



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS  
INSTITUTO DE FÍSICA

CARACTERIZACIÓN DE UN MICRO-TOMÓGRAFO DE RAYOS-X PARA  
ESTUDIOS PRECLÍNICOS USANDO RESTA DE IMÁGENES CON MEDIO DE  
CONTRASTE

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS FÍSICAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:  
FRANCISCO BERUMEN MURILLO

TUTOR PRINCIPAL:  
DRA. MARÍA ESTER BRANDAN SIQUÉS,  
INSTITUTO DE FÍSICA-UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:  
DR. LUIS ALBERTO MEDINA VELÁZQUEZ,  
INSTITUTO DE FÍSICA-UNAM, INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
DR. JORGE ALBERTO MÁRQUEZ FLORES,  
CENTRO DE CIENCIAS APLICADAS Y DESARROLLO TECNOLÓGICO-UNAM  
M. EN C. LÍZBETH ROSSANA AYALA DOMÍNGUEZ,  
POSGRADO EN CIENCIAS BIOMEDICAS-UNAM

MÉXICO, D. F. ENERO 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Dedico esta tesis a mis padres y hermanos*

# Agradecimientos

Agradezco al Instituto de Física de la UNAM por las facilidades brindadas para la realización de este proyecto.

Al Instituto Nacional de Cancerología por el apoyo brindado para la realización de los experimentos.

Al CONACyT por proporcionar la beca de maestría, además en la recta final del trabajo, la beca de ayudante de investigador SNI-III.

Al proyecto DGAPA-PAPIIT IN105813 *Rayos X de baja energía: dosimetría básica y aplicaciones médicas* por el apoyo económico durante la culminación del trabajo.

Al PAEP-UNAM por el apoyo para la asistencia a congresos nacionales.

A ONCOVISION *Proyecto Albira* por el apoyo en la resolución de dudas acerca del equipo.

A la Dra. María Ester Brandan por su guía y apoyo durante la realización de esta tesis. Gracias por compartir su conocimiento y experiencia, invaluable para mi formación.

Al Dr. Luis Alberto Medina por su ayuda y consejos, y por permitir el uso del laboratorio bajo su dirección.

A mi Comité Tutor: Dra. María Ester Brandan, Dr. Luis Alberto Medina, Dr. Jorge Alberto Márquez y M. en C. Lízbeth Rossana Ayala, por los consejos e ideas que ayudaron a ser éste un mejor trabajo.

A mi Comité Sinodal: Dra. María Ester Brandan, Dra. Olga Leticia Ávila, M. en C. Lízbeth Rossana Ayala, M. en C. Eduardo López y M. en C. Carlos Alberto Reynoso, por el tiempo dedicado en la revisión y en dar los correspondientes comentarios.

A los miembros del grupo: M. en C. Eduardo López, M. en C. Iván Domingo y M. en C. César Ruíz, por el apoyo durante la realización de experimentos y el análisis de resultados.

A los miembros del departamento de Física Médica en el Instituto Nacional de Cancerología: M. en C. Itzel Torres y T.R. Mario Esaú Romero, por el apoyo en el uso del equipo.

# Índice general

<b>Resumen</b>	<b>I</b>
<b>Abstract</b>	<b>II</b>
<b>Lista de figuras</b>	<b>III</b>
<b>Lista de tablas</b>	<b>VII</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Antecedentes y tópicos relevantes</b>	<b>5</b>
2.1. Antecedentes . . . . .	5
2.1.1. Cáncer . . . . .	5
2.1.2. Cáncer de mama . . . . .	5
2.1.3. Mamografía . . . . .	6
2.1.4. Mamografía digital realizada por medio de contraste . . . . .	6
2.1.5. Angiogénesis . . . . .	8
2.1.6. Medio de contraste . . . . .	9
2.1.7. Espectros de rayos X . . . . .	9
2.1.8. Formalismo de la CEDM en el IFUNAM . . . . .	10
2.2. Tópicos relevantes . . . . .	11
2.2.1. Formalismo de resta de imágenes . . . . .	11
2.2.2. Dosimetría termoluminiscente . . . . .	15
2.2.3. CT para animales pequeños (microCT) . . . . .	17
2.2.4. Autocalibración del detector de un microCT . . . . .	17
2.2.5. Modelo analítico del ruido en una imagen logarítmica . . . . .	19
<b>3. Metodología</b>	<b>21</b>
3.1. Equipo microCT Albira ARS . . . . .	21
3.2. Evaluación del desempeño del tubo de rayos X y del detector . . . . .	22
3.3. Caracterización de las imágenes crudas 2D . . . . .	24
3.4. Establecimiento del protocolo de adquisición de imágenes originales . . . . .	25
3.5. Espectros en el proceso de optimización . . . . .	28
3.6. Resta de imágenes de las resinas calibradas . . . . .	32
3.7. Evaluación de dosis . . . . .	33
3.7.1. Protocolo de dosimetría con TLD-100 . . . . .	33
3.7.2. Protocolo de dosimetría con TLD-300 . . . . .	36

## ÍNDICE GENERAL

3.7.3.	Irradiación de los dosímetros TLD-100 y TLD-300 . . . . .	38
3.7.4.	Dosis al interior de un maniquí de acrílico . . . . .	38
<b>4.</b>	<b>Resultados y discusión</b>	<b>40</b>
4.1.	Evaluación del desempeño del tubo de rayos X y del detector . . . . .	40
4.1.1.	Linealidad de la tasa de kerma con la corriente del tubo . . . . .	40
4.1.2.	Tiempo de irradiación de una imagen 2D . . . . .	41
4.1.3.	Estabilidad del detector . . . . .	42
4.1.4.	Uniformidad de la imagen . . . . .	44
4.2.	Caracterización de las imágenes crudas 2D . . . . .	46
4.2.1.	Valor de píxel en las imágenes . . . . .	46
4.2.2.	Caracterización de imágenes crudas para distintas técnicas radiológicas . . . . .	47
4.3.	Linealidad VMP - yodo . . . . .	48
4.4.	Resta de imágenes SET y DE . . . . .	49
4.5.	Evaluación de dosis . . . . .	57
4.5.1.	Linealidad del TLD-100 con el kerma en aire . . . . .	57
4.5.2.	Determinación de la energía efectiva con el TLD-300 . . . . .	57
4.5.3.	Calibración dosimétrica del TLD-100 usando la energía efectiva del TLD-300 . . . . .	59
4.5.4.	Kerma en aire y dosis en agua (maniquí) . . . . .	60
4.6.	Técnica óptima para resta de imágenes . . . . .	62
4.6.1.	VMP, contraste, ruido y CNR en imágenes originales y restadas . . . . .	63
4.6.2.	Calibración VMP - concentración de yodo . . . . .	65
	<b>Conclusiones</b>	<b>66</b>
	<b>A. Conceptos básicos</b>	<b>67</b>
A.1.	Coeficiente lineal de atenuación . . . . .	67
A.2.	Atenuación exponencial de los rayos X . . . . .	67
A.3.	Magnitudes radiológicas . . . . .	68
A.3.1.	Exposición . . . . .	68
A.3.2.	Kerma . . . . .	68
A.3.3.	Dosis absorbida . . . . .	68
	<b>B. Aplicación de la técnica a un roedor sano</b>	<b>69</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>75</b>

# Resumen

En este trabajo se caracterizó un micro-tomógrafo comercial (intervalo de voltaje 30-45 kVp, diseñado como parte de un equipo híbrido CT/PET/SPECT) para utilizarse en estudios 2D preclínicos (con animales pequeños) empleando resta de imágenes con medio de contraste. Se estableció un protocolo de adquisición de imágenes originales (previas a la resta) con base en dicha caracterización. La caracterización del equipo consistió en la cuantificación del desempeño del tubo de rayos X y del detector, además de la evaluación de imágenes de maniquí para distintas técnicas radiológicas. El protocolo enfrentó las limitaciones encontradas en el detector como la falta de estabilidad de su respuesta y la no-uniformidad en imágenes de objetos homogéneos.

A partir de las imágenes adquiridas con el protocolo propuesto se optimizó la técnica radiológica (voltaje y filtrado adicional) para estudios con medio de contraste y resta de imágenes. Se estudiaron restas en la modalidad temporal y en energía dual. La optimización fue hecha vía imágenes restadas de resinas calibradas en su contenido de yodo. Operativamente se encontró la técnica óptima como aquella que maximizó la medida de mérito que pesa la calidad de imagen por la dosis entregada en el estudio. La dosis fue estimada con dosímetros termoluminiscentes TLD-100 y TLD-300. Se evaluó la dosis en agua al interior de un maniquí de acrílico de 2 cm de espesor; se calibró la señal termoluminiscente del TLD-100 como función de la energía efectiva del haz medida con TLD-300.

Después de aplicar el protocolo fue posible obtener imágenes restadas cuyo valor medio de píxel fue una función lineal de la concentración de yodo del objeto. El protocolo lidió con variaciones espaciales y temporales de  $\pm 10\%$  y  $4\%$  respectivamente. Para la resta temporal, la técnica óptima fue de 45 kVp; para esta, la energía efectiva medida en un punto central al interior del maniquí fue  $20.2 \pm 1.6$  keV. Para la resta con energía dual, 45 kVp + 0.025 mm Mo (filtrado adicional) y 30 kVp fue la combinación óptima; la energía efectiva medida fue  $27.4 \pm 3.0$  y  $20.0 \pm 2.2$  keV, respectivamente. La dosis en agua estimada fue de  $189 \pm 34$  y  $89 \pm 14$  mGy para resta temporal y con energía dual, respectivamente.

Se ha establecido un protocolo y optimizado la técnica para estudios 2D preclínicos con medio de contraste usando resta de imágenes. Este trabajo es la primera etapa (optimización) de un proyecto multidisciplinario. Se ha proporcionado un método estandarizado para ser utilizado en estudios de lesiones cancerosas en un modelo animal.

# Abstract

In this work, a commercial micro-CT (voltage range 30-45 kVp, designed as part of a hybrid CT/PET/SPECT unit) was characterized for use in preclinical (small animals) studies with contrast-enhanced digital subtraction images. The optimization was done on 2D images. A protocol to acquire original images (pre-subtraction) based on the characterization was established. The characterization of the system consisted of quantifying and optimizing the performance of the X-ray tube and detector, and the evaluation of phantom images acquired with different radiological techniques. The protocol faced the limitations of the detector, such as lack of stability of the response and non-uniformity in images of homogeneous objects.

Radiological techniques (voltage and additional filtering) for studies with contrast-enhanced digital subtraction images were optimized. Single energy temporal (SET) and dual energy (DE) subtractions modalities were studied. The optimization was done via subtracted images of calibrated iodine resins. The optimal technique was defined as the one that maximized the figure of merit that weights the image quality by the dose delivered in the study. Dose was obtained using TLD-100 and TLD-300 thermoluminescent dosimeters. Dose to water was evaluated inside a 2 cm thick acrylic phantom. The energy dependence of the TLD-100 response was estimated to be a function of the beam effective energy measured with TLD-300.

After applying the protocol it was possible to obtain subtracted images whose mean pixel value was a linear function of the iodine concentration in the object. The protocol dealt with the detector spatial and temporal variations of up  $\pm 10\%$  and  $4\%$ , respectively. For SET subtraction, the optimal technique was 45 kVp; for this, the measured beam effective energy at the central point inside the phantom was  $20.2 \pm 1.6$  keV. For DE, 45 kVp + 0.025 mm Mo (external filtering) and 30 kVp were the optimal combination, and the measured beam effective energies were  $27.4 \pm 3.0$  and  $20.0 \pm 2.2$  keV, respectively. Dose to water in SET and DE were  $189 \pm 34$  and  $89 \pm 14$  mGy, respectively.

An acquisition protocol and the optimal technique have been established for 2D preclinical studies with contrast-enhanced digital subtraction images. This work is the first stage (optimization) of a multidisciplinary project. A standardized method to be used in the study of cancer lesions in an animal model using contrast-enhanced digital subtraction images has been provided.



# Índice de figuras

2.1.	<i>Izq</i> : Tipos de curva de realce, la curva 1 corresponde a realce seguido por un lavado, la curva 2 a realce seguido por saturación, la curva 3 a realce continuo y la curva 4 a una disminución del realce con el tiempo. <i>Der</i> : La imagen 1 corresponde a una mamografía convencional, la flecha indica una masa espiculada posiblemente maligna; la imagen 2 corresponde a una imagen restada por energía dual, la flecha indica la masa con bordes espiculados que se observa con mayor claridad. Imágenes tomadas de [Cruz-Bastida, 2012]. . . . .	7
2.2.	Representación de la fuga e inundación del medio de contraste al llegar a los vasos inmaduros del tumor; los vasos sanos son impermeables al MC. Imagen tomada de [Bowden <i>et al.</i> , 2011]. . . . .	8
2.3.	Coefficientes másicos de atenuación ( $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$ ) en función de la energía para yodo (1), calcio (2), tejido glandular (3) y tejido adiposo (4) de una mama. El salto en la gráfica se debe al borde de absorción fotoeléctrico K del yodo. Los datos aparecen tabulados en la página oficial del NIST (National Institute of Standards and Technology) [NIST, 2015]. . . . .	9
2.4.	Espectros óptimos para la resta a energía dual y el correspondiente a resta temporal. La pareja de Rh/Rh 34 kVp y Rh/Rh 45 kVp + 0.5 mm Al es la óptima para resta DE, Rh/Rh 45 kVp + 0.5 mm Al es el óptimo para resta SET. Imagen tomada de [Rosado-Méndez, 2009]. . . . .	10
2.5.	Representación de la red de conceptos del formalismo de restas de imágenes con medio de contraste. . . . .	14
2.6.	Esquema del fenómeno de la termoluminiscencia. . . . .	16
2.7.	Esquema del proceso de adquisición de una imagen 3D usando un microCT con tubo de rayos X de haz cónico. Primero, se coloca el roedor en el campo de vista; segundo, se adquieren proyecciones alrededor del animal; tercero, se reconstruye un volumen tridimensional mediante un algoritmo computacional; último, se visualiza la imagen. Imagen tomada de [Clark <i>et al.</i> , 2014]. . . . .	18
2.8.	Representación de la autocalibración del detector digital de un microCT. Imagen tomada de [Farncombe <i>et al.</i> , 2014]. . . . .	19
3.1.	Equipo comercial Albira ARS, <a href="http://www.gem-imaging.com/">www.gem-imaging.com/</a> . . . . .	21
3.2.	Cámara de ionización Radcal 20X6-6M para mamografía, <a href="http://www.radcal.com/">www.radcal.com/</a> . . . . .	23
3.3.	Colocación de la ROI para medir el VMP de la resina y del fondo en esta etapa del estudio. . . . .	25

3.4.	En color rojo se muestra la ROI de $2000 \times 2000$ píxeles, la escala de la ROI es la correcta. En color azul se muestran las 4 ROIs ( $1700 \times 200$ píxeles, 2 horizontales y 2 verticales), la escala de esas ROI no es la verdadera, la imagen solo tiene el fin de ilustrar la colocación de las regiones. . . . .	26
3.5.	Resinas calibradas con distintas concentraciones de yodo, 0, 0.5, 1.0 y 3.0 $\text{mg ml}^{-1}$ , resinas donadas al grupo DOSIFICAME [Hill <i>et al.</i> , 2009]. . . . .	28
3.6.	Se muestra la posición de las resinas y las ROIs empleadas para medir el VMP Resina, los número indican la concentración de yodo en la resina en $\text{mg ml}^{-1}$ . . . . .	29
3.7.	Espectros predeterminados (30, 35, 40 y 45 kVp) y filtrados externamente (30 kVp + 0.025 mm Mo, 30 kVp + 0.025 mm Cu, 45 kVp + 0.025 mm Mo y 45 kVp + 0.025 mm Cu). Espectros obtenidos a partir de la parametrización reportada en [Moya <i>et al.</i> , 2010]. . . . .	29
3.8.	Resultados de $\bar{\mu}_{yodo}$ , $\bar{\mu}_{agua}$ y $\bar{\mu}_{I-W}$ para las 8 calidades de haz consideradas, datos en la tabla 3.2. . . . .	31
3.9.	Representación cualitativa de la elección de energías para restas DE. En azul se indica el caso de nuestro equipo y en verde el reportado en [Rosado-Méndez, 2009] para su aplicación en mamografía con un equipo comercial General Electric. . . . .	32
3.10.	(a) Imagen para modalidad SET, solo hay una resina presente por proyección y puede ser cualquiera de las marcadas, se identifican los objetos (b) Imagen para modalidad DE, se identifican las resinas y los objetos. . . . .	34
3.11.	Con fines ilustrativos se presenta una curva de brillo del TLD-100 y el correspondiente fondo constante + exponencial. Se indican (en verde) los parámetros necesarios para sustraer el fondo de una curva de brillo: dos puntos de la pendiente y la mediana de los primeros 21 valores de la curva. . . . .	35
3.12.	<i>Izq</i> : Curva de brillo del TLD-100 con la correspondiente deconvolución. Los picos de interés para determinar la dosis son el 4 y 5, imagen tomada de [López-Pineda, 2012]. <i>Der</i> : Curva de brillo del TLD-300 con la correspondiente deconvolución. Los picos de interés para determinar la energía efectiva son el 3a, 3, 5, 6 y 7, imagen tomada de [Muñoz-Molina, 2015]. . . . .	37
3.13.	Montaje experimental para medir CHR. La cámara de ionización está colocada sobre placas de acrílico montadas en un soporte universal. El tubo de rayos X se encuentra por debajo de la cámara de ionización; se observan los filtros de aluminio encima del tubo de rayos X. . . . .	38
4.1.	Tasa de kerma en $P_m$ en función de la corriente del tubo para los voltajes predeterminados del Albira, las barras de incertidumbre no se aprecian por la escala. . . . .	40
4.2.	Tasa de kerma en aire en $P_m$ en función del tiempo para una adquisición de una imagen 2D. El tiempo de irradiación es aproximadamente 100 s con una incertidumbre del 3.1%. . . . .	41
4.3.	Zona de subida de voltaje. La subida dura entre 2.5 y 5 s . . . . .	42
4.4.	Estabilidad del detector. Se muestra una correlación entre la deriva del VMP y la temperatura medida a un costado del tubo de rayos X. . . . .	43

4.5. Mapa de color de una imagen de un objeto uniforme. Se grafican valores de píxel relativos al promedio, ecuación 3.2. . . . . .	44
4.6. Mapa de color de una imagen de un objeto homogéneo calibrada con el mismo. Se muestra el valor obtenido de la ecuación 3.2. . . . . .	45
4.7. VMP como función del grosor de acrílico. . . . . .	46
4.8. VMP Resina para distintas técnicas radiológicas, se destaca el problema de la inestabilidad del detector. . . . . .	47
4.9. Linealidad VMP - yodo en imágenes originales para los voltajes predeterminados con 0.4 y 0.8 mA. . . . . .	48
4.10. (a) Contraste, como función de la concentración de yodo de las resinas, de las restas tipo SET. (b) Ruido, como función de la concentración de yodo de las resinas, de las restas tipo SET. . . . . .	50
4.11. Resultados de CNR para la resta SET, la mejor técnica es 45 kVp. . . . .	51
4.12. CNR calculado en imágenes restadas DE para seleccionar el objeto a eliminar. . . . .	52
4.13. Contraste entre las resinas y el objeto 1 que fue eliminado en la resta DE. . . . .	52
4.14. Ruido de las restas tipo DE al eliminar el objeto 1. . . . . .	53
4.15. CNR para la resta DE eliminando el objeto 1; la mejor técnica es 45 kVp + 0.025 mm Mo (alta energía) y 30 kVp (baja energía). . . . . .	53
4.16. Imágenes originales y restadas SET. En la primer columna se muestran las originales; las imágenes denotadas con R son las restadas y aparecen en la segunda columna. Se indica la concentración de yodo de las resina en mg ml <sup>-1</sup> . Técnica: 45 kVp, 0.8 mA. . . . . .	55
4.17. Imágenes originales y restadas DE. Las dos imágenes de la primer columna son las originales; arriba la imagen de baja energía y abajo la de alta energía. Las imágenes de la segunda columna son las restadas; se denotan los objetos borrados como R1, R2 y R3 para los objetos 1, 2 y 3, respectivamente. Técnica: [45 kVp + 0.025 mm Mo - 30 kVp] ambas imágenes con 0.8 mA. . . . . .	56
4.18. Señal TL de TLD-100 irradiados en aire como función del kerma en aire. . . . .	57
4.19. Señal TL normalizada (al máximo de la región de baja temperatura) del TLD-300 como función de la temperatura. Se identifican los haces con el voltaje pico y su filtrado adicional; en paréntesis se muestra la energía efectiva de cada haz. . . . . .	58
4.20. Energía efectiva medida con TLD-300 en función de la energía efectiva calculada a partir de las mediciones de CHR. La recta punteada es la recta identidad y la recta solida es el ajuste a los datos experimentales. . . . .	59
4.21. Curva de calibración para TLD-100 en función de la energía efectiva medida con TLD-300. . . . . .	60
4.22. Curva de calibración VMP - concentración de yodo para las técnicas óptimas SET y DE. . . . . .	65
A.1. Representación de la atenuación exponencial de un haz monoenergético de rayos X al atravesar un material atenuador de grosor $x$ y coeficiente lineal de atenuación $\mu$ . . . . . .	68

B.1. Imágenes originales de una rata para resta SET. En la columna izquierda se presentan imágenes sin MC, en la derecha con MC. Con flechas se indican la vejiga y los riñones. . . . .	71
B.2. Imágenes restadas con la modalidad SET. En la columna izquierda son imágenes restadas en escala de grises, en la derecha parametrizadas en concentración de yodo. Con flechas se indican los principales órganos que captaron MC: la vejiga y los riñones; se indican los uréteres en la imagen a tiempo 15 min. . . . .	72
B.3. Imágenes originales de una rata con MC para resta DE. Se indica la ROI empleada para eliminar el tejido circundante de los riñones. . . . .	73
B.4. <i>Arriba</i> : Imagen restada DE en escala de grises. 1) Región eliminada por la resta. 2-4) Regiones de captación de MC: vejiga, uréteres y riñones. <i>Abajo</i> : Imagen restada DE parametrizada en concentración de yodo. . . . .	74

# Índice de tablas

3.1.	Resultados del análisis de uniformidad y ruido relativo de 4 cm de acrílico. Se varía el grosor de calibración de tal manera que $grosor_{calibracion} + grosor_{objeto} = 4\text{ cm}$ . . . . .	27
3.2.	Cálculos de $\bar{\mu}_{yodo}$ , $\bar{\mu}_{agua}$ y $\bar{\mu}_{I-W}$ para las calidades de haz consideradas. . . . .	31
3.3.	Técnicas propuestas para el proceso de optimización de los parámetros radiológicos. . . . .	32
3.4.	Parámetros de la deconvolución estándar de curvas de brillo de TLD-100 de [López-Pineda, 2012]. Se presenta la nomenclatura, la anchura a media altura (FWHM, por sus siglas en inglés) y la temperatura del máximo para cada pico. . . . .	36
3.5.	Parámetros de la deconvolución de curvas de brillo de TLD-300 de [Muñoz-Molina, 2015]. Se presenta la nomenclatura, la energía de activación y la temperatura del máximo para cada pico. . . . .	37
4.1.	Rendimiento del tubo de rayos X en $P_m$ para las calidades de haz predefinidas. . . . .	41
4.2.	Resultados de los ajustes lineales de las curvas de linealidad VMP - yodo. Además, se presenta la desviación estándar de VMP Resina para las distintas técnicas ( $\sigma_{VMPPresina}$ ). El valor de $\sigma_{VMPPresina}$ corresponde al más alto de las 4 resinas. . . . .	49
4.3.	Resultados de la validación del TLD-300 para medidas en aire. . . . .	58
4.4.	Energía efectiva con TLD-300, $\beta$ y los factores de calibración de señal TL a kerma en aire para el TLD-100. . . . .	60
4.5.	Mediciones de HLTR, energía efectiva deducida del HLTR y kerma en aire por mAs al centro del maniquí de acrílico de 2 cm de espesor. . . . .	61
4.6.	Energía efectiva, cociente de coeficientes másicos de absorción de energía de agua y aire, y dosis en agua por carga del tubo en el isocentro al centro del maniquí de acrílico de 2 cm de espesor. . . . .	62
4.7.	Dosis en agua para las técnicas SET y DE. Se suponen 2 exposiciones en cada modalidad. . . . .	62
4.8.	Resultados de la optimización de la técnica. Se presentan los valores de la resina de $3.0\text{ mg ml}^{-1}$ , para las mejores técnicas en términos de CNR, de contraste (C), ruido (R), CNR, dosis en agua en isocentro al centro del maniquí y FOM. La dosis corresponde a estudios completos SET y DE. . . . .	63

4.9. VMP,  $\sigma_{VMP}$ , contraste, ruido y CNR de imágenes originales y restadas SET y DE. El contraste SET se calculó respecto al fondo, el contraste DE respecto al objeto 1. . . . . 64

# Capítulo 1

## Introducción

Un micro-tomógrafo o microCT es un equipo generador de imágenes de rayos-X que reconstruye una imagen 3D a partir de múltiples proyecciones 2D alrededor de un objeto; existen equipos comerciales adaptados para estudios en animales pequeños (preclínicos). La microtomografía es un método de imagen no invasivo que por su alta resolución espacial y reproducibilidad es utilizado en estudios de anatomía microvascular [Eisa *et al.*, 2012].

A lo largo de las últimas décadas la mamografía digital ha sido objeto de estudio debido a las técnicas avanzadas que ayudan a mejorar la visualización de las lesiones en la mama. La mamografía digital realizada por medio de contraste (CEDM, por sus siglas en inglés) es una de estas técnicas [Dromain *et al.*, 2009]. En ella se adquieren dos imágenes del mismo objeto bajo condiciones diferentes, las imágenes digitales son restadas enfatizando alguna característica. Se elimina un medio por una resta ponderada y el resultado es una imagen donde se ha eliminado el fondo anatómico resaltando la característica deseada. En la práctica se aplica medio de contraste (MC) a la paciente y mediante la resta se realza la zona donde se acumula el MC; con esta técnica se logra eliminar uno de los medios y como consecuencia se mejora la visualización de lesiones de cáncer de mama [Jong *et al.*, 2003, Diekmann *et al.*, 2005, Dromain *et al.*, 2006]. Algunos factores que se han encontrado en los estudios donde se utilizó la CEDM apuntan a la necesidad de un mejor entendimiento de la vasculatura de un tumor. En los estudios hasta ahora realizados con la CEDM no se ha observado una clara distinción entre estados malignos o benignos de la lesión [Rosado-Méndez *et al.*, 2008, Diekmann *et al.*, 2005, Dromain *et al.*, 2006]. Debido a esto existe el interés por parte del Grupo de Dosimetría y Física Médica (DOSIFICAME) de la UNAM en estudiar la vasculatura de lesiones de cáncer de mama durante las distintas etapas de un tumor: benigna, premaligna y maligna. Aplicar el formalismo de la CEDM en la etapa preclínica usando un microCT es una opción viable para estudiar la vasculatura de un tumor obteniendo imágenes de alta resolución espacial e información precisa del tumor [Zagorchev *et al.*, 2010].

Existen trabajos que se enfocaron a la microtomografía utilizando medio de contraste. Badea y colaboradores diseñaron e implementaron métodos basados en rayos X y medio de contraste con lo que obtuvieron información relacionada con la vasculatura tumoral en animales pequeños; su objetivo lo lograron combinando un microCT y un microDSA (microangiografía por sustracción digital). Previamente sincronizaron la adquisición de imágenes

de su equipo microCT con los ciclos cardíaco y respiratorio del roedor [Badea *et al.*, 2005]. Ellos trabajaron con fibrosarcomas y concluyeron que su técnica de imágenes puede ser utilizada para lograr un mejor entendimiento de la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los existentes) [Badea *et al.*, 2006]. En el mismo año se estudió un medio de contraste yodado liposomal de nanopartículas que resultó ser efectivo para la adquisición de imágenes de la vasculatura de un roedor [Mukundan *et al.*, 2006]. Se ha aplicado el medio de contraste yodado liposomal de nanopartículas para la obtención de imágenes de alta resolución de tumores mamarios en ratas, el resultado fue de carácter cualitativo pero de utilidad para evaluar la respuesta a drogas antiangiogénicas [Samei *et al.*, 2009]. Los siguientes trabajos del grupo de Badea se enfocaron en obtener distribuciones volumétricas distinguiendo distintos materiales presentes en el volumen. Visualizaron el cambio en la distribución de medio de contraste en distintos puntos en el tiempo [Johnston *et al.*, 2012]. Posteriormente estudiaron el uso de la técnica de energía dual en un microCT para la estimación de las fracciones volumétricas de aire, sangre y tejido en el pulmón de un roedor, usaron medio de contraste yodado para mejorar el contraste en la sangre. El resultado fue una distribución volumétrica de los distintos materiales [Badea *et al.*, 2012]. Finalmente, caracterizaron la vasculatura de un tumor usando yodo y nanopartículas de oro; en este trabajo se estableció un protocolo que permitió obtener medidas cuantitativas, los resultados del trabajo fueron enfocados hacia una posible aplicación para la visualización de los cambios en la vasculatura por la respuesta a una droga antiangiogénica [Clark *et al.*, 2013].

Por su parte Lam y sus colaboradores estudiaron el volumen de gas por unidad de tiempo (ventilación) que inhala una rata y para esto emplearon xenón como medio de contraste. Su técnica presentó la resolución espacial suficiente para la medición local de la ventilación en el pulmón de una rata [Lam *et al.*, 2007].

Eisa y sus colaboradores evaluaron el potencial de la microtomografía dinámica realizada por medio de contraste valorando la respuesta de un ratón con un carcinoma mamario a una terapia con droga antiangiogénica. Para sus fines particulares concluyeron que la microtomografía dinámica realizada por medio de contraste ofrece información morfológica y funcional de un tumor [Eisa *et al.*, 2012]. Ellos habían optimizado previamente el espectro de su microCT para estudios con medio de contraste yodado. Su objetivo fue reducir la dosis al roedor a la par que se obtiene la mejor imagen posible. La optimización fue hecha vía el cociente contraste/ruido pesado inversamente por la dosis. Ellos concluyen que la calidad de haz óptima para estudios con medios de contraste es 50 kVp con filtrado adicional de 0.2 mm de cobre [Hupfer *et al.*, 2012].

Recientemente, Hua y sus colaboradores evaluaron lesiones en hígado usando un microCT con un medio de contraste basado en nanopartículas de metales alcalinotérreos. Concluyeron que su técnica de imágenes de microCT con medio de contraste fue consistente con los resultados del informe patológico, así recomendando ampliamente el uso del microCT con medio de contraste [Hua *et al.*, 2015].

La mayoría de las publicaciones se han enfocado en el estudio de la microtomografía realizada por medio de contraste como técnica para visualización de lesiones o como técni-



ca para estudiar la respuesta a tratamientos [Badea *et al.*, 2006, Mukundan *et al.*, 2006, Samei *et al.*, 2009, Badea *et al.*, 2012, Eisa *et al.*, 2012, Hua *et al.*, 2015]. Destacan los trabajos donde se aplicaron técnicas desarrolladas para obtener información cuantitativa a partir de las imágenes [Lam *et al.*, 2007, Johnston *et al.*, 2012, Badea *et al.*, 2012, Clark *et al.*, 2013].

Para nuestros fines uno de los trabajos presentados por Badea y sus colaboradores es de especial interés; ellos emplearon la técnica de resta de imágenes con energía dual y con medio de contraste para lograr estimar las fracciones volumétricas de distintos materiales [Badea *et al.*, 2012]; la técnica mencionada se presentará más adelante en este trabajo. Existen varias revisiones donde se puede consultar las aplicaciones del microCT, en ellas se encuentran secciones dedicadas al uso de medio de contraste [Badea *et al.*, 2008, Schambach *et al.*, 2010, Ritman *et al.*, 2011, Clark *et al.*, 2014].

## Motivación y objetivo

En el Instituto de Física de la UNAM el grupo DOSIFICAME, en trabajos previos, ha optimizado el formalismo CEDM para su aplicación en un equipo mamográfico comercial [Palma, 2007, Rosado-Méndez, 2009, Cruz-Bastida, 2012, Brandan *et al.*, revisión 2016]. Ahora, se pretende llevar dicho formalismo a la etapa preclínica y obtener medidas cuantitativas de parámetros en las imágenes restadas. Antes de realizar un estudio se debe establecer un protocolo de adquisición de imágenes considerando las características del equipo a emplear además de optimizar la técnica radiológica (voltaje y filtrado adicional).

*El objetivo de este trabajo es caracterizar el microCT comercial Albira ARS que se encuentra en el INCan (Instituto Nacional de Cancerología), Ciudad de México, y establecer un protocolo de adquisición de imágenes planas (2D) para estudios de resta de imágenes de un modelo animal con medio de contraste yodado.*

Para alcanzar el objetivo se plantean las siguientes metas:

1. Evaluación del desempeño del detector y tubo de rayos X.
2. Caracterización de las imágenes crudas 2D.
3. Establecimiento del protocolo de adquisición de imágenes planas considerando las características del equipo Albira ARS.
4. Elección de los espectros a evaluar en el proceso de optimización de la técnica radiológica.
5. Resta de imágenes temporal con una sola energía y con energía dual de maniqués calibrados con yodo. Se evaluará el cociente contraste/ruido para diferentes concentraciones de yodo.
6. Determinación de la dosis impartida en el estudio empleando dosímetros termoluminiscentes TLD-100 y TLD-300.

