



Facultad de Matemática,
Astronomía, Física y
Computación



Universidad
Nacional
de Córdoba

Cuantificación de objetos hiper-metabólicos a través de imágenes PET/CT

por

Ana Lucía Poma

Presentado ante la Facultad de Matemática, Astronomía, Física y
Computación como parte de los requerimientos para la obtención del
grado de Doctora en Física de la

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA

Diciembre, 2019

Director: Miguel Ángel Chesta

Co-Director: Miguel Ángel Pozo García

Tribunal Especial

Dra. Mariel Elisa Galassi
Doctora en Física
U.N. de Rosario
Investigadora Independiente
IFR CONICET

Dr. Carlos Bruno Briozzo
Doctor en Física
U.N. de Córdoba
Investigador Adjunto
IGEG CONICET

Dr. Germán Alfredo Tirao
Doctor en Física
U.N. de Córdoba
Investigador Adjunto
IGEG CONICET

Este trabajo se distribuye bajo una licencia Creative Commons Atribución No
Comercial 4.0 Internacional <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



*Todo está interrelacionado, con la complejidad
de un rompecabezas tridimensional en el que
la verdad no siempre es real
y la realidad no siempre es verdadera*

Haruki Murakami
Crónicas del pájaro que da cuerda al mundo

Agradecimientos

Quisiera agradecer a cada una de las personas que conocí y con las que compartí a lo largo de estos años, tanto en Famaf como fuera de la Facultad. Estas personas me hicieron crecer en lo humano así como en lo académico y he acumulado con ellas muchas experiencias que espero ser capaz de retribuir de alguna manera a lo largo de mi vida.

Es por ello que quiero agradecer a mi Director, Miguel Angel Chesta, quien me acompañó durante esta travesía y en quien encontré a una persona siempre dispuesta a orientarme, estando allí cuando lo necesité y brindándome calma. Asimismo, quiero agradecer a mi Co-Director, Miguel Angel Pozo García, por sus acertados comentarios y apreciaciones a lo largo de este período y su disposición para comunicarnos sin barreras a pesar de la distancia.

Agradezco enormemente a mi familia por apoyarme en este tiempo, en cada una de las decisiones que tomé, así como por disfrutar y sufrir a mi lado en cada momento. Agradezco especialmente a mi abuela Ada, a mis padres Lucía y Guillermo, a mis hermanos Laura, Pablo y Bernadette y a Crhistian, mi compañero de vida.

A todxs mis amigxs de Famaf, con lxs que compartí almuerzos y conversaciones sumamente enriquecedoras desde las perspectivas más extrañas: Carla, Alba, Lucas, Pablo, Ivana, Nirvana, Leo, Mauri, Iván, David, Tabatha, Andrés, Federico G., Federico C., Marco y Anita; a las amigas que no estuvieron en Famaf durante este tiempo, Virginia y Eliana, y a mis amigxs de oficina: Matías, Pablo, Ezequiel, Raquel, María, Virginia, Andrea, Agustín y Bernardo, con quienes convivimos y tuvimos numerosas catarsis y momentos divertidos.

A FUESMEN (Fundación Escuela de Medicina Nuclear de la ciudad de Mendoza), por abrirme las puertas y brindarme la posibilidad de obtener las imágenes sin las cuales la realización de la tesis hubiera sido muy compleja. Agradezco especialmente a Alfredo, Germán y Emiliano, por acogerme en el grupo como si fuera una más, a Sergio Mosconi (Responsable Físico de Medicina Nuclear) y a Roberto Isoardi (Presidente del Comité de Docencia e Investigación) por darme la posibilidad de estar en FUESMEN las veces que fuera necesario y extraer toda la información de los casos utilizados. Agradezco a Virginia por contactarme con todas estas personas y otras en momentos cruciales y a ella y a Gustavo por las discusiones fructíferas que tuvimos y dieron una aplicación más cercana a la práctica clínica de los aspectos tratados en este trabajo.

A todxs lxs Docentes que fueron parte de mi formación durante la Licenciatura y especialmente a lxs Docentes de Posgrado y Jefes de Cátedra y de Trabajos Prácticos, con lxs que tuve la suerte de compartir como Profesora Ayudante. A la planta de No-Docentes por responder siempre con amabilidad, muy especialmente a los chicos de Biblioteca, a las chicas de Posgrado: Paula, Celeste y Patricia, a María José y a Valeria, Eugenia y Silvina.

A lxs amigxs fuera de Famaf. Agradezco especialmente a Franco, por abrirme las puertas a otra forma de comunicación; a Mercedes, una hermana con la que no comparto ADN, y a Lorena P. y Lorena S. por compartir el lugar de trabajo y por las conversaciones poco cuerdas que tenemos.

Agradezco a los integrantes de mi Comisión Asesora: Gustavo Castellano y Guillermo Stutz, por estar en cada paso del proceso del Doctorado y a lxs integrantes del Tribunal: Mariel Galassi, Daniel Venencia, Germán Tirao, Gerardo DePaola y Carlos Briozzo por tomarse el tiempo para leer detenidamente la tesis y por sus valiosos comentarios y correcciones.

Debo agregar mi enorme agradecimiento por la paciencia mostrada por mi Director, mi Co-

director, por la Comisión Asesora y por el Tribunal, dados los acontecimientos personales que transcurrieron en mi vida, y que hicieran que tanto la entrega de la Tesis, así como su defensa se pospusieran más allá de lo previsto. También agradezco en este sentido a mis amigxs Virginia, Tania y Humberto por acompañarme en este proceso y sus aportes tanto en las discusiones sobre aspectos de la adquisición de imágenes y dosimetría, como en la corrección de la redacción de la tesis. No quisiera olvidarme de agradecer además a todas las personas que estuvieron cerca mía durante esta situación y me ayudaron tanto de forma material como espiritual: Pablo, Virginia, Eliana, Crhistian, Daniela, Franco, Sofía S., Sofía D., Claudio, Ana y Tania.

Por último, quisiera expresar mi agradecimiento a la Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación y en especial al Grupo de Espectroscopía Atómica y Nuclear, por brindarme el espacio y los recursos para el desarrollo del plan de trabajo. Agradezco también a la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional de Córdoba, por su apoyo financiero en estos años a través de subsidios y becas.

Muchas gracias a todxs! :)

Índice general

Resumen	IX
Abstract	XI
Motivación y Objetivos	XII
Esquema y estructura de la tesis	XIV
1. Principios de funcionamiento del tomógrafo PET	1
1.1. Introducción	1
1.2. Decaimiento β^+	1
1.2.1. Características generales del espectro de energía de emisión β^+	2
1.2.2. Características fundamentales del neutrino	3
1.2.3. Teoría de Fermi del decaimiento β^+	3
1.2.4. Espectros de los emisores β^+ de uso en PET	6
1.3. Interacción de los positrones con la materia	7
1.4. Aniquilación de positrones	10
1.5. Rango de positrones de los radioisótopos de uso en PET	14
1.6. Interacción de los fotones de aniquilación con la materia	16
1.7. Sistema de detección PET	17
1.7.1. Resolución espacial	22
1.7.2. Eficiencia del sistema de detección PET	23
1.8. Correcciones del sistema de detección del tomógrafo PET	26
1.8.1. Normalización	27
1.8.2. Coincidencias aleatorias	27
1.8.3. Coincidencias por dispersión	28
1.8.4. Atenuación de fotones	28
1.8.5. Tiempo muerto	29
1.8.6. Factor de calibración	29
1.9. Evaluación del rendimiento del tomógrafo PET	29
1.10. Ventajas y desventajas: PET vs. SPECT	29
2. Reconstrucción de imágenes tomográficas PET	32
2.1. Introducción	32
2.2. Reconstrucción de imágenes por Tiempo de vuelo	33
2.3. Reconstrucción de imágenes por Retroproyección filtrada	37
2.4. Corrección de atenuación de fotones	45
2.4.1. Sistemas PET dedicados	45
2.4.2. Sistemas híbridos PET/CT	46
2.5. Algoritmos de reconstrucción iterativa	48
2.5.1. Método de reconstrucción de máxima verosimilitud: ML	49
2.6. Reconstrucción de imágenes 3D	52

2.7.	Tecnología PET por tiempo de vuelo	53
2.7.1.	Funcionamiento de ToF PET	53
2.7.2.	Aspectos no concretados hasta la actualidad y Ventajas de ToF PET . . .	53
3.	Análisis y procesamiento de imágenes PET/CT	56
3.1.	Introducción	56
3.2.	Tomógrafos PET dedicados e híbridos	57
3.2.1.	Tomógrafos híbridos PET/CT	58
3.2.2.	Ventajas y desventajas: PET/CT vs. Otros tomógrafos híbridos	58
3.3.	Fusión de imágenes en tomógrafos PET dedicados e híbridos	60
3.4.	Segmentación y clasificación de imágenes	61
3.4.1.	Métodos basados en el umbralado del histograma	62
3.4.2.	Métodos basados en la formación de regiones	62
3.4.3.	Métodos basados en la detección de discontinuidades	63
3.4.4.	Métodos de segmentación basados en la morfología matemática	67
3.5.	Segmentación y clasificación de imágenes PET/CT por tejido	71
3.6.	Índice de captación estándar SUV	74
3.7.	Segmentación y clasificación de imágenes PET/CT por SUV	75
4.	Distribución de radiofármacos PET en el organismo y dosimetría asociada PET/CT	77
4.1.	Introducción	77
4.2.	Tiempo de vida media efectivo	78
4.3.	Radiofármacos de uso en PET	79
4.4.	Distribución normal de radiofármacos de uso en PET	81
4.4.1.	Distribución normal de FDG	81
4.4.2.	Especificidad de radiofármacos PET	83
4.4.3.	Distribución normal de C-11 Colina	86
4.4.4.	Distribución normal de F-18 Colina	86
4.5.	Dosimetría PET/CT	86
4.5.1.	Componente de la dosis asociada a CT	90
4.5.2.	Componente de la dosis asociada a PET: Formalismo MIRD	92
4.6.	Estimación de dosis a partir de la segmentación y clasificación de imágenes PET/CT	98
4.6.1.	Estimación de dosis efectiva CT	99
4.6.2.	Estimación de dosis efectiva PET	102
4.6.3.	Ejemplo de aplicación del método propuesto: dosis en útero	103
5.	Simulación de imágenes PET	105
5.1.	Introducción	105
5.2.	Simulación de la adquisición y reconstrucción de imágenes de fantasmas NEMA en frío y en caliente	105
5.3.	Materiales para la simulación de la adquisición y reconstrucción de imágenes PET reales	108
5.3.1.	Materiales de simulación	108
5.4.	Simulación a partir de las imágenes segmentadas PET y CT	122
5.4.1.	Resultados de la simulación de imágenes reales FDG-PET	122
5.5.	Simulación y reconstrucción de imágenes PET con diferentes radiofármacos . . .	123
5.5.1.	Comparación de los resultados obtenidos de las imágenes reconstruidas a partir de distribuciones de [C-11]colina y [F-18]FCH	123
5.6.	Potencialidad de la simulación Monte Carlo de la adquisición de imágenes PET .	125

6. Cuantificación de imágenes PET/CT	127
6.1. Introducción	127
6.2. Muestra poblacional de estudio	128
6.3. Parámetros de cuantificación	129
6.4. Metodología de evaluación de los parámetros como cuantificadores	136
6.5. Cálculo de la probabilidad de regresión o progresión de la lesión	136
6.5.1. Generalidades del modelo logístico y aplicación a la cuantificación de imágenes PET/CT	136
6.5.2. Ajuste del modelo de Gompertz de las distribuciones de cada cuantificador	138
6.6. Discusión y Resultados	141
Conclusiones y Perspectivas Futuras	146
Bibliografía	148
Apéndice A: Cálculo del tiempo de vuelo de los fotones de aniquilación	A-1
Apéndice B: Estimación de la dosis PET/CT a partir de la segmentación de imágenes PET/CT de tomógrafos comerciales	B-1
B.1. Estimación de dosis CT	B-1
B.1.1. Parámetros del <i>header</i> DICOM que son relevantes para el cálculo	B-1
B.1.2. Estado inicial de los fotones emitidos por el tomógrafo CT	B-1
B.1.3. Cálculo del camino libre entre interacciones	B-3
B.1.4. Cálculo del estado de las partículas secundarias generadas y Dosis depositada en el vóxel de interacción	B-3
B.2. Estimación de dosis efectiva PET	B-4
B.2.1. Cálculo del volumen de órgano fuente y órgano blanco	B-4
B.2.2. Cálculo de la dosis PET en órgano blanco debida a órgano fuente a partir del formalismo MIRD	B-4
Apéndice C: Simulación de la adquisición de imágenes PET en situaciones clínicas reales	C-1
C.1. Características físicas de los materiales en la simulación a partir de la imagen CT segmentada	C-1
C.2. Posición y energía de emisión del positrón a partir de la imagen PET segmentada por SUV	C-1
C.3. Cálculo de la posición de aniquilación del positrón y emisión de los fotones de aniquilación	C-2
C.4. Cálculo del camino libre entre interacciones de los fotones de aniquilación y Cálculo del estado de las partículas secundarias generadas	C-3
C.5. Cálculo del sinograma para la reconstrucción de la imagen PET, e implementación de la corrección de atenuación de fotones a partir de la imagen CT	C-6
Apéndice D: Cuantificación de imágenes PET/CT	D-1
D.1. Cálculo de parámetros para cuantificar volumen	D-1
D.2. Cálculo de parámetros para cuantificar captación de FDG	D-4
Apéndice E: Material complementario	E-1
E.1. Videos	E-1
E.2. Estudios completos	E-1
E.3. Imágenes de objetos hiper-metabólicos	E-1
E.4. Cálculos de parámetros de cuantificación de volumen, de forma, y de heterogeneidad y textura	E-1

Indice de tablas

1.1.	Cociente de las energías de ligadura B_K de los electrones K y la energía en reposo del positrón para los radioisótopos más utilizados en PET.	6
1.2.	Propiedades de radioisótopos de uso en PET y del espectro β^+	8
1.3.	Rango de positrones de los radioisótopos más utilizados en PET.	14
1.4.	Rango de positrones y distancia media de aniquilación de los radioisótopos más utilizados en PET.	15
1.5.	Coefficientes de atenuación para fotones de energías de 50 y 511 keV en pulmón, tejido blando y hueso compacto.	17
1.6.	Propiedades de los materiales centelleadores de uso en PET.	19
1.7.	Atenuación de fotones de 511 keV en los materiales detectores de uso en PET.	24
1.8.	Fracción de coincidencias verdaderas calculada a partir de la simulación mediante PENELOPE v2008 [39] del transporte de radiación de una fuente puntual emisora de positrones de F-18, C-11, N-13 y O-15.	26
2.1.	Coefficientes de atenuación [cm^{-1}] para hueso (cortical), agua (emulando tejido blando), pulmón y grasa para fotones de 80 y 511 keV. Los datos fueron extraídos de Beyer <i>et al</i> [61].	47
2.2.	Características de la emisión de fotones visibles para los cristales de centelleo de uso en ToF PET, extraídas de los trabajos de Surti y Karp [80] y Vandenberghe <i>et al</i> [53].	54
4.1.	Radiofármacos específicos de uso en oncología. Los datos fueron extraídos de los trabajos de Giovacchini <i>et al</i> [102], Lam <i>et al</i> [103], O'Sullivan <i>et al</i> [104] y Jadvar y Parker [15].	85
4.2.	Dosis absorbida promedio correspondiente a escaneo PET/CT de cuerpo completo de cuatro hospitales diferentes (H1-H4). Cada uno de estos centros, utiliza un protocolo distinto de adquisición de imágenes híbridas PET/CT. Los valores de la tabla fueron extraídos del trabajo de Brix <i>et al</i> [106].	87
4.3.	Diferentes métricas de uso en dosimetría CT. Los datos de la tabla fueron extraídos del trabajo de Peet y Edyvean [111].	90
4.4.	Diferentes notaciones de las métricas CTDI (índice de dosis CT). Los datos de la tabla fueron extraídos del trabajo de Peet y Edyvean [111].	92
4.5.	Factor de ponderación de tejidos, de acuerdo al Reporte 103 del ICRP [4].	102
4.6.	Estimación de dosis efectiva en útero debida a la adquisición de imágenes PET/CT.	104

5.1. Composición y características físicas de los tejidos del cuerpo humano. Los datos de la composición de los materiales, Z/A y de la energía media de excitación $\langle E_{exc} \rangle$ fueron extraídos de PENELOPE [39]. En tanto, los valores del coeficiente de atenuación lineal de fotones para las energías de adquisición de las imágenes CT y PET (μ_{CT} y μ_{PET}) fueron calculados a partir de los datos de X-COM [41] y de los espectros (120 kVp) extraídos del reporte de ICRU 2012 para la caracterización del espectro de rayos-X para CT [129]. T.P.: tejido pulmonar, T.A.: tejido adiposo, T.B.: tejido blando, T.Mam.: tejido mamario, T.N.: tejido nervioso, M.Esq.: músculo esquelético, M.Liso: músculo liso, H.Cor.: hueso cortical, H.Esp.: hueso esponjoso. 111

5.2. Diferencia porcentual correspondiente a la comparación de los coeficientes de atenuación de fotones (Rayleigh, Compton, Fotoeléctrico y Total) de los diferentes tejidos de la tabla 5.1 con materiales agua-equivalentes, a partir de los factores f_{Ag-Eq} . Para el caso particular de tejido pulmonar, la comparación también es realizada con material aire-equivalente¹¹. 113

5.3. Diferencia porcentual correspondiente a la comparación de las funciones $F^2(x)$ y $S(x)$, de los distintos tejidos de la tabla 5.1 con agua (y aire para el caso de tejido pulmonar), a partir de los valores calculados mediante las ecuaciones 5.7 y 5.8 del texto de Peplow y Verghese [136], las composiciones y fracciones en peso de la tabla 5.1 y los datos de las funciones $F(x, Z)$ y $S(x, Z)$ para cada elemento Z , extraídos del trabajo de Hubbell *et al* [135]. 116

5.4. Diferencias porcentuales entre los valores de *stopping power* de cada uno de los tejidos de la tabla 5.1 y materiales agua-equivalentes de la misma composición del agua, pero de densidad y energía de ionización iguales a las de cada uno de los tejidos biológicos, para las energías más probable E_{mp} y máxima E_{max} de los positrones emitidos de acuerdo a los espectros de la figura 1.2. 119

5.5. Diferencias porcentuales entre los valores de *stopping power* de hueso cortical y compacto, de acuerdo a las composiciones de la tabla 5.1 y materiales hueso-equivalentes de la misma densidad y energía de ionización de cada uno de estos tejidos, para las energías más probable E_{mp} y máxima E_{max} de los positrones emitidos de acuerdo a los espectros de la figura 1.2. 121

6.1. Ecuaciones utilizadas para el cálculo de los parámetros de cuantificación propuestos en este trabajo. 133

6.2. Parámetros de captación metabólica calculados para la lesión hepática de la figura 6.2. 142

6.3. Parámetros de ajuste del modelo de Gompertz para los cuantificadores de captación metabólica propuestos en este trabajo. 144

Índice de figuras

1.1. Espectro β de Ra-228 y de Rb-84 extraídos de Neary [24] y Langer <i>et al</i> [25] . . .	2
1.2. Espectros β^+ de radionúclidos PET calculados a partir de la Teoría de Fermi . . .	7
1.3. Factor de corrección por efecto de capas, extraído de Attix [27].	9
1.4. Factor de corrección por efecto de densidad, extraído de Attix [27].	9
1.5. Diagramas de Feynman de la aniquilación del positrón	11
1.6. Sección eficaz de aniquilación del positrón correspondiente a emisión 2γ	12
1.7. <i>Tracking</i> de positrones en agua	13
1.8. Posición de aniquilación de positrones emitidos por una fuente puntual situada en el centro de una esfera de agua	15
1.9. Atenuación de fotones en el rango $10\text{-}550\text{ keV}$	16
1.10. Eventos detectados por coincidencia en tomografía PET, extraída de Verel <i>et al</i> [42]	18
1.11. Espectros de emisión de cristales de centelleo de uso en PET, extraída de Melcher y Schweitzer [45]	19
1.12. Diseño del bloque detector del tomógrafo PET, extraído de Cherry <i>et al</i> [43] . . .	20
1.13. Esquema del circuito de coincidencia en tomógrafos PET, extraído del texto editado por Phelps [47]	21
1.14. Efecto de profundidad de interacción en función de la distancia radial al centro del anillo de detectores PET, extraída de Levin [49]	22
1.15. <i>Tracking</i> de fotones de aniquilación e interacción con anillo detector PET	23
1.16. Sensibilidad del tomógrafo PET en adquisición 2D vs. 3D, extraída del texto editado por Phelps [47].	24
1.17. Atenuación de fotones en materiales detectores de uso en PET	25
1.18. Importancia de los eventos de dispersión en imágenes tomográficas de abdomen. Se agradece a FUESMEN la gentileza al permitir mostrar estas imágenes en la tesis.	28
1.19. Ejemplo de la evaluación de rendimiento de un tomógrafo PET, extraída de Cherry <i>et al</i> [43]	30
2.1. Esquema simplificado del sistema de detección y colimación electrónica PET.	33
2.2. Formación de imágenes por tiempo de vuelo	34
2.3. Imágenes por tiempo de vuelo en función del tamaño del píxel.	35
2.4. Imágenes <i>multislice</i> reconstruidas por tiempo de vuelo.	36
2.5. Representación de proyección y retroproyección en imágenes bidimensionales, extraída de Celler [55].	38
2.6. Sistema de coordenadas y sinograma.	39
2.7. Esquemización del borroneo introducido en el algoritmo de retroproyección, extraída del texto de Bushberg <i>et al</i> [57].	40
2.8. Esquemización de la deconvolución por un filtro rampa, extraída del texto de Bushberg <i>et al</i> [57]	41
2.9. Algoritmo de retroproyección filtrada, extraído de Cherry <i>et al</i> [43].	42

2.10. Filtros utilizados en retroproyección filtrada.	43
2.11. Sinograma del <i>slice</i> central de una esfera.	44
2.12. Reconstrucción por retroproyección simple del <i>slice</i> central de una esfera para diferente número de proyecciones angulares.	44
2.13. Corrección por atenuación en tomografía PET, extraída de Zaidi y Hasegawa [60].	46
2.14. Equivalencia entre números CT y coeficientes de atenuación para los tejidos del cuerpo humano, extraída de Kinahan <i>et al</i> [62].	47
2.15. Corrección por atenuación en imágenes PET.	48
2.16. Imágenes <i>multislice</i> reconstruidas por retroproyección filtrada y corregidas por atenuación.	49
2.17. Métodos de reconstrucción iterativos, extraída de Celler [55].	50
2.18. Tomografía PET ToF versus PET convencional, extraída de Vandenberghe <i>et al</i> [53].	54
3.1. Esquema de diferentes configuraciones de tomógrafos híbridos PET/CT y PET/MR, extraídos de [82] y [83].	59
3.2. Segmentación de imágenes por el método de Otsu.	63
3.3. Esquematización del procesamiento de imágenes a través de máscaras, extraída de https://compvisionlab.wordpress.com/2013/04/07/convolution-opencv/	64
3.4. Segmentación y detección de bordes de imágenes PET.	67
3.5. Operaciones básicas de morfología matemática aplicadas a imágenes binarias.	69
3.6. Esquematización de la segmentación mediante la transformada de Watershed, extraída de [91].	70
3.7. Segmentación a partir de la transformada de Watershed.	71
3.8. Segmentación de una imagen CT del Sistema Nervioso Central.	72
3.9. Separación del fondo y cuerpo del paciente en una imagen CT.	72
3.10. Segmentación de una imagen CT de Abdomen.	73
3.11. Sobre-muestreo de la imagen PET.	73
3.12. Potencialidad de la segmentación de regiones y co-registración de imágenes híbridas PET/CT.	74
3.13. Imagen PET de Abdomen segmentada por SUV.	75
3.14. Fusión de imágenes PET y CT.	75
4.1. Actividad del radiofármaco en función del tiempo, extraída de [96].	79
4.2. Glucosa <i>versus</i> FDG, extraída de [96] y https://petchemist.wordpress.com/	80
4.3. Dosis depositada en un corte tomográfico en la adquisición CT, extraído de [107].	89
4.4. Métrica MSAD para dosimetría CT, extraído de [111].	91
4.5. Factores de conversión de $CTDI_{vol}$ a SSDE, extraído de [8].	93
4.6. Atributos DICOM-CT relevantes para la estimación de dosis, extraídos de http://dicom.nema.org/medical	99
4.7. Densidad de los tejidos en función de las unidades Hounsfield. Datos extraídos de Schneider <i>et al</i> [131].	100
4.8. Relación entre los coeficientes de atenuación total y de absorción para los fotones emitidos por un tubo de rayos-X de 120 kVp.	101
4.9. Delineación manual del útero para la estimación de dosis PET/CT realizada en este trabajo.	104
5.1. Fantomas NEMA en frío y en caliente usados en la simulación.	106
5.2. Distribución de núcleos de F-18 para la simulación de la adquisición de imágenes de los fantomas de la figura 5.1.	106
5.3. Resultados de la simulación de la adquisición y reconstrucción de imágenes de fantomas NEMA en frío y en caliente.	107

5.4. Composición de los diferentes tejidos del organismo.	109
5.5. Espectros de fluencia de fotones CT, extraídos de [129].	112
5.6. Atenuación de fotones para diferentes tejidos del organismo y materiales agua-equivalentes.	115
5.7. <i>Stopping power</i> máxico de los diferentes tejidos del cuerpo humano.	118
5.8. <i>Stopping power</i> de materiales agua-equivalentes.	119
5.9. <i>Stopping power</i> de materiales hueso-equivalentes.	120
5.10. Distribución de dosis de FDG simulada.	123
5.11. Distribución reconstruida a partir de la simulación de la distribución de actividad de la Figura 5.10.	123
5.12. Simulación de la adquisición y reconstrucción de una distribución de C-11-Colina.	124
6.1. Series estudiadas en este trabajo.	128
6.2. Patologías analizadas e intervalo de tiempo entre estudios consecutivos en la muestra estadística estudiada.	129
6.3. Características físicas de los pacientes de la muestra analizada.	130
6.4. Configuración geométrica utilizada en la definición de parámetros de cuantificación volumétricos.	131
6.5. Representación gráfica de los parámetros de avidéz por el radiofármaco en lesiones de diferentes patrones de captación.	131
6.6. Configuración geométrica utilizada para la definición de los parámetros de forma.	132
6.7. Representación gráfica de la probabilidad de regresión de una lesión tras la administración de un tratamiento, en función de la variación observada de un parámetro de cuantificación.	137
6.8. Representación gráfica del modelo de Gompertz para el ajuste de una función sigmoidea.	139
6.9. Representación gráfica las distribuciones de valores obtenidas para la clasificación de los doferentes parámetros y del ajuste del modelo utilizado en este trabajo.	139
6.10. Fusión de imágenes FDG-PET/CT de un corte a la altura del hígado previa y posterior al tratamiento de una paciente con lesión hepática.	141
6.11. Ajuste del modelo de Gompertz para la distribución de puntos del parámetro metabólico τ_6	142
6.12. Parámetros de captación metabólica con distribución oscilante.	143
6.13. Ajuste del modelo de Gompertz a los cuantificadores de captación metabólica absolutos y relativos.	145
B.1. Espectro del tubo de rayos X de 120 kVp, calculado a partir de SPECTR [130].	B-2
C.1. Histogramas implementados de los espectros de emisión de positrones de la figura 1.2.	C-2

Resumen

La tomografía por emisión de positrones PET es una técnica diagnóstica de medicina nuclear que, a través del empleo de una pequeña cantidad de una sustancia radioactiva, permite obtener imágenes del metabolismo del organismo. Las aplicaciones clínicas de la tomografía PET se basan en la evaluación de un fenómeno metabólico mediante la utilización de radiotrazadores, constituidos por la unión de un radioisótopo emisor- β^+ y un fármaco o sustancia fisiológica con farmacocinética conocida. De esta forma, para un fármaco de biodistribución normal conocida y usando la física del proceso de aniquilación del e^+ , es posible formar una imagen de la distribución del fármaco.

De todas las combinaciones de radioisótopos- β^+ y biomarcadores tumorales, se destaca el radiotrazador FDG ($[^{18}F]$ Fluoro-desoxi-glucosa), similar a la molécula de glucosa, marcado con F-18. La captación de FDG por un tumor, guarda relación directa con la capacidad de proliferación celular que éste posee. Mientras que en las lesiones malignas, la captación de FDG suele aumentar con el transcurso del tiempo (notable con 2-3 horas de evolución), en las lesiones benignas la captación de FDG suele permanecer estable o disminuir en los estudios clínicos tardíos. Se presenta entonces la posibilidad de cuantificar la malignidad de una lesión, distinguiendo la captación fisiológica de la captación patológica, mediante la utilización del índice de captación estándar SUV (*standardized uptake value*) como una medida de la actividad metabólica de las células.

Debido a que en las imágenes PET no se destaca la información anatómica, se utilizan en la actualidad tomógrafos híbridos PET (especialmente con tomografía computada CT), que permiten evaluar la información metabólica junto con la información anatómica. En este contexto, la modelación completa del tomógrafo PET, desde la emisión del e^+ hasta la formación de la imagen de la distribución de radiofármaco, junto a la cuantificación de imágenes híbridas PET/CT más allá del coeficiente SUV, constituyen la motivación para la realización de este plan de trabajo.

Específicamente, en esta tesis se ha encaminado el proceso de adquisición y formación de imágenes PET desde la simulación de una fuente puntual emisora- β^+ hasta la simulación de situaciones clínicas reales. En este sentido, se han caracterizado los espectros de emisión- β^+ de los radioisótopos de uso habitual en PET, a partir de la teoría de Fermi de la emisión β y se ha simulado la adquisición de la imagen de cortes tomográficos de distribuciones geométricas sencillas de radiofármaco (de sección transversal circular o rectangular). Se obtuvo además concordancia cualitativa con las imágenes adquiridas en el tomógrafo comercial General Electric Discovery STE® de FUESMEN (Fundación Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza), al simular la imagen del corte central de fantomas NEMA en frío y en caliente de distribuciones de FDG homogéneas, tanto en los objetos observados en las imágenes como en el orden del número de eventos de decaimiento (calculado a partir de la actividad inyectada y el tiempo de adquisición). Luego, a partir del desarrollo e implementación de un algoritmo de segmentación para imágenes híbridas PET/CT y la determinación de materiales agua-equivalentes para los diferentes tejidos biológicos, fue posible la simulación de casos clínicos reales que de otro modo sería muy difícil implementar. La simulación de casos clínicos reales supone además un avance respecto de la simulación de fantomas, que no tienen en cuenta las características físicas de los diferentes tejidos biológicos ni la forma real de objetos anatómicos.

Con el fin de cuantificar imágenes híbridas PET/CT, se determinaron una serie de parámetros de forma, de volumen, de textura, y metabólicos, que permitieron caracterizar objetos hipermetabólicos (secciones de imágenes con captación elevada de radiofármaco). Estos objetos hipermetabólicos fueron determinados por médicos especialistas en Diagnóstico por Imágenes y Medicina Nuclear sobre una base de datos de imágenes, correspondiente a aproximadamente 100 series de imágenes [^{18}F]-FDG-PET/CT, anteriores y posteriores a la terapia, adquiridas en FUESMEN con el tomógrafo comercial PET/CT General Electric Discovery STE®. Mediante el estudio de la relación existente entre la variación relativa (antes/después) de los cuantificadores seleccionados y el resultado de la evaluación médica de la terapia (clasificada en remisión, estabilidad y progresión), fue posible establecer un pronóstico probable de remisión o progresión tumoral, constituyendo el resultado principal de esta tesis.

Abstract

Positron emission tomography (PET) is a diagnostic nuclear medicine technique that allows us to obtain metabolic images from inside the body through the use of a small amount of radioactive material, called a radiotracer. Radiotracers are formed by attaching a β^+ -emitting radioisotope to a physiologic substance or drug, whose pharmacokinetic properties are known. The radiotracer's distribution may be mapped due to the annihilation that occurs when an emitted positron annihilates with an electron, resulting in the emission of two gamma rays.

Of all the radiopharmaceuticals currently in use, FDG (^{18}F -Fluoro-deoxy-glucose) is the most important one. It is a glucose analogue and it is marked with the positron emitter F-18. ^{18}F -FDG uptake by a tumor is directly related to its cells' ability to proliferate. While FDG accumulates as a function of time in malignant lesions (which is noticeable after 2-3 hours), it maintains stable (or diminishing) levels in benign lesions. Thus, quantification of FDG uptake in the lesion allows us to distinguish physiological from pathological uptake, through the use of the "standardized uptake value," or SUV. This value provides us with information regarding the cells' metabolic activity.

As PET images do not provide any information regarding a patient's anatomy, hybrid scanners are currently used. The most common example of this is a PET/CT scanner, with the CT component providing the required anatomical information. This project aims to model the entire process of the PET scan, from e^+ emission to image reconstruction. It will also aim to explore possible PET/CT quantification methods, other than SUV.

Specifically, this project deals with the process of acquiring and forming PET images. A simulation of a β^+ -emitting point source was carried out, as a starting point, followed by simulations of phantoms, and, at last, real-life clinical situations. The spectra of common PET emitters were obtained and simulations were made of simple radiopharmaceutical geometric distributions (rectangular- or disk- shaped). A comparison of these simulated images was then made with those obtained using a NEMA phantom, on a commercial General Electric Discovery STE[®] PET/CT scanner in FUESMEN (Nuclear Medicine School Foundation, Mendoza). The images were found to be similar, not just subjectively, but also in the order in which the simulated decay events occurred (this was calculated using the injected activity and acquisition time). A segmentation image algorithm, for use with PET/CT images, was developed using the information obtained from water equivalent materials. This made it possible to simulate clinical situations. It would have been very difficult to carry this out using other methods. This simulation of clinical scenarios represents a step forward when compared to image reconstructions obtained from phantom data, as phantoms do not necessarily take the physical properties of biological tissues, or their anatomical shape, into account.

In order to carry out quantification of the images, hyper-metabolic objects (those which had elevated radiopharmaceutical uptake), were analyzed in terms of their shape, texture, metabolism and volume characteristics. These lesions were selected by a radiologist, from a database which included approximately 100 images of patients before and after receiving cancer therapy. Analysis of the variation in quantitative information, as well as the patients' radiological results of therapy (in remission, stable, and progressed) was carried out. This study demonstrated that a prognosis for the patients could be obtained, from the selected quantifiers.

Motivación y Objetivos

La tomografía PET/CT es una técnica de imágenes híbrida que combina la información metabólica aportada por la tomografía por emisión de positrones (PET) y anatómica de la tomografía computada (CT). Las aplicaciones clínicas de la tomografía PET se basan en la evaluación de un fenómeno metabólico mediante la utilización de radiofármacos, formados por moléculas orgánicas marcadas con un radioisótopo emisor- β^+ . Entre los radioisótopos más utilizados en la tomografía PET se encuentran C-11, N-13, O-15 y F-18. Al incorporar un determinado camino metabólico en el paciente, la distribución del radiofármaco da contraste a la imagen de acuerdo a su concentración en un determinado órgano o tejido (ver *e.g.* [1]). La distribución de actividad del radiofármaco se determina a partir de la detección en coincidencia de los fotones de aniquilación de 511 keV por medio del anillo de detectores del tomógrafo. El rango del positrón constituye por lo tanto una limitación física a la resolución espacial del tomógrafo PET, siendo éste del orden del mm (ver *e.g.* [2]). El radiofármaco más ampliamente utilizado es FDG (F-18-fluoro-desoxi-glucosa) similar a la molécula de glucosa, marcada con F-18. La FDG permite evaluar la tasa de consumo de glucosa celular y se utiliza sobre todo en estudios oncológicos; sin embargo, existen múltiples aplicaciones diferentes (ver *e.g.* [3]).

Como toda aplicación médica con radiaciones ionizantes a pacientes, no existe un límite de dosis establecido, aunque la práctica debe estar justificada. Esto significa que deben evitarse exposiciones innecesarias a la radiación. La justificación de la práctica recae sobre el *staff* médico. Si bien no existen límites de radiación, se recomiendan niveles de referencia, que están usualmente relacionados a la exposición a la radiación que resulta de aplicar los mismos procedimientos para propósitos médicos (ver [4]). En la adquisición de imágenes PET/CT existe una gran variabilidad en las estimaciones de dosis correspondientes a distintas instituciones (ver *e.g.* [5]). Además, la única forma de considerar la dosimetría de la adquisición híbrida PET/CT es a partir de la dosis efectiva en cada órgano. Existe una tendencia de considerar dosis paciente-específicas (ver *e.g.* [6] y [7]), y en este sentido se han determinado algunos parámetros que permiten tener en cuenta tanto las dimensiones del paciente como las heterogeneidades de los tejidos que el haz de radiación atraviesa (ver [8], [9] y [10]), y pueden mejorar el índice de dosis CT [8]. En cuanto a las estimaciones de dosis efectiva PET, se calculan mediante el formalismo MIRD de dosimetría interna. El mismo utiliza las dimensiones y masas de órganos de fantomas antropomórficos de diferentes edades, incluyendo niños, hombre adulto y mujer embarazada, y se aplicaron simulaciones MC para obtener los factores S (ver *e.g.* [11], [12]).

La tomografía PET detecta cambios regionales en la tasa metabólica, como indicador de actividad tumoral maligna debido al efecto Warburg que caracteriza a las células cancerígenas (ver *e.g.* [13]). Esto permite, entre otros, la identificación de metástasis ganglionares, el diagnóstico diferencial de recidivas y la evaluación temprana de respuesta tumoral a la quimioterapia o radioterapia (ver *e.g.* [14]). Por otro lado, la captación del radiotrazador no es específica de los tumores y hay acumulación fisiológica en varios órganos normales, así como en procesos inflamatorios que pueden ocasionar falsos positivos (ver *e.g.* [15]).

En los últimos años se ha evidenciado además un creciente interés en la cuantificación de imágenes, dando lugar al surgimiento de la radiómica (ver [16]). La radiómica intenta reducir la variabilidad interobservador a partir de la determinación de características que se pueden extraer de la información provista por la imagen de los objetos analizados. En particular, en

las imágenes PET, la cuantificación se ha centrado fundamentalmente en el valor de captación estándar (SUV), que es una medida de la concentración de actividad de un volumen de interés en comparación con la actividad de radiofármaco inyectada por unidad de masa del paciente. Existen además otras características que pueden extraerse de las imágenes ^{18}F -FDG-PET/CT, relacionadas a la forma y a la heterogeneidad de captación de lesiones hipermetabólicas (ver *e.g.* [17]). Sin embargo, podría suceder que no todos los índices de cuantificación de imágenes PET estén relacionados a resultados clínicos de terapias oncológicas.

Si bien la FDG es el radiofármaco más utilizado en imágenes PET, la captación fisiológica de glucosa por algunos órganos (como por ejemplo cerebro), dificulta la detección de focos hipermetabólicos. Además, la captación elevada de FDG no es específica de las células cancerígenas, aunque la adquisición de imágenes tardías, mejora la sensibilidad de la técnica para diferenciar lesiones benignas y malignas (ver *e.g.* [18]). Por este motivo, se han desarrollado otros radiofármacos como biomarcadores de células cancerígenas (ver *e.g.* [19]), que se enfocan en características distintivas como por ejemplo, hipoxia, neo-angiogénesis, u otros.

En este contexto, se plantean como objetivos del trabajo:

- Estudiar las características físicas del tomógrafo PET, desde la emisión β^+ hasta la detección de los fotones de aniquilación por la parte activa del sistema de detectores del tomógrafo.
- Simular el proceso de adquisición y reconstrucción de imágenes tomográficas PET, teniendo en cuenta la corrección de atenuación a partir de la imagen CT.
- Evaluar diferentes metodologías de segmentación y clasificación de imágenes, de modo de determinar un algoritmo de segmentación adecuado para imágenes híbridas PET/CT.
- Desarrollar un método de estimación de dosis efectiva impartida en órganos específicos, debida al proceso de adquisición de imágenes PET/CT, a partir de las imágenes PET y CT segmentadas del paciente en la región de interés, y de la información disponible sobre los parámetros de adquisición en el *header* DICOM de las imágenes.
- Implementar un método de simulación MC de adquisición de imágenes PET con corrección de atenuación, a partir de las imágenes segmentadas PET y CT de pacientes, que permita la evaluación de diferentes radiofármacos de acuerdo a modelos farmacocinéticos y a las características físicas de los tejidos del cuerpo humano, teniendo en cuenta las ventanas de detección del tomógrafo PET.
- Caracterizar objetos hipermetabólicos a partir de la segmentación de imágenes híbridas PET/CT y de la definición de parámetros de cuantificación asociados a la morfología y a la captación de FDG de la lesión.

Esquema y estructura de la tesis

La tomografía híbrida PET/CT es compleja desde el punto de vista de la física e ingeniería del sistema de adquisición en coincidencia, así como desde el punto de vista físico-matemático-computacional de la reconstrucción de imágenes. Por ello, podría ser estudiado desde distintas perspectivas.

En este trabajo, se eligió un enfoque que va desde la física de la emisión de positrones hacia la adquisición y reconstrucción de imágenes PET con corrección de atenuación de fotones a partir de la imagen CT. Luego, a partir de la segmentación y clasificación de imágenes híbridas PET/CT, se analizan la dosimetría asociada al proceso de adquisición, la simulación de la adquisición y reconstrucción, y la cuantificación de imágenes PET/CT mediante la utilización de imágenes PET/CT adquiridas en tomógrafos comerciales de uso clínico.

A partir de lo expuesto anteriormente, se divide este trabajo en seis capítulos, que se describen brevemente a continuación:

Capítulo 1. En este primer capítulo se analizan las características físicas de los procesos de emisión de positrones, de generación de los fotones de aniquilación y de su detección a partir del anillo de detectores PET. Para ello, se analiza la teoría de Fermi de emisión β aplicada a los radioisótopos de uso en PET. Se estiman la eficiencia de los materiales de centelleo utilizados en tomógrafos por emisión de positrones, y la distancia media transitada por el positrón hasta aniquilarse con un electrón del medio, a partir de simulaciones Monte Carlo de fuentes puntuales. Se estudian además las diferentes fuentes de ruido asociadas a la imagen y las estimaciones de los mismos.

Capítulo 2. En este capítulo, se aborda la reconstrucción de imágenes PET a partir de la detección en coincidencia de los eventos de aniquilación. Se implementan algoritmos de reconstrucción por tiempo de vuelo y retroproyección filtrada, y se introducen los métodos de reconstrucción iterativa. También se analiza la corrección de las imágenes PET de atenuación de fotones.

Capítulo 3. Se analizan en este capítulo, diferentes métodos de segmentación y clasificación de imágenes PET/CT. Se muestra además un algoritmo de segmentación de imágenes PET y CT supervisado, desarrollado en este trabajo, que utiliza diferentes técnicas de morfología matemática y estadística aplicada a imágenes para la clasificación de los diferentes tejidos de la imagen CT y valores de SUV de la imagen PET.

Es a partir de la segmentación y clasificación de imágenes PET/CT que se analizan imágenes de pacientes adquiridas en tomógrafos comerciales de uso clínico y se caracterizan desde el punto de vista de la dosimetría, de la distribución de actividad de radiofármaco y de la cuantificación de imágenes.

Capítulo 4. Se analiza en este capítulo la distribución normal de algunos radiofármacos PET y la dosimetría asociada a las componentes CT y PET correspondientes a la adquisición de imágenes híbridas PET/CT. Se propone en este sentido, un método de estimación de dosis

paciente-específica basada en los parámetros de adquisición, los valores de unidades Hounsfield de distintos tejidos, y la segmentación de imágenes PET y CT.

Capítulo 5. En este capítulo se analizan las características físicas de los diferentes tejidos en cuanto a la composición de cada uno de ellos y a las secciones eficaces totales y diferenciales en el rango de energías de interés para la tomografía PET y CT. Se propone un método de simulación MC de la adquisición y reconstrucción de imágenes PET a partir del desarrollo de materiales agua- y aire-equivalentes, y la segmentación de las imágenes PET y CT.

Capítulo 6. En este último capítulo, se aborda la caracterización de objetos hipercaptantes de FDG desde la cuantificación de imágenes PET/CT, a partir de diferentes parámetros de volumen, forma, textura y captación de radiofármaco. Del análisis de la variación en el tiempo de estos parámetros, en correlación con el resultado de la evolución de la lesión debida a la terapia instaurada, fue posible determinar una probabilidad de regresión o progresión tumoral.

Capítulo 1

Principios de funcionamiento del tomógrafo PET

1.1. Introducción

La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) es una técnica de adquisición de imágenes de procesos bioquímicos y fisiológicos dentro del organismo. El tomógrafo PET utiliza radionúclidos que decaen por emisión de positrones, que son producidos en un ciclotrón y luego utilizados para marcar compuestos de interés biológico. El compuesto marcado (radiofármaco) es introducido en el organismo en general a través de inyección intravenosa (típicamente de 10^{13} a 10^{15} moléculas), y se distribuye en los tejidos de forma predeterminada por sus propiedades bioquímicas. Cuando el radioisótopo decae, se emite un positrón, que es eyectado del núcleo, dando lugar más adelante a la emisión de dos fotones de aniquilación (511 keV) que tienen una buena probabilidad de escapar del organismo. El *scanner* PET consiste en un conjunto de detectores ubicados en un anillo que rodea el objeto del cual se desea obtener la imagen y están diseñados para convertir estos fotones en una señal eléctrica que puede ser alimentada a- y analizada por- la electrónica subsecuente. Los eventos en coincidencia detectados son utilizados para reconstruir la imagen de la distribución de radiofármaco (ver *e.g.* [2], [20]).

El tomógrafo PET involucra aspectos físicos que van desde la emisión del positrón hasta la detección de los fotones de aniquilación, y en este capítulo se hará una introducción a los aspectos físicos fundamentales involucrados en la tomografía PET. Entre otros, se describirán las características del espectro de emisión de positrones de los radioisótopos de uso en PET y de la detección de los fotones de aniquilación.

1.2. Decaimiento β^+

Las partículas β^+ son positrones rápidos que resultan del decaimiento de la interacción débil de un protón en un núcleo inestable que contiene un exceso de dicho nucleón. En un núcleo rico en protones, por ejemplo, un protón p puede transformarse en neutrón n mediante el proceso:



donde se emiten un positrón e^+ y un neutrino ν , y como consecuencia el número atómico disminuye en 1.

A continuación se resume la teoría de la emisión β^+ (ver *e.g.* [21], [22], [23]) basándose en el texto de Evans [21] y se calculan las ecuaciones generales del espectro en energía para los radionúclidos de uso común en PET: F-18, O-15, N-13 y C-11.

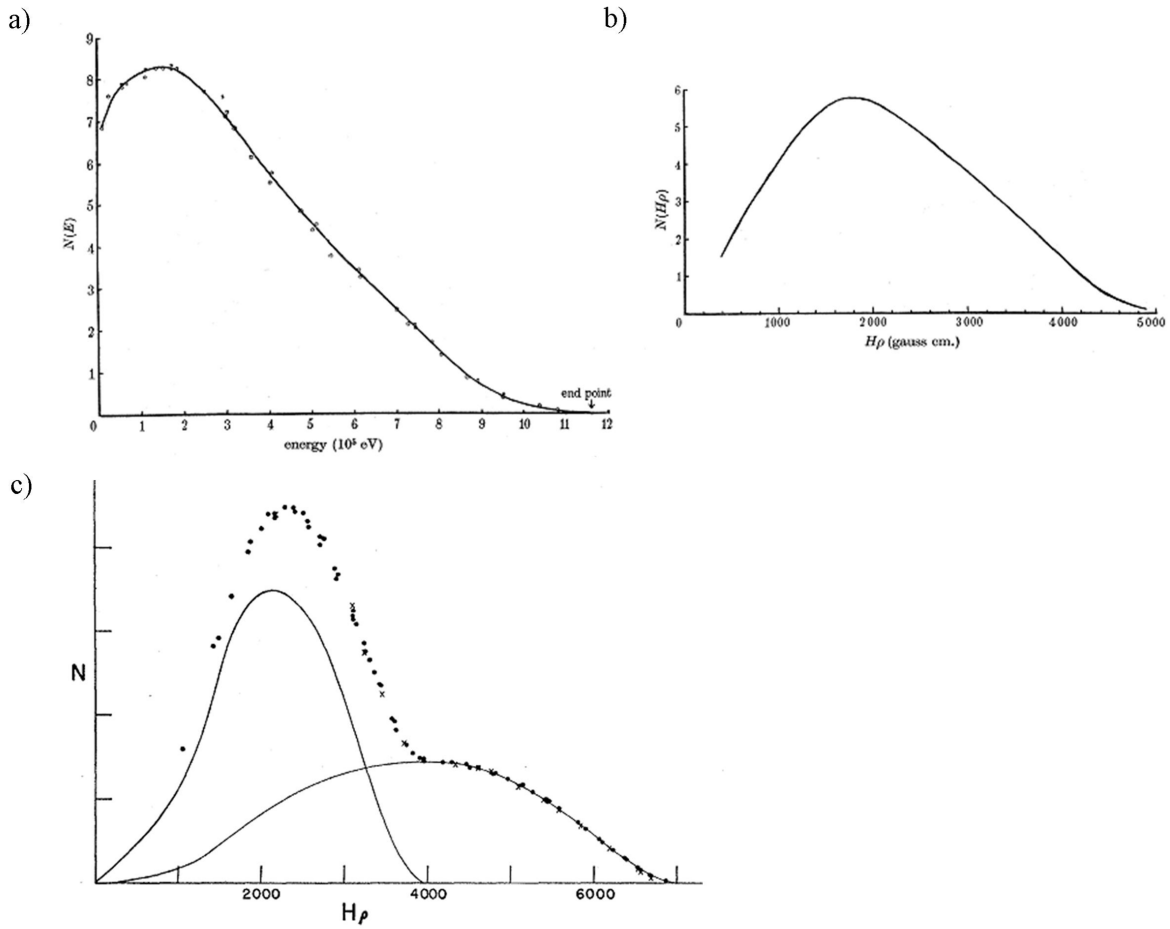


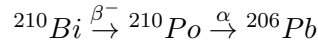
Figura 1.1: Espectro β en energía (a) y en momento (b) de Ra-228 -desintegración β^- -, extraído de Neary [24] y en energía de Rb-84 -desintegración β^+ - (c), extraído de Langer et al [25]. Los gráficos mostrados corresponden a datos experimentales. Puede observarse al comparar los espectros en energía de las figuras (a) y (c) que la probabilidad de emisión de partículas beta de energía cero es nula para positrones, mientras que para electrones no lo es, debido a la interacción coulombiana con el núcleo.

1.2.1. Características generales del espectro de energía de emisión β^+

Una característica fundamental y única del decaimiento β es el hecho de que el espectro de energía sea continuo. Esto se debe a que la energía máxima disponible para la interacción (diferencia entre las energías de los núcleos padre e hijo) es compartida entre la partícula β y el neutrino, el cual en general no es detectado. En el espectro β^+ hay positrones de todas las energías, desde cero hasta un valor máximo, que es característico del radionúclido.

El espectro de energía de partículas β es asimétrico y se observan diferencias entre los espectros β^- y β^+ para energías bajas, como consecuencia de la interacción entre las partículas β y el potencial coulombiano del núcleo (ver figura 1.1). Los positrones con energía baja son escasos en el espectro, y la energía promedio de los positrones es de alrededor del 40% de la energía máxima accesible. Como en todos los espectros de partículas, existe un límite superior en energía, E_{max} , y cerca de este límite, el número de partículas β^+ para una dada energía E , $N(E)$, decrece aproximadamente como $(E_{max} - E)^2$.

Mediciones directas del número total de electrones emitidos por sustancias emisoras β^- , en equilibrio radiactivo con sustancias emisoras de partículas α , cuyas desintegraciones pueden ser contadas, tales como



muestran que invariablemente 1 partícula β es emitida por cada átomo que se desintegra.

Se han realizado muchas observaciones de la constante de decaimiento radiactivo de partículas β en varias porciones del espectro continuo. Invariablemente, la tasa de decaimiento es independiente de la porción elegida del espectro continuo. Esto es equivalente a decir que la forma del espectro no varía con la edad de la muestra del radionúclido. Físicamente, esta observación significa que todos los núcleos de un radionúclido son idénticos y que cada núcleo tiene una constante de decaimiento parcial λ_E para desintegrarse en partículas β con energías entre E y $E + dE$. La suma de estas constantes de decaimiento parciales λ_E desde $E = 0$ hasta $E = E_{max}$ es la probabilidad total λ de decaimiento de cada núcleo. El número de partículas que aún no ha sido transformada decae como $e^{-\lambda t}$, y la actividad en cada porción del espectro con energías entre E y $E + dE$ decae con la misma tasa.

1.2.2. Características fundamentales del neutrino

La partícula neutra de gran poder de penetración propuesta por Pauli alrededor de 1931 está ahora bien establecida como consecuencia del extenso trabajo experimental y teórico realizado desde entonces. La teoría que Fermi propuso en 1934 del decaimiento β desplegó por primera vez un conjunto de consecuencias medibles de la existencia del neutrino, que han sido completamente verificadas experimentalmente. Las propiedades fundamentales del neutrino pueden obtenerse al aplicar las leyes de conservación al decaimiento β .

Observando la ecuación (1.1) puede verse que al decaer un protón del núcleo a un neutrón, la ley de conservación de carga se cumple con la emisión de la partícula β^+ , de modo que, para no violar dicha ley, el neutrino debe tener carga cero.

Por otro lado, en el decaimiento β siempre los núcleos padre e hijo tienen el mismo número másico, por lo que ambos deben responder a la misma estadística, y su momento angular nuclear puede diferir sólo en un múltiplo entero de \hbar . Pero la partícula β emitida, responde a la estadística de Fermi-Dirac y su spin es $\hbar/2$. Para conservar la estadística y el momento angular, el neutrino también debe responder a la estadística de Fermi-Dirac, y tener spin intrínseco $\hbar/2$.

El balance de energía y masa en el decaimiento β es exacto, con una incerteza experimental de unos 4 keV, cuando se consideran las energías cinéticas del núcleo residual y de las partículas β de energía máxima E_{max} . De lo dicho anteriormente se desprende que los neutrinos deben tener una masa en reposo que no exceda el 1% de la partícula β , y que su valor más probable debe ser cero. Además, los neutrinos no son absorbidos por materiales de bajo espesor, como se pone en evidencia al no producir efectos en un calorímetro de radiación β .

De lo expresado anteriormente, se observa que cualquier partícula β de energía cinética E debe ser acompañada por un neutrino cuya energía cinética es:

$$E_\nu = E_{max} - E \quad (1.2)$$

De la dinámica relativista se desprende que cualquier partícula de masa en reposo nula puede transportar energía cinética sólo si se mueve a la velocidad de la luz c . Por lo tanto, el momento p_ν del neutrino es:

$$p_\nu = \frac{E_\nu}{c} = \frac{E_{max} - E}{c} \quad (1.3)$$

1.2.3. Teoría de Fermi del decaimiento β^+

En 1934, Fermi utilizó la hipótesis de Pauli de la existencia del neutrino en la primera teoría cuantitativa exitosa que describía la forma del espectro β^- y mediante la cual era posible calcular la vida media de los núcleos emisores de partículas β^- . El descubrimiento subsecuente de la

radiación artificial trajo a la luz una serie de núcleos emisores de positrones, y se observó que la Teoría de Fermi también describía correctamente el espectro β^+ , siempre y cuando se hiciera la salvedad de que la carga nuclear del núcleo hijo fuera considerada negativa ($-Z$) para el caso del decaimiento β^+ .

En la teoría de Fermi, la probabilidad $dN(p)/dp$ de que se emita una partícula β con momento entre p y $p + dp$ por unidad de tiempo, puede ser escrita como:

$$\frac{dN(p)}{dp} dp = \frac{2\pi}{\hbar} [|\psi_\beta(0)| |\psi_\nu(0)| |P|g]^2 \frac{dn}{dE_0} [s^{-1}] \quad (1.4)$$

En esta ecuación, el electrón y el neutrino que fueron creados en el momento de la emisión, son representados como ondas planas con valores de expectación $|\psi_\beta(0)|^2$ y $|\psi_\nu(0)|^2$ respectivamente en la posición del núcleo. El comportamiento del núcleo en transformación está representado por la matriz de transición $\int \psi_{inicial}^* O \psi_{final} d\tau$ donde O representa un operador que es apropiado para una de las cinco posibles formas de interacción: escalar, vectorial polar, tensorial, vectorial axial, o pseudo-escalar. El módulo cuadrado de la matriz de transición puede ser interpretada físicamente como el grado de superposición de las funciones de onda del nucleón para los estados inicial y final. g es una constante natural nueva, denominada constante de Fermi, que tiene un valor determinado empíricamente del orden de $10^{-49} cm^3 erg$. La forma de campana del espectro proviene principalmente del factor estadístico dn/dE_0 .

1.2.3.1. Factor estadístico

El núcleo en retroceso es tan masivo en comparación con las partículas β y ν que recibe una fracción despreciable de la energía cinética en la desintegración β , y por lo tanto en una buena aproximación, puede considerarse nula la energía cinética del núcleo, conservándose la energía entre las partículas β y ν .

El momento debe conservarse en el sistema de tres cuerpos formado por el núcleo residual, el neutrino y la partícula β . De aquí que una partícula β cuyo momento es p será asociada a un neutrino cuyo momento tiene una magnitud q , que es determinado a partir de la ley de conservación de la energía:

$$p = \frac{1}{c} \sqrt{E(E + 2m_0c^2)} \quad (1.5)$$

$$q = \frac{1}{c} (E_0 - E)$$

Si dn_β es el número de partículas β con momento entre p y $p + dp$ en el espacio de fases, y dn_ν es el número de neutrinos en el espacio de fases con momento entre q y $q + dq$ mediante la utilización de las ecuaciones 1.5:

$$\frac{dn}{dE_0} = \frac{dn_\beta dn_\nu}{dE_0} = \frac{4\pi p^2 dp}{h^3} \frac{4\pi q^2 dq}{h^3} \frac{1}{dE_0} = \frac{16\pi^2 p^2 (E - E_0)^2}{c^2 h^6} \frac{dq}{dE_0} dp = \frac{16\pi^2 p^2 (E - E_0)^2}{c^3 h^6} dp \quad (1.6)$$

que es la probabilidad relativa de que el momento de la partícula β esté entre p y $p + dp$.

Es conveniente expresar el momento y la energía de la partícula β en función de las cantidades adimensionales η y W , donde:

$$\eta = \frac{p}{m_0c} = \frac{mV}{m_0c} \quad (1.7)$$

$$W = \frac{m}{m_0} = \frac{E + m_0c^2}{m_0c^2}$$

Reemplazando las ecuaciones 1.7 en 1.6, se obtiene para el factor estadístico, la ecuación:

$$\frac{dn}{dE_0} = \frac{16\pi^2 \frac{p^2}{m_0 c^2} \left(\frac{E_0 + m_0 c^2 - E - m_0 c^2}{m_0 c^2} \right)^2}{c^3 h^6} \frac{dp}{m_0 c^2} m_0^5 c^7 = \frac{16\pi^2 \eta^2 m_0^5 c^4 (W_0 - W)^2}{h^6} d\eta \quad (1.8)$$

1.2.3.2. Factor coulombiano del núcleo

La partícula β emitida experimenta una fuerza coulombiana al estar en las vecindades del núcleo. Clásicamente, un electrón sería desacelerado por la carga positiva en el núcleo, de modo que el espectro de momentos teniendo en cuenta el factor coulombiano del núcleo, contendrá menos partículas β^- de baja energía que las que contendría si sólo se tuviera en cuenta el factor estadístico. Contrariamente, las partículas β^+ serían aceleradas, y el espectro de momentos debería ser empobrecido en positrones poco energéticos al considerar el factor coulombiano del núcleo.

De forma cuantitativa, el efecto del potencial coulombiano del núcleo puede ser evaluado como una perturbación a la función de onda de la partícula β , ψ_β , en la ecuación 1.4. Los resultados de los cambios provocados por la perturbación son más importantes para energías bajas. Para energías no relativistas, puede observarse que la probabilidad $N(\eta)$ de emitir una partícula β con momento entre η y $\eta + d\eta$ es alterada por el factor:

$$F_N(Z, \eta) \approx \frac{2\pi y}{1 - e^{-2\pi y}} \quad (\text{ecuación no relativista), donde} \quad (1.9)$$

$$y = \frac{\pm Z}{137\beta} = \pm Z\alpha \frac{W}{\eta} \quad \begin{cases} +Z \text{ para decaimientos } \beta^- \\ -Z \text{ para decaimientos } \beta^+ \end{cases}$$

$\alpha = \frac{e^2}{\hbar c} \approx \frac{1}{137}$ es la constante estructura fina y Z es la carga nuclear del núcleo hijo.

Para positrones poco energéticos en el espectro, $\beta = V/c \ll 1$, $1 - e^{-2\pi y} \rightarrow -e^{-2\pi y} = -e^{2\pi|y|}$ y entonces $F_N(Z, \eta) \rightarrow 2\pi|y|e^{-2\pi|y|}$. Por lo tanto, existe una reducción exponencial en la cantidad de partículas β^+ con energías bajas. Esto puede visualizarse en la figura 1.1, donde puede observarse que los espectros β^- y β^+ difieren a energías bajas.

Desde un punto de vista cuántico, existe una barrera de potencial que los positrones deben penetrar para ser emitidos, y es por ello que para positrones de energías bajas, se observa que $F_N(Z, \eta)$ tiende al típico factor de transmisión de barrera.

La mayoría del efecto coulombiano se da en la zona interna a la capa K de electrones atómicos. Cuando la energía de ligadura de un electrón K ,

$$B_K \approx \frac{m_0 c^2}{2} \left(\frac{Z}{137} \right)^2 \quad (1.10)$$

no es despreciable respecto a $m_0 c^2$, se debe utilizar la forma relativista del factor coulombiano. Para el caso de los radioisótopos emisores de positrones de uso en PET, basta con la expresión exponencial de la ecuación 1.9, como se muestra en la tabla 1.1 en la que se presentan los cocientes entre los valores de la energía de ligadura de dichos isótopos radiactivos y la energía en reposo de los positrones.

1.2.3.3. Apantallamiento por electrones atómicos

Para la emisión de positrones, los efectos del apantallamiento de electrones atómicos son mucho más importantes que para electrones, debido a que el potencial de los electrones atómicos reduce la altura y el ancho de la barrera de potencial que deben penetrar los positrones emitidos. Por lo tanto, el fenómeno de apantallamiento, tiende a incrementar la probabilidad de emisión de positrones. Para un positrón emitido con una energía de 50 keV, la probabilidad de emisión

aumenta en aproximadamente un 37 % para $Z = 50$. El factor de corrección debido al apantallamiento de electrones atómicos no tiene una expresión analítica simple, y sólo fue tabulado para algunos radioisótopos.

1.2.3.4. Espectro de transiciones permitidas

Reemplazando las expresiones de los factores anteriores en la ecuación 1.4 se puede obtener una formulación general de la probabilidad para la emisión de una partícula β cuyo momento se encuentre entre η y $\eta + d\eta$, cuando la energía de desintegración es $W_0 = E_{max}(m_0c^2)^{-1} + 1$ y se desprecia el efecto del apantallamiento de los electrones atómicos:

$$\frac{dN(\eta)}{d\eta}d\eta = \frac{64\pi^4 m_0^5 c^4 g^2}{h^7} |P|^2 F(Z, \eta) \eta^2 (W_0 - W)^2 d\eta \quad (1.11)$$

donde el factor coulombiano $F(Z, \eta)$ está dado por la ecuación 1.9.

Para transiciones permitidas, la matriz de transición P no depende de η y puede entonces reemplazarse $|P|^2$ por una constante C . De esta manera, la ecuación 1.11 puede escribirse como:

$$\frac{dN(\eta)}{d\eta}d\eta = \frac{64C\pi^4 m_0^5 c^4 g^2}{h^7} F(Z, \eta) \eta^2 (W_0 - W)^2 d\eta \quad (1.12)$$

1.2.4. Espectros de los emisores β^+ de uso en PET

A efectos de la utilización de la teoría de Fermi de emisión de positrones dentro de los alcances de este trabajo, se calculó la probabilidad de emisión β^+ . La utilización de las ecuaciones 1.12 y 1.9, permite expresar la probabilidad de emisión de una partícula β^+ de energías entre E y $E + dE$ de la siguiente forma:

$$\frac{dN(\eta)}{d\eta} = \frac{64C\pi^4 m_0^5 c^4 g^2}{h^7} \left[-\frac{\frac{2\pi ZW}{137\eta}}{1 - \exp\left(\frac{2\pi ZW}{137\eta}\right)} \right] \eta^2 (W_0 - W)^2 d\eta \quad (1.13)$$

Utilizando las expresiones relativistas:

$$W^2 = 1 + \eta^2$$

Tabla 1.1: Cociente de las energías de ligadura B_K de los electrones K y la energía en reposo del positrón para los radioisótopos más utilizados en PET. Puede observarse que en todos los casos, B_K es tres órdenes de magnitud menor que la energía en reposo del positrón.

Radionúclido	$B_K(m_0c^2)^{-1}$
C-11	$(6/137)^2 \approx 0,19 \%$
N-13	$(7/137)^2 \approx 0,26 \%$
O-15	$(8/137)^2 \approx 0,34 \%$
F-18	$(9/137)^2 \approx 0,43 \%$

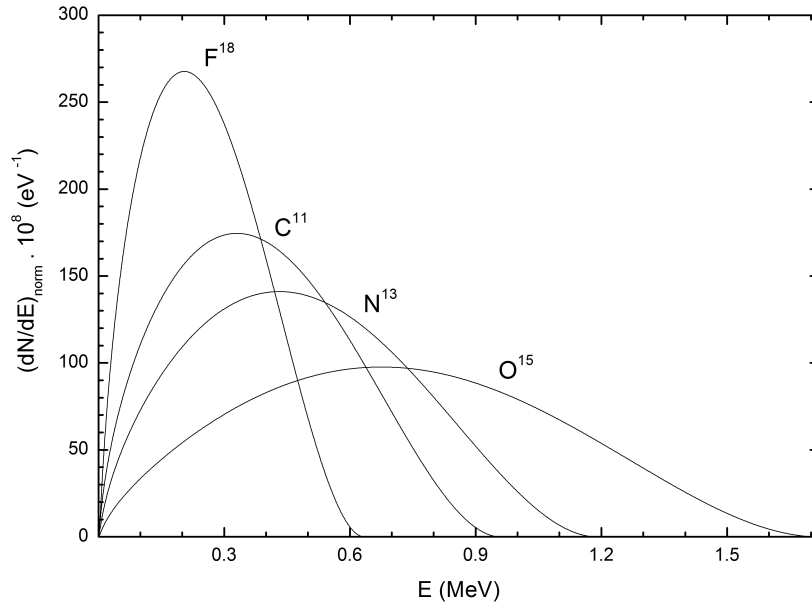


Figura 1.2: Espectro en energía del decaimiento β^+ de los radioisótopos más usados en PET, de acuerdo a la teoría de Fermi (ec. 1.14)^[26].

$$\eta = \frac{E}{m_0c^2} \sqrt{1 + \frac{2m_0c^2}{E}}$$

$$W = \frac{E}{m_0c^2} + 1$$

y reemplazándolas en la ecuación 1.13, con $E_0 = m_0c^2$:

$$\frac{dN(E)}{dE} dE = -C \frac{\left(\frac{E}{m_0c^2} + 1\right)^2 (E_{max} - E)^2 dE}{1 - \exp\left(\frac{2\pi Z \left(1 + \frac{m_0c^2}{E}\right)}{137 \sqrt{1 + \frac{2m_0c^2}{E}}}\right)} \quad (1.14)$$

En la figura 1.2¹ puede observarse el espectro del decaimiento β^+ (normalizado al área) de los radioisótopos más utilizados en PET y en la tabla 1.2 se resumen las propiedades más importantes.

1.3. Interacción de los positrones con la materia

Los mecanismos a partir de los cuales una partícula cargada liviana (y en particular un positrón) pierde su energía cinética, o es deflectada de su trayectoria original, involucra cuatro tipos de interacciones principales (ver *e.g.*, [21]):

¹Presentado en forma oral en el Primer Día Mundial de la Física Médica, Poma y Chesta [26]

Tabla 1.2: Propiedades fundamentales de los radioisótopos más utilizados en PET y del espectro de decaimiento β^+ de cada uno de ellos.

Propiedades / Radio-isótopo	C-11	N-13	O-15	F-18
Tiempo de vida media [<i>min</i>]	20.38	9.97	2.04	109.77
Energía máxima [<i>MeV</i>]	0.960	1.190	1.720	0.635
Energía más probable [<i>MeV</i>]	0.326	0.430	0.680	0.205
Energía media [<i>MeV</i>]	0.385	0.489	0.728	0.249
Z nucleído hijo [<i>MeV</i>]	5 (^{11}B)	6 (^{13}C)	7 (^{15}N)	8 (^{18}O)
Constante de normalización [<i>eV</i>] $^{-3}$	5.44×10^{-16}	2.79×10^{-16}	7.09×10^{-17}	5.08×10^{-15}

- *Colisiones inelásticas con electrones atómicos:* es el mecanismo predominante de pérdida de energía cinética en un medio. Como resultado de esta interacción, uno o más electrones atómicos experimentan una transición a un estado excitado (excitación) o a un estado no ligado (ionización).
- *Colisiones inelásticas con el núcleo:* en un encuentro cercano con el núcleo, que no produzca captura electrónica, la partícula cargada incidente se defleca. En algunas de esas deflecciones, se emite energía radiante (brmsstrahlung).
- *Colisiones elásticas con el núcleo:* en la dispersión elástica de una partícula cargada incidente con el núcleo, la partícula cargada incidente es deflectada pero no emite radiación de frenado, ni excita el núcleo. En esta interacción, la partícula cargada pierde sólo la energía cinética requerida para conservar el momento.
- *Colisiones elásticas con electrones ligados:* en esta situación, la partícula cargada incidente es deflectada por el campo coulombiano de los electrones atómicos. Se conservan el momento y la energía, y la energía transferida mediante esta colisión no es suficiente para la excitación electrónica. Estas colisiones son importantes para electrones de energía cinética menor a 100 eV.

La forma en la que los positrones se frenan paulatinamente a partir de colisiones, se describe mediante la teoría de Bethe-Bloch. En un diferencial de camino dx , la cantidad de energía cinética perdida por el positrón por unidad de masa queda determinada por la ecuación del *stopping power* másico de colisión para positrones, que combina la ecuación de colisiones blandas de Bethe y la sección eficaz de colisiones duras de Bhabha (ver *e.g.* [27], [21]):

$$\left(\frac{dT}{\rho dx}\right)_c = k \left[\ln \left(\frac{\tau^2 (\tau + 2)}{2(I/m_0 c^2)^2} \right) + F^+(\tau) - \delta - \frac{2C}{Z} \right], \text{ con} \quad (1.15)$$

$$F^+(\tau) = 2 \ln(2) - \frac{\beta^2}{12} \left[23 + \frac{14}{\tau + 2} + \frac{10}{(\tau + 2)^2} + \frac{4}{(\tau + 2)^3} \right]$$

donde τ es el cociente entre la energía cinética y la energía en reposo del positrón, $\tau = T/m_0 c^2$, δ es el factor de corrección por el efecto de densidad de medios condensados (líquidos y sólidos) y C/Z es la corrección por el efecto de capas.

El término correspondiente a la corrección por el efecto de capas, C/Z , tiene en cuenta el error de las suposiciones de la primera aproximación de Born en el cálculo del *stopping power*. Bajo estas suposiciones, no se satisface la ecuación de Bethe a medida que disminuye la velocidad

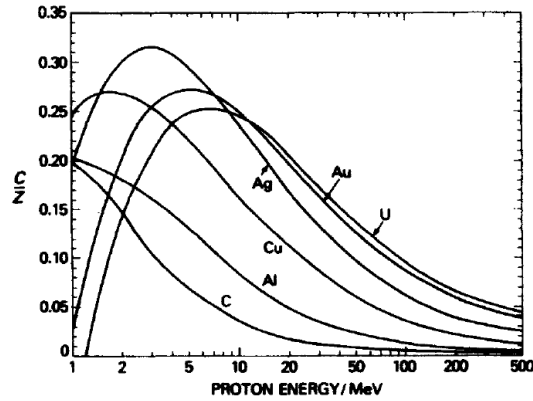


Figura 1.3: Factor de corrección por efecto de capas en diferentes materiales, extraído del texto de Attix, [27]. Cabe destacar que el término de corrección por efecto de capas es el mismo para todas las partículas cargadas que posean el mismo valor de $\beta = T/m_0c^2$, independientemente de que sean partículas livianas o pesadas.

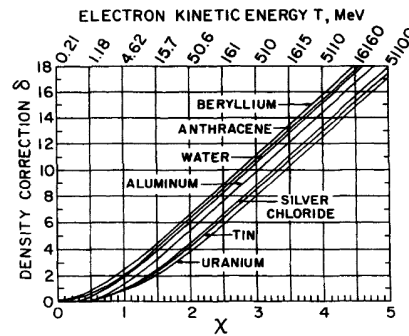


Figura 1.4: Factor de corrección por efecto de densidad en diferentes materiales, extraído del texto de Attix, [27].

de la partícula cargada incidente, hasta ser del orden de la velocidad de los electrones ligados de las moléculas del medio. Debido a que los electrones K son los más rápidos, éstos son los más afectados, seguidos por los de la capa L, etc. En la figura 1.3, extraída del texto de Attix [27], se visualiza la magnitud de este factor en distintos medios materiales, para diferentes valores de T .

El factor de corrección por efecto de densidad, δ , es muy importante en partículas cargadas livianas. δ corrige por el efecto de polarización que influencia los procesos de colisiones blandas, que pueden considerarse como un proceso de transferencia de energía de una partícula cargada que atraviesa la región de un átomo relativamente distante. En gases, los átomos están separados a una gran distancia uno del otro, de modo que las interacciones ocurren de forma independiente. En cambio, en medios condensados, la densidad se incrementa en un factor $10^3 - 10^4$ respecto a la de un gas a presión atmosférica. Debido a esta reducción del espacio inter-atómico, la distorsión dipolar de los átomos cercanos a la trayectoria de la partícula cargada atenúa el campo coulombiano que experimentan átomos más alejados, de manera que existe una disminución de la energía perdida por éstos. Por este motivo, el *stopping power* de colisión es menor en medios condensados. δ es función de la composición y densidad del medio, así como del parámetro $\chi = \log\left(\frac{\beta}{\sqrt{1-\beta^2}}\right)$. En la figura 1.4, extraída del texto de Attix [27], puede visualizarse la intensidad de este factor de corrección para diferentes medios absorbentes y valores de χ .

En cuanto a los otros factores involucrados en la ecuación 1.15, k es una constante que depende de las características físicas del medio y la partícula cargada, siendo para positrones:

$$k = 0,1535 \frac{Z}{A\beta^2} \frac{\text{MeV}}{\text{g/cm}^2}$$

e I es la energía de ionización de los átomos y moléculas del medio, y pueden encontrarse valores tabulados en los apéndices B.1-2 del texto de Attix [27]. Por último, $F(\tau)$ es una función que depende de la naturaleza de la partícula cargada liviana, sea ésta positrón o electrón, y tiene en cuenta la indistinguibilidad de la partícula incidente y excitada en interacciones entre electrón incidente y electrón ligado. Esta función constituye la única diferencia en el *stopping power* de colisión entre positrones y electrones.²

El *stopping power* radiativo, en tanto, está determinado por la producción de *bremsstrahlung*, que se expresa a partir de *stopping power* másico radiativo (ver *e.g.*, [27]), mediante la ecuación:

$$\left(\frac{dT}{\rho dx} \right)_r = \sigma_0 \frac{N_A Z^2}{A} (T + m_0 c^2) \bar{B}_r \quad (1.16)$$

donde $\sigma_0 = 5,80 \times 10^{-28} \text{cm}^2$ y \bar{B}_r es una función que varía lentamente con la energía cinética de la partícula T y con el número atómico Z del medio.³

La relación entre el *stopping power* colisional y el *stopping power* radiativo (ver *e.g.*, [27]) se expresa a menudo en la forma:

$$\frac{(dT/\rho dx)_r}{(dT/\rho dx)_c} \approx \frac{TZ}{n} \quad (1.17)$$

donde $n = (700 \pm 100) \text{ MeV}$ para $T > 3 \text{ MeV}$ y $n = \{[700 + 200 \log(T/3)] \pm 100\} \text{ MeV}$ para $0,01 < T < 3 \text{ MeV}$. Se desprende de esta ecuación que para las energías de emisión de partículas β^+ de los isótopos de uso en PET y para los tejidos del cuerpo humano, de $Z_{eff} \approx 6$, la emisión de radiación *bremsstrahlung* es despreciable.

Como se describió en los párrafos precedentes, los positrones pierden energía cinética desde su emisión mediante distintos procesos de excitación e ionización de átomos, disminuyendo su velocidad hasta alcanzar energías térmicas (en tiempos del orden de 1 ps). Una vez termalizados, tiene lugar el proceso de difusión (en tiempos del orden de los 100 ps), luego del cual los positrones se aniquilan con un electrón del medio, dando lugar a los fotones de aniquilación- β^+ [28]. A continuación se describen las características de la aniquilación de positrones, basándose en el texto de Charlton y Humberston [29].

1.4. Aniquilación de positrones

Cuando un positrón interactúa con la materia, eventualmente se aniquila con un electrón después de un tiempo de vida media que es inversamente proporcional a la densidad electrónica local. En materia condensada el tiempo de vida del positrón es típicamente menor a los 500 ps . La aniquilación del positrón con un electrón puede darse de acuerdo a distintos mecanismos, cuyos diagramas de Feynman se presentan en la figura 1.5. Los posibles mecanismos de aniquilación mostrados en la fig. 1.5 comprenden: (a) el proceso no radiativo que resulta en la emisión de un electrón, o bien procesos radiativos con emisión (b) de uno (1γ), (c) dos (2γ) o (d) tres fotones de aniquilación (3γ). El positrón también puede aniquilarse con un electrón de una capa interna del átomo en un proceso no radiativo, dando lugar a excitación nuclear. El más probable de estos procesos de aniquilación es el denominado 2γ , cuya sección eficaz fue determinada por Dirac en 1930, dando lugar a la Ecuación 1.18⁴:

$$\sigma_{2\gamma} = \frac{4\pi r_0^2}{\gamma + 1} \left[\frac{\gamma^2 + 4\gamma + 1}{\gamma^2 - 1} \ln \left(\gamma + \sqrt{\gamma^2 - 1} \right) + \sqrt{\gamma^2 - 1} - \frac{\gamma + 3}{\sqrt{\gamma^2 - 1}} \right] \quad (1.18)$$

²El cociente de *stopping power* másico de colisión de positrones y electrones se encuentra tabulado en la tabla 8.3 del texto de Attix [27], siendo 1.100 para $T = 0.01 \text{ MeV}$, 1.04 para $T = 0.1 \text{ MeV}$, 0.979 para $T = 1 \text{ MeV}$ y

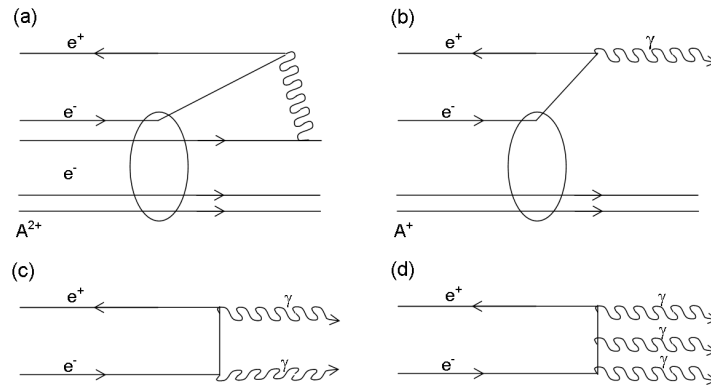


Figura 1.5: Diagramas de Feynman de las contribuciones a la aniquilación del positrón e^+ no radiativa (a), y radiativa: (b) 1γ , (c) 2γ y (d) 3γ . Los símbolos A^+ y A^{2+} denotan los estados finales del ión remanente.

donde $r_0 = e^2 (4\pi\epsilon_0 mc^2)$ es el radio clásico del electrón, γ es el factor de Lorentz

$$\gamma = \frac{1}{\sqrt{1 - \beta^2}},$$

con $\beta = v/c$ y v es la velocidad del positrón incidente. En el proceso de aniquilación a energías bajas, en las que $v \ll c$, la ecuación 1.18 se reduce a la forma más familiar:

$$\sigma_{2\gamma} = 4\pi \frac{c}{\nu} \quad (1.19)$$

en la que se observa claramente que $\sigma_{2\gamma} \rightarrow \infty$ cuando $\nu \rightarrow 0$ (ver figura 1.6), aunque la tasa de aniquilación, que es proporcional al producto $\nu\sigma_{2\gamma}$, permanece finita. Para energías cinéticas bajas del positrón incidente los dos fotones de aniquilación son emitidos prácticamente en direcciones opuestas, siendo la energía de cada uno de ellos cercana a $m_0c^2 (= 511 \text{ keV})$.

La aniquilación puede ocurrir también mediante la emisión de tres (o más) fotones de aniquilación. Ore y Powell [30] calcularon que el cociente de las secciones eficaces de los casos 3γ y 2γ es aproximadamente $1/370$. Los procesos de aniquilación de orden más alto son despreciables por factores similares. Por ejemplo, para el caso 4γ , el cociente con la sección eficaz 2γ fue calculado por Adachi *et al* [31] como 1.5×10^{-6} .

