

Diagnóstico y caracterización

de cáncer mamario en seres humanos: Una revisión

Diagnosis and characterization of breast cancer in humans: A review

Sandra Vargas, MSc¹, <https://orcid.org/0000-0001-7091-4092>, Miguel Vera, MSc, PhD², <https://orcid.org/0000-0001-7167-6356>.

¹Departamento de Pedagogía, Universidad Simón Bolívar, Cúcuta, 540004, Colombia

²Facultad de Ciencias Básicas y Biomédicas, Universidad Simón Bolívar, Cúcuta, 540004, Colombia

*E-mail de correspondencia: s.vargas@unisimonbolivar.edu.co

Received/Recibido: 01/28/2021 Accepted/Aceptado: 02/15/2021 Published/Publicado: 06/10/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5228817>

Resumen

El cáncer de mama es una enfermedad de tipo clonal ya sea por mutación adquirida o por mutación de línea germinal que introduce una transformación significativa en la estructura anatómica del parénquima mamario o en los elementos que le sirven de soporte. En diversos países, las alarmantes estadísticas asociadas con la muerte por este tipo de cáncer justifican el enorme esfuerzo que está haciendo la comunidad internacional para abordar este problema de salud. Mediante el presente trabajo, para construir el estado del arte actual del cáncer mamario, se realizó una revisión sistemática de diversas fuentes de información que incluyó un total de ochenta y cinco documentos o unidades de análisis. Los hallazgos fundamentales muestran que, históricamente, se ha producido una constante evolución en el desarrollo y perfeccionamiento tanto de la terapéutica como de las técnicas de detección del cáncer mamario, lo cual ha estado respaldado por la incorporación de los avances tecnológicos en la rutina clínica y en la cultura de los sujetos aquejados por esta patología. En ese sentido, el análisis de los mencionados documentos permitió detectar una importante transformación de los protocolos de diagnóstico y seguimiento de este tipo de cáncer, una profusa aplicación de las técnicas imagenológicas médicas y un visible posicionamiento de las técnicas de aprendizaje automático, especialmente de los operadores de inteligencia artificial, como elementos fundamentales para el desarrollo de un sinnúmero de estrategias bioingenieriles las cuales pueden ser muy útiles como apoyo clínico para los especialistas oncólogos que estudian el cáncer mamario.

Palabras clave: Cáncer mamario; imagenología médica; operadores inteligentes

Abstract

Breast cancer is a clonal type of disease either by acquired mutation or by

germ line that introduces a significant transformation in the anatomical structure of the breast parenchyma or in the elements that support it. In several countries, the alarming statistics associated with death from this type of cancer justify the enormous effort being made by the international community to address this health problem. To build the current state of the art of breast cancer, through the present work, a systematic review of diverse sources of information was carried out, which included a total of eighty-five documents or analysis units. The fundamental findings show that, historically, there has been a constant evolution in the development and improvement of both the therapeutics and the techniques of breast cancer detection, which has been supported by the incorporation of technological advances in the clinical routine and in the culture of the subjects affected by this pathology. In that sense, the analysis of the mentioned documents allowed detecting an important transformation of the protocols of diagnosis and monitoring of this type of cancer, a profuse application of the medical imaging techniques and a visible positioning of the automatic learning techniques, especially of the artificial intelligence operators, as fundamental elements for the development of an endless number of bioengineering strategies which can be very useful as clinical support for the oncology specialists who study breast cancer.

Keywords: Breast cancer; medical imaging; artificial intelligence operators.

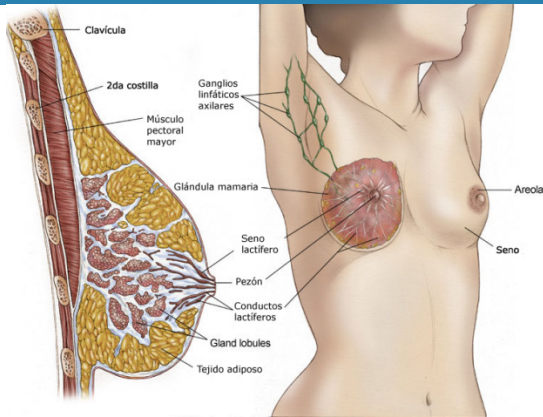
Introducción

El cáncer mamario, en humanos, constituye un problema de salud pública ya que según la Organización Mundial de la Salud esta enfermedad comparte el primer lugar, junto con el cáncer de pulmón, en la lista de cánceres más comunes que afectan a la población a nivel mundial representando un 11.6% del total de casos de cáncer reportados para el 2019¹. Además, en la actualidad, este tipo de enfermedad es el

cáncer detectado más frecuente en mujeres por encima de la detección de tumores malignos ubicados en el pulmón o en la estructura colorrectal y se trata de uno de los cánceres con peor pronóstico en la población femenina joven².

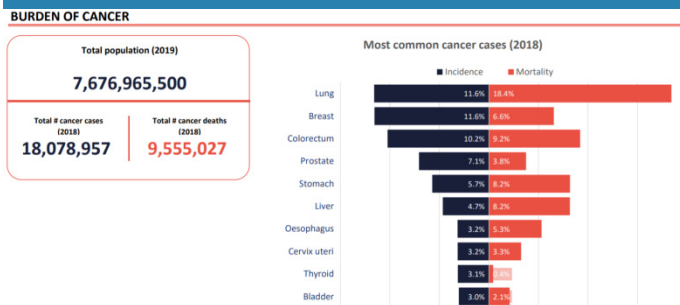
Por otra parte, en la Figura 1, se muestran las diversas estructuras anatómicas que son susceptibles de ser afectadas por este tipo de cáncer.

Figura 1. Ilustración de las partes del cuerpo que pueden experimentar enfermedades asociadas con el cáncer mamario. Fuente: Sociedad americana de oncología clínica³.



El cáncer mamario, más frecuente en humanos, es aquel que se produce debido a una proliferación maligna de las células epiteliales que recubren los conductos lactíferos o las glándulas lobulares de la mama⁴ (Ver Figura 1). Otros tipos de cánceres que afectan este órgano, con una frecuencia menor al 1%, son los sarcomas (estromales, angiosarcomas cistosarcoma, plemórficos entre otros) y los linfomas (especialmente de tipo no-Hodgkin). Adicionalmente, si las tendencias actuales se mantienen, se estima que para el 2030 sufrirán cáncer de mama un número mayor a dos millones setecientas personas¹. Además, a nivel mundial y considerando la mortalidad, el cáncer mamario se ubicó en el segundo lugar del cáncer de pulmón para el año 2018 (Ver Figura 2).

