



TESIS DE DOCTORADO EN FÍSICA

*Aspectos físicos de imagenología en
cáncer de mama*

M.Sc. Carolina Rabin

Orientadores:

Dr. Nicolás Benech

Dr. Omar Alonso

Dr. José María Benlloch

Noviembre del 2019

Agradecimientos

Quisiera agradecer en primer lugar a mis orientadores por acompañarme durante todo el proceso. En especial al Dr. Nicolás Benech por su compromiso con mi trabajo.

También agradecer al Dr. Ioannis Sechopoulos y sus colaboradores del grupo axti, especialmente a Christian Fedon, Marco Caballo y Koen Michielsen sin los cuales no habría podido realizar esta tesis.

También agradecer a la Dra. Soledad Milans y al Dr. Alejandro Benech por permitirme adquirir imágenes de ecografía con sus equipos médicos.

Al Instituto de Física de la Facultad de Ciencias por apoyar este trabajo en el marco de mis estudios de posgrado.

También a Pedeciba Física por permitirme trabajar en este doctorado y por apoyarme financieramente.

Agradecer a la CAP que me becó durante casi todo mi trabajo y al Proyecto CSIC 681 que me apoyó financieramente para poder finalizarlo.

Además, quisiera agradecer muy especialmente al Dr. Robert Jeraj, quién fue una persona decisiva en enfocar mi carrera al estudio de la imagenología para el cáncer de mama.

Y por último a Gabriel González quien me brindó su apoyo incondicional durante todo el desarrollo de este trabajo.

Índice

Resumen

Lista de Acrónimos

Introducción	1
I.1 Adquisición de imágenes médicas	2
I.1.1. Imágenes por Rayos X	3
I.1.1.1 Interacción de fotones de RX con la materia	6
I.1.1.2 Radiología convencional	8
I.1.1.3 Medios de detección	9
I.1.1.3.1 Radiología indirecta	9
I.1.1.3.2 Radiología directa	10
I.1.1.4 Tomografía computada	11
I.1.2 Imágenes por Rayos γ	15
I.1.3 Imágenes por ultrasonido	16
I.1.4 Imágenes por Resonancia Magnética	20
I.2 Imagenología mamaria	20
I.2.1 Equipos de mamografía	25
I.2.2 Modalidades complementarias de imagen	26
I.3 Imagenología en la era digital	30
I.4 Calidad de imagen	32
I.5 Dosimetría y protección radiológica	33
I.6 Referencias del capítulo	39

Capítulo I: Estudio Monte Carlo sobre la resolución óptima del tamaño del voxel para estimaciones dosimétricas en tomosíntesis digital de mama

I.1 Introducción	41
I.2 Método	45
I.2.1 Adquisición de imágenes	45
I.2.2 Proceso de agrupación de voxels	47
I.2.3 Simulación Monte Carlo	48
I.3 Resultados	51
I.4 Discusión del capítulo	55
I.5 Conclusiones del capítulo	57
I.6 Referencias del capítulo	59

Capítulo II: Elastografía cuantitativa de mama a partir de imágenes modo-B

II.1 Introducción	61
II.1.2 Elastografía de mama	62
II.2 Marco teórico	64
II.2.1 Recuperación de la función de Green en presencia de campos difusos	65
II.3 Método experimental	70
II.4 Adquisición y procesamiento de datos	72
II.5 Resultados	74
II.5.1 Medidas en fantomas	74
II.5.2 Medida in-vivo	80
II.6 Discusión del capítulo	81

II.7 Conclusiones del capítulo	82
II.8 Referencias del capítulo	84
Capítulo III: Entorno virtual de simulación en tomografía mamó-dedicada con medios de contraste	
III.1 Introducción	87
III.2 Método	90
III.2.1 Fantoma computacional 4D	92
III.2.2 Entorno virtual de simulación CE-BCT	94
III.3 Resultados	99
III.4 Discusión del capítulo	105
III.5 Conclusiones del capítulo	109
III.6 Referencias del capítulo	111
Conclusiones generales y trabajos futuros	113

Resumen

El cáncer de mama es una de las enfermedades que presenta mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial y su detección preclínica puede brindarle al paciente un mejor pronóstico. En la actualidad existen varias modalidades de imagen destinadas a la detección temprana y al diagnóstico diferencial. La mamografía es la técnica de imagen más utilizada tanto para programas de cribado, o sea en la evaluación de un grupo poblacional asintomático, como para diagnóstico. A su vez, el ultrasonido (US), la resonancia magnética nuclear (MRI), la tomosíntesis digital de mama (DBT), la elastografía y la tomografía mamó-dedicada (BCT), entre otras, son algunas de las modalidades de imagen que se pueden encontrar en el ámbito clínico como técnicas complementarias no invasivas de diagnóstico y estadificación.

En esta tesis trabajé sobre diferentes aspectos físicos de algunas modalidades de imagen destinadas al diagnóstico diferencial del cáncer de mama como son la DBT, la elastografía y la BCT. En el caso de las imágenes DBT, dado que su adquisición hace uso de radiaciones ionizantes, mi trabajo se focalizó en la optimización de las estimaciones dosimétricas paciente-específico. Se estudió mediante simulación Monte Carlo (MC), el tamaño de vóxel que permite el mejor compromiso entre el cálculo de dosis y el tiempo de cómputo. Para ello, a partir de imágenes de alta resolución, se estudiaron dos escenarios diferentes de agrupación de vóxeles, el de vóxeles isótropos y el de vóxeles anisótropos. Este estudio fue realizado utilizando imágenes de 60 pacientes sanas, adquiridas en el Radboud University Nijmegen Medical Centre, y determinó que el uso de vóxeles cúbicos de 2.73 mm de lado permite una estimación de la dosis con un 5% de exactitud, reduciendo a la mitad el tiempo de cómputo respecto del cálculo con vóxeles correspondientes a la resolución utilizada con fines diagnósticos. A su vez, en el caso de vóxeles anisótropos, un vóxel de $5.46 \times 5.46 \times 2.73 \text{ mm}^3$ presentó resultados similares.

En el caso de las imágenes por elastografía, presentaré una técnica que permite reconstruir mapas de elasticidad cuantitativos haciendo uso de imágenes modo-B adquiridas mediante equipos de US convencional. El método propuesto permitiría universalizar la adquisición de este tipo de imágenes, dado que los equipos de ecografía se encuentran ampliamente disponibles en el ámbito hospitalario. El método fue verificado utilizando un fantoma antropomórfico y diferentes equipos de US comerciales, así como también se realizó una validación preliminar in-vivo con una paciente

portadora de un carcinoma ductal infiltrante (CDI). Los resultados obtenidos muestran que la técnica es muy promisoría.

Por último, dado que la BCT permite estadificar y evaluar la evolución de la enfermedad en forma individualizada, basándose en cambios estructurales, así como en la detección de la presencia de angiogénesis a través del uso de medios de contraste iodados, la BCT contrastada (CE-BCT) fue abordada a través del desarrollo y la validación de un entorno virtual de simulación de la técnica. Con la finalidad de desarrollar una técnica CE-BCT cuantitativa que permita recuperar las curvas de perfusión luego de la administración del contraste iodado, mediante esta herramienta de investigación evaluaremos las prestaciones del equipamiento así como también definiremos protocolos de adquisición optimizados previo a su aplicación clínica. Adicionalmente, este entorno virtual podrá ser utilizado para realizar estimaciones dosimétricas mediante simulación MC.

Abstract

Breast cancer is one of the highest incidence and mortality worldwide diseases and its preclinical detection can give the patient a better prognosis. There are currently several imaging modalities for early detection and differential diagnosis. Mammography is the most commonly used imaging technique for screening programs, that is, the evaluation of an asymptomatic population group, as well as for diagnosis. In addition, ultrasound (US), nuclear magnetic resonance (MRI), digital breast tomosynthesis (DBT), elastography and dedicated breast computed tomography (BCT), among others, are some of the imaging modalities that can be found in the clinical environment as complementary non-invasive diagnostic and staging techniques.

In this thesis I worked on different physical aspects of some modalities for the diagnosis of breast cancer such as DBT, elastography and BCT. In the case of DBT images, since their acquisition makes use of ionizing radiation, my work was focused on the optimization of patient-specific dosimetric estimates. The voxel size that allows the best compromise between dose calculation and computation time was studied using Monte Carlo simulation (MC). Based on high-resolution images, two different voxel binning scenarios were studied, the isotropic voxels binning and the anisotropic voxels binning. This study was carried out using images of 60 healthy patients, acquired at the Radboud University Nijmegen Medical Center, and determined that the use of 2.73 mm cubic voxels allows a dose estimation with 5% accuracy by halving the computation time with respect to the calculation with voxels corresponding to the resolution used for diagnostic task. In addition, in the case of anisotropic voxels, a 5.46 x 5.46 x 2.73 mm³ voxel presented similar results.

In the case of elastography images, I will present a technique that allows to reconstruct quantitative elasticity maps using B-mode images acquired with conventional US equipment. The proposed method could universalize the acquisition of these types of images, since US equipment is available in any clinical environment. The method was verified using an anthropomorphic phantom and different commercial US equipment. A preliminary in-vivo validation was performed in a patient with an infiltrating ductal carcinoma (CDI). The results obtained show that the technique is very promising.

Finally, given that the BCT allows staging and evaluating the evolution of the disease on an individual basis, based on structural changes, as well as on the detection of angiogenesis through the use of iodine contrast media, the contrast-enhance BCT (CE-BCT) was addressed through the development and validation of a virtual simulation environment of the technique. In order to develop a quantitative CE-BCT technique that allows the recovery of perfusion curves after the injection of the contrast medium, through this research tool we will evaluate the performance of the equipment as well as define optimized acquisition protocols prior to its clinical application. Additionally, this virtual environment can be used to perform dosimetric estimates using MC simulation.

Lista de Acrónimos

BCT: del inglés, Tomografía Computada Mamo-dedicada

CAD: del inglés, Diagnóstico Asistido por Computadora

CC: vista mamográfica Cráneo-Caudal

CDI: Carcinoma Ductal Infiltrante

CE-BCT: del inglés, Tomografía Computada Mamo-dedicada con realce por medio de contraste

CESM: del inglés, Mamografía con Realce de Contraste Espectral

CR: del inglés, Radiología Computada

CT: del inglés, Tomografía Computada

DBT: del inglés, Tomosíntesis Digital de Mama

DICOM: del inglés, Imagenología Digital y Comunicación en Medicina

DR: del inglés, Radiología Digital Directa

FBP: del inglés, Retroproyección Filtrada

FPS: del inglés, Cuadros por Segundo

HU: Unidades Hounsfield

HVL: del inglés, Espesor Hemi-Reductor

IAEA: del inglés, Comisión Internacional de Energía Atómica

ICRP: del inglés, Comisión Internacional de Protección Radiológica

Imagen Modo-B: Imagen ecográfica

kVp: Kilovoltaje pico

MC: Simulación Monte Carlo

MGD: del inglés, Dosis Glandular Media

MLO: vista mamográfica Medio-Lateral-Oblicua

MRI: del inglés, Imágenes por Resonancia Magnética

MTF: del inglés, Función de Transferencia de la Modulación

NPS: del inglés, Espectro de Potencia del Ruido

PET: del inglés, Tomografía por Emisión de Positrones

PSF: del inglés, Función de Dispersión del Punto

RF: Radiofrecuencia

ROI: Región del Interés

RX: Rayos X

SNR: del inglés, Relación Señal Ruido

SPECT: del inglés, Tomografía por Emisión de Fotón Único

TCEM: del inglés, Mamografía con Realce de Contraste por Sustracción Temporal

US: Ultrasonido

VOI: Volumen de Interés

Introducción

Poco después del descubrimiento de los Rayos X (RX) por Wilhem Röntgen en 1895, el ámbito médico se benefició de su uso tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de enfermedades. No ocurrió lo mismo con las ondas de sonido. Los primeros estudios sobre ondas acústicas datan del siglo VI A.C. Pero recién en el siglo XVII Isaac Newton desarrolló la teoría de la propagación del sonido en fluidos. Sin embargo, no fue hasta el siglo XX, en la década del 10 con las investigaciones de Paul Langevin utilizando ondas sonoras de alta frecuencia para aplicaciones subacuáticas, que se establecieron las bases para el desarrollo posterior de los equipos de Ultrasonido (US) en Medicina, los que comenzaron a utilizarse gracias a los trabajos del Dr. Karl Theodore Dussik en la década del 30. A su vez, debido al desarrollo de la mecánica cuántica en el siglo XX, con la postulación de la existencia del spin por Wolfgang Pauli y a las investigaciones en física nuclear para la medición del momento magnético nuclear llevadas adelante por Isidor Isaac Rabi, Felix Bloch y Edward Purcell, una nueva modalidad de imagen se abrió camino a partir de la década del 70, la resonancia magnética nuclear. Como se puede apreciar, hoy en día existe una diversa cantidad de agentes físicos destinados a la generación de imágenes médicas con fines diagnósticos.

La Figura 1 presenta las diferentes zonas del espectro electromagnético que han sido utilizadas para el desarrollo de distintas modalidades de imagen. En la zona de menor longitud de onda, lo que se corresponde con fotones de mayor energía ($E=h\nu$), se encuentran las radiaciones ionizantes como los RX y los Rayos γ , mientras que en la zona menos energética del espectro se encuentran las Radiofrecuencias (RF) que son radiaciones no ionizantes. Esta distinción hace referencia a la capacidad que presenta la radiación para producir ionizaciones a nivel atómico y molecular, con los subsecuentes efectos biológicos que este hecho pudiera implicar.

El principal objetivo de la imagenología es la obtención de imágenes que permitan al especialista realizar un correcto diagnóstico. Para ello es necesario optimizar la calidad de las mismas. Esto implica generar imágenes con el contraste adecuado y manteniendo un nivel de ruido que permita discriminar la información útil. Aquellas modalidades que hacen uso de radiaciones no ionizantes, no aportarán dosis de radiación al paciente durante su adquisición, mientras que las que utilizan radiaciones ionizantes si lo harán. Por lo tanto, una imagen de calidad diagnóstica optimizada será aquella que permita

realizar un correcto diagnóstico administrando al paciente la menor cantidad de radiación posible.

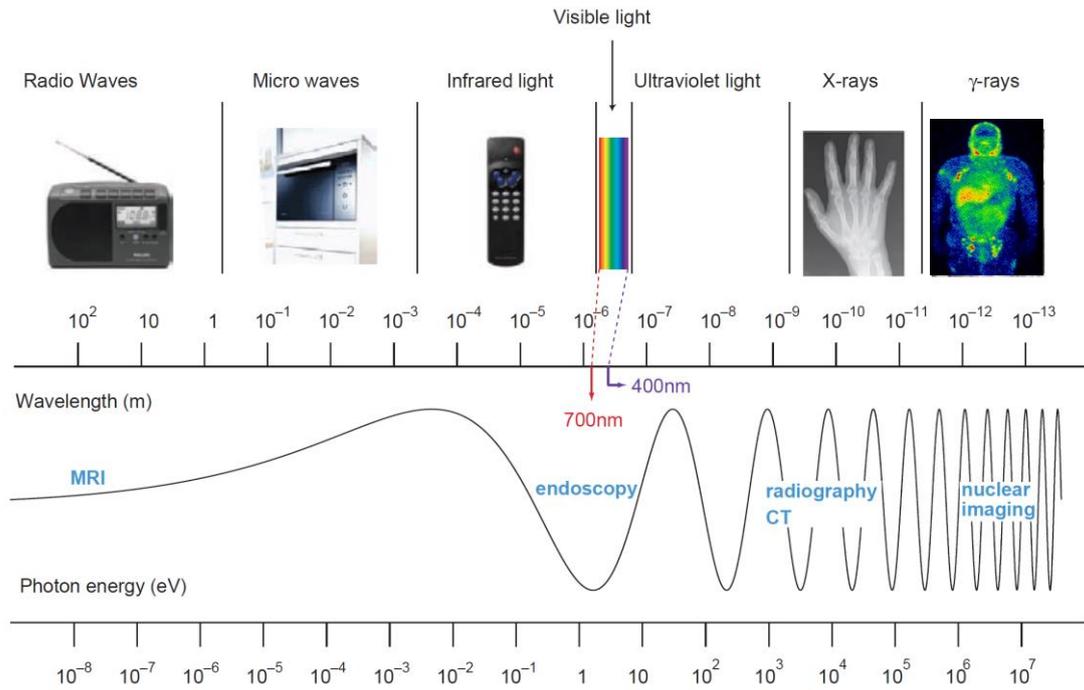


Figura 1. Espectro electromagnético y diversas modalidades médicas según el rango de energía del fotón.^[1]

I.1 Adquisición de imágenes médicas.

Esta tesis se basa en el estudio, desde un punto de vista físico, de diferentes modalidades de imagen del tejido mamario, como la tomosíntesis digital de mama (DBT), la tomografía mamó-dedicada con medio de contraste (CE-BCT) y la elastografía. Las primeras dos modalidades utilizan RX, mientras que la elastografía utiliza ondas de sonido. Además, actualmente existe una gran variedad de modalidades de diagnóstico que hacen uso de los distintos mecanismos de interacción de la radiación con la materia para la formación de las respectivas imágenes. Por ejemplo, en *radiodiagnóstico* (radiología convencional, mamografía, fluoroscopia y tomografía computada), tal como se muestran en la Figura 2, se utiliza RX como agente físico y se producen imágenes por *transmisión* aprovechando la atenuación diferencial de los RX en tejidos con distinto número atómico y densidad. En este caso la absorción fotoeléctrica es la responsable de producir el contraste de las imágenes. Por lo mencionado anteriormente, es preciso presentar los principales aspectos físicos y tecnológicos asociados a la adquisición de imágenes

médicas en general y para aquellas que están directamente vinculadas a la temática del presente trabajo de tesis.

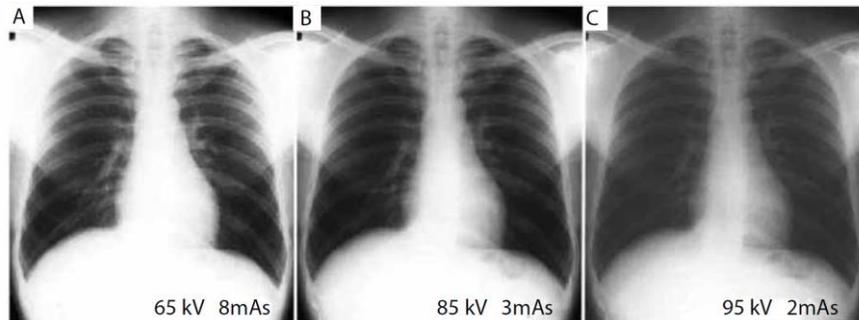


Figura 2. Imágenes de transmisión de RX adquiridas con diferentes parámetros técnicos.^[2]

1.1.1 Imágenes por Rayos X.

Comenzaré dando una breve explicación sobre que son los RX, cómo se generan y qué tipos de interacciones pueden sufrir. Además, presentaré las principales modalidades de imagen que hacen uso de ellos. Los RX son radiaciones electromagnéticas en el rango energético correspondiente a las radiaciones ionizantes. Su longitud de onda abarca desde unos 10 nm hasta 0.01 nm . Cuanto menor es su longitud de onda, mayor es su energía y por lo tanto su poder de penetración en la materia. La generación de este tipo de radiación en el ámbito médico usualmente se realiza mediante un tubo de RX, tal como el que se presenta en la Figura 3.

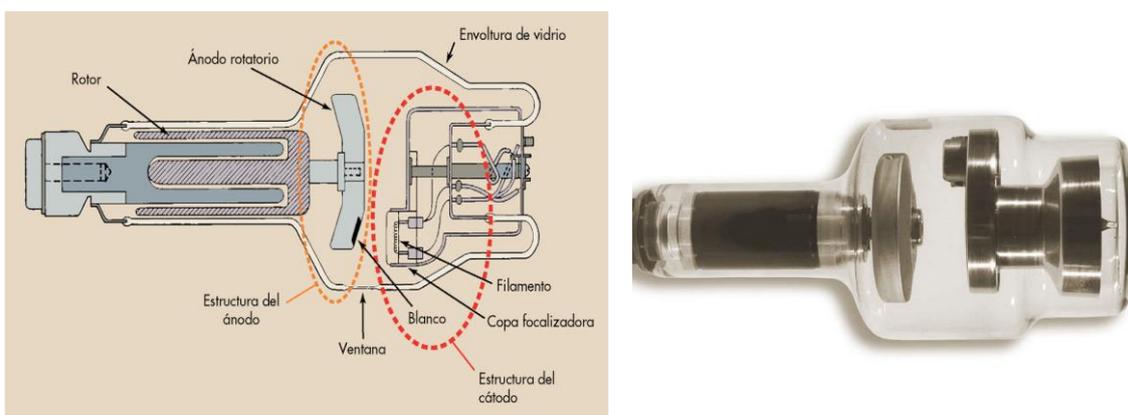


Figura 3. Esquema de un tubo generador de RX y foto de un tubo real.^[3]

Como se puede observar en el esquema de la figura, el dispositivo cuenta con un *ánodo*, el cual puede ser estacionario o rotatorio, que contiene una zona llamada *blanco* cuyo material generalmente es tungsteno, molibdeno o rodio, según la aplicación médica, y un *cátodo*, ambos ubicados dentro de un tubo de vidrio al vacío. Entre ellos se genera un campo eléctrico mediante la aplicación de una diferencia de potencial llamada *kVp*, utilizando un generador de alto voltaje. Además, el cátodo contiene un filamento conectado a un sistema de alimentación independiente, que emitirá electrones por efecto termoiónico, los que se acelerarán hacia el ánodo por la diferencia de potencial impuesta, ganando energía durante su desplazamiento. Los electrones inciden en un sector del ánodo llamado *punto focal*, y allí interaccionan con los átomos y núcleos que lo componen, produciendo RX y calor. Tanto el voltaje de operación como la intensidad de fotones que serán emitidos, son parámetros bajo el control del usuario. A la salida de la ventana del tubo de RX se acopla un sistema de filtros, en general de aluminio o cobre, con la finalidad “endurecer” el haz. Esto significa atenuar la radiación de menor energía que no contribuirá a la formación de la imagen y por lo tanto depositaría una dosis innecesaria en el paciente.

Dos tipos de RX son generados en un tubo de RX, los *característicos* y los *de frenado*. Su diferencia radica en el tipo de interacción por la cual fueron producidos. Tal como se puede observar en el diagrama de la Figura 4, los RX característicos se forman cuando un electrón proyectil interacciona con un electrón de una capa electrónica de un átomo del blanco produciendo un hueco. Posteriormente este hueco será ocupado por otro electrón atómico, con la subsecuente emisión de un fotón que posee una energía igual a la diferencia energética entre ambas capas. Dado que las energías de las capas son características de cada material, sus diferencias también lo serán, y por eso estos fotones reciben el nombre de *característicos*.

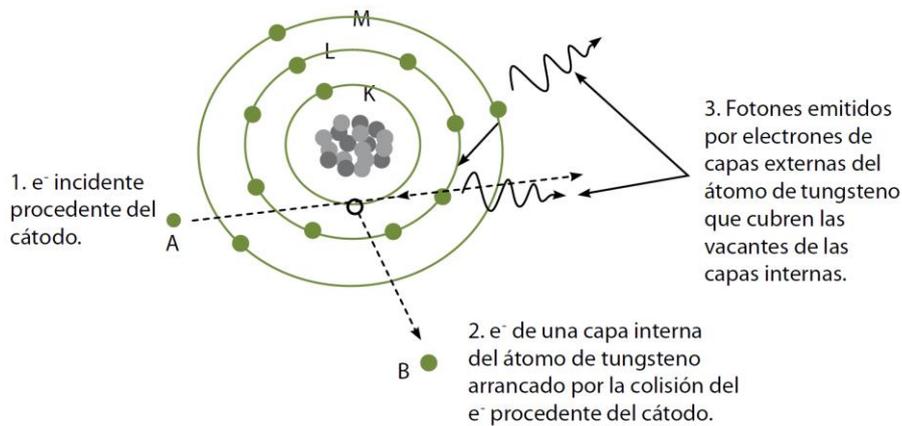


Figura 4. Diagrama de producción de RX característicos.^[2]

En cambio, cuando un electrón proyectil se aproxima lo suficiente al núcleo de un átomo del blanco como para interactuar con él electromagnéticamente, será acelerado y se desviará perdiendo energía cinética, tal como se presenta en el esquema de la Figura 5.

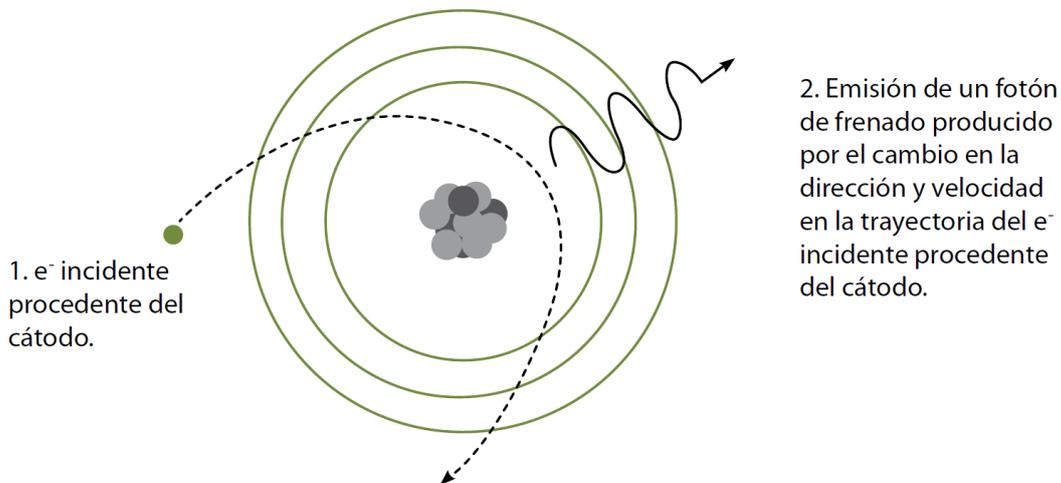


Figura 5. Diagrama de producción de RX de frenado.^[2]

Como consecuencia de este proceso se generarán fotones que reciben el nombre de *RX de frenado*. Dado que un electrón podría llegar a perder toda su energía cinética, la radiación de frenado presentará un espectro continuo, con un valor máximo que coincidirá con la energía potencial asociada al kVp , tal como se presentan en la Figura 6.

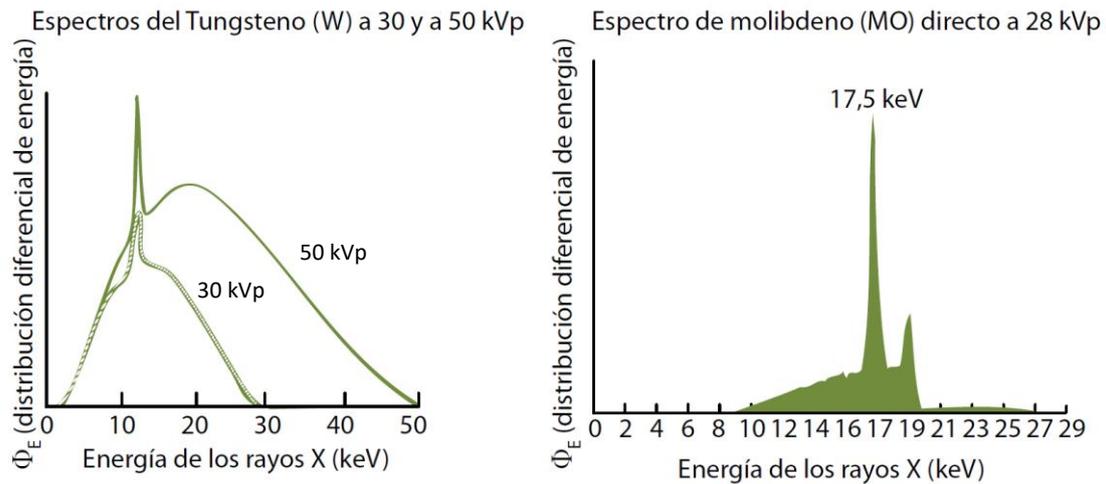


Figura 6. Espectros de RX para tubos de tungsteno y molibdeno con diferentes voltajes de alimentación.^[2]

1.1.1.1 Interacción de los fotones de RX con la materia.

Los RX, dada su energía, pueden interactuar con la materia mediante tres procesos diferentes, *colisión Rayleigh*, *efecto fotoeléctrico* y *efecto Compton*. En el primer caso, el fotón colisiona elásticamente con un electrón del medio material. El segundo caso, es un proceso en el que se produce la absorción del fotón con la subsecuente emisión de un electrón. Este proceso depende fuertemente del número atómico (Z) del medio y es un efecto que lleva asociada una energía umbral que coincide con la energía de ligadura del electrón en el medio. Esta es la interacción dominante para energías inferiores a 100 KeV. Por último, en el efecto Compton, tal como se observa en la Figura 7, un fotón es dispersado por un electrón atómico del medio al cual le transfiriere parte de su energía. La dispersión Compton no lleva asociada una energía umbral, pero es más probable que ocurra si la energía del fotón se encuentra en el rango de 100 KeV a 1.022 MeV.^[4]

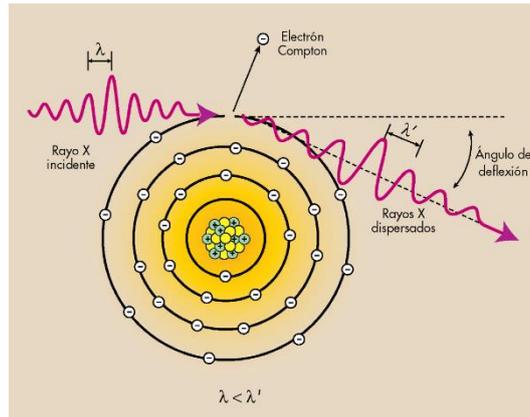


Figura 7. Esquema de interacción Compton.^[3]

La sección eficaz es una magnitud fundamental para describir a las interacciones que puede sufrir un fotón en un medio material y determina la probabilidad de que cierta reacción ocurra. La sección eficaz tiene dimensiones de área y su interpretación geométrica está dada por la sección geométrica “efectiva” que ofrecería la partícula blanco teniendo en cuenta su tamaño así como la intensidad de las fuerzas interactuantes. Tal como se puede observar en la Figura 8, las secciones eficaces dependen tanto del número atómico del medio como de la energía del fotón y las diferentes interacciones predominan en distintos rangos energéticos. A su vez, la probabilidad de interacción por unidad de longitud recibe el nombre de *coeficiente de atenuación lineal* y es la suma de los coeficientes de atenuación lineal individuales de cada proceso.

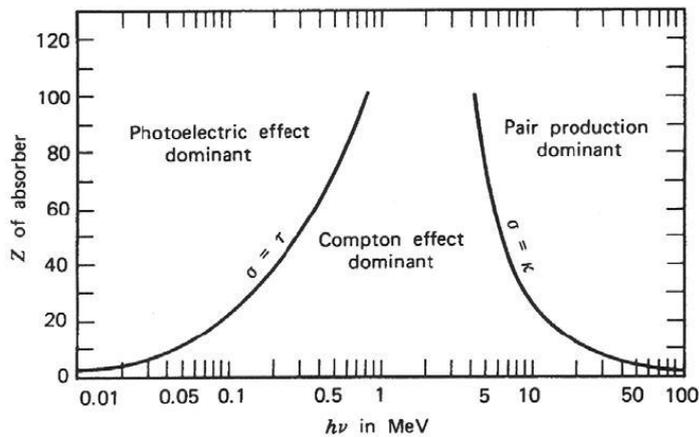


Figura 8. Sección eficaz de interacción y su dependencia con el número atómico y la energía del fotón.^[4]

A partir de esta figura se puede ver que en el rango de energía utilizado en radiología convencional (50 a 140 KeV), tanto el efecto fotoeléctrico como el efecto Compton podrá

ocurrir entre los fotones de RX y los distintos tejidos que componen la región anatómica que se desea visualizar. Sin embargo, como veremos más adelante en las imágenes de mamografía, técnica que se realiza con fotones de menor energía (25 a 40 KeV), el efecto fotoeléctrico es el proceso de interacción que predomina. En general el contraste de una imagen por RX mejora a medida que disminuye la contribución de fotones que sufrieron efecto Compton, debido a que estos han sido desviados y por lo tanto no aportan información útil y contribuyen al emborronamiento de la imagen. Por lo cual se debe buscar un compromiso entre la energía y la intensidad del haz para optimizar la calidad de las imágenes. A su vez, la Figura 8 permite comprender la utilidad del uso de medios de contraste iodados en imagenología por RX. Dado el espectro energético del haz y el elevado número atómico del yodo ($Z=53$), la interacción predominante con este será el efecto fotoeléctrico. Esto incrementa la absorción de fotones en este material respecto del tejido blando circundante, lo que permite distinguirlo con facilidad.

1.1.1.2 Radiología convencional

La modalidad de imagen diagnóstica no invasiva más antigua es la radiografía. El desarrollo de esta modalidad ha ido cambiando a lo largo del tiempo. Desde sus comienzos con la radiología analógica de film, pasando por sistema de digitalización indirectos como los utilizados en radiografía computada (CR) que fueron introducidos en la década del 80 por la empresa Fuji, hasta la actualidad con sistemas de adquisición enteramente digitales, como los detectores digitales directos (DR).

Este tipo de imágenes de proyección se adquieren utilizando un equipo de RX como el que se presenta en la Figura 9. Los fotones de RX, generados en un tubo similar al presentado en la Figura 3, primero interactúan con los diferentes tejidos del paciente tanto por efecto fotoeléctrico como por efecto Compton, y una vez que emergen interactúan con el sistema de detección por diferentes procesos, según el diseño constructivo de los mismos.



Figura 9. Equipo de radiología convencional.^[2]

1.1.1.3 Medios de detección

1.1.1.3.1 Radiología indirecta (CR).

En la radiología indirecta se utiliza un dispositivo de detección basado en una placa fotoestimulable. En este tipo de materiales se genera una imagen latente mediante “trampas electrónicas” que son ocupadas por electrones liberados por la interacción con los RX incidentes. Para poder visualizar la imagen, es necesario “revelarla” mediante una *digitalizadora* tal como se muestra en la Figura 10. El proceso de digitalización consiste en exponer la placa fotoestimulable a un haz de luz láser con una longitud de onda adecuada. En este proceso se liberan las trampas electrónicas con la consecuente emisión de luz visible que es captada por un tubo fotomultiplicador, digitalizada y almacenada para su posterior visualización.^[5]

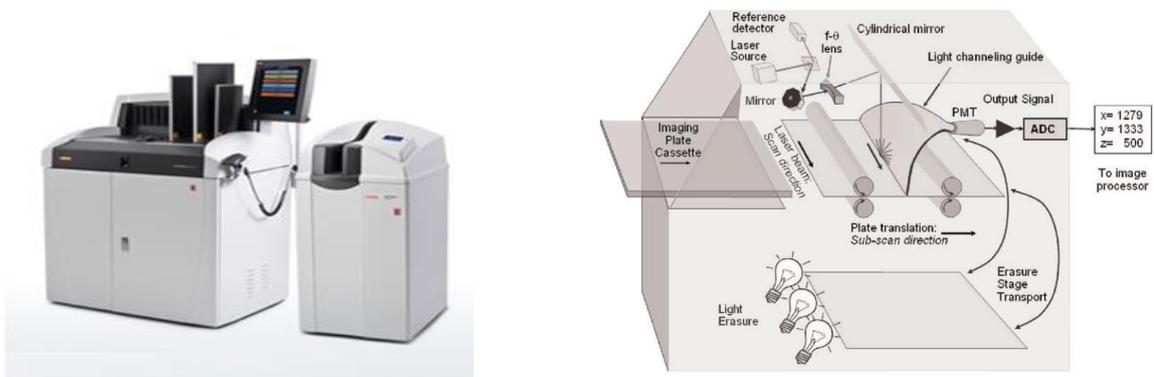


Figura 10. Equipo de digitalización indirecto (CR) y esquema representativo del proceso de digitalización.^[5]

1.1.1.3.2 Radiología directa

Cuando se habla de *radiología digital directa*, a su vez, se debe hacer distinción entre dos medios de detección diferentes, los *detectores directos* y los *indirectos*.^[6] La diferencia entre ambos radica en el mecanismo de interacción de los fotones con el detector. En el caso de detectores directos, cada píxel del detector está compuesto por un material semiconductor, en general Selenio amorfo (Se-a), y transistores de capa delgada (TFTs) tal como se observa en la Figura 11. En el material semiconductor se generará una cantidad de pares electrón-hueco que será proporcional a la energía del fotón de RX.

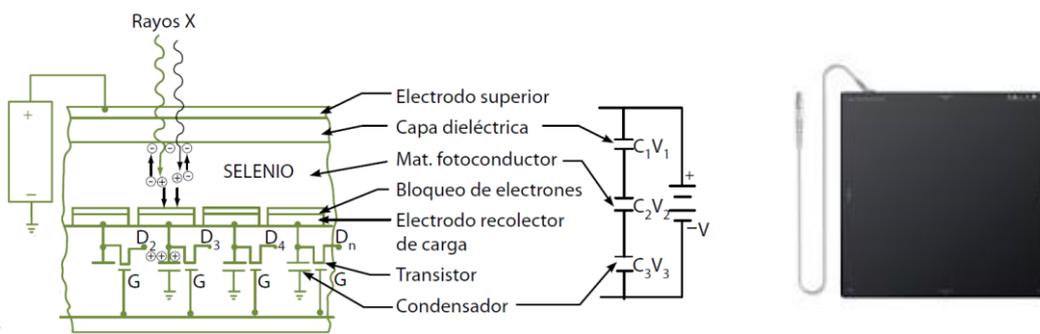


Figura 11. Esquema constructivo de un detector de Selenio amorfo utilizado en detectores directos y foto de un Flat Panel comercial.^[2]

Por otra parte, un detector indirecto posee un cristal de centelleo, como por ejemplo Ioduro de Cesio (CsI), acoplado a un semiconductor de Silicio (Si) y TFTs, tal como se muestra en la Figura 12. El cristal, transforma los RX en fotones cuya longitud de onda se encuentra en el rango visible y estos fotones serán los que produzcan la señal de salida por su interacción con el material semiconductor, con una amplitud proporcional a la energía del fotón de RX.

