



Universidad Central de Venezuela

Facultad de Ciencias

Escuela de Física

MÉTODO PARA LA ESTIMACIÓN DEL GTV MEDIANTE IMÁGENES PET/CT

Br. David Grande Mazo

Dr. Miguel Martín Landrove

Caracas, 30 de Octubre de 2014

MÉTODO PARA LA ESTIMACIÓN DEL GTV MEDIANTE IMÁGENES PET/CT

Br. David Grande Mazo

Trabajo Especial de Grado presentado
ante la ilustre Universidad Central de Venezuela
como requisito parcial para optar al título de
Licenciado en Física.

Dr. Miguel Martín Landrove

Quienes suscriben, miembros del Jurado que examinó el trabajo presentado por el Br. David Grande Mazo, titulado: **“MÉTODO PARA LA ESTIMACIÓN DEL GTV MEDIANTE IMÁGENES PET/CT”** para optar al título de Licenciado 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

Dra. Nuri Hurtado

Dr. Esteban Álvarez

A Dios Todopoderoso

A Mis Señores Padres

RESUMEN

En este trabajo especial de grado utilizamos algoritmos de segmentación de imágenes por métodos de análisis de los histogramas mediante “clustering”, tales como “k-means” y los aplicaremos sobre imágenes Tomografía Computarizada (CT) y Tomografía de Emisión de Positrón (PET) con la finalidad de realizar la clasificación de los tejidos tanto por el número CT, relacionado con la atenuación de los rayos X en el tejido, como por el SUV (“Standardized Uptake Value”) o valor estandarizado de captación, que indica el grado de metabolización del radiofármaco (FDG o Flúor-desoxiglucosa) utilizado para estudio PET. Luego utilizamos este método de clasificación en la determinación del volumen de la lesión tumoral, con la finalidad de establecer el GTV o “Gross Target Volume” para aplicaciones de radioterapia. Por último, obtenemos valores de SUV parecidos a los utilizados por el médico.

INDICE

1. Introducción	1
2.1 Diagnóstico	3
2.2 Terapia	4
2.3 Tomografía por emisión de positrones (PET)	4
2.3.1 ^{18}F-FDG	8
2.3.2 Bloque detector	10
2.3.3 Fenómenos asociados a la detección en PET ...	15
2.3.4 Fenómenos de dispersión (scatter)	15
2.3.5 Coincidencias aleatorias (randoms)	16
2.3.6 Pérdidas por tiempo muerto (losses)	17
2.3.7 Corrección de atenuación	18
2.3.8 Adquisición y reconstrucción de datos	18
2.3.9 Reconstrucción iterativa de las imágenes	19
2.3.10 Valor estandarizado de captación (SUV)	20
2.4 Tomografía computarizada (CT)	21

2.5 PET/CT	25
2.6 Radioterapia	26
2.7 Imágenes DICOM	27
2.8 MATLAB	28
2.8.1 Método de análisis de cluster	29
3. Metodología	34
3.1 Preparación del paciente	35
3.2 Pasos del código	37
3.3 Estimación del GTV según médico	39
4. Resultados	40
4.1 Tumor hígado	41
4.2 Tumor pulmón	43
4.3 Tumor abdomen	45
4.4 Tumor cuello	47
5. Conclusiones	50
Bibliografía	52
Apéndice	55

CAPITULO 1

INTRODUCCION

El progresivo desarrollo científico y tecnológico ha puesto a disposición de la medicina, instrumentación y equipos que proporcionan más y mejor información del cuerpo humano con procedimientos cada vez menos agresivos. Unas de las técnicas que ha evolucionado considerablemente es el PET/CT. Con este equipo obtenemos las imágenes necesarias para realizar la planificación de tratamiento al paciente con la lesión tumoral. Actualmente para realizar esta planificación el especialista solo utiliza la imagen PET; a pesar de que en el estudio también se toma la imagen CT; esta persona solo viendo la imagen PET dibuja la lesión tumoral con ciertos criterios respecto al SUVmax. Uno de los objetivos de este trabajo es conseguir una herramienta independiente de la persona que realiza el estudio ya que con el método actual no ocurre [1].

En este trabajo vamos a utilizar un código en Matlab, desarrollado en nuestro grupo de investigación para segmentar las imágenes médicas y poder estimar el GTV o lesión tumoral. Este código analiza las imágenes tumorales de PET/CT mediante un método de segmentación, K-means, combinando la información que se obtiene de las imágenes PET, a través del Valor de Captación Estandarizado (SUV), y la información de las imágenes CT, a través del número CT o coeficiente de atenuación lineal, permitiendo una clasificación tumoral y segmentación de imágenes [2].

Nuestro programa desarrollado se basa en el método de análisis de cluster llamado K-means, el cual es una técnica de análisis exploratorio que intenta ordenar diferentes objetos en grupos. A diferencia del método utilizado en la actualidad; el cual depende del ojo del médico y solo utiliza imágenes PET; nuestro método es independiente a la persona

que realiza el estudio y utiliza las dos tipos de imágenes que obtenemos con el equipo PET/CT.

También hay que mencionar otros métodos de segmentación de imágenes, entre los cuales está el de ajuste al modelo (model-fitting) que por lo general consiste en tratar de ajustar una forma geométrica simple, como una elipse o parábola, a la localización de características de la imagen. También se utiliza el algoritmo de watershed, que usa conceptos de matemática morfológica para particionar la imagen en regiones homogéneas [3].

Parte de los objetivos de realizar este trabajo de grado es lo siguiente:

- **Estimar el volumen tumoral mediante algoritmos para clasificación de tejidos (K-means).**
- **Evaluación de la distribución de SUV en los volúmenes estimados.**
- **Comparación del método propuesto con los métodos en uso.**

CAPITULO 2

MARCO TEÓRICO

La medicina nuclear constituye una subespecialidad del campo de las imágenes médicas que utiliza cantidades muy pequeñas de material radioactivo para diagnosticar y determinar la gravedad, o para tratar, una variedad de enfermedades, incluyendo algunos tipos de cáncer, enfermedades cardíacas, gastrointestinales, endocrinas, desórdenes neurológicos, y otras anomalías del cuerpo humano. Debido a que los procedimientos de medicina nuclear pueden detectar actividades moleculares dentro del cuerpo, ofrecen la posibilidad de identificar enfermedades en sus etapas tempranas, así como las respuestas inmediatas de los pacientes a las intervenciones terapéuticas.

2.1 Diagnóstico

Los procedimientos diagnósticos por imágenes de medicina nuclear, o radionúclido, son no invasivos y, con la excepción de las inyecciones intravenosas, generalmente constituyen exámenes médicos indoloros que ayudan a los profesionales de la medicina a diagnosticar y evaluar problemas de salud. Estas exploraciones por imágenes utilizan materiales radioactivos denominados radiofármacos.

Según el tipo de examen de medicina nuclear, la radiosonda se puede inyectar dentro del cuerpo, ingerir por vía oral o inhalar como gas para finalmente acumularse en el órgano o área del cuerpo a examinar. Emisiones radioactivas de la radiosonda son detectadas por

una cámara especial o aparato para tomar imágenes que producen fotografías e información molecular detallada.

En varios centros, las imágenes de medicina nuclear se pueden superponer con tomografía computada (CT) o resonancia magnética nuclear (RMN) para producir diversas vistas, una práctica conocida como fusión de imágenes o co-registro. Estas vistas permiten que la información correspondiente a dos exámenes diferentes se correlacione y se interprete en una sola imagen, proporcionando mayor precisión y diagnósticos más exactos. Además, los fabricantes ahora producen unidades de emisión única de fotones de tomografía computarizada/tomografía computarizada (SPECT/CT) y tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT) con capacidad de realizar ambos exámenes por imágenes con la misma posición del paciente.

2.2 Terapia

La medicina nuclear, así mismo, proporciona procedimientos terapéuticos, tales como la terapia de yodo radioactivo (I-131), que utiliza pequeñas cantidades de material radioactivo para tratar cáncer y otros problemas de salud que afectan la glándula tiroides, como también otros tipos de cáncer y condiciones médicas.

En nuestro caso, corresponde a la parte diagnóstica y específicamente hablaremos de tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones (PET/CT).

2.3 TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

La tomografía por emisión de positrones, más conocida por sus iniciales en inglés PET (Positron Emission Tomography) ha demostrado ser una técnica de imagen eficaz para el diagnóstico y el seguimiento de tratamientos en diferentes aplicaciones médicas. La tomografía por emisión de positrones es una técnica para determinar cuantitativamente la concentración *in vivo* de compuestos marcados con emisores de positrones. Si hay que

buscar un verdadero aliado de la técnica PET, esa es sin duda la física. El tomógrafo PET puede conseguir niveles de resolución y en especial de sensibilidad. El sistema PET se basa en la detección de los rayos gamma que siguen de la aniquilación de pares electrón-positrón [4].

Los rayos gamma se detectan en coincidencia por el anillo de detectores que rodea al paciente. Dos principios básicos de la física, el de la conservación de momento y energía, predicen exactamente la dirección y energía de los fotones de aniquilación. Estos viajarán en la misma dirección y sentidos opuestos portando una energía de 0,511 MeV (fig.2.1). La línea que une a los dos detectores implicados en la misma aniquilación se le denomina línea de respuesta (LOR) y a su proceso de identificación por parte del equipo, colimación electrónica. Para que una coincidencia sea considerada como válida los dos fotones deben alcanzar los respectivos detectores en un intervalo de tiempo establecido (ventana de coincidencia) del orden de los nanosegundos y su energía debe superar un umbral mínimo que asegure que no han sufrido dispersiones de importancia en el trayecto.

El factor más importante a la hora de establecer la ventana temporal de coincidencia es la capacidad del cristal de centelleo para producir luz. Cuanto mayor sea esta cualidad para un tipo de cristal dado, menos tiempo necesita el sistema para reconocer el impacto de un fotón y más pronto estará listo para recibir el siguiente. No hace falta explicar que si un tipo de cristal realiza esta operación en la mitad de tiempo que otro, el sistema en un conjunto es potencialmente candidato a multiplicar por dos su sensibilidad [4].

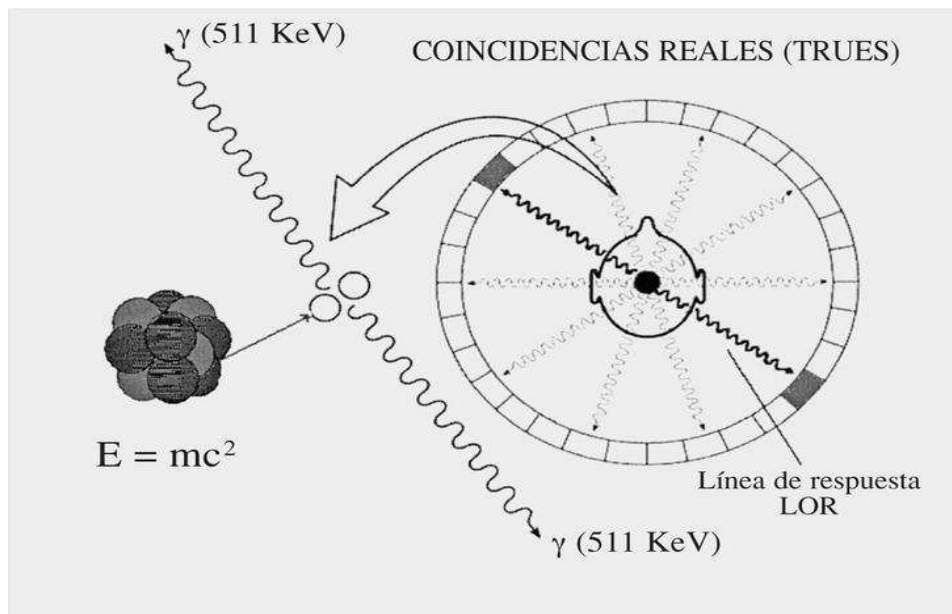


Fig.2.1 En la reacción de aniquilación se genera energía en forma de 2 fotones a partir de la masa del electrón y del positrón según predice la ecuación de Einstein $E=mc^2$. Sus trayectorias perfectamente definidas por las leyes de la física, constituyen el fundamento del tomógrafo PET.

El método empleado por un equipo de PET para almacenar los datos registrados también es ampliamente conocido en medicina nuclear. La simetría axial del sistema de detección hace especialmente cómodo, desde el punto de vista matemático, almacenar los datos (LOR's) en función de sus coordenadas polares, esto es, un radio y un ángulo (r, θ). A la representación de los datos en estas coordenadas se le denomina sinograma.

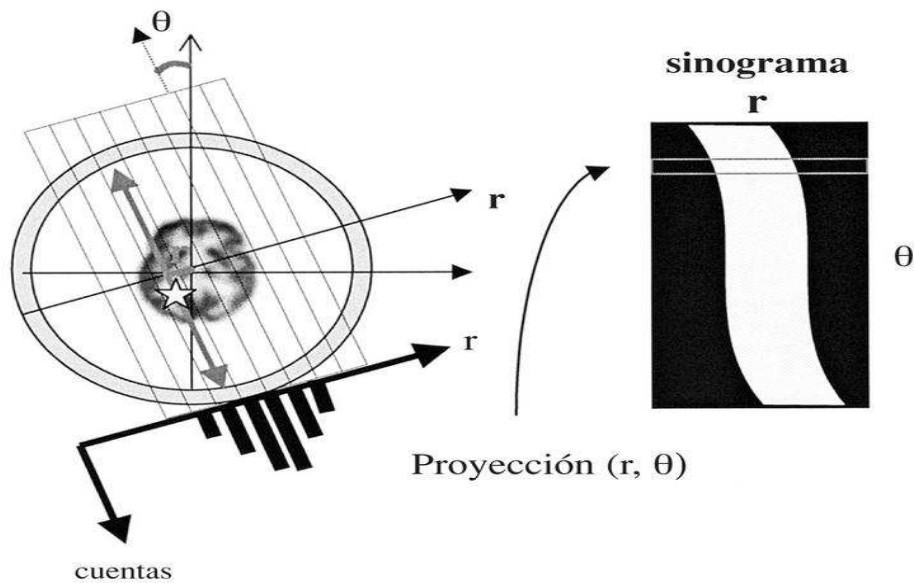


Fig.2.2 Almacenamiento de datos en sinogramas. Desde el conjunto de datos proyectados se obtiene la distribución “real” del radiofármaco mediante soluciones aproximadas de reconstrucción.