7. Optimización de la técnica radiológica para estudios con restas de imágenes con medio de contraste.

La contribución de esta tesis es un método estandarizado para evaluar cantidad de medio de contraste presente en una región de interés en imágenes preclínicas obtenidas con el formalismo de resta de imágenes con medio de contraste. En un futuro se espera obtener una descripción de lesiones cancerosas y estudiar el desarrollo de la angiogénesis en lesiones benignas, premalignas y malignas de cáncer de mama de manera cuantitativa en términos de la cantidad de medio de contraste.

Esta tesis tiene la estructura siguiente. En el capítulo 2 se presentan los antecedentes y conceptos previos para todos los tópicos relacionados. Se plantea el formalismo de resta de imágenes, además se describen algunas herramientas utilizadas tal como la autocalibración de un microCT. El capítulo 3 describe los materiales y métodos utilizados. Se presenta la metodología seguida, desde el protocolo establecido hasta la forma de análisis de las imágenes, además se describe la manera de estimar la dosis. En el capítulo 4 se reportan los resultados con la respectiva discusión. Por último, se presentan las conclusiones y expectativas del trabajo.

# Capítulo 2

## Antecedentes y tópicos relevantes

### 2.1. Antecedentes

#### 2.1.1. Cáncer

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por un crecimiento descontrolado y la propagación de células anormales, según la Sociedad Estadounidense del Cáncer (ACS, por sus siglas en inglés). El cáncer puede ser causado por factores, tanto externos (tabaco, químicos, radiación, entre otros), como internos (mutaciones heredadas, condiciones inmunes, hormonales, entre otros). Los factores antes mencionados se conjuntan para dar inicio y desarrollo al cáncer [American Cancer Society, 2014].

Un tumor es una masa de células anormales. Un tumor maligno crece descontroladamente y tiene la capacidad de propagarse a distintas partes del cuerpo (metástasis), a diferencia del tumor benigno que no crece desproporcionadamente ni tiende a propagarse. Un tumor se encuentra *in situ* cuando está limitado por la membrana basal, en caso contrario el tumor es invasor.

La oncogénesis hace referencia al proceso por el cual se forma y desarrolla el cáncer. Algunos tipos de cáncer pueden prevenirse si se toman medidas limitadoras de los factores que propician la oncogénesis. Otros tipos de cáncer pueden ser detectados tempranamente, es decir, en una etapa inicial cuando aún no existe metástasis; un cáncer detectado tempranamente puede ser tratado con mayor probabilidad de éxito.

Actualmente en el mundo, una de cada 8 muertes es debida al cáncer, más que el SIDA, la tuberculosis y la malaria juntas. La incidencia de cáncer está aumentando de manera alarmante, para 2030 se espera un aproximado de 21.7 millones de incidencias y 13.0 millones de muertes debido al cáncer; entre otras posibles causas, es una consecuencia del aumento en la esperanza de vida [American Cancer Society, 2014].

#### 2.1.2. Cáncer de mama

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres considerando tanto países desarrollados

como en desarrollo [OMS, 2014]. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) el cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de América Latina y el Caribe [OPS, 2014].

En México, el cáncer de mama es una de las principales causa de muerte (8 de cada 100 personas que padecen cáncer). En 2011, la tasa de mortalidad en mujeres por cáncer de mama fue de 14 por cada 100 mil habitantes, para los hombres se presentó un caso por cada 24 en mujeres [INEGI, 2014].

La OMS apoya a los programas nacionales en la lucha contra el cáncer de mama y afirma que la detección temprana es la piedra angular en la lucha contra este tipo de cáncer [OMS, 2014]. En México, el Programa de Acción Específico Prevención y Control del Cáncer de la Mujer 2013 – 2018. *Tiene como objetivos, incrementar la corresponsabilidad de mujeres y hombres en prevención y detección temprana del cáncer de mama y cuello uterino. Fortalecer la detección, seguimiento y tratamiento oportuno y de calidad de los casos de cáncer de mama y cuello uterino. Contribuir a la convergencia de sistemas de información de cáncer entre las instituciones del Sistema Nacional de Salud* [Secretaría de Salud, 2014].

### 2.1.3. Mamografía

El examen radiográfico de la mama por transmisión de rayos X es conocido como mamografía, la mama es comprimida durante el estudio. En dicho examen se busca una detección temprana así como una evaluación de anormalidades o hallazgos sospechosos. Comúnmente en una mamografía se observan nódulos (masa densa asociada a un posible tumor benigno o maligno) y/o microcalcificaciones (diminutos depósitos de calcio) [Rosado-Méndez, 2009, Cruz-Bastida, 2012]

El Colegio Estadounidense de Radiología (ACR, por sus siglas en inglés) ha estandarizado la terminología para la clasificación de hallazgos según la probabilidad de malignidad, dicho sistema es el BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [ACR, 2014].

La mamografía convencional (usa película radiográfica como receptor de la imagen) está siendo sustituida por la mamografía digital; la rapidez y facilidad de la adquisición y el procesamiento de las imágenes son algunas ventajas que ofrece la mamografía digital. La mamografía digital abre la posibilidad de realizar estudios avanzados que ayuden a mejorar la visualización de las lesiones en la mama, la resta logarítmica de imágenes en presencia de medio de contraste administrado (mamografía digital realizada por medio de contraste, CEDM por sus siglas en inglés) es uno de esos estudios avanzados [Dromain *et al.*, 2009].

### 2.1.4. Mamografía digital realizada por medio de contraste

En esta técnica se inyecta medio de contraste (MC) para resaltar los tejidos de interés y mediante una resta logarítmica de imágenes se elimina el fondo anatómico [Jong *et al.*, 2003, Diekmann *et al.*, 2005, Dromain *et al.*, 2006].

Existen dos modalidades básicas de resta de imágenes: temporal a una sola energía (SET, por sus siglas en inglés) y a energía dual (DE, por sus siglas en inglés). La modalidad SET consiste en adquirir una imagen máscara antes de la inyección de MC y varias después de la inyección. Ya que se han adquirido las imágenes, se sustrae la imagen máscara de las imágenes post-inyección así reduciendo la información anatómica estructural ocasionada por la presencia de tejido adiposo y glandular en la mama. La modalidad DE consiste en dos imágenes post-inyección tomadas con rayos X de baja y alta energía, aquí se aprovecha la dependencia del coeficiente lineal de atenuación (ver sección A.1) con la energía. En CEDM-DE la resta es ponderada, es decir una de las imágenes se multiplica por un factor [Jong *et al.*, 2003, Diekmann *et al.*, 2005, Dromain *et al.*, 2006].

Con la resta temporal es posible construir una *curva de realce* ya que se adquieren una serie de imágenes después de la inyección del MC. Dicha curva relaciona un indicador del realce de contraste en las imágenes después de haber inyectado el medio de contraste con el tiempo. Mediante una calibración de concentración de yodo - valor medio de píxel en una región de interés (ROI), el indicador de realce es justamente la concentración de yodo en la ROI [Rosado-Méndez, 2009, Brandan *et al.*, revisión 2016].

La modalidad DE permite una mejor definición de la lesión debido a que se adquieren imágenes post inyección del MC y la compresión de la mama es máxima (en un estudio temporal no se comprime totalmente la mama para evitar dificultades con el riesgo de MC en la mama). Esta modalidad permite adquirir imágenes a distintas proyecciones al no necesitar una imagen máscara sin MC [Rosado-Méndez, 2009]. En la figura 2.1 se presentan las distintas curvas de realce encontradas en estudios clínicos con resta temporal y un ejemplo de resta a energía dual [Cruz-Bastida, 2012].

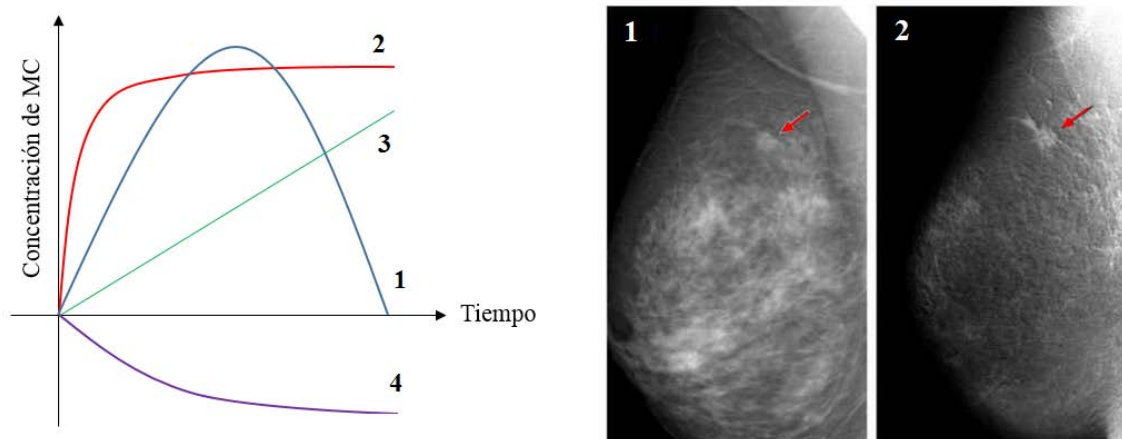


Figura 2.1: *Izq*: Tipos de curva de realce, la curva 1 corresponde a realce seguido por un lavado, la curva 2 a realce seguido por saturación, la curva 3 a realce continuo y la curva 4 a una disminución del realce con el tiempo. *Der*: La imagen 1 corresponde a una mamografía convencional, la flecha indica una masa espiculada posiblemente maligna; la imagen 2 corresponde a una imagen restada por energía dual, la flecha indica la masa con bordes espiculados que se observa con mayor claridad. Imágenes tomadas de [Cruz-Bastida, 2012].

### 2.1.5. Angiogénesis

El proceso por el cual se crean nuevos vasos y capilares sanguíneos a partir de los existentes es conocido como *angiogénesis*. La *angiogénesis normal* en humanos sanos está restringida al desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas, la proliferación endometrial y el embarazo. Sin embargo, en cáncer de mama el proceso de angiogénesis es esencial para el crecimiento del tumor y metástasis [Bos, 2004, Bowden *et al.*, 2011]. La vascularización normal de la mama es insuficiente para las necesidades metabólicas del carcinoma mamario, esto ocasiona una falta de oxígeno en las células tumorales. Las células malignas liberan citosinas y factores de crecimiento que promueven la formación de nuevos vasos [Rosado-Méndez, 2009, Cruz-Bastida, 2012].

Los nuevos vasos formados en el tumor a menudo presentan fugas, dilatación o funcionamiento anormal, el resultado son vasos inmaduros con geometría tortuosa [Bos, 2004]. Esta característica permite estudiar las lesiones de cáncer de mama con técnicas como la CEDM, el MC entra al tumor e inunda la región debido a la fuga de MC por los vasos inmaduros. En las imágenes restadas con medio de contraste se observa la región inundada de MC gracias al proceso de angiogénesis en el tumor. En la figura 2.2 se observa una representación de la fuga del MC por los vasos inmaduros.

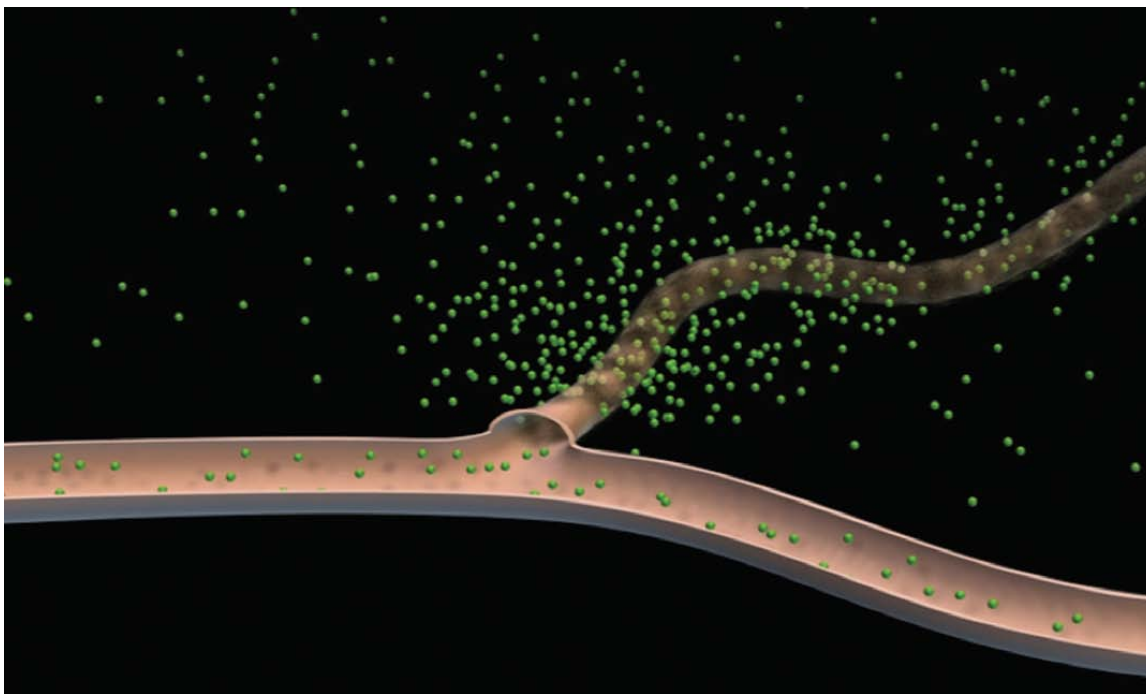


Figura 2.2: Representación de la fuga e inundación del medio de contraste al llegar a los vasos inmaduros del tumor; los vasos sanos son impermeables al MC. Imagen tomada de [Bowden *et al.*, 2011].

### 2.1.6. Medio de contraste

El medio de contraste (MC) con base en yodo es el más utilizado en técnicas de radiografía convencional, por lo cual paulatinamente ha sido utilizado también para aplicaciones de la CEDM. En la figura (2.3) se aprecia que el yodo provee una atenuación mayor que el tejido glandular y adiposo; a 33.2 keV se presenta un borde de absorción fotoeléctrica K del yodo. Como se discutirá más adelante, es de utilidad en la CEDM de energía dual considerar energías para el haz de radiación antes y después del borde K del yodo [Rosado-Méndez, 2009].

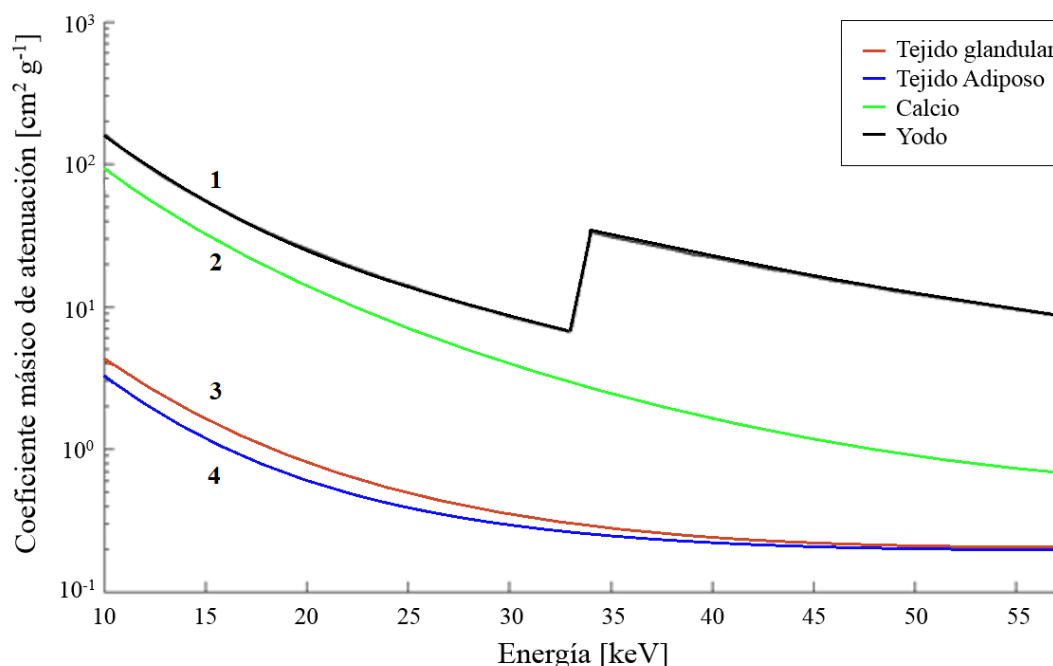


Figura 2.3: Coeficientes másicos de atenuación ( $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$ ) en función de la energía para yodo (1), calcio (2), tejido glandular (3) y tejido adiposo (4) de una mama. El salto en la gráfica se debe al borde de absorción fotoeléctrico K del yodo. Los datos aparecen tabulados en la página oficial del NIST (National Institute of Standards and Technology) [NIST, 2015].

### 2.1.7. Espectros de rayos X

Es preciso hacer mención de las características más importantes de los rayos X producidos en un tubo. Los rayos X que son producidos no son monoenergéticos sino conforman una distribución continua de fotones como función de la energía. La calidad de un haz de rayos X se especifica en términos de su espectro o de sus características de atenuación en algún material [Attix, 1986].

En este trabajo se emplea la capa hemirreductora (CHR) y/o la energía efectiva ( $E_{ef}$ ) como parámetros para describir la calidad de un haz. La CHR es definida como el grosor

de un material (comunmente aluminio o cobre) que reduce el kerma en aire (ver sección A.3) del haz de interés a la mitad, en condiciones de geometría de haz estrecho. La  $E_{ef}$  es la energía de un haz monoenergético que tiene la misma CHR que el haz de rayos X [Attix, 1986].

Para la aplicación en la CEDM se busca un haz de rayos X con efectiva mayor que 33.2 keV. Esto, para aprovechar la atenuación alta del yodo, lo que aumenta su visibilidad en la imagen. Si dicha energía no es alcanzable por el equipo se debe añadir filtros para aumentar la energía efectiva del haz, esto es conocido como endurecimiento del haz.

En la técnica a energía dual comúnmente se busca una combinación de técnicas tales que la imagen a baja energía se adquiera con una energía por debajo del borde K del yodo, la imagen de alta energía se busca que esté por encima del borde K. Esto permite aprovechar el *salto* en la probabilidad de interacción del yodo mejorando así su visibilidad en una imagen restada. En la técnica temporal se busca adquirir la imagen con alta energía por encima del borde K del yodo [Rosado-Méndez, 2009, Cruz-Bastida, 2012]. En la figura 2.4 se muestran los espectros óptimos para resta a energía dual en un equipo comercial GE Senographe 2000D, trabajo hecho en [Rosado-Méndez, 2009]; el espectro denotado como alta energía a su vez es el óptimo para resta temporal.

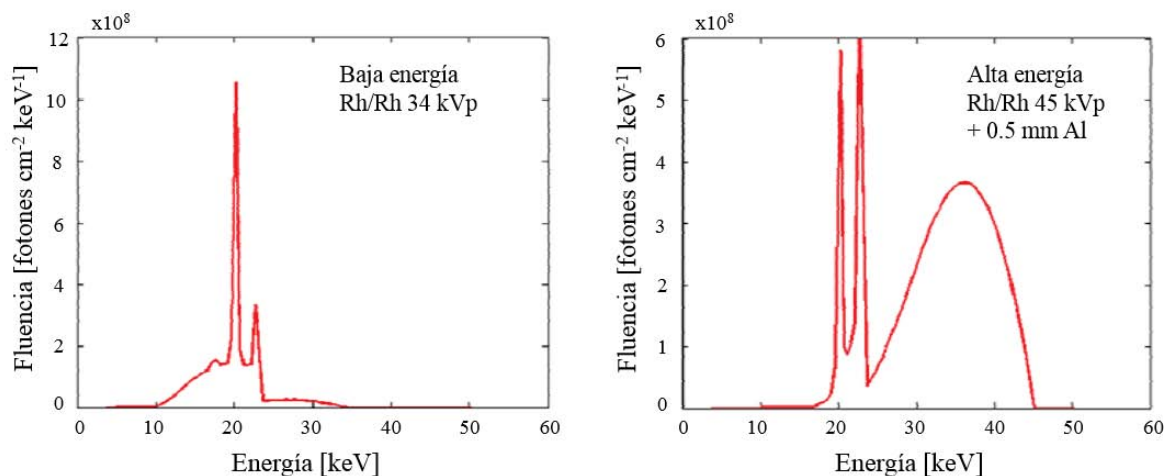


Figura 2.4: Espectros óptimos para la resta a energía dual y el correspondiente a resta temporal. La pareja de Rh/Rh 34 kVp y Rh/Rh 45 kVp + 0.5 mm Al es la óptima para resta DE, Rh/Rh 45 kVp + 0.5 mm Al es el óptimo para resta SET. Imagen tomada de [Rosado-Méndez, 2009].

### 2.1.8. Formalismo de la CEDM en el IFUNAM

En los últimos años el grupo DOSIFICAME del IFUNAM ha mejorado el formalismo de resta de imágenes y la CEDM. El primer trabajo, tesis de Verónica Ramirez, tuvo como objetivo estudiar la factibilidad de la substracción a energía dual para visualizar microcalcificaciones [Ramírez, 2004]. Se implementó un formalismo matemático para evaluar la calidad de las imágenes resultantes de la substracción y la dosis (ver sección A.3)



entregada a la paciente. Se concluyó que no era posible obtener valores de CNR (ver sección 2.2.1) suficientemente altos para visualizar microcalcificaciones, esto usando niveles de dosis aceptables clínicamente (3 mGy por proyección).

El estudio de la resta de imágenes con medio de contraste se ha centrado en tres trabajos de maestría: B. Palma, I. Rosado-Méndez y J. P. Cruz-Bastida [Palma, 2007, Rosado-Méndez, 2009, Cruz-Bastida, 2012]. La tesis de Bianey Palma fue enfocada a la optimización de parámetros radiológicos para la aplicación de la CEDM en un equipo GE Senographe DS del Instituto Nacional de Cancerología, lo anterior usando espectros disponibles en el equipo. Se extendió el formalismo teórico usado por Verónica Ramirez para evaluar por medio del cociente contraste/ruido las modalidades de resta DE, SET y DET (combinación de las modalidades SET y DE). Se predijo la ventaja de las modalidades temporales; se intentó corroborar experimentalmente los resultados y algunas discrepancias aparecieron.

El trabajo de I. Rosado-Méndez consistió en la reestructuración del formalismo de predicción de B. Palma, el trabajo experimental con maniquís y los primeros casos de la aplicación clínica en México. Se observaron concordancias entre los experimentos y las nuevas predicciones.

Las aportaciones de J. P. Cruz-Bastida se enfocaron a mejorar la resta logarítmica de las imágenes. La sustracción de las imágenes con energía dual es ponderada por factores de peso que se obtienen a través de un análisis estadístico del tono de gris en una región de interés ya que, en principio, la imagen del tejido sin yodo debería cancelarse después de la resta. A nivel clínico el enfoque anterior es limitado ya que no considera las variaciones en densidad de la mama. J. P. Cruz-Bastida propuso un formalismo original de resta de imágenes para CEDM basado en la ponderación píxel-a-píxel considerando la estructura compleja anatómica de la mama.

## 2.2. Tópicos relevantes

### 2.2.1. Formalismo de resta de imágenes

#### Formalismo de resta temporal a una sola energía

En el formalismo de resta SET, a una imagen obtenida con rayos X de alta energía, con medio de contraste presente en el objeto, se le resta una imagen máscara tomada con el mismo espectro que la anterior pero sin MC. Con esta operación matemática se elimina el fondo anatómico de la imagen y sólo quedan las zonas con MC [Dromain *et al.*, 2009].

En la práctica, se adquiere la imagen máscara, se inyecta MC a la paciente y en tiempos posteriores (1, 2, 3 y 5 min) se adquieren imágenes con la misma técnica radiológica. Operativamente, la resta se hace con las transformadas logarítmicas de las imágenes (las transformadas logarítmicas resultan ser imágenes lineales con el coeficiente lineal de atenuación), esto es:

$$I_{sub} = I(t_1, Q_A) - I(t_0, Q_A), \quad (2.1)$$

donde  $I_{sub}$  es la imagen restada,  $I(t_0, Q_A)$  es la transformada logarítmica de la imagen máscara tomada a un tiempo  $t_0$  con un espectro de alta energía  $Q_A$ ,  $I(t_1, Q_A)$  es la transformada logarítmica de la imagen adquirida a un tiempo posterior a la inyección del MC  $t_1$  con un espectro de alta energía  $Q_A$  [Rosado-Méndez, 2009, Cruz-Bastida, 2012]. Esta modalidad de resta permite un análisis temporal de la captación de MC en la lesión de la mama [Dromain *et al.*, 2009].

### Formalismo de resta a energía dual

El formalismo de resta DE consiste en una resta ponderada de dos imágenes con medio de contraste obtenidas con distintos espectros de rayos X (un espectro de baja energía y el otro de alta energía); de esta forma se elimina el fondo anatómico y las zonas con MC aparecen realizadas en la imagen restada. Esta modalidad se basa en la dependencia con la energía del coeficiente lineal de atenuación [Dromain *et al.*, 2009].

En la práctica se inyecta el MC a la paciente (con la mama comprimida) y posteriormente se toman dos imágenes de la mama con distintos espectros de rayos X. Al igual que en la modalidad SET, de manera operativa se utilizan las transformadas logarítmicas de las imágenes, la resta es:

$$I_{sub} = I(t_1, Q_B) - \alpha I(t_1 + \Delta t, Q_A), \quad (2.2)$$

donde  $I_{sub}$  es la imagen restada,  $I(t_1, Q_B)$  es la transformada logarítmica de la imagen adquirida en un tiempo  $t_1$  con un espectro de baja energía  $Q_B$ ,  $I(t_1 + \Delta t, Q_A)$  es la transformada logarítmica de la imagen adquirida en un tiempo  $t_1$  (idealmente  $\Delta t = 0$ ) con un espectro de alta energía  $Q_A$ . Alfa ( $\alpha$ ) es el factor de peso que representa los cambios en la imagen del tejido anatómico debido a la adquisición con distintos espectros. El factor de ponderación puede escogerse de tal manera que elimine el fondo de la imagen [Rosado-Méndez, 2009, Cruz-Bastida, 2012], esto es,

$$\alpha = \frac{VMP_f(Q_B)}{VMP_f(Q_A)}, \quad (2.3)$$

donde  $VMP_f(Q_B)$  es el valor medio de píxel del fondo (o el tejido a eliminar) de la imagen adquirida con el espectro de baja energía  $Q_B$  y  $VMP_f(Q_A)$  es el valor medio de píxel del fondo de la imagen adquirida con el espectro de alta energía  $Q_A$ .

En la modalidad DE se busca la máxima diferencia en coeficientes lineales de atenuación para las energías de adquisición de las imágenes. En estudios con medio de contraste yodado lo ideal es elegir una energía justo antes del borde K del yodo para la imagen de baja energía, y una energía justo después del borde K del yodo para la imagen de alta energía [Rosado-Méndez, 2009].

### Registro de imágenes

En términos generales el registro de imágenes es la alineación de dos o más imágenes tomadas en diferentes tiempos, distintas orientaciones o por diferentes instrumentos. El

término registro también hace referencia a la alineación de imágenes por medio de algoritmos computacionales [Hajnal *et al.*, 2001, Latham, 2008].

Las imágenes previas a la resta deben pasar por un proceso de registro, de esta manera se puede establecer una correspondencia de la información espacial en las imágenes. Establecer la correspondencia de las estructuras equivalentes es fundamental para el análisis e interpretación de las imágenes restadas [Hajnal *et al.*, 2001].

### Parámetros cuantitativos en las imágenes restadas

Para caracterizar la calidad de imagen, comúnmente se hace mediante la medición o cálculo de parámetros como lo son el contraste, ruido y resolución espacial. En las imágenes restadas se calcula el contraste y ruido [Rosado-Méndez, 2009]. El contraste es la diferencia de tonos de gris de la imagen de dos objetos distintos; de manera operativa se calcula como la resta entre el valor medio de píxel (VMP) del objeto de interés y el VMP del fondo que rodea a dicho objeto [Cruz-Bastida, 2012]. Esto es:

$$\text{Contraste} = VMP(\text{objeto}) - VMP(\text{fondo}) = VMP_{ob} - VMP_{fd}. \quad (2.4)$$

El ruido en una imagen se refiere a las fluctuaciones en el tono de gris que tienen el efecto de degradar o distorsionar el objeto de interés. El ruido en la imagen es una combinación del ruido electrónico del receptor de la imagen, del ruido estructural del objeto y del ruido aleatorio debido a la naturaleza de la radiación. La suma en cuadratura de la varianzas de los VMP de objeto y fondo es de utilidad para evaluar el ruido [Cruz-Bastida, 2012]. Si el ruido electrónico es despreciable, el ruido se calcula como:

$$\text{Ruido} = \sqrt{\sigma_{ob}^2 + \sigma_{fd}^2}. \quad (2.5)$$

El cociente contraste/ruido o CNR (por sus siglas en inglés) es una medida para comparar la visualización de un objeto respecto de su fondo. Para la detectabilidad y visualización óptima de un objeto en una imagen, el valor de CNR debe estar como mínimo entre 3 y 5 (criterio de Rose) [Rose, 1973]. La definición operativa es:

$$CNR = \frac{VMP_{ob} - VMP_{fd}}{\sqrt{\sigma_{ob}^2 + \sigma_{fd}^2}}. \quad (2.6)$$

Durante el proceso de optimización de la técnica radiológica (kVp y filtrado adicional) se escogen las mejores técnicas en términos de calidad de imagen tomando en cuenta el CNR calculado en imágenes restadas. En la práctica se mide el contraste y ruido en una región de interés (ROI por sus siglas en inglés) de la imagen [Rosado-Méndez, 2009]. En la figura 2.5 se presenta un diagrama donde se resume la secuencia de pasos realizados en el formalismo de resta de imágenes.

### Técnica radiológica óptima

La elección de la técnica óptima (voltaje y filtrado adicional) debe tomar en cuenta no solo la calidad de imagen sino también la dosis entregada en el estudio. La medida

de mérito o FOM, por sus siglas en inglés *figure of merit*, es una cantidad que evalúa el compromiso entre calidad de imagen y dosis impartida [Palma *et al.*, 2010]. En este trabajo, la FOM se define como:

$$FOM = \frac{CNR^2}{dosis}. \quad (2.7)$$

Unos de las metas en este trabajo es optimizar la técnica radiológica para estudios con medio de contraste. La técnica óptima es aquella que maximiza la FOM. Se escoge una técnica óptima para restas SET y otra para restas DE.

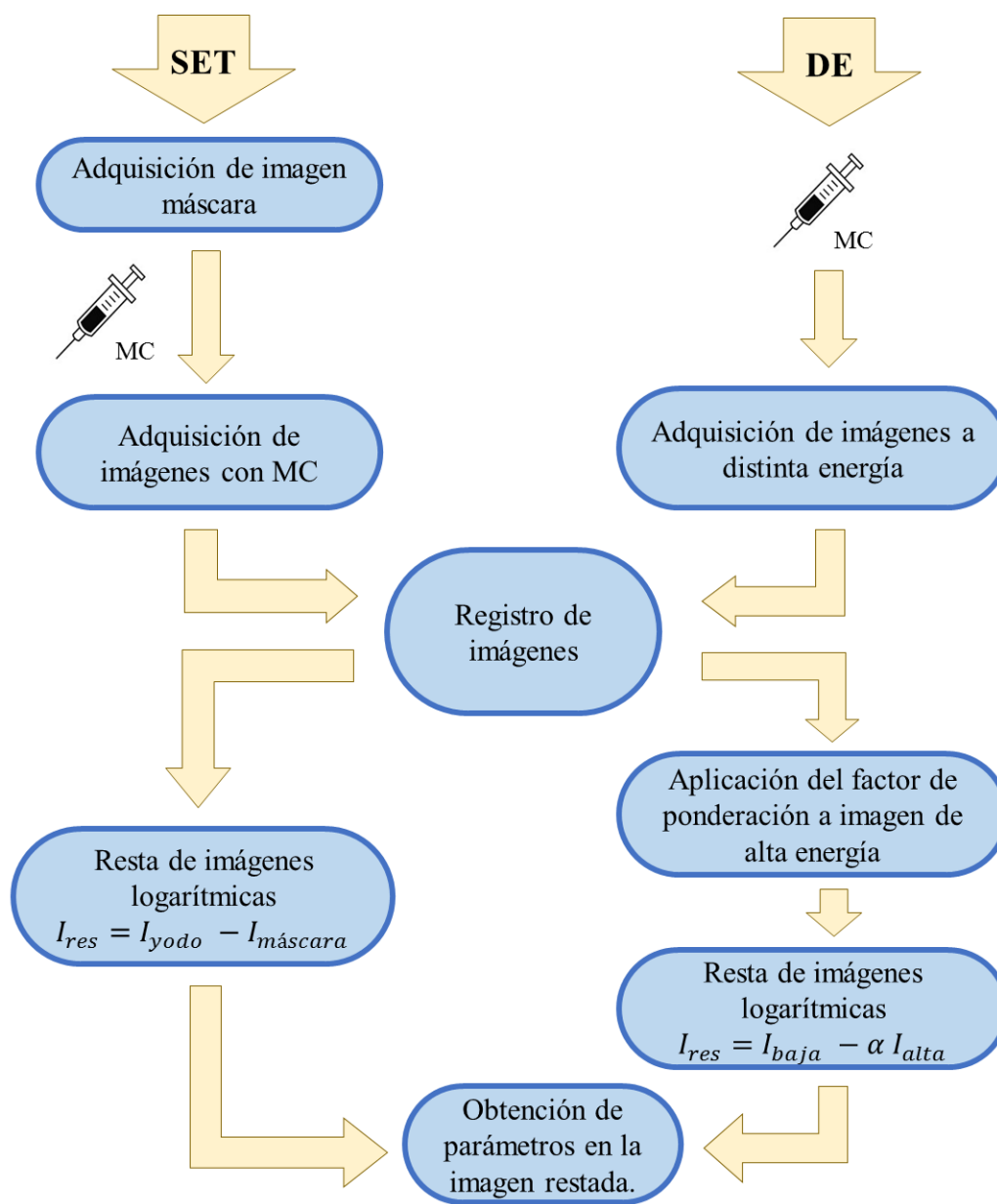


Figura 2.5: Representación de la red de conceptos del formalismo de restas de imágenes con medio de contraste.