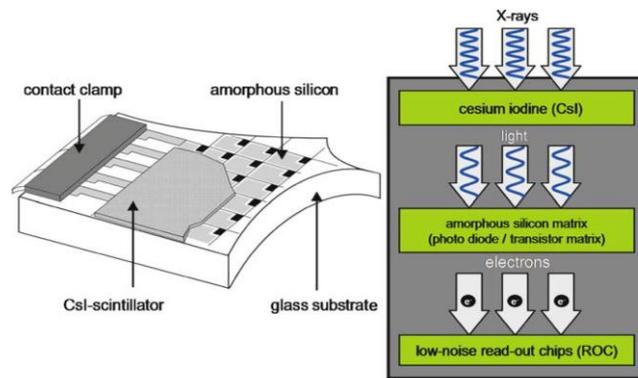


Figura 12. Esquema constructivo de un detector digital indirecto.^[7]

1.1.1.4 Tomografía computada

Un caso particular de imágenes de transmisión, son las imágenes de tomografía computada (CT). Esta modalidad tridimensional fue desarrollada por Godfrey Hounsfield en el año 1970 gracias a las nuevas posibilidades de cómputo de la época y al desarrollo matemático previo llevado a cabo por Alan Cormack.^[7] Con el fin de evitar la superposición de estructuras de la radiografía de proyección, la idea básica de la tomografía es la de adquirir proyecciones desde diferentes perspectivas y a partir de estas construir una imagen tridimensional. Es por este motivo que un equipo CT helicoidal cuenta con un gantry en el cual el tubo de RX y el sistema de detección contrapuesto realizan una adquisición continua de 360° en torno a la anatomía del paciente, mientras el mismo se desplaza junto a la camilla tal como se muestra en la Figura 13. Actualmente, la tecnología disponible es de tipo *multicorte*, en la cual el sistema de detección está formado por un arreglo bidimensional de detectores individuales, generalmente de tipo indirectos, pudiendo encontrarse arreglos de hasta 320 hileras en los equipos más modernos. Esta tecnología permite en una sola rotación de tubo la adquisición de regiones anatómicas de hasta 160 mm utilizando un haz de geometría cónica. Mediante un procesamiento de reconstrucción computacional es posible observar secciones anatómicas en los ejes axial, coronal y sagital, así como también en cualquier otra orientación espacial que se desee, o incluso obtener representaciones volumétricas. Hoy en día, dado el avance tecnológico y al aumento en la rapidez de adquisición de información y procesamiento, es posible realizar imágenes tomográficas en tan solo segundos.^[2]



Figura 13. Esquema de funcionamiento de un CT helicoidal y foto de un equipo real.^[1]

Al igual que en un equipo de radiología convencional, el ánodo del tubo de RX es de tungsteno y posee un sistema para filtración del haz, pero constructivamente presenta algunas diferencias debido a la necesidad de aumentar la capacidad de enfriamiento. También se puede seleccionar el voltaje de alimentación y la corriente de tubo que determinará la energía máxima y la intensidad de los fotones de RX producidos. El área anatómica a escanear se selecciona mediante un *topograma*. Esta es una exploración de baja dosis, que suele realizarse con el tubo en posición fija y que permite seleccionar la región anatómica y la longitud de la exploración. Además, en caso que el equipo cuente con medios de reducción de dosis, permite definir el ajuste automático de la corriente de tubo según la región anatómica.

Una vez realizada la exploración y obtenidas las imágenes de proyección es necesario combinarlas para reconstruir las imágenes anatómicas. Los primeros métodos de reconstrucción se basaban en los trabajos teóricos de Alan Cormack para recuperar los coeficientes de atenuación (μ) de los tejidos contenidos en una sección voxelizada, como se representa en la Figura 14 y en la ecuación I.1. Esta expresión se basa en la ley de decaimiento exponencial que experimenta un haz de N_o fotones, generados por el tubo de RX, al atravesar un medio material en el cual el coeficiente de atenuación lineal varía en forma discreta de vóxel a vóxel.

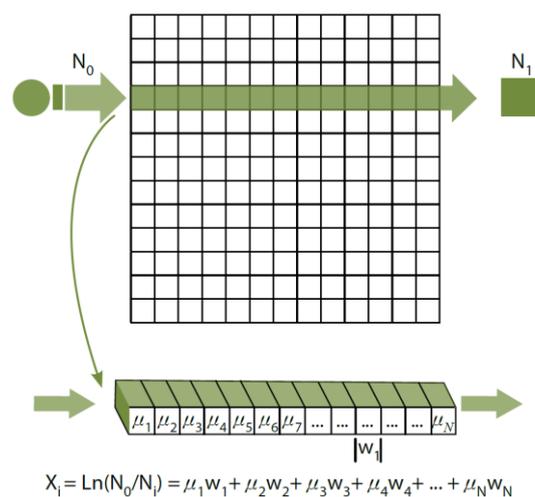


Figura 14. Atenuación exponencial de un haz de radiación al atravesar un volumen voxelizado caracterizado por los coeficientes de atenuación.^[2]

$$p_L = L\left(\frac{N_0}{N_1}\right) = \int_L \mu(x,y)dx \quad (I.1)$$

A fines de la década del 10, el matemático Johann Radon ya había encontrado una solución para una ecuación como la I.1, a partir de expresar en coordenadas polares el conjunto de las proyecciones p_L . Dicha representación matemática del problema recibe el nombre de *transformada de Radon* y la representación gráfica de las proyecciones p_L recibe el nombre de *sinograma*. En la Figura 15 se presenta la adquisición de una de proyección p_L en un ángulo determinado ϕ . Esta proyección se forma a través de la interacción de los RX que emergen del paciente con el sistema de detección. Si la intensidad de la señal se representa en escala de grises para cada ángulo ϕ , se genera un sinograma como el mostrado en la figura.

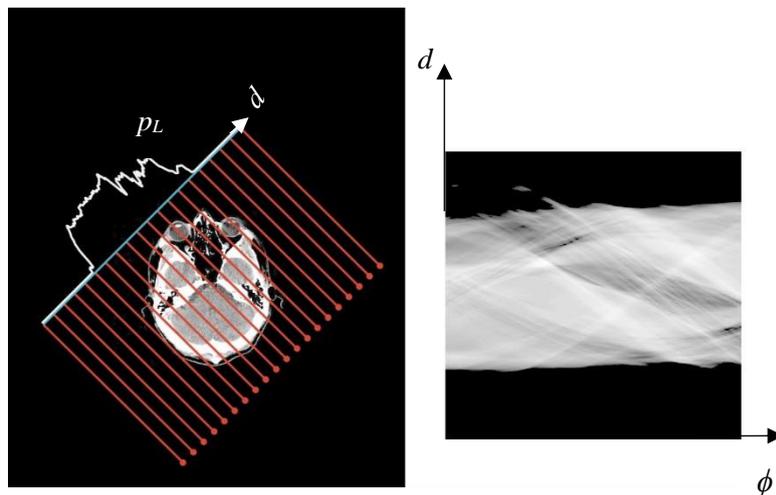


Figura 15. Proyección p_L en un ángulo ϕ y sinograma de todas las proyecciones.^[8]

La transformada de Radon y su solución representan una forma matemática de plantear el problema de la reconstrucción de imágenes en tomografía. Sin embargo, aunque esta solución sea posible desde un punto de vista teórico, la implementación en condiciones reales lleva asociadas ciertas dificultades dado que $\mu(x,y)$ además de ser función de la posición es función de la energía, y que la ecuación I.1 sólo toma en cuenta la contribución de la radiación primaria.^[2]

Actualmente los métodos de reconstrucción tomográfica se dividen en dos clases, los *algebraicos* y los *analíticos*. Los métodos algebraicos se basan en resolver un sistema de ecuaciones definido a partir de las ecuaciones de atenuación exponencial en cada una de

las proyecciones adquiridas, p_L . Por otra parte, los métodos analíticos más utilizados son el método *iterativo* y el de *retroproyección filtrada* (FBP). El método FBP se basa en el *teorema de proyección de Fourier*. Este método implica que una vez adquiridas las proyecciones $p_L(r, \phi)$, las respectivas transformadas de Fourier $P(v, \phi)$ permiten construir el espacio de Fourier 2D. Finalmente mediante la transformada inversa se obtiene la función desconocida $\mu(x, y)$, tal como se muestra en la Figura 16.

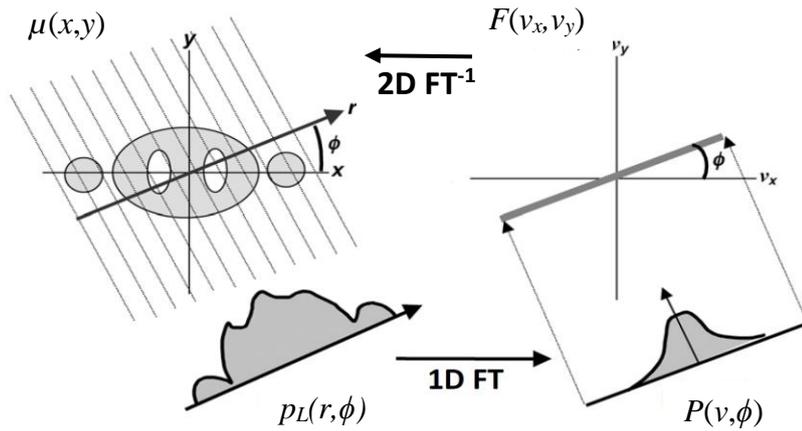


Figura 16. Método de reconstrucción FBP. [Cortesía del Dr. Joaquín González]

En el método iterativo, tal como se presenta en la Figura 17, el proceso de iteración comienza con una imagen inicial, que podrá ser una imagen homogénea o incluso una obtenida por FBP. A partir de esta, se generan computacionalmente las proyecciones que el equipo hubiera adquirido para dicha solución, $F^{(k)}$, y se las compara con las proyecciones realmente adquiridas, $f^{(k)}$. Si existe una discrepancia estadística entre ellas, entonces se generan proyecciones de corrección para las $F^{(k)}$. Las proyecciones corregidas retroalimentan la iteración hasta que se cumpla con la condición establecida o se llegue a un número determinado de iteraciones definido por el usuario.

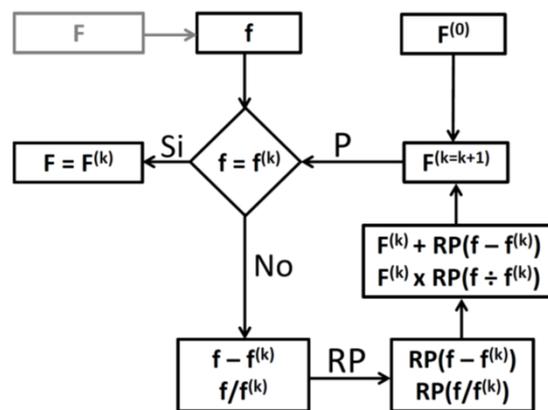


Figura 17. Método de reconstrucción iterativo. [Cortesía del Dr. Joaquín González]

Independientemente del método de reconstrucción utilizado, una vez obtenidos los coeficientes de atenuación, los valores de píxel de las imágenes suelen representarse en una escala llamada *Hounsfield*, en la cual el coeficiente de atenuación lineal medido es presentado como un valor relativo al coeficiente de atenuación del agua, tal como lo expresa la ecuación I.2.

$$HU = 1000 \cdot \frac{\mu_t - \mu_{H_2O}}{\mu_{H_2O}} \quad (I.2)$$

I.1.2 Imágenes por Rayos γ

Además de imágenes por transmisión de fotones de RX, también es posible generar imágenes por *emisión* de fotones más energéticos (γ), tal como ocurre en estudios diagnósticos de Medicina Nuclear como la *Tomografía de Emisión por Fotón Simple (SPECT)* o la *Tomografía por Emisión de Positrones (PET)*. En ambas modalidades, al paciente se le administra un radiofármaco que emitirá fotones en el caso del SPECT o positrones en el caso del PET, con la consecuente emisión de fotones de aniquilación. El contraste de la imagen dará cuenta de la concentración del radiotrazador dentro del organismo debido a procesos fisiológicos, generando una imagen de carácter funcional tal como se presenta en la Figura 18.

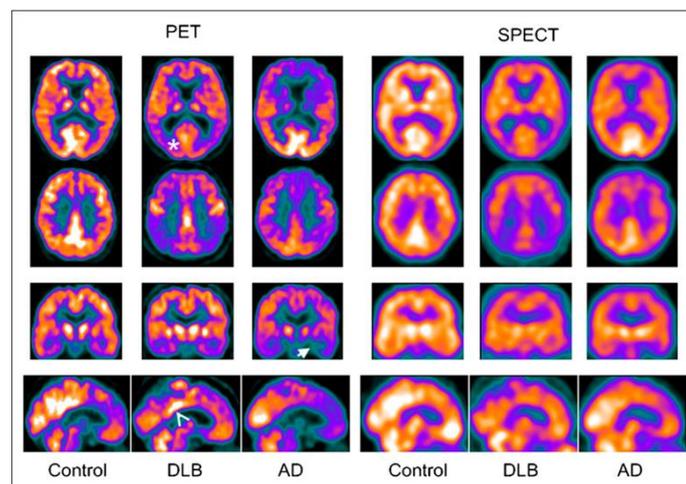


Figura 18. Imágenes funcionales PET y SPECT de cerebro en un paciente normal (Control), uno con demencia (DLB) y otro con Alzheimer (AD).^[9]

En general, las imágenes funcionales suelen fusionarse computacionalmente con imágenes anatómicas, como se muestra en la Figura 19. Esta modalidad híbrida permite al médico radiólogo realizar una mejor interpretación de las imágenes y por lo tanto un mejor diagnóstico.

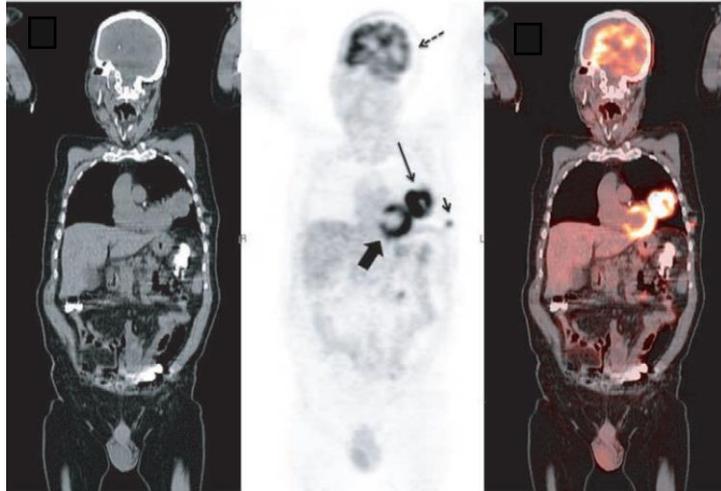


Figura 19. (a) Imagen CT, (b) imagen PET y (c) fusión de ambas imágenes.^[1]

1.1.3 Imágenes por ultrasonido

Además de la adquisición de imágenes por radiaciones ionizantes como los RX y los Rayos γ , también es posible encontrar otras modalidades que utilicen agentes físicos que se encuentran fuera del espectro electromagnético, como es el caso de las imágenes por ultrasonido (US), tal como se puede observar en la Figura 20. Esta modalidad utiliza como agente físico ondas de presión con frecuencias superiores a 20 KHz .^[10]



Figura 20. Imagen de US.^[11]

La utilización de ondas acústicas para la adquisición de imágenes médicas comenzó en la década del 50. Las imágenes ecográficas 2D, también llamadas imágenes *modo-B*, son imágenes en las que el contraste se obtiene a partir de la diferencia de impedancia acústica ($Z = \alpha\rho$) entre los distintos medios, siendo α la velocidad de propagación del sonido y ρ la densidad volumétrica del medio. El método de adquisición se basa en la propagación de ondas de presión con frecuencias en el rango del ultrasonido generadas por un *transductor*. Este dispositivo se compone de uno o varios elementos piezoeléctricos, como el Titanato de Circonato de Plomo (PZT), en un arreglo lineal o bidimensional tal como el que se muestra en la Figura 21.

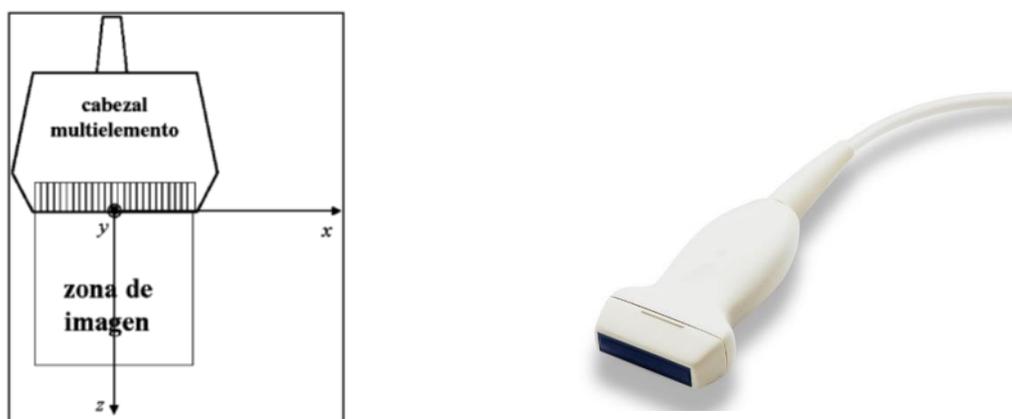


Figura 21. Transductor de ultrasonido lineal. El arreglo de piezoeléctricos determina el plano de adquisición de imagen (xz).^[12]

El fenómeno de piezoelectricidad fue descubierto por los hermanos Curie en 1880, y se basa en la deformación de un material al ser sometido a una diferencia de potencial o el proceso inverso, como se presenta en la Figura 22.

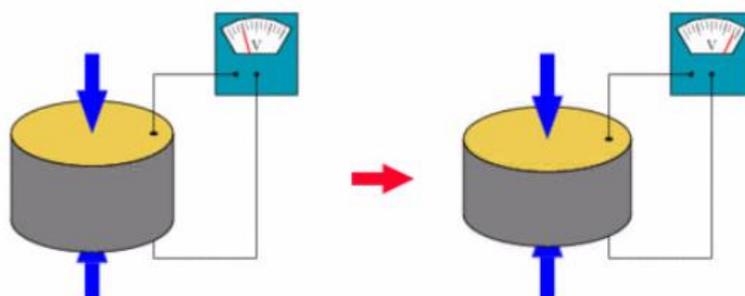


Figura 22. Esquema de funcionamiento de un material piezoeléctrico.^[13]

Si el transductor es alimentado por una diferencia de potencial alterna, cuya frecuencia se encuentra en el rango de los MHz , los elementos piezoeléctricos vibrarán produciendo ondas de presión capaces de propagarse por el tejido. Cuando dichas ondas encuentran una interfase entre dos medios que presentan diferente impedancia acústica, se reflejan retornando al transductor que a su vez puede funcionar como receptor. Asumiendo constante la velocidad de propagación del sonido en el tejido, $\alpha_{tejido} = \frac{2z}{t} \sim 1540 \text{ m/s}$, y a partir del tiempo que demora el pulso en retornar al transductor, es posible determinar la posición z de la interfase entre los distintos medios. Este proceso recibe el nombre de *ecolocación*. Para optimizar la calidad de imagen, el proceso de adquisición se realiza de forma que un subconjunto de elementos del transductor genera ondas desfasadas entre sí por una ley de retardos adecuada, con el fin de lograr la focalización de la energía acústica a una profundidad dada, tal como se muestra en la Figura 23. La focalización en emisión se complementa con la focalización en la recepción, proceso que recibe el nombre de “beamforming”, con el fin de seleccionar los ecos de una zona determinada. Este proceso hace que las señales provenientes de zonas no seleccionadas se sumen en forma incoherente dando lugar a un ruido acústico de fondo.

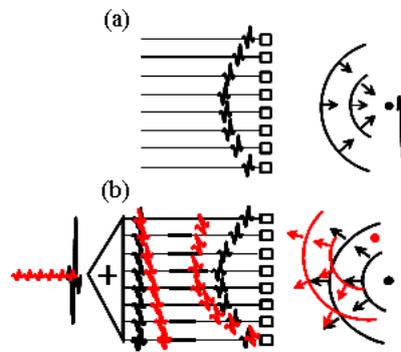


Figura 23. (a) Proceso de focalización en emisión. (b) Proceso de focalización en recepción.^[12]

Este proceso se repite en forma secuencial a lo largo de toda la extensión del transductor y a una cadencia de 30 a 50 frames por segundo (FPS), variación que se vuelve imperceptible al ojo humano. Tal como se observa la Figura 24, los elementos activos del transductor se activan secuencialmente hasta barrer toda la extensión de la sonda. Por ejemplo, para un transductor de 128 elementos, si el tiempo consumido en cada paso es del orden de 0.13 ms , el tiempo total de formación de una imagen será de 17 ms .

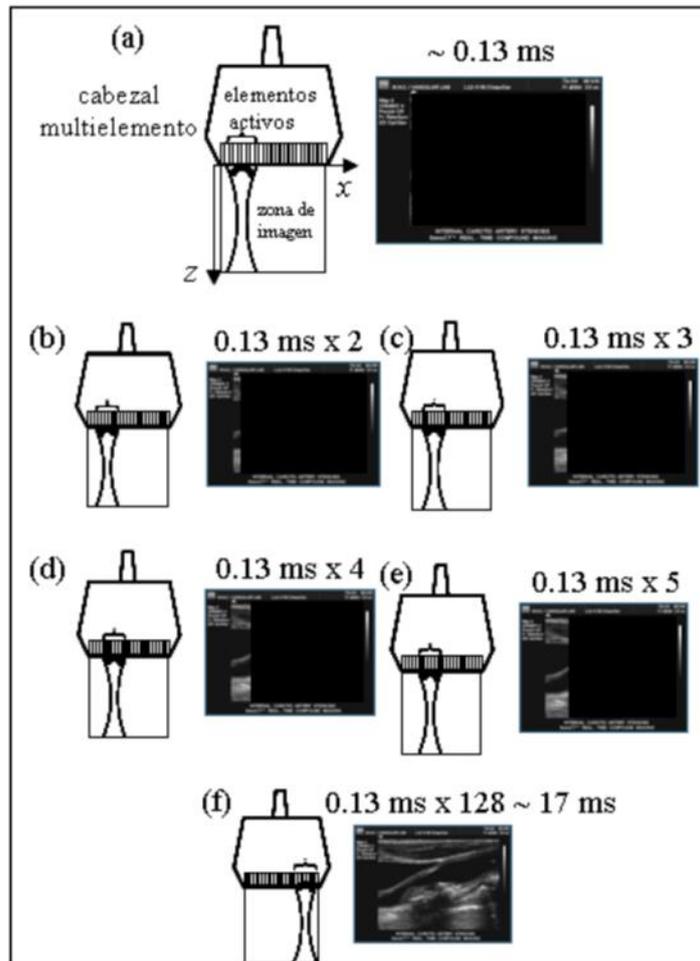


Figura 24. Esquema de adquisición de imágenes modo-B.^[12]

Con la finalidad de mejorar la calidad de la imagen es posible focalizar en dos o más profundidades dentro medio. El tiempo total para elaborar cada frame entonces se multiplica consecuentemente ya que se deben realizar múltiples emisiones para cada posición z_i , con lo cual las imágenes se obtienen a una FPS menor.

Debido a la microestructura del tejido, las imágenes ecográficas presentan un fondo de carácter granulado y determinista llamado *speckle*. Esta “firma acústica” se origina por reflexiones de las ondas de presión en los difusores presentes dentro del medio. Dado que el *speckle* disminuye el contraste de la imagen, se han hecho varios intentos para eliminarlo. Sin embargo, para fines elastográficos su presencia es esencial.

1.1.4 Imágenes por Resonancia Magnética

En esta modalidad la formación de la imagen se produce por la interacción de un elevado campo magnético externo (por ejemplo 1.5T) y pulsos electromagnéticos de radiofrecuencia (RF), con los spines nucleares de hidrógeno presentes en los tejidos del organismo. Desde un punto de vista clásico, la presencia del campo magnético externo hace precesar a los spines a una frecuencia determinada, conocida como *frecuencia de Larmor*, y los pulsos de RF podrán producir la resonancia de los spines, si tienen la energía adecuada. Una vez que la emisión del pulso RF finaliza, el sistema se desexcitará emitiendo otro pulso de RF que puede ser captado por una antena receptora. A partir de esta señal es posible construir las imágenes. Según diferentes parámetros de adquisición seleccionados durante la emisión y la recepción de los pulsos RF se pueden obtener diferentes tipos de contraste de una misma región anatómica, tal como se muestra en la Figura 25.

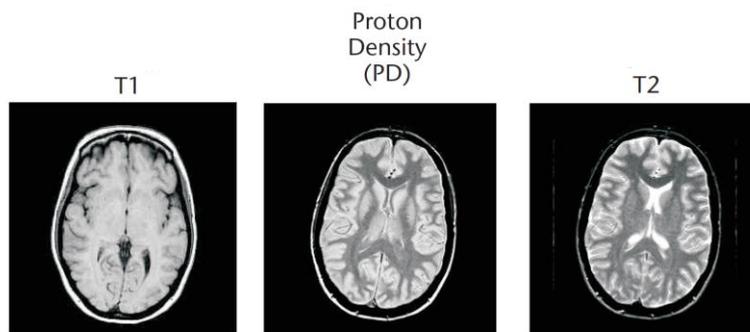


Figura 25. Imágenes MRI de cerebro.^[14]

1.2 Imagenología mamaria

El cáncer de mama es el cáncer que presenta la mayor incidencia dentro de todos los tipos de cáncer que afectan a la población mundial.^[15] En América, y en particular en Uruguay, representa la mayor causa de muerte en mujeres y es el cáncer que presenta la mayor incidencia y mortalidad.^[16] Por tal motivo, la comunidad médica y la comunidad científica hacen grandes esfuerzos por detectar indicios de la enfermedad antes de que presente sintomatología clínica, con el fin de asegurar un mejor pronóstico para el paciente. El auto examen cumple un rol fundamental y varias modalidades de imagen existen hoy en día para lograr una detección preclínica y un diagnóstico diferencial. Para

poder comprender las técnicas de imagen que más se adecuan a la visualización de este órgano, es preciso entender cómo es su morfología y constitución.

La mama, tal como se observa en la Figura 26, es un órgano que posee estructuras externas, como la piel, el pezón y la areola, e internas, como el tejido graso y el tejido conectivo fibroso que proporcionan consistencia y volumen, múltiples lóbulos y lobulillos en los cuales se produce la leche y que están unidos por los conductos galactóforos que la conducen hacia el pezón. También presenta una gran cantidad de vasos sanguíneos y linfáticos. Finalmente, los vasos linfáticos confluyen en los ganglios linfáticos, de los cuales los más cercanos a la mama se encuentran en la axila y a ambos lados del esternón.^[17]

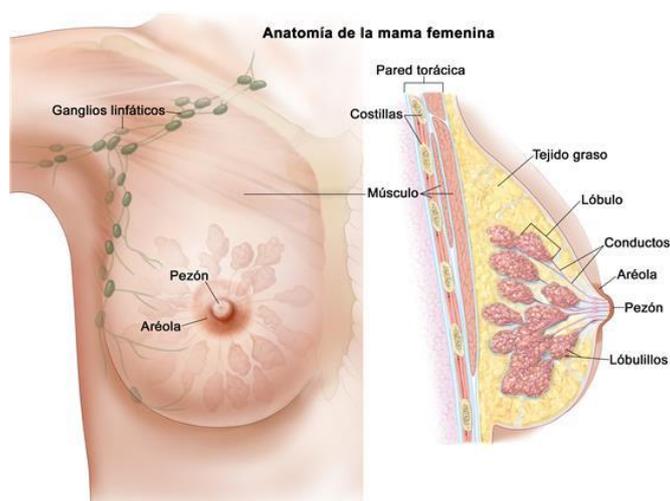


Figura 26. Anatomía mamaria.^[18]

Desde el nacimiento hasta la edad adulta las mamas sufren numerosos cambios dominados principalmente por las hormonas femeninas. Crecen durante la pubertad y se ven influenciadas por los ciclos menstruales. En la menopausia, debido a la disminución de los niveles hormonales, gran parte de la glándula mamaria se atrofia y es sustituida por tejido graso. Esto hace que no todas las modalidades de imagen sean adecuadas para todas las mujeres y en todos los momentos de la vida. Por ejemplo, a medida que aumenta la relación entre el tejido conectivo fibroso y el tejido graso, se dice que la mama es más densa. Este aumento de densidad, por ejemplo, puede llegar a dificultar la visualización de patologías en una mamografía.

Al igual que cualquier órgano del cuerpo, la mama está formada por células que se dividen regularmente para reemplazar a las ya envejecidas o muertas, y mantener así su correcto funcionamiento. Este proceso está regulado por una serie de mecanismos que indican a la

célula cuándo comenzar a dividirse y cuándo permanecer estable. Si estos mecanismos se encuentran alterados, se inicia una división descontrolada que, con el tiempo, podrá dar lugar a la formación de un tumor. Si estas células, además de crecer sin control, son capaces de invadir tejidos y órganos adyacentes, proceso que se denomina *infiltración*, y de trasladarse y proliferar hacia otras partes del organismo produciendo *metástasis*, el tumor se denomina maligno o cáncer. El cáncer de mama puede comenzar en distintas áreas de la mama y los tipos más comunes son el carcinoma ductal in situ (CDIS), el carcinoma ductal invasivo (CDI), y el carcinoma lobulillar invasivo (CLI). El tipo específico de células afectadas determina el tipo de cáncer. La mayoría de los cánceres de mama son de tipo carcinomas, o sea tumores que se originan en las células epiteliales. Por ejemplo, se le llama adenocarcinoma si el epitelio es de origen glandular. También pueden presentarse otros tipos de cáncer menos comunes, como los sarcomas, la enfermedad de Paget y los angiosarcomas que empiezan en las células del músculo, la grasa o el tejido conectivo.

Desde el descubrimiento de los RX, la investigación en cáncer de mama evolucionó considerablemente gracias al uso de este tipo de radiación.^[19] Ya en 1913, el Dr. A. Solomon (Berlín, Alemania) utilizando equipos de radiología convencional, estudió especímenes de mastectomía observando la infiltración de ganglios linfáticos y diferencias estructurales entre el carcinoma in-situ y el infiltrante. Años después, en 1930, la empresa Kodak presenta su primer film especialmente diseñado para la adquisición de imágenes mamarias y en 1931 el Dr. W. Vogel (Alemania) reporta la primera clasificación radiográfica de lesiones benignas y carcinomas. En 1949 el Dr. Raúl Leborgne (Montevideo, Uruguay) presenta por primera vez resultados científicos que correlacionan la presencia de microcalcificaciones y cáncer, lo que despertó el interés a nivel mundial por la mamografía e impulsó el desarrollo de programas de cribado para la detección preclínica de la enfermedad. En 1950, el Dr. Gershon-Cohen (USA) presenta imágenes de alto contraste adquiridas con medios de compresión y sin pantallas intensificadoras y en 1960 el Dr. R. Eghan (USA) propuso el uso de bajos kVp y altos mAs como técnica estándar para imágenes de mama. Finalmente, en 1966 se fabricó el primer equipo de RX mamó-dedicado, CGR Senographe de origen francés, tal como se muestra en la Figura 27. A partir de ese momento la mamografía se convirtió en la modalidad de imagen no invasiva más extendida a nivel mundial, tanto para programas de cribado como para el diagnóstico de la enfermedad.

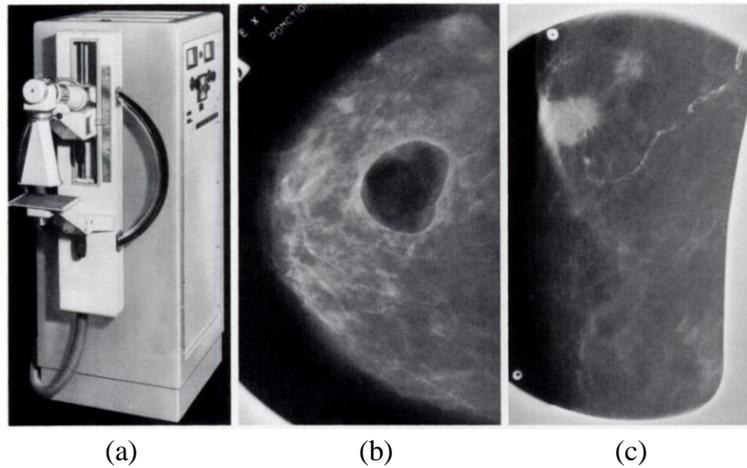


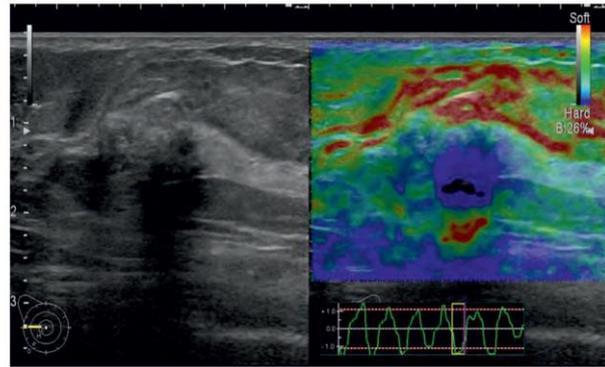
Figura 27. (a) Primer equipo de RX mamó-dedicado CGR Senographe e imágenes de mamografía obtenida por el Dr. Gros en 1969 de (b) un quiste simple y (c) un carcinoma.^[19]

Actualmente, otras técnicas de imagen también son ampliamente utilizadas en forma complementaria. Entre ellas se encuentran las imágenes de US, las de MRI, las imágenes DBT y las elastográficas, tal como se presentan en la Figura 28. A su vez, la mamografía con medios de contraste, la BCT con y sin contraste, y el PET mamó-dedicado han sido objeto de investigación y desarrollo como técnicas de estadificación y para el seguimiento de tratamientos neoadyuvantes.

Todas las modalidades de imagen anteriormente mencionadas hacen uso de diferentes agentes físicos que interactúan primero con el paciente y luego con los sistemas de detección, para finalmente dar lugar a la formación de una imagen con calidad diagnóstica adecuada para su interpretación. En mamografía, DBT y BCT, el agente físico asociado son los RX. En el caso del US y la elastografía, son ondas de presión las que interactúan con el tejido mamario. En MRI, ondas electromagnéticas en el rango de las radiofrecuencias interaccionan con los spines nucleares que compone el tejido. Finalmente, en las imágenes de PET mamó-dedicado se utilizan radiotrazadores emisores de positrones, como Fluorodesoxiglucosa (FDG), que permiten observar la función fisiológica en caso de presentarse un tumor.



(a)



(b)



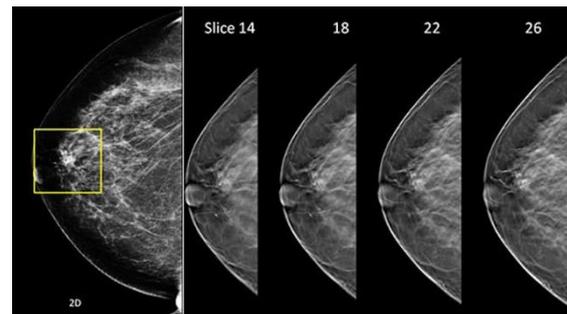
(c)



(d)



(e)



(f)

Figura 28. (a) Equipo de elastografía. (b) Imagen de elastografía de mama.^[10] (c) Equipo de MRI con bobina de mama. (d) Imagen MRI de ambas mamas. (e) Equipo de tomosíntesis. (f) Secuencia de tomosíntesis de mama.^[20]

1.2.1 Equipos de mamografía

Los equipos de mamografía son equipos de RX especialmente diseñados para adquirir imágenes de mama, que cobraron interés dentro de la comunidad médica en la década del 60. Los equipos de mamografía presentan un diseño constructivo diferente a los equipos de radiología convencional. Esto se debe a que el único órgano que se irradia es la mama y en la cual se busca detectar la presencia de microcalcificaciones y distinguir anomalías estructurales del tejido. Por lo tanto, la disposición geométrica del tubo, el rango de energía útil del haz (20 a 40 KeV), el tamaño del punto focal y el tamaño del dixel del detector ($\approx 50 \mu m$) son diseñados especialmente para esta modalidad, tal como se presenta en la Figura 29.