Al finalizar una adquisición se obtiene también información sobre el número de aniquilaciones que tuvieron lugar para cada línea de respuesta permitida (LOR) entre dos detectores. Con este valor el sistema puede asignar, al conjunto de la imagen, diferentes niveles de intensidad en función de la concentración del radiofármaco. La representación del numero de cuentas registradas en LOR's paralelas constituye lo que se denomina una proyección (Fig 2.2). Esta proyección entra a formar parte de la estructura del sinograma como una fila.

Para realizar esta técnica se le administra al paciente una sustancia marcada (radiofármaco) con un átomo radioactivo y luego se sigue el paso de esta sustancia a través del cuerpo con el anillo de detectores. El radiofármaco utilizado en estudios PET es la ^{18}F -fluorodexosiglucosa (^{18}F -FDG). Este radiofármaco permite la determinación del metabolismo de la glucosa a nivel celular. En oncología, la cuantificación de estudios PET puede permitir la detección precoz de tumores, su estadiaje con fines pronósticos y para evaluar la respuesta al tratamiento. La FDG es un análogo de la glucosa, que tiene como

radioisótopo F-18 (el cual emite positrones para la aniquilación de pares en el paciente) [4].

2.3.1 ^{18}F -FDG

La fluorodesoxiglucosa marcada con flúor-18 (fig.2.3), es un análogo de la glucosa con reemplazo de un ión hidroxilo de carbono 2 por una molécula radioactiva de flúor. Es el radiofármaco más utilizado para la realización de estudios con tomografía de emisión de positrones (PET).

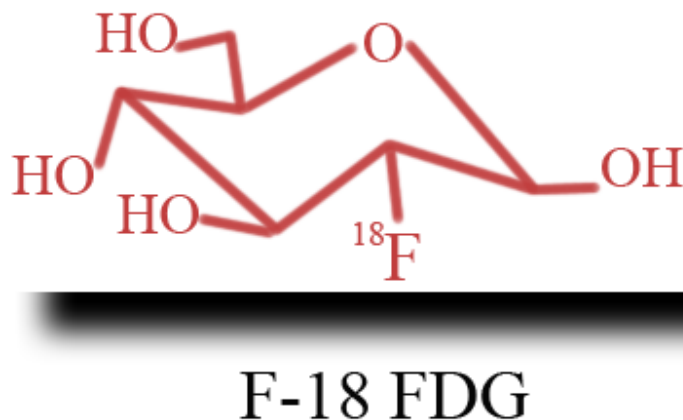


Fig. 2.3 La fluorodesoxiglucosa marcada con flúor-18 (^{18}F -FDG)

Empezamos el proceso obteniendo el isótopo emisor de positrones (^{18}F) a través de la irradiación de agua enriquecida en ^{18}O en un ciclotrón (fig.2.4).

Un ciclotrón es básicamente una cámara de alto vacío en la que mediante un campo magnético paralelo al eje del cilindro y un sistema de radiofrecuencia para generar un campo eléctrico alternante, se acelera a energías muy elevadas partículas elementales producidas mediante una fuente de iones situada en el centro de la cavidad.

CICLOTRÓN

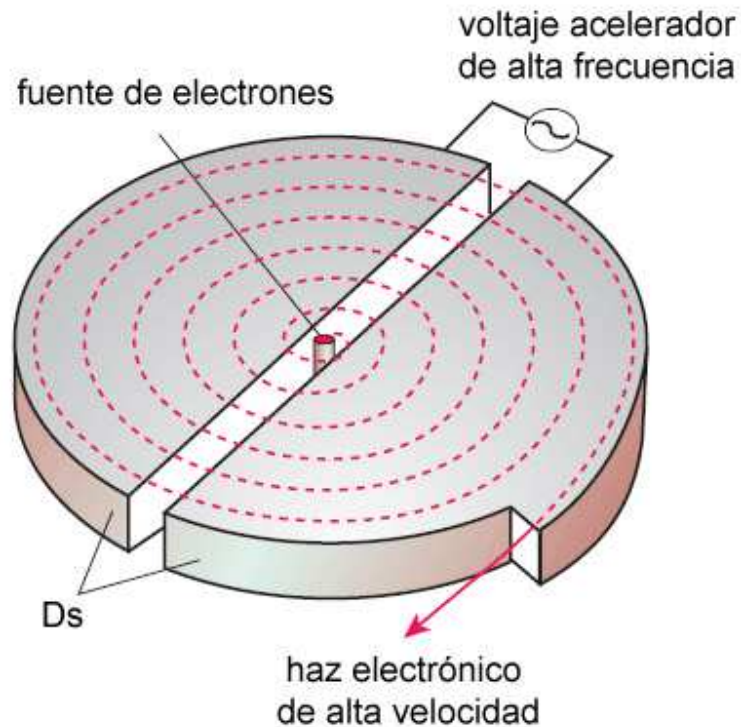


Fig. 2.4 Ciclotrón

Cuando estas partículas han adquirido suficiente energía (10 o 20 MeV en aplicaciones médicas) su trayectoria es desviada para que choquen con los blancos donde está alojada el agua enriquecida, en los que tienen lugar reacciones nucleares que llevan a la obtención de isótopos emisor de positrones, en nuestro caso ^{18}F .

Este compuesto (^{18}F) tiene una vida media muy corta, alrededor de 110 minutos y es el más utilizado en exploración oncológica. Debido al exceso de protones en su núcleo, el flúor-18 emite positrones durante su decaimiento radioactivo con una energía de 635 KeV. Debido al corto tiempo de vida media del radiofármaco se tiene que transportar rápidamente al lugar donde se encuentra el paciente y el equipo de PET/CT.

Luego de ser inyectada esta glucosa radioactiva entra al metabolismo del cuerpo al igual que cualquier molécula de glucosa y se concentra en aquellas zonas donde hay mayor consumo de energía, o sea donde se requiere mayor cantidad de glucosa. Estas pueden ser áreas fisiológicas (cerebro, corazón, músculos, entre otras) o patológicas (tumores con metabolismo aumentado).

^{18}F -FDG es una sustancia radioactiva que requiere medidas de protección radiológica como las usualmente utilizadas en medicina nuclear, con la diferencia que es eliminada muy rápido debido a su relativa corta vida media.

La ^{18}F -FDG es sintetizada por el método de Hamacher, mediante módulos automáticos de síntesis. El proceso consiste en dos reacciones químicas: 1) ^{18}F -radiofluoración nucleofílica y 2) una hidrólisis catalizada por ácido. La primera reacción incorpora al ^{18}F -flúor marcado dentro del precursor orgánico 1,3,4,6,-tetra-*O*-acetil-2-*O*-trifluorometanosulfonilo- β -D-manopiranosal(trifalto de manosa). El mecanismo de esta reacción es una sustitución nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) con el ion ^{18}F -fluoruro; en la segunda reacción la hidrólisis ácida de los grupos acetilos genera los grupos hidroxilos libres en la ^{18}F -FDG. El proceso incluye una destilación azeotrópica y varios pasos de purificación.

2.3.2 BLOQUE DETECTOR

El sistema de detección de un tomógrafo PET no es nada nuevo en los equipos de medicina nuclear. El acoplamiento óptico entre un cristal de centelleo y un tubo fotomultiplicador para transformar energía electromagnética en impulsos eléctricos es un recurso empleado durante muchas décadas con considerable éxito. La energía, relativamente alta, de los fotones de aniquilación obliga a incorporar a los detectores dedicados a PET un tipo de cristal de centelleo más denso, capaz de frenar esa radiación en unos espesores reducidos de material [4].

El más empleado es el BGO (Germanato de Bismuto), entre otras cosas por tener un número atómico efectivo elevado y a pesar de contar con dos considerables defectos para

desarrollar su labor. Por una parte, es un modesto productor de luz sobre todo si lo comparamos con el cristal de centelleo de referencia, el INa (TI) y en segundo lugar su capacidad de resolución en energía y por tanto de distinguir fotones de energía similares, es de las peores entre las ya de por sí limitadas prestaciones del centelleo sólido en este aspecto.

Estos pequeños inconvenientes se compensan con creces gracias a otra de las peculiaridades que incorpora un tomógrafo para PET, la distribución de los cristales y los tubos fotomultiplicadores en módulos independientes llamados bloques detectores. Consiste en una matriz de pequeños cristales de BGO acoplada a un número determinado de tubos fotomultiplicadores que depende del modelo del equipo y del fabricante [4].

Esta solución, aunque cara, es la más eficiente para tomógrafos con altas prestaciones de sensibilidad y resolución ya que ofrece al equipo un carácter puramente modular en el que cada matriz de cristales es independiente de su vecina y cuenta con electrónica propia para dar salida a los eventos registrados. Mientras se detecta cada evento y se le asigna matemáticamente una posición en la matriz de cristal, periodo durante el que ese bloque no es capaz de detectar ningún otro, el resto de los bloques sigue activo.

Entre las propiedades del BGO existe una que a primera vista no parece decisiva y que sin embargo es la responsable última de esa arquitectura modular en bloques detectores que tan buenos parámetros técnicos proporciona a un tomógrafo PET. El BGO es un cristal fácil de crecer y noble de manipular, lo que permite construir sin grandes problemas las mencionadas matrices a partir de pequeños paralelepípedos de cristal y que resultaría prácticamente inviable con otros muchos tipos de cristales más delicados como es el caso del INa. Es fácil entender que el uso de los cristales actualmente instalados en los tomógrafos comerciales dista mucho de ser ideal y constituyen un mero tránsito hacia la búsqueda de otros con mayores prestaciones funcionales.

Aunque no es única, la disposición más empleada para construir la zona de detección de tomógrafo PET es tal que tres de estos bloques conforman el campo de visión axial del tomógrafo (anchura del campo visión) con un longitud aproximada de 15 cm y con un

número cercano a 150, los necesarios para construir la habitual superficie cilíndrica que envuelve al paciente. Para el caso típico de una matriz de cristal de BGO de 8×8 cristales, tendremos una anchura del campo de visión axial (FOV) equivalente a 24 pequeños cristales.

Un concepto habitual en relación a estos equipos, es su número de anillos. Para esta configuración, el tomógrafo en cuestión contaría con 24 “anillos” que en realidad no existe físicamente. Estos “anillos” generan 24 cortes directos gracias a los detectores que forman parte del mismo plano. Con el fin de mejorar la resolución del equipo, el sistema genera unos cortes “cruzados” entre un anillo y el inmediatamente posterior, dando lugar a un total de 47 cortes disponibles para cada adquisición. En otros casos también se habla de tomógrafos de 2 o 3 anillos dependiendo del número de bloques detectores necesarios para construir el campo de visión axial.

Otro concepto curioso de interpretar es lo que las empresas comercializadoras definen como número de detectores y frecuentemente tiene un peso como argumento de venta mucho mayor del que le corresponde funcionalmente. Como se ha comentado, cada matriz de cristales lleva acoplados un cierto número de tubos fotomultiplicadores, generalmente cuatro.

Al conjunto formado por un tubo fotomultiplicador y cada uno de los cristales de la matriz a que pertenece, se le considera un detector. Así pues una matriz de 8×8 son 64 detectores en potencia independientemente del número de tubos acoplados. No resulta difícil de entender que para un mismo número de tubos y superficie de cristal, el hecho de contar con una matriz de 8×8 o 9×9 cristales aumenta en 17 el número de detectores por bloque (más de 2.550 en el total del tomógrafo) y sin embargo no necesariamente supone mejora alguna de la sensibilidad del equipo como *a priori* podría parecer sobre una ficha técnica.

El parámetro que verdaderamente más se beneficia en el tamaño de cristal de la matriz es la resolución ya que depende casi en exclusiva de sus dimensiones. Como se ha comentado, la colimación electrónica permite al tomógrafo PET deshacerse del enorme

lastre que supone la relación inversa existente entre resolución y sensibilidad de los equipos que emplean colimadores convencionales, sin embargo, hay dos fenómenos que deterioran ligera pero irremediablemente la imagen de PET.

Uno es el recorrido libre medio (τ) que debe realizar el positrón antes de producirse la aniquilación y durante el cual sufre sucesivos choques que van disminuyendo su energía cinética. Sólo cuando está “prácticamente” parado, se dan las condiciones necesarias para desencadenarse la aniquilación electrón-positrón. El caso del ^{18}F es uno de los más favorables al ser la energía de emisión de sus positrones menor y como media produce un error de posición cercano al milímetro.

El otro fenómeno, es una consecuencia del anterior y se produce por el hecho de que en el instante mismo de la aniquilación, el positrón no está totalmente parado. El principio de conservación **altera** ligeramente el ángulo de salida de los fotones de aniquilación ($\Delta\alpha$), que deja de ser los 180° teóricos (fig.2.5).