Figura 2. Representación pictórica de estadísticas mundiales relativas a la carga del cáncer, destacando el cáncer de mamá en segundo lugar¹.



Por otra parte, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), para el 2018 el cáncer en el continente americano es liderado por el cáncer de mamá, tanto en incidencia como en mortalidad, en la mayoría de los países que lo conforman (Ver Tabla 1), superando abiertamente cánceres como los de próstata, hígado y pulmón entre otros⁵. En ella se aprecia que Guyana lidera la incidencia y las Bahamas encabezan la mortalidad en el concierto americano.

Tabla 1. Incidencia y mortalidad del cáncer de mama en América. Fuente: Elaboración propia con información de la OPS*

País	Incidencia (%)	Mortalidad (%)
Bahamas	17.8	16.0
Barbados	13.2	13.0
Belize	15.9	9.0
Bolivia	9.8	4.8
Brazil	15.3	7.6
Canada	11.3	6.2
Chile	10.1	5.9
Colombia	13.1	8.0
Costa Rica	11.6	7.5
Cuba	9.9	6.5
Ecuador	9.9	5.6
El Salvador	14.4	6.9
Estados Unidos	11.0	6.8
Guatemala	11.0	5.3
Guyana	22.6	11.0
Haiti	8.9	7.7
Honduras	12.0	7.7
Jamaica	13.3	8.7
Mexico	14.3	8.2
Nicaragua	12.7	8.0
Panama	12.4	7.2
Paraguay	14.4	9.5
Peru	10.5	5.6
República Dominicana	17.6	13.7
Saint Lucia	16.2	11.3
Suriname	12.6	8.5
Trinidad and Tobago	19.5	13.0
Uruguay	12.3	8.4
Venezuela	14.9	9.7

*El resto de países de América no aparece en el reporte de la OPS.

Por último, en la presente investigación, con base en la revisión de los documentos considerados respecto al reconocimiento clínico y computacional del cáncer de mama, se identificaron las modalidades imagenológicas, técnicas computacionales y funciones de desempeño (métricas) más usadas en imágenes médicas para la obtención de la morfología de los tumores asociados con este tipo de cáncer.

Materiales y método

Para efecto de esta investigación se utilizó el paradigma interpretativo acompañado del análisis de contenido. Esto permitió identificar la información relevante, logrando establecer los fundamentos de las técnicas clínicas y bioingenieriles tanto manuales, semi-automáticas y automáticas involucradas en el diagnóstico, caracterización y monitoreo del cáncer de mama permitiendo definir el estado del arte actual de dicha patología. Para ello, se desarrollaron las siguientes fases:

1. Identificación de los fundamentos teóricos de las referidas técnicas
2. Abordaje de los antecedentes mediante la revisión crítica de unidades de análisis basadas en artículos consultados en bases de datos académicas y revistas científicas.

3. Clasificación de 85 documentos discriminados en artículos de revisión documental, tesis de maestría y artículos publicados en congresos de talla mundial.

A) Contribuciones en el campo médico y desde la bioingeniería

A.1) Aportes en el contexto médico

Mediante la Tabla 2, se presenta de manera simplificada las contribuciones más significativas de los médicos en su quehacer profesional vinculado con la detección y seguimiento del cáncer de mama.

Tabla 2. Principales aportes en el contexto médico de los documentos considerados. Fuente: Elaboración propia.

