en la figura 4³².

cancerization in histologically normal tissue adjacent to breast tumors». En: *International journal of cancer* 119.1 (2006), págs. 108-116.

²⁶KIM, Seung-Kyoon; JANG, Hae-Ran y KIM, Jeong-Hwan. «The epigenetic silencing of LIMS2 in gastric cancer and its inhibitory effect on cell migration». En: *Biochemical and biophysical research communications* 349.3 (2006), págs. 1032-1040.

²⁷SHEN, Lanlan; KONDO, Yutaka y Rosner. «MGMT promoter methylation and field defect in sporadic colorectal cancer». En: *Journal of the National Cancer Institute* 97.18 (2005), págs. 1330-1338.

²⁸JONASON, Alan S; KUNALA, Subrahmanyam y PRICE, Gary J. «Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 93.24 (1996), págs. 14025-14029.

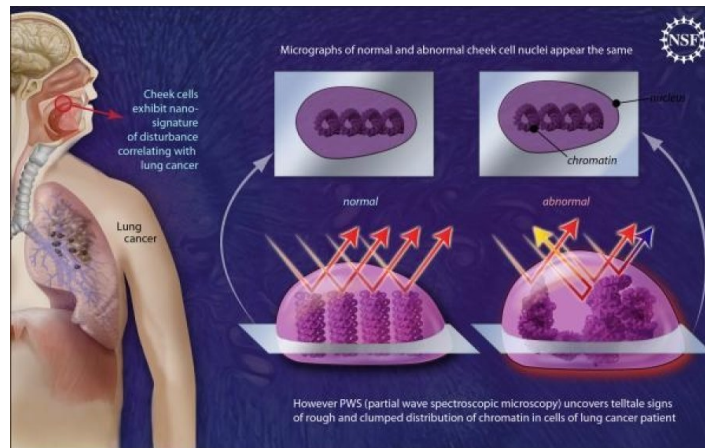
²⁹DENZINGER, Stefan y col. «Improved clonality analysis of multifocal bladder tumors by combination of histopathologic organ mapping, loss of heterozygosity, fluorescence in situ hybridization, and p53 analyses». En: *Human pathology* 37.2 (2006), págs. 143-151.

³⁰BACKMAN y ROY, «Light-scattering technologies for field carcinogenesis detection: a modality for endoscopic prescreening», óp.cit.

³¹SUBRAMANIAN; ROY y PRADHAN, «Nanoscale cellular changes in field carcinogenesis detected by partial wave spectroscopy», óp.cit.

³²ROY, Hemant K; SUBRAMANIAN, Hariharan y DAMANIA, Dhwanil. «Optical detection of buccal epithelial nanoarchitectural alterations in patients harboring lung cancer: implications for screening». En: *Cancer research* 70.20 (2010), págs. 7748-7754.

Figura 4: Representación del método PWS para detectar cáncer de pulmón, a través del brillo de la luz retro-dispersada en las células de las mejillas de los diferentes pacientes.



Fuente: ROY, Hemant K; SUBRAMANIAN, Hariharan y DAMANIA, Dhwanil. «Optical detection of buccal epithelial nanoarchitectural alterations in patients harboring lung cancer: implications for screening». En: *Cancer research* 70.20 (2010), págs. 7748-7754

Recientemente, se ha resaltado que este efecto de campo carcinogénico tiene un efecto de amplificación de las anomalías bioquímicas dentro del tejido, el cual según los autores funcionaría de la siguiente forma³³: (2016, p.9) *“Un aspecto importante de las células transformadas o anormales es la modificación del micro-entorno inducido por ellas. Las células transformadas no pueden producir los niveles de oxígeno suficiente para el crecimiento tumoral y hacer metástasis por su cuenta. De hecho, la existencia de un proceso de comunicación entre las células normales y transformadas se ha formulado recientemente, las células normales se alteran por la señalización celular de células anormales, con el fin de promover un aumento en la producción de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y la inhibición del sistema inmune. Entendemos estas anomalías bioquímicas como el efecto de campo a nivel celular, alrededor del microambiente. Por lo tanto, se despliega la hipótesis de que el efecto de campo se puede entender como la*

³³FERNÁNDEZ, Janeth y col. «Could field cancerization be interpreted as a biochemical anomaly amplification due to transformed cells?» En: *Medical hypotheses* 97 (2016), págs. 107-111.

amplificación de las anomalías bioquímicas (señalización celular) debido a las células transformadas”.

Según indican todas estas investigaciones para el conocimiento de las alteraciones del cáncer, estudiar el efecto de campo carcinogénico, permite obtener el conocimiento acerca del origen del cáncer de mamas o de otros tipos de cáncer y vincular biomarcadores que permitan desarrollar técnicas para hacer detección temprana, ya que son fundamentales para aumentar las tasas de supervivencia del cáncer y mejorar la calidad de vida de las personas. Basados en lo anteriormente descrito, el grupo de investigación CIMBIOS ha propuesto una metodología para estudiar el efecto de campo carcinogénico en tejido mamario por medio del desarrollo de una técnica denominada FED-SA (Field Effect Detection by Spectral Analysis). Con el fin de estudiar si existen diferencias entre tejido mamario in-vivo clasificado previamente como normal y anormal.

Esta investigación de pregrado se considera un estudio de prueba de concepto para el desarrollo posterior de la técnica FED-SA, la cual se describirá detalladamente en el siguiente subcapítulo.

1.4. FIELD EFFECT DETECTION BY SPECTRAL ANALYSIS FED-SA

FED-SA es un dispositivo y un método, que permite estudiar alteraciones en el tejido mamario utilizando el efecto amplificador de anomalías bioquímicas del efecto de campo carcinogénico. Para su detección esta técnica tiene como hipótesis central la existencia de este efecto a nivel del micro-ambiente, es decir, las células transformadas en el tejido cambian la señalización celular mediante la segregación de ciertas proteínas que inhiben o expresan interleucinas y proteínas, las cuales indicarán a las células normales funciones específicas para ayudar al crecimiento y proliferación de las células transformadas. Estas alteraciones modifican la interacción del medio intracelular y extracelular, así como el movimiento celular³⁴. Lo que implica una diferenciación en la dinámica del tejido normal

³⁴GRUPO, «Método y dispositivo para detectar anomalías en células biológicas, Solicitud de patente-NC2017 0003413», óp.cit.

y anómalo³⁵.

Para estudiar la dinámica del tejido se implementa un arreglo experimental diseñado y ensamblado en la Universidad Industrial de Santander por el profesor David A Miranda y la estudiante Janeth Fernández Pinto. Su función explícitamente es detectar el efecto de campo carcinogénico por medio de un análisis espectral.

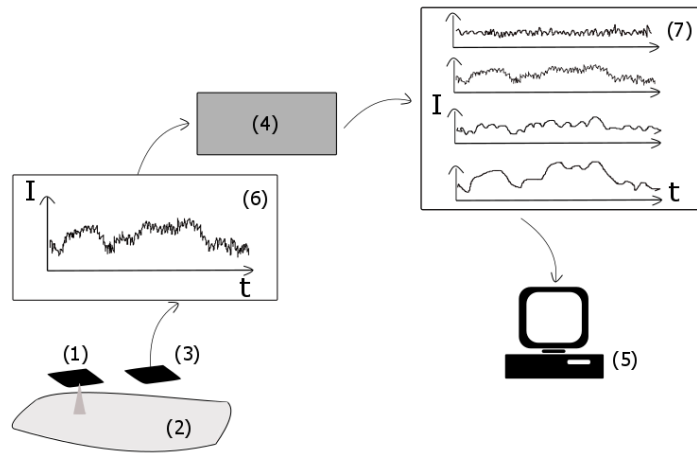
El arreglo experimental de la técnica FED-SA se presenta en la figura, el cual consta de las siguientes etapas , ver figura 5:

- a. Iluminar con un dispositivo de iluminación(1) un tejido (2), en donde el dispositivo de iluminación (1) emite una señal de luz preferiblemente en el rango del infrarrojo cercano (o rojo), para no alterar el tejido a estudiar;
- b. Detectar la señal de luz retro-dispersada por el tejido en la etapa a), mediante un dispositivo de detección (3);
- c. Transformar la señal de luz retro-dispersada de la etapa a) en una señal digital con una unidad de adquisición de datos (4);
- d. Procesar la señal digital de la etapa (c) que contiene información espectral y graficar un espectro representado en frecuencia, tiempo, espacio, intensidad, y combinaciones de los mismos, mediante la unidad de procesamiento (5);
- e. Por medio de algoritmos expertos para clasificar y toma de decisiones, se comparan los espectros que miden el efecto amplificador de anomalías bioquímicas, mediante la unidad de procesamiento (5).

Siendo (1) el dispositivo de iluminación, (2) el tejido donde se realiza las medidas, (3) el dispositivo de detección, (4) la unidad de adquisición de datos, (5) es el dispositivo donde se procesa la señal digital (6) que es una señal de intensidad en función del tiempo y que separa en cuatro rangos de frecuencias.

³⁵FERNÁNDEZ y col., «Could field cancerization be interpreted as a biochemical anomaly amplification due to transformed cells?», óp.cit.

Figura 5: Arreglo experimental de la técnica FED-SA..



Fuente: Figura extraída de la investigación doctoral: Estudio del efecto de campo carcinogénico en tejido mamario

A continuación se describirá como están conformadas estas etapas:

Etapa a: Dispositivo de iluminación

El sistema de iluminación está conformado por un LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) que se encuentra en la región espectral del infrarrojo cercano, cuya longitud de onda oscila alrededor de los 700-1000 [nm]. Este posee propiedades importantes como : coherencia, habilidad de interferencia, alta potencia de salida, propiedades espectrales bien definidas y una gran variedad de aplicaciones clínicas.

Etapa b: Dispositivo de Detección

La detección de la luz dispersada por el tejido se realiza a través de dos detectores preamp ODA-5WB-100K, que poseen un área activa de 5mm^2 , ruido bajo, alta sensibilidad y TO-39 herméticamente sellado. En la tabla 2.1 se presentan las diferentes características opto-electrónicas de los detectores. (Temperatura ambiente= 23°C).

Tabla 1: Características opto-electrónicas de detectores ODA-5WB-100K.

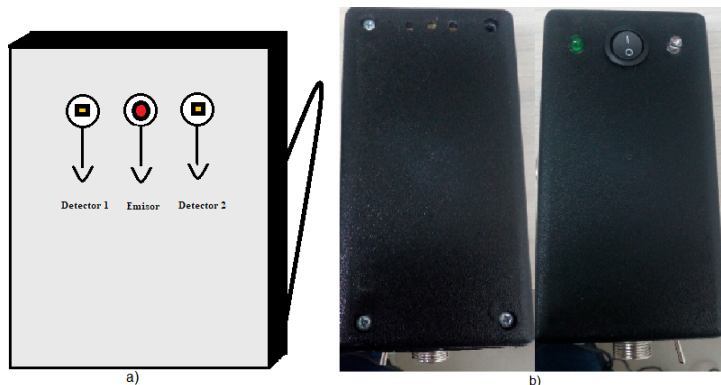
Características Optoelectrónicas				
<i>Parámetros</i>	Condición de prueba	TYP	Máximo	Unidades
Compensación oscura	$V_s = \pm 15V$		$\pm 1,0$	mV
Ruido de compensación oscura	BW=0.1 -800 kHz	477	1000	μV_{rms}
Sensibilidad	$\lambda = 450 \text{ nm}$	28		V/mW
Respuesta de frecuencia (-3db)	$\lambda = 940 \text{ nm}$	800		kHz
NEP	$\lambda = 940 \text{ nm}$	6.76		P_w/\sqrt{Hz}
Ganancia de Transimpedancia		100		$k\Omega$
Corriente de suministro	$V_s = \pm 15V$	6.2	7.5	mA

TYP: Es el parámetro general o el común, el típico al cual opera.

NEP: Potencia equivalente al ruido. **Fuente:** Hoja de datos del fabricante

Un detalle importante es que el láser y los detectores se encuentran simétricamente insertados en una caja de manera contigua, encontrándose el emisor en el centro, ver figura 6(aproximadamente a 1cm). Cada detector mide la intensidad de la señal que dispersa el tejido y a su vez el sistema realiza una diferencia de las señales obtenidas por cada sensor, estas tres señales (Canal 0, Canal 1 y Canal 2) son adquiridas por el sistema de adquisición de datos.

Figura 6: Representación del emisor-detector. a) representación gráfica, b) montaje experimental.



Etapa c: Sistema de adquisición.

