

Protocolo del proyecto de investigación

Cribado coste-efectivo de cáncer de mama mediante mamografía, ecografía y termografía

Versión 1.1
4 de octubre de 2021

Aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos
de HM Hospitales el 6 de octubre de 2021

Índice

1. Datos del proyecto	2
2. Resumen	3
3. Introducción y justificación	3
4. Objetivos	5
5. Diseño del estudio y metodología	5
5.1. Diseño	5
5.2. Metodología	6
5.3. Población del estudio	6
5.4. Reclutamiento de pacientes	7
5.5. Realización de la termografía	7
5.6. Recogida de datos	9
5.7. Análisis de los datos	10
6. Aspectos éticos y legales	11
6.1. Privacidad y protección de datos	11
6.2. Evaluación del beneficio-riesgo para las participantes	11
6.3. Respeto de las normas éticas y legales	11
7. Bibliografía	12

1. Datos del proyecto

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación

Referencia: PID2019-110686RB-I00

Inicio oficial: 1-6-2020

Final: 31-5-2023

Instituciones participantes

UNED (coordinadora)

HM Hospitales

Universidad Francisco de Vitoria

Universidad Complutense de Madrid

Investigadores principales

Profs. Francisco Javier Díez Vegas y Mariano Rincón Zamorano

Dpto. Inteligencia Artificial, UNED

c/ Juan del Rosal 16. 28040 Madrid

Correo-e: fjdiez@dia.uned.es, mrincon@dia.uned.es

Responsable en HM Hospitales

Dra. Manuela Parras Jurado (radióloga)

Unidad de Radiología de la Mama. Hospital HM Montepríncipe

Av. de Montepríncipe, 25. 28660 Boadilla del Monte, Madrid

Correo-e: mparras@hmhospitales.com

Otros investigadores/as

Hospital HM Montepríncipe

— Dra. Paloma Quevedo Moreno (radióloga de la Unidad de Radiología de la Mama)

— Dra. Mercedes Herrero Conde (ginecóloga)

— D^a María López Adán (supervisora del servicio de Diagnóstico por Imagen)

UNED

— D^a Alba Gómez-Valadés Batanero

— D^a Ane Goñi Arana

— D^a Carmen María Yago Sánchez

— Prof. Dr. Jorge Pérez Martín

— Prof. Dr. José Manuel Cuadra Troncoso

— D. Juan Guerrero Martín

— Prof. Dr. Manuel Arias Calleja

— Prof. Dr. Manuel Luque Gallego

— Prof^a Dra. Margarita Bachiller Mayoral

— Prof. Dr. Rafael Martínez Tomás

Universidad Complutense de Madrid

— Prof^a Dra. Cristina del Campo Campos

Universidad Francisco de Vitoria

— Prof. Dr. Alberto Nogales Moyano

— Prof. Dr. Álvaro José García Tejedor

— Prof^a Dra. Cristina Antón Rodríguez.

2. Resumen

Justificación: Debido a la alta incidencia del cáncer de mama, conviene mejorar el cribado y el diagnóstico con el fin de reducir los falsos positivos y los falsos negativos, así como los riesgos y las molestias para las pacientes,¹ y los costes económicos. La termografía, una técnica que cayó en desuso hace años pero que ha experimentado grandes avances recientemente, podría ser útil para ello.

Objetivos: Desarrollar herramientas de análisis de imágenes para tres técnicas: mamografía, ecografía y termografía. Examinar la efectividad clínica combinada de las tres técnicas para el cribado del cáncer de mama. Determinar el patrón óptimo de cribado para cada mujer, en función de sus características personales, con criterios de coste-efectividad.

Metodología: Se recogerán datos clínicos e imágenes de pacientes que acuden a la Unidad de Radiología de Mama del hospital HM Montepíncipe. Se utilizarán técnicas de inteligencia artificial para el análisis de imágenes y para la construcción de un modelo de Markov.

Fechas de realización: La toma de datos e imágenes se realizará, en principio, desde la aprobación por parte del Comité de Ética de la Investigación hasta marzo de 2022. Si los resultados son satisfactorios, se solicitará autorización para prorrogar el estudio hasta la fecha de finalización del proyecto financiado por el Ministerio.

Equipo de investigación: Es un grupo multidisciplinar formado por 4 médicos, una enfermera supervisora, 15 especialistas en inteligencia artificial y un economista de la salud.