Referencia	Aportes
MacMahon y col. ⁶ (1973)	Identifican como principales factores de riesgo del cáncer de mama (CM) la edad, el área geográfica de residencia, la edad del primer nacimiento, indicadores de actividad ovárica, antecedentes de enfermedad benigna de la mama e historial familiar.
Hashemi y col. ⁷ (2020)	Proponen el primer estudio que investiga específicamente el nivel de ansiedad en pacientes con cáncer de mama en un largo período de estudio (2000-2019), considerando 16298 pacientes, utilizando un enfoque de revisión sistemática y meta-análisis para determinar su prevalencia [41,9%, (IC: 95%): 30.7, 53.2].
Suzuki y col. ⁸ (2019)	Examinan la eficacia de una intervención grupal estructurada durante la terapia endocrina adyuvante para pacientes obesos con cáncer de mama. La intervención implicó nutrición adecuada, ejercicio y entrenamiento grupal. Se demuestra que la intervención ayudó a modificar los comportamientos dietéticos y de ejercicio e introdujo cambios favorables en el peso corporal de sobrevivientes de este cáncer.
Nishiyama y col. ⁹ (2019)	Investigan el riesgo de alta densidad mamaria para el cáncer de mama. Se realizó un estudio multi-céntrico en 530 pacientes y 1043 controles. Se obtuvo una correlación significativa entre la densidad mamaria y el CM en mujeres posmenopáusicas.
Nagura y col. ¹⁰ (2019)	Evalúan las características de los pacientes sometidos a Mastectomía de reducción de riesgo (RRM) con o sin reconstrucción mamaria. Los pacientes que se someten a RRM con reconstrucción mamaria prefirieron mastectomía con conservación del pezón a las mastectomías con conservación de la piel.
Nakagawa y col. ¹¹ (2019)	Analizan el efecto de la quimioterapia en la grasa subcutánea, los vasos sanguíneos y linfáticos de la piel. Además, investigan la relación entre estos cambios y la extensión del edema posquimioterapia. Se compararon los hallazgos histológicos en la piel y la grasa subcutánea de las muestras de mastectomía de 38 pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante y 56 que no la habían recibido. Esto es útil para identificar a los pacientes que desarrollarán edema y mejorar su tratamiento.
Naito y col. ¹² (2019)	Explora el estado real de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ) a través de un estudio prospectivo multicéntrico en pacientes de CM tratados con quimioterapia moderadamente emetógena (MEC) o altamente emetógena (HEC). El grado de náuseas fue peor en la fase aguda, aunque las náuseas tardías fueron más proporcionales en la HEC.
Izumori y col. ¹³ (2019)	Muestran la utilidad de la ecografía (que utiliza estructuras mamarias anatómicas como indicadores) y la PAAF guiada por ecografía para refinar el diagnóstico de lesiones mamarias sospechosas detectadas mediante resonancia magnética.
Davidson y col. ¹⁴ (1991)	Evalúan la reproducibilidad y precisión de la calificación general de Nottingham y las puntuaciones de los componentes utilizando imágenes digitales de diapositivas completas (WSI) en comparación con los portaobjetos de vidrio, al momento de realizar biopsias de CM. Se concluyó que la concordancia intra-observador de los patólogos (reproducibilidad) es similar para el grado de Nottingham utilizando portaobjetos de vidrio o WSI.
Elston y col. ¹⁵ (1991)	El estudio primario de cáncer de mama, denominado Nottingham / Tenovus, descrito por Bloom & Richardson, ha sido modificado para que los criterios sean más objetivos.
Pereira y col. ¹⁶ (1995)	En un estudio de 1529 pacientes con carcinoma de mama operable primario, se evalúa el efecto de aplicar grado histológico y tipo de tumor para determinar su valor comparativo como factores pronósticos en el cáncer de mama humano. El grupo de pronóstico en el que se colocó al paciente, basado solo en el tipo histológico, fue menos preciso que usando el grado y el tipo juntos para muchos tumores.
Rakha y col. ¹⁷ (2010)	Analizan la validez del grado histológico (Gh) como factor pronóstico del CM y una opinión de consenso sobre la importancia del Gh y su papel en la clasificación y estadificación del CM basado en el uso clínico de clasificadores moleculares.
Nicolini y col. ¹⁸ (2017)	Establecen que la determinación del pronóstico del CM se puede abordar mejor con una combinación de tratamientos clínico-patológicos tradicionales como factores de pronóstico, bio-marcadores y pruebas de genes específicos multigénicos.
De Sousa y col. ¹⁹ (2017)	Demuestran que, en mujeres posmenopáusicas brasileñas con CM, hubo asociación entre la deficiencia de vitamina D y los tumores con peores pronósticos.
Yersal y col. ²⁰ (2014)	En esta revisión se resumen los conocimientos en biología molecular del cáncer de mama, centrándose en factores de pronóstico y predicción. Se concluye que las firmas de genes se han desarrollado como predictores de respuesta a la terapia y productos génicos de proteínas que tienen roles directos en la conducción del comportamiento biológico y clínico de las células cancerosas, son objetivos potenciales para el desarrollo de terapias novedosas.
Farbood y col. ²¹ (2020)	Este estudio tiene como objetivo evaluar el efecto de la ansiedad y depresión sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en pacientes con cáncer de mama. Según los resultados de este estudio, los pacientes con depresión tenían menor VFC en el quirófano, que los del grupo no deprimido. Después de la inducción de la anestesia, la disminución de la presión arterial (PA) se asoció con ansiedad, mientras que la PA de los grupos con depresión fue más alta que el grupo no deprimido.
El-Abbass y col. ²² (2020)	Concluyen que las células madre del cáncer de mama (BCSC) y sus genes relacionados juegan un papel importante en el desarrollo y la progresión del CM y se pueden utilizar como potenciales biomarcadores pronósticos y predictivos para pacientes con cáncer de mama o como terapia.
Al-Hajj y col. ²³ (2003)	Utilizando un modelo en el que las células cancerígenas de mama humana fueron cultivadas en ratones inmunodeprimidos, se encontró que solo una minoría de las células de cáncer de mama tenía la capacidad de formar nuevos tumores.
Izci y col. ²⁴ (2016)	Establecen aspectos psiquiátricos que pueden desarrollarse en pacientes con cáncer de mama, así como el impacto de síntomas psiquiátricos en el tratamiento de la enfermedad. La revisión de la literatura realizada en este estudio, indica que la ansiedad y la depresión son intensificadas durante el tratamiento, lo que deteriora la calidad de vida.
Shimoi y col. ²⁵ (2020)	Presentación de las pautas de práctica clínica de la Sociedad Japonesa de Cáncer de Mama (JBCS) para tratamiento sistémico del cáncer de mama, edición 2018.
Holm y col. ²⁶ (2017)	Con el objetivo de examinar la heterogeneidad de subtipos en los factores de riesgo de CM conocidos, se realizó un análisis de casos y controles de 2632 cánceres de mama y 15945 controles en Suecia. La heterogeneidad observada en el riesgo de distintos subtipos de CM para variantes de la línea germinal, apoya la heterogeneidad en la etiología y tiene implicaciones para su uso en la predicción del riesgo.
Sun y col. ²⁷ (2017)	Resumen estudios clave de patogénesis, genes relacionados, factores de riesgo y métodos preventivos del CM. Pacientes con antecedentes familiares de CM, pueden hacer una prueba de detección por los genes de susceptibilidad del cáncer hereditario.
Kamińska y col. ²⁸ (2015)	Identifican los factores de riesgo asociados a la ocurrencia del CM. Todos los factores de riesgo que inician el proceso se pueden dividir en dos grupos. El primero incluye factores inherentes como edad, sexo, raza, composición genética que promueven la aparición familiar del CM o de lesiones proliferativas benignas de la mama. El segundo grupo incluye factores extrínsecos condicionados por el estilo de vida, la dieta o el tiempo. La intervención médica como el uso de anticonceptivos hormonales orales o terapia de reemplazo hormonal y su influencia sobre el proceso neoplásico puede modificarse hasta cierto punto. La identificación de factores modificables puede contribuir al desarrollo de prevenciones que disminuyan la incidencia de CM.
Barnard y col. ²⁹ (2015)	Usan como premisa que "el CM es una enfermedad heterogénea con múltiples subtipos de tumores intrínsecos, los cuales varían en expresión génica y fenotipo, y se agrupan más comúnmente en cuatro subtipos principales: luminal A, luminal B, sobreexpresión de HER2 y triple negativo (o de tipo basal)". Afirman que los estudios publicados sugieren que la mayoría de los factores de riesgo de CM establecidos están vinculados con el subtipo luminal A de CM, y algunos factores de riesgo de cáncer de mama pueden ser diferencialmente asociados con otros subtipos de tumores intrínsecos.

En síntesis, la información presentada en la Tabla 2, muestra un sesgo de las investigaciones clínicas hacia la identificación de los factores pronóstico y de riesgo del cáncer de mama estableciendo un nivel de refinamiento tal que subyace, finalmente, en subtipos de expresión génica y fenotípica. Además, analizan de manera paulatina factores psicológicos-psiquiátricos que influyen sobre la prosecución del cáncer de mama.

A.2) Aportes en el contexto de la bioingeniería

La Tabla 3, presenta las contribuciones bioingenieriles más importantes, generadas por la comunidad científica internacional, las cuales proporcionan un interesante grupo de alternativas que pueden fungir como recursos tecnológicos que apuntalen el trabajo de los oncólogos que trabajan con el cáncer de mama.

Tabla 3. Principales aportes detectados en los artículos analizados considerando técnicas vinculadas con el procesamiento digital de imágenes. Fuente: Elaboración propia.

