

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE FÍSICA



**DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS DE CRECIMIENTO  
TUMORAL A PARTIR DEL ANÁLISIS DE IMÁGENES PET/CT**

Trabajo Especial de Grado presentado por  
Angelina Mariella Fantasia Savo  
ante la Facultad de Ciencias de la  
Ilustre Universidad Central de Venezuela  
Como requisito para optar al título de: Licenciada en Física

Con la tutoría del Profesor Miguel Martín Landrove

Abril-2014  
Caracas-Venezuela



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE FÍSICA



**DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS DE CRECIMIENTO  
TUMORAL A PARTIR DEL ANÁLISIS DE IMÁGENES PET/CT**

Trabajo Especial de Grado presentado por  
Angelina Mariella Fantasia Savo  
ante la Facultad de Ciencias de la  
Ilustre Universidad Central de Venezuela  
Como requisito para optar al título de: Licenciada en Física

Con la tutoría del Profesor Miguel Martín Landrove

Abril-2014  
Caracas-Venezuela



Universidad Central de Venezuela

Facultad de Ciencias

Escuela de Física

# **DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS DE CRECIMIENTO TUMORAL A PARTIR DEL ANÁLISIS DE IMÁGENES PET/CT**

Br. Angelina Mariella Fantasia Savo

Tutor: Dr. Miguel Martín Landrove

Caracas, Lunes 21 de Abril del 2014

Determinación de Parámetros de Crecimiento Tumoral a partir  
del Análisis de Imágenes PET/CT

Copyright © 2014

Universidad Central de Venezuela

DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS DE CRECIMIENTO  
TUMORAL A PARTIR DEL ANÁLISIS DE IMÁGENES  
PET/CT

Br. Angelina Mariella Fantasia Savo

Trabajo Especial de Grado presentado  
ante La Ilustre Facultad de Ciencias de la  
Universidad Central de Venezuela como  
requisito parcial para optar al título de:  
Licenciada en Física.

---

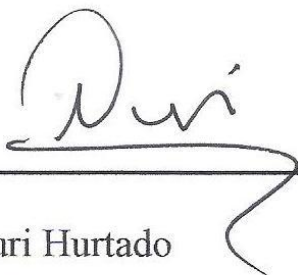
Dr. Miguel Martín Landrove, Tutor

Quiénes suscriben, miembros del Jurado que examinó el trabajo presentado por la Br. Angelina Mariella Fantasia Savo titulado: **“ Determinación de Parámetros de Crecimiento Tumoral a partir del Análisis de Imágenes PET-CT”** bajo la tutoría del Dr. Miguel Martín Landrove para optar al título de Licenciada en Física, consideramos que dicho trabajo cumple con los requisitos exigidos por los reglamentos respectivos y por lo tanto lo declaramos APROBADO en nombre de la Universidad Central de Venezuela.



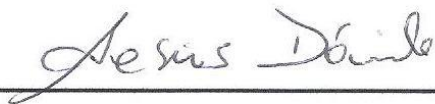
---

Dr. Miguel Martín Landrove (Tutor)



---

Dra. Nuri Hurtado



---

Msc. Jesús Dávila

Caracas, Lunes 21 de Abril del 2014

*A mi papá Nucho y a mi mamá Mariella por apoyarme siempre en las  
altas y bajas de este camino.*



## **Agradecimientos**

A Dios.

A mis padres por su apoyo y amor incondicional, siempre.

A mi familia.

A mis amigos, especialmente a Yamila Fuentes y Theresa Campbell.

A la Universidad Central de Venezuela, por apoyarme en la realización y culminación de esta etapa de mi formación académica y por sus enseñanzas dentro y fuera de las aulas.

A mi tutor, prof. Miguel Martín.

A mi país Venezuela por darme oportunidades y dificultades con las que fortalezo mis principios, ideas y valores.

# RESUMEN

La obtención de imágenes PET/CT permite realizar un diagnóstico acertado de la presencia de tejido tumoral en un tejido sano, con estas imágenes se puede determinar el Valor de Captación Estandarizado SUV a partir del procedimiento descrito en la sección 3.1 del capítulo de Metodología, este procedimiento es el sistema de cálculo de SUV propuesto en el presente TEG. El software del equipo PET/CT calcula con su propio algoritmo un valor de SUV y es el que el médico nuclear toma para diagnosticar si el paciente tiene una lesión tumoral cuando observa en la imagen PET-CT obtenida, por consiguiente este valor de SUV es el que el médico nuclear coloca en el informe final del paciente. Parte del trabajo de este TEG fué ir al servicio de Medicina Nuclear del Centro Diagnóstico Docente Las Mercedes, previa autorización del jefe de física médica y del médico nuclear a cargo, revisar uno a uno los informes de la base de datos del sistema y tomar nota de los valores de SUV de los pacientes para posteriormente filtrarlos como se explica al inicio del capítulo 4. Uno de los objetivos principales de este trabajo era el de cuantificar las distribuciones del SUV para las diferentes regiones tumorales y obtener valores de referencia de SUV propios del servicio de Medicina Nuclear del Centro de Diagnóstico Docente Las Mercedes y puede verse en la sección 4.3 del capítulo 4, que se comparó el SUV calculado con el procedimiento propuesto en este TEG ( $SUV_{max}$ ), con el SUV adquirido de los informes clínicos ( $SUV_{informe}$ ) y se obtuvo que los valores de los  $SUV_{max}$  son bastante cercanos a los valores correspondientes de  $SUV_{informe}$ , lo cual valida el método propuesto, como se explica en la sección 5.1 del capítulo 5. Con las imágenes PET/CT, también se puede calcular el exponente de rugosidad local  $\alpha_{loc}$  y la dimensión fractal  $d_f$ , esto se hizo con los procesos descritos en la sección 3.2 y 3.3 respectivamente, del capítulo 3 y se logró el objetivo propuesto de establecer posibles correlaciones entre los parámetros geométricos y funcionales. Es interesante señalar que la suma  $\alpha_{loc} + d_f = d$ , donde  $d$  es la dimensión del espacio euclídeo real en donde se encuentra la lesión tumoral, es decir, para los resultados calculados, se espera que  $d$  sea menor y muy cercano a 3, como se describe en la sección 2.9.6.2 del Marco Teórico. En la sección 4.1 y 4.2 del capítulo 4, se puede constatar que en este trabajo, se obtuvo en efecto que  $d < 3$  pero no tan cercano a 3 como se espera, esto se explica en la sección 5.1 del capítulo 5.

# ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Objetivos.....	4
1.2 Justificación .....	4
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1 Medicina Nuclear.....	5
2.2 Radiactividad.....	5
2.2.1 Ley de Decaimiento Radiactivo.....	7
2.2.2 Actividad.....	8
2.3 Interacción de Partículas con la Materia.....	10
2.3.1 Interacción del Haz de Fotones con la Materia.....	10
2.3.1.1 Atenuación del Haz de Fotones con la Materia .....	11
2.3.2 Interacción de Partículas Cargadas con la Materia.....	13
2.4 Producción de los Radionúclidos para el PET .....	14
2.4.1 Ciclotrón.....	16
2.4.2 Síntesis del $^{18}\text{F}$ FDG.....	18
2.5 Tomografía por Emisión de Positrones.....	19
2.5.1 Detectores de Radiación en PET.....	20
2.5.2 Septos.....	22
2.5.3 Eventos Detectados en el PET.....	23
2.5.4 Valor de Captación Estandarizado.....	24
2.6 Tomografía Computarizada.....	25
2.6.1 Diseño de los Escáneres de CT.....	26
2.6.2 El Tubo de Rayos X.....	30
2.6.3 Detectores en CT.....	32
2.6.4 Unidades Hounsfield.....	34
2.7 Algoritmos de Reconstrucción en PET y CT.....	35
2.7.1 Retroproyección filtrada.....	36
2.7.2 Reconstrucción Iterativa.....	41
2.8 PET-CT Combinado.....	42
2.8.1 Corrección de Atenuación para PET.....	43
2.8.2 Controles de Calidad en PET-CT.....	44
2.9 Procesamiento de Imágenes Médicas.....	45
2.9.1 Registro de Imágenes.....	46
2.9.2 Adquisición de las Imágenes y Delimitación de la Región que Contiene el Volumen Tumoral.....	47
2.9.3 Umbralización.....	47
2.9.4 Segmentación mediante K-Means.....	48

2.9.5 Obtención y Selección de los Contornos.....	49
2.9.6 Cálculo del Exponente de Rugosidad Local y de la Dimensión Fractal.....	51
2.9.6.1 Cálculo del Ancho de la Interfaz del Tumor.....	51
2.9.6.2 Cálculo de la Dimensión Fractal de la Interfaz del Tumor.....	54
2.10 Imágenes Digitales.....	55
2.10.1 Imágenes DICOM.....	57
2.10.2 PACS.....	57
3. METODOLOGÍA.....	59
3.1 Procesamiento de las Imágenes Digitales y Cálculo del SUV.....	59
3.1.1 Selección y Correlación de los Cortes.....	60
3.1.2 Generación de Máscaras.....	60
3.1.3 Registro de las Imágenes.....	60
3.1.4 Segmentación con K-Means.....	61
3.1.6 Cálculo de los valores de SUV a partir de las imágenes DICOM.....	62
3.2 Cálculo de los valores de Exponente de Rugosidad Local $\alpha_{loc}$ .....	63
3.3 Cálculo de la Dimensión Fractal $d_f$ de la interfaz del tumor.....	65
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	69
4.1 Grupo 1: Lesiones Tumorales en Hígado.....	70
4.2 Grupo 1: Lesiones Tumorales en Pulmón.....	75
4.3 Resultados para el Total de Datos.....	81
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	84
5.1 Conclusiones.....	84
5.2 Recomendaciones.....	85
FUENTES BIBLIOGRÁFICAS.....	86
ANEXOS.....	89
A Programa ProcesaPETCT_1.m.....	89
A.1 Tablas de Resultados Obtenidos con el Programa ProcesaPETCT_1.m.....	89
A.2 Código Fuente del Programa ProcesaPETCT_1.m.....	91
B Programa EXPPET_CT.....	97
B.1 Código Fuente del Programa EXPPET_CT.....	97
C Programa CalculaWSPETCT.m.....	99
C.1 Código Fuente del Programa CalculaWSPETCT.m.....	99
D Programa LeeWS23C2.m.....	101
D.1 Código Fuente del Programa LeeWS23C2.m.....	101
E Programa CalculaDf.....	103
E.1 Código Fuente del Programa CalculaDf.....	103
F Tablas Mixtas de Resultados Obtenidos con Varios de los Programas Anteriores.....	105
F.1 Valores de $SUV_{max}$ calculado, Dimensión Fractal $d_f$ y valores del Exponente de Rugosidad Local $\alpha_{loc}$ .....	105
F.2 Valores del Exponente de Rugosidad Local $\alpha_{loc}$ y de la Dimensión Fractal $d_f$ .....	107

F.3 Valores de la Dimensión $d$ , calculados con los valores obtenidos previamente de $\alpha_{loc}$ y $d_f$ .....	108
F.4 Valores de dimensión fractal $d_f$ y exponente de rugosidad local $\alpha_{loc}$ calculados con sus correspondientes $R^2$ .....	109
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XI
ÍNDICE DE TABLAS.....	XIV

# ÍNDICE DE FIGURAS

2.1	Decaimiento alfa.....	6
2.2	Decaimiento radioactivo para diferentes tipos de radionúclidos.....	8
2.3	Actividad radioactiva.....	10
2.4	a) Efecto Fotoeléctrico.....	12
	b) Efecto Compton.....	12
	c) Producción de Pares.....	12
2.5	<sup>18</sup> Flúor Desoxiglucosa.....	15
2.6	Decaimiento del <sup>18</sup> Flúor.....	15
2.7	Ciclotrón.....	17
2.8	Proceso de captura de la señal y posterior imagen en PET.....	20
2.9	Esquema de detectores en PET.....	22
2.10	Mejoramiento de la imagen en PET, debido a los septos.....	22
2.11	Tomografía Computarizada.....	26
2.12	a) Escáner de CT de primera generación.....	27
	b) Escáner de CT de segunda generación.....	27
	c) Escáner de CT de tercera generación.....	28
2.13	Escáner de CT de última generación.....	28
2.14	TC Esquema.....	29
2.15	a) Esquema de tubo de rayos X.....	30

b) Estructura del tubo de rayos X con envoltura de vidrio.....	30
2.16 Esquema del colimador.....	33
2.17 Unidades de Hounsfield (UH) para varios órganos.....	34
2.18 Líneas entrecruzadas producto de la retroproyección simple, en este caso el objeto es un punto.....	36
2.19 a) Retroproyección simple, resultado obtenido crudo.....	37
b) Retroproyección Simple, aplicándole la transformada de Fourier.....	38
2.20 Retroproyección Filtrada.....	38
2.21 Correspondencia entre el Espacio del Sinograma y el Espacio del Objeto.....	41
2.22 a) Sinograma.....	42
b) Objeto.....	42
2.23 Selección del volumen que contiene la lesión tumoral, en un corte axial de una imagen PET/CT antes de aplicarle algoritmo alguno. El recuadro se traza con la mano y el mouse de la computadora.....	47
2.24 Histograma obtenido tras la aplicación del programa que permite realizar la umbralización de la imagen.....	47
2.25 Algoritmo K-Means.....	49
2.26 Diagrama de flujo para el algoritmo especial para detectar la interfaz tumor. Los píxeles son aceptados cuando: el píxel central del filtro de máscara 3x3, 0, pertenece a la imagen segmentada y la suma S es inferior a 9.....	50
2.27 Contorno de la interfaz tumor-tejido circundante.....	51
2.28 Cálculo de la interfaz del tumor.....	52
2.29 Comportamiento del ancho de la interfaz $W(s)$ , en función del área s.....	54
2.30 Resolución de una imagen digital.....	56
2.31 Obtención imagen DICOM.....	57
2.32 Esquema funcionamiento del PACS.....	58

4.1 Relación entre $\langle \text{SUV} \rangle$ y $\delta \text{SUV}$ .....	70
4.2 a) Relación entre los valores de $d_f$ y $\text{SUV}_{\text{max}}$ .....	71
b) Relación entre $\alpha_{\text{loc}}$ y del $\text{SUV}_{\text{max}}$ calculado.....	71
4.3 a) Valores obtenidos $\alpha_{\text{loc}}$ vs $d_f$ .....	72
b) Valores esperados $\alpha_{\text{loc}}$ vs $d_f$ .....	72
c) Valores obtenidos calculados y valores teóricos esperados de $\alpha_{\text{loc}}$ vs $d_f$ .....	73
4.4 Gráfica teórica $\alpha_{\text{loc}}$ vs $(3-d_f)$ .....	74
4.5 Relación entre $\langle \text{SUV} \rangle$ y $\delta \text{SUV}$ .....	75
4.6 a) Relación entre los valores de $d_f$ y $\text{SUV}_{\text{max}}$ .....	76
b) Relación entre $\alpha_{\text{loc}}$ y el $\text{SUV}_{\text{max}}$ calculado.....	76
4.9 a) Valores obtenidos $\alpha_{\text{loc}}$ vs $d_f$ .....	77
b) Valores esperados $\alpha_{\text{loc}}$ vs $d_f$ .....	77
c) Valores obtenidos calculados y valores teóricos esperados de $\alpha_{\text{loc}}$ vs $d_f$ .....	78
4.8 Gráfica teórica $\alpha_{\text{loc}}$ vs $(3- d_f)$ .....	79
4.9 Relación entre los valores de $\text{SUV}_{\text{max}}$ calculado y los valores de $\text{SUV}$ obtenido de los informes clínicos.....	82



# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 4.1: Valores del SUV máximo calculado, el promedio del SUV calculado, la desviación estándar de este SUV calculado, el valor de Dimensión Fractal $d_f$ y Exponente de Rugosidad Local $\alpha_{loc}$ calculados para cada uno de los 8 casos clínicos mostrados en esta tabla.....	74
Tabla 4.2: Valores del SUV máximo calculado, el promedio del SUV calculado, la desviación estándar de este SUV calculado, el valor de dimensión fractal $d_f$ y exponente de rugosidad local $\alpha_{loc}$ calculados para cada uno de los 14 casos clínicos mostrados en esta tabla.....	79
Tabla 4.3: valor de SUV máximo calculado con el programa ProcesaPETCT.1 y valor de SUV obtenido de los informes clínicos.....	81
Tabla 4.4: Grupo 1: Lesiones Tumorales en Hígado.....	89
Tabla 4.5: Grupo 2: Lesiones Tumorales en Pulmón.....	90
Tabla 4.6: Grupo 1: Lesiones Tumorales en Hígado.....	105
Tabla 4.7: Grupo 2: Lesiones Tumorales en Pulmón.....	106
Tabla 4.8: Grupo 1: Lesiones Tumorales en Hígado.....	107
Tabla 4.9: Grupo 2: Lesiones Tumorales en Pulmón.....	107
Tabla 4.10: Grupo 1: Lesiones Tumorales en Hígado.....	108
Tabla 4.11: Grupo 2: Lesiones Tumorales en Pulmón.....	108
Tabla 4.12: Grupo 1: Lesiones Tumorales en Hígado.....	109
Tabla 4.13: Grupo 2: Lesiones Tumorales en Pulmón.....	109

# CAPÍTULO 1

## INTRODUCCIÓN

Las imágenes CT permiten definir la lesión tumoral en un paciente debido a su alta capacidad para diferenciar estructuras y las imágenes PET permiten diferenciar los tejidos tumorales. “El radiofármaco mayormente utilizado en los estudios de PET es  $^{18}\text{F}$ -Fluorurodesoxiglucosa (FDG). La mayoría de los tejidos neoplásicos han demostrado una actividad metabólica elevada y por lo tanto una creciente concentración de FDG. Estudios de PET a cuerpo completo con FDG juegan un rol importante en la identificación de lesiones neoplásicas, la etapa de la enfermedad y su respuesta al tratamiento médico” [Karidioula, 2006].

“En esta aplicación posterior del FDG, la cuantificación es altamente deseada para detectar tan temprano como sea posible, la respuesta del tumor a un posible ajuste del régimen de tratamiento. Un método usual para la medida de la concentración del radiotrazador en imágenes PET consiste en determinar una Región de Interés (ROI) a partir de la cual se puede calcular el máximo o el valor medio del Valor de Captación Estandarizado (SUV)” [Karidioula, 2005].

En radio diagnóstico, el médico nuclear al evaluar un estudio PET/CT, utiliza la información superpuesta de ambas modalidades y su capacidad visual para seleccionar la lesión tumoral, también se guía por el valor de SUV que indica el software del equipo PET/CT cuando el puntero del mouse se posa sobre un punto de la imagen. Además del valor SUV, también son de gran interés en Medicina Nuclear, el valor del Exponente de Rugosidad Local y el valor de la Dimensión Fractal de la interfaz que hay entre el tumor y el tejido circundante.

“Los estudios basados en PET, típicamente miden el cambio en el Valor de Captación Estandarizado (SUV) para cuantificar la respuesta al estudio” [Vanderhoek, 3013], considerando que el SUV es una medida que relaciona el peso del paciente con la actividad del radiofármaco inyectado. Uno de los objetivos principales de este trabajo es cuantificar las distribuciones del SUV para las diferentes regiones tumorales y obtener valores de referencia de SUV propios del servicio de Medicina Nuclear del Centro de Diagnóstico Docente Las Mercedes (CDDL).

Para lograr este objetivo, se desarrolló un programa en Matlab (ProcesaPETCT\_1.m) que permite calcular el valor de SUV de cada uno de los puntos de la imagen PET-CT, de manera independiente al SUV arrojado por el software del equipo PET-CT del servicio de Medicina Nuclear del CDDL, este programa. Otra parte de este trabajo, fue la de ir al servicio de Medicina Nuclear del CDDL, previa autorización del jefe de física médica y del médico nuclear a cargo, revisar uno a uno los informes de la base de datos del sistema y tomar nota de los valores de SUV de los pacientes para posteriormente filtrarlos como se explica al inicio del capítulo 4.

Después de utilizar el método desarrollado durante este TEG para calcular los valores de SUV, se procede a comparar los resultados del SUV calculado ( $SUV_{max}$ ), con el SUV adquirido (SUVinforme) de los informes clínicos, se obtuvo una correspondencia lineal entre los resultados; el desarrollo del análisis de estos datos, se presenta en el capítulo 4. El método para obtener el  $SUV_{max}$  consiste en la aplicación ordenada y sucesiva de 2 programas desarrollados en Matlab específicamente para las imágenes obtenidas del equipo PET/CT del CDDL.

El proceso de cálculo del SUV utilizando el método desarrollado en este trabajo, consiste en la obtención de las imágenes CT, luego de las imágenes PET, en el cálculo del valor de SUV para cada vóxel de la imagen y principalmente la aplicación del algoritmo K-Means explicado en la sección 2.9.4 del Marco Teórico y su aplicación en la sección 3.1.4 del capítulo de Metodología. Después se le da la instrucción al programa para que calcule el promedio del SUV para el segmento escogido como tumor y éste es el  $SUV_{max}$  considerado en el análisis de resultados en el capítulo 4.

Un valor importante en el estudio de tejidos tumorales es la Dimensión Fractal  $d_f$  de la interfaz que separa al tumor del tejido no tumoral circundante “los tumores presentan por lo general una frontera irregular cuyas propiedades geométricas pueden variar según el grado de malignidad” [Martín, 2008], en esta interfaz hay células que “forman colonias que son objetos fractales que pueden caracterizarse por una dimensión fractal” [Mandelbrot, 1982], “lo cual permite utilizar el análisis por escalamiento” [Barbási, 1995] “para determinar su dinámica de comportamiento la cual se ha encontrado compatible con crecimiento molecular epitaxial (MBE) de clase universal” [Brú, 1998].

“El fenotipo de las poblaciones de células puede ser muy diferente y variar desde espacialmente distribuido hasta denso y desde capa única hasta múltiples capas” [Dasdo, 2005], “líneas de células forman monocapas densas que creciendo in vitro, se ha encontrado que revelan una expansión lineal. La forma del borde, muestra fluctuaciones que pueden caracterizarse con cantidades macroscópicas conocidas de la física de las interfaces sólidas, estas cantidades llamadas “exponentes críticos” rastrear el crecimiento microscópico y los procesos de migración celulares [...] lo

cual propone que el crecimiento de tumores in vitro e incluso in vivo sigue una dinámica de crecimiento universal que pertenece al crecimiento Epitaxial por Haces Moleculares (Molecular Beam Epitaxi, MBE) de clase universal” [Brú, 1998, 2003]

Para evaluar de forma apropiada esta irregularidad se hace necesario aplicar metodologías de segmentación de imágenes que permitan definir precisamente la región activa del tumor y, así, claramente su frontera” [Martín, 2008], en este trabajo se utilizó el programa CalculaDf.m desarrollado específicamente para calcular  $d_f$  de las imágenes manejadas.

“El análisis actual de la dinámica de crecimiento tumoral se basa en la suposición de que las células tumorales crecen exponencialmente” [Shackney, 1993] este hecho, refleja la importancia de otro valor clave en el estudio de tejidos tumorales y es el Exponente de Rugosidad Local  $\alpha_{loc}$ . “Cualquier tipo de tumor desarrollado in vivo, tiene la mayor cantidad de células en crecimiento localizadas en su frontera. Esto podría indicar que la difusión celular superficial es el mecanismo principal responsable del crecimiento de cualquier tipo de tumor” [Brú, 2003].

El Exponente de Rugosidad Local  $\alpha_{loc}$  permite analizar puntualmente a la superficie que funge como interfaz entre el tumor y el tejido circundante no tumoral, en este TEG se desarrollaron programas en Matlab que permiten el cálculo de  $\alpha_{loc}$ , los programas son: EXPPET\_CT.m, CalculaWSPETCT.m y LeeWS23C2.m aplicados en ese orden.

## **1.1 Objetivos**

- Segmentación de imágenes PET/CT de lesiones tumorales con extracción de la interfaz tumoral para su análisis por escalamiento.
- Cuantificación de las distribuciones del Valor Estandarizado de Captación (SUV) para las diferentes regiones tumorales segmentadas, como parámetro de medida de la actividad tumoral.
- Establecer posibles correlaciones entre los parámetros geométricos y funcionales.

## **1.2 Justificación**

- Hacer seguimiento a la evolución de la enfermedad y tratamiento.
- Obtener valores de referencia de SUV propios del servicio de Medicina Nuclear del Centro de Diagnóstico Docente Las Mercedes.
- Establecer parámetros de crecimiento tumoral que permitan su simulación para la optimización de las terapias utilizadas.

## CAPÍTULO 2

# MARCO TEÓRICO

### 2.1 Medicina Nuclear

Es una disciplina de alta tecnología, utiliza los principios de la radiactividad para tratar y diagnosticar enfermedades. Permite evaluar el funcionamiento de diferentes órganos mediante el diagnóstico y determinar el tratamiento más apropiado [Christian, 2007].

En medicina nuclear, un fármaco es unido a una pequeña cantidad de material radiactivo; esta combinación se conoce como radiofármaco. Estos radiofármacos son introducidos al paciente, por vías orales, respiratorias o intravenosas.

La parte del radiofármaco que no es radioactiva, tiene afinidad con un órgano determinado y se utiliza para que el radiofármaco se concentre mayoritariamente en ese órgano; el decaimiento de la parte radioactiva es lo que detectará el equipo (PET, CT, Gamma Cámara, etc.).

### 2.2 Radiactividad

Proceso mediante el cual los núcleos atómicos inestables logran la estabilidad. La inestabilidad nuclear se debe a la configuración energética de los protones y neutrones en el núcleo atómico [Christian, 2007].

Un núcleo en un estado inestable se reajustará emitiendo:

- a) Partículas del núcleo o
- b) Radiación electromagnética en forma de fotones.

Este proceso se llama Decaimiento Radiactivo. Cada radionúclido tiene su propia radiación característica; cada decaimiento es diferente, los procesos de decaimiento radiactivo son: decaimiento  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y fisión nuclear.

**a) Decaimiento Alfa ( $\alpha$ ):**

- Ocurre en núcleos inestables de alto número atómico.
- El átomo suele separarse en varios fragmentos nucleares.
- El fragmento nuclear más pequeño emitido es una partícula que consta de dos neutrones y dos protones, esto equivale a un núcleo de átomo de helio doblemente ionizado. A este núcleo de helio, se le llama “partícula alfa”.

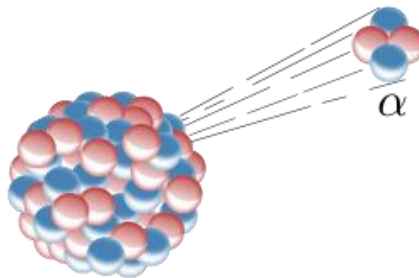


Figura 2.1: Decaimiento alfa.

**b) Fisión Nuclear:**

- Ocurre para núcleos inestables pesados.
- El núcleo suele dividirse en fragmentos grandes y emite neutrones.
- Estos fragmentos suelen formar nuevos núcleos que generalmente son radiactivos.

**c) Decaimiento Beta ( $\beta$ ):** hay tres formas comunes de decaimiento beta:

• **Emisión Electrónica:**

- Ocurre en núcleos atómicos con exceso de neutrones.
- Estos núcleos alcanzan la estabilidad al convertir a un neutrón en un protón y un electrón.
- El protón permanece en el núcleo mientras que el electrón es emitido.
- A este electrón se le llama como “partícula beta-menos”.
- Para satisfacer la conservación de la carga y la de la energía, este núcleo emite una partícula sin masa llamada “antineutrino” y lleva consigo la energía restante de la reacción.

• **Emisión de Positrones:**

- Ocurre para núcleos atómicos con exceso de protones.
- Un protón puede ser convertido en un neutrón más un electrón con carga positiva, este último es llamado “positrón” o “partícula beta-mas”.
- En este decaimiento también se emite un neutrino.

Los positrones tienen un tiempo de vida corto, pues cuando un positrón se encuentra con un electrón, se atraen, se unen y se aniquilan. Durante este proceso, la masa combinada del positrón y el electrón es convertida en dos fotones de energía equivalente a la masa transformada. Estos fotones de igual energía viajan en direcciones opuestas por conservación de la cantidad de movimiento.

- **Captura Electrónica:**

- Es un proceso alternativo a la emisión de positrones.
- Un electrón de las capas más cercanas al núcleo, es capturado por un protón.
- El átomo se convierte en otro átomo de número atómico menor al original, en una unidad
- Luego de esto, un electrón de una capa más externa llena la vacante dejada por el electrón capturado de la capa más interna. La energía dejada por el electrón [que decayó a un nivel de energía inferior], es emitida en forma de rayos X [Powsner, 2006].