El Sistema para adquirir los datos es un controlador embebido cRio 9067, ver figura 7. Es un equipo pequeño, ideal para aplicaciones avanzadas de monitoreo y control, impulsado por las herramientas de programación gráfica de la National Instruments para desarrollo rápido "labview". El sistema se compone de un chasis que permite el acople de ocho módulos que pueden funcionar como entrada o salida. En esta investigación se acoplo el módulo 9223 con tres canales activos, con una frecuencia de muestreo de 1MHz, la cual es distribuida en los tres canales simultáneamente.

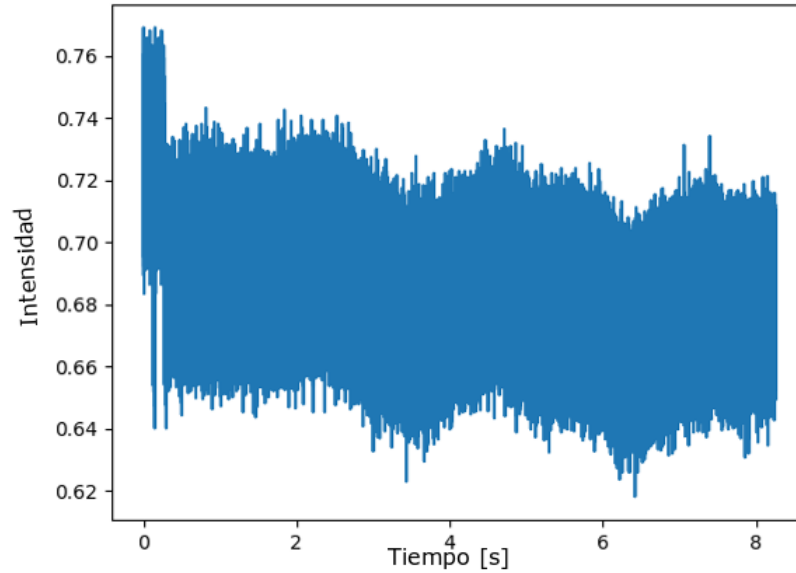
Figura 7: Representación del sistema de adquisición. Fuente, a) Sistema cRIO 9067 NI y b) módulos acoplados al chasis del cRio.



Etapa d: Procesamiento de la señal adquirida.

Los datos adquiridos se graficaron como intensidad en función del tiempo, ver figura 8. Se aplicó un algoritmo para eliminación de ruido blanco, posteriormente se calcularon los espectrogramas, los cuales contienen información de la variación de la intensidad en ventanas de tiempo en función de la frecuencia.

Figura 8: Conjunto de datos experimentales de intensidad en función del tiempo.



Etapa e: Clasificación de resultados .

De acuerdo al conjunto de datos obtenidos se aplica alguna técnica que permita la clasificación de los resultados obtenidos. En esta investigación se aplicó el método estadístico ANOVA

1.5. FUNDAMENTOS FÍSICOS DE FED-SA

Al interactuar la luz con la materia ocurren tres procesos físicos: refracción, reflexión y transmisión de la onda. De la transmisión se da como resultado los procesos de absorción y dispersión de la luz. El fenómeno de dispersión puede ocurrir de forma elástica e inelástica. La dispersión elástica se ha estudiado por medio de dos teorías: Rayleigh y Mie. Cuya diferencia es el tamaño de las partículas. En la dispersión Rayleigh: el tamaño de la partícula es del orden de la longitud de onda de la luz incidente y la dispersión se da en todas las direcciones. En la dispersión Mie el tamaño de las partículas es mayor que la longitud de onda de la luz incidente y la dispersión se realiza hacia

adelante. En la dispersión Inelástica que también es llamado efecto Raman, se evidencia cambios en la frecuencia de la intensidad de la luz por procesos vibra-rotacionales de las moléculas, tiene poca probabilidad de ocurrencia y para medir el efecto se necesita un arreglo óptico especial. La técnica FED-SA busca medir la luz retro-dispersada, es decir, el detector o los detectores miden la luz que se dispersa en dirección contraria al incidente. A continuación, se presentará un modelo fisicomatemático en la teoría clásica para estudiar estos fenómenos.

1.5.1. interacción de la luz con la materia: refracción, reflexión y transmisión

- **Refracción:** “ Cuando la radiación atraviesa con cierto ángulo la interfase entre dos medios transparentes de diferentes densidades, se observa el fenómeno de refracción debido a un cambio abrupto de dirección y a la diferencia en la velocidad de la radiación de los dos medios. El grado de refracción sigue la ley de Snell, ecuación 1.1³⁶:

$$\frac{\text{sen } \theta_1}{\text{sen } \theta_2} = \frac{n_2}{n_1} = \frac{v_2}{v_1} \quad (1.1)$$

Siendo θ_1 el ángulo de incidencia, θ_2 el ángulo de refracción y n_1 , n_2 el índice de refracción de cada medio.

- **Reflexión:** “ Cuando la radiación cruza una interfase entre medios que difieren en el índice de refracción, también se presenta la reflexión. La fracción de radiación reflejada se vuelve mayor al incrementarse la diferencia en el índice de refracción. En el caso de un haz que atraviesa una interfase en ángulos rectos, la fracción reflejada está dada por³⁷:

$$\frac{I_T}{I_O} = \frac{(n_2 - n_1)^2}{(n_2 + n_1)^2} \quad (1.2)$$

Donde I_O es la intensidad del haz incidente, I_T es la intensidad reflejada, n_1 y n_2

³⁶SKOOG, Douglas Arvid; HOLLER, F James y Nieman, Timothy A. *Principios de análisis instrumental*. 543.4/. 5. McGraw-Hill Interamericana de España, 2001.

³⁷Ibíd.

son los índices de refracción de los dos medios.

- **Transmisión:** “ La interacción involucrada en la transmisión se puede atribuir a la polarización, siendo este un proceso de deformación temporal de las nubes de electrones asociadas con átomos o moléculas, debido al campo electromagnético de la radiación. La radiación de las partículas polarizadas debe ser emitida en todas direcciones en el medio. Entonces la transmisión de la radiación en la materia se puede describir como una retención momentánea de la energía radiante de los átomos, iones o moléculas, seguida por la remisión de la radiación en todas las direcciones cuando las partículas vuelven a su estado original. De la transmisión se da como resultado los procesos de absorción y dispersión de la luz ”³⁸.

1.5.2. absorción y dispersión.

- **Absorción:**“Es un proceso en el cual la energía electromagnética se transfiere a los átomos, iones o moléculas que forman la muestra. La absorción impulsa a estas partículas desde su estado normal a temperatura ambiente, o estado fundamental, a uno o más estados excitados de energía superior ”³⁹.
- **Dispersión:**“La variación del índice de refracción, ver ecuación (1.3), en función de la longitud de onda o de la frecuencia se denomina dispersión y se presenta cuando una onda electromagnética rebota con partículas del medio y una parte de la energía incidente se dispersa en todas las direcciones. Hay dos tipos de dispersión: dispersión elástica, cuya energía de los fotones dispersos no se modifican, existen dos casos de este tipo de dispersión: Rayleigh y Mie. La dispersión inelástica, cuya energía de los fotones dispersos tiene una energía mayor o menor y se denomina dispersión Raman”⁴⁰.

$$n_i = \frac{c}{v_i} \quad (1.3)$$

³⁸Ibíd.

³⁹Ibíd.

⁴⁰Ibíd.

- **Dispersión Rayleigh:** Esta dispersión se da cuando las partículas de geometría esférica tienen menos de $0,2\lambda$ de diámetro, cada partícula se dispersa de forma independiente respecto a las demás y la radiación dispersada es la misma hacia adelante que hacia atrás. Además, su intensidad es proporcional al inverso de la cuarta potencia de la longitud de onda. Si el campo incidente es $E_0 \exp(i\omega t)$, entonces la magnitud de la polarización es de la forma:

$$p = \alpha t E_0 \exp(i\omega t) \quad (1.4)$$

Donde α es la polarizabilidad de la partícula, “ ω ” la velocidad angular de la partícula y t el tiempo. La intensidad dispersada por partículas mas pequeñas que la longitud de onda esta dada por:

$$I = I_0 (1 + \cos^2 \theta) \frac{8\pi^4 N \alpha^2}{\lambda^4 R^2} \quad (1.5)$$

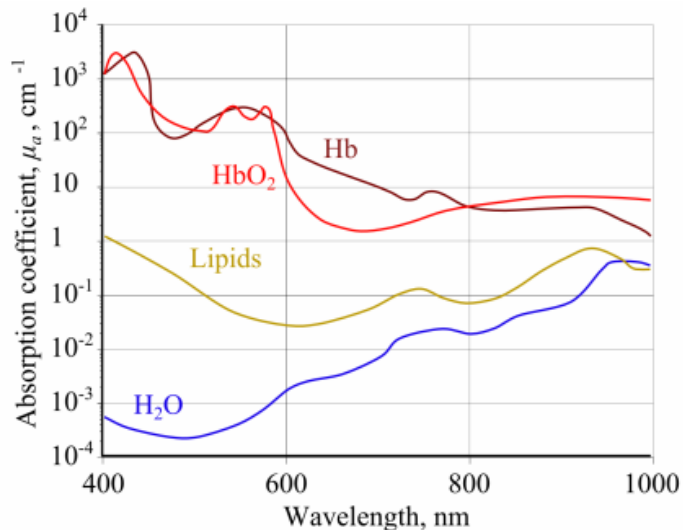
Siendo I_0 la intensidad incidente, N el número de dispersiones, R la distancia de dispersión y α es la polarizabilidad de la partícula. Una manifestación de la dispersión de Rayleigh es el color azul del cielo, el cual es resultado de la mayor difusión de las longitudes de onda más cortas del espectro visible.

- **Dispersión Mie:** En comparación con la dispersión Rayleigh, la dispersión Mie es para el caso de dispersión de moléculas mayores que la longitud de onda del haz incidente. Esta dispersión es causada principalmente por aerosoles, como partículas de polvo, hidrometeoros, gotas de vapor de agua, etc, que tienen un tamaño mínimo del orden de 10 \AA . A su vez la cantidad de energía dispersada tiene una geometría más hacia adelante que hacia atrás y las mediciones de este tipo de radiación difusa se usan para determinar el tamaño y la forma de moléculas grandes y partículas coloidales.
- **Dispersión Raman:** El efecto de este tipo de dispersión es diferente a la ordinaria, debido a que parte de la radiación dispersada sufre cambios de frecuencia cuantizados. Dichos cambios son resultado de transiciones en el nivel energético vibracional que ocurren en las moléculas, como consecuencia del proceso de polarización.

1.5.3. interacción de la luz con el tejido

- **Absorción en el tejido:** “La absorción es solo una de las formas en que la luz puede interactuar con el tejido y que induce efectos fototérmicos y fotoquímicos seguidos por una cadena de efectos biológicos. En el tejido biológico los componentes que absorben la radiación de la luz, son conocidos colectivamente como cromóforos. Entre los principales cromóforos se encuentra la hemoglobina, los lípidos y el agua. En la figura 9 se observan los espectros de absorción en el rango del infrarrojo cercano para estos cromóforos”⁴¹.

Figura 9: Absorción espectral, expresada en términos del coeficiente de absorción y longitud de la radiación, para el agua, lípidos, oxihemoglobina, desoxihemoglobina(Hb).



Fuente: TUCHIN, Valery V. «Tissue optics and photonics: light-tissue interaction». En: *Journal of Biomedical Photonics & Engineering* 1.2 (2015)

Hay otros tipos de cromóforos como triptófano y tirosina que tienen una banda de absorción característica⁴² cerca de 270-280 nm; el ácido urocánico y los ácidos

⁴¹TUCHIN, Valery V. «Tissue optics and photonics: light-tissue interaction». En: *Journal of Biomedical Photonics & Engineering* 1.2 (2015).