Referencia	Aportes
Jalalian y col. ³⁰ (2017), Huang y col. ³¹ (2015), Khouli y col. ³² (2016), Saeed y col. ³³ (2020), Anuranjeeta y col. ³⁴ (2017)	Utilizan la técnica de Diagnóstico Asistido por Computadora clásico (CAD) para segmentar tumores asociados con el CM. Los datos para desarrollar tales segmentaciones se extraen de mamografías, ecografías, resonancias magnéticas e imágenes histopatológicas de biopsia. Los resultados están acompañados de métricas que evalúan el desempeño de los sistemas CAD considerados.
Eapena y col. ³⁵ (2015)	Proponen una técnica semi-automática novedosa, para extraer la morfología de tumores mamarios, denominada segmentación basada en gráficos robustos optimizados automáticamente (PAORGB). Esquemas de optimización <i>swam</i> de partículas y gráficos robustos permiten segmentar el tumor en imágenes de ultrasonido de mama. Un inconveniente notable es el tiempo computacional.
Oraevsky y col. ³⁶ (2018)	Describen detalles tecnológicos del sistema de ultrasonido (US) clínico con capacidades de imágenes optoacústicas (OA) desarrollado específicamente para imágenes de diagnóstico del cáncer de mama. El sistema combinado OA / US proporciona imágenes co-registradas y fusionadas de la morfología mamaria basadas en la escala de grises US con los parámetros funcionales de hemoglobina total y saturación de oxígeno en sangre en la microvasculatura relacionada con la angiogénesis tumoral basada en imágenes de OA. Un prototipo de sistema comercial llamado Imagio™ fue producido y probado en un ensayo clínico multicéntrico denominado PIONEER. En el estudio se presentaron ejemplos de imágenes clínicas que demuestran que el co-registro espacio-temporal de imágenes funcionales y anatómicas permite la evaluación radiológica del patrón vascular alrededor de los tumores, densidad microvascular de tumores, así como los valores relativos de la hemoglobina total [tHb] y la saturación de oxígeno en sangre [sO2] en tumores en relación con los tejidos mamarios normales adyacentes.
Daoud y col. ³⁷ (2019), Huang y col. ³⁸ (2020),	Desarrollan técnicas de segmentación de tumores cancerígenos de mama presentes en imágenes de US. Para ello se basan en el concepto de super-píxeles y los fundamentos de sistemas expertos, técnicas de aprendizaje automático clásicas y clasificación semántica enriqueciendo los sistemas CAD vinculados con el CM.
Vargas y col. ³⁹ (2015)	Procesan imágenes de resonancia magnética con filtros estadístico-aritméticos y técnicas de agrupamiento para segmentar el CM de manera semi-automática reportando una alta correlación entre estas segmentaciones y las generadas manualmente por un especialista cardiólogo, según se infiere del coeficiente de Dice.
Dabass y col. ⁴⁰ (2019)	Este estudio proporciona una revisión detallada de técnicas de segmentación para mejorar el contraste y eliminar información no deseada de la imagen, particularmente para imágenes de mamografías. Las técnicas de segmentación de imágenes se revisan en términos de métodos utilizados, funcionalidad y base de datos utilizada, resultados y ventajas. Se ha observado que los detalles de los senos también son eliminados a veces en el proceso eliminación del músculo pectoral. Además, contrastes bajos, borrosidad de los bordes, ruido o las estructuras complicadas afectan el proceso de segmentación.
Patel y col. ⁴¹ (2015)	En este estudio, se propone un enfoque para detectar eficazmente las masas en imágenes mamográficas de cáncer de mama mediante el uso del método MHAT (histograma modificado de umbralización adaptativa). El algoritmo se probó con 100 imágenes mamográficas y los resultados experimentales muestran que el método de detección tiene una sensibilidad del 98.3% a 0.78 falsos positivos con precisión del 99% por imagen. El estudio evaluó el desempeño del MHAT comparado con respecto a imágenes de referencia.
Keatmanee y col. ⁴² (2017)	Proponen técnicas de segmentación del CM basadas en contornos activos evaluadas mediante las métricas de distancia de Hausdorff y el índice de Jackard.
Aswathy y col. ⁴³ (2017)	Este artículo revisa y resume las aplicaciones de las técnicas de procesamiento de imágenes digitales en imágenes histopatológicas para la detección del cáncer de mama y analiza sus posibilidades futuras. Este estudio tiene como objetivo complementar los esfuerzos de los patólogos, en el examen y análisis de muestras de biopsias, mediante técnicas asistidas por computador. Es un esfuerzo por señalar el desarrollo reciente en la detección y clasificación del cáncer de mama y brindar una perspectiva de eficiencia, autenticidad y precisión de diferentes técnicas. La mamografía digital alguna vez se utilizó ampliamente para detección de cáncer. Debido a sus efectos adversos en el cuerpo humano, se proponen la biopsia y la resonancia magnética (MRI).
Gayathri y col. ⁴⁴ (2016)	En esta revisión, se presentan algunos estudios y revisiones de técnicas de segmentación de imágenes. A pesar que han sido desarrolladas muchas técnicas, no todas son útiles para todos los tipos de imágenes. La segmentación segmenta la imagen según algunas similitudes, el algoritmo de crecimiento de regiones es clásico para la segmentación dinámica de las imágenes médicas. Esta revisión presenta una base para las técnicas existentes y desarrolla una técnica híbrida como propuesta para trabajos futuros.
Xian y col. ⁴⁵ (2015)	En este estudio se propone un enfoque completamente automático para la segmentación de tumores mamarios, en imágenes de US, generando una región de interés (ROI) precisa mediante un punto de referencia adaptativo. En el paso de segmentación tumoral, se define la función de costo en términos de la información de la región y los límites del tumor en frecuencia y espacio. La restricción de frecuencia se construye con base en un detector de borde que es invariante al contraste y brillo y luego la posición del tumor y la distribución de la intensidad son modelados para restringir la segmentación en el dominio espacial. El método de segmentación propuesto es aplicado a una base de datos con 184 casos (93 benignos y 91 malignos), y el desempeño es evaluado por las métricas de error de área.
Referencias desde la 46 hasta la 91	Proponen y/o analizan un número importante de técnicas de procesamiento de imágenes basadas en operadores de inteligencia artificial para generar la morfología o segmentación de tumores vinculados con el cáncer de mama. Entre tales operadores se pueden identificar: redes convolucionales de diversos tipos, redes neurales artificiales clásicas, máquinas de soporte vectorial, algoritmos genéticos, campos aleatorios de Markov, algoritmos k-medias, arboles de decisión, entre otros.