**d) Decaimiento Gamma ( $\gamma$ ):**

- Sucede en núcleos inestables para liberar energía.
- Generalmente ocurre cuando existe un exceso de energía  $>100\text{keV}$  en el núcleo. Existen varias comunes de decaimiento gamma:
  - **Transiciones Isoméricas:** ocurre en núcleos metaestables. Se emite radiación electromagnética, para realizar una transición de energía de un nivel alto a otro más bajo.
  - **Conversión Interna:** ocurre una transferencia de energía del núcleo a un electrón orbital, este electrón es luego expulsado del átomo y se emiten rayos X característicos y/o electrones Auger debido a la reorganización electrónica.

Los rayos gamma son emitidos por procesos nucleares y los rayos X son emitidos por procesos electrónicos.

### 2.2.1. Ley de Decaimiento Radiactivo

Cuando se tiene un gran número de átomos, existe una cierta probabilidad de que ocurra un decaimiento radiactivo. La tasa promedio de decaimientos puede ser determinada matemáticamente, en la figura 2.2 se esquematiza el proceso para diferentes tipos de átomos.



Si se tiene una muestra con  $N$  cantidad de radioisótopos, la tasa promedio de decaimientos será proporcional a una constante, llamada “**Constante de Decaimiento  $\lambda$** ”:

$$-\lambda N = \frac{dN}{dt} \quad (2.1)$$

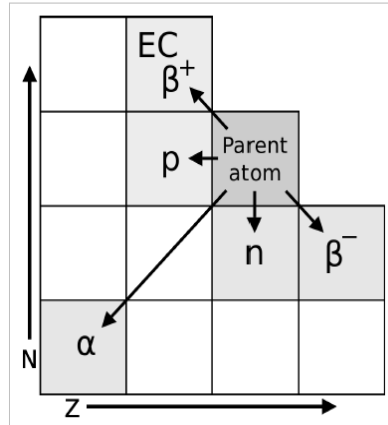


Figura 2.2: Decaimiento radioactivo para diferentes tipos de radionúclidos.

### 2.2.2. Actividad

Es la tasa de decaimientos de un radionúclido. Es el número de átomos que decaen por unidad de tiempo.

El signo menos se debe a que  $N$  decae en el tiempo. La actividad de un radionúclido puro decae exponencialmente en el tiempo.

$$A = -\frac{dN}{dt} \quad (2.2)$$

Al hacer separación de variables queda:

$$-\lambda dt = \frac{dN}{N} \quad (2.3)$$

Al integrar a ambos lados, queda:

$$\ln N = -\lambda t + C \quad (2.4)$$

Inicialmente se tiene un número  $N_0$  de átomos, al fijar esta condición inicial la variable  $c$  ahora es  $c = \ln N_0$ .

$$\ln N = -\lambda t + \ln N_0 \quad (2.5)$$

$$\frac{N}{N_0} = e^{-\lambda t} \quad (2.6)$$

La ecuación (2.6) describe la **Ley de Decaimiento Exponencial**.

La actividad es proporcional al número de átomos, entonces la actividad también sigue la misma tasa de decaimiento [Christian, 2007].

$$\frac{A}{A_0} = e^{-\lambda t} \quad (2.7)$$

De la ecuación (2.7) se puede determinar el tiempo necesario para que la actividad decaiga a la mitad, el resultado que se obtiene es el **Tiempo de Vida Media** y expresa la cantidad del tiempo que le toma a un radioisótopo en disminuir su radiactividad a la mitad.

$$\frac{1}{2} = e^{-\lambda t} \quad (2.8)$$

$$-\lambda T = \ln \frac{1}{2} = -\ln 2 \quad (2.9)$$

$$T = \frac{\ln 2}{\lambda} = \frac{0,693}{\lambda} \quad (2.10)$$

La unidad de actividad es el becquerel (Bq) y es una desintegración por segundo [Turner, 2007].

Otra unidad utilizada para describir la cantidad de actividad es el curie (Ci), éste es la cantidad de cualquier material radiactivo que decae a una tasa de  $3.7 \times 10^{10}$  desintegraciones por segundo, 1 Ci equivale a  $3.7 \times 10^{10}$  Bq [Christian, 2007].

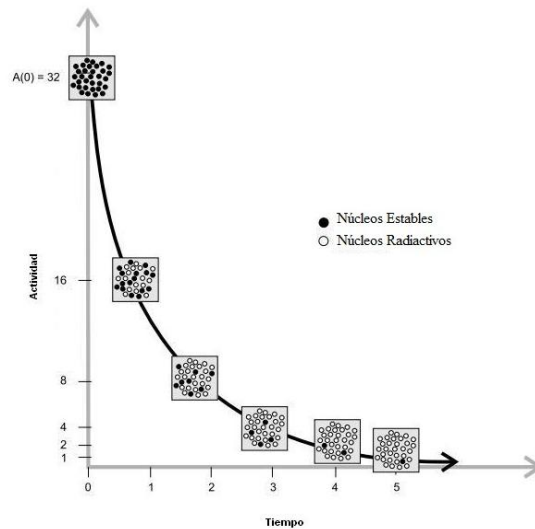


Figura 2.3: Actividad radioactiva.

## 2.3. Interacción de Partículas con la Materia

### 2.3.1. Interacción del haz de fotones con la materia

Cuando los fotones pasan a través de la materia interactúan con los átomos. El tipo de interacción depende de la energía del fotón y del número atómico de los elementos que conforman este material. Existen cuatro tipos de interacciones de fotones con la materia:

#### a) Efecto Fotoeléctrico:

- Un fotón de baja energía podría transferir toda su energía a un electrón generalmente de una capa orbital interna.
- El electrón es expulsado del átomo, pero, con una energía igual a la del fotón incidente menos la energía de enlace del electrón.
- Debido al electrón removido del átomo, se crea una vacante en una capa interna, esta vacante puede ser llenada por un electrón de una capa superior; cuando esto sucede, el electrón que llega, emite un fotón correspondiente a los rayos X característicos.
- La probabilidad de que este efecto ocurra aumenta extraordinariamente con el número atómico y disminuye con la energía de los fotones.
- Según la teoría ondulatoria, el efecto fotoeléctrico debería ocurrir para cualquier frecuencia de la luz, tomando en cuenta solamente que la intensidad de la luz sea lo suficientemente intensa, como para dar la energía necesaria para emitir los fotoelectrones. Sin embargo, para cada superficie existe una **frecuencia de corte característica  $\nu_0$** , para frecuencias menores a  $\nu_0$  el efecto

fotoeléctrico no ocurre, sin importar qué tan intensa sea la iluminación.  
[Eisberg, 2005]

**b) Dispersión Compton:**

- Los fotones incidentes transfieren parte de su energía a un electrón orbital exterior.
- Este electrón sale del átomo.
- El fotón incidente es dispersado en un ángulo, que depende de la cantidad de energía transferida al electrón inicialmente y de las leyes de conservación de energía y cantidad de movimiento.
- La energía del fotón dispersado es menor que la que tenía originalmente, por lo tanto la longitud de onda es mayor.
- La probabilidad de que este efecto ocurra, es proporcional:
  - Al número atómico  $Z$  (número de protones) pues a mayor  $Z$ , se tiene un átomo más grande, ya que para un átomo neutro  $Z =$  número de electrones. Mientras mayor sea el radio del átomo, mayor es la probabilidad de que un fotón colisione contra cualquiera de sus electrones, con mayor probabilidad contra los electrones pertenecientes a las capas más externas del átomo.
  - A la energía cinética  $K$  de los fotones incidentes, pues: [Eisberg, 2005]

$$c(\varphi_0 - p_1) = K = E_0 - E_1 = E_0 - E$$

$E_0$  es la energía del electrón en reposo, antes de la colisión.

$E$  es la energía del fotón incidente, antes de la colisión

**c) Producción de pares:**

- Cuando un fotón pasa cerca del campo eléctrico que existe alrededor de los núcleos atómicos, puede convertirse en un par electrón-positrón.
- Cada una de las partículas creadas posee una masa en reposo equivalente a los 0.511 MeV.
- La energía adicional que tenga el fotón inicial, se convierte en energía cinética de las partículas cargadas producidas.
- Se produce en fotones con energías del doble de la energía de un electrón en reposo.

**d) Dispersión Rayleigh:**

- También se conoce como Dispersión Coherente debido a que los fotones son dispersados por la acción combinada de todo el átomo.
- Este evento es del tipo elástico pues:
  - Los fotones que interactúan con la materia pierden poca energía.

- Los átomos apenas se mueven debido a la conservación del momentum.
- Los fotones son dispersados en ángulos pequeños.

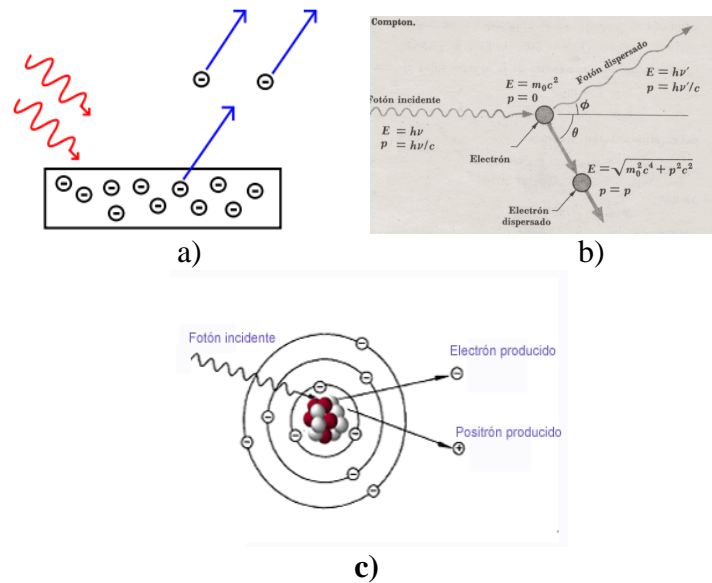


Figura 2.4: a) Efecto Fotoeléctrico; b) Efecto Compton; c) Producción de Pares.

### 2.3.1.1. Atenuación del haz de Fotones con la Materia

Como resultado de las interacciones entre fotones y la materia, **la intensidad del haz de fotones decrece a medida que el haz pasa a través de la materia**. Esta pérdida de fotones se conoce como **Atenuación**.

La atenuación es una función exponencial del espesor del atenuador (materia), esta relación está expresada en la Ley de Lambert-Beer.

$$\frac{I}{I_0} = e^{-\mu X} \quad (2.11)$$

$\mu$  es el coeficiente de atenuación lineal, depende de las propiedades del material atenuador.

$X$  es el espesor del material atenuador.

### 2.3.2. Interacción de Partículas Cargadas con la Materia

Las partículas cargadas, una vez que inciden sobre un pedazo de materia, experimentan una fuerte interacción electromagnética con las partículas cargadas de esta materia, por esto, las partículas incidentes pueden ser frenadas con relativa facilidad y se conocen como **Radiación Poco Penetrante**. Cuando este tipo de radiación, interactúa con la materia, pueden suceder algunos o varios de los siguientes efectos:

#### a) **Excitación:**

Cuando las partículas de la radiación poco penetrante, inciden sobre un material, éstas pueden transferir parte de su energía a los electrones que están en el material. Con esta transferencia de energía, estos electrones pueden “subir” a niveles de energía superior en el átomo.

Luego, los electrones “bajan” a un estado de energía menor y en este proceso emiten energía en forma de radiación electromagnética o electrones Auger. Este proceso se conoce como **Desexcitación** [Bushberg, 2002].

La energía adquirida es igual a la diferencia de energía de enlace entre los niveles de los orbitales. Esta diferencia de energía de enlace es característica de la estructura atómica del elemento, entonces la emisión electromagnética que ocurre en la desexcitación se conoce como **Rayos X Característicos** [Powsner, 2006].

#### b) **Ionización:**

Las partículas cargadas (que inciden sobre el material) y que tienen suficiente energía, pueden transferir parte de su energía a un electrón del material, generalmente este electrón está en una capa orbital externa; con esta adición de energía, este electrón puede salir expulsado del átomo. Este proceso se conoce como **Ionización**.

Si la ionización ocurre en capas orbitales más cercanas al núcleo, sucederá que un electrón más externo llenará esta vacante y emitirá rayos X característicos.

Si el electrón expulsado posee suficiente energía, podría producir nuevas ionizaciones a otros átomos del material, éstas son llamadas **Ionizaciones Secundarias** [Bushberg, 2002].

#### c) **Bremsstrahlung:**

Los electrones pueden experimentar interacciones inelásticas con núcleos atómicos y como consecuencia, puede suceder que la trayectoria del electrón sea desviada, en este proceso, el electrón pierde energía cinética.

Por conservación de la energía, la energía perdida por el electrón es convertida en radiación ionizante que es emitida. Esta radiación en conjunto con la desaceleración del electrón se conoce como **Bremsstrahlung**, que traducido del idioma alemán significa *radiación de frenado* [Bushberg, 2002].

**d) Aniquilación:**

Es el proceso inverso a la producción de pares.

Primero, el positrón transfiere gran parte de su energía cinética a la materia circundante, por medio de ionizaciones o excitaciones. Luego, este positrón encuentra a un electrón libre o ligeramente ligado al átomo, con el que se combina.

Posteriormente, la masa de estas dos partículas es convertida en energía en forma **de dos fotones emitidos en direcciones opuestas**, cada uno con una energía de 511 keV. Este proceso se conoce como **Aniquilación** [Powsner, 2006].

## **2.4. Producción de los Radionúclidos para el PET**

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET), utiliza de radiotrazadores biológicos, es decir radiofármacos emisores de positrones y que imitan sustratos naturales. Estos radiotrazadores son sustancias que contienen radioisótopos, entre los más comunes se encuentran, el carbono-11, oxígeno-15, nitrógeno -13 y fluor-18; estos radioisótopos pueden ser sustituidos directamente sobre biomoléculas.

Estos radiotrazadores poseen un tiempo de vida media relativamente corto, esto no permite que sean transportados a lugares que se encuentren lejos del sitio en el que se producen.

La sustitución de carbono-12 por carbono-11 ó de nitrógeno-15 por nitrógeno-13 no altera significativamente los tiempos o mecanismos de reacción en una molécula.

El Fluor-18 puede ser sustituido por un grupo hidroxilo o ser colocado en una posición **donde su presencia no altere significativamente el comportamiento biológico de una molécula**, cuando  $^{18}\text{F}$  se coloca en una molécula de glucosa, se obtiene la  $^{18}\text{F}$ Fluorurodesoxiglucosa cuya estructura molecular se ilustra en la figura 2.5.

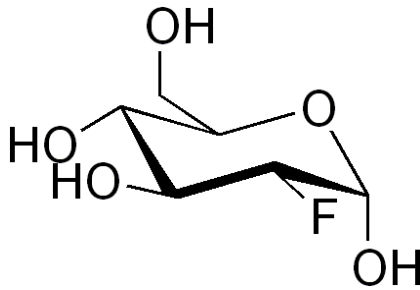


Figura 2.5:  $^{18}\text{F}$ Flúor Desoxiglucosa.

Las características de decaimiento de los radioisótopos emisores de positrones permiten cuantificar los procesos fisiológicos que ocurren en el organismo por medio de detectores de radiación [Wahl, 2002].

El fluor-18 es el radiomarcador preferido debido a su tiempo de vida media de  $t_{1/2} = 109.8\text{min}$ .

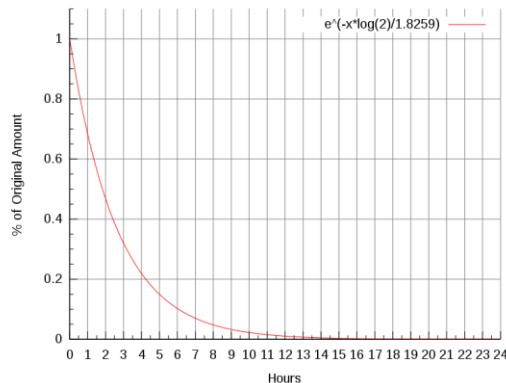


Figura 2.6: Decaimiento del  $^{18}\text{F}$ Flúor.

El fluor-18 deoxiglucosa (FDG) es el radiotrazador más comúnmente utilizado en los estudios PET debido a que es de gran utilidad en diversas aplicaciones como, neurociencia, cardiología y oncología [Lin, 2006] pues la FDG tiene una estructura y bioquímica similar a la glucosa.

La glucosa se somete a diversas reacciones químicas dentro de las células del cuerpo para producir agua, dióxido de carbono, y energía. Los tumores tienen una tasa de glucólisis más alta que el tejido normal, entonces, la FDG como análogo de la glucosa, se comporta de manera idéntica, pero hasta cierto punto [Workman, 2006] pues a diferencia de la glucosa,  $^{18}\text{F}$  FDG no puede terminar el proceso de glucólisis debido a que no posee el grupo hidroxilo en el carbono-2; sin embargo,  $^{18}\text{F}$  FDG es un buen indicador de la captación de glucosa y la viabilidad de las células [Bailey, 2005].



Aunque en la naturaleza existen muchos núcleos radioactivos, todos los radioisótopos administrados a los pacientes en medicina nuclear son producidos artificialmente y la gran mayoría son producidos por ciclotrones. Los ciclotrones y otros aceleradores de partículas cargadas, producen radionúclidos al bombardear núcleos estables con partículas cargadas a altas energías.

Generalmente, para producir radionúclidos en medicina nuclear, se utilizan protones, núcleos de deuterio, núcleos de tritio y partículas alfa. Las partículas pesadas cargadas deben ser aceleradas a energías cinéticas muy altas para superar y penetrar la barrera repulsiva coulombiana de los átomos utilizados como blanco.

### **2.4.1. Ciclotrón**

Es un tipo de acelerador de partículas cargadas. Es un equipo circular en el que las partículas cargadas (protones, partículas alfa), son aceleradas a lo largo de una trayectoria en espiral. El ciclotrón funciona de la siguiente manera:

a) Se inyectan iones en el centro del ciclotrón. En el caso de un ciclotrón que acelere protones se inyecta hidrógeno molecular, que se descompone en un  $H^+$  y  $H^-$ . Es éste último el que es acelerado

b) Los iones son atraídos y acelerados dependiendo de su carga hacia un electrodo semicircular, hueco con forma de “D”.

El ciclotrón está conformado por dos D’s separadas por un pequeño espacio. Las D’s están al vacío, entre ellas se establece una diferencia de potencial alterna, lo que genera a su vez un campo eléctrico alterno.

c) Las D’s se encuentran ubicadas en un campo magnético perpendicular al campo eléctrico, lo que obliga a los iones a recorrer trayectorias circulares en el interior de las D’s, con un radio que aumenta con la velocidad de los iones.

d) Cuando los iones llegan a la mitad del círculo y pasan a la otra D, la polaridad del campo eléctrico se invierte entre las D’s, lo que hace que los iones continúen acelerándose.

e) El proceso descrito de a) hasta d) se repite, una y otra vez, mientras tanto los iones van adquiriendo energía cinética, recorriendo círculos cada vez más grandes.

f) Finalmente el ión viajero, alcanza la periferia de la D y es removido del camino circular por una **placa deflectora negativamente cargada** que guía al ión hacia una ventana, para que posteriormente colisione con el blanco.

En aceleradores de protón, el  $H^-$  pasa por una placa que remueve los electrones de manera que el protón sea el que colisiona con el blanco.

g) La energía final alcanzada por las partículas aceleradas depende del diámetro de las D's y de la intensidad del campo magnético.

h) Los iones acelerados al colisionar con el blanco, causan reacciones nucleares.

i) Una partícula incidente puede abandonar el blanco dejando gran parte de su energía allí o puede ser completamente absorbida por éste; o que suceda depende del tipo de ión, la energía que lleva y la composición del blanco.

La idea es que el blanco se lleve a un estado excitado, de modo que su energía de excitación sea liberada mediante la emisión de partículas o radiación electromagnética [Bushberg, 2002].

j) A pesar de que las corrientes de los ciclotrones son relativamente bajas, la energía que adquieren las partículas aceleradas son altas; estas altas energías provocan varios problemas con el blanco a utilizar en el ciclotrón.

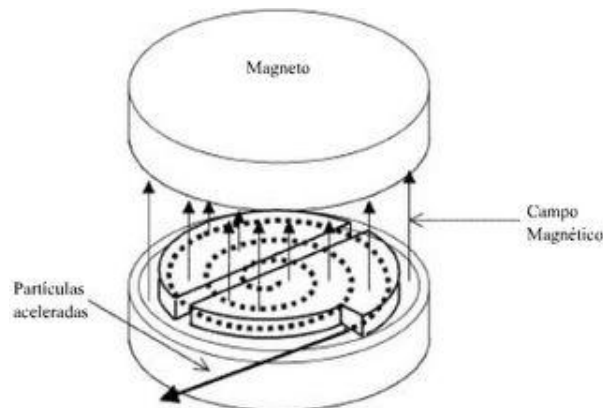


Figura 2.7: Ciclotrón

A continuación, se presentan algunos detalles que deben ser considerados:

- El blanco debe ser capaz de disipar el calor producido por el haz de partículas.
- El haz debe pasar a través de una ventana para alcanzar el blanco.
- Esta ventana debe ser delgada para reducir pérdidas de energía, pero debe ser capaz de resistir las altas energías del haz.

- En el caso del FDG, el material utilizado como blanco es agua enriquecida en Oxígeno-18 [Jadvar, 2005].
  - Después del proceso de producción de la cantidad necesaria del flúor-18, éste es vaciado y posteriormente atrapado en una resina de intercambio iónico y separado del agua enriquecida en una etapa posterior.
  - La finalidad de esta separación es formar el anión fluoruro,  $^{18}\text{F}$ , en un ambiente anhidro, debido a que pequeñas cantidades de agua generan un campo de hidratación alrededor del anión fluoruro, disminuyendo su reactividad y para recuperar el agua enriquecida debido a su excesivo costo.
  - El agua enriquecida es recuperada por destilación, mientras que los iones de  $^{18}\text{F}$  Fluoruro son atrapados mediante resinas de intercambio iónico.

## 2.4.2. Síntesis del $^{18}\text{F}$ FDG

$^{18}\text{F}$  FDG puede ser sintetizado por fluoración electrofílica o por fluoración nucleofílica.

### a) Fluoración Electrofílica:

- Se refiere a la adición de átomos de flúor a través de un doble enlace, produciendo un difluoro derivado del compuesto padre.
- Este proceso implica el uso de 3,4,6-Tri-O-acetil-D-glucal como precursor.
- El glucal es tratado con  $^{18}\text{F}$  F<sub>2</sub> para producir una mezcla 3:1 de difluoroglucosa y derivados de difluoro-manosa.
- El difluoroglucosa es separado e hidrolizado con ácido clorhídrico para formar 2-fluoro-2-desoxiglucosa [Yu, 2006].

### b) Fluoración Nucleofílica :

- Es una reacción química que implica la adición de una molécula nucleofílica (molécula cargada negativamente) en una molécula con un grupo saliente.
- Como resultado, la molécula nucleofílica forma un enlace covalente con la molécula padre y desplaza al grupo saliente.
- Para producir FDG, un ión flúor reacciona para fluorar un derivado del azúcar.
- Una solución de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanosulfonilo-*b* -D-manopiranososa en acetonitrilo anhidro es agregado en un residuo seco de  $^{18}\text{F}$  fluoruro que contiene aminopolieter (Krytoxfix 2.2.2) y carbonato de potasio.

- El Kryptofix 2.2.2 es utilizado como catalizador para mejorar la reactividad de los iones fluoruro. La mezcla es calentada bajo reflujo para solubilizarla.
- Luego esta mezcla pasa a través de un cartucho Sep-Pak C-18 y los carbohidratos acetilados son eluidos con tetrahidrofurano (THF), los que son luego hidrolizados por reflujo en ácido clorhídrico a 130°.
- $^{18}\text{F}$  2 fluoro 2 desoxiglucosa es obtenido al pasar la solución hidrolizada a través del cartucho Sep-Pak C-18. [Saha, 2004]

## 2.5. Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

Mide cuantitativamente la biodistribución de radiotrazadores emisores de positrones in vivo [Wahl, 2002]. Es una técnica de imagen poderosa que evidencia los procesos químicos o fisiológicos dentro del organismo. Esta técnica de imagen muestra la caracterización de procesos moleculares sencillos que ocurren en tejidos normales o enfermos dentro del cuerpo [Christian, 2007].

El proceso físico en el cual está basado el PET es en la **medición de dos fotones opuestos de aniquilación**, producidos luego de la emisión de un positrón de una molécula radiotrazadora que ha sido escogida previamente para marcar una función específica a nivel bioquímico en el cuerpo [Lin, 2006].

En un escáner de PET básico, una sección del paciente está rodeada por un anillo de detectores, cualquier par de fotones que abandone el cuerpo y que esté en el plano del anillo de detectores, puede ser detectado. El par de detectores que registró los dos fotones, define una columna en la que la aniquilación debió haber ocurrido, esta columna se conoce como **Línea de Respuesta**.

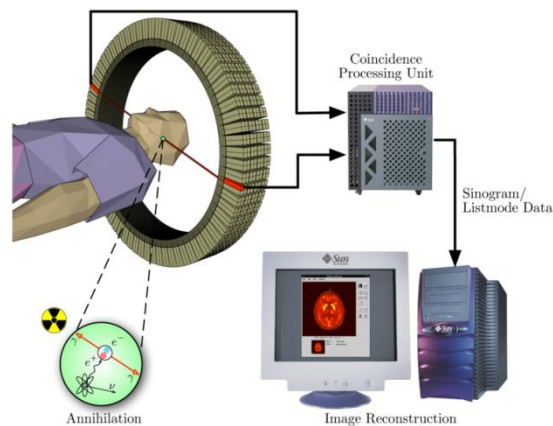


Figura 2.8: Proceso de captura de la señal y posterior imagen en PET.

Durante un estudio PET, el sistema del equipo, cuenta el número de veces que cada par de detectores es impactado *en coincidencia*, es decir, el número de conteos obtenidos a lo largo de cada línea de respuesta [Wahl, 2002]. Además de esto, el PET mide la energía depositada por los fotones al ingresar al detector.

### 2.5.1. Detectores de Radiación en PET

Cada detector de radiación que conforma el anillo de detectores en el PET (ver figura 2.9), puede convertir la energía depositada, en una señal o carga eléctrica. El total de la señal medida es proporcional a la **energía total depositada en el detector por la radiación**.

En los equipos PET, los detectores de centelleo son los más comunes, debido a su buena resolución de energía y su eficiencia de frenado para la detección de fotones de 511KeV.

Los detectores de centelleo, consisten en:

a) Un cristal centellador:

- Es un aislante.
- Tiene una brecha ancha entre la banda de conducción y la banda de valencia.
- En un cristal sencillo, entre ambas bandas existe lo que se conoce como **Banda Prohibida**, en esta banda:
  - Los niveles no puede ser ocupados por ningún electrón del cristal.
  - En un centellador esta banda se conoce como **Centros de Luminiscencia**.
  - La banda de luminiscencia generalmente está compuesta de dos niveles de energía con una diferencia igual a la energía de los fotones en el espectro electromagnético visible, debido a esto, si un electrón salta de un nivel de energía alto a un nivel de energía más bajo (dentro del centro de luminiscencia), un fotón de centelleo puede ser emitido [Ahmed, 2007].
  - En un cristal puro se pueden crear centros de luminiscencia al agregar impurezas para así producir niveles de energía en la banda o región prohibida [Bailey, 2005]

Cuando la radiación pasa a través de un material centellador, éste deja parte de su energía a lo largo de la trayectoria de la radiación; esta energía le queda a las partículas del medio.

Si esta energía es mayor que la banda de brecha del material, los electrones en la banda de valencia saltan a la banda de conducción; la vacante dejada por el electrón en la banda de valencia produce una carga positiva efectiva llamada hueco.

Tanto el electrón en la banda de conducción y el hueco en la banda de valencia son libres de moverse por el material. Los electrones en la banda de conducción caen a niveles inferiores, si alguno de los niveles se encuentra dentro del centro de luminiscencia, el electrón salta a otro nivel más bajo de la misma banda y emite un fotón de centelleo, finalmente el electrón vuelve a la banda de valencia y se combina con el hueco [Ahmed, 2007].

b) Un tubo fotodetector.

- Está acoplado al cristal de centelleo.
- También se conoce como **Detector de Centelleo**.
- Cuenta con un tubo fotomultiplicador (PMT) que:
  - Está adosado al cristal de centelleo.
  - Se encuentra al vacío.
  - Tiene una serie de dínodos y un fotocátodo al final del tubo. Los dínodos son electrodos de metal. Cada dínodo está cargado más positivamente que su predecesor.
  - El fotocátodo está acoplado con un gel transparente conductor de luz a la superficie del cristal centellador.
  - Este gel tiene el mismo índice de refracción que el cristal y que la ventana del tubo.
  - La luz que sale del cristal e incide con el fotocátodo causa la emisión de fotoelectrones.