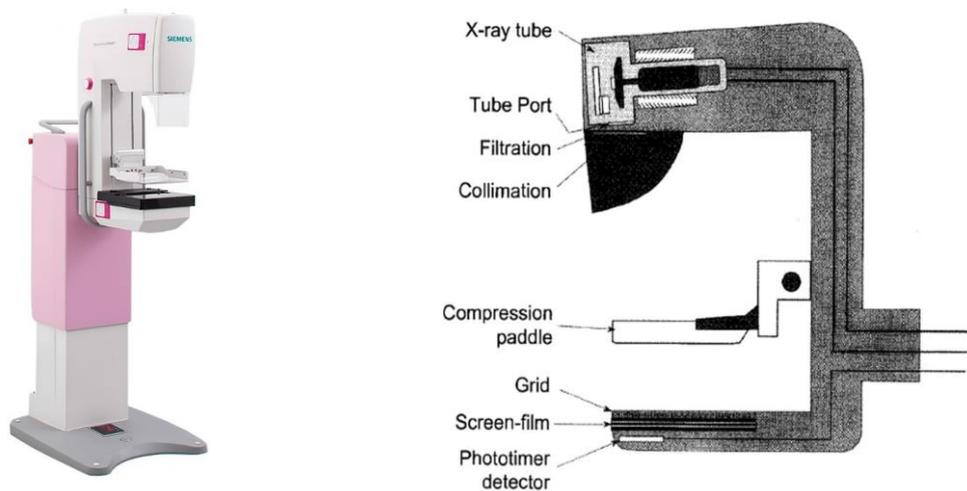


Figura 29. Equipo de mamografía y esquema de su interior.^[21]

Tal como se puede observar, los equipos poseen un tubo con angulación y distancia al receptor fija. Esto permite un tamaño del punto focal efectivo que mejora la capacidad de distinguir objetos pequeños en la imagen, obtener un haz de intensidad más uniforme y la posibilidad de adquirir imágenes del tejido cercano a la pared torácica y región axilar. Cuentan con una paleta compresora cuya finalidad es la de inmovilizar la mama durante de adquisición. Esto permite disminuir el posible solapamiento de estructuras, homogenizar el espesor de tejido irradiado y evitar el emborronamiento de la imagen por movimientos involuntarios del paciente. Además, el gantry puede girar permitiendo incidencias laterales del haz. En un estudio de mamografía usualmente se adquieren dos vistas por cada mama, una cráneo-caudal (CC) y otra medio-lateral-oblicua (MLO) y en

caso de encontrarse algún hallazgo sospechoso se pueden realizar vistas adicionales o imágenes magnificadas.

Dado que la composición del tejido mamario es diferente en cada persona e incluso varía a lo largo de la vida, existen algunos tipos de mamas para las cuales el estudio mamográfico puede no ser concluyente o tiene mayor probabilidad de presentar falsos negativos o falsos positivos. Esto ocurre en mujeres con mamas caracterizadas como “densas”, lo que significa que la mayoría de su tejido mamario es fibroglandular. Si además se tiene en cuenta que las imágenes que se adquirieren mediante esta modalidad son imágenes de proyección, puede ocurrir que la superposición de tejido sano simule la presencia de un hallazgo sospechoso. Esto hace necesario realizar estudios complementarios para lograr un diagnóstico preciso.

1.2.2 Modalidades complementarias de imagen

Actualmente existen diversas modalidades de imagen complementarias a la mamografía en caso de observarse un hallazgo sospechoso. El US y la MRI son las imágenes que tradicionalmente se utilizan con este fin. En el caso de la MRI, esta es considerada la técnica más sensible para el diagnóstico del cáncer de mama. Sin embargo, su elevado costo y el tiempo de adquisición hacen que su uso sea limitado. El equipo cuenta con un sistema de emisión/recepción de los pulsos RF especialmente dedicado a la anatomía mamaria. Desde la década del 80 la adquisición de las imágenes suele realizarse mediante el uso de un medio de contraste a base de gadolinio (Gd). Esta es una sustancia paramagnética que modifica las propiedades magnéticas del tejido cercano a su deposición, lo que permite observar con claridad ciertas patologías. De hecho, en el caso del cáncer de mama, las imágenes de MRI más utilizadas son de carácter funcional y no solamente anatómico. Esto se debe a que las curvas de “*absorción y lavado*” que dan cuenta de cómo el medio de contraste es incorporado y eliminado, generalmente son diferentes en un tumor benigno y un tumor maligno, lo que permitiría su discriminación.^[20]

El US también suele ser la técnica que se utiliza para diferenciar una masa tumoral de un quiste simple, así como también es la modalidad de imagen utilizada para guiar los procedimientos de punción con fines histológicos. Las imágenes por US se encuentran ampliamente disponibles dentro del ámbito clínico y su adquisición no presenta

contraindicaciones ni efectos secundarios. Sin embargo, la punción es un procedimiento invasivo y desde hace varios años se están haciendo grandes esfuerzos con el fin de minimizar el número de procedimientos, así como también asegurar que la muestra extraída sea representativa y se encuentre celularmente activa.

La elastografía es una modalidad que provee información acerca de las propiedades mecánicas del tejido blando. Si las imágenes son cuantitativas, o sea que el módulo de Young es recuperado en forma local, resultan ser de gran utilidad clínica dado que permiten diferenciar entre distintos tipos tumorales.^[22] Actualmente existen diferentes equipos comerciales de elastografía cuantitativa, pero no son de uso muy extendido principalmente por su elevado costo.

Desde la introducción de la imagenología digital, se han hecho posibles métodos de imagen como la DBT, la cual en varias partes del mundo ya se ha introducido como un estudio de rutina, y en el futuro podría llegar a reemplazar a la mamografía en la detección del cáncer de mama. En esta modalidad de imagen el tubo de RX presenta un movimiento de rotación en torno al paciente con un cierto ángulo de apertura. Durante el movimiento, el equipo va adquiriendo proyecciones de baja dosis, que luego son utilizadas para reconstruir una imagen cuasi-3D.^[23] La DBT entonces es capaz de proporcionar información en profundidad sobre la distribución interna del tejido glandular mamario, permitiendo evitar el posible solapamiento de estructuras que puedan conducir a un diagnóstico falso positivo.

Dado que las células tumorales son metabólicamente muy activas y demandan una gran cantidad de nutrientes, mediante el proceso de angiogénesis pueden suplir sus necesidades. Durante este proceso se produce la formación rápida de microvasos, los cuales presentan una porosidad elevada. Este hecho hace que se hayan desarrollado diferentes técnicas mamográficas basadas en el uso de medios de contraste iodados intravenosos, ya que estos pueden difundir al líquido intersticial de la masa tumoral y ser visualizado. La *mamografía con realce de contraste por sustracción temporal* (TCEM) y la *mamografía con realce de contraste espectral* (CESM) son ejemplos de estas técnicas.^[24,25] En el caso de la técnica TCEM, tal como se observa en la Figura 30, las imágenes de mamografía pre-contraste y post-contraste se sustraen digitalmente para realzar la deposición de yodo.

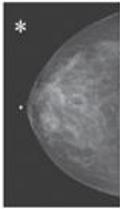
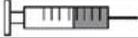
Exam event	Time (min)	Unsubtracted image	Subtracted image
Precontrast image	N/A		
Contrast injected	0		
Postinjection image #1	1		
Postinjection image #2	3		
Postinjection image #3	5		
Postinjection image #4	7		

Figura 30. Imágenes obtenidas mediante la técnica TCEM. La adquisición comienza con una imagen sin medio de contraste (imagen izquierda superior). Las imágenes a la izquierda son imágenes adquiridas post-administración del contraste yodado a distintos tiempos. Las imágenes de la derecha son el resultado de sustraer la imagen pre-contraste a cada uno de las imágenes post-contraste.^[20]

Por el contrario, en la técnica CESM las imágenes de mamografía son adquiridas con dos espectros de energía diferentes, uno de energía menor al pico de absorción K del yodo (33 KeV) y otro de alta energía, para luego ser sustraídas. Varios estudios han demostrado la superioridad de la técnica CESM frente a la mamografía, pero esta no la ha reemplazado. Además, con las mencionadas técnicas no ha sido posible caracterizar al tumor por curvas

de “absorción y lavado” como ocurre en MRI, dado que se presentan algunas dificultades principalmente asociadas al uso de sistemas de compresión que probablemente alteran el patrón de circulación local de la mama.

Por lo mencionado anteriormente, otra modalidad de imagen enteramente digital y que se abre camino en el ámbito clínico por su condición 3D es la BCT. Esta modalidad permite caracterizar en forma local la composición del tejido mamario, cuantificando el porcentaje de tejido fibroglandular, factor que está relacionado con el riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida. Además, la BCT tiene el potencial de ser utilizada en múltiples aplicaciones, como la detección, el diagnóstico, la estadificación y el monitoreo de la respuesta a la terapia. La BCT es una técnica que al igual que en la CT de cuerpo completo, el tubo de RX y el sistema de detección realizan un escaneo de 360°, pero en este caso en el plano coronal y solamente la mama del paciente es el órgano expuesto a la radiación, dadas las características constructivas del equipamiento. El tubo de RX está colocado bajo la camilla, sobre la cual el paciente se coloca en posición prona con la mama pendulante en un recinto especialmente dedicado, tal como se muestra en la Figura 31.^[26]

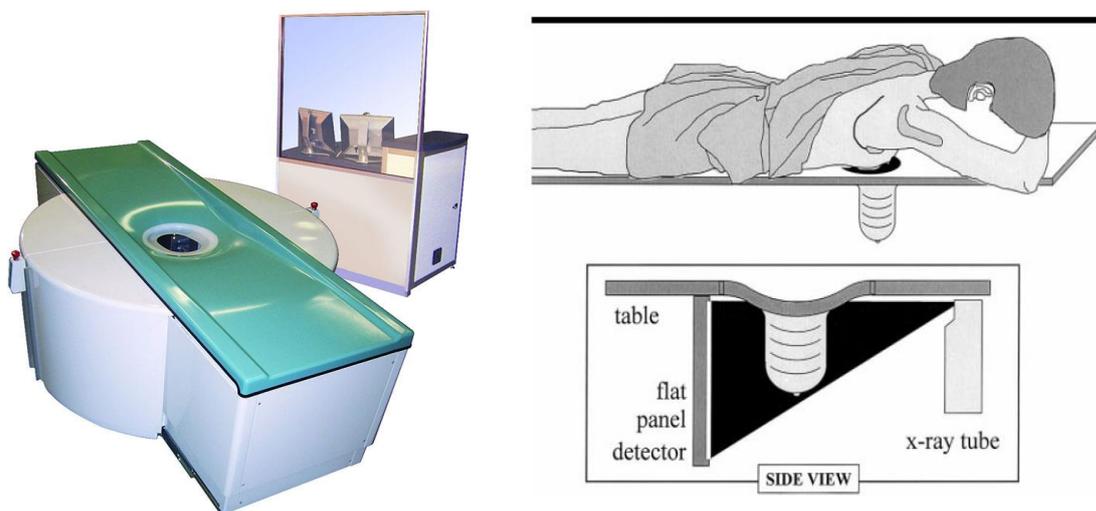


Figura 31. Equipo BCT y esquema de posicionamiento del paciente.^[26]

Adicionalmente, el uso de medios de contraste iodados permite realzar estructuras que pueden ayudar a al diagnóstico diferencial y a la estadificación de la enfermedad, como la presencia de angiogénesis o la heterogeneidad tumoral. Finalmente, dado que las imágenes BCT se adquieren sin sistema de compresión mamaria, se evitan las dificultades

presentadas en las técnicas TCEM y CSEM, lo que permitiría, en principio, realizar estudios dinámicos cuantitativos. En este último caso, las curvas de perfusión del medio de contraste o el valor medio de la concentración en una *Región de Interés* (ROI) pueden ayudar a la clasificación de lesiones o incluso servir como biomarcador.

1.3 Imagenología en la era digital

Tal como ha sido mencionado, el desarrollo de la imagenología ha ido cambiando a lo largo del tiempo. Desde sus comienzos con la radiología analógica, hasta la actualidad con modalidades que son enteramente digitales desde su constitución como la TC y la MRI.

La formación de una imagen digital requiere de la adquisición de un gran número de eventos que dan origen a señales analógicas que posteriormente serán transformadas a un formato digital mediante un proceso de *muestreo y cuantización*.^[21] La etapa de digitalización puede estar contenida en el propio detector, o en una etapa electrónica posterior mediante la utilización de un conversor analógico-digital (ADC). Usualmente se registran las coordenadas espaciales del evento y la amplitud de la señal, para alojarlo en una matriz de datos “crudos”, llamada así ya que generalmente requieren de un procesamiento posterior para producir la imagen final. Algunas modalidades, como por ejemplo el SPECT, muestran la imagen a medida que se van adquiriendo los datos. Pero también existen otras formas de adquisición, como por ejemplo el “modo lista”, en el que cada evento y su amplitud son registrados junto con sus coordenadas espacio-temporales en una tabla. Esto permite construir varias imágenes en forma retrospectiva escogiendo y reagrupando los datos en distintos intervalos de tiempo según se desee, lo cual puede resultar de gran utilidad en estudios dinámicos. Finalmente, las imágenes médicas hoy en día son una matriz de datos, donde cada valor de píxel/vóxel estará relacionado con una propiedad asociada a la interacción del agente físico con la materia, por ejemplo, el valor del coeficiente de atenuación lineal en el caso de una CT.

El advenimiento de la imagenología digital y el gran desarrollo de la capacidad de cómputo que existe hoy en día, han mejorado varios aspectos de la adquisición de imágenes. Mejoró el flujo de trabajo en el ámbito hospitalario, permitiendo una adquisición más rápida, de menor costo, con accesibilidad en forma remota y la

disminución del espacio físico para su almacenamiento a través de sistemas PACS (Picture Archiving and Communication System) y la normativa DICOM (Digital Imaging and Communication On Medicine). Además, la información aportada por diversas modalidades se puede integrar en un mismo marco de referencia espacio-temporal mediante procesos de *registración* y *fusión*, lo que permite visualizar al mismo tiempo, por ejemplo, información anatómica y funcional. A su vez, es posible realizar operaciones de post-procesamiento en las imágenes y evaluar parámetros cuantitativos en forma manual o automatizada, tal como ocurre mediante los algoritmos de diagnóstico asistido por computadora (CAD). Por último, y dado el desarrollo tecnológico de hoy en día, es posible obtener imágenes de mayor calidad diagnóstica, en tiempos mucho más cortos y con una reducción considerable de la dosis al paciente.

La Figura 32 representa un esquema genérico del procesamiento digital de imágenes.

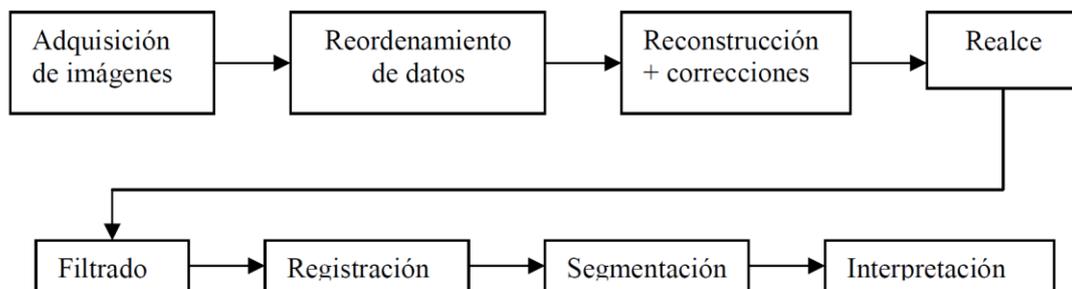


Figura 32. Esquema genérico de procesamiento digital de imágenes médicas.^[27]

Una vez adquiridos los datos, el *reordenamiento* en crudo consiste en colocarlos en forma matricial en la memoria de la manera más conveniente, descartando aquellos considerados aberrantes, eliminando redundancias y efectuando interpolaciones o agrupaciones según criterios establecidos dependientes de cada modalidad. Por ejemplo, en el caso de un estudio CT, esta etapa implicaría la construcción del sinograma. La etapa de *reconstrucción y aplicación de correcciones*, implicaría el uso de algoritmos computacionales, como el FBP o el Iterativo para generar una imagen tridimensional a partir de las proyecciones adquiridas. El *realce*, hace referencia a la manipulación del histograma de la imagen para ubicarla en un rango de niveles de gris, que mejore el contraste entre las estructuras que se desean visualizar. El *filtrado*, etapa que también puede estar contenida en el propio proceso de reconstrucción, puede realizarse tanto en el dominio espacial como en el de la frecuencia y permite mejorar la relación señal/ruido (SNR). La *registración* es la etapa en la que se optimiza la correlación espacial y/o

temporal de dos o más conjuntos de datos. Se trata de ubicar a una o varias imágenes “flotantes” en el contexto de otra tomada como referencia, con el presupuesto de que existe cierta información mutua. Este proceso es esencial durante la fusión de imágenes multimodales. En la etapa de *segmentación*, se identifican ciertas estructuras que se consideran presentes en los datos de la imagen en base al conocimiento previo a resultados de modelos físicos o estadísticos. Generalmente clasifica distintos tipos de tejidos biológicos o fluidos, como medios de contraste, o incluso objetos extraños al cuerpo.

De ser necesario, el conjunto de datos puede pasar por una etapa de *compresión* para facilitar su transferencia o almacenamiento, siguiendo protocolos que permitan la posterior recuperación de la información.^[27]

1.4 Calidad de imagen

Cuando hablamos de imágenes médicas de calidad diagnóstica hacemos referencia a que la misma permita al especialista realizar un diagnóstico preciso. La calidad de imagen es un concepto genérico que se aplica a todo tipo de imágenes. Es una noción subjetiva y depende de la función para la cual se quiere adquirir la imagen. Sin embargo, existen medidas más objetivas de la calidad como son el *contraste*, la *resolución espacial*, el *ruido* y la *relación señal ruido* (SNR), entre otras.^[21]

Podemos definir el contraste de una imagen como la diferencia en la escala de gris entre regiones adyacentes y es el resultado de sucesivos pasos que ocurren durante la adquisición, el procesamiento y la visualización.

La resolución espacial es una propiedad que describe la capacidad de un sistema de imagen para representar claramente objetos de forma precisa a medida que se hacen más pequeños y más cercanos. Para un sistema considerado como ideal, la imagen de un objeto puntual debería ser un punto. Sin embargo, en los sistemas reales la imagen adquirida se aleja de la situación ideal. La *Función de Dispersión del Punto* (PSF) representa la imagen que se obtiene de un objeto puntual adquirida con un sistema real. Esta función es característica de cada sistema y es la principal responsable de la pérdida de resolución espacial. En algún momento, los objetos se vuelven tan cercanos que aparecen como uno sólo, y en este momento se pierde la resolución espacial del punto. Por ejemplo, si pensamos en un detector digital directo, su tamaño de *déxel* será una limitante

constructiva de la resolución de dicho sistema. Otros factores que afectan la resolución espacial son el tamaño del punto focal de un tubo de RX o las características constructivas del detector, como el espesor del material centellador en el caso de detectores indirectos.

El ruido interpone un componente aleatorio en la imagen y existen diferentes tipos, como el anatómico, el cuántico, el electrónico y el estructurado. El ruido anatómico, por ejemplo, hace referencia a aquellas estructuras del organismo que impiden la visualización mientras que el ruido cuántico es debido a la naturaleza aleatoria inherente a la emisión de radiación. A medida que el ruido en una imagen aumenta, disminuye la capacidad de discriminar objetos. Dado que lo importante no es el ruido en valor absoluto sino en qué medida éste evita la visualización de una señal, sus implicancias en una imagen suelen medirse a través de la relación señal ruido (SNR). Por lo tanto, la calidad de la imagen se incrementará a medida que dicha relación mejore. Sin embargo, aquellas modalidades de imagen que hacen uso de radiaciones ionizantes imponen una limitante a la maximización de la SNR por aspectos asociados a la radioprotección del paciente. Siempre se debe asegurar el mejor compromiso entre la calidad de imagen y la dosis que recibirá el paciente como consecuencia de la exposición a la radiación, con el fin de obtener una imagen que permite realizar un buen diagnóstico.

1.5 Dosimetría y protección radiológica

La protección radiológica es una actividad multidisciplinaria, de carácter científico y técnico, que tiene como finalidad la protección de las personas y del ambiente contra los efectos nocivos que puede producir la exposición a las radiaciones ionizantes. Poco después del descubrimiento de los RX y su aplicación a la medicina, se observó que la radiación también podía causar efectos perjudiciales sobre la salud. Los efectos de la exposición a la radiación pueden clasificarse como *determinísticos* y *estocásticos*. Los efectos determinísticos son aquellos que se manifiestan siempre que se supere cierto umbral de dosis. Casi siempre se presentan rápidamente luego de la exposición, por lo general no son fatales y la severidad aumenta según la dosis recibida. Los efectos estocásticos son de tipo probabilístico. La probabilidad de su aparición, no su gravedad, depende de la dosis recibida, y no requieren una dosis umbral. Son efectos vinculados a la acumulación de dosis a lo largo del tiempo y tal vez puedan pasar décadas sin detectarse, o incluso no ser detectados en la propia persona sino en sus descendientes.

A nivel mundial, una “persona promedio” recibe por exposiciones médicas aproximadamente un 50% de la dosis anual de radiación. Por lo tanto, el uso de radiaciones ionizantes para la adquisición de imágenes lleva implícito consideraciones sobre la protección radiológica del paciente. A fines de la década del 70, la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) definió tres principios básicos de radioprotección: 1) la justificación de la práctica, 2) la optimización de la protección y 3) la aplicación de límites de dosis. El segundo principio, también conocido como principio ALARA (As Low As Reasonable Achievable), aplicado al ámbito de la imagenología implica que la exposición a la radiación en estudios imagenológicos que hacen uso de radiaciones ionizantes, debe ser la más baja posible que asegure la calidad de imagen necesaria para un correcto diagnóstico.^[28] En el año 2001, la Agencia Internacional de Energía Atómica (IAEA) creó dentro del organismo una unidad dedicada: “*Protección radiológica del paciente*” y desde el 2009 lanzó un proyecto para el desarrollo de la “*Smart Card*”, la concepción de un historial radiológico del paciente que contenga la información dosimétrica de los estudios diagnósticos realizados.^[29] Ya existen centros hospitalarios en el mundo que cuentan con sus propios registros, pero aún no se ha universalizado su implementación. Esta iniciativa hace necesario poder contar con el reporte de dosis para cada modalidad de imagen, incluso en un marco paciente-específico.

Las principales magnitudes dosimétricas que permitan estimar la cantidad de radiación recibida son la *dosis absorbida*, la *dosis equivalente* y la *dosis efectiva*.

La dosis absorbida es una magnitud física que se define como la energía que deposita la radiación por unidad de masa irradiada en un cierto evento y se mide en Grays (1 Gy = 1 J/Kg):

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (I.3)$$

Sin embargo, dado que no todos los tipos de radiación generan los mismos efectos biológicos en los distintos tejidos, se define la *dosis equivalente* en un tejido T . Esta se obtiene ponderando a la dosis absorbida por un factor w_R , que depende del tipo de radiación y que tiene en cuenta la eficacia biológica relativa de la radiación incidente para producir efectos estocásticos. Esta magnitud se mide en Sieverts (Sv) y está dada por la expresión:

$$H_T = \sum w_R D_{T,R} \quad (I.4)$$

En la ecuación (I.4) la suma corresponde a todos los tipos de radiación a los que el tejido T fue expuesto y $D_{T,R}$ hace referencia a la dosis absorbida en cada tejido T y para cada tipo de radiación R .

En la Tabla 1 se presentan los diferentes factores de ponderación para los distintos tipos de radiación.

Tabla 1. Factores de ponderación de radiación w_R en función del tipo de radiación R

Fotones	1
Electrones y muones	1
Protones y piones cargados	2
Partículas alfa e iones pesados	20
Neutrones	Función de la energía

Por último, ya que los distintos órganos y tejidos presentan diferente sensibilidad a la radiación, se define la *dosis efectiva*. Esta magnitud toma en consideración la combinación de la dosis recibida por distintos tejidos, de manera que sea posible la correlación con el total de los efectos estocásticos. Esta se obtiene de ponderar la dosis equivalente por un factor que depende de cada órgano o tejido, tal como se presenta en la Tabla 2.

$$E = \sum w_T H_T \quad (I.5)$$

Tabla 2. Factores de ponderación de tejidos w_T .

Medula ósea, colon, mama, estómago, resto de tejidos	0.12
Gónadas	0.08
Vejiga, esófago, hígado, tiroides	0.04
Superficie del hueso, cerebro, piel	0.01

Vale la aclaración, que en el cálculo de dosis efectiva mediante la ecuación (I.5) los valores de w_T representan a una población de referencia de igual número de hombres y mujeres en un amplio rango de edades y por lo tanto debe usarse con cautela para obtener estimaciones específicas de los posibles efectos sobre la salud de un individuo determinado.

El principal objetivo de la imagenología es la obtención de imágenes que permitan al especialista realizar un correcto diagnóstico. Pero por aspectos de protección radiológica, esto implica generar imágenes que optimicen la calidad de imagen, no que la maximicen. Aquellas modalidades que hacen uso de radiaciones no ionizantes, no aportarán dosis de radiación al paciente durante su adquisición, mientras que las que utilizan radiaciones ionizantes si lo harán. Una imagen de calidad diagnóstica optimizada será aquella que permita realizar un correcto diagnóstico administrando al paciente la menor cantidad de radiación posible.

Para aquellas modalidades de imagenología mamaria que hacen uso de radiaciones ionizantes, a pesar de que no presenten contraindicaciones, es importante estimar la dosis recibida por el paciente como consecuencia de la exposición a la radiación. Desde el punto de vista dosimétrico, hasta el momento los cálculos convencionales no son paciente-específico y están basados en una mama promedio de composición homogénea. Por ejemplo, en el caso de la mamografía, es usual utilizar la *dosis glandular media* (MGD) como magnitud para expresar la exposición a la radiación. Esta consideración se debe a que el único órgano que resulta expuesto es la mama^[30] y de asumir que el tejido glandular, y no el adiposo, es el tejido más sensible a los efectos de la radiación.

Las estimaciones de la MGD generalmente se basan en cálculos Monte Carlo (MC). El método MC es un método computacional ampliamente utilizado en la simulación del

transporte de radiación. Con esta finalidad, este método representa la “historia” de una partícula como una sucesión aleatoria de recorridos libres, que finalizan con una interacción en la cual la partícula cambia su dirección, pierde energía y puede producir partículas secundarias. Cada una de estas interacciones está caracterizada por la sección eficaz. Dada la naturaleza aleatoria del método, los resultados se ven afectados por incertidumbres estadísticas, las que pueden reducirse aumentando la cantidad de partículas simuladas a expensas de aumentar el tiempo de cómputo.

Las simulaciones MC para estimar la MGD simulan el proceso de adquisición y cuantifican la energía depositada en la porción glandular del tejido mamario. En estas simulaciones la mama es representada como una mezcla homogénea de tejido adiposo-glandular, generalmente en igual proporción, envuelta por una capa de grasa^[31] o piel.^[32,33] Normalmente, el *kerma* (Kinetic Energy Released per unit MAAss) en aire en la superficie de entrada de la mama se usa como factor de normalización para la MGD. El *kerma* es una magnitud que se define para radiación ionizante no cargada. Determina la energía cinética total inicial de todas las partículas cargadas de un mismo signo, generadas por la radiación ionizante no cargada, por unidad de masa del material irradiado. A partir de la simulación MC se obtiene tanto el *kerma* a la superficie de la mama, como la dosis glandular. Por lo tanto se puede definir una dosis glandular normalizada (D_gN), permitiendo así que cada servicio de mamografía tenga un estimador de dosis caracterizando el *kerma* en aire de su propio equipo. En el caso de la adquisición de imágenes DBT y BCT, hasta el momento la MGD se estima de forma similar, con coeficientes de normalización también obtenidos por simulación MC.

Dado que la dosimetría es un factor esencial a tener en cuenta para la optimización de la calidad de imagen y que a corto plazo el historial radiológico del paciente formará parte de su historia clínica, en este trabajo se estudiaron diferentes aspectos para el cálculo dosimétrico en las modalidades DBT y BCT.

Esta tesis está organizada de la siguiente manera: en el Capítulo I se presenta la adquisición de imágenes de tomosíntesis digital de mama (DBT) y el estudio para determinar el tamaño óptimo del vóxel reconstruido con fines dosimétricos y de segmentación.

En el Capítulo II se presenta la elastografía cuantitativa de mama. En este capítulo presentaré los detalles de la técnica que permitirá medir la elasticidad del tejido mamario en forma local, a partir de imágenes modo-B adquiridas con equipos de US convencionales, así como los resultados de medidas realizadas tanto en fantasmas como in-vivo.

El Capítulo III está dedicado a la tercera modalidad de imagen abordada, la tomografía mamográfica dedicada con medios de contraste iodados (CE-MBCT). En este capítulo presentaré las principales características de un entorno virtual de simulación que fue desarrollado para replicar el proceso de adquisición de este tipo de imágenes. Este entorno de simulación constituirá una herramienta de investigación tanto para optimizar y validar protocolos en estudios de perfusión cuantitativos de lesiones mamarias, así como también para estimaciones dosimétricas mediante simulación MC.

Por último, presentaré las conclusiones obtenidas y trabajos a futuro.

1.6 Referencias del capítulo

- [1] Suetens P. Fundamentals of medical imaging. 2nd edition. Cambridge University Press. 2009
- [2] SEFM. Fundamentos de Física Médica, Vol 2, Radiodiagnóstico: bases físicas, equipos y control de calidad. Editor Ruiz Manzano P, 2012.
- [3] Bushong S C. Manual de radiología para técnicos. Novena edición. 2010
- [4] Turner J E. Atoms, Radiation and Radiation Protection. 3rd edition. 2007
- [5] Report of AAPM Task Group 10. Acceptance Testing and Quality Control of Photostimulable Storage Phosphor Imaging Systems. 2006
- [6] Samei E. Performance of Digital Radiographic Detectors: Quantification and Assessment Methods. Advances in Digital Radiography: RSNA Categorical Course in Diagnostic Radiology Physics, 37–47, 2003.
- [7] Buzug T M. Computed Tomography. From photon statistics to cone beam CT. 2008
- [8] https://www.youtube.com/watch?v=q7Rt_OY_7tU
- [9] <https://www.auntminnie.com/>
- [10] SEFM. Fundamentos de Física Médica, Vol 9, Radiaciones no ionizantes I. Editor Millán M P, 2018.
- [11] <https://en.wikipedia.org/wiki/Ultrasound>
- [12] Benech N. Elastografía ultrasonora en sólidos blandos. Análisis del proceso de retorno temporal y aplicación al monitoreo de temperatura. Tesis de doctorado en física, 2008.
- [13] <https://en.wikipedia.org/wiki/Piezoelectricity>
- [14] Sprawls P. Magnetic Resonance Imaging. Principles, Methods and Techniques. 2000.
- [15] Globocan2018. <https://gco.iarc.fr/>
- [16] META 2018. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. Registro Nacional del Cáncer, CHLCC.
- [17] Breastcancer.org. Guía para el Informe de Patología de Cáncer de Seno. 2010
- [18] <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/mama>
- [19] Gold R, Bassett Land, Widoff B. Highlights from the history of mammography. *Radiographics* 10, 1111-1131, 1990.
- [20] Physics of mammographic imaging. Editor Markey M K. 2013

- [21] Bushberg J, Seibert J A, Leidholdt E M, Boone J M. The Essential Physics of Medical Imaging, Third Edition, 2011.
- [22] Evans A, Whelehan P, Thomson K, et al. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses. *Breast Cancer Research*, 12, 2010.
- [23] Sechopoulos I. a. A review of breast tomosynthesis. Part I. The image acquisition process. *Med. Phys.* 40, 014301-014312. 2013
- [24] Travieso M, Rodríguez M, Alayón S, Benítez V and Luzardo O. Mamografía con realce de contraste mediante técnica de energía dual. *Radiología* 56(5), 390-399, 2014.
- [25] Brandan M E. Contrast-enhanced Digital Mammography and Other Techniques Based on Image Subtraction, *AIP Conference Proceedings*, 1747, 080002, 2016
- [26] Boone J M, Nelson T, Lindfors K, Seibert J A. Dedicated Breast CT: Radiation Dose and Image Quality Evaluation. *Radiology*. 221(3), 657-667
- [27] Isoardi R. Optimización de análisis y registración de imágenes tomográficas. Tesis de doctorado en Física.
- [28] ICRP Publicación 93. Gestión de la dosis al paciente en radiología digital. Editor S.A.R, 2014
- [29] Rehani M. IAEA Bulletin, 50-2, 2009.
- [30] Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, D'Orsi C, and Karellas A. Radiation Dose to Organs and Tissues from Mammography: Monte Carlo and Phantom Study. *Radiology* 246(2), 434-443, 2008.
- [31] Dance D R and Sechopoulos I. Dosimetry in x-ray-based breast imaging. *Phys. Med. Biol.* 61, R271-R304, 2016.
- [32] Wu X, Barnes G T and Tucker D M. Spectral dependence of glandular tissue dose in screen-film mammography. *Radiology*, 179, 143-148, 1991.
- [33] Boone J M. Glandular breast dose for monoenergetic at high energy x-ray beams: Monte Carlo assessment. *Radiology*, 213, 23-37, 1999.

Capítulo I. Estudio Monte Carlo sobre la resolución óptima del tamaño del vóxel para estimaciones dosimétricas en tomosíntesis digital de mama.

1.1 Introducción.

La tomosíntesis digital de mama (DBT) es una modalidad completamente digital que surgió en la década del 90 y que permite observar el tejido mamario como una sucesión de imágenes de profundidad. Se utiliza hoy en día como una técnica complementaria a la mamografía aunque en varias partes del mundo ya se ha introducido en el ámbito clínico como un estudio de rutina, principalmente en pacientes que presentan mamas densas. Las características constructivas de los equipos DBT son similares a las de los equipos de mamografía digital; tubo de tungsteno con filtros de aluminio, plata o rodio, aunque suelen trabajar con un voltaje de alimentación un poco mayor.^[1] El método de adquisición se basa en la obtención de proyecciones de baja dosis, en un rango angular limitado que depende del fabricante, pudiendo llegar a abarcar una apertura de aproximadamente 45°, tal como se muestra en la Figura I.1. A partir de las imágenes de proyección y mediante un algoritmo computacional de reconstrucción similar al que se utiliza en CT, se genera una imagen cuasi-tridimensional.

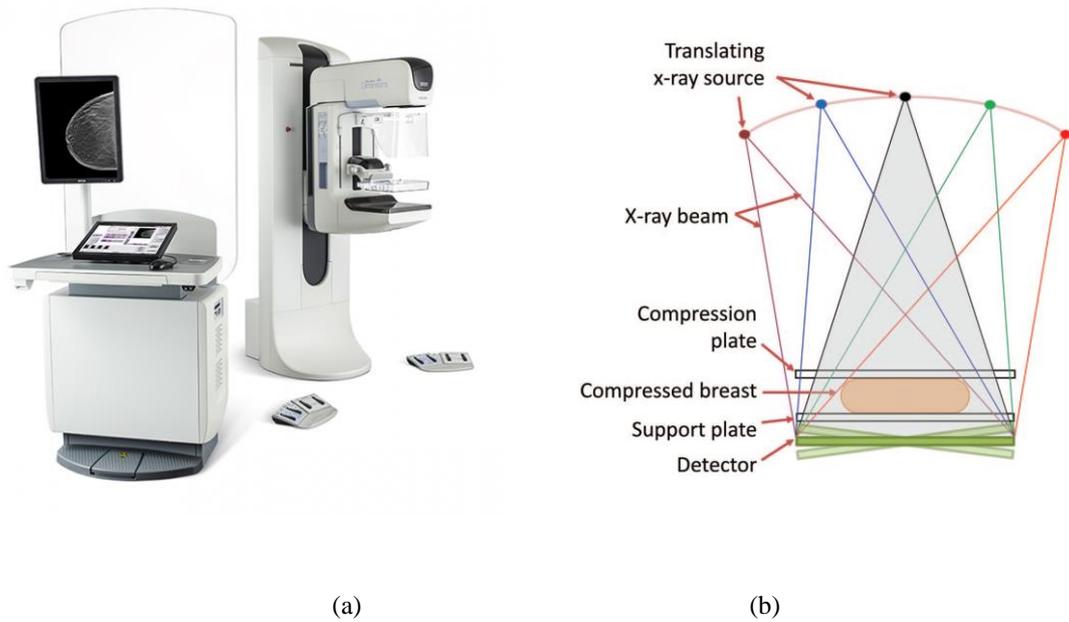


Figura I.1. (a) Equipo de tomosíntesis. (b) Esquema de adquisición de la imágenes de proyección.^[2]

La imagen DBT se caracteriza por una resolución espacial anisotrópica, con una resolución muy alta en el plano paralelo al detector, y una resolución considerablemente menor en la dirección perpendicular. Maximizar la cantidad de proyecciones y el rango angular de la adquisición podría dar como resultado una mejora en la calidad de imagen, sin embargo, aspectos dosimétricos limitan su implementación. Esto se debe a que un mayor número de proyecciones requeriría una reducción de la exposición para cada proyección, aumentando así el ruido cuántico y comprometiendo la calidad de imagen. A su vez, aumentar demasiado el rango angular resultará en una degradación de la resolución espacial, principalmente en aquellos equipos en que el detector esté construido en base a tecnología digital indirecta.^[2] Varios autores han propuesto diferentes modos de adquisición con el fin de optimizar la calidad de imagen sin un aumento de la dosis. Por ejemplo, asignar la mitad de la exposición disponible a la proyección central (0°), mientras se divide la otra mitad en partes iguales entre las proyecciones restantes. En este caso se propone utilizar la imagen reconstruida por DBT sólo para la detección de masas y la imagen 2D de la proyección central sólo para la detección de microcalcificaciones.^[3] Esto implicaría que la proyección central sería similar a una adquisición mamográfica. De esta manera, se optimizan las fortalezas de la tomosíntesis y la mamografía realizando una única adquisición y con una dosis glandular comparable a la de una mamografía

estándar de dos vistas. Por otra parte, otros autores han propuesto realizar la adquisición utilizando la misma dosis para cada una de las proyecciones adquiridas. Se hace notorio entonces que la dosis glandular es un factor decisivo de la adquisición DBT.