De acuerdo con la información plasmada en la Tabla 3, se puede afirmar que los operadores inteligentes se han posicionado a la vanguardia de los algoritmos matemático-computacionales, cuando se ha pretendido generar técnicas automáticas para la caracterización del cáncer de mama ya que más del 50 %, de las referencias consultadas, se destinaron a la propuesta y desarrollo de técnicas de segmentación del CM basadas en principios de inteligencia artificial.

Discusión

Para iniciar esta sección es necesario destacar que todos los artículos analizados, en el presente estudio, fueron publicados en revistas de alto impacto con un *h-index* elevado y con un 90% de ellos posicionadas en cuartil 3 o superior. Esto indica lo relevante que sigue siendo, en la actualidad, la realización de investigaciones formales vinculadas con el cáncer de mama siendo una enfermedad que en el contexto mundial ocupa el primer lugar de mortalidad en lo que a cáncer se refiere.

A la luz de la información analizada, se puede afirmar que es indudable el progreso de los procedimientos para la detección y monitoreo del cáncer de mama lo cual ha redundado en una disminución de las muertes por este tipo de cáncer debido a varios factores. En este sentido, la toma de conciencia por parte de la población femenina de realizarse adecuada y periódicamente el auto-examen ha permitido la detección temprana del CM y ha dado la oportunidad para que los galenos actúen rápidamente en el abordaje de esa patología proponiendo tratamientos cada vez más efectivos que se basan en la ingesta de la medicación correspondiente, radio y/o quimioterapias. Adicionalmente, a los pacientes también se le ofrece la posibilidad de participar en procesos que redundan en una mejor aceptación de la enfermedad y, usualmente, se comprometen a enfrentar con un mayor optimismo esta enfermedad mejorando sustancialmente aquellas conductas físicas y/o psicológicas que condicionan fuertemente la evolución del CM tal y como se evidencia en la literatura especializada en general y, en particular, la mayoría de documentos analizados mediante el presente trabajo.

En este estudio de revisión documental, se puede establecer como un hallazgo básico que la principal modalidad de imágenes usadas en la segmentación de los tumores malignos de mama corresponde a las imágenes de mamografía, seguido por las imágenes obtenidas por ultrasonido y la resonancia magnética.

En cuanto a las métricas o funciones de desempeño, consideradas en los diferentes estudios consultados, se encontró que el **Coefficiente de Dice** es el más utilizado para la validación de los modelos computacionales, aunque también son usados otros métodos como el de Correlación Lineal, Distancia Hausdorff, entre otros.

Además, es indudable que las diversas técnicas automáticas consideradas, desde el contexto de la bioingeniería, en especial aquellas vinculadas con inteligencia artificial, están ganando cada vez más terreno en el diseño de protocolos de

apoyo clínico en situaciones sincrónicas y asincrónicas que les permiten a los especialistas clínicos realizar su trabajo de una manera más eficiente.

También es importante visualizar la potencialidad de estas técnicas automáticas en diversos escenarios transversales tales como los espacios académicos, técnicos, médicos, clínicos y quirúrgicos relacionados con el CM.

Finalmente, se aprecian ingentes esfuerzos de los entes pertinentes por uniformar criterios que permitan abordar esta enfermedad de una manera más rigurosa y adecuada lo cual sin duda puede consolidar científicamente esta área oncológica en el contexto mundial.

Conclusiones

Quizá la real importancia de artículos de esta naturaleza radica en el hecho de que se puede conseguir, en un solo documento, información confiable que permita rápidamente al lector establecer cuáles son las tendencias mundiales, regionales y locales en el manejo de un tópico como, por ejemplo, el cáncer de mama. Se desprende de la literatura analizada, en este artículo, que esta enfermedad tiene a su favor que muchos de los factores de riesgo, claramente establecidos en la literatura, dependen de la conducta, en diversos planos, tanto del paciente como de su grupo familiar. Debido a ello, cada vez más entes gubernamentales y no gubernamentales destinan un número importante de recursos económicos para financiar procesos tendientes, directa o indirectamente, a minimizar el impacto del cáncer de mama en la sociedad y en sus miembros. Estos procesos van desde la incorporación de campañas publicitarias para la toma de conciencia hasta la inversión en medicación y equipos médicos que faciliten los procesos de abordaje, seguimiento y recuperación de la condición de salud del paciente que padece el cáncer de mama. Adicionalmente, el desarrollo de artículos de esta naturaleza permite darse cuenta de situaciones que ya empiezan a influenciar fuertemente esta patología. En este sentido, se puede afirmar que, de acuerdo al panorama global descrito, los profesionales de la medicina requieren cada vez más del acompañamiento de técnicas vinculadas con la bioingeniería sobre todo para realizar su trabajo de forma más adecuada, aclarando que nunca la tecnología desplazará por completo a los especialistas médicos, sino que estos recursos deben ser vistos como oportunidades para que ellos se desempeñen de una manera más acorde con los adelantos tecnológicos.

