



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

“HACIA UN PROTOCOLO DE CALIDAD DE IMAGEN PARA EVALUAR SISTEMAS DE
MAMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES”

TESIS

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

PRESENTA:

LUIS FERNANDO TORRES URZUA

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. MERCEDES RODRÍGUEZ VILLAFUERTE
INSTITUTO DE FÍSICA, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DR. MIGUEL ÁNGEL ÁVILA RODRÍGUEZ,
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

DR. HÉCTOR ALVA SÁNCHEZ
INSTITUTO DE FÍSICA, UNAM

M. EN C. SARAHÍ ROSAS GONZÁLEZ
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. NOVIEMBRE DE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

“HACIA UN PROTOCOLO DE
CALIDAD DE IMAGEN PARA
EVALUAR SISTEMAS DE
MAMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE
POSITRONES”

Agradecimientos personales

Sin lugar a duda, pensar en la idea de haber concluido esta etapa sin la ayuda de mi familia se me hace imposible, por lo cual quiero que sepan que este logro también es suyo. Especial agradecimiento y admiración a mis padres Georgina y Crispín, con los que estaré por siempre agradecido por su incansable esfuerzo. A mis hermanos Mabel y Gerardo que junto a mi sobrino Isaí, de alguna u otra forma, siempre me escuchaban cuando les contaba algo y que en muchas ocasiones se ocuparon de las tareas del hogar para que yo pudiera dedicarme a mis estudios. A mi novia y mejor amiga Tere, por motivarme día con día y ser mi sostén en tiempos difíciles.

A mi asesora de tesis, Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte, por la dedicación y el tiempo brindados. Su conocimiento, orientación y motivación fueron fundamentales para la realización de este proyecto.

A los miembros de mi comité tutor, Dr. Miguel Ángel Ávila Rodríguez, Dr. Héctor Alva Sánchez y M. en C. Sarahí Rosas González, por su continua orientación e ideas aportadas al proyecto y a mi desarrollo profesional.

A mis sinodales, Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte, Dr. Luis Alberto Medina Velázquez, Dr. Arturo Avendaño Estrada, Dr. Héctor F. Valdovinos Uribe y M. en C. Víctor Manuel Lara Camacho, quienes dedicaron parte de su valioso tiempo en la revisión de mi tesis, contribuyendo significativamente en su mejoramiento.

Al Dr. Arnulfo Martínez, por recibirme en su oficina siempre que tenía una duda.

Al M. en C. Tirso Murrieta del Laboratorio de Imágenes Biomédicas del IFUNAM, por su gran ayuda durante la maestría.

A mis amigos y profesores, por sus consejos que de alguna u otra forma me ayudaron a cumplir mi meta.

“El noventa por ciento del éxito se basa simplemente en insistir”

Woody Allen

Agradecimientos institucionales

Al Instituto de Física, UNAM, por las facilidades otorgadas para realizar este trabajo.

Al Ing. Marco Antonio Veytia y su equipo del Taller Mecánico del Instituto de Física, UNAM, por el apoyo brindado en el maquinado de los maniqués. Quisiera agradecer de manera especial al Técnico en Fabricación Joel Itauqui Osornio Martínez por la asistencia en la elaboración y construcción de piezas de alta precisión.

A la M. en I. Maira Pérez Vielma del Laboratorio de Electrónica, IFUNAM, por el diseño e impresión de piezas en 3D.

Al CONACyT por la beca recibida durante mis estudios de maestría a través del programa de becas para estudios de posgrado nacionales, en el periodo 2016-2018.

Al Posgrado en Ciencias Físicas (PCF) y al Programa de Apoyo de Estudios de Posgrado, UNAM, por el apoyo otorgado para la adquisición de materiales y para la asistencia a diferentes congresos nacionales e internacionales.

Al Instituto Nacional de Cancerología en la Ciudad de México, particularmente al Departamento de Medicina Nuclear e Imagen Molecular por habernos dado acceso a sus instalaciones y recursos en todo momento. Especial agradecimiento al Fis. Esteban Barrera García por su apoyo incondicional durante todo el proyecto.

Investigación realizada gracias al programa UNAM-PAPIIT mediante los proyectos IN110616 e IA103418. También se agradece el apoyo del proyecto CONACyT 2015-01-612 Proyectos de Desarrollo Científico para Atender Problemas Nacionales.

Resumen

La falta de protocolos internacionales para evaluar la calidad de imagen de los sistemas de Mamografía por Emisión de Positrones (PEM), nos ha llevado a desarrollar una propuesta con base en el diseño de maniqués específicos para esta modalidad de imagen y la adaptación a PEM de los protocolos internacionales desarrollados para evaluar sistemas PET. La calidad de imagen se evaluó en términos de resolución espacial, uniformidad y contraste, pudiendo dividir este último en detectabilidad de lesiones esféricas, coeficientes de recuperación (CdR) y cocientes de desbordamiento (CdD) en agua y aire. El primer maniquí consiste en un contenedor cilíndrico de PMMA (con el cual también se mide la uniformidad) en el que se pueden colocar insertos intercambiables. El primer inserto, para evaluar resolución espacial, es un miniDerenzo con 6 conjuntos de cilindros huecos (1-5 mm \varnothing); el segundo, para evaluar detectabilidad de lesiones, es un conjunto de 4 micro-esferas huecas con diámetros internos de 4, 6, 8 y 10 mm; el tercero, para evaluar coeficientes de recuperación, es un disco sólido de PMMA con 7 cilindros huecos (1.5 a 9 mm \varnothing) distribuidos de manera circular y el cuarto, para evaluar cocientes de desbordamiento, consiste en dos cilindros huecos y rellenables (impresos con ABS) con paredes de 1 mm de espesor. El segundo maniquí es un contenedor rectangular de dos piezas de PMMA que se unen para contener capilares de vidrio o plástico de 1.1 mm \varnothing_{in} para simular fuentes lineales. El diseño de los maniqués se basó en los tamaños típicos de lesión encontrados con esta modalidad de imagen. Con estos maniqués se evaluó la calidad de imagen de un sistema comercial, el PEM Flex Solo II de Naviscan. Para estudiar el impacto del alcance del positrón en las imágenes obtenidas, los estudios se realizaron con dos radionúclidos diferentes, ^{18}F y ^{68}Ga . Los resultados indicaron que las imágenes obtenidas con ^{68}Ga son más uniformes, al haber obtenido valores de 3.0% para ^{68}Ga y 6.6% para ^{18}F , en el mejor de los casos. El mayor alcance de los positrones del ^{68}Ga ($\text{FWHM}_{\text{radial}} = 4.22 \pm 0.13$ mm y $\text{FWHM}_{\text{tangencial}} = 4.59 \pm 0.29$ mm) disminuye considerablemente la resolución espacial en comparación con ^{18}F ($\text{FWHM}_{\text{radial}} = 2.92 \pm 0.10$ mm y $\text{FWHM}_{\text{tangencial}} = 3.02 \pm 0.15$ mm). La detectabilidad de lesiones esféricas disminuye con ^{68}Ga , dado que el contraste disminuye 30% para las lesiones calientes y 20% para lesiones frías en comparación con ^{18}F . En cuanto a los CdR, se encontró que éstos son mejores con ^{18}F debido nuevamente al menor alcance de sus positrones, además de que los CdR mejoran hacia las esferas más grandes en donde el efecto parcial de volumen es menos importante. Los CdD encontrados muestran una tendencia en donde los valores para ^{68}Ga son mayores que con ^{18}F , lo mismo al comparar aire (mayor) con respecto a agua (menor). Con esto se concluye que los maniqués y la metodología propuestos en esta tesis fueron útiles para evaluar sistemáticamente el desempeño de un sistema PEM, y sirven como base para establecer protocolos estándares para evaluar cualquier otro sistema PEM.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 COMPOSICIÓN DE LA MAMA	1
1.2 CÁNCER DE MAMA.....	2
1.2.1 A nivel mundial.....	2
1.2.2 México	3
1.3 TÉCNICAS DE IMAGEN UTILIZADAS PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.....	4
1.4 JUSTIFICACIÓN.....	4
1.5 OBJETIVOS	5
1.5.1 Objetivo general.....	5
1.5.2 Objetivos particulares	5
2. CONCEPTOS BÁSICOS Y ANTECEDENTES	6
2.1 MAMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES	6
2.1.1 Diseño y principios físicos.....	7
2.1.2 Métodos de reconstrucción.....	8
2.1.3 Radionúclidos comúnmente utilizados	9
2.1.4 Radiofármacos comúnmente utilizados.....	10
2.2 PROPIEDADES QUE EVALUAR EN UN PROTOCOLO DE CALIDAD DE IMAGEN.....	11
2.3 DEFINICIONES.....	12
2.3.1 Resolución espacial.....	12
2.3.2 Calidad de imagen.....	14
2.4 EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE PROTOCOLOS INTERNACIONALES PARA LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE IMAGEN EN PET.....	15
2.5 PROTOCOLOS DE CALIDAD DE IMAGEN EXISTENTES PARA SISTEMAS PET	16
2.5.1 Protocolo NEMA NU 2-2001	16
2.5.2 Protocolo IAEA HHS No.1.....	19
2.5.3 Protocolo NEMA NU 4-2008	21
2.5.4 Metodologías propuestas por grupos de investigación para evaluar sistemas PEM.....	24
2.6 SISTEMAS PEM DISPONIBLES COMERCIALMENTE.....	26
2.7 MANIQUÉS DE CALIDAD DE IMAGEN	28
2.8 TAMAÑOS DE LESIÓN COMÚNMENTE DETECTADOS EN PEM	29
3. MATERIALES Y MÉTODOS	30
3.1 PROPUESTA DE DISEÑO DE LOS MANIQUÉS DE CALIDAD DE IMAGEN.....	30
3.1.1 Contenedor principal	30
3.1.2 Inserto de lesiones esféricas.....	31
3.1.3 Inserto miniDerenzo	32
3.1.4 Maniquí de fuentes lineales.....	32

3.1.5	<i>Maniquí PEM-IF basado en el protocolo NEMA NU 4-2008</i>	34
3.2	PARÁMETROS DE ADQUISICIÓN	35
3.3	ADAPTACIÓN A PEM DE LOS PROTOCOLOS ESTABLECIDOS PARA SISTEMAS PET	36
3.3.1	<i>Uniformidad</i>	36
3.3.1.1	<i>Fuente extendida</i>	36
3.3.1.2	<i>Fuente cilíndrica</i>	37
3.3.2	<i>Resolución Espacial</i>	39
3.3.2.1	<i>Función de respuesta a una línea</i>	39
3.3.2.2	<i>MiniDerenzo</i>	40
3.3.3	<i>Detectabilidad de lesiones esféricas</i>	41
3.3.4	<i>Calidad de Imagen</i>	43
4.	RESULTADOS Y ANÁLISIS	47
4.1	UNIFORMIDAD	47
4.1.1	<i>Fuente extendida</i>	47
4.1.2	<i>Fuente cilíndrica</i>	49
4.2	RESOLUCIÓN ESPACIAL.....	51
4.2.1	<i>Fuentes lineales</i>	52
4.2.2	<i>Maniquí miniDerenzo</i>	55
4.3	DETECTABILIDAD DE LESIONES ESFÉRICAS (CONTRASTE).....	56
4.3.1	<i>Lesiones esféricas calientes inmersas en un fondo tibio.</i>	56
4.3.2	<i>Lesiones esféricas frías inmersas en un fondo tibio.</i>	59
4.3.3	<i>Lesiones esféricas calientes inmersas en un fondo frío.</i>	61
4.4	CALIDAD DE IMAGEN	64
4.4.1	<i>Maniquí de calidad de imagen NEMA NU 4-2008</i>	65
4.4.2	<i>Maniquí PEM-IF: Dos insertos sobre el FOV</i>	70
4.4.2.1	<i>Alineación axial</i>	70
4.4.2.2	<i>Alineación radial</i>	70
4.4.3	<i>Maniquí PEM-IF: Tres insertos sobre el FOV</i>	76
5.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	83
APÉNDICE A. PROPUESTA DE PROTOCOLO DE CALIDAD DE IMAGEN PARA EVALUAR SISTEMAS PEM		87
A.	UNIFORMIDAD, COEFICIENTES DE RECUPERACIÓN Y COCIENTES DE DESBORDAMIENTO	87
B.	RESOLUCIÓN ESPACIAL	89
C.	CONTRASTE: DETECTABILIDAD DE LESIONES ESFÉRICAS	90
6.	BIBLIOGRAFÍA	91

1. Introducción

Uno de los principales problemas de los países en vías de desarrollo es la falta de una cultura de la prevención que ayude a disminuir los riesgos previsibles. En este contexto, se trata de una cultura que promueva la responsabilidad personal y grupal de la salud humana. A ello hay que sumar la falta de acceso a servicios de salud adecuados y la falta de integración social.

En términos generales, el cáncer se puede definir como la reproducción descontrolada de un conjunto de células poco especializadas, que sin importar sus condiciones (viejas o dañadas) sobreviven y producen más células. A un cúmulo de estas células se le denomina tumor. Por otra parte, si las células crecen *in situ* se dice que es un tumor benigno, pero si emigran de su origen hacia tejidos circundantes u otra parte del cuerpo y comienzan a reproducirse se dice que es un tumor maligno; a este proceso se le conoce como metástasis. Conforme un tumor va creciendo (tumores > 1 mm) las células cancerosas que se encuentran al centro comienzan a recibir cada vez menos oxígeno, por lo que éstas comienzan a construir nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) que irrigen al tumor y al mismo tiempo sirven como conducto de entrada al torrente sanguíneo.

Para el año 2017 se esperaban 1,688,780 nuevos casos de cáncer detectados alrededor del mundo, de los cuales se estiman 600,920 fallecimientos, lo cual indica que 1 de cada 3 individuos morirá a causa de la enfermedad. Se prevé que 255,180 de los nuevos casos correspondan a cáncer de mama, resultando en un 15% del total (Cancer Facts & Figures, 2017).

1.1 Composición de la mama

En la Figura 1.1 se muestra la estructura interna de la mama, en donde se observa que el tejido adiposo rodea por completo al tejido fibroglandular. La densidad mamaria depende de la proporción entre ambos tejidos. Con base en el Sistema de Informes y Registro de Datos de Imagen de Mama (BI-RADS, por sus siglas en inglés), Aibar y colaboradores en el año 2011 propusieron la siguiente clasificación:

- a) Grasa: mama de composición predominante grasa.
- b) Densidad media: mama con tejido fibroglandular disperso.
- c) Heterogénea: mama con tejido glandular heterogéneamente denso.

- d) Densa: mama con parénquima glandular extremadamente denso que puede ocultar lesiones.

Es importante mencionar que los estudios de mastografía por rayos X pierden sensibilidad con mamas densas, ya que el tejido fibroso se observa hiperdenso (pudiendo ocultar alguna lesión), a diferencia del tejido graso que se observa hipodenso.

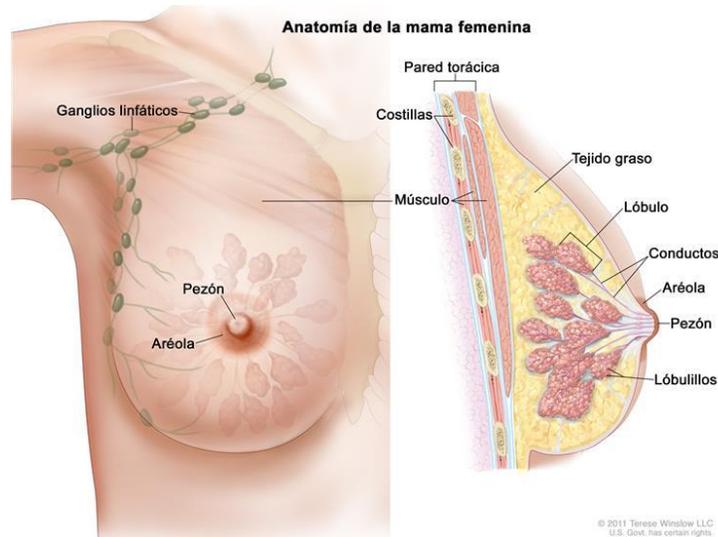


Figura 1.1 Estructura de la mama, principalmente compuesta por tejido adiposo y fibroglandular. Comúnmente, el cáncer de mama se desarrolla en los conductos lactíferos o en los lobulillos (Imagen tomada de NCI, 2018).