Actualmente las estimaciones dosimétricas en DBT se realizan con una metodología similar a la que se emplea en las estimaciones dosimétricas en mamografía. Mediante simulación MC, se modela a la mama como una mezcla homogénea y uniforme de tejido adiposo y glandular, rodeada por una capa de tejido adiposo^[4] o piel.^[5,6] Aunque estos modelos intentan reproducir la densidad media de toda la mama, se ha demostrado que conducen, en promedio, a una sobreestimación de la dosis glandular en un 30%, pudiendo llegarse hasta sobreestimaciones del 120%^[7,8]. Además, la densidad de la mama promedio, generalmente considerada como una mezcla homogénea constituida por un 50% de tejido glandular y un 50% de tejido adiposo, no es representativa de la densidad mamaria promedio real.^[9] Actualmente, en DBT, para simplificar la estimación de la dosis glandular media (MGD) a partir de una adquisición completa, se utiliza el concepto de *dosis glandular relativa* (RGD). Esta magnitud toma en consideración la MGD normalizada por el kerma en aire en la superficie de entrada a la mama ($D_g N$), medida en una proyección adquirida a un ángulo α respecto de la medida en la posición central ^[2]:

$$RGD(\alpha) = \frac{D_g N(\alpha)}{D_g N(0^\circ)} \quad (I.1)$$

A partir de la RGD, la dosis glandular total para una adquisición completa de DBT de N_α proyecciones se puede calcular según la expresión:

$$D_g = D_g N(0^\circ) \cdot \sum_{\alpha} RGD(\alpha) = D_g N(0^\circ) \cdot \mu_{RGD} \cdot N_\alpha \quad (I.2)$$

siendo μ_{RGD} el promedio de las RGD.

A pesar de que los cálculos dosimétricos que utilizan la aproximación mencionada son útiles para muchas aplicaciones, sus limitaciones deben tenerse en cuenta.^[4]

Conociendo la distribución espacial del tejido glandular a través de imágenes DBT, especialmente en la dirección vertical (es decir, desde la fuente de RX hacia el detector), se puede estimar en un paciente la dosis glandular mediante simulación MC. Estas estimaciones de dosis podrían ser útiles para mejorar la modelización del riesgo por exposición a la radiación, mejorando los programas de la garantía de calidad a través de registros de dosis como los propuestos por el programa “Smart Card” impulsado desde la IAEA.

Para obtener estimaciones de dosis paciente-específico, es preciso conocer la localización del tejido glandular. Normalmente en un sistema DBT, el volumen de la mama se reconstruye con píxeles de aproximadamente $0.1 \times 0.1 \text{ mm}^2$ y con una separación de 1 mm entre cortes sucesivos. Por lo tanto, las imágenes DBT pueden, en principio, proporcionar información suficiente sobre la estructura y ubicación real del tejido mamario^[10] para poder obtener una estimación de la MGD. Para ello, primero se debería optimizar el tamaño del vóxel que modelará a la mama durante la simulación MC. La obtención de una representación mamaria con vóxeles más grandes que los utilizados en la tarea de diagnóstico tiene dos beneficios potenciales. En primer lugar, la clasificación automatizada de tejidos o la reconstrucción directamente a vóxeles clasificados, sería más sencilla. Esto se debe a la posibilidad de promediar la señal, disminuyendo el ruido en cada vóxel, mejorando así el proceso de clasificación/reconstrucción. En segundo lugar, la simulación MC se aceleraría ya que involucraría un menor número de vóxeles para procesar.

Uno de los objetivos de esta tesis fue determinar el mejor compromiso entre el tamaño del vóxel DBT clasificado y la precisión en la estimación de la dosis utilizando simulaciones MC. Mediante el estudio diferentes configuraciones de agrupamiento de vóxeles, se determinó cuáles resultan en una variación de la dosis menor al 5% respecto de la estimación que utiliza el tamaño de vóxel nativo. Para caracterizar la dosis de referencia y dada la asimetría en la resolución espacial que presentan las imágenes DBT, partimos de modelos de mama basados en imágenes de BCT de pacientes sanos y las transformamos computacionalmente a imágenes DBT con vóxeles de alta resolución (0.273 mm de lado). A partir de estas imágenes, realizamos el agrupamiento de vóxeles en diferentes configuraciones y simulamos la adquisición para evaluar la dosis glandular y el tiempo de cómputo a fin de evaluar el mejor compromiso entre estas variables.

I.2 Método

I.2.1 Adquisición de imágenes

Para realizar este estudio se utilizaron imágenes BCT adquiridas en 60 pacientes sanas, las que previamente firmaron un consentimiento informado. Se utilizaron imágenes BCT ya que proporcionan muy buenas estimaciones de la distribución 3D real del tejido fibroglandular, con una resolución espacial isotrópica más alta que otras tecnologías tridimensionales. Todas las imágenes fueron adquiridas por radiólogos entrenados utilizando un prototipo clínico dedicado de BCT (Koning Corp., West Henrietta, NY), actualmente instalado en el RMC. Los detalles sobre el prototipo BCT se encuentran resumidos en la Tabla I.1.

Tabla I.1. Características del equipo de BCT

Ánodo	Tungsteno
Foco	0.3 mm
Filtro	Aluminio
Voltaje de alimentación	49 kV (fijo)
1er HVL	1.39 mm Al
Emisión	Pulsada (8 ms)
Detector	Flat Panel 4030CB, Varian Medical Systems
DFD	923 mm
Escaneo	300 proyecciones (360°)
Reconstrucción	FBP con vóxeles cúbicos 0.273 mm de lado

Los vóxeles en las imágenes reconstruidas BCT se clasificaron automáticamente en cuatro categorías: aire, piel, tejido adiposo y tejido glandular.^[11] El algoritmo de clasificación incorpora diferentes técnicas de análisis de imágenes no supervisadas para segmentar cada tipo de tejido de forma independiente corte por corte: 1) métodos de segmentación basados en un algoritmo de crecimiento de regiones restringidas con un umbral de intensidad y semillas seleccionadas manualmente para la detección de la piel, 2) un modelo de contorno activo que minimiza la energía para la clasificación del tejido

adiposo y 3) un método de agrupamiento de regiones para detectar el tejido fibroglandular que ha demostrado ser robusto a las no uniformidades de la imagen y con convergencia local óptima. Luego del proceso de segmentación, se simuló la compresión mecánica mediante un enfoque de elementos finitos, utilizando el paquete iso2mesh (v.1.8; Matlab v.13a) para replicar la geometría de adquisición de una DBT. Finalmente, se realizó la simulación MC utilizando el paquete de subrutinas Geant4 para estimar la dosis glandular, variando el agrupamiento de los vóxeles que definen las estructuras internas del tejido mamario. ^[12] El proceso completo se muestra en Figura I.2.

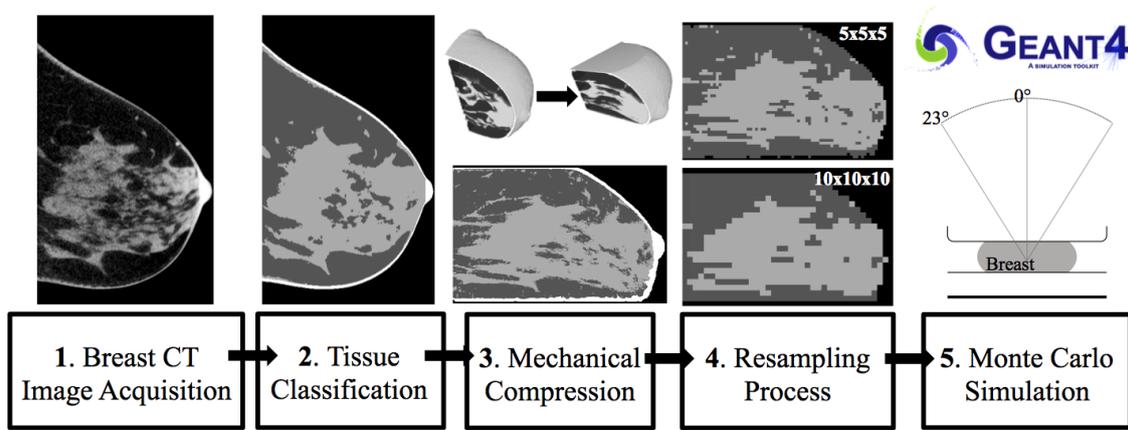


Figura I.2. Diagrama de flujo de la metodología. Se enumeran todos los pasos desde la adquisición BCT hasta los resultados de la simulación MC. ^[12]

La masa total de tejido glandular y adiposo incluido en las imágenes BCT se calculó a partir de las imágenes segmentadas para cada paciente contando el número de vóxeles clasificados como glandulares y adiposos, y multiplicándolos por el tamaño de vóxel correspondiente y la densidad del tejido asociado ($\rho_{adiposo}$: $0.93g/cm^3$ y $\rho_{glandular}$: $1.04g/cm^3$).^[13] La densidad mamaria (BD) se obtiene como la proporción entre el tejido glandular y la masa total, a partir de la expresión:

$$BD = \frac{n_g \cdot V \cdot \rho_g}{(n_g \cdot V \cdot \rho_g + n_a \cdot V \cdot \rho_a)} \quad (I.3)$$

donde n_g y n_a representan el número de vóxeles clasificados como tejido glandular y adiposo respectivamente, y V es el volumen del vóxel.

1.2.2 Proceso de agrupación de vóxeles

Previo al proceso de agrupación, los vóxeles correspondientes a la piel, que fueron etiquetados durante el proceso de clasificación, se eliminaron automáticamente de las imágenes. Luego de generar las “imágenes agrupadas” y antes de las simulaciones MC, se agregaron dos capas de piel de 1.45 mm de espesor^[14] en la parte superior y en la parte inferior de la mama comprimida para incluir sus efectos,^[15] asegurándose de que las capas de piel cubrieran completamente la extensión de la mama en el plano axial XY.

Los vóxeles fueron agrupados en las tres dimensiones por diferentes factores (f_x, f_y, f_z) siguiendo una regla de agrupación de cajas. Se eligió una regla de agrupación máxima, ya que los valores de píxel en las imágenes eran números enteros de 0 a 2 (aire, tejido adiposo y tejido glandular, respectivamente). Los nuevos valores de píxel en las imágenes agrupadas, $(x, y, z)_{\text{agrupada}}$, se estimaron a partir de la moda estadística de sus píxeles vecinos, $(x \pm f_x/2, y \pm f_y/2, z \pm f_z/2)_{\text{original}}$. Durante este proceso, la densidad mamaria original, que se conoce a priori a partir de la imagen clasificada, se estableció como restricción. Si después de la primera iteración, la densidad mamaria resultante es más baja que la original, se realiza una segunda agrupación máxima. En esta segunda ronda de agrupación, si el tejido glandular es el segundo tipo de tejido con la mayoría de los píxeles en esa área, el vóxel asociado en el modelo agrupado se asigna como glandular. Este proceso se repite hasta recuperar la densidad mamaria original.

Se investigaron dos enfoques de agrupamiento: agrupamiento isotrópico (vóxeles cúbicos) y agrupamiento anisotrópico (el proceso de agrupación de vóxeles ocurre solo en el plano axial XY, mientras se mantiene una agrupación fija en la dirección Z). Los cinco escenarios investigados se presentan en la Tabla I.2

Tabla I.2. Escenarios de agrupación de vóxeles.

Isotrópico		Anisotrópico	
Agrupación	Tamaño del vóxel (mm^3)	Agrupación	Tamaño del vóxel (mm^3)
1 x 1 x 1	0.273 x 0.273 x 0.273	1 x 1 x 10	0.273 x 0.273 x 2.730
5 x 5 x 5	1.365 x 1.365 x 1.365	5 x 5 x 10	1.365 x 1.365 x 2.730
10 x 10 x 10	2.730 x 2.730 x 2.730	10 x 10 x 10	2.730 x 2.730 x 2.730
15 x 15 x 15	4.095 x 4.095 x 4.095	15 x 15 x 10	4.095 x 4.095 x 2.730
20 x 20 x 20	5.460 x 5.460 x 5.460	20 x 20 x 10	5.460 x 5.460 x 2.730

La Figura I.3 ilustra el proceso de agrupación anisotrópico aplicado a la imagen DBT de una paciente.

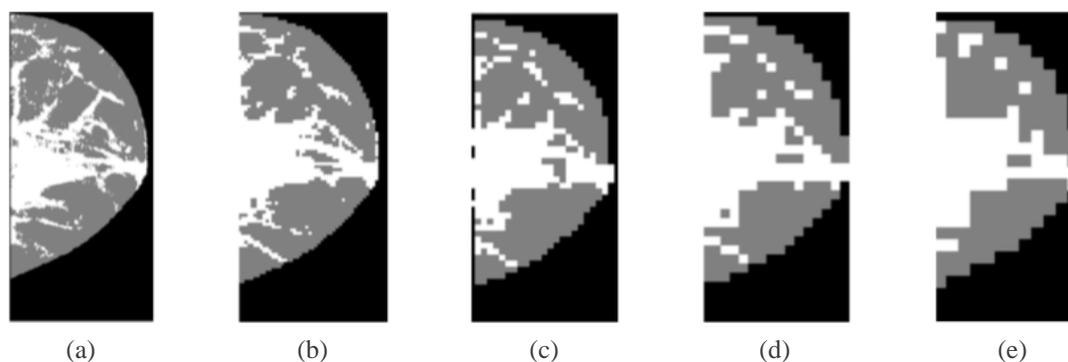


Figura I.3. Proceso de agrupación anisotrópico en el plano XY. El mismo corte se muestra en los escenarios: (a) vóxel original, (b) 5 x 5 x 10, (c) 10 x 10 x 10, (d) 15 x 15 x 10 y (e) 20 x 20 x 10.

1.2.3 Simulación Monte Carlo

Modificamos un código de simulación MC previamente validado experimentalmente^[16,17] para dosimetría de mama,^[18,7] basado en el kit de herramientas Geant4 (versión 10.03, diciembre de 2016),^[19] para adaptarse a las características del

sistema DBT (Mammomat Inspiration, Siemens Healthcare, Forchheim, Alemania). La Figura I.4 representa una sección transversal de la geometría utilizada en las simulaciones, que reproduce la adquisición DBT a 0° y a 23° (apertura angular máxima del equipo).

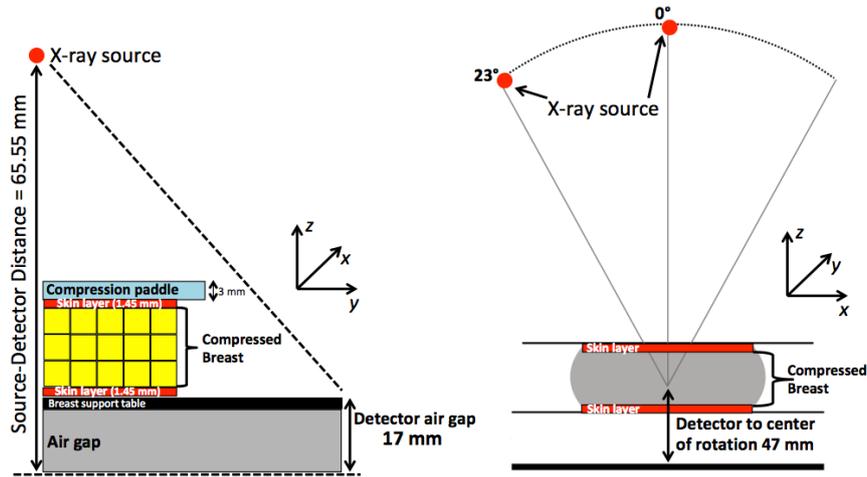


Figura I.4. Geometría de irradiación implementada en la simulación MC.

La fuente de RX se ubicó a 65.5 cm por encima del detector y se colimó al tamaño del mismo de $240\text{ mm} \times 300\text{ mm}$, sin tomar en consideración el efecto talón. La paleta de compresión y el soporte de mama se definieron como una capa de polietileno tereftalato (PET) de 3 mm de espesor y una capa de fibra de carbono de 1.7 mm , respectivamente. El espacio de aire del detector se ajustó a 17 mm . La distancia entre el centro de rotación y el detector es igual a 47 mm . El volumen de la mama comprimida se colocó en el centro del campo de RX con el borde de la pared torácica en el rayo central, como es usual en la geometría DBT. No se incluyó ningún efecto de retrodispersión del cuerpo del paciente en la simulación. El tamaño del vóxel varió como se indica en la Tabla II.1, y el material asignado a cada vóxel se definió según el proceso de segmentación previamente descrito.

Los espectros de RX se modelaron siguiendo el modelo TASMICS_{M-T}.^[20] Este modelo está basado en simulaciones MC realizadas mediante el paquete de subrutinas MCNP6. Toma en consideración especificaciones constructivas de equipos comerciales como composición y angulación del ánodo (Mo, Rh o W con 22.4°), tamaño del punto focal (0.3 mm), distancia fuente-detector (66.8 cm), filtración inherente (0.77 mm de berilio) y

valores de kVp de 20 a 49. La fluencia de fotones por bin de energía se obtiene por interpolación cúbica a diferencia de los modelos previamente publicados basados en interpolación polinomial. Se utilizaron diferentes espectros según el espesor de mama comprimido de cada paciente. A su vez, los espectros utilizados fueron seleccionados para coincidir con la combinación ánodo/filtro y el ajuste del voltaje de tubo utilizado para cada paciente, como se indica en la Tabla I.3. En esta tabla también se presenta el valor del 1^{er} espesor hemirreductor (HVL). Este parámetro representa el espesor de material que disminuye a la mitad la intensidad del haz de RX.

Tabla I.3. Combinación ánodo/filtro, voltaje de tubo y HVL (en *mm* de Al) usados en las simulaciones MC como función del espesor de la mama comprimida

Espesor de mama comprimida (<i>mm</i>)	Ánodo / Filtro	Voltaje de Tubo (<i>kVp</i>)	1 ^{er} HVL (<i>mmAl</i>)
30 – 39	W/ Rh	27	0.446
40 – 49	W/ Rh	28	0.455
50 – 59	W/ Rh	29	0.464
60 – 69	W/ Rh	30	0.471
70 – 79	W/ Rh	31	0.479
80 – 89	W/ Rh	32	0.486

Para cada modelo de mama, se simularon diez series en paralelo de 10^7 fotones de RX y estos se siguieron hasta que se absorbieron completamente o hasta que escaparon del volumen de simulación. Este número de historias fue suficiente para obtener una incertidumbre menor al 0.1% en la energía total depositada dentro del volumen glandular total, estimada a partir del método propuesto por Sempau et al..^[21]

Los procesos de interacción física, el efecto fotoeléctrico y dispersión coherente e incoherente, se implementaron en el código MC^[22] utilizando la biblioteca EPDL97^[23] mediante la Opción 4 de la Lista de Física Electromagnética de Geant4. Se utilizó un

rango de corte predeterminado de 1 mm para los fotones, correspondiente a una energía de 2.45 KeV y 2.88 KeV en tejido graso y glandular, respectivamente.

Se registró cada evento de deposición de energía por medio de la dispersión fotoeléctrica o incoherente que ocurrió en el vóxel marcado como tejido glandular. Luego se calculó la MGD a partir de la expresión:

$$MGD = \frac{\sum_{i=1}^N E_i}{(n_g \cdot \rho_g \cdot V)} \quad (I.2)$$

donde E_i es la energía depositada en el tejido glandular por la interacción de la i -ésima energía, n_g es el número de vóxeles glandulares, ρ_g es la densidad del tejido glandular y V es el volumen del vóxel. Las diferencias en la estimación de la dosis entre exposiciones realizadas a 0° y 23° se evaluaron mediante una prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney.

A su vez, se registró la duración de cada simulación con el fin de investigar el rendimiento en el tiempo a medida que se modificaba el tamaño del vóxel.

1.3 Resultados

La Figura I.5 presenta la distribución de pacientes que participaron del estudio, según el porcentaje de tejido fibroglandular y el espesor de la mama comprimida. Esta es la principal característica anatómica asociada a la determinación de la dosis glandular.

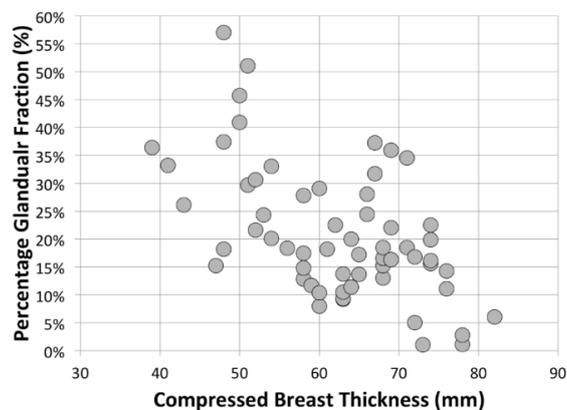


Figura I.5. Dispersión de la población de pacientes en función del espesor de la mama bajo compresión y del porcentaje glandular.

Tal cómo se puede observar, el estudio contó con una población cuyo porcentaje de glandularidad es mayoritariamente alto (mayor al 15%) y compresiones de mama menores a 70 *mm*.

Las estimaciones de dosis normalizadas para los distintos tamaños de vóxeles isotrópos para incidencias del haz de 0° y 23° se ilustran en la Figura I.6.

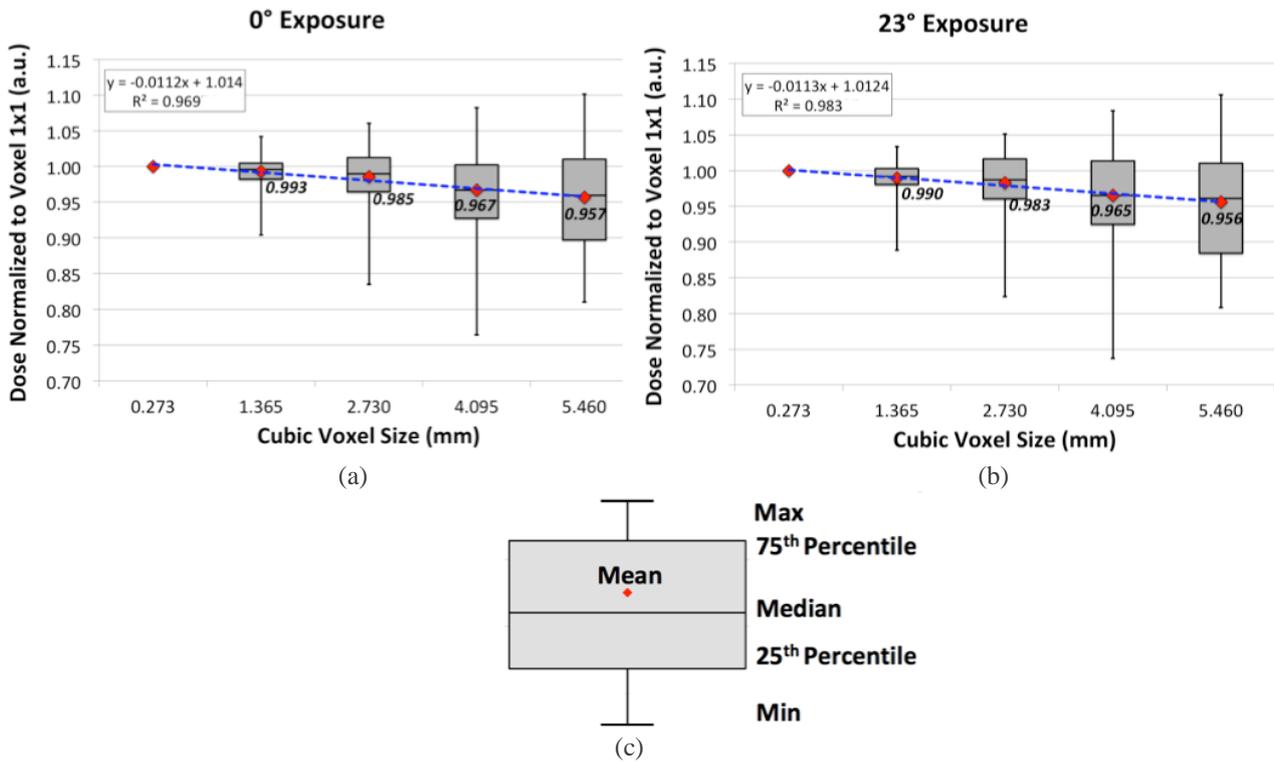


Figura I.6. Dosis normalizada con respecto a la de referencia (vóxel isotrópico de 0.273 *mm* de lado) para exposiciones a (a) 0° y (b) 23°, respectivamente. La línea punteada representa un ajuste lineal. (c) Leyenda de los gráficos.

Como se puede observar en la Figura I.6 existe una subestimación media en la dosis de un 5% para los vóxeles más grandes (5.460 x 5.460 x 5.460 *mm*³), con respecto al de referencia (0.273 x 0.273 x 0.273 *mm*³). Sin embargo, a medida que aumenta el tamaño del vóxel, también aumenta la variabilidad en la precisión de la dosis. En particular, se observó una desviación máxima de aproximadamente 25% para vóxeles de 4.095 x 4.095 x 4.095 *mm*³ (agrupamiento de 15 x 15 x 15) en ambas condiciones de exposición. A su vez, se encuentra una relación lineal entre el incremento en el tamaño del vóxel cúbico y la dosis promedio estimada. Un tamaño de vóxel isotrópico de 2.73 *mm* logra un buen

equilibrio entre el volumen del vóxel y la precisión de la dosis. En este caso, un 85% de los pacientes se encuentra dentro del 5% del valor verdadero calculado a partir de los vóxeles originales sin agrupamiento. A su vez, no se observaron diferencias significativas en el efecto de agrupamiento de vóxeles para ángulos de incidencia de 0° y 23° (prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney, p-value mínimo = 0.44).

La Figura I.7 presenta el rango de dosis normalizado en función de los distintos agrupamientos isotrópicos para diferentes densidades y espesores de mamas bajo compresión.

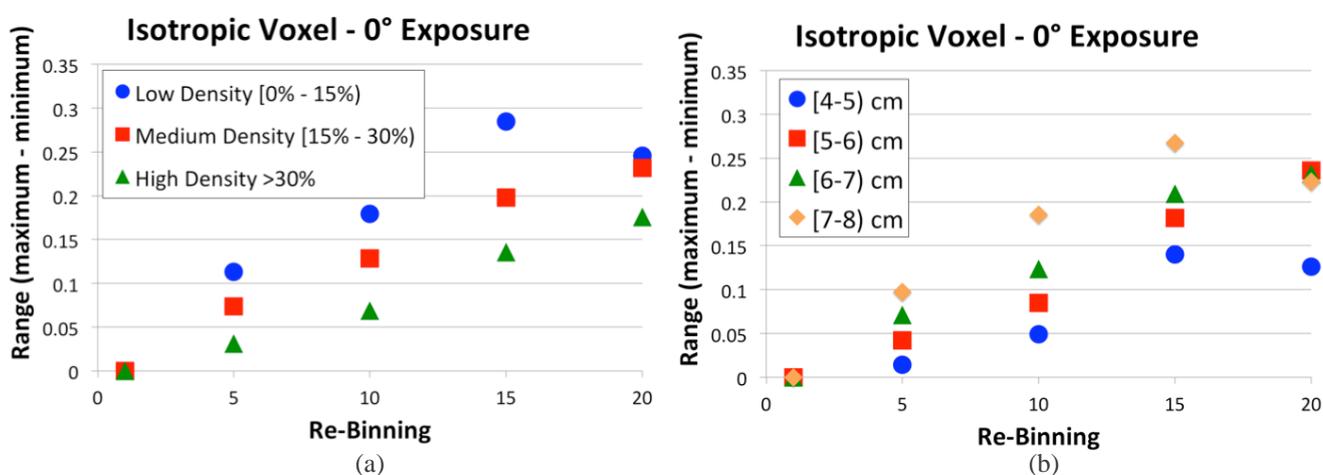


Figura I.7. Rango de dosis normalizado en función de los diferentes agrupamientos isotrópicos de vóxeles para exposiciones realizadas a 0° para (a) diferentes densidades de mamas y (b) para diferentes espesores de mamas bajo compresión.

Como se puede observar, se presentan variaciones de mayor rango en aquellas mamas que tienen baja glandularidad y mayor espesor de compresión.

Por otro lado, la Figura I.8 muestra los valores de dosis normalizados estimados para diferentes agrupamientos de vóxeles anisotrópicos en el plano XY, con un agrupamiento en la dirección Z fijado en 2.73 mm y para incidencias de 0° y 23° , respectivamente. Ambas curvas muestran una diferencia promedio de hasta un 2% cuando se utiliza un agrupamiento de $20 \times 20 \times 10$. A su vez, se puede observar una relación lineal ($R^2 > 0.82$) entre el incremento en el tamaño del vóxel axial XY y la sub-estimación de la dosis promedio. En general, un 78% de los pacientes presentaron valores de dosis normalizados

que se encuentran dentro del 5% de precisión respecto al valor de referencia. No se observaron diferencias significativas en las estimaciones de dosis para 0° y 23° (prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney, p-value = 0.69).

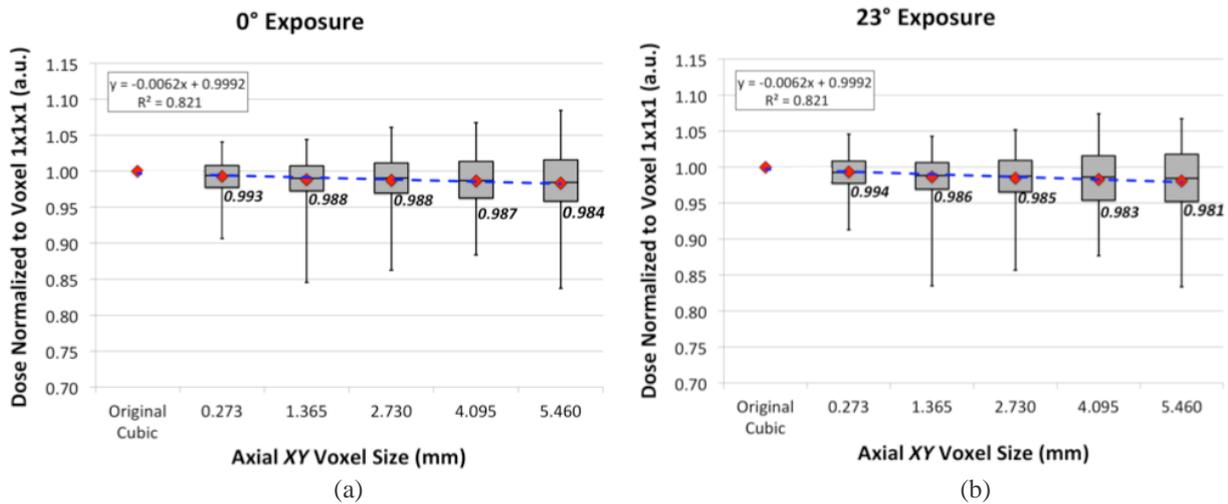


Figura I.8. Dosis normalizada para agrupamientos de vóxeles anisotrópicos en el plano axial XY (el tamaño de vóxel en el eje Z se fijó en 2.730 mm) para exposiciones a (a) 0° y (b) 23°, respectivamente. Las líneas punteadas representan una curva de ajuste lineal.

Por otra parte, en la Figura I.9 se puede observar una mayor variación en el rango de dosis para mamas más densas y para aquellas que presentan mayor compresión.

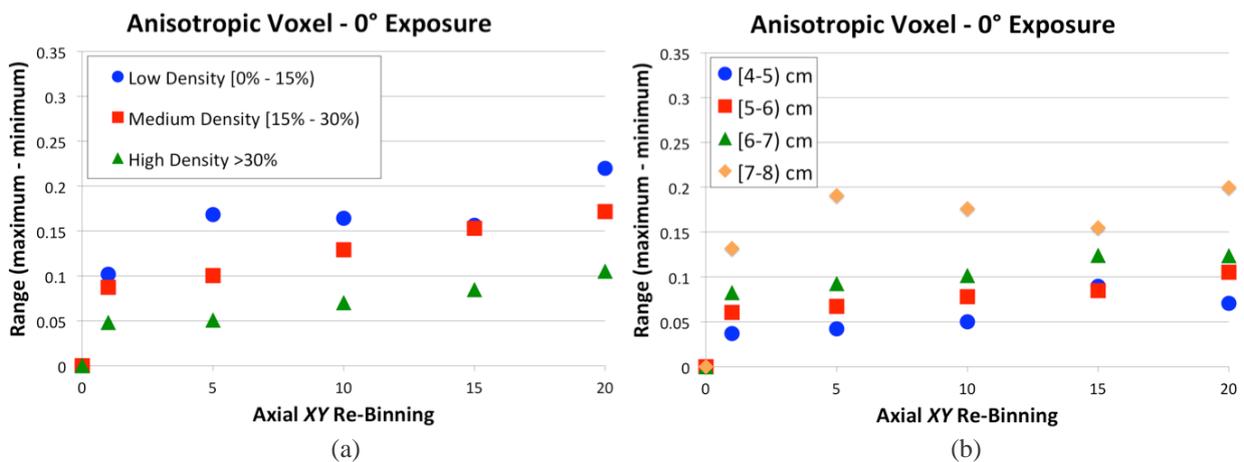


Figura I.9. Rango de dosis normalizado en función de los diferentes agrupamientos anisotrópicos para exposiciones a 0° para (a) diferentes densidades mamarias y (b) para diferentes espesores de mama bajo compresión.

Respecto al tiempo de simulación MC consumido en los diferentes enfoques de agrupamiento estudiados, se observó una reducción importante al aumentar el tamaño del vóxel, tal como se observa en la Figura I.10. Se puede obtener una reducción promedio en el tiempo de simulación de aproximadamente 50% si se utiliza un enfoque de agrupamiento, en comparación con el tamaño de vóxel original. El tiempo máximo de simulación para el modelo de mama no agrupado fue de 30 minutos reloj (es decir, 5 horas de CPU, en una computadora Intel Xeon con procesador E5-2690 v2 a 3.0 GHz).

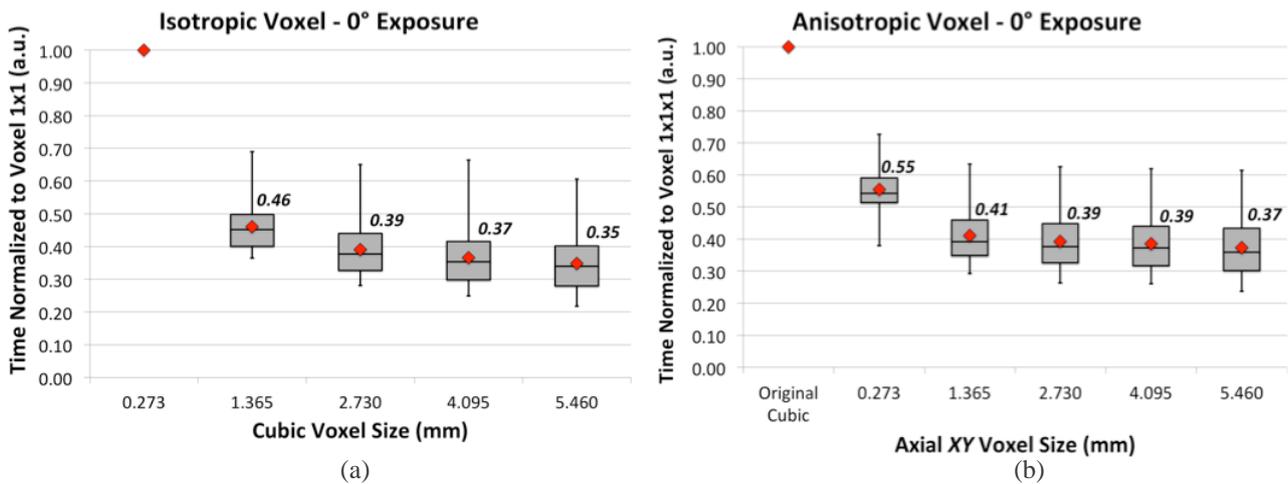


Figura I.10. Diagrama de cajas que muestra el tiempo de CPU normalizado para los diferentes tamaños de vóxeles agrupados en forma (a) isotrópica y (b) anisotrópica para una incidencia del haz de 0°.

I.4 Discusión del capítulo

Con la finalidad de optimizar la estimación de la dosis paciente-específico en una adquisición DBT se han estudiado diferentes agrupamientos de vóxeles, manteniendo una exactitud del 5% respecto de la dosis calculada a partir vóxeles de resolución nativa. El modelado de la mama mediante vóxeles anisotrópicos con un tamaño de $5.46 \times 5.46 \times 2.73 \text{ mm}^3$ produjo un error promedio en la estimación de la dosis del 2%. Para esta dimensión de vóxel 47 de 60 pacientes resultaron en estimaciones de dosis dentro del 5% respecto de la dosis calculada a partir del vóxel de tamaño original. Una precisión comparable con vóxeles isotrópicos solo se pudo lograr utilizando un vóxel cúbico de 2.73 mm de lado.^[12] Este resultado se encuentra en concordancia con el hecho de que la

dosis depende en gran medida de la distribución glandular a lo largo de la dirección vertical.^[4] Además, se pueden observar dos aspectos: 1) los rangos intercuartiles para los vóxeles isotrópicos presentan mayor asimetría que los anisotrópicos, tal como se observa en las Figuras I.6 y I.8, respectivamente y 2) el rango de dosis normalizado varía en función de la densidad mamaria y del tamaño del vóxel, tal como se presenta en las Figuras I.7a y I.9a. Específicamente, el rango aumenta a medida que aumenta el tamaño del vóxel, y disminuye a medida que aumenta la densidad de la mama. A su vez, se observó una variación del rango inferior para el enfoque anisotrópico. Estos dos hechos confirman la sensibilidad que presenta la estimación dosimétrica con la dimensión Z.

En la Figura I.5 se puede ver que el aumento de espesor de la mama bajo compresión conduce a una mayor variación del rango ya que la mama más gruesa tiende a tener una densidad más baja. Por lo tanto, se podrían seleccionar diferentes tamaños de vóxel para el cálculo dosimétrico según la densidad de la mama. Por ejemplo, para mamas densas (densidad > 30%) y pequeñas (espesor bajo compresión < 50 mm) se puede usar un tamaño de vóxel más grande que para mamas más grasas y con mayor espesor.

Además, se debe tener en cuenta que cuanto mayor sea el volumen del vóxel, menor será el tiempo de simulación MC, pudiendo alcanzarse una reducción del tiempo de cómputo de hasta un 50%.^[12] Cabe señalar que estos tiempos de simulación se utilizaron para lograr una precisión del 0.1%, mientras que para el uso rutinario es una práctica común realizar estimaciones de dosis glandular mediante simulación MC con una precisión del 1%. Por lo tanto, incluso para una precisión de aproximadamente 0.5%, con una estación de trabajo multi-núcleo actual y un código MC paralelizado, la estimación de la dosis glandular paciente-específico podría realizarse en menos de un minuto.