Los otros procesos mostrados en la figura 1.5 son las aniquilaciones no-radiativa y 1γ y ambos necesitan de la presencia de un núcleo para que se cumplan las leyes de conservación de la energía y momentum simultáneamente. Como tales, son mucho menos probables y han sido menos estudiados. Es de esperar que ambos procesos involucren muchos electrones de capas interiores. En la aniquilación no-radiativa, la energía obtenida en la aniquilación del positrón con un electrón ligado es transferida a otro electrón ligado, que es liberado con una energía cinética $E + m_0c^2 - E_{b1} - E_{b2}$, donde E es la energía total del positrón y E_{b1} y E_{b2} son las energías de ligadura de los dos electrones involucrados. Similarmente, en el proceso 1γ , el fotón de aniquilación emitido tiene una energía $E + m_0c^2 - E_b$.

La aproximación de Born para el cálculo de la sección eficaz 1γ predice una dependencia con Z^5 , donde Z es el número atómico del átomo involucrado en el proceso de aniquilación

0.972 para $T = 10 \text{ MeV}$ en el caso de C ($Z = 6$), que posee un número atómico cercano al Z_{eff} del agua.

³ $\bar{B}_r = 16/3$ para $T \ll 0.5 \text{ MeV}$, 6 para $T = 1 \text{ MeV}$ y 12 para $T = 10 \text{ MeV}$, ver [27].

⁴Mientras que en las secciones eficaces radiativas se hace referencia a 1γ , 2γ y 3γ de acuerdo a los fotones emitidos en el proceso de aniquilación del positrón, en la ec. 1.18 se hace referencia a γ como el factor de Lorentz, en función de la velocidad v del positrón.

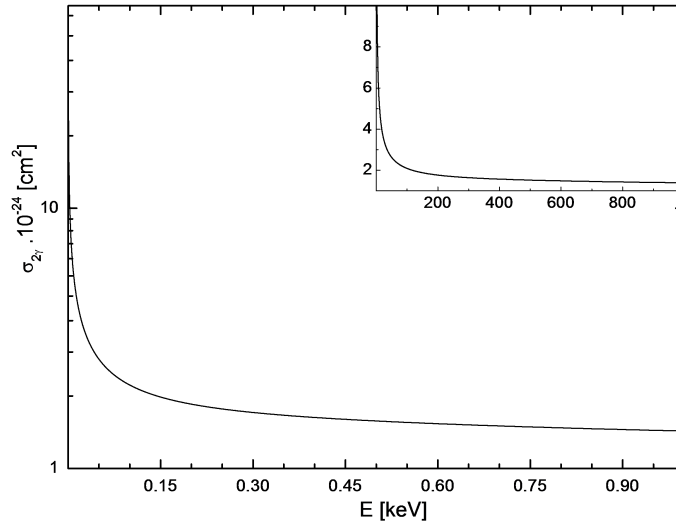


Figura 1.6: Sección eficaz de aniquilación 2γ en escala lin-log. Puede observarse que a energías cinéticas bajas del positrón $\sigma_{2\gamma} \rightarrow \infty$. En el inserto, en escala lin-lin.

(Bhabha y Hulme [32]), y su máximo valor es aproximadamente 5×10^{-1} barns para energías del positrón incidente de unos cientos de keV ; para estas energías el positrón puede penetrar profundamente la coraza electrónica del átomo. Palathingal *et al* [33] y Bergstrom *et al* [34] encontraron experimentalmente que los factores van como $Z^{5,1}$ para la capa K , mientras que el comportamiento varía como $Z^{6,4}$ para la capa L .

La evidencia experimental para la aniquilación no-radiativa es escasa y de acuerdo al trabajo teórico de Mikhailov y Porsev [35], en el cual se tuvo en cuenta la fuerte repulsión coulombiana experimentada por el positrón, la sección eficaz va como Z^8 , con un valor de aproximadamente 10^{-4} barns para energías del positrón incidente de $500 keV$ y para un blanco de $Z = 80$ (cercano al Pb).

De aquí en adelante, se hablará de aniquilación de positrones para referirse al proceso de mayor sección eficaz, 2γ , debido a la diferencia en el orden de magnitud respecto de los otros procesos de aniquilación, no-radiativo y radiativos 1γ , 3γ y 4γ . Si se considera además que la sección eficaz de aniquilación 2γ es mayor para positrones en reposo, por ley de conservación del momento, los fotones de aniquilación son emitidos de forma colineal.

En la figura 1.7⁵ se muestra el *tracking* en agua de positrones (en azul) emitidos por una fuente puntual de $50 keV$ (a), $200 keV$ (b) y $500 keV$ (c) con el visualizador OPENGL® correspondientes a la simulación mediante el código Monte Carlo del transporte de radiación GEANT4 [37] de una fuente puntual y monoenergética emisora de positrones, ubicada en el centro de una esfera de agua de $10 cm$ de radio. Puede observarse además en la figura 1.7 el *tracking* de electrones secundarios puestos en movimiento (en rojo) mediante las interacciones de los positrones con el medio absorbente, así como las trayectorias de los fotones de aniquilación (en verde). Cabe destacar además que la energía de la fuente emisora de positrones (b), de $200 keV$, es representativa de la energía más probable de positrones emitidos por una fuente de F-18 (ver tabla 1.2). Los rangos calculados a partir de los datos de *stopping power* de NIST [38] para positrones de estas energías son: (a) $42 \mu m$, (b) $448 \mu m$ y (c) $1766 \mu m$.

⁵Presentado en forma mural en el Congreso SUF-AFA, Poma *et al* [36]

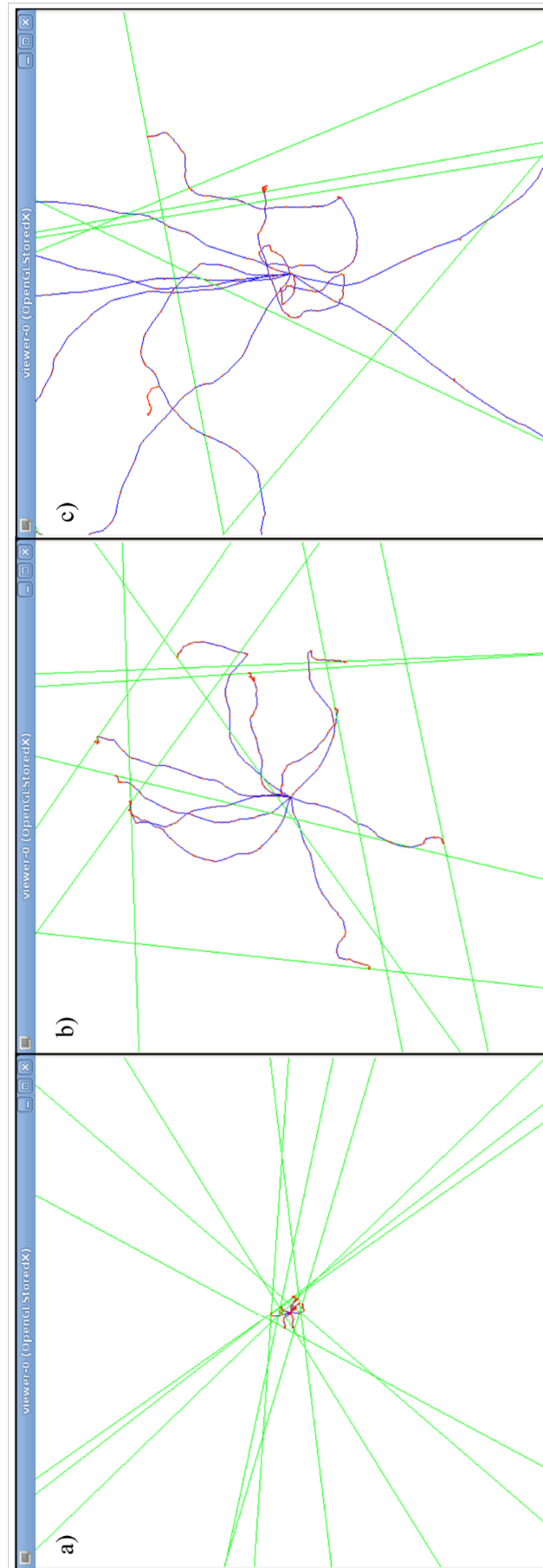


Figura 1.7: Tracking de positrones en agua, visualizados a partir de *OPENGL*[®]. Las trayectorias visualizadas de positrones (azul), electrones secundarios (rojo) puestos en movimiento por las interacciones de los positrones con el medio material (agua) y fotones de aniquilación (verde) fueron calculados mediante la simulación en *GEANT4* [37] del transporte de radiación de una fuente puntual y monoenergética de positrones de 50 keV (a), 200 keV (b) y 500 keV (c), situada en el centro de una esfera de agua de 10 cm de radio^[36]. Escala aproximada 1 cm:85 μm .

Tabla 1.3: Rango de positrones de los radioisótopos más utilizados en PET, calculados a partir de los datos de *stopping power* de NIST mediante el modelo CSDA [38]. Los subíndices "max", "mp" y "med" hacen referencia a a las energías "máxima", "más probable" y "media" de la tabla 1.2

Rango / Radio-isótopo	C-11	N-13	O-15	F-18
$R(E_{max})$ [mm]	4.18	5.42	8.30	2.47
$R(E_{mp})$ [mm]	0.98	1.45	2.70	0.48
$R(E_{med})$ [mm]	1.24	1.74	2.95	0.728

1.5. Rango de positrones de los radioisótopos de uso en PET

El rango del positrón (*i.e.* distancia máxima recorrida hasta aniquilarse con un electrón del medio) constituye una limitación física a la resolución espacial del tomógrafo PET, dado que se considera que la posición de aniquilación es idéntica a la de emisión del positrón. Es importante por lo tanto tener una medida de esta incerteza en la resolución espacial a la hora de reconstruir la imagen. La reconstrucción de objetos de dimensiones menores al rango del positrón tendrá grandes incertezas o bien estos objetos no podrán ser visualizados.

En la tabla 1.3 se muestran los rangos de positrones emitidos por los radioisótopos de uso común en PET (F-18, C-11, O-15 y N-13) para las energías más probable, máxima y media calculadas a partir de los espectros mostrados en la figura 1.2. Los rangos fueron calculados a partir de la integración numérica de la ecuación 1.17:

$$\int_0^E \frac{1}{S(E')} dE' \quad (1.20)$$

y los datos de *stopping power* $S(E)$ en agua de electrones⁶ proporcionados por NIST mediante el modelo CSDA [38].

Al tener el espectro de emisión de positrones la característica de ser continuo, ninguno de los cálculos anteriores es necesariamente representativo a la hora de la reconstrucción de la imagen PET. Por ello, se han calculado además las posiciones de aniquilación de positrones mediante la simulación con el código Monte Carlo (MC) PENELOPE v2008 [39] de una fuente puntual emisora de positrones, con energías entre 0 y E_{max} y probabilidades de emisión dadas por los espectros calculados mediante la teoría de Fermi y representados en la figura 1.2, para los diferentes radioisótopos de uso en PET. En la simulación, la fuente puntual emisora- β^+ de F-18, O-15, N-13 o C-11 se sitúa en el centro de una esfera de agua de 10 cm de radio emulando tejido blando. Los resultados de la simulación fueron representados gráficamente en la figura 1.8.

A partir de los resultados presentados en la figura 1.8,⁷ se procedió a calcular el rango R de los positrones emitidos por dicha fuente puntual, la distancia media de aniquilación R_{med} (*i.e.* el promedio del desplazamiento de los positrones desde su emisión hasta la posición de aniquilación) y la distancia cuadrática media de aniquilación R_{rms} (*i.e.* la raíz cuadrada del promedio del cuadrado del desplazamiento de los positrones desde su emisión hasta la posición de

⁶Como se mostró en secciones anteriores, la diferencia en el *stopping power* colisional de electrones y positrones tiene diferencias que van del 10% al 3% en el rango de energías de los espectros de emisión β^+ de los isótopos de uso en PET, y se intenta a partir de este cálculo una comparación en el orden del rango calculado solamente. Las diferencias en el cálculo del *stopping power* colisional de electrones y positrones son un motivo a tener en cuenta en las diferencias porcentuales obtenidas para los datos de la tabla 1.3 en comparación con los datos de la tabla 1.4.

⁷Presentado en forma oral en el Primer Día Mundial de la Física Médica, Poma y Chesta [26]

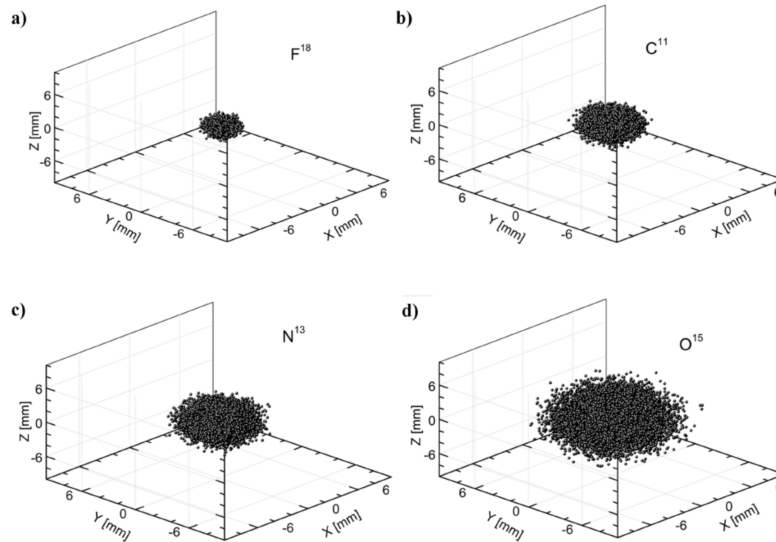


Figura 1.8: Posición de aniquilación de positrones emitidos por una fuente puntual situada en el centro de una esfera de agua de 10 cm de radio emulando tejido humano^[26]. Los positrones son emitidos con energías entre 0 y E_{max} y probabilidad dada por los espectros continuos de la figura 1.2 para F-18 (a), C-11 (b), N-13 (c) y O-15 (d).

aniquilación). Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 1.4, observándose concordancia con los rangos mostrados en la tabla 1.3, calculados a partir de los datos de *stopping power* de NIST [38]. R_{med} o R_{rms} podrían ser más representativos de la resolución espacial máxima alcanzable en la imagen PET.

Una vez que se produce la aniquilación del positrón con un electrón del medio, con la consecuente emisión de los fotones de aniquilación de 511 keV, estos fotones se dirigen hacia el sistema de detección del tomógrafo PET, existiendo cierta probabilidad de interacción con el medio (en este caso, tejido humano). A continuación se analiza brevemente la interacción de los fotones de aniquilación con el tejido humano.

Tabla 1.4: Rango de positrones y distancia media de aniquilación de los radioisótopos más utilizados en PET, calculados a partir de las posiciones de aniquilación determinadas a través de la simulación mediante el código PENELOPE v2008 [39] de una fuente puntual emisora- β^+ de F-18, C-11, N-13 u O-15, situada en el centro de una esfera de agua de 10 cm de radio, emulando tejido humano. La fuente emite positrones de energía entre 0 y E_{max} de acuerdo a los espectros presentados en la figura 1.2.

Rango / Radio-isótopo	C-11	N-13	O-15	F-18
R [mm]	3.9	5.0	8.0	2.2
R_{med} [mm]	0.899	1.260	2.150	0.049
R_{rms} [mm]	0.113	0.155	0.259	0.063

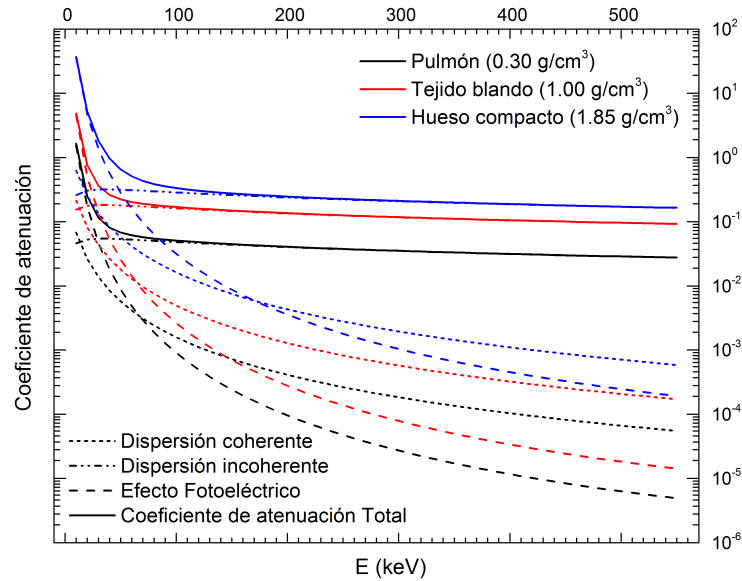


Figura 1.9: Atenuación de fotones por dispersión coherente, incoherente y efecto fotoeléctrico en hueso compacto, tejido blando y pulmón en el rango de energías de 10 a 550 keV. (Datos extraídos de XCOM [41])

1.6. Interacción de los fotones de aniquilación con la materia

En la figura 1.9 se ha representado la atenuación de fotones de energías en el rango de 10 a 550 keV por efecto fotoeléctrico, así como por dispersión coherente (Rayleigh) e incoherente (Compton) en tres materiales diferentes: tejido blando, hueso esponjoso y pulmón. La elección de estos tejidos se debe a que representan un rango amplio de características físicas, siendo la densidad del pulmón de 0.30 g/cm^3 y la del hueso compacto 1.85 g/cm^3 . Las composiciones y densidades de estos materiales fueron extraídas de ICRP [40] y los coeficientes de atenuación de XCOM [41].

Puede observarse en la figura 1.9 que para fotones de energías desde $\approx 70 \text{ keV}$, la interacción dominante para estos tres tejidos (y por lo tanto para todo el rango de tejidos del cuerpo humano) es Compton. En la tabla 1.5 se muestra la diferencia de los coeficientes de atenuación para fotones de 511 keV y 70 keV . Asimismo, puede observarse que para 50 keV la atenuación por efecto Compton es un orden de magnitud mayor que por Rayleigh para los tres materiales. Lo mismo sucede al comparar la atenuación por efecto Compton y efecto fotoeléctrico excepto en hueso compacto, cuyo número atómico efectivo y densidad son mayores. Al comparar la atenuación por Compton para fotones de 511 keV , se observa que es varios órdenes de magnitud mayor que por Rayleigh y fotoeléctrico. De esta manera, si los fotones de aniquilación interactúan con la materia antes de llegar al sistema de detección del tomógrafo PET, es probable que lo hagan mediante efecto Compton. Al interactuar uno o ambos fotones de aniquilación con la materia por efecto Compton, varían tanto la energía con la que el fotón es detectado como la apertura angular entre las direcciones de los dos fotones de aniquilación.

La reconstrucción de la imagen PET se basa en la detección en coincidencia de los fotones de aniquilación por los detectores del anillo de detección del tomógrafo PET, de modo de poder determinar la dirección en la que se produjo el evento de aniquilación. La detección en coincidencia de un evento determina una línea de repuesta (LOR por sus siglas en inglés), en la dirección de la recta que une estos dos detectores. Es por ello que se hace necesario reducir la incerteza en la detección de eventos de coincidencia no verdaderos, *i.e.* que no correspondan a la detección en coincidencia de los fotones de aniquilación del mismo evento o bien aquellos eventos en los que los fotones detectados no sean colineales.

Tabla 1.5: Coeficientes de atenuación para fotones de energías de 70* y 511 keV en pulmón, tejido blando y hueso compacto.

* El espectro de 120 kVp característico de tomógrafos CT tiene una energía efectiva de 70 keV.

Coeficiente de atenuación [cm^{-1}]				
Energía [keV]	Efecto	Pulmón	Tejido blando	Hueso compacto
70 [keV]	Compton	0.05130	0.17240	0.30359
	Fotoeléctrico	0.00291	0.00849	0.09738
	Rayleigh	0.00310	0.00969	0.03141
511 [keV]	Compton	0.02847	0.09517	0.16924
	Fotoeléctrico	5.994×10^{-6}	1.734×10^{-5}	2.342×10^{-4}
	Rayleigh	6.399×10^{-5}	1.993×10^{-4}	6.799×10^{-4}

En la figura 1.10, extraída del texto de Verel *et al* [42], se muestran las diferentes situaciones en las que dos fotones pueden ser detectados como un evento en coincidencia. En (a), se representan las coincidencias verdaderas, en las que se detectan dos fotones de aniquilación, emitidos en el mismo evento de aniquilación, viajando en sentidos opuestos sin interacción con el cuerpo humano. En (b), coincidencia por dispersión, en la que uno de los fotones de aniquilación viaja sin interactuar, mientras que el otro fotón es detectado después de interactuar por dispersión con átomos de tejido humano. En (c), coincidencia espuria correspondiente a la detección de dos fotones provenientes del mismo evento, pero al menos uno de ellos no es un fotón de aniquilación. En (d), coincidencia aleatoria, correspondiente a la detección de dos fotones de aniquilación de dos eventos de decaimiento diferentes. En (e), se representa además una situación en la que al menos uno de los fotones de aniquilación no es detectado por efectos de la atenuación de fotones. En las coincidencias por dispersión, espurias y aleatorias, la LOR formada por los dos detectores, no es representativa de la localización del evento de aniquilación.

A continuación, se describen las características del sistema de detección de tomógrafos PET, basándose en los textos de Cherry *et al* [43] y Christian y Waterstram-Rich [20]. Para un análisis más detallado de detectores de estado sólido, se invita a leer el texto de Knoll [44], dado que una descripción profunda de este tema excede los límites de este trabajo.

1.7. Sistema de detección PET

La reconstrucción de la imagen PET requiere que los detectores se posicionen en lados opuestos del paciente para detectar de forma simultánea los fotones emitidos en el proceso de aniquilación. Para determinar la ubicación del evento de aniquilación, los tomógrafos PET utilizan un sistema de anillos de detección en el que se distribuyen entre 1 y 3×10^3 cristales de centelleo⁸

⁸El principio de funcionamiento de los detectores de centelleo se basa en una propiedad denominada luminiscencia o emisión de luz visible. Esta propiedad se da cuando estas sustancias son expuestas a radiación ionizante. La excitación molecular producida da origen a una desexcitación rápida conocida como fluorescencia o centelleo. Una característica común a todos los centelleadores es que la cantidad de luz emitida luego de la interacción de la radiación con los átomos del material, es proporcional a la energía depositada por la radiación incidente en el centelleador. La cantidad de luz emitida es desde unos cientos a miles de fotones para la interacción de

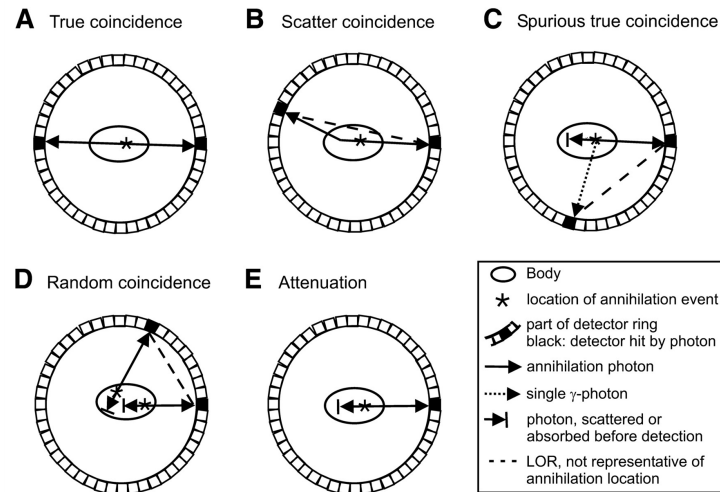


Figura 1.10: Diferentes eventos detectados en tomografía PET, extraída de Verel et al [42]. Se representan las coincidencias verdaderas (a), coincidencias por dispersión (b), coincidencias espurias (c), coincidencias aleatorias (d) y eventos por atenuación de fotones (e).

de 4 mm de ancho por 10-30 mm de longitud, junto con un sistema de “colimación electrónica”. La mayoría de los escáneres PET utilizan para el arreglo de detectores un diámetro aproximado de 80-90 cm, pero luego de insertar el blindaje de dispersión y otros componentes, el interior del tomógrafo es típicamente de 55 a 60 cm. El campo visual está determinado por las dimensiones de los detectores y en dirección axial está en el rango de los 15 a los 40 cm, en tanto que en dirección longitudinal es de 15-20 cm (≈ 40 anillos de detectores consecutivos). Mientras que imágenes de órganos pequeños, tales como el corazón o cerebro pueden ser adquiridas en una sola posición, la adquisición de imágenes de cuerpo entero (desde la calota hasta el tercio superior de los muslos)⁹ puede hacerse en 10 o más camillas¹⁰, en un intervalo de tiempo de 20-30 minutos.

Las características ideales que debiera tener un material centelleador para detectar fotones de 511 keV en coincidencia son: (a) una densidad alta, adecuada para frenar los fotones de aniquilación, (b) ser eficiente, para emitir una gran cantidad de fotones visibles y (c) tener un tiempo de emisión de fotones de centelleo muy corto. Un fotón de 511 keV viaja a través del diámetro del anillo de detección en ≈ 3 ns, es por ello que materiales de centelleo lentos no permitirían la detección precisa en simultáneo. La mayoría de los cristales de centelleo carecen (al menos) de uno de estos atributos, aunque se requiere que se cumpla necesariamente una de estas características: frenar los fotones de aniquilación para la correcta detección de la radiación.

En la figura 1.11, extraída del trabajo de Melcher y Schweitzer [45], se pueden visualizar los espectros de emisión de LSO, BGO, GSO y NaI(Tl) bajo incidencia de fotones (Am-241)¹¹, donde se observa que la longitud de onda del pico del espectro de emisión se encuentra entre los

un fotón con el material en el rango de energías de interés de la adquisición de imágenes en medicina nuclear (70-511 keV). Algunos cristales inorgánicos son centelleadores en estado puro, como por ejemplo los cristales de NaI a temperaturas bajas ≈ 70 K. Sin embargo, la mayoría de los cristales de centelleo son activados a través de impurezas.

⁹Esta aclaración se hace porque en tomografía PET se habla de *Whole body PET scan* para referirse a la adquisición de imágenes de una longitud aproximada de 100 cm desde las caderas hasta la punta de la cabeza.

¹⁰Una camilla es la región de adquisición correspondiente a una posición axial determinada, siendo ésta menor a la franja cubierta por el conjunto de anillos detectores, dado que como se verá más adelante deben superponerse regiones de adquisición 3D por pérdida de sensibilidad en los extremos del cinturón de detectores PET.

¹¹El Am-241 decae por α a un estado excitado del Np-237, emitiendo luego fotones γ y X de energías (keV, ordenadas de acuerdo a su intensidad): 59.54 (35.900%), 26.35 (2.400%) y 33.20 (0.126%) $-\gamma$ s-, y 13.946 (9.610%), 17.751 (5.780%), 16.816 (2.530%), 17.061 (1.530%), 20.784 (1.392%), 17.992 (1.372%), 13.761 (1.071%), 11.871 (0.669%), 17.505 (0.657%), 21.099 (0.651%), 21.342 (0.591%), 21.491 (0.294%), 16.109 (0.184%) y 15.861 (0.153%) $-X$ -. *Nota:* sólo se nombran los fotones de mayor intensidad, dado la riqueza del espectro. Los datos fueron extraídos de <http://nucldata.nuclear.lu.se/toi/nuclide.asp?iZA=950241&sortG=I&sortA=I>.

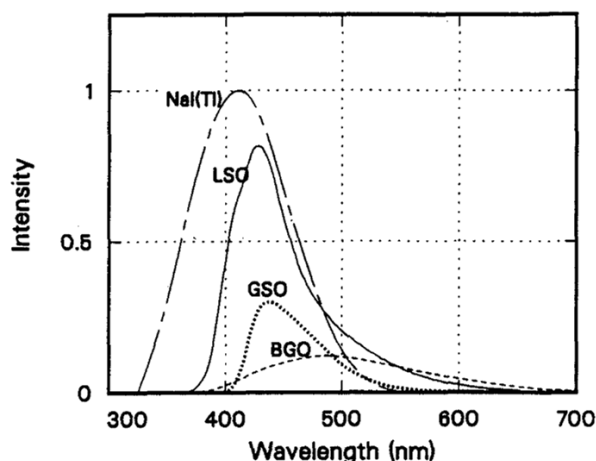


Figura 1.11: Espectros de emisión de LSO, NaI(Tl), BGO y GSO bajo incidencia de fotones, extraída de Melcher y Schweitzer [45].

Tabla 1.6: Propiedades de los materiales centelleadores de uso en PET. Los valores de la tabla fueron tomados de Christian y Waterstram-Rich [20], Melcher y Schweitzer [45] y NIST [38].

	NaI(Tl)	BGO	GSO	LSO
Densidad [g/cm^3]	3.7	7.1	6.7	7.4
Número atómico efectivo	51	75	59	71
Tiempo de decaimiento [ns]	230	300	60	40
Índice de refracción	1.85	2.15	1.85	1.82
Intensidad de emisión (relativa a NaI(Tl)) [%]	100	15	25	75
Stopping power (511 keV) [MeV/cm]	4.7619	8.8963	8.7368	9.4868

400 y 500 nm para todos estos materiales. En tanto, en la tabla 1.6 se resumen las propiedades más importantes de los cristales de centelleo de uso en medicina nuclear.

El Germanato de Bismuto ($Bi_4Ge_3O_{12}$, BGO) es un material centelleador muy utilizado en la tomografía por emisión de positrones. Puede observarse en la tabla 1.6 que el BGO tiene número atómico efectivo y densidad altos pero la intensidad de emisión es baja comparada con la del NaI(Tl). En tanto, el tiempo de decaimiento del BGO es mayor que el de los otros cristales de centelleo de uso en medicina nuclear. Además de ello, tiene una baja resolución en energía, requiriendo una ventana de energía de 350 a 550 keV. Sin embargo, cumple con la característica de tener alto *stopping power*, que como se mencionó antes es la característica principal que debe tener un cristal de centelleo de uso en PET. Otros cristales centelleadores de uso en PET son el GSO (Ortosilicato de Gadolinio, Gd_2SiO_5 [Ce]) y el LSO (Ortosilicato de Lutecio, Lu_2SiO_5 [Ce]). Estos cristales de centelleo también poseen densidad y número atómico efectivo altos, así como un gran poder de frenado en comparación con el NaI(Tl) (ver tabla 1.6) pero además tienen un tiempo de decaimiento notablemente menor que el NaI(Tl) y el BGO. Por otro lado, la eficiencia de emisión del GSO es baja comparada con la del NaI(Tl) mientras que el LSO tiene una buena intensidad de emisión de fotones visibles. Cabe aclarar que los fotones emitidos por los cristales de centelleo no son de una energía única, sino que existe un espectro continuo de emisión y los valores de intensidad de emisión provistos en la tabla 1.6 son los correspondientes al máximo de intensidad.

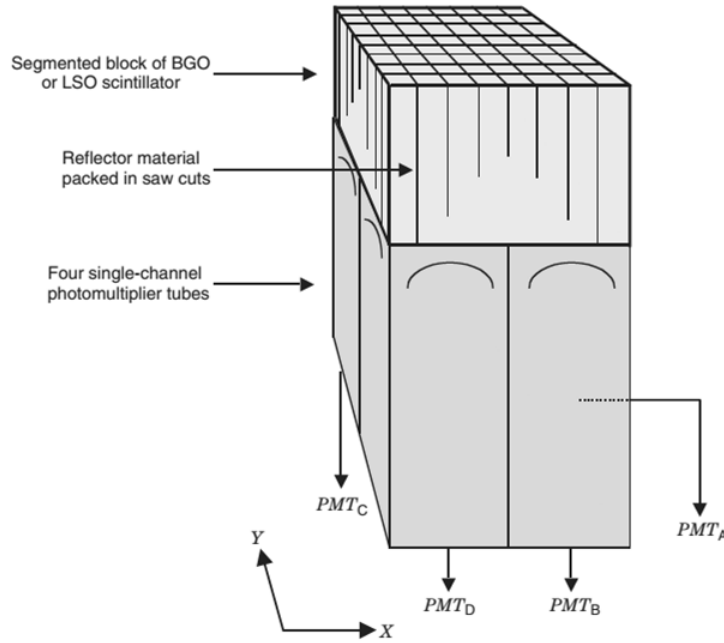


Figura 1.12: El diseño típico del bloque detector del tomógrafo PET, extraído de Cherry *et al* [43]. Una pieza de cristal de centelleo se corta en forma de matriz y se rellena con material reflectante. La profundidad de los cortes es tal que la distribución de luz que llega a los tubos fotomultiplicadores (PMT) sea lineal.

En la figura 1.12, extraída del texto de Cherry *et al* [43], se muestra el diseño típico de un bloque detector. Una pieza de material centelleador es segmentada en una matriz de varios elementos (típicamente, 8×8 o 6×6) al hacer finos cortes parciales en el cristal que se rellenan luego con un material reflectante que reduce y controla la retroalimentación entre los elementos del cristal. La matriz de cristales es interpretada por cuatro tubos fotomultiplicadores (PMT, por sus siglas en inglés)¹². La profundidad de los cortes es tal que la distribución de luz de los cuatro PMTs sea lineal, para lo cual se ajustan las ganancias de los PMTs en controles rutinarios de garantía de calidad del equipo¹³. Para determinar las coordenadas (x, y) del segmento del cristal en el que se detecta el fotón¹⁴, se combina la señal recibida por los cuatro PMTs (PMT_{a-d}) de acuerdo a las ecuaciones 1.21:

$$x = \frac{(PMT_a + PMT_b) - (PMT_c + PMT_d)}{PMT_a + PMT_b + PMT_c + PMT_d} \quad (1.21)$$

$$y = \frac{(PMT_a + PMT_c) - (PMT_b + PMT_d)}{PMT_a + PMT_b + PMT_c + PMT_d}$$

Estos bloques de cristal de centelleo, se combinan en módulos que forman los anillos de detección alrededor del paciente. Cada montaje de cristal/PMTs forma esta serie de anillos de detección

¹²Los tubos fotomultiplicadores (PMT, por sus siglas en inglés) producen un pulso de corriente eléctrica a partir de la incidencia de señales de luz débiles, tales como la emitida por los cristales de centelleo de uso en PET. Cada dínodo está cargado más positivamente que el anterior, lo que provoca la multiplicación del número de electrones que continúan hacia el ánodo del PMT. Estos detectores multiplican la corriente producida por la luz incidente en un factor del orden de $\approx 6 \times 10^7$ para un PMT de 10-estadios con un factor multiplicativo de 6 en cada dínodo.

¹³Ver el texto de la IAEA, Quality assurance for PET and PET/CT Systems, [46].

¹⁴Lógica de posicionamiento Anger.

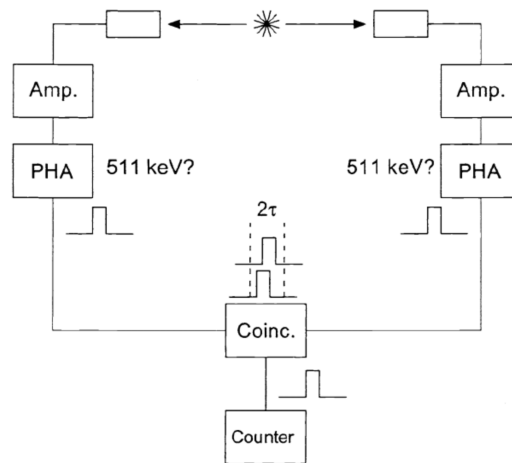


Figura 1.13: Esquema del circuito de coincidencias del tomógrafo PET, extraído del texto editado por Phelps [47]. Los dos detectores de centelleo (opuestos) están conectados a sendos analizadores de altura de pulso (PHA). Si la energía de los fotones detectados es tal que supera el umbral del analizador, los pulsos detectados se derivan al módulo de coincidencia, que determina si los pulsos se superponen temporalmente dentro de una ventana de coincidencia de ancho 2τ .

y cada anillo adquiere la imagen de un corte transversal de la distribución de radiofármaco del paciente.

En contraste con otras técnicas diagnósticas de medicina nuclear, en la tomografía PET no se utiliza una colimación física, sino que se hace uso de una colimación electrónica de fotones para determinar eventos en coincidencia, correspondientes a la detección quasi-simultánea de los fotones de aniquilación provenientes del mismo evento. En la figura 1.11, extraída del texto de Phelps [47], se esquematiza el circuito de coincidencia utilizado para la detección de los fotones de aniquilación en PET. Debido a que los fotones de aniquilación son emitidos (como se señaló antes) de forma colineal, es muy probable que al registrar una coincidencia en detectores opuestos, el evento de aniquilación ocurriera en algún lugar de la LOR (o el volumen) determinado por estos detectores.

Los dos detectores y el circuito asociado a cada uno de ellos debería, en forma ideal, generar simultáneamente los pulsos necesarios para ser analizados por la lógica de coincidencia del tomógrafo PET. Sin embargo, debido a los procesos estocásticos relacionados a la emisión de luz de centelleo por los cristales detectores, los pulsos no son generados en el momento de la detección. Esta incerteza en la respuesta (que constituye la resolución temporal del equipo PET) depende de las características físicas del detector, de la constante de decaimiento de los fotones de centelleo y de la intensidad de emisión de fluorescencia del cristal. Para evitar la pérdida del registro de eventos en coincidencia, los pulsos deben tener una ventana para asegurar que se superponen a pesar de la resolución temporal finita del sistema. El procesador de coincidencia examina el tiempo de detección de los fotones y clasifica un evento como coincidencia si los tiempos de detección de dos detectores opuestos están dentro de una ventana de tiempo de 6 a 12 ns.¹⁵

Uno de los métodos utilizados para clasificar eventos coincidentes, consiste en un discriminador de señales que fija un umbral que esté apenas por debajo de la amplitud que se observaría si dos o más pulsos ocurrieran simultáneamente. Este dispositivo electrónico tiene como *input* la suma de los pulsos correspondientes a la detección "simultánea" de fotones proveyendo como *output* un pulso no nulo sólo si la amplitud del *input* supera el umbral. La ventana temporal

¹⁵Este valor depende, claro, de la precisión del sistema de detección y constituye la ventana temporal de coincidencia, 2τ .

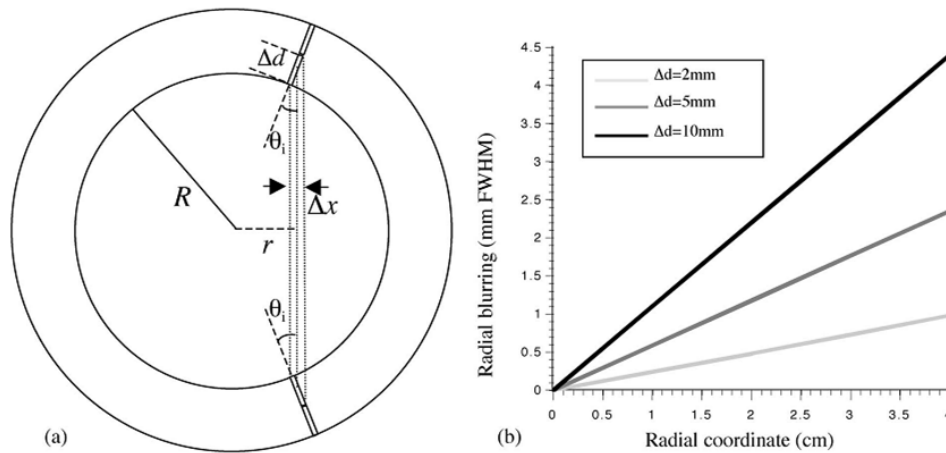


Figura 1.14: Efecto de profundidad de interacción (DOI), extraída de Levin [49]. En (a), se esquematiza el efecto DOI en función de la distancia de la ubicación del evento de aniquilación al centro del anillo detector PET. En (b), se estima el blurring provocado por DOI estimado para diferentes profundidades de interacción dentro del elemento de cristal.

de coincidencia es el mayor intervalo de tiempo existente entre los pulsos detectados para ser contados como eventos coincidentes¹⁶. Además de la coincidencia temporal, debe verificarse que la energía del fotón detectado esté dentro de la ventana de energía de 511 keV, para lo cual se utiliza un analizador de altura de pulso PHA.

1.7.1. Resolución espacial

La resolución espacial del tomógrafo PET está determinada no sólo por el rango del positrón (que como se mencionó antes constituye el límite físico a la resolución espacial del escáner PET), sino también por la no-colinealidad de la emisión de los fotones de aniquilación. Este factor se debe a que el positrón tiene un momento residual al aniquilarse y la incerteza asociada es de aproximadamente 0.5° . El efecto de no-colinealidad es lineal con el diámetro del anillo de detectores, $R_{180^\circ} = 0.0022 D$. Por otro lado, el espesor relativo de los elementos de detección produce el efecto de profundidad de interacción (DOI, por sus siglas en inglés), primordialmente en dirección radial y contribuye al *blurring* de la imagen PET. El DOI proviene del hecho de que el ancho aparente del elemento del detector crece de forma aproximadamente lineal con la distancia entre la ubicación de aniquilación al centro del anillo de detectores, como puede observarse en la figura 1.14 al ingresar los fotones detectados en forma oblicua al elemento detector.¹⁷

El diseño de bloques detectores tuvo dos modificaciones que contribuyeron a mejorar la resolución espacial de la imagen PET y a reducir el costo del tomógrafo. Por un lado, se utilizan PMTs proporcionalmente más grandes de modo que se superponen en partes de bloques detectores adyacentes. Así, cada bloque detector es monitoreado por cuatro PMTs como en el diseño clásico mostrado en la figura 1.12, pero en la actualidad cada PMT monitorea las esquinas de cuatro bloques detectores. Este diseño es conocido como "cuadrantes compartidos". Por otro lado, algunos tomógrafos PET implementan en su diseño una doble capa de cristales de centelleo, sistema denominado "phoswich", abreviatura de *PHOSphor sandWICH*. Este enfoque utiliza la diferencia en el tiempo de decaimiento de dos materiales de centelleo (por ejemplo GSO y LSO) para mejorar la precisión en la determinación de la profundidad del elemento de cristal en el que

¹⁶Para profundizar más en este tema, que queda fuera del alcance de este trabajo, se recomienda leer el texto de Knoll [44].

¹⁷Para observar la respuesta de posicionamiento en profundidad de los diferentes materiales de centelleo de uso en PET, se recomienda ver el trabajo de Saoudi *et al*, [48].

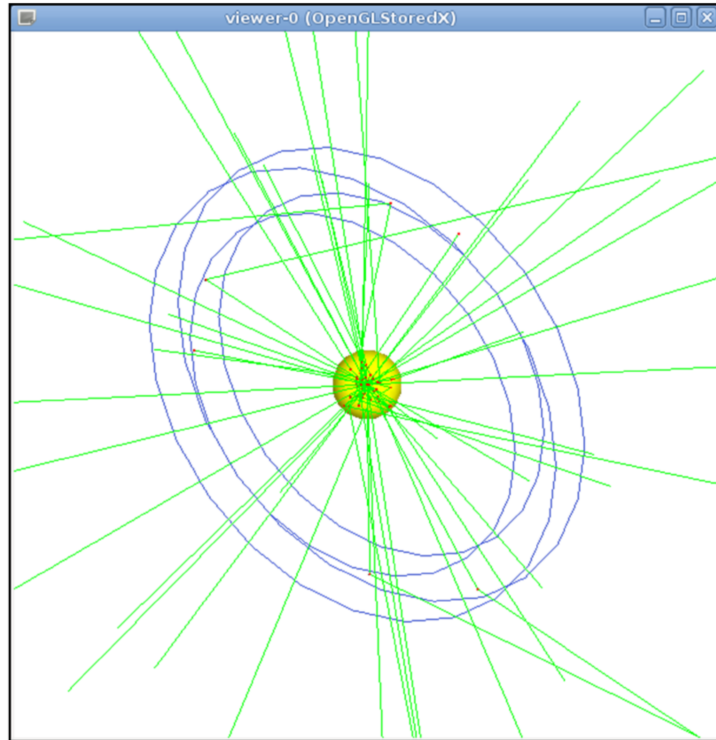


Figura 1.15: Tracking de fotones de aniquilación, correspondientes a la simulación del transporte de radiación mediante GEANT4 [37] de una fuente puntual y monoenergética emisora de positrones de 200 keV, ubicada en el centro de una esfera de agua de 10 cm de radio visualizados en OPENGL®. Las trayectorias de los fotones graficadas en verde, muestran que al atravesar la esfera de agua, algunos de estos fotones interactúan con el anillo detector de BGO (en azul) que la rodea. En rojo, se representan las trayectorias de los electrones secundarios^[36].

fue detectado el fotón y por lo tanto contribuir a la mejora de la resolución espacial por DOI, reduciendo aproximadamente a la mitad este efecto.

1.7.2. Eficiencia del sistema de detección PET

La eficiencia de detección es un parámetro importante en cuanto a sensibilidad y a performance del escáner PET. La tasa de conteo de coincidencias verdaderas (ver figura 1.10) para una fuente emisora de positrones localizada en un medio absorbente entre un par de detectores en coincidencia está dada por la ecuación 1.22:

$$R_{true} = A\epsilon^2 g_{ACD} e^{-\mu T} \quad (1.22)$$

donde A es la actividad de la fuente, ϵ es la eficiencia intrínseca de cada detector, *i.e.* la fracción de fotones incidentes detectados (se supone que es la misma para ambos detectores)¹⁸ y μ y T son, respectivamente, el coeficiente de atenuación lineal y el espesor total del objeto. g_{ACD} ¹⁹ es la fracción de eventos de aniquilación en los cuales ambos fotones son emitidos en una dirección interceptada por los detectores.

En la figura 1.15,²⁰ puede observarse el *tracking* de fotones de aniquilación en el visualizador OPENGL®, correspondientes a la simulación del transporte de radiación mediante GEANT4

¹⁸Y deben hacerse controles rutinarios de calidad para verificar que este sea el caso, o de otra manera ajustar las ganancias de los PMTs, ver [46].

¹⁹ACD: Annihilation Coincidence Detection, por sus siglas en inglés

²⁰Presentado en forma mural en el Congreso SUF-AFA, Poma *et al* [36]

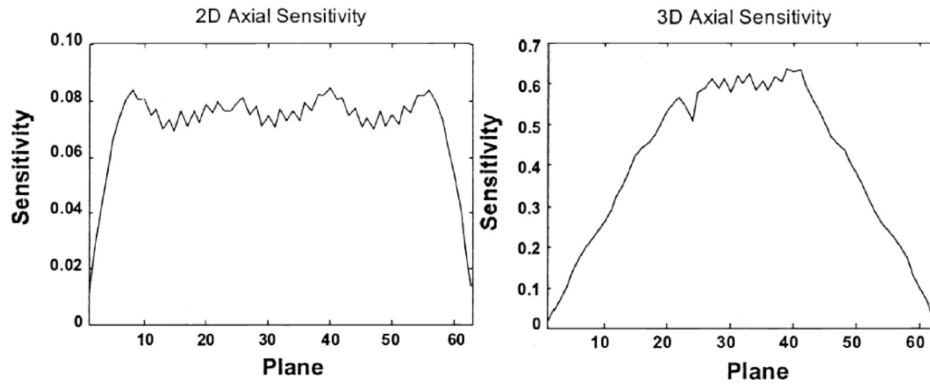


Figura 1.16: Perfiles de sensibilidad medidos a lo largo de la dirección axial de un escáner PET multi-anillo en modos 2-D y 3-D, extraídos del texto editado por Phelps, [47]. Mientras que en los extremos del campo de visión axial, la sensibilidad es la misma en ambos modos de adquisición, se observa que en la adquisición 3-D la sensibilidad tiene una forma triangular, mostrando un pico en el centro del campo de visión. Obsérvese además la diferencia en la escala del eje vertical del gráfico.

Tabla 1.7: Atenuación de fotones de 511 keV en los materiales detectores de uso en PET: σ_i son los coeficientes de atenuación de dispersión coherente (R), incoherente (C) y por efecto fotoeléctrico (F) y μ es el coeficiente de atenuación lineal total. Los valores de los coeficientes de atenuación fueron calculados en XCOM [41].

	μ [cm^{-1}]	σ_R/μ	σ_C/μ	σ_F/μ	σ_F/σ_C
NaI	0.3451	0.05	0.78	0.17	0.22
BGO	0.9585	0.06	0.53	0.41	0.78
GSO	0.7022	0.05	0.70	0.25	0.36
LSO	0.8680	0.06	0.62	0.32	0.52

[37] de una fuente puntual y monoenergética emisora de positrones de 200 keV, ubicada en el centro de una esfera de agua de 10 cm de radio, que a su vez se encuentra rodeada de un anillo detector de BGO (azul). Puede observarse a través de la trayectoria de los fotones de aniquilación (en verde) que sólo una porción de estos fotones interactúan con el anillo detector. Entre los fotones que interactúan con el material centelleador, algunos lo hacen por dispersión, mientras que otros fotones son absorbidos por efecto fotoeléctrico.

Antiguamente, los anillos detectores del tomógrafo PET se separaban por septas, lo que limitaba la reconstrucción de la imagen PET a la detección en coincidencia de fotones que inciden en el plano²¹ del anillo. Este sistema de adquisición se denomina 2D, para diferenciarlo de la adquisición 3D, en la que se reconstruye la imagen a partir de la detección en coincidencia de fotones que incidan en cualquier dirección. En la actualidad, la mayoría (si no todos) los tomógrafos PET utilizan el sistema de adquisición 3D, aumentando la sensibilidad en un factor 4 a 8 aproximadamente (ver figura 1.16, extraída del texto editado por Phelps [47]).

En la figura 1.17 se pueden visualizar los coeficientes de atenuación de fotones de energías entre 100 y 550 keV para los materiales detectores de uso en PET (NaI, BGO, GSO y LSO),

²¹El espesor del anillo en comparación con la longitud de la camilla es despreciable.

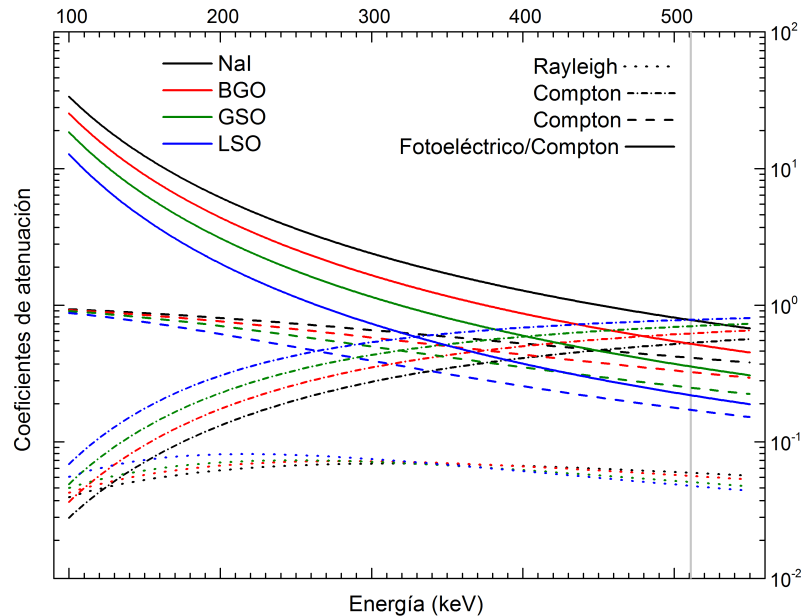


Figura 1.17: Atenuación de fotones en materiales detectores de uso en PET (NaI, BGO, GSO y LSO). Se grafican los cocientes de coeficientes de atenuación por dispersión coherente, incoherente y efecto fotoeléctrico con respecto al coeficiente de atenuación lineal total. La línea vertical graficada en gris permite visualizar los valores de estos cocientes para la energía de los fotones de aniquilación (de 511 keV). Los valores de coeficientes de atenuación fueron calculados en XCOM [41].

cuyos datos fueron calculados a partir de XCOM [41]. Puede observarse que para energías de 511 keV la interacción predominante es Compton (ver tabla 1.7), entre 1.3 (BGO) y 4.5 (NaI) veces más probable que la interacción por efecto fotoeléctrico. Se desprende además de la figura 1.15 y de la tabla 1.7 que el material más eficiente para frenar los fotones de aniquilación es BGO, absorbiendo el 99 % de fotones de 511 keV a una profundidad de ≈ 2 cm, mientras que el material menos eficiente es el NaI, que absorbe la misma cantidad de fotones con un espesor prácticamente tres veces mayor. Además, en BGO los fotoelectrones de 511 keV son frenados en aproximadamente $500 \mu\text{m}$ mientras que se necesita un espesor de ≈ 1 mm en el caso del NaI (ver tabla 1.6). Sin embargo, los tomógrafos PET comerciales priorizan el tiempo de decaimiento a la eficiencia de frenado de los materiales de centelleo para la construcción de los sistemas de detección PET.

De acuerdo a lo analizado, los electrones del cristal detector son puestos en movimiento (y liberados de ligaduras atómicas) por dos clases de interacciones: efecto fotoeléctrico y efecto Compton. De estos dos procesos de interacción, sólo la cantidad de luz fluorescente emitida por el cristal a partir de la interacción por efecto fotoeléctrico (de los fotones de aniquilación en el cristal) es proporcional a la energía del fotón detectado por el cristal, dado que toda la energía del fotón es transferida al electrón liberado.

Para determinar la fracción de coincidencias verdaderas detectadas por un sistema de detección PET, se simuló el transporte de radiación mediante el código PENELOPE v2008 [39] de una fuente puntual emisora de positrones de F-18, O-15, N-13 y C-11. En la simulación, los positrones son emitidos por la fuente de acuerdo a los espectros de la figura 1.2. La fuente puntual, ubicada en el centro de una esfera de agua de 10 cm de radio, se encuentra rodeada por por anillos detectores PET de las dimensiones del tomógrafo ECAT de CTI® y de materiales de centelleo de uso en PET (BGO, LSO, GSO y NaI), como ejemplo de una situación real.²²

²²Debe tenerse en cuenta que al considerar el mismo espesor del anillo detector para todos los materiales, el

Tabla 1.8: Fracción de coincidencias verdaderas calculada a partir de la simulación mediante PENELOPE v2008 [39] del transporte de radiación de una fuente puntual emisora de positrones de F-18, C-11, N-13 y O-15. La fuente, que emite positrones de acuerdo a los espectros de la figura 1.2, se ubica en el centro de una esfera de agua de 10 cm de radio rodeada por anillos de cristal de centelleo de uso en PET (BGO, LSO, GSO y NaI) de dimensiones dadas por la geometría del tomógrafo ECAT de CTI®.

	F-18	C-11	N-13	O-15	Teórica*
BGO	3.5641×10^{-5}	3.6344×10^{-5}	3.5957×10^{-5}	3.3570×10^{-5}	3.9433×10^{-5}
LSO	2.2278×10^{-5}	3.5707×10^{-5}	3.0293×10^{-5}	2.0205×10^{-5}	2.3850×10^{-5}
GSO	3.1360×10^{-5}	3.1113×10^{-5}	2.9884×10^{-5}	2.9333×10^{-5}	1.3416×10^{-5}
NaI	4.1209×10^{-6}	4.2924×10^{-6}	3.9796×10^{-6}	4.1616×10^{-6}	4.6487×10^{-6}

* Corregido por el número de fotones que atraviesan el anillo detector.

Los resultados obtenidos para los diferentes cristales y radioisótopos, se resumen en la tabla 1.8.

Para el cálculo de la fracción de coincidencias verdaderas se realizaron una serie de suposiciones. Sólo fueron contabilizados como coincidencias verdaderas, eventos en los que los fotones interactuaran por efecto fotoeléctrico con el cristal, sin importar la profundidad. Además, se ha considerado que la eficiencia de los tubos fotomultiplicadores es 1, y que el tiempo de decaimiento de los cristales de centelleo es nulo. Por último, se ha considerado que la eficiencia es el cuadrado de la cantidad de eventos contabilizados por unidad de eventos de desintegración, dado que en la detección en coincidencia, la detección de uno y otro fotón de aniquilación son eventos independientes.

Los resultados de la tabla 1.8 concuerdan en orden con los obtenidos al calcular la eficiencia teórica bajo estas mismas suposiciones:

$$\left[\exp(-\mu r_{esf,H_2O}) \sigma_{F,i} \frac{h}{2R} \right]^2 \quad (1.23)$$

donde $\exp(-\mu r_{esf,H_2O})$ es la fracción de fotones que atraviesan la esfera de agua de radio r_{esf,H_2O} y $\frac{h}{2R}$ es el ángulo sólido subtendido por el anillo detector de material i , ancho h y radio R . El resultado del cálculo de la eficiencia teórica mediante la ecuación 1.20 se resume en la última columna de la tabla 1.8 y la diferencia porcentual entre la eficiencia teórica y el promedio de las eficiencias calculadas a partir de la simulación están entre el 10 y el 15 %. En tanto, las fluctuaciones entre los valores calculados de eficiencia para los diferentes radioisótopos (≈ 1.5 %) son posiblemente de origen aleatorio.

1.8. Correcciones del sistema de detección del tomógrafo PET

Al reconstruir la imagen PET de un objeto, se espera que la intensidad de la imagen punto a punto (o píxel a píxel) sea proporcional a la concentración de actividad del objeto, de modo que sea posible cuantificar de forma precisa la actividad en diferentes órganos o entre tejido normal y patológico. Para ello, se deben realizar múltiples correcciones sobre los eventos contabilizados por el sistema de detección del tomógrafo PET.

El resultado del conteo en NaI es muy inferior al de los otros cristales, que tienen mayor densidad y número atómico efectivo.

1.8.1. Normalización

Debido a pequeñas variaciones en las dimensiones de los cristales, o en la fracción de luz visible que incide en los tubos fotomultiplicadores u otros aspectos, existen variaciones en el conteo de cada elemento para una distribución de actividad uniforme. Para corregir estas diferencias, se deben calcular factores de normalización para cada elemento detector. Al adquirir la imagen de una fuente lineal, cada elemento del sistema de detección debería contabilizar el mismo número de eventos debido a la simetría de la fuente. En la práctica, esto no se cumple para todos los pares de detectores del scanner PET. De esta manera, al obtener el número de cuentas $N(i, j)$ de cada par de detectores, se calcula el factor de normalización $C_{Norm}(i, j)$ como:

$$C_{Norm}(i, j) = N(i, j) / \langle N \rangle \quad (1.24)$$

donde $\langle N \rangle$ es el promedio de las cuentas registradas en todos los pares de detectores (i,j).

1.8.2. Coincidencias aleatorias

Las coincidencias aleatorias (ver figura 1.8) agregan a la imagen PET un ruido de fondo uniforme. Durante la adquisición de la imagen PET, se registra el tiempo de llegada de cada fotón con una precisión aproximada de 2 ns. Al término de un ciclo de tiempo, que típicamente es de 256 ns, se contabilizan los eventos en coincidencia dentro de una ventana temporal de 4 a 12 ns y el número de eventos en coincidencia del par de detectores correspondiente aumenta en una unidad. Puede estimarse la tasa de coincidencias aleatorias a partir del cálculo de eventos detectados con una ventana temporal varias veces mayor (e.g., una ventana temporal de 64 a 76 ns para 12 ns). En esta ventana, no serán detectados eventos de coincidencia por dispersión o de coincidencia verdaderos, debido a que estos eventos serían detectados con una diferencia de pocas unidades de ns. Luego, los eventos detectados en esta ventana temporal "tardía" serán las coincidencias detectadas entre 64 y 76 ns. La tasa de coincidencias aleatorias será la misma en ambas ventanas temporales: "temprana" y "tardía". Entonces, puede restarse este valor a la tasa de coincidencias "temprana", obteniendo como resultado la suma de la tasa de coincidencias verdaderas + dispersadas, con una incerteza dada por la ecuación:

$$\sigma(N_{true+scatter}) = \sqrt{(N_{true} + N_{scatter} + 2 \times N_{random})} \quad (1.25)$$

donde N_{true} , $N_{scatter}$ y N_{random} son los números contabilizados de coincidencias verdaderas, por dispersión y aleatorias, respectivamente. Aunque N_{random} puede ser determinado de manera precisa, debe ser minimizado lo más posible debido a que la incerteza con la que se cuentan los eventos de coincidencias verdaderas y dispersadas depende del número de coincidencias aleatorias.

Otra forma de estimar el número de coincidencias aleatorias es a partir de las tasas de eventos simples en cada detector, de modo que para un par de detectores (i, j) dado, la tasa de coincidencias aleatorias estará dada por:

$$R_{scatter,ij} = 2\tau \times R_{single,i} \times R_{single,j} \quad (1.26)$$

donde 2τ es la ventana temporal de detección en coincidencia utilizada por el sistema, y $R_{single,i}$ y $R_{single,j}$ es la tasa de eventos simples registrada por el sistema. Este método resulta más útil en la práctica, dado que los equipos PET registran cada evento detectado por cada uno de los cristales de centelleo del anillo.²³

²³Una descripción más profunda de este aspecto está fuera del alcance de esta tesis, y puede obtenerse del texto de Hoffman & Phelps, ver [50].

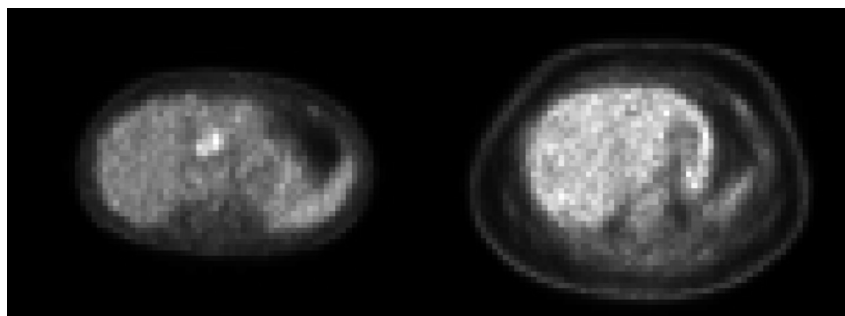


Figura 1.18: Se ilustra la importancia de los eventos de dispersión en imágenes tomográficas de abdomen. Puede observarse la diferencia en la calidad de la imagen PET en un paciente delgado en comparación con la de un paciente con sobrepeso. Se agradece a FUESMEN la gentileza al permitir mostrar estas imágenes en la tesis.

1.8.3. Coincidencias por dispersión

La fracción de eventos detectados en coincidencia por dispersión (ver figura 1.8) puede llegar a ser del 60 al 70 % en imágenes de abdomen adquiridas en modo 3D. Las causas más importantes de la detección de eventos en coincidencia por dispersión son tres. En primer lugar, para que un evento sea contabilizado como coincidencia por dispersión, basta que uno de los fotones de aniquilación sufra una interacción de dispersión (Compton o Rayleigh). Por otro lado, la resolución en energía de materiales más densos en el sistema de detección (ver tabla 1.6 y figura 1.11) es menor²⁴, por lo que para detectores de BGO, LSO o GSO se debe ampliar la ventana del analizador de amplitud para la detección del fotopico. Por último, como puede visualizarse en la figura 1.15 y en la tabla 1.7, para fotones de 511 keV la interacción Compton es más probable que la interacción por efecto fotoeléctrico, tanto en tejidos del cuerpo humano como en materiales de centelleo y muchos fotones no dispersados al interactuar en cristales de centelleo depositan una energía menor a 511 keV. Esto requiere ampliar aún más la ventana en energía para contabilizar estos eventos (no pueden distinguirse eventos por dispersión en el cuerpo de los eventos por dispersión en el cristal centelleador a partir del analizador de amplitud de pulso solamente).

Un método de corrección utilizado por tomógrafos PET se basa en examinar los perfiles proyectados inmediatamente afuera del objeto. Luego de corregir el número de eventos detectados por coincidencias aleatorias, sólo los eventos por dispersión pueden ser contabilizados en estos perfiles. El número de eventos de coincidencia por dispersión $N_{scatter}$ puede ser calculado a partir de la extrapolación con una función suave de la cola de los perfiles de proyección (las funciones coseno y gaussiana son utilizadas comúnmente para este propósito), debido a que es un fenómeno de baja frecuencia que no posee estructura bien definida. La incerteza de este método de corrección dependerá del tamaño del objeto cuya imagen sea adquirida, dado que para objetos más grandes que el campo visual del tomógrafo PET los perfiles de proyección fuera del objeto no serán viables. Como ejemplo de la importancia de las coincidencias de dispersión, se muestran en la figura 1.18 imágenes tomográficas a la altura del abdomen de un paciente delgado y de un paciente con sobrepeso, en el que la corrección por eventos de dispersión es pobre o bien no puede realizarse.

1.8.4. Atenuación de fotones

La corrección por atenuación de fotones será analizada en capítulos posteriores, dado que se realiza durante la reconstrucción de la imagen PET, tema que se abordará más adelante en este trabajo.

²⁴La intensidad de fotones de luz visible emitidos es menor que en el caso de NaI

1.8.5. Tiempo muerto

Para la corrección por tiempo muerto, se utilizan modelos empíricos basados en la contabilización de eventos en la adquisición de imágenes de objetos de varias dimensiones y diferente umbral de amplitud de pulso. El análisis de estos modelos escapa del alcance de este trabajo y se invita a leer sobre métodos de corrección por tiempo muerto en el texto de Knoll [44].

1.8.6. Factor de calibración

Luego de realizar todas las correcciones descritas en las secciones 1.7.1-5, la intensidad de señal de la imagen reconstruida en un vóxel será proporcional a la concentración de actividad del objeto en esa posición. Para la calibración del equipo PET, se reconstruye la imagen de un cilindro lleno de una solución de distribución de actividad uniforme conocida²⁵. El factor de calibración CAL se define en unidades de 'cuentas/píxel' por unidad de 'concentración de actividad de radionucleído', cm^3/kBq . Luego, el número de cuentas en cada vóxel es dividido por el factor de calibración para obtener la concentración absoluta de actividad en cada punto del objeto cuya imagen fue reconstruida²⁶.

1.9. Evaluación del rendimiento del tomógrafo PET

Un parámetro estándar para evaluar el rendimiento de tomógrafos PET es el denominado NECR (noise equivalent counting rate, por sus siglas en inglés). Este parámetro es específico de PET y tiene en cuenta el ruido adicionado a la imagen PET al corregirla por coincidencias aleatorias y por dispersión. De acuerdo a los estándares NEMA [51] a partir de la tasa de conteo de coincidencias verdaderas R_{true} , aleatorias R_{random} y por dispersión $R_{scatter}$, NECR queda definido a partir de la ecuación 1.27 como:

$$NECR = \frac{R_{true}^2}{R_{true} + aR_{scatter} + bR_{random}} \quad (1.27)$$

donde a es la fracción de proyección que es ocupada por el objeto cuya imagen se reconstruye y b es 2 si se utiliza el método de la ventana de tiempo "tardía" para la corrección por eventos de coincidencia aleatorios, o 1 si se utiliza el método de corrección por conteo de tasa de eventos simples.

En la figura 1.19 (extraída del texto de Cherry *et al* [43]), se representa el parámetro NECR en función de la concentración de actividad para un tomógrafo clínico comercial por emisión de positrones. En la figura puede observarse que el máximo rendimiento se da para una concentración de actividad de $\approx 4 \mu Ci/cm^3$. El parámetro NECR constituye una herramienta para estimar la concentración que permite reconstruir la imagen con un alto cociente señal-ruido, aunque esta concentración de actividad no siempre puede ser alcanzada por consideraciones dosimétricas/cuidado del paciente.

1.10. Ventajas y desventajas: PET vs. SPECT

Rahmim y Zaidi [52] analizan las ventajas y desventajas de la tomografía PET versus SPECT (*single photon emission computed tomography*, por sus siglas en inglés) primordialmente en base a tres factores: la sensibilidad, la resolución espacial y la resolución temporal. A continuación se describen brevemente las conclusiones a las que llegan luego de su análisis a modo de *review*.

En cuanto a la sensibilidad, el tomógrafo PET posee una ventaja con respecto al SPECT, con una sensibilidad mayor en dos a tres órdenes de magnitud. Esto se debe principalmente

²⁵Ver IAEA, Quality Assurance for PET and PET/CT Systems, [46].

²⁶Este es un punto importante de todo programa de garantía de calidad del tomógrafo PET, debido a que en esta calibración radica la precisión de la cuantificación PET. De ahí su implicancia.

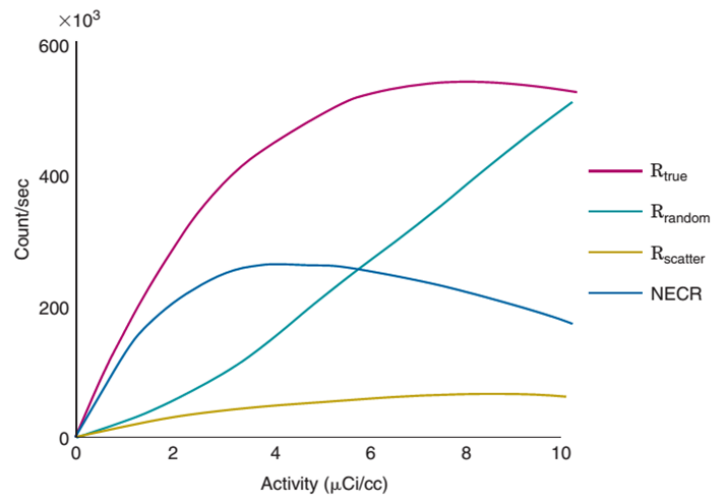


Figura 1.19: Ejemplo de la tasa de conteo en coincidencia y NECR para un tomógrafo PET comercial para la práctica clínica, extraída del texto de Cherry et al [43].

a la no utilización de un sistema de colimación al hacer uso de la física de la aniquilación de positrones para la detección simultánea de los fotones de aniquilación. En tomografía SPECT, el sistema de colimación es necesario para rechazar fotones que inciden con una desviación angular determinada, porque de otro modo, se hace inviable la determinación de la dirección de incidencia del fotón detectado.

Al analizar la resolución espacial de los tomógrafos PET y SPECT, se observa que la resolución espacial SPECT tiene una limitación tecnológica, mientras que para la tomografía PET existen factores físicos que limitan la máxima resolución espacial alcanzable, como se describió en la sección 1.6.1, a saber: el rango del positrón y la no colinealidad de los fotones de aniquilación.

La importancia de la adquisición de imágenes dinámicas de medicina nuclear crece continuamente en la actualidad. Esto está relacionado a que las variaciones en la bio-distribución del radiofármaco en el cuerpo ofrecen la mayor cantidad de información sobre el proceso fisiológico subyacente. En este sentido, la resolución temporal de la imagen PET se refiere a cuán frecuentemente pueden adquirirse imágenes "aceptables" de un mismo objeto. La resolución temporal está íntimamente relacionada con la sensibilidad y por lo tanto la tomografía PET tiene ventaja en este aspecto con respecto a la tomografía SPECT. En esta área, el modelado de la adquisición de la imagen, así como de algoritmos de reconstrucción resulta esencial y es por ello que la simulación del proceso completo de la adquisición y reconstrucción de la imagen tomográfica cobra importancia.

Tanto la imagen PET como la imagen SPECT requieren de la corrección de atenuación, por lo que están igualados en cuanto a este ítem. Sin embargo, la corrección de atenuación de la imagen PET es más directa porque, a diferencia de la tomografía SPECT, la atenuación es independiente de la ubicación de emisión de los fotones de aniquilación a lo largo de la LOR. En SPECT, debido a la naturaleza de la emisión de fotón-único, la atenuación varía de acuerdo a la ubicación de emisión del fotón.

En tanto, la tomografía PET tiene una desventaja no presente en SPECT, relacionada con la detección de fotones en la misma ventana temporal de coincidencia que pueden corresponder a diferentes eventos de aniquilación (coincidencias aleatorias). Como se describió en la sección 1.7.2, la determinación del número de coincidencias aleatorias puede realizarse con cierta facilidad, pero debe ser minimizado.

El mejoramiento de la resolución de la imagen PET está actualmente avocado al desarrollo de tomógrafos PET por tiempo de vuelo. Aunque todavía no es posible reconstruir imágenes por tiempo de vuelo en la práctica clínica, debido a que los tiempos de decaimiento correspondientes

a la emisión de fluorescencia de los materiales disponibles al día de hoy superan la ventana temporal de 3 ns, en la actualidad se está utilizando esta tecnología para determinar una ubicación probable de emisión de los fotones de aniquilación a lo largo de la LOR, lo que se logra a partir de la utilización de cristales de centelleo de tiempo de decaimiento por fluorescencia corto y de PMTs con mayor eficiencia cuántica de detección, lo que aumenta la sensibilidad del tomógrafo PET, a la vez de encarecer su costo (ver *e.g.*, [53]). Este tema se tratará con mayor profundidad en el siguiente capítulo.

Otras ventajas de la tomografía SPECT con respecto a la tomografía PET están relacionadas con la adquisición de imágenes *dual-tracer* de SPECT (inviabile o muy difícilmente implementable en PET) y con el costo del escáner, siendo el costo de tomógrafos SPECT alrededor de un orden de magnitud menor respecto de los tomógrafos PET.

Capítulo 2

Reconstrucción de imágenes tomográficas PET

2.1. Introducción

A diferencia de las imágenes médicas convencionales planares, en las que la imagen se construye a partir de las proyecciones bidimensionales de un objeto tridimensional, las imágenes tomográficas son representaciones bidimensionales de las estructuras que se encuentran en un plano de un objeto tridimensional (*slice*). En este sentido, la tomografía computada por emisión utiliza la física del decaimiento de isótopos radiactivos para reconstruir la imagen de la distribución del radioisótopo en el organismo. La concentración de actividad de dicho isótopo en un *slice* cambia con el tiempo no sólo debido al decaimiento radiactivo, sino también debido a la farmacocinética¹ de las moléculas de radiofármaco en el organismo. Esto implica que todos los eventos de detección en coincidencia utilizados en la reconstrucción de un *slice* deben ser detectados en un tiempo menor al tiempo asociado al cambio en la concentración de radiofármaco en cada región del organismo.

El sistema de detección PET, analizado en el Capítulo 1 (ver figura 2.1) considera como eventos en coincidencia aquellos en los cuales dos elementos opuestos del anillo de bloques detectores, detectan pulsos dentro de las ventanas de tiempo y energía fijadas por el sistema de colimación electrónica del tomógrafo. Los dos elementos del sistema de detección que detectan un evento en coincidencia definen un volumen de respuesta (que puede ser considerado a efectos prácticos como una línea), dentro del cual se produjo el evento de aniquilación. Estos eventos están sujetos a las correcciones descritas en la sección 1.7, sin embargo, para analizar la teoría de la reconstrucción de imágenes, se considerará en un principio, que estos eventos de coincidencia *prompt* son eventos de coincidencia verdaderos (ver figura 1.8).

Existen diferentes métodos de reconstrucción de imágenes PET, que hacen uso de la física de la aniquilación de positrones para determinar la ubicación de la distribución de radiofármaco dentro del organismo, y cuantificar la actividad que corresponde a cada región a partir del factor de calibración. Los métodos más importantes de reconstrucción de imágenes PET serán analizados a lo largo de este capítulo, así como la corrección por atenuación de fotones de la imagen PET (tema que había quedado pendiente en el Capítulo 1). Por último, se destacan los avances tecnológicos que tienden a lograr una mejor resolución de la imagen PET con un menor tiempo de adquisición, o menor concentración de actividad.

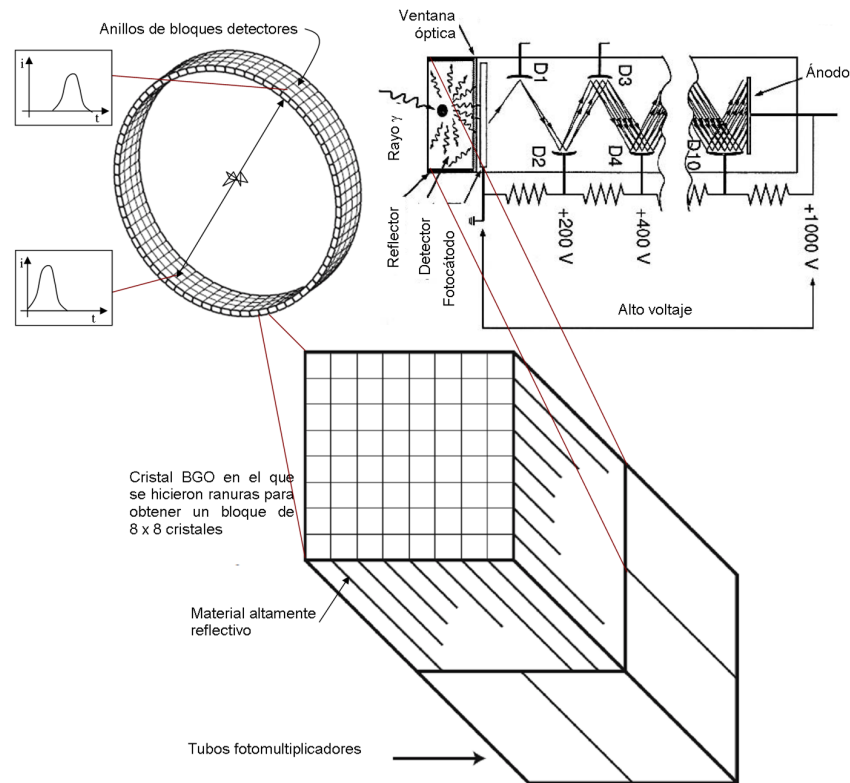


Figura 2.1: Se esquetizan los componentes más importantes del sistema de detección del tomógrafo PET, analizados en el Capítulo 1. Los fotones de aniquilación se dirigen hacia los bloques detectores. Al interactuar los fotones de aniquilación con el material del cristal de centelleo, éste emite fotones visibles que inciden en el fotocátodo de los tubos fotomultiplicadores, produciendo una cascada de electrones que es amplificada por el PMT. La señal de los PMT es analizada por el sistema de colimación electrónica, determinando una línea de respuesta para la detección en coincidencia.

2.2. Reconstrucción de imágenes por Tiempo de vuelo

A partir de la determinación de la línea de respuesta (LOR), es posible conocer en qué punto dentro de recta que une los detectores en coincidencia se produjo la aniquilación. Sean t_i y t_j los tiempos de vuelo de los fotones detectados por los detectores i y j , entonces la aniquilación se produjo a una distancia:

$$\Delta d = \frac{|t_i - t_j|c}{2} \quad (2.1)$$

del centro de la recta que une las posiciones de detección, hacia el detector que absorbe el fotón que recorrió una menor distancia (ver figura 2.2).

A partir de la simulación en PENELOPE v2008 [39] del transporte de radiación en agua de distribuciones de actividad homogénea de radiofármaco en geometrías de corte transversal circular o rectangular, se reconstruyeron imágenes por tiempo de vuelo sin correcciones de ningún tipo. Las especificaciones técnicas del cálculo del tiempo de vuelo de los fotones de aniquilación, así como de la absorción de las partículas secundarias en agua se describen en la sección A.1 del apéndice. El sistema de detección simulado tiene la geometría y dimensiones de los anillos

¹La farmacocinética se refiere al flujo de un medicamento o compuesto a través del organismo, hacia el interior (metabolismo y absorción) y hacia el exterior de éste (excreción).

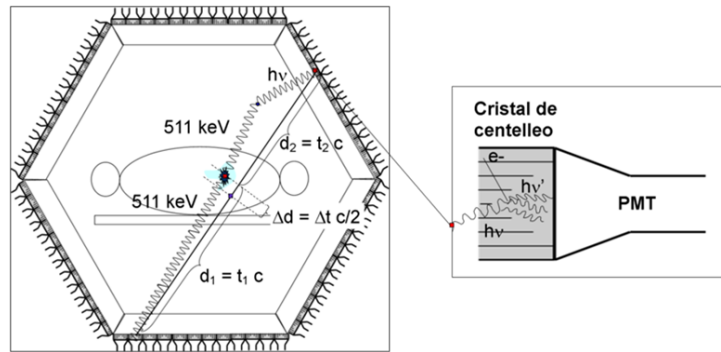


Figura 2.2: Esquema simplificado de la formación de imágenes PET por tiempo de vuelo. Los fotones de aniquilación, son detectados por los cristales de centelleo i y j con una diferencia de tiempo de $(d_j - d_i)/c$, donde $d_{i,j}$ son las distancias en línea recta recorridas por los fotones de aniquilación desde la posición de aniquilación hasta los detectores i y j , y c es la velocidad de la luz. Puede considerarse que los fotones de aniquilación sufren pocas interacciones debido a su energía (511 keV) y a la densidad del tejido humano. Entonces, al menos en una primera aproximación, puede pensarse que la dirección de detección es la dirección de emisión, y que el evento de aniquilación se produjo a una distancia $d = |d_i - d_j|$ con respecto al centro de la línea que une los detectores, y hacia el cristal que detectó el primer fotón del par.

detectores del tomógrafo comercial ECAT de CTI®.

En la figura 2.3² se muestran las imágenes reconstruidas por tiempo de vuelo del *slice* central de dos distribuciones uniformes de F-18: esfera de 5 cm de diámetro y prisma de base cuadrada de 5 cm de lado. Para cada una de estas situaciones, se realizó la reconstrucción con píxeles cuadrados de 0.05 cm (a), 0.1 cm y 0.2 cm de lado. Puede observarse en la figura que queda bien definida una región en la que se encuentra concentrada la actividad del radiofármaco, pero no así el borde de dicha región (marcada sobre cada imagen en color fucsia). Este efecto es parte del *blurring* de la imagen PET, así como de la falta de corrección de atenuación de fotones.

En tanto, en la figura 2.4² se muestran las imágenes de tres *slices* de distribuciones uniformes de F-18 en forma de prisma de base cuadrada de 5 cm de lado y cónica de base circular de 5 cm de diámetro reconstruidas por tiempo de vuelo sin correcciones de ningún tipo y para píxeles cuadrados de 0.1 cm de lado. Puede observarse en las imágenes reconstruidas para la distribución cónica que las dimensiones de las distribuciones de radiofármaco concuerdan con las dimensiones de los respectivos bordes del corte circular correspondientes a cada *slice*. En particular, puede observarse que el radio de la región de actividad reconstruida crece hacia la base del cono. Para ambas situaciones (prisma y cono), puede observarse nuevamente la falta de definición en el borde de la región de corte circular o cuadrado, particularmente notable en el caso del prisma.