Tan pronto como son producidos los electrones, inciden en un dínodo como resultado, producen la emisión de electrones múltiples secundarios, debido a la acción multiplicadora de los dínodos. Este proceso se repite para cada sínodo, hasta que finalmente se obtiene una ganancia mayor a un millón de eV.

A pesar de que los electrones dentro del tubo han sido multiplicados, todavía en esta etapa, conforman una cantidad pequeña, por lo que la corriente de electrones tiene que ser pre-amplificada y luego amplificada. Los amplificadores utilizados son diseñados de tal manera que la amplitud de cada pulso sea proporcional a la energía absorbida en el cristal debido a la radiación gamma.

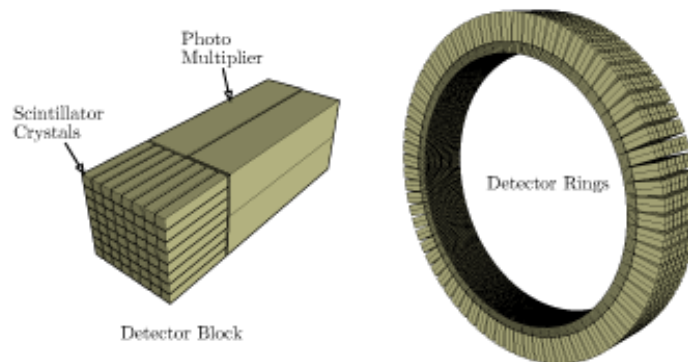


Figura 2.9: Esquema de detectores en PET.

### 2.5.2. Septos

Constituyen un tipo de colimador que puede ser utilizado para mejorar la resolución del haz, al reducir la cantidad de fotones dispersados originados fuera del plano de un anillo de detectores.

Los septos disminuyen la sensibilidad del escáner debido a que una cantidad significativa de coincidencias ciertas son omitidas.

Escáneres PET con septos son llamados **Escáneres Bidimensionales**, mientras que los escáneres sin septos se conocen como **Escáneres Tridimensionales** [Powsner, 2006].

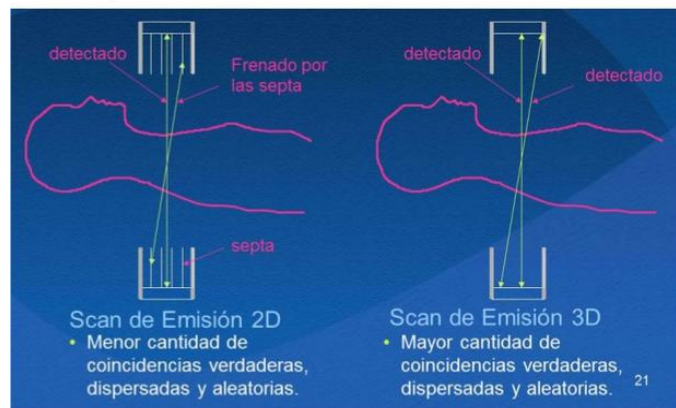


Figura 2.10: Mejoramiento de la imagen en PET, debido a los septos.

### 2.5.3. Eventos Detectados en el PET

La detección de eventos en el PET se basa en la colimación electrónica, donde un evento se considera válido si:

a) Dos fotones son detectados dentro de una ventana electrónica predefinida, conocida como **Ventana de Coincidencia** [Bailey, 2005].

Las imágenes obtenidas en el PET son basadas en la detección de un par de fotones de aniquilación de energía de 511 keV. Estos fotones deberían llegar a los detectores con una diferencia de tiempo muy corta entre ambos, esto en teoría asegura que los fotones proceden del mismo evento de aniquilación.

La configuración de la ventana de tiempo debe permitir que: [Christian, 2007]

- La luz sea liberada del cristal.
- El pulso eléctrico sea creado en el PMT
- Este pulso eléctrico llegue a los circuitos electrónicos y que estos respondan.

Cuando dos fotones son detectados dentro de una ventana de tiempo por dos diferentes detectores se conoce como **Coincidencia Verdadera**; sin embargo, existen otros procesos que son registrados como coincidencia verdadera que en realidad no lo son, es por eso que se toman en cuenta más ventanas o colimadores electrónicos.

b) La línea de respuesta formada, se encuentre en un ángulo válido de aceptación [Bailey, 2005].

c) La energía depositada en los cristales por los fotones de aniquilación, se encuentra dentro de una ventana seleccionada de energía [Bailey, 2005]. Esta ventana es creada para evitar detecciones en donde los fotones de aniquilación hayan sido dispersados. Estas dispersiones dentro del paciente son de tipo Compton, dispersión tras la cual, los fotones dispersados disminuyen su energía.

Existen eventos no deseados que no son registrados por el PET como los descritos a continuación:

#### a) Evento Simple:

- Un solo fotón es detectado por un detector [Bailey, 2005].
- Se debe a la geometría del equipo detector.
- Uno de los fotones producidos por aniquilación, podría salir del campo de visión (FOV) mientras que el otro fotón incide en un detector.



**b) Coincidencia Aleatoria:**

- Dos núcleos decaen casi al mismo tiempo.
- Luego de la aniquilación de dos positrones, cuatro fotones son emitidos.
- Dos de estos fotones (provenientes de diferentes aniquilaciones), son contados y considerados procedentes del mismo positrón mientras que los otros dos fotones nunca interaccionan con los detectores.
- Inicialmente este evento se considera válido, pero se descarta debido a que no corresponde con la actividad calculada del radiotrazador.

**c) Eventos Múltiples o Eventos Triples:**

- Son similares a los eventos aleatorios, sólo que en este caso, se detectan tres fotones de dos aniquilaciones.
- Debido a la ambigüedad de decidir cuál par de fotones son procedentes de la misma aniquilación, el evento es ignorado [Bailey, 2005].

## 2.5.4. Valor de Captación Estandarizado (SUV)

La información obtenida por el PET se ve afectada por la atenuación, dispersiones y otros efectos aleatorios; pero, **cada uno de estos efectos puede ser corregido** dando como resultado una representación precisa de la distribución relativa de actividad.

Para obtener una medida de actividad absoluta, es necesario:

a) Calibrar el equipo PET por medio de fuentes de actividad conocida.

b) La información obtenida, está representada como *actividad por unidad de volumen* (MBq/cm<sup>3</sup>). Este valor depende de la actividad que es inyectada al paciente y el peso del paciente.

c) El valor de captación estandarizado (SUV), es una medida que trata de normalizar los efectos del peso y de la actividad inyectada [Jadvar, 2005].

Una expresión para el SUV, dada en función de **la masa del paciente**, es:

$$SUV = \frac{\text{(actividad medida por el PET en un elemento de volumen ROI)} * \text{(peso del paciente)}}{\text{actividad inyectada inicialmente}}$$

(2.12)

El SUV está en unidades de g/mL.

Existe otra fórmula para determinar el SUV y que está relacionada con el **área superficial del paciente** en vez de la masa del paciente [Powsner, 2006].

$$SUV_{ASC} = \frac{(actividad\ calculada\ en\ región\ de\ interés) \cdot (área\ superficial\ corporal)}{actividad\ inyectada} \quad (2.13)$$

El área superficial corporal ASC, es:

$$ASC = (peso\ en\ Kg)^{0,425} \cdot (estatura\ en\ cm)^{0,725} \cdot 0,007184 \quad (2.14)$$

El SUV dá un valor cuantitativo que puede ser comparado con facilidad cuando se revisan los resultados de PET de diferentes estudios médicos [Jadvar, 2005]. Este valor **suplementa la interpretación visual** y puede ser utilizado para ayudar a distinguir entre lesiones malignas y benignas. Altos valores de SUV pueden estar asociados a tumores agresivos como sarcomas, linfomas, cáncer de pulmón etc. El SUV puede ser de gran utilidad cuando se monitorea la respuesta del cáncer en alguna terapia [Wahl, 2002].

## 2.6. Tomografía Computarizada (CT)

Es un método de adquisición y reconstrucción de imágenes anatómicas, de cortes transversales del cuerpo, por medio de la medición de la atenuación de fotones de rayos X proyectados a múltiples ángulos.

A partir de estos datos el sistema reconstruye una imagen digital de la sección transversal de la sección del cuerpo “escaneada”. El tomógrafo computarizado cuenta con un conjunto de detectores y un tubo de rayos X que rotan alrededor del paciente para obtener los diversos cortes transversales [Wahl, 2002]. Esta técnica de imágenes no solo nos proporciona imágenes transversales, sino que también tiene la capacidad de diferenciar densidades de tejidos dentro del paciente [Christian, 2007].

Si el haz de radiación es casi o totalmente monoenergético y el paciente es un medio homogéneo, entonces la transmisión de los rayos X a través del paciente está dada por la ecuación (2.11).

Si se tienen varias regiones (con diferente densidad y de diferente material), por las que atraviesa el haz, se tienen entonces diferentes coeficientes de atenuación  $\mu_i$  y la transmisión de rayo X sería:

$$I = I_0 \cdot e^{-\sum_{i=1}^n \mu_i x_i} \quad (2.15)$$

Con una simple medida de la transmisión de rayos X no se pueden determinar todos los coeficientes de atenuación; sin embargo, con múltiples medidas de transmisión en el mismo plano y diferentes orientaciones del tubo de rayos X y los detectores, los coeficientes de atenuación pueden ser separados para obtener una imagen transversal con los diferentes tejidos bien diferenciados [Hendee, 2002].

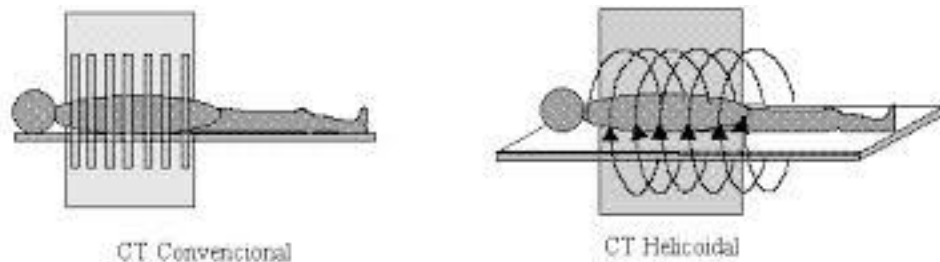


Figura 2.11: Tomografía Computarizada.

### 2.6.1. Diseño de los Escáneres de CT

Los primeros escáneres de CT (ver figura 2.12a) utilizaban haces de rayos X con forma de cilindro y un detector de centelleo, tanto la fuente de rayos X como el detector realizaban movimientos de rotación y traslación para acumular todas las medidas requeridas para la reconstrucción de la imagen. Este proceso de adquisición podría tomar varios minutos para adquirir 180° de datos de proyección por lo que las imágenes estaban sujetas a difuminarse debido al movimiento del paciente [Christian, 2007; Hendee, 2002].

Luego fue introducido el haz de rayos X con forma de cono junto a diversos detectores de radiación para poder realizar múltiples medidas simultáneamente, reducir los tiempos de adquisición y reducir los efectos de movimiento, ver figura 2.12b y 2.12c.

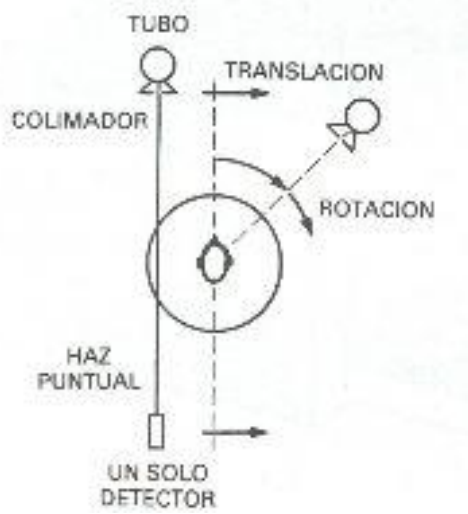


Figura 2.12: a) Escáner de CT de primera generación.

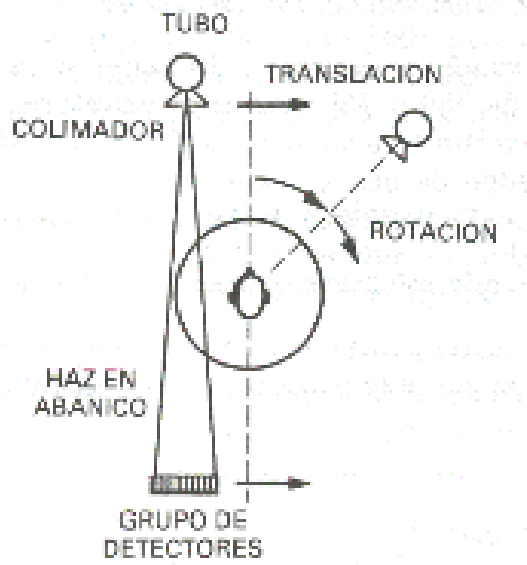


Figura 2.12: b) Escáner de CT de segunda generación.

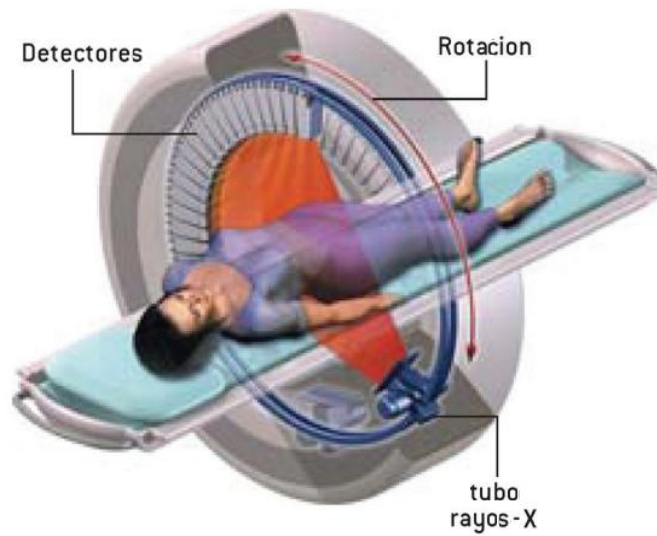


Figura 2.12: c) Escáneres de CT de tercera generación.

Otro tipo de escáner que surgió más adelante (figura 2.13) eliminó la rotación de los detectores dependiendo exclusivamente del movimiento rotacional del tubo de rayos X, estos escáneres cuentan con un anillo de detectores. Con este tipo de escáneres los tiempos de adquisición de datos pueden tan cortos como un segundo [Hendee, 2002].

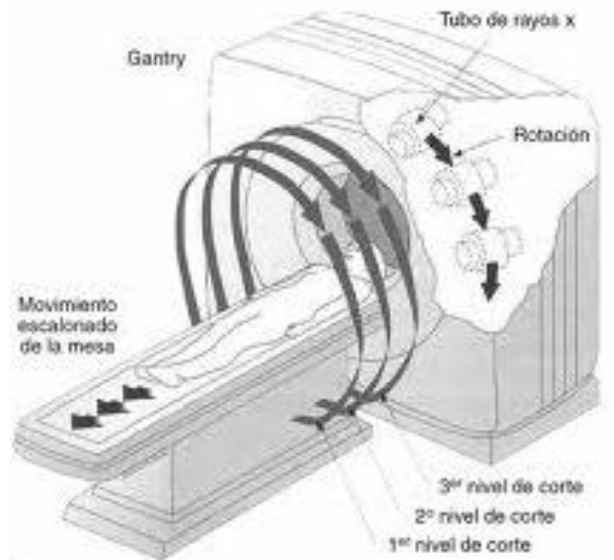


Figura 2.13: Escáner de CT de última generación.

Los tomógrafos computarizados cuentan con colimadores para proteger al paciente y limitar el haz de radiación al tamaño del arreglo de detectores que se encuentra activo durante la adquisición de las imágenes.

Estos colimadores:

- Deben estar alineados con el tubo de rayos X y el arreglo de detectores para optimizar la localización del haz.
- Le dan forma al haz e influyen en su esparcimiento.
- Están ubicados luego del tubo de rayos X para colimar el haz y antes del arreglo de detectores para reducir los rayos X dispersados y para definir el espesor de corte [Christian, 2007].

La mayoría de los tomógrafos adquieren los datos de forma helicoidal, para producir diversos cortes transversales, **por medio del movimiento de la camilla del paciente mientras el tubo de rayos X se encuentra rotando**. Esta información obtenida en crudo luego es interpolada para producir reconstrucciones de secciones planares del paciente.

La velocidad de movimiento de la camilla junto a la velocidad de rotación del tubo de rayos X, deben estar coordinados para proporcionar el espaciamiento deseado entre cada corte.

En los tomógrafos elípticos la relación que existe entre el movimiento de la camilla durante cada revolución del haz de radiación y el espesor de corte se conoce como “**Pitch**”. Un pitch mayor que uno implica una imagen ampliada pero con una baja resolución axial, un pitch menor que uno implica solapamiento y alta resolución espacial [Wahl, 2002].

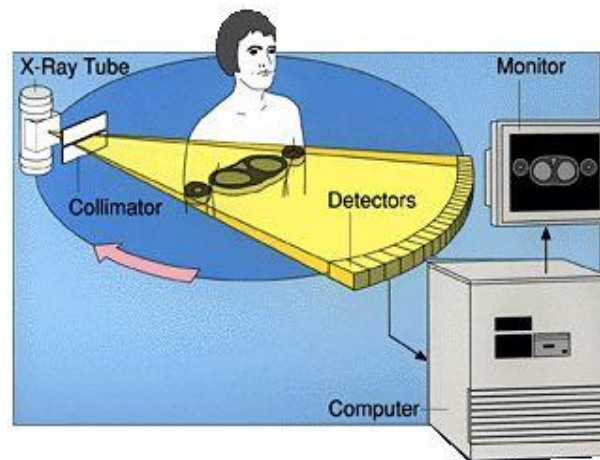


Figura 2.14: TC esquema.

## 2.6.2. El Tubo de Rayos X

Es un dispositivo en la que se producen rayos X debido a la desaceleración de electrones, dando lugar a lo que se conoce como **Efecto Bremsstrahlung**.

El tubo de rayos X es un tubo de vacío o diodo con dos electrodos:

- a) El cátodo: filamento que al calentarse emite electrones.
- b) El ánodo: es el blanco al que llegan los electrones.

Todos los componentes del tubo se encuentran dentro de una envoltura de cristal, generalmente es de tipo Pyrex o metal aluminio, sellada al vacío, para que los electrones puedan viajar con facilidad y así hacer posible una producción más eficaz de rayos X.

El filamento del cátodo es un espiral de hilo conductor que emite electrones cuando se calienta, debido a la corriente que lo atraviesa. La temperatura del filamento debe ser suficientemente alta para que los electrones adquieran una energía mayor a la energía de enlace con el metal. Esto se conoce como **Efecto Termoeléctrico**.

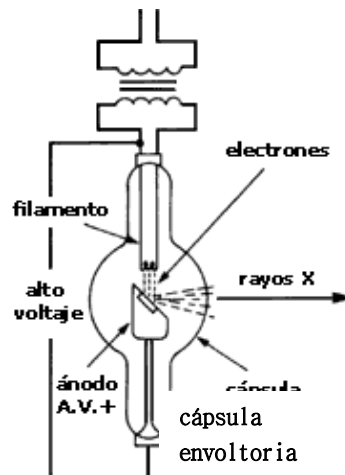


Figura 2.15: a) Esquema de tubo de rayos X.

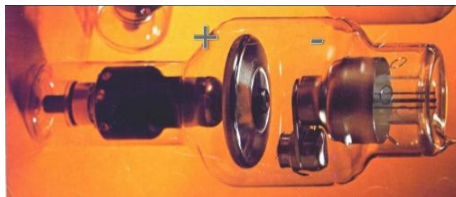


Figura 2.15: b) Estructura del tubo de rayos X con envoltura de vidrio.

La densidad de corriente emitida por el filamento, es descrita por la ecuación de Richardson-Dushman:

$$j_e = C_{RD} \cdot T^2 \cdot e^{-\frac{\psi}{kT}} \quad (2.16)$$

Donde  $C_{RD}$  es la constante de Richardson-Dushman

$$C_{RD} = \frac{4\pi m_e k^2 e}{h^3} \quad (2.17)$$

$k$  es la constante de Boltzmann

$\psi$  es la función trabajo del material.

Alrededor del filamento se produce una nube de electrones, luego éstos son acelerados hacia el ánodo y después son desacelerados.

Los filamentos suelen fabricarse de Tungsteno, pues este metal produce una emisión termoiónica mayor que otros metales y a que su elevado punto de fusión (3410 °C), hace que sea muy difícil de fundir o vaporizarse; si esto sucediera, el tubo se llenaría de gas y sus componentes se recubrirían de tungsteno, el cual termina por vaporizarse; esto alteraría algunas de las características del tubo, pues se producirían corrientes parasitas que cambiarían el potencial eléctrico del tubo.

Por lo anterior, para mejorar el diseño del tubo, se añade aluminio como parte de la envoltura, para mantener un potencial eléctrico constante entre los electrones de la corriente del tubo y la envoltura.

Para evitar que los electrones se dispersen en su camino al ánodo, debido a la repulsión electrostática, el filamento está contenido en un dispositivo de enfoque con forma de copa, llamado **Copa de Enfoque** y consiste en un electrodo cargado negativamente para condensar el haz de electrones en un área pequeña del ánodo.

La copa de enfoque es parte del cátodo. La efectividad de ésta, depende esencialmente de 2 factores:

- Corriente del filamento: regula la cantidad de electrones de salida.
- Tamaño del filamento: impone el tamaño del foco, que puede ser fino o grueso.

El ánodo, es un conductor eléctrico que recibe los electrones emitidos por el cátodo y los conduce a través del tubo hasta los cables conectores y de vuelta al generador de alta tensión de la máquina de rayos X.



El blanco, es el área del ánodo con la que colisionan los electrones procedentes del cátodo; consta de un metal de aleación de tungsteno integrado en el ánodo de cobre. Se utiliza tungsteno debido a que este posee un número atómico elevado que le proporciona mayor eficiencia en la producción de rayos X y permite obtenerlos con energías más altas, tiene una alta conductividad térmica al igual que el cobre y un punto de fusión alto.

Los electrones provenientes del cátodo al interactuar con el blanco del ánodo, son desacelerados debido a las interacciones coulombianas; esta desaceleración produce los fotones Bremsstrahlung.

Existen dos tipos de ánodos: estacionarios y rotatorios.

a) Ánodos de tubo rotatorio:

- El blanco es todo el disco.
- Estos ánodos permiten que el haz electrónico interactúe con un área mayor del blanco para extender la vida del tubo y evitar que el calentamiento quede reducido a un área muy pequeña, como es el caso del ánodo estacionario.
- Al producirse los rayos X, son emitidos en todas las direcciones. Parte de esta radiación es emitida a través de una sección del tubo llamada ventana.
- La ventana es un segmento de la envoltura de cristal que contiene una sección fina de cristal para permitir una máxima emisión de rayos X con la absorción mínima por la envoltura de cristal.

Los rayos X que no son emitidos a través de la ventana, constituyen lo que se conoce como **Radiación de Fuga**, para atenuarla, el tubo de rayos X cuenta con una carcasa protectora que reduce la radiación a niveles seguros tanto para el paciente como para el personal ocupacionalmente expuesto y tiene un aceite que actúa como aislante eléctrico y amortiguador térmico [Bushong, 2005].

### 2.6.3. Detectores en CT

Son escogidos en función de la eficiencia de detección, respuesta de tiempo corta y estabilidad de operación. Los detectores de estado sólido como los cristales de centelleo y los materiales cerámicos hechos de óxidos de tierras raras son altamente eficientes, al igual que las cámaras de ionización llenadas con gas de xenón presurizados hasta 25 atmósferas.

Los detectores de xenón utilizan **gas de xenón no radiactivo** contenido a una alta presión entre dos placas de metal en celdas largas y delgadas. Se aplica una diferencia de potencial entre los electrodos y los rayos X al interactuar con el gas producen

ionizaciones; luego el campo eléctrico entre las placas hace que los iones se muevan hacia los electrodos y allí son colectados. El pulso electrónico es amplificado y luego digitalizado, y **su valor es directamente proporcional a la intensidad del rayo X que ingresó al detector**. Estos detectores no tienen la misma eficiencia de detección que los detectores de estado sólido.

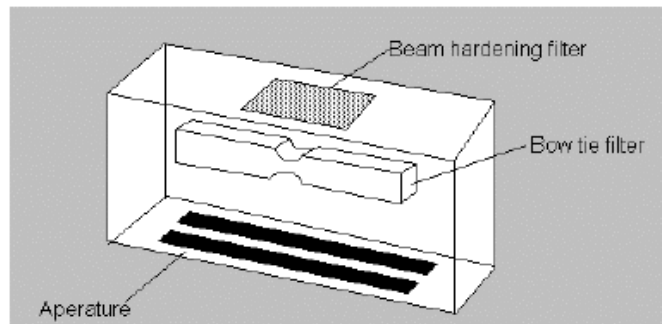


Figura 2.16: Esquema del colimador.

Tienen una alta eficiencia geométrica debido a que el espacio muerto entre cada detector es muy pequeño. La eficiencia geométrica está relacionada con *la cantidad de rayos X que salen del paciente y colisionan con elementos activos del detector* [Bushberg, 2002].

Los detectores de estado sólido centelladores son los más utilizados en CT, están conformados por: [Buzug, 2005]

a) Un **medio centellador**:

- Emite luz visible cuando interactúa con los rayos X.
- La luz emitida alcanza el fotodetector (un fotodiodo), que es un dispositivo electrónico que convierte la luz en una señal eléctrica proporcional a su intensidad

b) Un **detector de fotones**:

- Este tipo de detector tiene mayor eficiencia de absorción que los detectores de gas debido a su alta densidad [4].
- Los centelladores más utilizados como detectores son:
  - Ioduro de cesio (CsI).
  - Germanato de bismuto (BGO).
  - Tungstato de cadmio (CdWO<sub>4</sub>).
  - Otros materiales utilizados debido a su pequeña constante de tiempo son los materiales cerámicos hechos de tierras raras como el oxisulfato de gadolinio (Gd<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S).

## 2.6.4. Unidades Hounsfield

Los números calculados en CT por los algoritmos de reconstrucción **no son exactamente valores de coeficientes de atenuación**,

Existe una relación entre el número de CT y el coeficiente de atenuación lineal  $\mu$  de un material:

$$\text{Número de CT} = \frac{1000 \cdot (\mu - \mu_a)}{\mu_a} \quad (2.18)$$

$\mu_a$  es el coeficiente de atenuación del agua

$\mu$  es el coeficiente de atenuación del tejido a comparar.

El **Número CT** está dado en **Unidades Hounsfield (HU)**.

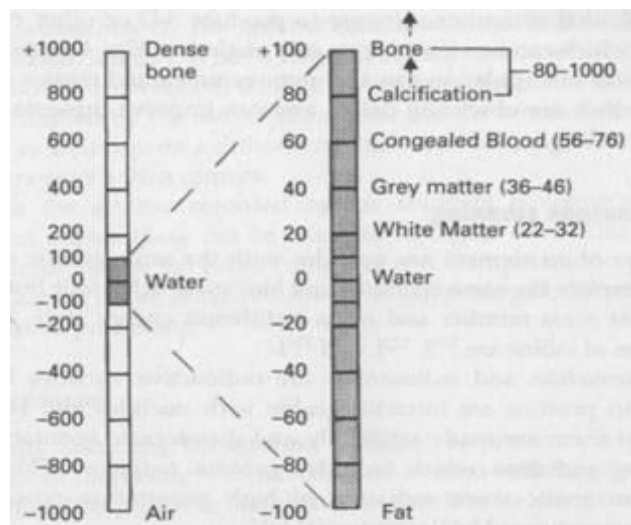


Figura 2.17: Unidades de Hounsfield (UH) para varios órganos.

## 2.7. Algoritmos de Reconstrucción en PET y CT

El PET y el CT utilizan los mismos algoritmos de reconstrucción de imagen, pues el principio de adquisición de imágenes de ambos, es básicamente el mismo.

Las líneas de respuesta son almacenadas durante la adquisición de datos, y esta data en crudo debe ser reformada en **Sinogramas**, donde cada sinograma representa un corte tomográfico [Christian, 2007].

Cada sinograma es:

- a) Una proyección paralela entre detectores opuestos en PET
- o b) Una proyección paralela entre detector y fuente en el caso de CT.

Cada sinograma se obtiene para un conjunto de ángulos de rotación. Los ángulos para la obtención de información se toman hasta 180 grados, ya que para ángulos mayores la información se estaría repitiendo.