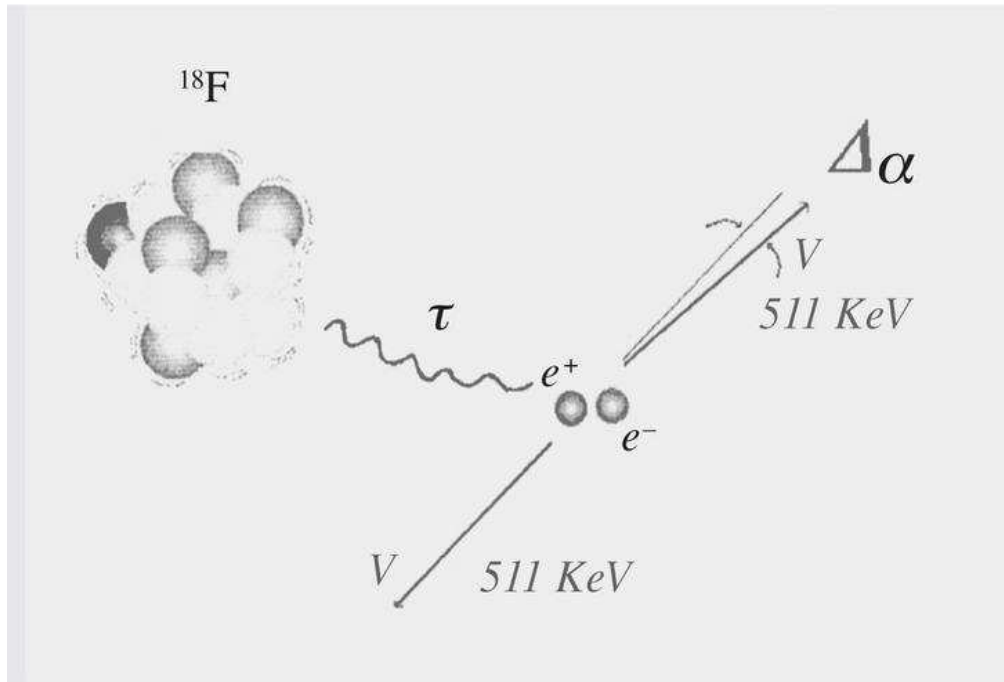


Fig. 2.5 El error implícito en las coordenadas de las LOR's a causa del recorrido del positrón antes de aniquilarse y de la no perfecta colinealidad de los fotones gamma, limitan la resolución máxima del mejor PET a algo más de 2 mm.

Idealmente la resolución teórica que puede ofrecer un tomógrafo PET debería ser aproximadamente la mitad del tamaño del cristal que compone su matriz. En la práctica, los dos fenómenos antes comentados, los artefactos introducidos durante la reconstrucción y el ruido estadístico asociado a la detección misma, la degradan hasta el entorno de los 4 mm.

Para un tomógrafo PET se definen dos tipos de resolución espacial, axial (según el eje del tomógrafo) y transaxial (perpendicular a esta). Esta última es a su vez el resultado de una resolución radial y otra tangencial. El mejor dato de resolución espacial de un tomógrafo PET es su resolución axial (anchura del corte) sobre el eje del tomógrafo y en los cortes centrales del FOV. En general este parámetro se degrada considerablemente a medida que nos alejamos de su eje central hasta llegar a los 7-8 mm para distancias superiores a los 10 cm [4].

El uso de pequeños cristales para componer las citadas matrices supone imponer un límite máximo a la resolución de un PET aproximadamente igual al tamaño de sus cristales. Esta opción, *a priori* tan restrictiva, no es más que una acertada solución de compromiso que conjuga una más que aceptable resolución espacial (4-5 mm) con unos tiempos de cálculo matemático para la asignación de posición de cada evento en la matriz, excelentes. Cuanta más exactitud se desee asignar al fotón entrante, más tubos fotomultiplicadores estarán implicados en el cálculo y por tanto más superficie de cristal desactivada por cada evento registrado.

Desgraciadamente el tiempo de cálculo empleado para hacerlo redunda implacablemente en el parámetro estrella, la sensibilidad o para ser más exactos en su tasa de conteo. De nada nos vale contar con una capacidad de resolución excelente si la tasa de conteo del equipo no es suficiente para conseguir, en unos tiempos de adquisición aceptables, realzar moderadas concentraciones de actividad respecto al fondo.

Si bien queda claro que los tomógrafos para PET han supuesto un salto cualitativo muy importante respecto a otros equipos empleados en medicina nuclear, también lo es la circunstancia de que no lo ha conseguido gracias a imponentes descubrimientos en el terreno de los materiales o de la electrónica sino más bien a cómo se han aprovechado circunstancias físicas favorables mediante ideas geniales y originales soluciones técnicas que unidas han tenido efecto de sinergia para proporcionar a estos escáners unos parámetros de funcionamiento muy superiores a los que les corresponderían en función de lo que hasta la fecha se ha podido obtener de esta tecnología [4].

2.3.3 FENÓMENOS ASOCIADOS A LA DETECCIÓN EN PET

Sólo hace falta mirar los periodos de semidesintegración de los principales emisores de positrones para hacerse una idea de la cantidad de núcleos de estos elementos que se transforman por unidad de tiempo bajo el gantry de un tomógrafo PET. Tan frenética

actividad supone verdaderas avalanchas de fotones impactando, casi sin ningún tipo de orden ni limitación, sobre la superficie de detección [4].

No es de extrañar que además de las deseadas coincidencias que darán origen a la imagen, concurren todo tipo de sucesos fruto del azar y de la dispersión que pudiera parecer también coincidencias reales. De hecho, sólo poco más del 2% de todos los sucesos que registra un PET son coincidencias reales (trues). El trabajo informático realizado para caracterizar estos fenómenos y anular sus efectos sobre la distribución real del radiofármaco es definitivo para obtener una imagen de calidad diagnóstica.

2.3.4 FENÓMENOS DE DISPERSIÓN (SCATTER)

En su viaje hacia los detectores, los fotones pueden sufrir continuos cambios de dirección por interacción con los núcleos de la materia. Si estos choques son suficientemente importantes podrían modificar la trayectoria original del fotón generando una LOR incorrecta. El cambio de dirección será mayor cuanto mayor sea la pérdida de energía del fotón. Por ello algunos métodos que utilizan actualmente los tomógrafos PET para evitar esta contribución, es el uso de discriminadores de energía que rechazan los fotones con energía inferior o superior a unos ciertos umbrales [4].

Existen muchos otros métodos para evitar sus efectos y sobre cada uno de ellos numerosos variantes. Algunos se basan en estudiar el comportamiento de fuentes puntuales en diferentes medios dispersivos, otros en caracterizar la distribución de la dispersión mediante funciones parabólicas o gaussianas.

El fenómeno de dispersión se hace especialmente patente en aquellas zonas donde la concentración del trazador es elevada, aportando un ruido no homogéneo que degrada localmente el contraste de la imagen. Su contribución llega a considerarse crítica cuando nos referimos a adquisiciones en modo 3D donde más del 50% de las coincidencias detectadas pueden proceder de este fenómeno.

2.3.5 COINCIDENCIAS ALEATORIAS (RANDOMS)

Puede ocurrir que detectores opuestos registren la llegada de su correspondiente fotón, de energía apropiada y en la ventana temporal establecida para coincidencia (unos 12 ns para el BGO) pero que cada uno de ellos proceda de un proceso de aniquilación distinto. Como para este fenómeno no hay direcciones ni zonas privilegiadas es de esperar que su contribución sea un ruido homogéneo al fondo de la imagen. Existen dos métodos para corregirlo: el primero se basa en el uso de una segunda ventana de coincidencia posterior en el tiempo a la que registra las coincidencias reales y aleatorias (fig.2.6) con cuyos datos se crea la imagen [4].

En esta segunda ventana no aparece contribución de las coincidencias reales, cuyo pico es anterior en el tiempo al de las coincidencias aleatorias, pero se mantiene constante la tasa de randoms. Restando a la primera ventana (trues + randoms) la contribución de la segunda (randoms) queda corregido este efecto. El segundo método de corrección se hace en base a la tasa de eventos individuales registrados por cada detector (singles) y a la ventana de coincidencia.

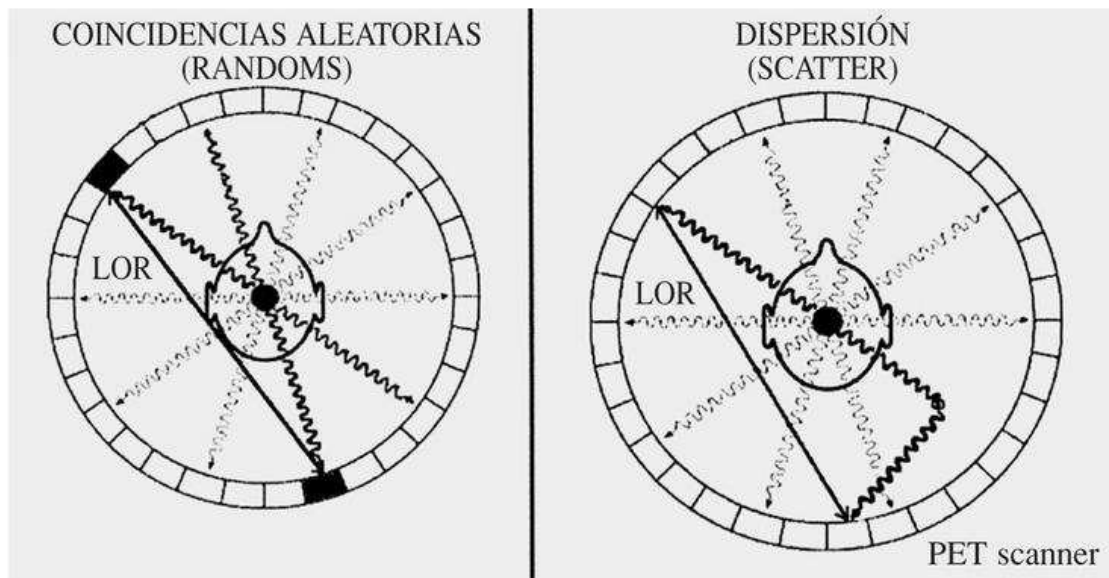


Fig. 2.6 Coincidencias aleatorias (randoms) y efectos de dispersión (scatter).

Existen otros dos fenómenos que de no ser corregidos darían lugar a una distribución final del radiofármaco en la imagen que no sería la real, en especial si se desea realizar una cuantificación exacta de la captación del isótopo en una zona concreta.

2.3.6 PÉRDIDAS POR TIEMPO MUERTO (LOSSES)

El tiempo muerto de un detector se hace mayor a medida que aumenta la tasa de conteo. Para concentraciones elevadas del trazador, la electrónica de los detectores es incapaz de generar un pulso eléctrico para cada fotón que alcanza el detector, produciéndose una pérdida considerable de cuentas asociadas a ese punto que puede acabar incluso en un fenómeno de saturación del detector por superposición de impulsos. De no ser caracterizado este fenómeno, la captación en cuestión presentaría una concentración del trazador inferior a la real [4].

2.3.7 CORRECCIÓN DE ATENUACIÓN

Es la más significativa de las correcciones que se realiza en una imagen de PET. El hecho de que entre un 60% y un 80% de los fotones sufren algún tipo de atenuación en su camino por alcanzar los detectores, es suficientemente clarificador. Una imagen no corregida por atenuación presentará, entre otros problemas, una pérdida más que considerable de captación de sus estructuras más mediales frente a un realzado de las más periféricas y además no podrá ser cuantificada casi en ningún caso.

2.3.8 ADQUISICIÓN Y RECONSTRUCCIÓN DE LOS DATOS

Se ha hecho ya mención a la importancia que tienen contar con un software a la altura de las circunstancias. A nadie se le escapa que las posibilidades de rentabilidad económica de una instalación de PET pasa por realizar ajustes muy finos en los tiempos de exploración por paciente. Por si esto no fuera poco, los elevados costes de producción y distribución se ven directamente reflejados en los precios de los radiofármacos para PET y no parece que pueda venir desde este frente un alivio próximo de la situación. La mayoría de los tomógrafos permiten adquirir y reconstruir estudios tanto en modos 2D como 3D [4].

La capacidad para operar en dichos modos depende de un conjunto de anillos retráctiles de tungsteno llamado septa y del software apropiado para manipular y reconocer los eventos procedentes de ambos tipos de operación. El uso del septa condiciona la adquisición al modo 2D, en la que cada corte se forma desde líneas de respuesta generadas por los detectores de un único anillo. Cuando el septa se retrae el sistema trabaja en modo 3D y las líneas de respuesta que componen la imagen tienen comienzo y final en distintos anillos detectores.

La reconstrucción de imágenes es el último paso antes de que el especialista disponga del instrumento con el que realizará su diagnóstico, la imagen PET. A partir de los datos

recogidos en el tomógrafo se pueden obtener las imágenes mediante un algoritmo de reconstrucción.

2.3.9 RECONSTRUCCIÓN ITERATIVA DE LAS IMÁGENES

Las técnicas iterativas representan una importante contribución a los resultados obtenidos tradicionalmente mediante la Retroproyección Filtrada (FBP). La reconstrucción iterativa es una aproximación estadística que emplea retroproyección para crear una imagen de los sinogramas de datos, luego proyecta la imagen para crear un nuevo sinograma que compara con el original, es decir, intenta progresivamente refinar la estimación de la distribución del trazador en vez de llegar a ella directamente mediante una operación matemática como es el caso del FBP [4].