### 2.2.2. Dosimetría termoluminiscente

La dosimetría es una rama de la física de radiaciones cuyo objetivo es la cuantificación de la energía depositada en un medio cuando es expuesto a la radiación ionizante (los rayos X son un tipo de radiación ionizante). En este trabajo, la estimación de dosis (energía impartida a una unidad de masa) se realiza mediante cristales termoluminiscentes.

El fenómeno de la termoluminiscencia (TL) consiste en la emisión de luz al calentar un material que previamente fue expuesto a la radiación. Se mide la luz emitida y se obtiene una lectura que se puede relacionar con la energía depositada en el volumen sensible del dosímetro [Horowitz, 1984, López-Pineda, 2012, Muñoz-Molina, 2015].

La explicación de la TL se obtiene de la teoría de bandas de los sólidos. El fenómeno es posible gracias a impurezas agregadas a una red cristalina de un material TL con el fin de agregar niveles cuánticos en la banda prohibida (espacio entre la banda de valencia y la banda de conducción).

En la figura 2.6 se representa el fenómeno TL. Este puede ser separado en dos etapas: el almacenamiento y la liberación de energía. El almacenamiento comienza cuando la radiación ionizante incide en el material y se crea un par electrón-agujero. El electrón pasa de la banda de valencia a la banda de conducción (a); después, migra por la banda de conducción hasta caer en un nivel energético meta-estable (resultado de las impurezas) (b). Por su parte, el agujero migra por la banda de valencia (c) hasta caer atrapado en el centro de luminiscencia o zona de recombinación (d). La liberación de energía ocurre al calentar el material. El electrón adquiere suficiente energía para salir de la trampa y pasar a la banda de conducción donde vuelve a migrar (e). Finalmente, el electrón llega a la zona donde se recombina con su par opuesto (f), así emitiendo fotones de luz (g). Cabe hacer mención que existe una relación entre la luz emitida y la dosis, esto debido a que la probabilidad de recombinaciones es proporcional al número de ionizaciones iniciales en la masa del dosímetro [Horowitz, 1984, López-Pineda, 2012, Muñoz-Molina, 2015].

Para calentar los dosímetros se emplean equipos especiales que calientan de manera controlada los cristales y éstos también miden con gran precisión la luz emitida por los dosímetros. Estos equipos arrojan como resultado una curva de señal TL en función de la temperatura; esta curva se conoce como *curva de brillo*.

En los materiales TL existen múltiples niveles meta-estables, es decir, existen distintas profundidades de las trampas debidas a las impurezas. El resultado es una curva de brillo con la superposición de varios picos en diferentes temperaturas; el número, posición y ancho de los picos depende del tipo de material y concentración del dopante. La curva de brillo se puede descomponer en los picos antes mencionados, este proceso se llama deconvolución de curvas de brillo [Gamboa-deBuen *et al.*, 1998, Massillon-JL *et al.*, 2006].

En este trabajo se utilizaron 2 tipos de dosímetros TL de composición LiF:Mg,Ti y CaF<sub>2</sub>:Tm que son conocidos comercialmente como TLD-100 y TLD-300, respectivamente. Se describen a continuación.

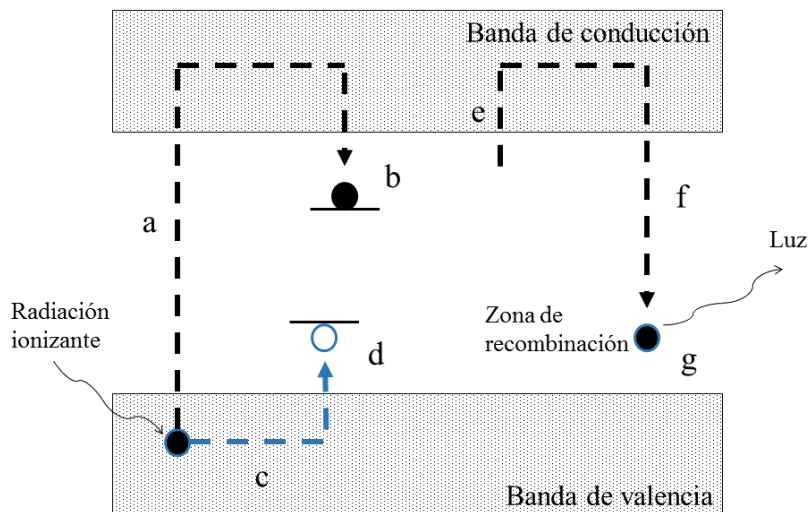


Figura 2.6: Esquema del fenómeno de la termoluminiscencia.

### TLD-100

El dosímetro TLD-100 está compuesto de fluoruro de litio dopado con partes por millón de titanio y magnesio (LiF:Mg,Ti). Es el dosímetro TL más utilizado gracias (entre otras propiedades) a que es un material tejido equivalente; su número atómico equivalente es 8.2, muy cercano al de tejido orgánico que es 7.4. Sus características más importantes se mencionan a continuación [López-Pineda, 2012]:

- En la presentación de galleta (chip) sus dimensiones son  $3.2 \text{ mm} \times 3.2 \text{ mm} \times 0.89 \text{ mm}$ .
- Número atómico equivalente 8.2.
- Densidad del cristal  $2.64 \text{ g cm}^{-3}$ .
- La curva de brillo presenta un pico de máxima intensidad cerca de  $226 \text{ }^\circ\text{C}$  y este pico es denotado como *pico 5*.
- La señal TL (luz transformada en corriente eléctrica por un tubo fotomultiplicador) es lineal como función de la dosis hasta aproximadamente 1 Gy.
- La señal TL producida por unidad de kerma en aire es dependiente de la calidad del haz de fotones incidentes. Esta *sensibilidad al kerma* tiende a aumentar hasta 30 keV y posteriormente disminuye.

Los dosímetros, antes de exponerse al haz de radiación, se tienen que preparar de tal manera que se obtengan medidas reproducibles. Lo anterior se logra sometiendo los dosímetros a un horneado previo. Los detalles de horneado y la deconvolución de las curvas de brillo del TLD-100 se dan en la sección 3.7.1.

### TLD-300

La composición del TLD-300 es fluoruro de calcio dopado con tulio ( $\text{CaF}_2:\text{Tm}$ ). Recientemente se ha reportado que la curva de brillo de este dosímetro presenta una notable dependencia con la calidad del haz de fotones, esto lo hace un dosímetro muy útil en situaciones donde no sea posible medir las propiedades del haz con cámara de ionización. A continuación se presentan las características más importantes del dosímetro [Muñoz-Molina, 2015]:

- En la presentación de galleta (chip) sus dimensiones son  $3.2 \text{ mm} \times 3.2 \text{ mm} \times 0.89 \text{ mm}$ .
- Número atómico equivalente 16.3.
- Densidad del cristal  $3.18 \text{ g cm}^{-3}$ .
- De manera general, la curva de brillo presenta dos picos principales bien separados centrados en  $166$  y  $254$  °C, aproximadamente. El cociente de las áreas de estos picos es el parámetro que se emplea para conocer la energía efectiva.

Al igual que los dosímetros TLD-100, los TLD-300 se hornean antes de la irradiación. En la sección 3.7.2 se presentan los detalles de horneado y la deconvolución de las curvas de brillo.

### 2.2.3. CT para animales pequeños (microCT)

Un microCT es la versión de CT para estudios con animales pequeños. Es un equipo generador de rayos X que produce imágenes 3D con resolución espacial del orden de  $\sim 100 \mu\text{m}$  usando un tubo con microfoco ( $<50 \mu\text{m}$ ); de aquí el nombre de microCT [Clark *et al.*, 2014]. En este trabajo se utilizó un microCT con tubo de haz cónico. La imagen 3D es reconstruida, mediante algoritmos computacionales, de una serie de proyecciones 2D alrededor ( $360^\circ$ ) del objeto. Cada valor de intensidad del vóxel (unidad mínima tridimensional de una matriz o imagen) es proporcional al coeficiente lineal de atenuación promedio, espacialmente correspondiente, del objeto. La alta resolución espacial, su relativo bajo costo y la adquisición de una imagen 3D de alta calidad son las ventajas notables del microCT [Badea *et al.*, 2008, Clark *et al.*, 2014]. En la figura 2.7 se representa el proceso de adquisición de una imagen en un microCT con un tubo de haz cónico [Clark *et al.*, 2014].

### 2.2.4. Autocalibración del detector de un microCT

En los equipos microCT son necesarias correcciones a las imágenes por ruido electrónico, sensibilidad posiblemente inhomogénea del detector y variación espacial en el haz de salida [Patel *et al.*, 2009]. Las correcciones son aplicadas en un preprocesado llamado *calibración*. El proceso de calibración incluye las correcciones mencionadas anteriormente, así se asegura una información precisa en las imágenes extraídas del equipo.

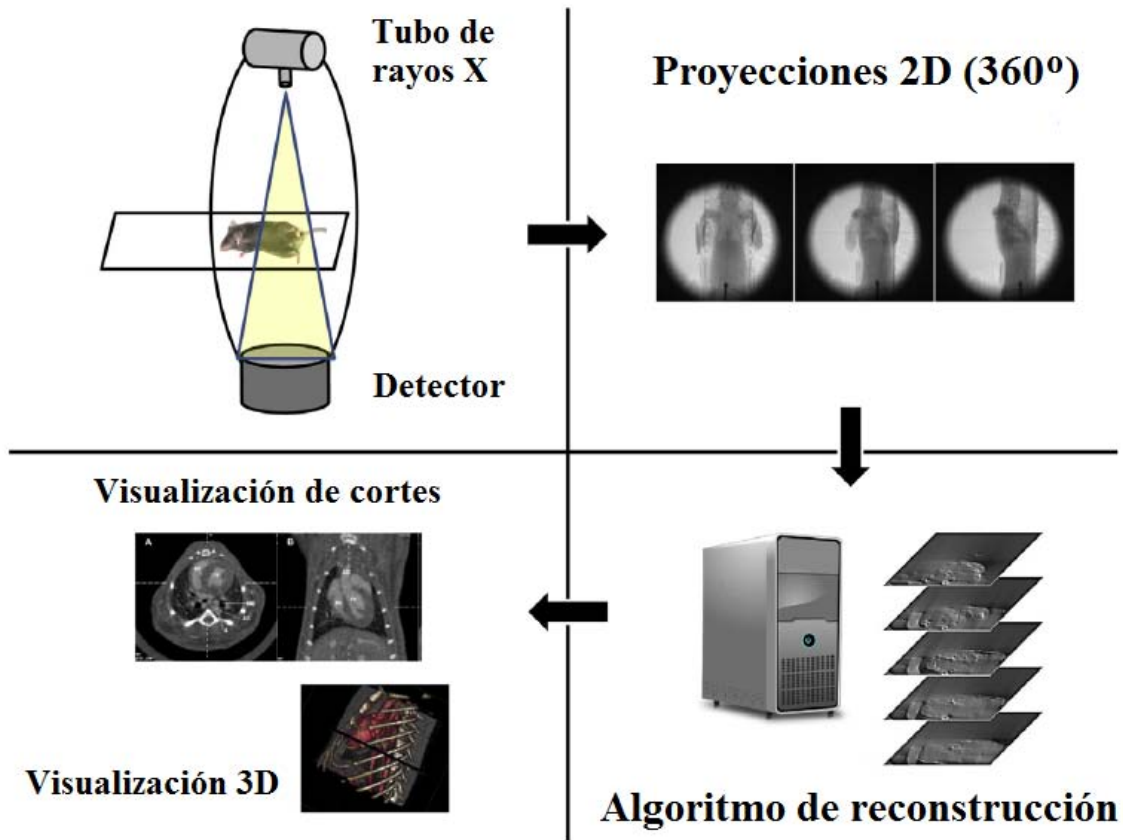


Figura 2.7: Esquema del proceso de adquisición de una imagen 3D usando un microCT con tubo de rayos X de haz cónico. Primero, se coloca el roedor en el campo de vista; segundo, se adquieren proyecciones alrededor del animal; tercero, se reconstruye un volumen tridimensional mediante un algoritmo computacional; último, se visualiza la imagen. Imagen tomada de [Clark *et al.*, 2014].

El proceso de calibración consiste en una adquisición de dos imágenes previas a la adquisición de la imagen de interés. Los sistemas como el empleado aquí son capaces de realizar dichas adquisiciones de manera automática, es decir, una autocalibración. De manera operativa, si la imagen correspondiente a la incidencia de rayos X con el objeto de estudio presente es  $I_0$ , la calibración aplicada a cada píxel de la imagen es:

$$I_{raw} = -Ln \left( \frac{I_0 - I_{dark}}{I_{flat} - I_{dark}} \langle I_{flat} - I_{dark} \rangle \right), \quad (2.8)$$

donde  $I_{dark}$  es una imagen adquirida en ausencia del campo de radiación y sin objeto,  $I_{flat}$  es una imagen del campo de radiación adquirida sin objeto y en las mismas condiciones de irradiación que la imagen  $I_0$ . Finalmente a la imagen logarítmica, negativa y corregida se le conoce como imagen cruda ( $I_{raw}$ ) [Patel *et al.*, 2009, Palma, 2011]. Cabe hacer mención que la *imagen cruda* en un equipo tomográfico no se define igual que en otros equipos de imágenes planas (el mastógrafo es un ejemplo). En estos equipos una imagen cruda es aquella imagen corregida pero no transformada logarítmicamente.



Para fines prácticos cualquier objeto o señal presente en el proceso de calibración ( $I_{flat}$ ) será borrado por la misma calibración. En la figura 2.8 se muestra el proceso de calibración en un diagrama representativo [Farncombe *et al.*, 2014].

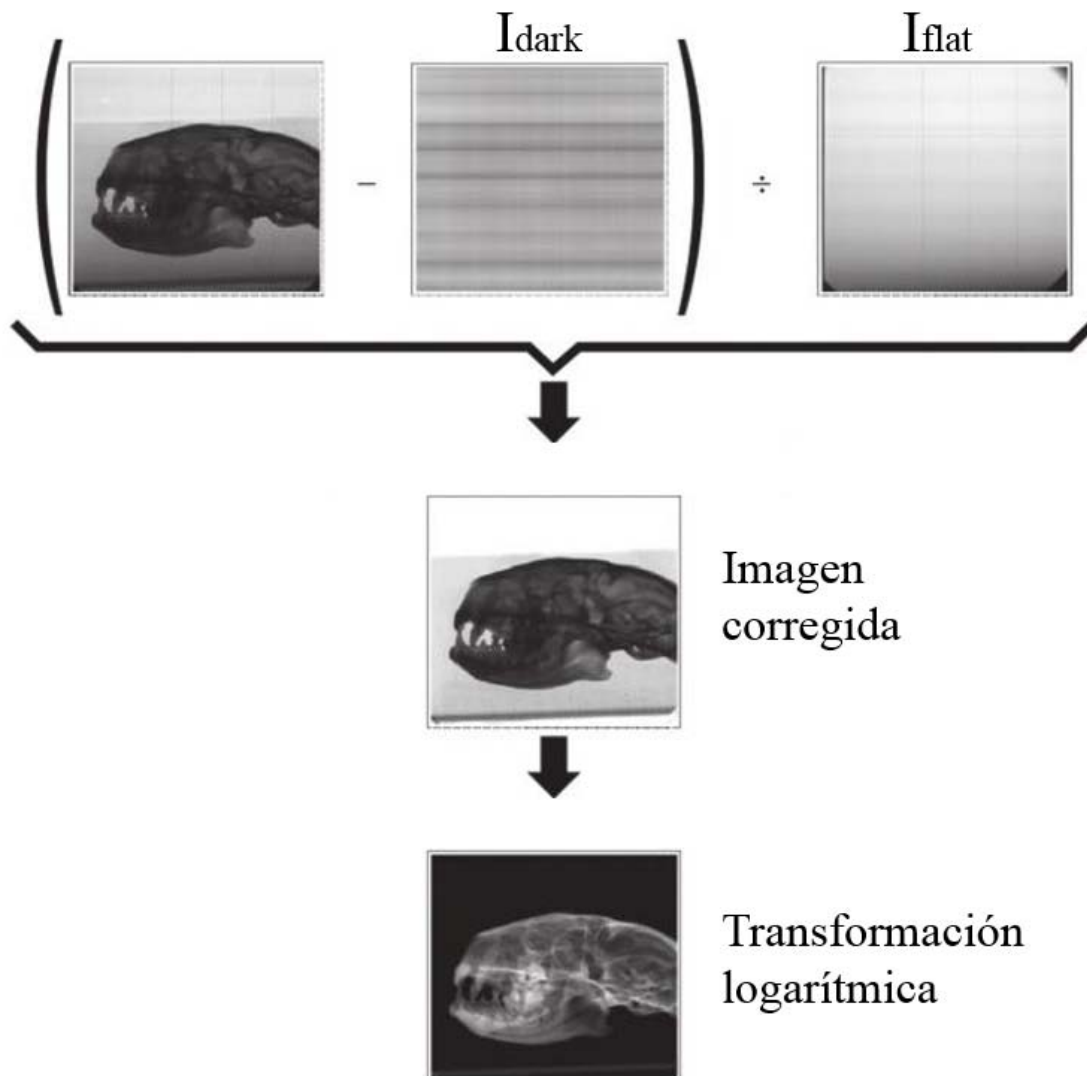


Figura 2.8: Representación de la autocalibración del detector digital de un microCT. Imagen tomada de [Farncombe *et al.*, 2014].

### 2.2.5. Modelo analítico del ruido en una imagen logarítmica

Conocer el comportamiento del ruido en una imagen logarítmica es esencial para una buena interpretación de las imágenes crudas. Un modelo analítico de primer orden es suficiente para conocer a grandes rasgos el comportamiento del ruido [Fessler, 2009].

Las imágenes crudas que se obtienen del microCT, con base en la ley de atenuación exponencial (ver sección A.2), son de la forma

$$\mu x = -\ln\left(\frac{N}{N_0}\right), \quad (2.9)$$

donde  $\mu$  es el coeficiente lineal de atenuación de un material de interés,  $x$  es el grosor de ese material,  $N_0$  es el número inicial de fotones incidentes y  $N$  es el número de fotones que atraviesan el material. Ya que  $N$  es una variable aleatoria, se define la función aleatoria

$$f(N) = -\ln\left(\frac{N}{N_0}\right) = \ln(N_0) - \ln(N). \quad (2.10)$$

A continuación se expande por serie de Taylor alrededor de  $\bar{N}$ , esto es:

$$f(N) = f(\bar{N}) + f'(\bar{N}) (N - \bar{N}) + \frac{1}{2} f''(\bar{N}) (N - \bar{N})^2 + \dots \quad (2.11)$$

Ya que es de interés caracterizar el ruido, se calcula la varianza de la función aleatoria a primer orden [Fessler, 2009]. Entonces,

$$\text{var}[f(N)] = \text{var}[f(\bar{N}) + f'(\bar{N}) (N - \bar{N})], \quad (2.12)$$

empleando las propiedades de la varianza:  $\text{var}(aX + b) = a^2\text{var}(X)$ , con  $a$  y  $b$  constantes, se tiene que

$$\text{var}[f(N)] = [f'(\bar{N})]^2 \text{var}(N - \bar{N}) = [f'(\bar{N})]^2 \text{var}(N), \quad (2.13)$$

ya que la variable aleatoria  $N$  sigue una distribución de Poisson, se tiene que  $\text{var}(N) = E(N) = \bar{N}$  con  $E(N)$  la esperanza de la variable aleatoria. Se sigue que

$$\text{var}[f(N)] = [f'(\bar{N})]^2 \bar{N}, \quad (2.14)$$

finalmente con  $f'(N) = -\frac{1}{N}$  se obtiene la varianza de la función aleatoria,

$$\text{var}[f(N)] = \frac{1}{\bar{N}}. \quad (2.15)$$

El ruido en la imagen es caracterizado por la desviación estándar de la función aleatoria, es decir,

$$\sigma[f(N)] = \sqrt{\text{var}[f(N)]} = \frac{1}{\sqrt{\bar{N}}}. \quad (2.16)$$

Con base en el resultado anterior se concluye que el ruido (en valor absoluto) en una imagen logarítmica tiende a disminuir a medida que se aumenta el número de fotones incidentes [Fessler, 2009].

# Capítulo 3

## Metodología

### 3.1. Equipo microCT Albira ARS

Este trabajo se realizó usando un equipo comercial Albira ARS que se encuentra en la Unidad de Investigación Biomédica en la Torre de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología (INCan). El equipo se muestra en la figura (3.1).



Figura 3.1: Equipo comercial Albira ARS, [www.gem-imaging.com/](http://www.gem-imaging.com/).

El Albira ARS es un equipo trimodal microPET/microSPECT/microCT empleado para estudios preclínicos (con animales pequeños). Este trabajo sólo se refiere al módulo microCT. Para nuestros fines particulares se hace referencia al equipo Albira sólo como un equipo generador de rayos X y de detección de imágenes digitales.

Note que el uso rutinario del microCT es como una modalidad complementaria a los estudios PET y SPECT. El equipo no fue diseñado específicamente para estudios 2D como los planteados aquí.

El equipo Albira cuenta con un tubo de rayos X Apogee 5500 de Oxford Instruments (haz de cono); el tubo tiene un ánodo fijo de tungsteno, el tamaño de la mancha focal es de aproximadamente  $35 \mu\text{m}$  y la resolución espacial es aproximadamente de  $90 \mu\text{m}$ . Los voltajes de operación con los que cuenta el tubo son de 30, 35, 40 y 45 kVp, y las corrientes del tubo disponibles son 0.2, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8 y 0.9 mA. A la salida del tubo existe un filtrado interno de 0.5 mm de aluminio [Documentación Albira, 2009-2013, Sánchez *et al.*, 2013].

El sistema de detección del Albira consta de un detector de panel plano Hamamatsu C7942CA. Los rayos X son detectados indirectamente por medio de cristales centelladores de CsI y transformados en luz visible. Los cristales centelladores están acoplados a un arreglo bidimensional de fotodiodos; el área sensible del detector es de  $12 \text{ cm} \times 12 \text{ cm}$  con una matriz de  $2400 \times 2400$  píxeles; cada píxel mide  $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$ . El equipo Albira tiene un diseño en el cual el tubo de rayos X gira alrededor del animal. La distancia fuente-detector es de 42.5 cm y la distancia del tubo de rayos X al isocentro es de 29 cm, esta geometría permite un campo de vista de 7 cm en el plano transaxial y 7 cm en el plano axial [Documentación Albira, 2009-2013, Sánchez *et al.*, 2013].

El Albira produce un archivo de salida con extensión *.raw* (imagen cruda), como se ha visto en 2.2.4. Dicha imagen (ecuación 2.8) ha pasado por un proceso de calibración para corregir por ruido electrónico, sensibilidad posiblemente inhomogénea del detector y variación espacial en el haz de salida, y una transformación logarítmica.

## 3.2. Evaluación del desempeño del tubo de rayos X y del detector

Los cambios en valor de píxel que se espera observar con el formalismo de la resta de imágenes es muy pequeño [Cruz-Bastida, 2012], por tal razón se debe evaluar rigurosamente el desempeño del tubo de rayos X y del detector antes de considerarlos apropiados para estos estudios.

### Linealidad de la tasa del kerma

Se midió la linealidad de la tasa del kerma en aire en función de la corriente del tubo de rayos X. Para esto se utilizó una cámara de ionización diseñada para mamografía, marca Radcal modelo 20X6-6M, número de referencia 15496. La cámara se conecta a un electrómetro Radcal Radiation Monitor Controller, número de referencia 14471. Esta cámara fue empleada en todas las mediciones en este trabajo. La cámara fue calibrada en términos de kerma en aire en el IFUNAM con respecto de una cámara de ionización de placas paralelas marca PTW modelo TN23342-1519, calibrada con trazabilidad al National Institute of Standards and Technology, NIST, en Estados Unidos. El electrómetro

integra la carga liberada en el volumen sensible de aire de la cámara y arroja medidas en términos de exposición o tasa de exposición (ver sección A.3). El electrómetro corrige las medidas por la influencia de presión y temperatura ambientales. En la figura 3.2 se muestra la cámara de ionización. Se exploraron las calidades de haz predeterminadas del Albira con corrientes de 0.4, 0.6, 0.7 y 0.8 mA. El tiempo de irradiación es fijo, por lo que la corriente determina la carga del tubo (en mAs).

Cabe hacer mención que las adquisiciones 2D se llevaron a cabo con el tubo de rayos X colocado en la parte más baja y el detector en la parte más alta respecto al eje de rotación, esta configuración es la predeterminada como 0 °. La cámara de ionización se colocó centrada por encima del tubo de rayos X a 26 cm del punto focal, es decir, 3 cm por debajo del isocentro. De ahora en adelante este punto es denotado como punto de medición o  $P_m$ .



Figura 3.2: Cámara de ionización Radcal 20X6-6M para mamografía, [www.radcal.com/](http://www.radcal.com/).

### Tiempo de irradiación de una imagen 2D

El equipo tarda un tiempo considerable antes de adquirir una imagen 2D, dicho tiempo es de poco menos de 2 min; en este tiempo el equipo se prepara y posteriormente inicia el tiempo de irradiación. Se midió el tiempo de irradiación empleando la cámara de ionización colocada en el punto de medición. Se construyó la curva de tasa de exposición como función del tiempo, con base en esta curva se estimó el tiempo de irradiación considerando las limitaciones en resolución temporal del equipo de medición. Las técnicas evaluadas fueron 30, 35, 40 y 45 kVp con 0.4 mA, además 45 kVp con 0.6 y 0.8 mA.

### Estabilidad del detector

Otra característica que tiene un impacto directo en las imágenes que genera el equipo es la estabilidad temporal [Farncombe *et al.*, 2014]. Se busca que las variaciones del tono de gris en imágenes con MC se deban únicamente a la concentración de MC y no a la posible falta de estabilidad del detector. Es necesario caracterizar dicha estabilidad antes

de obtener resultados cuantitativos. Se adquirió una serie de 20 imágenes 2D de 1 cm de acrílico con dos técnicas distintas: 45 kVp, 0.4 mA y 35 kVp, 0.4 mA, el acrílico se colocó en el punto  $P_m$ . Cada imagen fue adquirida aproximadamente 1 min y 50 s después de la imagen anterior. Un equipo de aire acondicionado (ubicado a un costado del equipo) estuvo encendido durante la adquisición de las imágenes a una temperatura nominal de 18 °C. Se evaluó el cociente del VMP entre la imagen posterior  $i$  y la imagen inicial 1 como función del tiempo, esto es:

$$VMP_1^i = \frac{VMP_i}{VMP_1}, \quad (3.1)$$

donde  $VMP_i$  es el valor medio de píxel de la imagen  $i$  medido en una ROI centrada en toda la imagen de  $900 \times 900$  píxeles. Para estudiar la influencia de la temperatura ésta se monitorizó con un termómetro que se encuentra dentro del equipo, las lecturas se leyeron en la consola de adquisición del equipo.

### Uniformidad de la imagen

Imágenes cuyo VMP mantenga una relación lineal con la concentración de yodo presente en un objeto son ideales para estudios cuantitativos con MC [Rosado-Méndez, 2009]. El haz de radiación generado en el tubo es de geometría divergente y esto produce un efecto de no-uniformidad en las imágenes, el efecto puede afectar la linealidad del yodo con el VMP. Para evaluar la uniformidad de la imagen se adquirió una imagen 2D de una placa de acrílico homogénea de 1 cm asegurada justo debajo del detector. La técnica fue 45 kVp, 0.4 mA. A los valores de la imagen se les aplicó una transformación del tipo,

$$VP_{i,j} \rightarrow \frac{VP_{i,j}}{\bar{I}}, \quad (3.2)$$

donde  $VP_{i,j}$  es el valor de píxel correspondiente a la posición  $i, j$  de la matriz imagen e  $\bar{I}$  es el valor promedio de toda la imagen. Se creó un mapa de color de la imagen transformada para evaluar la uniformidad.

## 3.3. Caracterización de las imágenes crudas 2D

Se estudió el comportamiento del VMP en función del grosor de un objeto, además el VMP medido en un maniquí calibrado con yodo como función de la corriente y el voltaje pico del tubo de rayos X. Esto se hizo con el fin de caracterizar el comportamiento del VMP en las imágenes previas a la resta, que de ahora en adelante se denotan como *imágenes originales*.

### Valor de píxel en las imágenes

Se adquirieron imágenes originales de distintos grosores de tiras de acrílico para evaluar el comportamiento del valor medio de píxel, se empleó una misma técnica en todas las imágenes, 45 kVp y 0.4 mA. Los grosores de acrílico evaluados fueron 0.5, 1, 2, 3, 4 y 5 cm. Las tiras de acrílico se colocaron una encima de otra, la tira inicial se colocó a la altura del isocentro. Se analizó el valor medio de píxel (VMP) en una región de interés

(ROI) de 300 x 900 píxeles puesta encima de la proyección de las tiras de acrílico. Se construyó la curva de VMP como función del grosor de acrílico.

### Caracterización de las imágenes crudas para distintas técnicas radiológicas

Con el fin de estudiar las características básicas de las imágenes crudas se adquirieron imágenes de una resina patrón calibrada en su contenido de yodo (3.0 mg/ml) con voltajes de 30, 35, 40 y 45 kVp y corrientes de 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8 y 0.9 mA [Hill *et al.*, 2009]. En este estudio se adquirió la imagen flat (ver sección 2.2.4) de calibración con un objeto de acrílico, 3 cm de grosor, posteriormente se colocó la resina en el punto  $P_m$  para la adquisición de las imágenes. Al calibrar de esta manera sólo debe aparecer la resina en la imagen. Estas imágenes tienen como objetivo sólo caracterizar el comportamiento del VMP de la resina (VMP Resina) como función del voltaje y la corriente; el estudio no se ve afectado por el ruido añadido al calibrar con 3 cm de acrílico.

Se midió el VMP Resina en una ROI de 180 x 600 encima de la proyección de la resina, en otra ROI del mismo tamaño se midió el VMP en una región alejada a la proyección de la resina (fondo), se le llamó VMP Fondo. En la figura (3.3) se ilustra un ejemplo de la colocación de las ROIs.



Figura 3.3: Colocación de la ROI para medir el VMP de la resina y del fondo en esta etapa del estudio.

## 3.4. Establecimiento del protocolo de adquisición de imágenes originales

Según los resultados de las pruebas anteriores se estableció un protocolo de adquisición adecuado para las imágenes originales. En la sección 4.1 se presentan los resultados de la caracterización del tubo de rayos X y detector. A continuación se resumen los resultados de interés para el protocolo.

- En la prueba de estabilidad temporal del detector se encontró una variación temporal (37 min) del VMP de entre 2 y 4 % según la técnica empleada.

- Existe un patrón de no uniformidad debido a la divergencia del haz que no es corregido por la calibración predeterminada del equipo, las diferencias pueden ser de hasta un  $\pm 10\%$ . La solución es calibrar ( $I_{flat}$ ) con algún grosor de acrílico, se escogió 0.5 cm.

Cabe hacer mención la forma en que se eligió 0.5 cm de acrílico como el grosor de calibración. Se realizó un estudio para conocer el grosor de acrílico óptimo para la calibración, se describe a continuación. Se adquirieron imágenes de 4 cm de acrílico, se varió el grosor de calibración en pasos de 0.5 cm de la tal manera que  $grosor_{calibracion} + grosor_{objeto} = 4\text{ cm}$ . En una ROI centrada de  $2000 \times 2000$  píxeles se evaluó la desviación estándar como una medida del ruido, se calculó el ruido relativo al VMP de la imagen, calculado en la misma ROI ( $\sigma_{im}$ ). Para evaluar la uniformidad se emplearon 2 regiones de interés (ROIs) de  $1700 \times 200$  píxeles y otras 2 de  $200 \times 1700$  píxeles situadas a los costados de la imagen y se encontró la máxima variación ( $M_{var}$ ) de las 4 ROIs respecto del VMP de la imagen ( $VMP_{im}$ ). En la figura (3.4) se muestra un diagrama simplificado de la colocación de las regiones de interés.