²Presentado en forma mural en forma mural en el Congreso de la AFA, Poma *et al* [54]

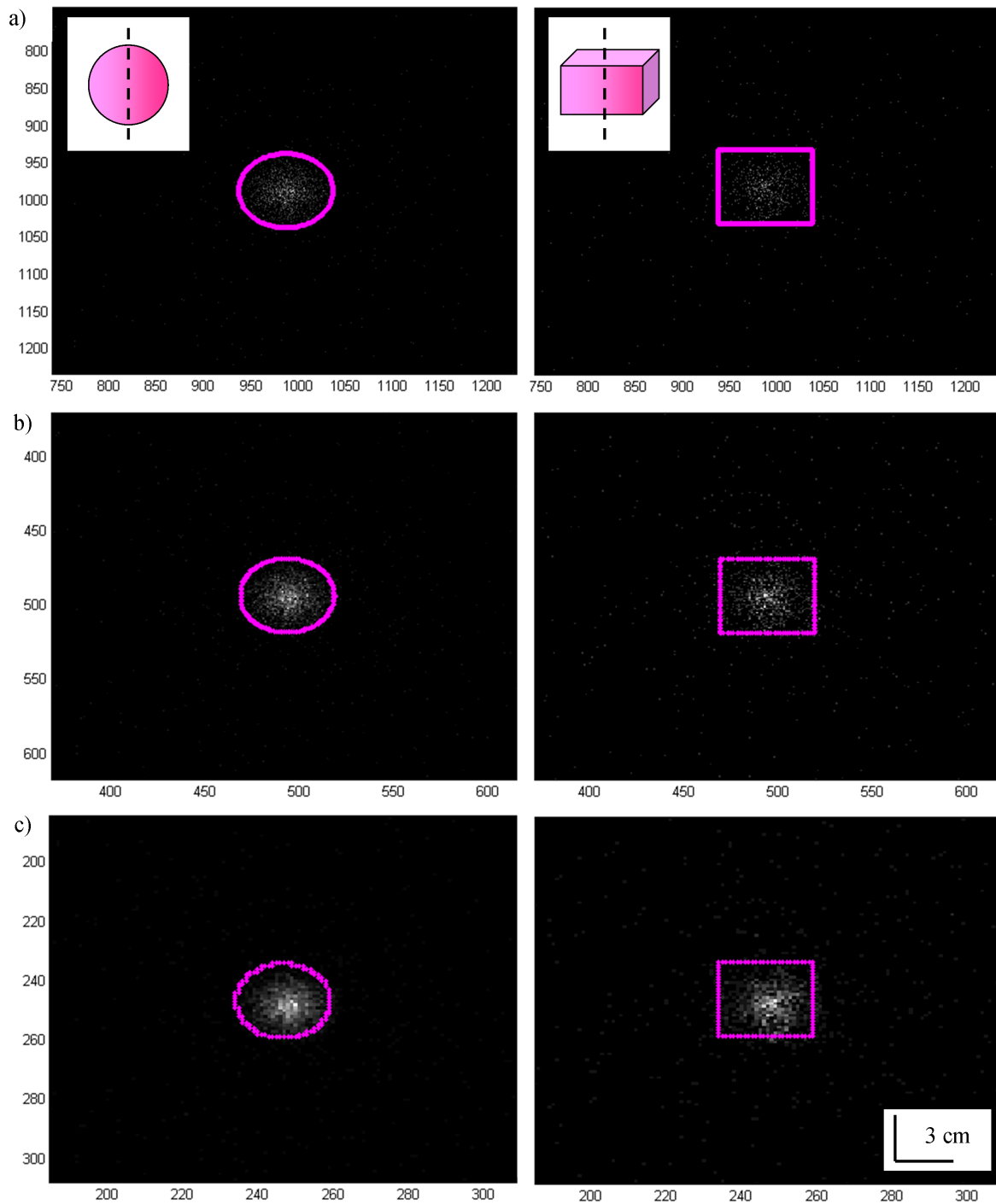


Figura 2.3: Se muestra la imagen reconstruida del slice central de dos distribuciones de actividad uniforme de F-18: esférica, de 5 cm de diámetro y prismática de base cuadrada de 5 cm de lado. La reconstrucción de la imagen por tiempo de vuelo se hizo en base a los resultados de la simulación Monte Carlo en PENELOPE v2008 [39] del transporte de radiación de estas distribuciones de actividad uniforme para la geometría y dimensiones del sistema de detección del tomógrafo comercial ECAT de CTI®. Se muestran las imágenes reconstruidas para píxeles cuadrados de 0.05 cm (a), 0.1 cm (b) y 0.2 cm (c). En fucsia, se visualizan los límites del borde del corte correspondiente al slice central de cada distribución^[54].

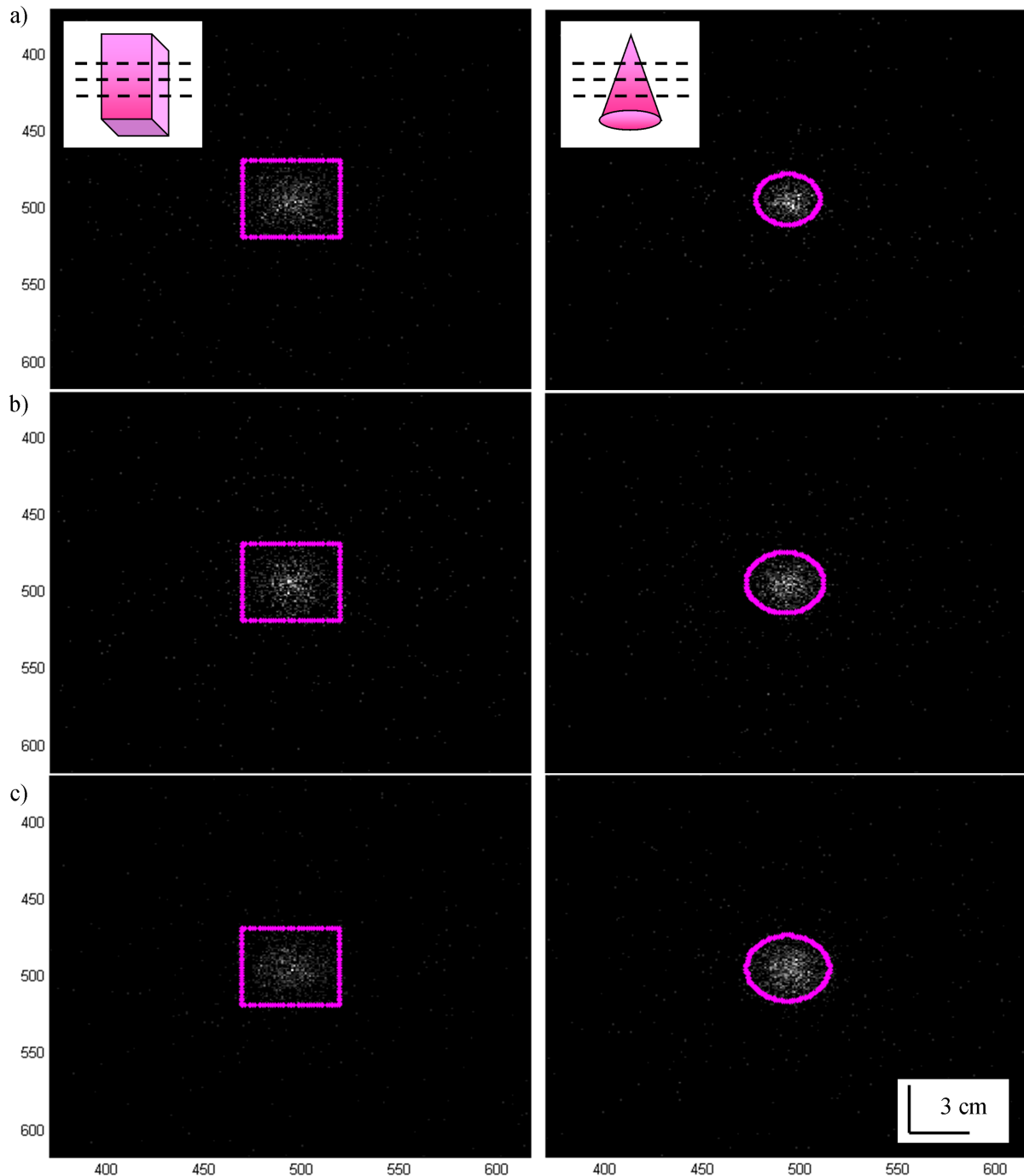


Figura 2.4: Imágenes multislice reconstruidas a partir de los resultados de la simulación en PENELOPE v2008 [39] del transporte de radiación de distribuciones de actividad uniforme de F-18 en forma de prisma de base cuadrada de 5 cm de lado y cónica de base circular de 5 cm de diámetro. En fucsia, se visualizan los límites del borde del corte correspondiente a cada slice reconstruido^[54]. Las imágenes fueron reconstruidas para píxeles cuadrados de 0.1 cm.

A pesar de que el método de tiempo de vuelo es matemáticamente muy simple y constituye en este sentido un algoritmo ideal para la reconstrucción de imágenes PET, existe una limitación en el tiempo de emisión de los fotones de fluorescencia por los detectores de centelleo de uso en PET. Mientras que la emisión de los fotones de centelleo se lleva a cabo en el orden de los 20 ns (ver tabla 1.6), la diferencia en el tiempo de vuelo de los fotones de aniquilación es de 3 ns para un tomógrafo PET de diámetro convencional. Sin embargo, las imágenes reconstruidas por tiempo de vuelo pueden ser de utilidad para efectuar comparaciones con otros métodos de reconstrucción de imágenes digitales PET, dado que la limitación en los detectores de centelleo no presenta un inconveniente a la hora de obtener imágenes simuladas. En la actualidad, como se verá al final del capítulo, existen numerosos esfuerzos para desarrollar tecnología que apunta a utilizar el tiempo de vuelo para determinar una ubicación probable de emisión de los fotones de aniquilación de forma cada vez más precisa.

2.3. Reconstrucción de imágenes por Retroproyección filtrada

La tomografía computada por emisión, incluyendo la tomografía PET, utiliza un sistema de detección que rodea al objeto del que se desea obtener la imagen de modo de lograr muchas vistas a diferentes ángulos de éste para reconstruirlo. Estas "vistas" del objeto en cada ángulo se denominan proyecciones (ver *e.g.* [43] y figura 2.5).³ El método de retroproyección filtrada es una técnica analítica muy utilizada para la reconstrucción de imágenes en el ámbito clínico, especialmente en lo que refiere a tomografía computada y tomógrafos PET más antiguos. El modelo empleado en la tomografía por emisión consiste en que el número de fotones contabilizados en un elemento detector representa la suma de las contribuciones de la concentración de actividad a lo largo de una línea perpendicular a la superficie del detector. El procedimiento de retroproyección filtrada re-distribuye todas estas cuentas de nuevo a lo largo de la línea proyectada sobre la imagen del objeto. Se supone entonces que los puntos de intersección de las líneas retro-proyectadas corresponden a las posibles ubicaciones de la fuente (ver *e.g.* [55]).

Si se ignora la atenuación de fotones, el número de eventos en coincidencia detectados por un par de elementos (i, j) del sistema de detección del tomógrafo PET es proporcional a la integral de línea de la concentración de actividad en el volumen que queda definido por los dos detectores. Esto, por definición, es la integral de línea en una proyección, provisto que el el volumen entre los detectores i y j sea suficientemente fino para ser aproximado por una línea (ver *e.g.* [56]).

Si la distribución de actividad del objeto bidimensional que se quiere reconstruir está dada por $f(x, y)$ y cada proyección está definida por los parámetros θ y t ,

$$xcos(\theta) + ysen(\theta) = t,$$

la integral de línea de la distribución de actividad $f(x, y)$ en la dirección de la proyección estará dada por la ecuación 2.2:

$$P_{\theta}(t) = \int_{\text{línea } (\theta, t)} f(x, y) ds \quad (2.2)$$

donde ds es el diferencial de segmento sobre el cual se calcula la integral de línea. Utilizando la función delta de Dirac, la ecuación 2.2 puede ser reescrita como:

$$P_{\theta}(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) \delta(xcos(\theta) + ysen(\theta) - t) dx dy \quad (2.3)$$

La función $P_{\theta}(t)$ es la transformada de Radón⁴ de la función $f(x, y)$. Una proyección se forma al combinar un conjunto de integrales de línea y el conjunto de proyecciones $p(t, \theta)$ puede re-

³Extraída del texto de Celler [55].

⁴La matemática de la transformada de Radón escapa a los límites de este trabajo y se invita a profundizar sobre ello en el texto *Image reconstruction from projections* [58].

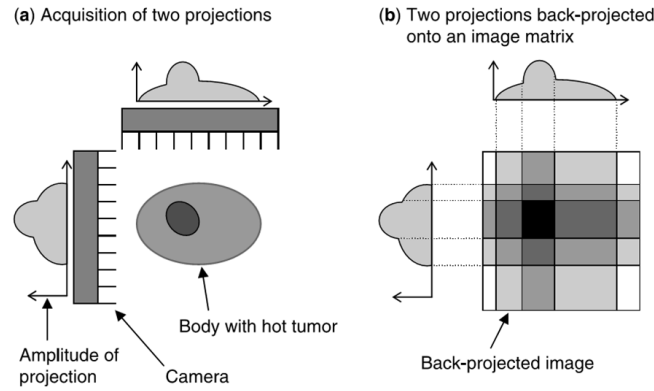


Figura 2.5: Representación simplificada de la formación de imágenes por retroproyección, extraída del texto de Celler [55]. En (a), se muestran dos proyecciones angulares (0 y 90°) de la concentración de actividad de un radiofármaco en un tumor ávido de radiofármaco. En (b), la información de las proyecciones se utiliza para reconstruir la imagen bidimensional del objeto mostrado en (a).

presentarse a partir de una matriz, denominada sinograma (ver figura 2.6). La denominación proviene del hecho de que para una fuente puntual, la representación gráfica de esta matriz es una senoide (ver *e.g.* [43]).

El objetivo general de la reconstrucción tomográfica bidimensional es, como se expresó antes, generar una imagen 2D de la distribución de actividad $f(x, y)$ de una sección transversal del objeto a partir del sinograma o proyecciones a diferentes ángulos obtenidas para ese *slice*. La forma más simple de reconstruir la imagen a partir de las proyecciones $p(t, \theta)$ es a través de la retroproyección.

Si consideramos que $F(u, v)$ es la transformada de Fourier de $f(x, y)$ en el plano de frecuencias (u, v) :

$$F(u, v) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) \exp[-2\pi i (ux + vy)] dx dy, \quad (2.4)$$

el Teorema del *slice* de Fourier⁵ establece que la transformada de Fourier de $P_\theta(t)$ (ec. 2.2) da los valores de $F(u, v)$ a lo largo de la línea que forma un ángulo θ con el eje u en el plano de frecuencias (u, v) (ver *e.g.* [56]). De aquí que:

$$S_\theta(w) = \int_{-\infty}^{\infty} P_\theta(t) \exp(-2\pi i w t) dt \quad (2.5)$$

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

donde $u = w \cos(\theta)$ y $v = w \sin(\theta)$, o bien:

$$S_\theta(w) = F(w, \theta) = F(w \cos(\theta), w \sin(\theta))$$

A partir del Teorema del *slice* de Fourier se puede observar que la transformada de Fourier de una proyección paralela es igual a una porción de la transformada de Fourier bi-dimensional del objeto original. De esto se desprende (ver Kak y Slaney, [56]) que dados los datos de las proyecciones, debería ser posible obtener una imagen estimada del objeto al realizar la transformada inversa de Fourier de estos datos. Este resultado indica que al tomar las proyecciones de una función

⁵Se invita a ver el caso $\theta = 0$ en el texto de Kak y Slaney [56], así como el video incluido en el material complementario de este trabajo, bajado de Youtube.

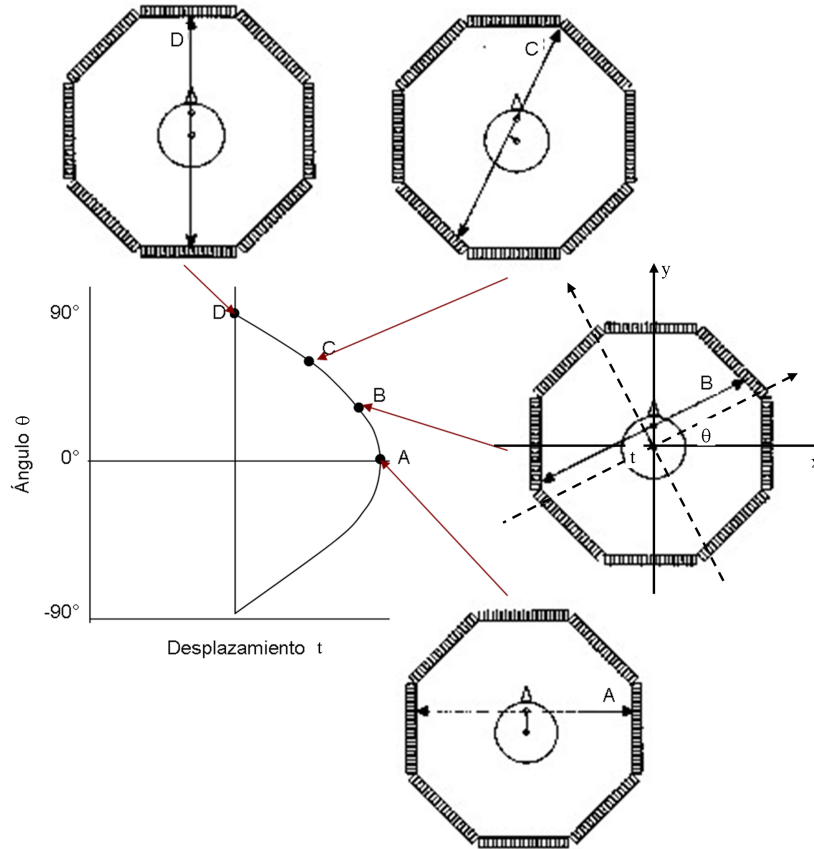


Figura 2.6: Esquema del sistema de coordenadas (t, θ) para cálculo de proyecciones y representación de proyecciones en el sinograma.

objeto $f(x, y)$ con vistas angulares $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_k$ y tomando la transformada de Fourier de cada una de éstas, se pueden determinar los valores en el espacio de frecuencias de la función objeto en las direcciones radiales correspondientes a cada una de las vistas (ver figura 2.6). Si se tomaran infinitas proyecciones del objeto, se conocería de esta manera la función objeto en el espacio de frecuencias $F(u, v)$, con lo que podría recuperarse la función objeto $f(x, y)$ al aplicar la transformada de Fourier inversa:

$$f(x, y) = \int \int_{-\infty}^{+\infty} F(u, v) \exp(2\pi i(ux + vy)) \, du \, dv$$

Debido a que en la práctica sólo se conocerán un puñado de componentes de Fourier, se puede escribir de forma discreta (ver [56]):

$$f(x, y) \approx \frac{1}{A^2} \sum_{m=-N/2}^{m=N/2} \sum_{n=-N/2}^{n=N/2} F\left(\frac{m}{A}, \frac{n}{A}\right) \exp(2\pi i(m/Ax + n/Ay)) \quad (2.6)$$

$$x, y \in \left(-\frac{A}{2}, \frac{A}{2}\right)$$

De la ecuación 2.6 se observa que la resolución espacial de la imagen reconstruida es determinada por el valor de N . La ecuación 2.6 puede ser implementada rápidamente al utilizar la transformada de Fourier rápida (FFT, por sus siglas en inglés), provisto que los coeficientes $F(m/A, n/A)$

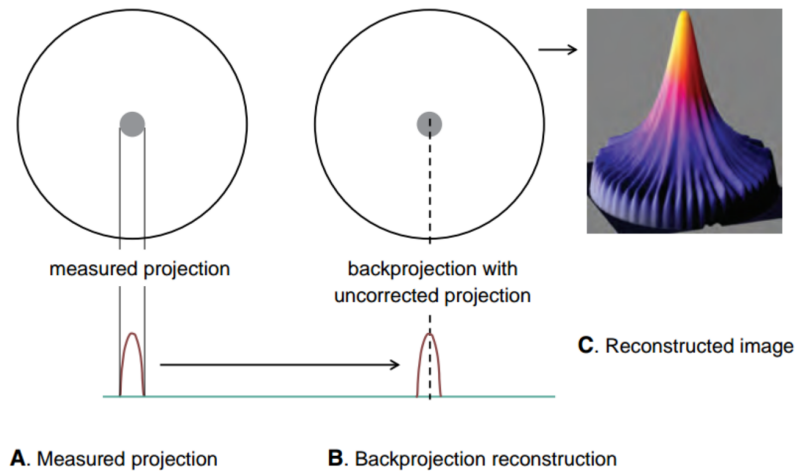


Figura 2.7: Esquemmatización del borrono introducido al reconstruir una imagen por el método de retroproyección, debido a la naturaleza discreta de la implementación computacional del método y de la imposibilidad de obtener infinitas vistas del objeto, extraída del texto de Bushberg *et al* [57]. En A y B se muestran la proyección medida y la retroproyección sin filtrar, mientras que en C se muestra el resultado de la imagen reconstruida.

sean conocidos.

En la práctica, sólo pueden obtenerse algunas proyecciones de un objeto. En ese caso, la función $F(u, v)$ será conocida en un número finito de direcciones radiales. De aquí que para utilizar la ecuación 2.6 se deben realizar interpolaciones para completar la grilla bi-dimensional en coordenadas cartesianas. Debido a que la densidad de puntos en dirección radial disminuye a medida que el punto se aleja del centro, el error de interpolación crece. Esto implica que es mayor el error al calcular las componentes de alta frecuencia en comparación con el error de cálculo de las componentes de baja frecuencia, lo que resulta en degradación de la imagen⁶.

Consideremos una sola proyección y su transformada de Fourier. A partir del Teorema del *slice* de Fourier, esta proyección da los valores de la transformada de Fourier bi-dimensional a lo largo de una sólo línea. Si se agregan los valores de la transformada de Fourier de esta proyección en la ubicación correcta en el dominio de frecuencias del objeto, se puede reconstruir la imagen de esta vista realizando la transformada inversa de Fourier bi-dimensional y considerando todas las otras proyecciones como nulas.

Al realizar una retroproyección simple, como se explicó anteriormente, el proceso de sumar proyecciones de un gran número de vistas angulares, resulta en una función de borrono de la imagen que va como $1/r$, como se muestra en la figura 2.7 extraída del texto de Bushberg *et al* (ver [57]). Es posible corregir esta función de borrono $1/r$ utilizando procedimientos de procesamiento de imágenes a través de la aplicación de un filtro en el espacio de frecuencias. El filtro de deconvolución para deshacer el borrono implementado por la función $1/r$ se muestra en la figura 2.8 B. La naturaleza oscilatoria del filtro de deconvolución es consecuencia de la naturaleza discreta de la operación. Cuando un filtro posee valores negativos, en general realza bordes en la imagen. El filtro mostrado es una función uni-dimensional y se utiliza para deconvolucionar los valores medidos de la proyección antes de realizar la retroproyección (ver *e.g.* [57]), como se muestra en la figura 2.9, también extraída del texto de Bushberg *et al* ([57]). Se puede observar en la figura 2.9 que cuando todas las proyecciones tomadas del objeto son deconvolucionadas con el filtro adecuado, la imagen reconstruida constituye una representación más realista del objeto. La operación de deconvolución descrita es la razón por la que el algoritmo de reconstrucción se denomina “retroproyección filtrada”.

⁶Tener en cuenta que el ruido está asociado a altas frecuencias.

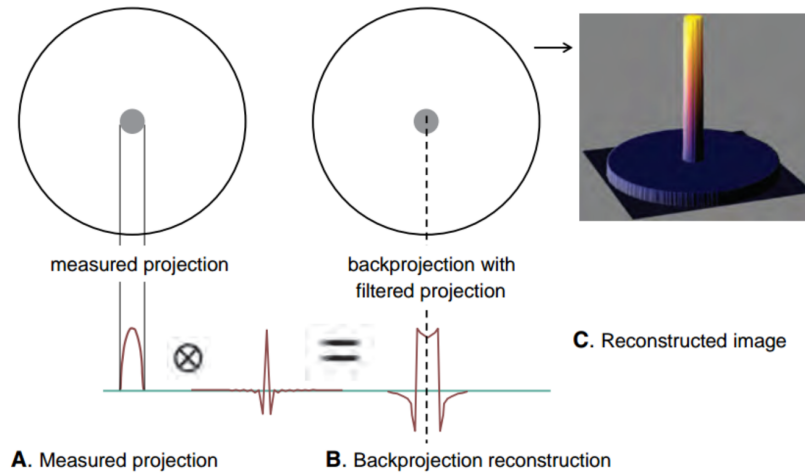


Figura 2.8: Esquemización del proceso de filtro para deconvolucionar el borrono introducido al aplicar el algoritmo de retroproyección de forma discreta, como se muestra en la figura 2.7, dando lugar al algoritmo de retroproyección filtrada, extraída del texto de Bushberg et al [57]. El resultado de realizar este proceso puede visualizarse al comparar la imagen en C de las figuras 2.7 y 2.8.

De acuerdo al Teorema del *slice* de Fourier, se puede interpretar que el cálculo de una proyección es equivalente (en este contexto) a realizar una operación de filtrado bi-dimensional (ver Kak y Slaney [56]). Lo que se pretende es encontrar un procedimiento de reconstrucción por el cual se obtenga como resultado la suma de las proyecciones del objeto filtradas en forma de porciones de tarta. Si el rango en el espacio de frecuencias es acotado (filtrado) de modo que las proyecciones sean ubicadas correctamente en el dominio de Fourier del objeto, la reconstrucción puede realizarse suponiendo que las otras proyecciones son nulas en esa porción del plano de frecuencias y realizando la transformada inversa de Fourier 2D para reconstruir la imagen del objeto. Es decir, se supone en este procedimiento que las proyecciones son quasi-independientes unas de otras (ver *e.g.* [56]). El método de retroproyección filtrada se compone de dos partes, tal como indica su nombre: la parte del filtrado y la parte de la retroproyección (ver figura 2.9, extraída de [43]). El filtrado puede ser visualizado como la asignación de un peso a cada proyección en el espacio de frecuencias. En tanto, la retroproyección se refiere a reconstruir elemento por elemento cada porción filtrada.

El algoritmo de retroproyección filtrada, puede resumirse en los siguientes pasos, de acuerdo al texto de Cherry *et al* [43]:

1. Adquirir las proyecciones a N ángulos diferentes, $P_{\theta_i}(t)$
2. Calcular la transformada de Fourier 1D de cada una de estas proyecciones,

$$S_{\theta}(w) = F_{1D}(P_{\theta}(t))$$

3. Aplicar el filtro correspondiente a cada una de estas proyecciones en el espacio de Fourier,

$$S'_{\theta}(w) = S_{\theta}(w) * H(w), \text{ donde } H(w) \text{ es el filtro correspondiente}$$

4. Calcular la transformada de Fourier inversa 2D a cada proyección filtrada en el espacio de frecuencias, para obtener las proyecciones filtradas del objeto,

$$P'_{\theta}(t) = F_{2D}^{-1}(S'_{\theta}(w))$$

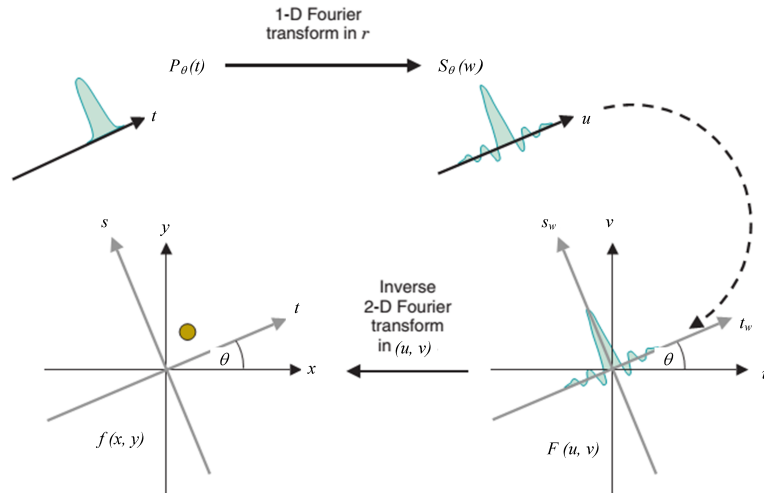


Figura 2.9: Esquemización del algoritmo de retroproyección filtrada, extraído de [43]. En el gráfico, $P_\theta(t)$ es la proyección uni-dimensional del objeto bi-dimensional $f(x, y)$ en el ángulo θ .

5. Reconstruir la imagen del objeto,

$$f(x, y) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N P'_i(x \cos(\theta_i) + y \sin(\theta_i))$$

Entre los filtros más utilizados en el método de retroproyección filtrada, se destacan los filtros: Rampa (a), de Shepp-Logan (b) y de Hann (c). Estos filtros en el espacio de frecuencias (representados en la figura 2.10), están modelados por las ecuaciones 2.7:

$$\begin{aligned}
 a. \quad & H(w) = |w|, |w| \leq w_{cut-off} \\
 b. \quad & H(w) = \frac{2w_{cut-off}}{\pi} \operatorname{sen} \left(\frac{|w|\pi}{2w_{cut-off}} \right) \\
 c. \quad & H(w) = \frac{1}{2}|w| \left(1 + \cos \left(\frac{\pi w}{w_{cut-off}} \right) \right)
 \end{aligned} \tag{2.7}$$

donde $w_{cut-off}$ es la frecuencia de corte.

En la figura 2.11⁷ se puede observar el sinograma calculado a partir del cálculo de las proyecciones de una concentración de actividad esférica, obtenidas a partir de la simulación en PENELOPE [39] del transporte de radiación de una fuente de positrones esférica de 5 cm de diámetro de actividad uniforme de un radiofármaco marcado con F-18. La fuente, situada en el centro de una esfera de agua de 10 cm de diámetro (emulando tejido blando), emite positrones de acuerdo al espectro de F-18 de la figura 1.2 y los fotones de aniquilación son detectados por un anillo detector de BGO, de dimensiones geométricas dadas por las del tomógrafo comercial ECAT de CTI®[®], y tomándolo como una aproximación a un caso real de un tomógrafo PET. Puede observarse que el sinograma obtenido, para el *slice* central de la esfera, tiene la forma sinusoide esperada por la simetría de la fuente.

En tanto, en la figura 2.12⁶, se muestran los resultados de aplicar el método de retroproyección para reconstruir la imagen del *slice* central de la distribución de actividad esférica simulada. La formación de imagen por retroproyección (sin filtros) se muestra para intervalos angulares que

⁷Presentado en forma oral en el marco de la Maestría en Análisis y Procesamiento de Imágenes, Poma [59]

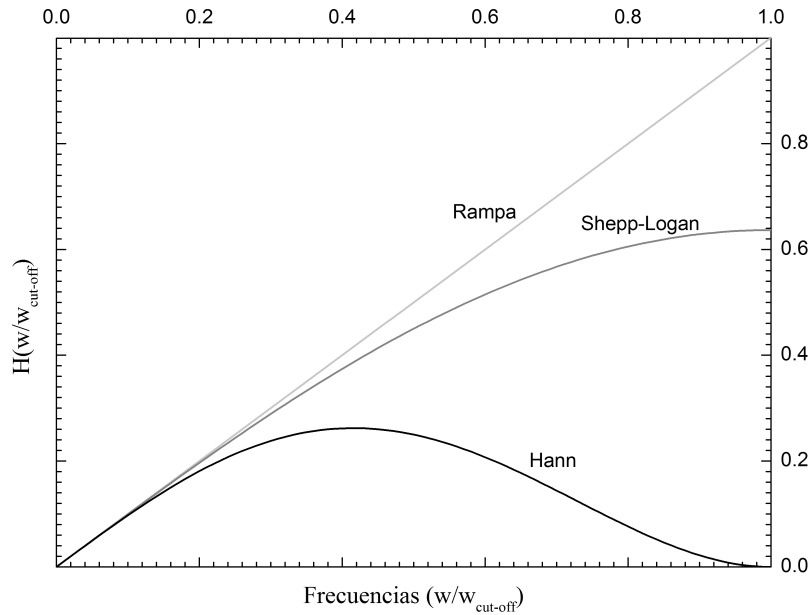


Figura 2.10: Se grafican las ecuaciones de los filtros más utilizados en el método de retro-proyección filtrada H , modelados por las ecuaciones 2.6 en función de la frecuencia relativa $w/w_{cut-off}$ respecto de la frecuencia de corte $w_{cut-off}$.

van desde 90° (4 proyecciones) hasta 5° (72 proyecciones). Puede observarse el típico diagrama de estrella que caracteriza al método. La apariencia anular se debe principalmente al hecho de que la reconstrucción se hace sin corrección de atenuación, para destacar la importancia de su aplicación en el algoritmo.

Puede observarse en la figura 2.12 que debido a la falta de corrección de atenuación, la imagen reconstruida de la esfera parece tener mayor concentración de actividad en la región exterior de la esfera, siendo que en realidad la distribución de actividad es uniforme. Este enmascaramiento de la concentración de actividad se debe a que los fotones de aniquilación generados en la región exterior de la esfera recorren menos camino en el medio circundante, con lo cual se reduce la probabilidad de atenuación de los mismos. En cambio, los fotones de aniquilación generados en la región central de la esfera, recorren más camino en el medio, con lo cual tienen una mayor probabilidad de ser atenuados.

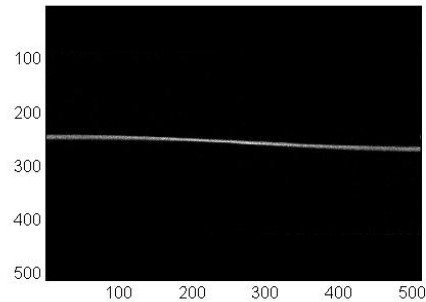


Figura 2.11: Sinograma obtenido a partir de las proyecciones del slice central de una esfera de 5 cm de diámetro, obtenidas para 72 ángulos diferentes. El conteo de los fotones de aniquilación detectados corresponde a la simulación del transporte de radiación en PENELOPE [39] de una fuente esférica emisora de positrones de F-18, de actividad uniforme y ubicada en el centro de una esfera de agua de 10 cm de diámetro. En la simulación, los fotones de aniquilación son detectados por un anillo detector de BGO de la geometría del tomógrafo PET comercial ECAT de CTI®, [59].

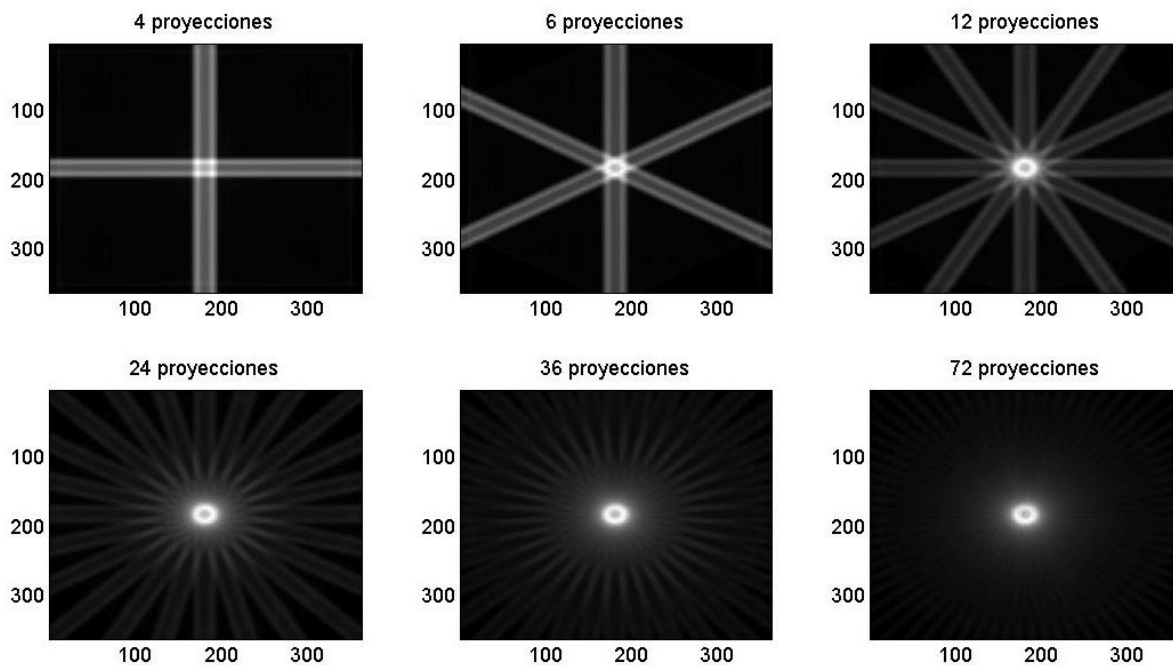


Figura 2.12: Reconstrucción por retroproyección simple del slice central de una esfera de 5 cm de diámetro para distintos números de proyecciones, desde 4 (secciones de torta de 90°) hasta 72 (secciones de torta de 5°), [59].

2.4. Corrección de atenuación de fotones

Al desarrollar los métodos de reconstrucción de imágenes, no se ha tenido en cuenta hasta el momento la atenuación de fotones por el medio material. La corrección de atenuación de fotones, sin embargo, resulta crucial para la calidad de la imagen PET.

Supongamos que los detectores i y j detectan fotones en coincidencia. Supongamos además que un evento de aniquilación ocurre a una distancia L desde el punto medio de la LOR que une los detectores i y j . Si las posiciones de estos son L_i y L_j , la probabilidad de que uno de los fotones de aniquilación llegue al detector i está dada por:

$$\exp\left(-\int_L^{L_i} \mu(x)dx\right)$$

y la probabilidad de que el otro fotón de aniquilación llegue al detector j está dada por:

$$\exp\left(-\int_{L_j}^L \mu(x)dx\right)$$

Luego la probabilidad de que los fotones de aniquilación sean detectados por los detectores i y j , está dada por el producto:

$$\exp\left(-\int_{L_j}^L \mu(x)dx\right)\exp\left(-\int_L^{L_i} \mu(x)dx\right)$$

que es igual a:

$$\exp\left(-\int_{L_j}^{L_i} \mu(x)dx\right) \quad (2.8)$$

A continuación, se describen las diferentes soluciones desarrolladas para corregir la imagen reconstruida por atenuación de fotones.

2.4.1. Sistemas PET dedicados

De acuerdo a la ecuación 2.8, se puede compensar por la atenuación de fotones al realizar primero un estudio de transmisión y registrar la pérdida total por transmisión en cada LOR (a). Luego, al realizar el estudio por emisión, los datos del conteo para cada LOR (b, obtenidos en el estudio por emisión) pueden ser corregidos de forma directa, dividiendo los valores obtenidos en el escaneo por emisión -b- y transmisión -a- (ver *e.g.* [56]). Este procedimiento en general se realiza de la siguiente manera. En primer lugar, se realiza un 'escaneo en blanco' en el que se realiza la adquisición sin el paciente. Luego, se realiza nuevamente la adquisición con el paciente en el *scanner*, conocida como 'escaneo de transmisión'. El factor A de corrección por atenuación de fotones por cada par de elementos detectores (i, j) está dado por:

$$A_{i,j} = \frac{Blank_{i,j}}{Trans_{i,j}} \quad (2.9)$$

donde $Blank_{i,j}$ y $Trans_{i,j}$ son las cuentas registradas en los escaneos 'en blanco' y por 'transmisión'. Para realizar el escaneo de transmisión se utiliza una fuente de simetría cilíndrica, típicamente una vara de Ge-68, que decae a Ga-68 con un tiempo de vida media de 273 días (ver *e.g.* [43]).

Si bien estas técnicas funcionan bien, el advenimiento de los tomógrafos híbridos PET/CT generó un uso masivo de esta tecnología y la información de atenuación proveniente de la CT comenzó a utilizarse para la corrección por atenuación de fotones en la adquisición de la imagen PET. En la figura 2.13 (extraída del trabajo de Zaidi y Hasegawa [60]) pueden observarse las diferentes configuraciones de la tomografía PET para realizar la corrección de atenuación de fotones.

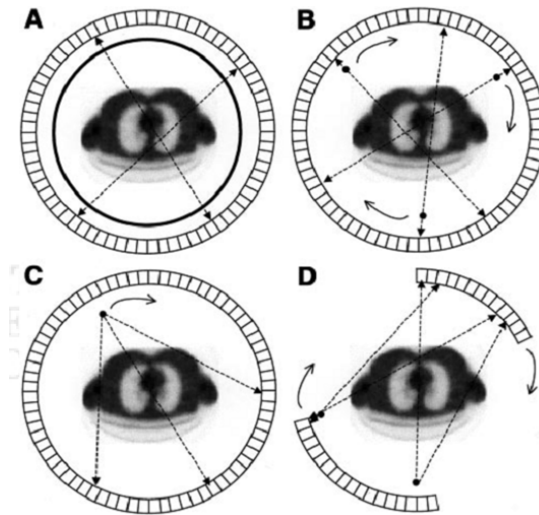


Figura 2.13: Se esquematizan las diferentes configuraciones para la corrección por atenuación en tomografía PET, extraída de Zaidi y Hasegawa [60]. En (A), una fuente de geometría anular mide la transmisión en modo de coincidencia. En (B), una fuente tipo 'cuerda' rota con el sistema de detección para la medición de la transmisión en modo de coincidencia. En (C), los eventos en coincidencia son determinados entre los fotones emitidos por una fuente de ubicación conocida y los fotones detectados por un anillo de detección opuesto. En (D), una fuente emisora de positrones (izquierda) o fuentes de fotón único rotan en un sistema de detección en anillo parcial.

2.4.2. Sistemas híbridos PET/CT

Cuando se generan mapas de atenuación a partir de la imagen CT adquirida del paciente, los valores están dados en números CT (o unidades Hounsfield)⁸, debiendo ser re-calculados para obtener el mapa en unidades de coeficiente de atenuación. Además, se debe hacer otra corrección, dado que el mapa de atenuación de la adquisición CT se calcula para otra energía, típicamente 80-120 kVp (ver *e.g.* [62]). A continuación se describen las diferentes propuestas que han surgido para realizar este re-escalamiento del mapa de atenuación a fotones de 511 keV.

Segmentación

Los métodos de segmentación separan la imagen CT en regiones de acuerdo al tejido. Luego los números CT de cada región son reemplazados con los correspondientes a energías de 511 keV (ver *e.g.* [62] y tabla 2.1).

Escalamiento

Los números de Hounsfield del mapa de atenuación de la imagen CT tienen una relación aproximadamente lineal con los coeficientes de atenuación de los diferentes tejidos. Por este motivo, puede obtenerse un mapa de atenuación a 511 keV al multiplicar por el cociente de los coeficientes de atenuación a la energía de los fotones de aniquilación y a una energía efectiva, representativa del espectro de fotones de la tomografía computada convencional (ver *e.g.* [62]).

Método híbrido

En este método, se combinan los métodos de escalamiento y segmentación. Primero se seg-

⁸Calculadas a partir de los coeficientes de atenuación de los diferentes tejidos relativos al agua, mediante la ecuación: $H(x, y) = 1000 \left(\frac{\mu(x, y)}{\mu_{agua}} - 1 \right)$. En esta escala, el agua tiene el valor $H = 0$ y el aire un valor aproximado $H = -1000$.

Tabla 2.1: Coeficientes de atenuación [cm^{-1}] para hueso (cortical), agua (emulando tejido blando), pulmón y grasa para fotones de 80 y 511 keV. Los datos fueron extraídos de Beyer et al [61].

Energía [keV]	Hueso	Agua	Grasa	Pulmón
80	0.383	0.181	0.163	0.11-0.15
511	0.109	0.094	0.090	0.022

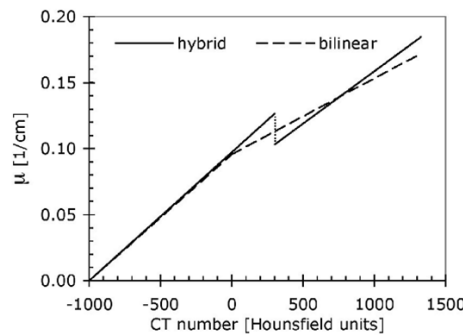


Figura 2.14: Se grafica la equivalencia entre números CT y coeficiente de atenuación para fotones de 511 keV para los métodos híbrido y de escalamiento bilineal, de corrección por atenuación (por transmisión) de tomógrafos híbridos PET/CT. La figura fue extraída del trabajo de Kinahan et al [62].

menta la imagen CT por tejidos y luego se realiza el escalamiento del mapa de atenuación. En la figura 2.14 (extraída del trabajo de Kinahan *et al* [62]) puede observarse cómo se realiza la conversión de números CT a coeficientes de atenuación en los métodos de escalamiento (bilineal) e híbrido.

Método de energía dual

Una forma precisa de realizar la conversión de números CT a coeficientes de atenuación a 511 keV es adquiriendo dos (o más) imágenes CT a diferentes energías efectivas. Luego, el coeficiente de atenuación se obtiene como una suma pesada de los coeficientes de atenuación de efecto fotoeléctrico y Compton. Estos coeficientes pueden ser escaleados a 511 keV por separado, para formar un mapa de atenuación preciso. Sin embargo, este método (desarrollado por Alvarez y Macovski [63]) no tuvo gran aceptación debido a que implica un aumento en la dosis impartida al paciente.

A partir de los resultados de las simulaciones descritas antes en este capítulo de sendas distribuciones de actividad uniforme de geometría esférica y cónica, se hicieron las reconstrucciones de imágenes PET mostradas en las figuras 2.15 y 2.16.

En la figura 2.15⁹ se muestran los resultados de la corrección de atenuación de la distribución esférica de actividad uniforme de la figura 2.12. Se muestra además en forma de digrama el algoritmo utilizado para la reconstrucción junto con el mapa de atenuación correspondiente. Puede observarse que la corrección de atenuación disminuye el ruido de la imagen y permite

⁹Presentada en forma oral en el Seminario titulado "Corrección por atenuación de fotones en reconstrucción tomográfica de imágenes PET", en la Facultad de Matemática, Astronomía y Física (2013)

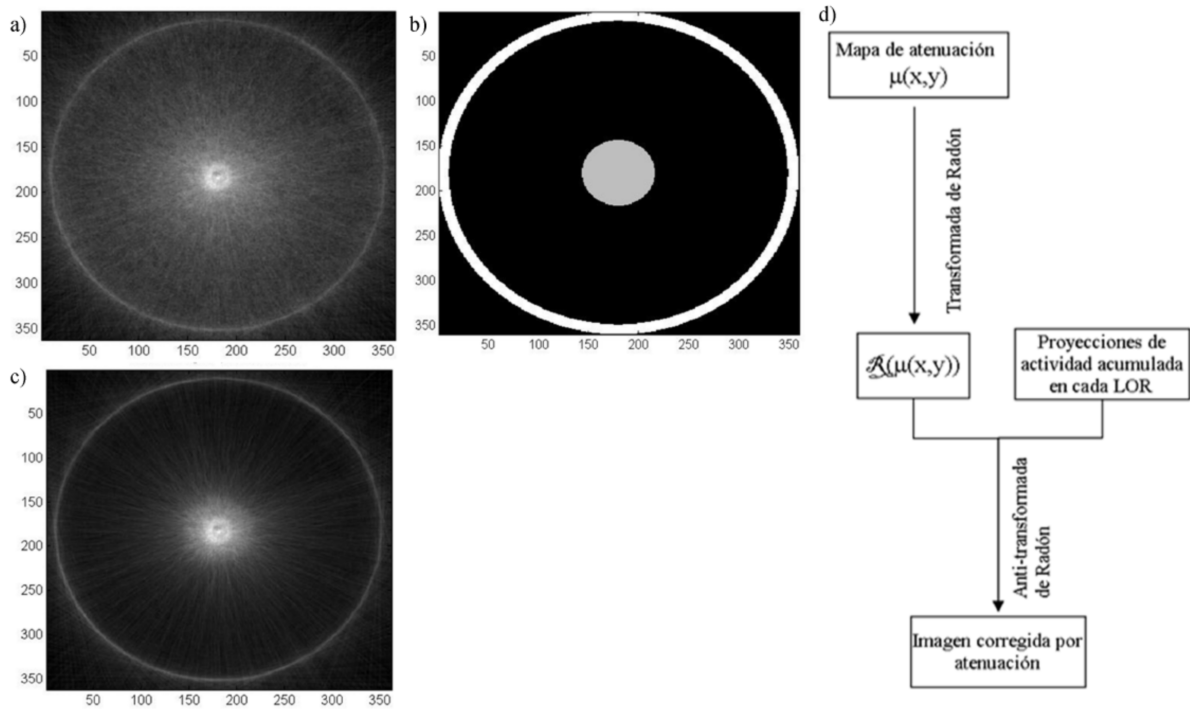


Figura 2.15: Se muestran los resultados de la reconstrucción por retroproyección simple, corregida por atenuación del slice central de la distribución de actividad esférica de la figura 2.11 (c). Se muestran además los resultados de la reconstrucción por retroproyección simple de la misma distribución de actividad sin corrección por atenuación (a), el mapa de atenuación utilizado en la reconstrucción (b) y el algoritmo implementado para la reconstrucción (d)⁸.

distinguir la esfera de agua en la que esta distribución de actividad está inmersa, así como el anillo de detección.

En la figura 2.16 se muestran las imágenes *multislice* de la distribución de actividad cónica de las figuras 2.3 y 2.4. Puede observarse, que a diferencia de la figura 2.12, los cortes circulares muestran una intensidad uniforme en el interior, debido al filtro aplicado en el método de retroproyección. Esto dimensiona el alcance de cada uno de estos aspectos por separado. En comparación con la figura 2.4 se observa que las dimensiones de la distribución de actividad en la reconstrucción de los diferentes cortes va creciendo a medida que se aproximan a la base del cono. Por otro lado, la definición del borde es mejor en la imagen reconstruida por retroproyección filtrada (figura 2.16) que la correspondiente a la reconstrucción por tiempo de vuelo (figura 2.4), independientemente de que en la figura 2.4 no se realizó la corrección de atenuación de fotones.

Los tomógrafos comerciales utilizan estas correcciones, así como las descritas en la sección 1.7 del Capítulo 1. Además, existen otros métodos y algoritmos de reconstrucción de imágenes PET, que serán descritos brevemente a continuación, así como nuevas tecnologías que permiten mejorar aún más la calidad de la imagen PET. Estos aspectos quedan fuera del alcance de este trabajo, en cuanto a su implementación.

2.5. Algoritmos de reconstrucción iterativa

Debido a que los datos adquiridos de baja calidad no son tratados adecuadamente por el método de reconstrucción por retroproyección filtrada y a que la resolución espacial de la ima-

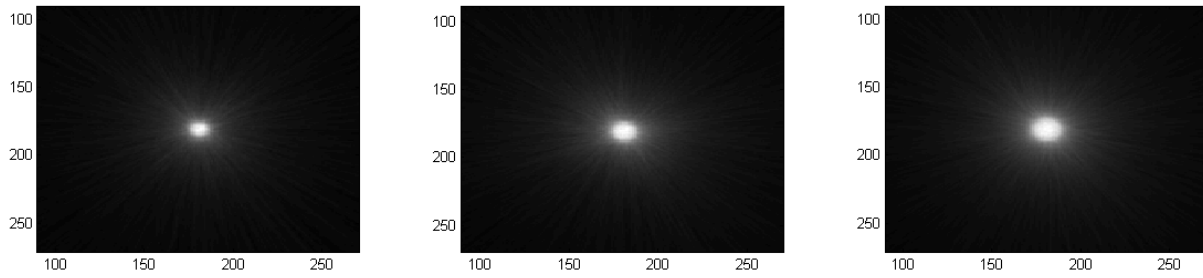


Figura 2.16: Se muestran los resultados de la reconstrucción multislice por retroproyección filtrada (filtro rampa), de las imágenes corregidas por atenuación de la distribución de actividad cónica de las figuras 2.3 y 2.4.

gen reconstruida está limitada por el filtrado lineal del sinograma, surge la necesidad de la aplicación de otros algoritmos de reconstrucción que tengan en cuenta la naturaleza física de la adquisición de datos de las modalidades de tomografía por emisión. Por un lado, los métodos de reconstrucción iterativa ofrecen mejoras respecto de los métodos analíticos, dado que tienen en cuenta la estructura del ruido y debido a que realizan estimaciones más precisas de la imagen reconstruida. Por otro lado, son más demandantes computacionalmente y se han desarrollado aplicaciones y avances tanto computacionales como en cuanto al desarrollo de algoritmos matemáticos desde el momento de su introducción (ver *e.g.* Dempster *et al*, 1977 [64]) que hacen posible su implementación en los tomógrafos modernos (ver *e.g.* Chapeau-Blondeau y Jeanguillaume, 2014 [65]).

Los algoritmos de reconstrucción iterativa, buscan reducir el error al estimar la distribución de actividad que corresponde a las proyecciones calculadas a partir del conteo en coincidencia de los fotones de aniquilación por el sistema de detección PET y son los más utilizados por los tomógrafos comerciales modernos. Dependiendo del algoritmo utilizado, la búsqueda iterativa se realiza al maximizar o minimizar una “función de costo” que describe la bondad del ajuste entre la “imagen estimada” y las proyecciones calculadas a partir de la “imagen adquirida” con el tomógrafo, lo que se realiza a partir del sinograma. La reconstrucción iterativa generalmente comienza con un estimado simplificado de la imagen; por ejemplo se supone que la distribución de actividad es uniforme en todo el espacio. Luego, se calculan las proyecciones de esta “imagen estimada” y se comparan con las proyecciones de la “imagen adquirida”. La estimación es corregida en la siguiente iteración, luego de lo cual la “imagen estimada” se actualiza y el proceso se repite (ver *e.g.* [55]). En la figura 2.17, extraída del texto de Celler [55], se ilustra el procedimiento general de los métodos de reconstrucción iterativa.

A continuación se describen las características principales de diferentes métodos de reconstrucción iterativa que se emplean en tomógrafos PET. Si bien se considera importante desde el punto de vista de la completitud de este trabajo el describir estos métodos de reconstrucción debido a su utilización en tomógrafos comerciales PET, a efectos de los objetivos planteados, la reconstrucción de imágenes se realiza solo para la comparación de resultados. Además, tanto los cálculos de dosis relativa a la adquisición, como la cuantificación de imágenes PET se hace a partir de las imágenes adquiridas de pacientes en tomógrafos comerciales, con el objetivo de que sea paciente-específico. Al respecto, Cho *et al* han encontrado una relación entre el sinograma correspondiente a los datos tiempo de vuelo y la reconstrucción de imágenes a partir del teorema del *slice* central de Fourier (ver [66]).

2.5.1. Método de reconstrucción de máxima verosimilitud: ML

En las modalidades de adquisición de imágenes tomográficas por emisión, resulta apropiado recurrir a un modelado estadístico que describa tanto la física del proceso de emisión y detección, como las fluctuaciones inherentes al sistema de detección. En este marco estadístico, una

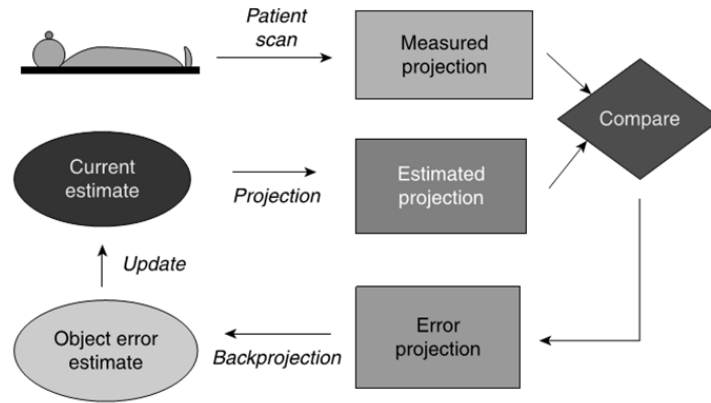


Figura 2.17: Se ilustra el procedimiento general de los métodos de reconstrucción iterativa de imágenes PET, extraído del texto de Celler [55]. Las proyecciones de la "imagen estimada" son comparadas con las de "imagen adquirida" en cada iteración, mientras que la "imagen estimada" es corregida paso a paso a partir de una función error.

aproximación de referencia a la reconstrucción de la imagen adquirida es a través del método de máxima verosimilitud (ML, por sus siglas en inglés, ver *e.g.* [67]). La reconstrucción de la imagen mediante el algoritmo de ML ha mostrado ser superior a los métodos determinísticos, tales como el método de reconstrucción por retroproyección filtrada, ya que se observa un aumento del cociente señal-ruido, así como de la resolución de la imagen reconstruida, incluso a tasa de conteo baja (ver [65], [68]). A continuación, se describe el algoritmo de máxima verosimilitud, así como las condiciones bajo las cuales se aplica en el contexto de la reconstrucción de imágenes tomográficas por emisión, basándose en los trabajos de Chapeau-Blondeau y Jeanguillaume [65] y de Shepp y Vardi [67].

Suponiendo que se tienen N fuentes independientes, representadas por los N vóxeles que forman el objeto en la imagen, y que cada una de estas N fuentes emite fotones a partir de un proceso poissoniano con intensidad θ_i , los N parámetros θ_i son las variables desconocidas que deben ser estimados para reconstruir la imagen: $\vec{\theta} = [\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_N]$. Si además se supone que hay M detectores de fotones, cada uno de los cuales entrega conteos independientes, y_j , correspondientes a distribuciones de Poisson de intensidad λ_j , asociadas con una probabilidad:

$$p(y_j) = \exp(-\lambda_j) \frac{\lambda_j^{y_j}}{y_j!} \quad (2.10)$$

entonces, las intensidades λ_j de los M observables, están relacionados con las intensidades θ_i de los N procesos de Poisson, a través de las funciones:

$$\lambda_j(\theta) = r_j + \sum_{i=1}^{i=N} p_{ji} \theta_i \quad \text{para } j = 1, 2, \dots, M \quad (2.11)$$

o en forma matricial,

$$\vec{\lambda}(\theta) = \vec{r} + P\vec{\theta} \quad (2.12)$$

con $\vec{\lambda} = [\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_M]$. $\vec{r} = [r_1, r_2, \dots, r_M]$ denota las intensidades de los M procesos poissonianos independientes que representan los eventos prompt de cada uno de los M detectores.¹⁰ La matriz $P_{M \times N}$, está formada por los coeficientes no negativos p_{ji} que pueden asociarse con la probabilidad de que un fotón emitido por la fuente i -ésima sea detectado por el detector j -ésimo.

¹⁰Ver por ejemplo, el trabajo de Stayman y Fessler, 2000 [69].

Los coeficientes p_{ji} son fijados normalmente a partir de las características del sistema de detección del tomógrafo; principalmente, por su geometría (ver [67]). La condición de normalización para cada fuente es:

$$\sum_{j=1}^{j=M} p_{ji} = s_i \quad (2.13)$$

con $s_i = 1$ como resultado de la interpretación probabilística de los coeficientes p_{ji} (ver [67]).

Para estimar los parámetros de la fuente $\vec{\theta}$ a partir del vector de datos $\vec{y} = [y_1, y_2, \dots, y_M]$, se puede utilizar la aproximación del método de máxima verosimilitud. La probabilidad del parámetro vectorial $\vec{\theta}$ es:

$$L(\theta, y) = \prod_{j=1}^{j=M} \exp(-y_j) \frac{\lambda_j^{y_j}}{y_j!} \quad (2.14)$$

o, tomando el logaritmo natural,

$$\ln(L(\theta, y)) = \sum_{j=1}^{j=M} \{-\lambda_j(\theta) + y_j \ln[\lambda_j(\theta)] - \ln(y_j!)\} \quad (2.15)$$

La estimación ML busca el valor del parámetro $\vec{\theta}$ a partir de la maximización de la probabilidad (o de forma equivalente, el logaritmo de la probabilidad). Para maximizar la ecuación 2.15, se iguala a cero cada componente de su gradiente, dando como resultado un sistema de N ecuaciones con N incógnitas:

$$\sum_{j=1}^{j=M} \frac{y_j p_{jk}}{r_j + \sum_{i=1} p_{ji} \theta_i} = s_k \quad (2.16)$$

El sistema de ecuaciones 2.16 es un sistema de N ecuaciones no lineales de los N parámetros desconidos $\vec{\theta} = [\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_N]$. Este sistema de ecuaciones es comúnmente resuelto a partir del algoritmo de maximización de expectación (ver *e.g.* [67], [70]).

2.5.1.1. Método de máxima verosimilitud por maximización de expectación: MLEM

El algoritmo de maximización de expectación (EM, por sus siglas en inglés) asigna un mayor peso estadístico a elementos (LORs) que registren un número de cuentas en coincidencia más alto. La denominación del algoritmo se debe a la combinación de dos factores: asignación de un peso estadístico y maximización del valor de expectación¹¹ (ver *e.g.* [43]). Para ello, se realiza la siguiente iteración:

$$\theta_k^{new} = \frac{\theta_k^{old}}{s_k} \sum_{j=1}^{j=M} \frac{y_j p_{jk}}{\lambda_j(\theta^{old})} \quad (2.17)$$

Debido a que los elementos p_{ji} 's son no negativos y a que la probabilidad logarítmica $\ln[L(\theta, y)]$ es una función cóncava de la variable θ , el máximo de $\ln[L(\theta, y)]$ será un máximo global. Por lo tanto, la iteración del algoritmo EM-ML de la ecuación 2.17 converge a un máximo global de $\ln[L(\theta, y)]$ proveyendo de esta forma un valor estimado de la máxima probabilidad de θ (ver *e.g.* [65], [67]).

¹¹Un análisis detallado de este método excede los límites de este trabajo y se recomienda leer el texto de Shepp y Vardi [67] para una comprensión más profunda de este tema en particular.

2.5.1.2. Método de maximización de expectación por subconjuntos ordenados: OSEM

El algoritmo de maximización de expectación por subconjuntos ordenados (OS-EM, por sus siglas en inglés) incorpora además de las consideraciones anteriores, el agrupamiento en subconjuntos de datos, de modo que la convergencia del algoritmo sea más rápida. Con el algoritmo OS-EM, las proyecciones son agrupadas en subconjuntos ordenados. Luego, se aplica el algoritmo EM a cada uno de estos subconjuntos OS. La reconstrucción resultante de la aplicación del algoritmo EM en un subconjunto sirve como valor inicial para el siguiente subconjunto (ver Hudson y Larkin, 1994 [71]).

2.5.1.3. Método de reconstrucción de penalización por probabilidad bayesiana: BPL

En los métodos de penalización, se incorpora a la función objetivo una función de penalización que controla la calidad de la imagen anterior en el proceso iterativo (ver *e.g.* [72]). En general, se introduce una función de probabilidad $p(f)$, a través de la reformulación bayesiana:

$$p(f|y) = \frac{p(y|f)p(f)}{p(y)} \quad (2.18)$$

Para aplicar esta formulación a las imágenes PET, se calcula el "máximo a posteriori" (MAP) como un estimado de la imagen. Esta función objetivo MAP, puede escribirse como (ver [73]):

$$\Phi(f) = Ln(p(y|f)) + Ln(p(f)) \quad (2.19)$$

Más detalles sobre este método y las funciones de penalización utilizadas, pueden encontrarse en los trabajos de Qi y Leahy [73], Ahn *et al* [72] y Yamaguchi *et al* [74].

2.6. Reconstrucción de imágenes 3D

Los tomógrafos PET en modo de adquisición 3D, están formados típicamente por múltiples anillos detectores (ver sección 1.6.2, del Capítulo 1). Para reconstruir la imagen de un *slice* de la distribución de actividad a partir del conteo en coincidencia de los múltiples anillos de detección (que incluye LORs planas y oblicuas) se han propuesto diferentes soluciones que incluyen el algoritmo de re-proyección 3D, algoritmos de re-muestreado y métodos iterativos (ver *e.g.* [43], [75]).

En el método de re-proyección 3D (ver [75], [76]), las regiones de la imagen que no poseen datos de adquisición son estimadas al proyectar hacia adelante mediante algoritmos numéricos con vistas a una estimación inicial de la imagen. Esta imagen inicial estimada es reconstruida corte a corte a partir del algoritmo de retroproyección filtrada 2D aplicada a los datos disponibles de planos transversales a los anillos detectores.¹²

En tanto, de los métodos de re-muestreo de datos 3D, el más utilizado por su simplicidad es el re-muestreo de corte único (SSRB, por sus siglas en inglés, ver *e.g.* [75] y [78]). En este método, los sinogramas de datos re-muestreados se forman a partir de la promediación de los sinogramas de LORs oblicuas que intersectan un corte transversal al anillo de detección. De esta forma, una línea de proyección oblicua entre elementos detectores correspondientes a los anillos de detección a y b , es re-muestreada al *slice* intermedio entre a y b . Otro método de re-muestreo es el algoritmo de Fourier (FORE, por sus siglas en inglés) que está basado en la equivalencia existente entre elementos de los sinogramas oblicuo y transversal en el espacio de Fourier (ver

¹²Los detalles ulteriores a este método escapan de los objetivos de este texto y pueden encontrarse en el texto de Defrise (1998, [77]).

[75] y [79]). Luego de obtener los datos re-muestreados, la reconstrucción de imágenes *multislice*, se efectúa mediante alguno de los métodos descritos en las secciones 2.2, 2.3 y 2.5 (ver *e.g.* [43]).

En cuanto a los métodos iterativos, pueden extenderse de forma directa a la reconstrucción 3D y probablemente esta sea la razón fundamental para la incorporación de los algoritmos de reconstrucción iterativa a los tomógrafos modernos. La diferencia sustancial entre los métodos de reconstrucción iterativa 2D y 3D es que los últimos requieren del manejo de un volumen de datos superior (en uno a dos órdenes de magnitud), siendo éste el reto más importante de su aplicación (ver [75]).

2.7. Tecnología PET por tiempo de vuelo

Como se explicó en la introducción de este Capítulo, en la actualidad se realizan esfuerzos para desarrollar tecnología por tiempo de vuelo en tomógrafos PET (ToF PET, por sus siglas en inglés). En esta sección se realiza una síntesis de los avances y del estado del arte en el desarrollo de esta tecnología, así como las ventajas y potencial de su aplicación en la clínica. Todos los aspectos discutidos en esta sección son resumidos de los trabajos de Surti y Karp [80] y de Vandenberghe *et al* [53], a modo de *review*.

Como se señaló en la sección 2.2, la detección de un par de fotones en coincidencia provee una colimación electrónica que localiza el evento de aniquilación a lo largo de una línea de respuesta que une ambos elementos de detección. La ubicación del evento de aniquilación queda determinada entonces por la diferencia en el tiempo de vuelo de los fotones de aniquilación. Sin embargo, en la tomografía PET convencional, la precisión en la medición del tiempo de vuelo no provee una localización precisa del evento de aniquilación y es por este motivo, que no puede utilizarse de forma directa esta información para la reconstrucción de la imagen PET.

2.7.1. Funcionamiento de ToF PET

Al suponer que existe una probabilidad uniforme de que ocurra un evento a lo largo de toda la línea de respuesta, el resultado de la reconstrucción conlleva a aumentar el ruido en pixeles de la imagen en los que superpongan líneas de respuesta (esto puede visualizarse por ejemplo, en la forma estrellada de la reconstrucción de imágenes por retroproyección filtrada). En la reconstrucción de imágenes en tomógrafos con tecnología ToF PET, la resolución de los cristales de centelleo, permite una localización más precisa del evento de aniquilación a lo largo de la LOR (ver figura 2.18, extraída del texto de Vandenberghe *et al* [53]). Para los materiales de centelleo utilizados en tomógrafos ToF PET, la resolución temporal está en el rango 200-500 *ps* (ver tabla 2.2, cuyos datos fueron extraídos del texto de Surti y Karp [80] y Vandenberghe *et al* [53]), lo que permite localizar el evento de aniquilación dentro de un grupo de pixeles que distan en 6.0-7.5 *cm*. Esto incrementa la relación señal-ruido siempre que esta distancia sea menor a las dimensiones de la concentración de actividad del objeto cuya imagen se desea reconstruir. La ganancia para una distribución de actividad uniforme está dada por la relación $\delta/\Delta x$, donde δ es la dimensión del objeto y Δx es la distancia dada por la resolución temporal del sistema de detección del tomógrafo.

2.7.2. Aspectos no concretados hasta la actualidad y Ventajas de ToF PET

De acuerdo a la opinión experta de Vandenberghe *et al* [53], los aspectos más importantes a concretar en la tecnología ToF PET se resumen de la siguiente manera:

- En los sistemas ToF actuales, la reconstrucción de imágenes se ve afectada en el tiempo de cómputo y en el caudal de datos, debido la complejidad que añade esta tecnología.
- Se han propuesto métodos de reconstrucción híbridos para reducir el tamaño de datos que deben manejarse, aunque estos métodos no han sido del todo optimizados o implementados.

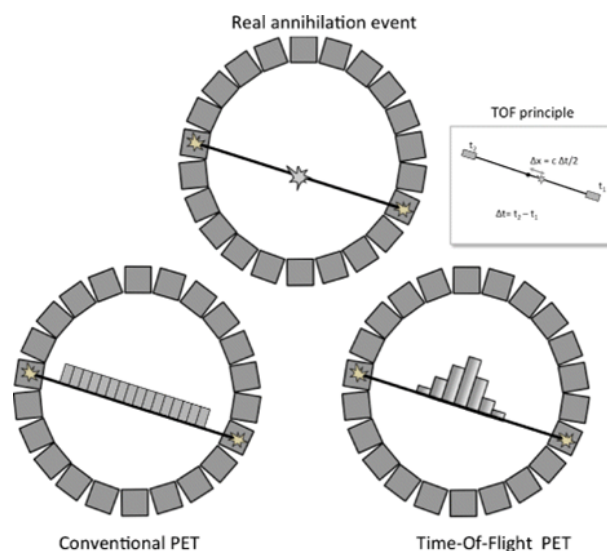


Figura 2.18: Se ilustra la diferencia en la localización del evento de aniquilación dentro de una LOR en la reconstrucción de la imagen PET por tiempo de vuelo (arriba), tomografía PET convencional (abajo, izquierda) y tomografía PET ToF (abajo, derecha). Esta figura fue extraída del texto de Vandenberghe et al [53].

Tabla 2.2: Características de la emisión de fotones visibles para los cristales de centelleo de uso en ToF PET, extraídas de los trabajos de Surti y Karp [80] y Vandenberghe et al [53].

Material de Centelleo	Emisión de luz [fotones/MeV]	Tiempo de decaimiento [ps]	Resolución temporal [ps]
LSO	3.1×10^4	43000	500
LYSO	3.2×10^4	40000	500
LFS-3	$3.2-3.4 \times 10^4$	36000	400
LaBr ₃	6.1×10^4	15000	200-500
BaF ₂	2.1×10^3 (fast, 25 %)	600	300
	6.7×10^3 (slow, 75 %)	620000	

- Se cuestiona sobre metodologías de control que sean establecidas e integradas a las rutinas NEMA de la tomografía PET convencional.

Entre las mejoras y ventajas de esta nueva tecnología, los autores enumeran como las más importantes las siguientes:

- La utilización de la diferencia del tiempo de vuelo de los fotones de aniquilación detectados en coincidencia reduce la propagación de errores a lo largo de la LOR en los procesos de proyección y retroproyección durante la reconstrucción de la imagen PET.
- La ganancia en el contraste de la 'imagen ToF-PET' respecto de la 'imagen PET convencional' fue de un 15 a un 40 % en pacientes de bajo y alto peso (140 kg). Estos estudios fueron realizados en hígado, utilizando idénticos niveles de ruido e igual número de iteraciones.
- Se observa además una convergencia más uniforme (menos dependiente de la distribución de actividad) en imágenes reconstruidas utilizando ToF-PET respecto de imágenes

convencionales. Esto puede observarse especialmente en regiones frías, como por ejemplo pulmón.

Otra aplicación prometedora de la tomografía ToF-PET radica en la determinación de la dosis impartida durante la hadronterapia. En este sentido, si los pacientes son irradiados mientras se posicionan en un tomógrafo PET, puede reconstruirse la imagen de la distribución de actividad de los positrones emitidos como subproducto de la fragmentación de los proyectiles (del C-12, por ejemplo). Existen además otras ventajas especificadas en el trabajo de Vandenberghe *et al* [53], que son aplicables especialmente para tomógrafos híbridos MR/PET, que están fuera del alcance de este trabajo.

Capítulo 3

Análisis y procesamiento de imágenes PET/CT

3.1. Introducción

La adquisición de imágenes moleculares es una modalidad diagnóstica que permite evaluar *in vivo* procesos biológicos en condiciones normales (fisiológicas) o patológicas. La adquisición de estas imágenes se basa en la capacidad de 'seguir' un proceso molecular mediante la utilización de un trazador 'marcado' que lo haga detectable de forma externa. En teoría, se pueden obtener imágenes moleculares en muchas modalidades de imágenes médicas: CT, a partir de trazadores iodados; Resonancia magnética (MR), a partir de marcadores paramagnéticos; Ultrasonido, a partir de microburbujas; Imágenes Ópticas, con fluorescencia; Imágenes de Medicina Nuclear, a partir de radiotrazadores. Es importante notar que para no ser tóxicos y/o evitar artefactos en la imagen, los trazadores se administran en trazas (concentraciones del orden de los pico a los nano moles), lo que hace que la factibilidad de adquirir imágenes moleculares esté, en la práctica, del lado de las modalidades de Medicina Nuclear, Imágenes Ópticas, y en ocasiones, de la Resonancia Magnética. Sin embargo, debido a que no se puede obtener imágenes de trazadores de fluorescencia cuando éstos se encuentran en profundidad por la baja penetración de los fotones visibles en la materia, las Imágenes Ópticas quedan relegadas respecto de las imágenes de Medicina Nuclear (ver Ciarmiello *et al*, [81]).

La adquisición de imágenes moleculares ha impactado en las áreas de oncología, neurología, cardiología y en otras muchas ramas de la medicina. En particular, en las últimas décadas el potencial de las imágenes metabólicas se ha fortalecido por la disponibilidad de modalidades híbridas en las que se combinan modalidades funcionales (PET o SPECT) y estructurales (CT o MR) en el mismo *scanner*. La adquisición de imágenes en tomógrafos híbridos ofrece algunas ventajas respecto de la adquisición de imágenes de cada modalidad por separado. Entre ellas, el obtener la información anatómica junto con la información metabólica y el hecho de que el paciente no deba someterse a dos estudios por separado. A su vez, la adquisición de imágenes híbridas está en constante crecimiento debido a los beneficios clínicos potenciales y a la progresiva reducción de costos de adquisición (ver Ciarmiello *et al*, [81]).

En este capítulo, se describen las características generales de los tomógrafos híbridos, enfocándose en la tomografía híbrida PET/CT y en comparación con otros tomógrafos híbridos. Luego, se describen los métodos de análisis y procesamiento de imágenes aplicados a la segmentación y clasificación de imágenes PET/CT. Se presenta en este contexto un algoritmo de segmentación de imágenes híbridas PET/CT, que se ha desarrollado a partir de diferentes métodos de segmentación y clasificación de imágenes. Por último, se evalúa la segmentación de imágenes a partir de la concentración de actividad, tendiente a la clasificación de regiones patológicas, diferenciándolas de regiones de metabolismo normal.

3.2. Tomógrafos PET dedicados e híbridos

La tomografía PET provee información funcional, a partir de la utilización de radiotrazadores que son diseñados para medir parámetros metabólicos, para bloquear o bien para interactuar con blancos moleculares específicos en la membrana o dentro de las células. Si bien, para algunos radiofármacos la anatomía de la región en la que se distribuyen resulta evidente (por ejemplo, en el caso de la perfusión cardíaca o en el sistema nervioso central), existen numerosas situaciones en las que el estudio de Medicina Nuclear no provee información anatómica específica e incluso en los casos en los que aporta alguna información anatómica, la resolución espacial de las imágenes de Medicina Nuclear es pobre comparada con la ofrecida por modalidades tales como CT o MR, que proveen imágenes anatómicas con resolución de 1 *mm* o menos. Debido a que las decisiones clínicas pueden no depender solamente de detectar una señal metabólica, sino de conocer además la ubicación precisa del origen de esa señal, se ha hecho habitual complementar la información metabólica de las imágenes tomográficas de medicina nuclear con la información anatómica provista por CT o MR. Estas imágenes eran típicamente adquiridas por separado (en tomógrafos dedicados), aunque en la actualidad la tomografía híbrida ha eliminado esta práctica casi por completo. En la tomografía dedicada, las imágenes de medicina nuclear eran adquiridas típicamente con separación de días respecto de las imágenes anatómicas. En ese entonces, la corrección de las imágenes era dificultada por cualquier cambio en la condición del paciente en el tiempo que transcurría entre la adquisición de ambos estudios, especialmente durante el tratamiento activo (ver Cherry *et al.*, [43]).

La ventaja y el potencial de la tomografía híbrida PET/CT o SPECT/CT no radica solamente en el hecho de que la adquisición se realice en el mismo momento (lo que permite la co-registración de las imágenes anatómica y metabólica), sino también en la posibilidad de realizar la corrección por atenuación de las imágenes tomográficas por emisión a partir de la imagen CT, que provee de un mapa de atenuación que puede ser utilizado para este propósito, como se describió en la sección 2.4 del Capítulo 2. A pesar de que las imágenes anatómicas tienen gran resolución, permiten observar patologías sólo cuando la enfermedad ha progresado lo suficiente para crear un cambio en la densidad electrónica del tejido (CT) o en la concentración de protones o propiedades paramagnéticas del mismo (MR) (ver Christian [20]). La imagen PET, de origen bioquímico, muestra cambios a nivel molecular, haciendo estos cambios evidentes antes de que sean detectados en imágenes CT o MR.

Existe evidencia concreta en oncología sobre el aporte de la tomografía CT en la tomografía híbrida PET/CT en oncología. Se ha reportado que la tomografía PET/CT comparada con las tomografías PET y CT por separado, mejora la precisión en el diagnóstico de linfomas y en Ca. de pulmón, colorrectal y de cabeza y cuello; en tumores de esófago, tiroides y estroma gastrointestinal; y en sarcomas. El incremento en la precisión de tomógrafos híbridos PET/CT respecto de las modalidades PET y CT por separado, es de un 5 a un 10%. En tanto, a pesar de que el rol de la adquisición de imágenes PET en sistema nervioso central para el diagnóstico de demencia, oncología, epilepsia y desórdenes del movimiento se ha validado, el aporte de la tomografía híbrida PET/CT aún se debate (ver Ciarmiello *et al.*, [81]).

Debido a la posibilidad de combinar imágenes anatómicas, funcionales, metabólicas y multiparamétricas, los escáneres híbridos PET/MR tienen el potencial de convertirse en la última frontera en la adquisición de imágenes multi-modalidad. Hasta el momento, no hay evidencia clínica que respalde a la tomografía híbrida PET/MR en situaciones más allá de la neurología,¹ pero debido a la baja exposición a la radiación, podría ser importante en la adquisición de imágenes pediátricas, no-oncológicas y especialmente en la adquisición de imágenes en la región pélvica y en cabeza y cuello, en las que se evidencia la superioridad al evaluar lesiones de MR con respecto a CT (ver Ciarmiello *et al.*, [81]).

¹Como se verá más adelante en este capítulo, en gran medida por problemas ligados a la corrección de atenuación de fotones.

3.2.1. Tomógrafos híbridos PET/CT

Los escáneres dedicados PET prácticamente han dejado de comercializarse en detrimento de los tomógrafos híbridos PET/CT, debido a las múltiples ventajas nombradas en las secciones anteriores de PET/CT por sobre PET. El escáner PET/CT está formado por la combinación de un escáner PET dedicado y otro escáner CT, ambos de alta *performance*, en el mismo *gantry*. El paciente se posiciona en la camilla y se realiza la adquisición de la imagen CT rápidamente (generalmente en 1 minuto, para adquisición de cuerpo entero). Luego, se adquieren los datos correspondientes a la imagen PET. La imagen CT tiene dos propósitos: proveer una imagen anatómica perfectamente alineada con la imagen PET² (1) y generar a partir de una transformación matemática un mapa para la corrección de atenuación de fotones de la imagen PET (2). Un ejemplo de la utilidad de la tomografía híbrida PET/CT está dado por la situación en la que el cáncer invade los nodos linfáticos. En la imagen CT, los nodos linfáticos son considerados normales si sus dimensiones no superan los 10 mm. Por otro lado, la imagen PET puede detectar patologías en los nodos linfáticos incluso si los nodos tienen un tamaño normal, adelantándose al diagnóstico de la imagen CT (ver Christian, [20]).

El primer prototipo de un tomógrafo híbrido PET/CT fue desarrollado en la década de los '90 por Townsend, Nutt y otros colegas. La habilidad de los tomógrafos híbridos PET/CT de localizar la región anatómica de los 'puntos calientes' de la imagen PET y proveer la corrección de atenuación, hizo que se insertaran rápidamente en el ámbito clínico a principios del siglo XXI. Los escáneres PET/CT modernos están configurados en un arreglo tipo tándem (espalda con espalda), con el centro del FOV (*field of view*, por sus siglas en inglés) de los componentes CT y PET separados en dirección axial por una distancia de alrededor de 60 a 120 cm. Estos tomógrafos híbridos integran tanto el sistema mecánico para el movimiento de la camilla como el *software* de alta eficiencia para determinar la posición de la camilla y controlar la adquisición secuencial de los datos PET y CT, así como para la reconstrucción de la imagen, corrección de atenuación, visualización y análisis del conjunto de imágenes PET y CT (ver Cherry *et al*, [43]).

En la figura 3.1, se muestran diferentes configuraciones de tomógrafos híbridos PET/CT y PET/MR, extraídas de los trabajos de Townsend *et al* [82] y Vandenberghe y Marsden [83].