Cuando los vóxeles de las imágenes originales se agruparon tanto en el enfoque isotrópico como en el enfoque anisotrópico, no se observaron diferencias significativas en las estimaciones de dosis entre la exposición a 0° y a 23°. Por lo tanto, no se encontró ninguna influencia en el tamaño del vóxel debido a la variación angular de la DBT. Como se esperaba, las estimaciones de dosis reales para la exposición a 0° fueron siempre superiores a la exposición a 23° (de acuerdo con el trabajo anterior de Sechopoulos et al.^[16]), lo que confirma la necesidad de un parámetro específico que tenga en cuenta el ángulo DBT para estimar la dosis glandular media.

Una posible limitación de esta investigación es el número relativamente bajo de casos estudiados (60 mujeres). Para caracterizar mejor los rangos de variación en diferentes circunstancias, por ejemplo, teniendo en cuenta espesores de compresión mayores a 70 *mm* o mamas con glandularidades menores al 15%, se requiere trabajar con una muestra mayor. En este estudio, se observó una mayor variación en el rango de dosis para mamas gruesas y grasas. Sin embargo, solo 14 pacientes tenían un espesor de mama comprimido superior a 70 *mm*, sólo 19 tenían una densidad mamaria inferior al 15% y 7 mamas tenían ambas condiciones. Para estos 7 casos, el rango de variación fue de 0.18 para el tamaño óptimo de vóxel. Por lo tanto, un mayor número de casos podría caracterizar mejor la variación sin afectar significativamente los resultados del estudio. Los resultados obtenidos abren una nueva posibilidad para la aplicación de estos enfoques dosimétricos a las imágenes DBT, sin la necesidad de reconstrucciones de alta resolución.

Además, este estudio ha reproducido las características geométricas de un solo sistema de imagen, aunque con varios espectros de RX, correspondientes a los utilizados para los diferentes espesores de compresión de la mama. La implementación de otros equipos con geometrías y espectros de energía diferentes podrían mejorar la robustez de los resultados. Sin embargo, dados los factores que afectan a la dosimetría mamaria, se espera que el uso de diferentes espectros, como se incluyó en este trabajo de tesis, sea más importante que las diferencias geométricas relativamente menores entre los diferentes sistemas comerciales.

1.5 Conclusiones de capítulo

Las estimaciones de dosis paciente-específico de las adquisiciones DBT se pueden obtener con una alta precisión, es decir menor a un 5% de error, utilizando vóxeles isotrópicos cúbicos de 2.730 *mm* de lado o vóxeles anisotrópicos con una dimensión igual a 5.460 x 5.460 x 2.730 *mm*³. A su vez, el uso de vóxeles más grandes puede potencialmente permitir una clasificación/reconstrucción más fácil debido a la reducción del ruido. Por otra parte, la información sobre la distribución del tejido glandular en profundidad obtenida mediante las imágenes DBT puede utilizarse para desarrollar nuevos modelos para la estimación de la dosis glandular, según lo propuesto por el Grupo de trabajo No. 282 formado por la Asociación Americana de Físicos en Medicina (AAPM).

Por último, los procesos de agrupamiento dan como resultado una reducción del tiempo de simulación MC del 50%. Finalmente, si las imágenes DBT y de mamografía se adquieren durante la misma compresión, la información de la ubicación del tejido glandular obtenida de la imagen podría utilizarse para estimar la dosis glandular promedio paciente-específico de la adquisición mamográfica.

1.6 Referencias del capítulo

- [1]Vedantham S, Karellas A, Vijayaraghavan G, Kopans D. Digital Breast Tomosynthesis: State of the Art. *Radiology*, 277 (3), 2015.
- [2]Sechopoulos I a. A review of breast tomosynthesis. Part I. The image acquisition process. *Medical Physics*, 40, 014301-014312, 2013.
- [3]Nishikawa R.M, Reiser I, Seifi P, and Vyborny C.J, “A new approach to digital breast tomosynthesis for breast cancer screening,” *Proc. SPIE 6510*, 65103C–65108C, 2007.
- [4]Dance D R and Sechopoulos I. Dosimetry in x-ray-based breast imaging. *Phys. Med. Biol*, 61, R271-R304, 2016.
- [5]Wu X, Barnes G T and Tucker D M. Spectral dependence of glandular tissue dose in screen-film mammography. *Radiology*, 179, 143-148, 1991.
- [6]Boone J M. Glandular breast dose for monoenergetic at high energy x-ray beams: Monte Carlo assessment. *Radiology*, 213, 23-37, 1999.
- [7]Sechopoulos I, Bliznakova K, Qin X, Fei B and Feng S S J. Characterization of the homogeneous tissue mixture approximation in breast imaging dosimetry. *Medical Physics*, 39(8), 5050-5059, 2012.
- [8]Hernandez A M, Seibert J A and Boone J M. Breast dose in mammography is about 30% lower when realistic heterogeneous glandular distribution are considered. *Medical Physics*, 42, 6337-6348, 2015
- [9]Yaffe M J, Boone J M, Packard N, Alonzo-Proulx O, Huang S-Y, Peresotti C L, Al-Mayah A and Brock K. The myth of the 50-50 breast. *Medical Physics*, 36 5437-5443, 2009.
- [10]Pöhlmann S T L, Lim Y Y, Harkness E, Pritchard S, Taylor C J and Astley S M. Three-dimensional segmentation of breast masses from digital breast tomosynthesis images. *JMI*, 4(3), 034007, 2017.
- [11]Caballo M, Boone J M, Mann R and Sechopoulos I. An unsupervised automatic segmentation algorithm for breast tissue classification of dedicated breast computed tomography images. *Medical Physics*, 45(6), 2542-2559, 2018.
- [12]Fedon C, Rabin C, et al. Monte Carlo study on optimal breast voxel resolution for dosimetry estimates in digital breast tomosynthesis, *Phys. Med. Biol*, 64(1), 2019.

- [13] Hammerstein G R, Miller D W, White D R, Masterson M E, Woodard H Q and Laughlin J S. Absorbed radiation dose in mammography. *Radiology*, 130, 485-491, 1979.
- [14] Huang S Y, Boone J M, Yang K, Kwan A L C and Packard N J. The effect of skin thickness determined using breast CT on mammographic dosimetry. *Medical Physics*, 35(4), 1199-1206, 2008.
- [15] Massera R T and Tomal A. Skin models and their impact on mean glandular dose in mammography. *Phys. Med. Biol*, 18, S1120. 2018.
- [16] Fedon C, Caballo M, Longo R, Trianni A and Sechopoulos I. a Internal breast dosimetry in mammography: Experimental methods and Monte Carlo validation with a monoenergetic x-ray beam. *Medical Physics*, 45(4), 1724-1737, 2018.
- [17] Fedon C, Caballo M and Sechopoulos I. b Internal breast dosimetry in mammography: Monte Carlo validation in homogeneous and anthropomorphic breast phantoms with a clinical mammography system. *Medical Physics*, 45(8), 3950-3961, 2018.
- [18] Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, D'Orsi CJ and Karellas A. Computation of the glandular radiation dose in digital tomosynthesis of the breast. *Medical Physics*, 34(8), 221-232, 2007.
- [19] Agostinelli S and et al. Geant4 – A simulation toolkit *Nucl. Instrum. Methods A*, 506, 250-303, 2003.
- [20] Hernandez A M and Boone J M. Tungsten anode spectral model using interpolating cubic splines: unfiltered x-ray spectra from 20 kV to 640 kV. *Medical Physics*, 41, 042101, 2014
- [21] Sempau J, Sánchez-Reyes A, Salvat F, Tahar H O B, Jiang S B and Fernández-Varea J M. Monte Carlo simulation of electron beams from an accelerator head using PENELOPE. *Phys. Med. Biol*, 46, 1163-1186, 2001.
- [22] Fedon C, Longo F, Mettivier G and Longo R. GEANT4 for breast dosimetry: parameters optimization study. *Phys. Med. Biol*, 60, N311-N323, 2015.
- [23] Cullen D, Hubbell J H and Kissel L. EPDL97: the Evaluated Photon Data Library, '97 version. *UCRL*, 6(5), 50400, 1997.

Capítulo II. Elastografía cuantitativa de mama a partir de imágenes modo-B

II.1 Introducción

En general cuando se encuentra un hallazgo sospechoso en un estudio de mamografía, las imágenes por US suelen utilizarse como imágenes complementarias para diferenciar, por ejemplo, una masa tumoral de un quiste simple. Por otra parte, es la modalidad utilizada para guiar los procedimientos de punción con fines histológicos. Los equipos de US se encuentran ampliamente disponibles dentro del ámbito clínico y su adquisición no presenta contraindicaciones ni efectos secundarios.

La elastografía es una modalidad que provee información acerca de las propiedades mecánicas del tejido blando. Además, si las imágenes a su vez son cuantitativas, o sea que el módulo de Young es recuperado en forma local, resultan ser de gran utilidad clínica dado que permiten diferenciar entre distintos tipos tumorales y clasificarlos en benignos y malignos, en particular cuando se trata de cáncer de mama.^[1] Pero los equipos comerciales de elastografía cuantitativa disponibles en la actualidad no son de uso muy extendido, principalmente por su elevado costo. Una de las principales motivaciones de esta tesis fue evaluar la posibilidad, desde el punto de vista de la física, de generar imágenes elastográficas cuantitativas utilizando equipos de US convencionales. El método de adquisición elastográfico propuesto, aplicado a la imagenología del tejido mamario, utiliza la salida de video analógica disponible en los equipos de US y digitaliza la señal a una secuencia de imágenes modo-B durante la propagación de un campo acústico difuso dentro del tejido. La metodología desarrollada resultó ser capaz de recuperar la elasticidad en forma local tanto en fantomas como en un estudio preliminar in-vivo.

II.1.2 Elastografía de mama.

La elastografía hace referencia a los métodos que permiten medir en forma local y no invasiva “*la elasticidad*” de un medio, lo que significa determinar el valor del módulo de Young. Es un área de investigación que se encuentra muy activa dado que algunas patologías llevan asociado un cambio en la elasticidad del tejido. Por ejemplo, los tumores de mama suelen presentarse como regiones más duras respecto al tejido circundante.^[1]

Actualmente existen diferentes soluciones tecnológicas con el fin de obtener mapas de elasticidad del tejido mamario. La elastografía estática,^[2] ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse),^[3] SWE (Supersonic Shear Wave Imaging),^[4] la Elastografía por Resonancia Magnética,^[5,6] la Elastografía por Ultrasonido Vascular,^[7,8] Passive Shear Wave Imaging^[9] y Reverberant Shear Wave Fields^[10] son algunas de ellas. Hoy en día, esta área continúa siendo tema de investigación y desarrollo, y el problema de obtener mapas de elasticidad cuantitativos utilizando equipos asequibles y fácilmente disponibles aún no ha sido resuelto.

Los métodos elastográficos mencionados se pueden dividir en dos grupos principales: métodos cuasiestáticos y métodos dinámicos. Los métodos cuasiestáticos se basan en la compresión estática sucesiva del tejido mientras se registra el campo de desplazamiento mediante técnicas de “speckle tracking”. La deformación se calcula por diferenciación espacial y la imagen resultante proporciona un mapa de la deformación del tejido. Esto no se puede traducir directamente a una imagen de elasticidad porque el campo de tensión es desconocido. Sin embargo, si se asume una distribución uniforme de la tensión dentro de la región de interés (ROI), la imagen de tensión puede considerarse como un mapa de elasticidad relativo. Esta falta de información sobre el campo de tensión conduce a la aparición de artefactos de imagen, especialmente cerca de los límites, debido a los efectos de concentración de la tensión.^[11] Una ventaja de los métodos estáticos es que no necesitan equipos especiales para la adquisición de las imágenes.

Por otro lado, los métodos dinámicos se basan en la medición de las vibraciones internas en el rango de frecuencia audible de 100 - 1000 Hz producidas en tejidos. Dependiendo del tipo de excitación utilizada, el método para recuperar la elasticidad del tejido varía. En sonoelasticidad, por ejemplo, el patrón de vibración se analiza en términos de la superposición de auto-estados. Los patrones de vibración se pueden visualizar en tiempo real usando técnicas Doppler Color modificadas, donde la amplitud de vibración se

recupera usando la varianza Doppler espectral.^[12] Las regiones más rígidas presentan una reducción local en los patrones de vibración, generando así un mapa de elasticidad relativa. Mediante esta técnica, los tejidos más profundos son difíciles de visualizar porque requieren de fuentes externas para crear el patrón de vibración. En la elastografía transitoria, o elastografía por ondas de corte (SWE), se rastrea la propagación de una onda de corte dentro del tejido. La elasticidad local se recupera mediante el mapeo de la velocidad de la onda de corte en cada punto. Esta tarea es más sencilla si se produce la propagación de una onda plana y se evitan reflexiones en la superficie. Para excitar la vibración, una fuerza de radiación acústica se emplea para "empujar" el tejido. Cuando la fuerza de radiación finaliza, el tejido recupera su valor de equilibrio actuando como una fuente local de ondas de corte. Si se presionan múltiples posiciones a diferentes profundidades, todas las fuentes locales actúan juntas en forma cuasi-simultánea actuando como una fuente lineal. Por lo tanto, en una imagen 2D la propagación de la onda de corte se observa como una onda plana. Para obtener imágenes de esta propagación se necesitan frecuencias de muestreo muy elevadas, en el rango de las radiofrecuencias (RF), que se consiguen mediante escáneres llamados "ultrarrápidos". Además, se deben emplear filtros direccionales para evitar la contribución de las ondas reflejadas en las lesiones internas y en la superficie del medio.^[13] Como este método permite calcular la velocidad de la onda de corte en forma local, genera un mapa cuantitativo del módulo de Young. Además, a medida que las ondas se excitan internamente, se pueden obtener imágenes de tejidos más profundos. Sin embargo, el tipo de equipos que este método requiere no está disponible como una opción de imagen estándar en muchos centros de salud.

En los últimos años, la tarea de obtener mapas de elasticidad cuantitativos utilizando equipos de US convencionales ha sido abordada por muchos investigadores. Basándose en la teoría de recuperación de la función de Green en presencia de campos difusos, se ha demostrado que la correlación de los desplazamientos internos se puede utilizar para recuperar la elasticidad del tejido. Además, como los datos temporales y la información espacial están desacoplados, no es necesario adquirir las imágenes del campo de desplazamiento a velocidades ultrarrápidas.^[14] Por otra parte, no es necesario evitar las reflexiones internas ni conocer la dirección de propagación de la onda de corte. Sin embargo, este tipo de enfoque enfrenta un desafío en la generación del campo acústico difuso dentro del tejido. Existen trabajos en los que se emplearon impactos aleatorios con los dedos o múltiples fuentes controladas^[10,14] o se utilizaron fuentes internas naturales,

como latidos cardíacos y la respiración para obtener imágenes de elasticidad.^[15] Además, en todos ellos se utilizaron escáneres con acceso a los datos RF para rastrear el campo de desplazamiento; sin embargo, la señal de RF no es una salida estándar en muchos equipos de US. Por lo tanto, el problema de obtener mapas de elasticidad cuantitativos utilizando equipos convencionales aún no ha sido completamente resuelto.

En este capítulo presentaré las bases físicas que permitirían trasladar al ámbito clínico el uso de equipos de US para la reconstrucción de imágenes elastográficas. Expondré el marco teórico necesario para el desarrollo de la técnica propuesta, basada en la recuperación de la función de Green en presencia de campos acústicos difusos, y que utiliza imágenes modo-B adquiridas mediante equipos de US convencionales. A su vez, presentaré el diseño de un dispositivo prototipo generador de dicho campo y el método de adquisición y procesamiento de señales. Por último, expondré los resultados obtenidos mediante la aplicación de esta metodología utilizando un fantoma antropomórfico de elasticidad conocida, un fantoma de agar-gelatina y un estudio in-vivo en una paciente portadora de un carcinoma ductal infiltrante (CDI).

II.2 Marco teórico

El método propuesto en esta tesis está inspirado en el enfoque sismológico de recuperar la función de Green mediante la correlación cruzada de campos acústicos difusos, teoría que demostró ser útil en la obtención de imágenes de elasticidad en tejidos blandos.^[14] La recuperación de la función de Green en presencia de campos difusos constituye una teoría conocida que establece la relación entre la correlación de los desplazamientos de dos puntos dentro de un medio elástico y la función de Green entre ellos.

El campo difuso dentro del tejido es creado mediante un dispositivo mecánico que he diseñado en el Laboratorio de Acústica Ultrasonora (LAU, FCIEN). El dispositivo para la generación del campo es de fácil manipulación, adaptable a la anatomía de la mama y su posicionamiento no perturbaba a la sonda ultrasonora. A partir de una secuencia de imágenes modo-B, se calcula el desplazamiento en función del tiempo para cada punto del medio, realizando un seguimiento del movimiento del speckle en las sucesivas imágenes. Para la medida del campo de desplazamientos se utiliza la salida de video analógica de equipos de ultrasonido sin prestaciones especiales, lo que permitiría

universalizar esta modalidad de imagen. Por lo tanto, esta metodología combina las principales ventajas de los métodos elastográficos mencionados anteriormente, ya que es cuantitativa y se realiza utilizando equipos de US convencionales.

II.2.1 Recuperación de la función de Green en presencia de campos difusos.

Si se considera $u_j(\mathbf{x}, w)$ como el campo de desplazamiento de un medio elástico y heterogéneo cuyo tensor elástico es representado por la expresión $c_{ijkl}(\mathbf{x}) = \rho(\mathbf{x})\alpha^2(\mathbf{x})\delta_{ij}\delta_{kl} + \rho(\mathbf{x})\beta^2(\mathbf{x})(\delta_{ik}\delta_{jl} + \delta_{il}\delta_{jk})$, y que es producido por una distribución de fuerzas armónicas $f_j(\mathbf{x}, w)$, este desplazamiento satisface la ecuación de onda en el dominio de la frecuencia dada por la expresión:

$$\frac{\partial}{\partial x_i} \left(c_{ijkl}(\mathbf{x}) \frac{\partial u_l(\mathbf{x}, w)}{\partial x_k} \right) + w^2 \rho u_j(\mathbf{x}, w) = -f_j(\mathbf{x}, w) \quad (\text{II.1})$$

Dado que una fuente puntual de fuerza armónica y unitaria ubicada en \mathbf{x}_A que actúa en la dirección m se puede representar por la expresión:

$$f_i(\mathbf{x}, w) = 1. \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_A) \delta_{im} e^{iwt} \quad (\text{II.2})$$

(el factor 1 contiene las unidades apropiadas),

si multiplicamos la ecuación (II.1) por una función $G_{jm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A)$ y la ecuación (II.2) por $u_j(\mathbf{x})$ y las restamos, obtenemos:

$$\frac{\partial}{\partial x_i} \left(c_{ijkl}(\mathbf{x}) \frac{\partial G_{lm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A)}{\partial x_k} \right) + w^2 \rho G_{jm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A) = -1. \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_A) \delta_{jm} \quad (\text{II.3})$$

(La dependencia en frecuencia no está escrita explícitamente). La solución a esta ecuación es la función de Green $G_{lm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A)$. Esta representa el desplazamiento en la dirección l del punto \mathbf{x} producido por una fuente ubicada en \mathbf{x}_A que actúa en la dirección m .^[16]

La solución exacta de la ecuación (II.3) es la expresión:^[17]

$$G_{mn}(0, r) = \frac{1}{4\pi\rho\alpha^2} \frac{\gamma_m\gamma_n e^{iqr}}{r} + \frac{1}{4\pi\rho\beta^2} \frac{(\delta_{mn} - \gamma_m\gamma_n) e^{ikr}}{r} + \frac{1}{4\pi\rho} \frac{(3\gamma_m\gamma_n - \delta_{mn})}{r^3} \left[\frac{e^{ikr}}{iw} \left(\frac{r}{\beta} - \frac{1}{iw} \right) - \frac{e^{iqr}}{iw} \left(\frac{r}{\alpha} - \frac{1}{iw} \right) \right], \quad (\text{II.4})$$

donde ρ es la densidad volumétrica del medio, α y β son las velocidades de onda de compresión y de corte, respectivamente, q y k son los números de onda de compresión y de corte y $\gamma_m = \partial r / \partial x_m$. Dado que en tejido blando $\alpha(\mathbf{x}) \approx 1500 \text{ m/s}$ y $\beta(\mathbf{x}) \approx 1 - 10 \text{ m/s}$, se cumple la relación $\frac{\beta}{\alpha} \ll 1$.

Integrando la ecuación (II.3) en el volumen del medio V cuya superficie es S y aplicando el teorema de Gauss, se obtiene:

$$\begin{aligned} \int_S \left[n_i(\mathbf{x}) \left(c_{ijkl}(\mathbf{x}) \frac{\partial G_{lm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A)}{\partial x_k} \right) u_j(\mathbf{x}) - n_i(\mathbf{x}) \left(c_{ijkl}(\mathbf{x}) \frac{\partial u_l(\mathbf{x})}{\partial x_k} \right) G_{jm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A) \right] dS_x \\ = \int_V [f_j(\mathbf{x}) G_{jm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A)] dV_x - 1 \cdot u_m(\mathbf{x}_A) \end{aligned} \quad (\text{II.5})$$

Para el caso particular de pequeñas deformaciones, la tracción en la dirección j en un punto \mathbf{x} cuyo vector normal $n_i(\mathbf{x})$ está asociado al desplazamiento de la superficie $u_l(\mathbf{x})$ se puede escribir como:^[16]

$$t_j(\mathbf{x}) = n_i(\mathbf{x}) \left(c_{ijkl}(\mathbf{x}) \frac{\partial u_l(\mathbf{x})}{\partial x_k} \right) \quad (\text{II.6})$$

mientras que la tracción en la dirección j en un punto \mathbf{x} con normal $n_i(\mathbf{x})$ que es producida por una fuente puntual ubicada en \mathbf{x}_A y actuando en dirección m es:^[16]

$$T_{jm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A) = n_i(\mathbf{x}) \left(1 \cdot c_{ijkl}(\mathbf{x}) \frac{\partial G_{lm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A)}{\partial x_k} \right) \quad (\text{II.7})$$

Por lo tanto, la ecuación (II.5) se puede reescribir de la forma:

$$\int_S [-T_{jm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A)u_j(\mathbf{x}) + G_{jm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A)t_j(\mathbf{x})]dS_x + \int_V [f_j(\mathbf{x})G_{jm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A)] dV_x \quad (\text{II.8})$$

$$= 1. u_m(\mathbf{x}_A)$$

Esta expresión muestra la dependencia entre los desplazamientos internos del medio con los valores límite del desplazamiento y la tracción. En el caso particular de un medio sin fuerzas de volumen se obtiene:

$$1. u_m(\mathbf{x}_A) = \int_S [G_{jm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A)t_j(\mathbf{x}) - T_{jm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A)u_j(\mathbf{x})]dS. \quad (\text{II.9})$$

expresión que es conocida como *Identidad de Betti-Rayleigh*.

Si repetimos los pasos anteriores con una fuente puntual que actúa en la posición \mathbf{x}_B con dirección n ($f_j(\mathbf{x}) = 1. \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_B)\delta_{jn}$), y tomamos la inversión temporal del desplazamiento y la tracción ($u_j(\mathbf{x}) \equiv G_{jn}^*(\mathbf{x}, \mathbf{x}_B)$ y $t_j(\mathbf{x}) \equiv T_{jn}^*(\mathbf{x}, \mathbf{x}_B)$) podemos reescribir la ecuación (II.5) obteniendo:

$$- \int_S [G_{jm}(\mathbf{x}_A, \mathbf{x})T_{jn}^*(\mathbf{x}, \mathbf{x}_B) - T_{jm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A)G_{nj}^*(\mathbf{x}_B, \mathbf{x})]dS \quad (\text{II.10})$$

$$= 1. [G_{mn}(\mathbf{x}_A, \mathbf{x}_B) - G_{mn}^*(\mathbf{x}_A, \mathbf{x}_B)]$$

Si además los puntos \mathbf{x}_A y \mathbf{x}_B se encuentran lejos de la superficie S , es posible utilizar la aproximación de campo lejano de la función de Green ($r \gg \lambda_\beta$). Es fácil verificar entonces que el lado derecho de la expresión (II.10) se puede expresar como:

$$[G_{mn}(\mathbf{x}_A, \mathbf{x}_B) - G_{mn}^*(\mathbf{x}_A, \mathbf{x}_B)] = 2Im[G_{mn}(\mathbf{x}_A, \mathbf{x}_B)] \quad (\text{II.11})$$

Por lo tanto, combinando las ecuaciones (II.10) y (II.11), se obtiene:

$$\begin{aligned}
& - \int_S [G_{jm}(\mathbf{x}_A, \mathbf{x}) T_{jn}^*(\mathbf{x}, \mathbf{x}_B) - T_{jm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A) G_{nj}^*(\mathbf{x}_B, \mathbf{x})] dS \\
& = 2i \text{Im}[G_{mn}(\mathbf{x}_A, \mathbf{x}_B)].
\end{aligned} \tag{II.12}$$

Esta expresión es conocida como *Teorema de representación*. En el dominio de la frecuencia, relaciona la parte imaginaria de la función de Green con los valores de superficie de la tracción y el desplazamiento.^[16]

Utilizando la aproximación de campo lejano en el lado izquierdo de la ecuación (II.12), se obtiene la siguiente relación:

$$\begin{aligned}
& \int_S [G_{jm}(\mathbf{x}_A, \mathbf{x}) T_{jn}^*(\mathbf{x}, \mathbf{x}_B) - T_{jm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A) G_{nj}^*(\mathbf{x}_B, \mathbf{x})] dS \\
& = -2i\omega \rho_{sup} \beta_{sup} \int_S [G_{jm}(\mathbf{x}_A, \mathbf{x}) G_{nj}^*(\mathbf{x}_B, \mathbf{x})] dS,
\end{aligned} \tag{II.13}$$

donde ω es la frecuencia angular y β_{sup} y ρ_{sup} representan la velocidad de corte y la densidad volumétrica en la superficie del medio, respectivamente.

Por lo tanto, combinando las ecuaciones (II.12) e (II.13) se obtiene la siguiente relación:

$$2i\omega \rho_{sup} \beta_{sup} \int_S [G_{jm}(\mathbf{x}_A, \mathbf{x}) G_{nj}^*(\mathbf{x}_B, \mathbf{x})] dS = 2i \text{Im}[G_{mn}(\mathbf{x}_A, \mathbf{x}_B)], \tag{II.14}$$

A partir de la expresión de Betti-Rayleigh para un medio sin fuerzas de volumen el cuál esté sometido a fuentes superficiales de tracción espacio-temporales no correlacionadas, la correlación cruzada promedio del desplazamiento entre dos puntos del medio cumple:

$$\begin{aligned}
& \langle u_m(\mathbf{x}_A) u_n^*(\mathbf{x}_B) \rangle \\
& = \int_S \int_{S'} [G_{jm}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_A) G_{kn}^*(\mathbf{x}', \mathbf{x}_B) \langle t_j(\mathbf{x}) t_k^*(\mathbf{x}') \rangle] dS dS'.
\end{aligned} \tag{II.15}$$

Estas fuentes serán las responsables de crear el campo acústico difuso dentro del tejido, condición necesaria y suficiente para recuperar la función de Green.^[16] La condición para

las fuentes de tracción espacio-temporales no correlacionadas se puede expresar de la siguiente manera:

$$\langle t_j(\mathbf{x})t_k^*(\mathbf{x}') \rangle = \begin{cases} 0 & \mathbf{x} \neq \mathbf{x}' \\ T^2 & \mathbf{x} = \mathbf{x}' \end{cases} \quad (\text{II.16})$$

donde T^2 representa el espectro de potencia de la tracción de cada fuente. A partir de la relación (II.16), la correlación cruzada promedio satisface la ecuación:

$$\langle u_m(\mathbf{x}_A)u_n^*(\mathbf{x}_B) \rangle = S_{tot}T^2 \int_S [G_{mj}(\mathbf{x}_A, \mathbf{x})G_{nj}^*(\mathbf{x}_B, \mathbf{x})]dS, \quad (\text{II.17})$$

en donde S_{tot} representa el área total de las fuentes que está en contacto con el medio. Por lo tanto, al utilizar un sistema mecánico de fuentes de tracción situadas en la superficie del medio, en el que cada fuente vibra de forma aleatoria e independiente entre sí, se cumplen las condiciones de la ecuación (II.16).

Combinando las ecuaciones (II.14) e (II.17) se obtiene:

$$Im[G_{mn}(\mathbf{x}_A, \mathbf{x}_B)] = \frac{w\rho_{sup}\beta_{sup}\langle u_m(\mathbf{x}_A)u_n^*(\mathbf{x}_B) \rangle}{T^2S_{tot}}. \quad (\text{II.18})$$

Además, si los puntos \mathbf{x}_A y \mathbf{x}_B se encuentran suficientemente cerca uno del otro, la componente de campo cercano domina el término derecho de la función de Green y por lo tanto es posible tomar la forma asintótica de la expresión (II.4) obteniéndose la relación:²²

$$Im[G_{mn}(0, r \rightarrow 0)] \approx \frac{k}{6\pi\mu_{int}}j_0(kr \rightarrow 0)\delta_{mn} \approx \frac{w}{6\pi\rho_{int}\beta_{int}^3}\delta_{mn}. \quad (\text{II.19})$$

Aquí, $\mathbf{r} = \mathbf{x}_B - \mathbf{x}_A$, $r = |\mathbf{x}_B - \mathbf{x}_A|$, $j_0(kr)$ representa la función de Bessel esférica de orden cero y el subíndice *int* hace referencia a un punto interior del medio. Considerando medios con densidad aproximadamente constante, como es el caso del tejido mamario, y las ecuaciones (II.18) y (II.19), junto con la definición del módulo de corte ($\mu = \rho\beta^2$), se obtiene una expresión cuantitativa del módulo de corte local:^[18]

$$\mu_{int}(\mathbf{x}) = \left[\frac{T^2S_{tot}}{6\pi(\mu_{sup})^{1/2}\langle C_{mm,max}(\mathbf{x}) \rangle} \right]^{2/3}. \quad (\text{II.20})$$

Esta expresión relaciona la elasticidad local del medio con el valor máximo de la auto-correlación promedio del desplazamiento de un punto interior (la correlación cruzada

promedio $\langle u_m(\mathbf{x}_A)u_n^*(\mathbf{x}_B \rightarrow \mathbf{x}_A) \rangle$ ha sido reemplazada por la función de auto-correlación promedio $\langle C_{mm}(\mathbf{x}) \rangle = \langle u_m(\mathbf{x}_A)u_m^*(\mathbf{x}_A) \rangle$.

La ecuación (II.20) muestra que el módulo de corte local está relacionado con la energía del desplazamiento $\langle C_{mm,max}(\mathbf{x}) \rangle^2$, y que el pico de la auto-correlación en cada punto determina el módulo de corte en dicho punto. Por lo tanto, midiendo el desplazamiento en cada punto dentro del medio y a partir de la función de auto-correlación correspondiente, es posible cuantificar el módulo de corte en forma local. En este trabajo, proponemos que el campo de desplazamiento producido por el conjunto de fuentes de tracción ubicadas en la superficie del medio, sea medido a través de una secuencia de imágenes modo-B adquiridas con equipos de ultrasonido convencionales. Si se conocen las condiciones de contorno S_{tot}, T^2 y μ_{sup} , entonces se obtiene una imagen cuantitativa del módulo de corte a partir de la ecuación (II.20). Mediante la relación que vincula al módulo de Young con el módulo de corte ($Y \approx 3\mu$), en el caso particular de un sólido blando como lo es el tejido mamario, se puede obtener entonces una imagen cuantitativa del módulo de Young. En nuestro caso los parámetros S_{tot}, T^2 son conocidos ya que son parámetros bajo control experimental. El único parámetro desconocido es el módulo de corte de la superficie μ_{sup} . Dado que utilizamos un fantoma de módulos de Young conocidos, utilizamos el valor del módulo de corte de la superficie para validar el método. A su vez, para experimentos in-vivo, proponemos utilizar el módulo de corte del tejido graso dado que nuestro interés está enfocado en aplicaciones clínicas para el tejido mamario. Este valor está reportado en la literatura.^[19] Vale la pena señalar que si no se conocen las condiciones de contorno, la ecuación (II.20) también proporciona un mapa de elasticidad relativa del medio.

II.3 Método experimental

Habiendo presentado la deducción teórica que nos permitió obtener la expresión matemática que determina el módulo de corte localmente (ecuación (II.20)), en esta sección describiré el procedimiento experimental para la adquisición de las señales de US.

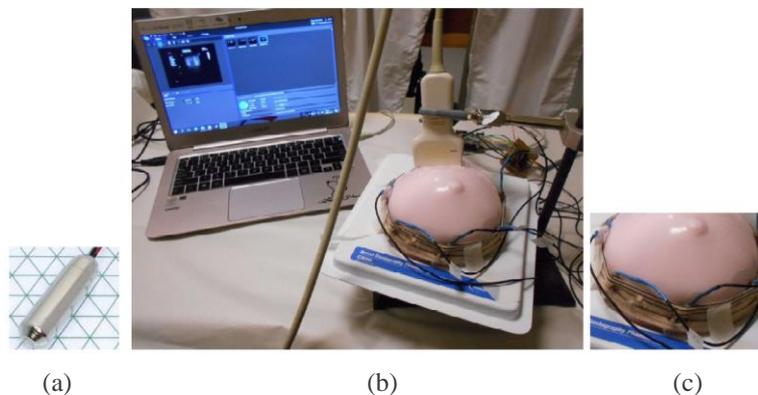
El procedimiento involucrado implica la colocación de un dispositivo mecánico alrededor de un fantoma antropomórfico, o de la mama en caso de tratarse de un paciente, con el

fin de crear un campo difuso en el medio. Mientras el medio se encuentra en movimiento, se adquiere una secuencia de imágenes modo-B a través de la salida de video del equipo de US. El dispositivo mecánico desarrollado en nuestro laboratorio está compuesto por un conjunto de fuentes de tracción no correlacionadas espacio-temporales dispuestas al azar en una banda elástica, asegurando así la validez de la ecuación (II.16). Las fuentes de tracción son seis motores de vibración encapsulados. Sus características se muestran en la Tabla II.1.

Tabla II.1. Características de los motores vibradores

Largo	$25 \pm 0.1 \text{ mm}$
Diámetro	$7 \pm 0.1 \text{ mm}$
Masa	$5.3 \pm 0.1 \text{ g}$
Voltaje de operación	1 – 3 V
Aceleración promedio	$15.8 \pm 1.2 \text{ m/s}^2$
$\cdot S_{tot}$	$1.65 \times 10^{-3} \pm 0.07 \times 10^{-3} \text{ m}^2$
Tracción promedio	$152.3 \pm 14.8 \text{ N/m}^2$

Cada vibrador es alimentado por una de las salidas PWM (Pulse Width Modulation) de una placa Arduino Uno R3 (Arduino.cc, Italia). Esta placa fue programada para cambiar la salida del ciclo de trabajo de manera aleatoria, de modo que los vibradores vibren con amplitud y frecuencia variables y de forma no correlacionada entre sí. Los vibradores se colocaron al azar en una disposición circular de radio ajustable a la anatomía de la mama al nivel de la pared torácica, como se puede ver en la Figura II.1.



FiguraII.1 (a) Vibrador encapsulado. (b) Montaje experimental. (c) Vista ampliada mostrando la posición de los vibradores en torno al fantoma.

Como indica la ecuación (II.20), para cuantificar el módulo de corte y el correspondiente módulo de Young es necesario estimar la tracción media, T , producida por estas fuentes. Para ello, una fuente se puso en contacto con el fantoma bajo condiciones experimentales y se midió su aceleración con un amplificador de carga (Brüel y Kjaer, modelo 2635). El valor medio de la aceleración a se muestra en la Tabla II.1. La tracción de una fuente es entonces maS^{-1} , donde m es la masa del vibrador y S es el área de contacto entre el vibrador y el fantoma.

Es importante señalar que el campo elástico en la mayor parte del medio está compuesto por ondas directas generadas por las fuentes de tracción y ondas reflejadas en la superficie. Estas ondas reflejadas actúan como fuentes virtuales ubicadas alrededor de toda la superficie.^[20, 21] Por lo tanto, para tiempos de adquisición largos, en cualquier punto interior del medio existen ondas provenientes de diferentes direcciones, generando un campo que se aproxima a un campo difuso ideal. Notamos que esto es cierto independientemente de la posición de las fuentes de tracción. La secuencia de imágenes es adquirida durante 5s. Este extenso tiempo de adquisición, suponiendo un sistema ergódico, nos permite evitar realizar un promedio en el ensemble como se esperaría de acuerdo con la ecuación (II.20). Por lo tanto, una adquisición de larga duración es suficiente para recuperar la función de auto-correlación. Teniendo en cuenta los valores típicos de la velocidad de la onda de corte en el tejido mamario (1 - 3 m/s), un tiempo de adquisición de 5s implica una trayectoria total de la onda entre 5 y 15 m para cada fuente. Este camino es lo suficientemente grande como para que la onda viaje a través del medio varias veces. La atenuación debida a la absorción reduce la distancia recorrida. Sin embargo, dado que las fuentes permanecen activas durante toda la adquisición, se asegura una inyección continua de energía que evita la atenuación.

II.4 Adquisición y procesamiento de datos.