1.2 Cáncer de mama

Dada la estructura de la mama, es común que el cáncer se desarrolle en el revestimiento de los conductos lactíferos (carcinoma ductal) o en las glándulas productoras de leche materna (carcinoma lobulillar). Si las células se mantienen confinadas en su lugar de origen, se dice que es un cáncer no invasivo, pero si el conducto lactífero o los lobulillos se rompen y las células cancerosas comienzan a invadir el tejido adiposo de la mama o los ganglios linfáticos, el cáncer se vuelve invasivo. Por tal motivo, es de vital importancia desarrollar sistemas de detección temprana que permitan tratar la enfermedad in situ antes de que se disemine en el cuerpo.

1.2.1 A nivel mundial

Tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo el cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres, representando el 16% de los casos detectados anualmente (OMS, 2017). En países desarrollados se ha observado un incremento en la tasa de incidencia del cáncer de mama, aunque la detección se ha hecho en etapas tempranas de la enfermedad en donde la tasa de supervivencia a 5 años es del 99%. Por el contrario, en países en desarrollo el 70% de

los casos son detectados en etapas avanzadas de la enfermedad en donde ya existe afectación ganglionar, la enfermedad se ha movido a otras partes del cuerpo (metástasis) o ambas. Esto tiene un gran impacto sobre la tasa de supervivencia a 5 años, la cual disminuye hasta 72% (en la etapa III) o hasta 22% (en la etapa IV) en el peor de los casos (NCI, 2018).

1.2.2 México

En México, el cáncer de mama representa el 30.9% de los casos de cáncer en mujeres mayores de 20 años, seguido por el cáncer en órganos genitales con un 17.6%. La mayoría de los casos se detectan en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando la probabilidad de supervivencia a 5 años con tratamiento es menor al 30%, convirtiéndose en una de las enfermedades más costosas y de mayor impacto social (INEGI, 2015).

Estadísticas sugieren que entre el 30 y el 50% de los cánceres se pueden evitar, para ello es necesario reducir los factores de riesgo e implementar estrategias preventivas bien fundamentadas. La prevención abarca también la detección precoz de la enfermedad y el tratamiento de los pacientes. Si el cáncer se diagnostica tempranamente, es más probable que el tratamiento sea eficaz, además de que la probabilidad de supervivencia aumenta (junto con la calidad de vida), la morbilidad se reduce y el tratamiento es más barato (OMS, 2015).

En la Figura 1.2 se muestra el porcentaje por tipo de los casos de cáncer detectados de enero a junio del 2016 en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) de la Ciudad de México, en donde el tumor maligno de mama ocupa el segundo lugar de ocurrencia.

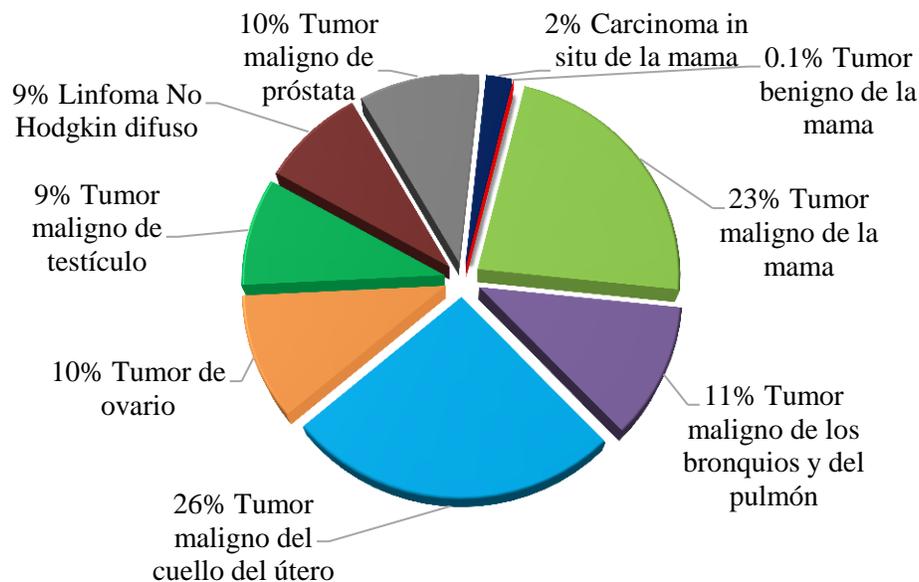


Figura 1.2 Nuevos casos de cáncer en pacientes ingresados al INCan de enero a junio del 2016 (INCan, 2016). Solo se graficaron los más representativos estadísticamente.

1.3 Técnicas de imagen utilizadas para la detección del cáncer de mama

A pesar de que el estándar de oro para la detección del cáncer de mama sigue siendo la mastografía por rayos X (Elmore et al. 2014), existen otras modalidades de imagen que son complementarias a esta técnica y muy útiles en casos donde la mastografía pierde sensibilidad.

Una de esas técnicas es la Imagen por Resonancia Magnética (MRI, por sus siglas en inglés) la cual es muy útil en estudios de mujeres con densidad mamaria alta (que disminuye la señal detectada y dificulta la identificación de las estructuras con rayos X), casos en donde se quieren inspeccionar los ganglios linfáticos de la axila o se quiere comprobar si el tejido de la pared torácica también ha sido afectado. Lo anterior considerando que la MRI es la técnica más utilizada en el diagnóstico de enfermedades relacionadas a tejido blando, como son los músculos, tendones, grasa y vasos sanguíneos. Esta técnica también es útil para distinguir entre un tumor y la propia cicatrización después de una lumpectomía (se extrae el tumor, pero se conserva la mama).

→ Los senos densos tienen una mayor cantidad de conductos lactíferos, lóbulos y tejido fibroso que los senos poco densos, en donde la grasa se encuentra en mayor proporción.

Otra de las técnicas de diagnóstico por imagen es el ultrasonido dedicado a mama, cuya principal ventaja es que se pueden realizar estudios dinámicos para observar el flujo sanguíneo (a través de los vasos creados en el proceso de angiogénesis) o la ausencia de éste en una masa localizada. Esta técnica se conoce como ultrasonido Doppler, cuyo principio físico es el cambio aparente de la frecuencia emitida cuando existe movimiento entre la fuente y el receptor (se acercan o se alejan). En términos generales podemos conocer la velocidad y dirección del flujo sanguíneo.

→ MRI y ultrasonido no utilizan radiación ionizante.

Las técnicas de imagen molecular pueden ser de gran ayuda en el diagnóstico oportuno del cáncer, ya que permiten observar una gran cantidad de procesos fisiológicos (dependiendo del radiofármaco que se utilice) que podrían preceder a un proceso tumoral. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés) es una de estas técnicas, en la cual se ha estudiado ampliamente el proceso metabólico resultante del consumo acelerado de glucosa por las células cancerosas. Particularmente, para el diagnóstico y/o seguimiento de pacientes con cáncer de mama existe una modalidad específica de PET, la Mamografía por Emisión de Positrones (PEM, por sus siglas en inglés), la cual tiene mejor resolución espacial que un PET de cuerpo entero (aproximadamente 2.5 mm contra 5.0 mm).

1.4 Justificación

El tipo de cáncer más frecuente en la población femenina a nivel mundial es el de mama. Lamentablemente, el aumento de esta enfermedad en los últimos años no ha sido paralelo a su

detección y tratamiento, debido a la falta de acceso a servicios de salud y a la poca sensibilización para la detección temprana. Tan solo en México cada año se detectan alrededor de 20 mil nuevos casos de cáncer de mama, de los cuales una cuarta parte están en fases avanzadas de la enfermedad en donde la probabilidad de sobrevivencia a 5 años, aún con tratamiento, es menor al 30%, convirtiéndose en una de las enfermedades más costosas y de mayor impacto.

Los equipos de Mamografía por Emisión de Positrones tienen una mejor resolución espacial que los sistemas PET de cuerpo completo, además de una mayor especificidad en etapas tempranas de la enfermedad (Glass SB y Shah ZA, 2013). Para que el médico tratante pueda hacer un diagnóstico certero y oportuno de la enfermedad, es necesario que los sistemas de formación de imágenes sean evaluados bajo protocolos que garanticen el buen funcionamiento del equipo.

Dada la falta de protocolos internacionales para evaluar sistemas PEM, en este trabajo se propone una metodología basada en el diseño y construcción de maniqués de calidad de imagen específicos para esta modalidad, además de la adaptación a PEM de los protocolos internacionales desarrollados para sistemas PET, considerando las diferencias entre ambos.

1.5 Objetivos

Los objetivos de este trabajo son de carácter científico y social, de tal manera que los resultados encontrados podrían contribuir en el mejoramiento de la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama.

1.5.1 Objetivo general

Contribuir en el desarrollo de un protocolo de calidad de imagen que permita evaluar sistemáticamente el desempeño de sistemas de Mamografía por Emisión de Positrones, considerando los protocolos internacionales para la evaluación de sistemas PET de cuerpo completo y microPET (utilizado en investigación preclínica).

1.5.2 Objetivos particulares

- ✓ Diseñar maniqués de calidad de imagen (en términos de resolución espacial, uniformidad y contraste) que simulen la condición “ideal” de una imagen clínica en estudios PEM.
- ✓ Estudiar experimentalmente el efecto que tiene el alcance del positrón en las imágenes obtenidas.
- ✓ Implementar la propuesta de protocolo en un equipo PEM comercial.

2. Conceptos Básicos y antecedentes

En este capítulo se explican los conceptos básicos y los principios de funcionamiento de la Mamografía por Emisión de Positrones, además se presenta una breve historia de cómo ha sido la evolución de los protocolos de calidad de imagen para evaluar el desempeño de los sistemas PET, con base en los avances tecnológicos y la creciente demanda de este tipo de estudios.

2.1 Mamografía por Emisión de Positrones

La Mamografía por Emisión de Positrones es una modalidad de medicina nuclear molecular que puede ser muy importante en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama, ya que tiene el potencial de mostrar los cambios del metabolismo glicolítico que de forma muy precoz se manifiestan a lo largo de todo el desarrollo tumoral.

Para que un estudio de PEM pueda llevarse a cabo es necesario el suministro de un radiofármaco (molécula de interés marcada con un radionúclido emisor de positrones) que sea afín al proceso fisiológico bajo estudio. En el caso de las células cancerosas, éstas se reproducen rápidamente y de manera descontrolada, por lo cual requieren de una gran cantidad de energía durante este proceso. Es por ello que el radiofármaco más utilizado en PET y PEM es la Fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG), la cual se compone de una molécula de glucosa marcada con ^{18}F . La ^{18}F -FDG es disuelta en una solución salina que es inyectada al paciente vía intravenosa para acelerar el proceso de biodistribución. En un estudio PEM convencional, al paciente se le inyecta típicamente una actividad de 5 mCi (185 MBq) del radiofármaco.

Es necesario un tiempo post inyección de 40 a 60 minutos para permitir que el radiofármaco se biodistribuya y concentre en los órganos y tejidos de interés, el tiempo dependerá del tipo de estudio, la anatomía y fisiología de cada paciente y de la biocinética del radiofármaco. Transcurrido el tiempo, se coloca a la paciente frente al escáner PEM y se hace una ligera compresión de la mama como se muestra en la Figura 2.1, lo cual ayuda a disminuir los movimientos durante el estudio, disminuye el espesor de tejido que los fotones deben atravesar y aumenta la sensibilidad del sistema (cps/kBq).



Figura 2.1 Posición de la paciente frente al escáner PEM para una adquisición craneocaudal (Naviscan, 2017).

2.1.1 Diseño y principios físicos

Al igual que los sistemas PET de cuerpo completo, el principio físico de los sistemas PEM es la detección en coincidencia de dos fotones gamma de 511 keV producidos por la aniquilación electrón-positrón y emitidos en direcciones opuestas a $180^\circ \pm 0.25^\circ$. Esta propiedad de colinealidad es la que aprovechan los sistemas PEM para estimar la posición en la que ocurrió la aniquilación. Cada evento detectado produce una línea de respuesta (LOR, por sus siglas en inglés) cuyos extremos son los detectores en los que incidieron los fotones de la misma aniquilación. Estos fotones son registrados en coincidencia por arreglos de cristales centelladores (opuestos entre sí) que absorben su energía y quedan en un estado excitado. El exceso de energía se libera en forma de fotones de luz que son emitidos desde el cristal e inciden en la superficie fotosensible de un tubo fotomultiplicador (PMT, por sus siglas en inglés), con el propósito de liberar fotoelectrones que más adelante se multiplicaran a través de una serie de dinodos hasta formar un pulso eléctrico que entrará en un sistema de amplificación. Al final la señal amplificada y digitalizada se analiza en una computadora.

En la Figura 2.2 se muestra el diagrama esquemático de un sistema PEM y un ejemplo de detección en coincidencia en donde se registró la posición de interacción en el plano (x_i, y_i) y la energía (E_i) que el rayo gamma depositó en cada cristal. En la práctica sólo se conoce en que cristal ocurrió la interacción y al evento se le asigna la posición del cristal con respecto al origen de coordenadas del sistema de referencia. Tampoco es común que se conozca la profundidad del cristal en la que interaccionaron los fotones (DOI, por sus siglas en inglés).

Para que un evento sea registrado en coincidencia, el par de fotones de aniquilación debe cumplir con dos condiciones principales: La primera condición es que ambos fotones depositen energía suficiente en el cristal, de tal forma que este valor se encuentre dentro de un intervalo establecido. A esta condición se le conoce como ventana en energía, que típicamente en sistemas PEM se fija de 350 a 700 keV considerando la energía de los fotones de aniquilación. La segunda condición es que ambos fotones sean detectados dentro de un intervalo de tiempo máximo establecido, que típicamente en sistemas PEM es del orden de 6 ns. A esta condición se le denomina ventana temporal, que en otras palabras es el tiempo máximo permitido para que un fotón sea detectado en el módulo opuesto con respecto a su par de aniquilación.

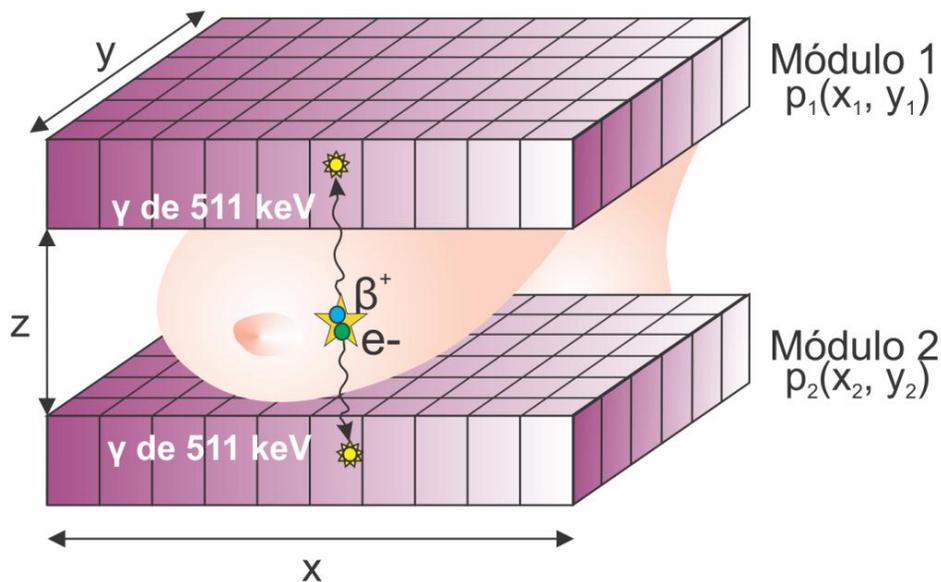


Figura 2.2 Diagrama esquemático de un escáner PEM con dos módulos de detectores opuestos entre sí trabajando en coincidencia. Se muestra el sistema de referencia utilizado.

Una imagen de PEM es un mapa de concentraciones del radiofármaco dentro de la mama, cuyas intensidades representan el número de aniquilaciones que ocurrieron y que fueron detectadas en cada región. Estas imágenes se obtienen después del procesamiento de los datos por medio de métodos de reconstrucción y diferentes correcciones al sistema de detección.

2.1.2 Métodos de reconstrucción

Los métodos de reconstrucción son modelos matemáticos que permiten analizar la información obtenida con los equipos de imagen y procesarla de tal forma que es posible reconstruir una imagen tomográfica. Existen métodos de reconstrucción de Fourier (Retroyección Filtrada), geométricos (Tomografía de Plano Focal) e iterativos (algebraicos (SART) y estocásticos

(MLEM)), de los cuales los iterativos ofrecen una mejor calidad de imagen, pero también son los más complejos de implementar y requieren un tiempo de cálculo considerablemente mayor.