3.2.2. Ventajas y desventajas: PET/CT vs. Otros tomógrafos híbridos

Los sistemas híbridos SPECT/CT se emplean en una variedad de aplicaciones clínicas y se ha mostrado que pueden mejorar tanto la sensibilidad como la especificidad de los estudios de medicina nuclear, así como reducir la incidencia de tomografías indeterminadas respecto de la tomografía SPECT. En la actualidad, la tecnología PET/CT ha sido adoptada más ampliamente que la SPECT/CT (ver Cherry *et al* [43]), aunque la tomografía SPECT/CT tiene utilidad bien definida. Por este motivo, se analizarán las ventajas y desventajas de los tomógrafos híbridos PET/CT y PET/MR, basándose en los trabajos de Ciarmiello *et al* [81], Jadvar y Coletti [84] y Satyga *et al* [85].

Como sucede con la introducción de cualquier técnica diagnóstica, existen aún muchos desafíos que resolver en la actualidad para la implementación de la tomografía híbrida PET/MR. El potencial de PET/MR radica en proveer en conjunto, información estructural, metabólica y funcional. Sin embargo, al principio de su implementación, PET/MR podría ser adecuada para situaciones clínicas específicas, como por ejemplo en lo que respecta a las regiones de cerebro o pelvis, o bien en pacientes en los que la radiación acumulada deba ser lo más baja posible, tal es el caso de niños y mujeres embarazadas (ver Jadvar y Colletti [84]).

De acuerdo al trabajo de Ciarmiello *et al* [81], las debilidades más importantes de la tomografía híbrida PET/MR están relacionadas con tres aspectos: el elevado costo (3-5 millones €

²Para ello, se debe corroborar la alineación de los tomógrafos PET y CT en equipos híbridos como parte del programa de control de calidad, ver [46].

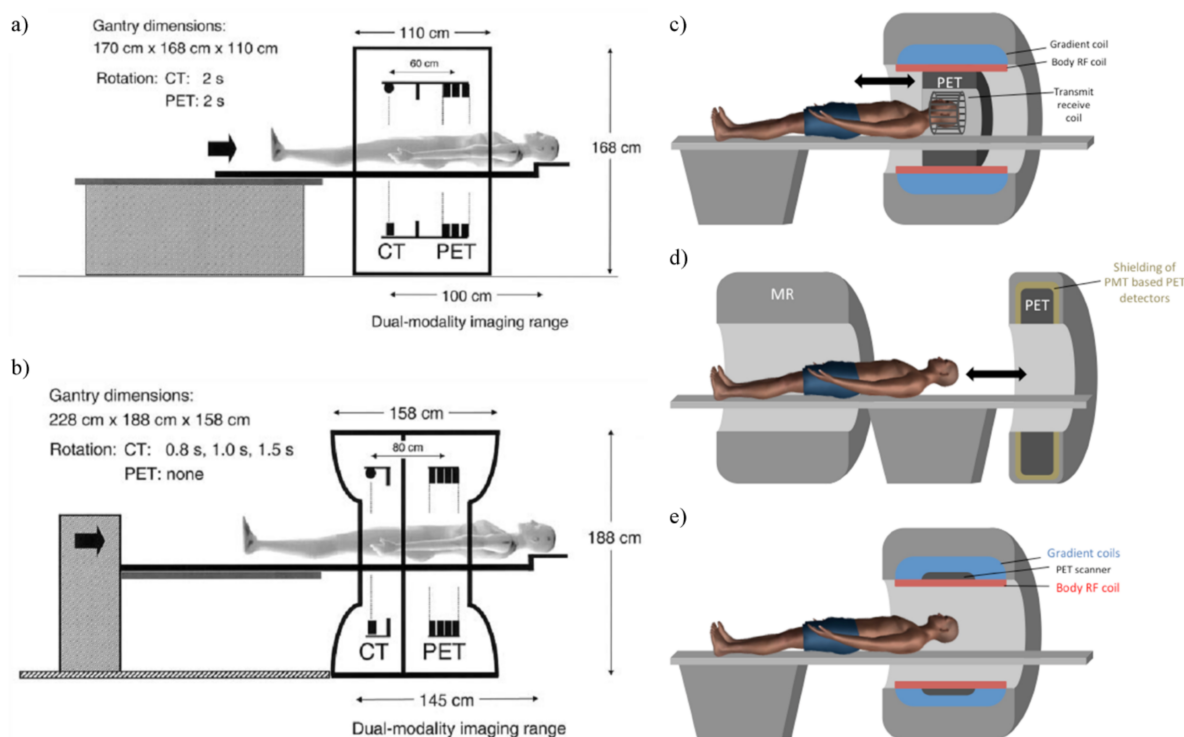


Figura 3.1: Se esquematizan diferentes configuraciones de tomógrafos híbridos PET/CT y PET/MR, extraídos de los trabajos de Townsend et al [82] y Vandenberghe y Marsden [83]. En (a) y (b), se muestran los tomógrafos PET/CT diseñados por Beyer et al, con separación axial CT-PET de 60 cm y CPS Innovations, con separación axial CT-PET de 80 cm, respectivamente. En (c)-(e), los diseños de tomógrafos PET/MR correspondientes a un scanner PET para adquisición de imágenes de cerebro insertado en un tomógrafo de cuerpo entero MR, un scanner PET/MR de cuerpo entero y un scanner completamente integrado PET/MR.

y 10% de mantenimiento anual), el tiempo de adquisición y la corrección de atenuación. En cuanto al tiempo de adquisición, éste sería de 60-90 minutos (de acuerdo al protocolo de adquisición MR). Debido a que el escaneo PET demora alrededor de 15-30 minutos, la tomografía PET correspondería solo al 25% del tiempo del *scan*. Para ser efectivos en la práctica clínica, los protocolos de adquisición deberían ser completados en 60 minutos a lo sumo. Para ello, se han implementado en tomógrafos comerciales PET/MR secuencias de RM ultra rápidas (ver *e.g.* Larson y Taviani [86]). El incremento en el tiempo de adquisición disminuye el *comfort* del paciente y aumenta por lo tanto la probabilidad de artefactos por el movimiento de éste. En cuanto a la corrección de atenuación de fotones a partir de MR, no es precisa como en el caso de CT, siendo éste el desafío más grande que debe resolverse en la tomografía híbrida PET/MR.³ Los mapas de corrección de atenuación en PET/MR no pueden ser calculados a partir de la señal de MR debido a que no existe una relación lineal entre la densidad de protones y las propiedades de relajación magnética, y el coeficiente de atenuación, tal como la existente entre los números de Hounsfield y los coeficientes de atenuación en la imagen CT. La mayoría de las aproximaciones existentes en la actualidad para la generación del mapa de atenuación para la corrección de la imagen PET consisten en segmentar la imagen MR y asignarle a cada tejido segmentado un coeficiente de atenuación. Existen métodos directos e indirectos para calcular las densidades

³Debe aclararse en este sentido que en la práctica clínica (de acuerdo a la opinión de médicos radiólogos especialistas en Medicina Nuclear), no quedan dudas del diagnóstico de patologías para las que la MR, así como el PET/MR se encuentran indicados. Sí es importante aclarar que sin una adecuada corrección por atenuación, no es posible la cuantificación de la imagen PET. Es por esto que la corrección de atenuación MR constituye una desventaja para la tomografía PET/MR respecto de la tomografía PET/CT (ver *e.g.* Delso y Nuyts [87]).

electrónicas y másicas de los diferentes tejidos del cuerpo humano. En los métodos directos las características físicas de los distintos tejidos son determinadas a partir de la segmentación de la imagen MR, mientras que en los métodos indirectos las propiedades de los tejidos se caracterizan a partir de la imagen CT tras la comparación con un atlas (ver *e.g.* Delso y Nuyts [87]).

En tanto, de acuerdo a estos autores (Ciarmiello *et al* [81]), la debilidad más notable de la tomografía híbrida PET/CT es el hecho conocido de que la porción CT de la adquisición PET/CT, aporta una dosis de radiación alta al paciente. De acuerdo a cálculos dosimétricos en fantomas, la dosis impartida en una adquisición PET/CT, puede variar de 1.3 mGy en la región central del fantoma a 5 mGy en la superficie, en comparación con la adquisición CT de alta resolución, con una dosis depositada de 20 mGy.⁴ La dosis efectiva de cuerpo entero para la adquisición CT es mayor que en las otras modalidades de imágenes médicas y, aunque no es suficiente para alcanzar efectos determinísticos por radiación, los efectos estocásticos podrían ser significativos tras la realización de múltiples estudios. Esta debilidad de la tomografía PET/CT constituye por otro lado, una de las mayores oportunidades de la implementación clínica de la tomografía híbrida PET/MR.

De acuerdo a Satyga *et al* [85], las ventajas de la tomografía híbrida PET/MR por sobre PET/CT se pueden resumir en: posibilidad de reducir la exposición del paciente a la radiación; alta resolución de imágenes anatómicas y funcionales, incluso mayor que CT en el contraste de tejido blando y en la diversidad de contrastes de tejidos comparados con CT y el potencial de la utilización de la información funcional fMR y espectroscópica sMR en conjunto con la información estructural MR y metabólica PET. En tanto, las desventajas incluyen el significativo aumento del tiempo de adquisición, las contraindicaciones en pacientes con implantes metálicos, marcapasos y cuerpos extraños, la corrección de atenuación de fotones y el mayor costo con respecto al tomógrafo PET/CT.

3.3. Fusión de imágenes en tomógrafos PET dedicados e híbridos

La fusión de imágenes consiste en alinear dos conjuntos de imágenes al identificar puntos en cada modalidad que pueden ser emparejados entre dos modalidades diferentes. En imágenes de Medicina Nuclear, la resolución espacial no es suficiente para ubicar estos puntos de forma precisa (resolución espacial del orden de unos *mm*). Este problema puede resolverse en parte al colocar marcadores fiduciales en el paciente que puedan ser reconocidos en ambas modalidades a fusionar. Estos marcadores pueden contener por ejemplo una pequeña concentración de radio-trazador y un material radio-opaco que pueda ser observado en la imagen CT o MR. Los puntos fiduciales pueden ser luego alineados y de esta forma se alinearían todos los órganos y tejidos. Sin embargo, esta técnica tiene algunos problemas. Muchas veces, los estudios estructurales se realizan con anterioridad a los estudios de Medicina Nuclear y no suelen adquirirse las imágenes correspondiente con marcadores (ver *e.g.* [20]).

El desarrollo de tomógrafos híbridos PET/CT y su amplia disponibilidad en la práctica clínica, ha reducido en gran medida la necesidad de fusionar imágenes PET y CT a menos que la imagen CT se haya adquirido en modo de baja dosis, sólo para la corrección de atenuación de la imagen PET. Muchos estudios de fusión son realizados en la actualidad entre imágenes PET y MR, dado que la tomografía PET/MR no es tan difundida aún. Habitualmente, se realiza la fusión de imágenes PET/MR en cerebro, región que facilita la fusión debido la naturaleza estática del cerebro y del cráneo. Debe considerarse que si el paciente cambia ligeramente de posición entre un estudio y el otro, es posible que no baste con transformaciones rígidas para realizar la corrección de las imágenes, requiriéndose además transformaciones deformables para su realización (ver *e.g.* [20]).

⁴Esto se debe a los distintos protocolos existentes de adquisición.

En este trabajo, la cuantificación de imágenes PET se realizará (en capítulos posteriores) a partir de imágenes híbridas PET/CT. No será necesario por ello recurrir a transformaciones para la fusión de imágenes correspondientes al mismo estudio. Sin embargo, se hace notar que como se verá más adelante, será necesario conocer la equivalencia de imágenes entre dos estudios realizados en diferentes momentos, al mismo paciente, con el objeto de comparar regiones de 'hiper-captación' de radiofármaco.

Otra cuestión que debe aclararse en cuanto a las imágenes híbridas PET/CT es que las imágenes PET y CT no tienen las mismas dimensiones, siendo la imagen CT típicamente de 512×512 píxeles y la imagen PET de menos de 256×256 píxeles. Es por ello que si bien las imágenes PET y CT se adquieren de forma co-registrada, para correlacionar una región de la imagen CT con la misma región en la imagen PET (o viceversa) se hace necesario hacer un sub-muestreo de la imagen CT (reduciendo su tamaño) o un sobre-muestreo de la imagen PET (aumentando su tamaño) para que las dimensiones de las imágenes sean iguales.

3.4. Segmentación y clasificación de imágenes

La segmentación de imágenes es la operación que marca la transición entre un procesamiento de imágenes de bajo nivel y el análisis de imágenes (ver Marques, [88]). Como tal, es una de las etapas cruciales de cualquier sistema de análisis de imágenes, tanto por las dificultades que conlleva como por la importancia de su resultado. Básicamente, la segmentación puede considerarse como la partición de una imagen $f(x, y)$ en un conjunto de regiones R no solapadas, homogéneas respecto a algún criterio, y cuya unión cubra la imagen completa. En otras palabras, el objetivo fundamental de la segmentación, en el proceso del análisis de imágenes, es el de separar los objetos de interés del resto no relevante, el cual es considerado como fondo (ver Rodríguez Morales y Sossa Azuela, [89]). Esta representación puede tomar la forma de fronteras entre esas regiones o información de qué píxel pertenece a qué región (ver Marques, [88]).

En ocasiones la segmentación suele considerarse como un proceso de clasificación de los objetos presentes en una imagen y también, en cierta medida, equivale a su reconocimiento, puesto que como consecuencia de la segmentación, los diferentes objetos (entendidos como realizaciones físicas de clases o patrones abstractos) se encuentran perfectamente ubicados dentro de la imagen digital. El realizar dicha clasificación no es una tarea trivial. El nivel al que se lleva a cabo esta subdivisión depende del problema a resolver y, por supuesto, de la imagen de entrada. Es por ello que se han originado diferentes técnicas de segmentación (ver Rodríguez Morales y Sossa Azuela, [89]).

A continuación, se describen algunas de las características y métodos (seleccionados) de segmentación y clasificación de imágenes. Cada método se describe de forma muy breve, basándose en el texto de Rodríguez Morales y Sossa Azuela [89] y sólo con la profundidad requerida para comprender los alcances del método. La selección de los métodos corresponde además a que se utilizan de aquí en adelante en la segmentación de imágenes PET/CT.

En general, los métodos clásicos de segmentación se pueden categorizar como se indica a continuación:

- *Métodos basados en el umbralado a partir del histograma de la imagen:* en este caso, a partir del histograma de una imagen es posible obtener un umbral de comparación para el agrupamiento de los píxeles.
- *Métodos basados en la detección de discontinuidades:* en este caso, la imagen en cuestión es dividida a partir de cambios bruscos de los niveles de gris.
- *Métodos basados en la propiedad de similitud de los valores de los niveles de gris:* en este caso se usan criterios de homogeneidad para la agrupación de los píxeles.

- *Métodos heurísticos de segmentación*: estos métodos basan su operación en el conocimiento previo de la imagen a segmentar y en la experiencia del observador, e incluyen en muchas ocasiones los métodos supervisados de segmentación.

3.4.1. Métodos basados en el umbralado del histograma

Sean (x, y) las coordenadas espaciales de una imagen digitalizada y sea G un conjunto de números positivos que representan los niveles de grises, entonces se puede definir una función de imagen como $f : N \times N \rightarrow G$. Sea $\tau \in G$ un umbral y sea $C = \{c_0, c_1\}$ un mapa de niveles de gris. El resultado de segmentar una función de imagen $f(x, y)$ respecto al umbral τ es:

$$g(x, y) = \begin{cases} c_0, & \text{si } f(x, y) < \tau \\ c_1, & \text{si } f(x, y) \geq \tau \end{cases} \quad (3.1)$$

Método de Otsu

En este caso, el umbral es considerado como el valor que permite la partición de la imagen en dos clases c_0 y c_1 . Sean σ_w^2 , σ_b^2 y σ_T^2 la varianza dentro de la clase, la varianza entre clases y la varianza total respectivamente. El umbral óptimo puede ser obtenido al maximizar cualquiera de las siguientes funciones con respecto al umbral u :

$$\lambda = \frac{\sigma_b^2}{\sigma_w^2} \quad \eta = \frac{\sigma_b^2}{\sigma_T^2} \quad \kappa = \frac{\sigma_T^2}{\sigma_w^2} \quad (3.2)$$

El umbral es seleccionado al maximizar la separación entre las clases a partir del histograma resultante de la composición de los histogramas de las dos clases implicadas.

En la figura 3.2 se muestran los resultados obtenidos para la segmentación por el método de Otsu para la imagen del *slice* central de un fantoma NEMA⁵ en caliente⁶. La imagen original fue adquirida en FUESMEN⁷ con el tomógrafo comercial General Electric STE®. Puede observarse en la figura que dado el *blurring* y la heterogeneidad de la imagen PET, no basta con un único valor de umbral para la segmentación. Además, se ha segmentado una región que no corresponde a ninguno de los objetos que pueden visualizarse a simple vista en la imagen original PET, pero que tiene una mayor captación que el fondo.

3.4.2. Métodos basados en la formación de regiones

La segmentación de imágenes en regiones se basa en el agrupamiento de píxeles en zonas con características similares. Para una región dada, en general, los píxeles pertenecen a un objeto simple. A este conjunto de puntos conectados que pertenecen al mismo objeto se les llama "región".

Los métodos de segmentación que pertenecen a esta categoría se pueden dividir en supervisados y no supervisados. En el primer caso, el observador determina el número de clases o regiones de la imagen a segmentar. En el segundo caso, el método de segmentación adoptado, debe ser capaz de determinar, dado algún criterio, el número de regiones en las cuales la imagen debe ser segmentada.

Se dice que una región es uniforme u homogénea si se cumple la condición de que el valor absoluto de la diferencia de intensidades entre dos píxeles dentro de una región R_i no exceda un

⁵The Association of Electrical Equipment and Medical Imaging Manufacturers, National Electrical Manufacturers Association por sus siglas en inglés.

⁶Regiones de actividad elevada de radiofármaco rodeadas de regiones de actividad nula.

⁷Fundación Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza, Argentina.

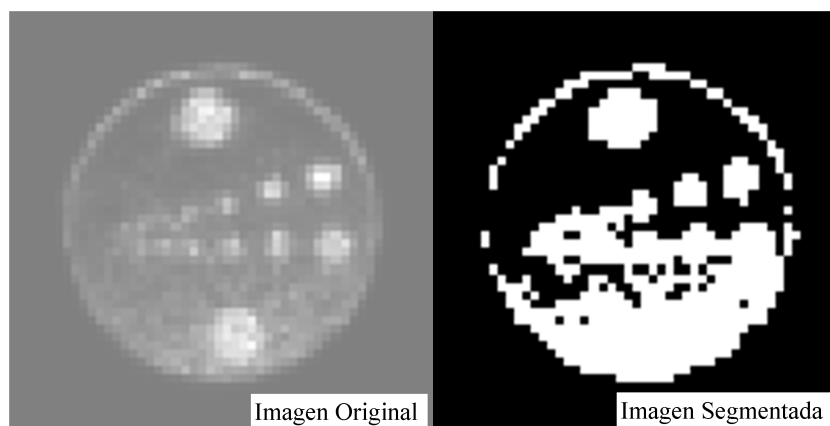


Figura 3.2: Segmentación de imágenes por el método de Otsu. A la izquierda, imagen PET del slice central de un fantoma NEMA de cilindros en uve, adquirida en el tomógrafo comercial General Electric Discovery STE (®) en FUESMEN. A la derecha, imagen segmentada por umbralamiento mediante el método de Otsu.

cierto valor de umbral u .

Crecimiento de regiones por agrupamiento de píxeles

El crecimiento de regiones es un procedimiento que, acorde a algún criterio de similitud seleccionado, agrupa a los píxeles dentro de regiones más grandes. El algoritmo comienza con un conjunto de puntos 'generadores' o 'semillas' a partir de los cuales las regiones irán creciendo. La semilla no es más que un nivel de gris de un píxel en la imagen. Los píxeles semilla son usualmente seleccionados por el usuario en forma supervisada. Se parte del hecho que al menos una semilla debe existir para cada región.

Durante la ejecución de un algoritmo para el crecimiento de regiones, éstas se van formando bajo ciertas propiedades de los píxeles, las cuales pueden ser: el color, el valor del nivel de gris, la textura, parámetros estadísticos, entre otras.

En general, el análisis de una región debe considerar un conjunto de descriptores basados en la intensidad y en las propiedades espaciales (momentos, texturas, etc.). El tener en cuenta las propiedades espaciales en muchas ocasiones es de gran importancia, ya que se puede dar el caso de que por el valor de las intensidades haya píxeles que pertenezcan a la misma región, lo cual puede no ser cierto al analizar la conectividad entre ellos.

3.4.3. Métodos basados en la detección de discontinuidades

Un borde puede definirse como un cambio significativo en el valor de la intensidad de los píxeles en una región de la imagen. Esta discontinuidad puede ser detectada de diversas formas, de las cuales la más utilizada es a partir del gradiente.

Detección de bordes mediante el cálculo del gradiente

En el caso de trabajar con imágenes, la expresión del gradiente se toma de la siguiente forma:

$$\nabla f(x, y) = \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\partial f}{\partial y} \quad (3.3)$$

En forma discreta, este método es derivado de la diferencia horizontal y vertical entre los valores de los píxeles. Esta diferencia se realiza entre las pendientes a lo largo de una línea en la

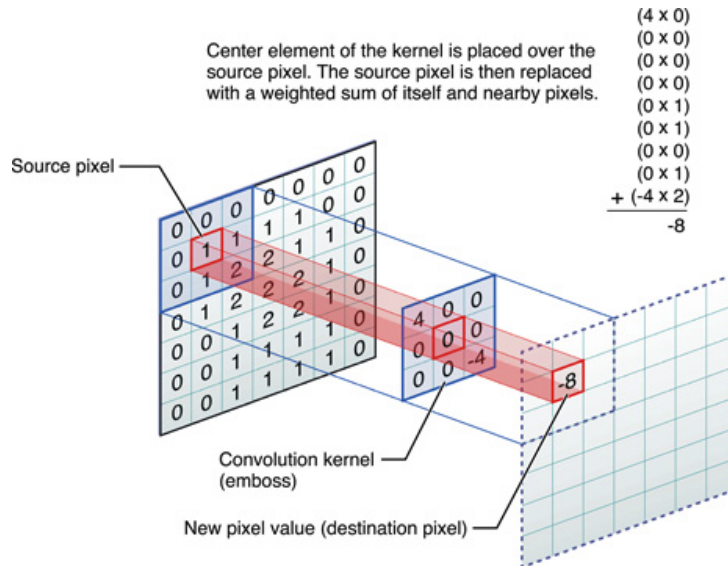


Figura 3.3: Esquema del procesamiento de imágenes a través de una máscara⁴. En el esquema, la imagen es convolucionada con un kernel 3×3 y el valor de la convolución de la imagen con el Kernel píxel a píxel es asignado al píxel central de la ventana.

imagen acorde a las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \Delta_x f(i, j) &= f(i, j) - f(i, j + 1) \\ \Delta_y f(i, j) &= f(i, j) - f(i + 1, j) \end{aligned} \tag{3.4}$$

En tanto, el entorno 3×3 de un píxel de la imagen alrededor del píxel central (i, j) , está dado por:

$f(i - 1, j - 1)$	$f(i - 1, j)$	$f(i - 1, j + 1)$
$f(i, j - 1)$	$f(i, j)$	$f(i, j + 1)$
$f(i + 1, j - 1)$	$f(i + 1, j)$	$f(i + 1, j + 1)$

En la figura 3.3⁸ se esquematiza el procesamiento de imágenes a través de máscaras. En esta figura, una imagen I es convolucionada con una máscara $K_{3 \times 3}$. El resultado de la convolución de I por K es asignado al píxel central $I(i, j)$.

De acuerdo al Teorema de Convolución, convolucionar una imagen $f(x, y)$ con una máscara $K(x, y)$ es equivalente a una multiplicación en el dominio de frecuencias. Esto significa que podemos tomar la transformada de Fourier del Kernel de convolución y ver qué frecuencias serán amortiguadas, cuáles intensificadas y cuáles permanecerán iguales, es decir, se filtran las componentes de frecuencia de la imagen.

Al aplicar el operador convolución, se realiza un promedio pesado de los valores de la ventana que corresponden a la máscara. Por ejemplo, en la figura 3.3, se aplica un promedio pesado en la ventana 3×3 marcada en azul.

Dada la imagen $f(x, y)$ y siendo $K(x, y)$ la máscara con la cual se desea filtrar la imagen $f(x, y)$, la imagen $g(x, y)$ resultante de filtrar $f(x, y)$ con $K(x, y)$ es:

$$g(x, y) = \sum_{i=-w}^w \sum_{j=-w}^w K(i, j) f(x - i, y - j) \tag{3.5}$$

⁸Extraída de <https://compuvisionlab.wordpress.com/2013/04/07/convolution-openCV/>

donde la máscara tiene dimensiones $(2w + 1) \times (2w + 1)$. Este proceso se realiza recorriendo píxel a píxel la imagen completa. En cada paso, el valor asignado de salida $g(x, y)$ al píxel central de la ventana, $f(x, y)$, está dado por la ecuación 3.5.

Mediante la ecuación 3.5 es posible filtrar una imagen, por ejemplo para encontrar bordes a través de máscaras que realcen las discontinuidades de intensidad en cierta dirección.

Detección de bordes a través de la máscara de Sobel

El método de Sobel es una de las técnicas clásicas basadas en el cálculo del gradiente, más utilizadas para la detección de bordes. Las máscaras para este método están dadas a partir de las ecuaciones:

$$\begin{aligned}\Delta_x(i, j) &= [f(i + 1, j - 1) + 2f(i + 1, j) + f(i + 1, j + 1)] \\ &\quad - [f(i - 1, j - 1) + 2f(i - 1, j) + f(i - 1, j + 1)] \\ \Delta_y(i, j) &= [f(i - 1, j + 1) + 2f(i, j + 1) + f(i + 1, j + 1)] \\ &\quad - [f(i - 1, j - 1) + 2f(i, j - 1) + f(i + 1, j - 1)]\end{aligned}\tag{3.6}$$

-1	0	1
-2	0	2
-1	0	1

-1	-2	-1
0	0	0
1	2	1

Como estas máscaras no hacen uso del valor central son menos sensibles al ruido aislado, pero menos robustas al ruido de rayas.

Detección de bordes a través del laplaciano

El laplaciano es otro de los detectores clásicos utilizados para la detección de bordes en la imagen. Es muy usado para acentuar la presencia de un borde sin tomar en cuenta su dirección. El laplaciano queda definido por la ecuación:

$$\nabla^2 f(x, y) = \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial y^2}\tag{3.7}$$

En el caso discreto y en el contexto del análisis y procesamiento de imágenes, las segundas derivadas se convierten en las segundas diferencias y la máscara para el operador laplaciano queda definida a partir de las ecuaciones:

$$\begin{aligned}\Delta_x^2(i, j) &= \Delta_x f(i + 1, j) - \Delta_x f(i, j) \\ &= [f(i + 1, j) - f(i, j)] - [f(i, j) - f(i - 1, j)] \\ &= f(i + 1, j) + f(i - 1, j) - 2f(i, j) \\ \Delta_y^2(i, j) &= \Delta_y f(i, j + 1) - \Delta_y f(i, j) \\ &= [f(i, j + 1) - f(i, j)] - [f(i, j) - f(i, j - 1)] \\ &= f(i, j + 1) + f(i, j - 1) - 2f(i, j) \\ \Delta_f^2(i, j) &= \Delta_x^2 f(i, j) + \Delta_y^2 f(i, j) \\ &= [f(i + 1, j) + f(i - 1, j) - 2f(i, j)] + [f(i, j + 1) + f(i, j - 1) - 2f(i, j)] \\ &= f(i + 1, j) + f(i - 1, j) + f(i, j + 1) + f(i, j - 1) - 4f(i, j)\end{aligned}\tag{3.8}$$

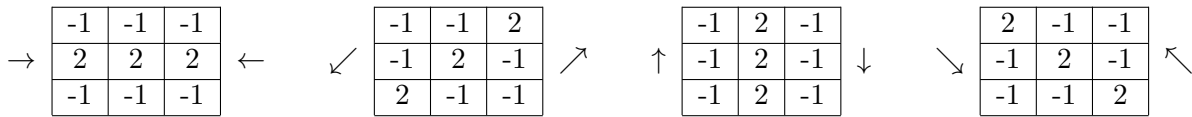
0	1	0
1	-4	1
0	1	0

El operador laplaciano es sensible a frecuencias altas, por lo que puede amplificar también el ruido en la imagen (ver *e.g.* González y Woods, [90]).

Cuando no se conoce la dirección hacia donde pueden estar orientados los bordes de una imagen, o una aplicación exija obtener la orientación de los bordes en una escena, pueden utilizarse máscaras que detecten líneas a diferentes ángulos de forma combinada. En este caso, la orientación de un borde de la imagen en un punto dado, se obtiene como sigue (para n máscaras):

$$g(x, y) = \max(R_k, k = 1, \dots, n) \tag{3.9}$$

donde $R_k, k = 1, \dots, n$ son las respuestas de cada una de las máscaras. Por ejemplo, pueden utilizarse máscaras para realzar líneas horizontales, verticales y oblicuas a 45° :



Operador de Kirsh

Las máscaras de Kirsh pueden ser obtenidas mediante la siguiente expresión:

$$g(x, y) = \max(1, \max |5S_i - 3T_i|), i = 1, \dots, 7 \tag{3.10}$$

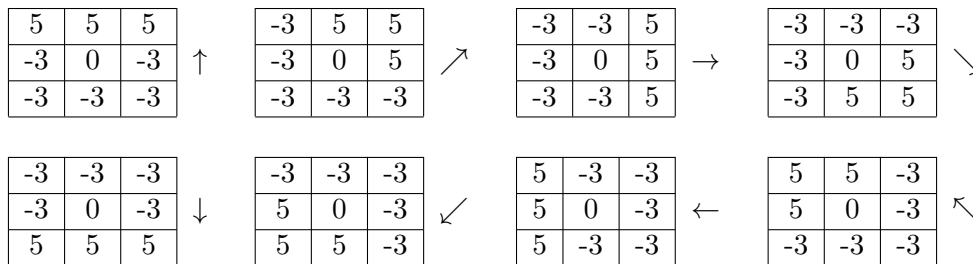
donde $S_i = A_i + A_{i+1} + A_{i+2}$ y $T_i = A_{i+3} + A_{i+4} + A_{i+5} + A_{i+6} + A_{i+7}$. Por conveniencia, se utilizan condiciones periódicas de contorno.

$$A_i = A_{i+8}$$

Al desarrollar la expresión 3.10 tomando en cuenta el arreglo

A_0	A_1	A_2
A_7	$f(i, j)$	A_3
A_6	A_5	A_4

se llega a las ocho máscaras de Kirsh:



Estas máscaras pueden ser también obtenidas a partir de la primera, al girarla (45°) en el sentido horario con respecto al punto central. Repitiendo esta misma operación a la máscara resultante, se llega a las demás plantillas.

Existen otros métodos de detección de bordes que responden a esta formulación para diferentes valores de S_i y T_i . Entre ellos, los métodos de Robinson y Prewitt. Existen además métodos basados en la optimización de operadores de homogeneidad y diferencia, entre ellos el método de Canny, que maximiza el producto de los cocientes señal-ruido y localización. Estos métodos,

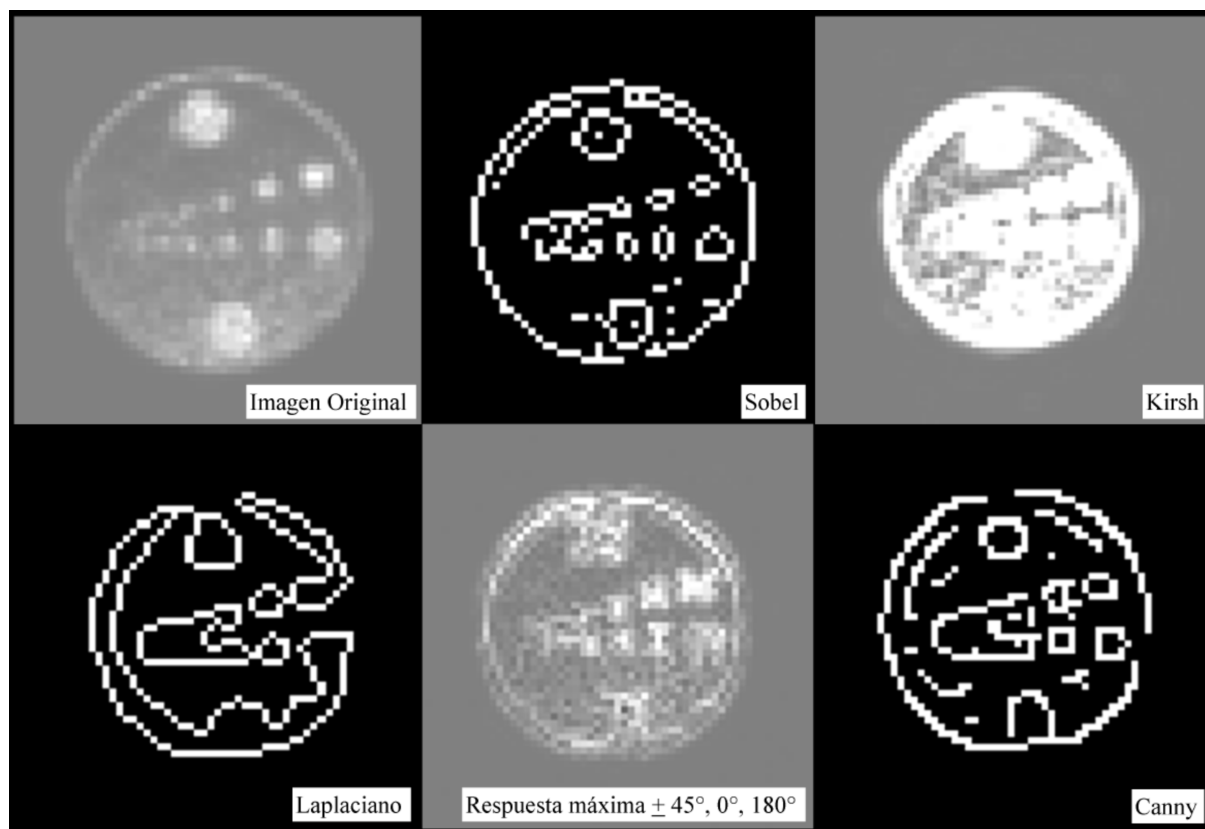


Figura 3.4: Resultado de la segmentación y detección de bordes de la imagen PET de la figura 3.2 mediante las máscaras de Sobel, Kirsh y Laplaciana. Además, filtrado de la imagen por medio del método de Canny y de respuesta máxima a las cuatro máscaras de realce de bordes en direcciones horizontal, vertical y oblicuas a $\pm 45^\circ$.

a pesar de ser muy utilizados, no son usados en este trabajo y por ello no son descriptos en esta sección.

En la figura 3.4 se muestran los resultados de la segmentación y detección de bordes de la imagen PET de la figura 3.2 mediante las máscaras de Sobel, Kirsh y Laplaciana. Se agregan además los resultados de filtrar la imagen original PET por medio del método de Canny y de respuesta máxima a las cuatro máscaras en direcciones horizontal, vertical y $\pm 45^\circ$. Puede observarse que los bordes resultantes de filtrar la imagen original con estas máscaras y procedimientos no son cerrados en todos los casos. Además, la segmentación no resulta en la separación de todos los objetos (discos) que se observan a simple vista en la imagen original.

3.4.4. Métodos de segmentación basados en la morfología matemática

La morfología matemática constituye un marco teórico poderoso para el procesamiento digital no lineal de imágenes. A través de este paradigma se pueden cuantificar rigurosamente muchos aspectos de las estructuras geométricas contenidas en una imagen.

Operaciones básicas de erosión y dilatación

La dilatación de X por B es el conjunto de los puntos x en Z^2 tal que la interacción entre X y B_x es no vacía. El conjunto resultante es:

$$X \oplus B^T = \{x \in Z^2, X \cap B_x \neq \emptyset\} \quad (3.11)$$

La erosión se define de forma similar, como se expresa a continuación:

$$X \ominus B^T = \{x \in Z^2, B_x \in X\} \quad (3.12)$$

La aplicación de la operación de erosión seguida por una dilatación no es conmutativa. Los resultados de aplicar estas operaciones morfológicas en distinto orden, dan lugar a la apertura y cierre morfológicos.

Apertura y cierre

En el caso de imágenes binarias, la apertura y el cierre por un 'elemento de estructura' B se denotan respectivamente, como:

$$(X)_B = X \circ B = (X \ominus B^T) \oplus B, \text{ y}$$

$$(X)^B = X \bullet B = (X \oplus B^T) \ominus B$$

Como se puede observar, en el primer caso, primero se erosiona a X por B . Luego, el conjunto resultante es dilatado por B^T . La apertura tiende a eliminar los picos mientras que el cierre tiende a llenar los valles. Además, la apertura puede desconectar conjuntos y suprimir las componentes conexas más pequeñas, mientras que el cierre produce el efecto contrario, es decir, enlaza o conecta las regiones más pequeñas y rellena sus huecos.

El gradiente morfológico es la diferencia entre la imagen original y su erosión o entre una dilatación y la imagen original o entre una dilatación y una erosión. La frontera de una región R puede obtenerse al erosionar en primer lugar R por un elemento estructural B , y realizando posteriormente la diferencia entre R y la imagen erosionada.

En la figura 3.5 se muestran los resultados de realizar las operaciones básicas de erosión y dilatación sobre la imagen binaria obtenida mediante el umbralamiento por el método de Otsu de la imagen original CT del *slice* central del fantoma NEMA de la figura 3.2, adquirida en FUESMEN en el tomógrafo comercial General Electric Discovery STE®. El elemento estructural utilizado tiene forma de cruz y dimensiones 3×3 . Notar que a pesar de las dimensiones reducidas del elemento estructurante utilizado, se pueden observar las diferencias en los resultados de cada una de las operaciones realizadas sobre la imagen. Se muestra además el resultado del borde calculado a partir de la resta entre las imágenes dilatación y erosión. También puede observarse que en esta situación en particular, el umbralamiento por el método de Otsu dio un excelente resultado en la segmentación de la imagen CT. Esto se debe a que la imagen CT es menos heterogénea que la imagen PET de la figura 3.2 y que el mapa de atenuación correspondiente a la imagen CT tiene dos tonos de gris.

Segmentación de imágenes por el método de Watershed

El método de Watershed permite segmentar una imagen en niveles de gris en diferentes regiones de manera que ésta sea interpretada como una superficie topográfica. Desde el punto de vista de la morfología matemática, se espera que la segmentación resultante se lleve a cabo mediante una sucesión de operaciones morfológicas. Básicamente, en su forma más simple, la idea consiste en considerar umbrales sucesivos de una función que produce secciones transversales horizontales en forma de relieve. En este sentido, la transformación de Watershed da como resultado las líneas divisorias de las diferentes regiones. La ventaja que ofrece el método de Watershed es que se obtienen curvas completamente cerradas, lo que resulta en una partición completa del dominio de la imagen. Se trata de un método de segmentación basado en regiones, el cual no requiere una conexión adicional de los lados. Su desventaja consiste en que puede producir sobre-segmentación cuando los objetos a extraer no son adecuadamente marcados.

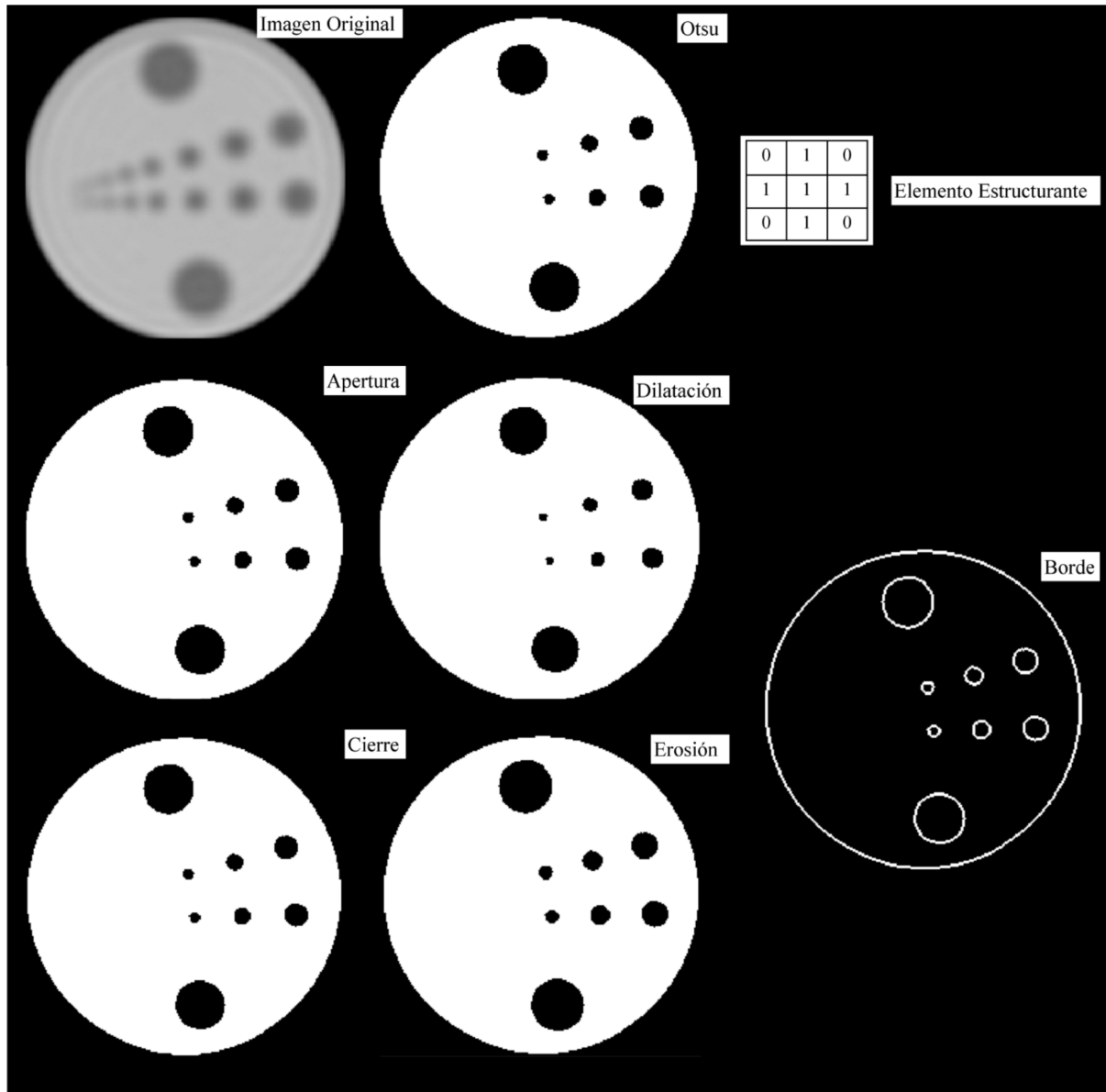


Figura 3.5: Resultado de aplicar las operaciones de morfología matemática de erosión, dilatación, apertura y cierre a una imagen binaria obtenida a partir de la segmentación por el método de Otsu de una imagen CT del slice central del fantoma NEMA en caliente de la figura 3.2, adquirida en FUESMEN por el tomógrafo comercial General Electric Discovery STE®. Pueden observarse además en la figura el elemento estructurante en forma de cruz utilizado, así como el borde de la imagen obtenido a partir de la resta entre las imágenes dilatada y erosionada.

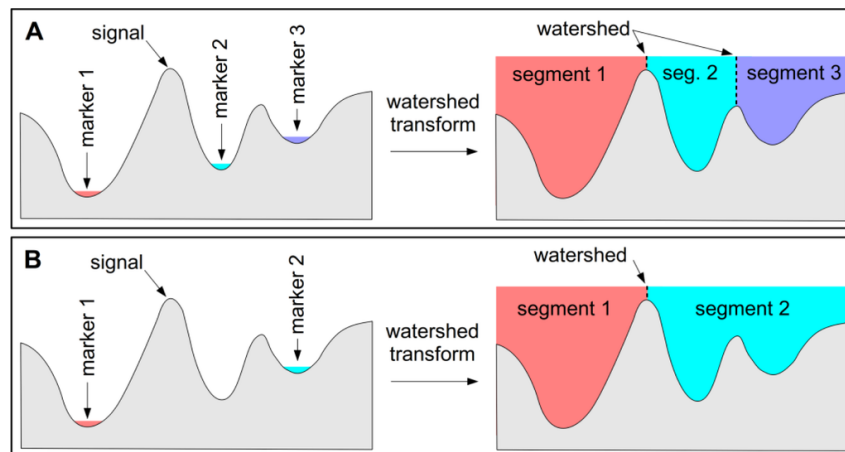


Figura 3.6: Esquemización de la segmentación mediante la transformada de Watershed, extraída del trabajo de Fisher [91]. En (A), los tres marcadores ubicados en los mínimos locales del histograma de la imagen, definen sendas regiones divididas por la intersección de los segmentos correspondientes a los marcadores. En (B), la imagen es segmentada en dos regiones diferentes, debido a que la intersección entre los dos segmentos sucede por encima del pico intermedio entre los mínimos locales correspondientes a los marcadores 2 y 3 de la situación (A).

En la figura 3.6, extraída del trabajo de Fisher [91], se esquematizan dos situaciones de aplicación de la transformada de Watershed. En (A), se sitúan tres marcadores en los tres mínimos locales del histograma de la imagen, segmentando la imagen en tres regiones definidas por la intersección de los segmentos definidos por los marcadores 1-3. En (B), se utilizan solo dos marcadores, definiendo dos regiones, formadas por la intersección de los segmentos definidos por los marcadores 1 y 2. Notar que en la situación (B), la región 2 abarca las regiones 2 y 3 de la situación (A), dado que en (B) la intersección entre los segmentos definidos por los marcadores 1 y 2 supera el pico intermedio entre los dos mínimos locales que se utilizaron para los marcadores 2 y 3 en la situación (A).

En tanto, en la figura 3.7 se muestran los resultados de aplicar de forma no supervisada la transformada de Watershed a las imágenes PET y CT de las figuras 3.2 y 3.5. Puede observarse que la sobre-segmentación es más importante en la imagen PET, debido a la mayor heterogeneidad de la imagen PET con respecto a la imagen CT. En tanto, en la imagen CT, se observa que las regiones segmentadas por la transformada de Watershed de los objetos circulares en "uve" es más acertada que en el caso de los objetos circulares más grandes y aislados. Nuevamente, es probable que esta sobre-segmentación en el caso de los objetos aislados y de mayor radio sea causada por la mayor heterogeneidad respecto de los objetos circulares en "uve", que son de menor radio. Lo mismo sucede con el fondo.

Es posible que a esta altura no se interprete aún la importancia de la segmentación de imágenes para la modelación del tomógrafo PET, así como para los procesos de reconstrucción y cuantificación de imágenes. Se espera sin embargo, que más adelante se pueda ver cuán importante es este proceso, de acuerdo a la forma en la que se ha encarado la simulación de la adquisición, así como la cuantificación de imágenes PET y el cálculo de la dosis impartida en el proceso de adquisición de imágenes PET/CT, que se desarrollan en los Capítulos 4-6 en profundidad.

Por otro lado, al observar las figuras 3.2, 3.5 y 3.7 se puede notar que no basta con aplicar un solo método para la segmentación y clasificación de las imágenes PET y CT. Los motivos son varios, y entre ellos, los más importantes probablemente sean la heterogeneidad de las imágenes, los múltiples valores de tonos de gris y el hecho de que cada uno de los objetos se caracterice por una dispersión de tonos de gris diferente. Sin embargo, cada uno de los métodos brevemente descriptos en esta sección tiene características tales que al ser utilizados de forma conjunta

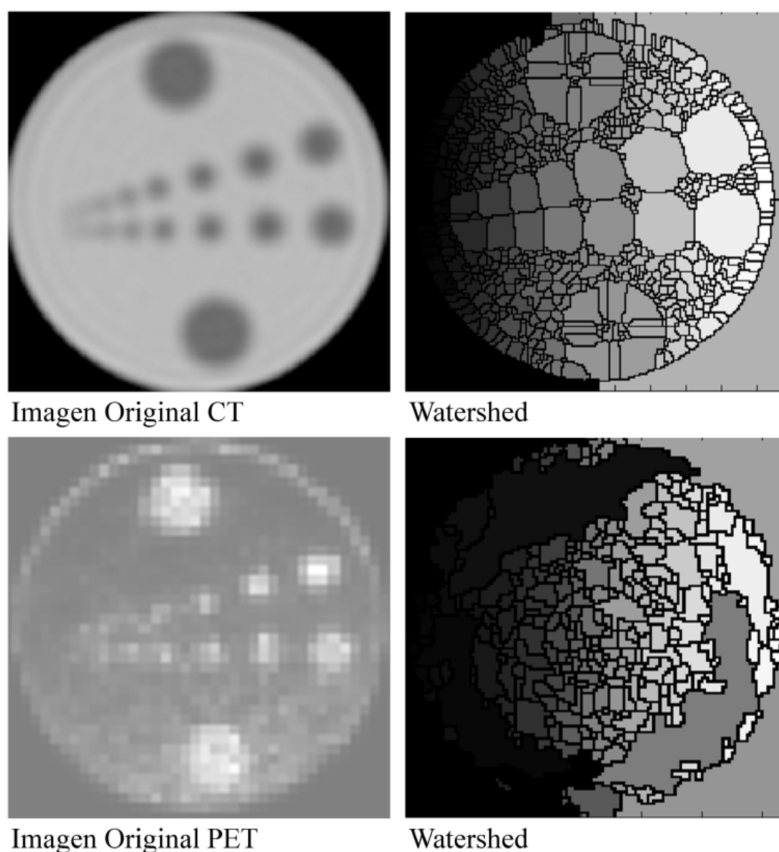


Figura 3.7: Resultados de aplicar de forma no supervisada la transformada de Watershed a imágenes PET y CT de las figuras 3.2 y 3.5.

pueden dar como resultado una mejor clasificación de los objetos de una imagen, sean éstos diferentes tejidos de una imagen CT u objetos calientes en una imagen PET. Es por ello, que se diseñaron algoritmos que combinan las cualidades de estos métodos, para la segmentación de imágenes CT y PET, que junto con la particularidad de las imágenes híbridas PET/CT de ser co-registradas, permiten correlacionar píxel a píxel un tejido (CT) con la distribución de actividad en él (PET).

3.5. Segmentación y clasificación de imágenes PET/CT por tejido

Para la segmentación, se ha propuesto un algoritmo que permite segmentar imágenes CT por tejido, considerando las diferentes situaciones antes nombradas (heterogeneidad, múltiples valores de tonos de gris, etc.), así como las diferentes dimensiones de las imágenes PET y CT, y el hecho de que las imágenes híbridas PET/CT sean corregistradas.

El algoritmo propuesto consiste en un método supervisado, en el que se eligen semillas de acuerdo a los tejidos que se desean clasificar. Luego, se agrupan los píxeles en cada una de las regiones de acuerdo a un valor de umbral u en el valor absoluto de la diferencia entre la intensidad de un píxel $f(x, y)$ y la del píxel semilla $f(x_i, y_i)$, es decir:

$$|f(x, y) - f(x_i, y_i)| < u \Rightarrow (x, y) \in R_i \quad (3.13)$$

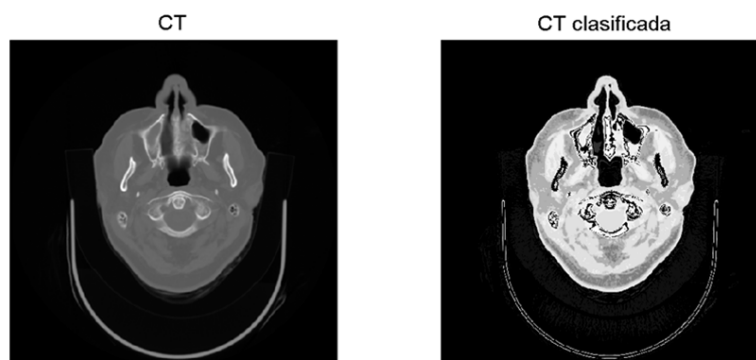


Figura 3.8: Resultados obtenidos al aplicar el algoritmo de segmentación^{[92],[93]} descrito por la ecuación 3.13 para una imagen CT del Sistema Nervioso Central. El umbral utilizado en esta situación fue del 20 %.

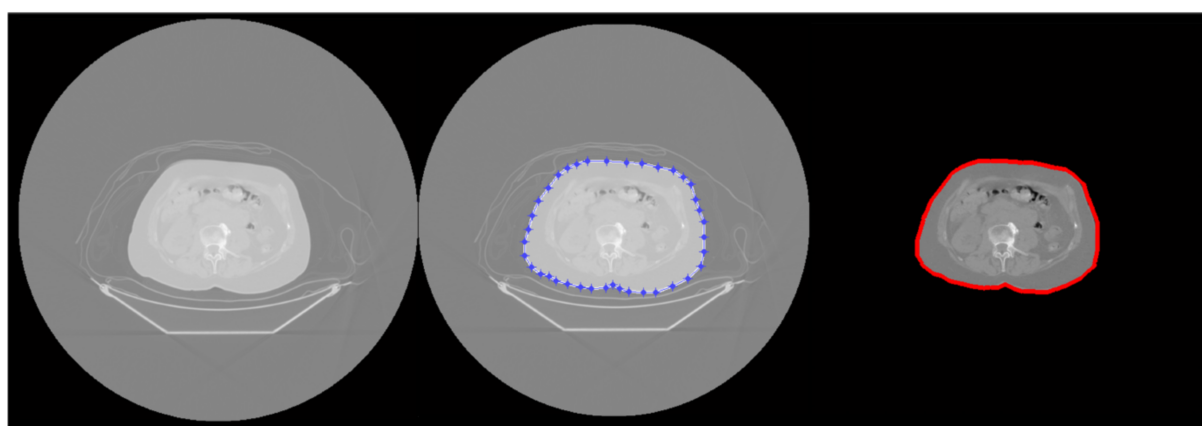


Figura 3.9: Se muestra el proceso utilizado para separar el fondo de una imagen CT de Abdomen. A partir de la definición de una región poligonal (marcada en azul), se segmenta el cuerpo del paciente de la camilla y artefactos exteriores en la imagen CT. A la derecha, se muestra la imagen segmentada en estas dos regiones: fondo (en negro) y cuerpo del paciente (tonos de gris), el borde en rojo indica la estructura poligonal utilizada para la segmentación.

En la figura 3.8⁹ se muestran los resultados obtenidos en la segmentación de una imagen CT correspondiente a un *slice* de Sistema Nervioso Central. En este caso, el valor de umbral utilizado fue del 20 %. La imagen clasificada fue re-escalada a 256 tonos de gris para realzar el contraste entre las diferentes regiones segmentadas.

Uno de los inconvenientes que presenta el algoritmo anterior es que existen píxeles en la imagen que no pertenecen a ninguna región segmentada, dado que exceden el umbral utilizado para la ecuación 3.13. Por otro lado, el valor del umbral será diferente en cada situación.

En las figuras 3.9 y 3.10 se muestra de forma más detallada un algoritmo pulido para la segmentación por tejidos de imágenes híbridas PET/CT. En este algoritmo nuevo, se han tenido en cuenta la camilla y artefactos presentes en la imagen CT. Para ello, se define una región poligonal en la imagen original (que puede observarse en la figura 3.9) para separar el fondo (del que en este contexto forman parte la camilla y otros artefactos) del corte transversal del cuerpo del paciente. Al definir esta región, es posible considerar un fondo monocromático que tiene un tono de gris diferente al del resto de la imagen.

⁹Presentado en forma mural en el Simposio de Estadística Espacial y Modelamiento de Imágenes (Poma *et al*, [92]) y en el Congreso de la AFA (Poma *et al* [93]).

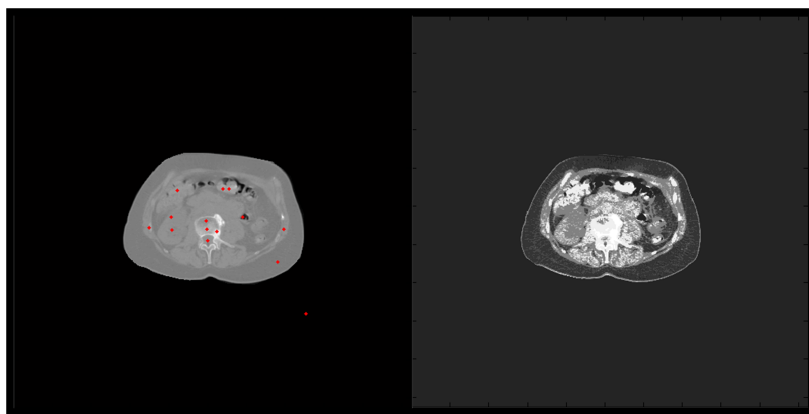


Figura 3.10: Resultados obtenidos al aplicar el nuevo algoritmo de segmentación por tejidos con el método de Watershed en una imagen CT de Abdomen⁶. A la izquierda, se muestran las semillas utilizadas como marcadores en rojo.

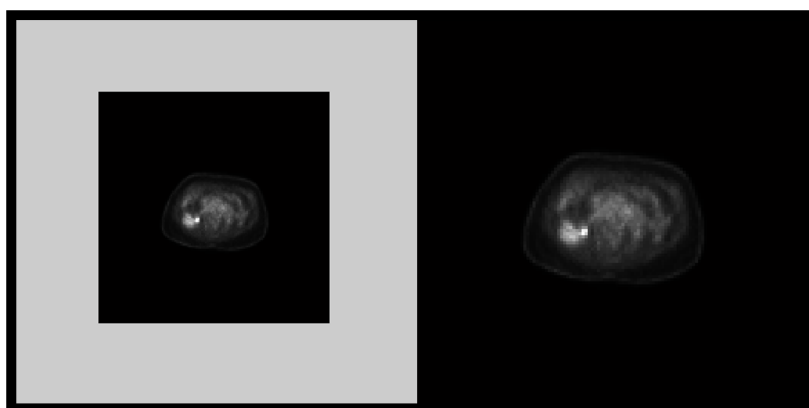


Figura 3.11: A la izquierda, imagen original PET⁶, 128×128 . A la derecha, imagen PET sobre-muestreada de dimensiones 512×512 , al igual que la imagen CT.

Puede observarse en la imagen CT original¹⁰ (a la izquierda de la figura 3.9) que en este corte correspondiente a abdomen no existe tanto contraste entre los diferentes tejidos, en comparación con el corte de Sistema Nervioso Central mostrado en la figura 3.8. El borde rojo en la imagen a la derecha de la figura 3.9, que muestra el contorno del paciente, es determinado a partir de las operaciones de erosión y dilatación de la imagen binaria formada por la región poligonal que representa el cuerpo del paciente y el exterior, que representa el fondo de la imagen CT. Luego, el proceso de segmentación se realiza dentro de esta ROI (*region of interest*, por sus siglas en inglés) solamente.

Una vez definida la ROI se seleccionan las semillas que determinan diferentes tonos de gris (tal como en el algoritmo de la figura 3.8). La diferencia es que en este algoritmo, la intensidad de cada una de estas semillas se utiliza como uno de los marcadores para realizar la segmentación con el método de Watershed. El resultado final, así como las semillas utilizadas, pueden observarse en la figura 3.10. Al utilizar el método de Watershed se solucionan los dos factores mencionados anteriormente. Por un lado, todos los píxeles de la imagen tienen una región asignada (*i.e.*, $f(x, y) \equiv \cup R_i$) y por otro, el umbral es variable y depende de las semillas seleccionadas.

En tanto, en la figura 3.11 se observa el sobre-muestreo realizado sobre la imagen PET original⁶, para que de esta manera, las imágenes PET sobre-muestreada (figura 3.11, derecha) y CT segmentada (figura 3.10, derecha) tengan las mismas dimensiones. Para no alterar la cuantificación de la imagen PET, se ha repetido el valor de intensidad en cada grupo de píxeles

¹⁰Adquirida en FUESMEN mediante el tomógrafo comercial General Electric Discovery STE®.

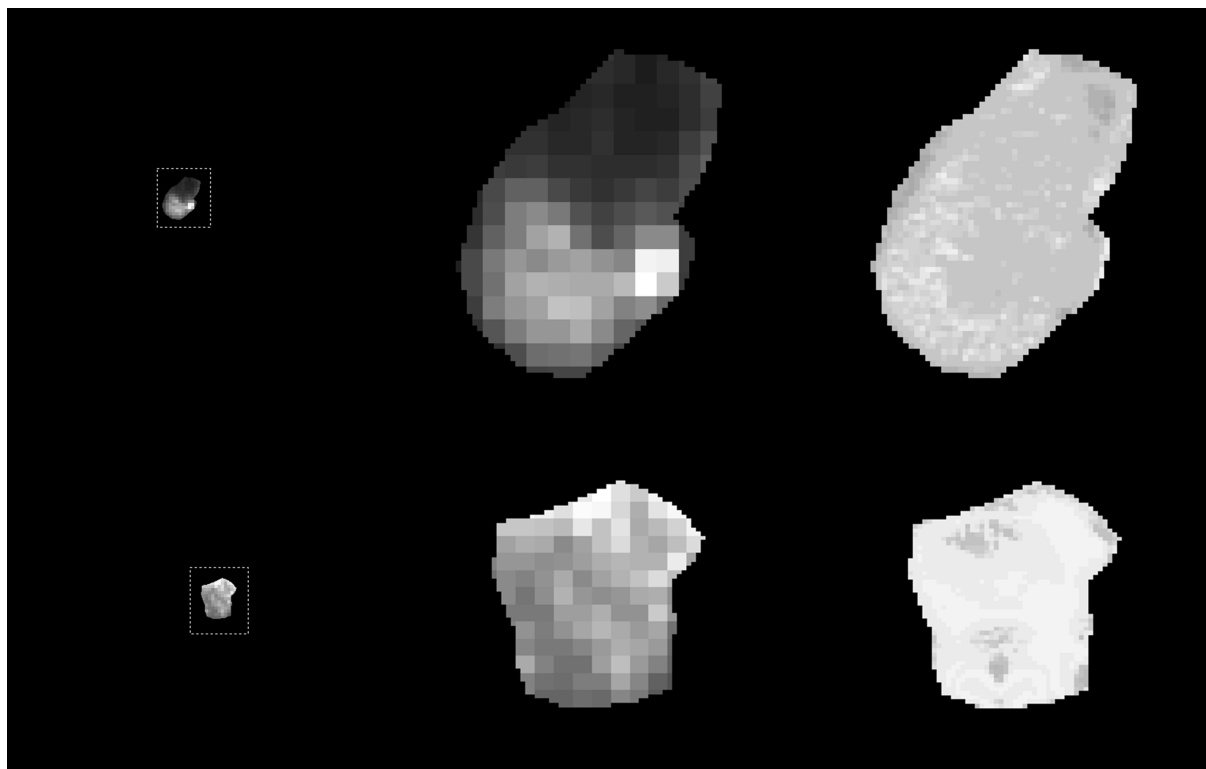


Figura 3.12: Resultados de la distribución de actividad de radiofármaco en una región anatómica determinada a partir de la imagen CT segmentada, que muestran la potencialidad de la segmentación de regiones y co-registración de imágenes híbridas PET/CT.

4×4 . De esta manera, es posible correlacionar los píxeles de las imágenes CT y PET, dado que están co-registradas y tienen las mismas dimensiones.

Por último, y con el fin de mostrar la potencialidad de la co-registración de las imágenes híbridas PET/CT, de la segmentación de la imagen CT por tejidos y del sobre-muestreo de la imagen PET, se ha seleccionado una región de la imagen CT segmentada (de la figura 3.10) correspondiente al riñón izquierdo del paciente mediante un contorno poligonal. Luego, mediante la multiplicación de la imagen binaria correspondiente y la imagen PET sobre-muestreada, puede observarse la distribución de actividad de radiofármaco en esa región en particular (ver figura 3.12). Del mismo modo, al multiplicar la imagen binaria y la imagen CT segmentada, es posible observar si existen cambios de densidad en esa región. Más abajo, en la misma figura, se pueden visualizar los resultados ampliados de esta multiplicación, así como los resultados equivalentes obtenidos al realizar este mismo procedimiento en la vértebra observada en la imagen CT.

3.6. Índice de captación estándar SUV

La cuantificación de la captación absoluta de radiotrazador en tumores puede ser una medida de malignidad de una lesión. El índice de captación estándar (SUV, por sus siglas en inglés) es de utilidad al medir la función metabólica, y se define a partir de la ecuación 3.14:

$$SUV = \frac{\text{Concentración de Actividad de una ROI, [mCi/ml]}}{(\text{Actividad inyectada, [mCi]} / (\text{Peso del paciente, [g]}))} \quad (3.14)$$

El factor de calibración del escáner PET (ver sección 1.7.6 del Capítulo 1) permite la conversión de los datos de la imagen a concentración de actividad captada por un elemento de tejido de las dimensiones de un vóxel de la imagen, y como se mencionó anteriormente ahí radica la impor-

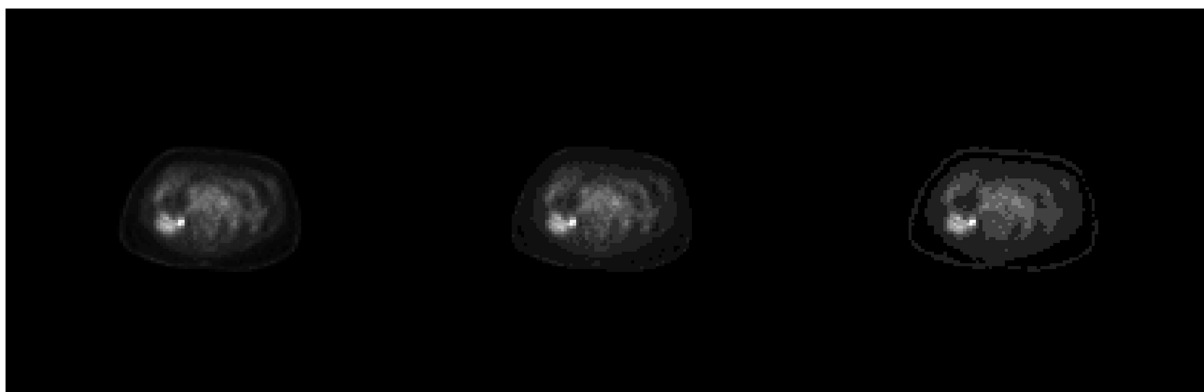


Figura 3.13: Resultados de segmentar por SUV la imagen PET sobre-muestreada de la figura 3.11 en intervalos Δ_{SUV} 0.1, 0.5 y 1.0.

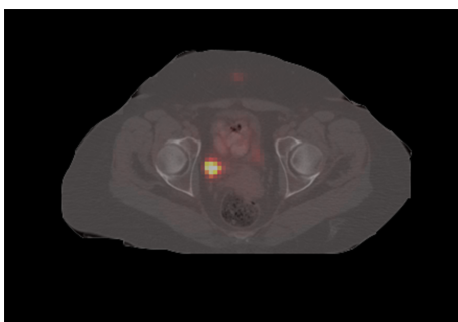


Figura 3.14: Fusión de imágenes PET y CT correspondientes al corte transversal del Abdomen del paciente.

tancia de este factor. Para el adecuado cálculo de SUV (ver *e.g.* [20]), es necesario contar además con la información precisa del momento exacto en el que se mide la actividad de radiofármaco, de la actividad administrada al paciente, de su peso, y del tiempo en el que las imágenes fueron adquiridas en cada posición de la camilla. Es crítico en este sentido, registrar el momento en el cual se obtuvo el valor de SUV, porque varía con el tiempo, debido a la farmacocinética del radiofármaco y al metabolismo propio del paciente. De esta manera se realizan procedimientos cuantitativos ulteriores para la comparación de los valores de SUV en dos momentos diferentes, el tiempo transcurrido entre la administración del radiofármaco y la adquisición de la imagen debe ser replicado de manera precisa entre los estudios diagnósticos a comparar.

Los valores de SUV pueden ser reportados en diferentes formas. La forma más común de reportarlo es de acuerdo a la ecuación 3.14, es decir, normalizado al peso del paciente¹¹. Es habitual mencionar en el reporte diagnóstico el valor de SUV correspondiente al máximo valor de SUV de una ROI (SUV_{max}). Además del valor de SUV máximo, otro valor reportado con menos frecuencia es el SUV medio, calculado como promedio de los valores de SUV de la ROI (ver *e.g.* [20]).

3.7. Segmentación y clasificación de imágenes PET/CT por SUV

La segmentación y clasificación de la imagen CT permite observar la distribución de actividad del radiofármaco en un tejido o lesión determinados, así como las diferentes densidades de los tejidos en una dada región. En esta sección en cambio, se enfoca la segmentación y clasificación de imágenes híbridas PET/CT a partir de la distribución del radiofármaco. Este enfoque permite

¹¹En el Capítulo 5 se verán otras formas de normalizar el índice de captación estándar SUV

visualizar regiones de acuerdo a su actividad metabólica. Es decir, a partir de un umbral dado de SUV, qué regiones tienen actividad mayor o menor a ese umbral, permitiendo por ejemplo determinar regiones de hiper-actividad metabólica. Luego de determinar estas regiones, puede observarse si además hay variación en la densidad de los tejidos, o qué estructuras se encuentran afectadas.

En la figura 3.13 se muestran los resultados de segmentar por SUV la imagen PET sobre-muestreada a 512×512 , de la figura 3.11, entre los valores mínimo y máximo de SUV, en intervalos Δ_{SUV} de 0.1, 0.5 y 1.0. Puede observarse que a medida que aumenta Δ_{SUV} , se pixela la imagen PET segmentada por SUV. En tanto, en la figura 3.14 puede visualizarse el resultado de la fusión de las imágenes CT separada del fondo (con el mismo procedimiento de la figura 3.9) y PET sobre-muestreada (figura 3.11). En la fusión, se observa la distribución de actividad del radiofármaco sobre las estructuras anatómicas correspondientes al corte transversal del Abdomen del paciente.

Capítulo 4

Distribución de radiofármacos PET en el organismo y dosimetría asociada PET/CT

4.1. Introducción

Los radiofármacos, calificados como drogas desde 1960 por la FDA¹, son moléculas marcadas con un radioisótopo para aplicaciones *in vivo*, tanto en diagnóstico como en tratamiento en el área de Medicina Nuclear. Los radiotrazadores están constituidos por dos partes: (1) una estructura molecular que determina el destino del radiofármaco en el organismo de acuerdo a la farmacocinética y farmacodinámica que la caracteriza, y (2) un núclido radiactivo que a partir de su decaimiento y de acuerdo a sus características físicas emite la señal detectable desde afuera del organismo para la visualización de la distribución de esta molécula por el sistema óptico de los tomógrafos de emisión para el diagnóstico de- y/o depositan la dosis prescrita en tratamientos de- patologías (ver *e.g.*, Wasdak y Mitterhauser [94]). En el caso de la tomografía PET, la señal emitida está relacionada con la física del proceso de aniquilación del positrón y los radioisótopos marcadores son emisores β^+ .

Como además los radiofármacos son químicamente indistinguibles de sus contrapartes no-radiactivas, no hay diferencias entre los derivados de las moléculas marcadas y las moléculas no marcadas como sustitutos en todos los procesos bioquímicos subyacentes. Es por este motivo que los radiotrazadores pueden ser utilizados directamente para visualizar los procesos fisiológicos y/o metabólicos *in vivo*. Si por ejemplo, existiera un cambio patológico en el nivel de concentración molecular como resultado del funcionamiento anormal de tejidos u órganos, esta patología puede ser diagnosticada con anterioridad a que exista una manifestación morfológica. Como puede observarse, el campo de la tomografía PET/CT es complejo, y por este motivo, hay tres disciplinas que hacen posible la tomografía PET/CT: la Ciencia Radiofarmacéutica, el Diagnóstico por Imágenes y la Física Médica, (ver *e.g.*, Wasdak y Mitterhauser [94]).

Si bien los radiofármacos se utilizan tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de patologías, en la Medicina Nuclear prácticamente el 95 % de los radiofármacos son utilizados con propósitos diagnósticos y sólo el 5 % restante se utiliza para tratamiento (ver *e.g.* Saha [95]). Habitualmente, los radiofármacos tienen un efecto farmacológico mínimo, debido a que las concentraciones que se administran al paciente son muy pequeñas. A pesar de esto, pueden causar daños por radiación, y debido a ello deben hacerse consideraciones dosimétricas a la hora de evaluar la factibilidad de su aplicación clínica,² así como para la determinación del blindaje necesario en las instalaciones. Además, al ser administrados clínicamente, deben ser estériles y

¹Food & drug administration, por sus siglas en inglés.

²La dosis de radiación debida al radiofármaco está íntimamente ligada al tiempo de residencia, así como a la distribución del radiofármaco en el organismo.

cumplir con todas las medidas de control requeridas para drogas convencionales (ver *e.g.*, Saha [95]).

Al diseñar un radiofármaco, se elige en primer lugar un fármaco de acuerdo a su localización preferencial en un órgano o tejido dado o por su participación en una función fisiológica determinada en ese órgano. El radiofármaco debería ser además de fácil producción, de costos no muy elevados y fácilmente adquirible en una instalación de Medicina Nuclear. El tiempo de vida media efectivo de un radiofármaco, debería ser suficientemente alto como para que se realice la adquisición de imágenes de la distribución de actividad de dicho radiofármaco en el organismo y suficientemente bajo como para que el paciente pueda retirarse de la instalación luego del estudio habiendo eliminado el radiofármaco, minimizando de esta forma los daños por radiación lo más posible (ver *e.g.*, Saha [95]). Por ello, es importante contar con un método de estimación de dosis absorbida por el paciente que tenga tanto unidades apropiadas como un procedimiento de cálculo/medición confiable en cualquier exámen que involucre radiación ionizante (ver Quinn *et al* [5]). En este sentido, se describen al final del capítulo los diferentes métodos de cálculo de la dosis impartida en la adquisición de imágenes PET/CT y se propone una manera diferente de estimar la dosimetría a partir de las imágenes adquiridas en tomógrafos híbridos.

4.2. Tiempo de vida media efectivo

El radionúclido que marca el radiofármaco decae en un tiempo de vida media, denotado por T_P , característico del radioisótopo, e independiente de la cinética del fármaco. En tanto, los radiofármacos administrados son excretados a través de los sistemas urinario y digestivo, transpiración u otros mecanismos. Este proceso de excreción sigue una ley exponencial, similar a la del decaimiento radiactivo. Cada radiofármaco posee entonces un tiempo de vida media bioquímico característico, denotado por T_B . De aquí que, en todo proceso biológico, el decaimiento de un radiofármaco está relacionado tanto al decaimiento del radionúclido como a la eliminación biológica del mismo. La tasa de decaimiento efectiva o neta, λ_E está relacionada a las constantes de decaimiento radiactiva λ_P y biológica λ_B (ver *e.g.*, Saha [95]). Matemáticamente,

$$\lambda_E = \lambda_P + \lambda_B \quad (4.1)$$

Como $\lambda = \ln(2)/T_{1/2}$,

$$\frac{1}{T_E} = \frac{1}{T_P} + \frac{1}{T_B} \quad (4.2)$$

o,

$$T_E = \frac{T_P T_B}{T_P + T_B} \quad (4.3)$$

En este sentido, los radiofármacos deberían tener un tiempo medio efectivo bajo³, que no debería ser mayor que el tiempo necesario para completar el estudio. El tiempo de espera para el comienzo de la adquisición de imágenes varía de acuerdo a la farmacocinética del radiotrazador. Sin embargo, la duración del proceso de adquisición de imágenes depende primordialmente de la actividad administrada, de la fracción de ésta acumulada en el órgano blanco y de la ventana de tiempo correspondiente a la 'colimación electrónica' del tomógrafo. Además, para reducir lo más posible los artefactos relacionados a detalles estructurales de la imagen del órgano blanco, el cociente de actividad entre los órganos blanco y no-blanco debería ser lo más alto posible (ver *e.g.*, Saha [95]).

En la figura 4.1, extraída del texto de Klingensmith [96], puede observarse la curva de actividad de radiofármaco en función del tiempo. A la izquierda, la distribución teórica ajustada por

³Hay otros tiempos efectivos que deben ser considerados a la hora de la dosimetría interna, como por ejemplo el tiempo efectivo de *uptake* y el de residencia. Estos serán tratados más adelante en este capítulo.

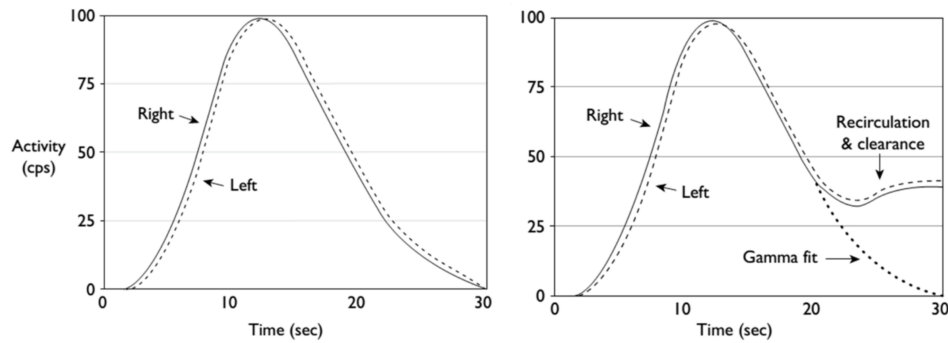


Figura 4.1: Actividad del radiofármaco en función del tiempo, extraída del texto de Klingensmith [96]. A la izquierda, se presenta la curva teórica de actividad (en cuentas por segundo, cps) vs. tiempo. En esta situación, la curva de actividad (ajustada por una función Gamma) decae a cero debido a la ausencia de clearance y re-circulación del trazador. A la derecha, puede observarse cómo varía la curva de actividad ante la presencia del clearance y de la re-circulación del radiofármaco.

una función Gamma no tiene en cuenta el *clearance*⁴ ni la re-circulación⁵ del radiotrazador. En esta situación, el radiofármaco es absorbido por las células hasta un valor máximo, representado por el pico en la actividad. Luego, la actividad de radiofármaco decae hasta cero. En tanto, en la figura de la derecha, la curva de actividad no decae a cero, debido al *clearance* y re-circulación del radiofármaco. Puede observarse que en esta situación la actividad del radiofármaco no vuelve a alcanzar el pico del gráfico de la izquierda, sino que a medida que avanza el tiempo, este pico de actividad va disminuyendo debido a la excreción del radiotrazador.

4.3. Radiofármacos de uso en PET

La selección del radionúclido PET que actúe como marcador de un radiofármaco, debe estar basada en las siguientes consideraciones (ver *e.g.*, Wasdak y Mitterhouser [94]):

- disponibilidad del radionúclido,
- características físicas del radionúclido emisor β^+ (espectro de emisión y rango del positrón, tiempo de vida media, etc.),
- aspectos radioquímicos (en cuanto a la probabilidad de ligarse al fármaco), y
- aspectos radiofarmacológicos (toxicidad, farmacocinética, etc.).

De los elementos más utilizados en tomografía PET (ver secciones 1.2.4 y 1.4 del Capítulo 1), el Carbono, el Nitrógeno y el Oxígeno son elementos clave para los sistemas biológicos. En tanto, el Flúor, no es un elemento habitual en los sistemas biológicos, pero puede reemplazar en general un átomo de Hidrógeno o bien un grupo hidroxilo en moléculas biológicas.

Existen tres métodos que son utilizados (principalmente) para la producción de radioisótopos en Medicina Nuclear. Los radioisótopos pueden ser producidos al separar los subproductos

⁴El *clearance* o aclaramiento de una molécula define la capacidad de depurar esta molécula por un órgano. Este término se utiliza sobre todo para la creatinina, una sustancia producida por los músculos y eliminada por los riñones a través de la orina. Su cálculo se realiza a partir de la creatinina contenida en el plasma.

⁵La re-circulación se refiere al movimiento continuo de la sangre a través del corazón y de los vasos sanguíneos, mantenido principalmente por la acción de corazón, y por el cual los nutrientes, el oxígeno, y las secreciones internas se llevan hacia los tejidos del organismo y los desechos se llevan desde los tejidos hacia el flujo sanguíneo.

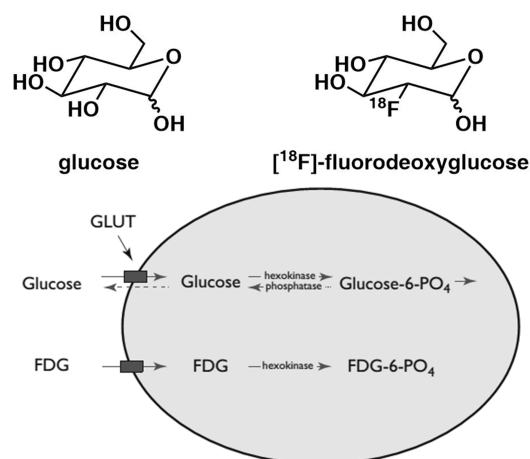


Figura 4.2: Arriba, se muestran las moléculas de glucosa y $[^{18}\text{F}]$ fluorodesoxyglucosa (FDG), extraída de <https://petchemist.wordpress.com/>. Abajo, se representa el metabolismo a nivel celular de las moléculas de glucosa y FDG (extraída del texto de Klingensmith [96]).

durante la fisión nuclear, a partir de la irradiación con neutrones en un reactor; o bien al bombardear un blanco con partículas cargadas en un acelerador. Los radioisótopos livianos de uso habitual en PET (C-11, N-13, O-15 y F-18) son producidos a partir de este último método. Típicamente, se producen en un ciclotrón instalado en el mismo centro donde se adquieren las imágenes, aunque pueden ser producidos en otra instalación, dependiendo del tiempo de vida media del radioisótopo y la distancia entre los centros de producción y adquisición de imágenes, o bien en aceleradores de partículas de otro tipo (ver *e.g.*, Jadvar y Parker [15]).