El sinograma es una matriz (de cada proyección para diferentes ángulos), que representa:

- a) La actividad radiactiva en PET.
- y b) la atenuación en CT.

Una fila de la matriz, representa la proyección y los diferentes ángulos, para los que se toma esa proyección, están representados en las columnas. En el proceso de reconstrucción se crean cortes transversales por medio de dos técnicas diferentes: Retroproyección Filtrada y la Reconstrucción Iterativa.

### **2.7.1. Retroproyección Filtrada.**

Es una composición de **todas las imágenes planares tomadas de cada proyección** del cuerpo del paciente. Hay 2 tipos de retroproyección:

#### **a) Retroproyección Simple:**

La información recibida por un elemento de matriz es trasladada a todos los demás elementos perpendiculares al detector, es decir, la información de fotones recibida por un píxel es trasladada a todos los demás pixeles perpendiculares al detector, dando lugar a lo que se denomina *suma de rayos*.

Si el objeto en estudio tiene forma puntual, entonces la proyección del punto desde cada matriz de adquisición hacia la matriz de reconstrucción, dará lugar a una serie de líneas o rayos cuyo entrecruzamiento dará lugar a una representación de ese punto.

El resultado es una imagen reconstruida que brinda la localización correcta del punto pero a la vez contiene tantas líneas entrecruzadas que da a la imagen aspecto de “estrella”. En esta etapa, se requieren otras técnicas que eliminen las puntas de la estrella, pues de esta manera se ve el punto distorsionado y se quiere lo más definido

posible y con una imagen obtenida, lo más parecida al objeto original, además, una imagen distorsionada le resta la utilidad diagnóstica que se busca.

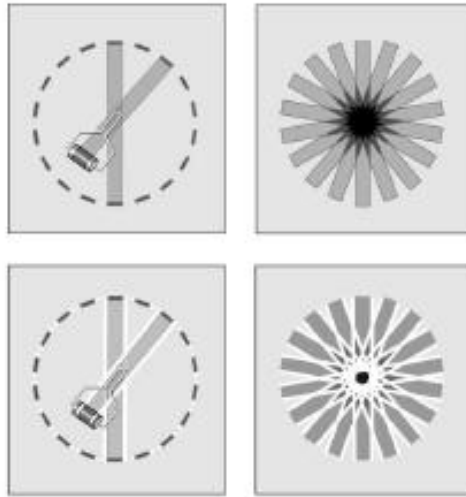


Figura 2.18: Líneas entrecruzadas producto de la retroproyección simple, en este caso el objeto es un punto.

En una imagen más compleja, este efecto distorsiona y resta utilidad diagnóstica a la imagen y es necesario utilizar otras técnicas para eliminarlo.

Para compensar este efecto de la retroproyección simple, se utiliza una técnica de **Filtrado** o **Convolución**. El propósito del filtro es preservar al máximo la señal y reducir el ruido, los filtros determinan cuáles de las frecuencias de los datos de proyección, se aceptan como válidas y posteriormente son utilizadas en la reconstrucción de la imagen.

#### **b) Retroproyección Filtrada:**

La técnica más comúnmente utilizada para compensar el efecto de la retroproyección simple es la que utiliza filtros, representando una forma fácil y efectiva para remover el patrón en estrella generado alrededor del objeto de interés.

En vez de retroproyectar la imagen sin procesar, ésta es antes filtrada, el filtrado se puede hacer antes o después de la retroproyección. Otro término usado para denominar el filtrado es Convolución.

La función de filtrado en general se llama **Núcleo de Convolución** y es diseñado viendo la fuente desde cada ángulo del detector (y desde cada línea de la matriz de adquisición) como un perfil de cuentas.

A ese perfil de cuentas se le asignan valores negativos a cada lado. Los componentes negativos de cada proyección tienden a cancelar parcialmente los componentes positivos de otras proyecciones, con lo cual el patrón en estrella es reducido especialmente en las proximidades de la imagen reconstruida, la cual adquiere un aspecto más fiel a la imagen del objeto original.

El propósito del filtro es preservar al máximo la señal y reducir lo el ruido tanto como sea posible. Los filtros determinan qué frecuencias de los datos de proyección se aceptan como válidas y son utilizadas en la reconstrucción de la imagen.

Los filtros eliminan o disminuyen los artefactos de la imagen reconstruída y corrigen la difusión de la imagen que resulta naturalmente de la suma de los datos de proyección.

En general, cuanto más densidad de información (cuentas) tenga un estudio, mayor será la relación señal/ruido y por lo tanto, se obtendrá una mejor imagen y menor será la necesidad de filtrar el ruido.

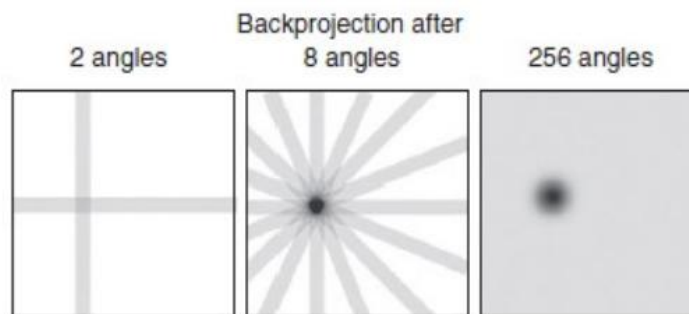


Figura 2.19: a) Retroproyección simple, resultado obtenido crudo.

Al suponer que  $f(x, y)$  es una función de densidad en el plano  $x, y$ . La proyección  $p(s, q)$  puede ser expresada por la **Transformada de Radón**, dada por la ecuación (2.19).

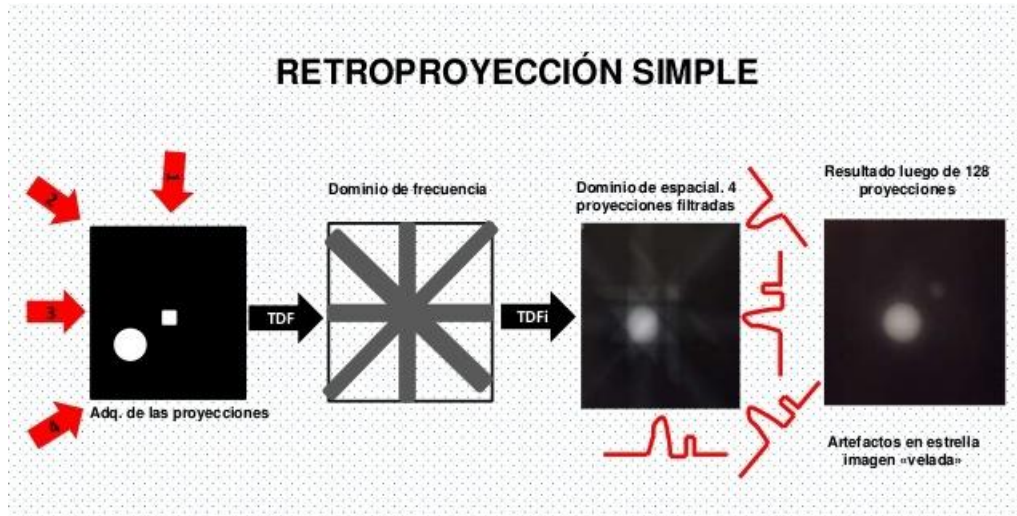


Figura 2.19: b) Retroproyección Simple, aplicándole la transformada de Fourier.

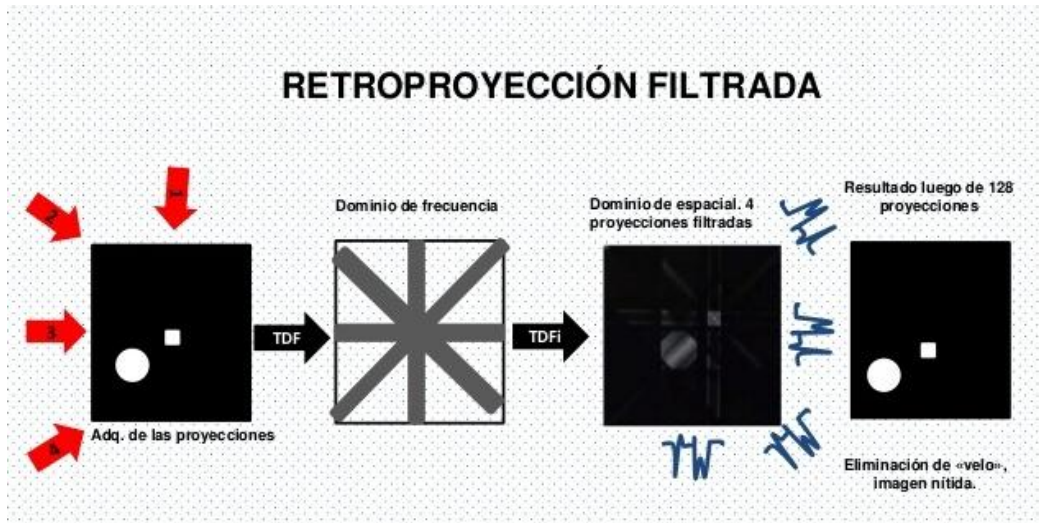


Figura 2.20: Retroproyección Filtrada.

La Transformada de Radón es:

$$p(s, \theta) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) \delta(x \cos(\theta) + y \sin(\theta) - s) dx dy \quad (2.19)$$

$s = x \cos(\theta) + y \sin(\theta)$  es la mínima distancia de la recta de proyección al origen.  
 $\delta$  es la función delta de Dirac.

La retroproyección es el adjunto de la proyección. La retroproyección, en función de la proyección se escribe como:

$$b(x, y) = \int_0^{\pi} p(s, \theta) d\theta = \int_0^{\pi} p(x \cos(\theta) + y \sin(\theta), \theta) d\theta \quad (2.20)$$

El algoritmo de retroproyección filtrada (FBP) puede aplicarse por pasos, de la siguiente forma:

a) Se encuentra la **Transformada de Fourier** de  $p(s, q)$ .

La Transformada de Fourier en una dimensión es:

$$P(w) = \int_{-\infty}^{\infty} p(s) e^{-2\pi i s w} ds \quad (2.21)$$

b) Ahora, aplicando la ecuación (2.21) a la ecuación (2.19), se obtiene  $P(s, q)$  así:

$$P(w) = \int_{-\infty}^{\infty} \left\{ \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) \delta(x \cos(\theta) + y \sin(\theta) - s) dx dy \right\} e^{-2\pi i s w} ds \quad (2.22)$$

c) Al cambiar el orden de integración, se obtiene:

$$P(w, \theta) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) \left\{ \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \delta(x \cos(\theta) + y \sin(\theta) - s) e^{-2\pi i s w} ds \right\} dx dy$$



d) Aplicando propiedades de la función  $\delta$  a la ecuación (2.23), resulta: (2.23)

$$P(w) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) e^{-2\pi i w(x \cos(\theta) + y \sin(\theta))} dx dy \quad (2.24)$$

(2.24) es equivalente a (2.25):

$$P(w) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) e^{-2\pi i(xu + yv)} dx dy \Big|_{u=w \cos(\theta), v=w \sin(\theta)} \quad (2.25)$$

e) La ecuación (2.25) puede escribirse como:

$$P(w, \theta) = F(w_x, w_y) \Big|_{w_x=w \cos(\theta), w_y=w \sin(\theta)} \quad (2.26)$$

$$P(w, \theta) = F(w, \theta) \quad (2.27)$$

- Se multiplica  $P(w, \theta)$  por el filtro rampa  $|w|$  con  $|w| = \sqrt{w_x^2 + w_y^2}$  para obtener  $Q(w, \theta)$ .
- Se encuentra la transformada inversa de Fourier de  $Q(w, \theta)$  respecto a  $w$  para obtener  $q(s, \theta)$ .

Otro algoritmo de retroproyección filtrada puede ser efectuado aplicando **Teoría de Convolución**: se puede aplicar el filtro rampa sin necesidad de utilizar la transformada de Fourier, pues *la multiplicación en un dominio, corresponde a la convolución en el otro dominio*. Entonces, la data filtrada puede ser obtenida por convolución como :

$$q(s, \theta) = p(s, \theta) \otimes h(s) \quad (2.28)$$

$h(s)$  es el **Núcleo de Convolución**

$q(s, \theta)$  es la Transformada de Fourier inversa de  $|w|$ . [Hanjal, 2001]



de proyecciones de la data estimada y de la data original, para crear todos los cortes de corrección [Powsner, 2006]. Al utilizar subconjuntos en vez de toda la data, el número de iteraciones es menor y así el tiempo de reconstrucción disminuye.

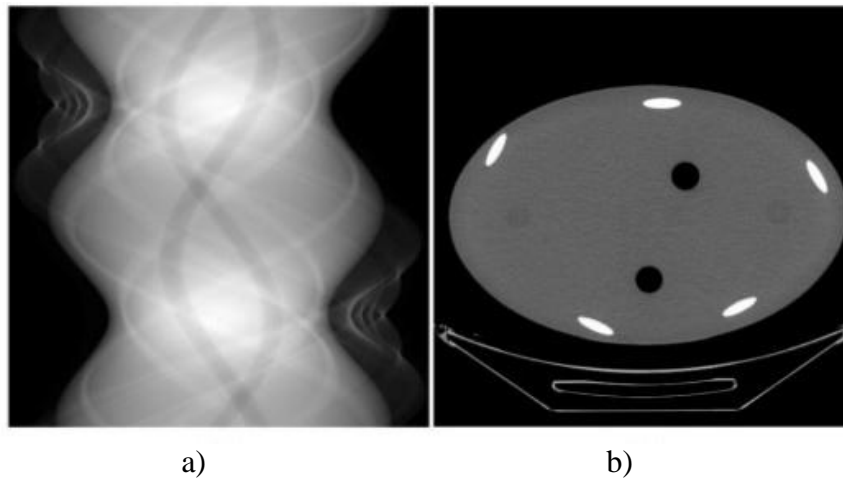


Figura 2.22: a) Sinograma; b) Objeto.

El sinograma de cualquier objeto complicado está formado por la superposición de ondas sinusoidales, ya que cualquier objeto puede ser considerado como la colección muchos puntos.

## 2.8. PET/CT Combinado

El PET muestra actividad metabólica y el CT la información anatómica. La interpretación de las imágenes PET puede ser difícil debido a la poca cantidad de marcas anatómicas para determinar la localización de hallazgos anormales, esto se soluciona con la combinación de las imágenes de PET y CT adquiridas separadamente. Hay que tener cuidado, pues en principio, estas series de imágenes pueden no coincidir, a menos que la posición del paciente sea cuidadosamente reproducida; si se falla en esta reproducibilidad, entonces puede haber inexactitud para determinar la localización anatómica de las anomalías observadas en PET.

Para asegurarse de la calidad de registro o coincidencia de las imágenes de PET y CT, las dos modalidades pueden ser combinadas en un solo equipo llamado cámara PET-CT. Además, la información obtenida de CT es utilizada para corregir atenuaciones de las imágenes PET.

Las cámaras PET-CT son actualmente configuradas con gantrys secuenciales y cuentan con una única camilla para el paciente [Powsner, 2006]. El protocolo típico del PET/CT comienza con una exploración CT para definir el área de escaneo, seguido por un escaneo CT elíptico y finalmente un escaneo PET. No se producen imágenes de PET/CT fusionadas, **cada conjunto de imágenes permanece separado**, luego estas imágenes pasan por un proceso de superposición que permite mostrar las imágenes juntas [Lin, 2006].

### 2.8.1. Corrección de Atenuación para PET

En PET, los rayos gamma son emitidos desde el cuerpo del paciente y no todos logran escapar ya que son atenuados cuando se propagan. Esta atenuación es debida al **Coefficiente de Atenuación Lineal** el cual es casi uniforme en varios tipos de tejido como, la grasa, músculos y hueso.

Esta atenuación en las imágenes PET es compensada matemáticamente utilizando la información obtenida de CT. Para compensar el efecto de fotones absorbidos en el paciente, el número de cuentas en cada elemento de volumen en el paciente es comparado con el número de conteos sin paciente, para determinar por cuanto debe ser el incremento de conteos.

La energía de los fotones de rayos X del CT es generalmente menor a 140 KeV y es mucho menor que los 511 KeV de los fotones de aniquilación; esto favorece a la corrección de imágenes debido a que para las energías de rayos X, la diferencia entre el coeficiente de atenuación para hueso y tejido blando es más significativa que para la energía de los fotones por atenuación.

El factor de escala requerido para ajustar los coeficientes de atenuación de los fotones de rayos X al de los fotones de aniquilación debe tener en cuenta la diferencia entre hueso y tejido blando. Las imágenes CT deben ser convertidas de Unidades Hounsfield a coeficientes de atenuación lineal  $\mu$ . Esto se puede lograr segmentando las imágenes en conjuntos discretos de tejidos y luego ser tratados separadamente, aplicando factores de escala que puedan convertir en un elemento volumétrico correspondiente de un valor de  $\mu$  para rayos X, a un valor apropiado para fotones de 511keV.

Luego de segmentar, transformar y escalar la información CT, las imágenes son suavizadas a una resolución que coincida con la información PET antes de proyectar y calcular los factores de corrección de atenuación.

El estudio en CT es mucho más rápido que el estudio en PET, esto representa un problema, debido a que en CT se obtiene una toma instantánea del movimiento respiratorio, en vez de una imagen promediada en el tiempo. Esto podría verse como un artefacto en las imágenes reconstruidas.

## **2.8.2. Controles de Calidad en PET/CT**

Pruebas rutinarias en cada equipo:

### **a) Escaneo de transmisión en Blanco:**

- Procedimiento de control de calidad diario.
- Es la adquisición y evaluación del escáner utilizando una fuente de transmisión interna o una fuente externa de baja actividad, sin la presencia de pacientes en el campo de vista del equipo; es por eso que se llama escaneo en blanco.
- Este tipo de pruebas es realizado para evidenciar detectores.

### **b) Pruebas de ganancia del PMT:**

- La salida de cada tubo fotomultiplicador debe ser revisada semanal o diariamente.
- Permite asegurar que la respuesta a lo largo de todo el arreglo de tubos sea uniforme, pues el cristal centellador adosado al tubo fotomultiplicador sufre cambios debido a la temperatura y la humedad.

### **c) Normalización:**

- Permite ajustar la ganancia y eficiencia de los tubos fotomultiplicadores.
- Se realiza obteniendo medidas de transmisión, rotando una fuente con forma de varilla de baja actividad alrededor del gantry; la información adquirida es luego utilizada para balancear la eficiencia de todos los detectores en el escáner.
- Tipo de calibración utilizado para corregir uniformidades en muchos conteos, esta prueba puede tomar entre 6 y 24 horas, dependiendo de la actividad de la fuente radiactiva.

### **d) Calibración:**

- Utilizado para calibrar la respuesta del sistema, mediante una cantidad conocida de radiactividad en un volumen conocido.
- La idea es convertir el número de conteos en la cantidad de actividad por unidad de volumen.

- Se realiza colocando una pequeña cantidad de emisores de positrones en un fantoma para luego examinarlo mediante el escáner PET.

En el tomógrafo computarizado, los controles de calidad de imagen pueden asegurarse a través del monitoreo de su rendimiento con fantomas, esto permite asegurar un balance entre el contraste, resolución espacial, ruido, y la dosis de radiación que recibe el paciente.

En CT los indicadores fundamentales de rendimiento son el número CT, resolución, ruido y dosis al paciente. La precisión del número CT es determinada mediante un fantoma llenado con agua; este valor debería ser cero con una variación en una unidad para el agua en un fantoma de 20 cm de diámetro.

La entrega de dosis al paciente es evaluada mediante la utilización de cámaras de ionización, esta dosis puede ser calculada para ciertas condiciones de exposición utilizadas en CT como haz estrecho, espesor de corte variable. [2]

## 2.9. Procesamiento de Imágenes Médicas

Las tareas básicas en el procesamiento de imágenes pueden ser clasificadas en:

- a) Restauración.
- b) Visualización.
- c) Segmentación.

La segmentación de imágenes es un área dedicada a particionar la información en regiones contiguas, representando objetos anatómicos individuales [Neri, 2007]. Generalmente, es la primera etapa en sistemas de reconocimiento de patrones; una vez que el objeto de interés es aislado del resto de la imagen, este puede ser estudiado y clasificado en un objeto o clase en particular.

La clasificación implica ordenar objetos de una imagen en clases separadas. Con esto, la imagen es segmentada para aislar a los diferentes objetos entre sí y a estos del fondo para luego ser etiquetados.

Unas de las técnicas de clasificación es la **Clasificación Estadística**, ésta requiere de probabilidades de distribución y parámetros derivados de los datos (como la desviación estándar), para proveer una representación compacta de las clases.

Varios métodos de segmentación pueden ser utilizados dependiendo de las características del problema a resolver [Dougherty, 2009]. Un método de

segmentación basado en clasificación no supervisada donde la data es ordenada en “clusters” naturalmente es el método **K-means**.

## 2.9.1. Registro de Imágenes

Es un proceso de superposición de dos o más imágenes del mismo objeto, tomadas en diferente momentos, diferentes puntos de vista y/o por diferentes sensores. Es un procedimiento importante en áreas donde la información a estudiar es obtenida por medio de la combinación de varios tipos de imágenes.

Lo que se desea lograr mediante el proceso de registro es la **correspondencia de una o más imágenes**, llamadas *flotantes*, **con respecto a otra** tomada como *referencia*.

En el registro de imágenes se determina una función transformación  $T$  que maximice alguna medida de similitud entre la imagen flotante y la imagen de referencia.

Dadas dos imágenes:

$A: x_A \in \Omega_A \longrightarrow A(x_A)$  llamada como *imagen flotante*.

$B: x_B \in \Omega_B \longrightarrow B(x_B)$  conocida como *imagen de referencia*.

Se quiere encontrar una transformación  $T$  tal que:

$$T: r_B \longrightarrow r_A \tag{2.29}$$

$$T(r_B) = r_A \tag{2.30}$$

Debido a que las imágenes proceden de diferentes modalidades, **los dominios  $\Omega_A$  y  $\Omega_B$  son diferentes**; pero, existe una relación entre la localización espacial en las imágenes A y B debido a que representan el mismo objeto X, sólo que han sido obtenidas con diferentes equipos.

a) Los algoritmos que utilizan **Puntos de Referencia**:

- Utilizan las características geométricas de las imágenes.
- Se basan en identificar características que correspondan a la misma entidad física en ambas imágenes.
- Calculan la transformación para esas características.

b) Los algoritmos que hacen uso de las **Valores de Intensidad de las Imágenes**:

- Determinan la transformación que optimiza alguna medida de similaridad entre las intensidades de los vóxeles en las imágenes a registrar.

## 2.9.2 Adquisición de las imágenes y delimitación de la región que contiene el volumen tumoral.

El volumen tumoral se delimitó manualmente, utilizando el PACS, se seleccionaron manualmente sólo los cortes que contienen la lesión. Luego, con el resultado que arrojó la aplicación de K-Means se delimitó a mano la región de interés como se muestra en la figura 2.23.

## 2.9.3 Umbralización.

El rango de intensidades que caracterizan y discriminan los distintos objetos de la imagen está determinado por umbrales que se calcularon mediante el cálculo de histogramas, lo que permite diferenciar dos agrupaciones de datos, como se muestra en la figura 2.24.

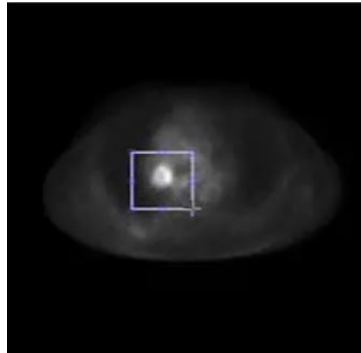


Figura 2.23: Selección del volumen que contiene la lesión tumoral, en un corte axial de una imagen PET/CT antes de aplicarle algoritmo alguno. El recuadro se traza con la mano y el mouse de la computadora.

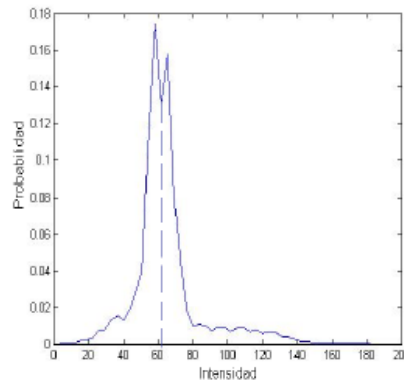


Figura 2.24: Histograma obtenido tras la aplicación del programa que permite realizar la umbralización de la imagen.



## 2.9.4 Segmentación mediante K-Means

Es método que agrupar un conjunto de datos, en base a sus semejanzas o diferencias. Permite realizar la segmentación de las imágenes.

Con K-Means se identifica dentro de la imagen, el área que corresponde enteramente al tumor, dando así los límites exactos donde las funciones siguientes deben realizar sus correspondientes operaciones.

En principio, se tienen  $n$  muestras, cada una representada por un vector  $d$ -dimensional. Lo que hace el algoritmo K-Means es particionar cada una de las  $n$  muestras, en  $k$  “clusters” o grupos, acercando a los grupos  $k$ -ésimos que tienen similitudes entre sí, ver figura 2.25.

El método de “clustering” por K-Means está basado en **la suma del cuadrado de la distancia euclídeana entre el número de muestras pertenecientes a un grupo  $k_i$  y el centro del grupo  $k_i$ .**

K-means pretende minimizar el valor de esta suma, para tener finalmente a cada grupo  $k_i$  compactado. Para segmentar imágenes, K-Means se basa en el siguiente esquema [Dougherty, 2009; Demirkaya, 2008]:

- a) Crear aleatoriamente  $k$  objetos que serán los prototipos o centroides  $m_i$ .
- b) Asignar los objetos de la muestra al centroide más cercano. Esto utilizando la siguiente relación:

$$x \in C_j(k) \text{ si } |x - z_j| < |x - z_i| \forall i = 1, 2, \dots, K; i \neq j \quad (2.31)$$

Donde  $C_j(k)$  representa el grupo de muestras cuyo “cluster” es  $z_j$

- c) Luego de haber asignado todos los píxeles, se procede a recalculer los centroides.

Cada centroide se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$z_i = \frac{1}{N_j} \sum_{x \in C_j(k)} x \quad ; j = 1, 2, \dots, K \quad (2.32)$$

Donde  $N_j$  es el número de muestras en  $C_j(k)$

d) Repetir los pasos b) y c) hasta lograr una convergencia en los centroides.

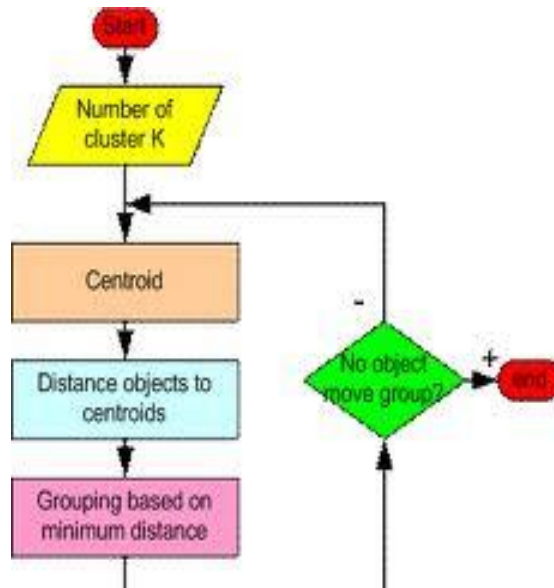


Figura 2.25: Algoritmo K-Means.

## 2.9.5 Obtención y selección de los contornos

Para obtener los puntos de la superficie pertenecientes al tumor, se desarrolló y aplicó un algoritmo que preserva la clasificación de los vóxeles de acuerdo al método K-Means y las características geométricas en la interfaz.

Este algoritmo consiste en la aplicación de un filtro a la imagen. El filtro se aplica con una máscara de tamaño 3x3 a las imágenes previamente segmentadas que contienen el volumen del tumor.

El filtro de imagen de máscara 3x3, actúa de la siguiente manera:

a) Si el píxel central de la máscara 3x3 es parte de la imagen segmentada entonces la suma sobre todos los píxeles incluidos en la máscara 3x3 se lleva a cabo:

- Asignando 1 (uno) si el píxel pertenece a la imagen segmentada.
- Asignando 0 (cero) si el píxel no pertenece a la imagen segmentada.

b) Si la suma de la máscara es menor que 9 (nueve) , entonces el píxel central de la máscara 3x3 pertenece a la interfaz tumor-anfitrión.

Este proceso descrito en a) y b) se describe diagrama de flujo de la figura 2.26.