En un sistema PEM no es posible utilizar los métodos de reconstrucción convencionales para sistemas PET (p. ej. retroproyección filtrada) debido a su cobertura angular limitada, así que el método de reconstrucción por defecto ha sido la Tomografía de Plano Focal (FPT, por sus siglas en inglés), la cual se basa en la búsqueda y registro de los puntos de intersección entre las líneas de respuesta de cada evento de aniquilación registrado y los planos imagen del objeto bajo estudio. A partir de estas posiciones es posible reconstruir imágenes tomográficas de relativamente buena calidad en el plano que contiene a la estructura de interés (plano focal), el principal problema es que las fuentes radiactivas fuera de este no son removidas de la imagen resultante, sino que se difuminan proporcionalmente a su distancia con él, reduciendo el contraste y agregando ruido a la imagen.

2.1.3 Radionúclidos comúnmente utilizados

Los radionúclidos emisores de positrones se producen artificialmente en reactores nucleares o en aceleradores de partículas tipo ciclotrón. Dado que el cuerpo humano se compone principalmente de C, N, O e H, no es coincidencia que los radionúclidos emisores de positrones más utilizados en PET sean ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F . Aunque el Flúor no se encuentra presente en el cuerpo humano, éste es el más utilizado de todos debido a la gran afinidad que tiene con las moléculas de interés (como la glucosa), a su vida media larga (109.8 minutos) que permite su transporte hasta los centros cercanos al ciclotrón y a la baja energía de los positrones que emite (en promedio 202 keV), lo cual implica que éstos tendrán un alcance menor en el medio, obteniéndose imágenes con mejor resolución espacial. En la Tabla 2.1 se muestran las propiedades de los principales radionúclidos emisores de positrones utilizados en sistemas PET y PEM, en donde el alcance del positrón juega un rol muy importante en las imágenes obtenidas, como se explicará más adelante.

Tabla 2.1 Propiedades de los principales radionúclidos emisores de positrones utilizados en sistemas PET (Bailey et al. 2005).

Radionúclido	E_{max} (MeV)	E_{prom} (MeV)	$T_{1/2}$ (min)	Alcance en agua (mm)	
				Máximo	Promedio
^{11}C	0.959	0.326	20.4	4.1	1.1
^{13}N	1.197	0.432	9.96	5.1	1.5
^{15}O	1.738	0.696	2.03	7.3	2.5
^{18}F	0.633	0.202	109.8	2.4	0.6
^{68}Ga	1.898	0.783	68.3	8.2	2.9

2.1.4 Radiofármacos comúnmente utilizados

Particularmente, para producir ^{18}F se aceleran iones negativos de Hidrógeno (H^-) a través de un campo eléctrico generado por 2 electrodos tipo D (por su forma) que cambian de polaridad cada vez que los iones se acercan a la brecha entre éstos. La radiofrecuencia dentro del ciclotrón es constante debido a que la velocidad de la partícula aumenta proporcionalmente a la distancia que recorre. Cuando los iones H^- han alcanzado la velocidad requerida para colisionar con el blanco (~ 0.15 veces la velocidad de la luz en donde los efectos relativistas son despreciables) el haz se hace pasar a través de una lámina delgada de Carbono (stripping foil) que atrapa electrones y produce iones H^+ (protones). Este cambio de polaridad es lo que permite su extracción del ciclotrón.

El método más utilizado para producir ^{18}F es a través de la reacción protón-neutrón con un blanco de agua líquida (del orden de 2.4 ml) enriquecida con ^{18}O ($^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$). El blanco se coloca en la trayectoria del haz de protones para que estos impacten a los átomos de ^{18}O y se produzcan átomos de ^{18}F más neutrones. Un dato interesante es que menos del 1% de los protones que se hacen incidir en el blanco producen ^{18}F , lo cual resulta ser un proceso muy ineficiente.

En cuanto a la síntesis de la ^{18}F -FDG el precursor químico es la manosa (monosacárido del grupo de las hexosas). El átomo de ^{18}F sustituye al grupo hidroxilo del segundo carbono de la molécula, con la finalidad de evitar que ésta entre al proceso de glucólisis (arresto metabólico). El grupo saliente que facilita la entrada del ^{18}F es el triflato de manosa, además para evitar que el ^{18}F se una en otra posición, los 5 carbonos restantes se protegen con un grupo acetilo. Al final mediante un proceso de hidrólisis con NaOH o HCl (principalmente) los grupos acetatos se convierten en oxidrilos, dando lugar a la ^{18}F -FDG.

Dado que el proceso de radiomarcado no es 100% eficiente, el producto contiene impurezas de ^{18}F sin reaccionar, ^{18}F -FDG acetilado y HCl, principalmente. Para que el radiofármaco pueda ser suministrado a los pacientes es necesario un porcentaje de pureza radioquímica de al menos 90%, lo cual se logra mediante un control de calidad exhaustivo en el que se realizan pruebas físicas, químicas y biológicas. Ejemplos de tales pruebas son: verificar que el pH se encuentre dentro de lo establecido para no provocarle malestar al paciente (alrededor de 7), además de que puede ser un indicador de la estabilidad molecular; esterilización a través de una membrana y pruebas de pureza química (residuos orgánicos e inorgánicos) y radionuclídica (con espectrometría gamma).

Una lista de los radiofármacos más utilizados y sus principales aplicaciones en PET se muestra en la Tabla 2.2, en donde la Fluorotimidina (^{18}F -FLT) (análogo de la timidina) capaz de acumularse en regiones de alta proliferación celular y el Fluoroestradiol (^{18}F -FES) que es un receptor de estrógenos, pueden aumentar la sensibilidad y especificidad del estudio, además de que se podría disminuir la actividad necesaria para un estudio PEM.

Tabla 2.2 Algunos radiofármacos y sus principales aplicaciones en PET (Adaptada de: Ávila-Rodríguez y Alva-Sánchez, 2010).

Radiofármaco	Principal aplicación
[¹⁸ F] Fluorodesoxiglucosa (FDG)	Detección de cáncer
[¹⁸ F] Fluorotimidina (FLT)	Estudios de proliferación celular
[¹⁸ F] Fluorodopamina (FDOPA)	Tumores de origen neuroendocrino
[¹⁸ F] Fluoroestradiol (FES)	Detección de cáncer de mama
[¹¹ C] Colina	Síntesis de acetilcolina, actividad tumoral
[¹¹ C] Metionina	Transporte de aminoácidos, actividad tumoral
[¹¹ C] Acetato	Cáncer de próstata y carcinoma hepatocelular
[⁶⁸ Ga] Antígeno prostático específico de membrana (PSMA)	Cáncer de próstata

2.2 Propiedades que evaluar en un protocolo de calidad de imagen

Para que un estudio de PET pueda brindar certeza diagnóstica es necesario que los equipos se sometan a protocolos estandarizados que evalúen la calidad de las imágenes obtenidas, independientemente de las características propias del equipo.

Un protocolo de calidad de imagen (PCI) es una herramienta que permite evaluar sistemáticamente el desempeño de los sistemas de adquisición de imágenes, a partir del diseño de maniqués específicos para cada modalidad y tipo de prueba, la descripción del proceso de adquisición de datos (condiciones del experimento) y la metodología para el análisis de resultados.

→ El objetivo de un PCI es garantizar que las imágenes obtenidas sean de calidad diagnóstica a través de procedimientos estándares de medición.

Algunas de las pruebas que integran un protocolo para evaluar sistemas PET son:

- Resolución espacial
- Uniformidad
- Contraste
- Sensibilidad (eventos detectados por unidad de actividad para una configuración de fuente estándar)
- Fracción dispersa (sensibilidad relativa del sistema a la radiación dispersa)
- Relación señal a ruido (SNR, por sus siglas en inglés)

Particularmente, en Medicina Nuclear se evalúa la detectabilidad de lesiones y la cuantificación de la concentración de actividad del radiofármaco (IAEA, 2009).

Cada una de las pruebas realizadas debe estar sustentada con los siguientes puntos (IAEA, 2009):

1. Objetivos (¿por qué se desea evaluar tal parámetro?)
2. Materiales (maniqués, fuentes radiactivas, sistema de adquisición de imágenes, etc.)
3. Adquisición de datos (preparación del maniquí (actividad inyectada) y colocación en el escáner, tiempos de adquisición, etc.).
4. Procesamiento de datos (método de reconstrucción, filtros, tamaño de pixel, ancho y número de cortes, etc.).
5. Análisis (definición de las regiones de interés, formalismo para medir cada parámetro, tipo de ajuste de datos, etc.).

2.3 Definiciones

De todas las propiedades que se evalúan en un sistema PEM, en este trabajo se evaluaron la resolución espacial y la calidad de imagen, la cual incluye la evaluación de la uniformidad y del contraste, este último a través de la detectabilidad de lesiones esféricas y la cuantificación de coeficientes de recuperación y cocientes de desbordamiento.

2.3.1 Resolución espacial

Empíricamente, la resolución espacial se define como la distancia mínima entre dos fuentes puntuales que puede ser detectada por el escáner. Una fuente es considerada puntual o lineal si sus dimensiones son menores que la resolución espacial teórica del escáner. En medicina nuclear, esto equivale a representar claramente las variaciones en la distribución espacial del radiofármaco dentro del objeto bajo estudio.

Debido a que la distribución del radiofármaco ocurre en las 3 dimensiones, la resolución espacial puede ser medida en la dirección axial (z), transaxial radial (x) y transaxial tangencial (y).

La manera de medir cuantitativamente la resolución espacial del sistema es a través de la función de respuesta a un impulso (PSF, por sus siglas en inglés) con una fuente puntual o la función de respuesta a una línea (LSF, por sus siglas en inglés) con una fuente lineal, ambas inmersas en un medio dispersor.

La resolución espacial se puede expresar en términos de la semianchura (FWHM, por sus siglas en inglés) y la decianchura (FWTM, por sus siglas en inglés) de una distribución gaussiana que se ajuste bien al conjunto de datos provenientes de una fuente puntual o lineal. El FWHM y la desviación estándar σ de la distribución gaussiana, se relacionan mediante la siguiente expresión en unidades de distancia:

$$FWHM = 2\sqrt{2\ln 2} \sigma \cong 2.35\sigma$$

En la Figura 2.3 se muestra una representación gráfica del concepto de resolución espacial, en términos del FWHM de distribuciones gaussianas generadas por 2 fuentes puntuales.

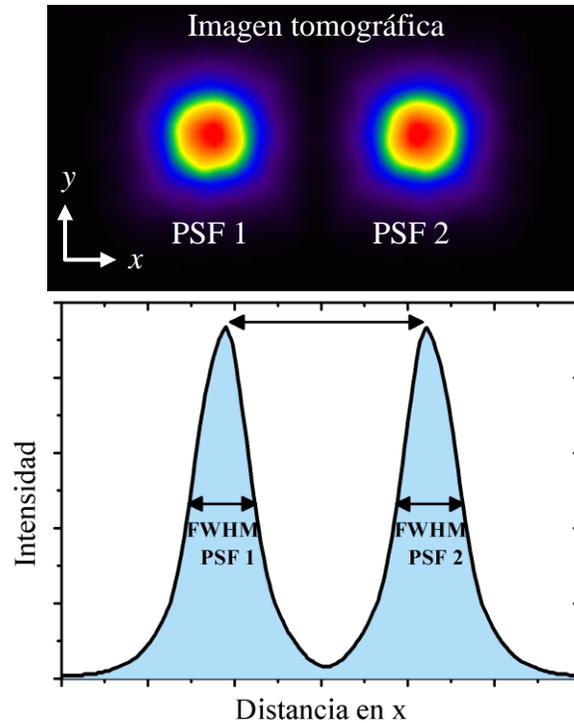


Figura 2.3 Representación gráfica del concepto de resolución espacial. A partir de un perfil lineal en x se obtienen los perfiles de intensidad de ambas fuentes, cuyo comportamiento generalmente corresponde a una distribución Gaussiana con un FWHM asociado.

La resolución espacial en sistemas PET es multifactorial (factores que afectan la resolución espacial), por lo que una definición extendida del FWHM es la suma en cuadratura mostrada a continuación (Moses 2011):

$$FWHM = 1.25 \sqrt{\left(\frac{d}{2}\right)^2 + s^2 + (0.0044R)^2 + b^2 + \frac{(12.5r)^2}{r^2 + R^2}}$$

en donde $d/2$ se refiere al tamaño del detector (cada elemento discreto), s al alcance del positrón, $0.0044R$ a la no colinealidad de los fotones de aniquilación (en donde R es el radio del escáner), b a la codificación de los datos y el último factor se refiere al efecto de la penetración de los fotones de aniquilación en los cristales (r es la distancia radial de la fuente).

Para estudiar el efecto del alcance del positrón en las imágenes obtenidas, en esta tesis, los estudios se adquirieron con ^{18}F y ^{68}Ga , ambos radionúclidos emisores de positrones con energías promedio muy diferentes.

2.3.2 Calidad de imagen

Calidad de imagen se refiere al conjunto de parámetros que garantizan el uso clínico de las imágenes reconstruidas, por lo que es deseable ser capaz de evaluarla en diferentes sistemas, con pruebas estandarizadas. En medicina nuclear, la base de la calidad de imagen es la capacidad del equipo para detectar diferencias de captación del radiofármaco entre una posible lesión y las zonas adyacentes. Por lo tanto, una imagen de alta calidad es aquella que puede visibilizar este contraste para lograr un diagnóstico correcto (IAEA, 2013).

Los principales parámetros que forman parte de la calidad de imagen son la uniformidad o no-uniformidad, el contraste y el ruido (estadístico o electrónico).

La uniformidad en una imagen se puede entender como la habilidad del escáner para reproducir con precisión la concentración de actividad en todo el campo de vista (FOV, por sus siglas en inglés) (Keim, 1994). Las pruebas de uniformidad se utilizan como criterio para comprobar que los procesos de calibración y normalización se estén haciendo correctamente (Chugani et al. 1987).

El método más utilizado para medir la uniformidad es a través de una fuente extendida o volumétrica. Generalmente, en los cortes tomográficos centrales se toman una o varias regiones de interés (ROI, por sus siglas en inglés) y se registran los valores de píxel promedio y la desviación estándar dentro de ellas, para que, a través del cociente entre ambos, se tenga un valor numérico de este parámetro.

El contraste en una imagen se puede entender como la diferencia en intensidad (p. ej. en una escala de grises) entre un objeto de interés y el fondo circundante. En un estudio de medicina nuclear la diferencia en intensidades se relaciona a una menor o mayor captación del radiofármaco en el órgano o tejido de interés, en donde el contraste mejora si la captación en el objeto de interés es considerablemente mayor que la captación a su alrededor.

En general, el contraste se puede definir como la relación del cambio de señal (captada en el detector) de un objeto de interés con respecto a la señal del fondo circundante (Cherry et al. 2012). En radiodiagnóstico, si A es la fluencia de fotones sobre el fondo y B es la fluencia de fotones a través del objeto, el contraste se puede definir como (Bushberg et al. 2011):

$$C_{objeto} = \frac{|A - B|}{A}$$

Siendo 0 cuando ambas fluencias son iguales y 1 cuando la fluencia a través del objeto tiende a cero. En medicina nuclear se utiliza el valor absoluto del numerador, ya que se espera que la fluencia de rayos gamma proveniente del objeto sea mayor que la proveniente del fondo circundante.

El contraste se puede ver afectado por el mismo paciente (atenuación de los fotones en los diferentes órganos y tejidos), por los detectores (eficiencia cuántica) y por la radiación dispersa (puede modificar los niveles de intensidad registrados por el escáner) captada por los detectores, principalmente si el paciente es muy grande y con una cantidad de tejido adiposo considerable.

En medicina nuclear, la manera más utilizada para medir el contraste de las imágenes es a través de un maniquí que puede contener esferas sólidas o huecas (para llenarlas con material radiactivo), inmersas en un fondo uniforme con una concentración de actividad (CA) conocida. Es común medir el contraste para distintas relaciones de CA entre las esferas y el fondo, siendo comunes las relaciones de 4 a 1 y de 8 a 1 (NEMA, 2001).

2.4 Evolución histórica de protocolos internacionales para la evaluación de la calidad de imagen en PET

A finales de los 1980's la introducción y creciente demanda de estudios PET clínicos resultó en la necesidad de contar con un protocolo que permitiera evaluar el desempeño de estos sistemas de manera sistemática, estandarizada y confiable. Los primeros esfuerzos se dieron en los Estados Unidos de América por parte de la Sociedad de Medicina Nuclear (SNM, por sus siglas en inglés) (Karp, 1991) y después en colaboración con la Asociación Nacional de Fabricantes Eléctricos (NEMA, por sus siglas en inglés), dando como resultado el protocolo NU2-1994 (NEMA, 1994).