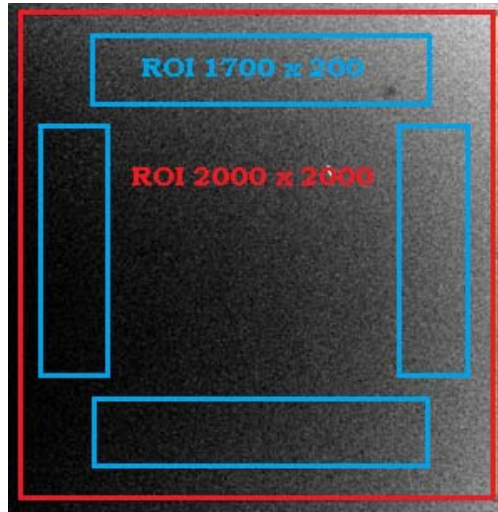


Figura 3.4: En color rojo se muestra la ROI de  $2000 \times 2000$  píxeles, la escala de la ROI es la correcta. En color azul se muestran las 4 ROIs ( $1700 \times 200$  píxeles, 2 horizontales y 2 verticales), la escala de esas ROI no es la verdadera, la imagen solo tiene el fin de ilustrar la colocación de las regiones.

Se calcularon la siguientes cantidades para cada grosor de calibración:

$$VMP_{im}^{Max}[\%] = \frac{M_{var}}{VMP_{im}} 100, \quad (3.3)$$

$$\Delta VMP_x[\%] = \frac{M_{var}(0\text{ cm}) - M_{var}(x\text{ cm})}{M_{var}(0\text{ cm})} 100,$$

dichas cantidades se utilizaron para encontrar el grosor de calibración que tenga una mejora aceptable en el problema de la uniformidad y el menor aumento posible en el ruido.



En la tabla (3.1) se presentan los valores calculados y el valor del ruido.

Grosor de calibración [cm de acrílico]	$\Delta VMP_x$ [%]	$VMP_{im}^{Max}$ [%]	$\sigma_{im}$ [%]
0.0	0.0	3.4	3.1
<b>0.5</b>	<b>20.1</b>	<b>3.1</b>	<b>3.2</b>
1.0	29.9	3.3	3.7
1.5	44.4	3.2	4.0
2.0	47.2	3.9	4.8
2.5	61.6	3.8	5.9
3.0	70.6	4.4	8.8
3.5	58.9	12.3	18.0
4.0	84.5	64.4	138.7

Tabla 3.1: Resultados del análisis de uniformidad y ruido relativo de 4 cm de acrílico. Se varía el grosor de calibración de tal manera que  $grosor_{calibracion} + grosor_{objeto} = 4\text{ cm}$ .

A partir de la tabla el grosor de calibración óptimo es 0.5 cm de acrílico. El ruido agregado es bajo (0.1%), el valor de  $VMP_{im}^{Max}$  es el menor de todos (3.1%) y el valor de  $\Delta VMP_x$  representa una mejora en unidades absolutas del 20.1%. En el protocolo de adquisición se incluyó la mejora por no-uniformidad. Por tal razón se recomendó adquirir la imagen  $I_{flat}$  con 0.5 cm de acrílico.

Con base en los resultados anteriores se diseñó un protocolo que disminuye las irregularidades encontradas, se presenta a continuación.

1. Encender el equipo y el aire acondicionado del cuarto donde está el equipo a 18 °C. Esperar 30 min antes de realizar cualquier adquisición.
2. Al paso de los 30 min adquirir 30 imágenes con técnica 45 kVp - 0.4 mA. Calibrar con 0.5 cm de acrílico y añadir 1 cm de acrílico como objeto en la imagen. Este paso es importante para adquirir imágenes estables en el tiempo.
3. Calibrar nuevamente con 0.5 cm de acrílico. Aquí se calibra con el equipo estable y se minimiza el problema por no-uniformidad en la imagen.
4. Adquirir las imágenes del estudio colocando el objeto sobre el maniquí de calibración. Es importante no mover el acrílico de calibración, de este modo se evitan posibles artefactos.
5. Adquirir 5 imágenes con técnica 45 kVp y 0.4 mA. Utilizar la calibración del estudio y añadir 1 cm de acrílico como objeto en la imagen. Se verifica la estabilidad del equipo al término del estudio midiendo el VMP como función del tiempo en una ROI centrada (cada imagen se adquiere en 1 min 50 s).
6. Apagar equipo y aire acondicionado

### **Comentarios**

Se escogió 45 kVp - 0.4 mA como la técnica de referencia para verificar la estabilidad del detector. Note que el protocolo fue establecido para imágenes 2D, si se planea extender a imágenes 3D se debe estudiar cómo son afectadas por las irregularidades de estabilidad temporal y no-uniformidad, finalmente proponer las correcciones necesarias.

### **Linealidad del VMP con el yodo**

Después de establecer el protocolo se verificó la linealidad entre el VMP medido en un maniquí yodado y la concentración de yodo presente en el mismo; el VMP se desea lineal con el yodo. La verificación se llevó a cabo en imágenes originales adquiridas en el punto  $P_m$  siguiendo el protocolo, el fin es determinar si son de utilidad las imágenes para estudios cuantitativos con MC. En la figura 3.5 se muestran los maniqués yodados, son resinas calibradas con una cantidad de yodo conocida [Hill *et al.*, 2009].



Figura 3.5: Resinas calibradas con distintas concentraciones de yodo, 0, 0.5, 1.0 y 3.0 mg ml<sup>-1</sup>, resinas donadas al grupo DOSIFICAME [Hill *et al.*, 2009].

Se adquirieron imágenes de las 4 resinas a 30, 35, 40 y 45 kVp con variación de corriente de 0.4 y 0.8 mA. Se emplearon 4 ROIs de 180 x 600 pixeles para medir el VMP de las resinas. En la figura 3.6 se muestra la posición de las ROIs sobre la proyección de las resinas, de igual manera se identifican las resinas por la concentración de yodo en mg ml<sup>-1</sup>.

## **3.5. Espectros en el proceso de optimización**

Como se comentó en la sección 3.1 el equipo cuenta con un tubo de rayos X modelo Apogee 5500 de Oxford Instruments. En [Moya *et al.*, 2010] se midió el espectro para un tubo con características similares (Apogee series 5000) al del Albira. Se tomaron los datos reportados para obtener la forma de los espectros y seleccionar las calidades de haz para la optimización. El equipo de manera predeterminada opera con voltajes de 30, 35, 40 y 45 kVp. Además se estudiaron 30 y 45 kVp filtrados externamente con 0.025 mm de cobre y molibdeno (filtros ultra-puros) siendo un total de 8 las calidades de haz investigadas.

En la figura 3.7 se muestran los espectros calculados. Se observa que los espectros predeterminados del equipo son anchos, note la contribución de los rayos X característicos

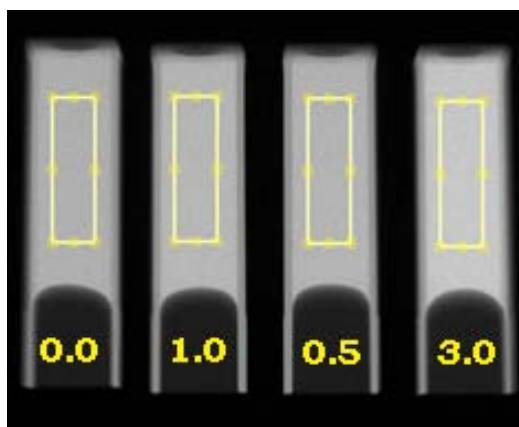


Figura 3.6: Se muestra la posición de las resinas y las ROIs empleadas para medir el VMP Resina, los número indican la concentración de yodo en la resina en  $\text{mg ml}^{-1}$ .

de la capa L del tungsteno (8.3 - 11.7 keV); el salto que se observa en los espectros filtrados con molibdeno es debido al borde de absorción fotoeléctrico K del filtro (20 keV); debido al mismo filtrado externo no se observa el borde K en los espectros filtrados con cobre (9 keV).

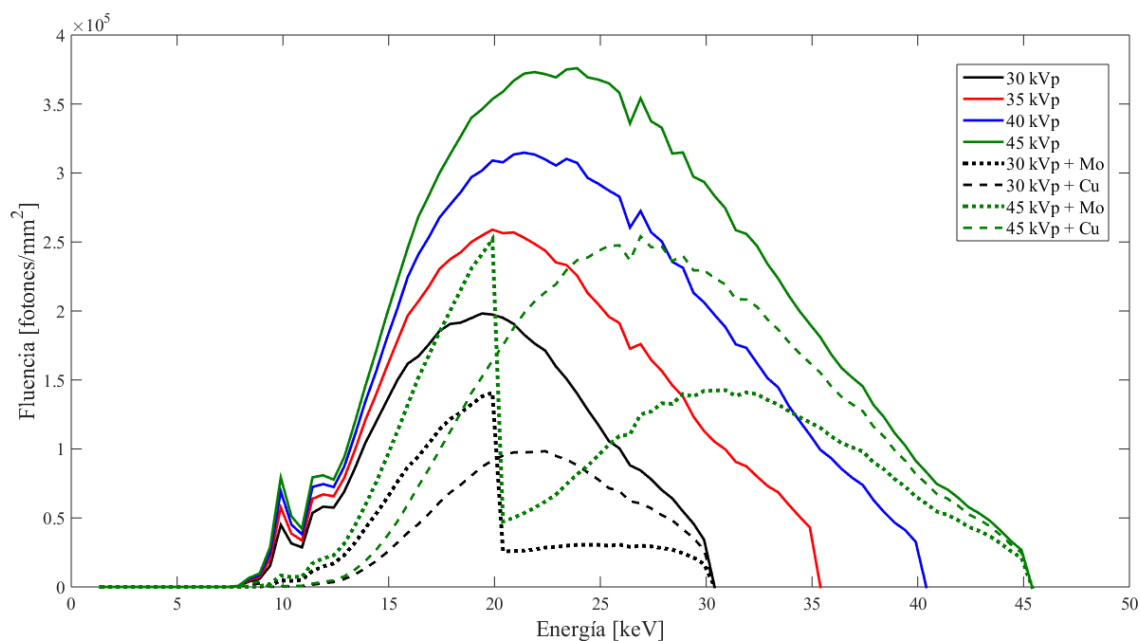


Figura 3.7: Espectros predeterminados (30, 35, 40 y 45 kVp) y filtrados externamente (30 kVp + 0.025 mm Mo, 30 kVp + 0.025 mm Cu, 45 kVp + 0.025 mm Mo y 45 kVp + 0.025 mm Cu). Espectros obtenidos a partir de la parametrización reportada en [Moya *et al.*, 2010].

Según el formalismo presentado por [Lemacks *et al.*, 2002] para restas DE, es importante elegir las energías de los haces que presenten la mayor diferencia entre los coeficientes

lineales de atenuación de yodo y tejido. En el caso de la resta SET se busca una energía que tenga el mayor coeficiente lineal de atenuación del yodo [Rosado-Méndez, 2009]. En la práctica se proponen las mejores combinaciones considerando las diferencias entre yodo y agua de los coeficientes lineales de atenuación promedio pesados con los espectros, es decir,

$$\bar{\mu}_{I-W} = \bar{\mu}_{yodo} - \bar{\mu}_{agua}; \quad \text{con} \quad \bar{\mu} = \frac{\sum_i \Phi_i \mu_i}{\sum_i \Phi_i}, \quad (3.4)$$

donde  $\Phi$  es la fluencia,  $\mu$  es el coeficiente lineal de atenuación y la suma es sobre todos los puntos del espectro. A cada diferencia se le asoció la correspondiente energía efectiva que se calculó mediante los espectros, el proceso fue el siguiente [Attix, 1986].

- Se multiplicó cada bin del espectro por el correspondiente coeficiente másico de absorción de energía del aire obtenido de [NIST, 2015],  $\Phi_i \left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_i^{aire}$ .
- Se obtuvo la CHR de aluminio atenuando analíticamente el espectro anterior hasta el punto en que la integral de la curva normalizada fue 0.5.

$$\frac{\sum_i \Phi_i \left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_i^{aire} \exp(-\mu_i^{al} \text{CHR})}{\sum_i \Phi_i \left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_i^{aire}} = 0.5$$

- Se le asoció un coeficiente lineal de atenuación a la CHR obtenida [Attix, 1986],

$$\mu^{al} = \frac{\ln 2}{\text{CHR}_{al}}$$

- Se encontró la energía efectiva correspondiente al  $\mu^{al}$ ; se interpoló logarítmicamente de los datos reportados en [NIST, 2015].

En la tabla 3.2 se resumen los cálculos de  $\bar{\mu}_{yodo}$ ,  $\bar{\mu}_{agua}$  y  $\bar{\mu}_{I-W}$ , y también se presenta la energía efectiva del haz. En la figura 3.8 se presenta una gráfica del coeficiente lineal de atenuación monoenergético de yodo y agua en función de la energía efectiva, se agregaron los puntos de los cálculos anteriores [NIST, 2015]. Se dividieron los datos en los correspondientes a los espectros predeterminados (Albira), a los filtrados con cobre (filtrado Cu) y a los filtrados con molibdeno (filtrados con Mo).

La tendencia general del  $\bar{\mu}_{yodo}$  y  $\bar{\mu}_{agua}$  en cada grupo es de bajar al aumentar el kVp, las diferencias al aumentar en kVp son pequeñas muy probablemente ocasionado por los espectros tan anchos que se tienen. Note que no se alcanza el borde K del yodo ni con los espectros filtrados. Debido a esto se modifica el orden de la ecuación 2.2 quedando de la siguiente forma:

$$I_{sub} = I(Q_A) - \alpha I(Q_B), \quad \text{con} \quad \alpha = \frac{VMP_f(Q_A)}{VMP_f(Q_B)}, \quad (3.5)$$

donde sólo se ha invertido el orden de las imágenes para la resta. Esta cuestión se representa en la figura 3.9; cualitativamente se observa el caso reportado por [Rosado-Méndez, 2009]

Voltaje pico + filtrado adicional	Energía Efectiva [keV]	$\bar{\mu}_{yodo}$ [mm <sup>-1</sup> ]	$\bar{\mu}_{agua}$ [mm <sup>-1</sup> ]	$\bar{\mu}_{I-W}$ [mm <sup>-1</sup> ]
30 kVp	15.3	17.6	1.14	16.46
35 kVp	15.8	15.0	0.97	14.03
40 kVp	16.3	13.7	0.85	12.85
45 kVp	16.7	12.9	0.76	12.14
30 kVp + 0.025 mm Cu	18.8	11.7	0.78	10.92
45 kVp + 0.025 mm Cu	21.5	9.7	0.52	9.18
30 kVp + 0.025 mm Mo	16.2	17.4	1.11	16.29
45 kVp + 0.025 mm Mo	17.8	12.6	0.69	11.91

Tabla 3.2: Cálculos de  $\bar{\mu}_{yodo}$ ,  $\bar{\mu}_{agua}$  y  $\bar{\mu}_{I-W}$  para las calidades de haz consideradas.

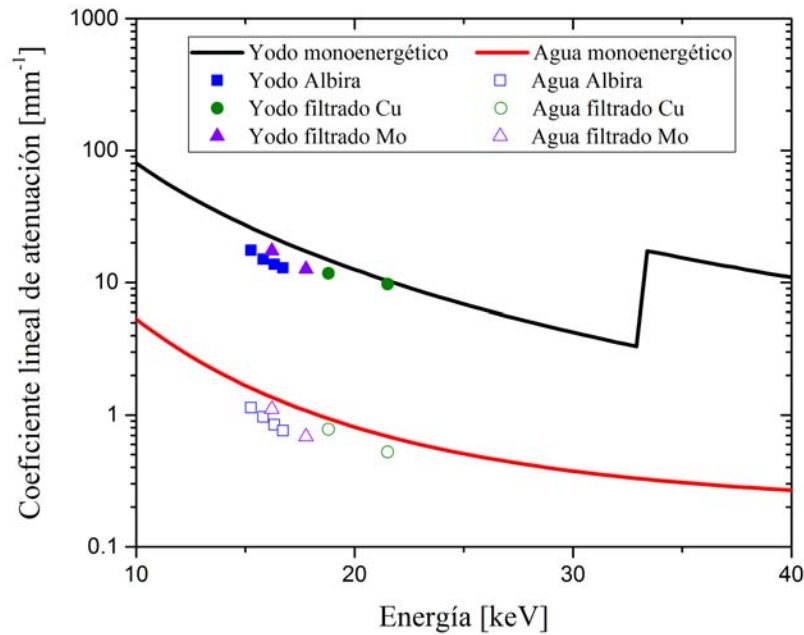


Figura 3.8: Resultados de  $\bar{\mu}_{yodo}$ ,  $\bar{\mu}_{agua}$  y  $\bar{\mu}_{I-W}$  para las 8 calidades de haz consideradas, datos en la tabla 3.2.

(sección 2.1.7) y el caso de este estudio. Cabe hacer mención que en el trabajo de Rosado-Méndez se optimizaron dos técnicas DE, una en la zona del borde K del yodo y otra en la zona antes del borde K; en la zona antes del borde K se aprovecha la fuerte atenuación en materiales de Z alta ( $Z_{yodo} = 53$ ) debido al efecto fotoeléctrico [Attix, 1986].

A continuación se presentan las técnicas radiológicas propuestas para el proceso de optimización. Las técnicas fueron propuestas con base en la forma de los espectros y los cálculos de  $\bar{\mu}_{I-W}$ . En restas SET se enfatizaron las técnicas con mayor diferencia  $\bar{\mu}_{I-W}$  evitando usar las de menor fluencia (esto para evitar técnicas con mayor ruido asociado, ver sección 2.2.5); la generación de rayos X aumenta a mayor voltaje del tubo de rayos

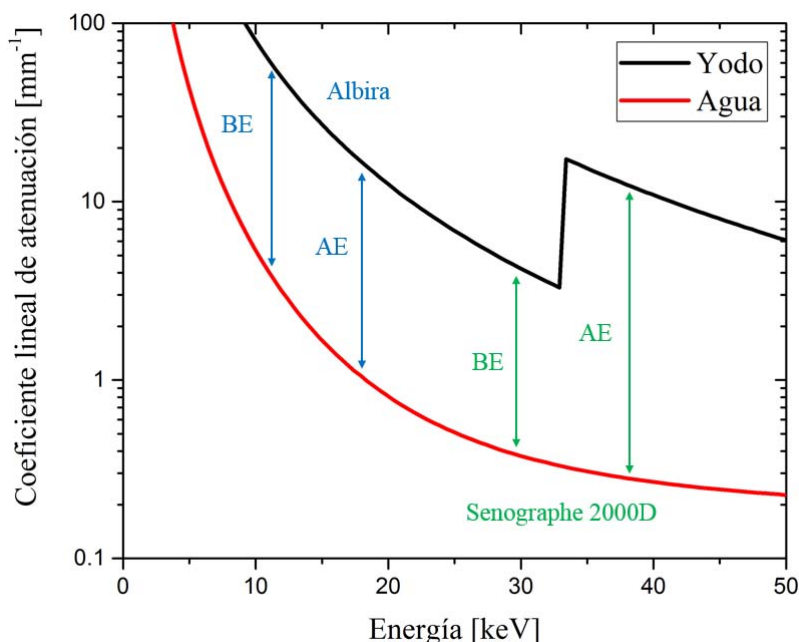


Figura 3.9: Representación cualitativa de la elección de energías para restas DE. En azul se indica el caso de nuestro equipo y en verde el reportado en [Rosado-Méndez, 2009] para su aplicación en mamografía con un equipo comercial General Electric.

X. En restas DE se enfatizaron parejas de técnicas con la mayor diferencia entre  $\bar{\mu}_{I-W}$ , también dejando de lado las combinaciones de menor fluencia.

SET	DE
30 kVp	45 kVp + 0.025 mm Cu, 30 kVp
35 kVp	45 kVp + 0.025 mm Mo, 30 kVp
40 kVp	45 kVp, 30 kVp + 0.025 mm Cu
45 kVp	45 kVp, 30 kVp + 0.025 mm Mo
45 kVp + 0.025 mm Mo	45 kVp, 30 kVp

Tabla 3.3: Técnicas propuestas para el proceso de optimización de los parámetros radiológicos.

Como se verá en la sección siguiente se adquirieron imágenes de los maniqués yodados con las técnicas propuestas (tabla 3.3). De las técnicas propuestas se escogerán las tres mejores en términos de calidad de imagen (CNR), y finalmente éstas pasarán al proceso de optimización (FOM) donde se elegirá la mejor técnica en términos de calidad de imagen y dosis entregada en el estudio.

### 3.6. Resta de imágenes de las resinas calibradas

Se adquirieron imágenes originales de las resinas patrón siguiendo el protocolo de adquisición (sección 3.4) con las técnicas propuestas (sección 3.5) y con corriente de 0.8 mA.

Las resinas se colocaron en el punto de medición  $P_m$  encima del acrílico de calibración, y se agregaron objetos de prueba que se eliminaron en la resta. Se eligieron tres objetos de prueba con las siguientes características: un objeto con VMP mayor al de las resinas (objeto 1), un objeto con VMP menor que el de las resinas (objeto 2) y otro con VMP mucho mayor que el de las resinas (objeto 3). En la figura 3.10 se muestran las proyecciones correspondientes a los arreglos experimentales para restas SET y DE, ambas con técnica de 45 kVp y 0.8 mA. En restas SET se eliminará la resina de la imagen y objetos, dejando el yodo; en restas DE se eliminará un objeto pero no la resina. Estas diferencias se observan en el montaje experimental.

Se calcularon las imágenes restadas en las modalidades SET y DE de acuerdo con la forma operativa mostrada en la sección (2.2.1) y (3.5). En el caso de las restas DE el factor de peso  $\alpha$  (ecuación 3.5) se escogió de tal manera que se eliminó alguno de los objetos de prueba; se realizaron las restas para los tres objetos y se determinó el óptimo para la resta. Las restas SET se efectuaron para las distintas concentraciones de yodo. En las imágenes restadas se midió el VMP Resina con una ROI de  $180 \times 600$  píxeles; en restas SET el VMP Fondo corresponde a una región de  $180 \times 600$  píxeles aledaña a la resina; en restas DE se midió el VMP Fondo en una ROI sobre la proyección del objeto eliminado y de tamaño de acuerdo al objeto. Se calculó el contraste, ruido y CNR en las imágenes restadas tal como se discutió en la sección (2.2.1). Se eligieron las 3 mejores técnicas para cada modalidad como aquellas que presentaron el CNR más alto.

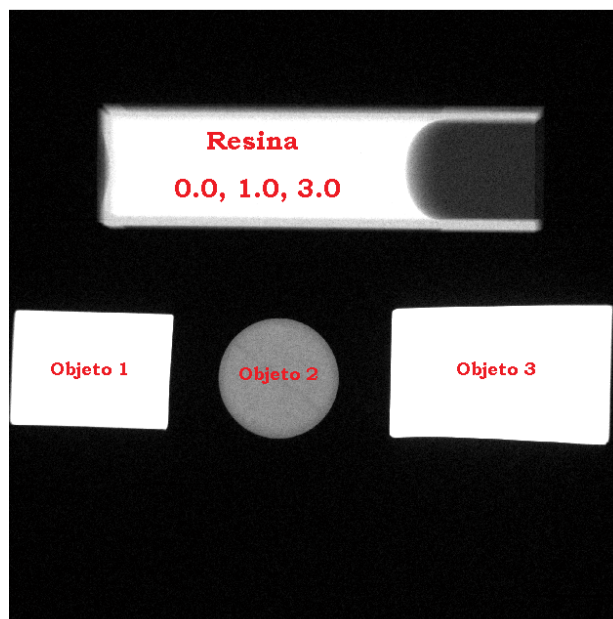
## 3.7. Evaluación de dosis

Se evaluó la dosis para las mejores técnicas en términos de calidad de imagen. Esto se llevó a cabo con dosímetros TLD-100 y TLD-300. Con los TLD-100 se calculó la dosis al interior de un maniquí de acrílico, lo anterior con la información de la calidad del espectro dentro del maniquí que proveen los TLD-300.

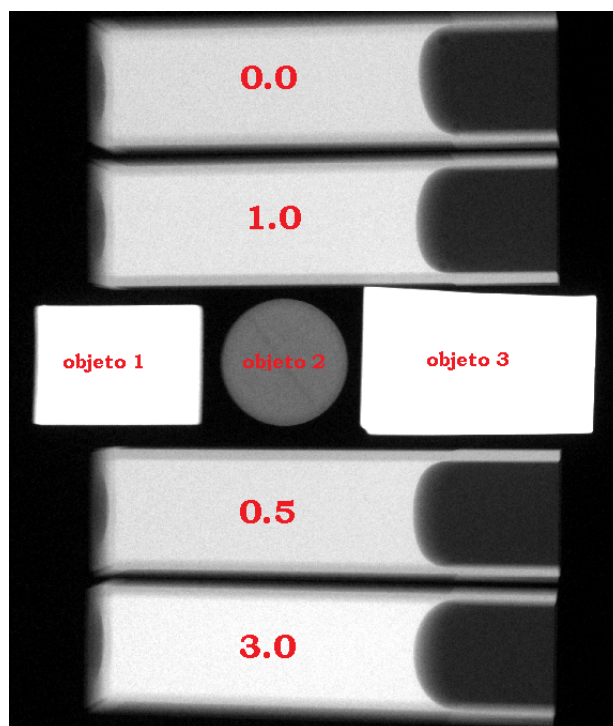
### 3.7.1. Protocolo de dosimetría con TLD-100

Los dosímetros se usaron siguiendo el protocolo presentado en [López-Pineda, 2012]. Los dosímetros se prepararon con un horneado previo (24 - 48 h) a la irradiación, se hornearon por una hora a 400 °C seguido de un enfriado rápido a temperatura ambiente (18 °C) y reposo por 20 min. Enseguida se sometieron a un segundo horneado por dos horas a 100 °C seguido de un enfriado rápido, a temperatura ambiente, y reposo por 20 min.

Los dosímetros fueron leídos 24 - 48 h después de la irradiación. Se empleó un lector Harshaw modelo 3500 (lector 1 del laboratorio de dosimetría, IFUNAM) con un flujo de nitrógeno ultra-puro (>99.99%) iniciado 30 min antes de la lectura. Los dosímetros se calentaron en una plancheta resistiva con una tasa de calentamiento de  $8 \text{ °C s}^{-1}$  comenzando a temperatura ambiente y hasta 400 °C. La curva de brillo resulta de la integración de la señal TL como función de la temperatura, con resolución de 200 canales. Las curvas de brillo presentan un fondo exponencial con la temperatura debido a emisiones de la plancheta.



(a) Imagen original para resta SET, cantidad de yodo en  $\text{mg ml}^{-1}$ , técnica de 45 kVp y 0.8 mA.



(b) Imagen original para resta DE, concentración de yodo en  $\text{mg ml}^{-1}$ , técnica de 45 kVp y 0.8 mA.

Figura 3.10: (a) Imagen para modalidad SET, solo hay una resina presente por proyección y puede ser cualquiera de las marcadas, se identifican los objetos (b) Imagen para modalidad DE, se identifican las resinas y los objetos.



La deconvolución de la curva de brillo se hizo con el software *CGCD* de Harshaw. En el proceso de deconvolución se sustrajo el fondo de forma (constante + exponencial); como valor constante se seleccionó la mediana de los primeros 21 valores de la curva, los valores de la pendiente se seleccionaron para ajustar los datos entre 370 y 395 °C. En la figura 3.11, con fin ilustrativo, se muestra una curva de brillo del TLD-100 y el correspondiente fondo exponencial; se indican los dos puntos seleccionados de la pendiente y el valor de la mediana de los primeros 21 valores de la curva. El software necesita los parámetros anteriores para hacer la sustracción del fondo. Cabe hacer mención que antes de la deconvolución se eliminó un pico (denotado como pico 2) que se encuentra 59 °C antes del pico principal (pico 5). La deconvolución en 6 picos se llevó a cabo con los parámetros de la tabla 3.4 [López-Pineda, 2012]. En general la posición del pico 5 se encontró entre 222 y 230 °C, los casos en que la altura máxima no estuvo en 226 °C se trasladó la posición de todos los picos por el mismo número que el desvío del pico 5.

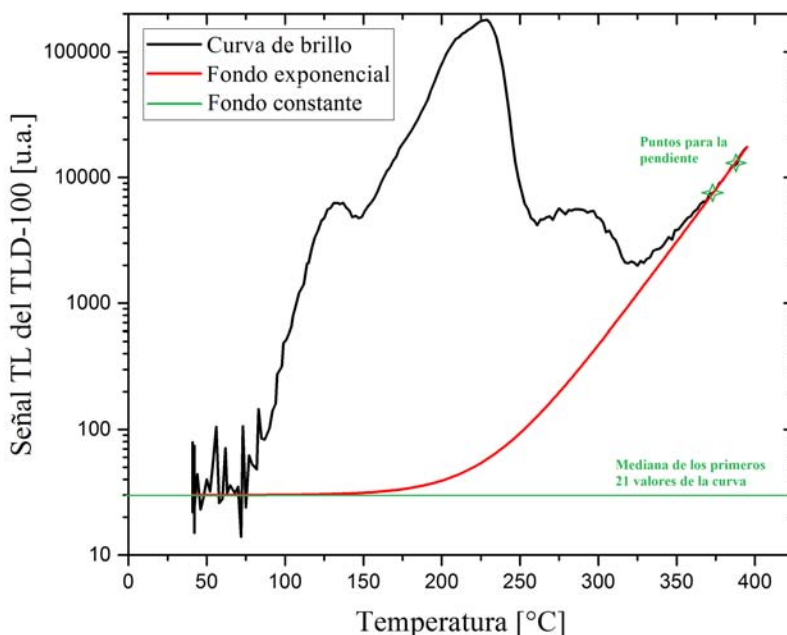


Figura 3.11: Con fines ilustrativos se presenta una curva de brillo del TLD-100 y el correspondiente fondo constante + exponencial. Se indican (en verde) los parámetros necesarios para sustraer el fondo de una curva de brillo: dos puntos de la pendiente y la mediana de los primeros 21 valores de la curva.

La señal TL de interés para los cálculos es la suma de las integrales de los picos 4 y 5. Se define la señal TL del TLD-100 como:

$$STL_{100}^M = IntP4 + IntP5, \quad (3.6)$$

donde  $IntPx$  es la integral del pico denotado como  $x$  y  $M$  es el medio donde se colocó el dosímetro, el medio puede ser aire o acrílico.

Nomenclatura del pico	FWHM	Temperatura del máximo[°C]
3	35	174
4	24.89	205.6
5	27.33	226
6	30	244.1
7	30	268.7
8	38	291.2

Tabla 3.4: Parámetros de la deconvolución estándar de curvas de brillo de TLD-100 de [López-Pineda, 2012]. Se presenta la nomenclatura, la anchura a media altura (FWHM, por sus siglas en inglés) y la temperatura del máximo para cada pico.

### Validación de la linealidad de la respuesta del TLD-100

Se caracterizó la señal TL del TLD-100 en función del kerma en aire. Los dosímetros se irradiaron en aire en el punto  $P_m$  para corrientes de 0.4, 0.6 y 0.8 mA. Se construyó la curva de  $STL_{100}^{aire}$  en función del kerma en aire para los espectros de 30, 35, 40 y 45 kVp además los espectros filtrados de 45 kVp + 0.025 mm Cu y 45 kVp + 0.025 mm Mo.

### 3.7.2. Protocolo de dosimetría con TLD-300

Los dosímetros se usaron siguiendo el protocolo presentado en [Muñoz-Molina, 2015]. Los dosímetros se prepararon con un horneado de una hora a 400 °C seguido de un enfriado rápido, a temperatura ambiente (18 °C), y reposo de 20 min. Esto se realizó  $24 \pm 2$  horas antes de la irradiación. Los dosímetros fueron leídos  $48 \pm 5$  horas después de la irradiación usando el mismo equipo lector Harshaw (lector 1 en el laboratorio de dosimetría, IFUNAM) empleado con los dosímetros TLD-100. La tasa de calentamiento fue  $8 \text{ °C s}^{-1}$  comenzando a temperatura ambiente y hasta 400 °C con una resolución de 200 canales.

La deconvolución se hizo con el software *GlowFit* desarrollado por el Instituto Henryk Niewodniczanski en Polonia [Pulchaska *et al.*, 2008]. En el proceso de deconvolución se sustrajo el fondo exponencial; el software permite manualmente escoger los parámetros para la sustracción. La deconvolución de 7 picos se llevó a cabo con los parámetros de la tabla 3.5 [Muñoz-Molina, 2015]. La energía de activación está relacionada con el ancho de los picos [Pulchaska *et al.*, 2008].

La energía efectiva del haz de radiación al que fueron expuestos los dosímetros se conoce en términos de la relación que ésta guarda con el cociente de las integrales de los picos de alta y baja temperatura (*HLTR* por sus siglas en inglés). La definición del HLTR es:

$$HLTR = \frac{IntP5 + IntP6 + IntP7}{IntP3a + IntP3}, \quad (3.7)$$

donde  $IntPx$  es la integral del pico denotado como  $x$ . Finalmente, el HLTR está relacionado con la energía efectiva del haz ( $E_{ef}$ ) de la forma:

Nomenclatura del pico	Energía de activación [eV]	Temperatura del máximo [°C]
2	1.2744	122.8 ± 1.5
3a	1.1007	140.0 ± 2.5
3	1.0776	165.8 ± 2.4
4	0.9400	203.8 ± 1.9
5	1.4233	254.0 ± 1.6
6	1.7300	282.4 ± 1.9
7	1.5500	297.1 ± 2.4

Tabla 3.5: Parámetros de la deconvolución de curvas de brillo de TLD-300 de [Muñoz-Molina, 2015]. Se presenta la nomenclatura, la energía de activación y la temperatura del máximo para cada pico.

$$HLTR = a + \frac{E_{ef}}{b + E_{ef}}, \quad (3.8)$$

donde los parámetros  $a = -0.302 \pm 0.009$  y  $b = -3.75 \pm 0.09$  fueron determinados por [Muñoz-Molina, 2015] para haces de bajas energías de interés mamográfico. En la figura 3.12 se muestran ejemplos de las curvas de brillo para TLD-100 y TLD-300 tomadas de las fuentes originales de los protocolos [López-Pineda *et al.*, 2014, Muñoz *et al.*, 2015].