La consecución de cada ciclo de comparación entre sinogramas se denomina iteración. De esta manera se pueden reducir las diferencias entre los dos sinogramas, mejorando la relación señal-ruido y optimizando el resultado de la imagen. Aunque no depende de la naturaleza 2D o 3D de los datos, el verdadero problema asociado a su uso ha sido el tamaño de las matrices de transición que genera.

Existen varios tipos de técnicas iterativas disponibles pero quizá la más empleada para imágenes de PET es el Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM) en la que se definen dos parámetros: número de iteraciones y número de subconjuntos ordenados. Teóricamente, cuanto mayor sean ambas mejor definición se alcanzará de la distribución del trazador, pero es esencial no olvidar que los datos en medicina nuclear vienen acompañados de una componente de ruido ciertamente relevante.

Este ruido está caracterizado por altas frecuencias que desgraciadamente son las mismas que se necesitan para definir en una imagen, las estructuras detalladas. De esta forma se corre el peligro de amplificar el ruido en nuestra búsqueda por alcanzar un grado de definición excesivo en la distribución del trazador [4].

Existe otra solución informática de uso común en la mayoría de los equipos de PET que puede llegar a mejorar hasta 10 veces los tiempos empleados por el sistema para la reconstrucción de los datos. Se trata de artificios matemáticos dirigidos a reducir drásticamente el volumen de los datos a procesar y mejorar así la velocidad de reconstrucción, que como se ha visto es especialmente preocupante en el caso de adquisiciones en modo 3D. A grandes rasgos, el método reproduce la reconstrucción de la imagen 3D a una reconstrucción 2D corte a corte.

2.3.10 VALOR ESTANDARIZADO DE CAPTACIÓN (SUV)

Existe un amplio abanico de técnicas disponibles en la literatura para el análisis de imágenes PET, que van desde la mera interpretación visual hasta el modelado de la farmacocinética del trazador. El método más inmediato de cuantificar un estudio PET consiste en obtener los valores de las cuentas absolutas. Una vez están reconstruidas, las imágenes PET se expresan en unidades de cuentas por minuto por vóxel, o bien, si la cámara PET esta calibrada, en unidades de cuentas por minuto por mililitro de tejido. Esta calibración se consigue mediante la adquisición de una imagen PET de un cilindro lleno de trazador con volumen y actividad conocidos.

La captación de FDG depende de diversos factores, como el peso del sujeto bajo estudio, la dosis de radiotrazador inyectada, la fracción de esta dosis que se acumula en el órgano de interés, o el nivel de glucemia en sangre en el momento de estudio. Por ello, la cuantificación de los valores absolutos de tasa de cuentas, son muy poco informativos, ya que varían entre réplicas del mismo estudio en un mismo sujeto, permitiendo tan sólo una interpretación visual de la distribución de la captación.

Una manera corregir esta variabilidad consiste en normalizar los valores de cuentas al valor medio del cerebro (captación global) o de una región de interés, por ejemplo el cerebelo. En este caso, los valores resultantes son siempre relativos a la región de

referencia, lo que proporciona valores comparables entre sujetos a cambio de perder la información sobre el valor absoluto de captación de FDG, que puede resultar de interés en ciertas aplicaciones en las que se esperan variaciones en el nivel metabólico cerebral global.

Para eliminar la influencia de estos factores y obtener un valor absoluto se utilizan frecuentemente las unidades SUV o Standard Uptake Value. Éste se define como la actividad en un tejido (en kBq/mL) dividida por la dosis inyectada al paciente (en MBq) a su vez dividida por el peso del paciente (en Kg).

$$SUV = \frac{\text{Actividad en tejido (kBq/mL)}}{\frac{\text{Actividad inyectada (MBq)}}{\text{Peso (Kg)}}} \quad (1)$$

El valor resultante es una medida estandarizada del grado de captación de FDG en el tejido. La información que se precisa es el peso del sujeto, la dosis administrada de FDG, el tiempo transcurrido desde la inyección al tiempo medio de adquisición y la actividad en el tejido de interés. La unidad del SUV es g/ml, pero como el tejido tiene fundamentalmente la densidad del agua donde 1ml de agua pesa 1 g, el SUV se expresa sin unidades.

2.4 TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (CT)

La tomografía computarizada fue descrita y puesta en práctica por G. Hounsfield y A. Cormack en la década de los años 70, con la intención de conseguir imágenes transversales del cuerpo humano. Demostraron que los rayos X que atraviesan cualquier cuerpo contienen información de todos los constituyentes por los que se transporta el haz de fotones. Esta idea orientó el diseño de los primeros equipos de CT, que permitían

conocer la atenuación de los diferentes tejidos orgánicos al ser atravesados por los rayos X.

Para este propósito, se dirige un haz colimado de rayos X, en forma de abanico y punto focal relativamente pequeño, sobre un plano tomográfico del objeto a estudiar. Cuando la fuente efectúa un barrido circular completo alrededor del cuerpo, las estructuras internas atenúan el haz de rayos X según sus respectivos valores de número atómico y densidad. La radiación emergente, después de atravesar los tejidos, se recoge en una serie de detectores apilados en una posición diametralmente opuesta a la del tubo y que cubre completamente el abanico de rayos X.

Cuando un haz fino de fotones monoenergéticos atraviesa un trozo uniforme de material sufre una atenuación que viene caracterizada por la ley exponencial de atenuación $I = I_0 e^{-\mu d}$, donde I_0 es la intensidad del haz incidente, μ es el coeficiente de atenuación lineal, e I es la intensidad del haz después de atravesar un espesor del material. Si, como ocurre en el cuerpo humano, el haz de rayos X pasa a través de materiales de diferente atenuación, podemos considerar al cuerpo como un volumen compuesto por un gran número de pequeños elementos de igual tamaño, cada uno de los cuales posee un coeficiente de absorción constante [5].

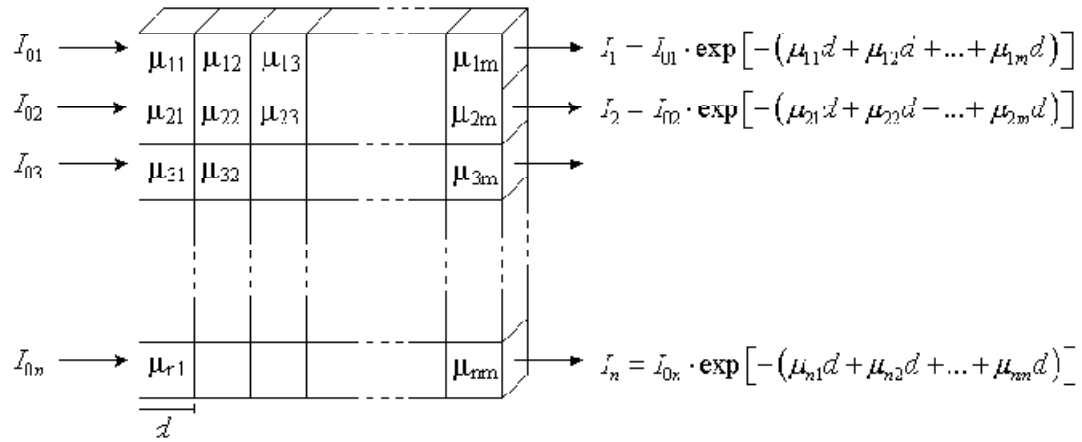


Fig. 2.7. Representación esquemática de una imagen dividida en nm voxels de anchura d , y sistema de ecuaciones a partir del cual se obtienen los valores de $\mu_{11}, \mu_{12}, \dots, \mu_{nm}$. Para una mayor claridad, sólo se han representado las irradiaciones en una dirección.

El logaritmo del cociente I/I_0 a lo largo de un rayo particular, como se puede observar en la Fig. 2.7, es proporcional a la suma de los coeficientes de atenuación de todos los elementos que el rayo atraviesa. A partir de esta idea, en 1917, el matemático J. H. Radon demostró que se puede reconstruir la imagen, en dos o tres dimensiones, de un cuerpo irradiado mediante una serie de proyecciones. Para determinar la atenuación de cada elemento interno, se debe obtener un gran número de mediciones desde distintas direcciones, lo cual genera un sistema de ecuaciones múltiples.

Una vez resuelto, mediante distintos algoritmos de reconstrucción y potentes sistemas de tratamiento de datos, se obtiene una imagen digital en 3D del objeto estudiado. La unidad de volumen mínimo en que se reconstruye esta imagen tridimensional es el *voxel*. Cada uno de los *voxels* posee una absorción característica y es representado, en el monitor o en la placa radiográfica, como una imagen bidimensional llamada píxel caracterizada con un determinado nivel de gris.

El coeficiente de atenuación representado en un píxel es el promedio de todos los materiales incluidos en el volumen del *voxel*. Por consiguiente, al digitalizar un volumen

continuo como el cuerpo humano se pierde algo de información, sobre todo en los detalles finos, pero a cambio se obtiene la posibilidad de asemejar dicho cuerpo a una matriz numérica.

El campo de exploración, o SFOV, viene determinado por el círculo que es enteramente cubierto por el haz de rayos X durante una exploración. El campo de visión, o FOV, es el diámetro máximo de la imagen reconstruida, que puede ser menor o igual que el campo de exploración y determinará las dimensiones de la imagen digital obtenida. Por otro lado, las dimensiones de la matriz en el plano XY vendrán dadas por el número de píxeles en cada una de las direcciones ortogonales, y puede ser elegido entre varias opciones (normalmente se usa 512 x 512, aunque más recientemente se dispone de la opción 1024 x 1024 en algunos equipos).

Por consiguiente, el tamaño de cada píxel se calcula dividiendo el diámetro del FOV por el tamaño de la matriz. La tercera dimensión del *voxel* vendrá establecida por el espesor de reconstrucción de la imagen de cada corte tomográfico. Naturalmente, el volumen de cada *voxel* determinará la resolución espacial de la imagen tridimensional [5].

A cada píxel de la imagen reconstruida se le asigna un número, llamado número (de) CT, relacionado con el coeficiente de atenuación del *voxel* correspondiente. Los números de CT para cada material y para cada energía son relativos, tomando el coeficiente de atenuación del agua como referencia, y normalmente se representan mediante una escala de grises. Se expresan en unidades Hounsfield (UH) de acuerdo con la ecuación:

$$\text{número de CT} = \frac{\mu_{\text{material}} - \mu_{\text{agua}}}{\mu_{\text{agua}}} \times 1000 \quad (2)$$

donde μ es el coeficiente de atenuación lineal. Por definición, el agua tiene un número de CT igual a 0 UH, y el aire, que representa prácticamente la ausencia de atenuación, tiene un valor de -1000 UH. El hueso, dependiendo de su composición, representa los valores más altos y no existe un límite en el extremo positivo para dichos valores.

La dependencia de los coeficientes de atenuación lineal con la energía de los rayos X, implica que los números CT no son unívocos de cada material ya que tienen alguna dependencia con la calidad del haz de fotones. Esto, que no es un problema de cara a su utilización habitual en radiodiagnóstico (representación de las imágenes en una escala relativa de grises), sí puede tener relevancia en otras aplicaciones, tales como la utilización directa de los números de CT para planificaciones dosimétricas en radioterapia.

2.5 PET/CT

PET/CT es la combinación de la tomografía computarizada convencional que puede obtener imágenes estructurales con un tomógrafo de emisión de positrones que nos permite obtener imágenes que representan el comportamiento metabólico de los tejidos del cuerpo humano; es decir; un paciente puede ser escaneado en ambas modalidades en una sola sesión sin moverse de la mesa.

La ventaja de este sistema es que ha demostrado un nivel creciente de exactitud y de la confianza en la interpretación del estudio combinado comparado con las lecturas separadas, particularmente en la capacidad de distinguir la patología de captaciones fisiológicas normales y de localización exacta de focos anormales. La corrección de la atenuación basada en CT es la más significativa que se realiza en una imagen de PET. Una imagen no corregida por atenuación (imagen de emisión), presentará una pérdida considerable de captación de sus estructuras más mediales frente a un realce de las periféricas.

La modalidad dual función y anatomía, ha sido la panacea oncológica en la evolución de imagen molecular de la medicina nuclear, donde el progreso de la PET al PET/CT parece

ser irreversible debido a los grandes beneficios de su potencial diagnóstico. El valor agregado que representa los resultados de estudios PET/CT sobre los PET dedicados es, por supuesto, su uso en la planificación de los tratamientos de la radioterapia.

2.6 RADIOTERAPIA

El proceso radioterapéutico comprende desde que el paciente es diagnosticado hasta que acaba el seguimiento, y en él interviene un equipo multidisciplinar formado por médicos, físicos, dosimetristas, técnicos, enfermeros y personal auxiliar. Cada eslabón de la cadena es importante, y si uno de ellos falla el proceso entero puede fallar.

Una vez diagnosticado el paciente hay que tomar la decisión de la conveniencia de administrar un tratamiento de radioterapia. Si la decisión es positiva se recogen los datos anatómicos y clínicos que sean necesarios. Con esta información se prescribe el tratamiento. La prescripción debe incluir la definición de la intención de la radioterapia, los volúmenes considerados, la dosis y fraccionamiento [6].

Según recomienda la ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) para definir los volúmenes implicados se empieza por localizar el GTV (Gross Target Volume, volumen blanco en bruto) que se define como el volumen tumoral visible.

Para tener en cuenta la enfermedad subclínica se define el CTV (Clinical Target Volume, volumen blanco clínico) que incluye al GTV y/o la zona enfermedad microscópica subclínica que tiene que ser eliminada. El CTV es un concepto clínico y por tanto independiente de la unidad de tratamiento que se elija.