Lo anterior para estudios PET en 2D, en donde los bloques de detectores contaban con septas interplano (placas metálicas entre anillos de detectores) para disminuir la contribución de la radiación dispersa y al mismo tiempo discriminar a los fotones que no son producidos dentro del volumen de interés y hacer adquisición de datos por secciones del volumen, o en este caso por anillo de detectores (el caso ideal sería adquirir los datos por planos en 2D). Por otra parte, para adquirir información en tres dimensiones y posteriormente reconstruir un volumen, fue necesario remover las septas interplano que evitaban la conexión en coincidencia entre cada elemento de un conjunto detectores con todos los elementos del conjunto opuesto.

Dicho lo anterior, en el protocolo NU2-1994 no se desarrollaron pruebas que permitieran evaluar la contribución de la radiación dispersa y las coincidencias aleatorias producidas fuera del FOV, por lo que 7 años después se publicó la actualización NEMA NU 2-2001 (NEMA, 2001) que contempla dichas contribuciones con un maniquí modificado y una serie de pruebas que simulan las condiciones de un estudio real.

Con el avance en los detectores utilizados en PET y principalmente el desarrollo de nuevos cristales centelladores con materiales radiactivos en su composición (p. ej. LSO y LYSO), en la actualización NEMA NU 2-2007 (NEMA, 2007) se comenzó a hablar de una contribución por radiación dispersa. A partir de este protocolo, el Organismo Internacional de Energía Atómica (IAEA, por sus siglas en inglés) desarrolló el protocolo “Quality Assurance for PET and PET/CT Systems” como parte de la Serie no.1 en Salud Humana (HHS, por sus siglas en inglés), siendo el primer protocolo para la evaluación de sistemas híbridos utilizados en la clínica. Finalmente, en la actualización NEMA NU 2-2012 (NEMA, 2012) los cambios fueron mínimos pero importantes, de tal forma que se introdujo la posibilidad de medir la resolución espacial del sistema con algoritmos de reconstrucción distintos a la retroproyección filtrada y se modificó el tiempo que tarda la adquisición de los datos con el maniquí de calidad de imagen.

Los constantes avances tecnológicos y las normas encargadas de regular el uso de la radiación ionizante para fines clínicos han hecho que los protocolos para evaluar sistemas tales como PET tengan que ser revisados y actualizados cada cierto tiempo.

A pesar de que el primer escáner PEM fue propuesto en 1994 (Thompson et al. 1994), hasta la fecha no se han desarrollado protocolos internacionales que permitan evaluar el desempeño de estos equipos de manera estandarizada. La solución más factible hasta el momento ha sido utilizar los protocolos implementados en sistemas PET de cuerpo completo (NEMA, 2001 y posteriores; IAEA, 2009) y PET para animales pequeños (NEMA, 2008), adaptándolos, considerando las limitaciones intrínsecas de los sistemas PEM.

La conclusión de los grupos de investigación que han adaptado los protocolos de PET a PEM es que han obtenido resultados satisfactorios en cuanto a la evaluación sistemática con base en pruebas estandarizadas, aunque recomiendan fuertemente la realización de un protocolo dedicado a sistemas PEM, lo cual implica el diseño de maniquíes de calidad de imagen.

2.5 Protocolos de calidad de imagen existentes para sistemas PET

Con la finalidad de identificar cómo se evalúa el desempeño de los sistemas PET y debido a la falta de un protocolo de calidad de imagen para PEM, en este trabajo se revisaron los protocolos existentes para equipos PET de cuerpo completo y microPET (investigación preclínica), además de artículos de divulgación científica relevantes en la evaluación de sistemas PEM. En las siguientes secciones se presenta un resumen de la información más relevante de cada uno, en lo que a resolución espacial y calidad de imagen se refiere.

2.5.1 Protocolo NEMA NU 2-2001

El protocolo NEMA NU 2-2001 “Performance Measurements of Positron Emission Tomographs” fue diseñado para evaluar el desempeño de sistemas PET de cuerpo completo.

Cabe mencionar que las versiones más actualizadas de este protocolo (NEMA NU 2-2007 y NEMA NU 2-2012), no cambiaron significativamente su metodología y siguieron utilizando el mismo maniquí de calidad de imagen, como se mencionó en la sección 2.4.

Este protocolo fue la principal referencia para el diseño del inserto de lesiones esféricas y el formalismo implementado para medir el contraste de éstas en un medio uniforme. Los parámetros de adquisición más importantes de este protocolo se muestran en la Tabla 2.3, en donde se observa que la concentración de actividad dentro de las esferas debe ser de 4 u 8 veces mayor que la CA en el fondo que las rodea. En este protocolo se menciona que la retroproyección filtrada es el método de reconstrucción más implementado en la clínica, aunque se recomienda utilizar el que se utilice normalmente. La concentración de actividad sugerida de 5.3 kBq/ml corresponde a 370 MBq (10 mCi) inyectados a un paciente promedio de 70 kg.

Tabla 2.3 Parámetros de interés durante la evaluación de la calidad de imagen con el protocolo NEMA NU 2-2001, en términos de contraste y variabilidad porcentual de fondo.

Parámetro	Valor
Radionúclido utilizado	^{18}F
Actividad (A) y concentración de actividad (CA) en el fondo	117 MBq (3.2 mCi) y 5.3 kBq/ml (0.14 $\mu\text{Ci/ml}$)
CA dentro de las esferas	44 kBq/ml (1.19 $\mu\text{Ci/ml}$) relación de 8:1 22 kBq/ml (0.59 $\mu\text{Ci/ml}$) relación de 4:1
Método de reconstrucción	El que se utilice convencionalmente en la clínica
Tiempo de adquisición del estudio	60 minutos
Parámetros evaluados (calidad de imagen)	Variabilidad porcentual de fondo (VF%) Contraste en las esferas frías y calientes

En la sección 7 del protocolo NEMA NU 2-2001 se muestra el procedimiento para evaluar la calidad de imagen a través de un maniquí que, a grandes rasgos, es un cilindro de al menos 180 mm de longitud interna y 6 esferas rellenas de 10, 13, 17, 22, 28 y 37 mm de diámetro interno, generalmente las 2 esferas más grandes son frías. Las esferas se encuentran espaciadas angularmente a 60° sobre una circunferencia de 114.4 mm y su plano central está a 70 mm de la tapa (Figura 2.4). Las paredes de las esferas son de 1 mm de espesor y están hechas de polimetilmetacrilato (PMMA) o vidrio. Este maniquí, que simula el tórax de un paciente promedio, se llena con aproximadamente 8.3 l de solución radiactiva.

El formalismo implementado en este protocolo para el análisis de las imágenes está basado en el valor promedio de píxel (vpp) dentro de regiones de interés (ROI, por sus siglas en inglés). Para medir el contraste de las lesiones esféricas se utiliza el corte tomográfico que pase justo por el

centro de éstas y los 4 cortes ubicados a ± 1 y ± 2 cm desde el corte central. En el corte central se dibuja una ROI dentro de cada una de las 6 esferas, con dimensiones tan parecidas a las reales como sea posible. Posteriormente, en cada uno de los 5 cortes se dibujan 12 ROI del tamaño de cada esfera (las más pequeñas concéntricas a la más grande), procurando que su ubicación sea la misma en los 5 cortes y que las ROI más grandes se encuentren al menos a 15 mm del borde del maniquí o de cualquier esfera para evitar efectos de dispersión, como se muestra en la Figura 2.4.

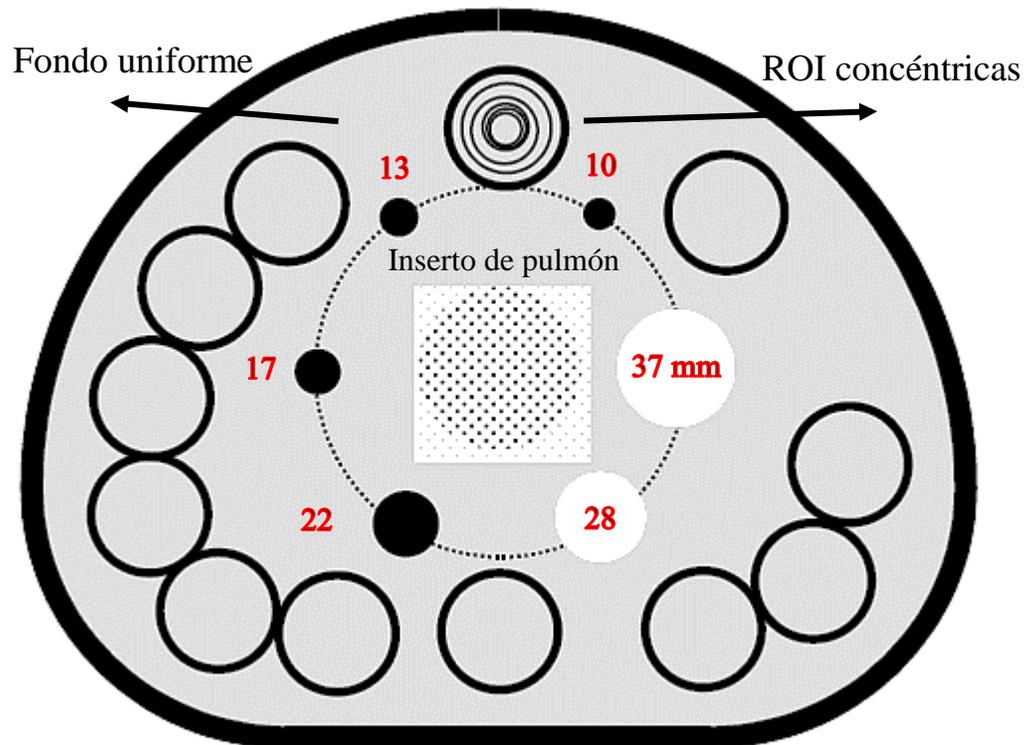


Figura 2.4 Maniquí de calidad de imagen NEMA NU 2-2001. Las esferas rellenas se muestran como círculos sólidos de color negro y blanco (estas dos frías), mientras que las ROI se muestran como círculos huecos alrededor en la región uniforme del maniquí. Al centro está el inserto que simula pulmón. (Tomado de NEMA, 2001).

En este protocolo la no-uniformidad de las imágenes obtenidas se evalúa a través de la variabilidad de fondo (VF), el cual tendrá un valor distinto para cada tamaño de esfera.

El formalismo utilizado para medir el contraste y variabilidad porcentual del fondo se presenta en la Tabla 2.4, en donde se observa que el contraste de las esferas calientes es función de la relación entre la CA dentro de las esferas y la CA en el fondo. El contraste en las esferas frías solo es función del vpp dentro de cada una y del vpp medido en el fondo como función de su tamaño.

Tabla 2.4 Formalismo utilizado en la sección de calidad de imagen del protocolo NEMA NU 2-2001 para medir contraste y variabilidad porcentual de fondo. En donde: C: contraste; VF: variabilidad de fondo; ec: esferas calientes; ef: esferas frías; vpp: valor promedio de píxel; CA: concentración de actividad; F: fondo (CA menor que la contenida en las esferas); DEst: desviación estándar; j: tamaño de la esfera; k: número total de ROI de tamaño j.

Propiedad	Ecuación
Contraste de las esferas calientes	$C_{ec,j} = \frac{\frac{vpp_{ecj}}{vpp_{Fj}} - 1}{\frac{CA_{ec}}{CA_F} - 1} * 100$
Contraste de las esferas frías	$C_{ef,j} = \left(1 - \frac{vpp_{efj}}{vpp_{Fj}} \right) * 100$
Variabilidad porcentual de fondo	$VF_j\% = \frac{DEst_{Fj}}{vpp_{Fj}} * 100$
Desviación estándar	$DEst_i = \sqrt{\frac{1}{(k-1)} \sum_{k=1}^k (vpp_{Fj,k} - vpp_{Fj})^2}$

2.5.2 Protocolo IAEA HHS No.1

El protocolo IAEA Human Health Series No.1 “Quality Assurance for PET and PET/CT Systems” fue propuesto por el Organismo Internacional de Energía Atómica en el año 2009 (IAEA, 2009). Es una guía para evaluar el desempeño de sistemas PET y sistemas híbridos PET/CT, tomando como referencia en su sección 5.1.5 el protocolo NEMA NU 2-2007 para la evaluación de la calidad de imagen de los sistemas PET. Los aspectos más importantes de este protocolo para la evaluación de sistemas PET/CT se muestran en la Tabla 2.5, en donde se ha reemplazado el concepto de variabilidad de fondo por el de coeficiente de variación (CV). Los parámetros de adquisición de las imágenes son prácticamente los mismos a los citados en el protocolo NEMA NU 2-2007, a diferencia de que en este caso la uniformidad se mide con dos maniqués, uno cilíndrico que simula la cabeza y el maniquí de tórax descrito anteriormente.

Tabla 2.5 Parámetros de interés referentes a calidad de imagen en el protocolo IAEA HHS No.1 2009.

Parámetro	Valor
Radionúclido utilizado	^{18}F
Actividad (A) y concentración de actividad (CA) en el fondo	Maniquí cilíndrico 120-130 MBq (3.2-3.5 mCi) / 21 kBq/ml (0.57 $\mu\text{Ci/ml}$) Maniquí de tórax (con esferas huecas) 110-180 MBq (3-5 mCi) / 5.3 kBq/ml (0.14 $\mu\text{Ci/ml}$)
CA dentro de las esferas	44 kBq/ml (1.19 $\mu\text{Ci/ml}$) relación de 8:1 22 kBq/ml (0.59 $\mu\text{Ci/ml}$) relación de 4:1
Método de reconstrucción	El que se utilice convencionalmente en la clínica
Tiempo de adquisición del estudio	60 min (o hasta que se registren 20 millones de coincidencias verdaderas)
Parámetros evaluados (calidad de imagen)	Uniformidad (U) No-uniformidad (NU) Cociente de variación (CV) Contraste (C) en las esferas frías y calientes

El interés particular en este protocolo fue el procedimiento utilizado para evaluar la uniformidad de las imágenes reconstruidas, en donde se utiliza un maniquí cilíndrico (que simula la cabeza) de 203 ± 3 mm de diámetro externo, 190 ± 3 mm de diámetro interno y 203 mm de longitud, con paredes de 3 ± 1 mm. Los análisis de la uniformidad y no-uniformidad se hacen considerando todos los cortes dentro de un volumen de interés (VOI, por sus siglas en inglés) de 170 mm de diámetro interno y 170 mm de longitud, colocado al centro del cilindro. Dentro de cada corte se dibuja una cuadrícula con ROI de 10 x 10 mm, de las cuales se deben medir y guardar los valores promedio, mínimo y máximo de píxel. Los valores $\max(R_k)$, $\min(R_k)$ y $\text{promedio}(R_k)$ de píxel en cada corte se deben de considerar en el siguiente formalismo (IAEA, 2009).

El formalismo utilizado para medir cada propiedad se presenta en la Tabla 2.6, en donde se observa que para medir la uniformidad solo se considera una ROI grande en cada corte y no el conjunto dentro de la cuadrícula. El “coeficiente de variación” tiene la misma forma que la “variabilidad de fondo” utilizada en el protocolo NEMA NU 2-2001, por lo que ambos representan lo mismo. En este protocolo la uniformidad se mide de una manera distinta a como se hace normalmente en PET, más acorde a los protocolos de CT, de tal forma que los resultados obtenidos no pueden compararse directamente.

Tabla 2.6 Formalismo utilizado en la sección de calidad de imagen del protocolo IAEA HHS No.1 2009, para medir uniformidad, no-uniformidad, coeficientes de variación y su desviación estándar. En donde: vpp : valor de píxel promedio; vp_{max} : valor de píxel máximo; vp_{min} : valor de píxel mínimo; $DEst$: desviación estándar; R : ROI; k : k-ésimo elemento de la cuadrícula; i : i-ésimo corte; N : Número de ROI en cada corte.

Propiedad	Ecuación
No-Uniformidad	$NU_i = MAX \left\{ \begin{array}{l} \frac{vp_{max}(R_k) - vpp(R_k)}{vpp(R_k)} * 100 \\ \frac{vpp(R_k) - vp_{min}(R_k)}{vpp(R_k)} * 100 \end{array} \right\}$
Uniformidad	$U_i = \frac{(vp_{max}(R_i) - vp_{min}(R_i))}{(vp_{max}(R_i) + vp_{min}(R_i))} * 100$
Coefficiente de variación	$CV_i = 100 \frac{DEst_i}{vpp(R_k)} * 100$
Desviación estándar	$DEst_i = \sqrt{\frac{1}{(N_{ROIs} - 1)} \sum_{k=1}^k (R_k - vpp(R_k))^2}$

2.5.3 Protocolo NEMA NU 4-2008

El protocolo NEMA NU 4-2008 “Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs” fue diseñado para evaluar el desempeño de sistemas microPET utilizados en investigación preclínica con animales pequeños como ratas y ratones. Este protocolo propone un maniquí muy interesante para evaluar la calidad de imagen en un único estudio. Este maniquí se divide en tres zonas: i) Uniformidad, ii) Coeficientes de recuperación (CdR) en cilindros calientes de distinto tamaño y iii) Cocientes de desbordamiento (CdD) en agua y aire, tal y como se muestra en la Figura 2.5. Una de las ventajas de este maniquí es que las tres zonas están conectadas entre sí, por lo que se llenan al mismo tiempo con la solución radiactiva.