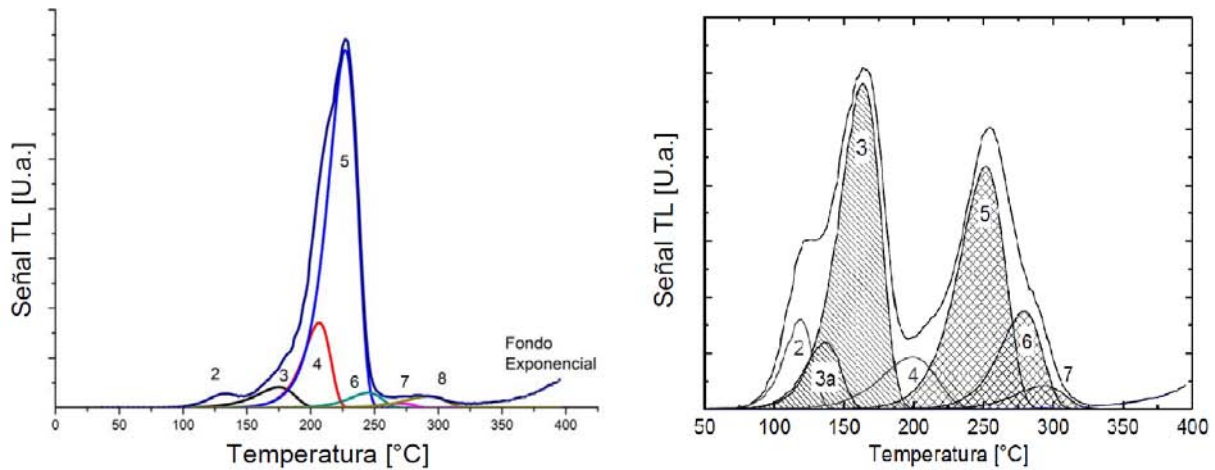


Figura 3.12: *Izq*: Curva de brillo del TLD-100 con la correspondiente deconvolución. Los picos de interés para determinar la dosis son el 4 y 5, imagen tomada de [López-Pineda, 2012]. *Der*: Curva de brillo del TLD-300 con la correspondiente deconvolución. Los picos de interés para determinar la energía efectiva son el 3a, 3, 5, 6 y 7, imagen tomada de [Muñoz-Molina, 2015].

### Validación de la relación entre energía efectiva o HLTR en TLD-300

Se realizó un estudio de validación de la energía efectiva obtenida con el TLD-300. Esto se hizo comparando las mediciones de energía efectiva hechas con TLD-300 en aire

y las calculadas a partir de mediciones de CHR en mm de aluminio hechas con la cámara de ionización. Las mediciones fueron hechas en aire en el punto de medición  $P_m$ , y se construyó la curva de energía efectiva medida con TLD-300 en función de la energía efectiva calculada a partir de la CHR. En la figura 3.13 se presenta el montaje experimental para medir CHR.



Figura 3.13: Montaje experimental para medir CHR. La cámara de ionización está colocada sobre placas de acrílico montadas en un soporte universal. El tubo de rayos X se encuentra por debajo de la cámara de ionización; se observan los filtros de aluminio encima del tubo de rayos X.

### 3.7.3. Irradiación de los dosímetros TLD-100 y TLD-300

Los dosímetros se colocaron en el punto  $P_m$  para su correspondiente irradiación. Éstas se llevaron a cabo tanto en seno de aire como en seno de acrílico (material atenuador y dispersor). Para las irradiaciones hechas en aire los dosímetros se colocaron encima de una tira de cinta de material adhesivo; en el caso de las irradiaciones en acrílico el dosímetro fue colocado en el centro de 2 placas rectangulares de 1 cm de acrílico. Por cada exposición se colocaron 3 dosímetros.

### 3.7.4. Dosis al interior de un maniquí de acrílico

La estimación de dosis fue hecha siguiendo lo reportado en [Muñoz-Molina, 2015] pero usando TLD-100. Los pasos seguidos fueron los siguientes:

1. *Calibración de la señal TL del TLD-100 en términos de kerma en aire*

Se calibró la señal TL en función del kerma en aire medido con cámara de ionización en el mismo punto. Esto se hizo para 30, 35, 40 y 45 kVp además los espectros filtrados 45 kVp + 0.025 mm Cu y 45 kVp + 0.025 mm Mo. Para una misma calidad de haz se emplearon corrientes de 0.4, 0.6 y 0.8 mA. Para cada calidad de haz se ajustó una curva del tipo:

$$STL_{100}^{aire} = \beta K_{aire}, \quad (3.9)$$

donde  $\beta$  es una constante de proporcionalidad (llamada *sensibilidad al kerma*). El inverso de  $\beta$  es el factor de calibración entre señal TL y kerma en aire, esto es:

$$F_Q = \frac{1}{\beta}. \quad (3.10)$$

En seguida, se calculó la energía efectiva de los haces con los TLD-300 y la ecuación 3.8. De esta manera se conoce el factor de calibración  $F_Q$  en función de la energía efectiva de los haces empleados. Se ajustó una curva a los datos de la forma:

$$F_Q = F_Q^0 + A * \exp(-E_{ef}/B) \quad (3.11)$$

donde  $F_Q^0$ ,  $A$  y  $B$  son parámetros numéricos. La ecuación 3.11 representa la curva de calibración entre señal TL y kerma del TLD-100 como función de la energía efectiva del campo de radiación con el cual se irradió el dosímetro.

## 2. Dosis absorbida al interior del maniquí

Se determinó el kerma en aire en el punto de irradiación de los dosímetros TLD-100 colocados entre 2 cm de acrílico. Para esto, la señal del TLD-100 se llevó a kerma en aire con la curva de calibración (ecuación 3.11), con la energía efectiva obtenida del TLD-300 (ecuación 3.8).

Por último se transformó el kerma en aire a dosis en agua suponiendo equilibrio de partícula cargada [Attix, 1986]. La dosis en agua es:

$$D_{agua} = K_{aire} \left( \frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{aire}^{agua}, \quad (3.12)$$

donde  $\left( \frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{aire}^{agua}$  es el cociente de coeficientes másicos de absorción de energía de agua y aire. Dichos coeficientes se obtuvieron interpolando, para la energía efectiva en el punto de medición, a partir de los datos reportados en [NIST, 2015].

# Capítulo 4

## Resultados y discusión

### 4.1. Evaluación del desempeño del tubo de rayos X y del detector

#### 4.1.1. Linealidad de la tasa de kerma con la corriente del tubo

En la figura 4.1 se muestra la tasa de kerma en  $P_m$  como función de la corriente del tubo de rayos X y los correspondientes ajustes lineales. Los valores de los ajustes se presentan en la tabla 4.1. La pendiente de las líneas representan el rendimiento (en tasa de kerma) del tubo de rayos X,  $\text{cGy min}^{-1} \text{ mA}^{-1}$ .

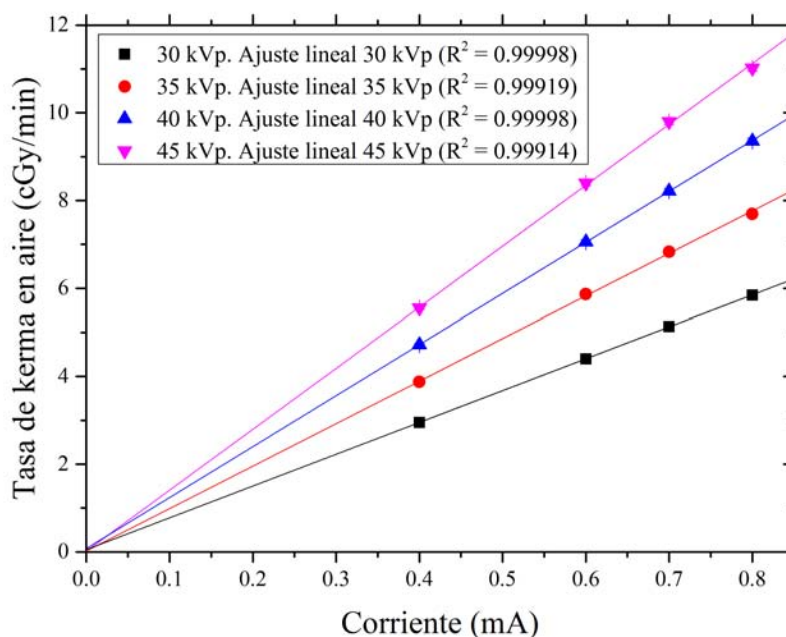


Figura 4.1: Tasa de kerma en  $P_m$  en función de la corriente del tubo para los voltajes predeterminados del Albira, las barras de incertidumbre no se aprecian por la escala.

Voltaje	Rendimiento [ $\text{cGy min}^{-1} \text{ mA}^{-1}$ ]	<i>offset</i> [ $\text{cGy min}^{-1}$ ]
30 kVp	$7.25 \pm 0.02$	$0.05 \pm 0.01$
35 kVp	$9.7 \pm 0.1$	$0.02 \pm 0.01$
40 kVp	$11.62 \pm 0.03$	$0.07 \pm 0.01$
45 kVp	$13.9 \pm 0.2$	$0.01 \pm 0.01$

Tabla 4.1: Rendimiento del tubo de rayos X en  $P_m$  para las calidades de haz predeterminadas.

La reproducibilidad de la tasa de kerma en  $P_m$  con cada uso del equipo (al inicio de una nueva sesión de trabajo) se estimó que está dentro del 2%, estas variaciones son de mayor impacto que el *offset* por lo que éste se considera despreciable. El tubo de rayos X del Albira presenta un buen funcionamiento.

#### 4.1.2. Tiempo de irradiación de una imagen 2D

En la figura 4.2 se presentan las curvas de tasa de kerma en aire como función del tiempo, dicho tiempo se sincronizó con el que aparece en la consola del usuario del equipo. Note que el tiempo de irradiación es constante para las distintas técnicas y se estimó en 100 s con una incertidumbre del 3.1%.

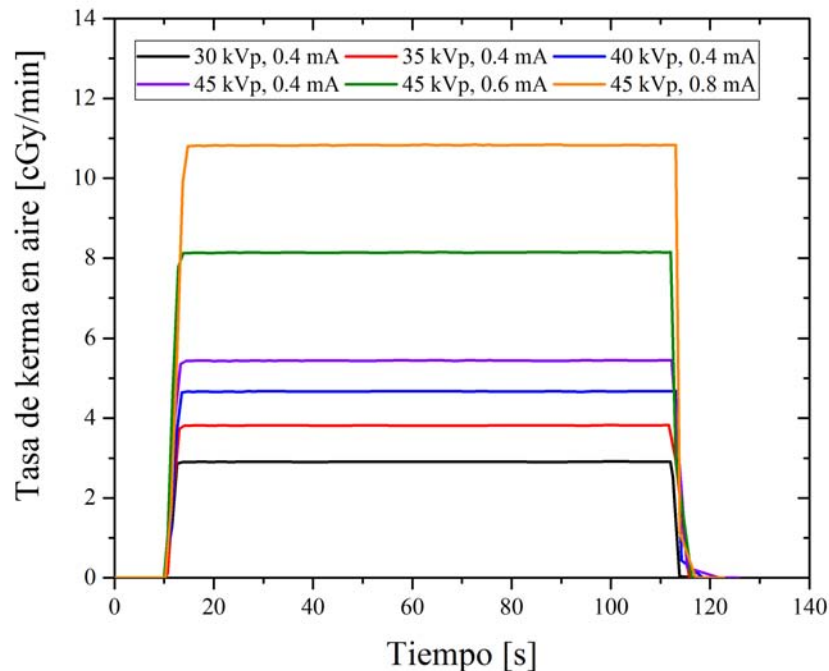


Figura 4.2: Tasa de kerma en aire en  $P_m$  en función del tiempo para una adquisición de una imagen 2D. El tiempo de irradiación es aproximadamente 100 s con una incertidumbre del 3.1%.

La tasa de kerma incrementa con el incremento del voltaje y de corriente. En la figura 4.3 se muestra un acercamiento a la zona de subida de voltaje; entre 2.5 y 5 s (dependiendo de la técnica) después del inicio de la adquisición alcanza una tasa de kerma constante con una desviación estándar no mayor que 0.15 % de su valor.

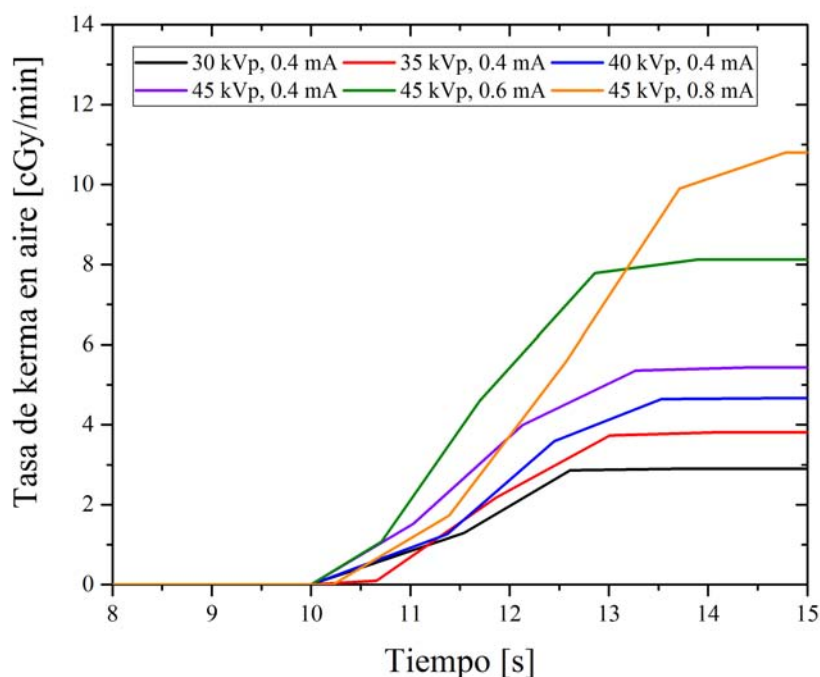


Figura 4.3: Zona de subida de voltaje. La subida dura entre 2.5 y 5 s

Se resume lo encontrado: la generación de rayos X inicia aproximadamente a los 10 s después del comienzo del estudio que es indicado por el usuario (tiempo indicado en la consola) y después de 2.5 - 5 s (rampa de subida de voltaje) se tiene una tasa de kerma en aire aproximadamente constante. La tasa de kerma permanece constante por 95 s más.

El fabricante del equipo Albira aportó el dato del tiempo en que se adquiere la imagen 2D, éste es de 0.5 s. Por lo tanto, para un estudio 2D, de manera general se necesita entre 3 y 5 s (dependiendo de la técnica) para llegar a una tasa de kerma constante; después se puede adquirir la imagen. Con la configuración actual se irradia al roedor unas 20 a 30 (dependiendo de la técnica) veces más de lo necesario. Desde el punto de vista radiológico es una falla importante de operación.

### 4.1.3. Estabilidad del detector

En la figura 4.4 se presenta el cociente  $VMP_1^i$  (ecuación 3.1) como función del tiempo de adquisición de las imágenes consecutivas, el tiempo es el presentado en la consola del usuario. La incertidumbre asociada al  $VMP_1^i$  es  $\sim 10\%$  y  $6\%$  en todos los casos para 35 y 45 kVp, respectivamente.



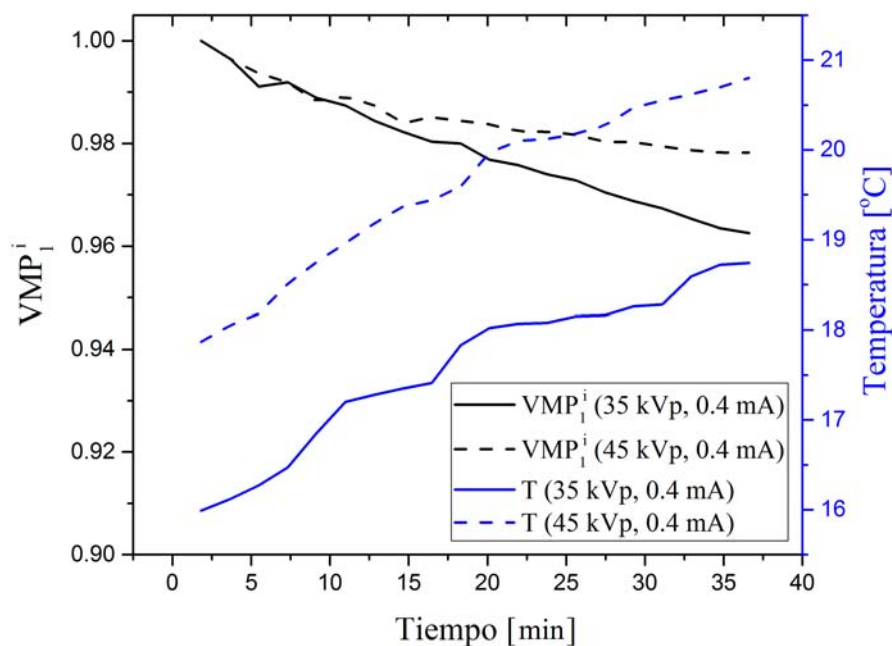


Figura 4.4: Estabilidad del detector. Se muestra una correlación entre la deriva del VMP y la temperatura medida a un costado del tubo de rayos X.

La inestabilidad de la electrónica del detector hace disminuir el VMP. La máxima diferencia se encontró entre la primera y la última imagen que fue de 2.2% y 3.7% para las técnicas de 45 y 35 kVp, respectivamente. La máxima variación en la temperatura medida a un costado del tubo de rayos X fue un aumento de 2.9 y 2.8 °C, respectivamente.

### **Discusión**

Se observó una correlación entre la temperatura del equipo y el VMP en la imagen. El calentamiento es un factor que probablemente impacta de manera importante la electrónica del equipo y como resultado se ven afectadas las imágenes adquiridas. La señal detectada se va estabilizando como función del tiempo de adquisición de imágenes consecutivas.

A pesar de que la máxima variación del VMP respecto de su incertidumbre es  $\sim 0.3$ , podría ser suficiente para afectar los estudios con medio de contraste, esto por la pequeña cantidad de MC que se espera captar en lesiones en roedores.

Se han reportado resultados de estudios de estabilidad, entre ellos dos son de importancia. [Cruz-Bastida, 2012] reportó una variación del VMP, en un detector de panel plano en un mastógrafo, respecto de su incertidumbre menor que 0.41. El centellador del equipo que emplea es del mismo material que el del Albira (CsI). [Farncombe *et al.*, 2014] reportó una variación menor que el 0.05% en el VMP en imágenes consecutivas, las imágenes fueron adquiridas en un microCT, sin objeto presente y con un detector de panel plano.

Para el diseño del protocolo de adquisición de imágenes originales se debe tomar en cuenta el efecto de estabilidad. Lo ideal es tener controlada la temperatura del equipo empleando un sistema de aire acondicionado ambiental. Como se estableció en la sección 3.4, se recomienda un sesión previa a cualquier estudio donde se adquieran una serie de 30 imágenes sólo para minimizar este problema de estabilidad.

#### 4.1.4. Uniformidad de la imagen

En la figura 4.5 se muestra el mapa de color para la imagen normalizada (ecuación 3.2) de un objeto homogéneo. Se observa un patrón, probablemente debido a la divergencia del haz y al efecto talón. Se encontraron diferencias de hasta  $\pm 10\%$  en el valor de píxel respecto del valor promedio de toda la imagen. La imagen presenta algunas líneas de píxeles muertos que se corrigieron a mano. El patrón observado es un problema serio para el fin de cuantificar a partir de una imagen.

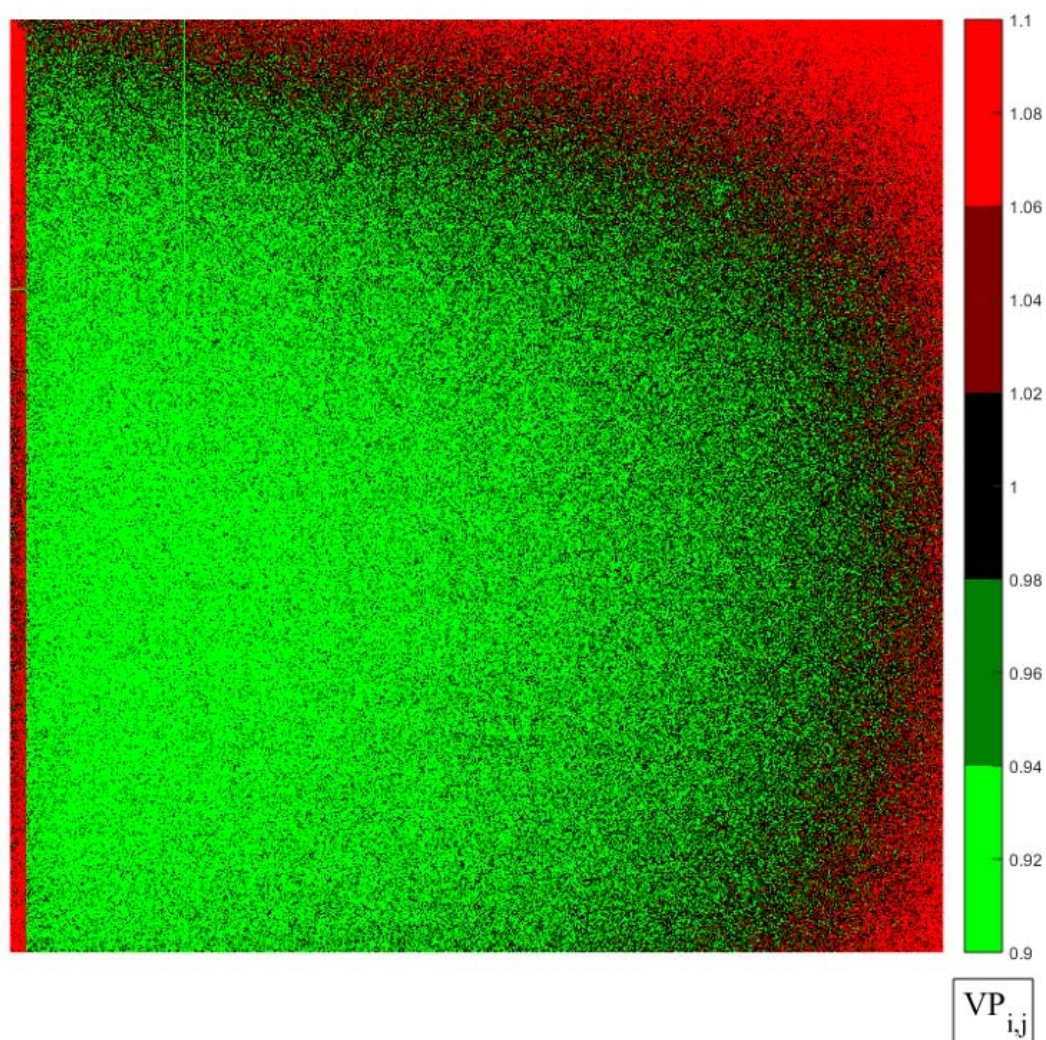


Figura 4.5: Mapa de color de una imagen de un objeto uniforme. Se grafican valores de píxel relativos al promedio, ecuación 3.2.



**Discusión**

El problema de no-uniformidad se resolvió aprovechando el proceso de calibración de la imagen (ecuación 2.8). La imagen  $I_{flat}$  se adquirió con el acrílico homogéneo presente con el fin de eliminar el patrón en la imagen. En la figura 4.6 se presenta el mapa de color de la imagen resultado de la calibración con el objeto y se observa que el patrón, presente en la figura 4.5, ha desaparecido. El VMP de la imagen calibrada es de 15 u.a. por tal razón se notan las diferencias de hasta  $\pm 50\%$  sin embargo estadísticamente no hay diferencia significativa. Como se discutió en la sección 3.4, el grosor de calibración óptimo para nuestros fines fue de 0.5 cm.

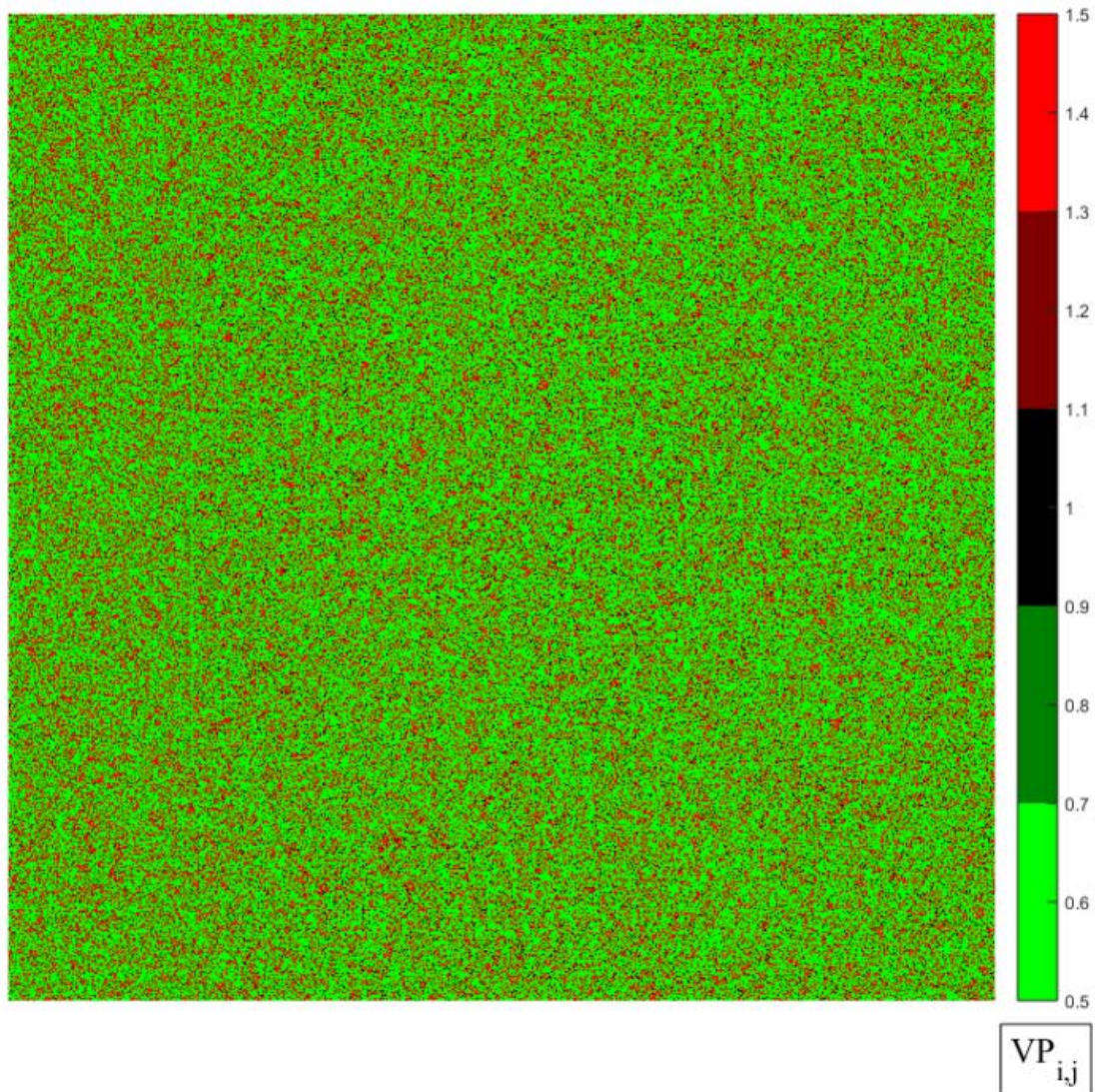


Figura 4.6: Mapa de color de una imagen de un objeto homogéneo calibrada con el mismo. Se muestra el valor obtenido de la ecuación 3.2.

## 4.2. Caracterización de las imágenes crudas 2D

### 4.2.1. Valor de píxel en las imágenes

En la figura 4.7 se muestra la curva de VMP como función del grosor deacrílico. Se muestra el incremento del VMP al aumentar el grosor deacrílico, se corrobora que las imágenes son logarítmicas y negativas (ver sección 2.2.5).

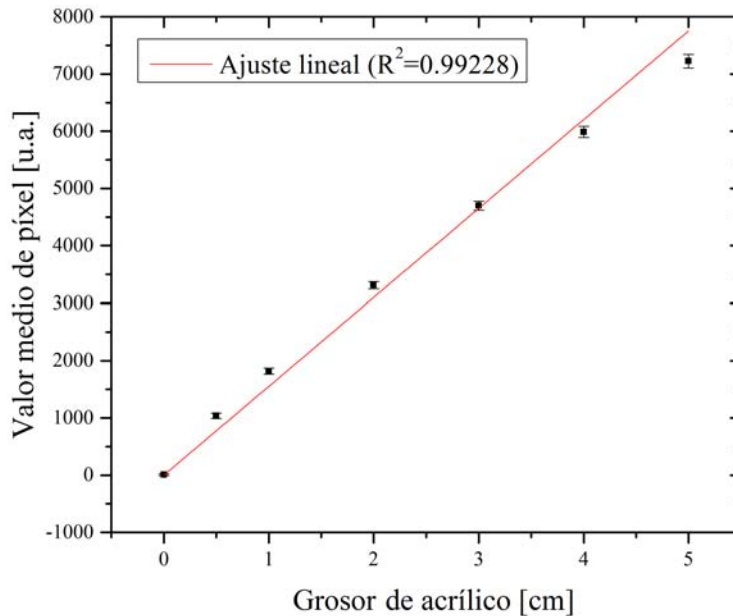


Figura 4.7: VMP como función del grosor deacrílico.

#### *Discusión*

Por la forma de la curva se puede observar que el VMP aumenta al disminuir la fluencia. En general la curva presenta un buen ajuste lineal. Para grosores mayores que 5 cm se espera que los puntos experimentales caigan abajo de la línea recta, esto por el endurecimiento del haz.

Con base en este estudio se concluye que las imágenes del detector del equipo obedecen la relación:

$$I = C\mu x, \quad (4.1)$$

donde  $I$  es el valor de píxel,  $\mu$  es el coeficiente lineal de atenuación,  $x$  el grosor del material atenuador y  $C$  es una constante de proporcionalidad del equipo. En principio, no se conoce el valor de esta constante, se ha pedido la información al fabricante.

### 4.2.2. Caracterización de imágenes crudas para distintas técnicas radiológicas

En la figura 4.8 se presentan los resultados del VMP de la resina de  $3.0 \text{ mg ml}^{-1}$  para distintas técnicas radiológicas. La incertidumbre asociada al VMP Resina (desviación estándar medida en la ROI) fue de 16-39 %, 10-18 %, 7-12 % y 6-9 % para 30, 35, 40 y 45 kVp, respectivamente; en cada pareja la incertidumbre mayor se asocia a la menor corriente y viceversa en acuerdo con el modelo analítico del ruido presentado en la sección 2.2.5.

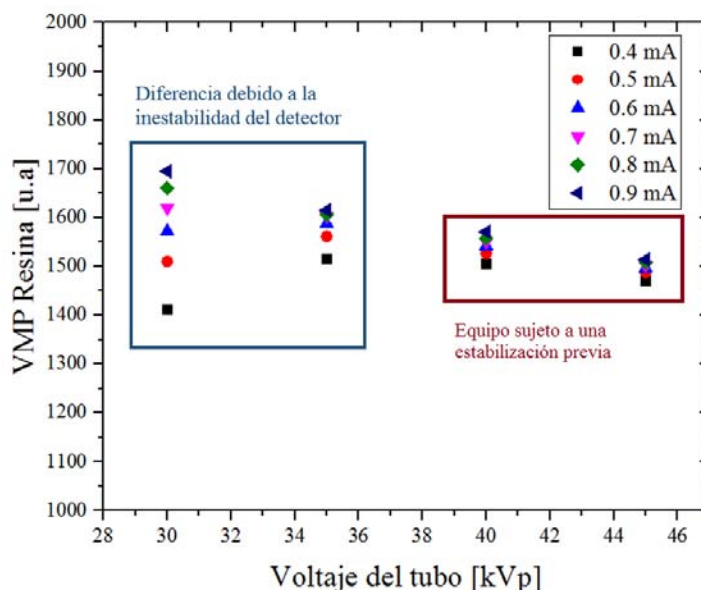


Figura 4.8: VMP Resina para distintas técnicas radiológicas, se destaca el problema de la inestabilidad del detector.

#### *Discusión*

Los datos presentados para 30 y 35 kVp muestran un problema de inestabilidad del detector (sección 4.1.3), ya que en esta sesión de adquisición de imágenes no se preparó el detector con irradiaciones previas para reducir el problema.