3. Introducción y justificación

Cribado de cáncer de mama

El cáncer de mama es el de mayor incidencia en mujeres y causa un elevado número de muertes cada año. Sin embargo, cuando se detecta en estadios tempranos la tasa de supervivencia a 5 años es del 99%. Numerosos estudios han demostrado que el cribado con mamografía reduce significativamente la mortalidad, pero también presenta inconvenientes: la radiación implica un riesgo —aunque muy pequeño— de provocar cáncer, y los falsos positivos provocan ansiedad en las pacientes y biopsias innecesarias, con el consiguiente gasto económico. Además, la mamografía tiene una baja sensibilidad en mamas densas, que son más frecuentes en mujeres jóvenes.

Por ello las sociedades médicas no se ponen de acuerdo sobre cuál es el patrón óptimo de cribado mamográfico: a qué edades debe empezar y finalizar, con qué frecuencia debe realizarse y si debe complementarse con ecografía e incluso con resonancia magnética. Cada vez más expertos defienden que el patrón de cribado debe adecuarse al riesgo de cada mujer [Schousboe et al. 2011], el cual depende de muchos factores, además de la edad y los antecedentes familiares. Éste es el objetivo que persiguen el proyecto europeo [MyPeBS](#) y el estadounidense [WISDOM](#): a las que tienen menor riesgo de cáncer de mama se les harían menos mamografías, y viceversa.

Termografía de mama

A mediados del siglo XX empezó a aplicarse la termografía a la detección del cáncer de mama [Lawson 1956], pero los estudios obtuvieron resultados totalmente contradictorios:

¹ En este documento decimos “las pacientes” porque el 99% de los casos de cáncer de mama se dan en mujeres y porque, como consecuencia, el cribado se realiza sólo en mujeres. Sin embargo, en el estudio tendremos en cuenta que los procedimientos diagnósticos se aplican también a pacientes varones.

algunos concluyeron que esta técnica era capaz de detectar el cáncer varios años antes que la mamografía (el estudio más famoso es el de Gautherie [1983]), mientras que otros indicaron que la termografía no aportaba ninguna información útil (en este caso, el estudio más conocido es el de Feig et al. [1977]). Por ello esta técnica cayó en desuso, hasta el punto de que hoy en día la mayor parte de las asociaciones médicas desaconsejan su uso [Sardanelli et al. 2017].

Sin embargo, en el siglo XXI la termografía de mama ha alcanzado una precisión cada vez más alta, debido sobre todo a la mejora de las cámaras de infrarrojos y a la aplicación de técnicas de inteligencia artificial. Varios estudios recientes indican que puede superar a la mamografía en sensibilidad y especificidad [Ng et al. 2009; Raghavendra et al. 2019; Singh and Singh 2020; Kakileti et al. 2020]. Tiene además las ventajas de ser inocua (por no utilizar radiaciones ionizantes), indolora (por no necesitar la compresión de la mama) y barata (las cámaras de infrarrojos son mucho más asequibles que los equipos de mamografía y ecografía). Por ello, el interés por esta técnica se ha renovado en muchos países y el número de publicaciones sobre el tema está creciendo fuertemente en los últimos años [Gonzalez-Hernandez 2019], pero aún no se ha realizado ningún estudio con el tamaño muestral y el rigor metodológico necesarios para convencer a los escépticos, aparte de la reciente publicación de [Kakileti et al. 2020], que aún es poco conocida.

Sistemas de ayuda al diagnóstico por imagen

En la última década se han producido grandes avances en el campo de la inteligencia artificial, especialmente en el campo de la visión computacional, sobre todo por la aplicación de redes neuronales de numerosas capas; es lo que se denomina *aprendizaje profundo* (en inglés, *deep learning*). El campo de la imagen médica podría beneficiarse en gran medida de estos avances, ahorrando tiempo a los médicos —sobre todo a los radiólogos— y reduciendo a la vez el número de falsos negativos y falsos positivos. En concreto, ya hay sistemas muy avanzados para análisis de mamografías [Rodríguez-Ruiz et al. 2019].

Impacto del proyecto

Por todo ello, el objetivo principal de este proyecto es buscar el patrón óptimo de cribado para cada mujer, pero a diferencia de los proyectos [MyPeBS](#) y [WISDOM](#), ya mencionados, no sólo va a evaluar la mamografía, sino también la ecografía y la termografía. Los resultados del estudio podrían llevar a modificar los protocolos de cribado de cáncer de mama, no sólo en cuanto a la fecha de inicio, la periodicidad, la fecha de finalización, adaptándolas al perfil de cada mujer, sino que también las técnicas de imagen utilizadas podrían ser diferentes.