De acuerdo con la literatura analizada, en este artículo, se puede establecer una importante alianza entre las capacidades de los especialistas y la implementación de estrategias computacionales como apoyo clínico al personal que conforma la comunidad médica vinculada con el área oncológica relativa al cáncer de mama. Esta afirmación está refrendada por el hecho de que la tendencia mundial apunta al perfeccionamiento de algoritmos computacionales para dirigir el problema del CM y la incorporación masiva, tanto en tiempo real como en diferido, de técnicas inteligentes en el diagnóstico y tratamiento de este tipo de cáncer.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS): Enfermedades no transmisibles: perfiles de países 2018. <https://www.who.int/nmh/countries/es/>
2. Bardia A, Hurvitz S. Targeted therapy for premenopausal women with HR+, HER2– advanced breast cancer: focus on special considerations and latest advances. *Clin Cancer Res* 2018;24:5206-5218
3. Sociedad americana de oncología clínica 2020 <https://www.asco.org/>
4. Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo Harrison. *Principios de Medicina Interna*, 18e McGrawHill 2012
5. Organización Panamericana de la Salud (OPS) Perfiles de país sobre cáncer 2020 https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15716:country-cancer-profiles-2020&Itemid=72576&lang=es
6. MacMahon, B., Cole, P. and Brown, J. (1973). Etiology of Human Breast Cancer: A Review. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 50, 21-42.1973
7. Hashemi, S., Rafiemanesh, H., Aghamohammadi, T et al. Prevalence of anxiety among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*. 27, 166-178. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12282-019-01031-9>
8. Suzuki, H., Seki, A., Hosaka, T., Matsumoto, N., Tomita, M., Takahashi, M., and Yamauchi, H. Effects of a structured group intervention on obesity among breast cancer survivors. *Breast Cancer*. 27, 236-242. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12282-019-01013-x>
9. Nishiyama, K., Taira, N., Mizoo, T., Kochi, M et al. Influence of breast density on breast cancer risk: a case control study in Japanese women. *Breast Cancer*. 27, 277-283. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12282-019-01018-6>
10. Nagura, N., Hayashi, N., Takei, J et al. Breast reconstruction after risk-reducing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Breast Cancer*. 27,70-76. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12282-019-00995-y>
11. Nakagawa, A., Fujimoto, H., Nagashima, T et al. Histological features of skin and subcutaneous tissue in patients with breast cancer who have received neoadjuvant chemotherapy and their relationship to post-treatment edema. *Breast Cancer*. 27, 77-84. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12282-019-00996-x>
12. Naito, Y., Kai, Y., Ishikawa, T et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer: a prospective cohort study. *Breast Cancer*. 27, 122-128. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12282-019-01001-1>
13. Izumori, A., Kokubu, Y., Sato, K et al. Usefulness of second-look ultrasonography using anatomical breast structures as indicators for magnetic resonance imaging-detected breast abnormalities. *Breast Cancer*. 27,129-139.2020. <https://doi.org/10.1007/s12282-019-01003-z>
14. Davidson, T., Rendi, M., Frederick, P et al. Breast cancer prognostic factors in the digital era: Comparison of Nottingham grade using whole slide images and glass slides. *Journal of Pathology Informatics* 10(11).2018. https://dx.doi.org/10.4103%2Fjpi.jpi_29_18
15. Elston, C. W., & Ellis, I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 19, 403–410. 1991. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>
16. Pereira, H., Pinder, S.E., Sibbering, D et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology*. 27, 219-226. 1995. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1995.tb00213.x>
17. Rakha, E.A., Reis-Filho, J.S., Baehner, F et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research*. 12(207). 2010. <https://doi.org/10.1186/bcr2607>
18. Nicolini, A., Ferrari, P., and Duffy, M. J. Prognostic and Predictive Biomarkers in Breast Cancer: Past, Present and Future. *Seminars in Cancer Biology*. 52(1) 56-73. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.08.010>
19. De Sousa Almeida-Filho, B., De Luca Vespoli, H., Pessoa, E et al. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 174, 284-289. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.10.009>
20. Yersal, O., Barutca, S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World Journal of Clinical Oncology*. 5(3)412–424.2014. <https://dx.doi.org/10.5306%2Fwjco.v5.i3.412>
21. Farbood, A., Sahmeddini, M.A., Bayat, S. and Karami, N. The effect of preoperative depression and anxiety on heart rate variability in women with breast cancer. *Breast Cancer* 27, 912-918. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01087-y>
22. El Abbass, K. A., Abdellateif, M. S., Gawish, A. M et al. The Role of breast cancer stem cells and some related molecular biomarkers in Metastatic and Non-metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer*. 20(4)373-384. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.11.008>
23. Al-Hajj, M., Wicha, M. S., Benito-Hernandez, A et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 100(7), 3983–3988. 2003. <https://doi.org/10.1073/pnas.0530291100>
24. Izci, F., Ilgun, A. S., Findikli, E., and Ozmen, V. Psychiatric Symptoms and Psychosocial Problems in Patients with Breast Cancer. *Journal of Breast Health*. 12, 94-101. 2016. <https://dx.doi.org/10.5152%2Ftjhb.2016.3041>
25. Shimoi, T., Nagai, S.E., Yoshinami, T et al. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for systemic treatment of breast cancer, 2018 edition. *Breast Cancer*. 27, 322-331. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01085-0>
26. Holm, J., Eriksson, L., Ploner, A et al. Assessment of breast cancer risk factors reveals subtype heterogeneity. *Cancer Research*. 77(13).2017. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2574>
27. Sun, Y.-S., Zhao, Z., Yang, Z.-N et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International journal of biological sciences*. 13(11), 1387-1397. 2017. <https://dx.doi.org/10.7150%2Fijbs.21635>
28. Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K et al. Breast cancer risk factors. *Przegląd Menopauzalny*. 14(3),196-202.2015. <https://dx.doi.org/10.5114%2Fpm.2015.54346>
29. Barnard, M. E., Boeke, C. E., and Tamimi, R. M. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*. 1856(1),73-85.2015. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.06.002>
30. Jalalian, A., Mashohor, S., Mahmud, R et al. Foundation and methodologies in computer-aided diagnosis systems for breast cancer detection. *EXCLI*. 16,113-137. 2017. <https://dx.doi.org/10.17179%2Fexcli2016-701>