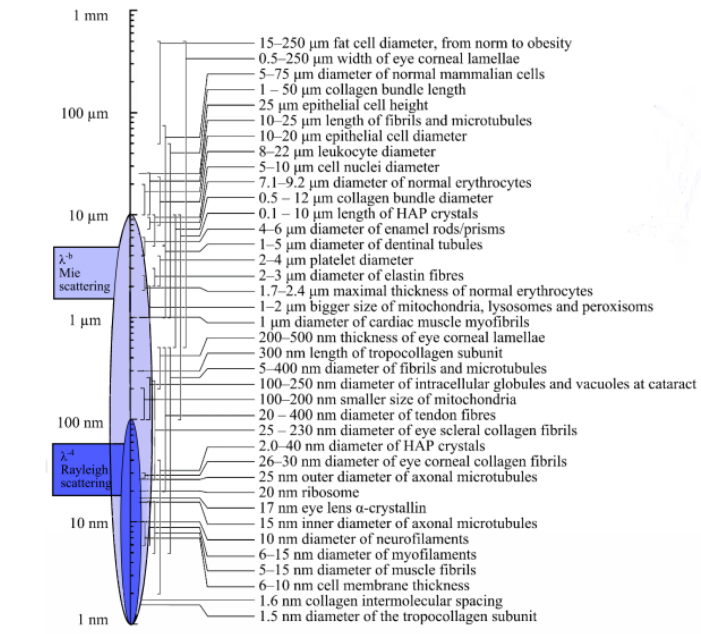
⁴²TUCHIN, «Tissue optics and photonics: light-tissue interaction», óp.cit.

nucleicos también contribuyen a esta banda de absorción con un máximo cercano a 260-270 nm. La melanina epidérmica juega un papel importante en la limitación de la profundidad de penetración de la luz en la piel: efectivamente absorbe en las longitudes de onda de 300 a 1000 nm, pero la ventana espectral de diagnóstico / terapéutica, donde la absorción es mínima y la luz penetra más profundamente en un tejido, se encuentra entre 700 nm y 1100 nm

■ **Dispersión en el tejido:**

“Los tejidos no solo son absorbentes sino también medios no homogéneos con diferentes niveles de organización que incluyen células, orgánulos celulares y diferentes fibras y tubos. Muchos tejidos se componen de estructuras con una amplia gama de tamaños que se puede representar como un sistema de partículas discretas de dispersión, ver figura 10”⁴³.

Figura 10: Dispersión de la luz en el tejido, en la estructura celular.



Fuente: TUCHIN, Valery V. «Tissue optics and photonics: light-tissue interaction». En: *Journal of Biomedical Photonics & Engineering* 1.2 (2015)

⁴³Ibíd.

Los medios biológicos a menudo se modelan como conjuntos de partículas esféricas homogéneas con índice de refracción más alto que el entorno, ya que muchas células, orgánulos celulares y macro-moléculas biológicas son en forma de esferas o elipsoides.

Las teorías de Rayleigh y Mie o su combinación son una base para calcular las propiedades de dispersión del tejido. ”⁴⁴.

1.6. ESPECTROGRAMAS

El uso de técnicas como periodograma, modelo ARMAX, espectrograma, transformada de wavelet (WT), entre otras, son utilizadas para el análisis espectral. Para esta investigación se escogió el espectrograma ya que es una herramienta útil cuando se desea estudiar el comportamiento que presentan las señales definidas en el tiempo. Además, es posible identificar el comportamiento en sus diferentes componentes frecuenciales y el aporte de energía que cada una de ellas realiza.

La transformada rápida de Fourier (FFT Fast Fourier Transform) permite calcular la función de la respuesta en frecuencia a partir de una señal definida en el dominio del tiempo. La respuesta va variando directamente con los cambios que presenta la señal original. Con el fin de observar cada variación de la energía en función de las componentes frecuenciales y del tiempo, se utilizarán los espectrogramas ,ver figura (11), siendo esta una herramienta gráfica que se define como la magnitud al cuadrado de (FFT), ver ecuación (1.6). El espectrograma es un gráfico bidimensional, donde el eje horizontal representa el tiempo ” $t[s]$ ” y el eje vertical representa la frecuencia ” $f[Hz]$ ”. Una tercera dimensión indica la amplitud de la distribución de energía de una señal a través del mapa de colores.⁴⁵.

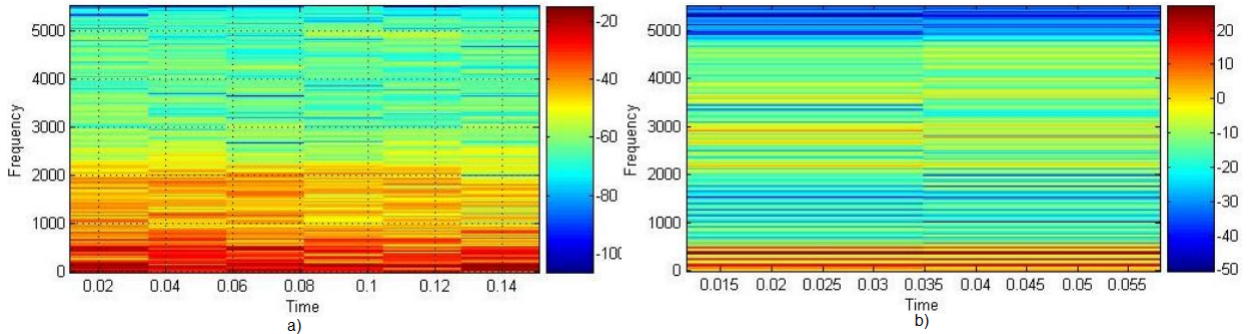
$$Spgm_w(t, \omega) = |S(t, \omega)|^2 \quad (1.6)$$

⁴⁴TUCHIN, «Tissue optics and photonics: light-tissue interaction», óp.cit.

⁴⁵FULOP, Sean A. «The Fourier Power Spectrum and Spectrogram». En: *Speech Spectrum Analysis*. Springer, 2011, págs. 69-106.

Donde " $S_{pgm_w}(t, \omega)$ " representa el espectrograma y " $S(t, \omega)$ " la transformada rápida de Fourier.

Figura 11: Espectrograma utilizado para diferenciar las señales de voz en personas con algun desorden neurológico. a) voz normal b) voz anormal.



Fuente:ALI, Syed Mohammad y KARULE, Pradeep Tulshiram. «Spectral Analysis of Pathological & Normal Speech Signal». En: () .

Transformada Rápida de Fourier FFT

La FFT es una herramienta fundamental en el procesado digital de señales, es decir, se trata de un algoritmo para el cálculo de la transformada discreta de Fourier (DFT). A su vez, está definida como una serie temporal de transformadas de Fourier para un tiempo continuo, la función a transformar se multiplica por una ventana de análisis que tiene como función evitar discontinuidades de un punto particular en el tiempo y así eliminar una gran parte de los cálculos repetitivos. La FFT de una señal $s(\tau)$ está definida por la ecuación 1.7⁴⁶:

$$S_w(t, \omega) \equiv_{def} \int_{-\infty}^{\infty} s(\tau)w(t - \tau)e^{-i\omega t}d(\tau), \quad (1.7)$$

siendo $S_w(t, \omega)$ la transformada rápida, $w(t - \tau)$ la función ventana que tiene un valor real constante para todas las frecuencias y ω es la frecuencia angular [rad/s] y el término $e^{-i\omega t} = \cos(\omega t) + i \sin(\omega t)$.

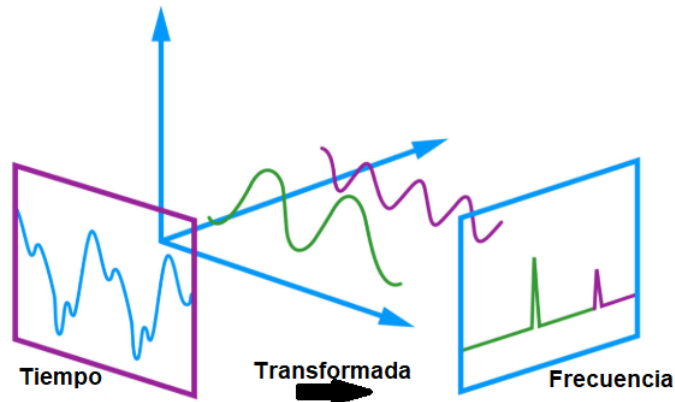
La FFT es invertible usando la misma ventana y es representada por la ecuación 1.8:

⁴⁶Ibíd.

$$s(\tau) = \frac{1}{2\pi} \int \int_{-\infty}^{\infty} S_w(t, w) w(t - \tau) e^{i\omega t} dt d(\omega) \quad (1.8)$$

A continuación, se presenta un ejemplo de la transformación de una señal definida en el dominio del tiempo a el dominio de la frecuencia, ver imagen 12.

Figura 12: Representación de la transformada rápida de fourier de una señal en el dominio del tiempo.



Donde la señal es una superposición de las ondas color verde y morado en el dominio del tiempo para ser transformadas a el dominio de la frecuencia.

1.7. PROCESAMIENTO Y CÁLCULO DE ESPECTROGRAMAS

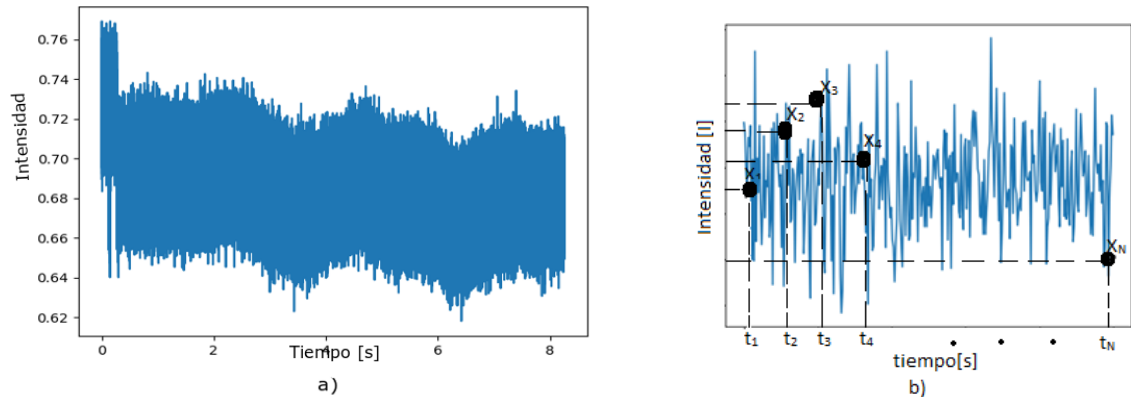
A continuación, se presenta el procesamiento de los datos⁴⁷ obtenidos antes de realizar los espectrogramas, con el fin de disminuir el ruido⁴⁸ en la señal⁴⁹.

⁴⁷RANGAYYAN, Rangaraj M. *Biomedical signal analysis*. Vol. 33. John Wiley & Sons, 2015.

⁴⁸WANG, Yong y col. «A chaos-based image encryption algorithm with variable control parameters». En: *Chaos, Solitons & Fractals* 41.4 (2009), págs. 1773-1783.

⁴⁹Al-HASSANI, Mustafa Dhiaa. «Hide Encrypted Secret Image into Audio File using Multi-Logistic Chaotic Map and Wavelet Transform». En: ().

Figura 13: Conjunto de datos intensidad $x[t]$ vs tiempo[s]. a) representación de la señal total, tomada en 10 [s]. b) ampliación de la señal en $t=0.001[s]$



■ **Detalles de la señal digital. Planteamiento del problema de ruido:**

Sea $x = x[t]$ un conjunto de datos discretos, donde t es un vector que representa la secuencia temporal, ver figura 13b).

Entonces suponga que:

- a El conjunto de datos “x” corresponde con la muestra digital de una señal que contiene una componente de información, x_a y una componente de ruido, e , es decir: $x = x_a + e$.
- b La componente de información tiene media igual a cero, es decir, $\langle x_a \rangle = 0$.
- c El ruido de la señal es ruido blanco, lo cual quiere decir que no sobresale para ninguna frecuencia en particular, está distribuido en todo el espectro.

■ **Minimización del ruido. Descripción inicial:** De acuerdo a lo anterior, es posible construir una nueva función $y = y[t]$ tal que la componente asociada al ruido, e , se minimice aumentando, de esta manera la relación señal a ruido.

Una forma fácil de implementar para minimizar el ruido blanco, e , consiste en hacer un promedio de los datos sin embargo, para promediar los datos se necesitan hacer varias veces las medidas (varios conjuntos de datos) o plantear un modelo para obtener dichas medidas de las ya tomadas.