Las variaciones del VMP entre 0.4 y 0.9 mA respecto de 0.4 mA son del 21 %, 10 %, 7 % y 4 % para 30, 35, 40 y 45 kVp, respectivamente. Este ejercicio muestra la importancia de seguir un protocolo de adquisición riguroso donde se prepare el detector previo a la adquisición de imágenes de estudio. El VMP puede ser descrito cualitativamente observando la curva de 0.9 mA, el VMP tiende a disminuir como función del kVp nominal del tubo de rayos X.

En un sistema *ideal* de micro-tomografía el VMP debería ser independiente de la corriente ya que las imágenes crudas 2D son previas a la reconstrucción de imágenes CT calibradas en Unidades Hounsfield (UH), y las UH son independientes de la corriente [Farncombe *et al.*, 2014]. En las imágenes originales previas a la restas se lograron variaciones del VMP entre 0.4 y 0.8 mA del 2.1 %, 2.0 %, 1.2 % y 0.8 % para 30, 35, 40 y 45 kVp

respectivamente. En resumen, el VMP disminuye como función del kVp y puede llegar a ser ligeramente dependiente (si se estabiliza el detector) del mA. La falla remanente es debido a las limitaciones de un equipo no ideal.

### 4.3. Linealidad VMP - yodo

Se evaluó la linealidad VMP - yodo para imágenes originales adquiridas siguiendo el protocolo de la sección 3.4. En la figura 4.9 se muestra el resultado de VMP Resina en función de la concentración de yodo, las líneas corresponden a los ajustes lineales realizados. Tal como se describió anteriormente, se espera diferencia entre las dos corrientes. Note que la discrepancia en VMP entre 0.4 y 0.8 mA para un mismo voltaje es mayor para una técnica con menor fluencia y mayor  $\bar{\mu}$ , esto se debe a la adquisición de la imagen  $I_{flat}$  con acrílico presente. Se agrupan los resultados de los ajustes lineales y la desviación estándar de VMP Resina para las distintas técnicas en la tabla (4.2).

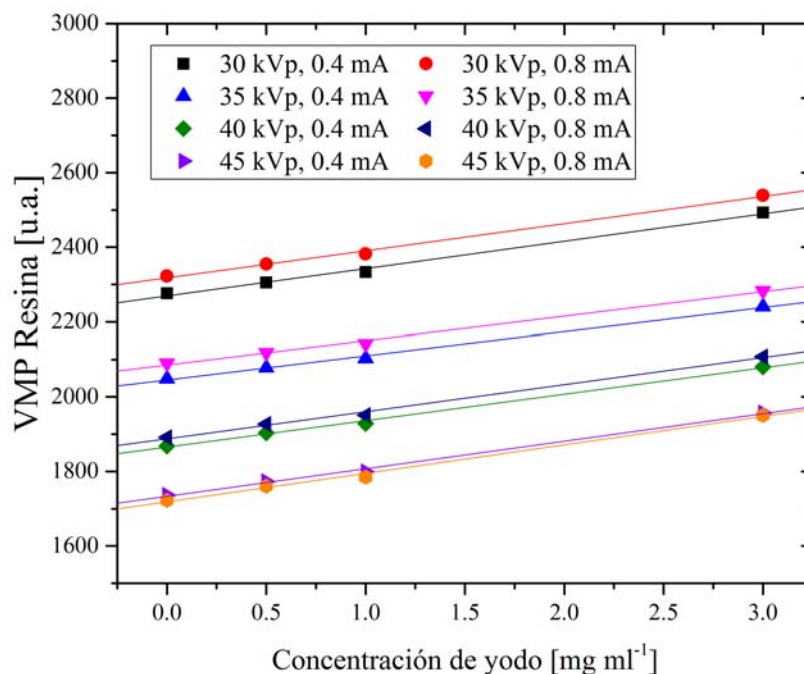


Figura 4.9: Linealidad VMP - yodo en imágenes originales para los voltajes predeterminados con 0.4 y 0.8 mA.

En general para todas las técnicas se tiene un buen ajuste lineal y se concluye que existe linealidad yodo-VMP para imágenes originales adquiridas con el protocolo propuesto. Resumiendo: las imágenes originales previas a la resta que son adquiridas con el protocolo de adquisición presentan linealidad entre la concentración de yodo y VMP medido en la proyección del objeto yodado, y una débil dependencia con la corriente del tubo. Las imágenes originales serán esenciales para el estudio cuantitativo.



Técnica	Intersección	Pendiente	R <sup>2</sup>	$\sigma_{VMPResina}$ [%]
30 kV <sub>p</sub> 0.4 mA	2269 ± 6	73 ± 4	0.99192	7.1
30 kV <sub>p</sub> 0.8 mA	2318 ± 5	73 ± 3	0.99358	4.3
35 kV <sub>p</sub> 0.4 mA	2045 ± 4	64 ± 3	0.99495	5.1
35 kV <sub>p</sub> 0.8 mA	2085 ± 5	65 ± 3	0.9931	3.3
40 kV <sub>p</sub> 0.4 mA	1865 ± 5	71 ± 3	0.99489	4.0
40 kV <sub>p</sub> 0.8 mA	1888 ± 5	73 ± 3	0.9934	2.7
45 kV <sub>p</sub> 0.4 mA	1733 ± 5	74 ± 3	0.99514	3.4
45 kV <sub>p</sub> 0.8 mA	1719 ± 6	76 ± 4	0.99274	2.4

Tabla 4.2: Resultados de los ajustes lineales de las curvas de linealidad VMP - yodo. Además, se presenta la desviación estándar de VMP Resina para las distintas técnicas ( $\sigma_{VMPResina}$ ). El valor de  $\sigma_{VMPResina}$  corresponde al más alto de las 4 resinas.

## 4.4. Resta de imágenes SET y DE

### Restas SET

En la figura 4.10 se muestra el contraste entre la resina y el fondo, y ruido en función de la concentración de yodo de las imágenes restadas bajo la modalidad tipo SET. Las barras de incertidumbre en el contraste corresponden al ruido. Cabe hacer mención que se adquirieron dos imágenes de la resina sin yodo para poder realizar la resta. El contraste es lineal como función de la concentración de yodo en las resinas; presenta pequeñas diferencias por el cambio en el voltaje, sin embargo estas diferencias no son significativas. Esto puede entenderse por la pequeña variación que presenta  $\bar{\mu}_{yodo}$  al cambio de espectro (sección 3.5). El ruido sigue el comportamiento esperado y disminuye para los espectros de mayor fluencia, 45 kV<sub>p</sub> presenta el menor ruido mientras que 30 kV<sub>p</sub> presenta el mayor.

En la figura 4.11 se presenta el CNR para restas SET, se indica el valor de CNR = 3; el CNR guarda una relación lineal con la concentración de yodo de las resinas. La mejor técnica resultó ser 45 kV<sub>p</sub>, seguida de 40 kV<sub>p</sub> y 45 kV<sub>p</sub> + 0.025 mm Mo. La modalidad de resta SET en el Albira está dominada completamente por el ruido ya que el contraste prácticamente no se modifica al cambiar las técnicas.

### *Discusión*

Las restas SET no sacan ventaja del cambio en espectro y sólo son notorias las diferencias en cantidades de yodo. Sólo las técnicas de 45 kV<sub>p</sub> y 40 kV<sub>p</sub> logran pasar el criterio de Rose y esto para la mayor concentración de yodo. La concentración mínima detectable es del orden de 2.3 y 2.9 mg ml<sup>-1</sup> para las técnicas de 45 kV<sub>p</sub> y 40 kV<sub>p</sub>, respectivamente. Es de considerar utilizar un postprocesado en la imagen restada para disminuir el ruido. Esta cuestión tendría que estudiarse en una imagen preclínica con lesión y no con maniquís.

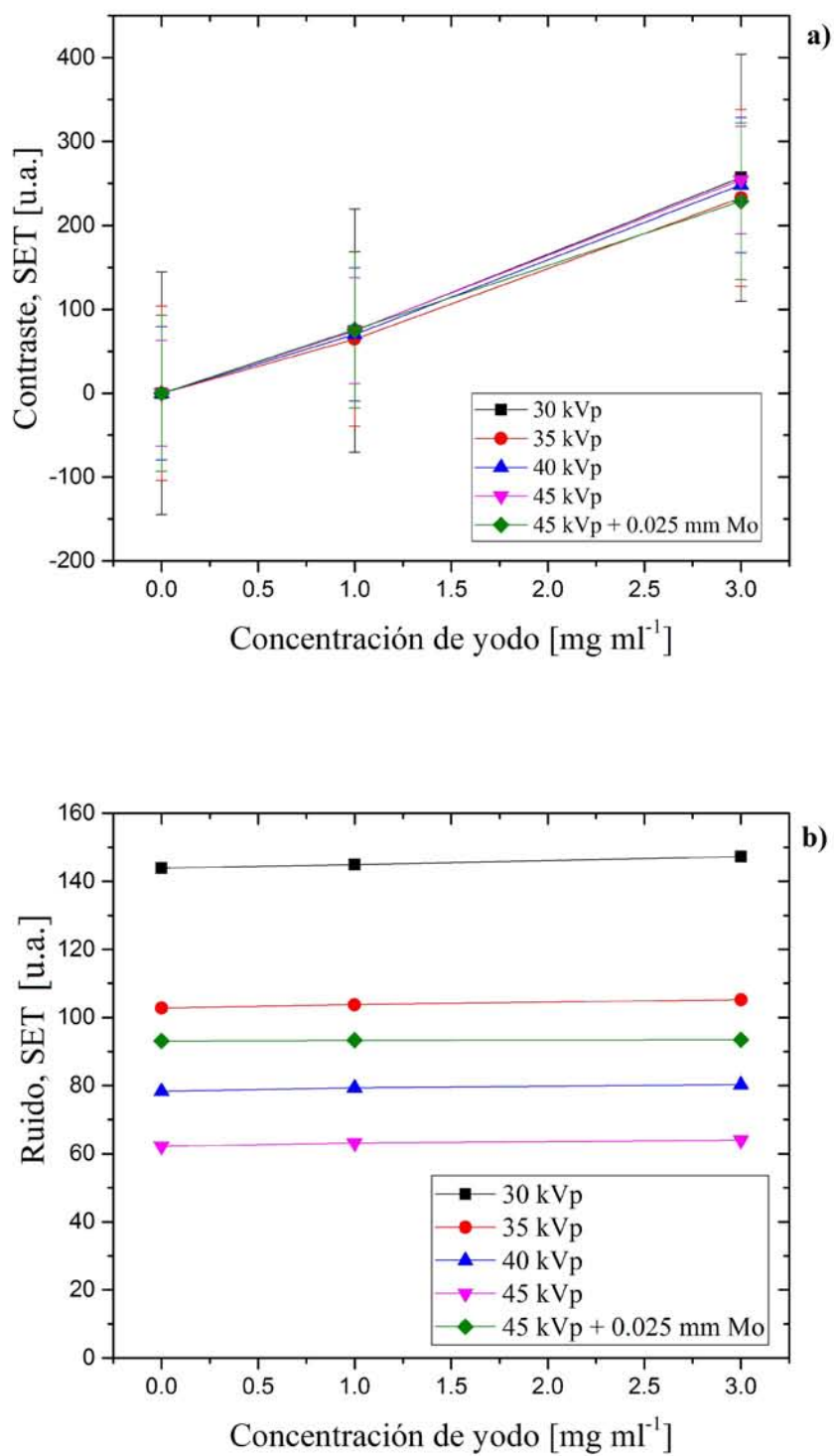


Figura 4.10: (a) Contraste, como función de la concentración de yodo de las resinas, de las restas tipo SET. (b) Ruido, como función de la concentración de yodo de las resinas, de las restas tipo SET.



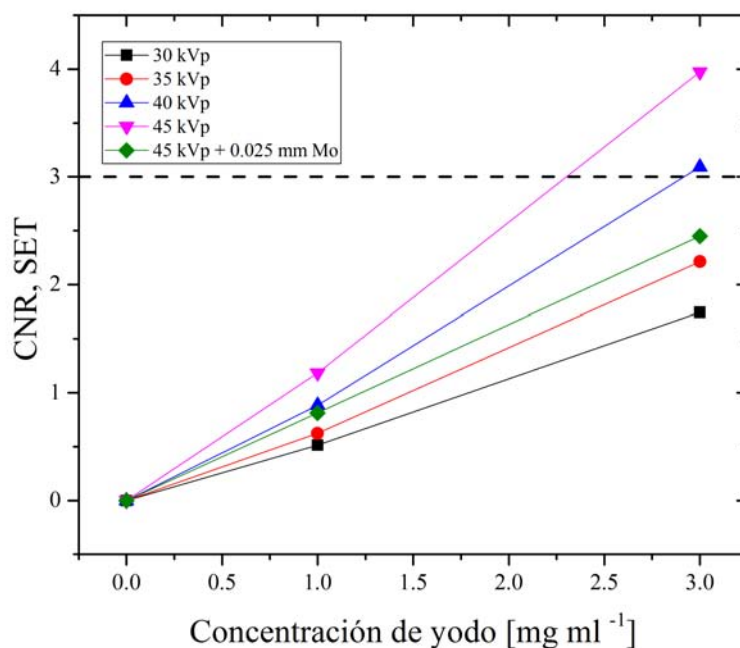


Figura 4.11: Resultados de CNR para la resta SET, la mejor técnica es 45 kVp.

### Restas DE

Se evaluó el CNR de las imágenes DE dependiendo del objeto de prueba utilizado para calcular el factor de ponderación (ecuación 3.5), y los resultados se presentan en la figura 4.12. El objeto 1 presenta el mejor CNR para cada calidad de haz, por su parte el objeto 3 presenta el peor valor. El CNR es altamente dependiente de la elección del factor  $\alpha$  para realizar la resta. Los resultados siguientes para comparar las técnicas se obtuvieron de imágenes restadas borrando el objeto 1.

En la figura 4.13 se presenta el contraste de las restas DE, las barras de incertidumbre representan el ruido de la imagen. La técnica de [45 kVp + 0.025 mm Mo - 30 kVp] provee el mayor contraste; éste es lineal como función de la concentración de yodo en las resinas. Note que estadísticamente no hay diferencia entre las distintas técnicas debido al alto ruido en las imágenes; como las imágenes restadas se caracterizan por ser ruidosas se pasa por alto este hecho. En la figura 4.14 se presenta el ruido de las restas DE. El mayor ruido se presenta en técnicas en las cuales se filtra el espectro de baja energía, en cambio en las técnicas con el espectro de alta energía filtrado no se observa una repercusión en el ruido de la imagen restada.

El cálculo de CNR se muestra en la figura 4.15. Se indica el valor de  $\text{CNR} = 3$ . La mejor técnica resultó ser 45 kVp + 0.025 mm Mo para la imagen de alta energía y 30 kVp para la imagen de baja energía. El CNR es lineal como función de la concentración de yodo en las resinas.

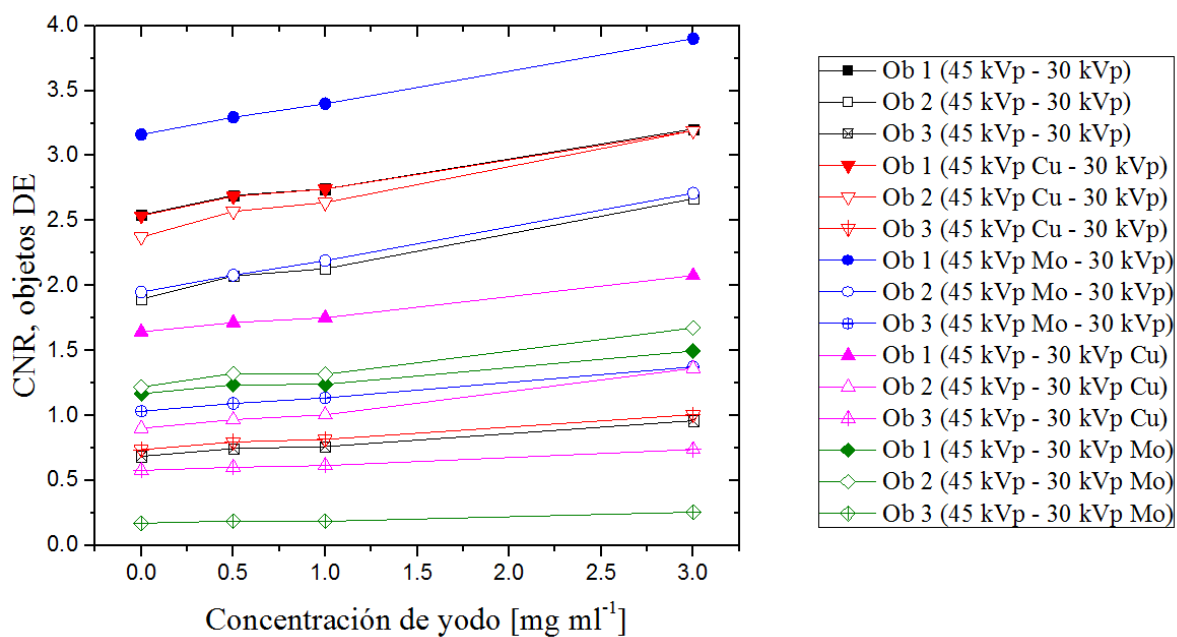


Figura 4.12: CNR calculado en imágenes restadas DE para seleccionar el objeto a eliminar.

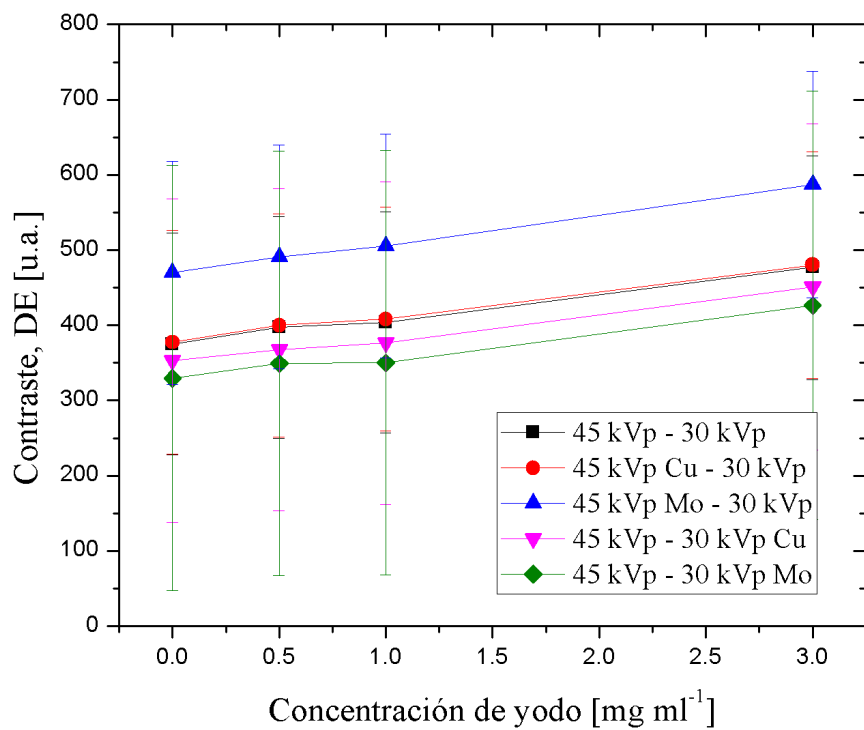


Figura 4.13: Contraste entre las resinas y el objeto 1 que fue eliminado en la resta DE.

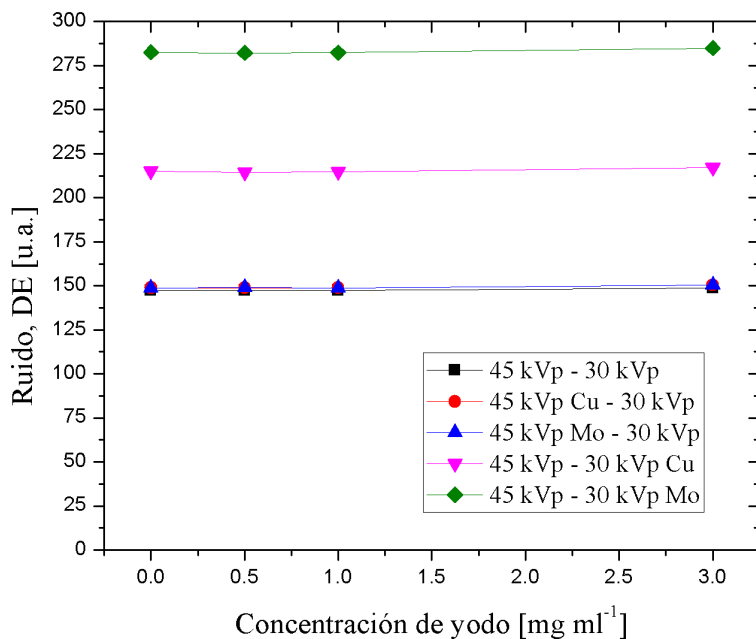


Figura 4.14: Ruido de las restas tipo DE al eliminar el objeto 1.

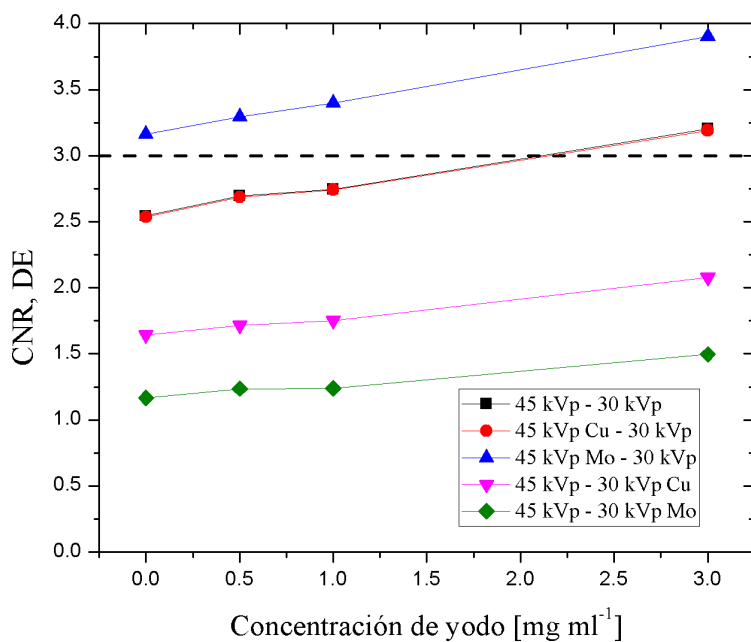


Figura 4.15: CNR para la resta DE eliminando el objeto 1; la mejor técnica es 45 kVp + 0.025 mm Mo (alta energía) y 30 kVp (baja energía).

### ***Discusión***

En los resultados es clara la desventaja de filtrar los espectros de baja energía, ya que el aumento del ruido se vuelve importante; en el peor de los casos [45 kVp - 30 kVp + 0.025 mm Mo] el contraste es ligeramente superior al ruido, y el CNR es en promedio 1.25. Note el caso de las técnicas [45 kVp + 0.025 mm Cu - 30 kVp] y [45 kVp - 30 kVp] que presentan prácticamente los mismos valores de CNR, esto se debe a que la pequeña ganancia en contraste al filtrar con cobre se compensa con el pequeño aumento en el ruido.

Por otro lado, las técnicas de [45 kVp + 0.025 mm Mo - 30 kVp], [45 kVp + 0.025 mm Cu - 30 kVp] y [45 kVp - 30 kVp] logran pasar el criterio de Rose; la curva completa de la mejor técnica está por encima del criterio. La concentración mínima detectable para las otras dos técnicas es del orden de  $2.2 \text{ mg ml}^{-1}$ .

### ***Discusión general: resta de imágenes***

En la figura 4.16 y 4.17 se presentan las imágenes originales y restadas para las mejores técnicas en términos de calidad de imagen. En las imágenes SET (figura 4.16) se indica la concentración de yodo de la resina. En las imágenes DE (figura 4.17) se indica la técnica de cada imagen; en ambos conjuntos se denotan las imágenes restadas como R.

En general se observan imágenes ruidosas que parecieran estar subestimando los valores cuantitativos. En una imagen restada con medio de contraste de un roedor se espera observar una influencia del ruido estructural más importante. Por lo tanto, sería de interés explorar algún procesado de la imagen para disminuir el ruido. Como se comentó antes, esto tiene que realizarse en imágenes de roedores con lesiones.

En las imágenes SET se logran observar los objetos de prueba, esto es debido al ruido. El VMP medido encima de los objetos es cero, lo que se observa son las fluctuaciones de niveles de gris alrededor del valor nulo. En las imágenes DE, las fluctuaciones sobre el objeto borrado son visibles, se observan los bordes. De manera visible las fluctuaciones en SET son más importantes en comparación con DE, esto se debe a un artefacto en la visualización de la imagen; cuantitativamente el ruido en SET es menor que el de DE.

Resumiendo: En las imágenes restadas se observa tanto la ventaja y desventaja de la resta: la ventaja es la eliminación del fondo al mismo tiempo del realce del yodo, la desventaja principal es el ruido. Las 3 mejores técnicas para cada modalidad se estudiaron en el proceso de optimización. En la sección 4.6.1 se presentan valores tabulados de VMP, contraste, ruido y CNR de las resinas y objetos; los valores corresponden a imágenes originales y restadas con la técnica óptima de cada modalidad de resta.

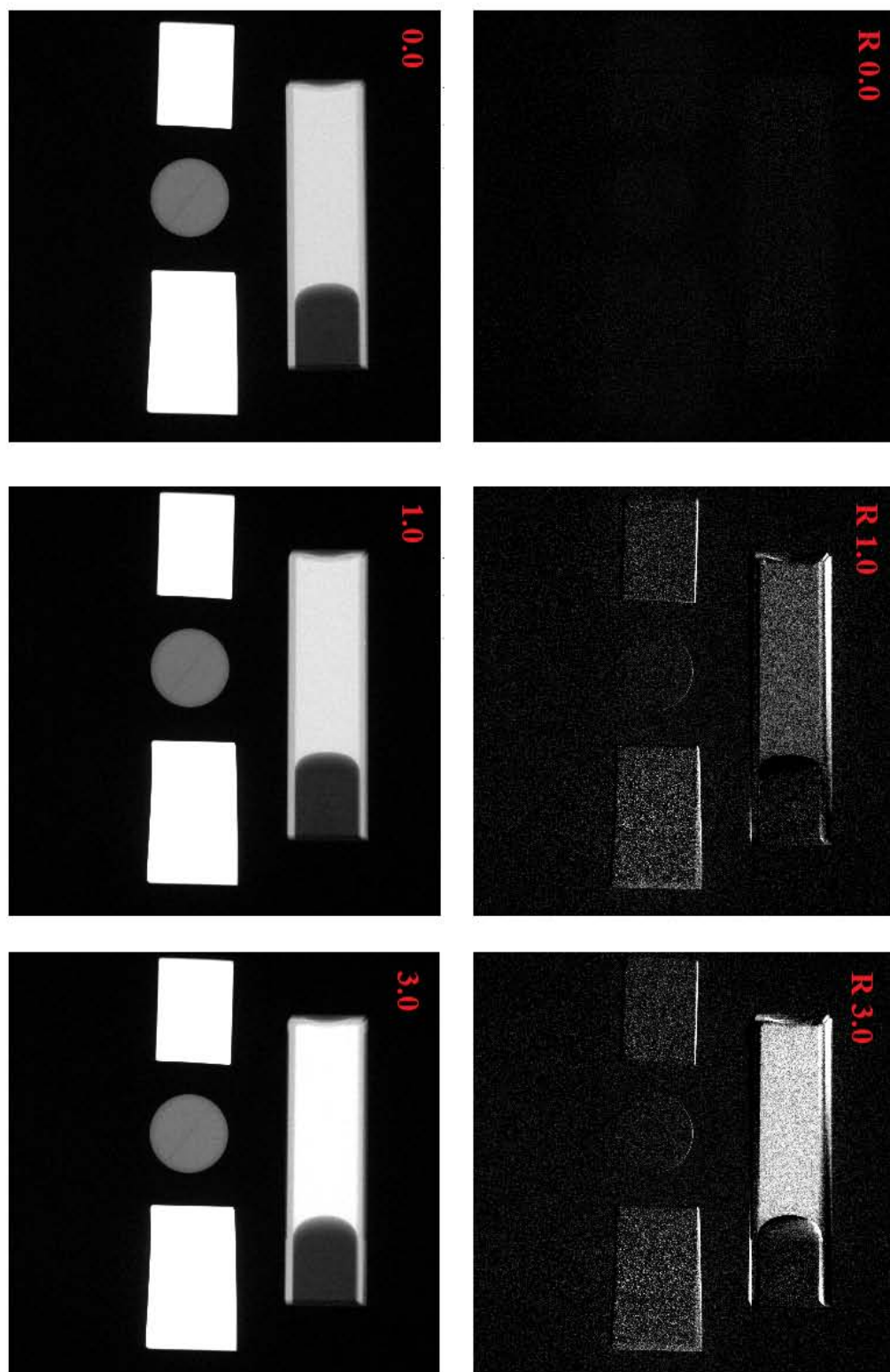


Figura 4.16: Imágenes originales y restadas SET. En la primer columna se muestran las originales; las imágenes denotadas con R son las restadas y aparecen en la segunda columna. Se indica la concentración de yodo de las resina en  $\text{mg ml}^{-1}$ . Técnica: 45 kVp, 0.8 mA.

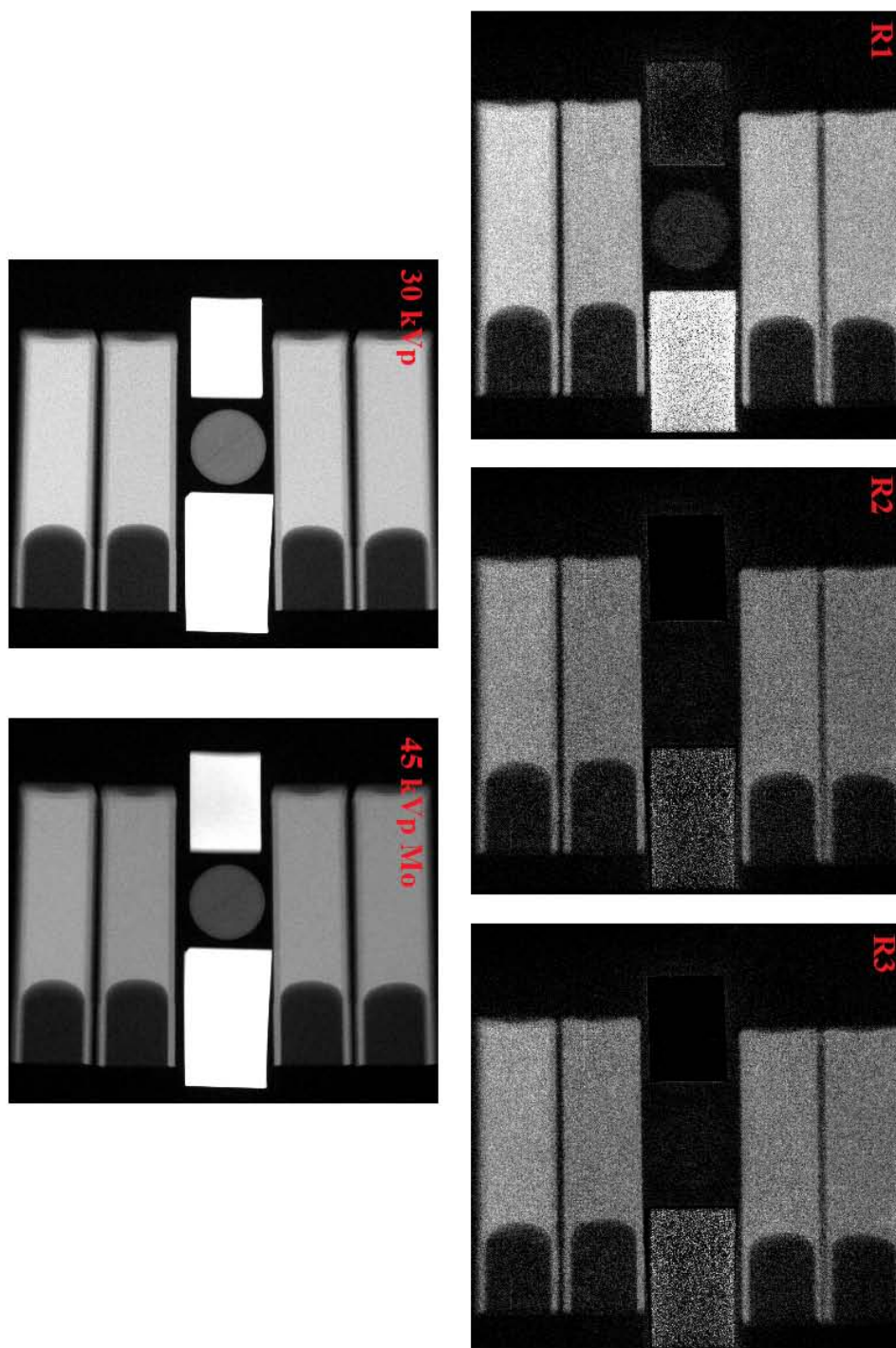


Figura 4.17: Imágenes originales y restadas DE. Las dos imágenes de la primera columna son las originales; arriba la imagen de baja energía y abajo la de alta energía. Las imágenes de la segunda columna son las restadas; se denotan los objetos borrados como R1, R2 y R3 para los objetos 1, 2 y 3, respectivamente. Técnica: [45 kVp + 0.025 mm Mo - 30 kVp] ambas imágenes con 0.8 mA.