31. Huang, Q., Yang, F., Liu, L., Li, X. Automatic segmentation of breast lesions for interaction in ultrasonic computer-aided diagnosis. *Information Sciences*. 314,293-310. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ins.2014.08.021>
32. Khouliqi, I., & Idrissi, N. Breast cancer image segmentation and classification. *Proceedings of the 4th International Conference on Smart City Applications - SCA '19, Oct 2019, Casablanca, Morocco*. DOI:10.1145/3368756.3369039
33. Saeed, J. N. A survey of ultrasonography breast cancer image segmentation techniques. *Academic Journal of Nawroz University (AJNU)*. 9(1).2020. <https://doi.org/10.25007/ajnu.v9n1a523>
34. Anuranjeeta, A., Shukla, K. K., Tiwari, A., Sharma, S. Classification of Histopathological images of Breast Cancerous and Non-Cancerous Cells Based on Morphological features. *Biomedical & Pharmacology Journal*. 10(1),353-366.2017. <http://dx.doi.org/10.13005/bpj/1116>
35. Eapena, M. M., Ancelita, M. S. J. A., and Geetha, G. Segmentation of Tumors from Ultrasound Images with PAORGB. *Symposium: 2nd International Symposium on Big Data and Cloud Computing, Procedia Computer Science Journal* 50, 663-668.2015. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2015.04.100>
36. Oraevsky, A. A., Clingman, B., Zalev, J. Clinical optoacoustic imaging combined with ultrasound for coregistered functional and anatomical mapping of breast tumors. *Photoacoustics*. 12, 30-45. <https://doi.org/10.1016/j.pacs.2018.08.003>
37. Daoud, M. I., Atallah, A. A., Awwad, F et al. Automatic superpixel-based segmentation method for breast ultrasound images. *Expert Systems with Applications*. 121(1),78-96. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2018.11.024>
38. Huang, Q., Huang, Y., Luo, Y., Yuan, F., & Li, X. Segmentation of breast ultrasound image with semantic classification of superpixels. *Medical Image Analysis*. 61, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.media.2020.101657>
39. Vargas S, Vera M.I, Vera M, Salazar-Torres J, Huérfano Y, Valbuena O, Gelvez-Almeida E 2019 Space-occupying lesions identification in mammary glands using a mixed computational strategy 2019 J. Phys.: Conf. Ser. 1414 doi:10.1088/1742-6596/1414/1/012016
40. Dabass, J., Arora, S., Vig, R., Hanmandlu, M. Segmentation Techniques for Breast Cancer Imaging Modalities-A Review. 9th International Conference on Cloud Computing, Data Science & Engineering (Confluence) - IEEE Explore Digital Library. 2019. DOI:10.1109/confluence.2019.8776937
41. Patel, B.C., Sinha, G.R. and Soni, D. Detection of masses in mammographic breast cancer images using modified histogram based adaptive thresholding (MHAT) method. *International Journal Biomedical Engineering and Technology*. 29(2).134-153.2019.
42. Keatmanee, C., Chaumrattanakul, U., Kotani, K., Makhanov, S. S. Initialization of active contours for segmentation of breast cancer via fusion of ultrasound, Doppler, and elasticity images. *Ultrasonics*. 94,438-453.2019. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2017.12.008>
43. Aswathy, M.A., Jagannath, M. Detection of breast cancer on digital histopathology images: Present status and future possibilities. *Informatics in Medicine Unlocked*. 8, 74-79. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2016.11.001>
44. Gayathri, B. K., and Raajan, P. A survey of breast cancer detection based on image segmentation techniques. 2016 International Conference on Computing Technologies and Intelligent Data Engineering, ICCTIDE'16. DOI:10.1109/icctide.2016.7725345
45. Xian, M., Zhang, Y. and Cheng, H. D. Fully automatic segmentation of breast ultrasound images based on breast characteristics in space and frequency domains. *Pattern Recognition*. 48(2),485-497.2015. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2014.07.026>
46. Rouhi, R., Jafari, M. Classification of benign and malignant breast tumors based on hybrid level set segmentation. *Expert Systems with Applications*. 46, 45-59. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2015.10.011>
47. Singh, V. K., Rashwan, H. A., Romani, S et al. Breast tumor segmentation and shape classification in mammograms using generative adversarial and convolutional neural network. *Expert Systems with Applications*. 139,2020.<https://doi.org/10.1016/j.eswa.2019.112855>
48. Manzi, B.M. Segmentation and classification of breast cancer pathologies in histological images based on morphological patterns. Final Master's Project Universitat Rovira i Virgili. 2018. Retrieved from: <http://repositori.urv.cat/fourrepublic/search/item/TFM%3A357>
49. Huang, Q., Luo, Y., Zhang, Q. Breast ultrasound image segmentation: a survey. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 12, 493-507. 2017. <https://doi.org/10.1007/s11548-016-1513-1>
50. Rodrigues, R., Braz, R., Pereira, M et al. A Two-Step Segmentation Method for Breast Ultrasound Masses Based on Multi-resolution Analysis. *Journal- Published in Journal: Ultrasound in Medicine & Biology*. 41(6),1737-1748.2015. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmed-bio.2015.01.012>
51. Xian, M., Zhang, Y., Cheng, H. D et al. Automatic breast ultrasound image segmentation: A survey. *Pattern Recognition*. 79,340-355.2018. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2018.02.012>
52. Kooi, T., Litjens, G., van Ginneken, B et al. Large scale deep learning for computer aided detection of mammographic lesions. *Medical Image Analysis*. 35,303-312.2017. <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.07.007>
53. Men, K., Zhang, T., Chen, X et al. Fully automatic and robust segmentation of the clinical target volume for radiotherapy of breast cancer using big data and deep learning. *Physica Medica*. 50, 13-19. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.05.006>
54. Sathish, D., Kamath, S., Prasad, K et al. Asymmetry analysis of breast thermograms using automated segmentation and texture features. *Signal, Image and Video Processing*. 11, 745-752. 2017. doi:10.1007/s11760-016-1018-y
55. Wan, T., Cao, J., Chen, J. and Qin, Z. Automated grading of breast cancer histopathology using cascaded ensemble with combination of multi-level image features. *Neurocomputing*. 229, 34-44. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2016.05.084>
56. Mehdy, M. M., Ng, P. Y., Shair, E. F et al. Artificial Neural Networks in Image Processing for Early Detection of Breast Cancer. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. Article ID 2610628. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2610628>
57. Pons, G., Martí, J., Martí, R et al. Breast-lesion Segmentation Combining B-Mode and Elastography Ultrasound. *Ultrasonic Imaging*. 38(3),1-12.2016. <https://doi.org/10.1177%2F0161734615589287>
58. Ragab D. A., Sharkas M., Marshall S., Ren J. Breast cancer detection using deep convolutional neural networks and support vector machines. *Journal PeerJ*. 7, e6201. 2019. <https://doi.org/10.7717/peerj.6201>
59. Dhungel, N., Carneiro, G., and Bradley, A. P. A deep learning approach for the analysis of masses in mammograms with minimal user intervention. *Medical Image Analysis*. 37, 114-128. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.01.009>
60. Jiang, F., Liu, H., Yu, S., Xie, Y. Breast mass lesion classification in