De K-Means se obtienen imágenes binarias segmentadas. Una vez aplicado el algoritmo descrito en esta sección a esas imágenes binarias, el algoritmo selecciona los contornos relacionados únicamente con la interfaz tumor-tejido circundante, generando imágenes como las que se observan en la figura 2.27

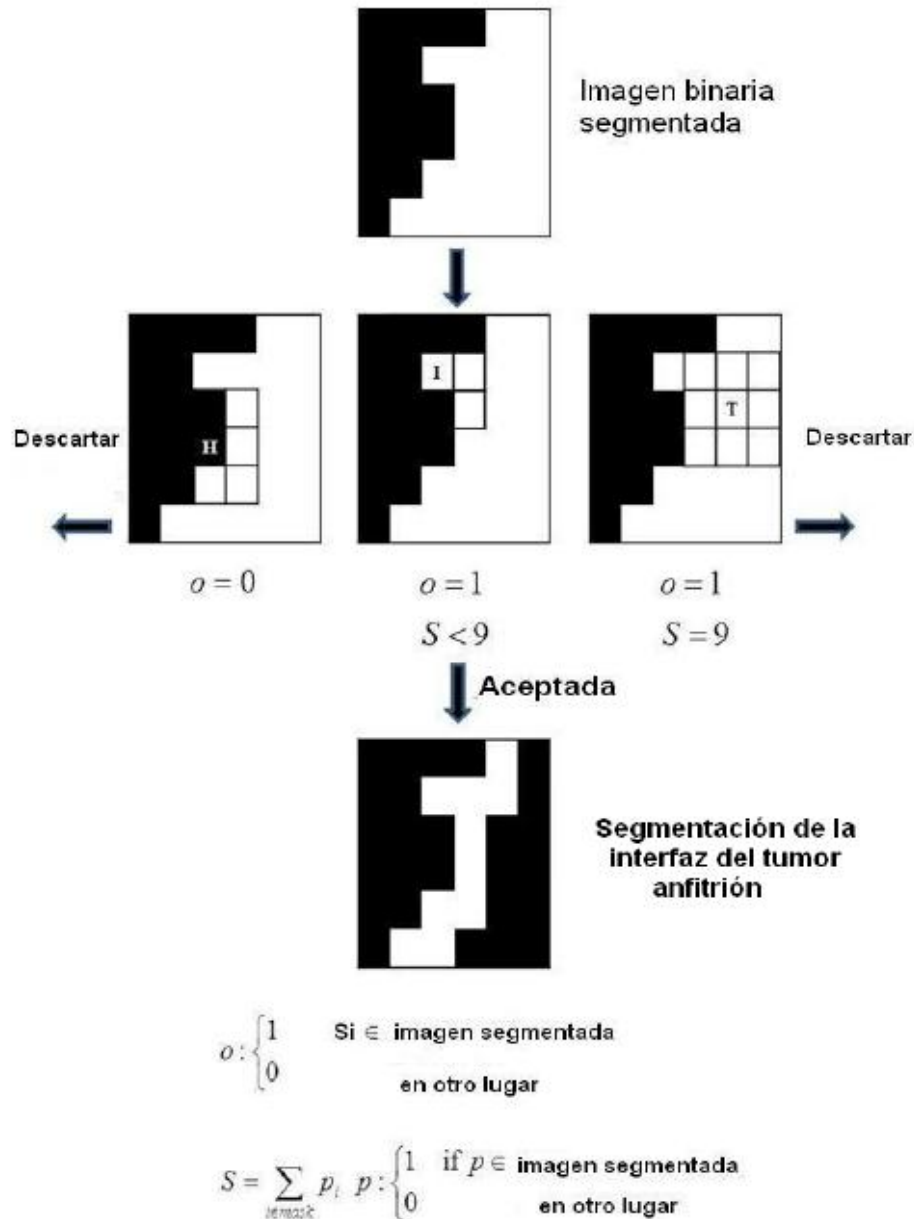


Figura 2.26: Diagrama de flujo para el algoritmo especial para detectar la interfaz tumor. Los píxeles son aceptados cuando: el píxel central del filtro de máscara 3x3, 0, pertenece a la imagen segmentada y la suma S es inferior a 9. [Torres, 2012]

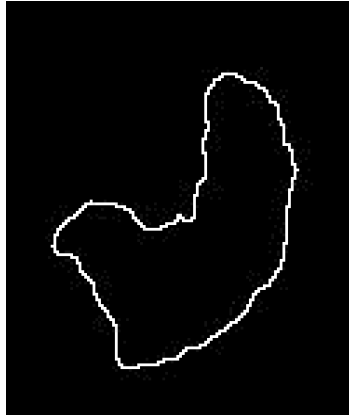


Figura 2.27: Contorno de la interfaz tumor-tejido circundante.

## 2.9.6 Cálculo del Exponente de Rugosidad Local y de la Dimensión Fractal.

### 2.9.6.1 Cálculo del Ancho de la Interfaz del Tumor.

Muchos sistemas físicos exhiben una interfaz rugosa, que puede ser caracterizada por un conjunto de exponentes críticos, obtenidos desde las propiedades de invarianza de escala de ciertas cantidades físicas [Barabasi, 1995; Brú, 1998; Brú, 2003]:

a) **Radio Promedio del Tumor:** es el momento de primer orden de la posición de la interfaz, es decir:

$$\langle r \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N r_i(t) \quad (2.33)$$

$N$  es el número de puntos de la interfaz del tumor.

$r_i$  es la distancia del  $i$ -ésimo punto de la interfaz al centro de masa del tumor.

La dinámica del crecimiento tumoral se presenta a través de la dependencia temporal de los puntos de la interfaz.

**b) Momento de Segundo Orden de la Posición de la Interfaz** como función de la superficie  $s$  y el tiempo  $t$ , esto es:

$$W(s, t) = \left\{ \frac{1}{s} \sum_{r_i \in s} [r_i(t) - \langle r_i \rangle_s]^2 \right\}_{\Sigma}^{\frac{1}{2}} = \{w(s)\}_{\Sigma}^{\frac{1}{2}} \quad (2.34)$$

$\Sigma$  representa la interfaz total del tumor.

$\langle \bullet \rangle$  es la medida del promedio local, tomando todos los subconjuntos de la interfaz de tamaño  $s$

$\{ \ }_{\Sigma}$  es el promedio sobre  $\Sigma$

Esta cantidad  $W(s, t)$ :

- Define el ancho de la interfaz.
- Proporciona una medida de las fluctuaciones locales de la interfaz alrededor de la posición promedio.
- Los conjuntos  $\Sigma$  y  $s$  están asociados al perímetro y longitud de arco respectivamente, en dos dimensiones, o como área de la superficie total y área de la superficie del casquete esférico respectivamente, en tres dimensiones.

Para un conjunto de datos de imágenes tridimensionales, se utiliza la cantidad b), para evaluar el exponente de rugosidad local para la interfaz tumor (interfaz  $\Sigma$ ).

La interfaz del tumor es completamente muestreada con esferas idénticas tal como se presenta en la figura 2.28.

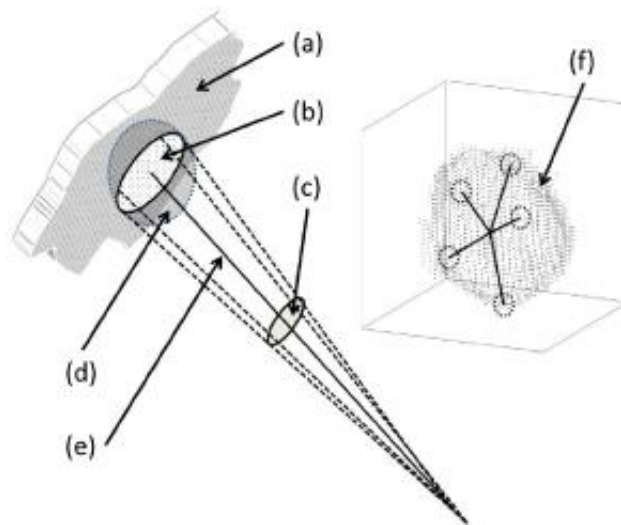


Figura 2.28: Cálculo de la interfaz del tumor. [Torres, 2012]

Para la figura 2.28, se tiene que:

- (a) es la Interfaz del tumor.
- (b) son los puntos de la interfaz pertenecientes a una muestra tomada con una esfera cuya área superficial es  $s$ .
- (c) es el ángulo sólido  $\Omega$ .
- (d) es la esfera de muestreo con la que se analiza toda la interfaz del tumor.
- (e) es el radio promedio de la región muestreada.
- (f) representa el cálculo de la interfaz total del tumor, utilizando la ecuación (2.34).

Para cada muestra utilizada, los puntos de la interfaz muestreada se circunscribieron, dentro de una esfera hueca de área superficial  $s$ . El comportamiento de ley de potencia sucede para pequeños valores de  $s$  (comparando con el área de la superficie asociada a la interfaz  $W(s)$ , por lo que la ecuación (2.34) se reduce a:

$$W(s) \sim s^{\alpha_{loc}} \quad (2.35)$$

$\alpha_{loc}$  es el exponente de rugosidad local [Brú, 1998; Brú, 2003].

La evolución temporal no es considerada en la ecuación (2.35) debido a que los datos del tumor que exhiben ésta dependencia temporal no pudieron ser estimados exactamente, y en la gran mayoría de los casos se desconoce esta dependencia temporal.

Sin embargo una variable alternativa puede ser considerada y es el **Grado del Tumor** [27]: para tumores del mismo origen histológico, grados tumorales similares, corresponden a estados dinámicos similares y por lo tanto comparten un valor común de  $\alpha_{loc}$ .

En la figura 2.29 se muestra el comportamiento del ancho de la interfaz,  $W(s)$ , en función del área  $s$  [Torres, 2012], en la figura 2.29 se observan 2 regiones claramente diferenciadas:

- a) **Región 1:** la correspondiente a la recta.
  - Corresponde a la región descrita con la ley de potencias
  - Va en escala logarítmica.
  - $W(s)$  tiene un comportamiento de ley de potencia a pequeñas escalas, tal como lo predice la ecuación (2.35).
  - La pendiente de esta recta determina **el valor del exponente de rugosidad local**  $\alpha_{loc}$ .

b) **Región 2:** a partir donde comienza a aparecer la curva cóncava.

- Es la región de saturación.
- La curva tiende a saturarse asintóticamente, esto lo que determina el valor de  $W(\Sigma)$ .
- $\Sigma$  es el área total de la superficie de la interfaz tumor, equivalente a  $W(4\pi)$ .

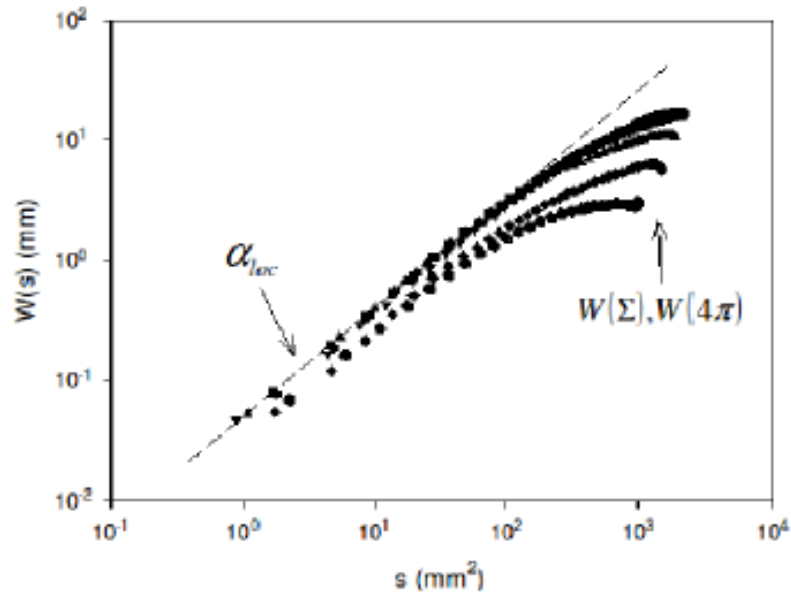


Figura 2.29: Comportamiento del ancho de la interfaz  $W(s)$ , en función del área  $s$ . [Torres, 2012]

### 2.9.6.2 Cálculo de la Dimensión Fractal de la Interfaz del Tumor.

La interfaz del tumor, exhibe geometría fractal [Sedivy, 1996], por lo que es muy importante calcular la **Dimensión Fractal** del tumor, es decir la **Dimensión de Capacidad** o **Dimensión de Hausdorff**,  $d_f$ .

Se calcula utilizando el **Algoritmo de Conteo por Cajas** propuesto por Russel [Russel, 1980], consta esencialmente en el conteo del número de cajas que contiene la estructura fractal y establece una relación de ley de potencia entre éste número y el tamaño de la caja o escala 2, tales que la dimensión fractal pueda ser estimada por: [Barabasi, 1995; Feder, 1988; Avraham, 2000]

$$d_f = - \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\log N(\epsilon)}{\log \epsilon} \quad (2.36)$$

$N(\epsilon)$  es el número de cajas necesarias para cubrir completamente la estructura fractal.

De acuerdo a las referencias [Barabasi, 1995; Feder, 1988; Avraham, 2000], hay una relación entre la dimensión fractal y el exponente de rugosidad dado por:

$$d_f + \alpha_{loc} = d \quad (2.37)$$

$d$  es la dimensión euclídea del espacio en donde está contenida la estructura fractal.

La suma de  $d_f$  y  $\alpha_{loc}$  debe ser 3, la dimensión Euclidea. Los ajustes para determinar  $d_f$  y  $\alpha_{loc}$  deben tener coeficientes de correlación al cuadrado  $R^2$  de al menos 0.999. La ecuación (2.37), se utiliza para verificar la exactitud estimada de  $d_f$  y  $\alpha_{loc}$ .

Debido a la naturaleza discreta de la matriz imagen, los datos obtenidos a partir del algoritmo de conteo por cajas deben ser cuidadosamente seleccionados para superar posibles errores, que pueden ser inducidos en el proceso de cálculo de la dimensión fractal debido al límite del tamaño de los vóxeles y como consecuencia el límite la ecuación (2.36) es inalcanzable.

Para evitar estos problemas, se aconseja que los cálculos de la dimensión fractal se realicen con los puntos intermedios en las gráficas de  $\log N(\epsilon)$  vs  $\log \epsilon$  para los que se observa un comportamiento estable de la ley de potencia, como se verá en los resultados.

## 2.10 Imágenes Digitales

Una imagen digital es una función discreta, definida sobre una cuadrícula rectangular, representando las características de un objeto examinado.

Para imágenes de dos dimensiones, cada elemento de la cuadrícula se conoce como **Píxel** (píxel: Picture Element), **cada píxel está definido por una localización y un valor que representa una característica del objeto en esa localización**. Para referirse a los valores de pixel se pueden utilizar diversos nombres como: nivel de gris, intensidad de gris, intensidad y brillo.



Dependiendo de la modalidad para generar las imágenes, el valor de la intensidad puede representar diferentes características en el objeto a examinar. En tomografía computarizada **el valor de intensidad representa la atenuación de rayos X por parte de un tejido**, en tomografía por emisión de positrones el valor de intensidad representa la actividad radiactiva concentrada en el cuerpo.

Las imágenes en dos dimensiones (2D) generalmente están representadas por matrices de la forma  $I(x, y)$ , mientras que las imágenes en tres dimensiones (3D) o imágenes volumétricas están representadas por un conjunto de imágenes 2D y matrices tridimensionales,  $I(x, y, z)$ .

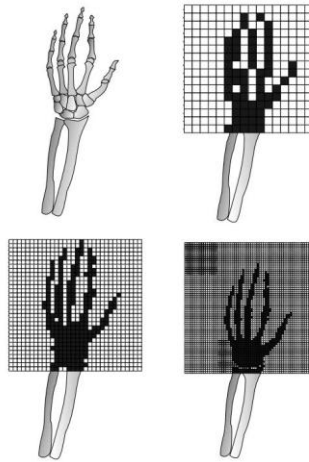


Figura 2.30: Resolución de una imagen digital.

Las imágenes 3D en tomografía muestran diversos cortes del cuerpo donde se pueden obtener segmentos de un paciente hasta formar una imagen corporal completa. En estas imágenes cada corte tiene un espesor y cada elemento de imagen se conoce como **Vóxel** (Volumetric Pixel) [Demirkaya, 2008].

Las imágenes digitales son presentadas como una matriz de imagen, debido a la disposición de celdas en filas y columnas. Cada celda es un pixel que corresponde a una disposición concreta de la imagen. El tamaño de la matriz de imagen está determinado por las características del equipo de imagen y la capacidad del ordenador. Para un mismo campo de visión, la resolución espacial mejorará con una mayor dimensión matricial.

El intervalo de valores que puede obtener cada pixel es el **Rango Dinámico** y en él se manifiesta el número de tonos de gris que pueden representarse en las imágenes. Cuanto mayor sea el rango dinámico, más gradual será la escala de grises en la imagen, por lo tanto, un aumento en el rango dinámico mejora la resolución de contraste en la imagen [Bushong, 2005].

### 2.10.1 Imágenes DICOM (Digital Image Communication in Medicine)

Está relacionado con la comunicación y almacenamiento de imágenes digitales médicas. Son el estándar internacional para el intercambio, manejo, almacenamiento e impresión de imágenes médicas.

Toda la información de un estudio (datos del paciente, el tipo de estudio, el equipo utilizado, etc.), son vistos por DICOM como objetos o atributos. Estos atributos en DICOM se conocen como **IOD's: Información de la Definición de Objetos**.

Tan pronto como la IOD es almacenada, puede ser transmitida y procesada entre varios equipos y software capaces de procesar información DICOM [Pianykh, 2008].

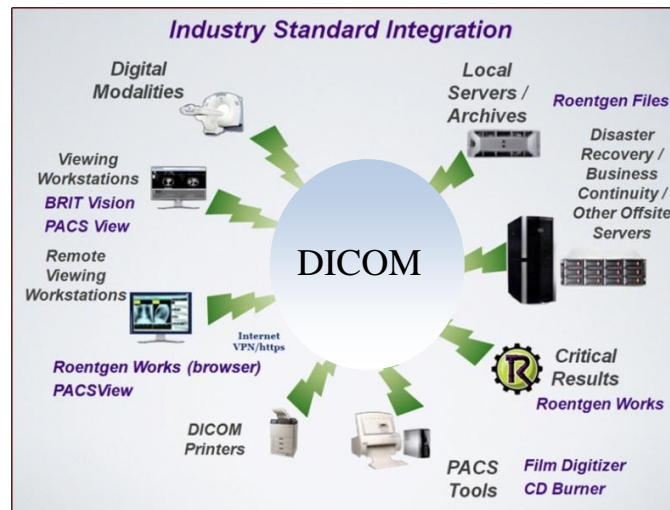


Figura 2.31: Obtención imagen DICOM.

### 2.10.2 PACS (Archiving and Communication System)

Es un sistema para el almacenamiento y transferencia de imágenes entre computadoras en diferentes instalaciones a través de las redes, consiste en equipos que producen y almacenan imágenes digitales electrónicamente, estaciones de trabajo para observar e interpretar imágenes, y una red que conecta computadoras de diferentes lugares.

El PACS **conecta diferentes computadoras a través de una red de alta velocidad para compartir información**, es útil para proveer estudios comparativos entre

diferentes modalidades de imágenes por medio de protocolos Web sin tener que moverse entre departamentos [Saha, 2004].

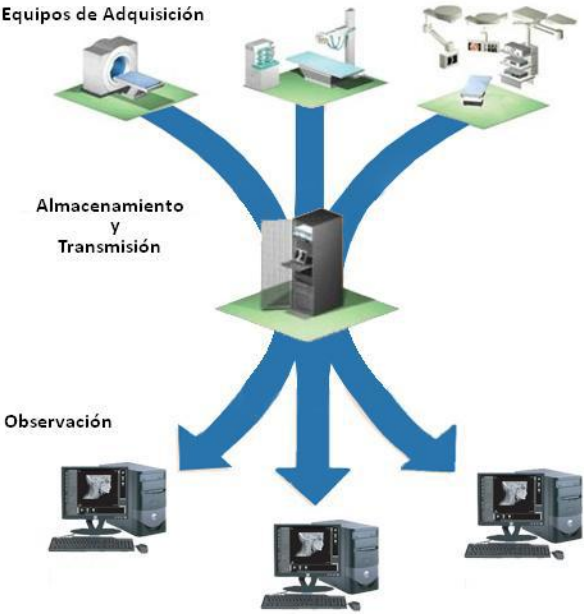


Figura 2.32: Esquema funcionamiento del PACS.

## CAPÍTULO 3

# METODOLOGÍA

### 3.1 Procesamiento de las imágenes digitales y Cálculo del SUV

Las imágenes utilizadas, se obtuvieron utilizando un equipo de diagnóstico PET/CT híbrido. Para este proyecto de tesis, se utilizaron estudios oncológicos de PET/CT de cuerpo entero y en cada caso sólo fueron seleccionados los cortes axiales de PET y CT que incluían la lesión tumoral, para poder diferenciar el tumor del tejido sano.

La información a utilizar proviene de imágenes crudas, es decir, imágenes que no han experimentado ningún procesamiento posterior a su captación, por esto se seleccionaron imágenes en donde se observe que el movimiento del paciente es casi nulo, debido a que los resultados obtenidos van a depender de que tan correlacionadas estén las imágenes de las diferentes modalidades.

La resolución de las imágenes CT utilizadas es de 512x512 píxeles, su dimensión es 0.9766 mm y espesor de corte de 4.25 mm. La resolución de las imágenes PET es de 128x128 píxeles, su dimensión es de 3.906 mm y espesor de corte de 5 mm.

El análisis y procesamiento de todas las imágenes a utilizar fue realizado por con algoritmos escritos y ejecutados en MATLAB, pues éste cuenta con un paquete de herramientas útiles para el procesamiento de imágenes DICOM. Para los fines de este trabajo, fue creado un código el cual comprende de cuatro algoritmos diferentes los cuales se verán a continuación.

- a) Selección y correlación de los cortes.
- b) Generación de máscaras
- c) Registro de las imágenes.
- d) Segmentación con K Means.
- e) Cálculo del ancho de la interfaz del tumor.
- f) Cálculo de la dimensión fractal de la interfaz del tumor.
- g) Cálculo de los valores de SUV a partir de las imágenes DICOM PET.
- h) Cálculo de los valores de dimensión fractal  $d_f$ .

i) Cálculo de los valores de exponente de rugosidad local  $\alpha_{loc}$

### 3.1.1 Selección y Correlación de los Cortes

En el PET/CT de cuerpo completo, primero se realiza un estudio CT con un barrido desde la cabeza hacia los pies, luego comienza el estudio PET, con el barrido de los pies a la cabeza del paciente. Entonces, la obtención de las imágenes PET y CT en un paciente no es simultánea para cada corte.

Para correlacionar los cortes de cada estudio, se utilizó el parámetro **Instance Number** del encabezado DICOM, el Instance Number es un valor que identifica a cada corte tomográfico.

Con las imágenes ya correlacionadas se utilizó un algoritmo para obtener los cortes sagitales y poder visualizar y seleccionar el número de cortes que abarcan la lesión y su ubicación. La lesión se visualizaba mediante los cortes sagitales de PET.

### 3.1.2 Generación de Máscaras

Primero, hay que identificar dentro de la imagen, el área correspondiente al contorno del paciente, para luego proceder con el proceso de segmentación de la imagen.

Al identificar el área correspondiente al contorno del paciente, se define la **Región de Interés** (ROI: Region Of Interest), a la que se le aplicarán los algoritmos de segmentación.

La ROI se selecciona a mano. Luego, el programa EXPPET\_CT.m genera las máscaras de los cortes seleccionados.

### 3.1.3 Registro de las Imágenes

a) El **análisis y procesamiento** de todas las imágenes utilizadas se realiza con algoritmos programados en MATLAB, pues este software, cuenta con un paquete de herramientas eficaz para el procesamiento de imágenes DICOM.

b) Para poder **clasificar y segmentar tejidos en estudios de PET/CT** es necesario que haya una correlación espacial entre las imágenes de las diferentes modalidades, pues durante cada estudio, existen movimientos voluntarios e involuntarios en el paciente que pueden ser corregidos mediante un proceso de registro, para poder

distinguir tejidos equivalentes en las imágenes obtenidas de la misma zona del cuerpo de paciente, pero con métodos diferentes (PET o CT).

c) El **proceso de registro de imágenes PET/CT** ayuda a obtener la ubicación anatómica exacta del tumor. Como en los estudios de PET/CT no se utilizan los marcadores fiduciales, se realiza el proceso de registro de imágenes manejando las propiedades intrínsecas de las imágenes.

### 3.1.4 Segmentación con K-Means

Ya en esta etapa, se tiene un conjunto compuesto por una serie de imágenes, tal que en cada una de ellas está bien diferenciado lo que es la lesión (tumor) y lo que no (cualquier otra cosa excepto el tumor). En este momento, las imágenes han sido pre-procesadas y registradas y puede aplicarse el algoritmo K Means, generalmente se hace de la siguiente forma:

a) Se crean vectores, para cada vector:

- Las componentes serán los niveles de gris de las modalidades PET y CT .
- Cada pixel dentro del corte CT y su equivalente pixel en PET forman un vector.
- Entonces, el número total de píxeles es  $X \times Y \times Z$ .
- X y Y representan la dimensión del corte y Z el número de cortes.

b) Se crean n vectores, para cada uno de estos vectores:

- Las componentes se encuentran dentro del rango de la data anterior.
- Es uno de los centroides iniciales.
- Con estos centroides se halla la distancia euclidiana respecto a los vectores obtenidos anteriormente.
- Los vectores anteriores (del paso a)) son ordenados con los centroides (vectores del paso b)) con los que tengan la menor distancia euclidiana.
- Luego de que todos los vectores hayan sido ordenados en los n centroides, se actualizan dichos centroides al obtener el promedio de todos los vectores en cada centroide. Este resultado será el nuevo valor de cada centroide.
- Los dos últimos procedimientos se realizan hasta llegar a un punto de convergencia.

### 3.1.5 Cálculo de los valores de SUV a partir de las imágenes DICOM PET

En esta sección, se describe cómo se calculan los valores de SUV con el programa de Matlab, a partir de las imágenes DICOM PET, crudas, obtenidas directamente del PACS.

El programa desarrollado en Matlab, que fue utilizado para realizar este cálculo fue el programa `ProcesaPETCT_1.m`, que aparece descrito en el Anexo A).

La secuencia de pasos seguidos fue la siguiente:

a) El peso del paciente, es una información que está cargada en la base de datos perteneciente a la imagen obtenida del PACS, cuando al paciente se le realiza el estudio, esta información se introduce en el software del equipo PET/CT. Con el comando `PW = info.PatientWeight` se le dice al programa que lea la información específica del peso del paciente.

b) La actividad inyectada, también es una información que está cargada en la base de datos perteneciente a la imagen obtenida del PACS; con el comando siguiente, se le dice al programa que lea la información específica de la actividad inyectada al paciente:

```
ACO =  
info.RadiopharmaceuticalInformationSequence.Item_1.RadiounclideTotalDose/1000000
```

c) Se obtiene factor de decaimiento para compensar la intensidad de la imagen por decaimiento radiactivo, y se realiza la reconstrucción tomográfica con las siguientes instrucciones:

```
a = info.DecayFactor;  
rs = info.RescaleSlope;  
ri = info.RescaleIntercept;
```

d) Se renormalizan los cortes por reconstrucción de la imagen tomográfica de PET:

```
data(:, :) = rs*double(I(:, :)) + ri*double(uno)
```

e) Finalmente, se calcula el mapa de SUV, mediante:

```
dataPET(:, :, indice) = PW*a*data(:, :)/(1000*ACO)
```

Este programa, `ProcesaPETCT_1.m` además calcula el valor promedio del SUV obtenido y la desviación estándar de este SUV, través de los algoritmos:

```
SUVm = mean(SUVF)
SUVstd = std(SUVF)
```

Este programa, además segmenta la imagen utilizando el algoritmo K-Means que se aplica 2 veces seguidas para filtrar el espacio de imagen. El algoritmo aparece descrito en el Anexo A).

El programa `ProcesaPETCT_1.m` guarda un archivo llamado DATA, el cual es la entrada del programa `EXPPET_CT`.

El programa `EXPPET_CT`, calcula los bordes que hay entre la lesión tumoral y el tejido circundante a través del método de las esferas de muestreo, descrito en la sección 3.1.5 y establece la lista de puntos que pertenecen a la superficie de la lesión. Este programa guarda los resultados en un archivo llamado DATAS SROI que será la entrada del programa `CalculaDf`, que permite calcular la dimensión fractal  $d_f$ .