Para la determinación del campo de desplazamientos, utilizamos escáneres convencionales de US con sondas lineales (SIUI Apogee 3800, Toshiba Nemio MX, y un equipo de investigación VERASONIC (V3.07 US, L11-4v)). La señal de video analógica se digitalizó en un archivo AVI a 30 FPS y con una matriz de dimensión 640 x 480 utilizando un digitalizador de frames (Kworld). Dado que muchos equipos de US realizan

procedimientos de compresión para mejorar la visualización de la imagen, se consideró que podría ser necesario un proceso de "descompresión logarítmica" para una mejor estimación del campo de desplazamiento.^[22] Este método de procesamiento de señales permite la recuperación de la envolvente de los datos de RF, asumiendo una distribución de Rayleigh para la señal de speckle y teniendo en cuenta una ley logarítmica no lineal, $I_{BM} = C L_n(I_{RF}) + B$. En esta expresión, I_{BM} e I_{RF} representan el valor de píxel de la imagen modo-B y el valor desconocido de los datos de RF, respectivamente y C y B son los parámetros desconocidos de compresión y brillo utilizados por el equipo. Si el rango dinámico del equipo de US era menor a 60 dB, se decidió que los frames adquiridos se descomprimirían. La descompresión logarítmica se realizó seleccionando un ROI de 20 x 20 píxeles en una zona de speckle uniforme del primer frame para obtener los parámetros C y B , y estos parámetros se utilizaron para descomprimir todo el conjunto de frames.

El algoritmo GLUE (GLobal Ultrasound Elastography) se utilizó para calcular el campo de desplazamiento entre frames. Este algoritmo^[23,24] es una manera conveniente y rápida de estimar el campo de desplazamiento 2D mientras que los métodos de correlación cruzada normalizados basados en ventanas, que buscan similitudes locales, son procedimientos que consumen mucho tiempo de cómputo. El enfoque GLUE permite estimar todos los mapas de desplazamiento 2D simultáneamente. Este algoritmo calcula el retardo de tiempo optimizando una función de costo en la que se han incorporado la similitud de la amplitud y la continuidad del desplazamiento. La función de costo depende de parámetros de regularización ajustables para los desplazamientos axiales y laterales a_1 , a_2 , b_1 , b_2 y α_{DP} . Estos parámetros dependen de la configuración específica del equipo de US (TGC, rango dinámico, zoom y profundidad de escaneo). El papel de estos parámetros es penalizar los cambios rápidos del campo de desplazamiento; por lo tanto, actúan como un filtro espacial paso bajos. A partir del campo de desplazamiento 2D, utilizamos la componente a lo largo de la dirección del haz de US, considerado como dirección z ($m = 3$), para calcular el campo de auto-correlación $C_{33}(\mathbf{x})$. Elegimos esta dirección porque su resolución espacial es mejor que la resolución lateral.

II.5 Resultados

II.5.1 Medidas en fantomas

Con el fin de validar el método propuesto se realizaron diferentes tipos de medidas experimentales. Utilizamos un fantoma casero de agar-gelatina para descartar la existencia de correlación entre las imágenes modo-B y los mapas de elasticidad reconstruidos. Además, utilizamos un fantoma antropomórfico de módulos de Young conocidos (CIRS Inc., modelo 509) para verificar las condiciones de generación del campo difuso y recuperar el mapa de elasticidad para compararlo con lo esperado. El fantoma antropomórfico contiene varias inclusiones esféricas con diferentes tamaños en posiciones aleatorias. El fabricante informó que los módulos de Young eran 60 kPa y 20 kPa para las inclusiones y el fondo, respectivamente. Estos valores no estaban certificados porque el fantoma está diseñado para capacitación de procedimientos de punción y no con fines cuantitativos. El fantoma de agar-gelatina, fue elaborado en dos capas con diferentes elasticidades. La base para la capa más rígida se preparó disolviendo 3% de gelatina y 2% de agar en agua caliente a $90 \text{ }^\circ\text{C}$. Luego, la mezcla se enfrió hasta $50 \text{ }^\circ\text{C}$ y se le añadió un 1% de agar para crear el medio de dispersores. La mezcla se dejó solidificar presentando una cara inclinada para evitar reflejos directos de las ondas de US en el transductor. La capa más blanda se preparó de la misma manera, pero las proporciones iniciales fueron 3% de gelatina y 1% de agar. Este procedimiento aseguró que ambas capas tuvieran la misma densidad y composición de dispersores y que la capa inferior fuera aproximadamente dos veces más rígida que la superior, por lo tanto, las dos capas eran indistinguibles en una imagen en modo-B.

Primeramente, fue necesario comprobar que el campo acústico creado por el sistema de fuentes de tracción cumplía con la condición de ser un campo acústico difuso. En trabajos ya publicados, se demostró que la distribución espacial del campo de correlación cruzada en el momento de la focalización debe ser asimétrico bajo la presencia de un campo difuso.^[17] Por lo tanto, la correlación cruzada se calculó a partir de los desplazamientos de un punto dado \mathbf{x}_A y sus vecinos en \mathbf{x}_B con el fin de verificar esta condición. La asimetría espacial esperada se debe al término de campo cercano de la función de Green (ecuación (I.4)). Además, el ancho espacial de la correlación cruzada está relacionado con la

longitud de onda de la onda de corte. Por lo tanto, un ancho espacial más grande implica la presencia de un medio más rígido.

Para realizar esta verificación se utilizó el fantoma antropomórfico CIRS. El campo de correlación cruzada se calculó centrado en dos puntos diferentes, uno dentro de una inclusión y otro ubicado en el fondo. Como puede verse en la Figura II.2 a través del contorno rojo, la distribución espacial obtenida del campo de correlación z muestra una forma asimétrica. El valor del contorno de -0.06 dB en el gráfico se seleccionó con fines cuantitativos. Además se puede ver que el ancho del contorno es mayor en la inclusión que en el fondo como se espera de las expresiones teóricas. Dado que el ancho del foco en la dirección z (ΔZ) es proporcional a la velocidad de corte,^[17] esto indicaría que la velocidad de la onda de corte en la inclusión es mayor que la velocidad de la onda de corte en el fondo. La relación experimental entre los respectivos módulos de corte es $\frac{\mu_{Inc}}{\mu_{Back}} = \left(\frac{C_{Inc}}{C_{Back}}\right)^2 = \left(\frac{\Delta Z_{Inc}}{\Delta Z_{Back}}\right)^2 = 3.2$. Este valor concuerda con la proporción reportada por el fabricante fantoma con un error relativo de 7%.

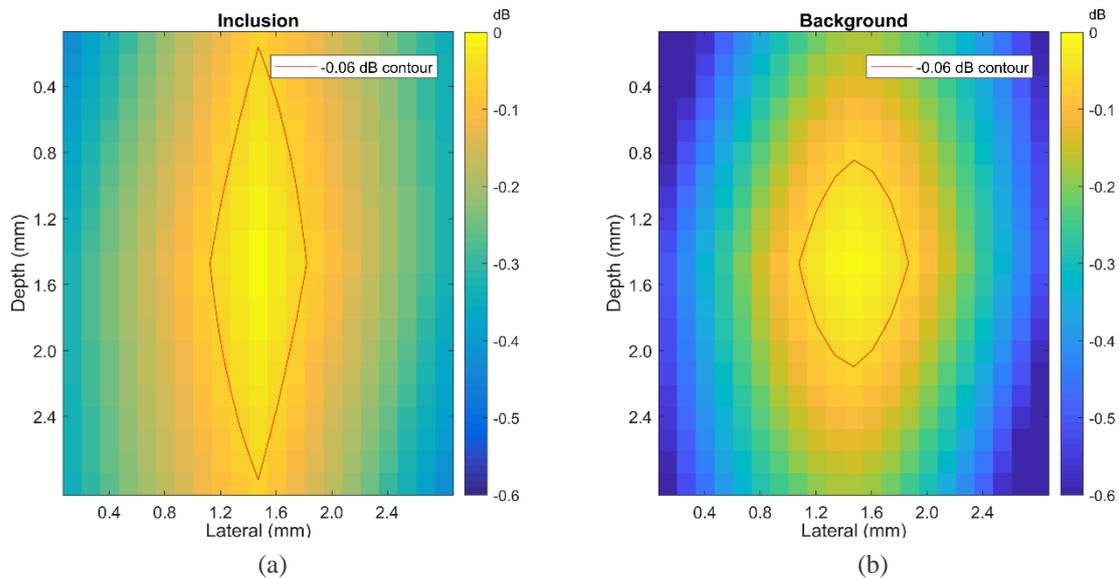


Figura II.2. Campo de correlación promedio para (a) la inclusión y (b) el fondo del fantoma CIRS. El contorno rojo indica un valor de -0.06 dB, que muestra la forma asimétrica esperada.

Una vez comprobada la condición de campo difuso, estuvimos en condiciones de realizar mediciones con el fin de reconstruir los mapas de elasticidad. En primer lugar, para

recuperar el campo de desplazamiento a partir de las imágenes modo-B, se establecieron los coeficientes de regularización en el algoritmo GLUE. Se seleccionó un valor de 0.3 para el parámetro α_{DP} , en todos los equipos de US utilizados en este estudio. Sin embargo, los coeficientes a_1 , a_2 , b_1 y b_2 debieron ajustarse para cada equipo, según lo establecido por los desarrolladores de GLUE ^[23] (ver Tabla I.2). Este requisito era predecible ya que cada equipo presenta un algoritmo de procesamiento de imágenes y un nivel de ruido diferente y desconocido. Esto implica que la aplicación de nuestro método requiere una calibración inicial para determinar el conjunto óptimo de parámetros para cada marca comercial de equipos de US.

La Figura II.3 muestra el desplazamiento z reconstruido en dos puntos representativos del fantoma, uno en el fondo y el otro dentro de una inclusión. Los desplazamientos se encuentran en el rango de distancias del micrómetro y muestran cambios lentos debido a la baja velocidad de adquisición de nuestro método. Como se esperaba, el fondo presenta desplazamientos mayores que la inclusión. A su vez, se muestran las funciones de auto-correlación correspondientes y sus respectivos valores máximos. Estos valores máximos se corresponden con la energía del desplazamiento. Como se puede inferir a partir de los gráficos, la relación entre los valores máximos está de acuerdo con la ecuación (II.20).

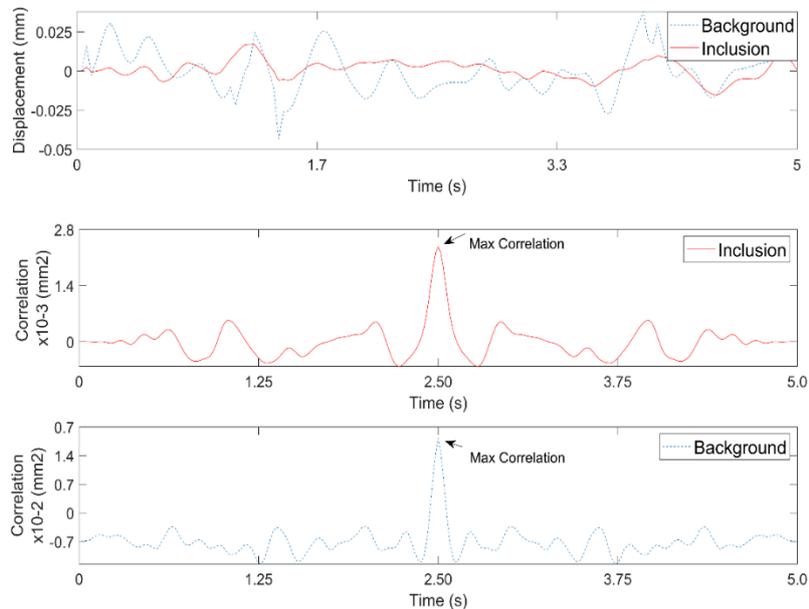


Figura II.3. Funciones de desplazamiento reconstruidas para un punto de la inclusión y un punto del fondo, y las respectivas funciones de auto-correlación que muestran los valores máximos $C_{33,max}$.

Para cada punto del fantoma, se calculó la auto-correlación del desplazamiento z . Dado que en sólidos elásticos e isótropos el módulo de Young cumple la relación $Y = \mu \frac{3\lambda+2\mu}{\lambda+\mu}$ y que $\lambda \gg \mu$, las imágenes de elasticidad se generaron mediante la expresión:

$$Y(\mathbf{x}) \approx 3\mu_{int}(\mathbf{x}) = 3 \left[\frac{T^2 S_{tot}}{6\pi(\mu_{sup})^{1/2} C_{mm,max}(\mathbf{x})} \right]^{2/3} \quad (\text{II.21})$$

en donde, $\mu_{sup} = 6.67 \text{ kPa}$ ($Y_{sup} = 20 \text{ kPa}$) y los valores para T^2 y S_{tot} son los que se presentaron en la Tabla II.1.

Las figuras II.4, II.5 y II.6 muestran las imágenes modo-B adquiridas con diferentes equipos de US y los mapas del módulo de Young correspondientes generados con nuestro método. En el caso de la Figura II.4, la imagen modo-B se adquirió con el equipo SIUI utilizando cuatro focos y un rango dinámico de 80 dB. Por otro lado, la imagen modo-B de la Figura II.5 se adquirió con el equipo Verasonic utilizando dos focos y 50 dB de rango dinámico. Finalmente, para verificar el método en el peor escenario de adquisición de imágenes modo-B, la Figura II.6 se obtuvo con el equipo Toshiba sin utilizar zoom, usando un solo foco y 55dB de rango dinámico.

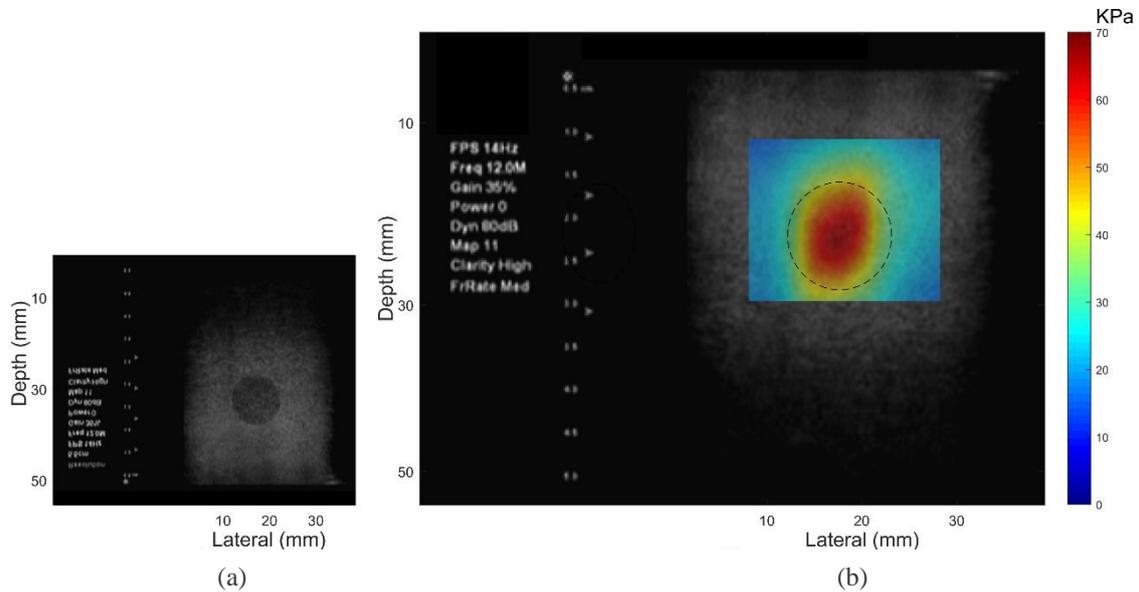


Figura II.4. (a) Imagen modo-B del fantoma CIRS y (b) mapa del módulo de Young reconstruido superpuesto al modo-B, obtenido con el equipo SIUI Apogee. La línea punteada indica la posición de la inclusión.

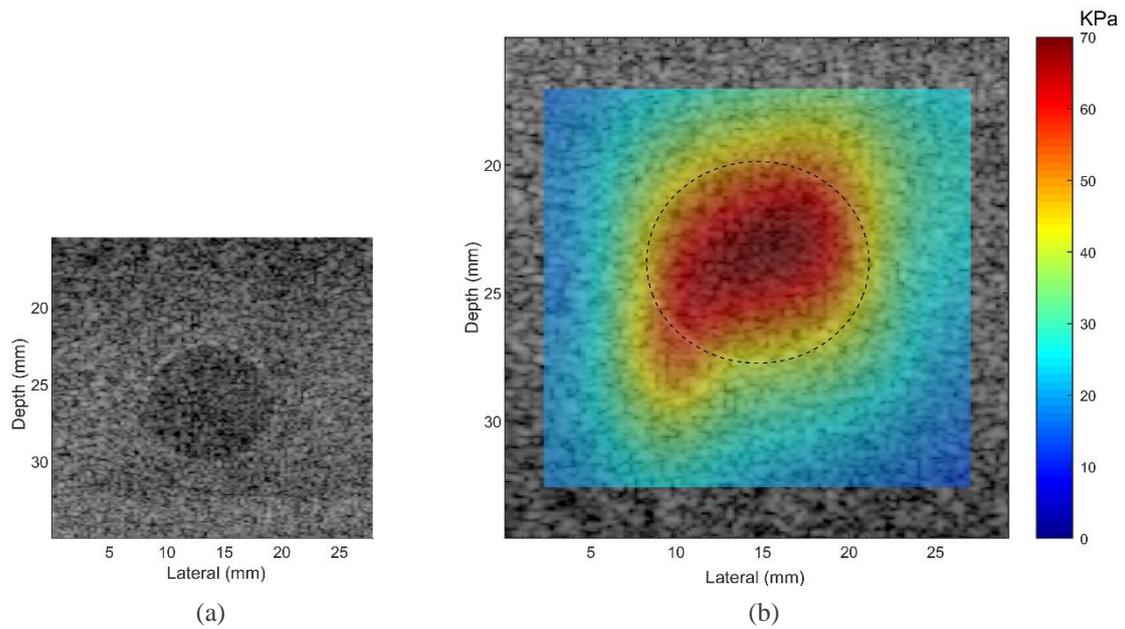


Figura II.5. (a) Imagen modo-B del fantoma CIRS y (b) mapa del módulo de Young reconstruido superpuesto al modo-B, obtenido con el equipo Verasonic. La línea punteada indica la posición de la inclusión.

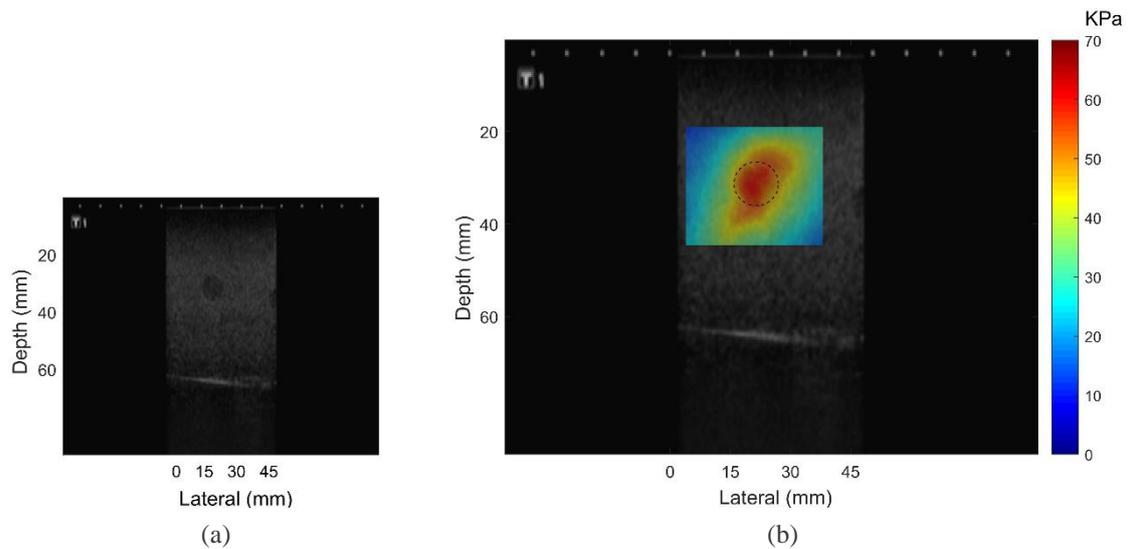


Figura II.6. (a) Imagen modo-B del fantoma CIRS y (b) mapa del módulo de Young reconstruido superpuesto al modo-B, obtenido con el equipo Toshiba. La línea punteada indica la posición de la inclusión.

Por medio de ROI's de 20 x 20 píxeles centrados en la inclusión y en el fondo a la misma profundidad, obtuvimos los valores medios correspondientes y los errores estándar. Esta información es presentada en la Tabla II.2.

Tabla II.2. Módulos de Young (en kPa) y elasticidades relativas entre la inclusión y el fondo del fantoma CIRS.

Equipo	Parámetros de Regularización (a_1, b_1, a_2, b_2)	Elasticidad Relativa	Módulo de Young Inclusión	Módulo de Young Fondo
Toshiba	1 1 1 1	2.95 ± 0.28	60.0 ± 4.0	20.4 ± 0.5
SIUI	5 5 1 1	2.90 ± 0.05	65.5 ± 6.9	22.6 ± 2.7
Verasonic	5 5 1 1	2.97 ± 0.01	67.2 ± 7.3	22.6 ± 2.8

Como se puede observar en las imágenes reconstruidas de las mediciones realizadas con el fantoma, los mapas del módulo de Young muestran que la posición de la inclusión puede identificarse y los valores de elasticidad correspondientes son consistentes con los valores informados por el fabricante. Incluso para las adquisiciones modo-B realizadas con un solo foco y sin zoom, como se muestra en la Figura II.6, se reconoce la región más rígida. En las imágenes se puede ver que las inclusiones aparecen distorsionadas con respecto a su tamaño real. Este comportamiento está relacionado con el hecho de que los parámetros de regularización del algoritmo GLUE actúan como un filtro espacial, y también con una posible desviación de nuestro campo experimental difuso con respecto a un campo perfectamente difuso. Por lo tanto, hay un compromiso entre la resolución espacial y la SNR en la imagen final. Como mencionamos al comienzo de esta sección, dado que las inclusiones son claramente visibles en las imágenes modo-B y que el campo de desplazamiento se calcula a partir de estas imágenes, se debe descartar una posible correlación entre el mapa del módulo de Young y la imagen modo-B. Para ello, utilizamos el fantoma de dos capas (Figura II.7) generado en nuestro laboratorio. Este fantoma presenta capas que poseen diferente elasticidad y que no se distinguen en el modo-B. La diferencia en la elasticidad se observa en el mapa relativo del módulo de Young. Como se esperaba, la capa inferior es aproximadamente dos veces más rígida que la capa superior. Este último resultado muestra que el mapa de elasticidad y la imagen modo-B no están correlacionados.

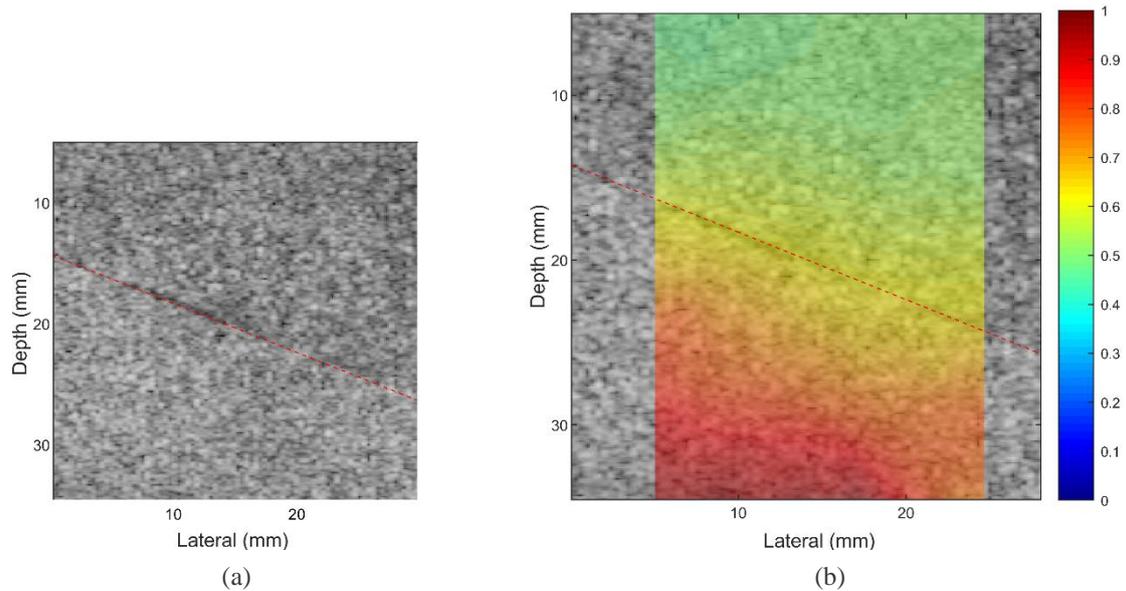


Figura II.7. (a) Imagen modo-B y (b) mapa relativo del módulo de Young para el fantoma de agar-gelatina obtenido con el equipo Verasonic. La línea punteada muestra la interfase entre las dos capas.

II.5.2 Medida in-vivo

Con el fin de validar en forma preliminar el método propuesto, se realizó una medida in-vivo en una paciente que había sido clasificada como BI-RADS 5 portadora de un carcinoma ductal infiltrante score 6, según fue confirmado por una biopsia en el Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. Esta paciente participó en forma voluntaria habiendo prestado con anterioridad un consentimiento informado por escrito. El procedimiento clínico fue el mismo que el descrito para el fantoma antropomórfico. Un médico radiólogo experimentado seleccionó la posición más adecuada para el transductor, el cual se mantuvo en su lugar mediante el uso de un sistema de fijación externo. El dispositivo de vibración se colocó alrededor de la mama y se le pidió a la paciente que contuviera la respiración mientras se adquiría la secuencia de imágenes modo-B, para evitar desplazamientos más grandes que los producidos por las fuentes. Este procedimiento se realizó en ambos senos con fines comparativos.

Las Figuras II.8 (a) y (b) muestran las imágenes modo-B de la mama con un CDI y el tejido mamario normal de la paciente. Las Figuras II.8 (c) y (d) muestran los mapas reconstruidos del módulo de Young que fueron superpuestos a las imágenes de

ultrasonido. Como se esperaba, la mama patológica presenta un mapa de elasticidad heterogéneo, mientras que el mapa de elasticidad de la mama normal presenta un patrón homogéneo. Los valores medios del Módulo de Young, medidos en un ROI centrado en la lesión y en la posición correspondiente de la mama sana, fueron $98.1 \pm 12.9 \text{ kPa}$ y $24.7 \pm 8.1 \text{ kPa}$, respectivamente. Estos valores concuerdan con los valores informados en la literatura para carcinomas de mama y tejido fibroglandular normal.^[25]

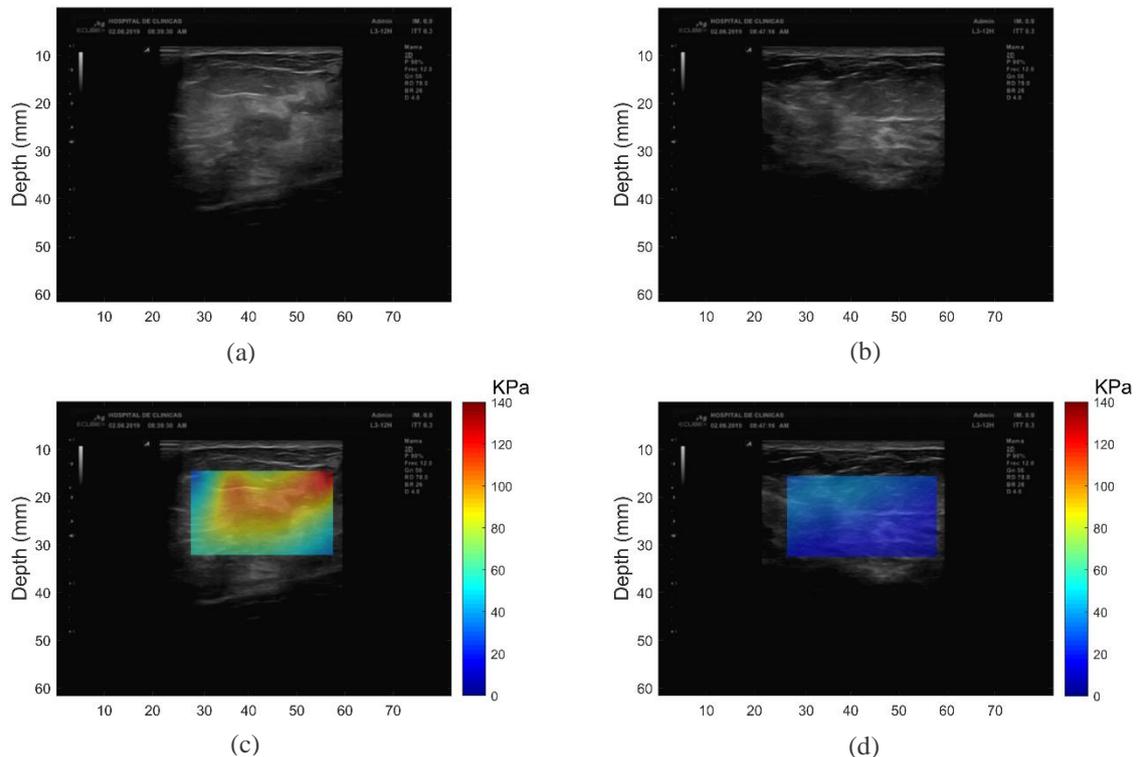


Figura II.8. (a) y (b) imágenes modo-B de la mama de una paciente. (c) y (d) Mapas reconstruidos del módulo de Young.

II.6 Discusión del capítulo

De acuerdo con el marco teórico presentado en la sección II.2, la presencia de un campo difuso es mandatoria si se quiere reconstruir mapas de elasticidad cuantitativos a través de la teoría de recuperación de la función de Green. Con el fin de asegurar la existencia de dicho campo, desarrollamos un dispositivo prototipo mecánico que cumple con esta condición destinado a obtener imágenes del tejido mamario. El dispositivo fue diseñado para ajustarse a la anatomía de la mama, posicionándolo al nivel de la pared torácica y,

por lo tanto, no interfiriendo con la sonda ultrasonora. Construido a partir de un conjunto de fuentes de tracción no correlacionadas espacio-temporales junto con largos tiempos de adquisición, el dispositivo recrea el escenario de campo difuso, el cual fue verificado mostrando que el campo de correlación cruzada reproducía el patrón de directividad de la función de Green. Si se conoce el valor de superficie del módulo de corte, la metodología presentada permite cuantificar el módulo de Young en medios heterogéneos. Si se desconoce este valor, la ecuación (II.21) todavía permite obtener imágenes de elasticidad relativa, proporcionando así información que también tiene utilidad clínica.

Debido al procesamiento de datos, los mapas del módulo de Young no se obtienen en tiempo real. De hecho, el consumo de tiempo para el procesamiento de imágenes toma entre 3 y 5 minutos en una PC de escritorio (Intel Core i5 5200U, 2.20 GHz). Sin embargo, el procesamiento asíncrono no afecta la validez del método.

Una limitación del presente trabajo es que se consideró a la función de Green del espacio libre como solución. Esto implica que en zonas donde existan interfases, se pueden producir artefactos que distorsionen las imágenes. A su vez, como el desarrollo teórico supone que los puntos de medición se encuentran en el campo lejano de las fuentes de tracción, podrían desarrollarse artefactos de imagen cerca de la superficie, como se ve en otros trabajos basados en campos difusos.^[10] Sin embargo, la zona de campo cercano cubre un rango aproximado dado por la expresión $2\lambda/3$, siendo λ la longitud de onda de la onda de corte.^[17] En las condiciones experimentales de este trabajo, este rango es de 1.5 cm. Por lo tanto, las lesiones que se encuentren más profundas que este valor se pueden visualizar sin artefactos de campo cercano.

II.7 Conclusiones del capítulo

La metodología propuesta representa una técnica de bajo costo para obtener mapas de elasticidad del tejido mamario y permitiría la universalización del método elastográfico cuantitativo. A pesar que las imágenes de elasticidad no se obtienen en tiempo real, como ocurre con equipos que disponen de tecnología de adquisición ultrarrápida, con un pc de escritorio es posible obtenerlas en pocos minutos. Este tiempo podría ser aún menor si se dispone de un procesador dedicado exclusivamente al procesamiento de los datos. Las imágenes generadas del fantoma antropomórfico utilizando diferentes equipos de US y la

medición in-vivo, respaldan la viabilidad del método. Sin embargo, serían necesarias más mediciones in-vivo antes de poder aplicar esta técnica en el entorno clínico. En tal caso, primero se deben superar otras dificultades. Por ejemplo, en los experimentos presentados en este trabajo, todas las mediciones se realizaron manteniendo la sonda de US en una posición fija mientras los vibradores de superficie estaban activos. La inspección a mano alzada generaría desplazamientos (reales y aparentes) además de los producidos por el generador de campo difuso. Por lo tanto, se debe desarrollar una estrategia de escaneo junto con un filtrado adicional antes de que esta técnica pueda aplicarse clínicamente. Una investigación más profunda sobre estos asuntos será abordada en trabajos futuros.

II.8 Referencias del capítulo

- [1]Physics of mammographic imaging. Editor Markey. M K 2013
- [2]Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging*, 13:111-134, 1991.
- [3]Nightingale K R, Soo M S, Trahey G E. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration and clinical feasibility. *Ultrasound Med.Biol.*, 28:227-237, 2002.
- [4]Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 51:396-409, 2004.
- [5]Manduca A, Oliphant T E, Dresner M A, et al. Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity. *Med. Image Anal.*, 5:237-254, 2001.
- [6]Weaver J B, Van Houten E E W, Miga M I, Kennedy F E, Paulsen K D. Magnetic resonance elastography using 3d gradient echo measurements of steady-state motion. *Medical Physics*, 28, 2001.
- [7]Roch L M, Daronat M, Ohayon J, Stoyanova E, Foster F S, Parker G C. Non-invasive high-frequency vascular ultrasound elastography. *Phys. Med. Biol*, 50:1611-1628, 2005.
- [8]Mercure E, Deprez J F, Fromageau J, et al. A compensative model for the angle-dependence of motion estimates in non-invasive vascular elastography. *Medical Physics*, 38, 2011.
- [9]Brum J, Catheline S, Benech N, Negreira C A. Quantitative shear elasticity imaging from a complex elastic wave field in soft solids with application to passive elastography. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 62:673-684, 2015.
- [10]Parker K, Ormachea J, Zvietcovich F, Castaneda B. Reverberant shear wave fields and estimation of tissue properties. *Physics in Medicine & Biology*, 62:1046-1061, 2017.
- [11]Lindop J E, Graham M T, Gee A H, Prager R W. 3d elastography using freehand ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.*, 32:529-545, 2006.
- [12]Parker K J, Taylor L S, Gracewsky S. A united view of imaging the elastic properties of soft tissues. *Journal of the Acoustical Society of America*, 117:2705-2712, 2005.

- [13]Rouze N C, Wang M H, Palmieri M L, Nightingale K R. Parameters affecting the resolution and accuracy of 2d quantitative shear wave images. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 59:1729-1740, 2012.
- [14]Catheline S, Souchon R, Rupin M, Brum J, Dinh A H, Chapelon J-Y. Tomography from diffuse waves: Passive shear wave imaging using low frame rate scanners. *Applied Physics Letters*, 103, 2013.
- [15]Gallot T, Catheline S, Roux P, Brum J, Benech N, Negreira C A. Passive elastography: Shear wave tomography from physiological noise correlation in soft tissues. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 58:1122- 1125, 2011.
- [16]Sánchez-Sesma F J, Pérez-Ruiz J A, Luzón F, Campillo M, Rodríguez-Castellanos A. Diffuse fields in dynamic elasticity. *Wave Motion*, 45:641-654, 2008.
- [17]Benech N, Brum J, Catheline S, Gallot T, Negreira C A. Near field effects in Green's function retrieval from cross correlation of elastic fields: Experimental study with application to elastography. *Acoustical Society of America*, 133:2755-2766, 2013.
- [18]Rabin C, Benech N. Quantitative breast elastography from b-mode images. *Medical Physics*, 46(7), 3001-3012, 2019.
- [19]Wells P N T, Liang H. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *J. R. Soc. Interface*, 8:1521-1549, 2011.
- [20]Benech N, Catheline S, Brum J, Gallot T, Negreira C A. 1d elasticity assessment in soft solids from shear wave correlation: The time-reversal approach. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 56:2400-2412, 2009.
- [21]Draeger C, Fink M. One-channel time-reversal of elastic waves in a 2d silicon cavity. *Phys. Rev. Lett*, 79:407-410, 1997.
- [22]Seabra J, Sanchez J M. *Ultrasound Imaging Advances and Applications*, Chapter 1, pages 3-24. Springer, 1st edition, 2012.
- [23]Hashemi H, Rivaz H. Global time-delay estimation in ultrasound elastography. *IEEE Trans. UFFC*, 64:1625-1636, 2017.

[24] Rivaz H, Boctor E, Choti M, Hager G. Real-time regularized ultrasound elastography. *IEEE Trans. Medical Imaging*, 30:928-945, 2011.

[25] Evans A, Whelehan P, Thomson K, et al. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses. *Breast Cancer Research*, 12, 2010.

Capítulo III. Entorno virtual de simulación en tomografía mamográfica dedicada con medios de contraste.

III.1 Introducción

La tomografía mamográfica dedicada (BCT) es una modalidad de imagen tridimensional que permite caracterizar en forma local la composición del tejido mamario. Está basada en la adquisición CT convencional, pero optimiza el diseño del equipamiento y los parámetros de adquisición de imagen para realzar el contraste, aumentar la resolución espacial y limitar la exposición al tejido mamario. Dada la adquisición de proyecciones a lo largo de 360° y la disposición del paciente en posición prona con su mama pendulante, tal como se presentó en la Figura 31 del Capítulo Introducción, se evita la posible superposición de estructuras y la necesidad de utilizar medios de compresión mamaria^[1] como ocurre en mamografía o DBT. En los equipos comerciales disponibles actualmente, el tubo de RX presenta ánodo de tungsteno, el voltaje de alimentación suele ser fijo y la filtración es de algunos milímetros de aluminio o micras de cobre. La corriente de tubo se selecciona automáticamente a partir de un scout. El algoritmo de reconstrucción puede ser tanto FBP como iterativo, y el vóxel reconstruido es isotrópico y del orden de 300 μm de lado.