En particular, si utilizando técnicas de inteligencia artificial para el estudio de las imágenes termográficas obtuviéramos una alta sensibilidad, ello permitiría detectar el cáncer en fases más tempranas (cuando el resultado sea positivo) y a la vez reduciría el número de mamografías y biopsias (cuando sea claramente negativo). De este modo aumentarían la tasa de detección en fases tempranas y la supervivencia, reduciendo a la vez los riesgos y las molestias para las pacientes y los costes económicos. Dado que la mayor parte de los expertos están convencidos de que la termografía no aporta información útil, nuestro estudio deberá realizarse con el mayor rigor metodológico y reclutar un número suficiente de pacientes. Si lográramos demostrarlo, sería un avance importante en el cribado y el diagnóstico del cáncer de mama.

Por otro lado, el sistema de ayuda al diagnóstico podría aportar una “segunda opinión”, sobre todo en el caso de la mamografía, pero —a diferencia de la mayor parte de los sistemas de ayuda al diagnóstico (CADx) que se están desarrollando actualmente en el campo de la inteligencia artificial— nuestro objetivo no es que el sistema opere de forma autónoma, sino como una herramienta interactiva al servicio de los radiólogos/as, ayudándoles tanto en

el análisis de las imágenes como en la redacción de los informes, con el fin de ahorrarles tiempo y mejorar la precisión del diagnóstico y la toma de decisiones.

A diferencia de otros estudios, tendremos en cuenta que la fiabilidad de cada una de las tres pruebas depende de muchos factores. En concreto, la *sensibilidad* depende del tipo de tumor, su localización y su tamaño, las características de la paciente (por ejemplo, la densidad mamaria), etc., mientras que la *especificidad* de cada prueba depende de la presencia de lesión benigna y del tipo de lesión: fibroadenoma, quiste, cambios fibroquísticos... Más allá de buscar la sensibilidad y especificidad de cada prueba por separado, estudiaremos el poder diagnóstico resultante de combinar las tres técnicas de imagen (y la biopsia, que es la única prueba que permite confirmar el diagnóstico de cáncer de mama), para determinar con criterios de *coste-efectividad* qué pruebas deben hacerse en cada caso.

En el futuro se podrán incorporar al modelo otras fuentes de información, como la resonancia magnética y las pruebas genéticas.

Por último, debemos señalar que la solicitud presentada al Ministerio incluye la aplicación de los resultados de este proyecto en el Holy Spirit Hospital de Makeni, Sierra Leona, en colaboración con la ONG [Viva Makeni](#). En este país, uno de los más pobres del mundo, la mamografía resulta inviable por su coste económico, mientras que la ecografía y tal vez la termografía pueden desempeñar un importante papel en el cribado y diagnóstico del cáncer de mama [Omidiji et al. 2017; Sood et al. 2019].

4. Objetivos

Los principales objetivos del proyecto son:

1. Estimar **la sensibilidad y la especificidad de la termografía** de mama. Se trata de demostrar que esta técnica —realizada con el protocolo para la realización de la termografía indicado en este documento y apoyada por el sistema de visión artificial que vamos a desarrollar— alcanza una fiabilidad similar a la de las pruebas habituales (mamografía y ecografía) y por tanto puede ser utilizada junto a éstas para el cribado y diagnóstico del cáncer de mama.
2. Determinar, mediante un análisis de coste-utilidad con un modelo de Markov, el **patrón de cribado óptimo** para cada mujer, con el fin de detectar el cáncer de mama lo antes posible, reduciendo tanto el número de falsos negativos como el de falsos positivos, los riesgos y las molestias para las pacientes y los costes económicos.
3. Desarrollar un **sistema de ayuda al diagnóstico** (en inglés, “computer aided detection” o “computer aided diagnosis”, CAD), que facilite el análisis de los tres tipos de imágenes —mamografía, ecografía y termografía— y la redacción de los informes.

5. Diseño del estudio y metodología

5.1. Diseño

Las técnicas que se utilizan actualmente en los hospitales HM para el cribado de cáncer de mama son la mamografía y la ecografía. El objetivo de este estudio es realizar además la termografía —independientemente— para comparar los resultados.

Es importante señalar que a las pacientes que participen en este estudio se les realizarán las mismas pruebas que a las demás (aparte de la termografía, obviamente). De hecho, durante la investigación las radiólogas no tendrán acceso a los resultados de la termografía, por

dos razones: para distinguir claramente entre el grupo de intervención y el grupo de control, y porque aún no conocemos la fiabilidad de la termografía.²

Por tanto, a cada paciente mayor de 30 años participante en el estudio se le realizarán las tres pruebas de imagen, mientras que a las menores de esa edad generalmente se les hará sólo ecografía y termografía, evitando la mamografía por el riesgo que conlleva la radiación.