## 3.2 Cálculo de los valores de exponente de rugosidad local

$\alpha_{loc}$

El programa que permite calcular el exponente de rugosidad local es el programa `LeeWS23C2.m.`, desarrollado en el Anexo D). El programa `CalculaWSPETCT.m`, aparece completo en el Anexo C).

Luego de aplicar el programa `EXPPET_CT`, se aplica el programa `CalculaWSPETCT.m`, en el que se definen las variables necesarias para calcular el exponente de rugosidad local, entre ellas *área*  $s$ ,  $\Sigma$  y  $\Omega$ , como se describe en la sección 2.9.6.1. De modo que:

$W2 = \sigma^2$ ; recordando que  $\sigma$  ( $\Sigma$ ), representa a la interfaz del tumor.

$\sigma = \text{std}(RR, 1)$ ; donde  $\text{std}$  es la desviación estándar.

$RR(s) = r(s)$ ; donde  $r(s)$  representa a  $r_i$  que es la distancia del  $i$ -ésimo punto de la interfaz al centro de masa del tumor, ver ecuación (2.33).

$\text{mean}R = \text{mean}(RR)$ ; es la medida del promedio local, tomando todos los subconjuntos de la interfaz de tamaño  $s$ , ver ecuación (2.34).



$Area = Omega * (mean^2)$ ; donde Omega es el ángulo sólido ilustrado en la figura 28.

El programa CalculaWSPETCT.m guarda los datos calculados en un archivo llamado **Data2Ws** que será la entrada del programa LeeWS23C2.m.

En el programa LeeWS23C2.m:

- a) Se calcula el *logaritmo de W* con el comando:

$$LW(i) = \log(LWD(i) . W2)$$

- b) Se calcula el *logaritmo de s* con el comando:

$$Ls(i) = \log(LWD(i) . s)$$

- c) Se grafica  $\log(W)$  vs  $\log(s)$  así:

$$figure, plot(lw, ls)$$

Graficar  $lw = \log(W)$  vs  $ls = \log(s)$  es equivalente a graficar  $W$  vs  $s$  en escala log-log

- a) Se aplica la función  $p = polyfit(lw, ls, 1)$  que calcula la relación polinómica que existe entre las variables  $ls$  y  $lw$ . El número 1 en el paréntesis es la manera de decirle al programa que calcule un polinomio de grado 1.
- Se aplica el comando  $r = corrcoef(lw, ls)$  que correlaciona las variables  $ls$  y  $lw$ , es decir, calcula la pendiente de la recta obtenida en el paso anterior. Esta recta obtenida corresponde al comportamiento de la gráfica  $W$  vs  $s$  de la figura 29, para valores pequeños de  $s$ , por lo tanto calculando la pendiente de esta recta, se obtiene el valor del exponente de rugosidad local  $\alpha_{loc}$ .

### **3.3 Cálculo de la Dimensión Fractal $d_f$ de la interfaz del tumor.**

Para tener una determinación exacta de  $\alpha_{loc}$ , el cálculo de la ecuación (2.34) requiere que se cumplan los criterios siguientes:

a) Considerar el efecto de la discretización de la muestra de la interfaz del tumor, en la evaluación de la ecuación (2.34).

b) La matriz imagen es de naturaleza discreta y eso impone un límite para el cálculo de  $W(s)$ .

c) Tener en cuenta que los radios de las esferas de muestreo deben ser seleccionados apropiadamente para evitar artefactos producidos debido a la discretización de la matriz imagen.

d) El tamaño de los vóxeles dá la escala mínima para el muestreo de la imagen.

e) El radio mínimo de la esfera de muestreo se elige como el radio que es igual al volumen del vóxel, es decir:

$$R_{min} = \left(\frac{3}{4\pi}V\right)^{1/3} \quad (3.1)$$

$V$  es el volumen del vóxel en la matriz imagen.

f) Una forma de superar el efecto de la discretización de la matriz imagen es eliminar la contribución del radio de la primera esfera de muestreo del cálculo de la ecuación (3.1)

Este procedimiento debe hacerse consistentemente para todos los cálculos presentados en este trabajo.

f) Considerar el efecto del tamaño de los datos en el cálculo  $\alpha_{loc}$ .

- Las imágenes pequeñas exhiben en la interfaces, una mayor incertidumbre en la evaluación de los promedios de la ecuación (3.1).
- Para determinar un tamaño crítico, el método se aplica sobre:
  - Interfaces simuladas usando esferas de diferentes diámetros como volumen tumoral y como una consecuencia, números diferentes del conjunto de puntos.
  - Sólo se calcula el ancho de la interfaz en el máximo  $W(4\pi)$ , es decir, el **Valor de Saturación** de la ecuación (3.1).
- En principio,  $W(4\pi)$ , debe tener un valor independiente del tamaño de la interfaz.

- El ancho de la interfaz depende sólo de la discretización de la matriz imagen y las desviaciones de los valores respecto al valor asintótico para un número ( $N$ ) grande de puntos
- Por lo tanto, el ancho de la interfaz corresponde a una situación de estadísticas baja y en consecuencia de mucha incertidumbre en el cálculo de esta cantidad.

g) La desviación de la forma de la interfaz del tumor respecto a la forma esférica, podría causar grandes variaciones en  $W(\Sigma)$  y consecuentemente en la evaluación de  $\alpha_{loc}$ .

Para estimar estas variaciones,  $W(4I)$  se calcula para la interfaces del tumor simuladas de forma elipsoide

Cada interfaz se supone como una distribución de masa, a la cual se le asocia un tensor de inercia y se le calculan sus valores propios.

La desviación de una forma esférica se puede estimar con base a la ecuación (3.2)

$$\alpha = \left( \frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2} \right) \quad (3.2)$$

donde  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  son los valores propios asociados al tensor de inercia [Torres, 2012].

h) La selección de los datos de las imágenes para la valoración del  $\alpha_{loc}$  implica:

- Muestrear solamente esferas cuyos radios estén por encima del límite de la escala mínima (que depende de las condiciones de la adquisición de las imágenes). [Torres, 2012]
- Considerar solamente interfaces de tumores - anfitrión que tengan un número de puntos por encima de 1000. [Torres, 2012]
- Restringir el cálculo a la interfaz del tumor relativamente esféricos cuya anisotropía esté por debajo de 0.8. [Torres, 2012]
- Calcular el exponente de  $\alpha_{loc}$ , que es obtenido mediante el análisis por la regresión lineal usando la ecuación (2.34), considerando solamente los resultados cuyo coeficiente de correlación al cuadrado,  $R^2$ , sea mayor o igual a 0.99, esto es  $R^2 > 0.99$  [Torres, 2012]

Con los datos seleccionados se aplicó el siguiente procedimiento:

- i) Se segmentó la imagen, utilizando el método K-Means y se calculan los valores SUV promedio ( $\langle \text{SUV} \rangle$ ), SUV máximo ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) y desviación estándar del SUV ( $\delta \text{SUV}$ ) con el programa ProcesPETCT.1.
- ii) Se aplicó el programa EXPPET\_CT.m para adquirir los datos segmentados, calcular los bordes de la lesión, contruir los datos para generar la superficie y calcular el número de puntos pertenecientes a la superficie de la lesión.
- iii) Con el programa LeeWS23C2.m se calcula  $\alpha_{loc}$  y su  $R^2$  correspondiente, entendiendo a  $R^2$  como:

$$R^2 = (\text{coeficiente de correlación})^2 \quad (2.40)$$

El *coeficiente de correlación* es un número que establece la relación de covarianza entre las variables consideradas, es una medida de cuán cercanas están la una de la otra, en este caso, para las variables correspondientes a los datos de la superficie. El programa Lee LeeWS23C2.m está en el anexo D).

- iv) Se aplica el programa CalculaDf para calcular el valor  $d_f$  y su correspondiente  $R^2$ , dado por (2.40).

Cada uno de los programas utilizados, está descrito en la sección de Anexos, en el orden presentado acá.

El programa desarrollado en Matlab, que fue utilizado para realizar este cálculo fue el programa CalculaDf.m, que está desarrollado en el Anexo E).

Este programa, toma los datos del archivo **DATAS SROI** generado por el programa EXPPET\_CT.

En esencia, el programa CalculaDf, lee los puntos que están en la superficie segmentada (dados por el programa EXPPET\_CT) procede a calcular la dimensión fractal de la siguiente forma:

- b) Primero se cargan los datos de la superficie segmentada analizada previamente:

```
load DATAS SROI
```

- c) Se definen las variables necesarias para, más adelante poder calcular  $\log(N(\epsilon))$  y  $\log(\epsilon)$ , así:

```
maximo = max([M N P])
NN = round(log(maximo)/log(2))
MM = 2^NN
suma = zeros(1,MM)
```

Se establecen condiciones para estas variables, puede ser consultado el Anexo E), para ver las condiciones impuestas a la filas y columnas de la matriz que define al SROI obtenido.

- d) Se define  $\log(N(\epsilon))$  como:

```
LN = log(suma)
```

- e) Se define  $\log(\epsilon)$  como:

```
LE = log(e)
```

Con  $e = 1:s$  donde  $s = 1:MM$  ( $s$  está definido al inicio del segundo “loop” que aparece en el código del programa).

- f) Se le dice al programa que grafique LN vs LE, así:

```
figure, plot(LE, LN, 'bd');
```

donde *bd* permite establecer la tendencia lineal del conjunto de datos.

- g) Se aplica la función  $p = \text{polyfit}(LE, LN, 1)$  que calcula la relación polinómica que existe entre las variables LN y LE. Lo esperado es que esta relación sea un polinomio de grado 1.
- h) Se aplica el comando  $r = \text{corrcoef}(LE, LN)$  que correlaciona las variables LN y LE, es decir, calcula la pendiente de la recta obtenida en el paso anterior y se obtiene la relación dada por la ecuación (2.36).

## CAPÍTULO 4

# RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En total se recopilaron 100 casos clínicos, de los cuales 69 resultaron ser útiles para este trabajo, debido al tamaño de la lesión, su definición y número de puntos de su superficie. Los parámetros utilizados para descartar a una muestra, están descritos en el punto h) de la sección 3.5.1

De los 69 casos, 20 corresponden a lesiones tumorales en pulmón. En el cálculo de dimensión fractal, 2 de esos 20 casos no arrojaron resultado alguno, debido al valor obtenido para  $W(\Sigma)$ , se descartaron estos 2 casos para el análisis que se presenta más adelante en este capítulo.

11 casos corresponden a lesiones tumorales en hígado, de los cuales 2 de ellos no arrojaron resultado en el cálculo de  $d_f$  debido a sus valores de  $W(\Sigma)$ .

3 casos corresponden a lesión tumoral en mama, 3 a a lesión en bazo, 2 a a lesión en colon transversa y cada uno de los 5 casos restantes corresponde a una lesión en: estómago, axila derecha, maxilar superior, retroperitoneo y abdomen. Cada órgano se considera en este trabajo como un renglón a analizar y por tener estos renglones poco número de puntos, es decir, pocos casos clínicos, no se tomaron en cuenta para el análisis del presente trabajo.

Por lo tanto, los resultados que se muestran a continuación, corresponden al análisis hecho para el grupo de datos de lesión en hígado y en pulmón. Para cada grupo de datos correspondiente a un tipo de lesión (en hígado o pulmón en este caso), se siguió el siguiente procedimiento descrito desde i) hasta iv) en la sección 3.1.5.

En la sección 4.1 se presentan los resultados obtenidos para los datos correspondientes a lesión tumoral en hígado y en la sección 4.2, están los mismos análisis pero, para los casos seleccionados de lesión tumoral en pulmón. En la sección 4.3, se presenta la relación entre el SUV máximo calculado y el SUV obtenido de los informes clínicos para cada caso del grupo 1 y 2.

Para los dos grupos de datos, se hicieron todos los cálculos que aparecen a continuación, sin embargo, se desecharon aquellos casos que tenían su valor de  $R^2$  correspondiente a  $\alpha_{loc}$ , menor a 0,96 debido a que un valor de  $R^2 < 0,9$  representa un

resultado poco confiable. Por esta razón, el grupo de datos de lesión en hígado está conformado por 9 casos y el grupo correspondiente a lesión en pulmón, contiene 14 casos.

#### 4.1 Grupo 1: Lesiones Tumorales en Hígado.

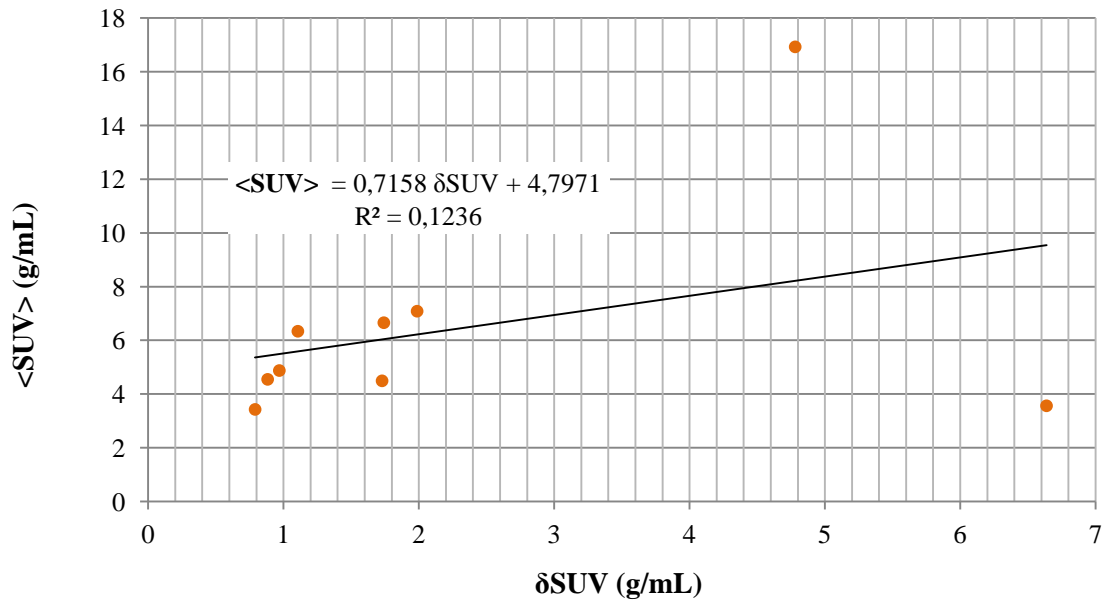


Figura 4.1: Relación entre  $\langle\text{SUV}\rangle$  y  $\delta\text{SUV}$

No hay una relación lineal entre  $\langle\text{SUV}\rangle$  y  $\delta\text{SUV}$  como es de esperarse.

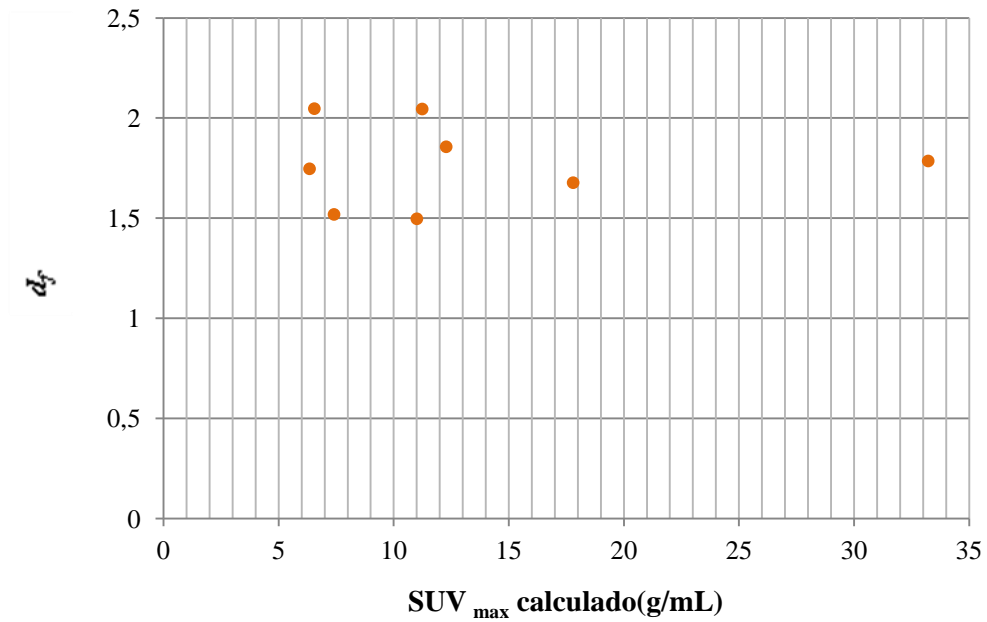


Figura 4.2 a): Relación entre los valores de  $d_f$  y  $SUV_{max}$ .

La relación entre  $d_f$  y  $SUV_{max}$  calculado tiene un comportamiento similar a la relación entre  $\alpha_{loc}$  y  $SUV_{max}$  calculado.

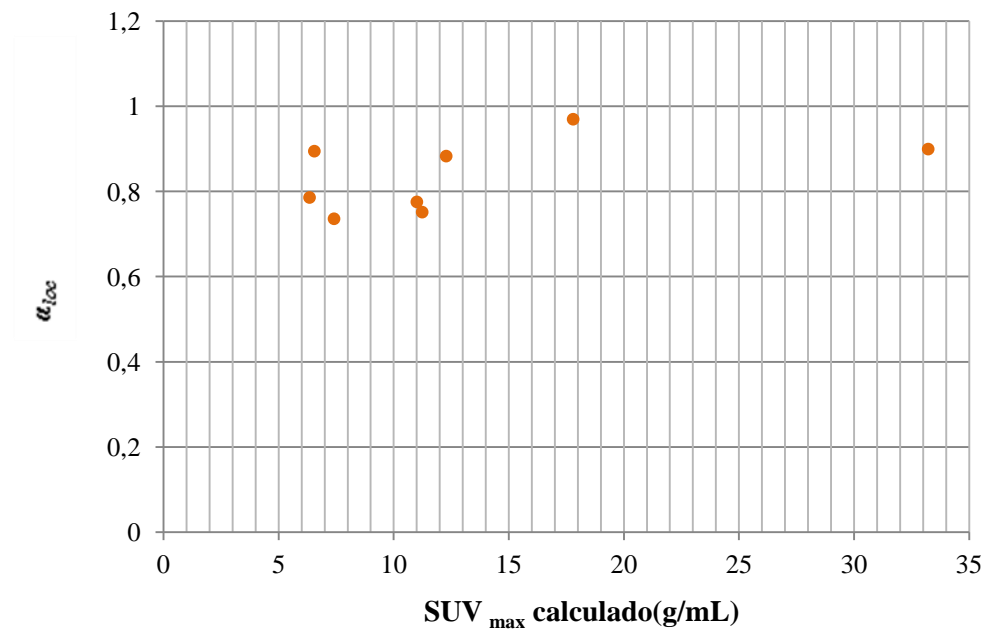


Figura 4.2 b): Relación entre  $\alpha_{loc}$  y del  $SUV_{max}$  calculado.



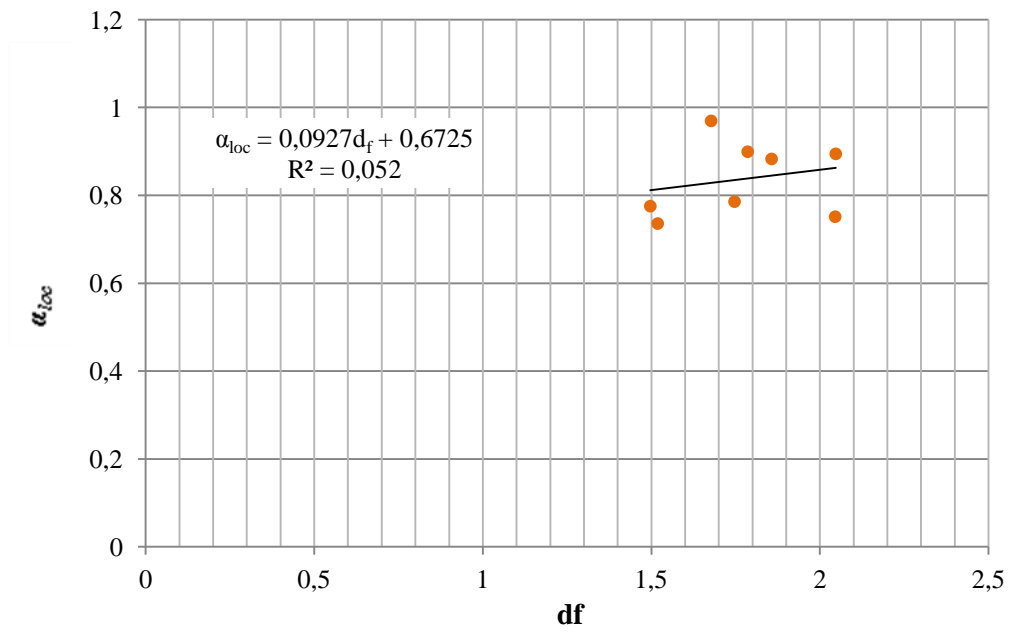


Figura 4.3 a): Valores obtenidos  $\alpha_{loc}$  vs  $d_f$

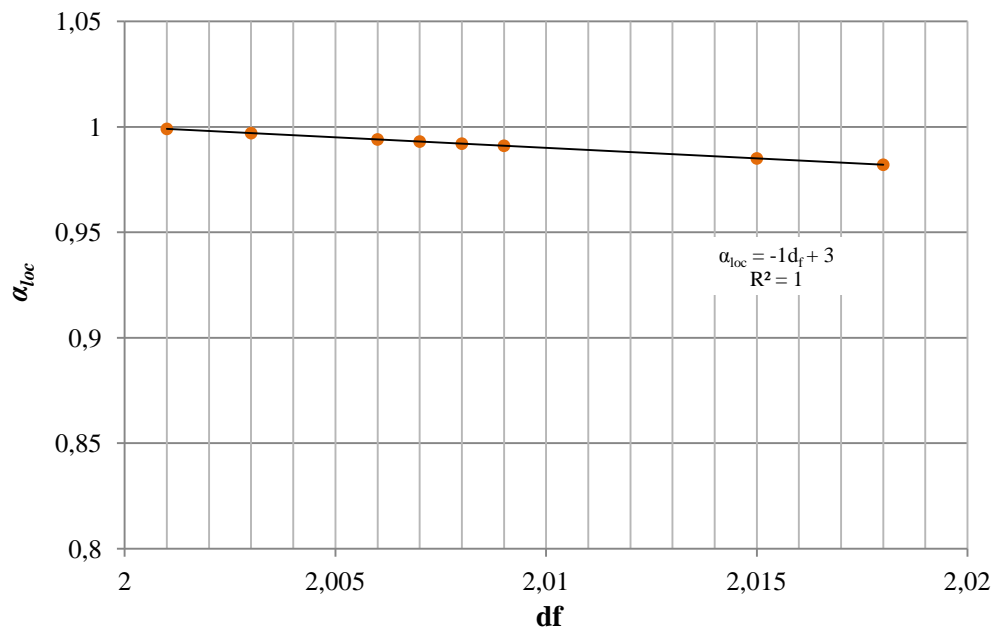


Figura 4.3 b): Valores esperados  $\alpha_{loc}$  vs  $d_f$

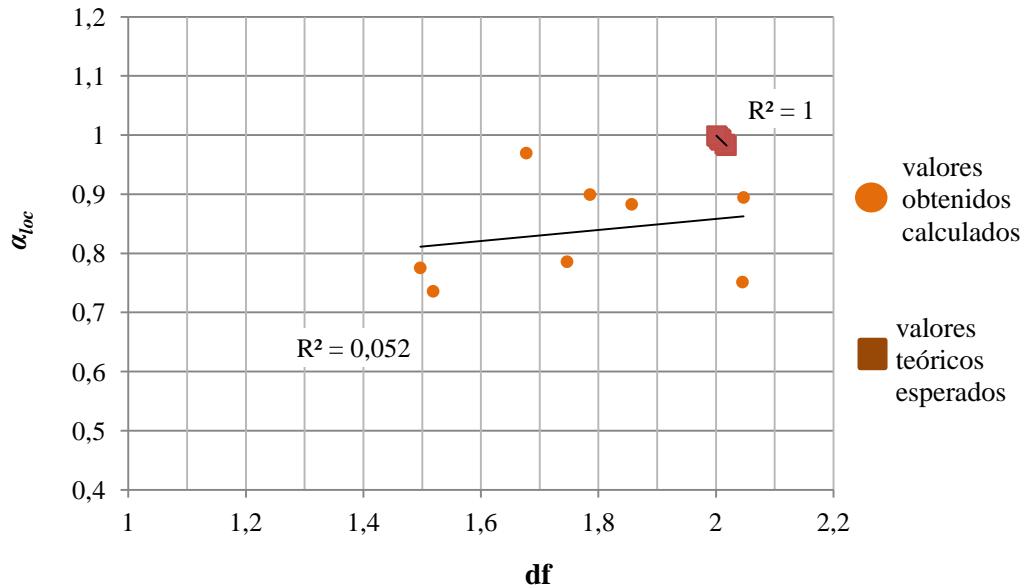


Figura 4.3 c): Valores obtenidos calculados y valores teóricos esperados de  $\alpha_{loc}$  vs  $d_f$

Con los resultados calculados de  $\alpha_{loc}$  y  $d_f$  no se obtuvo la relación lineal esperada, dada por la ecuación (2.37).

En la figura 4.3 b) se presenta el comportamiento esperado teóricamente de los datos. También se presenta el comportamiento teórico entre  $\alpha_{loc}$  y  $(3-d_f)$ , en gráfico 4.4 como método de validación de los resultados y para comparar los resultados, se presentan los valores calculados y los esperados teóricamente de  $\alpha_{loc}$  vs  $d_f$  en la gráfica 4.3 c).

El hecho de que no se obtuvieran los comportamientos esperados puede deberse a la indefinición que hay en los resultados debido a que la cantidad de datos no es suficiente para realizar una buena estadística.

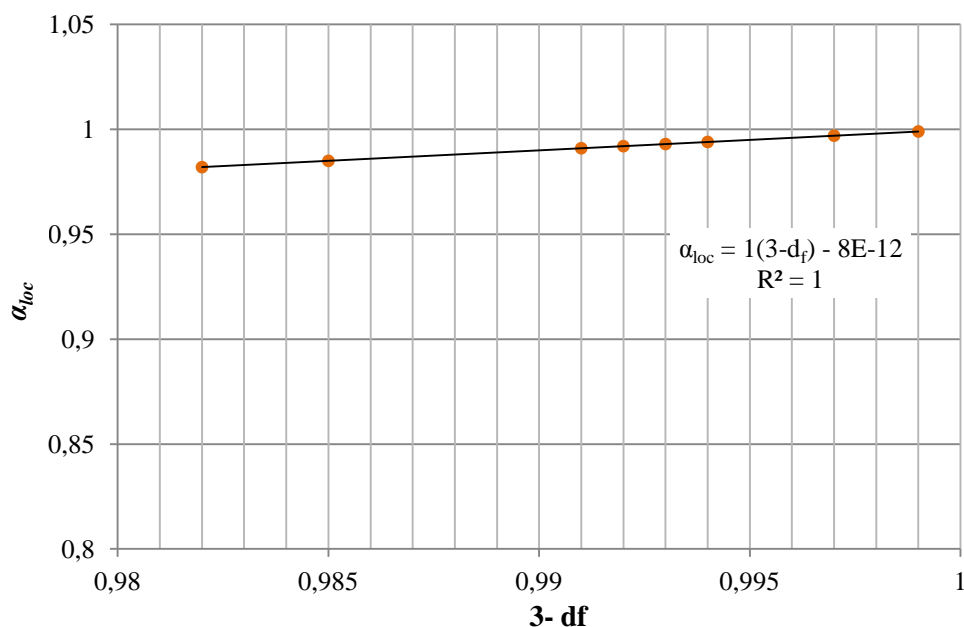


Figura 4.4: Gráfica teórica  $\alpha_{iloc}$  vs  $(3-d_f)$

SUV informe (g/mL)	<SUV> (g/mL)	$\delta$ SUV (g/mL)	SUV <sub>max</sub> calculado (g/mL)	$\alpha_{iloc}$	$d_f$
18,6	6,6593	1,7412	17,7948	0,9695	1,6772
7,7	7,0872	1,9871	6,5512	0,8945	2,047
11,7	4,8781	0,9692	11,2368	0,7514	2,0452
13,4	6,3407	1,106	12,2789	0,8829	1,8566
6,5	3,5661	6,6373	6,3421	0,7858	1,7466
8,5	4,5502	0,8829	7,4063	0,7358	1,5187
13,6	4,4951	1,7282	11,0044	0,7754	1,4968
34,3	16,9283	4,7804	33,221	0,8994	1,7856

Tabla 4.1: Valores del SUV máximo calculado, el promedio del SUV calculado, la desviación estándar de este SUV calculado, el valor de Dimensión Fractal  $d_f$  y Exponente de Rugosidad Local  $\alpha_{iloc}$  calculados para cada uno de los 8 casos clínicos mostrados en esta tabla.