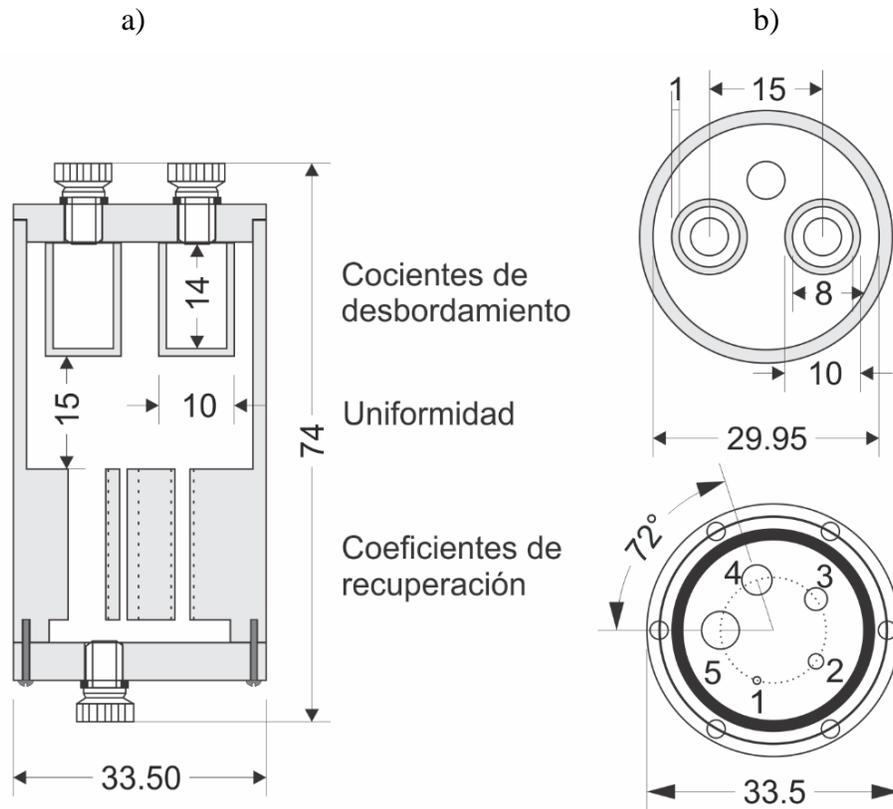


Figura 2.5 Maniquí de calidad de imagen NEMA NU 4-2008. a) Plano coronal del maniquí completo en donde se observan las tres regiones de interés y sus dimensiones. b) Plano transaxial de la región de cocientes de desbordamiento (arriba) y plano transaxial de la región de coeficientes de recuperación (abajo), en donde se puede observar la distribución angular de los cilindros. Dimensiones en mm.

Los aspectos más importantes de este protocolo, con lo que a calidad de imagen se refiere, se muestran en la Tabla 2.7, en donde se observa que la concentración de actividad es mayor que la utilizada en el maniquí de tórax del protocolo NEMA NU 2-2001, lo cual se debe a que es necesario compensar el número total de coincidencias obtenidas en un volumen de 21 ml y durante 20 minutos de adquisición, lo cual es un tercio del tiempo recomendado en equipos PET de cuerpo completo. En este caso sí se recomienda ampliamente utilizar el método de retroproyección filtrada (FBP, por sus siglas inglés) para el análisis de las imágenes.

Al igual que en el protocolo NEMA NU 2-2001, el análisis de las imágenes se basa en los valores de píxel dentro de ROI. El formalismo utilizado para medir la uniformidad, los CdD y los CdR se presenta en la Tabla 2.8, en donde se observa que ambos parámetros dependen de los vpp medidos en la región uniforme del maniquí (F), al igual que su desviación estándar.

Tabla 2.7 Parámetros de interés referentes a calidad de imagen del protocolo NEMA NU 4-2008.

Parámetro	Valor
Radionúclido utilizado	^{18}F
Actividad (A) y concentración de actividad (CA) en la solución radiactiva	3.7 MBq (100 μCi) y 176 kBq/ml (4.8 $\mu\text{Ci/ml}$)
Método de reconstrucción	Retroproyección filtrada (FBP)
Tiempo de adquisición del estudio	20 minutos
Parámetros evaluados	Resolución espacial (RE) Uniformidad (U) Coeficientes de recuperación (CdR) Cocientes de desbordamiento (CdD)

Tabla 2.8 Formalismo utilizado en la sección de calidad de imagen del protocolo NEMA NU 4-2008. En donde: vpp: valor de píxel promedio; vp_{\max} : valor de píxel máximo; $DEst_{CdR, CdD}$: desviación estándar que aplica solo para los CdR y CdD, para la uniformidad es el valor tomado directamente de la ROI; F: fondo; C: cilindro; f: frío; c: caliente; j: tamaño del cilindro; i: agua o aire.

Propiedad	Ecuación
Uniformidad (U)	$U = \frac{DEst_F}{vpp_F} * 100$
Coeficientes de recuperación (CdR)	$CdR_j = \frac{vp_{\max_Cj}}{vpp_F} * 100$
Cocientes de desbordamiento (CdD)	$CdD_i = \frac{vpp_Cf_i}{vpp_F} * 100$
Desviación estándar (DEst)	$DEst_{CdR, CdD} = \sqrt{\left(\frac{DEst_Cj}{vpp_Cj}\right)^2 + \left(\frac{DEst_F}{vpp_F}\right)^2} * 100$

El procedimiento para evaluar cada uno de esos parámetros se describe a continuación.

- Uniformidad (Región uniforme): Se dibuja un VOI cilíndrico de 22.5 mm de diámetro (75% del diámetro activo) por 10 mm de longitud, al centro de la región uniforme. Los valores máximo y mínimo y la desviación estándar dentro del VOI se reportan, así como la concentración de actividad promedio.

- b) Coeficientes de recuperación (Cilindros calientes): Los cortes tomográficos que se encuentren dentro de los 10 mm centrales de los cilindros se deben de promediar a fin de obtener una imagen con menos ruido. Alrededor de cada cilindro se debe dibujar una ROI de dos veces el diámetro del mismo cilindro (p.ej. para el cilindro de 5 mm se debe dibujar una ROI de 10 mm de diámetro). Dentro de cada ROI se deben identificar las coordenadas del píxel más intenso y sobre ellas trazar perfiles lineales a lo largo de los cilindros en la dirección axial.
- c) Coeficientes de desbordamiento (Cilindros fríos): Los cortes tomográficos que se encuentren dentro de los 7.5 mm centrales de los cilindros fríos se deben de promediar a fin de obtener una imagen con menos ruido. Al centro de cada cilindro se debe dibujar un VOI cilíndrico de 4 mm de diámetro (50% de diámetro activo) y 7.5 mm de longitud.

2.5.4 Metodologías propuestas por grupos de investigación para evaluar sistemas PEM

Existen diversos artículos de investigación en los cuales se desarrollaron estrategias para evaluar el desempeño de sistemas PET de cuerpo completo, sin embargo, hay pocos dedicados a sistemas PEM. En esta sección se presentan dos artículos en los cuales se evaluó el desempeño del PEM Flex Solo II de Naviscan, a través de la adaptación de los protocolos mencionados en las secciones anteriores y considerando las propiedades intrínsecas de este tipo de equipos. Cabe mencionar que ambos artículos fueron la principal referencia durante el análisis de resultados.

- Luo y colaboradores (2009) reportaron la implementación del protocolo NEMA NU 4-2008 para evaluar el desempeño del escáner PEM, por lo que además de la calidad de imagen (uniformidad, CdR y CdD) se evaluó la resolución espacial con una fuente puntual de ^{22}Na (0.3 mm de diámetro, inmersa en un cubo de acrílico de $10 \times 10 \times 10 \text{ mm}^3$), la sensibilidad (habilidad del sistema para detectar rayos gamma de aniquilación) con la misma fuente puntual, la fracción dispersa (sensibilidad a la radiación dispersa), las cuentas perdidas (tiempo muerto) y las coincidencias aleatorias (producidas por altos niveles de actividad) (Luo et al. 2009).

Una de las ventajas que tuvieron los investigadores fue que también pudieron hacer las pruebas en el modo de “alta resolución”, en el cual el software entregaba 24 cortes del objeto y reconstruía las imágenes con pixeles de 0.6 mm, es decir, el doble de cortes y pixeles más pequeños que en el modo estándar. Una actualización del PEM Flex en el año 2010 deshabilitó el modo de alta resolución para disminuir el tiempo de adquisición de los estudios.

Otro aspecto interesante en este artículo es que la calidad de imagen se analizó como función de la distancia entre los módulos de detectores, que es un parámetro de suma importancia

dado el principio de funcionamiento del método de reconstrucción. Para hacerlo, alinearon el maniquí de calidad de imagen axialmente con respecto al escáner e hicieron las pruebas para distancias entre módulos de 34 mm (a contacto) y 60 mm.

La conclusión de este artículo es que la implementación del protocolo NEMA NU 4-2008 es una buena opción en tanto se desarrolla un protocolo específico que considere las condiciones intrínsecas de este tipo de sistemas.

- Por otro lado, MacDonald y colaboradores (2009) no siguieron al pie de la letra ninguna de las metodologías mencionadas anteriormente ni los maniqués que se utilizan en ellas, pero sí las tomaron como referencia para el análisis de sus resultados. Se midieron la resolución espacial (capilares de 1 mm de diámetro interno), la uniformidad, la variabilidad de fondo (análisis multi ROI), la linealidad en la tasa de conteo (haciendo las pruebas con distintas concentraciones de actividad) y los coeficientes de recuperación (con esferas).

También se estudió el efecto de borde en el PEM Flex, que es de suma importancia dado que este efecto se presenta como un incremento aparente del número de eventos detectados cerca del borde del escáner, lo cual implica que si existiese una lesión dentro de esa zona su visualización se vería afectada si la concentración de actividad en ella no fuera suficiente.

Con respecto a la variabilidad de fondo, se estudió cómo varía ésta como función del tiempo de adquisición (1, 3, 7 y 15 min). Ellos observaron un aumento cuando el tiempo de adquisición aumenta, aunque teóricamente debería disminuir dado que se incrementa la estadística por píxel. Ellos lo atribuyen principalmente al método de reconstrucción.

En cuanto a la uniformidad y la variabilidad del fondo, se utilizaron bolsas para solución salina de 500 ml, llenas con una solución de ^{18}F a una concentración de actividad de 5 kBq/ml. Para evaluar el contraste a través de los coeficientes de recuperación, utilizaron los conjuntos de esferas estándar y las denominadas micro-hollow de Data Spectrum®, con esferas desde 4 hasta 31 mm de diámetro interno. Para el experimento, primero llenaron dos bolsas con la misma CA y colocaron las esferas entre ellas (sobre un mismo eje) simulando un fondo uniforme, esto lo hicieron para CA dentro de las esferas de 4 y 10 veces mayor a la contenida en las bolsas (fondo). El contraste se midió con base en el protocolo NEMA NU 2-2001. Este “maniquí” Es una alternativa fácil de implementar si no se cuenta con un maniquí especializado para sistemas PEM.

En este trabajo también implementaron un protocolo clínico para determinar la funcionalidad del equipo con respecto a un PET convencional de cuerpo completo, en pacientes que ya habían sido diagnosticadas con cáncer de mama. Los estudios se hicieron enseguida de que las pacientes salían de un estudio PET-WB. Los tiempos de adquisición fueron de 7 min, cubriendo los 24 cm del FOV. Se tomaron 4 vistas de la mama, como lo indican los protocolos clínicos. La conclusión de este estudio fue que el PEM Flex ofrece mayor especificidad en lesiones menores a 10 mm, con respecto a un estudio PET-WB.

También establecieron que los experimentos realizados fueron útiles para evaluar el desempeño del PEM Flex, aunque recomiendan ampliamente el desarrollo de maniqués especializados que consideren los tamaños típicos de lesión encontrados y las características intrínsecas de los sistemas PEM. Además, mencionan que se debe buscar la reproducibilidad de los experimentos, lo cual es difícil con las bolsas para solución y el acomodo de las esferas entre éstas.

2.6 Sistemas PEM disponibles comercialmente

Hasta la fecha, en medicina nuclear existen dos tipos de escáner específicos para estudios de mama (comercialmente disponibles), el MAMMI de Oncovision (Oncovision, Inc.) que es un escáner PET dedicado y el Flex Solo II de Naviscan (Naviscan PET Systems, Inc.) que es un escáner PEM. El primero de ellos dispone de un anillo con 12 cristales centelladores LYSO tipo monobloque (no pixelizados) de 10 mm de espesor, los cuales tienen la peculiaridad de ser trapezoidales con dimensiones de $40 \times 40 \text{ mm}^2$ para la cara frontal (hacia el centro del anillo) y de $50 \times 50 \text{ mm}^2$ para la cara posterior. Cada cristal está acoplado ópticamente a tubos fotomultiplicadores sensibles a la posición (PS-PMTs, por sus siglas en inglés) modelo H8500 de la marca Hamamatsu Photonics (Figura 2.6 a). Los campos de vista transaxial y axial son de 170 mm (Figura 2.6 b) ya que el conjunto de detectores se puede desplazar axialmente. Cabe destacar que la resolución espacial axial de este equipo está alrededor de 1.82 mm en el centro del escáner (Moliner et al. 2010).

En el año 2011, el Flex Solo II se convirtió en el primer escáner PEM disponible comercialmente. El Instituto Nacional de Cancerología (INCan) en la Ciudad de México, es una de las pocas instituciones de salud en el país con un escáner de este tipo. Este escáner se compone de dos módulos de detectores opuestos entre sí, formados por arreglos de cristales centelladores LYSO pixelizados con elementos individuales de $2 \times 2 \times 13 \text{ mm}^3$ acoplados a PS-PMTs. Se utilizan arreglos de 13×13 cristales por cada PS-PMT. Ambos módulos tienen un área sensible de $60 \times 164 \text{ mm}^2$, que al desplazarse lateralmente generan un FOV de $164 \times 240 \text{ mm}^2$ (MacDonald et al. 2009). En la Figura 2.7 se muestra el escáner PEM Flex Solo II, en donde se observa que los módulos de detectores (bloques de color blanco junto a los símbolos de + y -) se desplazan radialmente para cubrir por completo el FOV y se acercan axialmente entre sí para comprimir al objeto bajo estudio. La separación axial entre los módulos de detectores define el espesor de los 12 cortes tomográficos.