5.2. Metodología

Para el objetivo primero, que consiste en determinar la sensibilidad y especificidad de la termografía como técnica de cribado y diagnóstico, se implementarán algoritmos de visión artificial basados tanto en técnicas “tradicionales” de análisis de imágenes como en el aprendizaje profundo.

Para el objetivo segundo, que consiste en determinar el patrón óptimo de cribado para cada mujer, se construirá un diagrama de influencia markoviano [Díez et al. 2017]. Los resultados se compararán con los de otros estudios que han analizado el coste-efectividad del cribado personalizado, como los de Schousboe et al. [2011], Gray et al. [2017] y Lowry et al. [2020], aunque ninguno de ellos incluye la termografía.

Para el tercer objetivo, que es la construcción de un sistema de ayuda al diagnóstico que combine los tres tipos de imágenes, se utilizarán las mismas técnicas de visión computacional ya mencionadas para el caso de la termografía, además de varias técnicas de procesamiento de lenguaje natural desarrolladas en el campo de la inteligencia artificial, con el fin de crear un sistema que genere informes a partir de las imágenes. Cada informe deberá ser revisado —y en muchos casos modificado— por las radiólogas, pero el partir de un borrador elaborado por el sistema podrá ahorrarles mucho tiempo en el futuro.

5.3. Población del estudio

El estudio se llevará a cabo en la Unidad de Radiología de Mama del Hospital HM Montepíncipe. Hay tres grupos de pacientes que acuden a esta unidad:

- Mujeres asintomáticas, generalmente mayores de 40 años, que asisten para **cribado**, el cual se realiza mediante mamografía y ecografía. En este grupo se incluyen también pacientes que han superado un cáncer de mama.
- Pacientes con **lesiones palpables**. Si son menores de 30 años, se les hace sólo ecografía.
- Pacientes que acuden para **biopsia** por sospecha de cáncer de mama en mamografía o ecografía. Algunas de estas pacientes proceden la propia Unidad de Radiología de Mama, mientras que otras son referidas desde otros servicios u otros hospitales.

Criterios de inclusión

- Pacientes de los tres grupos anteriores, mayores de 18 años.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no puedan permanecer en bipedestación para la realización de las pruebas.
- Pacientes con patología que afecte a sus facultades mentales para entender la [hoja de información / consentimiento informado \(HIP/IC\)](#) del estudio.

² Tan sólo se hará una excepción, por motivos éticos: si la termografía mostrara signos claros de cáncer de mama no detectado en la mamografía ni en la ecografía, se avisaría a las radiólogas para que, si lo estiman oportuno, reexaminen las imágenes disponibles y/o realicen pruebas complementarias. Sin embargo, consideramos muy improbable que se dé esta situación.

5.4. Reclutamiento de pacientes

a) Invitación a participar en el estudio

En principio se invitará a participar en el estudio a las pacientes que acuden a las consultas de ginecología del hospital HM Montepíncipe para el cribado o por lesiones palpables. Los ginecólogos/as les explicarán los objetivos del estudio y en qué consiste la termografía. Si la paciente está interesada, recibirá dos copias de la [HIP/CI](#), así como las recomendaciones de preparación para la termografía (cf. sec. 5.5.a).

Más adelante se considerará la posibilidad de que las radiólogas, en función de su disponibilidad de tiempo, inviten también a las pacientes que acuden para la realización de una biopsia, con el mismo procedimiento.

b) Código de cada participante

Cada ejemplar impreso de la [HIP/CI](#) lleva un código de 9 cifras, generado aleatoriamente; por ejemplo, 850-596-532, 328-846-261, 572-815-458, etc., para distinguir a cada paciente en la base de datos.³ La copia firmada se la entregará al ginecólogo/a, quien se la pasará a D^a María López Adán, supervisora del Servicio de Diagnóstico por Imagen, para su custodia. La otra copia quedará en poder de la paciente y deberá llevarla cuando acuda a la realización de la termografía.

c) Número de pacientes

Para la fiabilidad del estudio, se tratará de reclutar el mayor número posible de participantes, de los tres grupos señalados en la sección 5.3. Cuantas más pacientes participen, mayor será la fiabilidad del modelo probabilista que se va a utilizar para la toma de decisiones y para el análisis de coste-efectividad. Por ello no procede realizar un cálculo del tamaño muestral mínimo requerido.