- mammograms by transfer learning. Conference: ACM ICBCB '17: Proceedings of the 5th International Conference on Bioinformatics and Computational Biology, ICBCB '17, Jan 2017, Hong Kong, China. pp. 59-62. DOI: 10.1145/3035012.3035022
61. Xu, Y., Wang, Y., Yuan, J et al. Medical breast ultrasound image segmentation by machine learning. *Ultrasonics*. 91,1-9.2019. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2018.07.006>
 62. Sathish, D., Kamath, S., Prasad, K., Kadavigere, R. Role of normalization of breast thermogram images and automatic classification of breast cancer. *The Visual Computer*. 35, 57-70. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00371-017-1447-9>
 63. Jaglan P., Dass R., Duhan M. A Comparative Analysis of Various Image Segmentation Techniques. Krishna C., Dutta M., Kumar R. (eds) Proceedings of 2nd International Conference on Communication, Computing and Networking. Lecture Notes in Networks and Systems, vol 46. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1217-5_36
 64. Hallad, S., Hubballi, R. Comparing Three Neural Network Techniques in the Classification of Breast Cancer. *International Journal of Advance Research, Ideas and Innovations in Technology*. 3(4). 2017.
 65. Taneja, A., Ranjan, P., Ujjlayan, A. A performance study of image segmentation techniques. 2015 4th International Conference on Reliability, Infocom Technologies and Optimization, Trends and Future Directions, IEEE Xplore Digital Library, ICRITO'15. DOI: 10.1109/ICRITO.2015.7359305
 66. Gardezi S.J.S., Elazab A, Lei B, Wang T. Breast Cancer Detection and Diagnosis Using Mammographic Data: Systematic Review. *JMIR Journal of Medical Internet Research*. 21(7), 2019. <http://doi.org/10.2196/14464>
 67. Yu, C., Chen, H., Li, Y et al. Breast cancer classification in pathological images based on hybrid features. *Multimedia Tools and Applications*. 78, 21325-21345. 2019. <https://doi.org/10.1007/s11042-019-7468-9>
 68. Hatipoglu, N., Bilgin, G. Cell segmentation in histopathological images with deep learning algorithms by utilizing spatial relationships. *Medical & Biological*. 55, 1829-1848. 2017. <https://doi.org/10.1007/s11517-017-1630-1>
 69. Kumar, N., Verma, R., Sharma, S et al. A Dataset and a Technique for Generalized Nuclear Segmentation for Computational Pathology. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 36(7). 2017. <https://doi.org/10.1109/TMI.2017.2677499>
 70. Hu, Z., Tang, J., Wang, Z et al. Deep learning for image-based cancer detection and diagnosis – A survey. *Pattern Recognition*. 83,134-149.2018. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2018.05.014>
 71. Gecer, B., Aksoy, S., Mercan, E et al. Detection and classification of cancer in whole slide breast histopathology images using deep convolutional networks. *Pattern Recognition*. 84, 345-356. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2018.07.022>
 72. Spanhol, F. A., Oliveira, L. S., Petitjean, C., & Heutte, L. Breast cancer histopathological image classification using Convolutional Neural Networks. 2016 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN) - IEEE Xplore Digital Library, 2560-2567. 2016. <https://doi.org/10.1109/IJCNN.2016.7727519>
 73. Spanhol, F. A., Oliveira, L. S., Petitjean, C., & Heutte, L. Deep features for breast cancer histopathological image classification. 2017 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics (SMC). Banff, Canada, Oct 2017. <https://doi.org/10.1109/SMC.2017.8122889>
 74. Aresta, G., Araújo, T., Kwok, S et al. BACH: Grand challenge on breast cancer histology images. *Medical Image Analysis*. 56,122-139.2019. <https://doi.org/10.1016/j.media.2019.05.010>
 75. Ting, F. F., Tan, Y. J., & Sim, K. S. Convolutional neural network improvement for breast cancer classification. *Expert Systems with Applications*. 120, 103-115. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2018.11.008>
 76. Guo, Z., Liu, H., Ni, H et al. A Fast and Refined Cancer Regions Segmentation Framework in Whole-slide Breast Pathological Images. *Scientific Reports*. 9, 882. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37492-9>
 77. Veena M., Padma M.C. (2019) Detection of Breast Cancer Using Digital Breast Tomosynthesis. In: Sridhar V., Padma M., Rao K. (eds) Emerging Research in Electronics, Computer Science and Technology. Lecture Notes in Electrical Engineering, vol 545. 721-730. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-5802-9_63
 78. Raghavendraa, U., Gudigara, A., Rao, T et al. Computer-aided diagnosis for the identification of breast cancer using thermogram images: A comprehensive review. 102, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.infrared.2019.103041>
 79. Mahalakshmi, B., Vidhya, D., Niroja, N., & Mohankumar, P. Determination of Breast Cancer Using Neural Networks. 2019 IEEE International Conference on Intelligent Techniques in Control, Optimization and Signal Processing (INCOS). DOI:10.1109/incos45849.2019.8951395
 80. Abdallah, Y.M.Y., Elgak, S., Zain, H et al. Breast cancer detection using image enhancement and segmentation algorithms. *Biomedical Research*. 29(20), 3732-3736. 2018. <https://doi.org/10.4066/biomedicalresearch.29-18-1106>
 81. Hu, Y., Guo Y., Wang, Y et al. Automatic tumor segmentation in breast ultrasound images using a dilated fully convolutional network combined with an active contour model. *Medical Physics*. 46(1), 215-228. 2019. <https://doi.org/10.1002/mp.13268>
 82. Dallali, A., Khediri, S. E., Slimen, A. and Kachouri, A. Breast tumors segmentation using Otsu method and K-means. 2018 4th International Conference on Advanced Technologies for Signal and Image Processing (ATSIP) – IEEE Xplore Digital Journal. Mar 2018, Sousse, Tunisia. DOI:10.1109/atsip.2018.8364469
 83. Sun, L., He, J., Yin, X et al. An image segmentation framework for extracting tumors from breast magnetic resonance images. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. 11(4). <https://doi.org/10.1142/S1793545818500141>
 84. Lakshmanan, B., & Saravanakumar, S. Nucleus Segmentation in Breast Histopathology Images. 2018 International Conference on Current Trends Towards Converging Technologies (ICCTCT). DOI:10.1109/icctct.2018.8550929
 85. Sudharshan, P. J., Petitjean, C., Spanhol, F. Multiple instance learning for histopathological breast cancer image classification. *Expert Systems with Applications*. 117(1), 103-111. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2018.09.049>
 86. Bardou, D., Zhang K., Ahmad, S.M. Classification of Breast Cancer Based on Histology Images Using Convolutional Neural Networks. *IEEE Xplore Digital Journal*. 6, pp. 24680-24693. 2018. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2018.2831280>
 87. Becker, A.S., Mueller, M., Stoffel, E et al. Classification of breast cancer in ultrasound imaging using a generic deep learning analysis software: a pilot study. *BJR British Journal of Radiology of BIR the British Institute of Radiology*. 99(1083), 24680-24693. 2018. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170576>

88. Chiao, J. Y., Chen, K. Y., Liao, K. Y et al. Detection and classification the breast tumors using mask R-CNN on sonograms. *Medicine (Baltimore)*. 98(19).2019. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015200>
89. Tanha, J., Salarabadi, H., Aznab, M., Farahi, A., Zoberi M. Relationship among prognostic indices of breast cancer using classification technique. *Informatics in Medicine Unlocked*. 18, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2019.100265>
90. Roy, K., Ghosh, S., Mukherjee, a et al. Breast Tumor Segmentation using Image Segmentation Algorithms. 2019 International Conference on Opto-Electronics and Applied Optics (Optronix) IEEE Xplore Digital Library. Kolkata, India, 2019, pp. 1-5. DOI: 10.1109/OPTRONIX.2019.8862339
91. Cheng, J., Ni, D., Chou, Y et al. Computer-Aided Diagnosis with Deep Learning Architecture: Applications to Breast Lesions in US Images and Pulmonary Nodules in CT Scans. *Scientific Report*. 6, 24454. 2016. <https://doi.org/10.1038/srep24454>