## 4.2 grupo 2: Lesiones Tumorales en Pulmón.

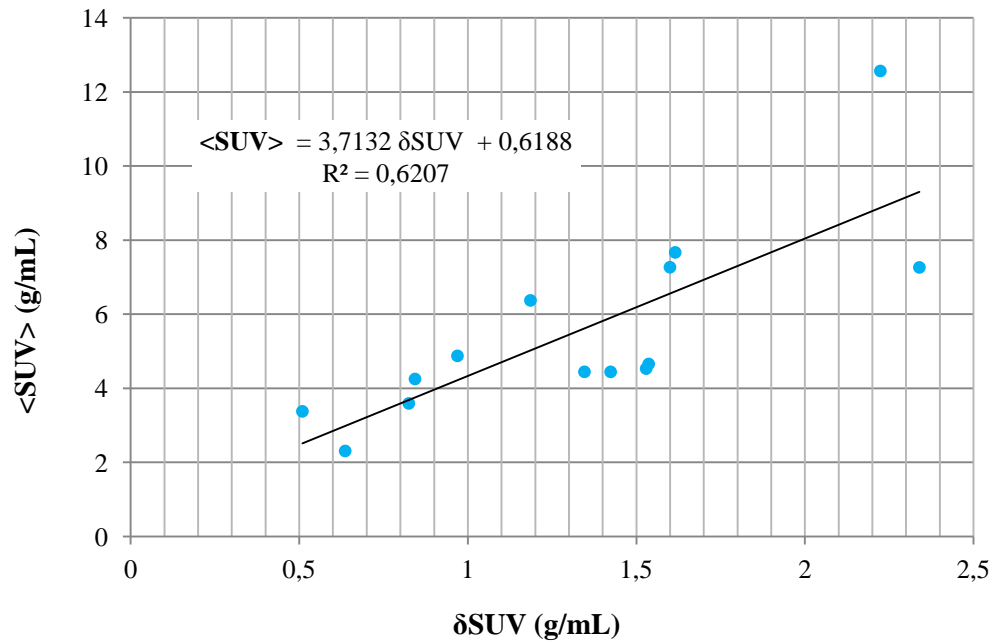


Figura 4.5: Relación entre  $\langle \text{SUV} \rangle$  y  $\delta\text{SUV}$

No hay una relación lineal entre  $\langle \text{SUV} \rangle$  y  $\delta\text{SUV}$  como es de esperarse.

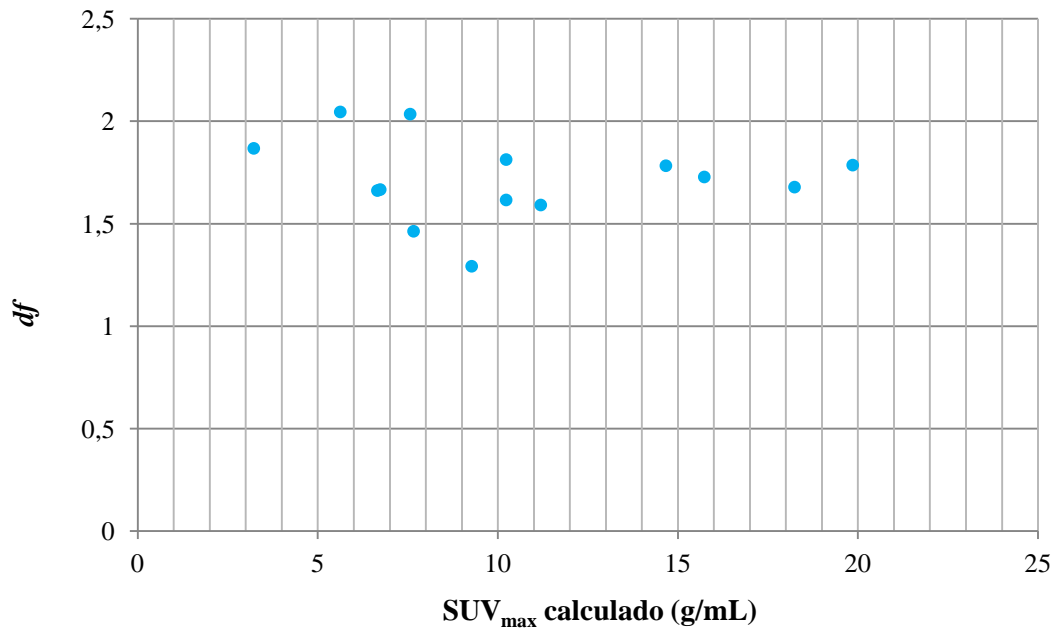


Figura 4.6 a): Relación entre los valores de  $d_f$  y  $SUV_{max}$

La relación entre  $d_f$  y  $SUV_{max}$  calculado tiene un comportamiento similar a la relación entre  $\alpha_{loc}$  y  $SUV_{max}$  calculado.

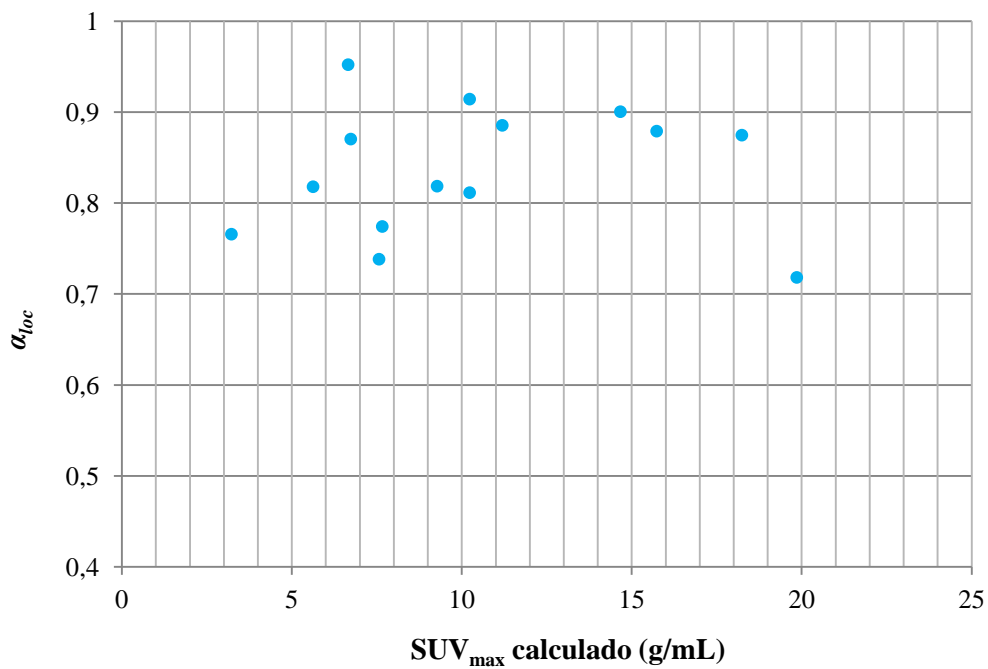


Figura 4.6 b): Relación entre  $\alpha_{loc}$  y el  $SUV_{max}$  calculado.

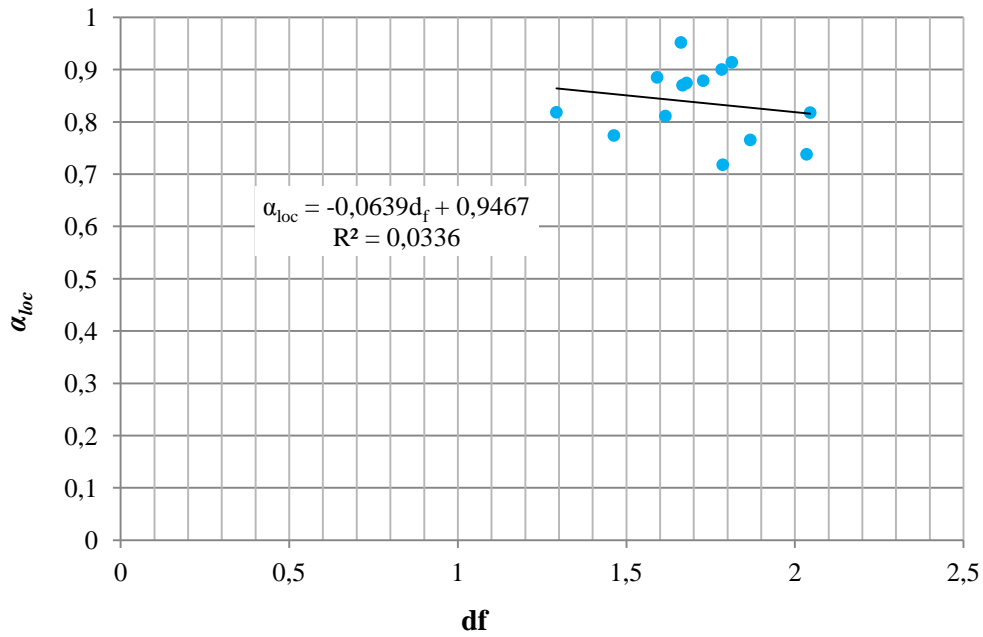


Figura 4.7 a): valores obtenidos  $\alpha_{loc}$  vs  $d_f$

Con los resultados calculados de  $\alpha_{loc}$  y  $d_f$  no se obtuvo la relación lineal esperada, dada por la ecuación (2.37)

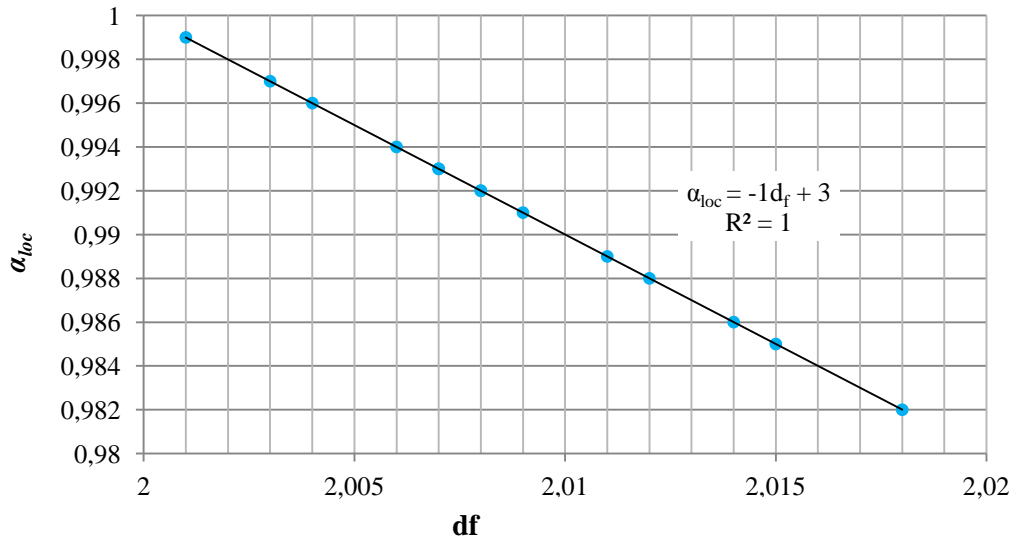


Figura 4.7 b): Valores esperados  $\alpha_{loc}$  vs  $d_f$

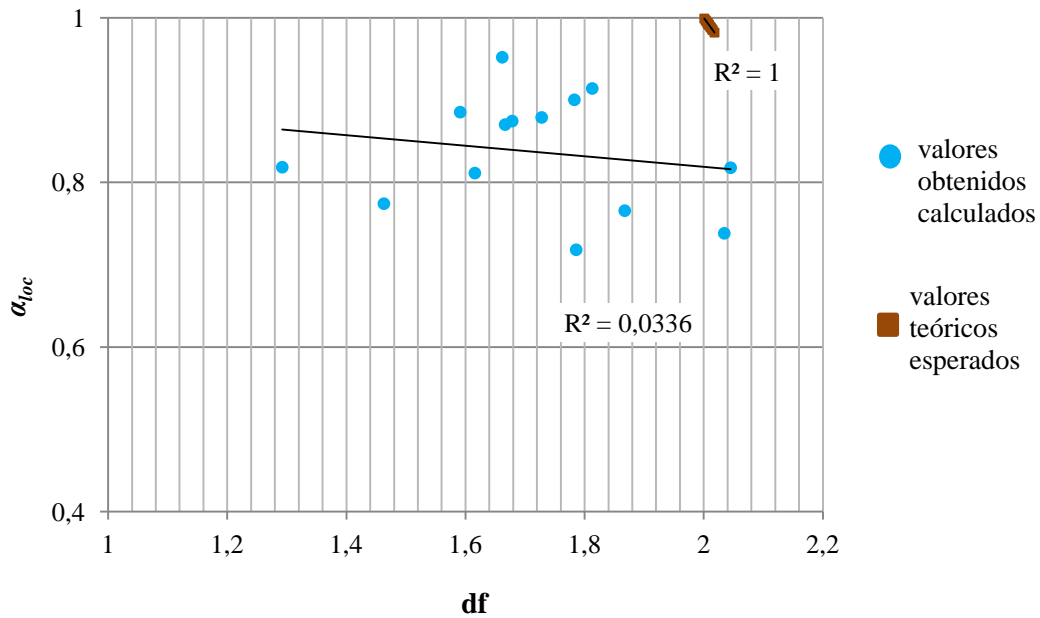


Figura 4.7 c): Valores obtenidos calculados y valores teóricos esperados de  $\alpha_{loc}$  vs  $df$

En la figura 4.7 b) se presenta el comportamiento esperado teóricamente de los datos. También se presenta el comportamiento teórico entre  $\alpha_{loc}$  y  $(3-d_f)$ , en gráfico 4.8 como método de validación de los resultados y para comparar los resultados, se presentan los valores calculados y los esperados teóricamente de  $\alpha_{loc}$  vs  $df$  en la gráfica 4.7 c).

El hecho de que no se obtuvieran los comportamientos esperados puede deberse a la indefinición que hay en los resultados debido a que la cantidad de datos no es suficiente para realizar una buena estadística.

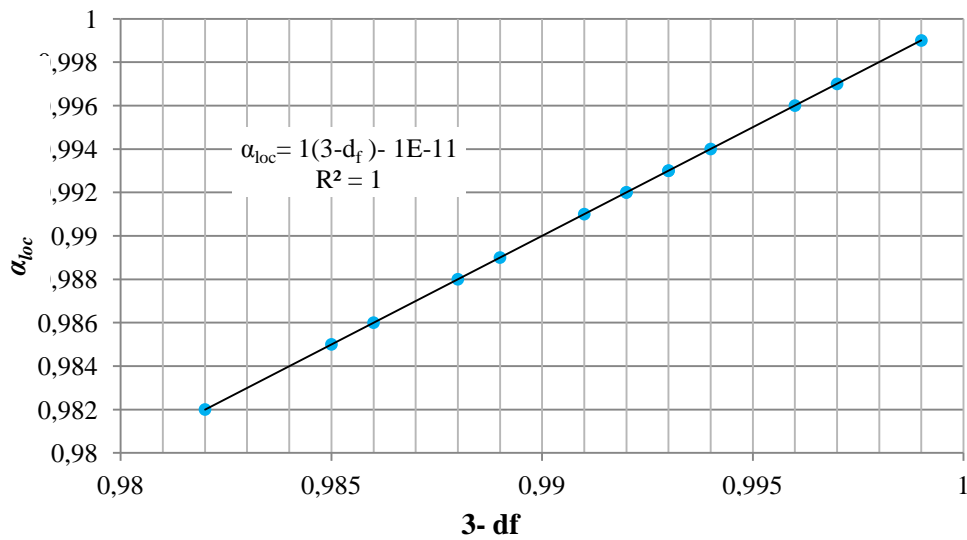


Figura 4.8: Gráfica teórica  $\alpha_{loc}$  vs  $(3- d_f)$

SUV informe (g/mL)	<SUV> (g/mL)	$\delta$ SUV (g/mL)	SUV <sub>max</sub> calculado (g/mL)	$\alpha_{loc}$	$d_f$
8,2	7,2711	1,5996	7,6592	0,7741	1,463
8,1	4,2539	0,8433	7,5641	0,7381	2,0345
5	4,8781	0,9692	5,623	0,8178	2,0452
4,7	2,3108	0,6361	3,221	0,7656	1,8674
16,5	7,2662	2,3395	15,7323	0,8789	1,7279
7,1	3,3804	0,5092	6,6546	0,952	1,6617
7,4	3,5954	0,8249	6,7323	0,8702	1,6665
18,6	6,3754	1,1857	18,2387	0,8745	1,6784
12,6	4,5343	1,5289	11,1904	0,8853	1,5911
15,6	7,6714	1,6151	14,6662	0,9003	1,7828
12,3	4,4467	1,4236	10,2295	0,9141	1,8128
12,6	4,4475	1,346	10,2295	0,8113	1,6157
21,8	12,5688	2,2237	19,8544	0,7181	1,7858
10,3	4,6592	1,5365	9,2723	0,8184	1,2923

Tabla 4.2: Valores del SUV máximo calculado, el promedio del SUV calculado, la desviación estándar de este SUV calculado, el valor de dimensión fractal  $d_f$  y exponente de rugosidad local  $\alpha_{loc}$  calculados para cada uno de los 14 casos clínicos mostrados en esta tabla.



Para ambos grupos se observa que:

- a)  $d$  es el valor de la dimensión del espacio euclídeo en donde se encuentra la lesión tumoral real, es decir, teóricamente  $d=3$ , con los resultados calculados de  $\alpha_{loc}$  y  $d_f$ , se espera obtener un valor de  $d$  menor y cercano a 3. Los valores obtenidos de  $\alpha_{loc}$ ,  $d_f$  y  $d = \alpha_{loc} + d_f$  están en la tabla 4.8 para lesiones en hígado (ver Anexo F.2) y en la tabla 4.11 para lesiones en pulmón (ver Anexo F.3); se observa en estas tablas que para todos los casos se obtuvo para  $d$  un valor menor que 3, este comportamiento coincide con el esperado; sin embargo, los valores obtenidos para  $d$  no son tan cercanos a 3 como lo indica la teoría (ver sección 2.9.6.2), esto puede deberse a limitaciones de escala en las imágenes PET.
- b) Los valores obtenidos de  $R^2$  correspondientes a  $\alpha_{loc}$  tienen (todos los de la tabla 4.12, Anexo F.4 y la mayoría de los valores de la tabla 4.13, Anexo F.4, para el grupo 2), tres cifras significativas iguales a 9, es decir 0,9991, por ejemplo; lo que indica que los valores obtenidos de  $\alpha_{loc}$  son confiables, al igual que el programa desarrollado LeeWS23C2.m, con el que se calcularon estos valores de  $\alpha_{loc}$ .
- c) Los valores obtenidos de  $R^2$  correspondientes a  $d_f$  (tabla 4.12 y 4.13), tienen todos a lo sumo, una cifra significativa igual a 9, es decir 0,9680 ó 0,9714, por ejemplo; es decir, estos valores de  $R^2$  no están tan cercanos al valor 1 como sí lo están los  $R^2$  correspondientes a  $\alpha_{loc}$ . Todo esto, permite concluir que los resultados calculados de  $d_f$ , son confiables, pero no tanto como los obtenidos de  $\alpha_{loc}$  esto puede deberse a que son muy pocos datos los que se han manejado y la estadística no es buena.

### 4.3 Resultados para el total de datos

SUV <sub>max</sub> calculado (g/mL)	SUV informe (g/mL)
17,7948	18,6
6,5512	7,7
11,2368	11,7
12,2789	13,4
6,3421	6,5
7,4063	8,5
11,0044	13,6
33,221	34,3
7,6592	8,2
7,5641	8,1
5,623	5
3,221	4,7
15,7323	16,5
6,6546	7,1
6,7323	7,4
18,2387	18,6
11,1904	12,6
14,6662	15,6
10,2295	12,3
10,2295	12,6
19,8544	21,8
9,2723	10,3

Tabla 4.3: Valor de SUV máximo calculado con el programa ProcesaPETCT.1 y valor de SUV obtenido de los informes clínicos.

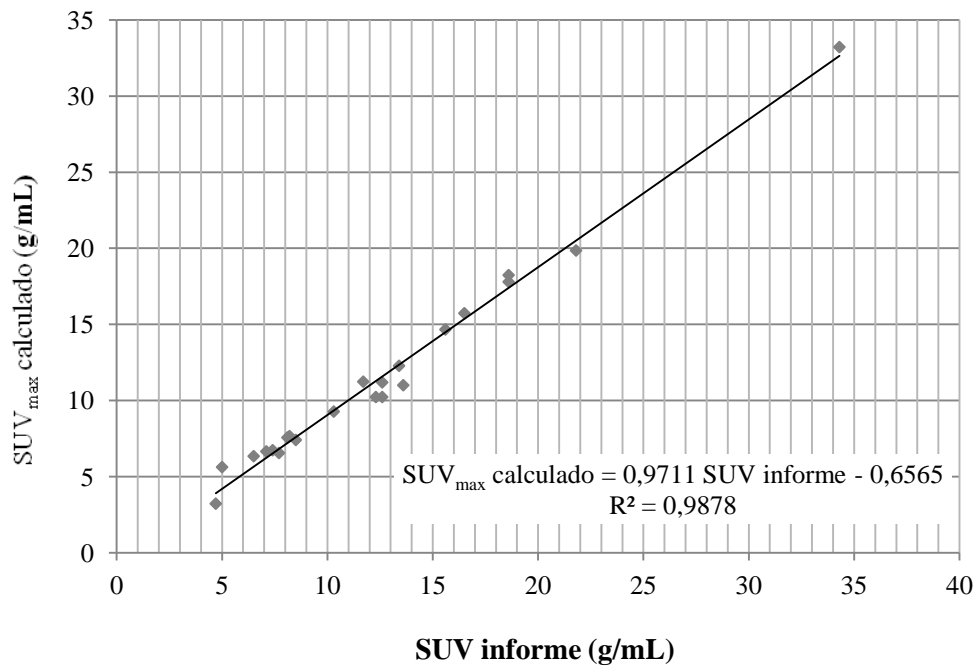


Figura 4.9: Relación entre los valores de SUV<sub>max</sub> calculado y los valores de SUV obtenido de los informes clínicos.

Se observa claramente que existe una relación lineal entre el SUV<sub>max</sub> calculado y el valor de SUV obtenido de los informes clínicos. De hecho, la pendiente de la recta en cada uno de los grupos es bastante cercana a 1, lo que indica que hay una correlación directa entre los datos, es decir, los valores calculados de SUV y los valores de SUV dados por el equipo PET/CT del Centro Diagnóstico Docente Las Mercedes, son bastante cercanos entre sí; lo que permite concluir que los programas desarrollados y utilizados en el presente trabajo de grado, para calcular el SUV de la lesión, son bastante confiables.

Para el total de datos, se tiene que:

- a) Se obtuvo que el valor de SUV calculado es bastante cercano al valor de SUV obtenido en los informes clínicos, esto valida el método y programa utilizados para calcular en SUV.
- b) No se obtuvo la relación lineal esperada entre  $\alpha_{loc}$  y  $d_f$ , debido a que la cantidad de datos no es suficiente para observar la tendencia del conjunto, tanto en el Grupo 1 como en el Grupo 2.
- d) Si bien, los valores obtenidos para  $d$ , son menores y cercanos a 3, no son lo suficientemente cercanos como lo indica la teoría (ver sección 2.9.6.2), es muy probable que esto se deba a limitaciones de escala en las imágenes PET.
- c) Se obtuvieron valores confiables de  $\alpha_{loc}$ , lo cual valida el programa desarrollado LeeWS23C2.m, con el que se utilizó para calcular estos valores.
- d) Los resultados obtenidos de  $d_f$ , son confiables, pero no tanto como los obtenidos de  $\alpha_{loc}$  esto puede deberse a que son muy pocos datos los que se han manejado y la estadística no es buena.

## CAPÍTULO 5

# CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1 Conclusiones

- Se logró satisfactoriamente la segmentación de imágenes PET/CT de las lesiones tumorales indicadas y la extracción de la interfaz tumoral para su análisis por escalamiento. Se estableció un proceso sistemático, ordenado y confiable que permite el cálculo del SUV de una lesión, de manera independiente al valor de SUV para la misma lesión, que arroja el software del equipo PETCT, en este caso del Centro Diagnóstico Docente Las Mercedes. Este proceso puede aplicarse a cualquier unidad de diagnóstico PET/CT, siempre que se cuente con las imágenes DICOM PET/CT de la unidad.
- Se logró crear una manera eficiente y confiable de verificar el valor de SUV dado por el software del equipo PET/CT de la unidad, en este caso del Centro Diagnóstico Docente Las Mercedes. Se comenzó con el proceso de cuantificación de las distribuciones del Valor Estandarizado de Captación (SUV) para las diferentes regiones tumorales segmentadas, como parámetro de medida de la actividad tumoral. Se estableció el estudio sistemático de parámetros de crecimiento tumoral que permite su simulación.
- No se obtuvo la relación lineal esperada entre  $\alpha_{loc}$  y  $d_f$ , debido a que la cantidad de datos no es suficiente para observar la tendencia del conjunto, esto indica que es necesario analizar más datos, un número mayor a 20 para un solo tipo de lesión. Los valores obtenidos para  $d$ , no son lo suficientemente cercanos a 3 como lo indica la teoría (ver sección 2.9.6.2), es muy probable que esto se deba a limitaciones de escala en las imágenes PET. Se obtuvieron valores confiables de  $\alpha_{loc}$ , lo cual valida el programa desarrollado LeeWS23C2.m.

- Es necesario contar con mayor cantidad de datos para establecer una tendencia confiable en la obtención de los valores de  $d_f$ .

## 5.2 Recomendaciones

- Aumentar el número de casos clínicos analizados. para cada tipo de lesión, se recomienda utilizar más de 20 casos clínicos, como mínimo 50 para establecer una estadística confiable, de modo que puedan calcularse valores para  $d_f$  y establecer con mayor estabilidad la relación entre  $\alpha_{loc}$  y  $d_f$ .
- La continuación del estudio y procesamiento de los casos clínicos con el proceso utilizado en este trabajo de grado, para:
  - Lograr establecer la cuantificación de SUV para las diferentes regiones tumorales segmentadas, cómo parámetro de medida de la actividad tumoral.
  - Generar correlaciones confiables entre los parámetros geométricos y funcionales de la lesión tumoral.

# FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

A. L. Barbási, H. E. Stanley. (1995). “Fractal Concepts in Surface Growth”. Cambridge University Press.

A. Brú, S. Albertos, J.M López, I. Brú. (2003). “The Universal Dynamics Of Tumor Growth”. *Biophysical Journal. Lett.* 85: 2948-2961.

A. Brú, S. Albertos, J. L. Subiza, J. L. García, I. Brú. (2003). “The Universal Dynamics of Tumor Growth”. *Biophysical Journal. Lett.* 85: 2948–2961.

A. Brú, J. M. Pastor, I. Fernand, S. Mell, I. Brú. (1998). “Super-Rough Dynamics of Tumor Growth”. *Biophysical Journal. Lett.* 81: 4008–4011.

A. Brú, J. Pastor, I. Fernaund, I. Brú, S. Melle, C. Berenguer. (1998). “Universal Scaling Of Tumor Growth”. *Physics Review. Lett.* 81:4008-4011.

A. Quintana, M. Martín, D. Pereira. (2007). “Proceedings Of III International Congress On Computational Bioengineering”.

D. Avraham, B. Havlin. (2000). “Diffusion and Reactions In Fractals And Disordered Systems”. Cambridge University Press, Cambridge, England.

D. L. Bailey, D. W. Townsend, P. E. Valk, M. N. Maisey. (2005). “Positron Emission Tomography: Basic Sciences”. Springer.

D. Dasdo, M. Block, E. Scholl, J. Hengstler. (2005). “Classification os the Growth Dynamics of Cell Populations in Vitro”. Leipzig University.

D. Russel, J. Hanson, E. Ott. (1980). “Fractal Dimension Characterization”. *Phys. Rev*”. *Lett.* 14:1175–1178.

E. Lin, A. Alavi. (2006). “Pet And Pet/Ct: A Clinical Guide”. Thieme.

E. Neri, D. Caramella, C. Bartolozzi. (2007). “Image Processing In Radiology: Current Applications”. Springer. Recomendaciones Capítulo 5: Conclusiones Y Recomendaciones. Sección 5.2.