## 4.5. Evaluación de dosis

### 4.5.1. Linealidad del TLD-100 con el kerma en aire

En la figura 4.18 se presentan las curvas de señal TL de TLD-100 irradiados en aire como función del kerma en aire para los espectros estudiados. Se observa que la eficiencia de producción de luz es dependiente con la energía efectiva, el comportamiento sigue el esperado [Gamboa-deBuen *et al.*, 1998, López-Pineda, 2012], para las energías efectivas que se estudiaron la sensibilidad al kerma aumenta con la energía efectiva. Este es un efecto que se origina de manera dominante debido a la atenuación del haz dentro del dosímetro. Para energías bajas, al aumentar la energía el haz éste penetra más en el dosímetro aumentando la sensibilidad al kerma.

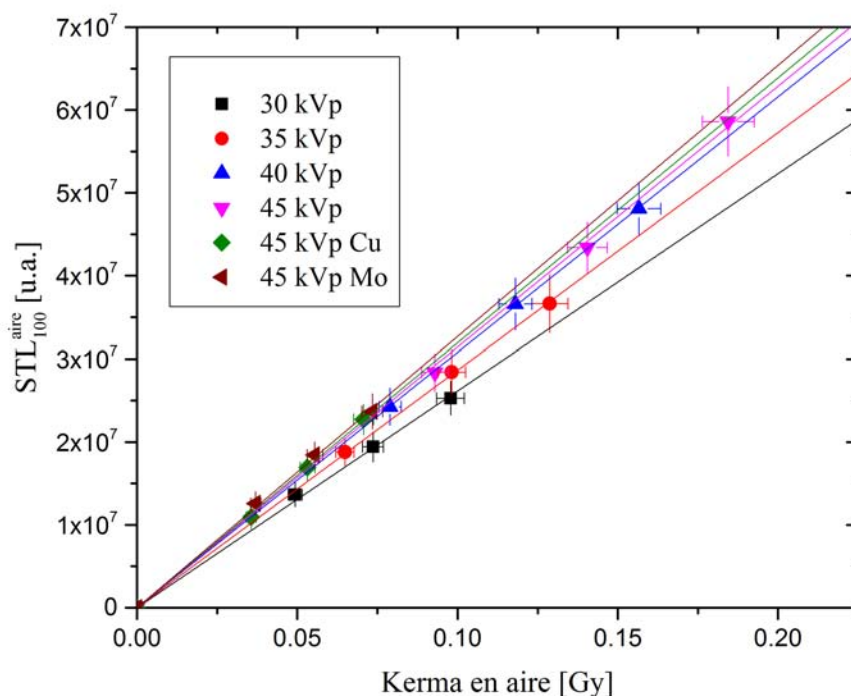


Figura 4.18: Señal TL de TLD-100 irradiados en aire como función del kerma en aire.

### 4.5.2. Determinación de la energía efectiva con el TLD-300

En la figura 4.19 se presentan tres curvas brillo (30 kVp, 45 kVp y 45 kVp + 0.025 mm Cu) de TLD-300 como función de la temperatura; las curvas de brillo están normalizadas al máximo de la región de baja temperatura. Se aprecia un comportamiento similar al reportado en [Muñoz-Molina, 2015]; la señal de alta temperatura relativa disminuye al aumentar la energía efectiva del haz de radiación. La importancia relativa del pico de alta



temperatura disminuye con la calidad del haz (equivalentemente; la importancia relativa del pico de baja temperatura disminuye con la densidad de ionización).

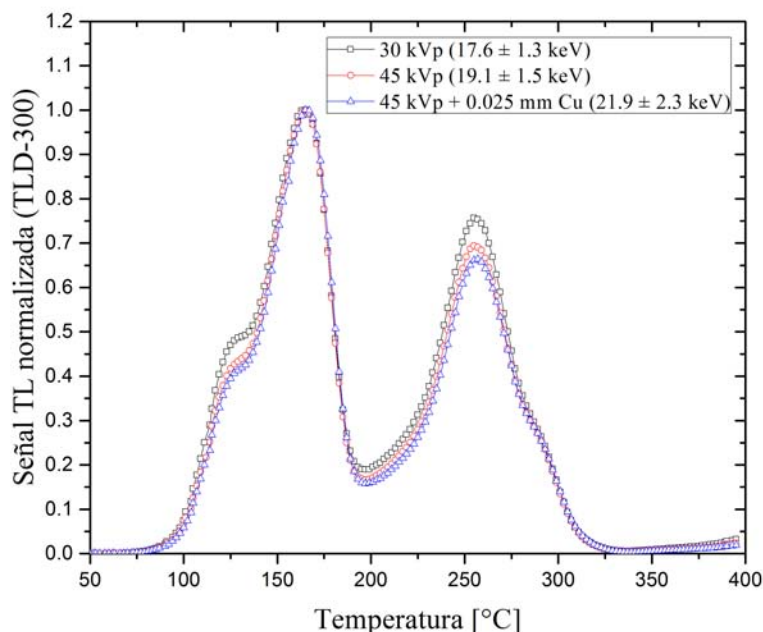


Figura 4.19: Señal TL normalizada (al máximo de la región de baja temperatura) del TLD-300 como función de la temperatura. Se identifican los haces con el voltaje pico y su filtrado adicional; en paréntesis se muestra la energía efectiva de cada haz.

Las curvas de energía efectiva medida con TLD-300 en función de la energía efectiva calculada, a través de la CHR medida, aparecen en la figura 4.20. Se agregó la recta identidad para fines comparativos. En la tabla 4.3 se listan los resultados encontrados.

Espectro	$E_{ef}$ [keV] Cámara de ionización	HLTR TLD-300	$E_{ef}$ [keV] TLD-300
30 kVp	$15.4 \pm 0.2$	$0.969 \pm 0.022$	$17.6 \pm 1.3$
35 kVp	$16.0 \pm 0.2$	$0.954 \pm 0.023$	$18.4 \pm 1.5$
40 kVp	$16.8 \pm 0.2$	$0.953 \pm 0.020$	$18.5 \pm 1.4$
45 kVp	$17.4 \pm 0.2$	$0.942 \pm 0.020$	$19.1 \pm 1.5$
45 kVp + 0.025 mm Mo	$18.9 \pm 0.2$	$0.926 \pm 0.037$	$20.2 \pm 2.8$
45 kVp + 0.025 mm Cu	$22.9 \pm 0.3$	$0.905 \pm 0.023$	$21.9 \pm 2.3$

Tabla 4.3: Resultados de la validación del TLD-300 para medidas en aire.

### Discusión

En los resultados con TLD-300 se observa una discrepancia entre la energía efectiva medida por cámara de ionización y por HLTR. Esta diferencia, respecto a la recta identi-



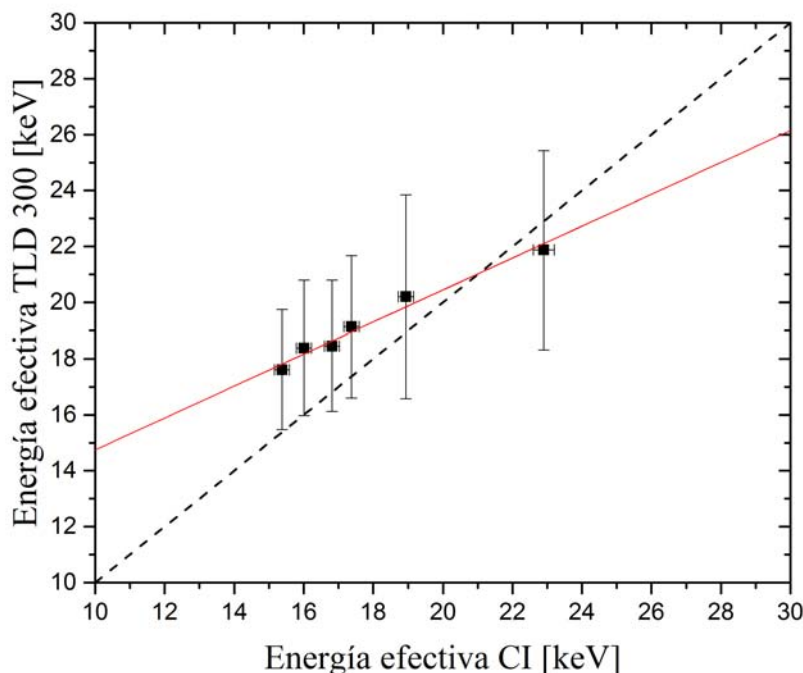


Figura 4.20: Energía efectiva medida con TLD-300 en función de la energía efectiva calculada a partir de las mediciones de CHR. La recta punteada es la recta identidad y la recta solida es el ajuste a los datos experimentales.

dad, es de 2.4 keV para 30 kVp y de -1 keV para 45 kVp + 0.025 mm Cu. La diferencia encontrada se debe probablemente a las condiciones de irradiación durante la medición de CHR. Ésta requiere geometría de haz estrecho [Attix, 1986] y no es el caso en la geometría del equipo Albira; su diseño genera dispersión del haz por todos los componentes del microSPECT-microPET y además por el blindaje del equipo. En cambio, las medidas con el TLD-300 no requiere geometría de haz estrecho [Muñoz-Molina, 2015]. Supondremos que los valores dados por el TLD-300 se acercan más a la realidad del campo de radiación en el punto de medición.

### 4.5.3. Calibración dosimétrica del TLD-100 usando la energía efectiva del TLD-300

De las pendientes de las rectas ( $\beta$ , ver ecuación 3.9) de la figura 4.18 se calculó el inverso para encontrar el factor de calibración entre señal TL del TLD-100 y kerma en aire (ecuación 3.10). En la figura 4.21 se presentan los factores y su ajuste. La curva obtenida por el ajuste de sus parámetros corresponde a la curva de calibración; en la tabla 4.4 se presentan los valores de energía efectiva,  $\beta$  y los factores ajustados. La curva de calibración es:

$$F_Q = F_Q^0 + A * \exp(-E_{ef}/B) \quad (4.2)$$

donde los parámetros ajustados son  $F_Q^0 = 3.11E-09 \pm 2.27E-11$ ,  $A = 41958 \pm 1.90E+06$  y  $B = 0.558 \pm 0.771$ . Con la ecuación 4.2 es posible determinar el factor de calibración de STL a kerma en aire para TLD-100, lo anterior conociendo la energía efectiva del haz medida con TLD-300.

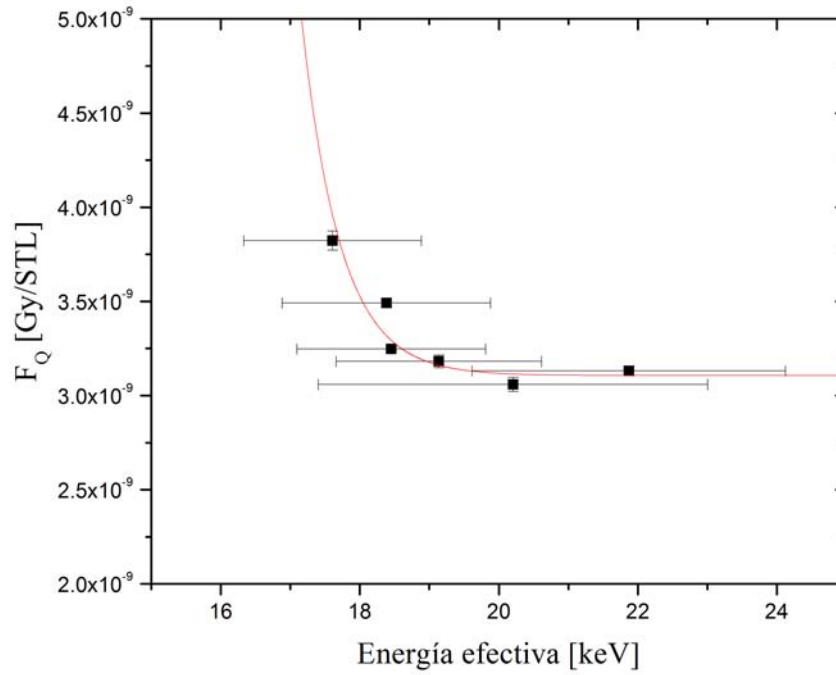


Figura 4.21: Curva de calibración para TLD-100 en función de la energía efectiva medida con TLD-300.

Energía efectiva en aire [keV]	$\beta$ [STL/Gy]	$F_Q$ [Gy/STL]
17.6 ± 1.3	2.62E+08 ± 3.50E+06	3.82E-09 ± 5.12E-11
18.4 ± 1.5	2.86E+08 ± 1.78E+06	3.49E-09 ± 2.17E-11
18.5 ± 1.4	3.08E+08 ± 8.77E+05	3.25E-09 ± 9.25E-12
19.1 ± 1.5	3.14E+08 ± 3.34E+06	3.18E-09 ± 3.38E-11
20.2 ± 2.8	3.27E+08 ± 4.01E+06	3.06E-09 ± 3.75E-11
21.9 ± 2.3	3.19E+08 ± 2.70E+06	3.13E-09 ± 2.65E-11

Tabla 4.4: Energía efectiva con TLD-300,  $\beta$  y los factores de calibración de señal TL a kerma en aire para el TLD-100.

#### 4.5.4. Kerma en aire y dosis en agua (maniquí)

En la tabla 4.5 se presentan los resultados de las mediciones al interior (centro) en el maniquí, se presenta el cociente HLTR, la energía efectiva y el kerma en aire por mAs obtenido con los TLD-100 (pasando por la curva de calibración, ecuación 4.2). Las energías

medidas para 35 y 40 kVp no presentan diferencia estadística entre sí. En el caso del kerma en aire, note el efecto de filtrar con Mo y Cu; el kerma en aire para 45 kVp se reduce hasta un 55 % y 46 % al filtrar con molibdeno y cobre, respectivamente.

Espectro	HLTR TLD-300	$E_{ef}$ al centro [keV]	$K_{aire}/mAs$ [mGy mAs <sup>-1</sup> ]
30 kVp	$0.929 \pm 0.029$	$20.0 \pm 2.2$	$0.52 \pm 0.14$
35 kVp	$0.931 \pm 0.025$	$19.9 \pm 1.9$	$0.80 \pm 0.26$
40 kVp	$0.936 \pm 0.021$	$19.5 \pm 1.6$	$1.14 \pm 0.67$
45 kVp	$0.926 \pm 0.019$	$20.2 \pm 1.6$	$1.33 \pm 0.24$
45 kVp + 0.025 mm Mo	$0.857 \pm 0.017$	$27.4 \pm 3.0$	$0.74 \pm 0.05$
45 kVp + 0.025 mm Cu	$0.892 \pm 0.025$	$23.1 \pm 2.7$	$0.61 \pm 0.04$

Tabla 4.5: Mediciones de HLTR, energía efectiva deducida del HLTR y kerma en aire por mAs al centro del maniquí de acrílico de 2 cm de espesor.

La comparación de las energías efectivas en aire (tabla 4.4) y en maniquí (tabla 4.5) indica el efecto de 1 cm de acrílico en la calidad del haz. Para los haces predeterminados de 30, 35, 40, y 45 kVp el cambio en la calidad del haz fue de 2.4, 1.5, 1.0 y 1.1 keV, respectivamente; en los haces filtrados el cambio fue de 7.2 y 1.2 keV para 45 kVp + 0.025 mm Mo y 45 kVp + 0.025 mm Cu, respectivamente. Esto indica un efecto mayor de la atenuación sobre la dispersión. Note el caso de 45 kVp + 0.025 mm Mo, el haz es endurecido incrementando su energía efectiva por 7.2 keV; esto es debido probablemente a la forma del espectro (figura 3.7) y se está filtrando mayormente la zona anterior al borde K del filtro ( $\sim 20$  keV). Al interior de un roedor, debido a la atenuación, la calidad de haz cambiará por al menos 1.0 keV, por lo que se justifica haber tomado en cuenta el cambio en la calidad del haz antes de hacer la dosimetría.

Para estimar la dosis en agua se aplicó la ecuación 3.12, los valores de los coeficientes másicos de absorción se obtuvieron interpolando, para la energía efectiva obtenida con TLD-300 colocado entre acrílico, los datos reportados en [NIST, 2015]. Por último, se llevó la estimación al isocentro corrigiendo por la ley del inverso cuadrado (del punto de medida  $P_m$  al isocentro), la corrección fue del 13%. En la tabla 4.6 se muestra la energía efectiva, el cociente de coeficientes másicos de absorción de energía de agua y aire, y la dosis en agua por carga del tubo en el isocentro al centro de un maniquí de 2 cm. En la tabla 4.7 se presenta la dosis para las 3 mejores técnicas por modalidad de resta. Para todas las técnicas el mAs se evalúa en  $80 \text{ mAs} \pm 3.1\%$ , esto por el tiempo de irradiación estimado en 100 s (ver sección 4.1.2).

### Discusión

Con los datos reportados en la tabla 4.6 se estimó la dosis para un estudio 3D usando la técnica estándar de los usuarios del equipo (45 kVp, 0.4 mA); la dosis es 709, 511, 340, 170 y 85 mGy para un estudio tomográfico de 1000, 600, 400, 250 y 120 proyecciones, respectivamente. La dosis estimada reportada en un estudio microCT está entre valores de 100 - 300 mGy dependiendo del número de proyecciones [Farncombe *et al.*, 2014]; para

Espectro	$E_{ef}$ al centro [keV]	$\left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_{aire}^{agua}$	$D_{agua}$ en isocentro /mAs [mGy mAs <sup>-1</sup> ]
30 kVp	20.0 ± 2.2	1.0258	0.46 ± 0.12
35 kVp	19.9 ± 1.9	1.0259	0.71 ± 0.23
40 kVp	19.5 ± 1.6	1.0263	1.02 ± 0.59
45 kVp	20.2 ± 1.6	1.0255	1.18 ± 0.21
45 kVp + 0.025 mm Mo	27.4 ± 3.0	1.0187	0.65 ± 0.04
45 kVp + 0.025 mm Cu	23.1 ± 2.7	1.0225	0.54 ± 0.03

Tabla 4.6: Energía efectiva, cociente de coeficientes másicos de absorción de energía de agua y aire, y dosis en agua por carga del tubo en el isocentro al centro del maniquí de acrílico de 2 cm de espesor.

Modalidad SET	$D_{agua}$ en isocentro al centro [mGy ]
45 kVp	189 ± 34
40 kVp	163 ± 95
45kVp + 0.025 mm Mo	104 ± 7
Modalidad DE	$D_{agua}$ en isocentro al centro [mGy ]
45kVp + 0.025 mm Mo - 30 kVp	89 ± 14
45kVp + 0.025 mm Cu - 30 kVp	80 ± 13
45kVp - 30 kVp	132 ± 27

Tabla 4.7: Dosis en agua para las técnicas SET y DE. Se suponen 2 exposiciones en cada modalidad.

dichos valores no se han reportado efectos biológicos deterministas. En este sentido, los valores aquí reportados son dosis tolerables por un roedor en un estudio 2D con nuestro equipo; para un estudio 3D lo recomendable, a partir de nuestras medidas, es no exceder las 250 proyecciones. Cabe hacer mención que los valores podrían ser reducidos entre 20 a 30 veces si los tiempos de adquisición se optimizaran (ver sección 4.1).

## 4.6. Técnica óptima para resta de imágenes

En la tabla 4.8 se presentan los valores de contraste (C), ruido (R), CNR, dosis en agua en isocentro al centro del maniquí y FOM, lo anterior para las mejores técnicas en términos de CNR. La dosis presentada corresponde a estudios completos: la dosis correspondiente a dos imágenes SET y la correspondiente a la suma de las adquisiciones de baja y de alta energía en DE. Se presentan los valores correspondientes a la resina con la mayor concentración de yodo, 3 mg ml<sup>-1</sup>.

*Con base en los resultados de la medida de mérito (FOM), la técnica óptima para restas SET es 45 kVp. En el caso de las resta DE la técnica óptima es [45 kVp + 0.025 mm Mo - 30 kVp].*

Modalidad SET	C	R	CNR	$D_{agua}$ [mGy]	FOM
<b>45 kVp</b>	254	64	3.96	$189 \pm 34$	<b>0.083</b>
40 kVp	248	80	3.09	$163 \pm 95$	0.059
45kVp + 0.025 mm Mo	229	93	2.45	$104 \pm 7$	0.058
Modalidad DE	C	R	CNR	$D_{agua}$ [mGy]	FOM
<b>45kVp + 0.025 mm Mo - 30 kVp</b>	588	151	3.90	$89 \pm 14$	<b>0.171</b>
45kVp + 0.025 mm Cu - 30 kVp	480	150	3.19	$80 \pm 13$	0.127
45kVp - 30 kVp	477	149	3.20	$132 \pm 27$	0.078

Tabla 4.8: Resultados de la optimización de la técnica. Se presentan los valores de la resina de  $3.0 \text{ mg ml}^{-1}$ , para las mejores técnicas en términos de CNR, de contraste (C), ruido (R), CNR, dosis en agua en isocentro al centro del maniquí y FOM. La dosis corresponde a estudios completos SET y DE.

Comparando entre las dos modalidades se observa que DE tiene un valor de FOM mayor respecto al de SET. Esto se debe principalmente a la dosis; la dosis en DE es aproximadamente la mitad que para un estudio SET debido al filtrado externo del haz que resulta en una notable atenuación. Por último, note en las figuras 4.16 y 4.17 las diferencias cualitativas entre las modalidades: en la resta SET se elimina todo el fondo de la imagen (incluyendo la resina) quedando puro yodo, en cambio en DE se elimina un material de la imagen (representado por un objeto) pero la contribución de la resina con yodo sigue existiendo.

#### 4.6.1. VMP, contraste, ruido y CNR en imágenes originales y restadas

En la tabla 4.9 se presentan los valores de VMP,  $\sigma_{VMP}$ , contraste, ruido y CNR de imágenes originales y restadas correspondientes a la técnicas óptimas de SET y DE. El contraste se calculó respecto al fondo (zona aledaña a la proyección de la resina) y el objeto 1 para SET y DE, respectivamente. En SET los valores de los objetos y fondo corresponden al de la imagen de la resina de  $3.0 \text{ mg ml}^{-1}$ ; en las otras imágenes los valores no presentan diferencia significativa en comparación de los reportados. **SET**. Los valores de contraste y CNR son mucho mayores en las imágenes originales que en las restadas. Esto se debe a que en imágenes originales la proyección es de resina + yodo, en restadas es sólo yodo. La ventaja de restar, a pesar de los valores pequeños de contraste, es la cancelación de los objetos no yodados en la imagen; los valores en las imágenes restadas de fondo, objeto 1, objeto 2 y objeto 3 así lo muestran. **DE**. Los valores de contraste en imágenes originales, excepto para el objeto 3, son negativos debido a que el VMP del objeto 1 es mayor que el del resto de objetos y resinas. El CNR, en valor absoluto, es mayor en imágenes originales que en restadas; el CNR no se mejora con la resta. La ventaja principal de la resta es la eliminación del objeto 1.

*El bajo contraste y alto ruido son las limitaciones principales de la resta de imágenes con MC usando imágenes 2D adquiridas con el microCT. Es posible que un estudio 3D supere las limitaciones encontradas.*

<b>Originales SET</b>	VMP	$\sigma_{VMP}$	contraste (fondo)	ruido	CNR
resina 0.0 mg ml <sup>-1</sup>	1707	40	1689	45	37.37
resina 1.0 mg ml <sup>-1</sup>	1777	40	1759	45	38.80
resina 3.0 mg ml <sup>-1</sup>	1958	41	1939	46	41.71
fondo	19	22	0	31	0.00
objeto 1	3417	79	3398	82	41.45
objeto 2	861	39	842	45	18.74
objeto 3	6362	96	6344	99	64.26
<b>Resta SET</b>	VMP	$\sigma_{VMP}$	contraste (fondo)	ruido	CNR
resina 0.0 mg ml <sup>-1</sup>	0	55	4	63	0.07
resina 1.0 mg ml <sup>-1</sup>	70	55	75	63	1.18
resina 3.0 mg ml <sup>-1</sup>	250	56	254	64	3.96
fondo	-4	31	0	43	0.00
objeto 1	2	74	6	80	0.08
objeto 2	-2	50	2	59	0.04
objeto 3	3	115	7	119	0.06
<b>Original DE baja energía</b>	VMP	$\sigma_{VMP}$	contraste (ob 1)	ruido	CNR
resina 0.0 mg ml <sup>-1</sup>	2339	101	-3354	260	-12.90
resina 0.5 mg ml <sup>-1</sup>	2389	102	-3305	260	-12.70
resina 1.0 mg ml <sup>-1</sup>	2417	101	-3276	260	-12.61
resina 3.0 mg ml <sup>-1</sup>	2557	106	-3136	262	-11.98
objeto 1	5693	240	0	339	0.00
objeto 2	1310	88	-4383	255	-17.18
objeto 3	10077	470	4384	527	8.32
<b>Original DE alta energía</b>	VMP	$\sigma_{VMP}$	contraste (ob 1)	ruido	CNR
resina 0.0 mg ml <sup>-1</sup>	1644	61	-1217	115	-10.60
resina 0.5 mg ml <sup>-1</sup>	1690	62	-1171	115	-10.15
resina 1.0 mg ml <sup>-1</sup>	1718	62	-1143	115	-9.92
resina 3.0 mg ml <sup>-1</sup>	1868	64	-993	116	-8.52
objeto 1	2861	97	0	137	0.00
objeto 2	796	55	-2065	112	-18.49
objeto 3	5774	117	2913	152	19.18
<b>Resta DE</b>	VMP	$\sigma_{VMP}$	contraste (ob 1)	ruido	CNR
resina 0.0 mg ml <sup>-1</sup>	470	79	471	149	3.16
resina 0.5 mg ml <sup>-1</sup>	491	79	492	149	3.29
resina 1.0 mg ml <sup>-1</sup>	505	79	506	149	3.40
resina 3.0 mg ml <sup>-1</sup>	587	82	588	151	3.90
objeto 1	-1	126	0	179	0.00
objeto 2	139	67	140	143	0.98
objeto 3	715	252	716	282	2.53

Tabla 4.9: VMP,  $\sigma_{VMP}$ , contraste, ruido y CNR de imágenes originales y restadas SET y DE. El contraste SET se calculó respecto al fondo, el contraste DE respecto al objeto 1.

### 4.6.2. Calibración VMP - concentración de yodo

Para cuantificar la cantidad de yodo se calibran las imágenes en términos de concentración de yodo [Cruz-Bastida, 2012]. La calibración se realizó para la técnica óptima de cada modalidad de resta; se usaron los valores de VMP de las imágenes restadas que aparecen en la tabla 4.9. Se ajustó una línea recta, los ajustes fueron mejores que  $R^2=0.999$ . Las ecuaciones de calibración para cuantificar concentración de yodo en una imagen restada son:

$$C_I[\text{mg ml}^{-1}] = (0.0118 \pm 0.0006) * VMP + (0.06 \pm 0.03) \quad \text{Restas SET} \quad (4.3)$$

$$C_I[\text{mg ml}^{-1}] = (0.0256 \pm 0.0007) * VMP - (12.0 \pm 0.3) \quad \text{Restas DE} \quad (4.4)$$

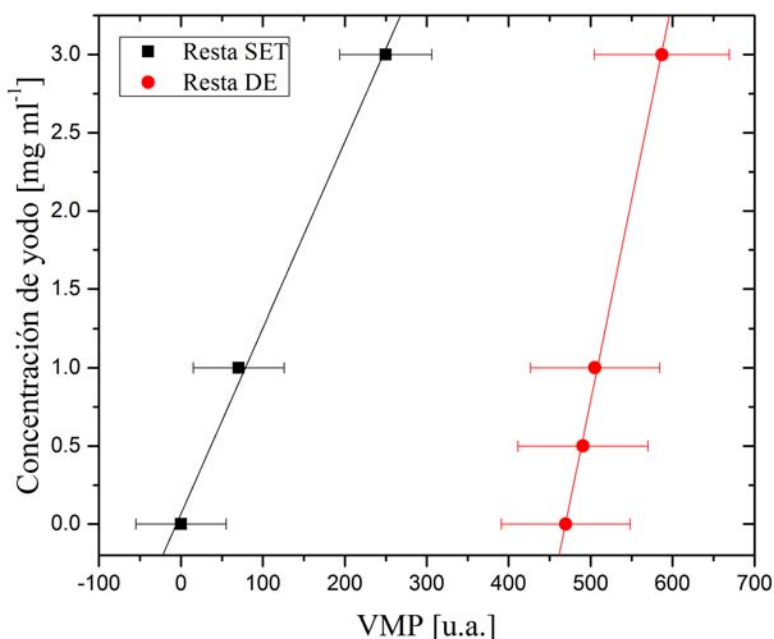


Figura 4.22: Curva de calibración VMP - concentración de yodo para las técnicas óptimas SET y DE.

Note que la pendiente es menor en las restas SET. Esto indica que SET sería mejor para observar pequeños cambios en MC. La curva de DE no pasa por cero debido a que el MC está contenido dentro de la resina. En el apéndice B se presenta la aplicación de la técnica para cuantificar la concentración de yodo, lo anterior en un estudio piloto realizado con una rata sana a la cual se le inyectó MC.

# Conclusiones

Con este trabajo se propuso un protocolo para la adquisición de imágenes originales 2D lineales con la concentración de yodo, esto permitió aplicar el formalismo de resta de imágenes en el equipo microCT Albira. En el presente trabajo se realizó la caracterización del equipo y la optimización de la técnica radiológica. Primero se estudió el equipo con detalle y de manera sistemática y se encontraron irregularidades que se solucionaron con el protocolo de adquisición. Segundo, se optimizó la técnica radiológica para sacarle todo el provecho al formalismo de resta de imágenes. Durante el proceso se estimó la dosis y los resultados mostraron que la dosis debida al estudio es tolerable para un roedor, a pesar de que parece ser exageradamente alta. La principal limitación encontrada en un estudio de resta de imágenes 2D es el bajo contraste y alto ruido en las imágenes restadas.

El presente trabajo aporta un método estandarizado para estudiar lesiones benignas o malignas con medio de contraste, es decir, es la etapa de optimización de un proyecto multidisciplinario prometedor. Los resultados presentados aquí pueden ser de interés en el área biológica donde se pretende estudiar el proceso de angiogénesis con el formalismo ahora optimizado. Si se planea extender el formalismo a imágenes tridimensionales el camino a seguir sería muy parecido al presentado aquí, la única diferencia es que la técnica radiológica ya está optimizada con base en las propiedades del objeto de interés y del equipo.



# Apéndice A

## Conceptos básicos

Se presentan los conceptos físicos necesarios para dar soporte al presente escrito. Este capítulo tiene como referencia el libro [Attix, 1986].

### A.1. Coeficiente lineal de atenuación

La cantidad denotada por  $\mu$  es el coeficiente lineal de atenuación. Ésta representa la probabilidad de interacción por unidad de distancia de un fotón que viaja a través de un material, tiene unidades de  $\text{cm}^{-1}$ . El coeficiente lineal de atenuación es dependiente de la energía de los fotones incidentes, además de la densidad y la composición física del material.

El coeficiente másico de atenuación ( $\mu/\rho$ ) es aquel obtenido de dividir el coeficiente lineal de atenuación por la densidad ( $\rho$ ) del material, sus unidades son  $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$ . El coeficiente másico, a diferencia del coeficiente lineal, no es dependiente de las propiedades del material. El coeficiente másico de atenuación puede expresarse como la suma de las contribuciones de los procesos de interacción: efecto fotoeléctrico, efecto Compton, producción de pares y dispersión Rayleigh. En este trabajo se emplearon fotones de rayos X de baja energía, región donde el efecto fotoeléctrico es dominante. La contribución del efecto fotoeléctrico es dependiente de forma cúbica con el número atómico  $Z$  del material.

### A.2. Atenuación exponencial de los rayos X

La atenuación de un haz rayos X hace referencia a la disminución del número de fotones al pasar a través de un material atenuador; esto debido a las interacciones de los mismos con el material. Si se tiene un haz monoenergético de rayos X la atenuación obedece una relación exponencial de la forma

$$N(x) = N_0 * \exp(-\mu x), \quad (\text{A.1})$$

donde  $N_0$  es el número inicial de fotones incidentes,  $N$  es el número de fotones que atraviesan el material sin interactuar,  $\mu$  es el coeficiente lineal de atenuación del material atenuador y  $x$  es el grosor del material. En la figura A.1 se muestra la representación de la atenuación exponencial de los rayos X.

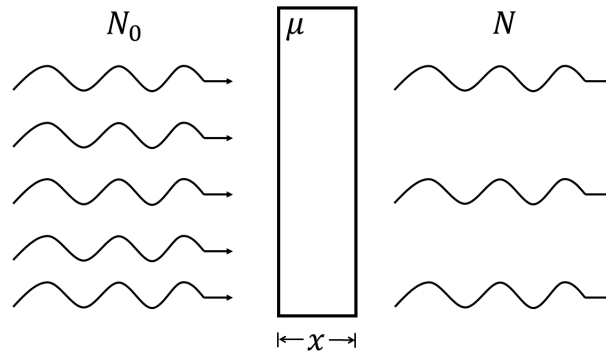


Figura A.1: Representación de la atenuación exponencial de un haz monoenergético de rayos X al atravesar un material atenuador de grosor  $x$  y coeficiente lineal de atenuación  $\mu$ .