Hemos estimado que a través de la consulta de ginecología se podrán reclutar unas 10 pacientes por semana. Por otro lado, la Unidad de Radiología de Mama realiza entre 10 y 15 biopsias semanales; en caso de que algunas de estas pacientes fueran invitadas también a participar en el estudio, como ya hemos indicado, el número de participantes sería mayor.

Una limitación en cuanto al número de termografías que se pueden realizar viene dada por la falta de un espacio físico específico. Por eso se utilizará la sala de densitometría, que está libre de lunes a viernes desde las 9am hasta la 1pm aproximadamente. Teniendo en cuenta que la termografía necesita al menos 20 minutos, incluyendo el tiempo de aclimatación y la toma de imágenes, se estima que se podrán examinar entre 8 y 10 pacientes cada día. En principio se habilitará un día de cada semana —por ejemplo, el lunes— para citar a las pacientes a las que se les va a realizar esta prueba (además de la mamografía y ecografía); si fuera necesario, se habilitará también otro día de la semana.

d) Duración del estudio

El estudio se iniciará cuando se obtenga el permiso de la dirección del hospital y la aprobación del comité de ética de la investigación —podría ser en octubre o noviembre de 2021— y durará, en principio, hasta marzo de 2022. Si el proyecto avanza de forma satisfactoria, se solicitará la prórroga del permiso, en función de los resultados obtenidos y del número de participantes reclutadas.

³ Este código lleva implícita una redundancia para comprobar su validez, de modo que si al introducirlo en un formulario electrónico se cometiera un error, se podría detectar fácilmente.

5.5. Realización de la termografía

La termografía debe realizarse antes que las demás pruebas (mamografía, ecografía, biopsia...), ya que éstas alteran el patrón térmico de la mama.

a) Preparación para la prueba

Además, la paciente debe evitar todo aquello que pueda alterar la temperatura o la emisividad térmica de la piel. Teniendo en cuenta los aspectos más comunes de los protocolos de termografía de mama publicados en la literatura, a las participantes en el estudio se les harán las siguientes recomendaciones.

Tanto el día de la prueba como la víspera debe evitarse:

- tomar el sol en exceso;
- depilarse las axilas;
- realizar otras pruebas mamarias, como mamografía, ecografía o resonancia magnética.

El día de la prueba deben evitarse:

- antitérmicos: paracetamol, ibuprofeno, aspirina...;
- desodorantes, antitranspirantes, cremas, aceites o polvos de talco en las mamas o en las axilas.

Dos horas antes de la prueba deben evitarse:

- ejercicio físico intenso;
- alcohol, tabaco, café, té, bebidas con cafeína y otros excitantes;
- ducha (salvo que sea breve y con temperatura moderada) y baño.

La paciente debe tomar los medicamentos habituales e indicarlo en el momento de la prueba.

b) Protocolo del examen termográfico

La termografía se realizará en la sala de densitometría del hospital (figura 2), generalmente por D^a Ane Goñi, ingeniera biomédica, contratada por la UNED como ayudante de investigación con una subvención de la Comunidad de Madrid.

Para intentar obtener imágenes térmicas de la mejor calidad, la temperatura de la sala se mantendrá en torno a 22 °C, evitando en la medida de lo posible la exposición de la paciente a los flujos de aire (calefacción y aire acondicionado). Un termómetro-higrómetro medirá la temperatura y la humedad relativa del aire. Al tomar las imágenes la sala está iluminada mediante lámparas LED, que emiten menos radiación térmica que las fuentes de luz incandescentes. Se utilizará una cámara infrarroja FLIR A700 con una lente de 42°, que se ha adquirido con cargo al proyecto; tiene una resolución de 640×480 píxeles, una precisión de 2 °C y una sensibilidad térmica (NETD) de 30 mK.

Al inicio de la prueba la paciente comunicará al técnico el código indicado en la [HIP/CI](#) (cf. sec. 5.4), que identifica a cada participante en el proyecto manteniendo el anonimato.

Durante el período de aclimatación, la paciente permanecerá sentada, con el pecho descubierto, sin collares ni colgantes y con el pelo recogido, detrás de un biombo para proteger su intimidad. Mantendrá las manos en la cadera durante 5 minutos y —si es posible— detrás de la cabeza durante el resto del tiempo. Mientras tanto se le preguntarán los datos relacionados con el cáncer de mama (cf. sec. 5.6), que se incluirán en la base de datos.



Figura 2. Sala de densitometría, donde se realizará la termografía. Izquierda: zona de aclimatación, que estará cubierta con un biombo. Derecha: zona donde se tomarán las imágenes; la paciente se situará en el fondo y la cámara térmica cerca de la silla.