La clasificación de los radiofármacos PET puede realizarse de diferentes formas (ver Wasdak y Mitterhauser [94]), de acuerdo a:

- radionúclido trazador (C-11, F-18, Ga-68, etc.),
- campo de aplicación (oncología, cardiología, etc.),
- mecanismo de captación,
- estadio de desarrollo, u
- órgano blanco.

Entre las áreas en las que los radiotrazadores PET han encontrado más aplicaciones a lo largo de los años, se destacan la oncología, la cardiología y la neurología, y entre ellas, sin dudas, la oncología es el área de más demanda. En tanto, de los radiotrazadores PET, el más utilizado es, por amplio margen, la $[^{18}\text{F}]$ fluorodesoxiglucosa o, de forma abreviada, FDG (ver figura 4.2⁶). Esto se debe principalmente a su versatilidad para diagnosticar patologías, dado que muchas de ellas están emparentadas con alteraciones en el metabolismo de la glucosa (ver *e.g.* Wasdak y Mitterhauser [94]).

En general, las células malignas tienden a utilizar preferentemente glucosa respecto de ácidos grasos. Este principio, fue descubierto por Otto a principios del siglo XX. Si además las células malignas son hipóxicas, utilizarán un metabolismo anaeróbico, lo que requiere una cantidad superior de glucosa que el metabolismo aeróbico. Podría parecer entonces que el mejor radiofármaco para reflejar la tasa metabólica de glucosa sería “glucosa radiactiva”. Sin embargo, existen problemas asociados a esta elección, dado que la mayor parte de la glucosa que es absorbida por las células se metaboliza rápidamente en agua y dióxido de carbono, los cuales vuelven

⁶Extraída del texto de Klingensmith [96] y de <https://petchemist.wordpress.com/>

a corto plazo a la circulación general. Sokoloff *et al* [97] utilizaron 2-desoxi-D-glucosa en lugar de glucosa para registrar el metabolismo de la glucosa y descubrieron que el grupo hidroxilo que faltaba en la posición 2 tenía poco efecto relativo sobre la captación o la fosforilación, pero inhibía la transformación de desoxi-glucosa-6-fosfato en desoxi-fructosa-6-fosfato, impidiendo así las etapas subsiguientes del metabolismo de la glucosa (ver figura 4.2⁴). Luego, Ido *et al* [98] encontraron que el mismo mecanismo funcionaba cuando el hidroxilo en la posición 2 se reemplazaba por flúor, para formar 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa, apareciendo de esta manera la FDG (ver *e.g.*, Jadvar y Parker [15]).

Muchas patologías cancerígenas están asociadas con una alta tasa metabólica y es habitual referirse a la imagen PET-FDG como imagen metabólica con la implicación de que los tumores son detectados debido a su mayor tasa metabólica, respecto de los tejidos circundantes (efecto Warburg, ver *e.g.* Kalyanaraman 2017 [99] y Vander Heiden *et al* 2009 [13]). Sin embargo, además de este mecanismo, la adquisición de imágenes PET-FDG aprovecha la reducción de la captación de fondo de glucosa de pacientes en ayuno y la captación anaeróbica de tumores hipóxicos. De forma más precisa, se debe decir que la imagen FDG refleja la tasa metabólica de glucosa (ver *e.g.*, Jadvar y Parker [15]).

Las aplicaciones de la tomografía PET con FDG incluyen la estadificación de diversas patologías, el monitoreo de tratamientos tales como quimio- y radio-terapia, el diagnóstico y seguimiento de enfermedades neurológicas, entre otras. Por otro lado, el inconveniente principal de la FDG es la no especificidad de captación. En muchas situaciones, la inflamación u otros procesos benignos son indistinguibles de las patologías cancerígenas. Esto se debe principalmente a que tejidos con captación fisiológica de glucosa (como por ejemplo, cerebro y músculos) no permiten a menudo una adecuada delimitación de captación normal/anormal de FDG (ver *e.g.* Wasdak y Mitterhauser [94]). Este aspecto será tratado más adelante en el presente Capítulo.

4.4. Distribución normal de radiofármacos de uso en PET

El estudio de la biodistribución de un radiofármaco es esencial para establecer su eficacia y utilidad. Esto incluye la distribución del radiofármaco en los diferentes tejidos, el *clearance* del plasma y la excreción intestinal y urinaria luego de su administración.

La excreción del radiofármaco es importante en su evaluación clínica. Cuanto más rápido se excrete el radiofármaco por vía intestinal y urinaria, menor será la dosis depositada debido a la interacción del isótopo marcador y de la radiación emitida por éste con los tejidos. Estos valores pueden ser determinados al medir la actividad de muestras de orina y heces tomadas en intervalos de tiempo definidos luego de la administración del radiofármaco.

En los estudios de biodistribución, el radiofármaco es inyectado a animales, tales como roedores. Estos animales son sacrificados en diferentes intervalos de tiempo y se remueven ciertos órganos. Luego se mide la actividad de cada órgano y se compara. Los datos de la biodistribución del radiofármaco explicitan la especificidad del mismo para patologías de interés, así como su distribución normal (ver *e.g.* Saha [95]).

4.4.1. Distribución normal de FDG

Tanto la glucosa como la FDG son filtradas por el glomérulo, siendo la glucosa re-absorbida luego por las nefronas. Cuando la concentración sérica de glucosa es muy alta, el filtrado en el glomérulo puede exceder la habilidad de las nefronas de re-absorberla y ésta es vertida en la orina. La excreción de FDG representa por lo tanto un problema para la adquisición de imágenes PET del sistema urinario o estructuras cercanas. Además, la FDG es removida de la sangre por otros procesos: es captada por diferentes tejidos y es liberada nuevamente al plasma, especialmente por el hígado. A continuación, se describe brevemente la captación de FDG por tejidos específicos que podrían bien enmascarar lesiones y generar por lo tanto falsos negativos,

o bien generar falsos positivos debido a que son ávidos a la glucosa normalmente, basándose en el texto de Jadvar y Parker [15].

Mientras exista actividad apreciable de FDG en sangre, la captación de FDG por los tejidos es continua. Una vez dentro de la célula, la FDG es rápidamente convertida en FDG-6-fosfato (ver figura 4.2). Luego, la FDG-6-fosfato es atrapada en la célula. Después de un tiempo considerable (45 min - 1 h), la variación en la actividad del tejido es prácticamente despreciable y en consecuencia, el lavado de la FDG no es tenido en cuenta a la hora de determinar el tiempo de adquisición de imágenes en la tomografía FDG-PET. Sin embargo, es importante la actividad de FDG en el sistema urinario, dado que en el momento de la adquisición de imágenes PET es elevada. Como la FDG se concentra en la orina, continúa extrayéndose una gran cantidad de FDG hasta que decae la concentración de FDG en sangre a niveles muy bajos. Incluso cuando la FDG ha sido totalmente extraída de sangre, demora en ser eliminada del sistema urinario. Es por esta razón que para poder observar sin obstrucciones el sistema urinario o las estructuras cercanas, se utiliza para la cuantificación de imágenes PET el SUV de adquisiciones tardías.

En muchos tejidos la actividad fosfatasa es baja, aunque existen algunas excepciones. El hígado se caracteriza por tener una elevada captación de FDG, incluso en ayuno. El hígado además, cumple la función de suministrar glucosa a la circulación durante el período de ayuno. Por esta razón, la actividad fosfatasa es importante en la fisiología del hígado y en el momento habitual del inicio de la adquisición de imágenes PET (alrededor de 1 h después de su administración) existe una captación moderada de FDG en hígado. La captación del hígado puede enmascarar lesiones hepáticas de baja a moderada captación de FDG. Sin embargo, la actividad de fondo normal de FDG decae con el tiempo, de modo que este tipo de lesiones podrían ser realizadas en la adquisición de imágenes PET tardías (hiper-activas respecto del fondo hepático).

Las células tumorales tienen una tendencia al escaso lavado de FDG. En tanto, el tejido inflamatorio, se caracteriza por una elevada captación de FDG, constituyendo una fuente sustancial de falsos-positivos PET en oncología, dado que la tendencia al lavado de FDG apreciable en comparación con el de células malignas. Por lo tanto, la adquisición de imágenes PET tardías ($\approx 3h$ después de la administración de FDG) podría ayudar a distinguir tejido inflamatorio de lesiones malignas.

De cabeza a pies, la captación normal de FDG es la siguiente, de acuerdo al texto de Israel y Delbeke [100]:

- *Cerebro.* La corteza cerebral utiliza normalmente glucosa como sustrato y por lo tanto, la actividad fisiológica de FDG es alta.
- *Cabeza y Cuello.* Se observa captación normal de FDG en glándulas salivales, incluidas las glándulas sublinguales y submandibulares, los músculos geniogloso y cricoaritenoides, el tejido linfático del anillo de Waldeyer y cuerdas vocales.
- *Tiroides.* La tiroides normal exhibe captación mínima de FDG.
- *Tórax.* La actividad de FDG en el mediastino superior-anterior, especialmente en niños menores de 10 años, representa captación fisiológica del timo.
- *Corazón.* La captación de miocardio varía en cada persona, de acuerdo a los niveles de glucosa y ácidos grasos libres, y a la presencia o no de condiciones tales como diabetes o a la actividad física anterior a la administración de FDG.
- *Abdomen.* La biodistribución normal de FDG en abdomen incluye actividad fisiológica en el tracto gastrointestinal, caracterizado por patrones de intensidad y localización variable. Se atribuye este patrón a la captación de FDG por músculo liso (mayoritariamente en el intestino), a la excreción del radiofármaco, así como a la concentración intraluminal. La acumulación moderada de FDG en el estómago (que involucra toda la pared gástrica) es

más difícil de determinar en un estómago contraído, pero relativamente fácil de identificar luego de la administración de contraste por vía oral o de agua. Puede observarse además, actividad de baja intensidad focal o de patrón difuso en el intestino delgado y en el colon, potencialmente más prominente en este último, relacionada a la abundancia de tejido linfático en la pared intestinal.

- *Sistema urinario.* La acumulación de FDG en el sistema colector renal, especialmente al estar dilatado, puede enmascarar lesiones malignas en sitios adyacentes o bien imitar lesiones sospechosas. Además, la actividad fisiológica en la pelvis renal o en la uretra podría ser confundida con un nodo de hiper-captación en imágenes de corte axial debido a su patrón focal (ver figura 3.14). Estas situaciones pueden ser clarificadas en la continuidad de la captación al visualizar la secuencia de imágenes transversales en modo cine y/o en la evaluación de cortes coronales.
- *Grasa parda.* La captación fisiológica de grasa parda ocurre predominantemente en niños y mujeres. A menudo, se encuentra en la región de cabeza y cuello, y con menos frecuencia en las regiones torácica infra-diafragmática, en el espacio para-renal y para-cólico.

4.4.2. Especificidad de radiofármacos PET

En cuanto a la captación de FDG, podría existir una incorrecta clasificación de lesiones, ya sea debido al enmascaramiento de lesiones malignas por acumulación de FDG en tejidos que utilizan la glucosa (o derivados) como sustrato en su funcionamiento normal, o bien por la elevada captación de FDG de algunas lesiones benignas. En este sentido, se caracterizan a continuación las situaciones antes nombradas, basándose en el texto de Jadvar y Parker [15].

- *Captación localizada en músculo.* Durante el ejercicio muscular o luego de él, se utiliza la glucosa como sustrato de energía. El músculo en reposo utiliza en cambio ácidos grasos libres predominantemente. Es por ello que una de las instrucciones que se dan al paciente previo al estudio PET es evitar el ejercicio físico extenuante al menos en los días anteriores y en el día correspondiente a la adquisición de imágenes PET.
- *Grasa parda.* La grasa parda se encuentra muy irrigada de vasos sanguíneos y terminales nerviosas del sistema simpático. Por ello, los pacientes que se encuentran nerviosos o con frío, pueden mostrar captación focal de FDG en el cuello y a lo largo de la columna vertebral debido a la acumulación regional de grasa parda. Además, puede observarse ocasionalmente captación elevada de FDG por grasa parda en el abdomen.
- *Médula ósea.* La captación puede ser elevada en pacientes tratados con factores estimulantes o por efecto rebote del tratamiento de quimioterapia.
- *Areola.* La captación de la areola es variable pero puede observarse captación elevada.
- *Timo.* Puede haber captación elevada en niños o en adultos jóvenes. Además, puede observarse un incremento en el tamaño y en la captación de FDG en el timo luego de la quimioterapia. Este hallazgo benigno se denomina rebote tímico.
- *Inflamación.* Las células inflamatorias, particularmente los macrófagos, utilizan glucosa como sustrato. Este hecho es la base de focos con hiper-captación de FDG en lesiones benignas con tejido inflamatorio, que "infectan" la imagen PET. Además, las condiciones inflamatorias/infecciosas pueden llevar a un falso-positivo PET en oncología (como se expresó antes). Los nodos linfáticos reactivos, en particular los que drenan las extremidades, muestran con frecuencia un incremento medio a intenso en la captación de FDG.

Se ha mostrado ampliamente la correlación existente entre la avidéz en la captación de FDG de lesiones tumorales y el grado de malignidad de muchos cánceres. Además del diagnóstico de malignidad, la tomografía FDG-PET provee la posibilidad de estadificar el cáncer. Sin embargo, algunos tumores con alto poder metastásico pueden mostrar captación relativamente baja de FDG. Por ejemplo, es frecuente que no se diagnostiquen metástasis óseas de cáncer de próstata⁷ por no ser visualizadas a partir de la adquisición de imágenes FDG-PET. Además, a pesar de que la baja actividad de fondo en la mayoría de los tejidos normales en condiciones de reposo provee de un contraste relativamente alto con el cual identificar lesiones malignas, la captación fisiológica de FDG en tejidos normales puede enmascarar cáncer, tal como se describió en párrafos anteriores. Un ejemplo que pone ésto en evidencia es la captación elevada de FDG en la corteza cerebral, donde la utilización elevada de glucosa en el metabolismo normal puede enmascarar la presencia de tumores. De manera similar, la especificidad de imágenes FDG-PET es imperfecta en algunas condiciones benignas, particularmente de origen inflamatorio y en lesiones granulomatosas, que se caracterizan por una elevada captación de FDG. Todo esto puede llevar a falsos-positivos y falsos-negativos en oncología, siendo falsos-positivos motivo de la aplicación de una innecesaria- terapia agresiva o intervención quirúrgica, y provocando los falsos-negativos la falta de una terapia adecuada. Las limitaciones reales de FDG como agente en la adquisición de imágenes PET relacionadas al cáncer han sugerido la necesidad de contar con radiotrazadores adicionales con el objetivo de reemplazar o complementar a la FDG (ver *e.g.*, Hicks [101]).

Existe un número de características biológicas de las células malignas que presentan potencial como blancos para la adquisición de imágenes fisiológicas. Una de las más importantes es el incremento en la tasa de proliferación celular. La búsqueda de marcadores de proliferación celular ha sido muy activa y se ha concentrado especialmente en análogos de la timidina. La [C-11]timidina ha mostrado gran potencial, pero los compuestos marcados con C-11 no resultan prácticos para la aplicación clínica de rutina, dado que la producción de C-11 permitiría solamente la adquisición de imágenes PET de un puñado de pacientes por día. En consecuencia, se ha focalizado la investigación en la búsqueda de análogos fluorinados, siendo la [F-18]fluoro-timidina (FLT) el radiotrazador más prometedor en este campo (ver Hicks [101]).

El aumento en la síntesis de proteínas es otra característica biológica importante de los tejidos malignos. Los análogos de aminoácidos marcados con C-11 han mostrado un realce en la captación de radiotrazador de células malignas respecto de la de células normales. La [C-11]metionina ha sido evaluada extensamente y ha mostrado ser superior en especificidad a la FDG en algunas situaciones clínicas. Entre los análogos fluorinados de aminoácidos, la [F-18]fluoro-tirosina es una candidata prometedora (ver Hicks [101]).

Muchos de los tumores conocidos con captación variable o baja de FDG son adenocarcinomas⁸ de estadio bajo. Una característica de estos tumores es un alto contenido de colina. Con la premisa de que el alto contenido de colina (involucrada en el metabolismo de esteroides) está relacionado con un incremento en el transporte de colina en células tumorales, se han evaluado análogos de colina como radiotrazadores PET (ver Hicks [101]). La colina es un precursor de la biosíntesis de fosfolípidos, mayoritariamente de lecitina, que es un componente principal de la membrana celular. Las células malignas, caracterizadas por una alta tasa de proliferación, necesitan de grandes cantidades de fosfolípidos y muestran, por lo tanto, una captación elevada de colina. Los procesos infecciosos inflamatorios y benignos también se caracterizan por una elevada acumulación de colina. En este sentido, los radiotrazadores colinérgicos son agentes de marcación de síntesis de lípidos. La adquisición de imágenes PET con [C-11]colina está dirigida

⁷Debido a su origen glandular. Ver más adelante.

⁸Un adenocarcinoma (ADC) es un carcinoma que tiene su origen en células que constituyen el revestimiento interno de las glándulas de secreción externa (*e.g.* pulmón, próstata, colon, mama). Estas células son las encargadas de sintetizar y de verter los productos que generan en la luz glandular.

Tabla 4.1: Radiofármacos específicos de uso en oncología. Los datos fueron extraídos de los trabajos de Giovacchini *et al* [102], Lam *et al* [103], O'Sullivan *et al* [104] y Jadvar y Parker [15].

Característica	Radiotrazador	Abreviatura
Metabolismo de glucosa	[F-18]fluoro-desoxi-glucosa	FDG
Proliferación celular	[C-11]timidina [F-18]fluoro-timidina	FLT
Perfusión cardíaca	[N-13]NH ₄ (amonio)	
Metabolismo oxidativo	[C-11]acetato	
Metabolismo de ácidos grasos libres	[C-11]ácido-palmítico	
Síntesis de proteínas	[C-11]metionina [F-18]fluoro-etil-tirosina	FET
Flujo sanguíneo	[O-15]H ₂ O (agua)	
Hipoxia	[F-18]fluoro-misonidazol	FMISO
Actividad osteogénica	[F-18]NaF (fluoruro de sodio)	
Síntesis de lípidos en la membrana celular	[C-11]colina [F-18]fluoro-colina	FCH

principalmente a la detección de lesiones malignas del tracto urinario, cáncer de próstata y testicular. Habría además un beneficio en la utilización de los radiotrazadores [C-11]colina y [F-18]fluoro-colina en la adquisición de imágenes PET de tumores malignos de cerebro y próstata. Debido al corto tiempo de vida media del C-11 y a la rápida oxidación *in vivo* de la [C-11]colina, se ha favorecido la utilización de [F-18]fluoro-colina en detrimento del uso de [C-11]colina en la adquisición de imágenes PET y PET/CT de estas patologías (ver Israel y Delbeke [100]).

Por otro lado, los procesos de crecimiento tumoral y metástasis requieren del desarrollo de vascularización tumoral. La vascularización inadecuada de los tumores conlleva a los procesos de hipoxia y necrosis, pudiendo incrementar la resistencia tumoral a la radio- y quimio-terapia y aumentar el potencial de malignidad. Se han desarrollado en este sentido varios trazadores PET para la adquisición de imágenes *in vivo*. La mayoría de la experiencia clínica asociada ha sido con FMISO: [F-18]fluoro-misonidazol (ver Hicks [101]).

En la tabla 4.1 se resumen algunos de los radiofármacos específicos de uso en la adquisición de imágenes PET. Se muestran además las características-blanco asociadas al diagnóstico oncológico y las abreviaturas comunes de los compuestos fluorinados. Los datos mostrados en la tabla, fueron extraídos de los trabajos de Jadvar y Parker [15], Giovacchini *et al* [102], Lam *et al* [103] y O'Sullivan *et al* [104].

4.4.3. Distribución normal de C-11 Colina

Como se mencionó antes, la colina es un precursor de la fosfatidil-colina, que es un importante constituyente lipídico de la membrana celular. Durante la proliferación celular (incrementada de forma notoria en las células malignas), se activan la síntesis lipídica y la síntesis de proteínas. Por lo tanto, la colina es consumida en grandes cantidades por las células tumorales. La captación de [C-11]colina es significativamente más elevada en tumores malignos que en tumores benignos y ha sido introducida como un radiotrazador oncológico para la adquisición de imágenes PET en la evaluación de una variedad de tumores malignos: cerebrales, de pulmón, esófago, colon, vejiga y próstata, entre otros. Además, la [C-11]colina se caracteriza por un *clearance* sanguíneo muy rápido ($\approx 7 \text{ min}$). La mayoría del trazador permanece atrapado en las células, proveyendo de esta manera de imágenes PET de buena calidad para el diagnóstico en oncología.

Con respecto a la FDG, la [C-11]colina tiene buena correlación con el grado de acumulación de FDG en lesiones malignas, y tiene la ventaja de no poseer la alta actividad de fondo debida a la excreción de FDG por el tracto urinario, así como la captación elevada de FDG en la corteza cerebral, que pueden interferir en el diagnóstico de lesiones mediante tomografía FDG-PET de estas regiones. La mayoría de los reportes de [C-11]colina involucran la adquisición de imágenes PET de cáncer de próstata y de tumores cerebrales (ver Zhu *et al* [105]).

Existe una mínima captación fisiológica de [C-11]colina en órganos tales como cerebro y miocardio, así como una moderada retención del radiofármaco en hígado y páncreas. Como además la excreción por orina de la [C-11]colina es menor, este trazador constituye una herramienta mejorada en la evaluación de la malignidad en vejiga y en próstata. Sin embargo, las imágenes PET con [C-11]colina se adquieren comenzando desde la región pélvica de 3 a 5 *min* luego de su administración, antes de que exista la más mínima excreción hacia uretra y vejiga (ver Israel y Delbeke [100]).

4.4.4. Distribución normal de F-18 Colina

La [F-18]fluoro-colina (FCH) muestra ventajas en la adquisición de imágenes clínicas PET en comparación con la [C-11]colina debido al mayor tiempo de vida media y al menor rango efectivo de los positrones del F-18 respecto del C-11. Se ha reportado recientemente la utilización de FCH como marcador de respuesta tumoral para el cáncer de próstata con metástasis ósea, detectándose además metástasis en estudios FCH-PET sin correspondencia con cambios morfológicos CT en tomografía híbrida PET/CT (ver Zhu *et al* [105]).

En particular, se evaluó la *performance* de la FCH en el monitoreo de terapia con hormonas, al comparar las imágenes adquiridas pre- y post-terapia, mostrando una reducción en la captación de FCH. A su vez, otro análogo de la colina, la [F-18]fluoro-etil-colina ha mostrado ser eficiente en la detección del cáncer de próstata. Las imágenes de estos pacientes no mostraban cambios morfológicos significativos en la imagen CT, reforzando una vez más el concepto de ventaja de la adquisición de imágenes metabólicas por sobre la de imágenes morfológicas en la evaluación y diagnóstico de lesiones (ver Zhu *et al* [105]).

Además de la alta actividad de [F-18]fluoro-colina en hígado, páncreas e intestino, existe excreción vía urinaria. Sin embargo, el rápido *clearance* de este radiotrazador permite la adquisición temprana de imágenes de la próstata, antes que la FCH llegue a la vejiga. En tanto, la toxicidad de la FCH podría limitar su utilización en humanos (ver Israel y Delbeke [100]).

4.5. Dosimetría PET/CT

Los sistemas duales PET/CT permiten la adquisición quasi-simultánea de la información funcional (PET) y anatómica (CT) en un mismo examen, proveyendo de esta manera imágenes intrínsecamente corregistradas de las dos modalidades, tal como se describió en las secciones 2.4.2 y 3.2.1. Por un lado, como se expresó anteriormente, la "fusión mecánica" PET/CT ofrece la

posibilidad de la corrección por atenuación del *scan* de emisión PET basado en CT, reduciendo marcadamente el tiempo de adquisición y mejorando la calidad de la imagen PET. Por otro, el exámen híbrido PET/CT incurre en una mayor exposición del paciente a la radiación en comparación con el estudio PET dedicado (ver *e.g.*, Brix *et al* [106]).

Brix *et al* [106] evaluaron la exposición a la radiación de pacientes en la adquisición de imágenes híbridas PET/CT de cuerpo entero⁹, siguiendo diferentes protocolos de adquisición. Encontraron que si bien la dosis efectiva en pacientes sometidos al *scan* PET/CT de cuerpo entero era similar en los 4 protocolos evaluados, alrededor de 25 *mSv* (23.7-26.4 *mSv*), existían diferencias apreciables en la dosis depositada correspondiente a cada uno de los componentes del estudio (ver tabla 4.2, extraída del mismo trabajo).

Tabla 4.2: Dosis absorbida promedio correspondiente a escaneo PET/CT de cuerpo completo de cuatro hospitales diferentes (H1-H4). Cada uno de estos centros, utiliza un protocolo distinto de adquisición de imágenes híbridas PET/CT. Los valores de la tabla fueron extraídos del trabajo de Brix *et al* [106].

Hospital	Protocolo		Dosis efectiva [<i>mSv</i>]		
	Tipo	Abreviatura	Por <i>scan</i>	Por exámen	
H1	2 Topogramas ⁽¹⁾		0.1		
	Diagnóstico CT con CA ⁽²⁾	H2-D-CT		26.4	
	PET, 370 MBq ¹⁸ F-FDG	H1-PET	7.0		
H2	Topograma		0.1		
	Diagnóstico CT <i>low-dose</i>	H2-LD-CT	4.5	24.4	
	PET, 300 MBq ¹⁸ F-FDG	H2-PET	5.7		
	Diagnóstico CT con CA	H2-D-CT	14.1		
H3	Protocolo <i>Low-dose</i>				
	Topograma		0.2		
	Diagnóstico CT <i>low-dose</i>	H3-LD-CT	1.3	8.5	
	PET, 370 MBq ¹⁸ F-FDG	H3-PET	7.0		
	Protocolo <i>High-Quality</i>				
	Topograma		0.2		
Diagnóstico CT con CA	H3-D-CT	17.6	24.8		
PET, 370 MBq ¹⁸ F-FDG	H3-PET	7.0			
H4	Topograma		0.2		
	Diagnóstico CT <i>low-dose</i>	H4-LD-CT	2.4	23.7	
	PET, 370 MBq ¹⁸ F-FDG	H4-PET	7.0		
	Diagnóstico CT con CA	H4-D-CT	14.1		

(1) Imagen obtenida al inicio de una exploración sobre la que se programa el resto de la misma en función de las zonas de interés y la orientación de los cortes deseados.

⁹De cabeza a cadera, como se describió en el capítulo 2

- (2) CA = Agente de Contraste intravenoso administrado para la mayoría de los exámenes

Como puede observarse en la tabla 4.2, la dosis depositada en el paciente debida a la componente CT en el estudio híbrido PET/CT puede variar ampliamente dependiendo del protocolo utilizado. Por lo tanto, a la hora de evaluar la dosimetría del paciente, resulta importante utilizar un protocolo que sea apropiado para el propósito del *scan* PET/CT. Si el estudio CT es utilizado con propósitos diagnósticos así como para la corrección por atenuación y la corrección del conjunto de datos PET, su contribución a la dosis absorbida por el paciente debería ser a lo sumo igual a la dosis absorbida correspondiente a una tomografía CT dedicada. Aunque la mayoría de los estudios PET/CT son para referencia oncológica, sería deseable minimizar la dosis absorbida, especialmente si se consideran pacientes en remisión o pacientes de referencia para enfermedades no-malignas. Los protocolos de adquisición de imágenes PET/CT de actividad reducida de radiofármaco y tomografía CT *low-dose* son apropiados particularmente en el caso de niños y mujeres embarazadas, debido a la dosis acumulada a lo largo de los años de vida del paciente. La dosis depositada en pacientes debida a procedimientos diagnósticos está en el rango de 1 *mGy* a algunas decenas de *mGy* (o *mSv*, al pensar en dosis efectiva de cuerpo entero debido a radiación incidente de electrones, positrones y fotones, ver *e.g.* Towson y Eberl [107]). A continuación se detallan brevemente las características correspondientes a la dosimetría PET/CT basándose en el texto de Towson y Eberl [107] y Cherry *et al* [43].

El haz de fotones emitido por el sistema CT es de elevada intensidad y muy colimado; es "duro" en términos radiológicos, con HVL de 5-6 *mm* de aluminio y energía media de 70 *keV* para un haz de 120 *kVp*, aunque "blando" en comparación con el de los fotones de aniquilación PET. La radiación secundaria del haz CT comprende la fuga del tubo de rayos-X CT y la radiación dispersada por la interacción de los fotones con los tejidos del paciente, los detectores o cualquier otro objeto que intercepte el haz primario. La radiación secundaria de dispersión (emitida en todas direcciones) realiza una contribución importante a la dosis dentro y fuera de la amplitud del haz incidente. Debido a esto, la dosis absorbida por el paciente en una rotación completa del tubo CT, no está confinada a un *slice*, sino que se extiende a ambos lados en dirección axial (respecto del anillo del tomógrafo), con una distribución característica de pico central coincidente con el *slice* del medio. En tanto, la radiación de fuga se mantiene a una baja intensidad debido a especificaciones regulatorias (ver Towson y Eberl [107]).

Si bien la dosis CT está confinada esencialmente a la región de interés del escaneo, la diferencia es mínima para exámenes PET/CT de cuerpo entero, dado que una componente significativa proviene de las interacciones por dispersión de los fotones del haz incidente con los tejidos del paciente. La exposición a la radiación de la tomografía CT es alta inmediatamente afuera de los límites de la región escaneada del paciente y decae rápidamente afuera de esta región. Sin embargo, la dosis total correspondiente a la adquisición CT depende del volumen irradiado: la sección transversal del cuerpo del paciente, la amplitud del haz incidente, el espesor del *slice* y la longitud total escaneada (en dirección axial respecto del anillo del tomógrafo) influyen en la dosis CT del *scan* de cuerpo entero en cada región. En la figura 4.3, extraída del texto de Towson y Eberl [107], puede visualizarse la dosis depositada en el útero a medida que la camilla del *scanner* PET/CT se mueve en dirección craneocaudal (de cabeza a pies) a través del anillo de detección del tomógrafo.

El cálculo de la dosis depositada en los diferentes tejidos debido a la interacción de los radionucleídos que marcan radiofármacos es el objeto de la dosimetría interna. El método de dosimetría por fracciones permite calcular la dosis entregada a un órgano blanco a partir de la actividad contenida en uno o más órganos fuente, pudiendo el órgano blanco ser órgano fuente a la vez. Frecuentemente, sucede que el mayor aporte a la dosis de un órgano determinado es debido a la actividad de radiofármaco que éste contiene en su interior (ver *e.g.*, Cherry *et al* [43]). Es de esperar que la dosis depositada en los tejidos y órganos debida a un radiofármaco, dependa de la actividad de éste administrada al paciente, de cómo se distribuye en los diferentes órganos

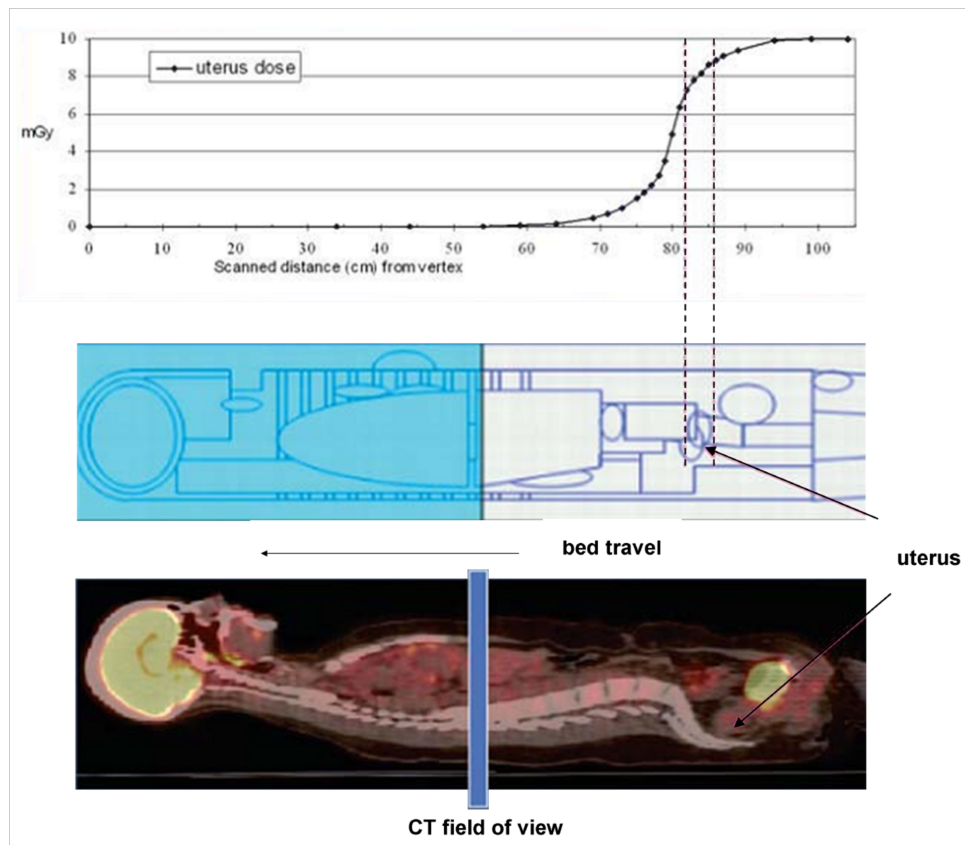


Figura 4.3: Dosis CT depositada en el útero de una paciente en función del tiempo, a medida que la camilla se mueve en dirección craneocaudal a través del anillo de detectores del tomógrafo PET/CT (extraída del texto de Towson y Eberl [107]).

la actividad de radiofármaco suministrada y del tiempo que reside el radiofármaco en cada uno de los órganos, así como de los tiempos de *uptake* y de excreción. Para ello se requiere de modelos cinéticos de distribución del radiofármaco, lo que será ampliado más adelante en esta sección. En este sentido, las estimaciones de NECR (ver sección 1.8 y figura 1.17) pueden proveer de una aproximación a la actividad máxima que debería administrarse al paciente, dado que luego del máximo la ganancia en el cociente señal-ruido de la imagen no amerita el incremento de actividad inyectada (ver Towson y Eberl [107]).

La medición de la dosis absorbida para la verificación de cálculos de dosis puede dividirse entre verificación en fantasmas o *in vivo*. En la medición de dosis en Medicina Nuclear, en especial cuando se habla de aplicar dosímetros *in vivo* o en contacto con la piel, se debe tener en cuenta la energía impartida por fotones, así como la contribución de partículas beta, siendo el dosímetro más utilizado para la verificación de cálculos de dosis absorbida el TLD¹⁰ (ver Ljungberg *et al* [108]). En tanto, el método MC para simular el transporte de radiación se ha convertido en el medio más preciso de cálculo de la distribución de dosis absorbida en el tratamiento de pacientes con cáncer utilizando ya sea radiación externa o interna. La misma tendencia existe en la estimación de dosis absorbida en procedimientos diagnósticos que involucren radionúclidos (ver Zaidi y Andreo [109]). La verificación de distribuciones de dosis arbitrarias requiere el tener acceso a fantasmas que permitan configurar distribuciones arbitrarias de actividad. Mediante la utilización de un fantoma apilable diseñado a partir de la discretización de un volumen a partir de cortes 2D se puede transferir cualquier geometría y distribución de actividad a la medición directa de dosis absorbida para la verificación de cálculos de dosis de tratamientos y/o

¹⁰Dosímetro de Termoluminiscencia, por sus siglas en inglés

Tabla 4.3: *Diferentes métricas de uso en dosimetría CT. Los datos de la tabla fueron extraídos del trabajo de Peet y Edyvean [111].*

Métricas CT*	
MSAD	<i>Multiple scan average dose</i>
CTDI	<i>Computed tomography dose index</i>
DLP	<i>Dose length product</i>
E	<i>Effective dose</i>
SSDE	<i>Size-specific dose estimate</i>

* De acuerdo a sus siglas en inglés

diagnóstico (ver Ljungberg *et al* [108], Larsson *et al* [110]).

A continuación se resumen las características fundamentales de la dosimetría derivada del diagnóstico PET y CT por separado, así como los índices dosimétricos que se utilizan en la actualidad para la estimación de la dosis suministrada al paciente por estas modalidades, extraídos fundamentalmente de los trabajos de Cherry *et al* [43], Peet y Edyvean [111] y Stabin [12].

4.5.1. Componente de la dosis asociada a CT

Los parámetros que afectan principalmente la dosis CT absorbida por los órganos del paciente son el kilovoltaje pico y la corriente del tubo, así como el tiempo que le toma al sistema de detección CT rotar alrededor del paciente en cada revolución. Existen además otros factores que influyen en la dosis depositada al paciente en el estudio CT y que son tenidos en cuenta generalmente en el protocolo de adquisición de imágenes. Entre ellos, los filtros inherentes a la parte del cuerpo que se escanea (cabeza o cuerpo), las dimensiones del paciente y la divergencia del haz de fotones que incide en el paciente. También hay factores relacionados con la reconstrucción de la imagen CT que pueden afectar de forma indirecta la dosimetría del paciente. Por ejemplo, la corriente del tubo podría ser fijada a una mayor intensidad para adquirir *slices* de menor espesor y asegurar la estadística necesaria para reconstruir una imagen CT de buena calidad (ver Peet y Edyvean [111]).

El cálculo de dosis CT tiene la complicación adicional de la rotación del sistema tubo/detector alrededor del paciente. Durante el transcurso del tiempo que se demora en recorrer una revolución, se irradia de manera simultánea una sección transversal del paciente de espesor determinado por la amplitud del haz incidente y el sistema de colimación. Debe agregarse además el hecho de que la camilla se mueve en dirección axial respecto del anillo del sistema de detección. Todo esto conlleva a que existan diferentes métricas para evaluar la dosimetría CT (ver tabla 4.3¹¹).

En un examen CT, sea éste de índole helicoidal o axial, los diferentes perfiles de dosis se combinan, dando como resultado un perfil de dosis neta a lo largo de la dirección axial. Al sumar las contribuciones por dispersión de las colas de los perfiles individuales a lo largo de la longitud escaneada, el valor medio de la dosis depositada es mayor que el promedio de las contribuciones individuales de la dosis depositada en cada *slice*, variando además de acuerdo a la separación entre los *slices*. El valor máximo del perfil de dosis acumulada se denomina MSAD (ver figura 4.4, extraída del texto de Peet y Edyvean [111]).

La métrica más utilizada en dosimetría CT es CTDI¹² y se calcula a partir de la medi-

¹¹Los datos de la tabla fueron extraídos del trabajo de Peet y Edyvean [111]

¹²CT dose index, por sus siglas en inglés.

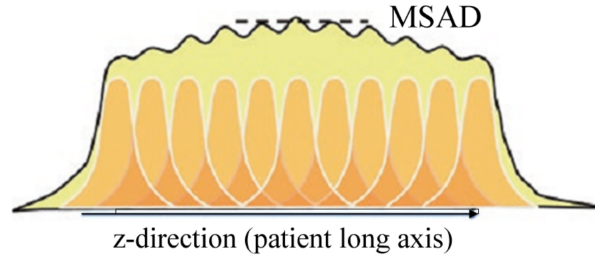


Figura 4.4: Métrica MSAD utilizada en dosimetría CT. Pueden observarse las contribuciones individuales de los diferentes slices a la dosis neta a medida que la camilla se mueve en dirección axial (z) a lo largo de la longitud escaneada del paciente. La figura fue extraída del texto de Peet y Edyvean [111].

ción/cálculo de dosis de cada *slice*¹³. Existen diferentes formas de índices CTDI (resumidos en la tabla 4.4, cuyos datos fueron extraídos del texto de Peet y Edyvean [111]). El término CTDI general consiste en la integración del perfil de dosis de un *slice* a lo largo de una distancia dada y luego dividido por la amplitud nominal del haz incidente. Entre las diferentes formas de este índice, $CTDI_{100}$ se mide a partir de la integración sobre una revolución de recorrido del sistema de detección CT alrededor del paciente, ya sea en aire¹⁴ o en fantomas estándar. El valor "100" hace referencia a la distancia de 100 mm, representativa de la longitud de una cámara de ionización CT (de sección transversal de $\approx 1 \text{ cm}^2$). La ecuación de $CTDI_{100}$, está dada por la ecuación 4.4:

$$CTDI_{100} = \frac{1}{N \times T} \int_{-50\text{mm}}^{+50\text{mm}} D(z) dz \quad (4.4)$$

donde T es el espesor del *slice* y $N \times T$ es la amplitud nominal del haz incidente.

En tanto, los índices $CTDI_w$ y $CTDI_{vol}$ resultan de medir la dosis en fantomas de dimensiones estándar. Estos índices pueden ser utilizados ya sea como indicadores de utilidad a la hora de comparar la dosis depositada de acuerdo a diferentes protocolos de adquisición o bien para control de calidad del tomógrafo. El índice $CTDI_w$ se calcula a partir de la medición de $CTDI_{100}$ en fantomas PMMA estándares de 16/32 cm de diámetro. La definición está dada por la ecuación 4.5:

$$CTDI_w = \frac{1}{3}CTDI_{100,c} + \frac{2}{3}CTDI_{100,p} \quad (4.5)$$

y expresa la dosis depositada en el *slice* como un promedio pesado de la dosis depositada en la periferia y en el centro del corte transversal, debido a que la distribución de dosis no es homogénea. Además, en caso de CT helicoidal, se debe tener en cuenta la distancia real entre dos *slices* adquiridos consecutivos (*pitch*) y el tamaño del *slice* nominal, lo que es tenido en cuenta en el índice $CTDI_{vol}$, como se expresa en la ecuación 4.6:

$$CTDI_{vol} = \frac{CTDI_w}{pitch} \quad (4.6)$$

Para tener en cuenta también la longitud (axial) total escaneada durante la adquisición (L), se ha instaurado el índice DLP, definido como el producto entre L y $CTDI_{vol}$ (ver ecuación 4.7).

¹³Para mayor información sobre cómo se calculan los diferentes índices de dosimetría CT y los métodos utilizados para calcularlos, tanto de dosimetría *in vivo* como computacionales, puede profundizarse en el texto correspondiente al Reporte 204 de la AAPM [8].

¹⁴Cuando el índice $CTDI_{100}$ se mide o calcula en aire, es referido como $CTDI_{air}$ y su aplicación está generalmente ligada a propósitos de control del tomógrafo.

Tabla 4.4: Diferentes notaciones de las métricas CTDI (índice de dosis CT). Los datos de la tabla fueron extraídos del trabajo de Peet y Edyvean [111].

Notación y forma de cálculo de las diferentes formas del índice CTDI	
CTDI ₁₀₀	Calculado a partir de la integración de dosis a lo largo de 100 mm, usualmente medido a partir de una cámara de ionización CT en forma de lápiz.
CTDI _{air}	Medido en aire.
CTDI _w	Calculado a partir del promedio pesado de las mediciones de dosis en el centro y en la periferia del fantoma estándar.
CTDI _{vol}	Calculado a partir de CTDI _w , ajustado al espesor del slice del tomógrafo CT helicoidal.
CTDI _∞	Calculado a partir de la integración a lo largo de una distancia 'infinita' y utilizando el perfil de dosis completo (incluida la radiación por dispersión y no solo el haz primario).

De esta manera, se obtiene un indicador representativo de la dosis total depositada al paciente durante la adquisición CT.

$$CTDI_{vol} = L \times CTDI_{vol} \quad (4.7)$$

Debe tenerse en cuenta que los índices CTDI son indicadores de dosis depositada y no valores de dosis absorbida reales. Por ello, si bien son útiles para estimar dosis a la hora de comparar diferentes protocolos y para establecer y comparar "niveles de referencia diagnósticos", basados en dimensiones de pacientes estándar, estos parámetros no pueden ser utilizados para comparar la dosis depositada entre diferentes pacientes sometidos a la adquisición de imágenes CT, a no ser que el paciente tenga dimensiones similares a las de los fantomas estándar. En este sentido, la AAPM¹⁵ ha publicado dos reportes (204 [8] y 220 [9]) proveyendo factores de corrección que pueden aplicarse al índice CTDI_{vol}, dando como resultado un índice que tenga en cuenta las dimensiones del paciente. Esta métrica de dosis se denomina SSDE (*Size-specific dose estimate*, por sus siglas en inglés) y puede utilizarse para estimar la dosis individual.

4.5.2. Componente de la dosis asociada a PET: Formalismo MIRD

La metodología desarrollada por el comité MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*, por sus siglas en inglés) permite estimar la dosis depositada por un radiofármaco. Para ello, el método MIRD se basa en una estimación de la distribución espacio-temporal de actividad radiactiva en el organismo, que a su vez puede determinarse a partir de curvas actividad-tiempo obtenidas de las imágenes adquiridas a diferentes tiempos transcurridos desde la administración del radiofármaco. Las imágenes obtenidas de esta manera permiten realizar modelos biocinéticos del radiofármaco a través de diferentes compartimentos fisiológicos y anatómicos. De acuerdo al modelo, la dosis depositada en un "órgano blanco" es calculada a partir de las contribuciones de la actividad acumulada en los diferentes "órganos fuente" a lo largo del tiempo y de factores de dosis (ver *e.g.* Towson y Eberl 2006 [107]).

Se ha mostrado que el método MIRD permite estimar de manera correcta la dosis depositada en órganos blanco. En este sentido, Grünberg *et al* [137] determinaron que la dosis calculada

¹⁵American Association of Physicists in Medicine

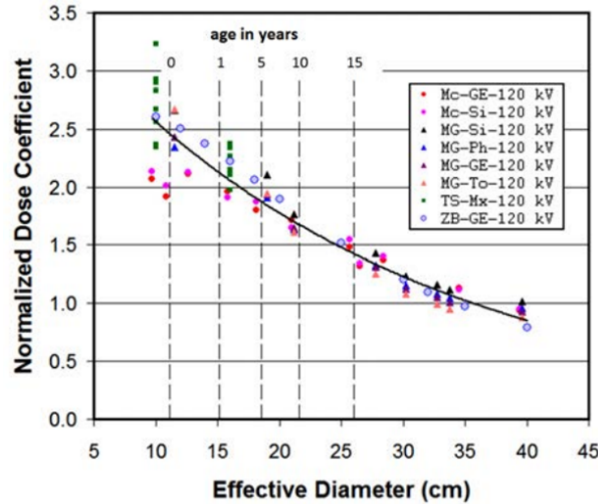


Figura 4.5: Métrica MSAD utilizada en dosimetría CT. Pueden observarse las contribuciones individuales de los diferentes slices a la dosis neta a medida que la camilla se mueve en dirección axial (z) a lo largo de la longitud escaneada del paciente. La figura fue extraída del texto de Peet y Edyvean [111].

a partir del formalismo MIRD difería en menos del 20% con respecto a la dosis medida con TLDs en hígado, riñones, pulmones y ovarios (órganos blanco) en un fantoma antropomórfico de material agua-equivalente con distribuciones de I-131, Tc-99m o I-123 en riñones, hígado y vejiga (órganos fuente). En tanto, Aissi y Poston[112],[113] compararon los cálculos MIRD con los resultados medidos con un dosímetro volumétrico, mostrando acuerdo con una leve sobreestimación de los valores MIRD (ver Ljungberg *et al* [108]).

Para calcular la dosis depositada en un órgano debido a la distribución de actividad en el tiempo de otro (o del mismo) órgano por el formalismo MIRD, se utiliza la ecuación 4.8 (ver *e.g.* Stabin [12]):

$$D_T = \frac{k \tilde{A}_s \sum_i n_i E_i \phi_i(T \leftarrow S)}{m_T} \quad (4.8)$$

donde D_T es la dosis absorbida en el órgano blanco, \tilde{A}_s es la actividad acumulada en el órgano fuente, n_i es la emisividad de eventos de energía E_i , $\phi_i(T \leftarrow S)$ es la fracción de energía emitida por el órgano fuente en el evento i -ésimo que es absorbida en el órgano blanco T , m_T es la masa del órgano blanco y k es una constante de proporcionalidad¹⁶. En este sentido, el término \tilde{A}_s hace referencia a la integral de la curva actividad-tiempo de un órgano fuente¹⁷, es decir, al número total de desintegraciones que ocurren en el órgano fuente en el tiempo en el que se calcula la integral (ver *e.g.* Stabin [12]).

De acuerdo al texto de Cherry *et al* [43], el procedimiento general para el cálculo de la dosis depositada en un órgano blanco debido a la radiación emitida por un órgano fuente es un proceso de tres pasos, que puede resumirse de la siguiente manera:

- En primer lugar, debe determinarse la actividad de radiofármaco captada por el órgano fuente y el tiempo de residencia en dicho órgano.

¹⁶Los factores de dosis de radionucleídos PET pueden ser evaluados en el sitio web de RADAR, www.doseinfo-radar.com, donde además pueden encontrarse datos de la descripción de varios modelos fisiológicos y fantomas antropomórficos utilizados en el código Monte Carlo que se usó para su determinación.

¹⁷Se define como órgano fuente un órgano que es ávido a la captación del radiofármaco.

- Luego, debe calcularse la cantidad de energía emitida por la distribución de actividad del órgano fuente, que depende de las características físicas de radionúclido, así como de la actividad del órgano fuente.
- Por último, se debe estimar la fracción de energía emitida por el órgano fuente que es absorbida por el órgano blanco. Este parámetro depende del tipo de emisión, de la energía emitida y de las características de absorción del órgano blanco, así como de la relación anatómica entre órgano fuente y órgano blanco.

De acuerdo a los autores, cada uno de estos pasos tiene ciertas dificultades. En el caso particular del último paso, la anatomía de un paciente puede diferir en gran medida de la de otro. La mayor complejidad de la aplicación del método MIRD, radica sin embargo, de acuerdo al trabajo de Cherry *et al* [43] en la determinación de la curva actividad-tiempo de un radiofármaco. Cada radiotrazador tiene una distribución espacial y temporal específica en el organismo, que se define por la actividad de radiofármaco administrada y captada por cada órgano o tejido, por el metabolismo del fármaco, el *clearance* y la excreción del mismo. También depende de las características del radionúclido. Cuando se conoce la curva actividad-tiempo de un radiofármaco en un órgano, puede calcularse \tilde{A}_s como

$$\tilde{A}_s = \int_0^{\infty} A(t)dt \quad (4.9)$$

donde la integral se lleva a cabo desde $t = 0$ hasta $t \rightarrow \infty$ debido a que se supone que el radiofármaco es administrado en $t = 0$ y es totalmente eliminado del órgano fuente en tiempo infinito.

Para estimar la dosis depositada debido a la administración de un radiofármaco dado, se requiere conocer las curvas de actividad-tiempo de los principales órganos fuente. Estas curvas pueden estimarse a partir de estudios con animales (que luego son extrapoladas a humanos), de estudios en humanos sanos, conocimientos previos de la cinética del fármaco o alguna combinación de éstas.

La actividad de un órgano dado en función del tiempo puede variar conforme a la captación del radiofármaco, a la excreción de éste por el órgano y al tiempo de vida media del radionúclido. Las curvas de actividad en función del tiempo pueden ser complejas de modelar y es usual hacer simplificaciones para el cálculo de \tilde{A}_s en algunas situaciones particulares. Estas situaciones se describen brevemente a continuación basándose en el texto de Cherry *et al* [43]:

1. **La captación del órgano fuente es quasi-instantánea:** En esta situación $T_P \gg T_B$. Si además se considera que no hay excreción del fármaco, la curva actividad-tiempo es dominada por el decaimiento del radionúclido y por lo tanto:

$$\tilde{A}_s = \int_0^{\infty} A_0 \exp\left(\frac{-\ln(2)t}{T_P}\right) dt = \frac{T_P A_0}{\ln(2)} \quad (4.10)$$

2. **La captación del órgano fuente es quasi-instantánea y el clearance está asociado únicamente con la excreción:** En este caso $T_P \gg T_B$, donde T_B es el tiempo medio de excreción. En esta situación en particular, se debe analizar cuidadosamente cómo es la excreción. Con frecuencia, la excreción se describe a partir de un conjunto de funciones exponenciales caracterizadas por tiempos medios de excreción T_{B_i} y fracciones de la actividad inicial f_i . f_i y T_{B_i} se determinan de acuerdo a la cinética del fármaco, a las unidades anatómicas y fisiológicas del órgano fuente y a la relación del órgano fuente con otros órganos. De aquí que:

$$\tilde{A}_s = \sum_{i=1}^N \int_0^{\infty} A_0 f_i \exp\left(\frac{-\ln(2)t}{T_{B_i}}\right) dt = A_0 \sum_{i=1}^N \frac{T_{B_i} f_i}{\ln(2)} \quad (4.11)$$

3. **La captación del órgano fuente es quasi-instantánea y el clearance está asociado tanto con la excreción biológica como con el tiempo de vida media físico:** En esta situación $T_P \approx T_B$ y la excreción se describe a partir de una curva exponencial de tiempo medio T_E dado por la ecuación 4.3. La actividad acumulada se calcula entonces a partir de la ecuación:

$$\tilde{A}_s = \int_0^{\infty} A_0 \exp\left(\frac{-\ln(2)t}{T_E}\right) dt = \frac{T_P A_0}{\ln(2)} \quad (4.12)$$

Si el órgano en cuestión tuviera diferentes unidades caracterizadas por un tiempo de excreción T_{B_i} , a su vez relacionado a una fracción de actividad inicial f_i , la ecuación 4.12 quedaría expresada como:

$$\tilde{A}_s = \sum_{i=1}^N \int_0^{\infty} A_0 f_i \exp\left(\frac{-\ln(2)t}{T_{E_i}}\right) dt = A_0 \sum_{i=1}^N \frac{T_{E_i} f_i}{\ln(2)} \quad (4.13)$$

donde T_{E_i} es el tiempo efectivo de excreción, calculado a partir de la ecuación 4.3 para $T_B = T_{B_i}$.

4. **La captación del órgano fuente no es quasi-instantánea:** En este caso, se considera que el radiofármaco es captado con tiempo medio T_U de acuerdo a la ecuación:

$$A(t) = A_0 \left(1 - \exp\left(\frac{-\ln(2)t}{T_U}\right)\right) \quad (4.14)$$

De acuerdo a la ecuación anterior, la actividad acumulada está dada por:

$$A(t) = \int_0^{\infty} A_0 \left(1 - \exp\left(\frac{-\ln(2)t}{T_U}\right)\right) \exp\left(\frac{-\ln(2)t}{T_E}\right) dt = \frac{T_{U,E} T_E A_0}{T_U \ln(2)} \quad (4.15)$$

donde $T_{U,E}$ es el tiempo medio efectivo de captación, calculado a partir de la ecuación 4.3 reemplazando T_B por T_U , es decir,

$$T_{U,E} = \frac{T_U T_P}{T_U + T_P} \quad (4.16)$$

Cuando la actividad en función del tiempo no es conocida, o no puede simplificarse de acuerdo a las ecuaciones anteriores, se modela a partir del análisis biocinético. Para ello, se obtienen datos de animales o de humanos en tiempos específicos luego de la administración del radiofármaco, luego de lo cual la actividad se integra a lo largo del tiempo (ver *e.g.* Stabin [12]).

4.5.2.1. Análisis biocinético

Las curvas de actividad-tiempo están caracterizadas normalmente por un conjunto de funciones exponenciales, cada una de las cuales está determinada por un tiempo medio T_{B_i} que describe la cinética de eliminación de fracciones de actividad A_i del fármaco en el órgano fuente (ver *e.g.* Stabin [12]). Al diseñar el estudio biocinético de un fármaco, de acuerdo a la descripción del autor, se debe determinar en primer lugar si los datos de modelado serán de animales o de humanos sanos. Además, debe considerarse como factor crítico para el modelado, el tiempo de vida media del radiofármaco T_P , lo que fija el intervalo de tiempo mínimo entre muestras consecutivas. En este sentido, compuestos marcados con F-18 permiten un espaciado entre muestras mayor que fármacos marcados con C-11 (ver tabla 1.2). También debe tenerse en cuenta el *clearance* del agente utilizado como fármaco, dado que la eliminación de radiofármaco se da tanto por el *clearance* del fármaco como por el decaimiento del radionucleído.

Otro factor que debe evaluarse en un análisis biocinético es la excreción del radiofármaco, sea ésta por vía intestinal o urinaria. En los órganos excretores por lo general la dosis depositada es alta, debido a que eventualmente el 100% del radiofármaco pasa a través de estos órganos (ver Stabin [12]). Debido al corto tiempo de vida media de los radioisótopos de uso en PET, la excreción del fármaco puede no ser tan significativa a la hora de la dosimetría como lo es en fármacos de uso en otras técnicas de Medicina Nuclear. Por ejemplo, en el caso de compuestos marcados con C-11, no se considera a la vejiga para la dosimetría, debido al corto tiempo de vida media físico. En cambio, sí debe tenerse en cuenta la excreción por el sistema urinario en compuestos marcados con F-18.

Los estudios preclínicos para realizar el modelo biocinético de un radiofármaco generalmente se hacen con roedores y debe tenerse en cuenta la variabilidad metabólica entre los distintos individuos. Por este motivo, se recomienda utilizar al menos tres animales para cada punto del modelo (ver *e.g.* Stabin ??). Luego de extraer muestras de órganos y tejidos del individuo sacrificado, se debe medir la actividad de radiofármaco contenida en la muestra, para lo cual debe utilizarse un activímetro calibrado. En tanto, para caracterizar los compartimientos de excreción, se analizan muestras de heces y orina (ver *e.g.* Stabin [12]).

Una vez modelada la biocinética de un radiofármaco en animales, los datos deben ser extrapolados para que el modelo sea aplicable a humanos. El método más utilizado con este fin de acuerdo al texto de Stabin [12] es el de porcentaje de gramo en kilogramo. En este método, el factor de porcentaje por órgano que debe multiplicarse a los datos del modelado con animales, se calcula de la siguiente manera (ver [12], [114]):

$$\%_h = \left(\frac{\%}{g_o} \right)_a \times (kg_{TB})_a \times \left(\frac{g_o}{kg_{TB}} \right)_h \quad (4.17)$$

donde los subíndices a , h , o y TB corresponden a animal, humano, órgano y cuerpo entero, respectivamente. También se han propuesto modificaciones en la escala temporal del modelo, basadas en las diferencias en las tasas metabólicas de los animales respecto de las de humanos. En este sentido, se ha propuesto un método que tiene en cuenta los distintos tiempos de captación, residencia y excreción de humanos y animales, a partir de la ecuación (ver [12], [115]):

$$t_h = t_a \times \left(\frac{m_{TB,h}}{m_{TB,a}} \right)^{1/4} \quad (4.18)$$

Se han estudiado los distintos métodos y modelos animales para conocer las diferencias entre los modelos realizados con distintos animales y los métodos de extrapolación a humanos. Al respecto, Sparks y Aydogan [116] encontraron que no había un método que fuera superior a otro. Sin embargo, hallaron que los datos de animales extrapolados a humanos subestimaban en todos los casos la captación de radiofármaco en humanos. Por este motivo, de acuerdo a Stabin [12] los resultados de modelos animales deben ser considerados como estimaciones previas, solamente siendo necesario en todos los casos realizar estudios en humanos para la verificación del modelo.

Con el advenimiento de las nuevas tecnologías, se han desarrollado tomógrafos para pequeños animales que permiten obtener imágenes metabólicas tras la administración de radiofármacos. Estos equipamientos tienen la desventaja de que se requiere anestesiarse previamente a los animales para que se mantengan quietos durante la adquisición (ver Stabin ??). La administración de anestesia a los animales antes de la adquisición de imágenes puede modificar, de acuerdo al autor, la distribución normal del radiofármaco, conllevando a un análisis inadecuado.

La FDA exige que se hagan estudios clínicos en humanos con el fin de aprobar un radiofármaco para su administración a pacientes en servicios de salud. De aquí que los estudios con animales puedan representar aproximaciones al modelado en humanos, pero no reemplazan de ninguna manera los estudios en humanos. Con respecto a los radiofármacos de interés para este trabajo, pueden encontrarse las tablas y modelos biocinéticos de FDG, ^{11}C -Colina y FCH en los textos de Hays y Segall [117] -FDG-, Roivanen *et al* [118], Tolvanen *et al* [119] ^{11}C -Colina-, DeGrado *et al*

[120] y Tavola *et al* [121] -FCH-. Además, el texto de Eberlein *et al* [122] constituye una revisión muy completa de los diferentes trabajos publicados sobre modelos biocinéticos de radiofármacos de uso en Medicina Nuclear.

El modelo biocinético de cálculo de dosis en Medicina Nuclear es una de las fuentes más grandes de incerteza en la evaluación de dosis de radiofármacos. En este sentido, si se realiza un cálculo de la dosimetría paciente-específica, prestando atención a la medición o cálculo preciso de los volúmenes de cada uno de los órganos (fuente y blanco) se pueden minimizar muchas de las fuentes de incerteza del modelo biocinético, y la incerteza total correspondiente a la estimación de dosis individual puede ser reducida al 10-20 % (ver Quinn *et al* [5]).

4.5.2.2. Constante de equilibrio de dosis absorbida

La constante de equilibrio de dosis absorbida por unidad de actividad acumulada, Δ , da como resultado una estimación de la energía emitida por unidad de actividad acumulada. El factor Δ debe ser calculado para cada tipo de partícula emitida por el radionucleído (ver *e.g.*, Cherry *et al* [43]) y está dado por:

$$\Delta_i = N_i E_i \quad (4.19)$$

donde E_i es la energía media de la emisión i -ésima y N_i es la frecuencia relativa de dicha emisión. Los datos de Δ para los radioisótopos de uso en Medicina Nuclear se encuentran tabulados en el texto de Eckerman y Endo [123].

4.5.2.3. Fracción de energía absorbida

La fracción de energía emitida por el órgano fuente que es absorbida por el órgano blanco, está dada por la fracción absorbida, ϕ . ϕ depende de la fluencia en energía que llega al órgano blanco, que está a su vez asociada a la distancia existente entre el órgano fuente y el órgano blanco y a las características físicas de los tejidos que se interponen entre estos órganos y que por lo tanto atenúan el flujo de partículas incidentes.

El valor de ϕ debe ser determinado además para cada par de órganos fuente-blanco de acuerdo al modelo biocinético del radiofármaco. En este sentido, la notación $\phi_i(r_k \leftarrow r_h)$ simboliza la fracción de energía emitida por el órgano fuente r_h que es absorbida por el órgano blanco r_k , debido a la i -ésima emisión del radionucleído. De esta forma, la energía total absorbida por un órgano blanco específico puede expresarse de acuerdo a la ecuación 4.20 (ver *e.g.* Cherry *et al* [43]):

$$\tilde{A} \sum_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h) \Delta_i \quad (4.20)$$

La energía depositada por unidad de masa m_k en el órgano blanco r_k da como resultado la dosis absorbida por r_k debida a la radiación emitida por la actividad acumulada en el órgano fuente r_h . Luego, la dosis total depositada en el órgano blanco r_k se obtiene al sumar sobre todos los órganos fuente h :

$$D_{k,total} = \frac{1}{m_k} \sum_h \sum_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h) \Delta_i \quad (4.21)$$

El teorema de reciprocidad de dosis, establece además que para un dado par de órganos, la fracción específica de dosis absorbida es la misma, sin importar cuál es el órgano fuente y cuál es el órgano blanco. Si $\phi(r_k \leftarrow r_h)$ es conocido, entonces se puede determinar $\phi(r_h \leftarrow r_k)$ a partir de la ecuación 4.22 (ver *e.g.* [43]):

$$\phi(r_h \leftarrow r_k) = \frac{m_h}{m_k} \phi(r_k \leftarrow r_h) \quad (4.22)$$

Los valores de ϕ_i han sido calculados a partir de modelos antropomórficos que incorporan órganos y estructuras anatómicas de dimensiones y forma promedio (ver *e.g.* [43]). En la actualidad, además del modelo original de hombre adulto MIRD, se dispone de los cálculos correspondientes a la dosimetría de modelos de diferentes edades: recién nacido, 1, 5, 10 y 15 años (ver Cristy y Eckerman [124]) y otros modelos, tales como el de mujer adulta y el de mujer embarazada (ver Stabin y Siegel [125]). Las masas de los órganos correspondientes a los distintos modelos se encuentran en el apéndice A de la publicación 128 de ICRP [126].

4.5.2.4. Dosis media por unidad de actividad acumulada

Los cálculos de dosis de radiación en Medicina Nuclear pueden ser muy tediosos, en especial si el radionucleído posee emisiones de distinta índole, así como si el fármaco al que marca se caracteriza por tener altos índices de captación en varios órganos. Por este motivo, se introdujeron los factores S (ver *e.g.* [43]). El factor S , dado por la ecuación 4.23 corresponde al valor medio de dosis depositada en el órgano blanco r_k por unidad de actividad acumulada \tilde{A} en el órgano fuente r_h :

$$\bar{D}(r_k \leftarrow r_h) = \tilde{A} S(r_k \leftarrow r_h) \quad (4.23)$$

Los valores tabulados de S , así como de los tiempos de residencia, fracción de captación y otros datos correspondientes tanto a la dosimetría como al modelo biocinético implementado pueden encontrarse en el apéndice C de la publicación 128 [126] para los radiofármacos más comunes de uso en Medicina Nuclear.

4.6. Estimación de dosis a partir de la segmentación y clasificación de imágenes PET/CT

En este trabajo se propone un método paciente-específico de estimación de dosis a partir de la segmentación y la clasificación de imágenes PET/CT. El objetivo fundamental de este método alternativo de cálculo de dosis es realizar una estimación más precisa a la hora de evaluar la dosimetría PET/CT en casos específicos, como por ejemplo mujeres embarazadas y niños. Estos casos son de particular interés para la radioprotección debido a los efectos de la radiación en el feto y en el niño y ameritan por lo tanto, una estimación de dosis más precisa (ver *e.g.* los reportes ICRP 84 [127] e ICRP 103 [4]). Otra situación de interés para la aplicación de un método de estimación de dosis paciente-específica podría ser en pacientes sometidos a tratamientos de Radioterapia a los que se realizan estudios PET/CT para re-estadificación y evaluación del tratamiento. Este caso cobra especial utilidad cuando la dosis acumulada debido al tratamiento es alta o si el paciente presenta una elevada radiosensibilidad. Además, existe una tendencia en la actualidad a realizar estimaciones de dosis que tengan en cuenta las dimensiones reales del paciente (ver *e.g.* Reportes 204 y 220 AAPM [8], [9]).

Para su aplicación en la práctica clínica, el método desarrollado debe ser de bajo costo computacional y lo suficientemente flexible para adaptarse a las diferentes características anatómicas y fisiológicas del paciente. Por este motivo, no se propone utilizar el cálculo de dosis a partir de códigos Monte Carlo, que provee gran precisión a expensas de un elevado costo computacional, sino determinar la dosis a partir de las imágenes adquiridas del paciente, las características físicas y geométricas del tomógrafo y las propiedades cinéticas y físicas del radiofármaco.

Tal como se mencionó en el Capítulo 3, mediante la segmentación y clasificación de imágenes, es posible determinar las propiedades de atenuación de los diferentes tejidos en un corte así como la captación de radiofármaco de los distintos órganos, corte por corte, a lo largo de la región de adquisición, lo cual permite hacer una estimación paciente-específica de dosis efectiva CT¹⁸. A

¹⁸Resulta importante destacar que se habla de dosis efectiva y no de dosis depositada, debido a que la captación

KVP	(0018,0060)	2	Peak kilo voltage output of the x-ray generator used
Data Collection Diameter	(0018,0090)	3	The diameter in mm of the region over which data were collected
Distance Source to Detector	(0018,1110)	3	Distance in mm from source to detector center. Note This value is traditionally referred to as Source Image Receptor Distance (SID).
Distance Source to Patient	(0018,1111)	3	Distance in mm from source to isocenter (center of field of view). Note This value is traditionally referred to as Source Object Distance (SOD).
Exposure Time	(0018,1150)	3	Time of x-ray exposure in msec. If Acquisition Type (0018,9302) equals SPIRAL, the value of this attribute shall be Revolution Time (0018,9305) divided by the Spiral Pitch Factor (0018,9311). See Section C.8.15.3.8.1 and Section C.8.15.3.2.1 .
X-Ray Tube Current	(0018,1151)	3	X-Ray Tube Current in mA.
Focal Spot(s)	(0018,1190)	3	Size of the focal spot in mm. For devices with variable focal spot or multiple focal spots, small dimension followed by large dimension.
Single Collimation Width	(0018,9306)	3	The width of a single row of acquired data (in mm). Note Adjacent physical detector rows may have been combined to form a single effective acquisition row.
CTDIvol	(0018,9345)	3	Computed Tomography Dose Index ($CTDI_{vol}$), in mGy according to IEC 60601-2-44, Ed.2.1 (Clause 29.1.103.4), The Volume $CTDI_{vol}$. It describes the average dose for this image for the selected CT conditions of operation.
CTDI Phantom Type Code Sequence	(0018,9346)	3	The type of phantom used for CTDI measurement according to IEC 60601-2-44. Only a single Item is permitted in this Sequence.

Figura 4.6: Atributos CT de la imagen DICOM que son relevantes para el cálculo de la estimación de dosis CT propuesto en este trabajo. Los atributos fueron extraídos de <http://dicom.nema.org/medical>.

partir de estos datos, pueden además determinarse otras características de interés, tales como la densidad másica del tejido y la masa de cada órgano. De esta manera, es posible estimar la dosis PET efectiva de forma más precisa y paciente-específica, a partir del método MIRD (ec. 4.21-4.23) y las tablas de masas y factores de dosis para pacientes de dimensiones estándar de diferentes edades (ver Reporte 128 [126]).

4.6.1. Estimación de dosis efectiva CT

Como se describió anteriormente, el método de estimación de dosis propuesto se basa principalmente en dos herramientas:

- Las características físicas y geométricas del tomógrafo
- Las imágenes segmentadas del paciente

Entre las múltiples características físicas y geométricas del tomógrafo CT, las que son de interés para la estimación que se propone en este trabajo son: el espectro de fotones de Rayos-X emitido por el tubo, la corriente emitida por el tubo, el tiempo de una revolución durante la adquisición¹⁹, la distancia desde el tubo hasta el centro del FOV (SOD) y el diámetro efectivo

de radiofármaco no es uniforme en el organismo, por lo que se debe considerar el efecto de la radiación órgano por órgano. Además, debido a la actividad administrada de radiofármaco y al tiempo de exposición al tubo de Rayos-X CT, los efectos por la radiación no superan en protocolos estándar el umbral de efectos determinísticos, por lo que especificar la dosis en términos de dosis efectiva es más adecuado (ver Reportes ICRP 103 [4] e ICRP 105 [128]).

¹⁹Se debe tener en cuenta en este sentido que como la estimación se realiza sobre las imágenes ya reconstruidas del paciente, se tienen los datos de los *slices* reconstruidos como si fuera una adquisición de TAC (tomografía axial computada, *pitch* = 1).

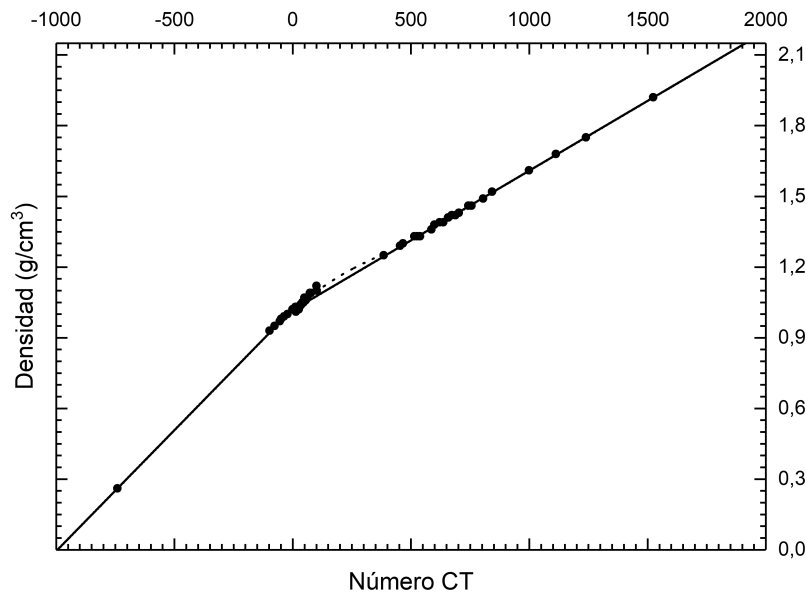


Figura 4.7: Densidad de los diferentes tejidos del cuerpo humano en función de las unidades de Hounsfield, con datos extraídos del trabajo de Schneider *et al* [131].

del blanco. La corriente del tubo utilizada en cada *slice*, el tiempo de una revolución, el diámetro del FOV y SOD, así como el tamaño aparente del blanco pueden extraerse de la información provista por la imagen DICOM. En la figura 4.6, extraída de <http://dicom.nema.org/medical> se muestran los atributos correspondientes a esta información.

En cuanto al espectro CT, en el reporte de la ICRU sobre caracterización de espectros de CT ([129]), se hace una descripción de métodos que permiten la medición del HVL del espectro. Además, entre la información disponible de la imagen DICOM de un tomógrafo CT moderno puede encontrarse el atributo correspondiente a los HVL de filtrado agregados. Una vez obtenidas las características de atenuación del haz de fotones emitidos por el tomógrafo, puede obtenerse el espectro analítico mediante la utilización del programa SPECTR-3.0 (ver Sommerville *et al*, [130]).

Para realizar la estimación de dosis, se procede de la siguiente manera:

1. Se determina el ángulo sólido de interacción del haz emitido por el tubo de Rayos-X con el cuerpo del paciente en una longitud de 10 cm, centrada en el *slice* que coincide con el isocentro. Esta información se extrae del diámetro aparente del blanco y de la distancia SOD.
2. Se determina para cada voxel de la imagen²⁰ la masa correspondiente de acuerdo a su número CT, a partir del gráfico de la figura 4.7²¹, que relaciona números CT con la densidad de los tejidos del cuerpo humano.

Para obtener una curva continua de densidad en función de números CT, se recurrió al ajuste realizado por Schneider *et al* [131] para tejido óseo, y se ajustaron los datos del trabajo para tejidos blandos y tejido pulmonar. De esta manera, se obtuvo la siguiente función continua de densidad de tejidos:

²⁰Considerando el vóxel como un prisma, cuya base tiene las dimensiones del píxel y cuya altura es el espesor de corte.

²¹Los datos para realizar la gráfica fueron extraídos del trabajo de Schneider *et al*, [131].

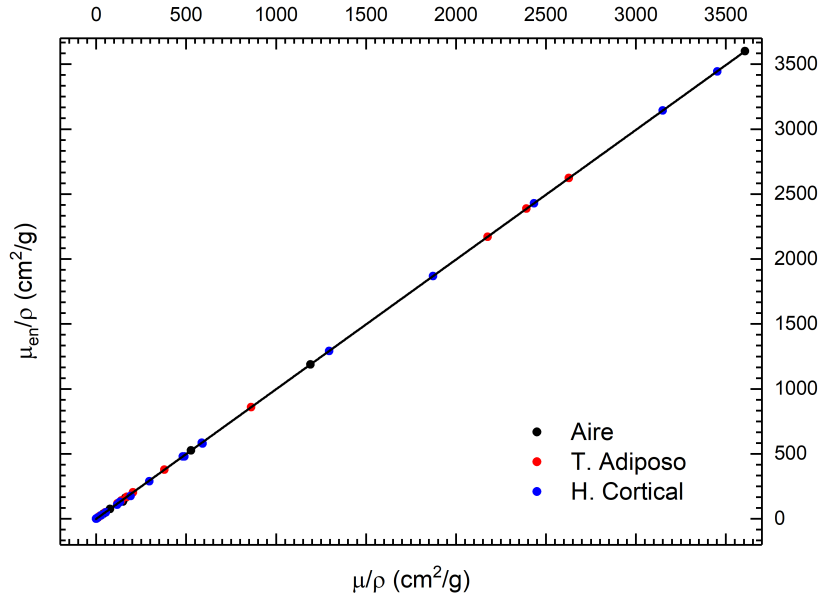


Figura 4.8: Relación entre los coeficientes de atenuación total y de absorción para los fotones emitidos por un tubo de rayos-X de 120 kVp y en el rango de las densidades electrónicas de los tejidos del cuerpo humano. Los datos para la realización del ajuste fueron extraídos de las tablas para referencia física del NIST.

$$\rho(H) = \begin{cases} 1,021 + 1,027 \times 10^{-3} H, & -1000 < H < -100 \\ 1,431 \exp(\exp(-2,48 \times 10^{-3} (H + 431))) , & -100 \leq H < 385 \\ 1,017 + 5,92 \times 10^{-3} H, & 385 \leq H < 2000 \end{cases} \quad (4.24)$$

donde H es el número de unidades de Hounsfield de un dado píxel de la imagen.

- El número CT de cada píxel está relacionado con el coeficiente de atenuación del tejido (ver sección 2.4.2 del Capítulo 2), por lo que puede determinarse el Kerma a partir de la ecuación 4.25 (ver *e.g.* Attix, [27]):

$$K(\vec{r}) = \int_{E=0}^{E=E_{max}} \frac{dN_{Ph}}{dE da}(\vec{r}) \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_{E,Z} dE \approx \int_{E=0}^{E=E_{max}} \frac{dN_{Ph}}{dE da}(\vec{r}) \left(\frac{\mu_{abs}}{\rho} \right)_{E,Z} dE \quad (4.25)$$

donde $(\mu_{tr}/\rho)_{E,Z}$ es el coeficiente másico de transferencia de fotones de energía E para el medio de número atómico efectivo Z , y el espectro de fluencia de fotones tiene energía máxima E_{max} . En la ecuación 4.25 se considera además la aproximación de $\mu_{abs} \approx \mu_{tr}$,²² debido a la energía de los fotones del espectro. En esta situación, el Kerma constituye una muy buena estimación de la dosis depositada en el tejido.

En tanto, en la figura 4.8 puede observarse la relación lineal existente entre μ/ρ y μ_{en}/ρ para el rango de energías y de densidades efectivas de los tejidos del cuerpo humano. Los datos fueron extraídos de las tablas de referencias físicas del NIST²³

De acuerdo al ajuste lineal realizado, es posible determinar el valor de μ_{abs}/ρ a partir del de μ/ρ , a partir de la ecuación:

²²Otra denominación común para μ_{abs} es μ_{en} .

²³Tabla 4, Phys. Ref. Data, disponible en <https://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/tab4.html>.

Tabla 4.5: Factor de ponderación de tejidos, de acuerdo al Reporte 103 del ICRP [4].

Factores de ponderación de tejido w_T	
Médula ósea roja, Colon, Pulmón, Estómago, Mama, Resto de los tejidos	0.12
Gónadas	0.08
Vejiga, Esófago, Hígado, Tiroide	0.04
Hueso cortical, Tejido nervioso Glándulas salivales, Piel	0.01

$$\left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_Z = 0,9983 \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_Z - 1,26967(\text{cm}^2/\text{g}) \quad (4.26)$$

4. La fluencia de fotones puede determinarse a partir de la probabilidad de interacción de éstos con el tejido en cada vóxel. Para ello, se sortea el camino libre medio de los fotones en el material. Debido a la energía máxima E_{max} del espectro de fotones, así como las características del espectro, las interacciones consideradas son dispersión incoherente y efecto fotoeléctrico. En el caso de que la interacción sea de efecto fotoeléctrico, se considera que el fotón transfiere toda su energía al electrón. En el caso de ser una interacción por efecto Compton, se considera que el fotón transfiere al electrón una energía igual a la energía media de transferencia y que el fotón secundario se emite en una dirección determinada con esa energía media de emisión. Más detalles sobre el cálculo de estas variables, pueden encontrarse en la sección B.1 del Apéndice.

A partir de la descripción provista en los párrafos precedentes, la distribución de Dosis depositada en un *slice* puede determinarse como:

$$D(\vec{r}) \approx \int_{E=0}^{E=E_{max}} \frac{dN_{Ph}}{dE da}(\vec{r}) \left(\frac{\mu_{abs}}{\rho}\right)_{E,Z} dE \approx \sum_{i=1}^{N_{eventos}} \frac{E_{abs,i}(\vec{r})}{m(\vec{r})} \quad (4.27)$$

Por último, se realiza el cálculo de la distribución de Dosis efectiva estimada:

$$E(\vec{r}) = D(\vec{r}) \times w_T \quad (4.28)$$

donde w_T es el factor de ponderación del tejido, determinado a partir de los valores provistos por el Reporte 103 del ICRP [4] (ver tabla 4.5) y de la relación entre el número CT y el tejido de un vóxel, dado por la figura 4.7.

4.6.2. Estimación de dosis efectiva PET

Para la estimación de la Dosis efectiva PET, se utiliza el método MIRD, así como las tablas provistas por el Reporte 128 de la ICRP [126] y la ecuación 4.23. En este sentido, la segmentación de la imagen por SUV permite estimar de manera más precisa la concentración de actividad en cada órgano (ver sección 3.6 del Capítulo 3). Por otro lado, la masa del órgano puede calcularse a partir de la segmentación de la imagen CT y de la densidad calculada a partir de la figura 4.7.

Teniendo en cuenta los factores S y los tiempos de residencia correspondientes al modelo biocinético de los radiofármacos de uso habitual en PET, así como las masas de los órganos tabulados en la publicación 128 del ICRP [126], la Dosis efectiva paciente-específica se estima a partir de la ecuación:

$$E(\vec{r}) = w_T \times D_T \quad (4.29)$$

donde D_T es la dosis depositada en el órgano de tejido estromal²⁴ T (ver ecuación 4.23), y se calcula a partir de la densidad del tejido, el volumen del tejido que capta radiofármaco y de los valores de SUV de la imagen segmentada PET. Los detalles del código implementado para realizar el cálculo de las estimaciones de Dosis efectiva PET se muestran también en la sección B.2 del Apéndice.