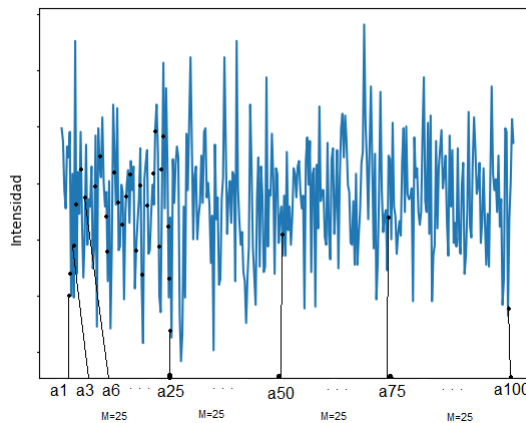
- Planteamiento del modelo:** Sean $x = x[t]$, $y = y[t]$, dos señal aleatorias discretas tal que contienen una componente de información (x_a, y_a) y una de ruido blanco (e_x, e_y) , es decir: $x = x_a + e_x$, $y = y_a + e_y$. Para obtener a partir de "x" la señal "y" tal que $y_a = x_a$, haciendo que $e_y \ll e_x$ (es decir, que se atenúe considerablemente el ruido), se puede construir la señal "y" como el resultado del promedio de un conjunto de señales submuestreadas obtenidas a partir de "x". Esto es posible porque el valor esperado de e_x es un cierto valor e_0 (puede ser o no cero) lo cual en el análisis espectral solo contribuiría en la componente de continua ($f = 0$); es decir $\langle e_x \rangle = e_0$.

A continuación, se presenta un ejemplo del modelo anterior planteado, con el fin de mostrar más claramente lo utilizado en el software.

- Ejemplo:** Sean x_1, x_2, \dots, x_N señales obtenidas al dividir "x" en N partes iguales. Por ejemplo, si "x" tiene cien (100) datos y $N = 4$, tal que $x = a_1, a_2, \dots, a_{100}$. Entonces, puede construir las señales x_1, x_2, \dots, x_4 , ver figura 14:

$$\begin{aligned}
 x_1 &= a_1, a_2, a_3, \dots, a_{25} \\
 x_2 &= a_{26}, a_{27}, a_{28}, \dots, a_{50} \\
 x_3 &= a_{51}, a_{52}, a_{53}, \dots, a_{75} \\
 x_4 &= a_{76}, a_{77}, a_{78}, \dots, a_{100}
 \end{aligned}$$

Figura 14: Conjunto de cien(100) datos dividido en N=4 partes.



Entonces, para este ejemplo: $y = (1/4) (x_1 + x_2 + x_3 + x_4) - \langle x \rangle$

Tenemos una señal aleatoria "x", entonces, el valor esperado para la componente de ruido blanco en cada señal obtenida del submuestreo (x_1, x_2, \dots, x_N), será el mismo valor esperado del obtenido para "x".

Entonces, como $\langle x \rangle = e_0$, $\langle x_1 \rangle \sim e_0$, $\langle x_2 \rangle \sim \langle x_a \rangle + e_0$, ... $\langle x_N \rangle \sim e_0$,

$$\langle y \rangle = (1/4) (\langle x_1 \rangle + \langle x_2 \rangle + \langle x_3 \rangle + \langle x_4 \rangle) - \langle x \rangle$$

El valor medio de la señal $\langle y \rangle$ corresponde con el ruido blanco, el cual para $\langle y \rangle$ es menor que para $\langle x \rangle$, como se esperaba.

■ Frecuencia de muestreo

Sea "fs" la frecuencia con la cual se muestreo de la señal continua $x(t)$ y se obtuvo la señal discreta $x[t]$ y sea N el número de señales obtenidas a partir de submuestreo de la señal $x[t]$. Entonces, la frecuencia de muestreo asociada a $y[t]$ será $f_y = f_s$.

1.8. NUESTRA INVESTIGACIÓN

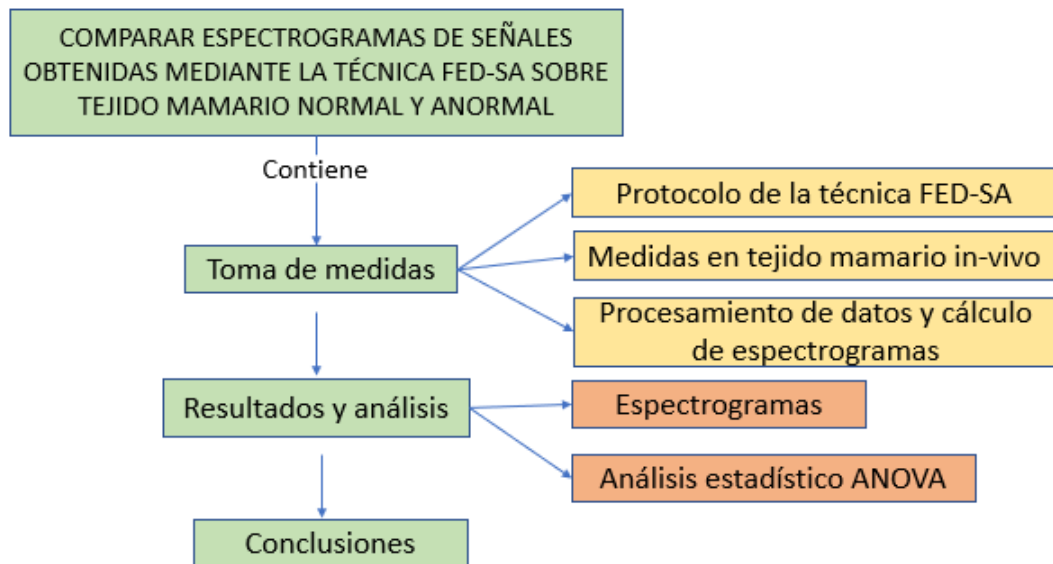
La presente investigación forma parte de un conjunto de trabajos desarrollados por el grupo de investigación CIMBIOS, para desarrollar e implementar técnicas que permitan la detección temprana de dos de los tipos de cáncer con mayor impacto en la población femenina en Colombia, el cáncer de mamas y de cuello uterino. Simultáneamente, diferentes universidades en el mundo han desarrollado técnicas para detección temprana de diferentes tipos de cáncer, entre ellas se encuentra la técnica óptica PWS que ha estudiado anomalías bioquímicas del cáncer, basándose en el concepto del efecto de campo carcinogénico y ha mostrado resultados favorables para la detección temprana de anormalidades en el colon, pulmón y ovarios. En vista de lo anterior se desarrollo la técnica FED-SA, la cual busca medir alteraciones mamarias midiendo el efecto amplificador del campo carcinogénico. En esta investigación el objetivo principal fue estudiar tejido mamario in-vivo normal y anormal, identificando diferencias a través de espectrogramas.

2. METODOLOGÍA

A continuación, se describe la metodología utilizada para cumplir el objetivo principal de la presente investigación: Comparar espectrogramas de señales obtenidas mediante la técnica FED-SA sobre tejido mamario humano normal y anormal in vivo.

Para la presente investigación se eligió la metodología mostrada en la figura 15

Figura 15: Metodología utilizada en este proyecto de grado.



2.1. TOMA DE MEDIDAS

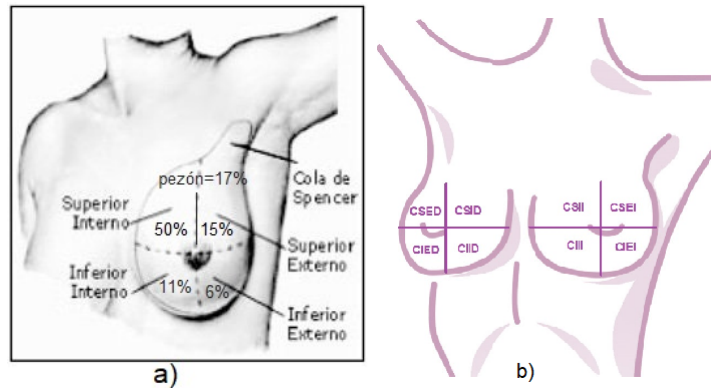
La toma de mediciones fue organizada siguiendo el protocolo de medición sobre tejido mamario creado por la técnica FED-SA, que consiste en:

Primero: Utilizando las etapas de iluminación, detección y adquisición descritas en la sección dos. Se elige iluminación en el infrarrojo, dos detectores con ancho de banda entre 700 y 100 nm, un sistema de detección con tres canales habilitados que muestrean a 333KHz, cada canal(0,1,2) recibe según la configuración del sistema de detección,

canal 0 la señal del detector 1, canal 1 la señal diferencia entre el detector 1 y 2, y canal 2 la señal del detector 2.

Segundo: Para este estudio se realizaron medidas sobre las dos mamas, para poder hacerlo la mama es dividida en cuatro partes, cuadrante superior externa (CSE), cuadrante superior interna (CSI), cuadrante inferior externa (CIE) y cuadrante inferior interna (CII), según figura 16

Figura 16: División en cuadrantes en la mama. a) porcentaje de incidencia de cáncer de mama dependiendo del cuadrante. b) notación utilizada de cada cuadrante para las medidas.



Para cumplir con el principio de confidencialidad de datos, a las personas involucradas en la investigación se les asignó un código PNXXX (Paciente Número XXX), y se usó la codificación de cuadrantes agregando al final I para (Mama Izquierda) y D (Mama Derecha)

Tercero: El sistema de iluminación, detección descrito en la sección 2.4, se coloca presionando suavemente el tejido. En esta investigación las medidas se realizaron primero sobre la mama derecha siguiendo el orden de los cuadrantes establecido anteriormente, y luego se realizaron las mediciones sobre la mama izquierda.

Cuarto: Para cada cuadrante las mediciones fueron de 10 segundos. Para este tiempo, un canal contiene 2700000 mil datos, es decir, por paciente en total se obtienen cerca de 65 millones de datos. El número total de personas estudiadas fue de 24.

Quinto: El tipo de señal obtenida fue luz retro-dispersada por el tejido.

Sexto: La señal obtenida por el sistema de adquisición descrito en la sección 2.4 es intensidad en función del tiempo.

Séptimo: Se definió para esta investigación llevar la señal obtenida en el numeral anterior como una función de la frecuencia, con la que posteriormente se calculó el espectrograma

Octavo: Se procesó la información espectral espacio temporal obtenida, para encontrar diferencias entre los sujetos de estudio.

2.1.1. medidas en el tejido mamario in-vivo La población de estudio fueron 24 mujeres en el rango de edad de 18-60 años, 5 con diagnóstico anormal y 19 con diagnóstico normal. Las pacientes con diagnóstico anormal fueron PN013, PN015, PN016, PN028, PN029. La paciente PN013 se caracteriza por tener en el cuadrante superior externo derecho microquistes agrupados. La PN015 posee en la mama izquierda dos nódulos sólidos de contornos lobulados. La paciente PN016 tiene nódulos hipoeocogénicos sólidos en ambas mamas en los CSED. La PN028 tiene calcificaciones en los cuadrantes superior externo como interno de ambas mamas y la PN029 en la parte superior externa de la mama derecha.

Para este conjunto de mujeres se ajustó el protocolo descrito anteriormente, el cual describe como realizar las mediciones experimentales, para poder aplicarlo, se establecieron dos fases.

La primera fase se creó con base a la experiencia en los anteriores prototipos utilizados, como existen varias variables que pueden afectar el experimento se estableció un tiempo prudente de estado de reposo (30 minutos) en las participantes antes de realizar las mediciones, con este estado de reposo el pulso cardíaco no está alterado y la temperatura del cuerpo se acoplaría de acuerdo a cada paciente a la del sitio (22 grados centígrados). A cada sujeto de la investigación se le preguntó: Edad actual, edad de menarquia y/o menopausia, si fuma, si bebe, antecedentes de cáncer, estado normal o anormal del

tejido mamario, y estos datos fueron registrados. Luego se realizó la explicación del funcionamiento del sistema, y se hizo la lectura del consentimiento informado, este proceso duró alrededor de treinta minutos.

La segunda fase consiste en la implementación del protocolo FED-SA en tejido mamario descrito inicialmente, la división de los cuadrantes se hace siguiendo las indicaciones del médico asesor Álvaro Gómez Torrado, por medio de la visualización de dos líneas virtuales transversales que pasan por el pezón.

El sistema FED-SA contiene una plataforma interactiva que permite variar el tiempo de medición, la frecuencia de muestreo y para cuantos canales se pueden guardar los datos.

2.1.2. procesamiento de datos y cálculo de espectrogramas De las mediciones se obtuvieron conjuntos de datos de intensidad en función del tiempo que presentan un comportamiento como el de la figura 13a). Se observa dentro del sistema ruido blanco distribuido en toda la señal. Por ello se propuso una metodología para eliminar este ruido de todas las señales obtenidas, mediante el método propuesto en la sección 1.7.