Es necesario ampliar los márgenes del CTV para tener en cuenta movimientos del paciente y variaciones en posicionamiento y poder asegurar que la dosis prescrita se recibe realmente en el CTV. Esto se hace definiendo el PTV (Planning Target Volume, volumen blanco de planificación). El PTV es un concepto geométrico y se utiliza para la planificación

dosimétrica, es decir, la elección de la técnica de tratamiento (número de haces, energía, tamaño de campo, angulación, etc.).

Por último se definen el volumen tratado (VT) como aquel englobado por una superficie de isodosis adecuada, seleccionada por el radioterapeuta para conseguir el propósito del tratamiento, y el volumen irradiado (VI) como aquel que recibe una dosis considerable en relación a la tolerancia normal del tejido [6].

En la figura 2.8 se representan esquemáticamente los distintos volúmenes.

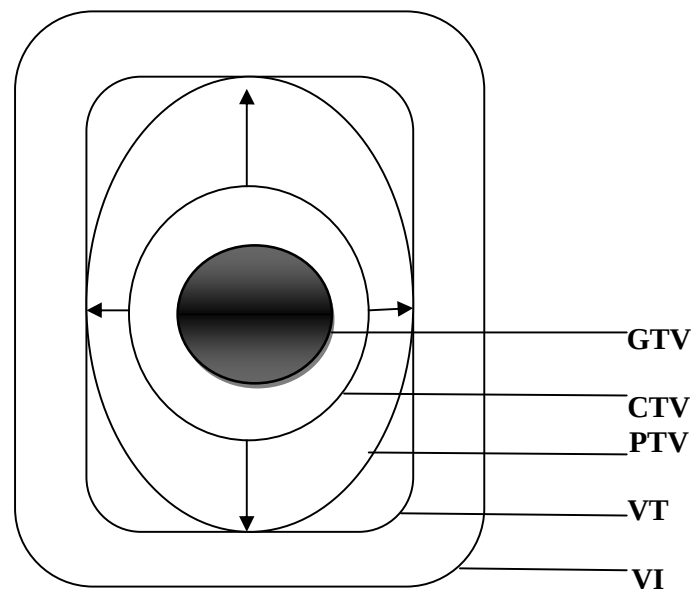


Fig. 2.8 Esquema de volúmenes en radioterapia.

2.7 IMÁGENES DICOM

DICOM (Digital Imaging and COmmunications in Medicine) es el estándar digital en comunicaciones en medicina, que describe detalladamente los medios para dar formato e intercambiar imágenes e información entre dispositivos diferentes.

En 1992 en la reunión anual de la Sociedad de Radiología de América del Norte (RSNA), en la parte 1 (Introducción y Descripción) y en la 8 (Soporte de Comunicaciones de Red e intercambio de Mensaje) del DICOM de ACR-NEMA (Imagen médica y comunicaciones en la Medicina) el estándar se había votado y aprobado. Las partes restantes 2 a 7 y 9 se hicieron disponibles para comentarios. En infoRAD, se realizó una demostración de la versión de DICOM 3.0, la parte 8 usando mensajes de la versión previa 2.0 de ACR-NEMA de DICOM, mostrando que el apoyo de red era operacional y podría cumplirse exitosamente.

Durante el encuentro anual de 1992 se formaron Grupos de trabajo de ACR-NEMA(WGs) responsables de las partes restantes y completar el estándar de DICOM en encuentros mensuales. Se terminó en septiembre de 1993, donde las versiones finales de muchas de las partes habían experimentado la prueba de implementación real a lo largo de 1993 para asegurar que la calidad de estándar sería demostrada por productos reales en el encuentro de 1993.

Ahora esta versión 3.0 de DICOM está finalizada, los usuarios y los fabricantes pueden conseguir alguna idea del alcance de trabajo involucrado. DICOM promueve la comunicación entre imágenes digitales independientes del fabricante que las produjo, ofrece mayor flexibilidad a los sistemas de almacenamiento y comunicación de imágenes y facilita la creación y consulta a sistemas de diagnóstico por diferentes dispositivos y en diversos lugares locales o remotos. Entre la información asociada a la imagen está el nombre del paciente, fecha de nacimiento, equipo de adquisición, situación del paciente, contraste empleado, tipo de imagen, tamaño de la imagen y datos de pixel.

2.8 MATLAB

MATLAB es el nombre abreviado de “MATrix LABoratory”. MATLAB es un programa para realizar cálculos numéricos con vectores y matrices. Como caso particular, puede también trabajar con números escalares, tanto reales como complejos. Una de las capacidades más atractivas es la de realizar una amplia variedad de gráficos en dos y tres dimensiones.

Además de trabajar con el algoritmo K-means el cual utilizaremos en este trabajo y a continuación explicaremos con detalle.

2.8.1 Métodos de análisis de cluster.

Uno de los métodos de análisis de cluster (fig.2.9) más utilizados en la práctica es: el método de K-means. Es una técnica de análisis exploratorio que intenta ordenar diferentes objetos en grupos, de forma que el grado de asociación entre dos objetos sea máximo si pertenecen al mismo grupo.

Los métodos de cluster, también llamados de segmentación de datos, tienen una gran variedad de objetivos. Todos relacionados con agrupar o segmentar una colección de objetos en subconjuntos o “clusters”, de manera que dentro de cada grupo están más estrechamente relacionados entre sí que con los que están en diferente grupo [11].

Un objeto puede ser descripto por un conjunto de medidas, o por su relación con otro objeto. A veces el objetivo es organizar a los conjuntos en una jerarquía (métodos jerárquicos). Esto implica agrupar sucesivos clusters de modo tal que en cada nivel de la jerarquía los clusters que están dentro de un mismo grupo son más similares entre ellos que con los que pertenecen a un grupo diferente.

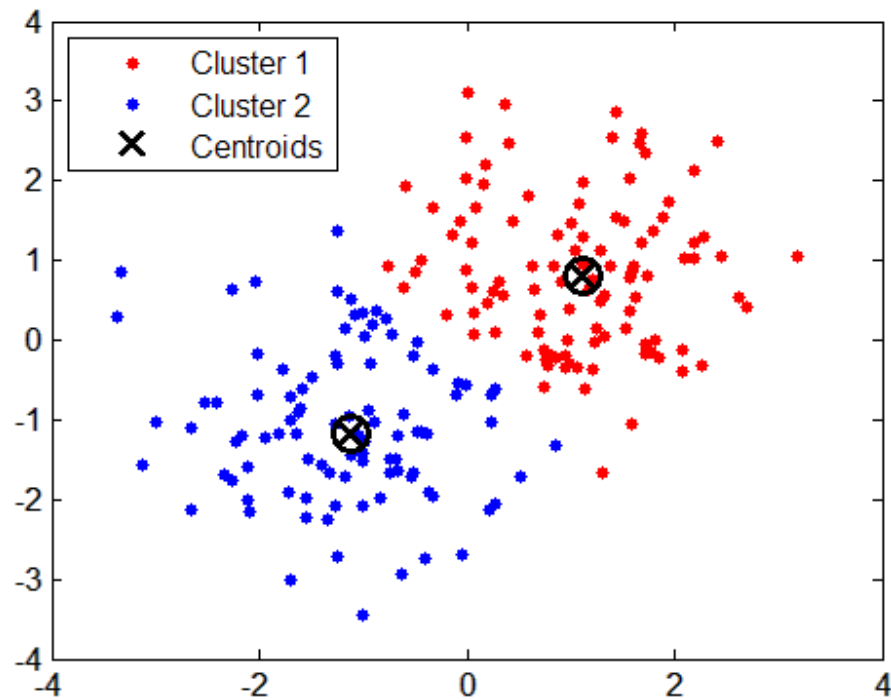


Fig. 2.9 Clusters

El análisis de cluster también es usado en la estadística descriptiva para determinar si los datos pertenecen o no a distintos subgrupos, donde cada grupo representa objetos con propiedades sustancialmente distintas. Este objetivo final requiere de información respecto al grado de diferencia entre objetos asignados a distintos clusters [7].

Un aspecto central de cada procedimiento de cluster es la noción de grado de semejanza (o diferencia) entre los objetos que van a ser agrupados. Los métodos de cluster intentan agrupar los objetos basándose en la definición de semejanza entre ellos. Esta definición se construirá en base a los aspectos propios del problema, y debería ser independiente del método de clustering en sí.

El algoritmo de K-means es uno de los más populares iterativos descendentes métodos de cluster. Está destinado a situaciones en las cuales todas las variables son del tipo cuantitativo, y la distancia Euclídea

$$d(x_i, x_{i'}) = \sum_{j=1}^p (x_{ij} - x_{i'j})^2 = \|x_i - x_{i'}\|^2 \quad (3)$$

es elegida como medida de diferencia.

El algoritmo de K-means es un método de agrupación de casos que se basa en las distancias existentes entre un conjunto de variables. Está destinada a situaciones en las cuales todas las variables son del tipo cuantitativo, y la distancia cuadrática euclídea es elegida como medida de diferencia. Versiones anteriores del procedimiento comenzaban el análisis con la asignación de los K primeros casos a los centros de los K conglomerados (los centros multivariantes de los conglomerados se denominan centroides, ver fig.2.10). En la versión actual se comienza seleccionando los K casos más distantes entre sí (el usuario debe determinar inicialmente el número K de conglomerados que desea obtener). Y a continuación se inicia la lectura secuencial del archivo de datos asignando cada caso al centro más próximo y actualizando el valor de los centros a medida que se van incorporando nuevos casos. Una vez que todos los casos han sido asignados a uno de los K conglomerados, se inicia un proceso iterativo para calcular los centroides finales de esos K conglomerados.

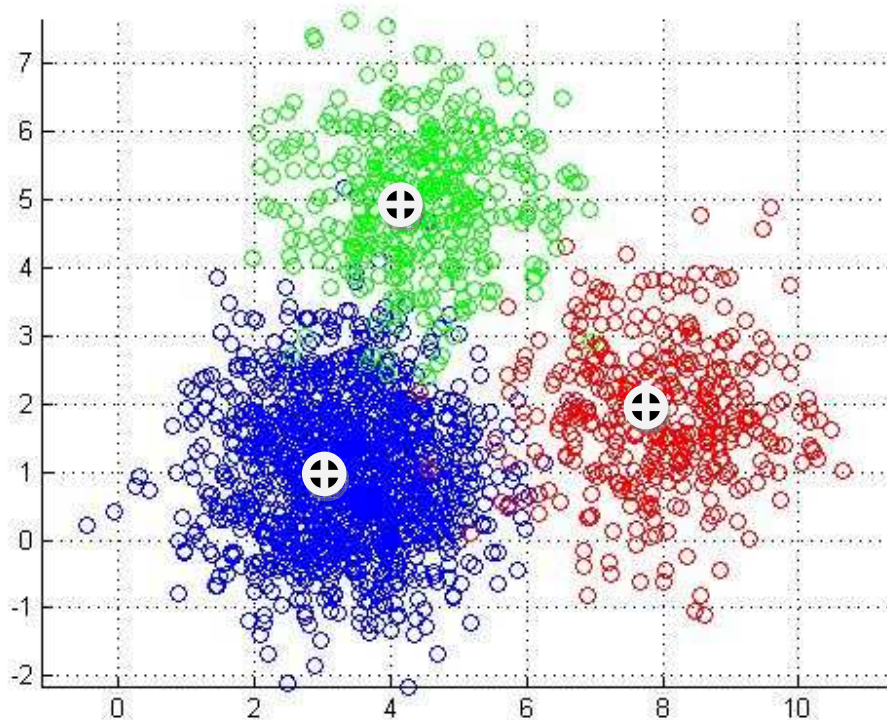


Fig.2.10 Centroides

El algoritmo de K-means es especialmente útil cuando se dispone de un gran número de casos. Existe la posibilidad de utilizar la técnica de manera exploratoria, clasificando los casos e iterando para encontrar la ubicación de los centroides, o sólo como técnica de clasificación, clasificando los casos a partir de centroides conocidos suministrados por el usuario. Cuando se utiliza como técnica exploratoria, es habitual que el usuario desconozca el número idóneo de conglomerados, por lo que es conveniente repetir el análisis con distinto número de conglomerados y comparar las soluciones obtenidas; en estos casos también puede utilizarse el método análisis de conglomerados jerárquico con una submuestra de casos.

CAPITULO 3

METODOLOGÍA

Para la obtención de las imágenes de este trabajo se utilizó como equipo de diagnóstico un PET/CT híbrido. La resolución de imágenes CT utilizadas es de 512x512 pixeles cuya dimensión es 0,9766 mm y espesor de corte de 4,25 mm. La resolución de las imágenes PET es de 128x128 cuya dimensión es de 3,906 mm y espesor de corte de 5mm.