4.6.3. Ejemplo de aplicación del método propuesto: dosis en útero

Como ejemplo de aplicación del método propuesto a un caso de adquisición de imágenes en tomógrafos comerciales de uso clínico, se muestran a continuación los resultados obtenidos para la estimación de la dosis en útero, debida a la adquisición de imágenes FDG-PET/CT de una paciente de FUESMEN. En este sentido, se estima la dosis efectiva en útero, debida a la exposición de rayos X CT de la siguiente manera:

- En primer lugar, se calcula la distribución de dosis CT en el *slice* central de una región de 10 cm que abarca el útero de la paciente por completo, y de acuerdo a los detalles expuestos en la sección B.1 del Apéndice. En esta sección se calcula la dosis por fotón y luego se multiplica por el número de fotones emitidos durante la exposición de la región al haz de Rayos X.
- Luego, la dosis total en útero, estimada como la dosis en el centro del útero por el volumen total del mismo, dividido el volumen del vóxel. Cabe destacar que debido a la composición y distribución de tejidos, puede considerarse que la exposición de la región pélvica es aproximadamente constante (en mAs). Por este motivo, la dosis depositada en el vóxel central del útero se considera representativa de la dosis depositada en todo el volumen de este órgano.

Para la estimación de la dosis en útero debida a la adquisición de imágenes FDG-PET, se utiliza el formalismo MIRD de dosimetría interna, bajo la suposición de que el órgano fuente es la vejiga. Esta suposición radica en que la vejiga constituye un órgano de excreción de FDG, tal como se expuso en la sección 4.1, y que además, es el órgano con captación de FDG situado a menor distancia del útero.

Para la estimación, se procede de la siguiente manera:

- En primer lugar, se extrae el factor de dosis por unidad de actividad correspondiente a FDG, en órgano blanco útero de la tabla C.31 de la publicación 128 del ICRP [126].
- Luego, se calcula la dosis en útero a partir de la multiplicación del factor anterior por la actividad inyectada a la paciente (extraída del *header* DICOM).
- A partir del volumen calculado de acuerdo al número y volumen de vóxeles de la segmentación del útero de forma manual en la imagen CT,²⁵ y de la densidad del útero de la paciente, calculada mediante la ecuación 4.24; se calcula un factor de escala de masa, con respecto al valor publicado en la tabla A.1 de la misma publicación [126]. Este factor de escala se multiplica a la dosis calculada en el ítem anterior.

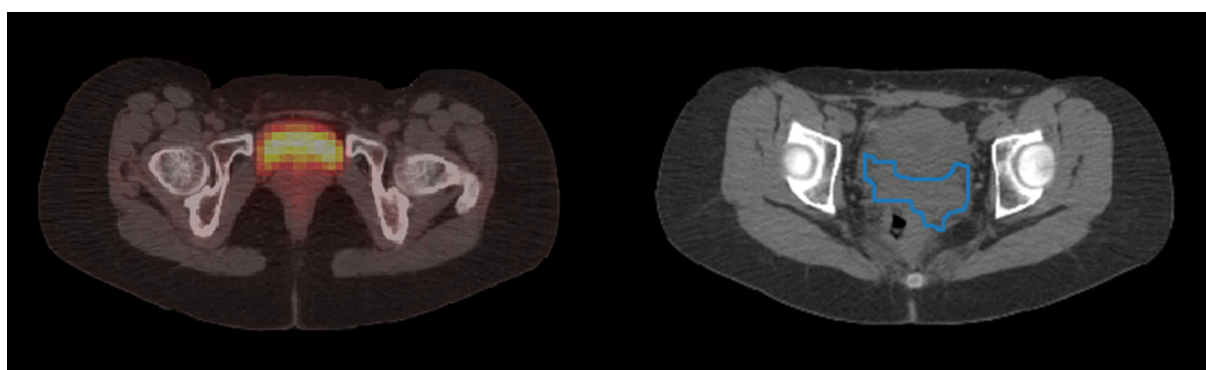
Finalmente, la dosis efectiva en útero se calcula a partir de la ecuación 4.29, para el valor de $w_T = 0,12$ acorde a lo expuesto en la tabla 4.5, luego de sumar las contribuciones a la dosis total en útero debida a las componentes CT y PET.

²⁴El estroma es el tejido especializado del órgano, mientras que el parénquima es el tejido de sostén del mismo.

²⁵Se agradece al médico especialista en Diagnóstico por Imágenes Hernán Costa de INTECNUS, por la delineación manual del útero de la paciente cuyas imágenes se utilizaron para la estimación.

Tabla 4.6: Estimación de dosis efectiva en útero debida a la adquisición de imágenes PET/CT.

Masa calculada del útero de la paciente (g)	9	
	PET	CT
Dosis (mGy)	0.87	10.83
Dosis efectiva (mSv)	0.11	1.30

**Figura 4.9:** A la izquierda, puede observarse la captación de FDG en vejiga en el momento de la adquisición de imágenes. A la derecha, se muestra el contorno delineado manualmente para el cálculo del área del slice central del útero utilizada para realizar la estimación de dosis PET/CT.

En la figura 4.9 se muestra la delineación manual del útero de la paciente realizada en forma manual en la imagen CT, así como la fusión de imágenes PET/CT del mismo corte, donde puede observarse la captación de FDG por vejiga en el momento de la adquisición. En tanto, en la tabla 4.6 se resumen los valores calculados para la estimación de dosis en útero de la paciente.

El valor de dosis efectiva calculado en útero, representativo de la dosis en feto, es cercano a 1 mSv, que constituye la restricción de dosis anual para miembros del público. Cabe destacar además que el valor de dosis estimada en útero debido a la adquisición de imágenes PET con FDG, concuerda en orden con el de la Guía de ARSAC [132], calculada para la actividad inyectada para pacientes en FUESMEN (0.11 mCi/kg), que es de 0.65 mGy. Asimismo, la dosis estimada CT se corresponde con los niveles de referencia de dosis en región pélvica para tomografía diagnóstica de ACR, AAPM y SPR [133], que tiene un CTDI de referencia de 17 mGy.

Capítulo 5

Simulación de imágenes PET

5.1. Introducción

La técnica Monte Carlo se ha convertido en la herramienta más utilizada en las diferentes áreas de la Física Médica. En particular, se ha usado para simular los procesos que involucran el comportamiento aleatorio y la cuantificación de parámetros físicos que son muy difíciles de calcular analíticamente o de medir experimentalmente, siguiendo el desarrollo y subsecuente implementación de los sistemas computacionales para su uso en la práctica clínica. De acuerdo a Zaidi y Andreo [109], las aplicaciones del método Monte Carlo en la Física Médica, comprenden prácticamente todos los aspectos, incluyendo la Protección Radiológica, la Medicina Nuclear, el Diagnóstico por Imágenes y la radioterapia, con un interés creciente en las nuevas aplicaciones de la terapia de radiación intravascular, BNCT¹, y otras.

Si bien en los Capítulos 1 y 2 se presentaron resultados de simulaciones PET, estaban relacionadas con la modelación del tomógrafo PET, mientras que en este Capítulo, se abordan la simulación de la adquisición y reconstrucción de imágenes de situaciones clínicas reales a partir de la segmentación y clasificación de imágenes PET y CT de tomógrafos comerciales. Se lleva a cabo además, un análisis para la determinación de materiales agua- y aire-equivalentes que emulan a los tejidos del cuerpo humano para una adecuada corrección de atenuación y representación del volumen de simulación. Se determina también la resolución de la imagen simulada con respecto a la distribución de actividad del radiofármaco ingresada en la simulación, calculada a partir de la segmentación y clasificación de imágenes PET y CT de casos clínicos reales con distribuciones de actividad de diferentes radiofármacos. La simulación de la adquisición de imágenes PET es de utilidad, entre otros, para analizar cuál es la fuente de las variaciones en intensidad de la imagen, sean éstas de origen instrumental, metodológico o metabólico. Finalmente, se describe muy brevemente el potencial de aplicación de la simulación Monte Carlo en el área de la Medicina Nuclear.

5.2. Simulación de la adquisición y reconstrucción de imágenes de fantomas NEMA en frío y en caliente

En la figura 5.1, se muestra la disposición de los fantomas NEMA en frío y en caliente². A la izquierda, se muestra el fantoma en caliente de cilindros en uve. Los cilindros huecos, de radios del orden del *mm* al *cm*, se encuentran en el interior de una estructura cilíndrica maciza. Al inyectar una solución de agua y FDG en el fantoma y luego adquirir imágenes tomográficas PET, los cilindros huecos representan tejidos ávidos de FDG, rodeados de un fondo de captación nula de FDG, de ahí el término 'caliente'. En tanto, a la derecha, se observa el fantoma

¹Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT, por sus siglas en inglés)

²Las dimensiones e imágenes de los fantomas fueron tomadas en FUESMEN, donde se adquirieron además imágenes PET de ambos fantomas en el tomógrafo comercial General Electric Discovery STE®.

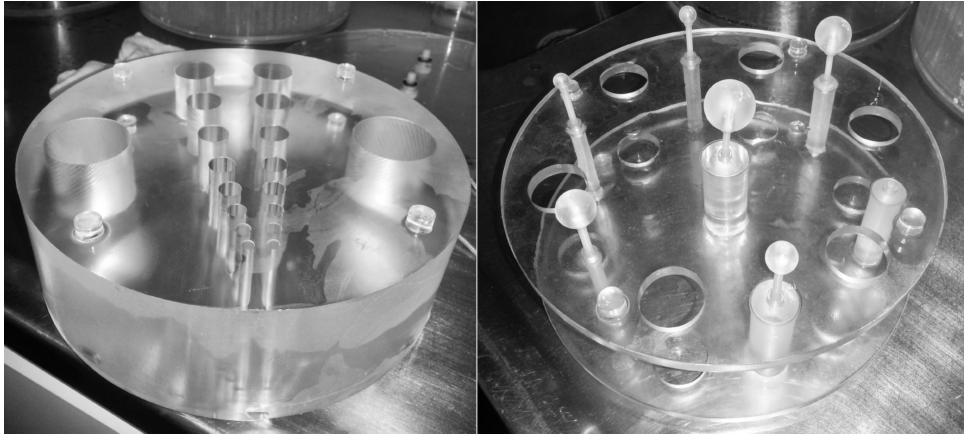


Figura 5.1: Fantomas NEMA en frío y en caliente usados en la simulación⁷. A la izquierda, fantoma en caliente de cilindros en uve de diferentes dimensiones. A la derecha, fantoma en frío de esferas en círculos de diferentes diámetros.

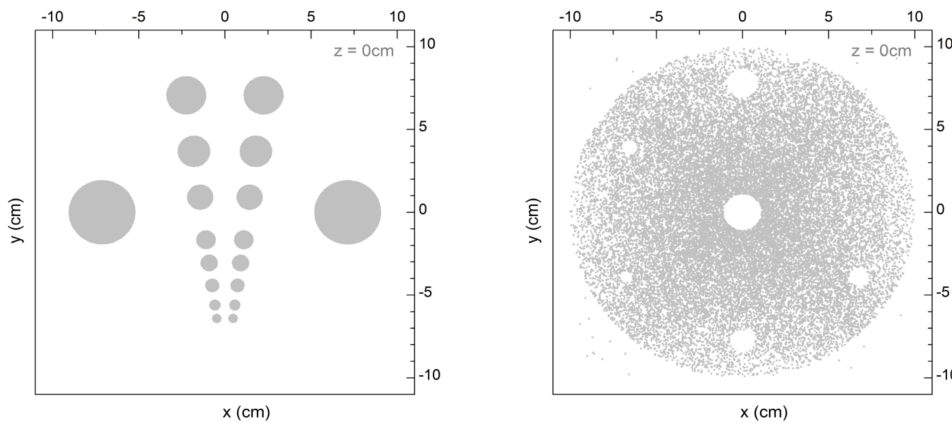


Figura 5.2: Distribución de núcleos de F-18 del corte central de los fantomas de la figura 5.1. Los cilindros del fantoma en caliente tienen diámetros en el rango 0.46-3.78 cm, en tanto que las esferas del del fantoma en frío, tienen diámetros que van desde los 0.91 cm hasta los 3.78 cm.

en frío de esferas en disposición circular. Estas esferas macizas de dimensiones variables, se encuentran posicionadas en un cilindro hueco. Al inyectar la misma solución de agua y FDG, las esferas representan tejido sano rodeado de un fondo de captación elevada de radiofármaco en la adquisición de imágenes PET, dando sentido al término 'frío'.

La simulación de la adquisición de imágenes tomográficas PET de dichos fantomas requiere una distribución homogénea de núcleos emisores de positrones en el volumen en el que se inyecta el radiofármaco FDG (marcado con F-18). El corte central de la distribución de núcleos de F-18 para los fantomas de la figura 5.1, utilizada en la simulación, se muestra en la figura 5.2. Cabe destacar que los centros de las esferas del fantoma en frío (derecha) se encuentran todos en el mismo plano.

A partir de la simulación de la detección de eventos en coincidencia en un tomógrafo con la geometría y composición del tomógrafo General Electric Discovery STE[®], se reconstruyeron las imágenes del *slice* central de la distribución de FDG mostrada en la figura 5.2 por el método de retroproyección filtrada (con filtro rampa) y corregidas por atenuación de fotones, para diferente número de eventos simulados. En la figura 5.3³, se presenta una progresión de las imágenes

³Presentado en forma mural en forma mural en el Congreso de la AFA, Poma *et al* [134]

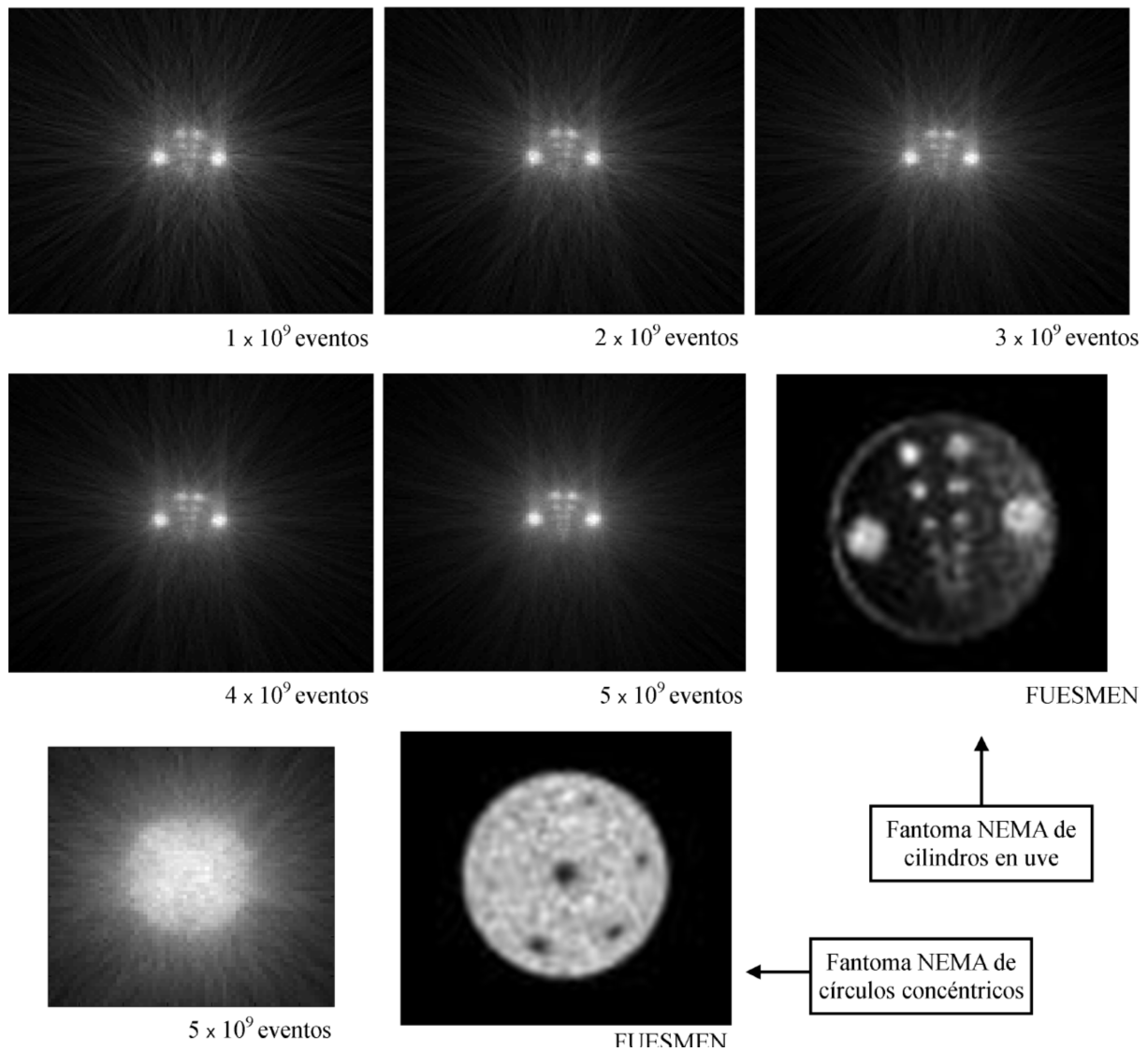


Figura 5.3: Resultados de la reconstrucción de imágenes por el método de retroproyección filtrada y corregidas por atenuación^[134], del slice central de la distribución de núcleos de la figura 5.2, correspondiente a los fantomas de la figura 5.1.

reconstruidas a partir de la simulación de $1-5 \times 10^9$ eventos de emisión de positrones simulados para el fantoma de cilindros en uve. En esta figura, se muestran además, la imagen reconstruida de la simulación de la adquisición de imágenes PET del slice central del fantoma de esferas en círculo, así como las imágenes adquiridas por el tomógrafo General Electric Discovery STE® del mismo corte tomográfico.

Debe tenerse en cuenta al comparar las imágenes adquiridas en FUESMEN y las imágenes simuladas de los mismos fantomas, que los tomógrafos modernos tienen en cuenta correcciones adicionales (como por ejemplo por FOV, por eventos aleatorios y otros), y utilizan métodos de reconstrucción iterativos, dos aspectos que no han sido considerados en la reconstrucción de las imágenes simuladas. Sin embargo, puede observarse la similitud cualitativa de las imágenes reconstruidas a partir de la simulación y de las imágenes adquiridas por el tomógrafo en FUESMEN, especialmente en las imágenes del fantoma de cilindros en uve, en las que pueden visualizarse los mismos objetos.

Como puede observarse al comparar los resultados para 5×10^9 eventos de las imágenes reconstruidas a partir de la simulación de las distribuciones de actividad de los fantomas en frío

y en caliente, se requiere una mayor cantidad de eventos de emisión β^+ para obtener la misma resolución de la imagen adquirida o reconstruida de un fantoma en frío con respecto a la de un fantoma en caliente. Este aspecto se pone en evidencia debido a la pobre resolución de la imagen reconstruida a partir de la simulación del fantoma de esferas en círculos respecto del de cilindros en uve. El factor que más influye en este aspecto es que el volumen relativo de actividad nula respecto del volumen de actividad homogénea es $v_r = V_h/V_p \ll 1$.

5.3. Materiales para la simulación de la adquisición y reconstrucción de imágenes PET reales

Para abordar la simulación de la adquisición de imágenes reales, existen ciertos aspectos que deben tenerse en cuenta:

- En primer lugar, se debe considerar el hecho de que la composición de los tejidos del organismo humano puede representarse por combinaciones de 13 elementos (H, C, N, O, Na, Mg, P, S, Cl, K, Ca, Fe y Zn)⁴, tal como puede visualizarse en la tabla resumida 5.1, en la que se han agregado las composiciones de tejidos distinguibles del cuerpo humano para tomografía CT. Los datos de las composiciones de cada tejido fueron extraídos de la lista de materiales de PENELOPE [39], basada a su vez en los datos del ICRP [40].
- Además de la complejidad que supone la simulación del transporte de radiación en estos materiales, se debe agregar el hecho de que la geometría de los diferentes órganos del cuerpo humano es compleja, de modo que su representación a través de superficies cuádricas resultaría en un costo computacional muy alto. Lo mismo sucede con la distribución de actividad del radiofármaco.
- Si bien existen diferentes fantomas para la simulación de la adquisición de imágenes CT y PET, éstos están basados en geometrías simplificadas de órganos que se representan (generalmente) por tres materiales distintivos:
 - Tejido pulmonar, representado por aire;
 - Tejido blando y de densidades similares (ver tabla 5.1), representado por agua o un plástico agua-equivalente⁵; y
 - Tejido óseo, representado por un plástico hueso-equivalente.

En esta sección, se presenta una alternativa a la simulación de la adquisición de imágenes PET reales, basada en la segmentación de imágenes en lugar de fantomas.

5.3.1. Materiales de simulación

En la tabla 5.1 puede observarse que los elementos más abundantes en la composición de los tejidos del cuerpo humano, son C, H y O (CHO). Para los diferentes tejidos, este valor se encuentra en el rango del 63 % (hueso cortical) al 99 % (tejido adiposo), lo que puede visualizarse en la figura 5.4, donde además se observa la riqueza y variedad en la composición de los diferentes tejidos del organismo.

Para calcular los valores del coeficiente de atenuación lineal representativos del espectro de emisión de fotones del tubo de rayos-X del tomógrafo CT con kilovoltaje pico de 120 kV, μ_{CT} , se extrajeron los datos de los espectros de fluencia de fotones del reporte de ICRU 2012 [129],

⁴Se debe agregar Si, si se tiene en cuenta la composición del tejido hematopoyético.

⁵De las mismas características físicas que el agua, a efectos del transporte de radiación (densidad, coeficiente de atenuación lineal, Z_{eff} , etc.).

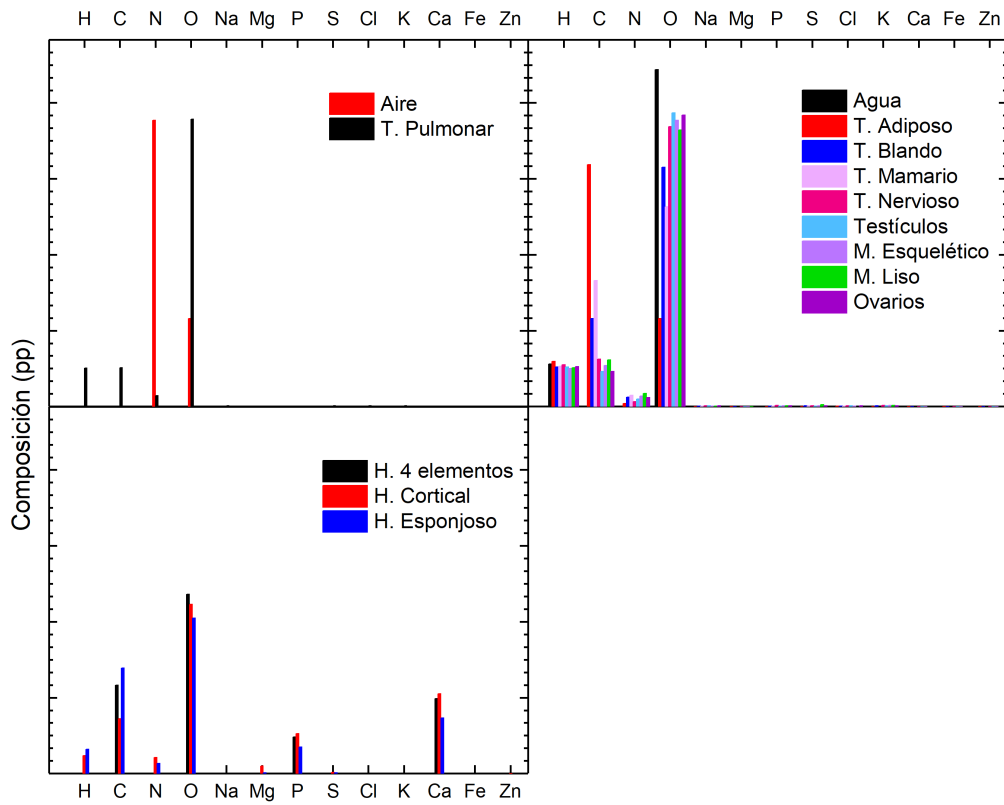


Figura 5.4: Composición de los diferentes tejidos del cuerpo humano. Puede observarse que todos los tejidos distinguibles en la imagen CT están formados por 13 elementos (H, C, N, O, Na, Mg, P, S, Cl, K, Ca, Fe y Zn). Se han graficado en color negro las composiciones del aire, del agua y de un material hueso-equivalente de 4 elementos (ver más adelante) en comparación con tejido pulmonar, tejidos blandos y tejidos óseos respectivamente.

representados en la figura 5.5. Luego, se calculó μ_{CT} como el promedio de los coeficientes de atenuación lineal de los espectros de fluencia 1 (HVL = 5.1 mm Al) y 2 (HVL = 9 mm Al),

$$\mu_{CT} = \frac{\mu_{CT,1} + \mu_{CT,2}}{2}$$

representativos de los espectros de fluencia de los diferentes tomógrafos comerciales CT. Cada uno de estos valores ($\mu_{CT,1}$ y $\mu_{CT,2}$) fue además calculado a partir de los datos de X-COM [41] para los materiales de la tabla 5.1, mediante de la ecuación 5.1:

$$\mu_{CT,i} = \frac{\sum_{j=1}^n N_i(E_j)\mu_i(E_j)}{\sum_{j=1}^n N_i(E_j)} \tag{5.1}$$

donde i y j representan, respectivamente, los tejidos de la tabla 5.1 y las energías de los espectros de la figura 5.5. A partir de μ_{CT} se calcularon además los valores de los números CT, mediante de la ecuación de Hounsfield (ver sección 2.4.2 del Capítulo 2).

En tanto, los coeficientes de atenuación lineal μ_{PET} , fueron calculados a partir de X-COM [41], para fotones de 511 keV . Luego, se determinaron factores agua-equivalentes f_{Ag-Eq} a partir del cociente de los coeficientes de atenuación μ_{PET} correspondientes a cada tejido y al agua,

$$f_{Ag-Eq} = \frac{\mu_{PET,i}}{\mu_{PET,Agua}},$$

donde i representa cada uno de los tejidos.

Tabla 5.1: Composición y características físicas de los tejidos del cuerpo humano. Los datos de la composición de los materiales, Z/A y de la energía media de excitación $< E_{exc} >$ fueron extraídos de *PENELOPE* [39]. En tanto, los valores del coeficiente de atenuación lineal de fotones para las energías de adquisición de las imágenes CT y PET (μ_{CT} y μ_{PET}) fueron calculados a partir de los datos de X-COM [41] y de los espectros (120 kVp) extraídos del reporte de ICRU 2012 para la caracterización del espectro de rayos-X para CT [129]. T.P.: tejido pulmonar, T.A.: tejido adiposo, T.B.: tejido blando, T.Mam.: tejido mamario, T.N.: tejido nervioso, M.Esq.: músculo esquelético, M.Liso: músculo liso, H.Cor.: hueso cortical, H.Esp.: hueso esponjoso.

	T.P.	T.A.	Agua	T.B.	T.Mam.	T.N.	Testículos	M.Esq.	M.Liso	Ovarios	H.Cor.	H.Esp.
Densidad [g/cm^3]	0.30	0.92	1.00	1.00	1.02	1.03	1.04	1.04	1.04	1.05	1.85	1.85
Z_{eff}	7.14306	5.90502	7.21671	6.84689	6.59900	7.06381	7.14085	7.12960	7.09522	7.13100	10.6528	9.24711
Z/A	0.54965	0.58468	0.55509	0.55121	0.55196	0.55423	0.55108	0.54938	0.55005	0.55149	0.52130	0.53010
$< E_{exc} >$ [eV]	75.30	63.20	75.00	72.30	70.30	73.30	75.00	75.30	74.70	75.00	106.4	91.90
μ_{CT} [cm^{-1}]	0.06804	0.19291	0.22655	0.22224	0.22158	0.23494	0.23576	0.23514	0.23521	0.23800	0.80703	0.68015
Número CT	-699.7	-148.5	0.000	-19.01	-21.93	37.02	40.67	37.92	38.25	50.54	2562	2002
μ_{PET} [cm^{-1}]	0.02852	0.08881	0.09598	0.95310	0.09734	0.09872	0.09910	0.09880	0.09891	0.09537	0.16724	0.17002
f_{Ag-Eq}	0.297	0.925	1.000	0.993	1.014	1.029	1.033	1.029	1.031	0.994	1.743	1.771
Elemento	Fracción por peso											
H	0.10128	0.11948	0.11190	0.10447	0.10600	0.11067	0.10417	0.10064	0.10200	0.10500	0.04723	0.06398
C	0.10231	0.63724	0.00000	0.23219	0.33200	0.12542	0.09227	0.10783	0.12300	0.09300	0.14433	0.27800
N	0.02865	0.00797	0.00000	0.02488	0.03000	0.01328	0.01994	0.02768	0.03500	0.02400	0.04199	0.02700
O	0.75707	0.23233	0.88810	0.63024	0.52700	0.73772	0.77388	0.75477	0.72900	0.76800	0.44610	0.41002
Na	0.00184	0.00050	0.00000	0.00114	0.00100	0.00184	0.00226	0.00075	0.00080	0.00200	0.00000	0.00000
Mg	0.00073	0.00002	0.00000	0.00013	0.00000	0.00015	0.00011	0.00019	0.00020	0.00000	0.02000	0.00200
P	0.00080	0.00016	0.00000	0.00133	0.00100	0.00354	0.00125	0.00180	0.00200	0.00200	0.10497	0.07000
S	0.00225	0.00073	0.00000	0.00199	0.00200	0.00177	0.00146	0.00241	0.00500	0.00200	0.00315	0.00200
Cl	0.00266	0.00119	0.00000	0.00134	0.00100	0.00236	0.00244	0.00079	0.00000	0.00200	0.00000	0.00000
K	0.00194	0.00032	0.00000	0.00199	0.00000	0.00310	0.00208	0.00302	0.00300	0.00200	0.00000	0.00000
Ca	0.00009	0.00002	0.00000	0.00023	0.00000	0.00009	0.00010	0.00003	0.00000	0.00000	0.20993	0.14700
Fe	0.00037	0.00002	0.00000	0.00005	0.00000	0.00005	0.00002	0.00004	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
Zn	0.00001	0.00002	0.00000	0.00003	0.00000	0.00001	0.00002	0.00005	0.00000	0.00000	0.00001	0.00000
CHO [%]	96.07	98.91	100.0	96.69	96.50	97.38	97.03	96.32	95.40	96.60	63.77	75.20

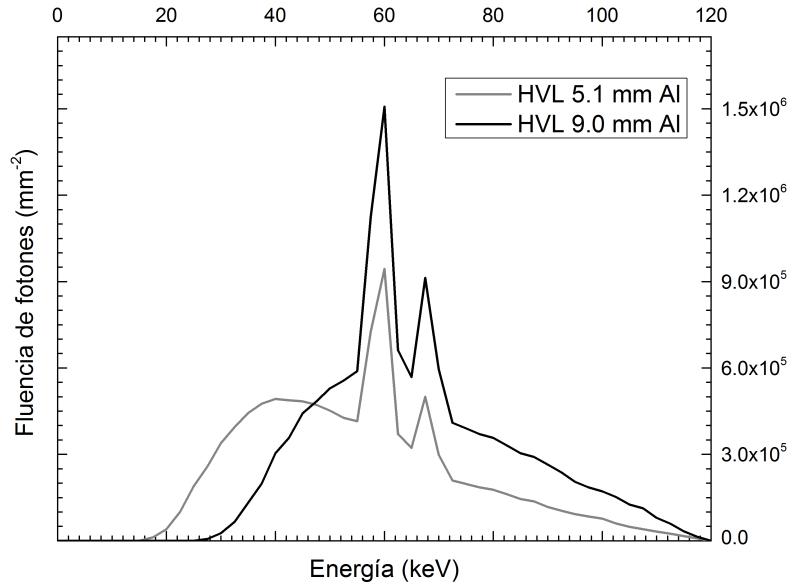


Figura 5.5: Espectros de fluencia de fotones CT, extraídos del reporte de ICRU 2012 para la caracterización del espectro de rayos-X para CT [129].

Los factores f_{Ag-Eq} se calcularon con el objeto de reemplazar los materiales de los diferentes tejidos, de composición compleja, por materiales agua-equivalentes, compuestos por H y O solamente, pero con las características físicas de cada tejido relevantes para la simulación. Para ello, se analizó la curva del coeficiente de atenuación de cada uno de estos tejidos en función de la energía en el rango de 10 keV a 530 keV, comparados con los del agua, teniendo en cuenta los factores f_{Ag-Eq} .

Los resultados de la comparación pueden observarse en la figura 5.6, donde se muestran las curvas de los coeficientes de atenuación (Rayleigh, Compton, fotoeléctrico y total) de cada uno de los tejidos de la tabla 5.1 y las de materiales agua-equivalentes multiplicados por el factor f_{Ag-Eq} . Se muestra además la comparación de las curvas correspondientes a tejido pulmonar y aire, considerando un factor f_{Ai-Eq} ⁶ para este caso en particular, debido a la utilización de este material en muchos fantomas para emular tejido pulmonar. Debido además a que los tejidos de densidad cercana a 1.00 g/cm^3 poseen coeficientes de atenuación de fotones similares, se muestran los resultados para algunos de estos tejidos solamente. Lo mismo sucede con los tejidos hueso cortical y esponjoso.

En la tabla 5.2 se presentan los errores porcentuales máximo y mínimo de esta equivalencia de tejidos para el coeficiente de atenuación lineal en el rango 10-530 keV para los materiales agua-equivalentes, calculados a partir de los factores f_{Ag-Eq} . Además, se muestran los errores porcentuales para las energías media del espectro de fluencia para el tubo de rayos-X (56 keV⁷) y de los fotones de aniquilación (511 keV).

Como puede observarse en la tabla 5.2 y en la figura 5.6, la correspondencia de la curva del coeficiente de atenuación lineal total para cada uno de los tejidos con la equivalente de agua multiplicada por el factor f_{Ag-Eq} es prácticamente total, con diferencias porcentuales de hasta el 4% (tejido pulmonar) y en general menores al 1% (para todos los otros tejidos). Para el caso particular de tejido pulmonar, en el que se realizó la comparación con aire multiplicando la curva del coeficiente de atenuación total del aire por el factor f_{Ai-Eq} ¹¹, las diferencias porcentuales están dentro del 3%.

⁶ $\mu_{PET,T.P.} = 0,02852 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_{PET,Aire} = 1,0400 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$ y $f_{Ai-Eq} = 274$

⁷ Calculada como el promedio de las energías medias de los espectros de la figura 5.5

Tabla 5.2: Diferencia porcentual correspondiente a la comparación de los coeficientes de atenuación de fotones (Rayleigh, Compton, Fotoeléctrico y Total) de los diferentes tejidos de la tabla 5.1 con materiales agua-equivalentes, a partir de los factores f_{Ag-Eq} . Para el caso particular de tejido pulmonar, la comparación también es realizada con material aire-equivalente¹¹.

Tejido	Coefficiente de Atenuación [cm^{-1}]	Equivalencia	$\Delta_{\%,max}$	$\Delta_{\%,min}$	$\Delta_{\%,CT}$	$\Delta_{\%,PET}$
T.P.	Rayleigh	Aire	7.20	9.86	9.39	9.03
		Agua	0.16	0.74	0.34	0.21
	Compton	Aire	< 0.01	5.35	0.49	0.09
		Agua	70.3	70.3	70.3	70.3
	Fotoeléctrico	Aire	3.05	4.47	3.66	4.44
		Agua	71.4	73.7	72.7	73.7
	Total	Aire	\ll 0.01	3.04	0.66	0.07
		Agua	\ll 0.01	4.04	0.77	0.03
T.A.	Rayleigh		0.33	0.40	0.37	0.40
	Compton	Agua	\ll 0.01	0.03	0.01	< 0.01
	Fotoeléctrico		\ll 0.01	0.03	0.01	< 0.01
	Total		\ll 0.01	0.71	0.06	\ll 0.01
T.B.	Rayleigh		0.07	0.08	0.07	0.08
	Compton	Agua	< 0.01	\ll 0.01	< 0.01	\ll 0.01
	Fotoeléctrico		0.02	0.09	0.05	0.02
	Total		\ll 0.01	0.08	0.01	\ll 0.01
T.Mam.	Rayleigh		0.13	0.15	0.14	0.15
	Compton	Agua	\ll 0.01	0.01	< 0.01	\ll 0.01
	Fotoeléctrico		0.24	0.25	0.25	0.24
	Total		\ll 0.01	0.23	0.02	\ll 0.01
T.N.	Rayleigh		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	Compton	Agua	0.06	0.06	0.06	0.06
	Fotoeléctrico		0.08	0.16	0.13	0.16
	Total		\ll 0.01	0.03	< 0.01	\ll 0.01
Testículos	Rayleigh		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	Compton	Agua	\ll 0.01	< 0.01	\ll 0.01	\ll 0.01
	Fotoeléctrico		0.03	0.09	0.06	0.09
	Total		\ll 0.01	0.03	< 0.01	\ll 0.01
M.Esq.	Rayleigh		< 0.01	0.01	< 0.01	< 0.01
	Compton	Agua	\ll 0.01	< 0.01	\ll 0.01	\ll 0.01
	Fotoeléctrico		0.03	0.10	0.07	0.10
	Total		\ll 0.01	0.03	< 0.01	\ll 0.01
M. Liso	Rayleigh		0.01	0.02	0.01	0.01
	Compton	Agua	\ll 0.01	< 0.01	\ll 0.01	\ll 0.01
	Fotoeléctrico		0.02	0.09	0.06	0.09
	Total		\ll 0.01	0.03	< 0.01	\ll 0.01
Ovarios	Rayleigh		0.04	0.04	0.04	0.04
	Compton	Agua	0.05	0.05	0.05	0.05
	Fotoeléctrico		0.07	0.12	0.10	0.12
	Total		0.05	0.07	0.05	0.05

H.Cor.	Rayleigh	Agua	0.47	0.56	0.52	0.56
	Compton		< 0.01	0.10	0.02	< 0.01
	Fotoeléctrico		0.82	0.90	0.88	0.90
	Total		≪ 0.01	0.82	0.41	≪ 0.01
H.Esp.	Rayleigh	Agua	0.35	0.44	0.40	0.44
	Compton		< 0.01	0.06	0.01	< 0.01
	Fotoeléctrico		0.76	0.87	0.83	0.87
	Total		≪ 0.01	0.75	0.32	≪ 0.01

La situación cambia al comparar las curvas de los componentes del coeficiente de atenuación por separado. Para el caso particular de tejido pulmonar, la aproximación por un material aire-equivalente es notablemente mejor que la de un material agua-equivalente. Esta diferencia es especialmente notoria para efecto Compton y fotoeléctrico, en los que las curvas de materiales agua- y aire-equivalentes están contenidas por diferencias porcentuales del 74 y 4 % (fotoeléctrico, agua y aire respectivamente) y 70 y 5 % (Compton, agua y aire respectivamente). En tanto, para los tejidos de densidad cercana a 1 g/cm^3 (tejidos adiposo, blando, nervioso y mamario; ovarios, testículos; músculo esquelético y estriado) las diferencias porcentuales entre las curvas de todos los componentes del coeficiente de atenuación total (Rayleigh, fotoeléctrico y Compton) son menores que en el caso de tejido óseo (huesos cortical y esponjoso), estando contenidas dentro del 1 % para todos los casos (ver tabla 5.2 y figura 5.6).

De acuerdo a lo analizado en el párrafo anterior, se concluye que tanto la longitud del camino recorrido por los fotones entre una interacción y la siguiente, así como la probabilidad de interacción para cada uno de los efectos, sorteadas aleatoriamente a partir del coeficiente de atenuación total μ y de cada componente (Rayleigh, Compton y fotoeléctrico)⁸ respectivamente, son calculadas de forma adecuada en la simulación a partir de la aproximación de los diferentes tejidos del organismo por materiales aire-equivalente (tejido pulmonar) y agua-equivalentes (otros tejidos).

Debe agregarse además, respecto a los materiales de los fantasmas, que la comparación entre las curvas de agua y tejidos de densidad cercana a 1 g/cm^3 , y de aire y tejido pulmonar, arrojan diferencias porcentuales del 100 % (tejido pulmonar-aire) y de hasta 11 % (tejidos blandos-agua), para fotones de 511 keV (PET) y del 100 % (tejido pulmonar-aire) y de hasta 17 % (tejidos blandos-agua) para fotones 56 keV (CT).

En cuanto a la determinación del estado final del fotón secundario⁹, la energía y dirección de emisión son determinadas en la simulación a partir del muestreo aleatorio de la sección eficaz diferencial correspondiente a cada efecto, $d\sigma/d\Omega$, junto con el factor de forma atómico $F(x, Z)$, con $x = 2E/c\text{sen}(\theta/2)$. Las secciones eficaces diferenciales para las interacciones Compton ($d\sigma_C/d\Omega$)¹⁰ y Rayleigh ($d\sigma_R/d\Omega$), están dadas por las ecuaciones 5.2 y 5.3:

$$\frac{d\sigma_C}{d\Omega} = \frac{r_0^2}{2} Z \left(\frac{E'}{E} \right)^2 \left(\frac{E}{E'} + \frac{E'}{E} - \text{sen}^2(\theta) \right) \quad (5.2)$$

⁸No se considera producción de pares debido a la energía máxima de fotones, dada por los fotones de aniquilación.

⁹Como se expresó antes, en la simulación se absorben en el momento y posición de la emisión todos los electrones secundarios, así como los fotones secundarios diferentes de los fotones de aniquilación, o que no provengan de interacciones de los fotones de aniquilación con el medio circundante. Por ello en esta sección no se tiene en cuenta el estado final de electrones secundarios Compton, así como la emisión de rayos-X característicos y el estado final del fotoelectrón (efecto fotoeléctrico).

¹⁰Sección eficaz diferencial de Klein-Nishina.

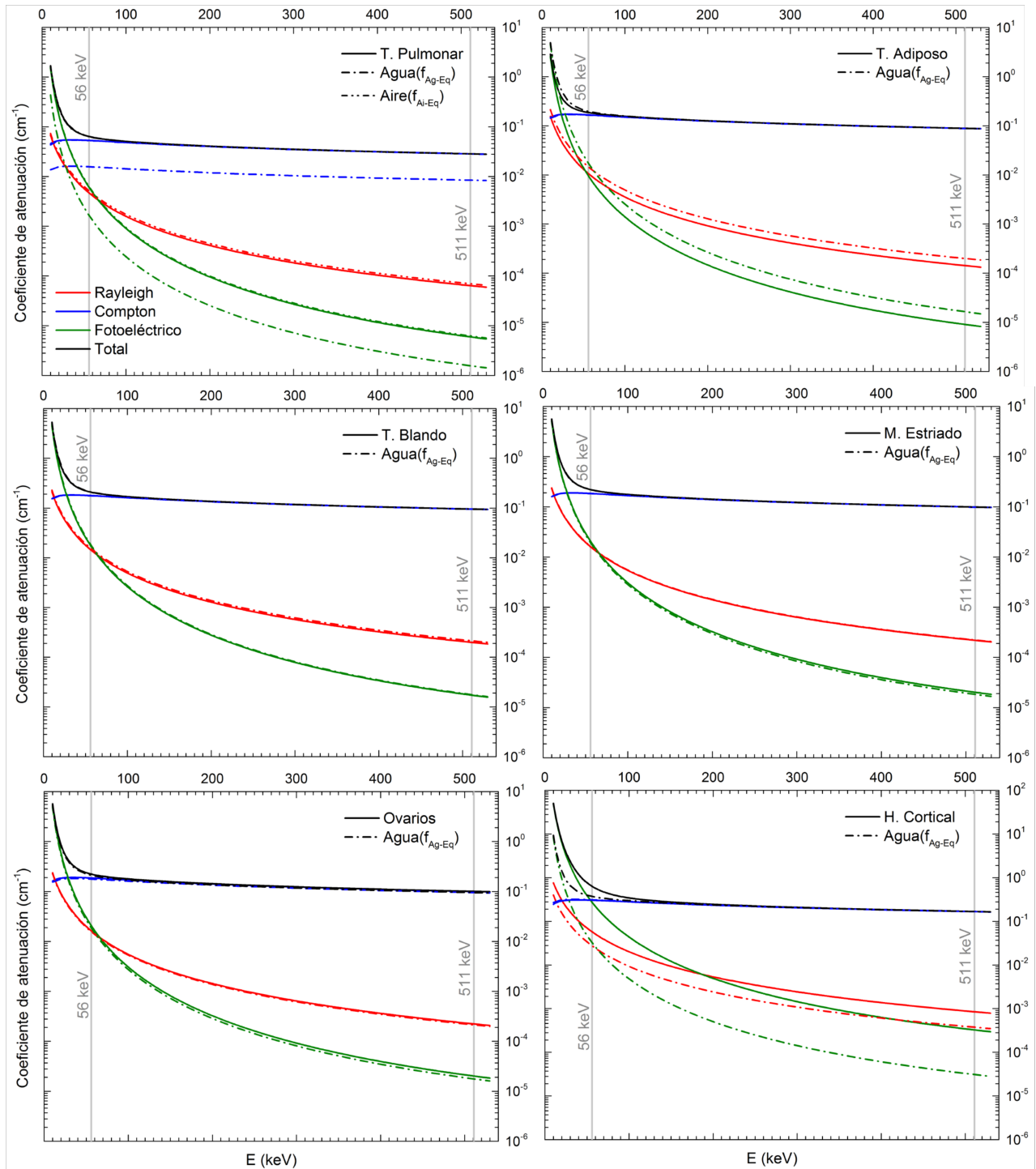


Figura 5.6: Comparación entre las curvas de los coeficientes de atenuación de fotones (Rayleigh, Compton, Fotoeléctrico y Total) para diferentes tejidos y materiales agua-equivalentes a través de los factores f_{Ag-Eq} de la tabla 5.1. Para tejido pulmonar, se realiza también la comparación con aire, a partir del factor f_{Ai-Eq}^{11} debido a su utilización en fantomas para emular tejido pulmonar.

Tabla 5.3: Diferencia porcentual correspondiente a la comparación de las funciones $F^2(x)$ y $S(x)$, de los distintos tejidos de la tabla 5.1 con agua (y aire para el caso de tejido pulmonar), a partir de los valores calculados mediante las ecuaciones 5.7 y 5.8 del texto de Peplow y Verghese [136], las composiciones y fracciones en peso de la tabla 5.1 y los datos de las funciones $F(x, Z)$ y $S(x, Z)$ para cada elemento Z , extraídos del trabajo de Hubbell et al [135].

x	T.P.(Agua)		T.A.		T.B.		T.Mam.		T.Ner.		Testículos		M.Esq.		M. Liso		Ovarios		H.Cor.		H.Esp.		T.P.(Aire)	
	F^2	S	F^2	S	F^2	S	F^2	S	F^2	S	F^2	S	F^2	S	F^2	S	F^2	S	F^2	S	F^2	S	F^2	S
0.000	2.1	0.0	33	0.0	10	0.0	16	0.0	4.2	0.0	2.2	0.0	2.5	0.0	3.4	0.0	2.4	0.0	120	0.0	64	0.0	5.6	0.0
0.005	2.1	1.0	33	6.8	10	3.0	16	3.6	4.2	3.6	2.1	1.3	2.5	0.8	3.4	1.4	2.4	1.4	120	68	64	46	5.5	36
0.010	2.1	0.3	33	2.6	10	1.4	16	1.3	4.2	2.8	2.1	0.7	2.5	0.0	3.4	0.7	2.4	0.9	120	69	63	44	5.4	23
0.015	2.1	0.2	33	2.2	10	1.2	16	1.0	4.2	2.7	2.2	0.6	2.5	0.1	3.4	0.6	2.4	0.8	120	68	63	43	5.5	24
0.020	2.1	0.1	33	1.6	10	0.9	17	0.7	4.3	2.5	2.2	0.4	2.5	0.2	3.5	0.5	2.4	0.7	120	67	63	42	5.5	24
0.030	2.2	0.1	33	1.7	10	1.0	17	0.8	4.3	2.5	2.2	0.4	2.6	0.2	3.5	0.5	2.5	0.7	120	64	62	41	5.4	24
0.040	2.3	8.9	34	44	10	19	17	26	4.4	8.4	2.3	7.7	2.7	9.6	3.7	10	2.6	7.5	120	42	61	7.4	5.2	13
0.050	2.4	0.1	34	1.1	11	0.6	17	0.4	4.6	2.2	2.4	0.3	2.8	0.4	3.8	0.2	2.7	0.5	120	57	60	37	5.1	23
0.070	2.7	0.4	36	0.2	11	0.1	18	0.3	4.9	1.8	2.7	0.0	3.1	0.6	4.1	0.1	3.0	0.2	120	49	58	32	4.6	23
0.090	3.0	0.6	37	1.3	12	0.4	19	1.0	5.3	1.5	3.0	0.2	3.4	0.9	4.5	0.4	3.2	0.0	110	42	56	27	4.1	22
0.100	3.2	0.7	38	1.9	12	0.6	19	1.3	5.5	1.3	3.1	0.3	3.6	1.0	4.7	0.5	3.4	0.1	110	39	55	26	3.8	21
0.125	3.6	1.0	40	3.8	13	1.4	20	2.3	6.0	0.8	3.5	0.6	4.0	1.3	5.2	0.9	3.8	0.5	110	34	54	22	2.8	20
0.150	4.0	1.2	42	5.0	14	1.8	22	2.9	6.5	0.5	3.8	0.8	4.5	1.4	5.8	1.1	4.2	0.6	114	31	54	20	1.7	19
0.175	4.4	1.3	44	6.4	15	2.3	23	3.6	6.9	0.1	4.1	1.0	4.9	1.6	6.2	1.3	4.5	0.8	120	29	55	18	0.6	18
0.200	4.6	1.5	45	7.7	15	2.7	24	4.3	7.2	0.2	4.4	1.1	5.1	1.7	6.5	1.6	4.7	1.0	120	28	57	17	0.6	17
0.300	4.6	1.9	48	12	16	4.1	25	6.4	7.1	1.2	4.3	1.5	5.2	2.1	6.6	2.2	4.7	1.5	160	28	76	16	3.4	14
0.400	2.8	2.2	44	15	14	5.2	23	7.9	5.1	1.8	2.8	1.9	3.5	2.4	4.6	2.7	3.1	1.9	210	29	110	15	2.0	12
0.500	0.0	2.4	36	16	10	5.7	17	8.8	2.0	2.2	0.5	2.0	0.8	2.6	1.5	2.9	0.7	2.0	270	30	140	15	2.1	12

$$\frac{d\sigma_R}{d\Omega} = \frac{r_0^2}{2} Z (1 + \cos^2(\theta)) \quad (5.3)$$

donde E , E' y θ son las energías del fotón incidente y dispersado, y la dirección del fotón dispersado, respectivamente (ver *e.g.*, [21]).

Al reemplazar las relaciones

$$\frac{d\sigma_C}{d\epsilon} = \frac{d\sigma_C}{d\Omega} \frac{d\Omega}{d\epsilon}, \quad \epsilon = \frac{E'}{E}$$

en la ecuación 5.2, puede escribirse la sección eficaz diferencial en energía en función de ϵ :

$$\frac{d\sigma_C}{d\epsilon} = \pi r_0^2 \frac{m_e c^2}{E} Z \left(\frac{1}{\epsilon} + \epsilon \right) \left(1 - \frac{\epsilon \operatorname{sen}^2 \theta}{1 + \epsilon^2} \right) \quad (5.4)$$

En la simulación, se determina el estado final del fotón dispersado Rayleigh a partir de la ecuación 5.3 y el factor de forma atómico $F(x, Z)$ ¹¹, mediante la ecuación 5.5,

$$(1 + \cos^2(\theta)) \operatorname{sen}(\theta) (F(x, Z))^2 \quad (5.5)$$

mientras que el estado final del fotón dispersado Compton se determina a partir de la ecuación 4.7 y la función de dispersión $S(x, Z)$ como se muestra en la ecuación 5.6 (ver [37] y [39]),

$$\left(\frac{1}{\epsilon} + \epsilon \right) \left(1 - \frac{\epsilon \operatorname{sen}^2 \theta}{1 + \epsilon^2} \right) S(x, Z). \quad (5.6)$$

La dependencia del estado final del fotón secundario con el material en interacciones Compton y Rayleigh, está dada por las funciones $F(x, Z)$ y $S(x, Z)$ (como puede observarse en las ecuaciones 5.5 y 5.6). Por este motivo, se compararon los valores de estas funciones para cada uno de los tejidos de la tabla 5.1 y el agua (o aire en el caso de tejido pulmonar únicamente). Para ello, se calcularon las funciones F^2 y S para los diferentes tejidos, basadas en los datos de Hubbell *et al* [135], para los elementos de la tabla 5.1 y mediante las ecuaciones 4.10 y 4.11, extraídas del trabajo de Peplow y Verghese [136]:

$$\frac{F_{mol}^2(x)}{W} = \sum_i \frac{w_i}{M_i} F^2(x, Z_i) \quad (5.7)$$

$$\frac{S_{mol}(x)}{W} = \sum_i \frac{w_i}{M_i} S(x, Z_i) \quad (5.8)$$

donde w_i y M_i son, respectivamente, la fracción en peso y la masa molar del elemento i -ésimo y W la masa molar de la molécula. Los resultados de esta comparación en el rango 10-530 *keV* se presentan en la tabla 4.3.

Como puede observarse en la tabla 4.3, las diferencias porcentuales son variadas al comparar las funciones $F^2(x)$ y $S(x)$ para los diferentes tejidos de la tabla 5.1 y agua (o aire en el caso de tejido pulmonar). Por ello, se crearon matrices para cada tejido de las funciones F^2 y S , en función de E y θ , en intervalos $\Delta E = 10 \text{keV}$ y $\Delta \theta = 3^\circ$, a partir del ajuste de los valores calculados mediante las ecuaciones 4.10 y 4.11, a partir de funciones racionales de Chebyshev de orden 3/4 (F^2) y 2/3 (S)^{12,13}.

¹¹Ver Hubbell *et al*, [135]

¹²Ver *e.g.*, http://montecarlo.vtt.fi/mtg/2014_Cambridge/Maria_Pusa2.pdf.

¹³Los valores obtenidos de los ajustes, se encuentran dentro del material complementario de este trabajo en el archivo "F Forma y F Scattering.xls".

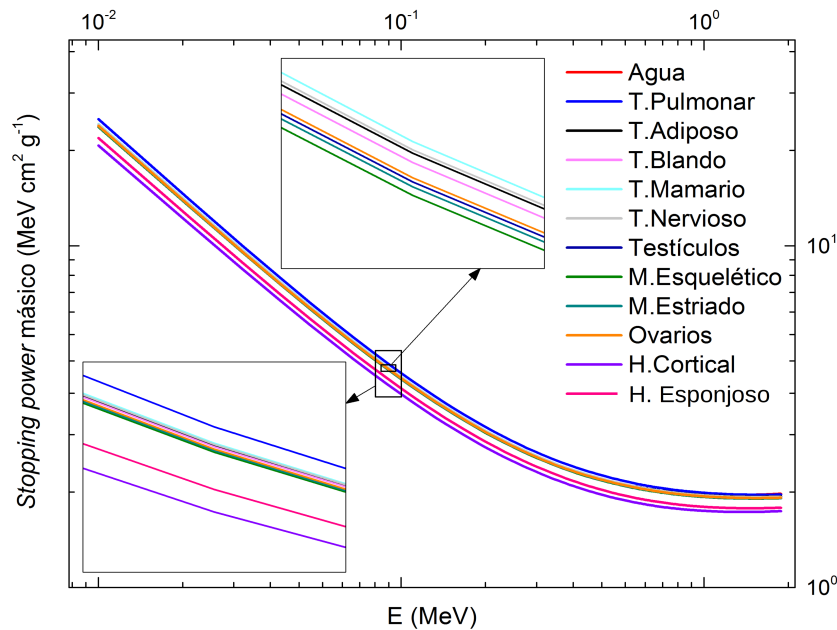


Figura 5.7: Curvas de *stopping power* másico para los diferentes tejidos del cuerpo humano, de acuerdo a la composición mostrada en la tabla 5.1, calculadas a partir de los datos de NIST [38].

A partir de estas matrices y de las ecuaciones 4.8 y 4.9, se puede establecer de forma adecuada el estado final de fotones secundarios en la simulación, siguiendo los lineamientos de los códigos Monte Carlo GEANT4 [37] y PENELOPE [39].

De acuerdo a lo descrito anteriormente, resta determinar la factibilidad de la utilización de materiales agua-equivalentes en la simulación del transporte de los positrones emitidos por la fuente en tejidos biológicos. Este análisis se realiza a partir de las curvas de *stopping power*.¹⁴

Al visualizar la figura 5.7, puede observarse que las curvas de *stopping power* másico de los diferentes tejidos se encuentran cercanas entre sí y además cercanas a la curva correspondiente al agua. Por ello, parece factible determinar materiales agua-equivalentes, con las características físicas de cada uno de los tejidos, de acuerdo a las composiciones de la tabla 5.1.

En tanto, en la figura 5.8, se comparan las curvas de *stopping power* de cada uno de los tejidos (con las composiciones mostradas en la tabla 5.1), y las correspondientes de materiales agua-equivalentes. Estos materiales agua-equivalentes, de la misma composición que el agua, tienen la densidad y la energía de ionización de cada tejido de la tabla 5.1.

En la tabla 5.3, se resumen además las diferencias porcentuales entre las curvas de *stopping power* de cada uno de los tejidos y las de los materiales agua-equivalentes calculados de esta forma para las energías máxima y más probable de los positrones emitidos de acuerdo a los espectros de la figura 1.2, representadas en la figura 5.7 en líneas de puntos (más probable) y en línea continua (energía máxima).

¹⁴Se recuerda que los electrones secundarios generados en la interacción de los fotones con los tejidos no son relevantes para la reconstrucción de imágenes PET.

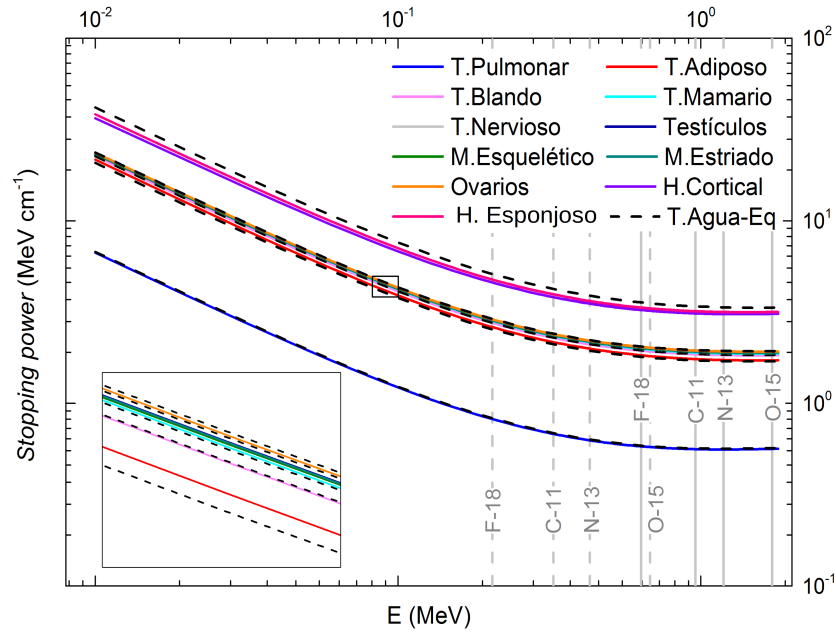


Figura 5.8: Comparación de las curvas de stopping power de los diferentes tejidos del cuerpo humano (de acuerdo a la composición mostrada en la tabla 5.1) con las de materiales agua-equivalentes de la misma composición del agua, pero de densidad y energía de ionización iguales a las del tejido. Las curvas fueron calculadas a partir de los datos de NIST [38].

Tabla 5.4: Diferencias porcentuales entre los valores de stopping power de cada uno de los tejidos de la tabla 5.1 y materiales agua-equivalentes de la misma composición del agua, pero de densidad y energía de ionización iguales a las de cada uno de los tejidos biológicos, para las energías más probable E_{mp} y máxima E_{max} de los positrones emitidos de acuerdo a los espectros de la figura 1.2.

Tejido	F – 18		C – 11		N – 13		O – 15	
	E_{mp}	E_{max}	E_{mp}	E_{max}	E_{mp}	E_{max}	E_{mp}	E_{max}
	T.P.	1.02	1.03	1.04	1.02	1.05	1.02	1.04
T.A.	2.71	1.85	2.57	1.42	2.45	1.23	1.78	1.02
T.B.	0.24	0.46	0.29	0.59	0.33	0.65	0.47	0.66
T.Mam.	0.29	0.10	0.24	0.27	0.19	0.38	0.16	0.44
T.Ner.	0.14	<0.01	0.10	0.05	0.09	0.11	<0.01	0.11
Testículos	0.71	0.69	0.73	0.81	0.76	0.76	0.73	0.77
M.Esq.	1.08	1.06	1.08	1.14	1.10	1.15	1.10	1.10
M. Liso	0.86	0.93	0.86	0.97	0.91	0.99	0.94	0.99
Ovarios	0.58	0.69	0.61	0.65	0.62	0.66	0.68	0.66
H.Cor.	11.4	10.2	11.0	9.48	10.6	9.07	10.0	8.33
H.Esp.	7.34	6.79	7.15	6.43	7.03	6.26	6.76	5.73

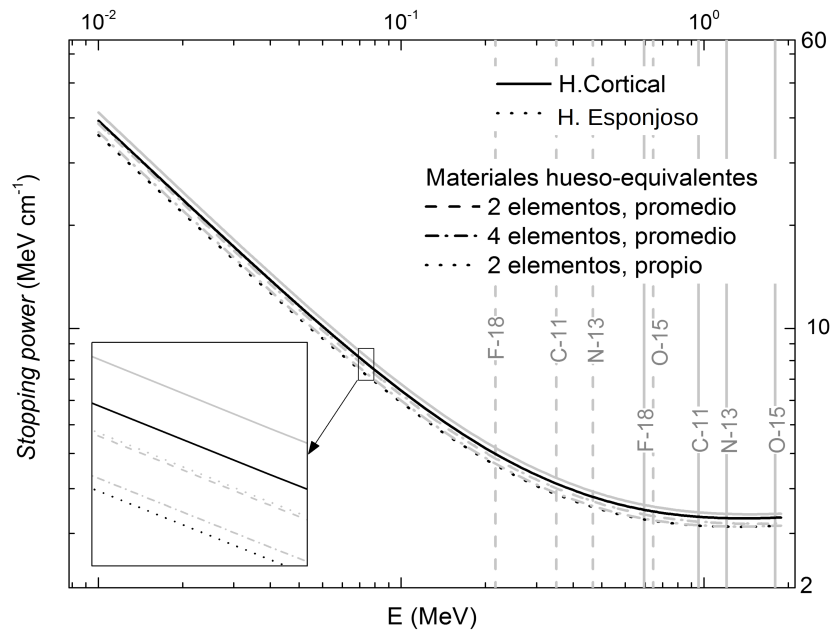


Figura 5.9: Comparación de las curvas de *stopping power* de hueso cortical y compacto con materiales hueso-equivalentes, compuestos por dos y cuatro elementos (de acuerdo a las fracciones en peso de la composición mostrada en la tabla 5.1), de densidad y energía de ionización iguales a las del hueso (cortical o compacto). Las curvas fueron calculadas a partir de los datos de NIST [38].

Tanto en la figura 5.8 como en la tabla 5.4 puede visualizarse que la aproximación de los tejidos biológicos por los materiales agua-equivalentes propuestos resulta en una buena estimación de la curva de *stopping power*, tanto para tejido pulmonar como para los tejidos de densidad cercana a 1 g/cm^3 . Las diferencias porcentuales para estos tejidos es menor (o del orden del) 1%, excepto para tejido adiposo, en el que las diferencias ascienden al 2-3%. En tanto, para el caso de hueso (esponjoso y cortical), las diferencias están contenidas en el rango 6-11%. Por esta razón, se han comparado las curvas de *stopping power* de hueso cortical y compacto con las de materiales equivalentes de dos y cuatro elementos, en orden descendente de fracción en peso, como puede visualizarse en la figura 5.9.

En la tabla 5.5 puede observarse la composición de los materiales hueso-equivalentes de dos (C y O) y cuatro elementos (C, O, P y Ca) promedio, calculada a partir de la normalización de la suma de los promedios de las fracciones en peso de dichos elementos, en los tejidos hueso cortical y hueso esponjoso, así como de los dos elementos de mayor fracción en peso para hueso cortical -O y Ca- y hueso esponjoso -C y O- (ver tabla 5.1).

Al comparar las curvas de *stopping power* de tejido óseo y de estos materiales hueso-equivalentes, se observan diferencias porcentuales en el rango 2-6% (2 elementos, promedio), 5-9% (4 elementos, promedio) y 4-7% (2 elementos, propios) para las energías más probable y máxima de los positrones emitidos de acuerdo a los espectros de la figura 1.2. Esta aproximación para tejido óseo es mejor que la anterior de materiales agua-equivalentes y sería conveniente que se utilizara en caso de captación elevada en hueso. Esto se debe a que en esta situación, la fuente de positrones estaría situada en tejido óseo, y por lo tanto, de usar materiales agua-equivalentes, la simulación del transporte de positrones en hueso no sería adecuada.

De acuerdo a lo analizado en esta sección, puede observarse que para el transporte de positrones y fotones en los diferentes tejidos biológicos, las características físicas de los tejidos pueden ser aproximadas por las de materiales equivalentes de menor complejidad. Estos materiales equi-

Tabla 5.5: *Diferencias porcentuales entre los valores de stopping power de hueso cortical y compacto, de acuerdo a las composiciones de la tabla 5.1 y materiales hueso-equivalentes de la misma densidad y energía de ionización de cada uno de estos tejidos, para las energías más probable E_{mp} y máxima E_{max} de los positrones emitidos de acuerdo a los espectros de la figura 1.2.*

Diferencias porcentuales <i>Stopping Power</i>							
			F-18	C-11	N-13	O-15	
2 elementos, propios							
O	0.68000	E_{mp}	6.71	6.53	6.21	5.70	Hueso Cortical
Ca	0.32000	E_{max}	5.76	5.36	5.17	4.86	
C	0.59594	E_{mp}	6.17	6.07	5.80	5.65	Hueso Esponjoso
O	0.40406	E_{max}	5.64	5.62	5.56	5.68	
2 elementos, promedio							
C	0.33035	E_{mp}	2.82	2.96	2.79	2.88	Hueso Cortical
O	0.66965	E_{max}	2.82	2.98	3.13	3.42	
		E_{mp}	6.39	6.31	5.96	5.76	Hueso Esponjoso
		E_{max}	5.75	5.68	5.62	5.73	
4 elementos, promedio							
C	0.23329	E_{mp}	5.86	5.79	5.58	5.30	Hueso Cortical
O	0.47290	E_{max}	5.31	5.13	5.05	4.86	
P	0.09665	E_{mp}	9.32	9.04	8.66	8.11	Hueso Esponjoso
Ca	0.19716	E_{max}	8.16	7.76	7.49	7.14	

valentes pueden a su vez resumirse de la siguiente manera, acorde a la simulación:

- *Simulación del transporte de positrones*

Los tejidos biológicos de densidad cercana a 1 g/cm^3 , así como el tejido pulmonar, pueden ser representados por materiales agua-equivalentes que posean la misma composición que el agua, pero densidad y energía de ionización iguales a las del tejido en cuestión. Para tejidos óseos, se utilizan en cambio materiales hueso-equivalentes, de dos elementos (C y O), cuya composición está dada por los valores promedio de fracción de peso de C y O en tejido óseo, y la densidad y energía de ionización son iguales a las correspondientes de hueso cortical y esponjoso.

- *Simulación del transporte de fotones*

El tipo de interacción, así como la distancia entre dos interacciones consecutivas, se determina a partir de los coeficientes de atenuación del agua, multiplicados por los factores f_{Ag-Eq} para todos los tejidos biológicos, excepto para el caso de tejido pulmonar, en el que se calcula a partir de los coeficientes de atenuación del aire, multiplicado por el factor f_{Ai-Eq} . En tanto, el estado final del fotón secundario Compton y Rayleigh, se determina a partir de las secciones diferenciales en energía y las matrices de los factores de forma y de scattering que se adjuntan en el material complementario de este trabajo.

5.4. Simulación a partir de las imágenes segmentadas PET y CT

En este trabajo, se propone simular la adquisición de imágenes de distribuciones reales de radiofármaco, a partir de las imágenes PET y CT segmentadas, de acuerdo a los algoritmos descritos en las secciones 3.5 y 3.7 del Capítulo 3¹⁵. En este sentido, a partir de los valores de SUV de las imágenes segmentadas PET, es posible determinar la distribución de actividad del radiofármaco. Esto a su vez permite el sorteo aleatorio de la posición y energía de emisión de los positrones emitidos por dicha distribución de radiofármaco, teniendo en cuenta los espectros de emisión calculados a partir de la teoría de Fermi de la emisión β^+ mostrados en la sección 1.2.4 del Capítulo 1.

Una vez emitido el positrón, éste pierde energía cinética de forma gradual hasta aniquilarse con un electrón del medio, tal como se describió en las secciones 1.2 y 1.3 del Capítulo 1. Con el objetivo de acelerar la simulación de este proceso, se considera que el positrón recorre en línea recta una distancia correspondiente al rango de un positrón de esa energía, luego de lo cual se aniquila en reposo con la consiguiente emisión de los fotones de aniquilación. Bajo estas consideraciones, los fotones de aniquilación son emitidos formando un ángulo de 180° entre sí.

Las interacciones de los fotones de aniquilación son simuladas teniendo en cuenta las características de los tejidos mostrados en la sección 5.3.1 de este capítulo. Para tener en cuenta eventos de coincidencia tales como los determinados por los tomógrafos PET, se descartan eventos que excedan la ventana en energía permitida, así como la ventana temporal de coincidencia del equipo. Además, se considera que el sistema de detección tiene eficiencia 1. Es decir, se supone que todo evento de coincidencia es detectado por el sistema de detección PET.

Por último, a partir del tiempo de vuelo de los fotones detectados en coincidencia, es posible reconstruir la imagen por tiempo de vuelo tal como se describió en la sección 2.2 del Capítulo 2. Pueden compararse entonces la imagen PET reconstruida a partir de la simulación de la adquisición y la imagen PET segmentada para analizar los resultados.

Los detalles de la simulación así como de la reconstrucción de las imágenes simuladas pueden encontrarse en la sección C del Apéndice.

5.4.1. Resultados de la simulación de imágenes reales FDG-PET

De acuerdo al método descrito en los párrafos precedentes, se simuló la distribución de actividad correspondiente a la figura 5.10, de un corte de la adquisición de imágenes FDG-PET/CT de un paciente de FUESMEN.¹⁶ En la figura, se muestran además la imagen segmentada del mismo corte, correspondiente al *input* de la simulación.

En tanto, en la figura 5.11 se muestra el resultado obtenido en la simulación de la adquisición y reconstrucción del *slice* mostrado en la figura 5.10. Puede observarse que la distribución de radiofármaco obtenida es acorde al *input* de la simulación. Asimismo, las dimensiones de las distribuciones de actividad también concuerdan con las ingresadas. Cabe destacar que la distribución de actividad reconstruida fue segmentada mediante delineación manual para compararla con la distribución *input* de la simulación.

¹⁵En el caso de no disponer de imágenes adquiridas con un radiofármaco específico, también podría utilizarse el método que se describe en esta sección para la simulación en fantomas antropomórficos con distribuciones de radiofármaco dadas por el modelo biocinético del mismo.

¹⁶Se agradece a la Fundación Escuela de Medicina Nuclear el permitir mostrar esta imagen en el trabajo.

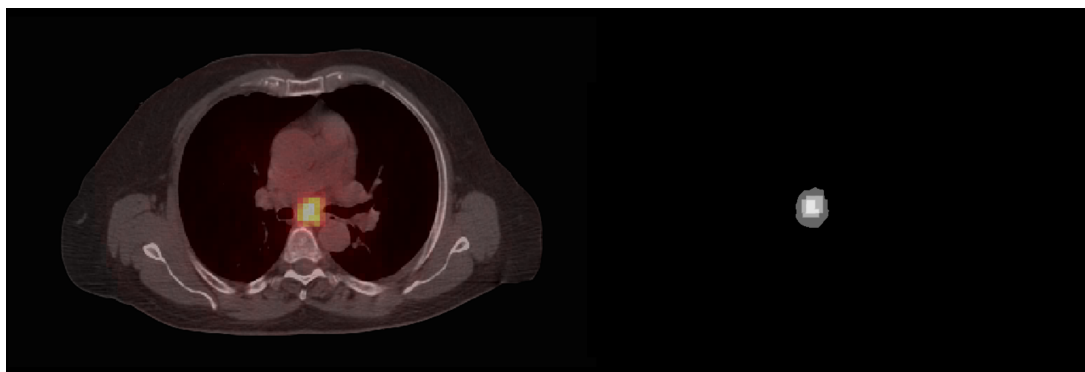


Figura 5.10: Distribución de FDG input de la simulación. Corresponde a la segmentación por SUV de la imagen PET adquirida en FUESMEN.

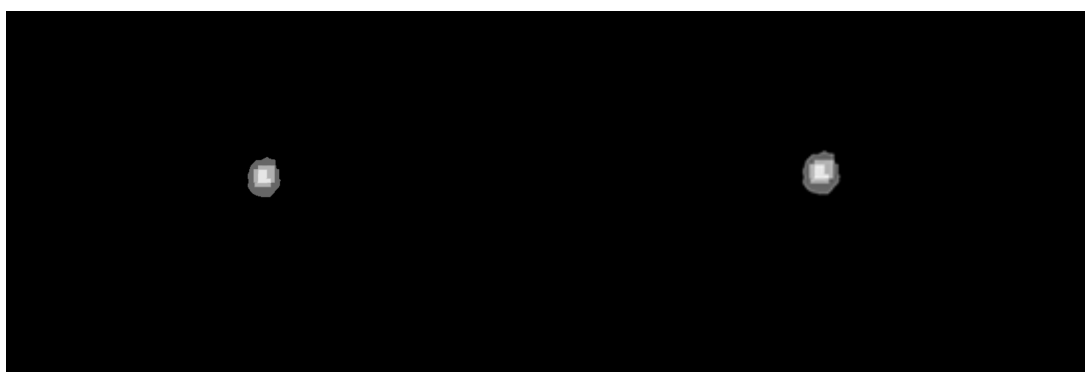


Figura 5.11: A la derecha, distribución reconstruida a partir de la simulación de la distribución de actividad de la Figura 5.10. A la izquierda imagen input. La imagen output fue segmentada para realizar la comparación.

5.5. Simulación y reconstrucción de imágenes PET con diferentes radiofármacos

Como se expresó en secciones anteriores, son las características bioquímicas del fármaco las que dan como resultado la biodistribución del radiotrazador. En tanto, el radioisótopo emisor de positrones está ligado a las limitaciones físicas del tomógrafo PET y a parte del ruido asociado a la imagen (ver sección 1.8 del Capítulo 1); y junto con la molécula que marca, definen el tiempo de vida media del radiofármaco en el organismo.

En esta sección, se simula la distribución de radiofármaco de un paciente con Cáncer de Próstata, que se realizó un estudio PET/CT-[C-11]Colina en FUESMEN. Luego, esta misma distribución de radiofármaco, es utilizada para simular la adquisición y reconstrucción de imágenes con [F-18]Colina, en la que el espectro de emisión de positrones varía.

5.5.1. Comparación de los resultados obtenidos de las imágenes reconstruidas a partir de distribuciones de [C-11]colina y [F-18]FCH

En la figura 5.12 se muestran: la imagen original de fusión PET/CT-Colina adquirida en FUESMEN, la distribución de actividad de Colina utilizada como input de la simulación, y el resultado obtenido de la simulación de la adquisición y reconstrucción de imágenes PET de la biodistribución mostrada, para [C-11]Colina (izquierda) y [F-18]Colina (derecha). En ambos casos, se ha realizado una segmentación manual de la imagen *output* para poder realizar una comparación directa.

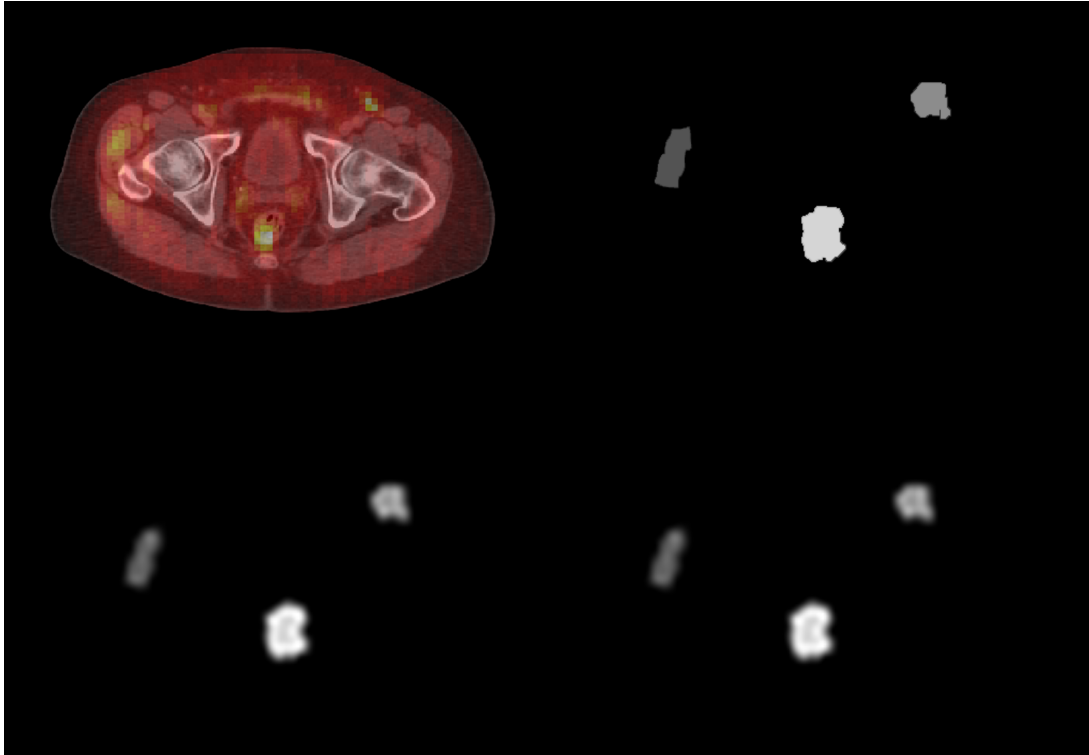


Figura 5.12: Distribuciones de actividad simuladas de PET-Colina. Arriba a la izquierda, se muestra la fusión de imágenes PET/CT del paciente, adquirida en FUESMEN. A la derecha, la distribución de Colina segmentada por SUV. Abajo, distribuciones simuladas de [C-11]Colina y [F-18]Colina de la distribución *input*. Nuevamente, las imágenes *output* fueron segmentadas mediante delineación manual para ser comparadas con la imagen *input* de distribución de actividad.

Al comparar los resultados de ambas reconstrucciones, no se observan diferencias en cuanto al volumen ni a la forma de la distribución de radiofármaco reconstruida. Sin embargo, hay dos aspectos que deben ser considerados a la hora de hacer una comparación exhaustiva:

- En rigor de verdad, la biodistribución de [F-18]Colina no es igual a la de [C-11]Colina en el momento de adquisición de la imagen PET, dado que la diferencia en el tiempo de vida media físico de ambos radioisótopos, produce una variación en el tiempo de vida media del radiofármaco. A pesar de ello, la simulación se realizó con el mismo *input* de distribución de actividad.

Esta diferencia en la biodistribución podría hacerse visible en la contribución a la degradación de la imagen PET producida por la captación en vejiga de [F-18]Colina, que no estaría presente, o al menos sería notablemente reducida, en la imagen de [C-11]Colina.

- El tamaño del vóxel de la imagen *input*, así como de la imagen reconstruida, no es lo suficientemente pequeño como para hacer notoria la diferencia en el rango de los positrones en la imagen resultante. Es de esperar que para vóxeles de dimensiones reducidas, el *blurring* de la imagen de [C-11]Colina sea mayor al de la imagen de [F-18]Colina, dado el rango de los positrones emitidos por cada radioisótopo.

5.6. Potencialidad de la simulación Monte Carlo de la adquisición de imágenes PET

En este apartado se realiza un resumen de las utilidades de la simulación Monte Carlo en Medicina Nuclear, así como sobre el potencial de su aplicación en las diferentes etapas de la adquisición de imágenes en el área. La revisión presentada a continuación está basada principalmente en los textos de tres trabajos: Zaidi y Andreo [109], Bardiñs y Lassmann [144] y Braad *et al* [145].

De acuerdo al trabajo de Zaidi y Andreo [109], las innovaciones en la adquisición de imágenes en Medicina Nuclear, tanto en SPECT como en PET y en escáneres híbridos de tomografía funcional y estructural presentan situaciones ideales para las técnicas de modelación MC debido a la naturaleza estocástica de los procesos de emisión, transporte y detección de la radiación. En este sentido, acorde a la opinión de los autores, los factores que han contribuido a ampliar el uso de las técnicas MC incluyen modelos mejorados de los procesos de transporte de radiación, la factibilidad de su aplicación siguiendo el desarrollo de esquemas de aceleración y la mayor velocidad de las computadoras modernas.

Además, de acuerdo a lo expresado en el texto de Zaidi y Andreo [109], el desarrollo de sistemas de procesamiento en paralelo y de instrumentación en Medicina Nuclear han creado nuevas oportunidades para la simulación MC en la adquisición de imágenes. Uno de los objetivos de la Física Médica en la investigación de la adquisición de imágenes en Medicina Nuclear, son la optimización del diseño de sistemas de adquisición de imágenes, el mejoramiento de la calidad y el aumento en la precisión de la cuantificación de la imagen reconstruida. De acuerdo a los autores, otra aplicación del cálculo MC es la cuantificación y la corrección de atenuación y de dispersión de fotones, debido a que en la simulación pueden separarse los fotones detectados de acuerdo a sus componentes (*e.g.* eventos primarios, de dispersión, etc.). En este sentido, las simulaciones MC han mostrado ser de utilidad en la validación y evaluación comparativa de diferentes técnicas de reconstrucción de imágenes tomográficas.