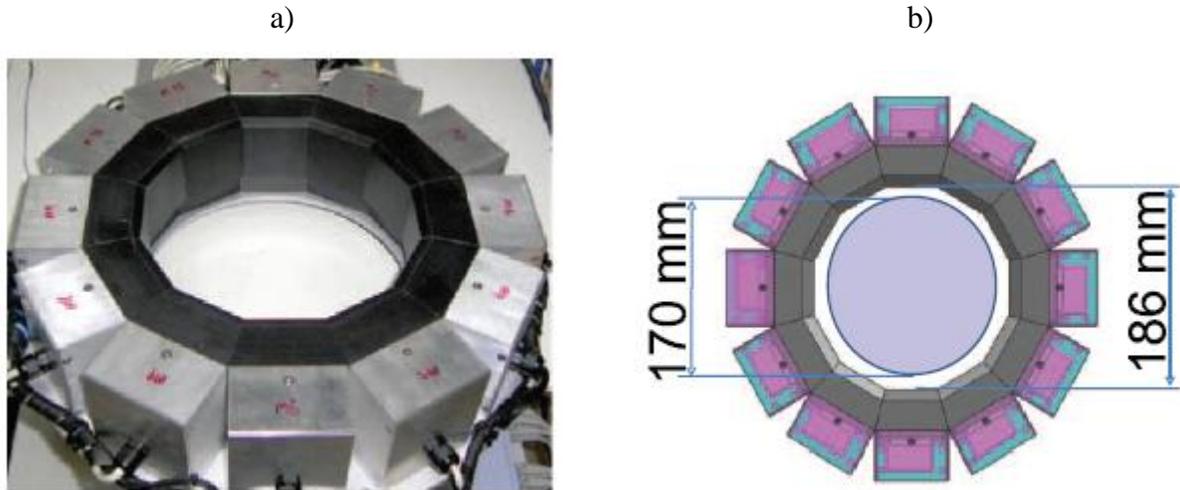
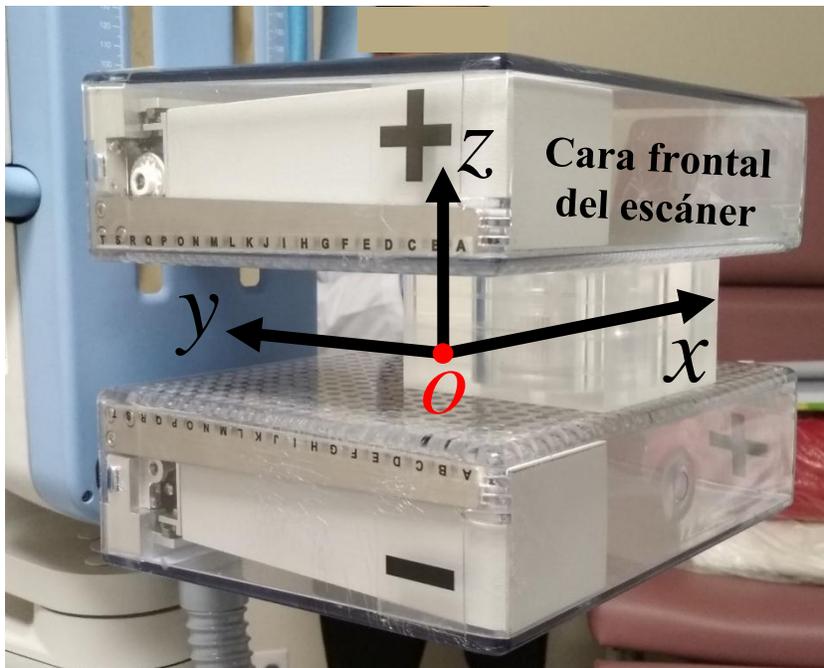


Figura 2.6 Sistema PET dedicada a mama “MAMMI” de Oncovision. En a) Arreglo de 12 cristales centelladores (en color negro) acoplados a PS-PMTs. En b) Diagrama esquemático del FOV transaxial del escáner. Tomada de *Moliner et al. 2012*.



x : Dirección radial
 y : Dirección tangencial
 z : Dirección axial
 o : origen del sistema de referencia

Figura 2.7 Escáner PEM Flex Solo II. El origen del sistema de referencia utilizado en este trabajo se localiza al centro del escáner, es decir, al centro del FOV. Las imágenes reconstruidas por el equipo son en el plano xy a diferentes cortes en z .

Este equipo utiliza Tomografía de ángulo limitado, también conocida como Tomosíntesis 3D, con un método de reconstrucción iterativo llamado *Maximum-Likelihood Expectation-Maximization (MLEM)*, en el cual los datos se almacenan en modo lista (LM, por sus siglas en inglés) (Cao et al. 2001) y se hacen 5 iteraciones (el número de iteraciones es fijo para cualquier estudio). En este caso, el método de reconstrucción no corrige por atenuación ni dispersión, lo cual podría producir artefactos en las imágenes reconstruidas.

En un principio el equipo contaba con dos modos de operación en función de la resolución espacial que se necesitara, el modo estándar y el modo de alta resolución. En el primero, sin importar cuál sea el espesor del objeto bajo estudio, el sistema genera 12 cortes tomográficos (píxeles cuadrados de 1.2 mm de lado) paralelos a los módulos de detectores, lo cual puede resultar en pérdida de información y disminución en la precisión del estudio para determinar la profundidad de la lesión, si el objeto comprimido tiene más de 10 cm. En el modo de alta resolución, el sistema generaba 24 cortes (píxeles cuadrados de 0.6 mm), que en principio solo eran una interpolación del modo estándar. La resolución espacial (FWHM) alcanzada en el modo estándar es de 2.4 mm, mientras que en el modo de alta resolución era de 1.6 mm. Cabe mencionar que este último ya no está disponible después de una actualización del software en 2010.

Dentro de la interfaz de usuario, los únicos parámetros que se pueden variar son el FOV en la dirección radial (completo de -90 a 90 mm) y el tiempo de adquisición del estudio. Un protocolo clínico convencional tarda entre 7 y 10 minutos por cada proyección (sin contar el tiempo previo de biodistribución del radiofármaco), siendo las más comunes la medio-lateral oblicua (MLO) y la craneocaudal (CC).

2.7 Maniqués de calidad de imagen

Debido a las variaciones en la absorción de radiofármacos y en tamaños y formas de los objetos bajo estudio, es difícil simular las condiciones reales de formación de imágenes usando un maniquí físico detallado, por lo cual los resultados obtenidos de un único maniquí de estudio solo pueden dar indicios de la calidad de imagen para una situación en particular (NEMA, 2008).

Los maniqués de calidad de imagen son herramientas que nos ayudan a evaluar sistemáticamente el desempeño de los sistemas de formación de imágenes. Debido a que reproducir la composición anatómica de la mama es muy complicado, generalmente los maniqués se fabrican con materiales de densidad similar a la del agua, como el PMMA que además ofrece una buena resistencia mecánica.

2.8 Tamaños de lesión comúnmente detectados en PEM

La clasificación del cáncer de mama describe la extensión o diseminación del cáncer al momento de ser diagnosticado (Cancer Facts & Figures, 2017). El método más común para evaluar el estadio del cáncer es el sistema TNM, en el cual se evalúan el tamaño del tumor primario (T), la cantidad de ganglios linfáticos cercanos que tienen cáncer (N) y si el cáncer ha hecho metástasis (M). En cuanto al tamaño del tumor primario, las lesiones con un tamaño menor que 2 cm están en fase T1, las que están en el rango de 2 a 5 cm están en fase T2, si son mayores que 5 cm están en fase T3 y finalmente si hay migración de las células cancerosas hacia la piel o pared torácica se ubican en la fase T4 (NCI, 2018).

Moses (2004) refiere que para poder detectar lesiones de 5 mm se necesita un escáner PEM con una resolución espacial de ~ 2 mm, además de que la especificidad en la detección disminuye considerablemente para lesiones con un tamaño menor que 10 mm.

A pesar de que el rango de tamaños de lesión encontrados en casos de cáncer de mama es muy amplio, en un estudio realizado en Canadá por Narod y colaboradores (2013), se propuso clasificarlos en tres grupos. De 4265 mujeres jóvenes (≤ 50 años) con cáncer de mama, se encontró que 2635 (61.8%) de ellas presentaban lesiones de 0.1 a 1.9 cm, 629 (14.7%) mujeres con lesiones de 2 cm (siendo el tamaño más común) y 1001 casos (23.5%) con lesiones de 2.1 a 2.9 cm. Todos los resultados fueron verificados por examen patológico.

En el siguiente párrafo se muestran algunos resultados de interés, en estudios realizados con el equipo PEM Flex Solo II de Naviscan (descrito a detalle en el siguiente capítulo) a pacientes inyectados con un promedio de 10 mCi (370 MBq) de ^{18}F -FDG. Cabe mencionar que a cada paciente primero se le hizo un PET de cuerpo completo y después se pasó al PEM.

Un escáner PEM tiene mayor sensibilidad que un PET de cuerpo completo (Gemini de Philips y Biograph 40 de Siemens), pudiendo detectar lesiones de 1 mm en el análisis visual y de 5 mm en el análisis cuantitativo (Eo et al. 2012). Por otra parte, se ha reportado una resolución espacial de 2.4 mm para este sistema y con base en estudios realizados a pacientes, se encontró que es posible detectar lesiones de 4 mm con una relación de 10:1 y de 6 a 7 mm con una relación de 4:1 con respecto a la concentración del radiofármaco en la lesión y a su alrededor (MacDonald et al. 2009; Moadel, 2011; Shannon, 2013). Finalmente, en otro estudio realizado a 388 mujeres (media de 58 años), se detectaron 87 casos con lesiones de ~ 7 mm, lo cual fue comprobado con estudios previos de mastografía convencional y biopsia (Berg et al. 2011 citado por Suleman, 2013).

→ Con base en lo reportado en la literatura sobre estudios PEM hechos a grupos de mujeres con cáncer de mama, es posible establecer un rango de interés en el tamaño de las lesiones de 1 a 10 mm, considerando el lado más grande de la lesión.

3. Materiales y Métodos

En resumen, los materiales utilizados en la parte experimental del proyecto fueron: un escáner PEM modelo Flex Solo II de la marca Naviscan, maniqués de calidad de imagen para evaluar el desempeño del escáner y los radiofármacos ^{18}F -FDG y ^{68}Ga -PSMA (diluidos en agua) para el llenado de los maniqués.

En cuanto a los métodos, primero se estudiaron los protocolos existentes para sistemas PET y después se buscó adaptarlos a PEM, considerando las diferencias entre cada uno y los maniqués diseñados. Las condiciones de cada experimento se definieron con base en un protocolo clínico estándar de PEM, esto para reproducir tanto como fuera posible las condiciones de adquisición reales.

3.1 Propuesta de diseño de los maniqués de calidad de imagen

El diseño de los maniqués en esta tesis se describe en las siguientes secciones y tiene como base la estructura de los maniqués de los protocolos NEMA NU 2-2001 y NEMA NU 4-2008. Sus dimensiones se basaron en reportes nacionales e internacionales sobre los tamaños de lesión comúnmente encontrados con sistemas PEM y el tamaño típico de una mama ligeramente comprimida.

3.1.1 Contenedor principal

La manera más fácil y simple de simular una mama ligeramente comprimida es a través de un paralelepípedo hecho de PMMA, con dimensiones, en este caso, de $100\text{ mm} \times 100\text{ mm} \times 56\text{ mm}$ (Figura 3.1 a), el cual se dividió en dos partes iguales de $100\text{ mm} \times 100\text{ mm} \times 28\text{ mm}$ que posteriormente fueron maquinadas para albergar a un cilindro de 63 mm de diámetro y 50 mm de altura (Figura 3.1 b). El cilindro es un contenedor con tapa, dentro del cual es posible colocar los insertos diseñados para cada prueba. Este contenedor puede llenarse quitando por completo la tapa o a través de los tornillos colocados en su tapa.

En la Figura 3.1 b se muestra un ejemplo de cómo el sistema distribuye los doce cortes tomográficos a lo largo de z (los cuales son iguales en espesor) comenzando en la parte superior del maniquí con el corte 1 y terminando en la parte inferior con el corte 12. En las siguientes secciones se hace referencia a los cortes utilizados para el análisis de cada maniquí.

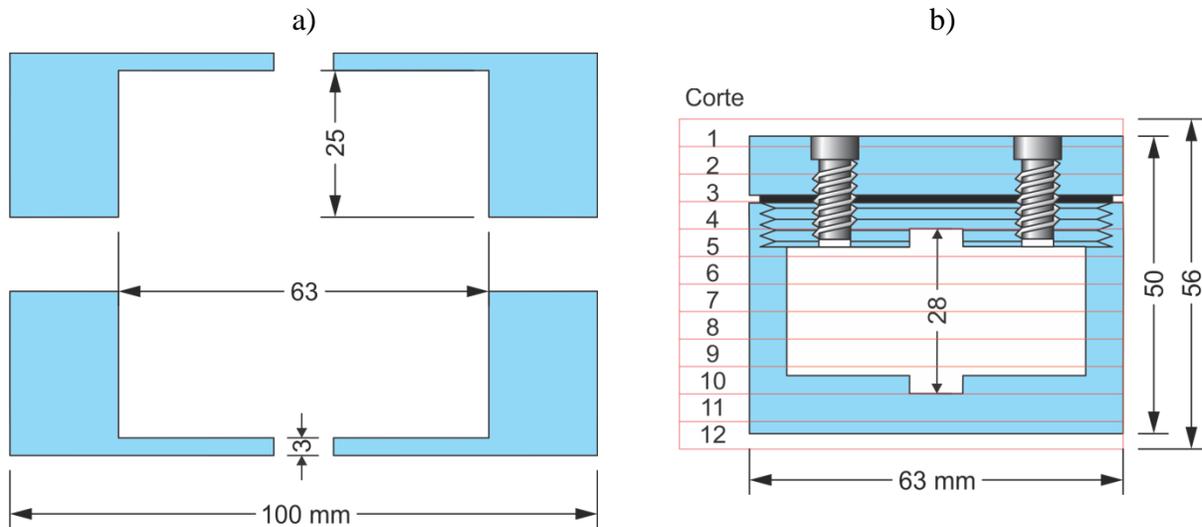


Figura 3.1 Contenedor principal de PMMA. a) Corte coronal de las dos piezas que juntas simulan una mama ligeramente comprimida y que en su interior puede alojar al contenedor cilíndrico. Los huecos en la parte inferior de cada pieza permiten la salida del aire al momento de insertar el contenedor. b) Corte coronal del contenedor cilíndrico con tapa, el cual puede alojar cada uno los insertos para evaluar un parámetro específico. Si no se coloca ningún inserto se puede evaluar la uniformidad del sistema.

3.1.2 Inserto de lesiones esféricas

Este inserto fue diseñado para estudiar la capacidad del sistema para detectar lesiones esféricas frías o calientes (sin o con actividad) inmersas en un medio uniforme frío o tibio (con una concentración de actividad menor que la contenida en las esferas). El inserto consta de una tapa para el contenedor cilíndrico, 4 esferas huecas con diámetros internos de 4, 6, 8 y 10 mm con paredes de 1 mm de espesor que pueden rellenarse (33.5, 113.1, 268.1 y 523.6 μl de volumen interno, respectivamente) y cuatro postes (tornillos con doble cuerda) para sujetar las esferas a la tapa en posiciones específicas. El volumen (fondo) que rodea a las esferas es de 66.5 ml.

El cuello de las esferas fue diseñado de tal forma que el centro de cada una quedara a la misma altura en la dirección z (sobre el mismo plano), tal y como se muestra en la Figura 3.2a. La ubicación de las esferas con respecto al centro de la tapa se muestra en la Figura 3.2b, en donde se observa que sus centros están a 18 mm entre sí y sobre una circunferencia de 26 mm de diámetro.

La tapa del contenedor cilíndrico se imprimió en 3D con un termoplástico llamado acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), que tiene una densidad de 1.05 g/cm^3 . Este valor de densidad es el máximo que pueden tener los objetos impresos, ya que la densidad real depende del tipo de impresión, específicamente de la resolución de la impresora.

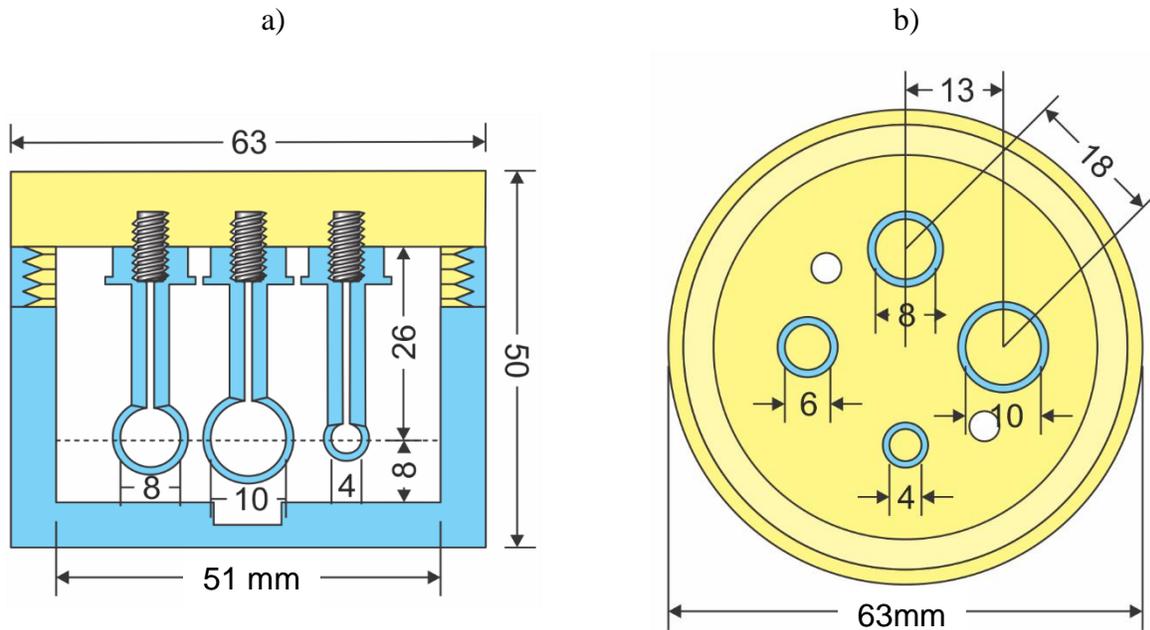


Figura 3.2 Inserto de lesiones esféricas. a) Corte coronal del contenedor cilíndrico con el inserto de lesiones esféricas en su interior. b) Vista inferior del inserto de lesiones esféricas, en donde se aprecia su distribución.