## A.3. Magnitudes radiológicas

### A.3.1. Exposición

La exposición ( $X$ ) se define como la cantidad de carga de un mismo signo ( $dq$ ) producida por los rayos X en aire por unidad de masa ( $dm$ ); se consideran los iones producidos por radiación primaria y secundaria. La definición matemática es:

$$X = \frac{dq}{dm}. \quad (\text{A.2})$$

La unidad tradicional de la exposición es el roentgen (R); un R equivale a  $2.58 \times 10^{-4}$  C  $\text{kg}^{-1}$ .

### A.3.2. Kerma

El kerma ( $K$ ) se refiere a la suma de las energías cinéticas transferidas ( $d\epsilon_{tr}$ ) a partículas cargadas por partículas no cargadas, por unidad de masa ( $dm$ ) en un volumen; incluye pérdidas de energías radiativas y se puede definir en cualquier medio. El kerma se expresa como:

$$K = \frac{d\epsilon_{tr}}{dm}. \quad (\text{A.3})$$

La unidad del kerma es el gray (Gy) y equivale a un J  $\text{kg}^{-1}$ .

### A.3.3. Dosis absorbida

La dosis absorbida ( $D$ ) se define como la energía impartida ( $d\epsilon$ ) por los rayos X por unidad de masa ( $dm$ ) en un volumen; se puede definir en cualquier medio. La relación matemática es:

$$D = \frac{d\epsilon}{dm}. \quad (\text{A.4})$$

La unidad de la dosis es el gray (Gy).

# Apéndice B

## Aplicación de la técnica a un roedor sano

Como estudio piloto se adquirieron imágenes de una rata a la que se inyectó medio de contraste. El objetivo fue aplicar la técnica desarrollada y cuantificar la concentración de yodo por medio de la imagen. Se realizó un estudio temporal 2D con las proyecciones adquiridas en un estudio 3D y así se obtuvieron imágenes planas a distintos ángulos. Se realizó un estudio con modalidad de energía dual al término del estudio temporal. La rata fue inyectada de manera continua por la vena de la cola durante 15 min en el estudio SET; para el estudio DE ya no se inyectó más MC. Se inyectó MC de concentración  $370 \text{ mg I ml}^{-1}$ ; el total inyectado fue 3.6 ml.

En la figura B.1 se muestran las imágenes originales para resta SET. Se muestran las proyecciones correspondientes a los tiempos de adquisición de 0, 0.3, 1.5 y 15 min; esto después del inicio de la inyección de MC. En la primera columna se encuentran las imágenes sin MC; en la segunda columna se muestran las imágenes con MC. Con flechas se indican las principales zonas de captación de MC: vejiga y riñones. Los riñones se distinguen hasta la proyección de tiempo 1.5 min. En la figura B.2 se muestran las imágenes restadas con la modalidad SET, se indican los tiempos de adquisición. En la primera columna se presentan las imágenes restadas en escala de grises; las imágenes fueron contrastadas por lo que no tienen la misma escala. Con flechas se identifica la vejiga y los riñones; note que en 15 min los uréteres son visibles, se identifican. En la segunda columna se encuentran las imágenes restadas parametrizadas en términos de concentración de yodo (ecuación 4.3). Se distingue captación de MC en la vejiga al iniciar el estudio; ésta podría deberse a una pequeña fuga de MC mientras se manejaba al roedor el cual ya tenía la jeringa colocada. Se observa la vena por la que se le inyectó el MC a la rata.

En las figura B.3 se muestran las imágenes originales para la resta de DE. Con flechas se indica la colocación de la ROI para calcular el factor de peso  $\alpha$ ; se buscó eliminar el tejido circundante de los riñones. El valor de alfa fue 0.6833. En ambas imágenes originales se distinguen los riñones, uréteres y vejiga. En la figura B.4 se muestra la imagen restada en escala de grises y la misma imagen parametrizada en contenido en yodo (ecuación 4.4). La flecha 1 indica el tejido eliminado en la resta; note que no todo el tejido alrededor de los riñones fue eliminado. Esto se debe a la limitación de escoger un factor de peso con

las ROI en la imagen [Cruz-Bastida, 2012]. Se distinguen zonas de captación en vejiga, uréteres y riñones; se indican con las flechas 2, 3 y 4, respectivamente. Tal y como se esperaba, la imagen restada es altamente ruidosa. Existe una diferencia en el fondo de la imagen (fondo anatómico de la rata) entre imágenes restadas SET y DE debido a que la resta DE es ponderada y se logra eliminar un material. Como resultado la visualización del yodo en la resta DE es más específica.

### ***Comentarios***

Se adaptó el protocolo de adquisición y el montaje experimental para la aplicación de la técnica con el roedor. Sólo se adquirieron 20 imágenes para estabilizar el equipo y el acrílico de calibración se colocó a la salida del tubo de rayos X.

La curva de calibración VMP - concentración de yodo se estableció con la proyección a 0° de las resinas calibradas. La curva se empleó para las imágenes restadas a distintos ángulos.

Conclusión del estudio piloto: La técnica es capaz de cuantificar la cantidad de yodo presente en los órganos. A pesar de que el ruido es importante se logran distinguir zonas de captación de MC.

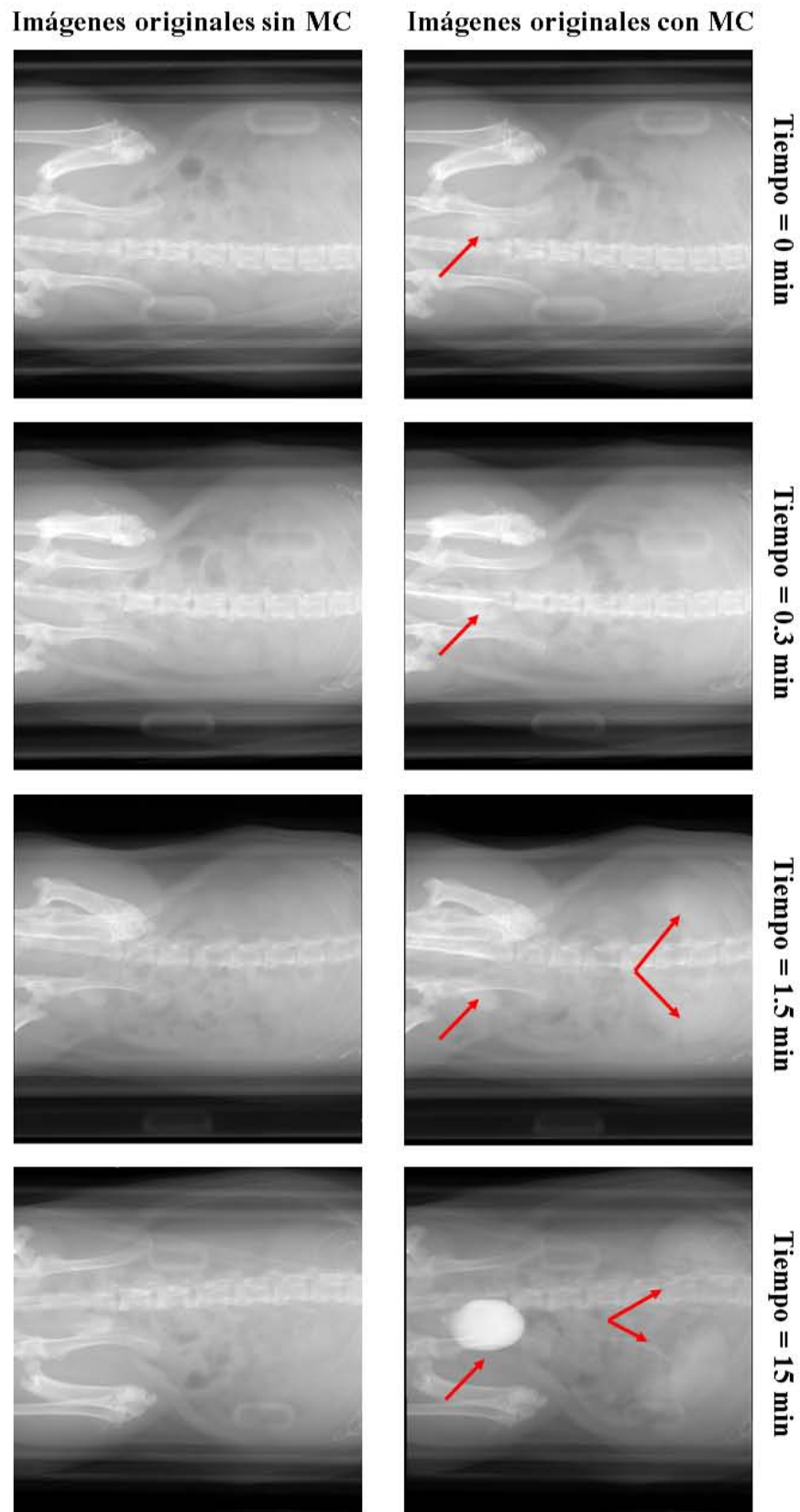


Figura B.1: Imágenes originales de una rata para resta SET. En la columna izquierda se presentan imágenes sin MC, en la derecha con MC. Con flechas se indican la vejiga y los riñones.

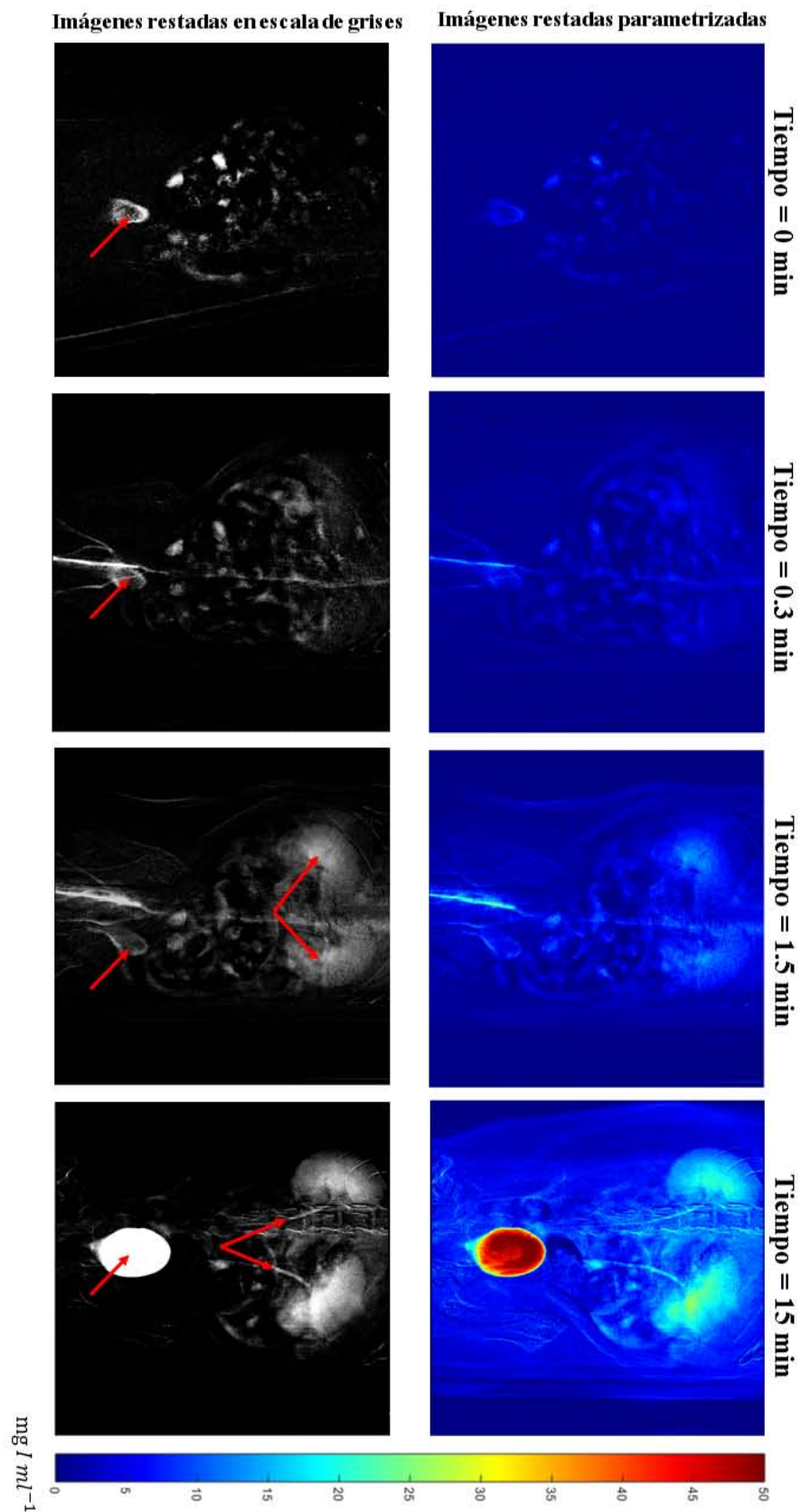
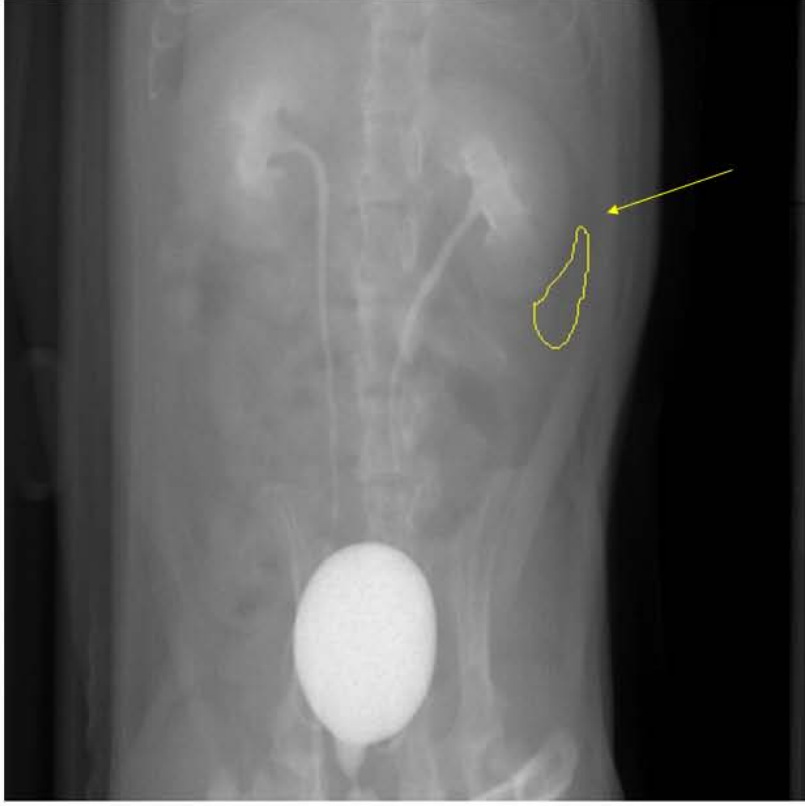


Figura B.2: Imágenes restadas con la modalidad SET. En la columna izquierda son imágenes restadas en escala de grises, en la derecha parametrizadas en concentración de yodo. Con flechas se indican los principales órganos que captaron MC: la vejiga y los riñones; se indican los uréteres en la imagen a tiempo 15 min.

**Imagen original de alta energía  
(45 kVp + 0.025 mm Mo)**



**Imagen original de baja energía  
(30 kVp)**

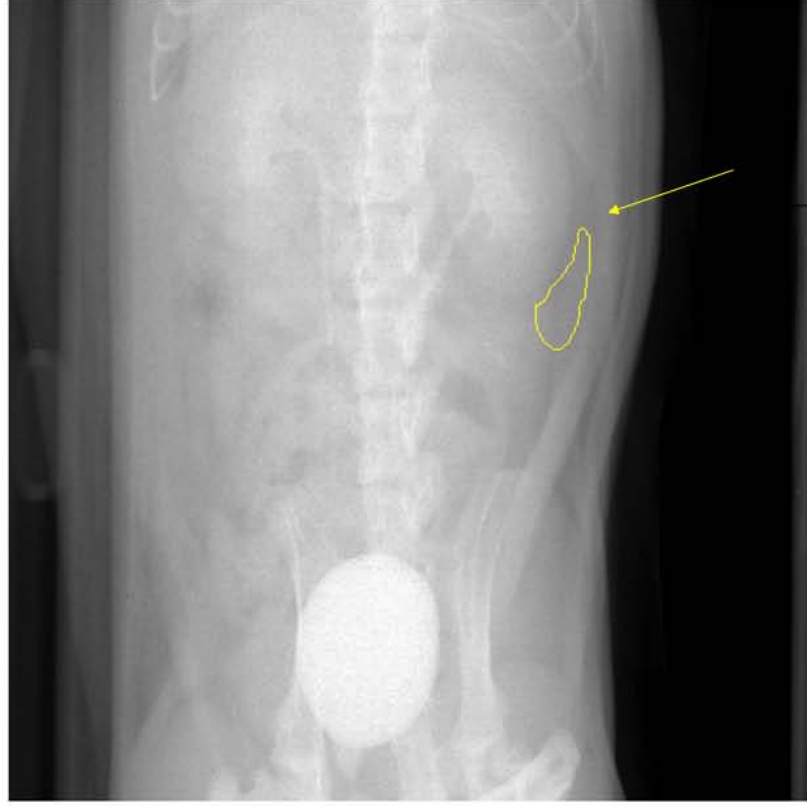


Figura B.3: Imágenes originales de una rata con MC para resta DE. Se indica la ROI empleada para eliminar el tejido circundante de los riñones.

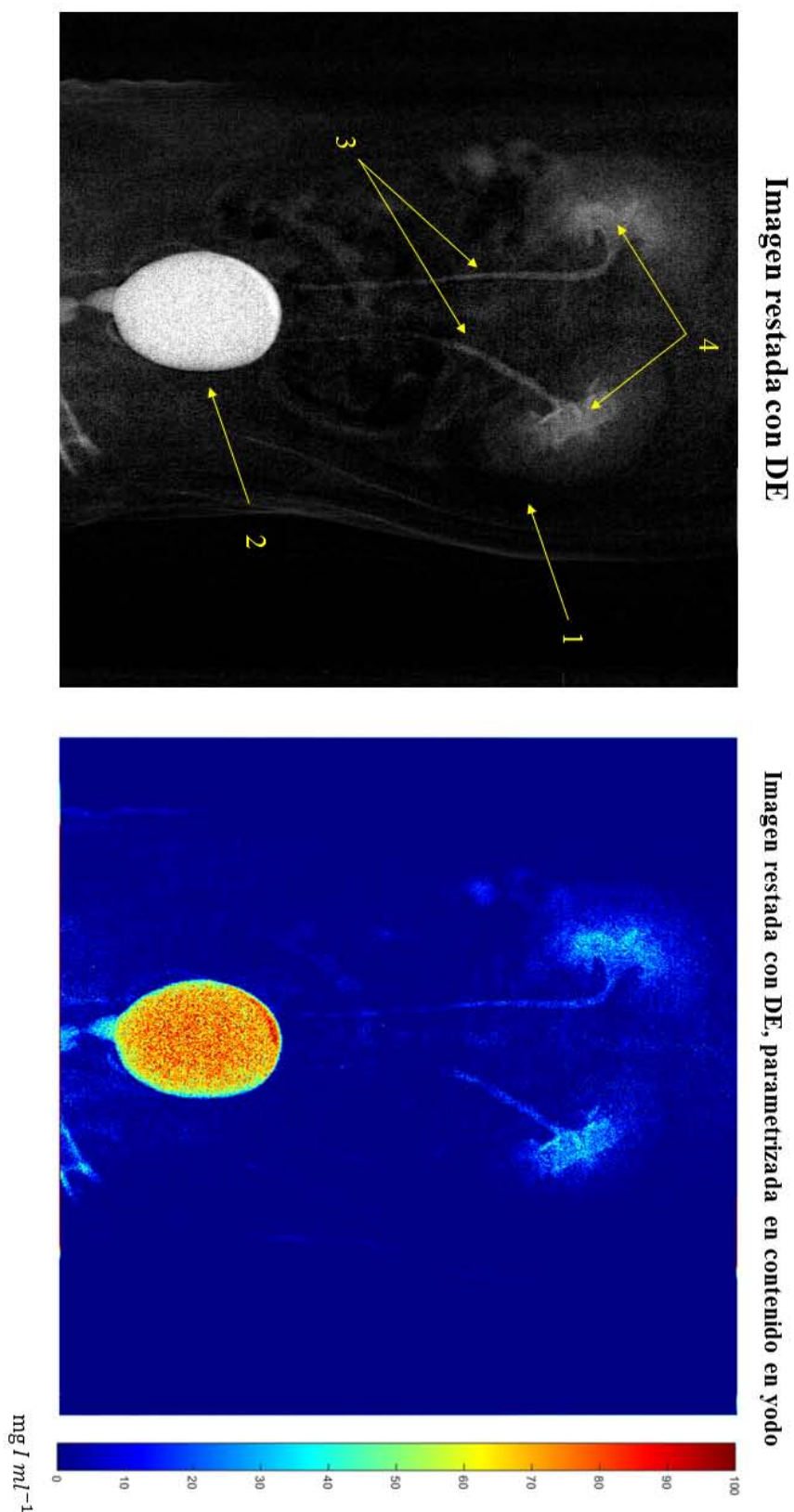


Figura B.4: *Arriba*: Imagen restada DE en escala de grises. 1) Región eliminada por la resta. 2-4) Regiones de captación de MC: vejiga, uréteres y riñones. *Abajo*: Imagen restada DE parametrizada en concentración de yodo.



# Bibliografía

- [ACR, 2014] *American College of Radiology, BI-RADS Atlas Mammography 2013*, <http://www.acr.org>, 2014.
- [American Cancer Society, 2014] *American Cancer Society, Breast Cancer Facts & Figures 2014*, <http://www.cancer.org>, 2014.
- [Attix, 1986] F. H. Attix, *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. John Wiley & Sons Ltd, New York 1986.
- [Badea *et al.*, 2005] Badea CT, Fubara B, Hedlund LW and Johnson GA, *4-D micro-CT of the mouse heart*. *Molecular Imaging*, Vol. 4, No.2, April-June 2005, pp.110–116.
- [Badea *et al.*, 2006] Badea CT, Hedlund LW, *et al.*, *Tumor imaging in small animals with a combined micro-CT/micro-DSA system using iodinated conventional and blood pool contrast agents*. *Contrast Med. Mol. Imaging*, 2006, 1: 153–164.
- [Badea *et al.*, 2008] Badea CT, Drangova M, Holdsworth DW and Johnson GA, *In vivo small-animal imaging using micro-CT and digital subtraction angiography*. *Phys. Med. Biol.* 53 (2008) R319–R350.
- [Badea *et al.*, 2012] Badea CT, Guo X, Clark D, *et al.*, *Dual-energy micro-CT of the rodent lung*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 302: L1088–L1097, 2012.
- [Bos, 2004] Bos R *Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in carcinogenesis and progression of breast cancer*, Utrecht University Repository, 2004.
- [Bowden *et al.*, 2011] Bowden DJ and Barret T, *Angiogenesis imaging in neoplasia*, *Journal of Clinical Imaging Science*, 1:38 2011.
- [Brandan *et al.*, revisión 2016] Brandan ME, Cruz-Bastida JP, Rosado-Méndez I, Villaseñor-Navarro Y, *et al.* *Clinical study of contrast-enhanced digital mammography and the evaluation of blood and lymphatic microvessel density*, en revisión 2016.
- [Clark *et al.*, 2013] Clark DP, Ghaghada K, Moding EJ, *et al.*, *In vivo characterization of tumor vasculature using iodine and gold nanoparticles and dual energy micro-CT*. *Phys. Med. Biol.*, 2013, 58: 1683–1704.
- [Clark *et al.*, 2014] Clark DP, Badea CT, *Micro-CT of rodents: State-of-the-art and future perspectives*. *Physica Medica* 30 (2014) 619-634.

- [Cruz-Bastida, 2012] Cruz-Bastida JP, *Método de sustracción basado en ponderación píxel-a-píxel para cancelar ruido anatómico en mamografía digital con medio de contraste*, Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica). Universidad Nacional Autónoma de México, 2012.
- [Diekmann *et al.*, 2005] Diekmann F, Diekmann S, Jeunehomme F, Muller S, Hamm B, Bick U, *Digital mammography using iodine-based contrast media: initial clinical experience with dynamic contrast medium enhancement*. Investigative Radiology, 2005, 40 (7): 397–404.
- [Documentación Albira, 2009-2013] Oncovision GEM Imaging, *Manuales de usuario del equipo Albira ARS*. 2009-2013.
- [Dromain *et al.*, 2006] Dromain C, Balleyguier C, Muller S, et al., *Evaluation of tumor angiogenesis of breast carcinoma using contrast-enhanced digital mammography*. American Journal of Roentgenology, 2006, 187 (5): W528–W537.
- [Dromain *et al.*, 2009] Dromain C, Balleyguier C, Adler G, Garbay JR y Delalogue S, *Contrast-enhanced digital mammography*. European Journal of Radiology 2009; 69: 34–42.
- [Eisa *et al.*, 2012] Eisa F, Brauwiler R, Hupfer M, et al., *Contrast-enhanced micro-CT on mice with mammary carcinoma for the assessment of antiangiogenic therapy response*. European Journal of Radiology, 2012, 22: 900–907.
- [Farncombe *et al.*, 2014] Farncombe T and Iniewski K, *Medical imaging: technology and applications*, CRC Press, 2014.
- [Fessler, 2009] Fessler J, *Lecture notes, X-ray imaging: noise and SNR*, web.eecs.umich.edu/ fessler/course/516/1/.
- [Gamboa-deBuen *et al.*, 1998] Gamboa-deBuen I, Buenfil AE, Ruiz CG, Rodríguez-Villafuerte M, Flores A and Brandan ME, *Thermoluminescent response and relative efficiency of TLD-100 exposed to low-energy x-rays*, Phys. Med. Biol. 43, 2073-2083, 1998.
- [Hajnal *et al.*, 2001] Hajnal J, Hill LG and Hawkes DJ, *Medical image registration*, CRC Press LLC, 2001.
- [Hill *et al.*, 2009] Hill ML, Mainprize JG, Mawdsley GE y Yaffe MJ, *A solid iodinated phantom material for use in tomographic x-ray imaging*. Medical Physics, 36 (10): 4409-20 .
- [Horowitz, 1984] Horowitz YS, *Thermoluminescence and thermoluminescence dosimetry*, CRC Press, Vol 1, 1984.
- [Hua *et al.*, 2015] Hua XW, Lu TF, Li DW, Wang WG, Li J, *et al.*, *Contrast-enhanced micro-computed tomography using ExiTron nano6000 for assessment of liver injury*. World J Gastroenterol 2015 July 14; 21(26): 8043-8051.

- [Hupfer *et al.*, 2012] Hupfer M, Nowak T, Brauwiler R, Eisa F and Kalender W, *Spectral optimization for micro-CT*. Medical Physics, 2012, 39: 3229-39.
- [INEGI, 2014] Instituto Nacional de Estadística y Geografía, *Estadística a propósito del día internacional contra el cáncer de mama*, <http://www.inegi.org.mx>, 2014.
- [Johnston *et al.*, 2012] Samuel M. Johnston SM, Johnson GA, and Badea CT, *et al.*, *Temporal and spectral imaging with micro-CT*. Med. Phys. 39 (8), August 2012.
- [Jong *et al.*, 2003] Jong RA , Yaffe MJ, Skarpathiotakis M, *et al.*, *Contrast-enhanced digital mammography: initial clinical experience*. Radiology 2003, 3: 842–850.
- [Lam *et al.*, 2007] Lam WW, Holdsworth DW, Du LY, *et al.*, *Micro-CT imaging of rat lung ventilation using continuous image acquisition during xenon gas contrast enhancement*. J Appl Physiol 103: 1848–1856, 2007.
- [Latham, 2008] Latham S, *Image registration: enhancing and calibrating X-ray micro-CT imaging*, International Symposium of the Society of Core Analysts, SCA2008-35.
- [Lemacks *et al.*, 2002] Lemacks MR, Cheenu S, Shaw CC, *et al.*, *A dual energy subtraction technique for microcalcification imaging in digital mammography: A signal to noise analysis*, Med. Phys. 29, 8, August 2002.
- [López-Pineda, 2012] López-Pineda E, *Maniquí para evaluación de dosis glandular promedio por medio de dosimetría termoluminiscente*, Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica). Universidad Nacional Autónoma de México, 2012.
- [López-Pineda *et al.*, 2014] López-Pineda E, Ruiz-Trejo C and Brandan ME, *A mammographic phantom to measure mean glandular dose by thermoluminescent dosimetry*, Radiation Measurements 71 (2014) 297-299.
- [Massillon-JL *et al.*, 2006] Massillon-JL G, Gamboa-deBuen I and Brandan ME, *Onset of supralinear response in TLD-100 exposed to 60Co gamma-rays*, J. Phys. D: Appl. Phys. 39, 262-268, 2006.
- [Moya *et al.*, 2010] Moya UE, Brandan ME, *et al.*, *Parametrization of X-ray spectra appropriate for microCT scanners*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 2010, 613:152–155.
- [Mukundan *et al.*, 2006] Mukundan S, Ghaghada KB, Badea CT, Kao CY, Hedlund LW *et al.*, *A liposomal nanoscale contrast agent for preclinical CT in mice*. AJR 2006; 186:300–307.
- [Muñoz *et al.*, 2015] Muñoz ID, Avila O, Gamboa-deBuen I and Brandan ME, *Evolution of the CaF<sub>2</sub>:Tm (TLD-300) glow curve as an indicator of beam quality for low-energy photon beams*, Phys. Med. Biol. 60 (2015) 2135–2144.
- [Muñoz-Molina, 2015] Muñoz-Molina ID, *Distribución espacial de dosis y evolución espectral al interior de la mama durante estudios mamográficos determinados con dosímetros TLD-300*, Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica). Universidad Nacional Autónoma de México, 2015.

- [NIST, 2015] *National Institute of Standards and Technology*, <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/html/xcom1.html> (revisado en 2015).
- [OMS, 2014] *Organización Mundial de la Salud, Cáncer de mama: prevención y control*, <http://www.who.int>, 2014.
- [OPS, 2014] *Organización Panamericana de la Salud, Cáncer de mama*, <http://www.paho.org>, 2014.
- [Palma, 2007] Palma BA, *Sustracción de imágenes mamográficas usando medio de contraste*, Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica). Universidad Nacional Autónoma de México, 2007.
- [Palma *et al.*, 2010] Palma BA, Rosado-Méndez I, Villaseñor Y and Brandan ME, *Phantom study to evaluate contrast-medium-enhanced digital subtraction mammography with a full-field indirect-detection system*. *Medical Physics*, 2010, 37, (2): 577-589.
- [Palma, 2011] Palma KD, *Efectos en fase en imágenes adquiridas con tubos de rayos-X microfoco*, Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica). Universidad Nacional Autónoma de México, 2011.
- [Patel *et al.*, 2009] Patel V, Chityala RN, Hoffmann KR, *et al.*, *Self-calibration of a cone-beam micro-CT system*. *Medical Physics*, 2009, 36 (1): 48-58.
- [Pulchaska *et al.*, 2008] Pulchaska M and Bilski P *GlowFit: a new tool for thermoluminescence glow-curve deconvolution*. *Radiat Meas*, 41, 659-664 (2008).
- [Ramírez, 2004] Ramírez V, *Factibilidad de la sustracción de imágenes utilizando la técnica de energía dual en un sistema comercial de mamografía digital*, Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica). Universidad Nacional Autónoma de México, 2004.
- [Ritman *et al.*, 2011] Ritman EL, *Current status of developments and applications of micro-CT*. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2011. 13:531-52.
- [Rosado-Méndez *et al.*, 2008] Rosado-Méndez I, Palma BA y Brandan ME, *Analytical optimization of digital subtraction mammography with contrast medium using a commercial unit*. *Medical Physics*, 2008, 35 (12): 5544-57.
- [Rosado-Méndez, 2009] Rosado-Méndez I, *Procedimientos de optimización y calibración para la aplicación clínica de la mamografía digital con medio de contraste*, Tesis de Maestría en Ciencias (Física Médica). Universidad Nacional Autónoma de México, 2009.
- [Rose, 1973] Rose A, *Vision: human and electronic*, New York: Plenum Press, 1973.
- [Schambach *et al.*, 2010] Schambach SJ, Bag S, Schilling L, Groden C and Brockmann MA, *Application of micro-CT in small animal imaging*. *Methods* 50 (2010) 2-13.
- [Samei *et al.*, 2009] Samei E, Saunders RS, Badea CT, *et al.*, *Micro-CT imaging of breast tumors in rodents using a liposomal, nanoparticle contrast agent*. *International Journal of Nanomedicine* 2009:4 277-282.

- [Sánchez *et al.*, 2013] Sánchez F, Orero A, Soriano A, Correcher C, *et al.*, *Albira: a small animal PET/SPECT/CT imaging system*, Med. Phys. 40 (5), 051906, May 2013.
- [Secretaría de Salud, 2014] *Programa de Acción Específico, Prevención y Control del Cáncer de la Mujer 2013-2018. Programa Sectorial de Salud*. México 2014.
- [Zagorchev *et al.*, 2010] Zagorchev L, Oses P, Zhuang ZW, Moodie K, Mulligan MJ, Simons M, Couffinhal T, *Micro computed tomography for vascular exploration*. Journal of Angiogenesis Research 2010, Mar 5, 2:7.