En cuanto al desarrollo de códigos MC para su utilización en Medicina Nuclear, éstos pueden dividirse en forma general en dos grandes grupos, de acuerdo al texto de Bardiñs y Lassmann [144]. Por un lado, están los códigos MC genéricos, y por otro lado, los específicos. Los códigos genéricos provienen en general del mundo de la física de alta energía y han sido desarrollados por grandes grupos de investigación. Entre estos códigos, desarrollados con el objetivo de simular la propagación de la radiación en la materia, se encuentran ETRAN, EGS, MCNP y GEANT¹⁷. Las ventajas más importantes de los códigos generales son su prevalencia en el tiempo, el acceso de una gran parte de la comunidad científica a su uso, y la validación del código. Por otro lado, los códigos MC específicos tienen la ventaja de haber sido diseñados específicamente para la simulación de la adquisición de imágenes en Medicina Nuclear y por lo tanto la diferencia entre los distintos códigos radica en el modelado del sistema de detección. Además, pueden modificarse códigos MC existentes para mejorar su eficiencia de cálculo. Los autores consideran, sin embargo, que la desventaja fundamental de los códigos específicos es la falta de soporte. En este sentido, el código GATE desarrollado a partir de GEANT, constituye un híbrido, dado que si bien es un código dedicado a la adquisición de imágenes en Medicina Nuclear, está basado en un código MC genérico.

Bardiñs y Lassmann [144] consideran además que la cuantificación de imágenes en Medicina Nuclear sólo es posible si se han corregido todos los efectos que degradan la imagen. La simulación MC puede aportar al modelado de las interacciones que ocurren en el paciente y en el sistema de detección, lo que de acuerdo a los autores es de ayuda para desarrollar y mejorar técnicas de corrección de efectos de degradación de imágenes, así como para definir las geometrías de detectores que se ajusten mejor a la adquisición de imágenes.

Otra área de investigación de interés creciente es, acorde a la opinión de Zaidi y Andreo

¹⁷Podrían agregarse a este grupo de códigos PENELOPE y FLUKA

[109], en la hadronterapia. Se han desarrollado en este sentido varios algoritmos de cálculo para la planificación del tratamiento basado en la adquisición de imágenes PET. Además, diversos grupos de investigación han reportado la aplicabilidad de la tomografía PET en la dosimetría *in vivo* de tratamientos de radioterapia con haces de protones mediante la utilización de técnicas MC.

En la opinión de Bardiñs y Lassmann [144] las estimaciones de dosis basadas en fantasmas matemáticos permanece en el dominio de la "dosimetría de modelación", es decir, no apropiada para "pacientes reales". La dosimetría paciente-específica basada en MC requiere la utilización de datos específicos del paciente para definir tanto la geometría como la farmacocinética. La dosimetría MC es, en este sentido, difícil de lograr al considerar el cuerpo completo del paciente y sus órganos internos. Una de las mayores limitaciones del método MC está ligada a la estadística requerida para simular de forma precisa una dada configuración experimental. Esto está relacionado a su vez con un gran costo computacional. Otra limitación acorde al texto es la dificultad de validar los cálculos de forma experimental.

Braad *et al* [145] consideran por otro lado que en los últimos años, muchos grupos de investigación han explorado el potencial y la factibilidad de mejorar la precisión de la dosimetría clínica a partir de la simulación MC. La mayoría de los estudios MC se centran en el cálculo de los valores S del formalismo MIRD (ver sección 4.5.2). La falta de precisión en el cálculo de dosis limitan el valor de la planificación de dosis y pueden ser responsables indirectos de la utilización ineficiente o no-óptima de las terapias de radiofármacos blanco-específicos en los tratamientos de cáncer. De acuerdo a los autores, los cálculos de dosimetría MC dependen de la disponibilidad de información combinada de imágenes CT y PET/SPECT. Consideran además que antes de que el método MC pueda ser utilizado para la estimación de dosis paciente-específica, deben optimizarse y evaluarse todos los aspectos técnicos en experimentos basados en fantasmas antropomórficos realistas.

Un aspecto que ha recibido atención limitada, de acuerdo a lo expresado por Braad *et al* ??, es la segmentación de tejidos basada en CT. La información que aporta la tomografía computada es requerida para calcular las secciones eficaces paciente-específicas para la simulación MC y la precisión de los números CT tiene por lo tanto un impacto directo en la precisión de los cálculos de dosis. Los estudios de dosimetría clínica consideran a menudo las variaciones en la densidad entre tejidos, pero desprecian la composición de los mismos, al considerar las secciones eficaces del agua solamente.

En este contexto, los métodos propuestos en este trabajo de estimación de dosis y de simulación de la adquisición de imágenes PET a partir de imágenes segmentadas de pacientes, constituyen un aporte en cuanto al cálculo MC paciente-específico.

Capítulo 6

Cuantificación de imágenes PET/CT

6.1. Introducción

La tomografía PET se ha convertido en una herramienta de utilidad para el diagnóstico y la estadificación del cáncer. Por un lado, permite visualizar metástasis a distancia, dando lugar a la estadificación y re-estadificación de muchas patologías cancerígenas (ver *e.g.* [146]-[149]). Por otro lado, ofrece un diagnóstico precoz de lesiones cancerígenas, dado que en la mayoría de los casos, los cambios metabólicos anteceden a los anatómicos (ver [150]).

Además del rol conocido de la tomografía PET/CT en el diagnóstico y estadificación del cáncer, se ha mostrado recientemente que tiene valor predictivo en terapias anticancerígenas, cuando se comparan imágenes pre-tratamiento con las adquiridas durante el mismo (ver *e.g.*, [151]-[153]). Se ha evidenciado de esta manera el potencial de la tomografía PET/CT para modificar la conducta terapéutica basada en la respuesta a un tratamiento dado (ver *e.g.* [153], [154]).

Las imágenes FDG-PET/CT ofrecen una variedad de información de objetos hipermetabólicos. En este sentido, el índice de captación estándar y los cambios volumétricos permiten la evaluación precoz de los resultados de la terapia [155], la glucólisis ha sido relacionada con la evolución clínica de tumores [156], y se ha mostrado una correlación positiva entre el valor de SUV_{max} y la agresividad de varios tipos de cánceres (ver *e.g.*, [157]-[159]).

Se ha observado además que los factores de forma que describen las características geométricas de los tumores, proveen una caracterización morfológica del volumen de interés ([160], [161]). Mientras que lesiones redondeadas están relacionadas con un buen pronóstico, lesiones espiculadas generalmente se asocian con malignidad (ver *e.g.* [162], [163]).

Aunque los parámetros de captación volumétrica son muy utilizados en la actualidad para cuantificar la evolución de una lesión, no bastan para describir completamente lesiones tumorales en cuanto a agresividad y pronóstico [17]. En tanto, la heterogeneidad tumoral está asociada con la proliferación celular, necrosis, hipoxia y neo-angiogénesis; todos factores relacionados con la agresividad tumoral (ver *e.g.* [164], [165]). Los parámetros de textura, que son independientes tanto de las dimensiones del tumor como de su ubicación, han sido propuestos en este sentido como cuantificadores de heterogeneidad tumoral (ver *e.g.* [166], [167]).

En este capítulo, se analizan lesiones hipermetabólicas a partir de las características morfológicas y metabólicas que se observan en imágenes PET/CT. El objetivo fundamental que se plantea es el de encontrar un conjunto de cuantificadores que permitan, a partir de su variación porcentual, determinar un pronóstico probable que asista al *staff* médico a la hora de evaluar la evolución en el tiempo de una lesión hipermetabólica expuesta a una terapia determinada. Para ello, las lesiones son analizadas en función de un conjunto definido de parámetros, los cuales son valorados como cuantificadores de evolución temporal de la lesión en respuesta a la terapia.

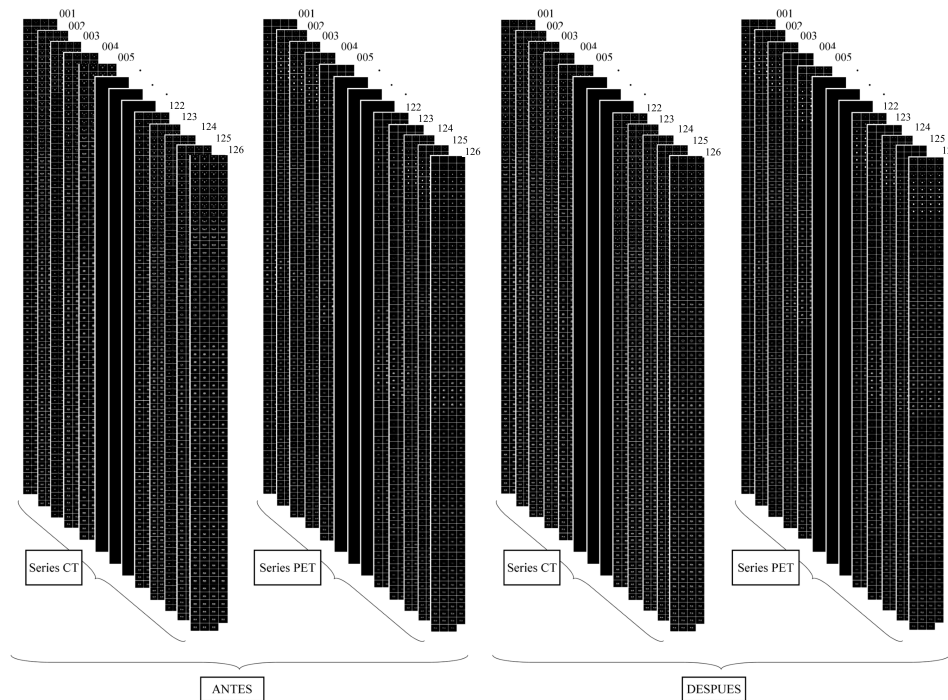


Figura 6.1: Esquema de las series de imágenes estudiadas para la evaluación de los parámetros de cuantificación de imágenes PET/CT de este trabajo.

6.2. Muestra poblacional de estudio

Para el análisis de los parámetros asociados a las distintas lesiones hipermetabólicas, se seleccionó una muestra de imágenes FDG-PET/CT de pacientes que tuvieran dos o más estudios en FUESMEN¹ entre Enero del año 2013 y Mayo del año 2016. Los estudios seleccionados, corresponden a pacientes que recibieron tratamientos de Radioterapia (RT) y/o Quimioterapia (QT) y que no se hubieran realizado Cirugías (CX)² en el período transcurrido entre los estudios FDG-PET/CT pre- y post-terapia. Teniendo en cuenta los aspectos anteriormente mencionados, se analizaron las imágenes de 126 pacientes, como se esquematiza en la figura 6.1.

Las imágenes utilizadas en este trabajo, consisten en las series FDG-PET/CT de cuerpo entero, adquiridas en FUESMEN en el tomógrafo híbrido GE-STE. De acuerdo al protocolo establecido en la institución, la adquisición se realizó a los 60 minutos de la inyección de FDG, con una actividad de 0.11 mCi por kg para pacientes adultos (0.075 mCi por kg en adolescentes y 0.055 mCi por kg en niños). En cuanto a la tomografía CT, se realizó una adquisición con dos reconstrucciones diferentes: una para ser utilizada con fines diagnósticos, y otra para corregir la atenuación. El kilovoltaje pico fue de 120 kV para pacientes adultos y 100 kV para niños. Las imágenes PET fueron reconstruidas a partir del método iterativo OSEM con parámetros de reconstrucción habituales.

En la figura 6.2 se muestra la distribución de patologías que dieron lugar a las lesiones hipermetabólicas analizadas en este capítulo, así como el intervalo de tiempo (en meses) entre los estudios consecutivos utilizados en el análisis cuantitativo llevado a cabo en este trabajo. La patología más frecuente en la muestra analizada es el linfoma, totalizando 65/126 pacientes (26 pacientes con linfoma de Hodgkin, y 39 con linfoma no Hodgkin). Respecto al período de tiempo transcurrido entre la adquisición de imágenes de un mismo paciente, fue en promedio de 9 meses, en tanto que el menor y mayor tiempo transcurrido entre estudios consecutivos de la muestra de

¹Se agradece a la Fundación Escuela de Medicina Nuclear de Mendoza por permitirme el acceso a estos estudios

²Debido a los cambios anatómicos producidos por ésta y los edemas e inflamación que suelen generarse en la región operada, lo que podría afectar la captación de FDG tanto como la forma de la lesión.

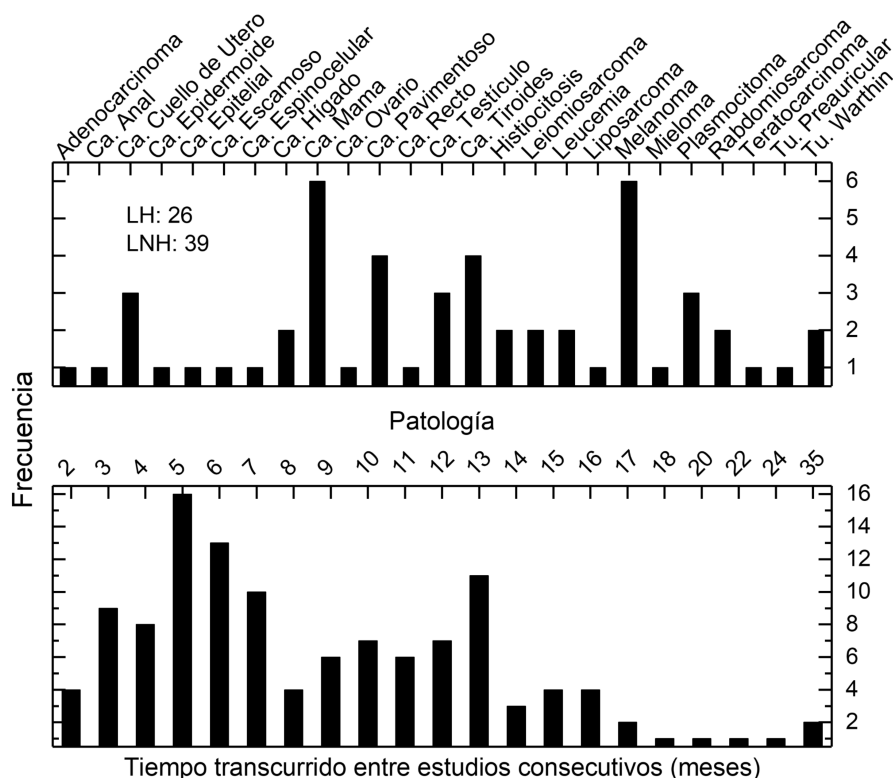


Figura 6.2: Patologías analizadas e intervalo de tiempo entre estudios consecutivos en la muestra estadística estudiada. LH: linfoma de Hodgkin, LNH: Linfoma No Hodgkin.

pacientes fueron, respectivamente, 2 y 36 meses. Cabe aclarar que el tiempo transcurrido entre la adquisición de imágenes PET/CT depende de la patología y del estadio de la misma, siendo los tiempos normales de evaluación de terapias; de 2 meses para cánceres de cabeza y cuello, de 3 meses para tratamientos de quimioterapia, de 6 meses para tratamientos de radioterapia, de 12 meses para pacientes en remisión por un tiempo menor a tres años, y de 36 meses para tiempos de remisión mayores.

En la figura 6.3 puede observarse la distribución de las características físicas y las edades de los pacientes. La muestra comprende las imágenes FDG-PET/CT de 60 mujeres y 66 varones, con edades de 5 a 90 años. Los valores medios de peso y altura de los pacientes fueron; de 75 kg y de 1.67 m.

De las series de imágenes de la muestra, se descartaron las correspondientes a 76 pacientes, debido a que como consecuencia de la terapia aplicada, las lesiones analizadas no mostraron avidéz por FDG en el estudio post-tratamiento. Es decir, se encontraban en remisión. De los 50 pacientes restantes, se analizaron 110 lesiones hipermetabólicas, siendo clasificadas por los médicos del servicio de Medicina Nuclear de FUESMEN,³ en tres variables: regresión (-1), estabilidad (0) y progresión (+1), de acuerdo a la evolución visualizada en las imágenes pre- y post-tratamiento.

6.3. Parámetros de cuantificación

Con el fin de caracterizar completamente las lesiones seleccionadas, se analizaron 26 parámetros diferentes, que tienen en cuenta volumen, forma, textura y avidéz de FDG de la lesión, además de algunos índices de heterogeneidad (ver tabla 6.1). Estos parámetros se calcularon en

³Especialistas en Diagnóstico por imágenes y en Medicina Nuclear.

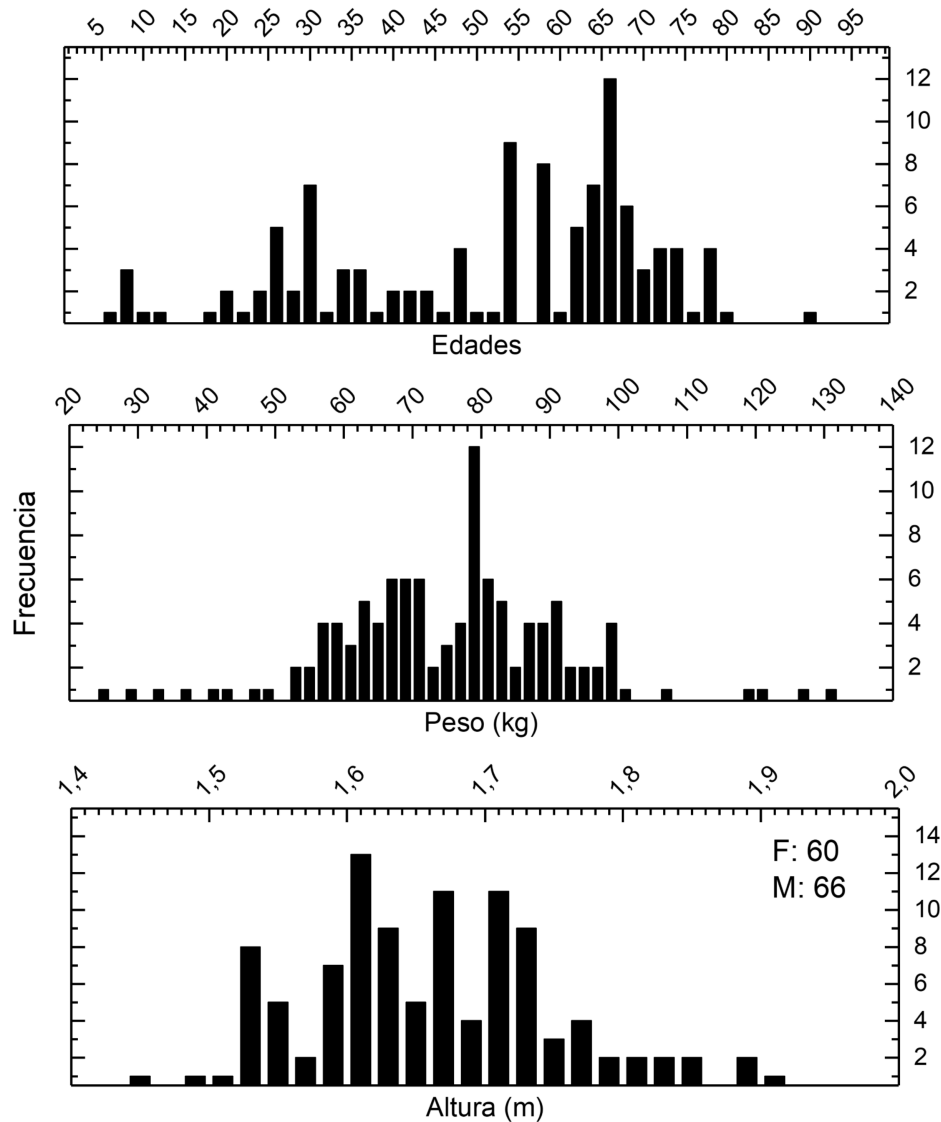


Figura 6.3: Distribuciones de edad, altura y peso de los pacientes correspondientes a la muestra analizada en este trabajo.

cada una de las lesiones estudiadas, en las imágenes anteriores y posteriores al tratamiento.

Las dimensiones de tumores sólidos están relacionadas tanto al estadio de la patología, como a los resultados clínicos del tratamiento (ver *e.g.* [168]), y entre los parámetros que permiten caracterizar el volumen de la lesión, se ha estudiado el comportamiento del radio de la misma. En este trabajo, los parámetros analizados (τ_{1-4} , tabla 6.1) son: el radio medio de la lesión, la diferencia entre los radios máximo y mínimo, la diferencia relativa entre los radios máximo y mínimo, y entre los radios máximo y medio (ver fig. 6.4).

Como parámetros cuantificadores de captación de FDG (ver fig. 6.5), se evaluaron SUV_{max} , SUV_{peak} y SUV_{mean} (ver parámetros τ_{5-7} , tabla 6.1).⁴ También se evaluaron como cuantificadores, las diferencias relativas entre SUV_{max} y SUV_{peak} , SUV_{max} y SUV_{mean} , SUV_{peak} y SUV_{mean} , y entre SUV_{max} y SUV_{min} (parámetros τ_{8-11} , tabla 6.1), y la relación entre los valores medios

⁴ SUV_{max} tiene valor pronóstico de agresividad en cáncer de cuello uterino,^[155, 169] y SUV_{peak} se ha propuesto como un valor de cuantificación más preciso de captación de FDG, debido a que reduce los efectos de volumen parcial.^[170] Además, el cociente entre los valores de SUV_{mean} de la lesión y del fondo, permite obtener una estimación de la percepción visual de la lesión en la imagen.

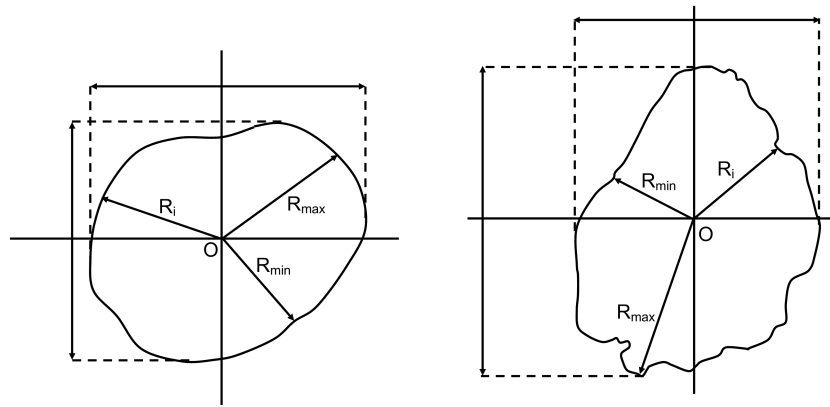


Figura 6.4: Configuración geométrica utilizada en la definición de los parámetros de cuantificación volumétricos τ_{1-4} de la tabla 6.1.

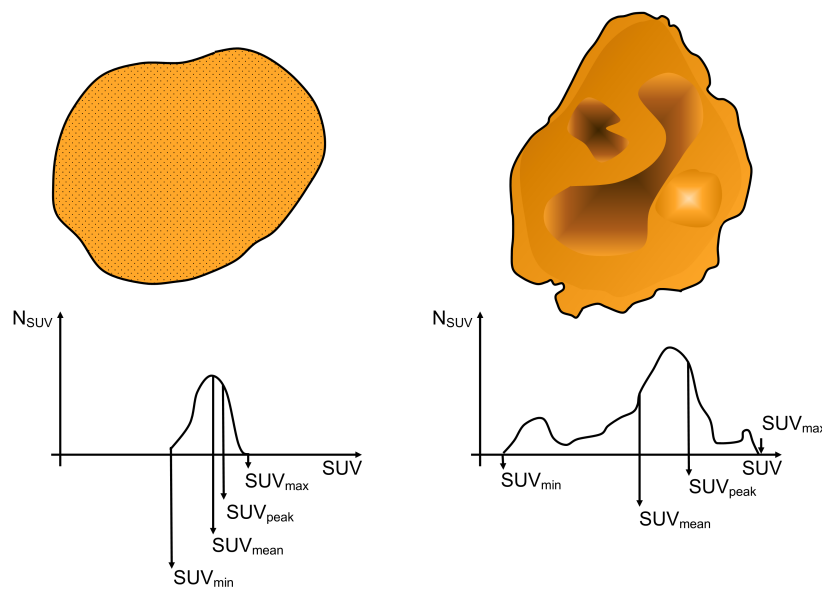
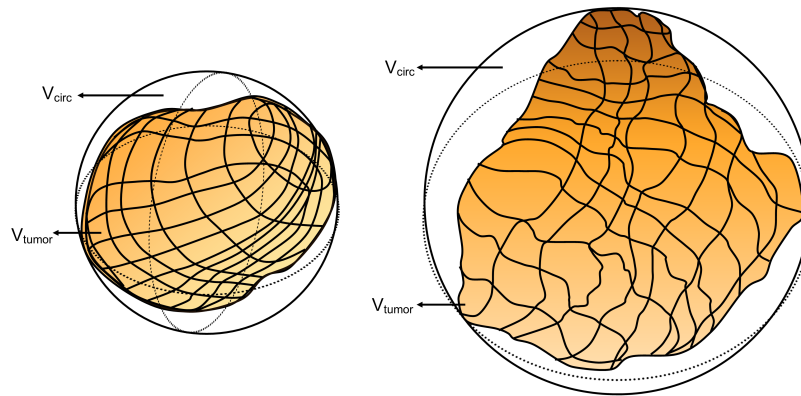


Figura 6.5: Representación gráfica de los parámetros de avidéz por el radiofármaco utilizados en la definición de los parámetros τ_{5-12} de la tabla 6.1.

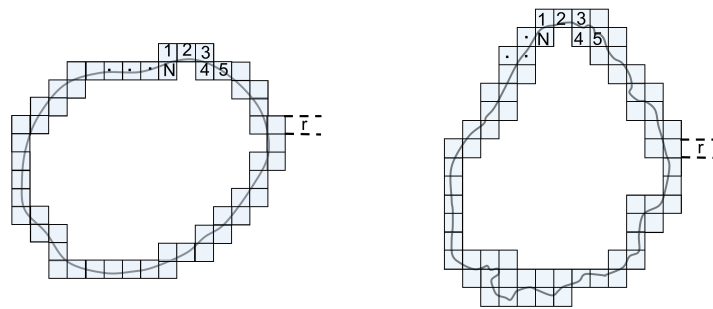
de SUV de la lesión y el fondo (parámetro τ_{12} , tabla 6.1).

Los factores de forma analizados en este trabajo comprenden la esfericidad, la dimensión fractal, la relación de los momentos de inercia principales, la convexidad y la angularidad de la lesión (parámetros τ_{13-17} de la tabla 6.1, ver *e.g.*, [171]-[174]). La configuración geométrica utilizada para la definición de estos parámetros se ilustra en las figuras 6.6a-6.6d.

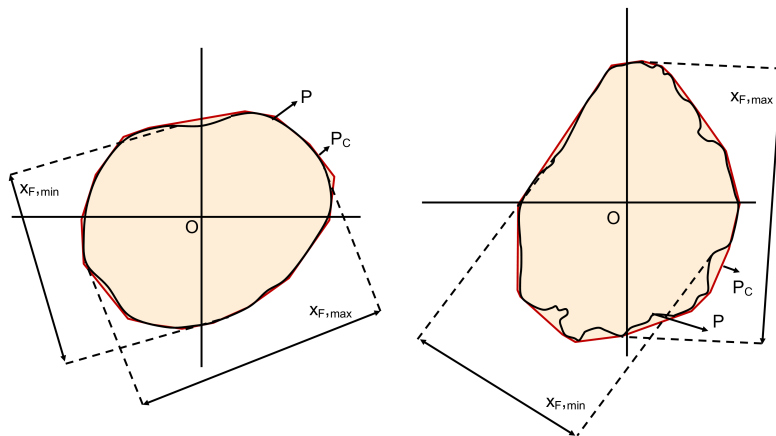
En cuanto a parámetros de heterogeneidad, se estudió el comportamiento de varios índices estadísticos de primer y segundo orden: homogeneidad, énfasis en intensidades altas y bajas (HGZE y LGZE),^[175] índice de Kurtosis (KI), ancho del histograma (HW), energía (ENG) y entropía (ENT).^[176] También se analizaron como cuantificadores de heterogeneidad, el índice de heterogeneidad propuesto por Brooks y Grigsby [177] y el cociente de las desviaciones estándar de SUV de la lesión y el tejido circundante (parámetros τ_{18-26} , tabla 6.1).



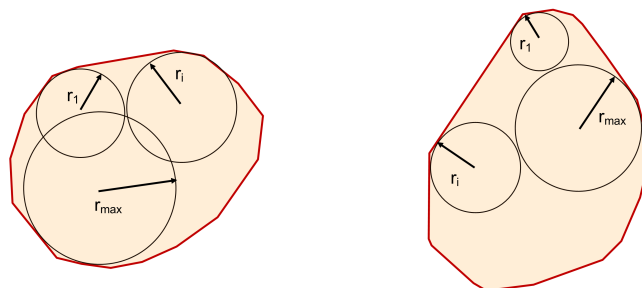
(a) Esfericidad



(b) Dimensión fractal a partir del método de box counting



(c) Relación de los momentos de inercia principales y convexidad



(d) Angularidad

Figura 6.6: Configuración geométrica utilizada en la definición de los parámetros de forma τ_{13-19} de la tabla 6.1.

Tabla 6.1: Ecuaciones utilizadas para el cálculo de los parámetros de cuantificación propuestos en este trabajo.

Parámetros de cuantificación

De volumen

$$\tau_1 \quad R_{mean} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N r_j$$

$$\tau_2 \quad R_{max} - R_{min} = \max\{r_j\} - \min\{r_j\}$$

$$\tau_3 \quad \Delta R_{max-min}^{max} = \frac{R_{max} - R_{min}}{R_{max}}$$

$$\tau_4 \quad \Delta R_{max-mean}^{max} = \frac{R_{max} - R_{mean}}{R_{max}}$$

De captación de SUV

$$\tau_5 \quad SUV_{max} = \max\{SUV_j\}$$

$$\tau_6 \quad SUV_{peak} = \max\{SUV_j^*\}, \text{ donde } SUV_j^* = SUV_{mean} \text{ en un VOI de 1 cm de radio, [170].}$$

$$\tau_7 \quad SUV_{mean} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N SUV_j$$

$$\tau_8 \quad \Delta SUV_{max-peak}^{max} = \frac{SUV_{max} - SUV_{peak}}{SUV_{max}}$$

$$\tau_9 \quad \Delta SUV_{max-mean}^{max} = \frac{SUV_{max} - SUV_{mean}}{SUV_{max}}$$

$$\tau_{10} \quad \Delta SUV_{peak-min}^{max} = \frac{SUV_{peak} - SUV_{min}}{SUV_{peak}}$$

$$\tau_{11} \quad \Delta SUV_{max-min}^{max} = \frac{SUV_{max} - SUV_{min}}{SUV_{max}}$$

$$\tau_{12} \quad SUV_{mean}^{tumor}_{bck} = \frac{SUV_{mean,tumor}}{SUV_{mean,bck}}$$

De forma

$$\tau_{13} \quad \psi = \sqrt[3]{\frac{V_{tumor}}{V_{circ}}}, \text{ donde } V_{circ} \text{ es el volumen de la esfera que circunscribe al volumen tumoral, [171]}$$

$$\tau_{14} \quad D = \frac{\log(N)}{\log(1/r)}, \text{ calculado a partir del método de } \textit{box counting}, [172]$$

$$\tau_{15} \quad R_F = \frac{x_{F,min}}{x_{F,max}}, \text{ donde } x_F \text{ es la longitud de Feret, [171]}$$

$$\tau_{16} \quad C_x = \frac{P_C}{P}, \text{ donde } P_C \text{ es el perímetro convexo del tumor, [173, 174]}$$

$$\tau_{17} \quad \Lambda = \frac{\sum_{k=1}^N r_k/N}{R_{max;n}}, \text{ donde } N \text{ es el número de vértices, } r_k \text{ es el radio del círculo inscripto}$$

por la esquina correspondiente al vértice, y $R_{max;n} = \max\{r_k\}$, [173, 174]

De textura y heterogeneidad

$$\tau_{18} \quad h = \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^S \frac{c(i,j)}{1 + |i-j|}, \text{ donde } c(i,j) \text{ es el elemento } (i,j) \text{ de la matriz de}$$

co-ocurrencia, [175, 176]

$$\tau_{19} \quad LGZE = \frac{1}{\alpha} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^S \frac{GLCM(i,j)}{(i-j)^2}, \text{ donde } GLCM(i,j) \text{ es el elemento } (i,j)$$

de la matriz de co-ocurrencia de niveles de gris y α es el número de regiones homogéneas en el tumor, [175, 176]

$$\tau_{20} \quad HGZE = \frac{1}{\alpha} \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^S GLCM(i,j) (i-j)^2, [175, 176]$$

$$\tau_{21} \quad KI = \sum_{i=1}^N \frac{(x_k - \mu)^4}{3N\sigma^4}, \text{ donde } \mu \text{ y } \sigma \text{ son el valor medio y desviación estándar de}$$

la distribución de los valores de intensidad de los x_k vóxeles de la lesión, siendo $KI > 1$, < 1 e $= 1$, para distribuciones leptocúrticas, platicúrticas y mesocúrticas respectivamente, [175, 176]

$$\tau_{22} \quad HW = I_{10} - I_{90}, \text{ donde } I_x \text{ es la intensidad que corresponde a un volumen } x \text{ de}$$

la lesión [175, 176]

$$\tau_{23} \quad ENG = \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^S p(i,j), \text{ donde } p(i,j) \text{ es la probabilidad de que el elemento } (i,j) \text{ de}$$

la lesión tenga una intensidad dada, [176]

$$\tau_{24} \quad ENT = \sum_{i=1}^K \sum_{j=1}^S p(i, j) \text{Ln}(p(i, j)), [176]$$

$\xi = \int_0^1 \Delta \bar{I} \left(\frac{L}{\tilde{L}} \right) d \left(\frac{L}{\tilde{L}} \right)$, donde las definiciones de L , \tilde{L} y $\Delta \bar{I}$ pueden encontrarse en el trabajo de Brooks y Grisby, [177]

$\sigma_{bck}^{tumor} = \frac{\sigma_{tumor}}{\sigma_{bck}}$, donde σ_x es la desviación estándar de la distribución de intensidades de la lesión/tejido circundante

6.4. Metodología de evaluación de los parámetros como cuantificadores

Una vez definidos los parámetros a estudiar como cuantificadores, se procede a la evaluación de la performance de los mismos. En este sentido, para que un parámetro sea seleccionado como cuantificador, debe cumplir dos condiciones, teniendo en cuenta de que el parámetro representa una característica de la lesión:

- El parámetro sufre variaciones si dicha característica cambia
- Esta variación debe ser representativa de la evolución de la lesión

La primera de estas condiciones no requiere una mayor explicación. Lesiones que cambien respecto de alguna característica de la imagen que no se vea reflejada en la variación del parámetro, dan a éste último un escaso valor cuantitativo. En tanto, la segunda condición está relacionada con la capacidad predictiva de los parámetros. Para establecer el valor predictivo de un parámetro dado, se realiza el siguiente procedimiento:

- En primer lugar, se clasifican las lesiones hipermetabólicas en -1, 0 o +1, de acuerdo al criterio médico sobre la respuesta de la lesión a la terapia instaurada.
- Luego, se calculan las variaciones relativas de los diferentes parámetros. La variación relativa del parámetro i -ésimo, entre las imágenes anteriores y posteriores al tratamiento, se calcula en cada una de las lesiones hipermetabólicas estudiadas a partir de la ecuación:

$$(\Delta\tau_i)_{rel} = \frac{\tau_{i,aft} - \tau_{i,bef}}{\tau_{i,bef}} \quad (6.1)$$

- De todos los parámetros analizados, se seleccionan aquellos cuya variación porcentual muestra una correlación con el pronóstico. Es decir, aquellos parámetros, cuya nube de puntos $(\Delta\tau_i, Evolución)$ tiene una tendencia monótona y no oscilante, sin importar si tiene un comportamiento creciente o decreciente.

6.5. Cálculo de la probabilidad de regresión o progresión de la lesión

Para el modelado de la probabilidad de evolución de una lesión debida a la terapia aplicada, en función de la variación en el tiempo del valor de un dado cuantificador, se utiliza el modelo de Gompertz. Este modelo sigmoideo multiparamétrico, permite el ajuste de la dispersión de puntos de la muestra de lesiones seleccionadas, de acuerdo a características de interés para el trabajo. Entre ellas, los radios de curvatura y las asíntotas de la curva de ajuste (ver *e.g.* [178]). Sin embargo, antes de especificar cómo se determinan los parámetros de ajuste del modelo para los diferentes cuantificadores, se describen las características principales de los modelos de regresión logística y del modelo de Gompertz, aplicados al problema que concierne a este texto, y basado en los trabajos de Tjørve y Tjørve [178] y de Simonoff [179].

6.5.1. Generalidades del modelo logístico y aplicación a la cuantificación de imágenes PET/CT

Existen situaciones en las que el interés fundamental está puesto en predecir una variable binaria. Este es el caso, por ejemplo, al determinar la probabilidad de que una lesión expuesta a un determinado tratamiento sufra una regresión metabólica, dado que existe un cierto grado

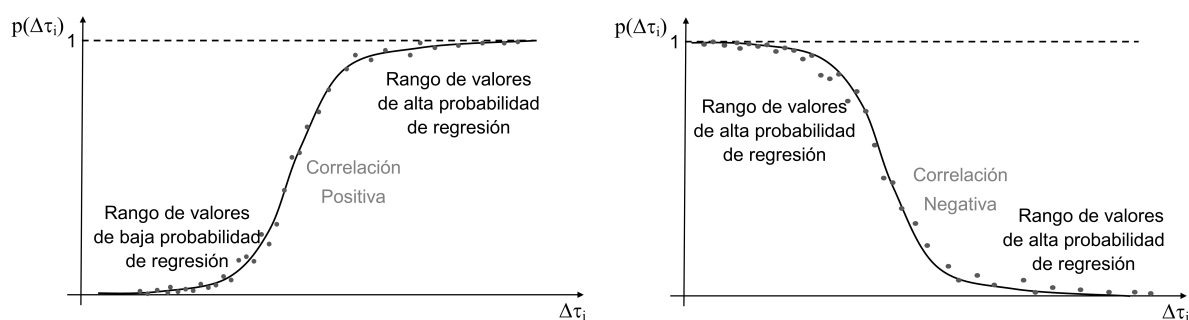


Figura 6.7: Representación gráfica de la probabilidad de regresión de una lesión tras la administración de un tratamiento, en función de la variación observada de un parámetro de cuantificación $\Delta\tau_i$.

de variación en SUV_{max} entre las imágenes pre- y post-tratamiento. Es decir, se desea conocer el valor de probabilidad,

$$p(\text{Regresión metabólica}|\Delta\tau_5)$$

donde $\Delta\tau_5$ es la variación relativa de SUV_{max} y la variable binaria a asignar es: Regresión metabólica (1), No regresión (0).

Es razonable suponer en este sentido, que dado que el valor de SUV_{max} de la imagen pre-tratamiento es patológico, si el valor de SUV_{max} prácticamente no varía entre las imágenes previa y posterior al tratamiento ($\Delta\tau_5 \approx 0$), entonces la probabilidad de regresión metabólica debería ser baja (cercana a 0). En tanto, si se observa una disminución considerable de SUV_{max} , y por lo tanto en τ_5 ($\Delta\tau_5 < 0$), esto constituiría un pronóstico de evolución favorable de la lesión. Es de esperar por ello, que ante un dado valor de disminución relativa de SUV_{max} (y en un entorno de valores), la probabilidad de regresión metabólica aumente de forma aproximadamente lineal. Este comportamiento, sin embargo, no puede mantenerse siempre, y debe existir un valor de disminución de SUV_{max} , $\Delta\tau_5^*$, a partir del cual la probabilidad de regresión metabólica aumente lentamente, dado que es muy probable que haya regresión metabólica y por lo tanto, la probabilidad de regresión sea muy cercana a 1.

Del análisis anterior, se puede deducir que el modelado de la variación de un parámetro de cuantificación con distribución de valores monótona, debería ser sigmoidea. Además, es de esperar que este comportamiento sigmoideo sea común a todos los parámetros de cuantificación, independientemente de si la correlación es positiva o negativa, creciente o decreciente. En la figura 6.7 se muestra esquemáticamente el comportamiento esperado para un dado parámetro τ_i de correlación positiva, y el equivalente a un parámetro de correlación negativa.

Se desprende de las observaciones previas que existen dos aspectos a considerar relacionados con la forma de la sigmoidea: la tasa de crecimiento de la región central y los puntos de inflexión de las regiones planas. La pendiente del rango de crecimiento (o decrecimiento) quasi-lineal, estará relacionada con la calidad de un parámetro para cuantificar la evolución de una lesión. En tanto, los valores de $\Delta\tau_i^*$ en los que se observan los cambios de concavidad, pueden considerarse umbrales para la clasificación clínica de la evolución de la lesión en Regresión y No-Regresión. Sobre estos aspectos se volverá más adelante en el texto.

La función logística, dada por la ecuación:

$$p(x) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x)} \quad (6.2)$$

donde los parámetros $\beta_{0,1}$ están relacionados con la ubicación de los puntos de inflexión de la

función sigmoidea y con la tasa de crecimiento de la misma,⁵ tiene ciertas ventajas a la hora de ajustar distribuciones de puntos de que cumplan con las características observadas en el problema planteado en este trabajo. Entre ellas, se destaca que los modelos logísticos:

- Constituyen modelos lineales generalizados, por lo que los parámetros pueden ser calculados utilizando regresión lineal por cuadrados mínimos.
- Pueden ajustar datos que correspondan a muestras de estudios prospectivos y retrospectivos, con igual cociente de posibilidades. Es decir, el cociente:

$$\frac{p(x)}{1 - p(x)} \tag{6.3}$$

es igual en ambos casos (prospectivo y retrospectivo).

En otras palabras, y aplicado al problema de la evolución de una lesión; dado un estudio retrospectivo sobre la probabilidad de regresión de una lesión en función de la variación de un dado parámetro, puede evaluarse la probabilidad prospectiva de evolución de la misma, si se conoce de antemano la probabilidad de regresión de lesiones con similares características.

Además, la función logística permite tener en cuenta el peso estadístico de los distintos predictores. En términos de la evolución de una lesión a partir de los diferentes parámetros de cuantificación, esto está relacionado con identificar el orden de importancia de los diferentes cuantificadores en la determinación de la probabilidad de regresión de la lesión. Habitualmente, para ello, se calcula el logaritmo del cociente de posibilidades de la ecuación 6.3 como:

$$L_i(x) = Ln \left[\frac{F_i(x)}{1 - F_i(x)} \right] \tag{6.4}$$

donde $F_i(x)$ es la probabilidad acumulada para la respuesta de la categoría i -ésima. Para ello, deben normalizarse las variaciones relativas de los diferentes parámetros. De esta forma, si x representa la variación en el rango $[0, 1]$ del cuantificador i -ésimo:

$$x = Norm(\Delta\tau_i) = \frac{\Delta\tau_{i,j} - \min_j \{\Delta\tau_i\}}{\max_j \{\Delta\tau_i\} - \min_j \{\Delta\tau_i\}}, \quad 1 \leq j \leq N \tag{6.5}$$

puede calcularse el peso de cada parámetro como:

$$w_i(x) = \frac{L_i(x)}{\sum_i L_i(x)} \tag{6.6}$$

6.5.2. Ajuste del modelo de Gompertz de las distribuciones de cada cuantificador

Hasta ahora, se ha analizado una respuesta binaria a la evolución de una lesión en función de la variación de los diferentes parámetros de cuantificación. Sin embargo, como se describió en secciones anteriores, la clasificación de la evolución de las diferentes lesiones analizadas de acuerdo al criterio médico, es ternaria ($-1 =$ regresión, $0 =$ estabilidad, y $+1 =$ progresión). El modelo de Gompertz utilizado en este trabajo permite, a partir de los múltiples parámetros utilizados en su definición, la determinación de la altura, de los puntos de inflexión, y de la tasa de crecimiento de la función sigmoidea ajustada, como se esquematiza en la figura 6.8.

⁵La tasa de crecimiento será mayor a valores más altos de β_1 , y la correlación será positiva o negativa de acuerdo al signo de β_1

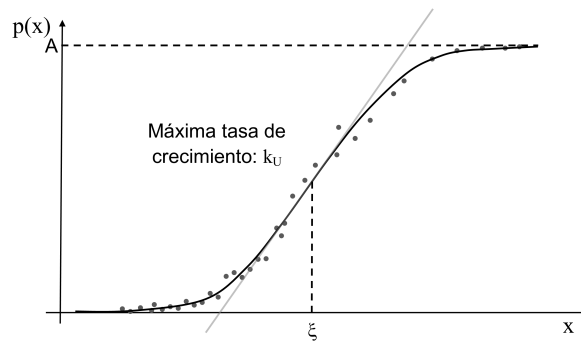


Figura 6.8: Representación gráfica del modelo de Gompertz para el ajuste de una función sigmoidea.

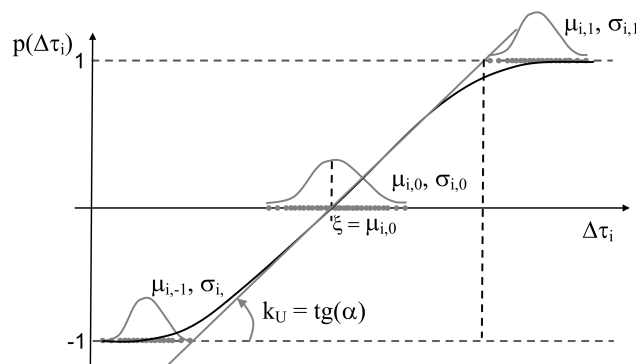


Figura 6.9: Representación gráfica de las distribuciones de valores ($\Delta\tau_i$, Evolución) de acuerdo a la clasificación ternaria utilizada por el staff médico y de los parámetros de ajuste utilizado en este trabajo, basado en el modelo unificado de Gompertz del trabajo de Tjørve y Tjørve [178].

Además, el modelo de Gompertz unificado, presentado en el trabajo de Tjørve y Tjørve [178] posee parámetros que permiten determinar de forma directa los aspectos que caracterizan la función de ajuste, como por ejemplo la tasa de crecimiento de la sigmoidea. De acuerdo a este modelo, la función de Gompertz puede representarse como:

$$p(x) = A \exp(-\exp(-e k_U (x - \xi))) \tag{6.7}$$

donde k_U es la máxima tasa de crecimiento absoluta, ξ es el valor de x correspondiente al punto de inflexión de la sigmoidea, A es la asíntota superior, y e es el número de Euler. Debido a que la ecuación precedente utiliza un rango de valores positivos, se ha añadido un término constante para tener en cuenta la clasificación ternaria adoptada.⁶ De esta manera, la ecuación utilizada para el modelado de las distribuciones de datos ($\Delta\tau_i$, Evolución) es:

$$p(x) = B + A \exp(-\exp(-e k_U (x - \xi))) \tag{6.8}$$

De acuerdo a la clasificación determinada por los médicos del servicio de Medicina Nuclear de FUESMEN para cada parámetro, las nubes de puntos correspondientes a cada uno de los cuantificadores τ_i , puede representarse como en la figura 6.9. Como se observa en la figura, existen para cada parámetro tres distribuciones de valores bien definidas, cada una en un escalón de la clasificación ternaria. Cada distribución puede suponerse gaussiana, y por lo tanto pueden asociarse a ella valores de media $\mu_{i,k}$ y desviación estándar $\sigma_{i,k}$, donde los subíndices i y k hacen referencia al parámetro y a la clasificación, respectivamente ($i = 1, \dots, 26, k = -1, 0, 1$).

⁶Con valor de asíntota inferior -1.

Para determinar los parámetros correspondientes al ajuste de la ecuación 6.8 se procedió de la siguiente forma:

- En primer lugar, se asignaron las asíntotas A y B como 2 y -1, de acuerdo a la correlación existente para el parámetro. Si el parámetro i -ésimo es de correlación positiva, $A_i = 2$ y $B_i = -1$. Si en cambio, la correlación es negativa, $A_i = -1$ y $B_i = 2$.
- Luego, se calcularon los valores medios de las distribuciones y sus desviaciones estándar, $\mu_{i,k}$ y $\sigma_{i,k}$. Se asignó al punto de inflexión $\xi_i = \mu_{i,0}$.
- Finalmente, para calcular el parámetro k_U se realizó el siguiente procedimiento:
 1. A partir de las desviaciones estándar $\sigma_{i,k}$ se determinaron los valores:

$$\begin{aligned}\psi_1 &= \max \{ \mu_{i,1} - 3\sigma_{i,1}, \mu_{i,0} + \sigma_{i,0} \} \\ \psi_2 &= \min \{ \mu_{i,-1} + 3\sigma_{i,1}, \mu_{i,0} - \sigma_{i,0} \}\end{aligned}$$

2. Con los valores de ψ_1 y ψ_2 se calculó k_U :

$$k_{U,i} = \frac{2}{\psi_1 - \psi_2}$$

De esta forma, se tuvieron en cuenta las variaciones espurias de los parámetros.

Cabe destacar que a partir de la pendiente k_U , puede determinarse la calidad de cuantificación de cada parámetro, dado que parámetros que tengan distribuciones estrechas en cada escalón de clasificación, tendrán un mayor valor de k_U . Esto está relacionado a la vez con otros dos aspectos:

- Un mayor peso de estos parámetros en el cálculo de la probabilidad conjunta. Es decir, si $k_{U,j} > k_{U,i}$ entonces $w_j > w_i$.
- Cuanto más alto sea el valor de k_U , y menor su variabilidad, la observación será menos cualitativa, debido a que existe una menor variabilidad en la determinación de este valor, y por lo tanto, el parámetro tendrá un valor más cuantitativo.

Si bien sería necesario realizar un análisis más exhaustivo para conocer las distintas fuentes de error asociadas a la distribución de valores que definen cada escalón en la clasificación de la evolución de la lesión, es razonable suponer en principio que hay fuentes de error relacionadas al ruido de la imagen y a la no armonización de tomógrafos⁷. Las fuentes de error nombradas anteriormente estarían minimizadas en el análisis realizado en este trabajo, debido a que las imágenes fueron adquiridas bajo un mismo protocolo de adquisición, en un sólo tomógrafo, y con los mismos parámetros de reconstrucción de imágenes.

Estos cuantificadores también podrían tener dependencia con pacientes y profesionales. La variabilidad interpaciente es inherente a las ciencias médicas, mientras que la variabilidad interprofesional está relacionada con el criterio médico utilizado para determinar la clasificación de un hallazgo teniendo en cuenta la experticia, aunque existen guías internacionales de consenso para unificar criterios intermédico. Es en este último aspecto que la definición de parámetros cuantitativos cobra valor a la hora de asistir en la determinación de la evolución de una lesión (ver *e.g.* [180]).

⁷La armonización hace referencia a la calibración de tomógrafos PET/CT de modo que las características de la imagen resultante, así como el valor de SUV sea comparable entre diferentes equipos y en estudios multicentro. Una ampliación de este aspecto queda fuera del alcance del texto, y por ello se invita a profundizar por ejemplo, con el trabajo de Makris *et al.*, [181].

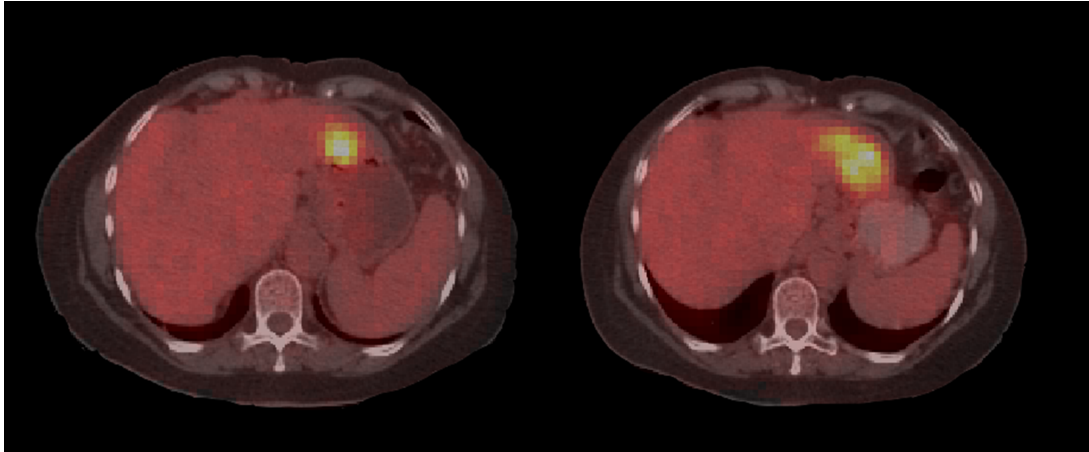


Figura 6.10: Fusión de imágenes FDG-PET/CT de un corte de la región abdominal de una paciente con lesión hepática. Las imágenes corresponden a la adquisición realizada en FUESMEN previa y posterior al tratamiento.

Finalmente, a partir del cálculo de los parámetros de ajuste mediante el modelo de Gompertz (ec. 6.8) y de los pesos correspondientes a cada parámetro, de acuerdo a la ecuación 6.6 y para $x = 0,5$, se calculó la probabilidad de regresión o progresión tumoral de cada grupo de parámetros como:

$$P = \sum_{i=1}^N w_i p(\Delta\tau_i) \quad (6.9)$$

6.6. Discusión y Resultados

En la figura 6.10 se muestra un corte abdominal de la adquisición de imágenes FDG-PET/CT realizada en FUESMEN, de una paciente con una lesión hepática. A la derecha, la imagen post-terapia, muestra que ha habido una progresión metabólica de la patología. En la tabla 6.2 se resumen además los valores de los parámetros de captación metabólica analizados en las imágenes basal y posterior al tratamiento. En particular, los parámetros máximo y promedio de SUV (parámetros τ_5 y τ_7 de la tabla 6.1) aportan al *staff* médico en la evaluación de la progresión o regresión de la patología.

En la figura 6.11, se muestra el ajuste del parámetro τ_6 como ejemplo de aplicación de la metodología aplicada al análisis de los parámetros metabólicos, extraídos de las características de las lesiones analizadas. Una vez ajustado el modelo de Gompertz a la distribución de puntos obtenida, puede interpretarse este ajuste como la probabilidad de regresión ($-1 < p(x) < 0$) o progresión ($0 < p(x) < 1$) metabólica ante una variación dada x del parámetro τ_6 normalizado, debida a la terapia instaurada en el tiempo transcurrido entre la adquisición de las imágenes analizadas.

De entre los parámetros metabólicos propuestos en la tabla 6.1, existen algunos que son oscilantes, por lo que fueron descartados del análisis de subsiguiente. Tal es el caso de los parámetros τ_8 y τ_{10} , cuyas nubes de puntos se muestran en la figura 6.12.

Tabla 6.2: Parámetros de captación metabólica calculados para la lesión hepática de la figura 6.2 en las imágenes basal y posterior al tratamiento. Puede observarse la variación en los parámetros τ_5 y τ_7 , correspondientes a los valores máximo y medio de SUV, que aportan a los médicos en la evaluación de la progresión o regresión metabólica de la lesión.

Parámetros metabólicos		
τ_5	8.82	19.90
τ_6	3.79	5.94
τ_7	2.68	2.92
τ_8	0.51	0.47
τ_9	0.70	0.71
τ_{10}	0.98	0.98
τ_{11}	0.87	0.90
τ_{512}	1.61	1.58

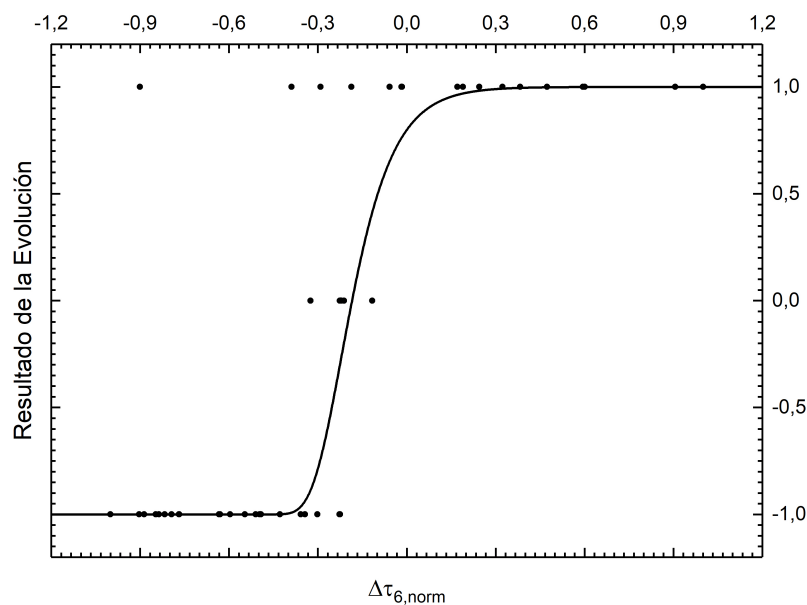


Figura 6.11: Ejemplo del ajuste del modelo de Gompertz a la distribución de valores del parámetro de captación metabólica τ_6 de la tabla 6.1. Puede observarse que a través de este modelo, se obtiene una curva suave en el rango $[-1, 1]$, que puede interpretarse como probabilidad de regresión, o de progresión de la patología debido a la terapia instaurada.

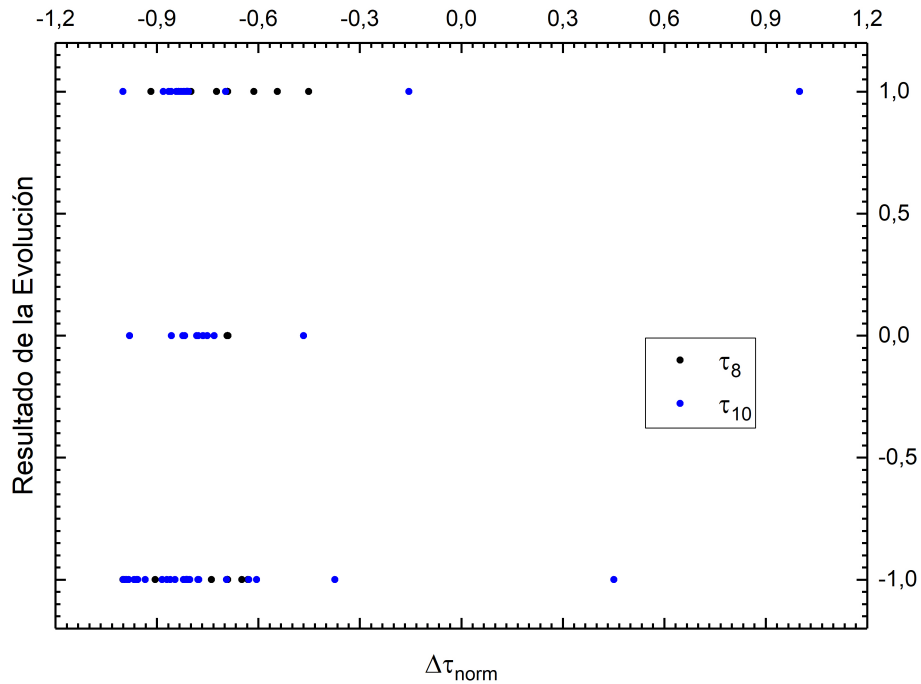


Figura 6.12: Distribuciones de puntos obtenidas para los parámetros metabólicos τ_8 y τ_{10} . Debido a que estas distribuciones son oscilantes, los parámetros fueron retirados como cuantificadores.

En tanto, en la figura 6.13 se muestran los resultados del ajuste del modelo de Gompertz a los cuantificadores metabólicos absolutos (a) y relativos (b). En la tabla 6.3 se muestran además los resultados obtenidos para los parámetros de ajuste del modelo de Gompertz y los pesos asignados a cada cuantificador, calculados mediante la ecuación:

$$w_i = \frac{p(x = 0,5) + 1}{2} \tag{6.10}$$

Se resumen también los valores máximo y mínimo de variación de los cuantificadores analizados, y utilizados para su normalización, calculados sobre el volumen de la lesión, delineada manualmente. Más detalles sobre el cálculo de estos parámetros, así como de los otros parámetros implementados, se encuentran en el apéndice D. En cuanto a los otros tres grupos de parámetros analizados, los resultados de los ajustes de Gompertz se encuentran en el material complementario descrito en el Apéndice E de esta tesis⁸.

De entre los parámetros de captación metabólica, se observa que los de mayor valor cuantitativo (k_U más alto), son los parámetros τ_5 y τ_7 , correspondientes a los parámetros de SUV_{max} y SUV_{mean} .

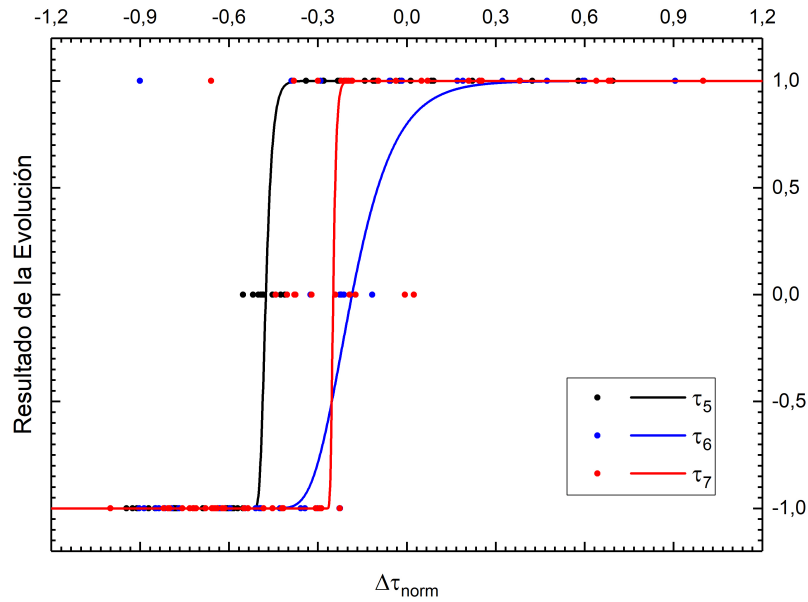
En cuanto a los parámetros de captación metabólica de FDG, la ecuación de probabilidad de progresión o regresión tumoral, está dada por:

$$p(x) = \sum_{i=5-7,9,11-12} \frac{w_i}{\sum w_i} (B_i + A_i \exp(-\exp(-e k_{U,i} (x - \xi_i)))) \tag{6.11}$$

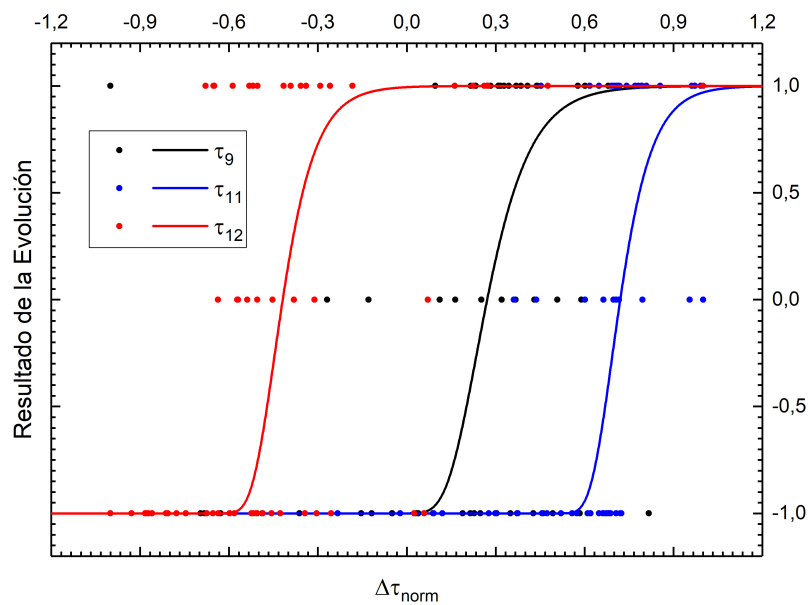
⁸En la versión final de la tesis, el material complementario se grabará en un pendrive tarjeta, pero para el jurado, se puede acceder a partir del siguiente mail: *Usuario*, tesis.analuciapoma@gmail.com; *Password*, aCu1702sHy. Cabe destacar además que el trabajo escrito sobre cuantificación de imágenes PET/CT que corresponde a este capítulo de la tesis, será enviado en breve a una revista de física médica.

Tabla 6.3: *Parámetros de ajuste del modelo de Gompertz calculados para los cuantificadores de captación metabólica no oscilantes. Se agregan además los valores máximo y mínimo de variación de cada uno de los cuantificadores, utilizados para la normalización.*

Cuantificador	Parámetros metabólicos				Parámetros de normalización		Peso del cuantificador
	A	B	ξ	k_U	Máximo	Mínimo	
τ_5	2	-1	-0.48	23.72	2.583	-0.946	1.000
τ_6	2	-1	-0.22	3.73	1.493	-0.950	0.999
τ_7	2	-1	-0.25	50.32	1.542	-0.888	1.000
τ_9	2	-1	-0.23	3.66	0.383	-0.717	0.990
τ_{11}	2	-1	0.69	5.01	0.113	-0.631	0.370
τ_{12}	2	-1	-0.45	4.83	2.545	-0.831	1.000



(a)



(b)

Figura 6.13: Ajuste del modelo de Gompertz a los cuantificadores de captación metabólica absolutos y relativos. Puede observarse que los puntos de inflexión y pendiente de ajuste en la región lineal son diferentes en cada uno de los casos.

Conclusiones y Perspectivas Futuras

Acorde a lo expuesto en los Capítulos 1 al 6 de este trabajo, se concluye que:

- Se ha modelado cada uno de los componentes del tomógrafo PET, desde la emisión del positrón hasta la detección de los fotones de aniquilación, siguiendo con la reconstrucción de la imagen PET e implementando las correcciones que más afectan a su resolución.
- A partir de la segmentación de las imágenes PET y CT de forma corregistrada, y del análisis de las características físicas de la interacción de la radiación con los tejidos del cuerpo humano, fue posible simular la adquisición y reconstrucción de imágenes de distribuciones de diferentes radiofármacos en pacientes.
- Como resultado de la segmentación de las imágenes PET y CT, así como del análisis de las recomendaciones internacionales de dosimetría interna y de diagnóstico por imágenes, se estimó la dosis impartida como consecuencia del proceso de adquisición de imágenes en tomógrafos híbridos PET/CT.
- Del análisis de la imagen híbrida FDG-PET/CT, y a través de la segmentación de objetos hiper-metabólicos, se determinaron cuantificadores correlacionados con la evolución de las lesiones estudiadas debida a la terapia instaurada. Luego, a partir del análisis de las distribuciones correspondientes a la variación de cada uno de los parámetros entre las imágenes anterior y posterior al tratamiento, fue posible encontrar una probabilidad de remisión o progresión tumoral. Este último hallazgo podría asistir al *staff* médico en el seguimiento de lesiones hipermetabólicas.

A partir de los resultados obtenidos en este trabajo y de las nuevas tecnologías que comenzaron a implementarse con énfasis clínico en los últimos años, se han abierto posibilidades para ampliar los horizontes del trabajo en algunas áreas que podrían ser de interés, o bien para aplicar las técnicas desarrolladas en otras situaciones diferentes. Entre las distintas direcciones en las que se vislumbran fronteras del trabajo, se enumeran las siguientes perspectivas futuras:

- Implementar métodos de reconstrucción iterativa de imágenes PET, que incluyan el tiempo de vuelo de los cristales de centelleo, así como las correcciones por *scattering* y eventos aleatorios.
- Explorar e implementar algoritmos de segmentación por órganos en imágenes CT. Esto sería de utilidad para situaciones en las que se requiera estudiar por ejemplo, la evolución de metástasis en hígado o cerebro.
- En cuanto a la dosimetría de la adquisición de imágenes PET/CT, sería de utilidad estimar el aporte a la dosis depositada debido a la radiación secundaria que tiene origen en el paciente. Este aporte de dosis adicional sería importante en particular en la región abdominal.

- Evaluar la posibilidad de la aplicación del método de simulación, implementado en este trabajo, para la adquisición y reconstrucción de imágenes PET a partir de la segmentación de imágenes híbridas PET/MR, agregando un análisis de corrección de atenuación a partir de las metodologías existentes y de otras nuevas.
- Evaluar otros parámetros de cuantificación y aplicar el procedimiento llevado a cabo en imágenes FDG-PET/CT a imágenes híbridas PET/MR y PET/CT de distribuciones de actividad de otros radiofármacos.
- Extender el análisis realizado en este trabajo a otras patologías, y de ser posible, abordar el estudio para cada patología de forma aislada, dadas las características únicas de la evolución de cada una de ellas. Además, sería útil el análisis en más imágenes para considerar los efectos sobre características propias del paciente, como por ejemplo el índice de masa corporal, o la edad.

Bibliografía

- [1] R.J. Kowalsky y J.A. Ponto (1989), *A Basic Overview of Radiopharmaceuticals and Their Relationship to Nuclear Pharmacy Practice*, J Pharm Prac, 2(3), 139-47. DOI: <https://doi.org/10.1177/089719008900200302>.
- [2] S.R. Cherry y Dahlbom M. (2004), *PET: Physics, Instrumentation, and Scanners*, en *PET, Molecular imaging and its biological applications*, M.E. Phelps Editor, Springer-Verlag, New York, Estados Unidos, 634p. DOI: <https://doi.org/10.1007/0-387-34946-4>.
- [3] C.K. Hoh (2007), *Clinical use of FDG PET*, Nucl Med Biol, 34(7), 737-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2007.07.001>.
- [4] J. Valentin, Editor (2007) *ICRP Publication 103: The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*, Annals of the ICRP, 37(2-4), 1-332. Disponible en: http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/ANIB_37_2-4
- [5] B. Quinn, Z. Dauer, N. Pandit-Taskar, H. Schoder y L.T. Dauer (2016) *Radiation dosimetry of 18F-FDG PET/CT: incorporating exam-specific parameters in dose estimates*, BMC Medical Imaging, 38(1), 16-41. Disponible en: <http://jnm.snmjournals.org/content/46/4/608.full.pdf+html>.
- [6] T. Fearon, H. Xie, J.Y. Cheng, H. Ning, Y. Zhuge, y R.W. Miller (2011), *Patient-specific CT dosimetry calculation: a feasibility study*, J Appl Clin MED Phys, 12(4), 196-209. DOI: <https://doi.org/10.1120/jacmp.v12i4.3589>.
- [7] H.H. Lin, S.L. Dong, H.J. Yang, S. Chen, C.T. Shih, K.S. Chuang, C.H. Lin, W.J. Yao, y M.L. Jan (2011), *Development of a patient-specific dosimetry estimation system in nuclear medicine examination*, en 2011 2nd International Conference on Advancements in Nuclear Instrumentation, Measurement Methods and their Applications. DOI: <https://doi.org/10.1109/animma.2011.6172970>.
- [8] Report of AAPM TG 204 (2011) *Report of AAPM TG 204: size-specific dose estimates (SSDE) in pediatric and adult body CT examinations* Disponible en http://www.aapm.org/pubs/reports/rpt_204.pdf
- [9] Report of AAPM TG220 (2014) *Report of AAPM TG220: use of water equivalent diameter for calculating patient size and Size-specific dose estimates (SSDE) in CT* Disponible en https://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_220.pdf
- [10] A. Romanyukha, L. Folio, S. Lamart, S.L. Simon, y C. Lee (2016), *Body size-specific effective dose conversion coefficients for CT scans*, Rad Prot Dos, 172(4), 428-37. DOI: <https://doi.org/10.1093/rpd/ncv511>.
- [11] R.E. Toohey, M.G. Stabin, y E.E. Watson (2000) *The AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents*, Internal Radiation Dosimetry: Principles and Applications, RadioGraphics, 20(20), 533-46 DOI: <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.2.g00mc33533>.

-
- [12] M.G. Stabin (2017) *Radiation Dosimetry of PET Imaging*, en *Basic Science of PET Imaging*, M.M. Khalil (Editor), Springer-Verlag, Basilea, Suiza, 621p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-40070-9>.
- [13] M.G. Vander Heiden, L.C. Cantley, y C.b. Thompson (2009), *Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation*, *Science*, 324(5930), 1029-33. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1160809>.
- [14] A. Gallamini, C. Zwarthoed y A. Borra (2014), *Positron Emission Tomography (PET) in Oncology*, *Cancers* (Basel), 6(4), 1821-89. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers6041821>.
- [15] H. Jadvar y J.A. Parker (2005) *PET Radiotracers*, en *Clinical PET and PET/CT*, Springer-Verlag, London, Inglaterra, 279p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/b138777>
- [16] R.J. Gillies, P.E. Kinahan, y H. Hricak (2016) *Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data*, *Radiology*, 278(2), 563-77. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>.
- [17] S. Reuzé, A. Schernberg, F. Orlhac, R. Sun, C. Chargari, L. Dercle, E. Deutsch, I. Buvat y C. Robert (2018) *Radiomics in Nuclear Medicine Applied to Radiation Therapy: Methods, Pitfalls, and Challenges*, *Int J Rad Onc Biol Phys*, 102(4), 1117-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.022>.
- [18] Y.M. Chen, G. Huang, X.G. Sun, J.J. Liu, T. Chen, Y.P. Shi, y L.R. Wan (2008) *Optimizing delayed scan time for FDG PET: Comparison of the early and late delayed scan*, *Nucl Med Com*, 29(5), 425-30. DOI: <https://doi.org/10.1097/mnm.0b013e3282f4d389>.
- [19] L. Antunovic, M. Rodari, P. Rossi y A. Chiti (2014) *Standardization and Quantification in PET/CT Imaging*, *PET Clinics*, 9(3), 259-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2014.03.002>.
- [20] P.E. Christian (2012), *PET instrumentation*, en *Nuclear Medicine AND PET/CT Technology and Techniques*, 7ma edición, P.E. Christian y K.M. Waterstram-Rich Editores, El Sevier Mosby, New York, Estados Unidos, 634p. DOI: <https://archive.org/details/NuclearMedicineAndPETCTTechnologyAndTechniquesChristianPaulE..>
- [21] R.D. Evans (1955), *The Atomic Nucleus*, McGraw-Hill Book Company Inc, New York, Estados Unidos, 987p. Disponible en <https://archive.org/stream/TheAtomicNucleus/Evans-TheAtomicNucleus#page/n3/mode/2up>.
- [22] W.R. Leo (1994) *Basic Nuclear Processes in Radioactive Sources*, en *Techniques for nuclear and particle physics experiments*, A How-to approach, Segunda Edición, Springer-Verlag, Berlín, Alemania, 378p. Disponible en <https://doi.org/10.1007/978-3-642-57920-2>.
- [23] J.K. Shultis y R.E. Faw (2002) *Apéndice D*, en *Fundamentals of Nuclear Science and Engineering*, Segunda edición, CRC Press, Florida, Estados Unidos, 616p. Vista previa disponible en <https://www.crcpress.com/Fundamentals-of-Nuclear-Science-and-Engineering-Second-Edition/Shultis-Faw/p/book/9781420051353>.
- [24] G.J. Neary (1940), *The β -Ray Spectrum of Radium E*, *P Roy Soc Lond A Mat*, 175(960), 71-87. DOI: <https://doi.org/10.1098/rspa.1940.0044>.
- [25] L.M. Langer, E.H. Spejewsky y D.E. Wortman (1964), *Shape of the Positron Spectrum of Rb^{84}* , *Phys Rev*, 133(5B), 1145-9. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.133.B1145>.

- [26] A.L. Poma y M.A. Chesta (2013), *Modelación de un PET - Perspectivas futuras*, Presentación oral, Facultad de Matemática, Astronomía y Física - FaMAF, Universidad Nacional de Córdoba, "Primer Día Mundial de la Física Médica", Córdoba, Noviembre 7.
- [27] F.H. Attix (2004), *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemania, 607p.
- [28] P. Hautojarvi y C. Corbel (1995) *Positron spectroscopy of defects in metals and semiconductors*, en *Positron Spectroscopy of Solids*, Proceedings of the International School of Physics "Enrico Fermi", Sociedad italiana de física, A. Dupasquier y A.P. Mills jr. Editores, IOS Press, Ohmsha, Japón, 657p., Vista previa disponible en <http://ebooks.iospress.nl/volume/positron-spectroscopy-of-solids>.
- [29] M. Charlton y J.W. Humberston (2001) *Positron annihilation*, en *Positron physics*, Cambridge University Press, New York, Estados Unidos, 454p., DOI: <https://doi.org/10.1017/CB09780511535208>.
- [30] A. Ore y J.L. Powell (1949) *Three-Photon Annihilation of an Electron-Positron Pair*, Phys Rev, 75(11), 1696-9. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.75.1696>.
- [31] S. Adachi, M. Chiba, T. Hirose, S. Nagayama, Y. Nakamitsu, T. Sato y T. Yamada (1994) *Precise measurements of e^+e^- annihilation at rest into four photons and the search for exotic particles*, Phys Rev, 49(5), 3201-8. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.49.3201>.
- [32] H.J. Bhabha y H.R. Hulme (1934) *The Annihilation of Fast Positrons by Electrons in the K-Shell*, P Roy Soc Lond A Mat, 146(859), 723-36. DOI: <https://doi.org/10.1098/rspa.1934.0184>.
- [33] J.C. Palathingal, P. Asoka-Kumar, K.G. Lynn y X.Y. Wu (1995) *Nuclear-charge and positron-energy dependence of the single-quantum annihilation of positrons*, Phys Rev, 51(3), 2122-30. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.51.2122>.
- [34] P.M. Bergstrom Jr., L. Kissel y R.H. Pratt (1996) *Production or annihilation of positrons with bound electrons*, Phys Rev, 53(4), 2865-8. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.53.2865>.
- [35] A.I. Mikhailov y S.G. Porsev (1992) *Double ionization of the atomic K shell in the annihilation of a positron with a bound K electron*, J Phys E: At Mol Opt Phys, 25(5), 1097-101. DOI: <https://doi.org/10.1088/0953-4075/25/5/020>.
- [36] A. Poma, M. Chesta, M. Pozo y G. Depaola (2011) *Estudio de procesos PET usando GEANT4*, Presentación mural, XII Reunión de la SUF, 96a Reunión Nacional de Física (AFA-2011), II Reunión Conjunta SUF - AFA, Montevideo, Uruguay, Setiembre 20-23.
- [37] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako *et al* (2003) *Geant4-a simulation toolkit*, Nucl Ins Meth Phys A, 506(3), 250-303. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-9002\(03\)01368-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-9002(03)01368-8).
- [38] NIST *ESTAR program for stopping power, density effect parameters, range, and radiation yield tables for electrons in various materials*, Disponible en: <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>.
- [39] F. Salvat, J.M. Fernández-Varea y J. Sempau (2008) *PENELOPE-2008: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport*, ©OECD 2009, NEA No. 6416, Workshop Proceedings, Barcelona, Spain, 337p., Disponible en <https://www.oecd-nea.org/science/pubs/2009/nea6416-penelope.pdf>.

-
- [40] NIST *ICRP: Material composition by weight*, Disponible en: <http://physics.nist.gov/cgi-bin/Star/compos.plmatno=190>.
- [41] NIST *XCOM: Photon Cross Sections Database*, Disponible en: <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/html/xcom1.html>.
- [42] I. Verel, G.W.M. Visser y G.A. van Dongen (2005) *The Promise of Immuno-PET in Radioimmunotherapy*, J Nucl Med, 46(1) Suppl, 164-71S. Disponible en http://jnm.snmjournals.org/content/46/1_suppl/164S.full.pdf+html.
- [43] S.R. Cherry, J.A. Sorenson y M.E. Phelps (2012) *Physics in Nuclear Medicine*, El Sevier, Sounders, Philadelphia, Estados Unidos, 523p., DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-5198-5.00033-2>.
- [44] G.E. Knoll (2000) *Radiation Detectibn and Measurement*, 3ra edición, John Wiley & Sons, New York, Estados Unidos, 802p., Disponible en <https://phyusdb.files.wordpress.com/2013/03/radiationdetectionandmeasurementbyknoll.pdf>.
- [45] C.L. Melcher y J.S. Schweitzer (1992) *Cerium-doped Lutetium Oxyorthosilicate: A Fast, Efficient New Scintillator*, Trans Nucl Sci, 39(4), 502-5. DOI: <https://doi.org/10.1109/23.159655>.
- [46] IAEA (2009) *Quality assurance for PET and PET/CT systems*, Viena, Austria, 158p., Disponible en <https://www-pub.iaea.org/books/iaeabooks/8002/Quality-Assurance-for-PET-and-PET-CT-Systems>.
- [47] M.E. Phelps, Ed. (2006) *PET. Physics, instrumentation and scanners.*, Springer, New York, Estados Unidos, 130p., DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/0-387-34946-4>.
- [48] A. Saoudi, C. M. Pepin, F. Dion, M. Bentourkia, R. Lecomte, M. Andreaco, M. Casey, R. Nutt y H. Dautet (1999) *Investigation of Depth-of-Interaction by Pulse Shape Discrimination in Multicrystal Detectors Read Out by Avalanche Photodiodes*, IEEE Trans Nucl Sci, 46(3), 462-7. DOI: <https://doi.org/10.1109/23.775563>.
- [49] C.S. Levin (2008) *New Imaging Technologies to Enhance the Molecular Sensitivity of Positron Emission Tomography*, IEEE Proceedings, 96(3), 439-67. DOI: <https://doi.org/10.1109/JPROC.2007.913504>.
- [50] E.J. Hoffman y M.E. Phelps (1986) *Positron emission tomography: Principles and quantitation*, en *Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Applications for the Brain and Heart.*, M.E. Phelps, J.C. Mazziotta y H.R. Schelbert, Editores, Raven Press, New York, Estados Unidos, 704p., DOI: <https://doi.org/10.1002/c1c.4960100417>.
- [51] National Electrical Manufacturers Association (NEMA) Standards Publication NU2-2007 (2007) *Performance Measurements of Positron Emission Tomographs*, Rosslyn, VA.
- [52] A. Rahmim y H. Zaidi (2008) *PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges*, Nucl Med Commun, 29(3), 193-207. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3282f3a515>.
- [53] S. Vandenberghe, E. Mikhaylova, E. D'Hoe, P. Mollet y J.S. Karp (2016) *Recent developments in time-of-flight PET*, EJNMMI Physics, 3(3) 1-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40658-016-0138-3>.
- [54] A.L. Poma, M.A. Chesta y M.A. Pozo (2012) *Imágenes PET multislice simuladas a partir del tiempo de vuelo de los fotones de aniquilación*, Presentación mural, 97a Reunión Nacional de Física (AFA-2012), Carlot Paz, Córdoba, Argentina, Setiembre 25-28.