Esta técnica de imagen podría utilizarse para el diagnóstico diferencial del cáncer de mama y en el seguimiento de la enfermedad. Permite evidenciar cambios imagenológicos estructurales, así como visualizar la presencia de angiogénesis tumoral a través del uso de medios de contraste iodados (CE-BCT),^[2] proceso que está estrechamente vinculado con el grado de avance de esta patología.^[3]

Actualmente la literatura existente sobre la aplicación en el ámbito clínico tanto de BCT como de CE-BCT,^[2,4,5,6,7] coincide en que el uso de medios de contraste iodados durante una adquisición BCT permite discriminar mejor los tumores benignos de los malignos.

Cuantitativamente, esta discriminación varía dependiendo del tiempo post-administración del medio de contraste para el cual se realice la evaluación,^[5] presentando valores máximos a los 2 minutos de haber sido administrado.^[2] La presencia de microcalcificaciones malignas asociadas a un DCIS, también genera un mayor realce en la imagen, respecto de aquellas microcalcificaciones de origen benigno. Esto sugiere que de optarse por esta modalidad de imagen como alternativa para el diagnóstico diferencial, se podría disminuir la cantidad de procedimientos de biopsia que se realizan con fines histológicos. La variación en el realce se puede determinar en forma cuantitativa a través del cambio en el valor promedio de las unidades Hounsfield en un ROI, medidas en las imágenes pre y post-contraste, según la expresión:

$$\Delta HU = (HU_{Lesion}^{Post} - HU_{Fat}^{Post}) - (HU_{Lesion}^{Pre} - HU_{Fat}^{Pre}) \quad (III.1)$$

En esta expresión la absorción del contraste iodado en el tejido graso se utiliza como factor de normalización, para tomar en consideración posibles fluctuaciones entre la adquisición de la imagen y el tiempo post-administración del medio de contraste. Dado que esta metodología implica la adquisición de dos secuencias BCT, la mayor desventaja que presenta, es la dosis impartida al paciente. Debido a la geometría y los parámetros técnicos de irradiación, la dosis glandular media (MGD) es la mayor limitante desde el punto de vista de radioprotección, ya que otros órganos cercanos también podrían recibir una dosis efectiva, sin embargo, estas son menores a las recibidas en estudios radiográficos simples.^[8] Los valores reportados para la MGD en un estudio CE-BCT se encuentran en el entorno de 26 mGy,^[2,4] a diferencia de un estudio BCT simple que se encuentra en el entorno de 12 mGy.

La CE-BCT podría ser utilizada como una técnica cuantitativa que utiliza al medio de contraste iodado como biomarcador. Para ello sería necesario que las curvas de “absorción y lavado” puedan reconstruirse durante un estudio de perfusión, de forma similar a las curvas cinéticas que se obtienen en estudios de MRI. En este caso se cuenta con la ventaja que la adquisición se realizaría en tan solo algunos minutos y con vóxeles de mayor resolución. Sin embargo, primero es necesario optimizar la adquisición con el fin de disminuir la MGD, dado que un estudio de perfusión duraría aproximadamente 5 minutos, tiempo que equivaldría a 30 BCT. Diferentes trabajos^[7,9,10] han evaluado la optimización de los parámetros técnicos y el uso de diferentes filtros para la adquisición de imágenes CE-BCT, evaluando los resultados en función de parámetros de calidad de

imagen como la SDNR y la *relación contraste ruido normalizada por la dosis* (CNDR). Por ejemplo, en Prionas et al. 2011,^[9] se determinó que la adquisición realizada a 60 kV y mediante el uso de un filtro de cobre de 200 μm maximiza el contraste del yodo respecto a la adquisición con un equipo BCT convencional. En esta tesis, en cambio, hemos investigado la forma de optimizar la adquisición con la finalidad de recuperar las curvas cinéticas, imponiendo como restricción que la MGD de la adquisición completa sea comparable a la MGD reportada para un estudio CE-BCT simple. Con este fin, diferentes enfoques son posibles. Por ejemplo, se podría utilizar un detector cuya eficiencia cuántica de detección (DQE) sea superior en el entorno de energía del borde K del yodo. Esto permitiría disminuir la corriente de tubo utilizada, factor que está directamente vinculado a la MGD. También podría modificarse la filtración y utilizar un voltaje de alimentación que favorezca la absorción de fotones por el medio de contraste.^[10] A su vez, operaciones de post-procesado especialmente dedicadas para la disminución del ruido también permitirían utilizar corrientes de tubo más bajas. Otra posibilidad sería realizar la adquisición con equipos que posean alguna solución tecnológica de energía dual. El uso de esta tecnología y un algoritmo de reconstrucción dedicado, permitiría obtener la información cuantitativa realizando una única exposición. Este tipo de tecnología aún no se encuentra implementada en los sistemas comerciales de BCT.

Para evaluar las alternativas mencionadas, y en particular, diferentes aspectos constructivos y protocolos de adquisición de un nuevo sistema de imagen, idealmente se necesitan ensayos basados en imágenes reales de pacientes, con múltiples adquisiciones en diversas condiciones. Aspectos éticos y de protección radiológica hacen inviable este tipo de estudios. Sin embargo, la utilización de entornos virtuales de simulación permitiría realizar las investigaciones mencionadas. A través de esta herramienta, tanto el paciente como el equipamiento son simulados computacionalmente, permitiendo realizar tantos ensayos como sea necesario. Actualmente, y en colaboración con el grupo AXTI del Radboud Medical Centre (RMC), nos encontramos en el proceso de implementación y validación de un entorno virtual de simulación de adquisición CE-BCT con tecnología de energía dual. Esta herramienta computacional permitirá definir protocolos de adquisición optimizados para estudios de perfusión, previo a su aplicación en el ámbito clínico. Además, como consecuencia directa de este proceso, utilizando el equipo BCT simulado, también se podrían realizar estimaciones dosimétricas con simulación MC mediante un proceso similar al presentado en el Capítulo I, información que podrá ser incluida en el

reporte radiológico del paciente, una vez que se implemente el proyecto “Smart card” llevado adelante por la IAEA.^[11]

III.2 Método

La adquisición de imágenes CE-BCT es un área de investigación que se encuentra en creciente evolución. Es entonces necesario optimizar los parámetros constructivos, de adquisición, reconstrucción y análisis, que aseguren la calidad de imagen para realizar un correcto diagnóstico. En particular, si esta modalidad se utilizara en forma cuantitativa a través de la obtención de curvas de perfusión (técnica que hasta el momento no ha sido implementada clínicamente). Dado que la heterogeneidad tumoral puede ser un factor adicional de diagnóstico diferencial, la obtención de las curvas cinéticas vóxel a vóxel puede brindar más información, que la evaluación de las mismas dentro de un VOI en el que se promedia la señal. Para ello, nos encontramos desarrollando y validando un entorno virtual que simula la adquisición de imágenes CE-BCT, con la finalidad de obtener curvas cinéticas vóxel a vóxel post-administración de un medio de contraste yodado. Para la representación del paciente utilizamos fantomas antropomórficos de mama computacionales 4D (la cuarta dimensión se corresponde con la perfusión del medio de contraste).^[12] En el caso del equipo BCT, simulamos un equipo convencional y otro que utiliza dos espectros de energía diferentes mediante la sustitución del filtro de aluminio por un sistema de filtros alternantes de cobre y estaño. Este último caso correspondería a la adquisición de imágenes por un sistema con tecnología dual, en la cual los filtros fueron elegidos de forma tal que uno de los espectros tenga una energía efectiva superior al borde K del yodo (33 KeV) y el otro una energía inferior. A partir de las imágenes adquiridas con ambos espectros, se podría obtener una imagen que contenga únicamente la información cinética del medio de contraste. En la Figura III.1 se puede observar el espectro de emisión para la filtración original de aluminio que posee el equipo BCT comercial y los espectros de emisión generados por la incorporación del sistema de filtros alternantes, obtenidos a través del generador de espectros TASMICS_{BCT}.^[13]

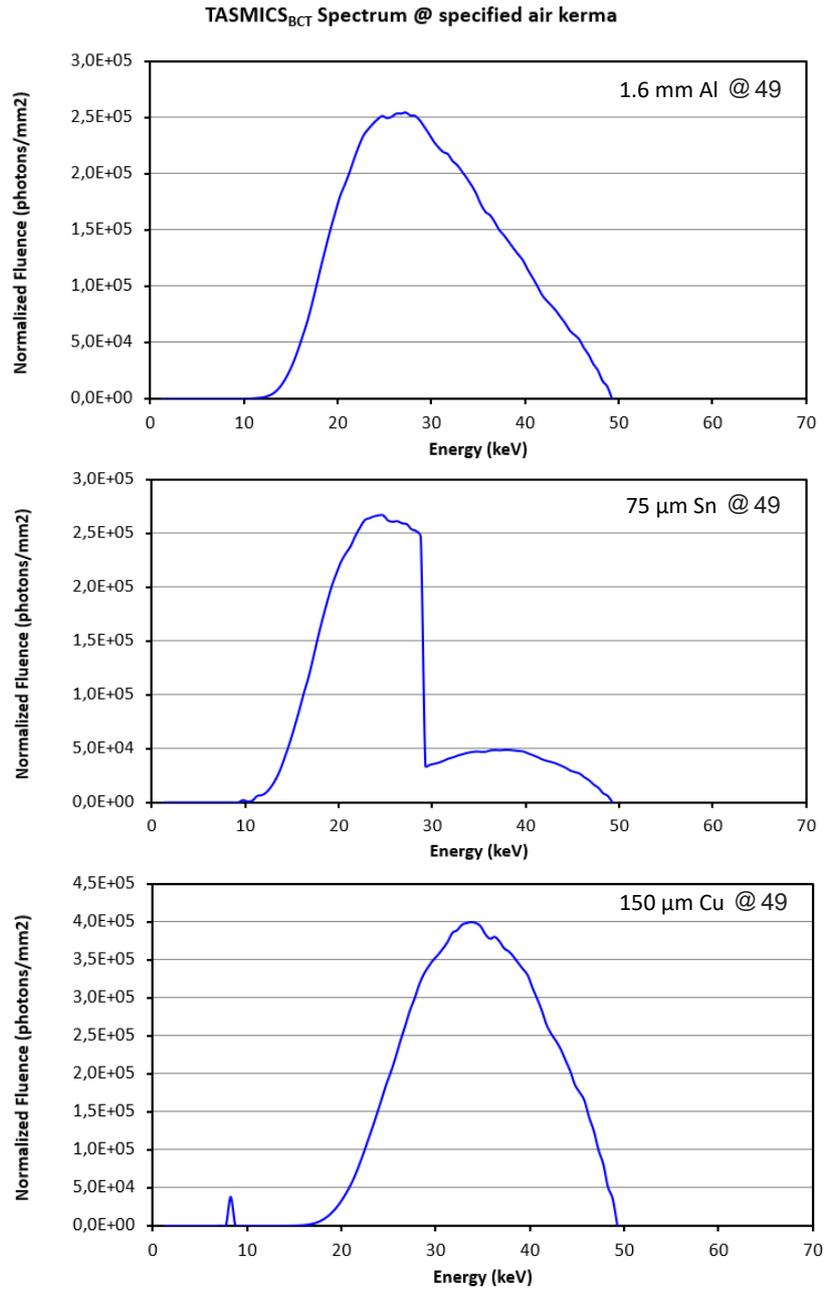


Figura III.1. Espectros de emisión a 49 kV para la filtración original de aluminio y para filtros de cobre y estaño.

El proceso de simulación contempla varios pasos. Comienza con la generación de proyecciones por interacción de la radiación primaria con el fantoma. Posteriormente las proyecciones son corregidas por la pérdida de resolución espacial y la presencia de ruido. Para ello, utilizamos la *Función de Transferencia de la Modulación* (MTF) y el *Espectro de Potencia del Ruido* (NPS) medidas experimentalmente bajo diferentes condiciones de

la corriente de tubo. Una vez generadas las proyecciones, se reconstruyen las imágenes tridimensionales. A partir de ellas, se evaluará la posibilidad de recuperar vóxel a vóxel las curvas de perfusión en el tejido fibroglandular y tumoral, para distintas corrientes de tubo, magnitud que está directamente vinculada a la MGD que recibirá el paciente.

III.2.1 Fantoma computacional 4D

Diferentes fantasmas antropomórficos de mama computacionales 4D, desarrollados por el grupo AXTI, fueron utilizados dentro del entorno virtual de simulación para representar pacientes de distintas características. Los mismos se generaron a partir de imágenes BCT adquiridas en pacientes sanos y utilizando un algoritmo de segmentación automático que trabaja con diferentes técnicas de análisis de imagen según el tejido a clasificar.^[14] Durante el proceso de segmentación, como el que se muestra en la Figura III.2, cuatro tipos de tejido son clasificados; piel, grasa, tejido fibroglandular y vasos sanguíneos. De esta forma se obtiene un mapa anatómico tridimensional del tejido mamario, tal como se presenta en la Figuras III.3.

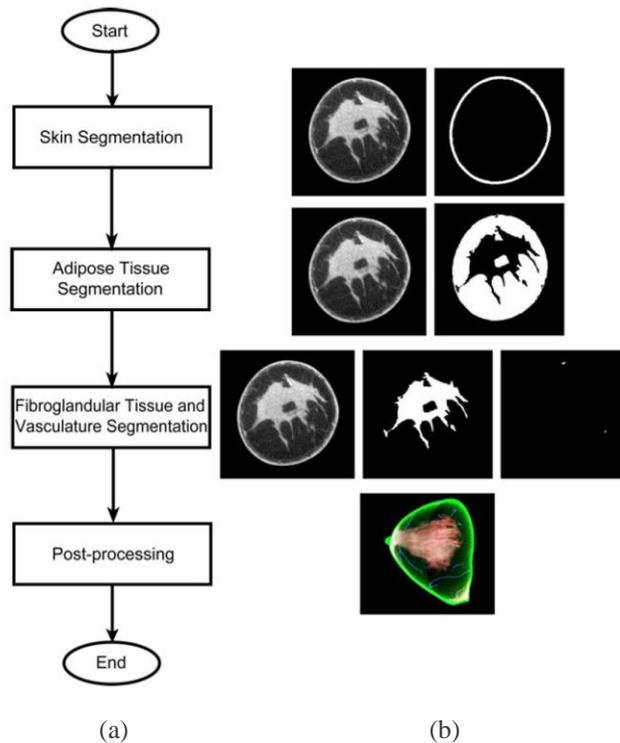


Figura III.2. (a) Diagrama de flujo del algoritmo de segmentación de imágenes y (b) los respectivos tejidos segmentados.^[14]

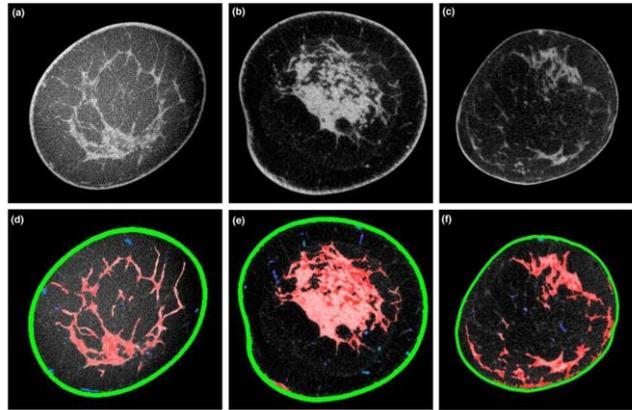


Figura III.3. (arriba) Tres ejemplos de vistas coronales adquiridas con BCT y (abajo) sus respectivas imágenes segmentadas a partir del algoritmo automático de clasificación. En rojo se representa el tejido glandular, en azul a los vasos sanguíneos, en gris a la grasa y en verde a la piel. [14]

Para incluir la información dinámica asociada a la concentración del medio de contraste, con el fin de obtener la cuarta dimensión, se utilizaron imágenes dinámicas de resonancia magnética para generar curvas de realce de contraste en función del tiempo según el tipo de tejido, [12] como las que se presentan en la Figuras III.4 y III.5

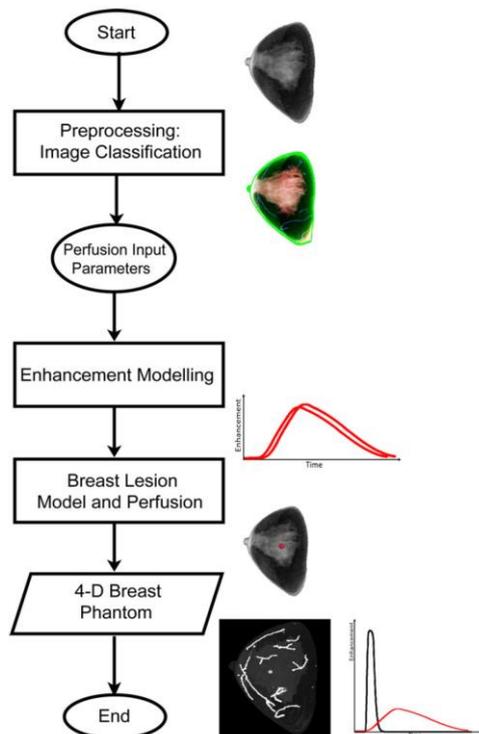


Figura III.4. Diagrama de flujo de adquisición de la cuarta dimensión del fantoma 4D. [12]

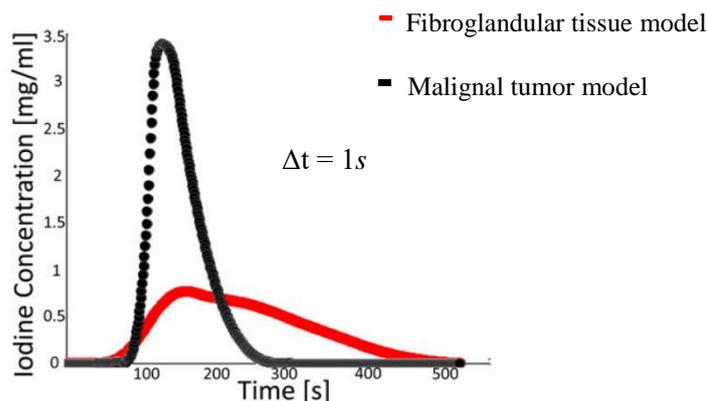


Figura III.5. Curvas promedio de concentración del medio de contraste yodado en diferentes tejidos generadas con una resolución temporal de 1 s.^[12]

Es importante destacar que los fantasmas computacionales también pueden utilizarse con fines dosimétricos dada la posibilidad de segmentar el tejido fibroglandular. Mediante simulación MC se puede determinar un mapa de la dosis glandular recibida durante la adquisición, en forma similar al desarrollo presentado en el capítulo I de esta tesis.

III.2.2 Entorno virtual de simulación CE-BCT

Simulamos dos equipos BCT similares al equipo de uso clínico que se encuentra en el RMC (Koning Corp., West Henrieta, NY). Uno comparte las prestaciones originales del equipo comercial, y en el otro se sustituyó el filtro original por un sistema de filtros alternantes para simular una modalidad de tecnología dual. Las prestaciones simuladas para estos equipos se presentan en la Tabla III.1

Es importante destacar que una fortaleza del presente entorno virtual es su versatilidad ante modificaciones de cualquiera de los parámetros presentados en la Tabla III.1.

Tabla III.1. Características de los equipos BCT simulados.

Ánodo	Tungsteno
kVp	49
Punto focal	0.3 mm
Filtración	Convencional: 1.6 mm Al Dual: 75 μ m Sn 150 μ m de Cu
Distancia Foco-Detector	92.3 cm
Distancia Foco-Isocentro	65 cm
Corriente de tubo	6 - 200 mA
Detector	Paxscan 4030CB Flat Panel indirecto (CsI) 397 x 298 mm ²
Adquisición	300 proyecciones en 10 s

Una vez definidas las características constructivas del equipo BCT, cada una de las 300 proyecciones es simulada en sucesivas etapas, tal como se presenta en el esquema de la Figura III.6.

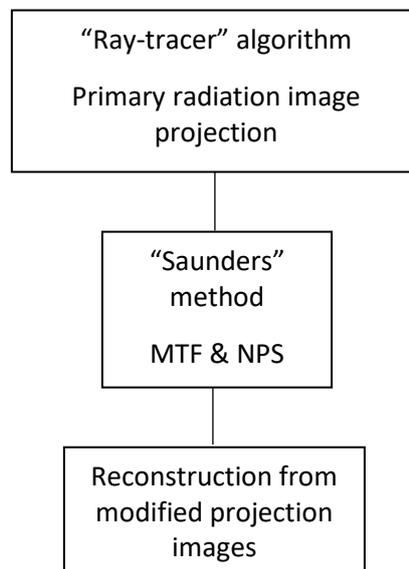


Figura III.6. Etapas del proceso de simulación para la adquisición de las imágenes de proyección.

El proceso comienza con la generación de una imagen de radiación primaria. Para ello es necesario definir el haz de RX a través de su espectro de emisión,^[13] y la disposición geométrica del tubo respecto del detector. Además, se debe determinar el tamaño, material, eficiencia y d xel del detector de radiación y definir la relación del valor de píxel en función del kerma en aire a la entrada del mismo.

Para generar las imágenes de proyección de radiación primaria, es necesario determinar el *camino radiológico* del haz de RX, que se define mediante la expresión:

$$R_p = \sum_i \sum_j \sum_k l(i, j, k) \cdot \rho(i, j, k) \quad (\text{III.2})$$

en donde $l(i, j, k)$ representa la distancia recorrida por el haz de radiación dentro de un vóxel de coordenadas (i, j, k) y ρ es la densidad en dicho vóxel. Esto implicaría realizar un total de N^3 evaluaciones numéricas, lo que resulta en un proceso computacional muy demandante. Mediante el algoritmo *ray-tracer*^[15] se puede optimizar este proceso. Este algoritmo simula la interacción del haz de radiación considerando al volumen de interés como la intersección de planos ortogonales equiespaciados en las tres direcciones. Un haz que ingresa al volumen en un punto $P_1(x_1, y_1, z_1)$ y emerge por un punto $P_2(x_2, y_2, z_2)$ puede representarse en forma paramétrica mediante las expresiones:

$$\begin{aligned} x(\alpha) &= x_1 + \alpha(x_2 - x_1) \\ y(\alpha) &= y_1 + \alpha(y_2 - y_1) \\ z(\alpha) &= z_1 + \alpha(z_2 - z_1) \end{aligned} \quad (\text{III.3})$$

Por lo tanto, se pueden determinar una serie de valores α que definen la intersección con cada plano. Finalmente, la longitud recorrida dentro de un vóxel estará definida por la diferencia de valores α adyacentes y el camino radiológico se determinará mediante la expresión:

$$R_p = d_{12} \sum_m [(\alpha(m) - \alpha(m - 1))] \rho(i(m), j(m), k(m)) \quad (\text{III.4})$$

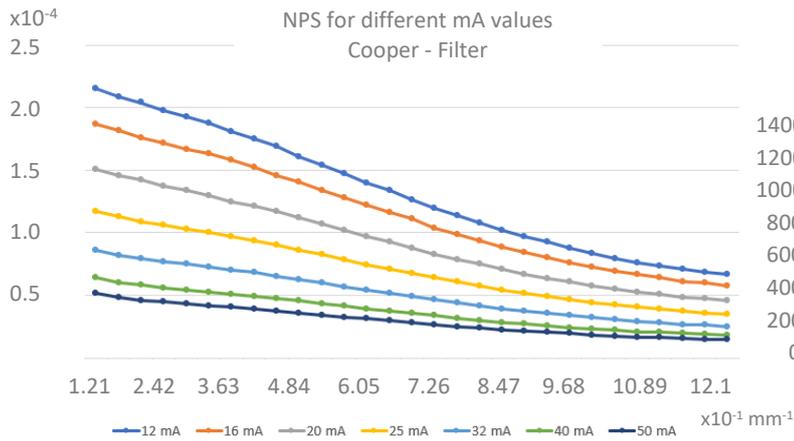
en la cual d_{12} es la distancia euclídea entre los puntos P_1 y P_2 e $(i(m), j(m), k(m))$ son los índices que representan la posición de cada vóxel que fue atravesado por el haz. Estos índices también se determinan en función de los valores paramétricos $\alpha(m)$. Mediante el

uso de este algoritmo, el número de operaciones realizadas disminuye a $3N$, lo que optimiza el tiempo de cómputo.

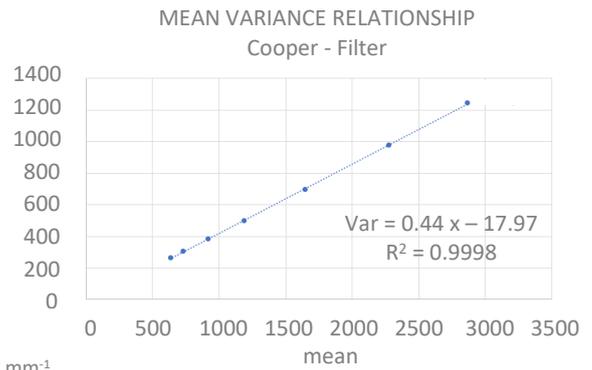
A partir de un algoritmo “ray-tracer” desarrollado por el grupo AXTI y validado para un equipo BCT convencional, implementé la generación de imágenes de proyección de radiación primaria a partir del uso de espectros alternantes, con la finalidad de simular un equipo virtual capaz de realizar adquisiciones de energía dual. Ambos espectros utilizan tungsteno como material del ánodo, pero filtros diferentes; uno de cobre de $150 \mu\text{m}$ de espesor y otro de estaño de $75 \mu\text{m}$, como los que fueron presentados en la Figura III.1.

Dado que la concentración del medio de contraste varía en función del tiempo según las curvas presentadas en la Figura III.5, para realizar las simulaciones se tomó en consideración una resolución temporal de 1s . Esto implica que en los 10s que demora la adquisición de las 300 proyecciones durante una exploración de 360° , cada 30 proyecciones se actualiza la concentración de yodo utilizando un fantoma diferente.

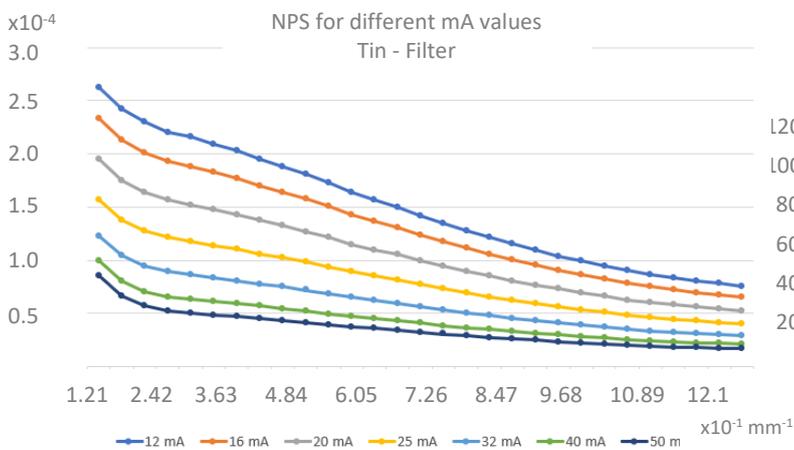
A continuación, implementé el algoritmo para modificar las imágenes de proyección que considera la pérdida de resolución y degradación de la imagen por las características constructivas del detector y por la presencia de ruido cuántico y electrónico, siguiendo el método propuesto por R. Saunders y E. Samei.^[16] Este método propone utilizar una versión sobre-muestreada de la MTF del detector para implementar la pérdida de resolución espacial en el espacio de Fourier de las imágenes. Dicha función fue medida experimentalmente para el detector Paxscan 4030CB. Una vez incorporada la pérdida de resolución, se procede a la incorporación de ruido. Para ello se define una imagen de ruido aleatorio en el dominio espacial con valor medio igual a cero y varianza igual a uno. Luego, en el dominio de la frecuencia, se le incorpora la NPS del sistema obteniéndose una imagen de “*ruido de color*”. Esta se diferencia de una imagen de “*ruido blanco*”, en la cual en la NPS todas las frecuencias están presentes con igual amplitud. La *relación de la varianza en función del valor de píxel* y la NPS fueron determinadas experimentalmente, tanto para el equipo convencional como para el de energía dual, habiéndose implementado previamente el sistema de filtros alternantes en el equipo real, tal como se muestra en la Figura III.7. Las curvas NPS fueron ajustadas por polinomios de grado 5 para su incorporación al algoritmo.



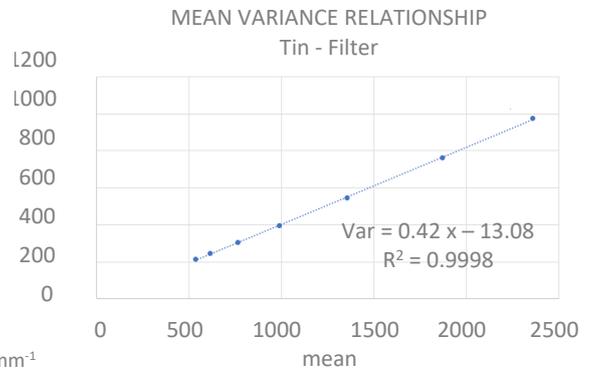
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura III.7. Curvas NPS y Varianza en función del valor de píxel para (a), (b) filtro de cobre $150 \mu m$ y (c), (d) filtro de estaño de $75 \mu m$.

Finalmente, una vez obtenida la imagen de color, esta es pesada por la relación de varianza en el dominio espacial y se adiciona la imagen resultante a la de proyección original. Como resultado se obtiene la imagen de proyección modificada por pérdida de resolución y ruido.

Para reconstruir una curva de perfusión de 5 minutos de duración, el proceso anteriormente descrito se repite para un total de 30 fantomas, con la correspondiente concentración de yodo actualizada. Por último, a partir de las imágenes de proyección modificadas, y mediante un método de reconstrucción iterativo, se obtienen las imágenes

tridimensionales que permitirán estudiar bajo qué condiciones es posible recuperar las curvas cinéticas asociadas a la absorción del medio de contraste.

III.3 Resultados

La Figura III.8 representa una sección coronal de un fantoma 4D segmentado a 140 s post-administración del contraste iodado, donde fácilmente se distingue la presencia de un tumor. También se presenta un ejemplo de proyección obtenida mediante la simulación de radiación primaria por el algoritmo ray-tracer y la misma proyección, pero posterior a la adición de la pérdida de resolución por MTF y NPS utilizando una corriente de tubo de 12 mA para un equipo convencional. Finalmente se muestra el mismo corte resultado de la reconstrucción. Tal como se puede observar, la presencia de ruido puede dificultar la visualización del tumor. Sin embargo, podría recuperarse información diagnóstica relevante si se pueden obtener las curvas de perfusión asociadas al medio de contraste.

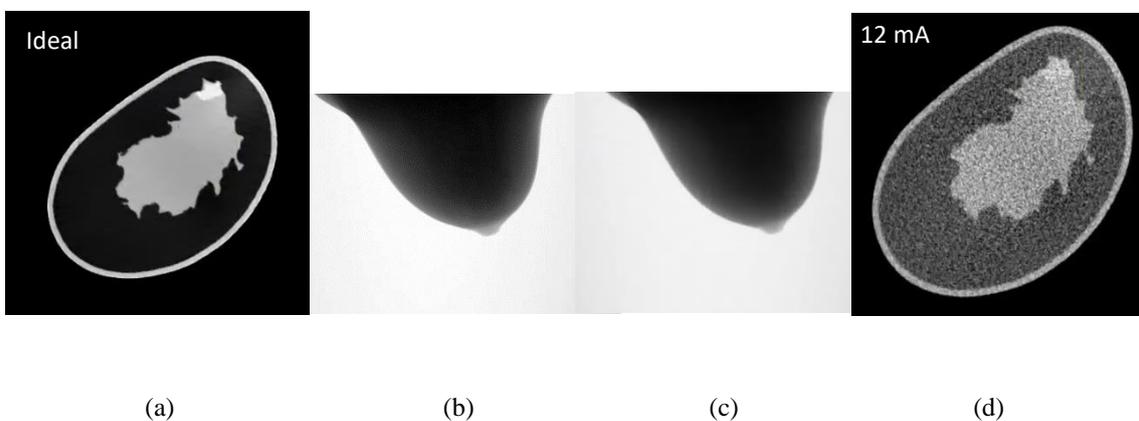


Figura III.8. Secuencia de imágenes representando todos los pasos implementados por el entorno virtual de simulación. (a) Corte coronal del fantoma ideal, (b) proyección de radiación primaria, (c) imagen modificada por pérdida de resolución e incorporación de ruido y (d) reconstrucción iterativa del mismo corte.

A su vez, en la Figura III.9 se presenta el resultado de dos simulaciones realizadas utilizando otro ejemplo de fantoma computacional, adquiridas mediante un equipo BCT convencional, a las dos corrientes de tubo más bajas.

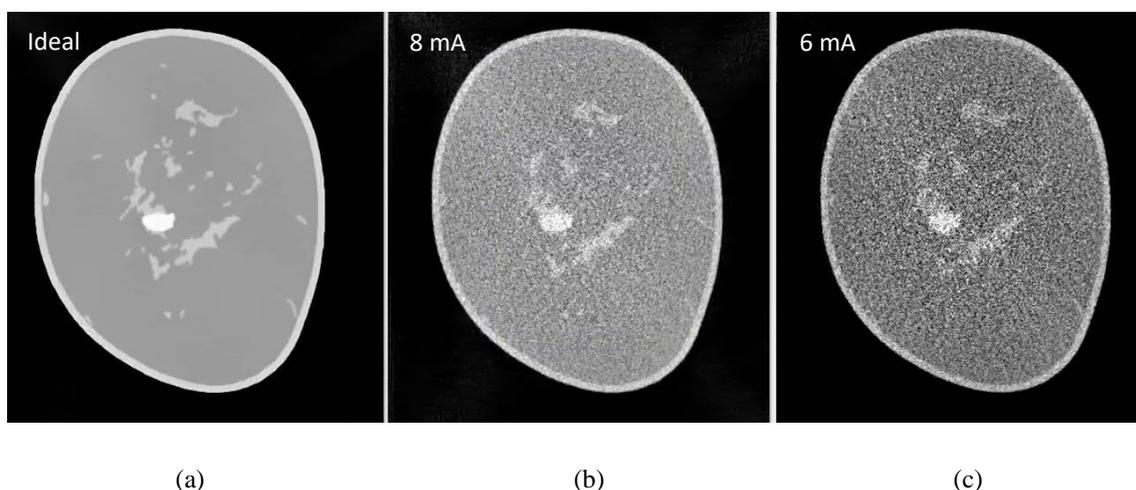


Figura III.9. (a) Mismo corte coronal a 120 s post-administración del contraste yodado para el fantoma ideal y reconstruido adquirido con un equipo BCT convencional a (b) 8 *mA* y (c) 6 *mA*.

Tal como se puede observar, a medida que la corriente de tubo disminuye, el efecto del ruido se hace cada vez más pronunciado, hasta el punto en el cual a simple vista el tumor pueda no ser detectado dependiendo de sus características funcionales. Sin embargo, tal vez sea posible obtener información diagnóstica relevante mediante una técnica cuantitativa que evalúe en forma autónoma las curvas de perfusión vóxel a vóxel.

A partir de las imágenes de proyección adquiridas durante 5 minutos mediante el fantoma de la Figura III.9, se evaluó la posibilidad de reconstruir dichas curvas. En la Figura III.10 se muestran las curvas de perfusión ideales y las respectivas curvas cinéticas reconstruidas a partir de la variación temporal del coeficiente de atenuación lineal, medido como el valor promedio en un VOI, en una simulación que utiliza un equipo convencional BCT y una corriente de tubo de 6 *mA*. Los resultados muestran que utilizando diferentes tamaños de VOI en el entorno de un punto representativo dentro del tumor y dentro del tejido glandular ha sido posible recuperar las curvas de perfusión, pero no vóxel a vóxel.