Se tomarán imágenes a los 10 minutos y a los 15 minutos,⁴ con la paciente en bipedestación. Si la paciente puede levantar los brazos, se recogerán imágenes con las manos en la cabeza, desde cinco ángulos: lateral derecho, oblicuo derecho, frontal, oblicuo izquierdo y lateral izquierdo. En caso contrario, sólo se tomarán imágenes con las manos en la cadera, con tres perspectivas: frontal y dos oblicuas, aunque ello tenga el inconveniente de que no se observe la zona axilar. Si hay buena cooperación de la paciente, cada toma de imágenes durará menos de un minuto.

En algunos de los estudios publicados en la literatura se utiliza la prueba del frío, denominada en inglés “cold stress” o “cold challenge”, que consiste en enfriar las mamas mediante un chorro de aire frío o mediante la aplicación de alcohol, o bien introduciendo las manos y las muñecas en agua con hielo durante unos minutos. Sin embargo, dado que esta prueba ocasiona molestias a las pacientes y alarga el tiempo de la prueba, y su utilidad es discutida entre los expertos, en nuestro estudio no se va a realizar, salvo que posteriormente hubiera evidencia que aconseje su uso.

5.6. Recogida de datos

a) Datos personales y factores de riesgo

La termografía la realizará un técnico, que será generalmente una investigadora de la UNED. Durante el período de aclimatación, además de preguntar a la paciente si ha seguido las recomendaciones para la termografía (cf. sec. 5.5.a), le preguntará los datos que —según la literatura— tienen o pueden tener alguna relación con el cáncer de mama:

- edad
- talla y peso aproximados (para calcular el IMC)

⁴ En la literatura se recomienda un tiempo de aclimatación de 15 minutos. En esta investigación se tomarán imágenes también a los 10 minutos para ver si, con la sensibilidad de las cámaras térmicas modernas, este tiempo es suficiente. Ello ahorraría tiempo a las pacientes y permitiría además realizar un mayor número de termografías.

- grupo étnico
- motivo de la consulta: cribado o síntomas
- datos relativos al cribado:
 - autoexploración mamaria: en caso afirmativo, con qué frecuencia lo realiza
 - fecha de la última mamografía y, en su caso, de la ecografía
- factores hormonales:
 - día del ciclo menstrual
 - edad de la menarquia y, en su caso, de la menopausia
 - embarazos y lactancia
 - uso de anticonceptivos, terapia hormonal sustitutiva...
 - duración del ciclo menstrual, alteraciones de la periodicidad, síndrome premenstrual, dismenorrea...
- antecedentes clínicos: radiación, lesiones de mama, medicación...
- comorbilidad: diabetes, celiaquismo, trastornos del sueño...
- hábitos alimentarios: vegetariana, consumo de carne, grasa, azúcar refinado...
- consumo de tabaco, café, alcohol
- actividad física
- información genética (BRCA1, BRCA2...), en caso de que la conozca
- antecedentes familiares: personas que han padecido cáncer, especialmente de mama u ovario; grado de parentesco y edad de diagnóstico.

b) Datos de la historia clínica

De la historia clínica de la paciente se extraerán los datos más relevantes, como los resultados de exploraciones anteriores (clasificación BIRADS de mamografía y ecografía, y otros hallazgos), que se incorporarán a la base de datos, junto con las imágenes de mamografía y ecografía de la visita actual.

D^a María López, supervisora del Servicio de Diagnóstico por Imagen, u otro miembro del personal sanitario del hospital accederá al sistema PACS (*Picture Archiving and Communication System*) de HM Hospitales para extraer imágenes anonimizadas de mamografía y ecografía y los correspondientes informes de las radiólogas, y los entregará al técnico, con el código de la paciente, para que sean incluidas en la base de datos del proyecto.

c) Impresión subjetiva

Después de la termografía se preguntará a la paciente por su experiencia: si el tiempo empleado le ha parecido excesivo, si ha sentido frío, si le ha resultado incómoda, si aceptaría una invitación posterior... También se le preguntará qué opina de la termografía en comparación con la mamografía y, en su caso, con la ecografía.

5.7. Análisis de los datos

Los datos y las imágenes recogidos en la base de datos serán estudiados con técnicas de inteligencia artificial, estadística y análisis de decisiones para construir modelos que permitan estimar el riesgo de cada mujer, la fiabilidad (sensibilidad y especificidad de cada prueba) y el coste-efectividad de las intervenciones.