- [55] A. Celler (2009) *Nuclear Medicine: SPECT and PET Imaging Principles*, en *Medical Imaging, Principles, Detectors, and Electronics*, K. Iniewski, Editor, John Wiley & Sons, New Jersey, Estados Unidos, 328p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/9780470451816>
- [56] A.C. Kak y M. Slaney (2001) *Principles of Computerized Tomographic Imaging*, Society for Industrial and Applied Mathematics SIAM, Philadelphia, Estados Unidos, 335p., DOI: <http://dx.doi.org/10.1137/1.9780898719277>.
- [57] J.T. Bushberg, J.A. Seibert, E.M. Leidholdt y J.M. Boone (2012) *The essential physics of medical imaging*, 3ra edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Estados Unidos, 1030p., DOI: <http://dx.doi.org/10.1137/1.9780898719277>.
- [58] G.T. Herman (Editor) (1979) *Image Reconstruction from Projections Implementation and Applications*, Springer-Verlag, New York, Estados Unidos, 296p.
- [59] A.L. Poma (2012) *Formación de imágenes en tomografía de emisión de positrones*, Presentación oral, En el marco de la materia: "Imágenes II", Maestría en Análisis y Procesamiento de Imágenes (MAPI), Facultad de Matemática, Astronomía y Física, Noviembre 16.
- [60] H. Zaidi y B. Hasegawa (2003) *Determination of the attenuation map in emission tomography*, J Nucl Med, 44(2) 291-315. Disponible en: <http://jnm.snmjournals.org/content/44/2/291.full.pdf+html>.
- [61] T. Beyer, P.E. Kinahan, D.W. Townsend y D. Sashin (1995) *The use of X-ray CT for attenuation correction of PET data*, IEEE Trans Med Imag, 4 1573-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/NSSMIC.1994.474762>.
- [62] P.E. Kinahan, B.H. Hasegawa y T. Beyer (2003) *X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners*, Semin Nucl Med, 33(3) 166-79. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/snuc.2003.127307>.
- [63] R.E. Alvarez y A. Macovski (1976) *Energy-selective reconstructions in X-ray computerized tomography*, Phys Med Biol, 21(5) 733-44. DOI: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/21/5/002>.
- [64] A.P. Dempster, N.M. Laird y D.B. Rubin (1977) *Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm*, J Roy Stat Soc B, 39(1) 1-38. Disponible en: <http://links.jstor.org/sici?sici=0035-9246%281977%2939%3A1%3C1%3AMLFIDV%3E2.O.C0%3B2-Z>.
- [65] F. Chapeau-Blondeau y C. Jeanguillaume (2014) *Characterization of maximum likelihood solutions to image reconstruction in photon emission tomography*, J Math Imaging Vis, 49(2) 467-80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10851-013-0477-9>.
- [66] S. Cho, S. Ahn, S. Li y R.M. Leahy (2008) *Analytical properties of time-of-flight PET data*, Phys Med Biol, 53(11) 2809-21. DOI: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/11/004>.
- [67] L.A. Shepp y Y. Vardi (1982) *Maximum likelihood reconstruction for emission tomography*, IEEE Trans Med Imag, 1(2) 113-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.1982.4307558>.
- [68] E.S. Chornoboy, C.J. Chen, M.I. Miller, T.R. Miller y D.L. Snyder (1990) *An evaluation of maximum likelihood reconstruction for SPECT*, IEEE Trans Med Imag 9(1) 99-110. DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/42.52987>.
- [69] J.W. Stayman y J.A. Fessler (2000) *Regularization for uniform spatial resolution properties in penalized-likelihood image reconstruction*, IEEE Trans Med Imag 19(6) 601-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/42.870666>.

-
- [70] Y. Vardi, L.A. Shepp y L. Kaufman (1985) *A statistical model for positron emission tomography*, J Am Stat Assoc 80(389), 8-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.2307/2288030>.
- [71] H.M. Hudson y R.S. Larkin (1994) *Accelerated Image Reconstruction Using Ordered Subsets of Projection Data*, IEEE Trans Med Imag 13(4) 601-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/42.363108>.
- [72] S. Ahn, S.G. Ross, E. Asma, J. Miao, X. Jin, L. Cheng, S.D. Wollenweber, y R.M. Manjeshwar (2015) *Quantitative comparison of OSEM and penalized likelihood image reconstruction using relative difference penalties for clinical PET*, Phys Med Biol 60(15) 5733-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/60/15/5733>.
- [73] J. Qi y R.M. Leahy (2006) *Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography*, Phys Med Biol 51(15) R541-78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/51/15/r01>.
- [74] S. Yamaguchi, K. Wagatsuma, K. Miwa, K. Ishii, K. Inoue, y M. Fukushi (2018) *Bayesian penalized-likelihood reconstruction algorithm suppresses edge artifacts in PET reconstruction based on point-spread-function*, Physica Medica, 47(2018) 73-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.02.013>.
- [75] A. Alessio y P. Kinahan (2006) *PET image reconstruction*, en *Nuclear Medicine*, R.E. Henkin, Editor, MOSBY-El Sevier, Philadelphia, Estados Unidos, 1744p. Disponible en: <http://faculty.washington.edu/aalessio/papers/alessioPETRecon.pdf>.
- [76] P.E. Kinahan y J.G. Rogers (1989) *Analytic 3D image reconstruction using all detected events*, IEEE Trans Nuc Sci 36(1) 964-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/23.34585>
- [77] J.M. Defrise y P.E. Kinahan (1998) *Data acquisition and image reconstruction for 3D PET*, en *The Theory and Practice of 3D PET*, D.W. Townsend y B. Bendriem, Editores, Springer, Dordrecht, Holanda, 32, 11-53. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-017-3475-2_2
- [78] M.E. Daube-Witherspoon y G. Muehllehner (1987) *Treatment of axial data in 3D PET*, J Nucl Med, 28(11) 1717-24. Disponible en: <http://jnm.snmjournals.org/content/28/11/1717.full.pdf>
- [79] M. Defrise, P.E. Kinahan, D.W. Townsend, C. Michel, M. Sibomana y D.F. Newport (1997) *Exact and Approximate Rebinning Algorithms for 3D PET Data*, IEEE Trans Med 16(2) 145-58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/42.563660>
- [80] S. Surti y J.S. Karp (2015) *Advances in time-of-flight PET*, Phys Med, 32(1) 12-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.12.007>.
- [81] A. Ciarmiello, L. Mansi y I. Carrio (2016) *PET/CT Versus PET/MRI*, en *PET-CT and PET-MRI in Neurology*, SWOT Analysis Applied to Hybrid Imaging, A. Ciarmiello y L. Mansi, Editores, Springer, Basel, Suiza, 319p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-31614-7>
- [82] D.W. Townsend, J.P.J. Carney, J.T. Yap y N.C. Hall (2004) *PET/CT Today and Tomorrow*, J Nucl Med 2004, 45(1) 4S-14S. Disponible en: http://jnm.snmjournals.org/content/45/1_suppl/4S.full.pdf+html.
- [83] S. Vandenberghe y P.K. Marsden (2015) *PET-MRI: a review of challenges and solutions in the development of integrated multimodality imaging*, Phys Med Biol, 60(2015) R115-R154. DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/60/4/R115>.

- [84] H. Jadvar y P.M. Colletti (2014) *Competitive Advantage of PET/MRI*, Eur J Radiol, 83(1): 84-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.05.028>.
- [85] A. Satyga, I. Guzikowska-Ruszkowska, R. Czepczynski y M. Ruchata (2016) *PET/MR - a rapidly growing technique of imaging in oncology and neurology*, Nucl Med Rev Cent East Eur, 19(1) 37-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/NMR.2016.0007>.
- [86] P.E.Z. Larson y V. Taviani (2018) *MR pulse sequences for PET/MRI*, en *PET/MRI in Oncology*, Current Clinical Applications. A. Iagaru, T. Hope y P. Veit-Haibach, Editores, Springer International Publishing AG, Cham, Suiza, 433p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-68517-5>
- [87] G. Delso and J. Nuyts (2018) *PET/MRI: Attenuation Correction*, en *PET/MRI in Oncology*, Current Clinical Applications. A. Iagaru, T. Hope y P. Veit-Haibach, Editores, Springer International Publishing AG, Cham, Suiza, 433p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-68517-5>
- [88] O. Marques (2011) *Image Segmentation*, en *Practical Image and Video Processing using MATLAB*, John Wiley & Sons, New Jersey, Estados Unidos, 696p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/9781118093467>
- [89] R. Rodriguez Morales y J.H. Sossa Azuela (2011) *Segmentación de Imágenes y Morfología Matemática*, en *Procesamiento y Análisis Digital de Imágenes*, RA-MA, Madrid, España, 216p.
- [90] R.C. González y R.H. Woods (2008) *Intensity Transformations and Spatial Filtering, y Filtering in the Frequency Domain*, en *Digital Image Processing*, Third edition, Prentice Hall, New Jersey, Estados Unidos, 216p.
- [91] A. Fisher (2014) *Cloud and Cloud-Shadow Detection in SPOT5 HRG Imagery with Automated Morphological Feature Extraction*, Remote Sens, 6(1) 776-800. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/rs6010776>.
- [92] A.L. Poma, V. Venier, M.A. Chesta y M.A. Pozo (2013) *Adquisición y reconstrucción de imágenes simuladas PET*, Presentación mural, Simposio de Estadística Espacial y Modelamiento de Imágenes (SEEMI-2013), Córdoba, Argentina, Diciembre 12-15.
- [93] A.L. Poma, S.M. Ojeda, V. Venier, M.A. Chesta y M.A. Pozo (2014) *Detección de regiones de hiper-actividad metabólica por medio de análisis estadístico aplicado a imágenes PET-CT*, Presentación mural, 99a Reunión Nacional de Física (AFA-2014), Tandil, Buenos Aires, Argentina, Setiembre 22-25.
- [94] W. Wadsaka y M. Mitterhauser (2010) *Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT*, Eur J Radiol, 73(3) 461-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.12.022>.
- [95] G.B. Saha (2010) *Radiopharmaceuticals and Methods of Radiolabeling*, en *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, 6ta Edición, Springer-Verlag, New York, Estados Unidos, 427p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-5860-0>
- [96] W.C. Klingensmith (2016) *The Mathematics and Biology of the Biodistribution of Radiopharmaceuticals-A Clinical perspective*, Springer-Verlag, Basilea, Suiza, 277p.
- [97] L. Sokoloff, M. Reivich, C. Kennedy, M.H. Des Rosiers, C.S. Patlak, K.D. Pettigrew, O. Sakurada y M. Shinohara (1977) *The [^{14}C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and*

- anesthetized albino rat*, J Neurochem, 28(5), 897-916. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1977.tb10649.x>.
- [98] T. Ido, C.N. Wan, V. Casella, J.S. Fowler, A.P. Wolf, M. Reivich y D.E. Kuhl (1978) *Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and C-14-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose*, J Labeled Compounds Radiopharmaceuticals, 14(2), 175-83. DOI: <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580140204>.
- [99] B. Kalyanaraman, (2017) *Teaching the basics of cancer metabolism: Developing antitumor strategies by exploiting the differences between normal and cancer cell metabolism*, Redox Biology, 12(2017), 833-842. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.04.018>.
- [100] O. Israel y D. Delbeke (2010) *Normal distribution, variants, pitfalls and artifacts*, en *Hybrid PET/CT and SPECT/CT Imaging*, D. Delbeke y O. Israel (Editores), Springer-Verlag, New York, Estados Unidos, 773p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-92820-3>
- [101] R. Hicks (2003) *Beyond FDG: novel PET tracers for cancer imaging*, Cancer Imaging 4(1), 22-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1102/1470-7330.2003.0032>.
- [102] G. Giovacchini, F. Fallanca, C. Landoni, L. Gianolli, P. Picozzi, L. Attuati, M. Terreni, M. Picchio, C. Messa y F. Fazio (2009) *C-11 choline versus F-18 fluorodeoxyglucose for imaging meningiomas: an initial experience*, Clin Nucl Med, 34(1) 7-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e31818f4369>.
- [103] W.W. Lam, D.C. Ng, W.Y. Wong, S.C. Ong, S.W. Yu y S.J. See (2011) *Promising role of [18F] fluorocholeline PET/CT vs [18F] fluorodeoxyglucose PET/CT in primary brain tumors-Early experience*, Clinical Neurology and Neurosurgery, 113(2) 156-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.09.012>.
- [104] G.J. O'Sullivan, F.L. Carty y C.G. Cronin (2015) *Imaging of bone metastasis: An update*, World J Radiol, 7(8) 202-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.4329/wjr.v7.i8.202>.
- [105] A. Zhu, D. Lee y H. Shim (2011) *Metabolic Positron Emission Tomography Imaging in Cancer Detection and Therapy Response*, Seminars in Oncology, 38(1), 55-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.11.012>.
- [106] G. Brix, U. Lechel, G. Glatting, S.I. Ziegler, W. MÃ¼nzling, S.P. MÃ¼ller y T. Beyer (2005) *Radiation Exposure of Patients Undergoing Whole-Body Dual-Modality ¹⁸F-DFG PET/CT Examinations*, J Nucl Med 2004; 46(1), 608-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.11.012>.
- [107] J.E.C. Towson y S. Eberl (2006) *Radiation Protection and Dosimetry in PET and PET/CT*, en *Positron Emission Tomography*, P.E. Valk, D. Delbeke, D.L. Bailey, D.W. Townsend y M.N. Maisey (Editores), Springer-Verlag, Londres, Inglaterra, 475p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/1-84628-187-3>
- [108] M. Ljungberg, Y. Dewaraja, G. Sgouros y S.E. Strand (2003) *Evaluation and validation of dose calculation procedures in patient-specific radionuclide therapy*, en *Therapeutic applications of Monte Carlo calculations in Nuclear Medicine*, H. Zaidi y G. Sgouros (Editores), IOP Institute of Physics Publishing, London, Inglaterra, 384p.
- [109] H. Zaidi y P. Andreo (2003) *Monte Carlo techniques in nuclear medicine dosimetry*, en *Therapeutic applications of Monte Carlo calculations in Nuclear Medicine*, H. Zaidi y G. Sgouros (Editores), IOP Institute of Physics Publishing, London, Inglaterra, 384p.

- [110] SA Larsson, C Jonsson, M Pagani, L Johansson y H Jacobsson (2000) *A novel phantom design for emission tomography enabling scatter- and attenuation-free single-photon emission tomography*, Eur J Nucl Med, 27(2) 131-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002590050018>.
- [111] D. Peet y S. Edyvean (2017) *Radiation Safety and CT Dosimetry in PET/CT Imaging*, en *Basic Science of PET Imaging*, M.M. Khalil (Editor), Springer-Verlag, Basilea, Suiza, 621p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-40070-9>.
- [112] A Aissi y JW Poston (1984) *An improved volumetric dosimeter for internal dose verification*, Health Phys, 46(2) 371-6.
- [113] A Aissi y JW Poston (1987) *Comparison of measured and calculated internal absorbed doses in a heterogeneous phantom*, Phys Med Biol, 32(10) 1245-56. DOI: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/32/10/004>.
- [114] A. Kirschner, R. Ice y W. Beierwaltes (1975) *Radiation dosimetry of 131I-19-iodocholesterol: the pitfalls of using tissue concentration data, the author's reply*, J Nucl Med 16(3), 248-9. Disponible en: <http://jnm.snmjournals.org/content/16/3/248.full.pdf+html>.
- [115] M.G. Stabin (2008) *Fundamentals of nuclear medicine dosimetry*, Springer-Verlag, New York, Estados Unidos, 237p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-74579-4>.
- [116] R.B. Sparks y B. Aydogan (1999) *Comparison of the effectiveness of some common animal data scaling techniques in estimating human radiation dose*, en *Proceedings of the Sixth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium*, A.T. Stelson, M.G. Stabin y R.B. Sparkes (Editores), Tennessee, Estados Unidos, 764p. Disponible en: <https://www.osti.gov/servlets/purl/684479>.
- [117] M.T. Hays y G.M. Segall (1998) *A Mathematical Model for the Distribution of Fluorodeoxyglucose in Humans*, J Nucl Med; 40(8) 1358-66. Disponible en: <http://jnm.snmjournals.org/content/40/8/1358.long>
- [118] A. Roivainen, S. Forsback, T. Gronroos, P. Lehtikoinen, M. Kahkonen, E. Sutinen y H. Minn (2002) *Blood metabolism of [methyl-¹¹C]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography*, Eur J Nucl Med; 27(1) 25-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/PL00006658>
- [119] T. Tolvanen, T. Yli-Kerttula, T. Ujula, A. Autio, P. Lehtikoinen, H. Minn y A. Roivainen (2010) *Biodistribution and radiation dosimetry of [¹¹C]choline: a comparison between rat and human data*, Eur J Nucl Med Mol Imaging; 37(1) 874-83. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1346-z>
- [120] T.R. DeGrado, R.E. Reiman, D.T. Price, S. Wang y R.E. Coleman (2002) *Pharmacokinetics and Radiation Dosimetry of ¹⁸F-Fluorocholine*, J Nucl Med; 43(1) 92-6. Disponible en: <http://jnm.snmjournals.org/content/43/1/92.full.pdf+html>
- [121] F. Tavola, T. Janzen, A. Giussani, D. Facchinetti, I. Veronese, H. Uusijarvi-Lizan, S. Mattsson, C. Hoeschen, M.C. Cantone (2012) *Nonlinear compartmental model of ¹⁸F-choline*, Nucl Med Biol; 39(2012) 261-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2011.09.002>
- [122] U. Eberlein, J.H. Broer, C. Vandevoorde, P. Santos, M. Bardiñas, K. Bacher, D. Nosske y M. Lassmann (2011) *Biokinetics and dosimetry of commonly used radiopharmaceuticals in diagnostic nuclear medicine - a review*, Eur J Nucl Med Mol Imaging; 38(1) 2269-81. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1904-z>

- [123] K.F. Eckerman y A. Endo (2008) *MIRD: Radionuclide Data and Decay Schemes*, Society of Nuclear Medicine, New York, Estados Unidos, 671 p.
- [124] M. Cristy y K. Eckerman (1987) *Specific Absorbed Fractions of Energy at Various Ages from Internal Photon Sources (ORNL Report ORNL/TM-8381 V1-V7)*, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, Estados Unidos, 100p. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.453.354&rep=rep1&type=pdf>
- [125] M.G. Stabin y J.A. Siegel (2017) *RADAR Dose Estimate Report: A Compendium of Radiopharmaceutical Dose Estimates Based on OLINDA/EXM Version 2.0*, J Nucl Med; 59(1) 154-60. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.196261>
- [126] S. Mattsson, L. Johansson, S. Leide Svegborn, J. Liniecki, D. Nobke, K.A. Riklund, M. Stabin, D. Taylor, W. Bolch, S. Carlsson, K. Eckerman, A. Giussani, L. Derberg y S. Valind (2015) *ICRP Publication 128: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances*, Annals of the ICRP, 44(2S), 7-321. DOI: <https://doi.org/10.1177/0146645314558019>
- [127] J. Valentin, Editor (2000) *ICRP Publication 84: Pregnancy and Medical Radiation*, Annals of the ICRP, 40(1), 1-43. DOI: https://doi.org/10.1177/ANIB_30_1
- [128] J. Valentin, Editor (2007) *ICRP Publication 105: Radiological Protection in Medicine*, Annals of the ICRP, 37(6), 1-62. DOI: https://doi.org/10.1177/ANIB_37_6
- [129] *CT X-Ray-Spectrum Characterization*, Journal of the ICRU, 12(1), Report 87 (2012). DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jicru/nds005>.
- [130] M. Sommerville, Y. Poirier y M. Tambasco (2015) *A measurement-based X-ray source model characterization for CT dosimetry computations*, J Appl Clin Med Phys; 16(6) 386-400. DOI: <https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i6.5231>
- [131] W. Schneider, T. Bortfeld and W. Schlegel (1998) *Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions*, Phys Med Biol; 45(1) 459-78. DOI: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/2/314>
- [132] Administration of Radioactive Substances Advisory Committee (2006) *Notes for Guidance on the Clinical Administration of Radiopharmaceuticals and Use of Sealed Radioactive Sources. Health Protection.*, Agency, Chilton, 63p. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/778215/ARSAC_NfG_2019.pdf
- [133] ACR, AAPM y SPR (2018) *ACR?AAPM?SPR practice parameter for diagnostic reference levels and achievable doses in medical x-ray imaging.*, 12p. Disponible en: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/Diag-Ref-Levels.pdf>
- [134] A.L. Poma, V. Venier, M.A. Chesta y M.A. Pozo (2013) *Cálculo de la estadística necesaria para la obtención de diferentes grados de resolución espacial en imágenes obtenidas por retroproyección filtrada con corrección por atenuación a partir de simulaciones PET-CT*, Presentación mural, 98a Reunión Nacional de Física (AFA-2013), Bariloche, Río Negro, Argentina, Setiembre 24-27.
- [135] J.H. Hubbell, Wm.J. Veigele, E.A. Briggs, R.T. Brown, D.T. Cromer y R.J. Howenon (1975) *Atomic Form Factors, Incoherent Scattering Functions, and Photon Scattering Cross Sections*, J. Phys. Chem. Ref. Data, 4(3) 471-538. DOI: <http://dx.doi.org/10.1063/1.555523>.

- [136] DE Peplow y K Verghese (1998) *Measured molecular coherent scattering form factors of animal tissues, plastics and human breast tissue*, Phys. Med. Biol., 43(1998) 2431-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/43/9/001>.
- [137] T GrÅnberg, B Persson y SE Strand (1977) *Experimental evaluation of organ doses from exposure to Tc-99m, I-123 and I-131*, Proc IVth Int Cong Int Radiat Prot Assoc, Paris 1977, 493-6. Disponible en: http://www.irpa.net/irpa4/cdrom/VOL.2/P2_59.PDF.
- [138] W Enghardt, W D Fromm, H Geissel, H Heller, G Kraft, A Magel, P Manfrass, G Munzenberg, F Nickel, J Pawelke, D Schardt, C Scheidenberger y M Sobiella (1992) *The spatial distribution of positron-emitting nuclei generated by relativistic light ion beams in organic matter*, Phys Med Biol, 37(2) 127-31. DOI: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/37/11/009>.
- [139] W Enghardt, WD Fromm, P Manfrass y D Schardt (1992) *Limited-angle 3D reconstruction of PET images for dose localization in light ion tumour therapy*, Phys Med Biol, 37(7) 91-8. DOI: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/37/3/021>.
- [140] W Enghardt, WD Fromm, P Manfrass y D Schardt (1999) *The application of PET to quality assurance of heavy-ion tumor therapy*, Strahlenther Onkol, 175(2) 33-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03038884>.
- [141] W Enghard, J Debus, T Haberer, BG Hasch, R Hinz, O JÄckel, M KrÄmer, K Lauckner y J Pawelke (1999) *The application of PET to quality assurance of heavy-ion tumor therapy*, Strahlenther Onkol, 175(2) 33-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03038884>.
- [142] DW Litzenberg, FD Becchetti y DA Roberts (1997) *On-line PET monitoring of radiotherapy beams: image reconstruction and Monte Carlo simulations of detector geometries*, IEEE Trans Nucl Sci, 44(4) 1646-57. DOI: <https://doi.org/10.1109/23.604128>.
- [143] G Kraft (2000) *Tumor therapy with heavy charged particles*, Prog Part Nucl Phys, 45(2) S473-544. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0146-6410\(00\)00112-5](https://doi.org/10.1016/S0146-6410(00)00112-5).
- [144] M BardiÄs y M Lassmann (2012) *Monte Carlo Methods in Nuclear Medicine*, en *Therapeutic Nuclear Medicine*, RP Baum (Editor), Springer-Verlag, Berlin, Alemania, 969p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-36719-2>.
- [145] PE Braad, T Andersen, SB Hansen y PF Hoiland-Carlsen (2016) *Strategies for CT tissue segmentation for Monte Carlo calculations in nuclear medicine dosimetry*, Med Phys, 43(12) 6507-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4967267>.
- [146] S. Volpi, J.M. Ali, A. Tasker, A. Peryt, G. Aresu, y A.S. Coonar (2018) *The role of positron emission tomography in the diagnosis, staging and response assessment of non-small cell lung cancer*, Annals of Translational Medicine, 6(5) 1-9. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.01.25>.
- [147] A.M. Groves, M. Shastry, S. Ben-Haim, I. Kayani, A. Malhotra, T. Davidson, T. Kelleher, D. Whittaker, M. Meagher, B. Holloway, R.M. Warren, P.J. Ell, y M.R. Keshtgar (2012) *Defining the Role of PET-CT in Staging Early Breast Cancer*, The Oncologist, 17(5) 613-9. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0270>.
- [148] N.A. Plaxton, D.C. Brandon, A.S. Corey, C.E. Harrison, A.T. Karagulle Kendi, R.K. Halakar, y B.J. Barron (2015) *Characteristics and Limitations of FDG PET/CT for Imaging of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Comprehensive Review of Anatomy, Metastatic Pathways, and Image Findings*, American Journal of Roentgenology, 205(5) W519-31. DOI: <https://doi.org/10.2214/ajr.14.12828>.

- [149] K. Kitajima, M. Nakajo, H. Kaida, R. Minamimoto, K. Hirata, M. Tsurusaki, H. Doi, H. Ueno, K. Sofue, Y. Tamaki, y K. Yamakado (2017) *Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of gastrointestinal cancer: an update*, Nagoya Journal of Medical Science, 79(1) 527-43. DOI: <https://doi.org/10.18999/nagjms.79.4.527>.
- [150] V. Verma, J.I. Choi, A. Sawant, R.P. Gullapalli, W. Chen, A. Alavi, y C.B. Simone (2018) *Use of PET and Other Functional Imaging to Guide Target Delineation in Radiation Oncology*, Sem Rad Onc, 28(3), 171-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2018.02.001>.
- [151] F.G. Herrera y J.O. Prior (2013) *The role of PET/CT in cervical cancer*, Frontiers in Oncology, 3. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00034>.
- [152] M. Bjurberg, P. Abedinpour, E. Brun, B. Baldetorp, P. Borgström, J. Wennerberg, y E. Kjellén (2010) *Early Metabolic Flare in Squamous Cell Carcinoma after Chemotherapy is a Marker of Treatment Sensitivity In Vitro*, Nucl med Mol Imag, 44(3), 165-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13139-010-0034-z>.
- [153] C. Birk Christensen, A. Loft-Jakobsen, P. Munck af Rosenschjold, L. Højgaard, H. Roed, y A.K. Berthelsen (2017) *18 F-FDG PET/CT for planning external beam radiotherapy alters therapy in 11 % of 581 patients*, Clin Phys Func Imag, 38(2), 278-84. DOI: <https://doi.org/10.1111/cpf.12411>.
- [154] S.M. Bentzen, y V. Gregoire (2011) *Molecular Imaging-Based Dose Painting: A Novel Paradigm for Radiation Therapy Prescription*, Sem Rad Onc, 21(2), 101-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2010.10.001>.
- [155] S. Cima, A.M. Perrone, P. Castellucci, G. Macchia, M. Buwenge, S. Cammelli, S. Cilla, M. Ferioli, G. Ferrandina, A. Galuppi, E. Salizzoni, D. Rubino, S. Fanti, P. De Iaco, y A.G. Morganti (2018) *Prognostic Impact of Pretreatment Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography SUVmax in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer*, Int J Gyn Can, 28(3), 575-80. DOI: <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000001207>.
- [156] H.A. Vargas, I.A. Burger, D.A. Goldman, M. Miccò, R.E. Sosa, W. Weber, D.S. Chi, H. Hricak, y E. Sala (2015) *Volume-based quantitative FDG PET/CT metrics and their association with optimal debulking and progression-free survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery*, Eur Rad, 25(11), 3348-53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3729-9>.
- [157] K.A. Higgins, J.K. Hoang, M.C. Roach, J. Chino, D.S. Yoo, T.G. Turkington, y D.M. Brizel (2012) *Analysis of Pretreatment FDG-PET SUV Parameters in Head-and-Neck Cancer: Tumor SUVmean Has Superior Prognostic Value*, Onc Biol Phys, 82(2), 548-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.11.050>.
- [158] S.L. Hu, Z.R. Yang, Z.R. Zhou, X.J. Yu, B. Ping, y Y.J. Zhang (2013) *Role of SUVmax obtained by 18F-FDG PET/CT in patients with a solitary pancreatic lesion*, Nucl Med Comm, 34(6), 533-39. DOI: <https://doi.org/10.1097/mnm.0b013e328360668a>.
- [159] S. Baba, T. Isoda, Y. Maruoka, Y. Kitamura, M. Sasaki, T. Yoshida, y H. Honda (2014) *Diagnostic and Prognostic Value of Pretreatment SUV in 18F-FDG/PET in Breast Cancer: Comparison with Apparent Diffusion Coefficient from Diffusion-Weighted MR Imaging*, J Nucl Med, 55(5), 736-42. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.129395>.
- [160] P. Lambin, E. Rios-Velazquez, R. Leijenaar, S. Carvalho, R.G. van Stiphout, P. Granton, C.M. Zegers, R. Gillies, R. Boellard, A. Dekker, H.J. Aerts (2012) *Radiomics: Extracting*

- more information from medical images using advanced feature analysis, *Eur J Can*, 48(4), 441-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>.
- [161] G.J.R. Cook, M. Siddique, B.P. Taylor, C. Yip, S. Chicklore, y V. Goh (2014) *Radiomics in PET: principles and applications*, *Clin Trans Imag*, 2(3), 269-76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40336-014-0064-0>.
- [162] K. Shaffer (1997) *Radiologic Evaluation in Lung Cancer*, *Chest*, 112(4), S235-8. DOI: https://doi.org/10.1378/chest.112.4_supplement.235s.
- [163] T. Franquet, C. De Miguel, R. Cozcolluela, y L. Donoso (1993) *Spiculated lesions of the breast: mammographic-pathologic correlation*, *RadioGraphics*, 13(4), 841-52. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiographics.13.4.8356272>.
- [164] M. Soussan, F. Orhac, M. Boubaya, L. Zelek, M. Ziol, V. Eder, y I. Buvat (2014) *Relationship between Tumor Heterogeneity Measured on FDG-PET/CT and Pathological Prognostic Factors in Invasive Breast Cancer*, *PLoS ONE*, 9(4), e94017, 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094017>.
- [165] X. Lu, y Y. Kang (2010) *Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factors: Master Regulators of Metastasis*, *Clin Can Res*, 16(24), 5928-35. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-10-1360>.
- [166] B.A. Altazi, G.G. Zhang, D.C. Fernandez, M.E. Montejó, D. Hunt, J. Werner, M.C. Biagioli, y E.G. Moros (2017) *Reproducibility of F18-FDG PET radiomic features for different cervical tumor segmentation methods, gray-level discretization, and reconstruction algorithms*, *Clin Med Phys*, 18(6), 32-48. DOI: <https://doi.org/10.1002/acm2.12170>.
- [167] R.T. Leijenaar, G. Nalbantov, S. Carvalho, W.J. van Elmpt, E.G. Troost, R. Boellaard, H.J. Aerts, R.J. Gillies, y P. Lambin (2015) *The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis*, *Scientific Reports*, 5(1), 1-10. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep11075>.
- [168] L. Fournier, S. Ammari, R. Thiam, y C.A. Cuénod (2014) *Imaging criteria for assessing tumour response: RECIST, mRECIST, Cheson*, *Diagnostic and Interventional Imaging*, 95(7?8), 689-703. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.05.002>.
- [169] E.A. Kidd, B.A. Siegel, F. Dehdashti, y P.W. Grigsby (2007) *The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival*, *Cancer*, 110(8), 1738-44. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.22974>.
- [170] A. Sher, F. Lacoëuille, P. Fosse, L. Vervueren, A. Cahouet-Vannier, D. Dabli, et al. (2016) *For avid glucose tumors, the SUV peak is the most reliable parameter for [18F]FDG-PET/CT quantification, regardless of acquisition time*, *EJNMMI Research*, 6(1), 1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13550-016-0177-8>.
- [171] J.M. Rodríguez, T. EdeskÅr, y S. Knutsson (2013) *Particle Shape Quantities and Measurement Techniques-A Review*, *The Electronic journal of geotechnical engineering*, 18(A), 169-98. Disponible en: <http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:976352/FULLTEXT01.pdf>.
- [172] K. Harrar, y L. Hamami (2009) *Implementation of the box-counting method in radiographic images*, en *Advances in Numerical Methods. Lecture Notes in Electrical Engineering*, N. Mastorakis, y J. Sakellaris (Editores), Springer-Verlag, New York, Estados Unidos, 434p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-0-387-76483-2>.

-
- [173] E. Olson (2011) *Particle Shape Factors and Their Use in Image Analysis–Part 1: Theory*, Journal of GXP Compliance, 15(3), 85-96.
- [174] E. Olson (2011) *Particle Shape Factors and Their Use in Image Analysis–Part 2: Practical Applications*, Journal of GXP Compliance, 15(4), 85-96.
- [175] F. Orhac, C. Nioche, M. Soussan, e I. Buvat (2016) *Understanding Changes in Tumor Texture Indices in PET: A Comparison Between Visual Assessment and Index Values in Simulated and Patient Data*, Journal of Nuclear Medicine, 58(3), 387-392. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.181859>.
- [176] M. Carles, I. Torres-Espallardo, A. Alberich-Bayarri, C. Olivas, P. Bello, U. Nestle, y L. Martí-Bonmatí (2016) *Evaluation of PET texture features with heterogeneous phantoms: complementarity and effect of motion and segmentation method*, Physics in Medicine and Biology, 62(2), 652-668. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/62/2/652>.
- [177] F.J. Brooks, y P.W. Grigsby (2013) *Quantification of heterogeneity observed in medical images*, BMC Medical Imaging, 13(7), 1-12. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2342-13-7>.
- [178] K.M.C. Tjørve, y E. Tjørve (2017) *The use of Gompertz models in growth analyses, and new Gompertz-model approach: An addition to the Unified-Richards family*, PLOS ONE, 12(6), 1-17. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178691>.
- [179] J. S. Simonof (2018) *Logistic regression - modeling the probability of success*, Apunte de clases de la Universidad de Nueva York, 1-17. Disponible en: <http://people.stern.nyu.edu/jsimonof/classes/2301/pdf/logistic.pdf>.
- [180] S.S.F. Yip, y H.J.W.L Aerts (2016) *Applications and limitations of radiomics*, Physics in Medicine and Biology, 61(13), R150-66. DOI: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/13/r150>.
- [181] N.E. Makris, M.C. Huisman, P.E. Kinahan, A.A. Lammertsma, y R. Boellaard (2013) *Evaluation of strategies towards harmonization of FDG PET/CT studies in multicentre trials: comparison of scanner validation phantoms and data analysis procedures*, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 40(10), 1507-15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2465-0>.

Apéndice A: Cálculo del tiempo de vuelo de los fotones de aniquilación en la simulación Monte Carlo

Para el cálculo del tiempo de vuelo de los fotones de aniquilación en la simulación en PENNELOPE [39], se realizaron algunas modificaciones en el código. Se re-escribió una sección del código 'penmain' para calcularlo, como la suma de los intervalos de tiempo que toman los fotones de aniquilación entre dos interacciones sucesivas, utilizando el hecho de que se desplazan a la velocidad de la luz (3×10^{10} cm/s).

```
1 # Tiempo de vuelo
2 IF ((ILB(1).EQ.2).AND.(ILB(2).EQ.3)) THEN
3   IF (ILB(5).EQ.1) THEN
4     tiempo1 = tiempo1 + DS/3.0D10
5   END IF
6   IF (ILB(5).EQ.2) THEN
7     tiempo2 = tiempo2 + DS/3.0D10
8   END IF
9 END IF
```

En el entorno de PENNELOPE [39], ILB es un vector cuya primera componente cuenta la 'generación' de la partícula, mientras que la segunda componente de ILB indica su 'parentesco' (qué tipo de partícula la generó) y la quinta componente queda libre. Para los fotones de aniquilación, las componentes 1 y 2 de ILB son, respectivamente, 2 y 3 (*i.e.*, segunda generación -la partícula primaria es el positrón- y la partícula madre es un positrón -1 = electrón, 2 = fotón y 3 = positrón-). En tanto, la quinta componente de ILB fue utilizada para distinguir entre sí a los fotones de aniquilación nombrados 1 y 2.

Cabe aclarar que este fragmento de código para el cálculo de tiempo de vuelo se ubica justo después de que en el código 'penmain' se llame la subrutina 'JUMP' que calcula la distancia DS recorrida por una partícula entre dos interacciones consecutivas. Además, las variables 'tiempo1' y 'tiempo2' son reseteadas a 0 cuando los fotones de aniquilación:

- Alcanzan el anillo detector,
- Escapan del cilindro formado por el conjunto de anillos detectores, o bien
- Son absorbidos por el material

También resulta importante aclarar que todas las partículas secundarias son absorbidas en el momento de ser emitidas o puestas en movimiento, excepto los fotones de aniquilación, que son seguidos en la simulación hasta el interior del volumen del sistema de detección PET.

Apéndice B: Estimación de la dosis PET/CT a partir de la segmentación de imágenes PET/CT de tomógrafos comerciales

B.1. Estimación de dosis CT

A continuación, se describen algunos detalles en la estimación de la dosis debida a la adquisición de la imagen CT. El programa de cálculo se basó en la estructura principal de PENELOPE [39], aplicada al problema tratado en este trabajo, y fue programado en python.

B.1.1. Parámetros del *header* DICOM que son relevantes para el cálculo

Para extraer la información de los parámetros de adquisición, se procede de la siguiente manera:

```
1 # De cada archivo sacar la info dicom necesaria
2
3 for filenameDCM in filelist:
4     ds = pydicom.read_file(filenameDCM)
5     # Corriente emitida por el tubo
6     Data[0,filelist.index(filenameDCM)] = float64(RefDs[0x0018, 0x1151].value)
7     # Tiempo de una revoluci'on durante la adquisici'on
8     Data[1,filelist.index(filenameDCM)] = float64(RefDs[0x0018, 0x1150].value)
9     if (str(RefDs[0x0018, 0x9302].value)=='SPIRAL'):
10         Data[1,filelist.index(filenameDCM)] = Data[1,filelist.index(filenameDCM)]/float64(
11             RefDs[0x0018, 0x9311].value)
12     # Di'ametro de reconstrucci'on FOV
13     Data[2,filelist.index(filenameDCM)] = float64(RefDs[0x0018, 0x1100].value)
14     # Distancia desde el blanco hasta el isocentro
15     Data[3,filelist.index(filenameDCM)] = float64(RefDs[0x0018, 0x1100].value)
16     # Angulo subtendido por el blanco sobre los detectores
17     Data[4,filelist.index(filenameDCM)] = float64(2.0*atan(2.0*Data[3,filelist.index(
18         filenameDCM)]/Data[2,filelist.index(filenameDCM)]))
19     # Tama~no aparente del blanco
20     Data[5,filelist.index(filenameDCM)] = float64(RefDs[0x0018, 0x1190][0].value)
```

B.1.2. Estado inicial de los fotones emitidos por el tomógrafo CT

Para calcular el estado de emisión de un fotón del tubo de rayos X, se determinan en primer lugar, la posición y dirección de emisión, y luego, la energía del fotón emitido. En cuanto al cálculo de la posición de emisión del fotón de CT, ésta se determina de acuerdo al número de

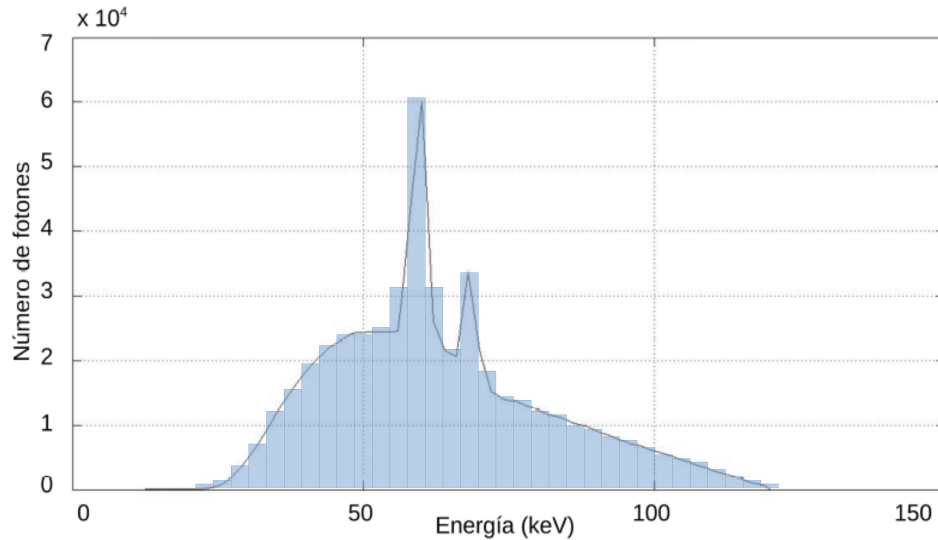


Figura B.1: Espectro del tubo de rayos X del tomógrafo híbrido de FUESMEN para 120 kVp, calculado a partir del programa SPECTR [130].

electrones que inciden en el blanco y a la posición del blanco en ese momento, datos que son extraídos de la corriente del tubo y del tiempo de exposición por slice. Se calcula entonces el número de fotones que se emiten en una dada posición, dentro del ángulo sólido determinado por la apertura del colimador.

El espectro de emisión en energía de los fotones CT se calculó en SPECTR-3.0 (ver Somerville *et al*, [130]), para el filtrado inherente del tomógrafo de FUESMEN. A partir de este espectro, se dibujó un histograma, sobre el que se procedió a calcular la probabilidad acumulada de emisión de cada energía, de acuerdo al espectro de la figura B.1.

```

1  for i in range (0,N)
2  # Sorteo de energ\`ia
3  r_E = random.uniform(0, 1)
4  q = 0
5  while (r_E < acumulada[q,2]):
6  q = q + 1
7  q = q - 1
8  E_0 = acumulada[q,1]
9  # Sorteo de posici\`on
10 r_P = random.uniform(0, 1)*Data[5,filelist.index(filenameDCM)]
11 theta = float64(i)/float64(N)*float64(8.0*atan(1.0))
12 Delta_theta = float64(1.0)/float64(N)*float64(8.0*atan(1.0))
13 x_0 = r_P*cos(Delta_theta) + Data[3,filelist.index(filenameDCM)]*cos(theta)
14 y_0 = r_P*sin(Delta_theta) + Data[3,filelist.index(filenameDCM)]*sin(theta)
15 z_0 = float64(filelist.index(filenameDCM)-1)*RefDs.SliceThickness
16 # Direcci\`on de emisi\`on
17 r_a = random.uniform(0, 1)*Data[4,filelist.index(filenameDCM)] - Data[4,filelist.
    index(filenameDCM)]/float64(2.0)
18 alpha = theta + r_a
19 r_b = random.uniform(0, 1)*Data[4,filelist.index(filenameDCM)] - Data[4,filelist.
    index(filenameDCM)]/float64(2.0)
20 betha = r_b

```

B.1.3. Cálculo del camino libre entre interacciones

Para el cálculo del camino libre entre interacciones, se estima primero éste a partir del valor del coeficiente de atenuación del vóxel de origen. Luego, este camino libre es recalculado a partir del valor medio de los coeficientes de atenuación atravesados por la trayectoria del fotón en el camino calculado anteriormente. De esta manera, se toman en consideración las heterogeneidades del medio, sin tener que definir volúmenes estrictos, dentro de los cuales se definen los materiales.

El camino libre entre interacciones se calcula entonces a partir del siguiente código:

```

1  # Simulaci\on del fot\on
2  E = E_0
3  while ((E > E_abs)&(x_0 < x_max)&(y_0 < y_max)&(z_0 < z_max)&(x_0 > 0)&(y_0 > 0)&(z
   _0 > 0)):
4      # Camino libre entre interacciones
5      salto_0 = -float64(log(random.uniform(0, 1))/mu_aire)
6      # mu_promedio de medios que atraviesa el salto
7      i_max = int(salto_0/diam_v) + 1
8      for i in range (0,i_max - 1):
9          x_CT = int(x_0+i*cos(alpha)*sin(betha))+1
10         y_CT = int(y_0+i*sin(alpha)*sin(betha))+1
11         z_CT = int(z_0+i*cos(betha))+1
12         mu_prom = mu_prom + float64(CT[x_CT,y_CT,z_CT]*mu_agua/1000. + mu_agua)
13         mu_prom = mu_prom/float64(i_max)
14         # Recalculo el camino libre entre interacciones
15         salto_1 = -float64(log(random.uniform(0, 1))/mu_prom)

```

B.1.4. Cálculo del estado de las partículas secundarias generadas y Dosis depositada en el vóxel de interacción

Una vez recorrido el camino libre entre interacciones, el fotón interactúa por alguna de dos interacciones: efecto Compton o efecto fotoeléctrico. Para ello, se ingresan al código las probabilidades de interacción de cada energía, normalizadas al coeficiente de atenuación total:

```

1      x_0 = x_0 + salto_1*cos(alpha)*sin(betha)
2      y_0 = y_0 + salto_1*sin(alpha)*sin(betha)
3      z_0 = z_0 + salto_1*cos(betha)
4      mat = material(CT[int(x_0),int(y_0),int(z_0)])
5      compton = mu_comp(E,mat)/(mu_comp(E,mat) + mu_ray(E,mat) + sigma(E,mat))
6      foto = (mu_comp(E,mat) + sigma(E,mat))/(mu_comp(E,mat) + mu_ray(E,mat) +
   sigma(E,mat))
7      r_I = random.uniform(0, 1)
8      # El estado final del fot\on se calcula como en GEANT4
9      if (r_I <= compton):
10         r_sec = 0.0
11         while (r_sec < g):
12             r = random.uniform(0, 1)
13             r_pri = random.uniform(0, 1)
14             r_sec = random.uniform(0, 1)
15             alpha1 = log(float64(1.0/E))
16             alpha2 = float64((1.0-E**2)/2.0)
17             E_prima = sqrt(float64(2.0*alpha2*r_pri + E**2))
18             if (r < alpha1/(alpha1 + alpha2)):
19                 E_prima = exp(-r_pri*alpha1)
20                 t = float64(511.0*(1 - E_prima)/E*E_prima)
21                 g = float64(1.0 - E_prima/(1.0+E_prima**2)*t*(2-t))
22                 deflec = atan(sqrt(float64(1.0/(t*(2-t)) - 1.0)))

```



```

23     E_dep = E - E_prima
24     if ((r_I > compton)&(r_I <= foto)):
25         E_prima = 0.0
26         E_dep = E_prima
27         deflec = 0.00
28     if (r_I > foto):
29         E_prima = E
30         E_dep = 0.0
31         deflec = random.uniform(0, 1)*atan(1.0)*4.0

```

Luego, de acuerdo al sorteo aleatorio de cada interacción, se determina el estado de las partículas secundarias generadas, y a partir del estado de partículas secundarias, se determina la dosis absorbida en el vóxel de interacción:

```

1     E = E_prima
2     alpha = alpha + sin(deflec)*random.uniform(0, 1)*atan(1.0)*8.0
3     betha = betha + cos(deflec)
4     Dosis(int(x_0),int(y_0),int(z_0)) = Dosis(int(x_0),int(y_0),int(z_0)) + E_dep
    /masa(mat)

```

Por último, mediante la delineación manual del órgano blanco, se calcula la dosis total en órgano. Más adelante, en el apéndice D, se agrega un fragmento de código conteniendo la implementación de la delineación manual en python.

B.2. Estimación de dosis efectiva PET

Para estimar la dosis efectiva debida a la componente PET, se procede en primer término a la delineación manual de órgano fuente y órgano blanco, para el cálculo de volumen y masa de cada órgano. Luego, se calcula la dosis a partir de las tablas correspondientes a FDG del reporte 128 del ICRP [126].

B.2.1. Cálculo del volumen de órgano fuente y órgano blanco

Para el cálculo del volumen de órgano fuente y órgano blanco, se hace una delineación manual de los órganos fuente y blanco, y luego se multiplica el número de pixeles por el volumen de los mismos. Nuevamente, un ejemplo de la implementación en python de la delineación se presenta en el apéndice D.

B.2.2. Cálculo de la dosis PET en órgano blanco debida a órgano fuente a partir del formalismo MIRD

Finalmente, para calcular la dosis absorbida por órgano blanco debida a órgano fuente, se calcula a partir de la ecuación 4.23, y de las tablas para FDG del reporte 128 de ICRP [126], aplicando el factor de volumen a la ecuación, y para la actividad inyectada en FUESMEN:

$$\bar{D}(r_k \leftarrow r_h) = \bar{D}/A(r_k \leftarrow r_h) A \frac{V(r_{k,icrp})}{V(r_{k,calc})} \quad (6.12)$$

Apéndice C: Simulación de la adquisición de imágenes PET en situaciones clínicas reales

Para la simulación de las interacciones de los positrones y de los fotones de aniquilación con la materia, se ha utilizado la estructura principal de PENELOPE [39], con el sorteo de secciones eficaces de dispersión coherente e incoherente de GEANT4 [37] y con los materiales propuestos en la sección 5.3 de este trabajo. Esta estructura fue luego implementada en python para la simulación.

C.1. Características físicas de los materiales en la simulación a partir de la imagen CT segmentada

Como *input* de la simulación, se agregan tablas de coeficientes de atenuación totales, así como de las funciones involucradas en el cálculo del estado de las partículas secundarias generadas en la interacción de los fotones con la materia, y de densidades de acuerdo a la ecuación 4.24. También se incluyen tablas de rango de positrones para los diferentes materiales de la región simulada.

C.2. Posición y energía de emisión del positrón a partir de la imagen PET segmentada por SUV

Para calcular la posición de emisión del positrón, se tiene en cuenta el valor de SUV de la imagen PET segmentada. Para ello, se calcula la posición de emisión de forma aleatoria dentro de los volúmenes con SUV distinto de cero, pero asignando un número de fotones emitidos igual al cociente entre el SUV de la región y el mínimo valor no nulo de SUV.

Para calcular la energía de emisión del positrón, se realiza un histograma del espectro de emisión calculado en la sección 1.2 de este trabajo y de acuerdo a la ecuación 1.14. Luego, se sortea la energía del positrón aleatoriamente en el espectro, de acuerdo a la probabilidad acumulada del mismo, y dentro de cada bin del histograma (ver figura C.1). La implementación en python de la energía de emisión del positrón es igual a la correspondiente del apéndice B.

```
1 # Posición y Energía de emisión
2
3 r_x = 0.0
4 r_y = 0.0
5 r_z = 0.0
6 # Sorteo de posición
7 while (PET[int(r_x),int(r_y),int(r_z)] < 1):
8     r_x = random.uniform(0, 1)*im_size_x
9     r_y = random.uniform(0, 1)*im_size_y
```

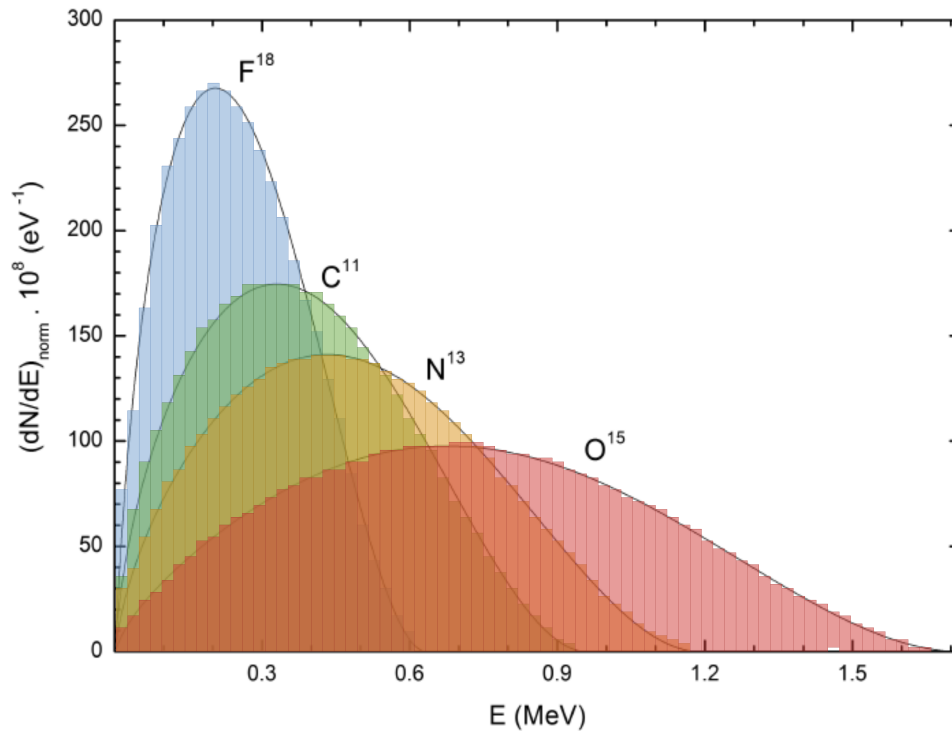


Figura C.1: Histogramas implementados de los espectros de emisión de positrones de la figura 1.2.

```

10  r_z = random.uniform(0, 1)*im_sizez
11  x_0 = r_x
12  y_0 = r_y
13  z_0 = r_z
14  N = round(PET[int(r_x),int(r_y),int(r_z)])
15  for i in range(0,N-1):
16
17      # Sorteo de energí\ia
18      r_E = random.uniform(0, 1)
19      q = 0
20      while (r_E < acumulada[q,2]):
21          q = q + 1
22      q = q - 1
23      E_0 = acumulada[q,1]
24
25      # Direcci\on de emisi\on
26      theta = random.uniform(0, 1)*4.0*atan(1.0)
27      phi = random.uniform(0, 1)*8.0*atan(1.0)

```

C.3. Cálculo de la posición de aniquilación del positrón y emisión de los fotones de aniquilación

Una vez emitido el positrón, se supone que éste recorre una distancia equivalente a su rango en el material de emisión, en línea recta y en una dirección aleatoria. Luego, se supone que el positrón se aniquila en reposo, dando lugar a dos fotones de aniquilación colineales de 511 keV, emitidos en una dirección aleatoria.

```

1  # Aniquilaci\on del positr\on
2
3  mat = CT_sub[int(r_x),int(r_y),int(r_z)]
4  rango_ = rango(E_0,mat)
5  x_an = rango_*cos(phi)*sin(theta) + x_0
6  y_an = rango_*sin(phi)*sin(theta) + y_0
7  z_an = rango_*cos(theta) + z_0
8
9  # Emisi\on de los fotones de aniquilaci\on
10 x_01 = x_an
11 y_01 = y_an
12 z_01 = z_an
13 u_1 = random.uniform(0, 1)
14 v_1 = random.choice((-1, 1))*sqrt(1 - u_1**2)
15 w_1 = random.uniform(0, 1)
16 phi1 = acos(u_1)
17 theta1 = acos(w_1)
18 t1 = 0.0
19 E_01 = 511.0
20
21 x_02 = x_an
22 y_02 = y_an
23 z_02 = z_an
24 u_2 = -u_1
25 v_2 = -v_1
26 w_2 = -w_1
27 phi2 = acos(u_2)
28 theta2 = acos(w_2)
29 t2 = 0.0
30 E_02 = 511.0

```

C.4. Cálculo del camino libre entre interacciones de los fotones de aniquilación y Cálculo del estado de las partículas secundarias generadas

Para el cálculo del camino libre entre interacciones consecutivas de los fotones de aniquilación, se sortea el camino libre a partir del coeficiente de atenuación total de los fotones para el material de interacción. Luego, este camino libre medio es recalculado a partir de los coeficientes de atenuación totales de los materiales atravesados por el fotón en el salto calculado anteriormente. El cálculo implementado, está basado en PENELOPE [39].

Una vez determinada la posición de interacción, se determina el mecanismo de interacción a partir del sorteo de un número aleatorio. El estado de las partículas secundarias depende del tipo de interacción:

- en caso de interacción fotoeléctrica, el fotón es absorbido en el lugar de emisión, y no se sigue el fotón par de aniquilación;
- si la interacción es por dispersión coherente, ambos fotones son seguidos, y se calculan los tiempos transcurridos desde la emisión del par de aniquilación hasta la llegada de los fotones al anillo de detección PET;
- si en cambio, la interacción es por dispersión incoherente, se calcula el estado del fotón secundario. Si la energía del fotón secundario es menor a 350 keV (es decir, que salga de la ventana de energía de detección), dejan de seguirse ambos fotones del par de aniquilación. En caso de que la energía del fotón secundario sea mayor a 350 keV, se sigue el fotón hasta

alcanzar el anillo de detección del tomógrafo PET. El seguimiento del otro fotón del par de aniquilación, depende de las interacciones que aquél sufra.

```

1 # Simulaci\on de los fotones de aniquilaci\on
2 # Foton 1
3 E1 = E_01
4 while ((E1 > 350.0)&(x_01**2 + y_01**2 < R_det**2)&(z_01 < z_max)&(z_01 > z_min)):
5     mat1 = mat
6     # Camino libre entre interacciones
7     salto_0 = -float64(log(random.uniform(0, 1))/(mu_comp(E1,mat1)+sigma(E1,mat1)+mu_
8         ray(E1,mat1)))
9     # mu_promedio de medios que atraviesa el salto
10    i_max = int(salto_0/diam_v) + 1
11    for i in range (0,i_max - 1):
12        x_CTsub = int(x_01+i*cos(phi1)*sin(theta1))+1
13        y_CTsub = int(y_01+i*sin(phi1)*sin(theta1))+1
14        z_CTsub = int(z_01+i*cos(theta1))+1
15        mu_prom = mu_prom + float64(CT_sub[x_CT,y_CT,z_CT]*mu_agua/1000. + mu_agua)
16        mu_prom = mu_prom/float64(i_max)
17        # Recalculo el camino libre entre interacciones
18        salto_1 = -float64(log(random.uniform(0, 1))/mu_prom)
19        t1 = t1 + float64(salto_1/3.0E10)
20        x_01 = x_01 + salto_1*cos(phi1)*sin(theta1)
21        y_01 = y_01 + salto_1*sin(phi1)*sin(theta1)
22        z_01 = z_01 + salto_1*cos(theta1)
23        mat1 = material(CT_sub[int(x_01),int(y_01),int(z_01)])
24        compton = mu_comp(E1,mat1)/(mu_comp(E1,mat1) + mu_ray(E1,mat1) + sigma(E1,mat
25            1))
26        foto = (mu_comp(E1,mat1) + sigma(E1,mat1))/(mu_comp(E1,mat1) + mu_ray(E1,mat
27            1) + sigma(E1,mat1))
28        r_I = random.uniform(0, 1)
29        # El esado final del fot\on se calcula como en GEANT4
30        if (r_I <= compton):
31            r_sec = 0.0
32            while (r_sec < g):
33                r = random.uniform(0, 1)
34                r_pri = random.uniform(0, 1)
35                r_sec = random.uniform(0, 1)
36                alpha1 = log(float64(1.0/E))
37                alpha2 = float64((1.0-E**2)/2.0)
38                E_prima1 = sqrt(float64(2.0*alpha2*r_pri + E**2))
39                if (r < alpha1/(alpha1 + alpha2)):
40                    E_prima1 = exp(-r_pri*alpha1)
41                    t = float64(511.0*(1 - E_prima1)/E1*E_prima1)
42                    g = float64(1.0 - E_prima/(1.0+E_prima**2)*t*(2-t))
43                    deflec1 = atan(sqrt(float64(1.0/(t*(2-t)) - 1.0)))
44                if ((r_I > compton)&(r_I <= foto)):
45                    E_prima1 = 0.0
46                    deflec1 = 0.00
47                if (r_I > foto):
48                    E_prima1 = E
49                    deflec1 = random.uniform(0, 1)*atan(1.0)*4.0
50                    E1 = E_prima1
51                    phi1 = phi1 + sin(deflec1)*random.uniform(0, 1)*atan(1.0)*8.0
52                    theta1 = theta1 + cos(deflec1)
53    # Foton 2
54    E2 = E_02

```

```

52 while ((E1 > 350.0)&(E2 > 350.0)&(x_02**2 + y_02**2 < R_det**2)&(z_02 < z_max)&(z
    _02 > z_min)):
53     mat2 = mat
54     # Camino libre entre interacciones
55     salto_0 = -float64(log(random.uniform(0, 1))/(mu_comp(E2,mat2)+sigma(E2,mat2)+mu_
        ray(E2,mat2)))
56     # mu_promedio de medios que atraviesa el salto
57     i_max = int(salto_0/diam_v) + 1
58     for i in range (0,i_max - 1):
59         x_CTsub = int(x_02+i*cos(phi2)*sin(theta2))+1
60         y_CTsub = int(y_02+i*sin(phi2)*sin(theta2))+1
61         z_CTsub = int(z_02+i*cos(theta2))+1
62         mu_prom = mu_prom + float64(CT_sub[x_CT,y_CT,z_CT]*mu_agua/1000. + mu_agua)
63         mu_prom = mu_prom/float64(i_max)
64         # Recalculo el camino libre entre interacciones
65         salto_1 = -float64(log(random.uniform(0, 1))/mu_prom)
66         t2 = t2 + float64(salto_1/3.0E10)
67         x_02 = x_02 + salto_1*cos(phi2)*sin(theta2)
68         y_02 = y_02 + salto_1*sin(phi2)*sin(theta2)
69         z_02 = z_02 + salto_1*cos(theta2)
70         mat2 = material(CT_sub[int(x_02),int(y_02),int(z_02)])
71         compton = mu_comp(E2,mat2)/(mu_comp(E2,mat2) + mu_ray(E2,mat2) + sigma(E2,mat
            2))
72         foto = (mu_comp(E2,mat2) + sigma(E2,mat2))/(mu_comp(E2,mat2) + mu_ray(E2,mat
            2) + sigma(E2,mat2))
73         r_I = random.uniform(0, 1)
74         # El estado final del fot'on se calcula como en GEANT4
75         if (r_I <= compton):
76             r_sec = 0.0
77             while (r_sec < g):
78                 r = random.uniform(0, 1)
79                 r_pri = random.uniform(0, 1)
80                 r_sec = random.uniform(0, 1)
81                 alpha1 = log(float64(1.0/E))
82                 alpha2 = float64((1.0-E**2)/2.0)
83                 E_prima2 = sqrt(float64(2.0*alpha2*r_pri + E**2))
84                 if (r < alpha1/(alpha1 + alpha2)):
85                     E_prima2 = exp(-r_pri*alpha1)
86                     t = float64(511.0*(1 - E_prima1)/E1*E_prima1)
87                     g = float64(1.0 - E_prima/(1.0+E_prima**2)*t*(2-t))
88                     deflec2 = atan(sqrt(float64(1.0/(t*(2-t)) - 1.0)))
89                 if ((r_I > compton)&(r_I <= foto)):
90                     E_prima2 = 0.0
91                     deflec1 = 0.00
92                 if (r_I > foto):
93                     E_prima2 = E
94                     deflec1 = random.uniform(0, 1)*atan(1.0)*4.0
95                 E2 = E_prima2
96                 phi2 = phi2 + sin(deflec2)*random.uniform(0, 1)*atan(1.0)*8.0
97                 theta2 = theta2 + cos(deflec2)

```

C.5. Cálculo del sinograma para la reconstrucción de la imagen PET, e implementación de la corrección de atenuación de fotones a partir de la imagen CT

Una vez se tiene la lista de interacciones y tiempo de vuelo de los fotones de aniquilación, se procede a reconstruir la imagen a partir del cálculo del sinograma por tiempo de vuelo, y a realizar la reconstrucción por retroproyección filtrada, con corrección de atenuación de fotones, de acuerdo a lo descrito en las secciones 2.2-2.4 de este trabajo. Dado que se simula adquisición 3D, se utiliza la metodología de re-muestreo de corte único (SSRB, ver *e.g.* [75], [76]), descrito en la sección 2.6 de este trabajo.

Apéndice D: Cuantificación de imágenes PET/CT

A continuación, se adjuntan fragmentos de los códigos implementados en python para la cuantificación de imágenes a partir de los parámetros de la tabla 6.1, para los casos de parámetros de volumen y de captación de radiofármaco. Los códigos correspondientes al cálculo de los otros parámetros pueden encontrarse en el material complementario de esta tesis, descrito en el Apéndice E.

D.1. Cálculo de parámetros para cuantificar volumen

```
1 import os, fnmatch, glob
2 from os import mkdir, makedirs
3
4 import pydicom
5
6 import pathlib
7
8 import numpy as np
9
10 from tkinter import filedialog
11 from tkinter import *
12
13 import gi
14 gi.require_version('Gtk', '3.0')
15 from gi.repository import Gtk
16
17 import matplotlib
18 from matplotlib import pyplot as plt
19 from matplotlib.widgets import LassoSelector, RectangleSelector, EllipseSelector
20 from matplotlib import path
21 from matplotlib.figure import Figure
22 from matplotlib.backends.backend_gtk3agg import FigureCanvas
23 from matplotlib.backends.backend_gtk3 import (
24     NavigationToolbar2GTK3 as NavigationToolbar)
25 import matplotlib.patches as patches
26 from pylab import *
27
28 import scipy
29 from scipy import interpolate
30 from scipy import ndimage
31
32 import skimage
33 from skimage import morphology
34
35
```



```

36 print('Seleccione las im\'agenes CT')
37
38 # CT
39
40 filelist = []
41
42 root = Tk()
43 filelist = filedialog.askopenfilename(initialdir = "/home/fisica/Escritorio/",title =
    "Select file",filetypes = (("Dicom Files","*.dcm"),("All Files","*.")),multiple=
    True)
44
45 # De este grupo de im\'agenes sacar el pixelarray y guardarlo en un array numpy. Pixel
    array de PET transformado a SUV.
46
47 RefDs = pydicom.read_file(filelist[0])
48
49 ConstPixelDims = (int(RefDs.Rows), int(RefDs.Columns), len(filelist))
50
51 ConstPixelSpacing = (float(RefDs.PixelSpacing[0]), float(RefDs.PixelSpacing[1]), float
    (RefDs.SliceThickness))
52
53 ArrayDicom = np.zeros(ConstPixelDims, dtype=float64)
54
55 Binary = np.zeros(ConstPixelDims, dtype=int_)
56
57 Borde = np.zeros(ConstPixelDims, dtype=int_)
58
59 CT = np.zeros(ConstPixelDims, dtype=float64)
60
61 for filenameDCM in filelist:
62     ds = pydicom.read_file(filenameDCM)
63     ArrayDicom[:, :, filelist.index(filenameDCM)] = float64((ds.pixel_array*ds.
        RescaleSlope + ds.RescaleIntercept))
64
65 for i in range(0, len(filelist)):
66
67     # Delineaci\'on Manual
68     # Hacer una regla l\'ogica, IN = 1 y OUT = 0
69
70     array = np.zeros((int(RefDs.Rows), int(RefDs.Columns)), dtype=RefDs.pixel_array.
        dtype)
71     mask = np.zeros((int(RefDs.Rows), int(RefDs.Columns)), dtype=RefDs.pixel_array.dtype
        )
72
73     pix = np.arange(int(RefDs.Rows))
74     xv, yv = np.meshgrid(pix, pix)
75     pix = np.vstack((xv.flatten(), yv.flatten())).T
76
77     mini = -200
78     maxi = 400
79
80     fig = plt.figure()
81
82     ax = fig.add_subplot(111)
83     ax.imshow(ArrayDicom[:, :, i], cmap='gray', vmin=mini, vmax=maxi)
84
85     def updateArray(array, indices):
86         lin = np.arange(array.size)

```

```

87     newArray = array.flatten()
88     newArray[lin[indices]] = 1
89     return newArray.reshape(array.shape)
90
91     def onselect(verts):
92         global array, pix, mama
93         p = path.Path(verts)
94         ind = p.contains_points(pix, radius=1)
95         array = updateArray(array, ind)
96         mask = patches.PathPatch(p, facecolor='orange', lw=2)
97         return array
98
99     lasso = LassoSelector(ax, onselect)
100    show()
101
102    # Calcular lo que hace falta a partir de ah\i
103
104    CT[:, :, i] = ArrayDicom[:, :, i]*array
105
106    Binary[:, :, i] = array
107
108    # Opening
109
110    Erosion = morphology.binary_erosion(Binary[:, :, i], morphology.diamond(1)).astype(np.
        uint8)
111
112    # Closure
113
114    Dilation = morphology.binary_dilation(Binary[:, :, i], morphology.diamond(1)).astype(
        np.uint8)
115
116    # Calcular el borde del objeto
117
118    Borde[:, :, i] = Dilation - Erosion
119
120    dimension_borde = np.sum(Borde)
121
122    Coordenada_x = np.zeros(dimension_borde)
123    Coordenada_y = np.zeros(dimension_borde)
124
125    l = -1
126
127    for i in range(0, len(filelist)):
128        for j in range(0, ConstPixelDims[0]):
129            for k in range(0, ConstPixelDims[1]):
130                if (Borde[j,k,i] == 1):
131                    l = l + 1
132                    Coordenada_x[l] = j
133                    Coordenada_y[l] = k
134
135
136    # Coordenadas del centro del objeto y distancias del centro al borde
137
138    centro_x = float64(np.max(Coordenada_x) - np.min(Coordenada_x))*ConstPixelSpacing[0]/
        float64(2.)
139    centro_y = float64(np.max(Coordenada_y) - np.min(Coordenada_y))*ConstPixelSpacing[1]/
        float64(2.)
140

```

```

141 Distancias = np.zeros(dimension_borde)
142
143 Distancias[:] = sqrt(((float64(Coordenada_x[:])*ConstPixelSpacing[0]-centro_x)**2+(
    float64(Coordenada_y[:])*ConstPixelSpacing[1] - centro_y)**2)
144
145 # Radios en mm y par\`ametros volum\`etricos
146
147 Radio_max = np.max(Distancias)
148
149 print('Radio_max = ', Radio_max)
150
151 Radio_min = np.min(Distancias)
152
153 print('Radio_min = ', Radio_min)
154
155 Radio_mean = np.mean(Distancias)
156
157 print('T_1 = ', Radio_mean)
158
159 Radio_dif = Radio_max - Radio_min
160
161 print('T_2 = ', Radio_dif)
162
163 Radio_max_min = float64(Radio_max - Radio_min)/float64(Radio_max)
164
165 print('T_3 = ', Radio_max_min)
166
167 Radio_max_mean = float64(Radio_max - Radio_mean)/float64(Radio_max)
168
169 print('T_4 = ', Radio_max_mean)

```

D.2. Cálculo de parámetros para cuantificar captación de FDG

```

1 import os, fnmatch, glob
2 from os import mkdir, makedirs
3
4 import pydicom
5
6 import pathlib
7
8 import numpy as np
9
10 from tkinter import filedialog
11 from tkinter import *
12
13 import gi
14 gi.require_version('Gtk', '3.0')
15 from gi.repository import Gtk
16
17 import matplotlib
18 from matplotlib import pyplot as plt
19 from matplotlib.widgets import LassoSelector, RectangleSelector, EllipseSelector
20 from matplotlib import path
21 from matplotlib.figure import Figure
22 from matplotlib.backends.backend_gtk3agg import FigureCanvas
23 from matplotlib.backends.backend_gtk3 import (
24     NavigationToolbar2GTK3 as NavigationToolbar)

```

```

25 import matplotlib.patches as patches
26 from pylab import *
27
28 import scipy
29 from scipy import interpolate
30 from scipy import signal
31
32 print('Seleccione las im\'agenes PET')
33
34 # PET
35
36 # Abro una serie de im\'agenes y las pongo en una lista
37
38 filelist = []
39
40 root = Tk()
41 filelist = filedialog.askopenfilename(initialdir = "/home/fisica/Escritorio/",title =
    "Select file",filetypes = (("Dicom Files","*.dcm"),("All Files","*.")),multiple=
    True)
42
43 # De este grupo de im\'agenes sacar el pixelarray y guardarlo en un array numpy. Pixel
    array de PET transformado a SUV.
44
45 RefDs = pydicom.read_file(filelist[0])
46
47 ConstPixelDims = (int(RefDs.Rows), int(RefDs.Columns), len(filelist))
48
49 ConstPixelSpacing = (float(RefDs.PixelSpacing[0]), float(RefDs.PixelSpacing[1]), float
    (RefDs.SliceThickness))
50
51 ArrayDicom = np.zeros(ConstPixelDims, dtype=float64)
52
53 ArrayDicom_Tumor = np.zeros(ConstPixelDims, dtype=float64)
54
55 Binary = np.zeros(ConstPixelDims, dtype=int_)
56
57 PET = np.zeros(ConstPixelDims, dtype=float64)
58
59 Evolution = np.zeros(ConstPixelDims, dtype=float64)
60
61 circ = np.zeros((7,7))
62
63 for i in range(0,6):
64     for j in range(0,6):
65         if (sqrt((i - 4)**2 + (j - 4)**2) <= 3):
66             circ[i,j] = 1.
67
68 # C\'alculo del Factor de SUV
69
70 Injection_Time = str(RefDs[0x0009, 0x1039].value)
71
72 Postinjection_Time = str(RefDs[0x0009, 0x103d].value)
73
74 Acquisition_Time = str(RefDs.SeriesTime)
75
76 Decay_Time = float64((int(Acquisition_Time[0:2]) - int(Injection_Time[8:10]))*60.)
77 Decay_Time = float64((Decay_Time + int(Acquisition_Time[2:4]) - int(Injection_Time
    [10:12]))*60.)

```

```

78 Decay_Time = float64(Decay_Time + int(Acquisition_Time[4:6]) - int(Injection_Time
    [12:14]))
79
80 Decay_Factor = float64(exp(log(2.)/float64(RefDs[0x0009, 0x103f].value)*Decay_Time))
81
82 Decay_Time_Dose = float64((int(Injection_Time[8:10]) - int(Postinjection_Time[8:10]))
    *60.)
83 Decay_Time_Dose = float64((Decay_Time_Dose + int(Injection_Time[10:12]) - int(
    Postinjection_Time[10:12]))*60.)
84 Decay_Time_Dose = Decay_Time_Dose + float64(int(Injection_Time[12:14]) - int(
    Postinjection_Time[12:14]))
85
86 Decay_Factor_Dose = float64(exp(log(2.)/float64(RefDs[0x0009, 0x103f].value)*Decay_
    Time_Dose))
87
88 Administered_Dose = (float64(RefDs[0x0009, 0x1038].value) - float64(RefDs[0x0009, 0x
    103c].value*Decay_Factor_Dose))*float64(1.E6)
89
90 SUV_Factor = float64(RefDs.PatientWeight*1000.*Decay_Factor)/float64(Administered_Dose
    *RefDs[0x0009,0x1040].value)
91
92 for filenameDCM in filelist:
93     ds = pydicom.read_file(filenameDCM)
94     ArrayDicom[:, :, filelist.index(filenameDCM)] = float64((ds.pixel_array*ds.
        RescaleSlope + ds.RescaleIntercept))
95
96 for i in range(0, len(filelist)):
97
98     # Delineaci\'on Manual
99     # Hacer una regla l\'ogica, IN = 1 y OUT = 0
100
101     array = np.zeros((int(RefDs.Rows), int(RefDs.Columns)), dtype=RefDs.pixel_array.
        dtype)
102     mask = np.zeros((int(RefDs.Rows), int(RefDs.Columns)), dtype=RefDs.pixel_array.dtype
        )
103
104     pix = np.arange(int(RefDs.Rows))
105     xv, yv = np.meshgrid(pix, pix)
106     pix = np.vstack((xv.flatten(), yv.flatten())).T
107
108     mini = 0.05
109     maxi = np.max(ArrayDicom[:, :, i])*2.0
110
111     fig = plt.figure()
112
113     ax = fig.add_subplot(111)
114     ax.imshow(ArrayDicom[:, :, i], cmap='gray', vmin=mini, vmax=maxi)
115
116     def updateArray(array, indices):
117         lin = np.arange(array.size)
118         newArray = array.flatten()
119         newArray[lin[indices]] = 1
120         return newArray.reshape(array.shape)
121
122     def onselect(verts):
123         global array, pix, mama
124         p = path.Path(verts)
125         ind = p.contains_points(pix, radius=1)

```

```
126     array = updateArray(array, ind)
127     mask = patches.PathPatch(p, facecolor='orange', lw=2)
128     return array
129
130     lasso = LassoSelector(ax, onselect)
131     show()
132
133     ArrayDicom_Tumor[:, :, i] = ArrayDicom[:, :, i]*array
134     Binary[:, :, i] = array
135     PET[:, :, i] = ArrayDicom_Tumor[:, :, i]*SUV_Factor
136
137     Evolution[:, :, i] = signal.convolve2d(PET[:, :, i], circ, boundary='symm', mode='same')
138         *SUV_Factor
139
140 print('')
141 print('')
142 SUV_min = np.min(PET[PET>0])
143
144 SUV_max = np.max(PET)
145
146 print('Tau_5 = ', SUV_max)
147
148 SUV_peak = np.max(Evolution)
149
150 print('Tau_6 = ', SUV_peak)
151
152 SUV_mean = np.mean(PET[PET>0])
153
154 print('Tau_7 = ', SUV_mean)
155
156 SUV_max_peak = float64(SUV_max - SUV_peak)/float64(SUV_max)
157
158 print('Tau_8 = ', SUV_max_peak)
159
160 SUV_max_mean = float64(SUV_max - SUV_mean)/float64(SUV_max)
161
162 print('Tau_9 = ', SUV_max_mean)
163
164 SUV_peak_min = float64(SUV_peak - SUV_mean)/float64(SUV_peak)
165
166 print('Tau_10 = ', SUV_peak_min)
167
168 SUV_max_min = float64(SUV_max - SUV_min)/float64(SUV_max)
169
170 print('Tau_11 = ', SUV_max_min)
171
172 print('')
173 print('')
174
175 print('Seleccione el Fondo')
176
177 Background = np.zeros((int(RefDs.Rows), int(RefDs.Columns)))
178
179 array = np.zeros((int(RefDs.Rows), int(RefDs.Columns)), dtype=RefDs.pixel_array.dtype)
180 mask = np.zeros((int(RefDs.Rows), int(RefDs.Columns)), dtype=RefDs.pixel_array.dtype)
181
182 pix = np.arange(int(RefDs.Rows))
```

```
183 xv, yv = np.meshgrid(pix, pix)
184 pix = np.vstack((xv.flatten(), yv.flatten())).T
185
186 fig = plt.figure()
187
188 ax = fig.add_subplot(111)
189 ax.imshow(ArrayDicom[:, :, i], cmap='gray', vmin=mini, vmax=maxi)
190
191 def updateArray(array, indices):
192     lin = np.arange(array.size)
193     newArray = array.flatten()
194     newArray[lin[indices]] = 1
195     return newArray.reshape(array.shape)
196
197 def onselect(verts):
198     global array, pix, mama
199     p = path.Path(verts)
200     ind = p.contains_points(pix, radius=1)
201     array = updateArray(array, ind)
202     mask = patches.PathPatch(p, facecolor='orange', lw=2)
203     return array
204
205 lasso = LassoSelector(ax, onselect)
206 show()
207
208 Background[:, :] = ArrayDicom[:, :, int(len(filelist)/2.0)]*array*SUV_Factor
209
210 SUV_mean_bck = np.mean(Background[Background>0])
211
212 SUV_mean_tumor_bck = float64(SUV_mean)/float64(SUV_mean_bck)
213
214 print('Tau_12 = ', SUV_mean_tumor_bck)
```

Apéndice E: Material complementario

A continuación, se describe brevemente el contenido de material complementario disponible en la tesis, que se considera de utilidad para completitud de algunos aspectos de la adquisición y reconstrucción de imágenes. Se agregan además estudios completos de pacientes anonimizados, las imágenes PET y CT correspondientes a los objetos hipermetabólicos analizados en el Capítulo 6, y detalles de la implementación en python para el cálculo de los parámetros de forma y de textura y heterogeneidad.

E.1. Videos

Se adjuntan a la tesis tres videos complementarios:

- Una animación del funcionamiento básico del tomógrafo PET, para un estudio con FDG, en el que se pueden observar los procesos físicos y bioquímicos principales que dan lugar a la aplicación clínica de la técnica.
- Dos videos que explican detalladamente la reconstrucción de imágenes a partir de proyecciones paralelas y en configuración fan-beam.

E.2. Estudios completos

Se agregan en esta sección dos estudios de cuerpo entero FDG-PET/CT, que han sido anonimizados. Se han quitado los datos personales del paciente y del médico derivante del estudio, pero no así los datos referentes a las características físicas y a la patología.

E.3. Imágenes de objetos hiper-metabólicos

Se agrega en esta sección, el grupo de imágenes PET y CT que dieron lugar al análisis de cuantificación realizado en este trabajo. Estas imágenes se encuentran anonimizadas de la misma manera.

E.4. Cálculos de parámetros de cuantificación de volumen, de forma, y de heterogeneidad y textura

En esta sección se adjuntan gráficos y parámetros de ajuste de los cuantificadores de volumétricos, de forma, y de textura y heterogeneidad. Además, se agregan los códigos implementados para el cálculo de parámetros de forma y de heterogeneidad y textura.