La implementación del procesamiento se hace como si fuera una imagen, ya que toma menos tiempo procesar datos de un tamaño grande como los que se obtuvieron en esta investigación.

Seguidamente, se realizan los espectrogramas para los canales (0,1,2) por cada zona de medición.

2.2. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Forma esquemática para la construcción del clúster en un espectrograma específico

Los 1152 espectrogramas fueron separados en cuatro clúster, es decir, rangos de fre-

cuencia para facilitar su análisis: (0-10KHz), (10-100KHz), (100-150KHz) y (150KHz-160KHz), ver figura 17. Estos fueron realizados en el modo "fase".

Se organizó un conjunto de datos en los que se tomó el valor medio de cada rango o clúster de frecuencia dentro del espectrograma para cada paciente, con etiqueta previa de normal y anormal. Para este nuevo conjunto se realizó un análisis estadístico ANOVA de una vía junto con un diagrama de cajas para observar la dispersión de los datos respecto a la mediana.

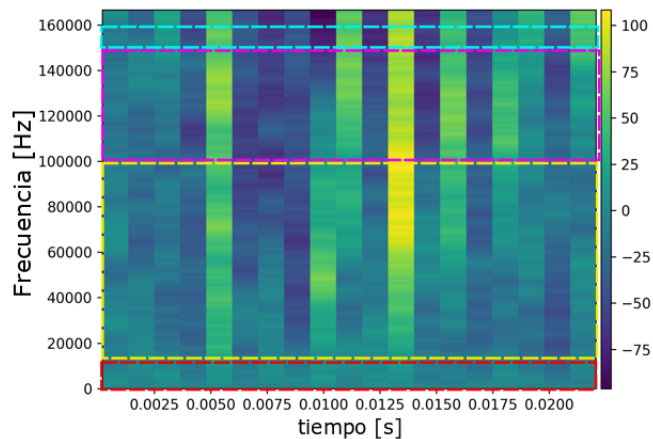


Figura 17: Cluster frecuencial para el conjunto de datos de los espectrogramas.

2.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se llevó a cabo teniendo en cuenta los principios éticos establecidos en el reporte de Belmont y en la resolución 008430 de Octubre 4 de 1993.

Respeto por las personas

- Decisión personal: La población estudiada fue conformada específicamente por mujeres con capacidad de tomar decisiones por si mismas, mayores de 18 años que vivan en Bucaramanga o su área metropolitana con tejido normal y alguna anormalidad. Se tendrán en cuenta aquellas mujeres que posean algún tipo de examen diagnóstico a través de mamografía, ultrasonido o resonancia magnética nuclear de mamas, como criterio de exclusión.

- Consentimiento informado: El aval y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación Científica- CEINCI, el día 27 de octubre de 2017 quedando constancia en el acta N°24 con código P11.02 de esta entidad. Las medidas se realizaron después de haber sido informadas del procedimiento y objetivo de la investigación. De igual forma leyeron y firmaron el consentimiento informado.
- Confidencialidad: Los datos personales de las mujeres se mantienen en completa reserva.

Beneficencia

- La técnica estudiada no es invasiva, el riesgo es mínimo.
- Para garantizar la seguridad biológica de las mujeres, se utilizó los elementos requeridos como: bata, guantes de latex, tapabocas.
- Entre medición y medición se comprobó que el sensor estuviera funcionando correctamente.
- Entre las ventajas de la técnica FED-SA como técnica de detección temprana de cáncer de mama, se cuentan: técnica con un costo relativamente bajo, no requiere de especialistas para hacer las medidas, es portable, lo cual facilita su traslado hacia cualquier lugar y no requiere extracción del tejido.

Justicia

- La población fue escogida de manera igualitaria, no hubo ningún tipo de discriminación y se trató con respeto.
- El objetivo central de esta investigación fue hacer la prueba de concepto a la técnica FED-SA, con el fin de estudiar si existen diferencias entre tejido mamario in-vivo clasificado previamente como normal y anormal.

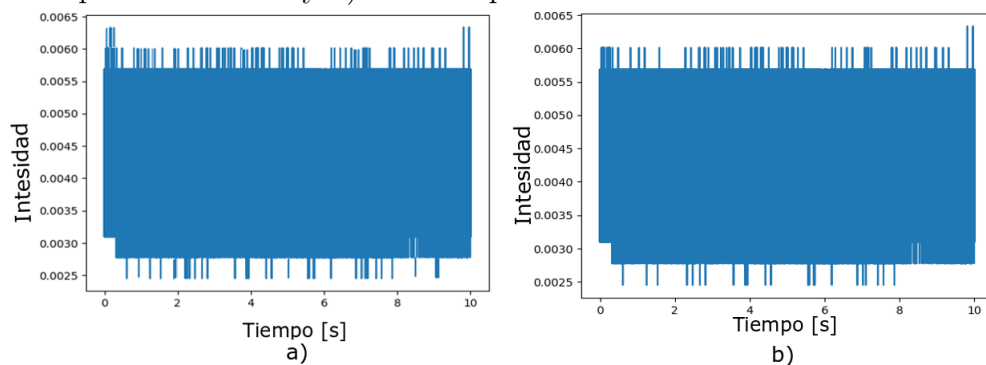
3. RESULTADOS Y ANÁLISIS

En este capítulo se estudian los espectrogramas para las muestras empleadas en la investigación y se analizan los resultados correspondientes. El lenguaje de programación utilizado para el procesamiento de los datos que comprendió, eliminación de ruido, cálculo de espectrogramas, creación de bandas de frecuencia y aplicación de análisis ANOVA, fue Python. Este hace parte de un registro software que adelanta el grupo CIMBIOS, creado para la técnica FED-SA y liderado por el doctor David A Miranda.

3.1. SEÑAL RESPUESTA DEL TEJIDO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO

Para las 24 pacientes se obtiene la respuesta de la señal retro-dispersada en el tiempo por paciente. En la figura 18 se presenta esta señal medida en el cuadrante superior externo derecho (CSED) por el canal 0 para las pacientes PN013 y PN027 con clasificación anormal y normal respectivamente. Esta señal es univaluada del tiempo, aleatoria y contiene ruido¹. En la figura 18 se puede observar que los valores máximos y mínimos de intensidad son diferentes, pero no se observan patrones de comportamientos a simple vista, este mismo comportamiento se observa en los otros dos canales de adquisición.

Figura 18: Señal intensidad en función del tiempo en dos tipos de tejido en el CSED. a) señal de paciente PN013 y b) señal de paciente PN027.



¹RANGAYYAN, *Biomedical signal analysis*, óp.cit.

Relación Señal ruido (SNR)

La relación señal ruido² (a menudo abreviado como SNR o S/R), que define la relación entre la potencia de una señal con la potencia del ruido que la corrompe. En términos menos técnicos, la relación señal ruido compara el nivel de una señal deseada (como música) con el nivel del ruido de fondo. Cuanto más alto la relación, menos molesto es el ruido de fondo. Una definición alternativa es el recíproco del coeficiente de variación, es decir, la relación entre la media y la desviación estándar de una señal o medida.

A continuación, se presenta el valor de la relación señal a ruido para: señal respuesta del tejido (Voltaje) en función del tiempo “X”, obtenida por el equipo FED-SA y para la señal procesada “y”, de las pacientes PN013, PN019, PN027 con ventanas de muestreo 512 y 1024.

Tabla 2: Relación señal ruido para nFFT=512

Paciente	SNR(X)			SNR(Y)		
	Canal 0	Canal 1	Canal 2	Canal 0	Canal 1	Canal 2
PN013	23.77	83.27	32.80	461.70	1779.46	644.23
PN019	5.19	47.53	11.52	101.04	1323.1	227.6
PN027	10.70	22.97	6.64	260.08	760.11	166.69

Tabla 3: Relación señal ruido para nFFT=1024

Paciente	SNR(X)			SNR(Y)		
	Canal 0	Canal 1	Canal 2	Canal 0	Canal 1	Canal 2
PN013	23.77	83.27	32.80	322.30	1249.46	454.86
PN019	5.19	47.53	11.52	69.32	922.66	157.85
PN027	10.70	22.97	6.64	185.44	531.33	116.62

²MCDONOUGH, Robert N y WHALEN, Anthony D. *Detection of signals in noise*. Academic Press, 1995.

3.2. ESPECTROGRAMAS

Para todos los datos adquiridos en los tres canales de las pacientes PN013 y PN027, se presentan los espectrogramas obtenidos en las figuras 19 y 20 para las ventanas de muestreo de 512 y 1024, respectivamente. En estas figuras, se ubican los datos de PN013 en la parte superior y PN027 en la parte inferior

Figura 19: Espectrogramas de tejido in-vivo para pacientes PN013 ubicados en la parte superior y PN027 en la parte inferior, realizados en el CSED con NFFT=512.

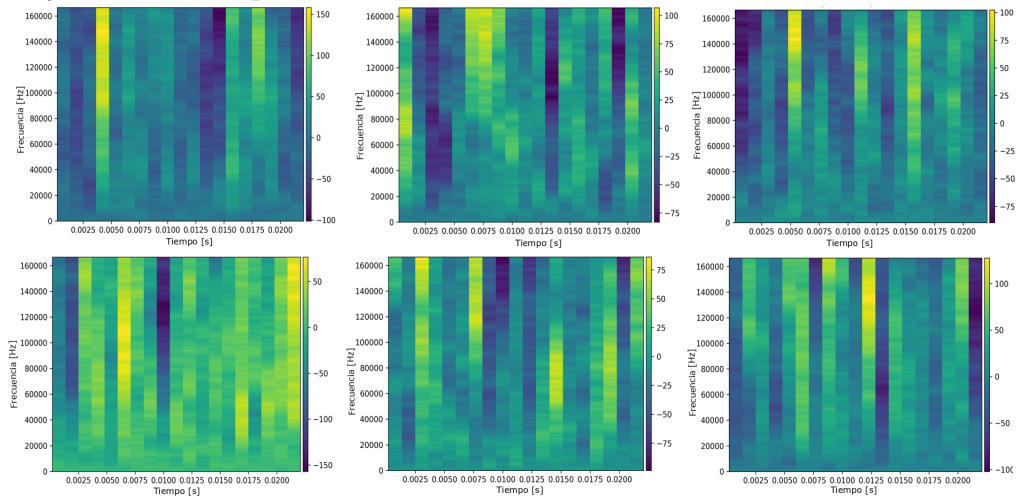
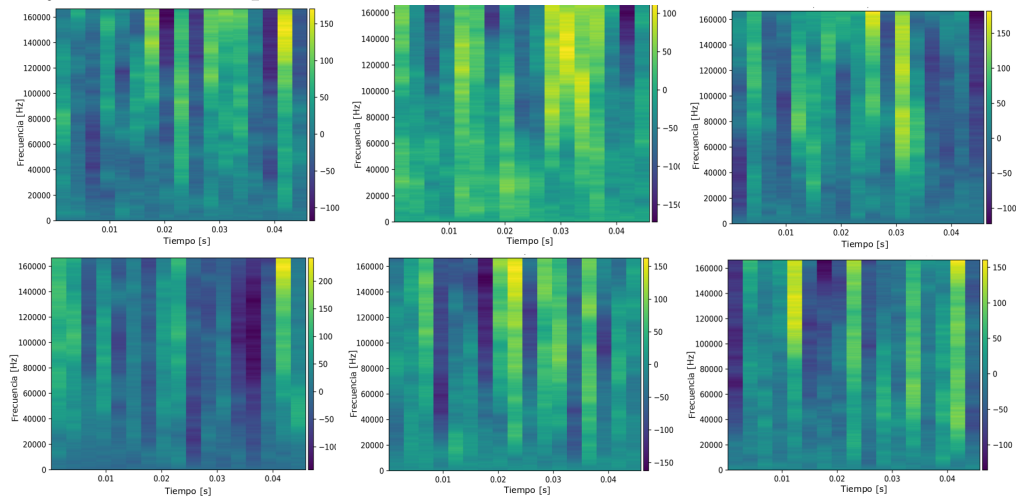


Figura 20: Espectrogramas de tejido in-vivo para pacientes PN013 ubicados en la parte superior y PN027 en la parte inferior, realizados en el CSED con NFFT=1024



Al comparar los espectrogramas en las figuras 19 y 20 se observan que son diferentes. En la figura 21 se toman los espectrogramas obtenidos en el canal cero a 512 de muestreo, A continuación, se presenta un análisis cuantitativo del resultado obtenido. Si se utiliza la siguiente notación NHP: No hay picos sobresalientes, A: amarillo intenso y M: morado oscuro, [-] el rango donde se encuentra el pico. En esta notación los picos se han denominado como la cantidad de energía máxima que se observa a través de los colores amarillo intenso (A) y morado oscuro (M). Estos valores se asocian a cantidad de energía representada en gama de colores en el rango frecuencial de la señal, según va variando esta a lo largo del tiempo. Bajo esta notación se construyó la tabla 4, en donde se observa que hay una diferencia para CSED entre pacientes en el rango de frecuencia de 10-100Khz.