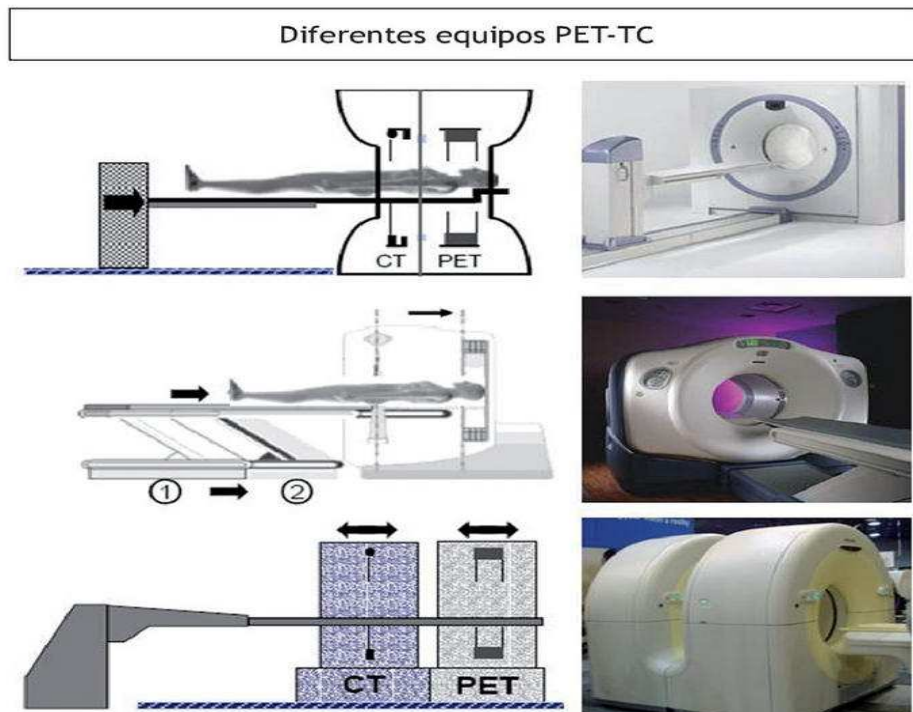


Fig.3.1 Equipo de diagnóstico PET/CT

3.1 Preparación del paciente

Antes del estudio, el paciente debe

- Quitarse cualquier objeto metálico que pudiera generar interferencias en la transmisión del rastreo con CT
- Éste debe estar en ayunas un mínimo de 8 horas
- No debe realizar ejercicio físico en las 24 horas previas
- No utilizar solución glucosa intravenosa (suero) en las 24 horas previas
- No estar en tratamiento con radioterapia o quimioterapia en las 6 semanas previas
- No debe suspender medicamentos aún con el ayuno
- Tomar al menos dos litros de agua adicionales a los que ya acostumbra el día anterior a su estudio
- Los diabéticos deberán acudir con sus niveles de glucemia (glucosa en sangre) por debajo de 150 mg/dl y este examen está contraindicado para mujeres embarazadas, debido a que la radiación podría dañar el feto.

Durante el estudio el paciente será informado de manera clara y concisa sobre los objetivos y posibles riesgos del estudio, se obtendrá el consentimiento informado por escrito del paciente, se le realizará una historia clínica, se le colocará un catéter intravenoso con una aguja muy delgada en una de las venas del brazo para la administración del radiofármaco, una vez canalizado el paciente deberá mantenerse en un estado de reposo absoluto durante 40 o 90 minutos (dependiendo del segmento que se estudiará) dentro del cuarto de preparación para permitir que el radiofármaco se distribuya adecuadamente por el cuerpo y deberá ingerir medio de contraste por vía oral con la finalidad de distender el estómago. Se debe posicionar al paciente cómodamente en la mesa de exploración con los brazos levantados por arriba de la cabeza para evitar complicaciones. La práctica habitual en CT, emplea aditamentos adecuados en la posición (soportes en rodillas, cabeza y cuello, brazos, etc.), para limitar al máximo el movimiento

involuntario que pudiera conducir a alineaciones erróneas durante las evaluaciones combinadas.

La mayor parte de los pacientes toleran el estudio con los brazos colocados en un soporte por encima de la cabeza, con el objetivo de reducir los artificios de difusión en el cuerpo e incrementar las estadísticas de conteo del correspondiente rastreo de emisión. Cuando los brazos se localizan junto al cuerpo, en lugar de mantenerlos por encima de la cabeza, aumenta la dispersión de los fotones de rayos X en aquellas direcciones que incluyen a los brazos y al paciente, lo que se observa como artificios en forma de rayas. Por el contrario; para las exploraciones de cabeza y cuello, los estudios se obtienen con los brazos extendidos hacia abajo.

El rastreo corporal con PET/CT se inicia con la adquisición de una radiografía digital del paciente obtenida durante el movimiento continuo de la camilla, con el tubo de rayos X ensamblado habitualmente en la posición frontal o lateral. De esta forma se obtiene una imagen anatómica similar a la de los rayos X convencionales en una proyección dada. Esta radiografía digital se utiliza para definir el rango de la evaluación axial del estudio PET/CT. Los marcadores visuales para la medición del campo transversal de visión del CT y del PET se despliegan en el topograma. Estos marcadores guían al técnico para asegurarse de que todas las partes del cuerpo están posicionadas dentro campo de visión transversal más pequeño de la CT. Después de la definición del rango de imagen coaxial, la mesa con el paciente se mueve automáticamente del campo de visión de la CT para el rastreo de transmisión, con una duración menor a un minuto. La mayoría de los centros usuarios de PET/CT adquieren un solo rastreo en espiral continuo de CT.

Una vez que finaliza la transmisión con la CT, la mesa con el paciente se desliza de forma automática al campo de visión del PET. Ahí comienza el estudio de emisión en dirección caudo-craneal, que inicia en el tercio superior de los muslos para limitar la sobreposición de la eliminación urinaria. El rastreo dura de 10 a 30 minutos.

3.2 Pasos del código

El código utilizado para la segmentación de las imágenes tiene los siguientes pasos:

1. **Adquisición de las imágenes CT:** aquí específicamente se introducen los cortes de la imagen CT al programa utilizado.
2. **Adquisición de las imágenes PET,** las cuales son directamente colocadas en la escala SUV, utilizando la ecuación siguiente:

$$SUV = \frac{VoxelActivity(KBq/mL) * PatientWeight (Kg)}{InyetaActivity (MBq)} \quad (4)$$

3. **Se obtiene el peso del paciente en Kg:** del encabezado de la imagen DICOM obtenemos el peso del paciente.
4. **Se obtiene actividad inyectada en MBq:** nuevamente utilizando el encabezado de la imagen DICOM obtenemos la actividad inyectada.
5. **Se procede a recortar el volumen para limitarse a la lesión tumoral:** en esta parte se selecciona en la imagen la zona donde se observa el tumor.
6. **Normaliza los rangos de grises de ambos ROI's:** en este paso se colocan las imágenes CT y PET de igual tamaño e igual resolución.
7. **Calcula el histograma conjunto en el volumen de interés:** luego de haber seleccionado la zona del tumor, se calcula el histograma conjunto correspondiente.
8. **Se procede a filtrar el volumen imagen a través del algoritmo K-means:** aquí se aplica el algoritmo K-means a la zona seleccionada anteriormente.
9. **Se hace un segundo K-means para filtrar aún más el espacio imagen:** se aplica nuevamente el algoritmo K-means a la zona tumoral seleccionada, esto se realiza para depurar la imagen y conseguir la mejor segmentación.

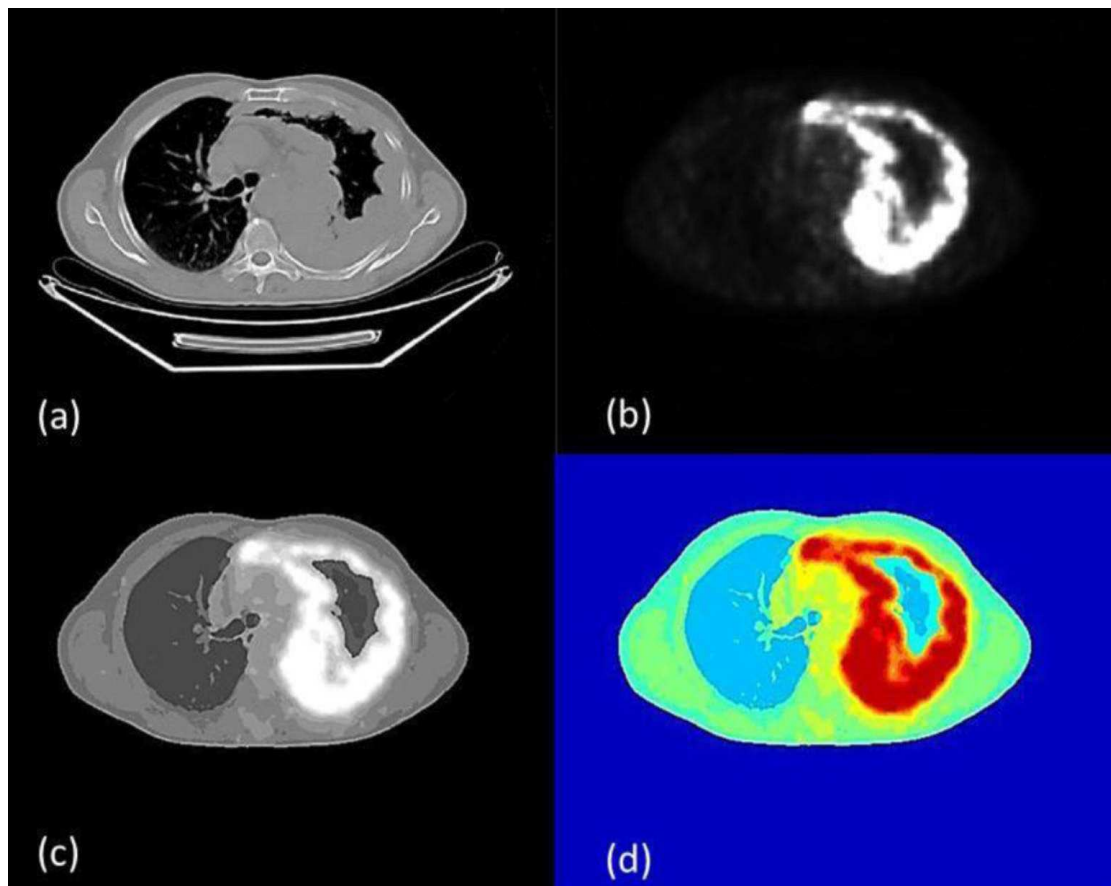


Fig.3.2(a) imagen CT, (b) imagen PET, (c) imagen PET y CT combinadas, (d) imagen segmentada.

10. **Se determina el histograma del SUV en la región con tumor, como se obtiene originalmente con el algoritmo K-means:** aquí se calcula el histograma del SUV luego que se aplicó el algoritmo K-means a la zona tumoral seleccionada anteriormente.
11. **Se selecciona la región que pertenece con seguridad al tumor:** aquí específicamente se selecciona la zona del tumor que se observa.
12. **Se determina el histograma del SUV en la región del tumor, como se filtra según el usuario:** se calcula el histograma del SUV a la zona específica del tumor anteriormente seleccionada.
13. **Se calcula SUVm y SUVstd para el segmento escogido como tumor:** se calculan el valor medio de SUV y su desviación estándar.

14. Se estima el GTV: en este paso se obtiene el GTV según nuestro criterio utilizado.

3.3 Estimación del GTV según el criterio médico

Por último, se hace una estimación del GTV mediante una segmentación en base a un porcentaje respecto al SUVmax en la lesión, usando esto como criterio del médico. En este caso, utilizamos el 50% del SUVmax. Los GTVs obtenidos de esta manera son comparados con los GTVs obtenidos mediante la metodología expuesta anteriormente y se determina así a cual porcentaje del SUVmax se relaciona cada GTV. Un porcentaje mayor es indicativo de una lesión de menor extensión o volumen y viceversa.

CAPITULO 4

RESULTADOS

A continuación mostramos los resultados obtenidos del programa utilizado y los comparamos con el criterio utilizado habitualmente por el médico. Debemos acotar que el criterio utilizado por el médico en este trabajo (explicado en el capítulo anterior), es el del 50% del SUVmax.

Estos son los resultados:

4.1 TUMOR HÍGADO

En el primer paciente con cáncer de hígado obtenemos como resultado utilizando nuestro método la figura 4.1 y para el caso del médico se obtiene la figura 4.2.

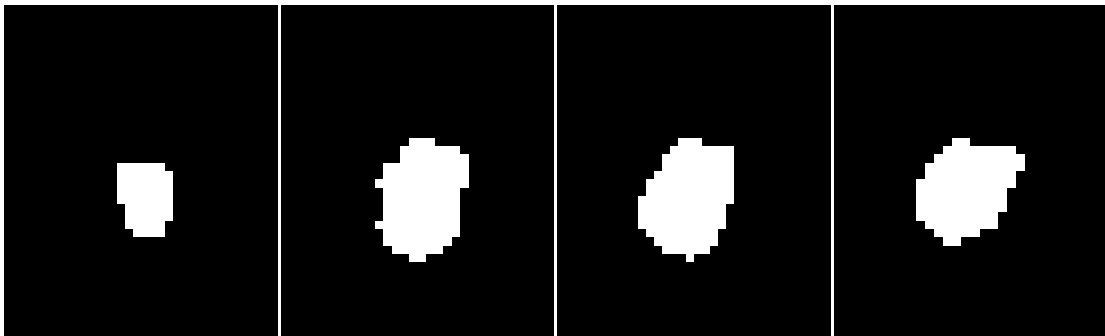


Fig. 4.1 Tumor hígado según nuestro método.

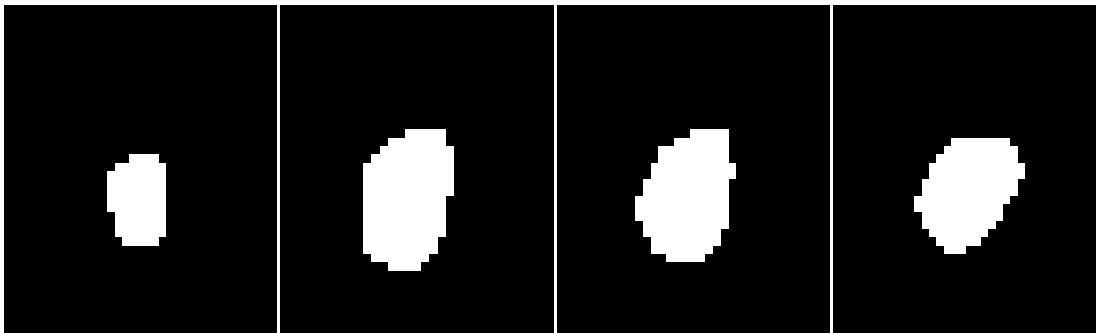


Fig.4.2 Tumor hígado según segmentación del médico.