3.1.3 Inserto miniDerenzo

Este tipo de maniquí es de los más utilizados para evaluar la resolución espacial de un sistema de formación de imágenes, ya que brinda información cualitativa y cuantitativa de objetos de diferente tamaño y muy cercanos entre sí al mismo tiempo. Este inserto es un disco sólido hecho de PMMA de 50 mm de diámetro y 20 mm de altura (Figura 3.3 a), con 6 conjuntos de agujeros cilíndricos de 1, 1.5, 2, 3, 4 y 5 mm de diámetro, arreglados en una distribución de pie, tal y como se muestra en la Figura 3.3 b. En cada conjunto, la separación entre un cilindro y su contiguo es de dos veces el diámetro del cilindro; por ejemplo, en el conjunto de cilindros de 5 mm la distancia desde el centro de un cilindro hasta el centro de su contiguo es de 10 mm.

3.1.4 Maniquí de fuentes lineales

Idealmente, para medir la resolución espacial de este sistema se debería utilizar una fuente esférica de máximo 0.8 mm de diámetro, que corresponde a un tercio de la resolución espacial esperada en el modo de operación estándar (2.4 mm FWHM). Dada la falta de una fuente con tales características, se decidió utilizar un maniquí al cual se le pudieran introducir capilares de vidrio para simular fuentes lineales y obtener la función de respuesta a una línea (LSF). El maniquí es un contenedor hecho de PMMA con dimensiones de 75 mm × 75 mm × 10 mm (Figura 3.4), el cual puede contener hasta 5 capilares de 1.1 mm de diámetro interno con paredes

de 0.2 mm de espesor y 75 mm de longitud. Las dos piezas que forman el contenedor se unen con tornillos para evitar que los capilares en su interior se muevan y para asegurar tener suficiente material de aniquilación alrededor de los capilares.

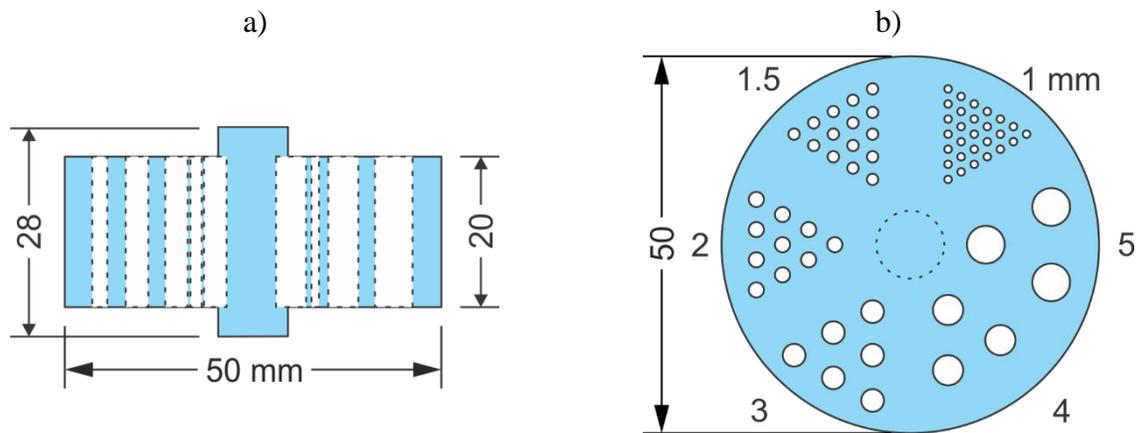


Figura 3.3 Inserto miniDerenzo. En a) plano coronal con las principales dimensiones del inserto. En b) vista superior en donde se muestra la distribución de los seis conjuntos de cilindros. Este inserto dentro del contenedor cilíndrico se llena con aproximadamente 11 ml de solución radiactiva.

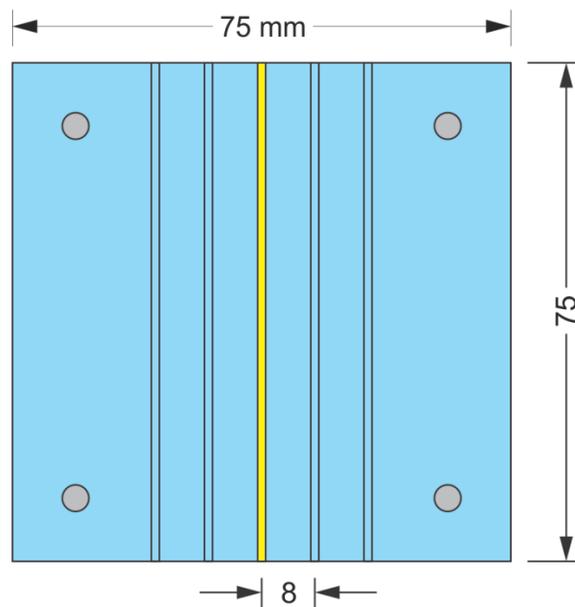


Figura 3.4 Maniqué de fuentes lineales. Vista frontal del maniqué que contiene a las 5 fuentes lineales representadas por capilares de vidrio de 1.1 mm de diámetro interno.

3.1.5 Maniquí PEM-IF basado en el protocolo NEMA NU 4-2008

Cuando el PEM de Naviscan reconstruye un corte específico, el método de reconstrucción, además de incorporar la información de ese corte también tiene información de los cortes vecinos, de tal forma que si se utiliza un maniquí como el propuesto en el protocolo NEMA NU 2-2008 (ver Fig. 2.5), con estructuras distintas contiguas, en la región uniforme se tendrá una contribución (con cierto factor de peso) de los cilindros fríos y/o de los cilindros calientes, impidiendo la evaluación objetiva de la calidad de imagen

Por tal motivo, en este trabajo se diseñó un maniquí que evalúa los mismos tres parámetros (uniformidad, CdR y CdD), pero de manera independiente o modular. El maniquí se compone de tres contenedores cilíndricos (el descrito en la sección 3.1.1 y dos como los descritos en la sección 3.1.2) y dos insertos. El primero de los insertos para medir coeficientes de recuperación es un disco sólido de PMMA de 50 mm de diámetro y 20 mm de altura, con 7 huecos cilíndricos de diámetros entre 1.5 y 9 mm (Figura 3.5), a diferencia del NEMA NU 4-2008 en donde solo hay 5 cilindros. El segundo inserto para medir cocientes de desbordamiento se compone de un par de cilindros huecos (impresos en 3D) de 10 mm de diámetro interno y paredes de 1 mm de espesor, (Figura 3.6). Los cilindros se sujetan a la tapa por medio de tornillos. La tapa tiene un tercer tornillo que se retira para llenar el contenedor con una solución de material radiactivo.

Si solamente se colocan dos contenedores con insertos dentro del FOV, la uniformidad se puede medir en la zona uniforme debajo de los cilindros fríos, pero si se añade el tercer contenedor sin insertos, la uniformidad se puede medir en él. Con esta última configuración se puede estudiar la variación de los CdR y de los CdD como función de la altura o corte en que se midan, además de que no se tendrá una contribución de los cilindros fríos o calientes dentro de la zona uniforme.

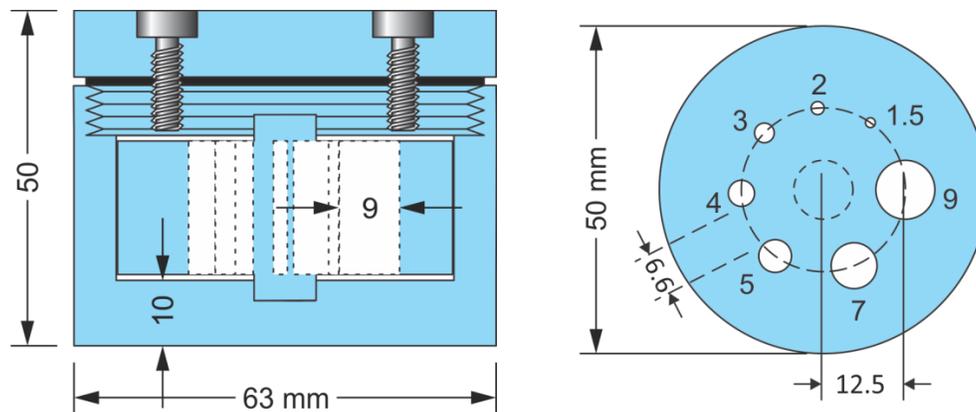


Figura 3.5 Maniquí PEM-IF diseñado con base en el protocolo NEMA NU 4-2008, para medir los coeficientes de recuperación. A la izquierda corte coronal del contenedor cilíndrico con el inserto de coeficientes de recuperación en su interior. A la derecha corte transaxial del inserto de coeficientes de recuperación en donde se muestra la distribución espacial de los cilindros.

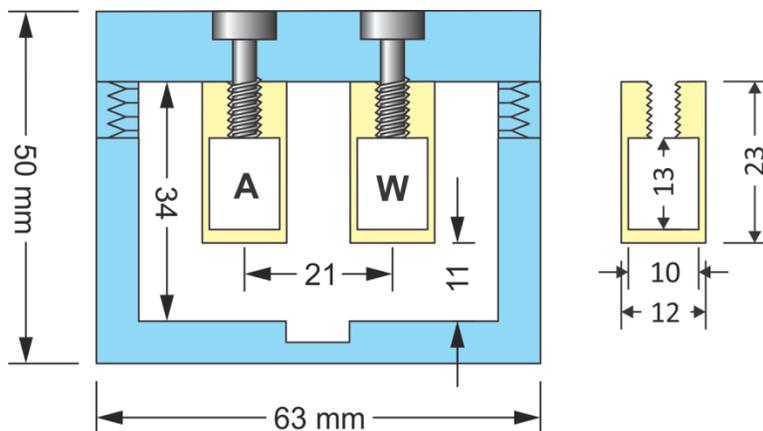


Figura 3.6 Maniquí PEM-IF diseñado con base en el protocolo NEMA NU 4-2008, para medir coeficientes de desbordamiento. A la izquierda, corte coronal del contenedor cilíndrico con el inserto de cocientes de desbordamiento en su interior, un cilindro lleno de agua (W) y el otro de aire (A). A la derecha, corte coronal de uno de los cilindros huecos.

3.2 Parámetros de adquisición

Como se mencionó en la sección 2.6, el PEM Flex Solo II de Naviscan es poco versátil en cuanto a los parámetros que el usuario puede modificar para la adquisición de las imágenes, por lo que en todos los estudios realizados los siguientes parámetros permanecieron fijos:

- **Tamaño de píxel en las imágenes reconstruidas:** $1.2 \times 1.2 \text{ mm}^2$
- **Método de reconstrucción:** Maximum Likelihood Expectation Maximization (MLEM). No se hace corrección por atenuación o dispersión.
- **Filtros:** No se aplican filtros a las imágenes reconstruidas.
- **Ancho del corte:** Es función de la distancia (separación) entre los módulos de detectores, implícitamente en función del grosor del objeto bajo estudio.
- **Número de cortes:** 12 cortes, sin importar las dimensiones del objeto bajo estudio.

En la siguiente sección se describen a detalle los parámetros utilizados durante cada prueba, así como la metodología para analizar las imágenes obtenidas con cada maniquí. Cabe mencionar que en la mayoría de los experimentos la zona activa de los maniqués se colocó a aproximadamente 18 mm del borde frontal del escáner, con la finalidad de evitar el efecto de borde que se explicará más adelante.

El procesamiento y análisis de las imágenes obtenidas se hizo con *ImageJ* (Rasband 1997), un software libre que permite seleccionar regiones de interés circulares o rectangulares, de las que se obtienen los valores promedio, máximo, mínimo y la desviación estándar del conjunto de píxeles dentro de la ROI.

3.3 Adaptación a PEM de los protocolos establecidos para sistemas PET

Antes de pasar a la descripción detallada de las pruebas realizadas, debemos tener en cuenta que los órdenes de magnitud en PET y PEM no son los mismos. Con un escáner PET se puede estudiar el cuerpo completo del paciente, mientras que con un escáner PEM solo se estudia la mama. El protocolo NEMA NU 2-2001 utiliza un maniquí de aproximadamente 8.3 litros con 3 mCi de ^{18}F -FDG, en el caso de un PEM y considerando los maniqués descritos en la sección anterior, el volumen máximo utilizado es de 70 ml (en un solo contenedor) con entre 100 y 200 μCi de ^{18}F -FDG. Por otra parte, el tiempo de adquisición en PET puede ser de hasta 60 minutos, contra 7 o 10 minutos por proyección (CC y MLO de ambas mamas) en un estudio PEM.

A continuación, se muestra una lista de los parámetros evaluados y de los maniqués utilizados en cada caso.

1. Uniformidad

- a. Fuente extendida de ^{68}Ge
- b. Fuente cilíndrica.

2. Resolución espacial

- a. Maniquí miniDerenzo
- b. Fuentes lineales

3. Contraste

- a. Detección de lesiones esféricas
- b. Coeficientes de Recuperación.
- c. Cociente de desbordamiento (en agua y aire).

3.3.1 Uniformidad

Para evaluar la uniformidad de las imágenes obtenidas se utilizaron el contenedor cilíndrico sin ningún inserto en su interior y una fuente extendida de ^{68}Ge con la que el fabricante recomienda hacer la calibración del PEM.

3.3.1.1 Fuente extendida

La fuente extendida es el modelo PET-20X8/0.03 (no. de serie L009) de la marca Sanders Medical, la cual es un paralelepípedo de plástico de $220 \times 100 \times 12 \text{ mm}^3$ que contiene en su interior una lámina delgada de ^{68}Ge con una actividad de 8 μCi al 25 de marzo del 2018. La fuente y su colocación sobre el FOV se muestran en la Figura 3.7 a, en donde se observa que ésta cubre casi por completo la parte frontal del FOV. La calibración recomendada por el fabricante se hace con la fuente alineada tangencialmente para cubrir por completo el área de los detectores, pero en este caso se decidió alinearla radialmente para estudiar el efecto de borde.

Los módulos de detectores se colocaron en contacto con la fuente como se muestra en la Figura 3.7 b, por lo que el espesor de los cortes fue de 1 mm. Para el análisis se utilizaron los 4 cortes centrales (6 a 9). La ROI utilizada fue un rectángulo de $154.8 \times 67.5 \text{ mm}^2$, que corresponde al 75% de las dimensiones (x, y) de la fuente como se recomienda en el protocolo NEMA NU 4-2008. Además, siguiendo el análisis multi-ROI propuesto por MacDonald y col. 2009, se dibujaron 6 ROI de 38.4 mm de diámetro (similar al 75% del diámetro activo de la fuente cilíndrica) distribuidas en filas de 3 sobre la región activa de la fuente extendida.

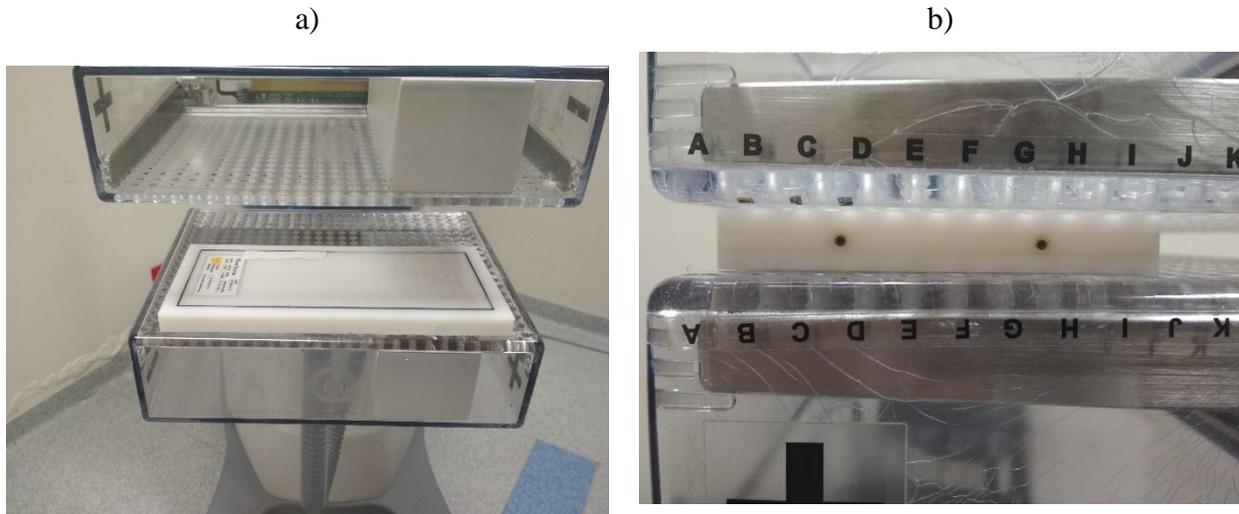


Figura 3.7 Ubicación de la fuente extendida dentro del FOV. A) Vista frontal y b) Vista lateral de la fuente con los módulos de detectores a contacto.