Figura 21: Espectrogramas con NFFT=512, canal:0, CSED, para tejido mamario a) anormal PN013 y b) normal PN027.

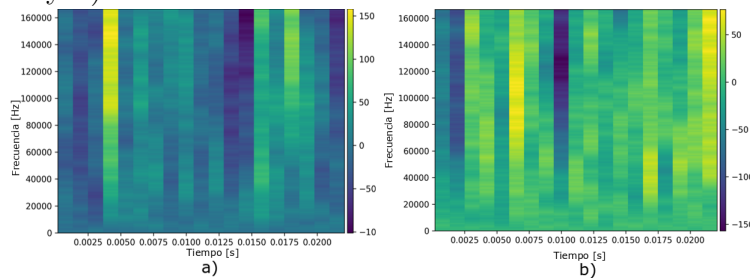


Tabla 4: Picos de espectrogramas para tejido mamario normal PN027 y anormal PN013, realizados con NFFT=512

Rango frecuencial	Picos tejido normal	picos tejido anormal
0-10[kHz]	NHP	NHP
10-100[kHz]	NHP	A[30-60][kHz]
100-150[kHz]	A[145-150][kHz]	A[110-115][kHz]
150-160[kHz]	M[150-160][kHz]	A[140-145][kHz]

Continuando con la comparación de resultados se presentan en las figuras 22 y 23, los espectrogramas en el CSED para las pacientes PN013 y PN019, con clasificación anormal y normal respectivamente, usando dos ventanas de muestreo 512 y 1024.

Figura 22: Espectrogramas de tejido in-vivo para pacientes PN013 ubicados en la parte superior y PN019 en la parte inferior, realizados en el CSED con NFFT=512.

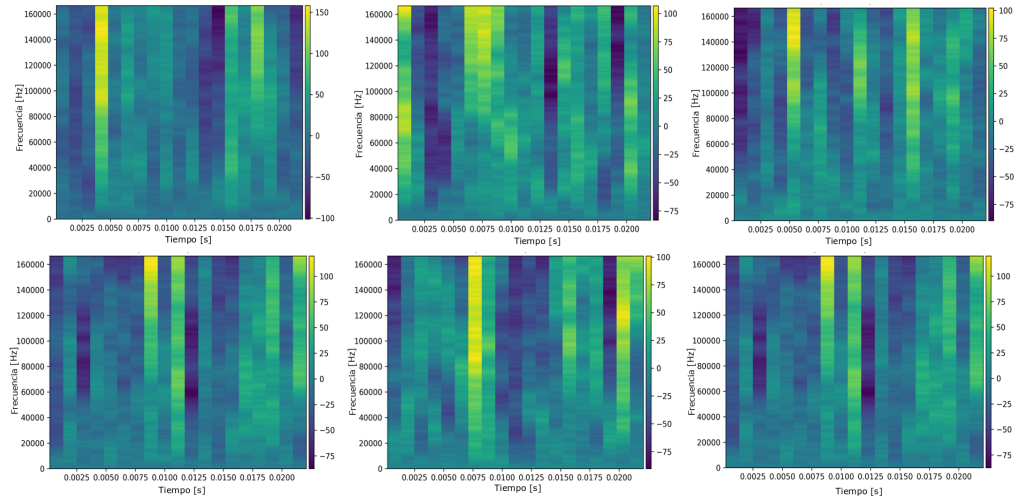
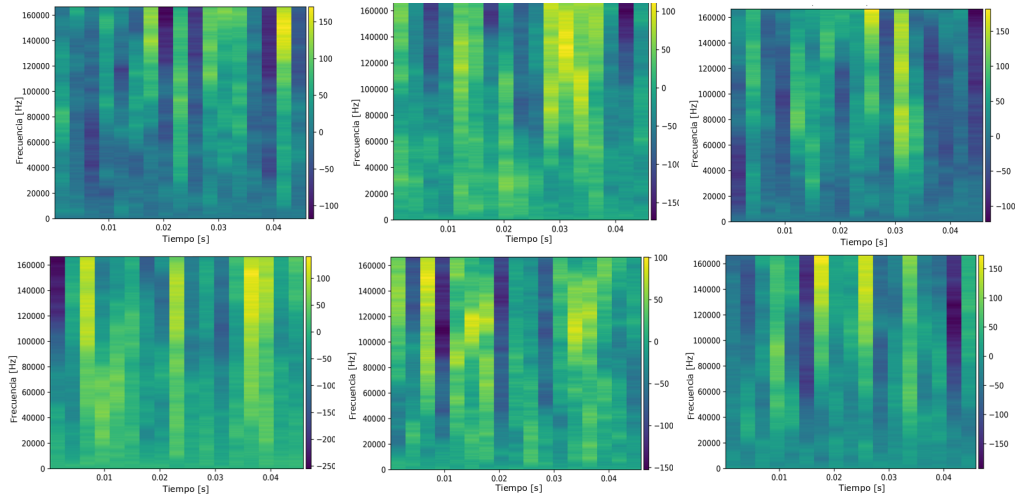
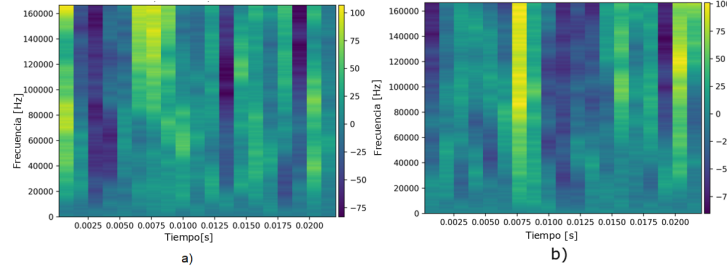


Figura 23: Espectrogramas de tejido in-vivo para pacientes PN013 ubicados en la parte superior y PN019 en la parte inferior, realizados en el CSED con NFFT=1024.



Al comparar la información condensada por los espectrogramas en el canal 1 de las figuras 22 y 23, se observa que hay mayor diferencia entre los picos de energía del rango de frecuencia de 100-150[kHz], ver figura 24 y la tabla 12.

Figura 24: Espectrogramas con NFFT=512, canal:1, CSED para tejido mamario a) anormal PN013 y b) normal PN019



Siendo, NHP:No hay picos sobresalientes, A: amarillo y M:morado oscuro, [-] el rango donde se encuentra el pico.

Tabla 5: Picos de espectrogramas para tejido mamario normal y anormal con NFFT=512.

Rango frecuencial	Picos tejido normal	picos tejido anormal
0-10[kHz]	NHP	NHP
10-100[kHz]	A[70-80]	A[70-80][kHz]
100-150[kHz]	A[110-115][kHz]	M[115-120][kHz]
150-160[kHz]	A[150-160][kHz]	A[150-160][kHz]

La comparación de todos los espectrogramas obtenidos para la diferente clasificación normal y anormal es inviable debido a el alto número de combinaciones resultantes Por esta razón, se realizó un análisis estadístico ANOVA en una vía y se complementa en un diagrama de cajas que permite visualizar la dispersión de los datos respecto a la mediana.

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO ANOVA

El análisis³ de varianza⁴ ANOVA⁵, permite contrastar una hipótesis, Los dos parámetros relevantes para ANOVA son el valor F y el valor de significancia p ya que se utilizan como ayuda para decidir si se rechaza o no la hipótesis nula. Para el caso en que los grupos de datos difieran lo suficiente, el valor de p será $p < 0.05$ y la hipótesis nula es rechazada y puede tomarse como cierta la hipótesis alternativa.

La hipótesis nula escogida para este proyecto es que no hay diferencias entre los espectrogramas realizados para tejido in-vivo normal y anormal.

Todos los resultados obtenidos de p y F en el análisis ANOVA se presentan en las tablas de 6, 11, 16, 17 para cada rango de frecuencia y zona de medida. Como resultados del análisis ANOVA para los rangos (0-10[kHz]), se presentan las figuras 25-26, y de (10-100[kHz]) las figuras 27, 28. Las cuales contienen la dispersión de los datos con respecto a la mediana. A continuación, se presentan las tablas ANOVA para conjuntos de valores con $p < 0.05$, en las tablas 7, 9, 12, 14 y sus respectivas pruebas de normalidad, ver tabla 8, 10, 13, 15.

³Holt Martin P., MSc. «Analysis of variance (ANOVA).» En: *Salem Press Encyclopedia of Science* (2016).

⁴TERRÁDEZ, Manuel y JUAN, Ángel A. «Análisis de varianza (ANOVA)». En: [línea]. (Recuperado en 13 mayo 2018) Disponible en: <http://www.uoc.edu/in3/emath/docs/ANOVA.pdf>. (2003).

⁵ARBELÁEZ, Marcela; SALAZAR ARBELÁEZ, Osiel y VARGAS MENDOZA, Jairo A. «Método ANOVA utilizado para realizar el estudio de repetibilidad y reproducibilidad dentro del control de calidad de un sistema de medición». En: *Scientia et technica* 1.37 (2007).

Tabla 6: Parámetros ANOVA para el rango de frecuencia [0-10kHz] en las diferentes zonas.

Zonas	Valor-p			Valor-F		
	Canal 0	Canal 1	Canal 2	Canal 0	Canal 1	Canal 2
CSED	0.2312	0.3177	0.4900	1.52	1.05	0.49
CSEI	0.4127	0.6948	0.568	0.70	0.16	4.04
CSID	0.4805	0.7695	0.0936	0.52	0.09	3.07
CSII	0.3307	0.8690	0.2187	0.99	0.03	1.60
CIED	0.0477	0.5068	0.9468	4.40	0.46	0.0
CIEI	0.7894	0.0212	0.5742	0.07	6.16	0.33
CIID	0.2427	0.6669	0.7889	1.44	0.19	0.07
CIII	0.0937	0.2864	0.9866	3.07	1.19	0.00

Rango de frecuencia : 0-10kHz, NFFT= 512.

Figura 25: Diagrama de cajas para la zona CIED, entre (0-10kHz)

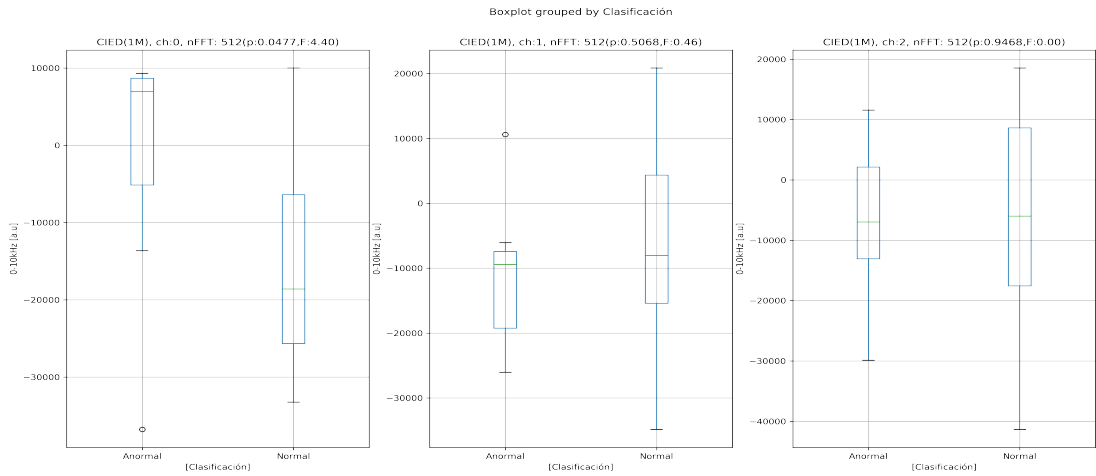


Figura 26: Diagrama de cajas para la zona CIEI, entre (0-10kHz)

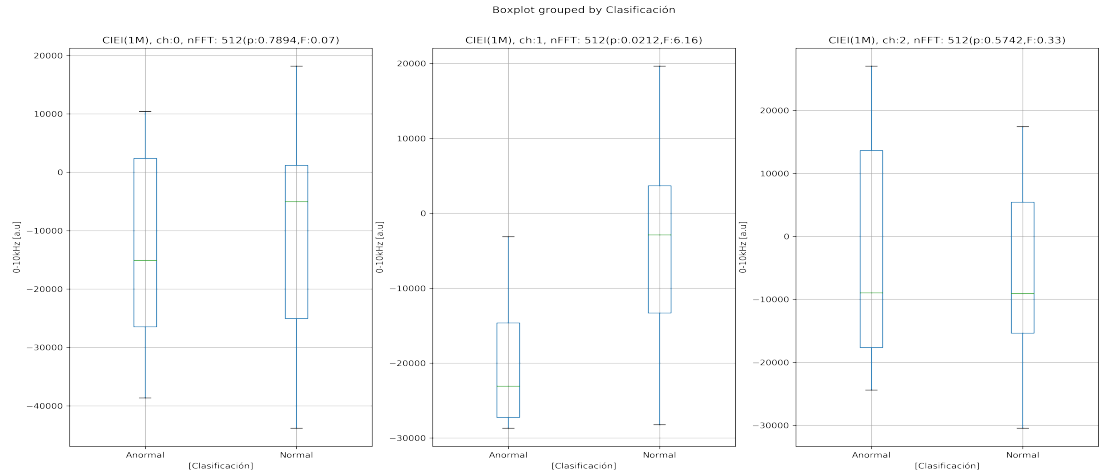


Tabla 7: Tabla ANOVA para CIED en el rango de (0-10[kHz]), canal 0.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	Valor F	Valor P
X	1	8.662e+0	866155754	4.397	0.047
Residuo	22	4.334e+09	196987651		

Tabla 8: Pruebas de normalidad para los datos del CIED en el rango (0-10[kHz]), canal 0.