Observamos en este paciente que el porcentaje obtenido con nuestro método es de 56% del SUVmax, lo que significa que el GTV o volumen estimado de la lesión es menor que el

estimado por el médico que utiliza un 50% del SUVmax. Esto se traduce en la aplicación de la terapia a una región menor y quizás de mayor actividad tumoral con menores efectos sobre tejidos circundantes y toxicidad. Los valores obtenidos para este paciente son de SUVm 3.9 y SUVmax 5,7.

En la figura 4.1 solo mostramos 4 cortes axiales consecutivos; debemos recordar que cada corte tiene 5mm.

En la tabla 4.1 mostramos todos los resultados obtenidos.

Paciente	SUVm	SUVstd	SUVmax	%
1	7	1	11	52
2	3,9	0,6	5,7	56
3	5,1	0,8	7,4	57
4	7,1	1	11	61
5	5,2	0,7	7,4	62
6	4,8	0,7	7,1	62
7	6,9	0,8	9,4	63
8	11	2	17	68

Tabla 4.1 Valores para los tumores de hígado

Podemos observar en nuestros resultados que algunos de los porcentajes obtenidos son valores cercanos a lo utilizado por el médico pero estos valores nos dicen que las lesiones son de menor volumen en comparación al descrito por el especialista.

4.2 TUMOR PULMÓN

Aquí en este paciente de tumor de pulmón, vemos en la figura 4.3 la segmentación según nuestro programa y en la figura 4.4 según el médico.

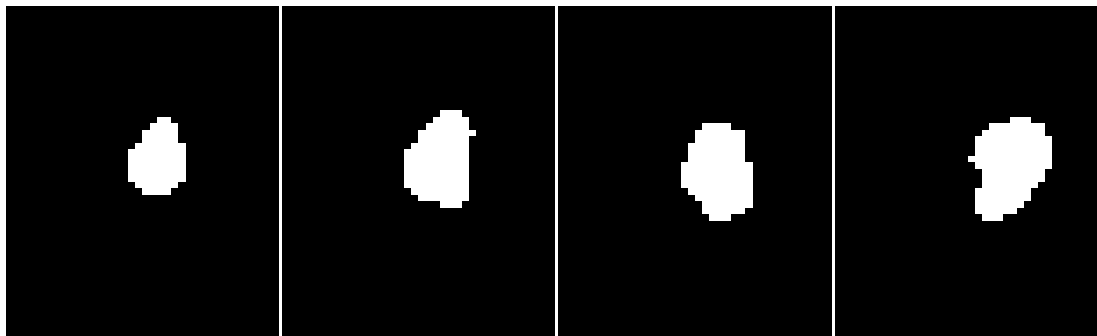


Fig. 4.3 Tumor pulmón según nuestro método.

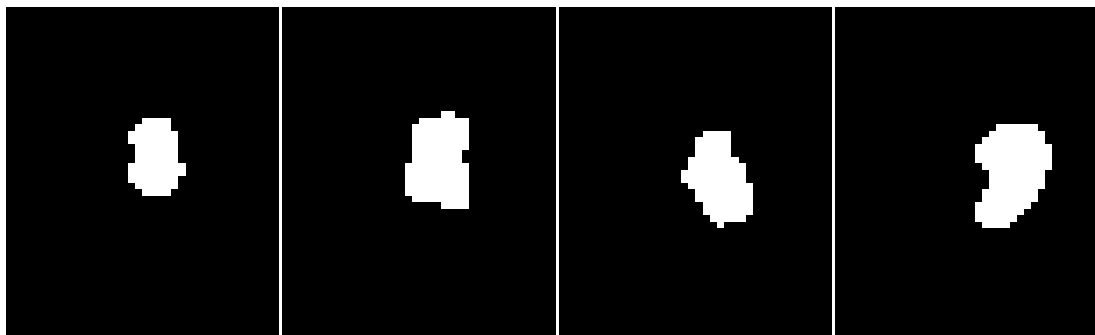


Fig.4.4 Tumor pulmón según segmentación del médico.

Para este primer caso de pulmón se pudo observar que se obtuvo 48% del SUVmax, cercano al utilizado por el médico por lo cual vemos imágenes muy parecidas. En este paciente el tamaño o volumen estimado de la lesión es mayor que el estimado por el médico, por lo cual, al momento de la terapia con radiación se estaría irradiando una extensión mayor de tejido que no se haría con la selección del médico con su porcentaje de SUVmax. Obteniendo de SUVm 7,9 y SUVmax de 12,9.

En la tabla 4.2 vemos los resultados completos para tumores en pulmón

Paciente	SUVm	SUVstd	SUVmax	%
1	2,6	0,7	4,7	44
2	6	1	10	46
3	8	2	13	47
4	8	2	13	48
5	6	1	9	51
6	3,6	0,6	5,4	51
7	3,4	0,6	5,1	54
8	4,6	0,7	6,7	55
9	5,9	0,9	8,1	58
10	15	2	21	58
11	9	1	12	59
12	7	1	9	60
13	2,6	0,4	3,6	60
14	3,4	0,5	4,6	62
15	7	1	10	63
16	20	2	25	66
17	4,6	0,6	6,1	66
18	3,3	0,4	4,1	67

Tabla 4.2 Valores para los tumores de pulmón.

Aquí los porcentajes varían entre 44% y 67%, vemos que los primeros 4 pacientes, la lesión segmentada por nuestro método es de volumen mayor al seleccionado por el médico; por lo cual; estaríamos tratando con radiación parte del tejido que no se haría con la selección del médico tratante. Luego con los otros pacientes (paciente 5 al 18), tenemos que la lesión segmentada va a ser más pequeña que la estimada por el médico, en estos casos estaríamos evitando irradiar tejido sano. También vemos como varía el SUVm 2,5 y 19,8, así como el SUVmax entre 4,7 y 25,5.

4.3 TUMOR ABDOMEN

En el primer paciente con cáncer de abdomen obtenemos como resultado utilizando nuestro programa la figura 4.5 y para el caso del médico se obtiene la figura 4.6.

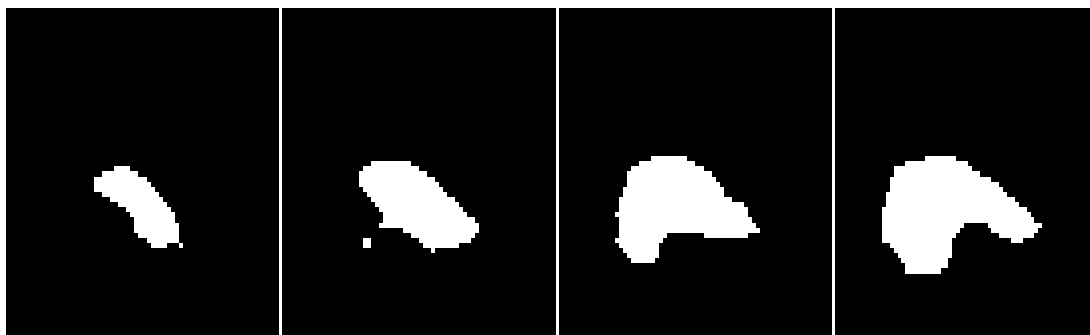


Fig. 4.5 *Tumor abdomen según nuestro método.*

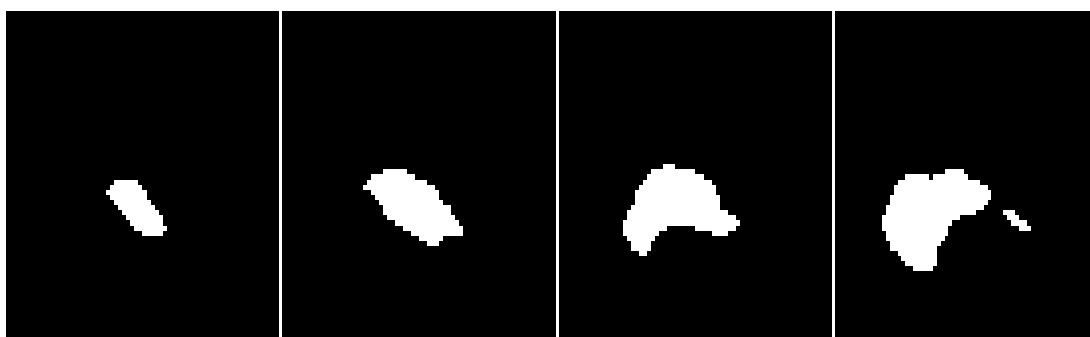


Fig.4.6 *Tumor abdomen según segmentación del médico.*

Para este caso de abdomen vemos que el porcentaje de SUVmax es de 40%, por lo cual vemos que el tamaño o volumen de la lesión es mayor que el seleccionado por el especialista y al momento de aplicar la terapia, vamos a aplicar radiación a parte del tejido que no se haría con el criterio del médico. Aquí tenemos de SUVm 4,7 y SUVmax 8,4.

En la tabla 4.3 vemos los resultados completos.

Paciente	SUVm	SUVstd	SUVmax	%
1	5	1	8	40
2	5,3	0,9	9,5	45
3	6,9	0,7	9,8	60

Tabla 4.3 Valores para los tumores de abdomen.

Observando estos resultados de abdomen vemos que en el caso de los primeros pacientes la lesión seleccionada por nuestro método estaría dando un tamaño mayor al del especialista y estaríamos aplicando radiación a parte tumor que se omite con el otro criterio. A contrario del otro paciente el tumor segmentado va a ser de menor volumen y evitaríamos radiación de tejido sano.

4.4 TUMOR CUELLO

En este paciente con cáncer de cuello obtenemos como resultado utilizando nuestro programa la figura 4.7 y para el caso del médico se obtiene la figura 4.8.

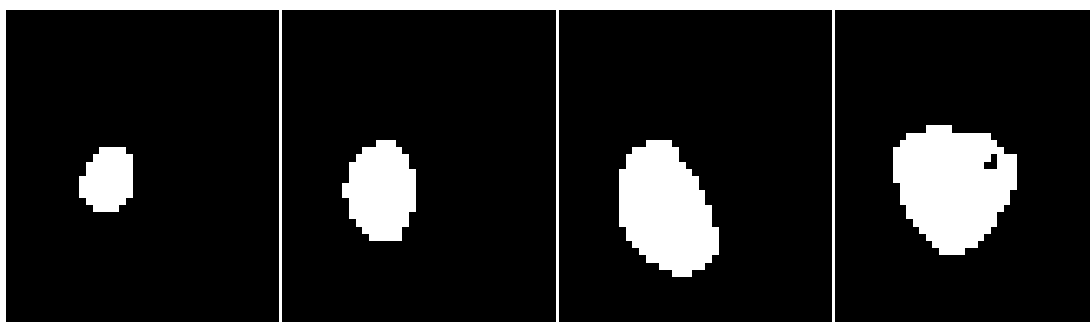


Fig.4.7 Tumor cuello según nuestro método.

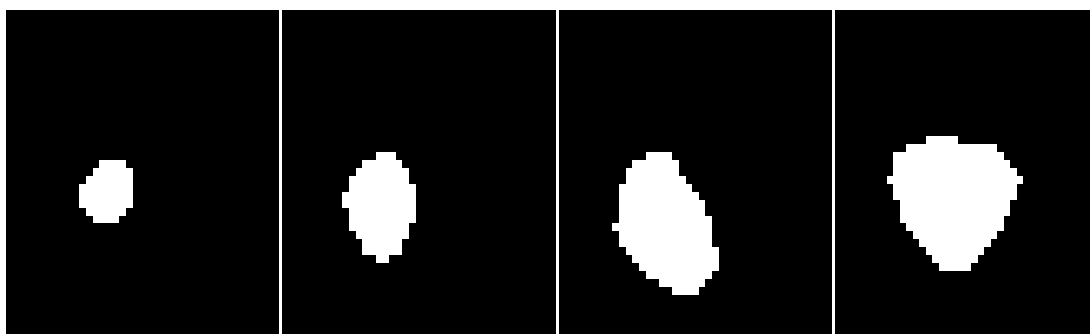


Fig.4.8 Tumor cuello según segmentación del médico.

En primer lugar, antes de hablar de este caso, debemos indicar que según la zona del cuerpo donde se quiere aplicar radioterapia, el médico decide qué porcentaje del SUVmax se va a utilizar. Para el caso de cabeza o cuello se debe utilizar un porcentaje alto (como 75%), ya que hay partes no tan resistentes a la radiación como otras; un ejemplo de este tipo de terapia es tener precaución con el quiasma óptico, el cual no tiene mucha

resistencia a la radiación y su exposición a ésta podría dejar ciega a la persona tratante. Por esto debemos tener un GTV pequeño para no afectar zonas de baja resistencia a la radiación. Sin embargo, mantendremos cómo criterio del médico el mismo aplicado a otras localizaciones de las lesiones, es decir, 50% de SUVmax.

Para el primer paciente vemos que el porcentaje nos da 51%, en este caso vemos que el volumen obtenido es un poco más pequeño que el utilizado por el especialista, SUVm 3,7 y SUVmax 5,9.

A continuación vemos la tabla 4.4 con los resultados obtenidos.

Paciente	SUVm	SUVstd	SUVmax	%
1	3,7	0,5	5,9	51
2	5,1	0,6	7,3	70

Tabla 4.4 Valores para los tumores de cuello.