6. Aspectos éticos y legales

6.1. Privacidad y protección de datos

Los datos recogidos se tratarán de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

La [HIP/CI](#), que contiene el código asignado aleatoriamente a cada paciente en este proyecto (cf. sec. 5.4.b), será custodiada por la supervisora del Servicio de Diagnóstico por Imagen, como ya hemos indicado. Ella accederá al sistema PACS para extraer las imágenes de mamografía y ecografía, y una vez anonimizadas, se las entregará a los investigadores de la UNED, junto con el código de la paciente, para que las incorporen a la base de datos del proyecto. Por tanto, ningún investigador ajeno a la Unidad de Radiología de Mama del hospital tendrá acceso a los datos personales de las pacientes (nombre, fecha de nacimiento, lugar de residencia...) ni a la historia clínica.

En caso de que posteriormente llegue a la Unidad de Radiología de Mama algún dato relevante para el estudio (por ejemplo, el resultado de una biopsia o la detección de un cáncer de intervalo), esta información se comunicará a los investigadores del proyecto para que la incorporen también a la base de datos, con el código de la paciente.

Los Comités de Ética de la Investigación y los representantes de la autoridad sanitaria en materia de inspección podrán acceder a la base de datos del proyecto para comprobar la información recogida, los procedimientos del estudio y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica, manteniendo siempre la confidencialidad de los datos.

6.2. Evaluación del beneficio-riesgo para las participantes

El estudio no prevé ningún riesgo para las pacientes, pues se les van a realizar las pruebas habituales (mamografía, ecografía y, si fuera necesario, resonancia magnética y biopsia), exactamente igual que a las demás pacientes. La única prueba adicional que se va a realizar en el estudio es la termografía, que no conlleva ningún riesgo.

Tan sólo habrá una excepción, ya mencionada: si la termografía mostrara signos claros de cáncer de mama no detectado en la mamografía ni en la ecografía, se avisaría a las radiólogas para que procedan como estimen oportuno. Consideramos muy improbable que se dé esta situación, y en todo caso sería beneficiosa para la paciente, pues aumentaría la probabilidad de detectar el cáncer.

Por otro lado, las termografías realizadas durante este estudio podrán servir como punto de referencia para las futuras. De hecho, el patrón térmico es específico de cada persona (algo así como la huella digital), de modo que una alteración significativa respecto de termografías anteriores sería un claro indicio de cáncer, y viceversa.

Aunque las participantes no percibirán ningún beneficio económico por la cesión de los datos proporcionados, ni tendrán derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación efectuada, su participación en el proyecto puede reportarles beneficio para su salud, como acabamos de indicar. Adicionalmente, los conocimientos obtenidos en este proyecto contribuirán al avance de la medicina y, por ello, al bien de la sociedad.

Dado que no se ha encontrado ningún riesgo para las pacientes que participen en este estudio, **no se considera necesario contratar un seguro** para su realización.

6.3. Respeto de las normas éticas y legales

El estudio se regirá por los principios éticos básicos contenidos en la [Declaración de Helsinki](#) y en sus revisiones posteriores [World Medical Association, 1964]. En particular,

las pacientes serán informadas de que su participación será siempre voluntaria y no supondrá, en ningún caso, modificación alguna en el tratamiento o en la atención médica respecto de la que recibirían si decidieran no participar.

Todos los investigadores se comprometen a guardar secreto sobre toda la información clínica a la que tengan acceso y a custodiar los datos de acuerdo con las leyes vigentes, en particular con el [Reglamento \(UE\) 2016/679](#) del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, y la [Ley Orgánica 3/2018](#), de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