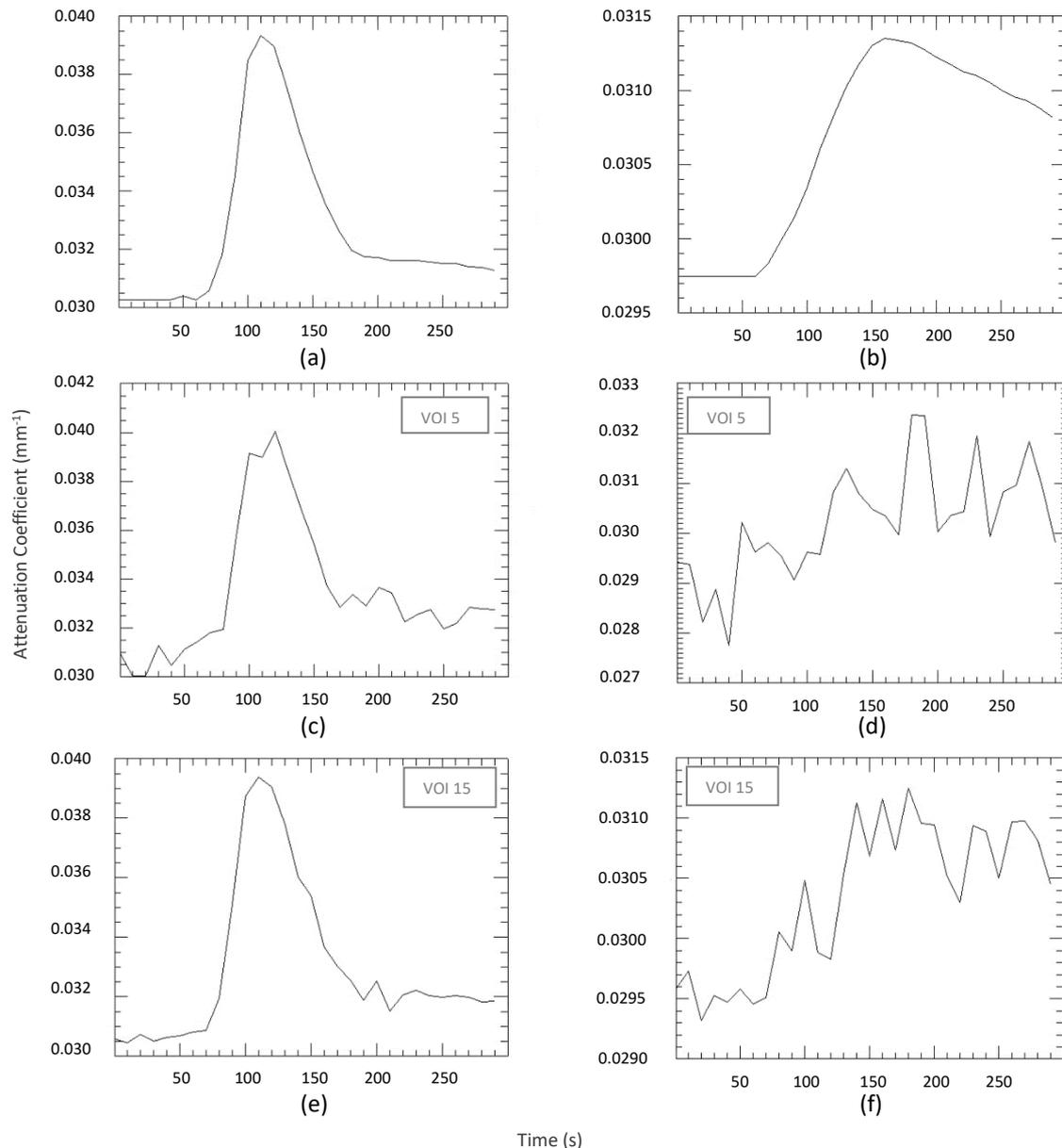


Figura III.10. Curvas de perfusión ideales del medio de contraste evaluadas en un punto representativo (a) dentro del tumor y (b) en el tejido fibroglandular para el fantoma de la Figura III.9 y para un equipo BCT convencional. Curvas cinéticas adquiridas a 6 mA y reconstruidas mediante el valor promedio del coeficiente de atenuación lineal para distintos tamaños del VOI (c), (e) en el tumor y (d), (f) en el tejido glandular.

Tal como se observa a partir de las gráficas, a medida que el tamaño del VOI aumenta, el ruido en la señal disminuye. En un punto dentro del tumor, para un VOI de 5 vóxeles de lado, fue posible recuperar la curva de perfusión. En el caso de un punto dentro del tejido

fibroglandular, dado que la absorción del contraste iodado es menor, el ruido afecta más a la señal y dificulta la recuperación de las curvas. Sin embargo, la tendencia puede identificarse y la posición del máximo de absorción se puede apreciar incluso para el VOI de menor tamaño.

La Figura III.10 muestra que el uso de una técnica cuantitativa CE-BCT que utilice un equipo BCT con prestaciones convencionales a bajas corrientes de tubo, permite recuperar las curvas de perfusión del tumor si se utiliza el promedio de la señal en un VOI, pero no vóxel a vóxel. Por otra parte, la mayor limitación asociada al uso de un equipo con prestaciones convencionales está relacionada con la MGD impartida al paciente. La función que representa el kerma en aire para una adquisición convencional fue determinada experimentalmente. Se utilizó una cámara de ionización cilíndrica colocada en el centro de rotación del equipo, y se irradió durante 10 s a diferentes corrientes de tubo, obteniéndose la siguiente expresión (en mGy):

$$Kerma_{Al\ filter} = 0.27 * mA - 0.55 \quad (III.5)$$

Por lo tanto, para una adquisición simple realizada a bajas corrientes de tubo, como por ejemplo 6 mA, el kerma en aire sería igual a 1.1 mGy . Dado que las curvas de perfusión se reconstruyen a partir de 5 minutos de adquisición, el kerma en aire para una adquisición completa resultaría igual a 33 mGy . Es posible realizar una estimación de la MGD mediante el coeficiente de dosis normalizado cuyo valor máximo para un haz polienergético de tungsteno filtrado con 1.6 mm de aluminio es de 0.582 mGy/mGy .^[17] A partir de este valor, la MGD estimada sería de 19.2 mGy . Este valor podría ser, en algunos casos, comparable al de un estudio de mamografía diagnóstica. Por otra parte, ya hemos comentado que las curvas de perfusión no han podido recuperarse vóxel a vóxel. Por lo tanto si se quisiera utilizar un equipo BCT convencional, sería necesario aumentar la corriente de tubo para disminuir el ruido de la señal, lo que incrementaría la MGD.

Con la finalidad de reconstruir las curvas cinéticas sin comprometer la MGD, estudiamos la posibilidad de utilizar un equipo con tecnología dual. En la publicación de Prionas et al. 2011^[9] se sugiere el uso de 60 kV y un filtro de cobre de 200 μm de espesor para realzar el contraste del yodo durante una adquisición CE-BCT. A su vez, la tasa de kerma en aire reportada disminuye considerablemente para esta filtración. En la misma publicación se muestra que el uso de un filtro de estaño también reduce la tasa de kerma en aire impartida, sin embargo, se desaconseja la utilización de dicho material por la necesidad

de disminuir la fluencia de fotones, dadas las limitaciones de enfriamiento del tubo de RX, lo que empeora el contraste de la imagen.

Dado que nuestra finalidad es la de obtener imágenes donde únicamente el medio de contraste sea visualizado, planteamos adquirir la mitad de las proyecciones con un espectro cuya energía efectiva se encuentre por encima del borde K del yodo, y la otra mitad con un espectro cuya energía efectiva se encuentre por debajo. Por lo tanto, simularemos la adquisición de las 300 imágenes de proyección en forma alternada entre un espectro de RX generado a partir del uso de un filtro de cobre y otro generado por el uso de un filtro de estaño.

Las correspondientes funciones experimentales obtenidas para el kerma en aire a 49 kV utilizando el filtro de cobre y el de estaño son, respectivamente (en mGy):

$$Kerma_{Cu\ filter} = 0.054 * mA - 0.18 \quad (III.6)$$

$$Kerma_{Sn\ filter} = 0.18 * mA - 0.47 \quad (III.7)$$

A partir de las expresiones III.6 y III.7 se observa que con 12 mA se genera un kerma en aire de 33 mGy, similar al producido por el equipo convencional.

Las gráficas presentadas en la Figura III.11 fueron reconstruidas mediante la simulación del equipo virtual de energía dual utilizando el fantoma de la Figura III.8. Al igual que ocurre con las curvas cinéticas obtenidas mediante el equipo BCT convencional, a medida que el tamaño del VOI disminuye, el ruido en la señal se incrementa, lo que dificulta la su recuperación. Sin embargo, en el caso de un punto que se encuentran en una posición dentro del tumor, para un VOI de 3 vóxeles de lado todavía es posible discriminar el tiempo para el cuál el medio de contraste presenta un máximo de absorción. Como es esperado, a medida que el tamaño del VOI aumenta, la curva cinética reconstruida se acerca más a la ideal. La misma tendencia se puede observar en un punto representativo del tejido glandular, pero dado que la absorción de yodo es menor en este tipo de tejido, el ruido de la señal compromete la recuperación de las curvas de perfusión. En la Figura III.12 se presenta el resultado de la simulación realizada con el equipo dual pero a 6 mA. En este caso, mediante un VOI de 5 vóxeles de lado todavía es posible discriminar la tendencia esperada de la curva cinética. El kerma en aire para una adquisición de 5 minutos disminuyó a 11.6 mGy, que es aproximadamente 1/3 del kerma en aire impartido para la simulación realizada con 6 mA y un equipo convencional. La correspondiente

MGD estimada, utilizando un coeficiente normalizado igual a $0.7 \text{ mGy/mGy}^{[18]}$ sería de 8.1 mGy , que es el 43% de la MGD impartida durante la adquisición convencional.

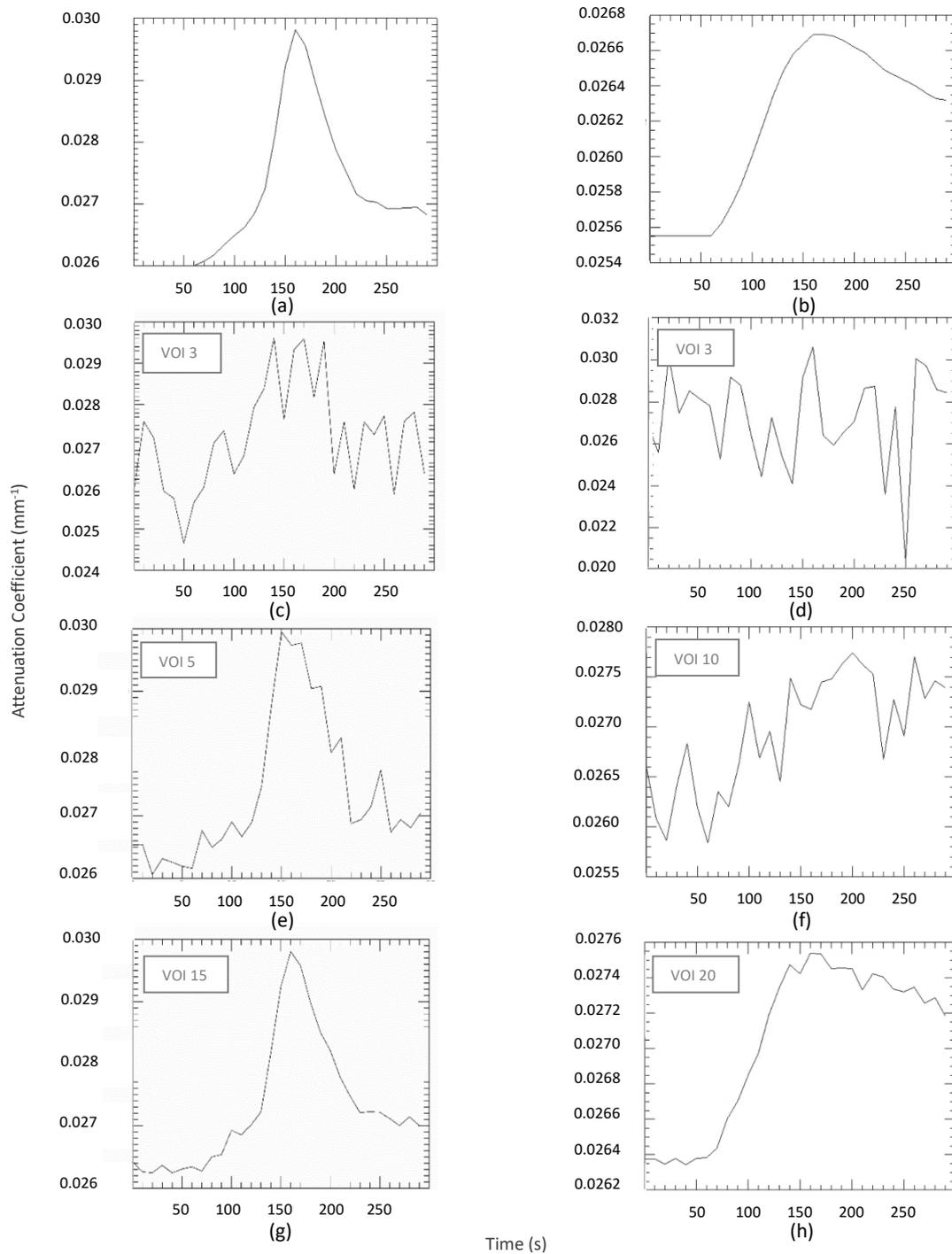


Figura III.11. (a) y (b) Curvas de perfusión ideales del medio de contraste en un punto representativo del tumor y del tejido glandular para un equipo BCT de energía dual. (c), (e), (g) Curvas cinéticas reconstruidas en un punto del tumor y (d), (f), (h) en un punto del tejido glandular para el fantoma de la Figura III.8 adquiridas a 12 mA .

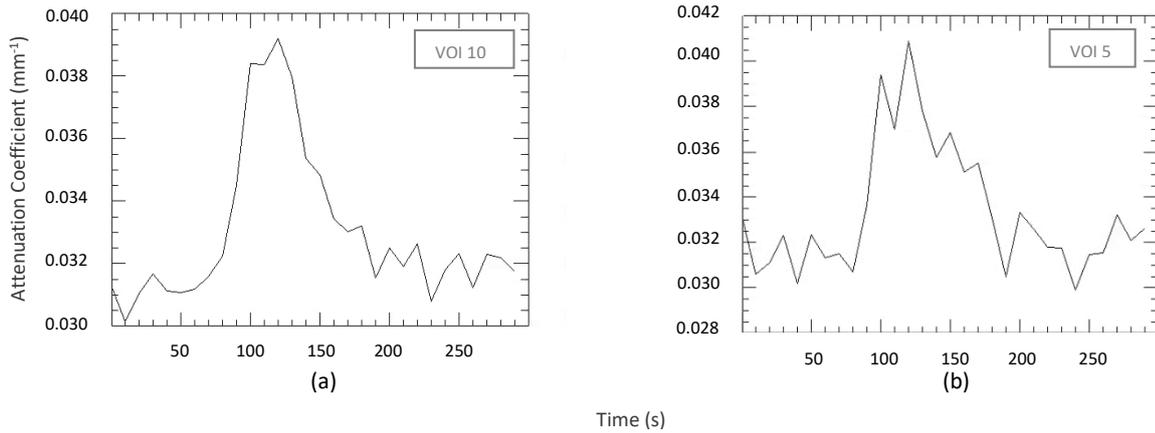


Figura III.12. Curvas de perfusión reconstruidas mediante el promedio de la señal en VOI's diferentes, para un punto representativo en el tumor del fantoma de la Figura III.9 obtenidas mediante una simulación realizada con el equipo BCT dual para una corriente de tubo de 6 mA.

III.4 Discusión del capítulo.

Los resultados obtenidos muestran que en el caso particular de la simulación realizada con un equipo BCT convencional, las curvas cinéticas para puntos representativos del tumor y del tejido fibroglandular han podido ser recuperadas mediante el promedio de la señal en un VOI. Hemos visto que para un VOI de 5 vóxeles de lado, es posible reconocer la tendencia de la curva ideal en la curva reconstruida. A partir de la expresión del kerma en aire obtenida experimentalmente, la MGD estimada para una adquisición completa de 5 minutos de duración sería aproximadamente de 19 mGy. Con el fin de estudiar bajo qué condiciones es posible recuperar las curvas de perfusión vóxel a vóxel, sin comprometer o inclusive disminuir la MGD, implementamos la simulación de un equipo BCT con tecnología dual. Esta variante constructiva ha sido pensada con la finalidad de desarrollar una técnica CE-BCT que permita visualizar solamente al medio de contraste en las imágenes. En este caso, mediante la simulación utilizando una corriente de tubo de 12 mA, el kerma en aire resultó similar al de la adquisición convencional y observamos que las curvas de perfusión también pueden ser recuperadas mediante el promedio de la señal en un VOI. El tamaño del VOI óptimo varía según el tipo de tejido dado que la absorción del contraste yodado es mayor en el tejido tumoral que en el tejido fibroglandular, y por

lo tanto la señal será más sensible al ruido en este último caso. A medida que el VOI aumenta el promedio de la señal resultante hace que el ruido afecte en menor proporción al resultado final. Hemos disminuido la corriente de tubo hasta un valor de 6 mA, obteniéndose resultados similares en cuanto a la recuperación de las curvas cinéticas, y con una disminución de más del 50% del kerma en aire. Las imágenes, tal como se esperaba, se tornan más ruidosas a medida que la corriente de tubo disminuye. Por lo tanto resulta necesario implementar optimizaciones adicionales en pos de obtener curvas cuantitativas vóxel a vóxel.

Es importante aclarar que en el presente trabajo, los efectos de la radiación secundaria no fueron considerados. Sin embargo, esto no representa una limitación a los resultados presentados. Las imágenes de proyección asociadas a la radiación secundaria pueden generarse mediante simulación MC y adicionarse a las imágenes obtenidas por radiación primaria, previo a la implementación de la pérdida de resolución. Pero en el caso de trabajar con adquisiciones reales, las proyecciones de radiación secundaria ya sea simuladas o medidas para un paciente^[19] podrían utilizarse para corregir las imágenes BCT. Por tal motivo su contribución no ha sido tomada en cuenta.

Una limitación que presenta el actual entorno virtual para el equipo dual, es que utiliza un algoritmo de reconstrucción iterativo que no está especialmente dedicado para el uso de espectros alternados. Actualmente en el grupo AXTI se está trabajando en la optimización de un algoritmo, previamente desarrollado, de reconstrucción iterativo *polienergético por descomposición de materiales*.^[20] A diferencia de los algoritmos convencionales, incorpora la información de los diferentes espectros utilizados para la adquisición de cada proyección. Una vez optimizado, modelará a cada vóxel como una combinación de tejido graso, tejido glandular y medio de contraste iodado, a través de factores de peso " $w_{i,vóxel}$ " (" i " representa a cada uno de los compuestos mencionados). Mediante un proceso iterativo que minimiza el gradiente de la función de máxima verosimilitud, se obtendrán dichos factores de peso en forma matricial. Finalmente, a partir de la matriz " w_{Iodo} " se podrá construir una imagen correspondiente únicamente al medio de contraste. Actualmente el algoritmo se encuentra en vías de optimización, pero igualmente se ha podido obtener imágenes w_{Fat} y w_{FG+I} . Las correspondientes imágenes producto de la simulación con el equipo BCT dual a 6 mA se presentan en la Figura III.13. A partir de estas imágenes, se reconstruyó una imagen del coeficiente de atenuación lineal a 34 kV. Esta energía fue elegida para realzar el medio de contraste iodado, ya que

coincide con el borde K de este elemento. En la Figura III.14 se presenta un corte coronal preliminar del mapa del coeficiente del atenuación lineal a 34 kV utilizando el algoritmo dedicado, y el correspondiente corte reconstruido con el algoritmo iterativo convencional a modo comparativo. Finalmente, en la Figura III.15 se presenta la curva cinética ideal y la reconstruida, para un punto representativo dentro del tumor.

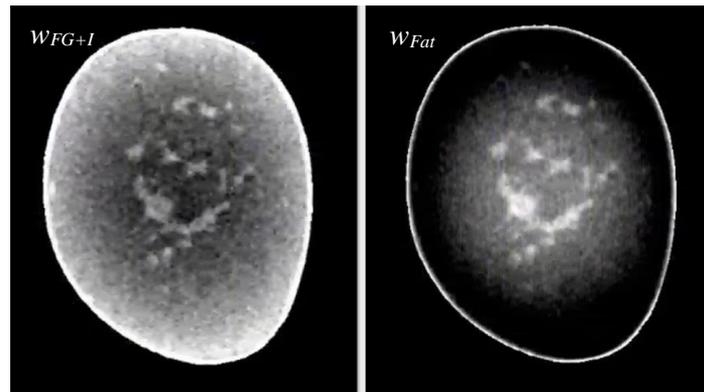


Figura III.13. Imágenes “w” de un corte coronal a 240 s post-administración del medio de contraste obtenidos mediante la simulación con un equipo BCT dual a 6mA.

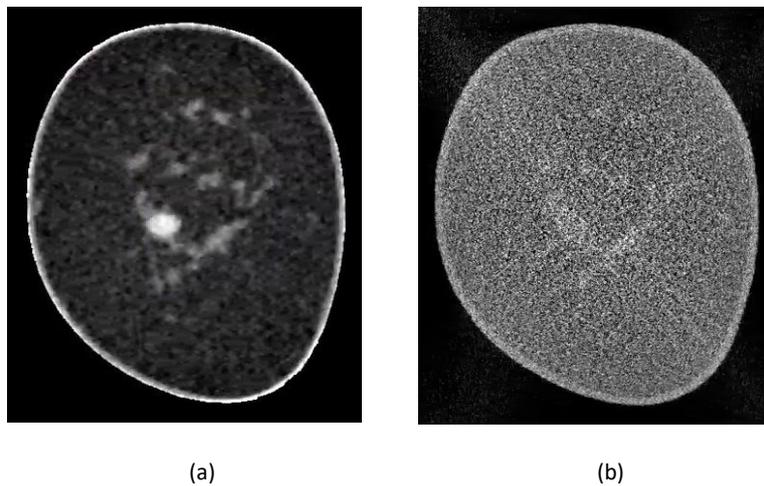


Figura III.14. Mismo corte coronal a 240 s post-administración del medio de contraste obtenidos con BCT dual a 6mA y reconstruido con (a) el algoritmo iterativo dedicado a 34 kV y (b) algoritmo iterativo convencional.

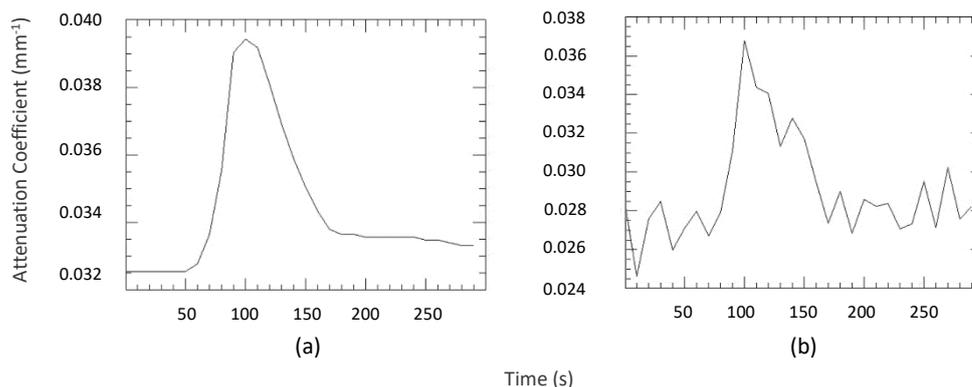


Figura III.15. (a) Curva de perfusión ideal del medio de contraste a 34 kV en un punto representativo del tumor. (b) Curva reconstruida con el algoritmo dedicado (no optimizado) para el mismo vóxel.

Tal como se puede observar en las Figuras III.14, y III.15, a pesar que el algoritmo iterativo dedicado no se encuentra optimizado, cualitativamente la identificación del tumor resulta evidente en la imagen reconstruida y con un realce superior al de la imagen generada con el algoritmo iterativo convencional. Por otra parte, en la curva cinética recuperada mediante la señal de un sólo vóxel se puede distinguir la tendencia esperada y la coincidencia temporal del máximo de absorción del medio de contraste. La discrepancia en los valores del coeficiente de atenuación puede deberse al artefacto “cupping” (decremento del valor de píxel hacia el centro de la imagen) que presenta la imagen “ w_{FG+I} ” de la Figura III.13, producto de la no optimización del algoritmo.

Una limitación adicional, es que las mediciones experimentales para la implementación del ruido y la pérdida de resolución, fueron realizadas con un voltaje de alimentación del tubo de RX de 49 kV. En el equipo Koning, este parámetro de adquisición es fijo. El uso de un voltaje de operación superior, en el entorno de 55 kV, junto con la implementación del algoritmo de reconstrucción dedicado podría brindar mejores resultados en la recuperación de las imágenes “ w_i ”, dada la mayor diferencia entre las respectivas energías efectivas de los espectros correspondientes a los filtros de cobre y estaño. Para poder implementar esta variante dentro del entorno virtual, o bien se miden experimentalmente las prestaciones del detector bajo esta nueva condición de operación, o bien se simula la respuesta del detector mediante un enfoque de “*cascade modelling*”.^[21] Debido a que a corto plazo el tubo de RX del equipo será sustituido, y tendrá un valor

máximo de alimentación de 70 *kV*, podremos a futuro implementar dicha variante, con el fin de estudiar sus implicancias en la reconstrucción de las curvas de perfusión.

Hasta el momento todas las imágenes de proyección fueron adquiridas a un mismo valor de la corriente de tubo. Dada la disminución del kerma en aire impartido, lograda por la implementación del sistema de filtros alternantes, otra posible variante de adquisición sería realizar una secuencia BCT adicional utilizando una corriente de tubo mayor previo a la administración del medio de contraste. La información de esta imagen de alta calidad podría utilizarse para la corrección de las imágenes adquiridas a bajas corrientes de tubo, adquiridas luego de la administración del contraste iodado. Este procesamiento de la señal, tal vez permitirá utilizar corrientes de tubo aun menores a 6 *mA*, dando como resultado una disminución adicional del kerma en aire, lo que se traducirá en una reducción adicional de la MGD. La implementación de esta herramienta de procesamiento será abordada en futuras investigaciones. Confiamos en que las variantes mencionadas permitirán recuperar en forma autónoma las curvas de perfusión con una disminución adicional de la dosis impartida al paciente.

III.5 Conclusiones del capítulo

Hemos desarrollado un entorno virtual de simulación CE-BCT como herramienta de investigación. Los resultados obtenidos en estos estudios preliminares nos permiten concluir que el uso de tecnología dual en un equipo BCT, permitiría la recuperación de las curvas cinéticas asociadas al uso de un medio de contraste iodado durante un estudio de perfusión mamaria. Hemos visto que esta variante constructiva disminuyó la MGD estimada en un 57 % respecto a la adquisición realizada mediante un equipo BCT convencional. Hasta el momento la reconstrucción de las curvas de perfusión se realizó utilizando un método de reconstrucción iterativo convencional. Sin embargo, hemos obtenido imágenes preliminares reconstruidas mediante la implementación de un algoritmo dedicado (el cual ya se encuentra en vías de optimización), que muestran la viabilidad de recuperar las curvas de perfusión vóxel a vóxel. Confiamos en que el uso de este algoritmo junto con la implementación de operaciones de procesamiento de las imágenes permitirá recuperar las curvas cinéticas en forma autónoma con una reducción

adicional de la dosis glandular, transformando la CE-BCT en una modalidad de carácter cuantitativo para uso clínico.

III.6 Referencias del capítulo

- [1]Boone J M, Nelson T, Lindfors K, Seibert J A. Dedicated Breast CT: Radiation Dose and Image Quality Evaluation, *Radiology*. 221(3), 657-667
- [2]Uhlriga J, Fischerb U, Surovc A, Lotza J and Wienbecka S. Contrast-enhanced cone-beam breast-CT: Analysis of optimal acquisition time for discrimination of breast lesion malignancy, *European Journal of Radiology*. 99, 9-16, 2018
- [3]Carmeliet P and Jain R K. Angiogenesis in cancer and other diseases, *Nature*. 407, 249-257, 2000
- [4]Prionas N D, et al. Contrast-enhanced Dedicated Breast CT: Initial Clinical Experience, *Radiology*, 256(3), 714-723, 2010
- [5]Prionas N D, Aminololama-Shakeri S, Yang K, Martinez SR, Lindfors KK, Boone JM. Contrast-enhanced dedicated breast CT detection of invasive breast cancer preceding mammographic diagnosis. *Radiology Case Reports*, 10(2), 936, 2015|
- [6]Shadi A S, et al. Differentiation of Ductal Carcinoma In-Situ from Benign Micro-Calcifications by Dedicated Breast Computed Tomography, *European Journal of Radiology*, 85(1), 297-303, 2016
- [7]Glick S J, and Makeev A. Investigation of x-ray spectra for iodinated contrast-enhanced dedicated breast CT, *Journal of Medical Imaging*, 4(1), 013504, 1-10, 2017.
- [8]Sechopoulos I, Vedantham S, Sankararaman S, D’Orsi C.J, and Karellas A. Monte Carlo and Phantom Study of the Radiation Dose to the Body from Dedicated Computed Tomography of the Breast, *Radiology*, 247(1): 98–105, 2008.
- [9]Prionas N D, Huang S, and Boone J M, Experimentally determined spectral optimization for dedicated breast computed tomography, *Medical Physics*, 38(2), 646-655, 2011
- [10]Weigel M, Vollmar S V, and Kalender W A. Spectral optimization for dedicated breast CT, *Medical Physics*, 38(1), 114-124, 2011.
- [11]Rehani M. IAEA Bulletin, 50-2, 2009.
- [12]Caballo M, Mann R, Sechopoulos I. Patient-based 4D digital breast phantom for perfusion contrast-enhanced breast CT imaging, *Medical Physics*, 45, 4448-4460, 2018
- [13]Hernandez A M and Boone J M. Tungsten anode spectral model using interpolating cubic splines: unfiltered x-ray spectra from 20 kV to 640 kV. *Medical Physics*, 41, 042101. 2014

- [14]Caballo M, Boone J M, Mann R, Sechopoulos I. An unsupervised automatic segmentation algorithm for breast tissue classification of dedicated breast computed tomography images, *Medical Physics*, 45(6), 2542–2559.
- [15]Siddon R. Fast calculation of exact radiological path for a three-dimensional CT, *Medical Physics*, 12(2), 252-255
- [16]Saunders R, Samei E. A method for modifying the image quality parameters of digital radiographic images, *Medical Physics*, 30(11), 3006-3017, 10.1118/1.1621870
- [17]Sechopoulos I, Jia Feng S S, D’Orsi C J. Dosimetric characterization of a dedicated breast computed tomography clinical prototype, *Medical Physics*, 37(8), 4110-4120, 2010.
- [18]Hernandez A, Boone J M. Average glandular dose coefficients for pendant-geometry breast CT using realistic breast phantoms, *Medical Physics*. 44 (10), 5096-5105, 2017
- [19]Sechopoulos I. X-ray scatter correction method for dedicated breast computed tomography. *Medical Physics*, 39(5), 2896-2903, 2012.
- [20]Mejiá Bustamante V, Nagy J G, Feng S S J, Sechopoulos I. Iterative breast tomosynthesis image reconstruction. *Siam J. Sci. Comput.* 35(5), S192-S208, 2013.
- [21]Suryanarayanan S, Karellas A, Vedantham S and Sechopoulos I, Theoretical analysis of high-resolution digital mammography, *Phys. Med. Biol.* 51 3041–3055, 2006

Conclusiones generales y trabajos futuros

El cáncer de mama es el cáncer con mayor incidencia y mortalidad dentro de la población femenina a nivel mundial. Por este motivo, es de suma importancia la tarea de investigación en las distintas áreas que están involucradas en su detección temprana y en el diagnóstico diferencial. Desde hace mucho tiempo las imágenes médicas cumplen un rol fundamental en la detección y el diagnóstico de esta enfermedad y sin lugar a dudas, la física médica es una disciplina esencial para el aseguramiento de la calidad de imagen. Tal como ha sido mencionado a lo largo de esta tesis, el principal objetivo de la imagenología es la obtención de imágenes que permitan al especialista realizar un correcto diagnóstico. Para ello es esencial optimizar la calidad de imagen, prestando especial atención a los aspectos dosimétricos asociados a aquellas modalidades que hacen uso de radiaciones ionizantes. Existe consenso científico en que la mamografía de cribado, como herramienta de salud pública, es la modalidad más indicada para evaluar poblaciones asintomáticas, y que la relación costo/beneficio es positiva siempre que se asegure la calidad de su implementación. Por otra parte, existen varias modalidades complementarias que permiten realizar un diagnóstico diferencial una vez que se esté frente a un hallazgo sospechoso. Es por estas razones que mi trabajo de tesis se ha centrado en el estudio de diferentes aspectos físicos de imagenología destinada al diagnóstico diferencial. En particular, tres modalidades de imagen fueron estudiadas, la tomosíntesis digital de mama (DBT), la elastografía y la tomografía mamográfica con medios de contraste (CE-BCT).

La elastografía brinda información valiosa sobre aspectos mecánicos del tejido sin utilizar radiación, pero su resolución espacial es claramente una limitante, ya que no permite visualizar la presencia de microcalcificaciones ni masas pequeñas asociadas a estadios tempranos de la enfermedad. En oposición se encuentra la CE-BCT con una muy buena combinación de resolución espacial y de contraste, que incluso permite obtener información de carácter funcional, pero la dosis glandular asociada hace que sea necesario optimizar los métodos de adquisición. Finalmente, la DBT permite obtener información del tejido en profundidad con una dosis glandular similar a la impartida en una mamografía de cribado, pero con una resolución menor en comparación a una imagen completamente tridimensional.

Uno de los principales resultados obtenidos, fue la determinación del tamaño óptimo del vóxel de reconstrucción en DBT para estimar la dosis paciente-específico mediante simulación Monte Carlo (MC), con la finalidad de optimizar el costo computacional. Este estudio concluyó que el uso de vóxeles isotrópicos de 2.730 mm de lado o vóxeles anisotrópicos con dimensiones iguales a $5.460 \times 5.460 \times 2.730 \text{ mm}^3$, producen una incerteza en el cálculo de dosis menor al 5% con respecto al tamaño de vóxel usualmente utilizado para fines diagnósticos, alcanzándose una reducción del tiempo de cómputo de aproximadamente 50%. Esto implica que es posible implementar algoritmos de reconstrucción/segmentación de imágenes DBT, así como también métodos dosimétricos paciente-específico basados en simulación MC que hagan uso de vóxeles más grandes para optimizar el tiempo de simulación manteniendo la exactitud de la dosis. Con estaciones especialmente dedicadas, la simulación podría realizarse en menos de un minuto, por lo tanto resultaría viable estimar la dosis recibida por cada paciente e incorporar esta información en su carné radiológico.

Otra contribución de esta tesis, fue la demostración desde el punto de vista físico teórico/experimental, que es posible realizar elastografía cuantitativa de mama mediante equipos de ecografía convencional sin prestaciones especiales. A partir de la teoría de recuperación de la función de Green en presencia de campos difusos, se obtuvo una expresión matemática para determinar en forma local el módulo de Young de un medio elástico y heterogéneo, como es el tejido mamario, tal como lo expresa la ecuación (II.21).

Esta expresión depende del valor máximo de la función de autocorrelación del desplazamiento producido por un campo acústico difuso dentro del medio, así como también del valor del módulo de corte en la superficie. Dado que el método propuesto está destinado al caso particular de imagenología mamaria, este valor fue considerado igual al valor del módulo de corte del tejido graso. A su vez, he desarrollado un dispositivo mecánico controlado por una placa Arduino capaz de producir el campo difuso que requiere la teoría. El método de adquisición propuesto consiste en rodear a la mama con el generador de campo a nivel de la pared torácica y adquirir una señal de video durante 5 s, mientras el tejido mamario se encuentra en movimiento. Luego, mediante un procesamiento de imagen dedicado, se reconstruye el mapa de elasticidad. Se realizaron medidas experimentales en un fantoma antropomórfico con inclusiones, demostrando que en los mapas de elasticidad se logra determinar la posición de las inclusiones, así como también el valor del módulo de Young de las mismas y del fondo del fantoma. A su vez,

se realizó una validación preliminar in-vivo en una paciente portadora de un carcinoma ductal infiltrante, y el mapa de elasticidad resultó concordante a la patología, así como también en la mama contralateral sana. Es necesario aclarar que hasta el momento el procedimiento se realizó con la sonda de ultrasonido en posición fija, dado que los desplazamientos producidos por el campo difuso son de características submilimétricas. Por lo tanto, previo a la aplicación clínica de esta metodología, es necesario desarrollar mecanismos para discriminar el desplazamiento del tejido producido por el campo, de aquellos producidos por el movimiento del transductor en una exploración a mano alzada. Este estudio será abordado en futuras investigaciones con el fin de lograr implementar el método propuesto en el ámbito clínico, permitiendo universalizar la técnica elastográfica cuantitativa.

Para finalizar, en esta tesis se desarrolló un entorno virtual de simulación CE-BCT como herramienta de investigación. Este entorno virtual permitirá definir protocolos de adquisición optimizados para una técnica imagenológica cuantitativa basada en la reconstrucción de curvas de perfusión de un medio de contraste iodado. A su vez, permitirá optimizar el diseño constructivo del equipamiento y definir un procesamiento de señales que permita mejorar el proceso de cuantificación. Se utilizaron fantomas antropomórficos de mama computacionales 4D y se simuló la obtención de proyecciones tomográficas generadas por equipos BCT. Dichas proyecciones incluyen la atenuación en el medio de la radiación primaria, y la pérdida de resolución y la presencia de ruido por las prestaciones constructivas del equipo. Mediante un sistema de filtros alternantes de cobre y estaño, que simula la adquisición de un equipo BCT con tecnología dual, se evaluó la fidelidad en la recuperación de las curvas de perfusión en función de la corriente de tubo utilizada en la adquisición, factor directamente vinculado a la dosis glandular impartida al paciente. Los resultados obtenidos a partir de un algoritmo iterativo convencional de reconstrucción muestran que esta tecnología permitiría la recuperación de las curvas de perfusión mediante el promedio de la señal en un VOI. A su vez, se han presentado resultados preliminares a partir de la implementación de un algoritmo de reconstrucción dedicado, desarrollado por el grupo AXTI, y que se encuentra en la etapa de optimización. Los resultados muestran que sería posible reconstruir las curvas cinéticas en forma autónoma vóxel a vóxel, con una disminución de la dosis glandular del 57% respecto a la dosis impartida mediante el uso de un equipo BCT convencional a la misma corriente de tubo. Adicionalmente, y dada la disminución de la dosis lograda,

se podría implementar la adquisición de una secuencia simple BCT pre-contraste utilizando una corriente de tubo superior, con la finalidad de lograr una imagen de alta calidad que permita corregir a las imágenes post-contraste de baja dosis. Esta modificación será llevada adelante a corto plazo y confiamos en que su implementación permitirá utilizar a los medios de contraste iodados como biomarcadores tumorales cuantitativos.

En suma, a lo largo de estos años he enfocado mi trabajo en diferentes modalidades de imagen destinadas al diagnóstico diferencial del cáncer de mama, todas ellas con fortalezas diferentes. En las tres modalidades que he investigado, cuya principal ventaja es su carácter no invasivo, he realizado aportes que permitirían optimizar las mismas en diferentes aspectos, dosimétricos y de obtención de imágenes, que a futuro podrían ser incorporadas en la práctica clínica.