Prueba de normalidad	Valor
Shapiro-Wilk	0.9306295
Anderson-Darling	0.9439923
Shapiro-Francia	0.9574472
Pearson	0.9314646
Cramér-Von Mises	0.9260205
kolmogorov-Smirnov	0.9107389

Tabla 9: Tabla ANOVA para CIEI en el rango de (0-10[kHz]), canal 1.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F	P
X	1	9.051e+07	90514710	6.156	0.0212
Residuo	22	3.550e+09	161349328		

Tabla 10: Pruebas de normalidad para los datos del CIEI en el rango (0-10[kHz]), canal 1.

Prueba de normalidad	Valor
Shapiro-Wilk	0.1678345
Anderson-Darling	0.2409285
Shapiro-Francia	0.2639347
Pearson	0.2466342
Cramér-Von Mises	0.3277144
kolmogorov-Smirnov	0.503186

En las tablas 7 y 9 se muestra las tablas ANOVA para el cuadrante inferior externo derecho y cuadrante inferior externo izquierdo, siendo el valor p menor de 0.05, lo que implica que estos datos rechazan la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna, es decir, hay diferencias entre los pacientes normales y anormales, en el rango de frecuencia de 0-10[kHz].

Rango de frecuencia : 10-100kHz, NFFT= 512.

Figura 27: Diagrama de cajas para la zona CSED, entre (10-100kHz)

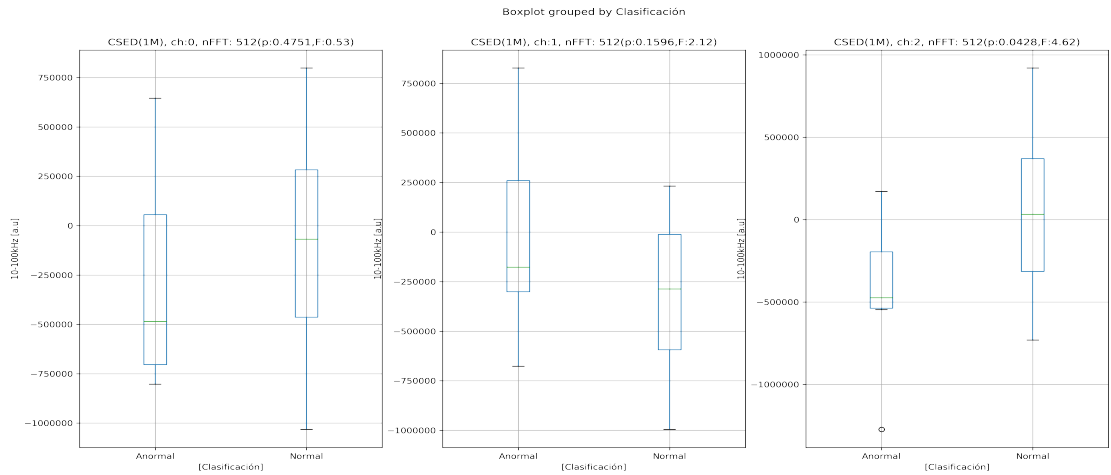


Figura 28: Diagrama de cajas para la zona CSID, entre (10-100kHz)

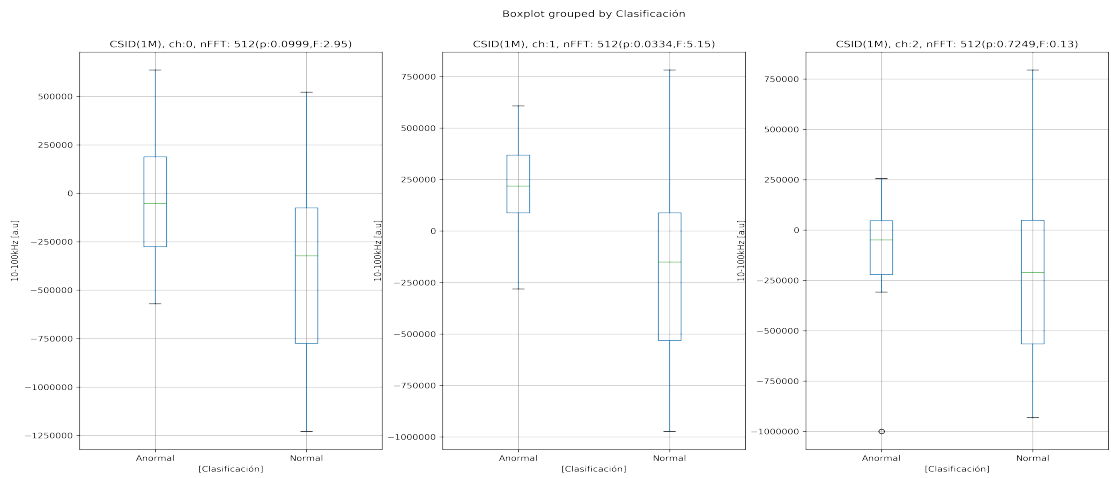


Tabla 11: Parámetros ANOVA para el rango de frecuencia [10-100kHz] en las diferentes zonas.

Zonas	Valor-p			Valor-F		
	Canal 0	Canal 1	Canal 2	Canal 0	Canal 1	Canal 2
CSED	0.4751	0.1596	0.0428	0.53	2.12	4.62
CSEI	0.5111	0.8551	0.8436	0.45	0.03	0.04
CSID	0.0999	0.0334	0.7249	2.95	5.15	0.13
CSII	0.6718	0.6930	0.2336	0.18	0.16	1.50
CIED	0.2111	0.5379	0.7040	1.66	0.39	0.15
CIEI	0.9937	0.3821	0.6527	0.00	0.80	0.21
CIID	0.7713	0.4583	0.5973	0.09	0.57	0.29
CIII	0.3641	0.9626	0.4650	0.86	0.00	0.55

Tabla 12: Tabla ANOVA para CSED en el rango de (10-100[kHz]), canal 2.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F	P
X	1	1.047e+12	1.047e+12	4.621	0.0428
Residuo	22	4.986e+12	2.266e+11		

Tabla 13: Pruebas de normalidad para los datos del CIED en el rango (0-10[kHz], canal 2.)

Prueba de normalidad	Valor
Shapiro-Wilk	0.969983
Anderson-Darling	0.9128439
Shapiro-Francia	0.8756828
Pearson	0.3765676
Cramér-Von Mises	0.930598
kolmogorov-Smirnov	0.829349

Tabla 14: Tabla ANOVA para CSID en el rango de (10-100[kHz]), canal 1.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F	P
X	1	9.150e+11	9.150e+11	5.152	0.0334
Residuo	22	3.907e+12	161349328		

Tabla 15: Pruebas de normalidad para los datos del CSID en el rango (10-100[kHz]), canal 1.

Prueba de normalidad	Valor
Shapiro-Wilk	0.9306295
Anderson-Darling	0.9439923
Shapiro-Francia	0.9574472
Pearson	0.9314646
Cramér-Von Mises	0.9260205
kolmogorov-Smirnov	0.9107389

En el rango de 10-100[kHz] se observa la dispersión de los datos con respecto a la mediana en las figura 27, 28 y los valores de ANOVA en la tabla 12 y 14, obteniendo valores $p < 0.05$, lo cual indica que hay diferencias entre los tejidos y mas específicamente en los cuadrante superior externo derecho y cuadrante superior interno derecho.

Para los rango de frecuencia de 100-150[kHz] y 150-160[kHz], las tablas 16 y 17 muestran valores de p mayores de $p < 0.05$, es decir, la hipótesis nula se cumple y no puede concluirse que los datos de los pacientes difieran en estas bandas.

Tabla 16: Parámetros ANOVA para el rango de frecuencia [100-150kHz] en las diferentes zonas.

Zonas	Valor-p			Valor-F		
	Canal 0	Canal 1	Canal 2	Canal 0	Canal 1	Canal 2
CSED	0.3828	0.1056	0.1686	0.79	2.85	2.03
CSEI	0.9105	0.5871	0.8257	0.01	0.30	0.05
CSID	0.2198	0.4620	0.7429	1.60	0.56	0.11
CSII	0.1496	0.4614	0.1877	2.23	0.56	1.85
CIED	0.5113	0.9692	0.6506	0.45	0.0	0.21
CIEI	0.8964	0.7508	0.8033	0.02	0.10	0.06
CIID	0.9160	0.1833	0.7778	0.01	1.89	0.08
CIII	0.4560	0.8083	0.1566	0.58	0.06	2.15

Tabla 17: Parámetros ANOVA para el rango de frecuencia [150-160kHz] en las diferentes zonas.

Zonas	Valor-p			Valor-F		
	Canal 0	Canal 1	Canal 2	Canal 0	Canal 1	Canal 2
CSED	0.7800	0.0969	0.2207	0.08	3.01	1.59
CSEI	0.9094	0.7671	0.5777	0.01	0.09	0.32
CSID	0.2737	0.8928	0.8554	1.26	0.02	0.03
CSII	0.1191	0.9729	0.1040	2.63	0.00	2.88
CIED	0.3545	0.8989	0.6823	0.89	0.02	0.17
CIEI	0.6659	0.7288	0.9552	0.19	0.12	0.00
CIID	0.8742	0.2468	0.7082	0.03	1.42	0.14
CIII	0.1912	0.8928	0.1618	1.82	0.02	2.10

4. CONCLUSIONES

En esta investigación se realizaron mediciones en 24 mujeres, de las cuales 5 fueron diagnosticadas (por mamografía) con alteraciones y 19 fueron escogidas como grupo control o normal. Para este conjunto de mujeres se aplicó el consentimiento informado y se obtuvo la señal en el tiempo de la luz retro-dispersada utilizando el dispositivo y protocolo establecido por la técnica FED-SA.

Con los espectrogramas calculados se realizó una comparación cualitativa para los datos medidos por el canal cero entre pacientes con tejido mamario normal PN027 y PN013 con clasificación anormal y en el canal I entre PN019 que se clasificó con tejido normal y PN0013. Para este conjunto de datos se observó diferencias entre PN027 y PN013 en el cuadrante superior externo derecho (CSED), en la banda de frecuencia de 10-100[kHz] y para PN019 y PN013 en el cuadrante superior externo derecho, en las bandas de 100-150 [kHz].

Para optimizar la comparación de todo el conjunto de datos se realizó un análisis ANOVA que evidencia diferencias entre los espectrogramas de las pacientes en los rangos de frecuencia de 0-10[kHz] en los cuadrantes: cuadrante inferior externo derecho con un valor de significancia $p=0.047$ y $F=4.6$, cuadrante inferior externo izquierdo con $p=0.0212$ y $F=6.16$ y en el rango de 10-100[kHz] en las zonas cuadrante superior externo derecho con $p=0.0428$ y $F=4.62$, cuadrante superior interno derecho con $p=0.0334$ y $F=5.15$.