- F. A. López D., R. Drucker C.. (2004). “La Radioquímica De La [18-F]-Fdg: La Primera Experiencia En México”. Universidad Nacional Autónoma De México.
- F. Torres. (2012). “Estudio In Vivo De La Dinámica De Crecimiento Tumoral Cerebral Mediante El Análisis De Escalamiento”. Universidad Simón Bolívar.
- G. B. Saha. (2004). “Basics Of Pet Imaging: Physics, Chemistry, And Regulations”. Springer.
- G. Dougherty. (2009). “Digital Image Processing For Medical Applications”. Cambridge.
- G. L. Zeng. (2010). “Medical Image Reconstruction: A Conceptual Tutorial”. Springer.
- H. Jadvar, J. A. Parker. (2005). “Clinical Pet And Pet/Ct” . Springer.
- I. Karidioula, D. De Freitas, F. Cachin. (2006). “Utilization of CT Images For The Quantification of FDG Uptake”. Physics Research. Lett. 569: 477–480.
- J. Feder. “Fractals”. (1988). Plenum Press.
- J. T. Bushberg, J. A. Seibert, E. M. Leidholdt Jr, J. M. Boone. (2002). “The Essential Physics Of Medical Imaging”. Lippincott Williams Wilkins.
- J. Turner. (2007). “Atoms, Radiation, And Radiation Protection”. Wiley.
- J. V. Hajnal, D. L. G. Hill, D. J. Hawkes. (2001). “Medical Image Registration”. Crc Press.
- M. Mandelbrot. (1982). “Fractal Geometry of Nature”. Freeman
- M. Martín, D. Pereira. (2006). “Fractal Properties and Critical Exponets in Tumor”. CIENCIA 16: 205-209.
- M. Vanderhoek, s. B. Perlman, R. Jeraj. 2013. “Impact of Different Standardized Uptake Value Measures on PET-Based Quantification of Treatment Response”. Journal of Nuclear Medicine Lett. 112: 113-132.
- O. Demirkaya, M. H. Asyali, P. K. Sahoo. (2008). “Image Processing With Matlab: Applications In Medicine And Biology”. Crc Press.



- O. Oleg, S. Pianykh. (2008). "Digital Imaging And Communication In Medicine (Dicom): A Practical Introduction And Survival Guide". Springer.
- P. Christian, A. Dijkstra, K. M. Waterstram-Rich.(2007). "Nuclear Medicine And Pet/Ct Technology And Techniques". Mosby
- R. A. Powsner, E. R. Powsner. (2006). "Essential Nuclear Medicine Physics". Blackwell Publishing.
- R. B. Workman, R. E. Coleman. (2006). "Pet/Ct: Essentials For Clinical Practice". Springer.
- R. Eisberg, R. Resnick (2005). "Física Cuántica: Átomos, Moléculas, Sólidos, Núcleos y Partículas". Limusa.
- R. L. Wahl, R. S. B. Beanlands. (2002). "Principles And Practice Of Pet And Pet/Ct". Lippincott Williams Wilkins.
- R. Sedivy. (1996). "Fractal Tumours: Their Real And Virtual Images". Woch.
- S. C. Bushong. (2005). "Manual De Radiologia Para Tecnicos: Física, Biología Y Proteccion Radiologica". Elsevier.
- S. E. Shackney. (1993). "Tumor Growth Cell Cycle Kinetics and Cancer Treatment". McGraw Hill.
- S. N. Ahmed. (2007). "Physics And Engineering Of Radiation Detection. Elsevier". Recomendaciones Capítulo 5: Conclusiones Y Recomendaciones, Sección 5.2.
- S. Yu. (2006). "Review Of 18f-Fdg Synthesis And Quality Control. Biomedical Imaging And Intervention Journal".
- T. M. Buzug. (2005). "Computed Tomography: From Photon Statistics To Modern Cone-Beam Ct". Springer.
- T. M. Cover, J. A. Thomas. (1991). "Elements Of Information Theory". Wiley.
- W. R. Hendee, E. R. Ritenour. (2002). "Medical Imaging Physics". Wiley.

# ANEXOS

## A Programa ProcesaPETCT\_1.m

**A.1 Tablas de Resultados Obtenidos con el Programa ProcesaPETCT\_1.m. Valor promedio  $\langle \text{SUV} \rangle$ , del SUV calculado y la desviación estándar  $\delta \text{SUV}$  de este SUV calculado.**

Grupo 1: Lesiones Tumorales en Hígado. Tabla 4.4.

$\langle \text{SUV} \rangle$ (g/mL)	$\delta \text{SUV}$ (g/mL)
6,6593	1,7412
7,0872	1,9871
4,8781	0,9692
6,3407	1,106
3,5661	6,6373
4,5502	0,8829
4,4951	1,7282
16,9283	4,7804

Grupo 2: Lesiones Tumorales en Pulmón. Tabla 4.5.

<SUV> (g/mL)	$\delta$ SUV (g/mL)
7,2711	1,5996
4,2539	0,8433
4,8781	0,9692
2,3108	0,6361
7,2662	2,3395
3,3804	0,5092
3,5954	0,8249
6,3754	1,1857
4,5343	1,5289
7,6714	1,6151
4,4467	1,4236
4,4475	1,346
12,5688	2,2237
4,6592	1,5365

## A.2 Código Fuente del Programa ProcesaPETCT\_1.m

```
clear
close all
iptsetpref('ImshowAxesVisible','off')

% Adquisición de las imágenes CT

folder = uigetdir('Usuario\Escritorio\DropboxE\Tesis Angelina
Fantasia\Datos Calculados\', 'Indique el directorio para las
imágenes CT');
cd(folder)
d = dir;
[Nc Mc] = size(d);
for k=3:Nc
    info = dicominfo(d(k).name);
    Lista(k-2) = info.InstanceNumber;
end
I = dicomread(d(Nc).name);
[m n p] = size(I);
uno1 = ones(m,n);
minLista = min(Lista);
maxLista = max(Lista);
clear Lista
for k=3:Nc
    info = dicominfo(d(k).name);
    I = dicomread(info);
    indice = info.InstanceNumber - minLista + 1;
    X0 = info.ImagePositionPatient(1);
    Y0 = info.ImagePositionPatient(2);
    Z0(indice) = info.ImagePositionPatient(3);
    rs = info.RescaleSlope;
    ri = info.RescaleIntercept;
    data1(:, :) = rs*double(I(:, :)) + ri*double(uno1);
    dataCT(:, :, indice) = data1(:, :);
end
dx = info.PixelSpacing(1);
dy = info.PixelSpacing(2);
dz = abs(Z0(2) - Z0(1));

% Adquisición de las imágenes PET (Las cuales son directamente
colocadas en
% la escala de SUV = Voxel Activity (kBq/ml) * Patient Weight (Kg) /
% Injected Activity (MBq)

folder = uigetdir('Usuario\Escritorio\DropboxE\Tesis Angelina
Fantasia\Datos Calculados\', 'Indique el directorio para las
imágenes PET');
cd(folder)
d = dir;
```

```

info = dicominfo(d(Nc).name);

% Se obtiene el peso del paciente en Kg

PW = info.PatientWeight;

% Se obtiene la actividad inyectada en MBq

AC0 =
info.RadiopharmaceuticalInformationSequence.Item_1.RadionuclideTotal
Dose/1000000;

uno = ones(m,n);
for k=3:Nc
    info = dicominfo(d(k).name);
    I = dicomread(info);
    I = imresize(I,[m n]);
    indice = info.InstanceNumber - minLista + 1;
    a = info.DecayFactor;
    rs = info.RescaleSlope;
    ri = info.RescaleIntercept;
    data(:, :) = rs*double(I(:, :)) + ri*double(unos);
    dataPET(:, :, indice) = PW*a*data(:, :)/(1000*AC0);
end

Nc = Nc - 2;

% Procede a recortar el volumen para limitarse a la lesión tumoral

[n m p] = size(dataPET);
SUP(:, :) = dataPET(:, :, 1);
for k=2:p
    SUP(:, :) = SUP(:, :) + dataPET(:, :, k);
end

Nm = round(double(Nc/2));
figure, imshow(SUP(:, :), [], 'InitialMagnification', 1000)
disp('Entre las coordenadas de los pixeles extremos para el volumen
a seleccionar');
B = imrect;
pos = getPosition(B);
xo=round(pos(1));
xf=round(pos(1) + pos(3));
yo=round(pos(2));
yf=round(pos(2) + pos(4));
for k=1:Nc
    for i=yo:yf
        for j=xo:xf
            ROIPE(i-yo+1,j-xo+1,k) = dataPET(i,j,k);
            ROICT(i-yo+1,j-xo+1,k) = dataCT(i,j,k);
        end
    end
end

```

```

        end
    end
end
figure, imshow(ROI PET(:, :, Nm), [], 'InitialMagnification', 'fit')
minROI PET = min(min(min(ROI PET)));
minROI CT = min(min(min(ROI CT)));

% Normaliza los rangos de grises de ambos ROI's

[K L M] = size(ROI PET);
UNO = ones(K, L, M);
NROI PET = ROI PET - minROI PET*double(UNO);
NROI CT = ROI CT - minROI CT*double(UNO);
maxNROI PET = max(max(max(NROI PET)));
maxNROI CT = max(max(max(NROI CT)));
NROI PET = (255/maxNROI PET)*NROI PET;
NROI CT = (255/maxNROI CT)*NROI CT;

% Calcula el histograma conjunto en el volumen de interés (Puede
usarse para
% calcular el umbral con algún criterio diferente al utilizado como
base en
% este código)

[n m p] = size(NROI PET);
bino(1) = 150;
bino(2) = 150;
cont = 0;
for i=1:n
    for j=1:m
        for k=1:p
            cont = cont + 1;
            G2(cont,1) = NROI PET(i, j, k);
            G2(cont,2) = NROI CT(i, j, k);
        end
    end
end
figure, hist3(G2, bino)
[HJ, CJ] = hist3(G2, bino);
maxHJ = max(max(HJ));
HJ = (255/maxHJ)*HJ;
iptsetpref('ImshowAxesVisible', 'on')
map = colormap(hsv(256));
figure, imshow(HJ, map, 'InitialMagnification', 'fit')
iptsetpref('ImshowAxesVisible', 'off')

% Se procede a filtrar el volumen imagen a través del algoritmo
kmeans

K = input('Indique que número de centroides va ha utilizar: ');
opts = statset('MaxIter', 500);

```

```

[IDX,CK] =
kmeans(G2,K,'start','cluster','replicates',20,'options',opts);
CC = (bino(1)/255)*CK
indi1 = input('Indique el índice del primer centroide a utilizar:
');
indi2 = input('Indique el índice del segundo centroide a utilizar:
');
indi3 = input('Indique el índice del tercer centroide a utilizar:
');
FROI = zeros(n,m,p);
BWROI = zeros(n,m,p);
cont = 0;
cont1 = 0;
for i=1:n
    for j=1:m
        for k=1:p
            cont = cont + 1;
            if (IDX(cont) == indi1) || (IDX(cont) == indi2) ||
(IDX(cont) == indi3)
                cont1 = cont1 + 1;
                G3(cont1,1) = NROIIPET(i,j,k);
                G3(cont1,2) = NROIICT(i,j,k);
                LISTA(cont1) = struct('i',i,'j',j,'k',k);
            end
        end
    end
end

% Se hace un segundo kmeans para filtrar más aún el espacio de
imagen

opts = statset('MaxIter',500);
[IDX1,CK1] =
kmeans(G3,2,'start','cluster','replicates',20,'options',opts);
CC1 = (bino(1)/255)*CK1
indi = input('Indique el índice del centroide a utilizar: ');
FROI = zeros(n,m,p);
BWROI = zeros(n,m,p);
cont = 0;
for l=1:cont1
    if (IDX1(l) == indi)
        cont = cont + 1;
        i = LISTA(l).i;
        j = LISTA(l).j;
        k = LISTA(l).k;
        SUVi(cont) = ROIIPET(i,j,k);
        FROI(i,j,k) = ROIIPET(i,j,k);
        BWROI(i,j,k) = 1;
    end
end
end

```

```

figure, imshow(FROI(:,:,Nm), [], 'InitialMagnification', 'fit')

% Se determina el histograma del SUV en la región con tumor, cómo se
filtra
% originalmente con el algoritmo k-means

figure, hist(SUVi, 500)

% Se selecciona la región que pertenece con seguridad al tumor

SUPF(:, :) = FROI(:, :, 1);
for k=2:p
    SUPF(:, :) = SUPF(:, :) + FROI(:, :, k);
end
figure, imshow(SUPF(:, :), [], 'InitialMagnification', 1000)
MAS = roipoly;
for k=1:p
    FROI(:, :, k) = FROI(:, :, k).*MAS;
    BWROI(:, :, k) = BWROI(:, :, k).*MAS;
end

figure
for k=1:p
    imshow(BWROI(:, :, k), [], 'InitialMagnification', 'fit')
    MAS = roipoly;
    FROI(:, :, k) = FROI(:, :, k).*MAS;
    BWROI(:, :, k) = BWROI(:, :, k).*MAS;
end

cont = 0;
for i=1:n
    for j=1:m
        for k=1:p
            if (BWROI(i, j, k) ~= 0)
                cont = cont + 1;
                SUVF(cont) = FROI(i, j, k);
            end
        end
    end
end

% Se determina el histograma del SUV en la región con tumor, cómo se
filtra
% según el usuario

figure, hist(SUVF, 500)

% Se calcula la media y desviación estándar del SUV para el segmento
% escogido como tumor

```



```

SUVm = mean(SUVF)
SUVstd = std(SUVF)

folder = uigetdir('Usuario\Escritorio\DropboxE\Tesis Angelina
Fantasia\Datos Calculados\', 'Indique el directorio para guardar los
datos');
cd(folder)

% Estima el GTV

SUVmax = max(SUVF);
CRI = 0.75;
UMB = SUVmax*CRI;
BWROIM = zeros(n,m,p);
for i=1:n
    for j=1:m
        for k=1:p
            if (ROIPET(i,j,k) >= UMB)
                BWROIM(i,j,k) = 1;
            end
        end
    end
end

save DATA1

```

## B Programa EXPPET\_CT.m

### B.1 Código Fuente del Programa EXPPET\_CT.m

```
clear all
close all

% Adquisición de los datos segmentados

folder = uigetdir('H:\Tumores PET-CT\Proyecto Crecimiento Tumoral\','Indique el directorio para los datos PET/CT segmentados');
cd(folder)

load DATA BWROI X0 Y0 Z0 xo yo dx dy dz
[n m p] = size(BWROI);

% Cálculo de bordes y construcción de datos para generar la superficie

SROI = zeros(n,m,p);
for k=1:p
    for i=2:n-1
        for j=2:m-1
            if (BWROI(i,j,k) == 0)
            else
                a(1,1) = BWROI(i-1,j-1,k);
                a(1,2) = BWROI(i-1,j,k);
                a(1,3) = BWROI(i-1,j+1,k);
                a(2,1) = BWROI(i,j-1,k);
                a(2,2) = BWROI(i,j,k);
                a(2,3) = BWROI(i,j+1,k);
                a(3,1) = BWROI(i+1,j-1,k);
                a(3,2) = BWROI(i+1,j,k);
                a(3,3) = BWROI(i+1,j+1,k);
                S = sum(sum(a));
                if (S == 9)
                else
                    SROI(i,j,k) = 1;
                end
            end
        end
    end
end

% Se establece la lista de puntos ubicados en la superficie

cont = 0;
for k=1:p
    for i=1:n
```

```

        for j=1:m
            if (SROI(i,j,k) == 1)
                cont = cont + 1;
                X = (j + xo - 2)*dx + X0;
                Y = (i + yo - 2)*dy + Y0;
                Z = Z0(k);
                LSAX(cont) = struct('c',[X Y Z]);
            end
        end
    end
end

v0 = dx*dy*dz;
[M N P] = size(SROI);
D(1) = round(M/2);
D(2) = round(N/2);
D(3) = round(P/2);
DD = max(D);
LS = LSAX;

save DATAS3C LS v0 DD

[M N] = size(LS);
fid = fopen('3C.txt','w');
for i=1:N
    fprintf(fid,'%e %e %e\n',LS(i).c(1),LS(i).c(2),LS(i).c(3));
end
fclose(fid);

save DATAS SROI

% Se salvan los datos de la segmentación y las imágenes segmentadas

folder = uigetdir('H:\Tumores PET-CT\Proyecto Crecimiento Tumoral\','Indique el directorio para salvar imagenes segmentadas');
cd(folder)
for k=1:p
    nombre = num2str(k);
    imwrite(BWROI(:,:,k),nombre,'jpeg');
end
folder = uigetdir('H:\Tumores PET-CT\Proyecto Crecimiento Tumoral\','Indique el directorio para salvar la superficie');
cd(folder)
for k=1:p
    nombre = num2str(k);
    imwrite(SROI(:,:,k),nombre,'jpeg');
end

close all

```

## C Programa CalculaWSPETCT.m

### C.1 Código Fuente del Programa CalculaWSPETCT.m

```
clear all
close all

% Busqueda de datos de superficie

folder = uigetdir('H:\Tumores PET-CT', 'Indique el directorio para
los datos de superficie');
cd(folder)
load DATAS3C

[MM NN] = size(LS);
R1 = zeros(1,NN);

sumai = 0;
sumaj = 0;
sumak = 0;
for t=1:NN
    sumai = sumai + LS(t).c(1);
    sumaj = sumaj + LS(t).c(2);
    sumak = sumak + LS(t).c(3);
end
i0 = sumai/NN;
j0 = sumaj/NN;
k0 = sumak/NN;
d0 = (3*v0/(4*pi))^(1/3);
d0 = d0*2;
d1 = (v0)^(2/3);
Nd = 11;

cont1 = 0;
% for d=1:2*DD
for d=2:Nd
    for t=1:NN
        i = LS(t).c(1);
        j = LS(t).c(2);
        k = LS(t).c(3);
        r(1) = sqrt((i-i0)^2 + (j-j0)^2 + (k-k0)^2);
        cose(1) = 1;
        R1(t) = r(1);
        cont = 1;
        for s=1:NN
            if (s == t)
            else
                ip = LS(s).c(1);
                jp = LS(s).c(2);
```

```

        kp = LS(s).c(3);
        R = sqrt((ip-i)^2 + (jp-j)^2 + (kp-k)^2);
        if (R <= d*d0)
            cont = cont + 1;
            r(cont) = sqrt((ip-i0)^2 + (jp-j0)^2 + (kp-
k0)^2);
            cose(cont) = ((ip-i0)*(i-i0) + (jp-j0)*(j-j0) +
(kp-k0)*(k-k0))/(r(cont)*r(1));
        end
    end
    end
    RR = zeros(1,cont);
    coseT = zeros(1,cont);
    for s=1:cont
        RR(s) = r(s);
        coseT(s) = cose(s);
    end
    meanR = mean(RR);
    sigma = std(RR,1);
    cosemin = min(coseT);
    Omega = 2*acos(-1)*(1 - cosemin);
    Area = Omega*(meanR^2);
    W2 = sigma^2;
    if (W2 > 0)
        cont1 = cont1 + 1;
        LWS(cont1) = struct('W2',W2,'s',Area,'O',Omega);
    end
    O(t) = Omega;
    A(t) = Area;
    W(t) = W2;
end
meanA = mean(A);
meanO = mean(O);
meanW2 = mean(W);
LWD(d-1) = struct('W2',meanW2,'s',meanA,'O',meanO);
end
meanR1 = mean(R1);
A1 = 4*acos(-1)*(meanR1^2);
for i=1:cont1
    A(i) = LWS(i).s;
end
Amax = max(A);

save Data2Ws LWS LWD meanR1 A1 Amax cont1

```

## D Programa LeeWS23C2.m

### D.1 Código Fuente del Programa LeeWS23C2.m

```
clear all
close all

% Búsqueda de datos de superficie

folder = uigetdir('H:\Astrocitoma', 'Indique el directorio para los
datos de W');
cd(folder)
load Data2Ws

N = 500;
W1 = zeros(1,N+1);
W2 = zeros(1,N+1);
NU = zeros(1,N+1);
NUO = zeros(1,N+1);
deltaA = Amax/N;
deltaO = 4*acos(-1)/N;

for i=1:N+1
    a(i) = (i-1)*deltaA;
    O(i) = (i-1)*deltaO;
end

for i=1:cont1
    for j=1:N
        if (LWS(i).s <= a(j+1)) && (LWS(i).s > a(j))
            NU(j+1) = NU(j+1) + 1;
            W1(j+1) = W1(j+1) + LWS(i).W2;
            break
        end
    end
    for j=1:N
        if (LWS(i).O <= O(j+1)) && (LWS(i).O > O(j))
            NUO(j+1) = NUO(j+1) + 1;
            W2(j+1) = W2(j+1) + LWS(i).W2;
            break
        end
    end
end

W = zeros(1,N+1);
for i=1:N+1
    if (NU(i) == 0)
    else
        W(i) = sqrt((W1(i)/NU(i)));
    end
end
```

```

        end
    end

    figure, plot(a,W)

    fid = fopen('WS2.txt','w');
    for i=1:N+1
        % for i=1:20
            fprintf(fid,'%e %e\n',a(i),W(i));
        end
    fclose(fid);

    W = zeros(1,N+1);
    for i=1:N+1
        if (NUO(i) == 0)
            else
                W(i) = sqrt((W2(i)/NUO(i)));
            end
        end
    end

    figure, plot(O,W)

    fid = fopen('WO2.txt','w');
    for i=1:N+1
        % for i=1:20
            fprintf(fid,'%e %e\n',O(i),W(i));
        end
    fclose(fid);

    [M N] = size(LWD);
    fid = fopen('WS23C2.txt','w');
    for i=1:N
        fprintf(fid,'%e %e\n',LWD(i).s,LWD(i).W2);
        ls(i) = log(LWD(i).s);
        lw(i) = log(LWD(i).W2);
    end
    fclose(fid);
    figure, plot(lw,ls)
    p = polyfit(lw,ls,1)
    r = corrcoef(lw,ls);
    R2 = r(1,2)^2

    fid = fopen('WO23C2.txt','w');
    for i=1:N
        fprintf(fid,'%e %e\n',LWD(i).O,LWD(i).W2);
    end
    fclose(fid);

```

## E Programa CalculaDf

### E.1 Código Fuente del Programa CalculaDf

```
clear all
close all

% Busqueda de datos de superficie

folder = uigetdir('H:\Astrocitoma', 'Indique el directorio para los
datos de superficie para un solo tipo de corte');
cd(folder)
load DATAS SROI
[M N P] = size(SROI);
maximo = max([M N P]);
NN = round(log(maximo)/log(2));
MM = 2^NN;
if (MM < maximo)
    NN = NN + 1;
    MM = 2^NN;
end
SROIE = zeros(MM,MM,MM);
for i=1:M
    for j=1:N
        for k=1:P
            SROIE(i,j,k) = SROI(i,j,k);
        end
    end
end
suma = zeros(1,MM);
for s=1:MM
    for ic=1:s:MM-s+1
        for jc=1:s:MM-s+1
            for kc=1:s:MM-s+1
                flag = 0;
                for i=1:s
                    for j=1:s
                        for k=1:s
                            if (SROIE(ic+i-1,jc+j-1,kc+k-1) == 1)
                                flag = 1;
                                suma(s) = suma(s) + 1;
                                break;
                            end
                        end
                    end
                end
                if (flag == 1)
                    break;
                end
            end
        end
    end
    if (flag == 1)
        break;
    end
end
```



```

end
end
end
end
end
end
LN = log(suma);
e = 1:s;
LE = log(e);

figure, plot(LE, LN, 'bd');
p = polyfit(LE, LN, 1)
r = corrcoef(LE, LN);
R2 = r(1,2)^2

fid = fopen('Df.txt', 'w');
for i=2:11
    fprintf(fid, '%e %e %e %e\n', LE(i), LN(i), e(i), suma(i));
end
fclose(fid);

```

## F Tablas Mixtas de Resultados Obtenidos con Varios de los Programas Anteriores

### F.1 Valores de $SUV_{max}$ calculado, Dimensión Fractal $d_f$ y valores del Exponente de Rugosidad Local $\alpha_{loc}$ .

Grupo 1: Lesiones Tumorales en Hígado. Tabla 4.6.

$SUV_{max}$ calculado (g/mL)	$\alpha_{loc}$	$d_f$
17,7948	0,9695	1,6772
6,5512	0,8945	2,047
11,2368	0,7514	2,0452
12,2789	0,8829	1,8566
6,3421	0,7858	1,7466
7,4063	0,7358	1,5187
11,0044	0,7754	1,4968
33,221	0,8994	1,7856

Grupo 2: Lesiones Tumorales en Pulmón. Tabla 4.7.

SUV <sub>max</sub> calculado (g/mL)	$\alpha_{loc}$	$d_f$
7,6592	0,7741	1,463
7,5641	0,7381	2,0345
5,623	0,8178	2,0452
3,221	0,7656	1,8674
15,7323	0,8789	1,7279
6,6546	0,952	1,6617
6,7323	0,8702	1,6665
18,2387	0,8745	1,6784
11,1904	0,8853	1,5911
14,6662	0,9003	1,7828
10,2295	0,9141	1,8128
10,2295	0,8113	1,6157
19,8544	0,7181	1,7858
9,2723	0,8184	1,2923

## F.2 Valores del Exponente de Rugosidad Local $\alpha_{loc}$ y de la Dimensión Fractal $d_f$

Grupo 1: Lesiones Tumorales en Hígado. Tabla 4.8.

$\alpha_{loc}$	$d_f$
0,9695	1,6772
0,8945	2,047
0,7514	2,0452
0,8829	1,8566
0,7858	1,7466
0,7358	1,5187
0,7754	1,4968
0,8994	1,7856

Grupo 2: Lesiones Tumorales en Pulmón. Tabla 4.9.

$\alpha_{loc}$	$d_f$
0,7741	1,463
0,7381	2,0345
0,8178	2,0452
0,7656	1,8674
0,8789	1,7279
0,952	1,6617
0,8702	1,6665
0,8745	1,6784
0,8853	1,5911
0,9003	1,7828
0,9141	1,8128
0,8113	1,6157
0,7181	1,7858
0,8184	1,2923

### F.3 Valores de la Dimensión $d$ , calculados con los valores obtenidos previamente de $\alpha_{loc}$ y $d_f$ .

Grupo 1: Lesiones Tumorales en Hígado. Tabla 4.10.

$\alpha_{loc}$	$d_f$	$d = \alpha_{loc} + d_f$
0,9695	1,6772	2,6467
0,8945	2,047	2,9415
0,7514	2,0452	2,7966
0,8829	1,8566	2,7395
0,7858	1,7466	2,5324
0,7358	1,5187	2,2545
0,7754	1,4968	2,2722
0,8994	1,7856	2,685

Grupo 2: Lesiones Tumorales en Pulmón. Tabla 4.11.

$\alpha_{loc}$	$d_f$	$d = \alpha_{loc} + d_f$
0,7741	1,463	2,2371
0,7381	2,0345	2,7726
0,8178	2,0452	2,863
0,7656	1,8674	2,633
0,8789	1,7279	2,6068
0,952	1,6617	2,6137
0,8702	1,6665	2,5367
0,8745	1,6784	2,5529
0,8853	1,5911	2,4764
0,9003	1,7828	2,6831
0,9141	1,8128	2,7269
0,8113	1,6157	2,427
0,7181	1,7858	2,5039
0,8184	1,2923	2,1107

**F.4 Valores de Dimensión Fractal  $d_f$  y Exponente de Rugosidad Local  $\alpha_{loc}$  calculados con sus correspondientes  $R^2$ .**

Grupo 1: Lesiones Tumorales en Hígado. Tabla 4.12.

$\alpha_{loc}$	$R^2$	$d_f$	$R^2$
0,9695	0,9991	1,6772	0,9518
0,8945	0,9991	2,047	0,9688
0,7514	0,9994	2,0452	0,9664
0,8829	0,9994	1,8566	0,9707
0,7858	0,9992	1,7466	0,9714
0,7358	0,9997	1,5187	0,9639
0,7754	0,9997	1,4968	0,9613
0,8994	0,9995	1,7856	0,9657

Grupo 2: Lesiones Tumorales en Pulmón. Tabla 4.13.

$\alpha_{loc}$	$R^2$	$d_f$	$R^2$
0,7741	0,9992	1,463	0,968
0,7381	0,9992	2,0345	0,9642
0,8178	0,9996	2,0452	0,9664
0,7656	0,9999	1,8674	0,9672
0,8789	0,9992	1,7279	0,962
0,952	0,999	1,6617	0,9585
0,8702	0,999	1,6665	0,9719
0,8745	0,9993	1,6784	0,9714
0,8853	0,9991	1,5911	0,9723
0,9003	0,9999	1,7828	0,9675
0,9141	0,9992	1,8128	0,9732
0,8113	0,9995	1,6157	0,9556
0,7181	0,9906	1,7858	0,9669
0,8184	0,9976	1,2923	0,965