7. Bibliografía

- American Academy of Thermology (2012) Guidelines for breast thermography. *Pan American Journal of Medical Thermology* 2:26-34. Revisado en 2015.
- Díez FJ, Yebra M, Bermejo I, Palacios-Alonso MA, Arias M, Luque M, Pérez-Martín J (2017). Markov influence diagrams: A graphical tool for cost-effectiveness analysis. *Medical Decision Making* 37:183-195.
- Gautherie M (1983) Thermobiological assessment of benign and malignant breast diseases. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 147:861–869.
- Feig SA, Shaber GS, Schwartz GF, et al. (1977) Thermography, mammography, and clinical examination in breast cancer screening: Review of 16,000 studies. *Radiology* 122:123-127, 1977.
- Gogoi UR, Bhowmik MK, Bhattacharjee D, et al. (2016) A study and analysis of hybrid intelligent techniques for breast cancer detection using breast thermograms. In: Bhattacharyya S, Dutta P, Chakraborty S (eds.) *Hybrid Soft Computing Approaches. Studies in Computational Intelligence*, vol 611. Springer, New Delhi.
- Gonzalez-Hernandez JL, Recinella AN, Kandlikar SG, et al. (2019) Technology, application and potential of dynamic breast thermography for the detection of breast cancer. *International Journal of Heat and Mass Transfer* 131:558-573.
- Gray E, Donten A, Karssemeijer N, et al. (2017) Evaluation of a stratified national breast screening program in the United Kingdom: An early model-based cost-effectiveness analysis. *Value in Health* 20:1100-1109.
- Hamidinekoo A, Denton E, Rampun A, Honnor K, Zwiggelaar R (2018) Deep learning in mammography and breast histology. An overview and future trends. *Medical Image Analysis* 47:45–67.
- International Academy of Clinical Thermology (2015) Standards and protocols in clinical thermographic imaging. Revised without changes in January 2019. Downloaded from <http://www.breastthermography.com/articles/2015%20IACT%20Standards%20and%20Guidelines.pdf> on 26/11/2020.
- Kakileti ST, Madhu HJ, Krishnan L, et al. (2020) Observational study to evaluate the clinical efficacy of Thermalix for detecting breast cancer in symptomatic and asymptomatic women. *JCO Global Oncology* 6:1472-1480.
- Kandlikar SG, Perez-Raya I, Raghupathi PA, et al. (2017) Infrared imaging technology for breast cancer detection – Current status, protocols and new directions. *International Journal of Heat and Mass Transfer* 108:2303-2320.

- Keyserlingk JR, Ahlgren PD, Yu E, Belliveau N (1998) Infrared imaging of breast: Initial reappraisal using high-resolution digital technology in 100 successive cases of stage I and II breast cancer. *The Breast Journal* 4:241–251.
- Lawson R (1956) Implications of surface temperatures in the diagnosis of breast cancer, *Canadian Medical Association Journal* 75:309–310.
- Lloyd Williams K, Phillips, BH, Jones PA, et al. (1990) Thermography in screening for breast cancer. *Journal of Epidemiology and Community Health* 44:112-113.
- Lowry KP, Trentham-Dietz A, Schechter CB, et al. (2020) Long-term outcomes and cost-effectiveness of breast cancer screening with digital breast tomosynthesis in the United States. *Journal of the National Cancer Institute* 112:582-589.
- Mambou SJ, Maresova P, Krejcar O, Selamat A, Kuca K (2018) Breast cancer detection using infrared thermal imaging and a deep learning model. *Sensors* 18: E2799.
- Murtaza G, Shuib L, Wahab AWA (2019) Deep learning-based breast cancer classification through medical imaging modalities: state of the art and research challenges. *Artificial Intelligence Review* 53:1655–1720.
- Ng EYK (2009) A review of thermography as promising non-invasive detection modality for breast tumor. *International Journal of Thermal Sciences* 48:849–859.
- Ng EYK, Chen Y, Ung LN (2001) Computerized breast thermography: study of image segmentation and temperature cyclic variations. *Journal of Medical Engineering & Technology* 25:12-16.
- Ng EYK, Ung LN, Ng FC, Sim LS (2001) Statistical analysis of healthy and malignant breast thermography. *Journal of Medical Engineering and Technology* 25:253-263.
- Omidiji OAT, Campbell PC, Iurhe N K, Atalabi OM, Toyobo OO (2017). Breast cancer screening in a resource poor country: ultrasound versus mammography. *Ghana Medical Journal* 51:6–12.
- Raghavendra U, Gudigar A, Rao TN, et al. (2019) Computer-aided diagnosis for the identification of breast cancer using thermogram images: A comprehensive review. *Infrared Physics and Technology* 102:103041.
- Rodriguez-Ruiz A, Lång K, Gubern-Merida A, et al. (2019) Stand-alone artificial intelligence for breast cancer detection in mammography: comparison with 101 radiologists. *Journal of the National Cancer Institute* 111:916-922.
- Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, et al. (2017) Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *European Radiology* 27:2737-2743.
- Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR (2011). Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Annals of Internal Medicine* 155:10–20.
- Singh D, Singh AK (2020) Role of image thermography in early breast cancer detection—past, present and future. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 183:105074.
- Sood R, Rositch AF, Shakoor D et al. (2019) Ultrasound for breast cancer detection globally: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Oncology* 5:1-17.

Torres-Galván JC, Guevara E, González FJ (2019) Comparison of deep learning architectures for pre-screening of breast cancer thermograms. *2019 Photonics North (PN) Conference*, Quebec City, Canada.

World Medical Association (WMA). [*Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*](#). 18th WMA General Assembly Helsinki, Finland, June 1964. Revisada en 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008 y 2013.