Se encontraron diferencias entre las mujeres normales y las diagnosticadas con alteraciones o anormales en cuatro cuadrantes del tejido mamario. Esto aprovechando todos los datos adquiridos por el dispositivo FED-SA. Los espectrogramas por comparación muestran diferencias en los tres canales de adquisición, pero al aplicar el análisis ANOVA, este mostró una guía de los parámetros que permitirían estudiar anomalías en el tejido mamario.

BIBLIOGRAFÍA

ALI, Syed Mohammad y KARULE, Pradeep Tulshiram. «Spectral Analysis of Pathological & Normal Speech Signal». En: () .

ARBELÁEZ, Marcela; SALAZAR ARBELÁEZ, Osiel y VARGAS MENDOZA, Jairo A. «Método ANOVA utilizado para realizar el estudio de repetibilidad y reproducibilidad dentro del control de calidad de un sistema de medición». En: *Scientia et Technica* 1.37 (2007).

BACKMAN, Vadim y ROY, Hemant K. «Light-scattering technologies for field carcinogenesis detection: a modality for endoscopic prescreening». En: *Gastroenterology* 140.1 (2011), págs. 35-41.

BENSON, S; BLUE, J y JUDD, K. «Ultrasound is now better than mammography for the detection of invasive breast cancer». En: *The American journal of surgery* 188.4 (2004), págs. 381-385.

BISWAL, Nrusingh C; XU, Yan y ZHU, Quing. «Imaging tumor oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin concentrations with ultrasound-guided diffuse optical tomography». En: *Technology in cancer research & treatment* 10.5 (2011), págs. 417-429.

BRAAKHUIS, Boudewijn; TABOR, Maarten P y KUMMER, J Alain. «A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications». En: *Cancer research* 63.8 (2003), págs. 1727-1730.

BREASTCANCER.ORG. *Diagnóstico del CDIS*. [En línea].(Recuperado en 20 marzo 2018). Disponible en <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos/cdis/diagnostico>.

BREASTCANCER.ORG. *Estadios del cáncer de mama*. [En línea].(Recuperado en 20 marzo 2018). Disponible en <http://www.breastcancer.org/es/sintomas /diagnostico/es tados>.

— *Tipos de cáncer de mama*. [En línea].Recuperado en 20 marzo 2018).Disponible en <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos>.

CAMPS, J; SENTIS, M y RICART, V. «Utilidad de la resonancia magnética en la evaluación local del cáncer de mama: impacto en el cambio de actitud terapéutica en una serie prospectiva de 338 pacientes». En: *REVISTA DE SENOLOGÍA* 2007.66 (1953), págs. 0214-1582.

CÁNCER, Instituto Nacional del. *carcinoma lobulillar in situ*. [En línea].(Recuperado en 20 marzo 2018). Disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones /diccionario/ def/carcinoma-lobulillar-in-situ>.

CASTAÑEDA GONZALEZ, Susana y ARCE JARAMILLO, Maricruz. «Estrategias de enseñanza de enfermería para incrementar los conocimientos de cancer de mama y la tecnica de autoexploracion mamaria en mujeres de San Pedro del Rosal». En: () .

CHU, Tang-Yuan; SHEN, Chen-Yang; LEE, Heng-Seng y LIU, Hang-Seng. «Monoclonality and surface lesion-specific microsatellite alterations in premalignant and malignant neoplasia of uterine cervix: a local field effect of genomic instability and clonal evolution». En: *Genes, Chromosomes and Cancer* 24.2 (1999), págs. 127-134.

CORZO MANTILLA, Sandra Patricia. *Detección temprana de cáncer de cuello uterino por medio de espectroscopia de impedancia eléctrica*. Proyecto de grado en física. Universidad Industrial de Santander. Escuela de Física. Bucaramanga, 2014.

CRISTIANO RODRIGUEZ Karen Lorena y TRIANA CAMACHO, Daniel Andres. *Caracterizaci'on óptica, en el infrarrojo cercano, del tejido mamario para la detección temprana de cáncer de mamas. Proyecto de pregrado en Física. Universidad Industrial de Santander. Escuela de Física.* 2014.

DAKUBO, Gabriel D; JAKUPCIAK, John P y BIRCH-MACHIN, Mark A. «Clinical implications and utility of field cancerization». En: *Cancer cell international* 7.1 (2007), pág. 2.

DENZINGER, Stefan; MOHREN, Kristin; KNUECHEL, Ruth y WILD, Peter J. «Improved clonality analysis of multifocal bladder tumors by combination of histopathologic organ mapping, loss of heterozygosity, fluorescence in situ hybridization, and p53 analyses». En: *Human pathology* 37.2 (2006), págs. 143-151.

DÍAZ, Sandra; PIÑEROS, Marion y SÁNCHEZ, Oswaldo. «Detección temprana del cáncer de mama: aspectos críticos para un programa de tamizaje organizado en Colombia». En: *Rev Colomb Cancerol* 9.3 (2005), págs. 93-105.

FERNÁNDEZ, Janeth; MÉNDEZ-SÁNCHEZ, Stelia C; GONZALEZ-CORREA, CA y MIRANDA, David A. «Could field cancerization be interpreted as a biochemical anomaly amplification due to transformed cells?» En: *Medical hypotheses* 97 (2016), págs. 107-111.

FULOP, Sean A. «The Fourier Power Spectrum and Spectrogram». En: *Speech Spectrum Analysis*. Springer, 2011, págs. 69-106.

FURLAN, Daniela; CARNEVALI, Ileana; MARCOMINI, Barbara; CERUTTI, Roberta; DAINESE, Emanuele; CAPELLA, Carlo y RIVA, Cristina. «The high frequency of

de novo promoter methylation in synchronous primary endometrial and ovarian carcinomas». En: *Clinical cancer research* 12.11 (2006), págs. 3329-3336.

GONZÁLEZ, Paulina; TAUB, Teresa y LÓPEZ, Alejandra. «Biopsias Percutáneas de Mama: Biopsia Core y Biopsia Estereotáxica Digital». En: *Revista HCUCCh* 17 (2006), págs. 311-6.

GREPMEIER, Ulrike; DIETMAIER, Wolfgang; MERK, Johannes; WILD, Peter J; OBERMANN, Ellen C; PFEIFER, Michael; HOFSTAEDTER, Ferdinand; HARTMANN, Arndt y WOENCKHAUS, Matthias. «Deletions at chromosome 2q and 12p are early and frequent molecular alterations in bronchial epithelium and NSCLC of long-term smokers». En: *International journal of oncology* 27.2 (2005), págs. 481-488.

GRUPO, CIMBIOS. «Método y dispositivo para detectar anormalidades en células biológicas, Solicitud de patente-NC2017 0003413». En: *Bucaramanga, Colombia* (2017).

HANSON, Jeffrey A; GILLESPIES, John W y GROVER. «Gene Promoter Methylation in Prostate Tumor-Associated Stromal Cells». En: *Journal of the National Cancer Institute* 98.4 (2006), págs. 255-261.

AL-HASSANI, Mustafa Dhiaa. «Hide Encrypted Secret Image into Audio File using Multi-Logistic Chaotic Map and Wavelet Transform». En: ().

HEAPHY, Christopher M; BISOFFI, Marco; FORDYCE, Colleen A; HAALAND, Christina M; HINES, William C; JOSTE, Nancy E y GRIFFITH, Jeffrey K. «Telomere DNA content and allelic imbalance demonstrate field cancerization in histologically normal tissue adjacent to breast tumors». En: *International journal of cancer* 119.1 (2006), págs. 108-116.

HOLT Martin P., MSc. «Analysis of variance (ANOVA).» En: *Salem Press Encyclopedia of Science* (2016).

JONASON, Alan S; KUNALA, Subrahmanyam y PRICE, Gary J. «Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 93.24 (1996), págs. 14025-14029.

KIM, Seung-Kyoon; JANG, Hae-Ran y KIM, Jeong-Hwan. «The epigenetic silencing of LIMS2 in gastric cancer and its inhibitory effect on cell migration». En: *Biochemical and biophysical research communications* 349.3 (2006), págs. 1032-1040.

KITAGO, Minoru; UEDA, MASAKAZU; AIURA, KOICHI; SUZUKI, Keiichi; HOSHIMOTO, Sojun; TAKAHASHI, Shin; MUKAI, Makio y KITAJIMA, Masaki. «Comparison of K-ras point mutation distributions in intraductal papillary-mucinous tumors and ductal adenocarcinoma of the pancreas». En: *International journal of cancer* 110.2 (2004), págs. 177-182.

LEEMANS, C René; BRAAKHUIS, Boudewijn JM y BRAKENHOFF, Ruud H. «The molecular biology of head and neck cancer». En: *Nature reviews cancer* 11.1 (2011), pág. 9.

LUCUMÍ CUESTA, Diego Iván y GÓMEZ GUTIÉRREZ, Luis Fernando. «Accesibilidad a los servicios de salud en la práctica de citología reciente de cuello uterino en una zona urbana de Colombia». En: *Revista española de salud pública* 78.3 (2004), págs. 367-377.

MCDONOUGH, Robert N y WHALEN, Anthony D. *Detection of signals in noise*. Academic Press, 1995.

OHASHI, Yasuhiko y UCHIDA, Isao. «Applying dynamic thermography in the diagnosis of breast cancer». En: *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 19.3 (2000), págs. 42-51.

PARDO C, Cendales R. «Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia». En: *CA: Instituto Nacional de Cancerología, 2015* ().

RANGAYYAN, Rangaraj M. *Biomedical signal analysis*. Vol. 33. John Wiley & Sons, 2015.

ROY, Hemant K; SUBRAMANIAN, Hariharan y DAMANIA, Dhwanil. «Optical detection of buccal epithelial nanoarchitectural alterations in patients harboring lung cancer: implications for screening». En: *Cancer research* 70.20 (2010), págs. 7748-7754.

SÁNCHEZ, Cesar Tijerina. *La glándula mamaria*. 1. 2008.

SHEN, Lanlan; KONDOONDO, Yutaka y ROSNER. «MGMT promoter methylation and field defect in sporadic colorectal cancer». En: *Journal of the National Cancer Institute* 97.18 (2005), págs. 1330-1338.

SKOOG, Douglas Arvid; HOLLER, F James y NIEMAN, Timothy A. *Principios de análisis instrumental*. 543.4/. 5. McGraw-Hill Interamericana de España, 2001.

SLAUGHTER, Danely P; SOUTHWICK, Harry W y SMEJKAL, Walter. «“Field cancerization” in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin». En: *Cancer* 6.5 (1953), págs. 963-968.

SUBRAMANIAN, Hariharan; ROY, Hemant K y PRADHAN, Prabhakar. «Nanoscale cellular changes in field carcinogenesis detected by partial wave spectroscopy». En: *Cancer research* 69.13 (2009), págs. 5357-5363.

SWARTZ, Mark H. *Tratado de semiología*. 7. Elsevier España, S.L., 2015.

TERRÁDEZ, Manuel y JUAN, Ángel A. «Análisis de varianza (ANOVA)». En: *[línea]*.(Recuperado en 13 mayo 2018) Disponible en: <http://www.uoc.edu/in3/emath/docs/ANOVA.pdf>. (2003).

TORRE, Lindsey A; BRAY, Freddie y SIEGEL, Rebecca L. «Global cancer statistics, 2012». En: *CA: a cancer journal for clinicians* 65.2 (2015), págs. 87-108.

TORRES, Carmen Eveth y PLATA PLANIDINA, Alexandra. *Implementación de un montaje para caracterizar oxihemoglobina basado en espectroscopia de infrarrojo cercano de onda continua (NIR-CW)*. Proyecto de Grado Física. Universidad Industrial de Santander. Escuela de física. 2008, pág. 175.

TUCHIN, Valery V. «Tissue optics and photonics: light-tissue interaction». En: *Journal of Biomedical Photonics & Engineering* 1.2 (2015).

UK, Cancer Research. *Types of breast cancer and related conditions*. [En línea](Recuperado en 20 marzo 2018)).Disponible en <http://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/stages-types-grades/types>.

WANG, Yong; WONG, Kwok-Wo; LIAO, Xiaofeng; XIANG, Tao y CHEN, Guanrong. «A chaos-based image encryption algorithm with variable control parameters». En: *Chaos, Solitons & Fractals* 41.4 (2009), págs. 1773-1783.

ZOU, Y y GUO, Z. «A review of electrical impedance techniques for breast cancer detection». En: *Medical Engineering and Physics* 25.2 (2003), págs. 79-90.