Vemos que en el primer paciente nuestro volumen de tumor es muy parecido al utilizado por el médico; en nuestro trabajo proponemos con criterio del médico el 50% del SUVmax; y para el segundo paciente vemos como la lesión obtenida según nuestro método, es de menor volumen, por lo cual evitaríamos suministrar radiación a zonas de tejido sano y evitar daños colaterales expuestos anteriormente. El porcentaje obtenido para el segundo paciente, 70 %, se aproxima al criterio médico a aplicar para cabeza y cuello.

A continuación mostramos en la figura 4.9 todos los valores de porcentajes de SUVmax de todos los tipos de tumores.

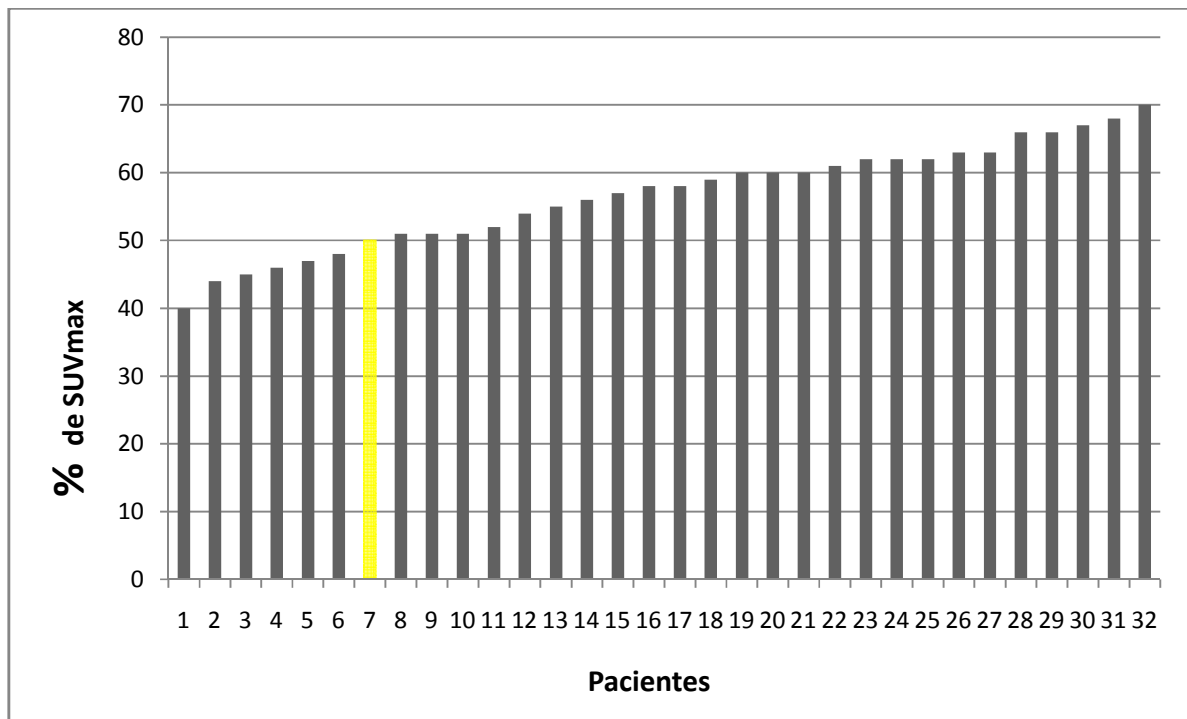


Fig. 4.9 Valores de Porcentaje de SUVmax

En la figura 4.9 podemos observar todos los valores de porcentajes de SUVmax de los pacientes estudiados, debemos acotar que la barra de color amarilla representa el valor utilizado según el criterio del médico, 50% de SUVmax. La figura nos dice que la tendencia de nuestro método es utilizar un mayor porcentaje de SUVmax, por consiguiente la lesión va a ser de menor volumen en comparación al método utilizado por el médico. Esto es algo significativo porque según nuestro método se debe aplicar radiación a un volumen menor al que se aplica actualmente.

En la figura 4.10 mostramos los valores de SUVm para cada tumor

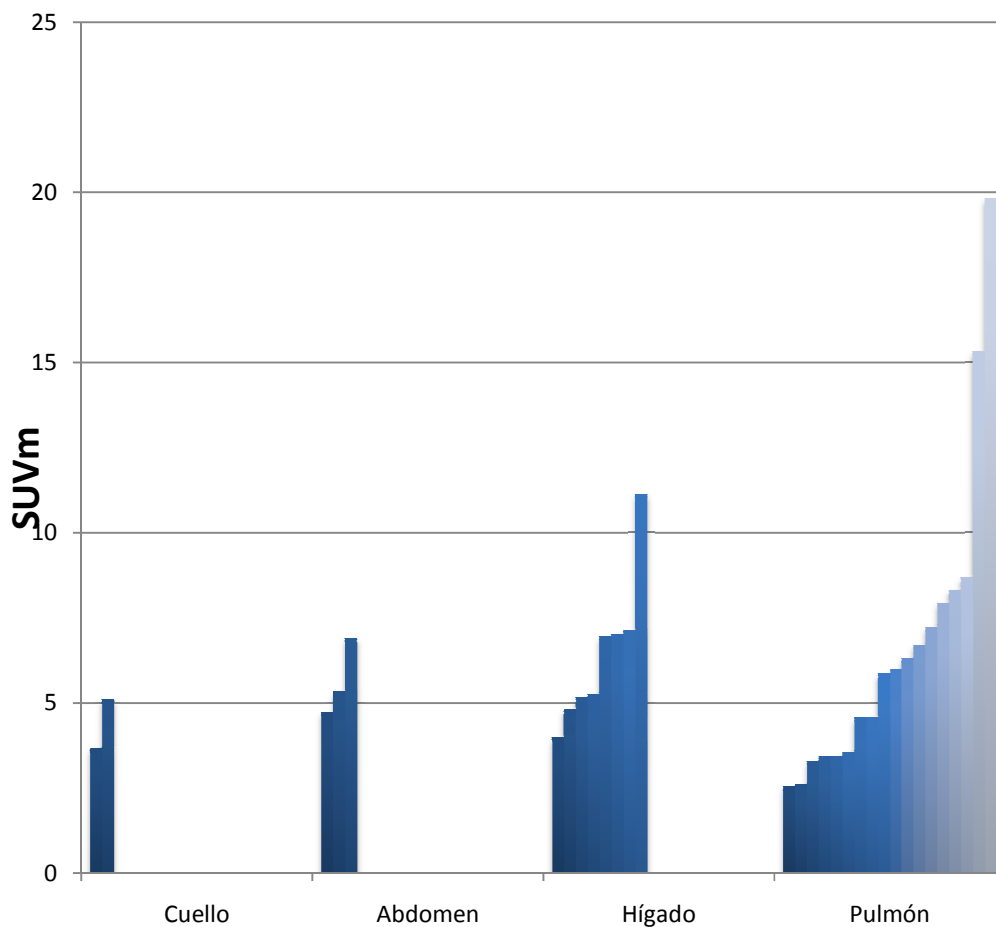


Fig.4.10 Valores de SUVm en tumores

Por último podemos decir que en promedio total obtuvimos algo parecido a lo utilizado por el médico, ya que tuvimos un promedio de 56,3%. Para el cuello fue 60,5%, para el abdomen 48,3%, para el pulmón 56,4% y para el hígado 60,1%. En términos generales, los volúmenes estimados por el método propuesto son menores a aquellos estimados con el criterio del 50% del SUVmax, quizás con la excepción de las lesiones en abdomen. Debe mencionarse que estos resultados son aún preliminares en cuanto a la estadística (número de casos analizados) es aún muy baja pero en general se ve una tendencia a estimar volúmenes menores.

CAPITULO 5

CONCLUSIONES

En este trabajo se muestra un método para la estimación del GTV para la planificación de tratamiento en radioterapia. Este método utiliza las dos tipos de imágenes PET y CT, además que es independiente del ojo humano, a diferencia del actual que hace solo usa imagen PET y depende del especialista que realiza el estudio. Nuestros resultados, que son cercanos a los porcentajes que usan los especialistas, nos dicen que no estamos muy lejos de lo que se hace actualmente y quizás esa pequeña diferencia entre nuestro criterio y el actual sea la distancia para mejorar el tratamiento de los pacientes con cáncer. El mundo avanza a pasos agigantados en tecnología; la cual debemos aprovechar para el beneficio de la gente; por lo cual tenemos que automatizar y optimizar el manejo de imágenes médicas para el tratamiento de las enfermedades.

Los resultados del presente estudio y su comparación con los datos publicados al respecto en la literatura científica permiten, a nuestro juicio, formular las siguientes conclusiones:

- Nuestro método desarrollado toma en cuenta en igual grado la información proveniente de las imágenes PET y CT, permitiendo una clasificación de los tejidos en base a la modificación de sus propiedades debidas a la patología.
- Permite una delimitación de la lesión tumoral o GTV para fines de tratamiento con radioterapia.

- En una forma objetiva, permite obtener los valores de captación estandarizada SUV, dentro de la práctica de un servicio de medicina nuclear que utilice PET/CT cómo parte de su equipamiento.
- Los resultados de nuestro criterio, nos dice, que el volumen del GTV debe ser menor al que actualmente se está utilizando.

En este trabajo presentamos un método para la estimación del GTV independiente del ojo humano, ya que él actual depende de la persona que lo realiza. Cada especialista va a determinar un GTV diferente a otro. En los resultados pudimos ver que nuestro método nos da un porcentaje parecido al utilizado por el médico y en la mayoría de los casos, estima un GTV menor a uso médico actual. Debemos recalcar que el porcentaje del SUVmax utilizado varía según la zona donde se desea hacer el tratamiento, pero quizás esa pequeña diferencia sea necesaria para perfeccionar el tratamiento utilizado actualmente.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Wernick Miles N. and Aarsvold Jhon N. (2004). Emission Tomography: the Fundamentals of PET and SPECT, Vol 3, 179-210.
- [2] Jhonalbert Aponte Arcila (2012). Cuantificación de Tejidos en Imágenes Oncológicas de PET/CT Mediante el Algoritmo K-means. Vol 1, 1-34.
- [3] Ernesto Coto (2003). Métodos de segmentación de imágenes médicas, Vol 5, 9-15.
- [4] J. A. Ruiz Guijarro, M Melgarejo Icaza, G. Ossola Lentati, R. Martín Jorge, A Ordoñas Oromendía, O Kostvintseva, (2001). Tomógrafos PET. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, Vol 20, 561-574.
- [5] Artells Marcal S. (2004). Desarrollo de un programa de simulación basado en el método de Montecarlo para el cálculo de dosis con maniquíes divididos en *voxels*. Aplicaciones en tomografía computarizada. Vol 1, 1-4.

[6]Sánchez G. Pedro (2001). Introducción a la física de la radioterapia, revista de física médica, sociedad española de física médica, Vol 1, Cap 8.

[7]Giménez Yanina, (2010). Clasificación no supervisada: El método de *K*-medias, Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Matemáticas, Vol 1, 1-2.

[8]Buzug Thorsten M. (2008).Computed Tomography, Vol 5, 15-72.

[9]Hunt Brian ,Lipsman Ronald L. y Rosenberg Jonathan M. (2001).A Guide to Matlab for beginners and experienced users, Vol 4, 8-25.

[10]González R. C. and Woods R.E. (2002). Digital Image Processing using Matlab, Vol 5, 2-7.

[11]Hendee William R. and Ritenour Russell E. (2002).Medical Imaging Physics, Vol 4, 1-45.

[12]Attix Frank H. (2004). Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry, Vol 10, 1-36.

[13]Saw Cheng B. (2002). Foundation of Radiological, Vol 2, Cap 1.

[14]J.J. Vaquero López, (2002). Aspectos técnicos de la tomografía por emisión de positrones. Revista de la Real

Academia de Ciencias, Exactas, Físicas y Naturales, Vol 96, 3-11.

[15] J. D. Gispert, S. Reig, R. Martínez-Lázaro, J. Pascau, M. Penedo, M Desco, (2002). Cuantificación en estudios PET: Métodos y Aplicaciones. Revista de la Real Academia de Ciencias, Exactas, Físicas y Naturales, Vol 96, 13-27.

APÉNDICE

Código en Matlab

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

% Adquisición de las imágenes CT

folder = uigetdir('G:\Tumores PET-CT\Proyecto Crecimiento Tumoral\','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('G:\Tumores PET-CT\Proyecto Crecimiento Tumoral\','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.RadionuclideTotalDose/
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
    ROIPET(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
figure, imshow(ROIPET(:,:,Nm),[], 'InitialMagnification','fit')
minROIPET = min(min(min(ROIPET)));
minROICT = min(min(min(ROICT)));

% Normaliza los rangos de grises de ambos ROI's

[K L M] = size(ROIPET);
UNO = ones(K,L,M);
NROIPET = ROIPET - minROIPET*double(UNO);
NROICT = ROICT - minROICT*double(UNO);
maxNROIPET = max(max(max(NROIPET)));
maxNROICT = max(max(max(NROICT)));
NROIPET = (255/maxNROIPET)*NROIPET;
NROICT = (255/maxNROICT)*NROICT;

% 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(NROIPET);
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) = NROIPET(i,j,k);
    G2(cont,2) = NROICT(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) = NROICT(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

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('G:\Tumores PET-CT\Proyecto Crecimiento Tumoral\','Indique el directorio para guardar los datos');
cd(folder)

% Estima el GTV

SUVmax = max(SUVF);
CRI = 0.50;
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
```