Para evaluar la uniformidad del escáner se tomó como valor de referencia el obtenido con la fuente extendida, aunque cabe mencionar que el fabricante del PEM recomienda utilizar la fuente con una actividad de 10 a 30 μCi y en este caso la fuente ya se encontraba por debajo del límite, con 8 μCi . Para compensar la falta de actividad, el estudio duró 20 minutos contra los 10 recomendados por el fabricante.

3.3.1.2 Fuente cilíndrica

En este caso se utilizó el contenedor cilíndrico con 50 ml de solución radiactiva y se colocó dentro del contenedor principal de PMMA, alineándolo con el borde de la cara frontal del escáner, como se muestra en la Figura 3.8. Para el análisis se utilizaron los cortes 6 al 9 (cada corte con un grosor de 4.66 mm) que pasan por la región activa del cilindro. Con base en los protocolos NEMA NU 2-2001 e IAEA 2009, se dibujó un conjunto de ROI dentro de la región activa, en este caso 5 ROI circulares de 13 mm de diámetro dispuestas en forma de equis. La diferencia entre ambos protocolos es que en el NEMA 2001 se promediaron los 4 cortes para obtener una sola imagen con menos ruido y mejor estadística, mientras que en el IAEA 2009 se analizaron los 4 cortes por separado y al final se promediaron los resultados obtenidos en cada

corde. Por otra parte, como lo sugiere el protocolo NEMA NU 4-2008 los 4 cortes fueron promediados y sobre la imagen resultante se dibujó una ROI circular de 38.25 mm de diámetro, que corresponde al 75% del diámetro activo.

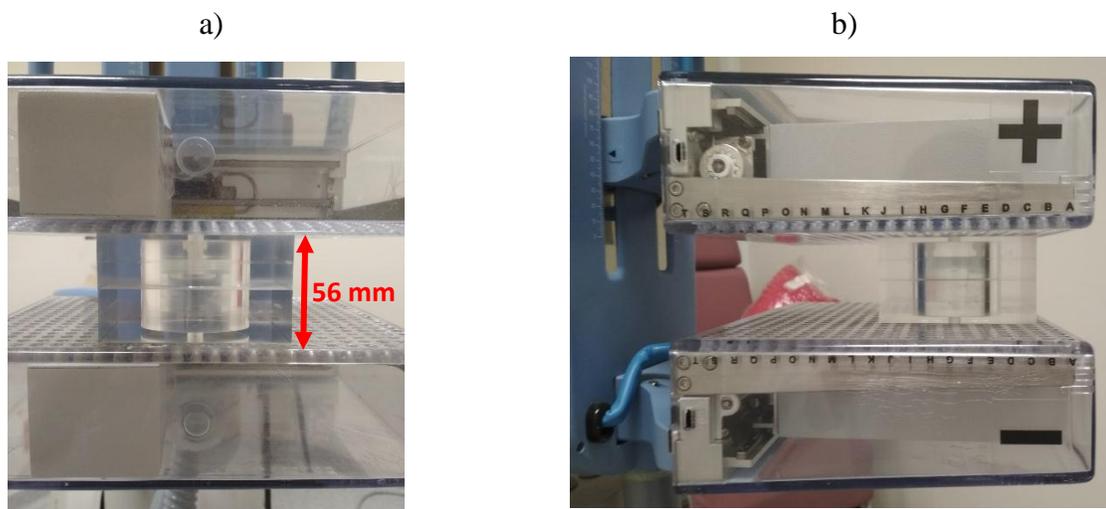


Figura 3.8 Ubicación del maniquí dentro del FOV. a) Vista frontal y b) Vista lateral del maniquí en el escáner.

En la Tabla 3.1 se resumen los parámetros de adquisición utilizados durante los experimentos con ^{18}F y ^{68}Ga , en donde el parámetro para tener en cuenta es la separación entre módulos de detectores, dado que el software entrega 12 cortes por defecto.

Tabla 3.1 Parámetros de adquisición durante los estudios de uniformidad con el contenedor cilíndrico y la fuente extendida. El FOV representa el recorrido de los módulos de detectores en la dirección radial. Rdo.: Radionúclido; A: Actividad; CA: Concentración de actividad; TA: Tiempo de adquisición del estudio; SMD: Separación entre los módulos de detectores.

Maniquí	Rdo.	A (μCi)	CA ($\mu\text{Ci/ml}$)	TA (min)	SMD (mm)	FOV radial (mm)
Fuente extendida	^{68}Ge	8.03	N/A	20	12	-90 a 90
Contenedor cilíndrico sin insertos	^{18}F	94.8	1.90	10	56	-60 a 60
	^{68}Ga	93.8	1.88	10	56	-60 a 60

3.3.2 Resolución Espacial

En esta sección se describen a detalle las pruebas realizadas para evaluar cuantitativa y cualitativamente la resolución espacial del equipo, así como el análisis posterior de las imágenes obtenidas.

3.3.2.1 Función de respuesta a una línea

Los capilares que simulan las fuentes lineales se llenaron con una jeringa que contenía la solución radiactiva mezclada con agua. Los extremos de los capilares se dejaban libres de material radiactivo (alrededor de 3 mm) para sellarlos con plastilina. Una vez llenos se colocaban dentro del maniquí (primero un capilar al centro), el cual se alineó en la dirección axial del sistema, con los módulos de detectores a contacto como se muestra en la Figura 3.9. Dado que la longitud del maniquí en z es de 75 mm, el grueso de los 12 cortes fue de 6.5 mm. En la Tabla 3.2 se resumen los parámetros de adquisición utilizados en esta prueba.

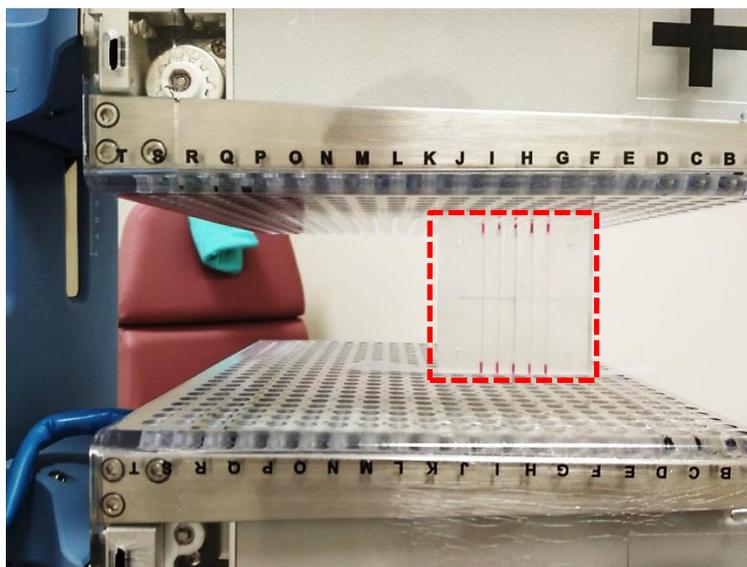


Figura 3.9 Vista lateral del maniquí con las fuentes alineadas axial y tangencialmente dentro del FOV.

El análisis de las imágenes consistió en trazar perfiles lineales en las direcciones radial y tangencial, a través de las distribuciones generadas por la fuente en los 10 cortes centrales, excluyendo los cortes de los extremos en donde había plastilina. Para medir la resolución espacial se utilizaron dos métodos, primero a cada conjunto de datos se le ajustó una Gaussiana para calcular su semianchura (FWHM) y decianchura (FWTM) como función de z. El segundo método fue el citado en el protocolo NEMA NU 4-2008, el cual solo toma el punto en el máximo de la distribución y los dos puntos más cercanos a éste, de tal forma que es posible hacer un

ajuste parabólico para calcular el máximo de la distribución. Tomando este último valor y a través de interpolación se calcula el FWHM y el FWTM.

3.3.2.2 MiniDerenzo

En la Figura 3.10 se muestra el maniquí tipo miniDerenzo dentro del FOV, en donde se observa que éste se colocó al borde del escáner para considerar las condiciones típicas de adquisición durante un estudio con paciente. El maniquí se llenó con 11 ml de solución radiactiva. Los grupos de cilindros de 1, 1.5 y 2 mm se llenaron individualmente con una jeringa, ya que por capilaridad no fue posible. El llenado se hizo lentamente para evitar en lo posible la formación de burbujas. El contenedor cilíndrico se colocó dentro del contenedor principal, por lo que la distancia entre los módulos de detectores fue de 56 mm, con cortes de 4.66 mm de espesor.

En la Tabla 3.2 se resumen los parámetros de adquisición durante los experimentos con el inserto miniDerenzo, en donde los valores ya se encuentran corregidos por decaimiento a la hora en que inició el experimento. Los tiempos de adquisición con las fuentes lineales fueron de 5 minutos dada la alta concentración de actividad por unidad de volumen. En todos los casos se utilizó un FOV radial de -60 a 60 mm.

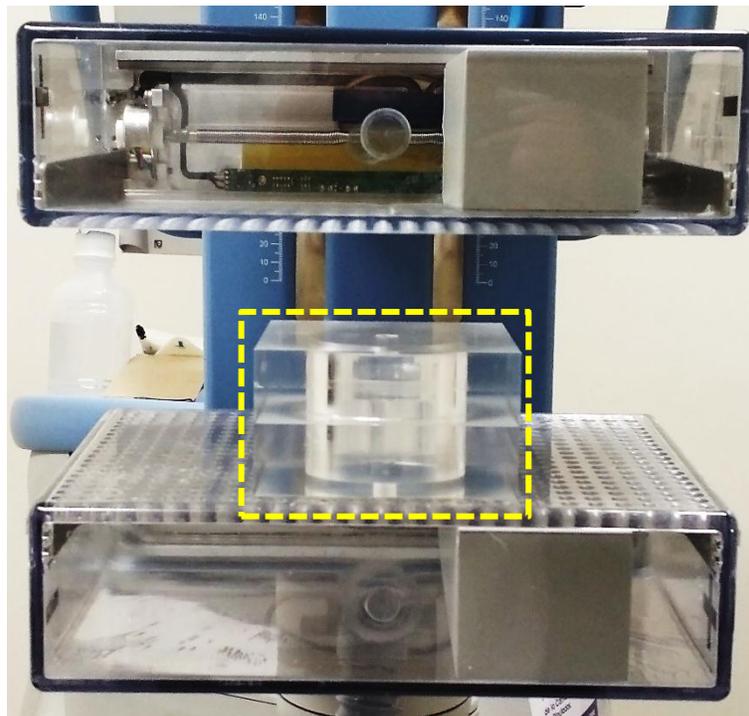


Figura 3.10 Vista frontal del escáner con el inserto tipo miniDerenzo alineado al borde del escáner, simulando las condiciones típicas de adquisición. La fotografía fue tomada antes de poner la paleta superior en contacto con el maniquí.

Tabla 3.2 Parámetros de adquisición durante los experimentos para medir la resolución espacial del sistema con el inserto tipo miniDerenzo y las fuentes lineales. Rdo: Radionúclido; A: Actividad; CA: Concentración de actividad; TA: Tiempo de adquisición del estudio; SMD: Separación entre los módulos de detectores.

Maniquí	Rdo.	A (μCi)	CA ($\mu\text{Ci/ml}$)	TA (min)	SMD (mm)
Fuentes lineales 1 capilar en alineado en z	^{18}F	47.93	715.37	5	75
	^{68}Ga	58.77	877.16	5	75
MiniDerenzo	^{18}F	65.78	5.98	10	56
	^{68}Ga	89.74	8.16	10	56

El análisis de las imágenes obtenidas consistió en estudiar los 2 cortes centrales que pasan a través de los cilindros calientes. Se trazaron perfiles lineales sobre cada conjunto de cilindros y se calculó la relación pico a valle (rpv) para decidir cuáles conjuntos de cilindros pueden distinguirse. La rpv representa el cociente del valor de intensidad en el pico (formado cuando el perfil pasa a través de un cilindro caliente) dividido por el valor de intensidad en el/los valle/s contiguos (espacio entre cilindros contiguos). En este trabajo consideraremos que una rpv aceptable debe ser de al menos 1.4, lo cual implica que la diferencia de intensidades entre pico y valle deberá ser de 29% para asegurar que en esa región se pueden visualizar objetos del tamaño de los cilindros respectivos.

3.3.3 Detectabilidad de lesiones esféricas

La evaluación del contraste con el maniquí de lesiones esféricas se hizo en 3 escenarios distintos.

1. Lesiones esféricas calientes (con cierta concentración de actividad) inmersas en un fondo tibio (con una concentración de actividad menor que la contenida en las esferas).
2. Lesiones esféricas frías (sin concentración de actividad) inmersas en un fondo tibio.
3. Lesiones esféricas calientes inmersas en un fondo frío.

En la Figura 3.11 se muestra el maniquí con las lesiones esféricas dentro del FOV y alineado sobre el borde frontal del escáner. El contenedor cilíndrico se colocó dentro del contenedor principal, por lo que la distancia entre los módulos de detectores fue de 56 mm, con cortes de 4.66 mm de espesor.

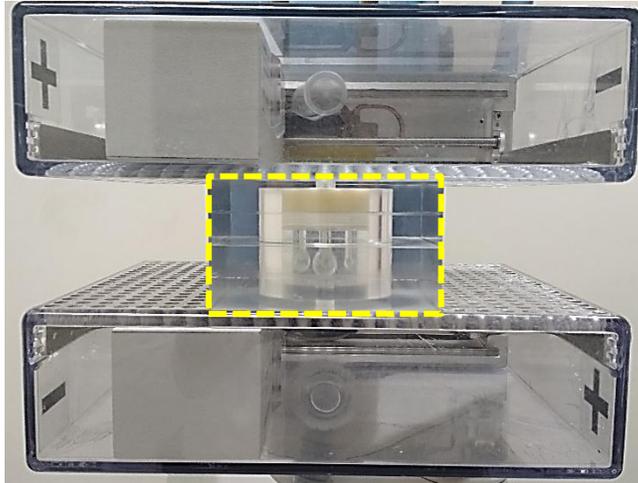


Figura 3.11 Vista frontal del escáner con el inserto de lesiones esféricas alineado al borde del escáner, simulando las condiciones típicas de adquisición. Al frente se observa la esfera de 10 mm y a su derecha las otras en orden decreciente.

Las esferas se llenaron con una jeringa y con los volúmenes citados en la sección 3.1.2, mientras que el resto del contenedor (fondo) se llenó con 66.5 ml.

En la Tabla 3.3 se muestran los parámetros de adquisición durante los experimentos, en donde los valores de actividad están corregidos por decaimiento a la hora de inicio del experimento. En el caso de las lesiones esféricas inmersas en un fondo tibio, las relaciones de concentraciones de actividad entre las esferas y el fondo se obtienen al dividir la CA de las esferas (e) entre la CA del fondo (f), de este modo, se obtienen relaciones de 9.2:1 y 8.9:1 para ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente. En todos los casos se utilizaron tiempos de adquisición de 10 minutos, una separación de 56 mm entre módulos de detectores y un FOV radial de -60 a 60 mm.

Tabla 3.3 Parámetros de adquisición durante los estudios de contraste con el inserto de lesiones esféricas. Rdo: Radionúclido; A: Actividad; CA: Concentración de actividad.

Maniquí	Rdo.	A (μCi)	CA ($\mu\text{Ci/ml}$)
Lesiones esféricas “Calientes inmersas en un fondo tibio”	^{18}F (e)	17.67	17.67
	^{18}F (f)	128.45	1.93
	^{68}Ga (e)	14.38	14.38
	^{68}Ga (f)	107.74	1.62
Lesiones esféricas “Frías inmersas en un fondo tibio”	^{18}F (f)	91.59	1.38
	^{68}Ga (f)	91.74	1.38
Lesiones esféricas “Calientes inmersas en un fondo frío”	^{18}F (e)	21.22	21.22
	^{68}Ga (e)	17.63	17.63

El análisis de los escenarios 1 y 2 se hizo con base en el protocolo NEMA NU 2-2001, considerando las propiedades intrínsecas de escáner PEM. Se tomaron 3 de los 12 cortes que genera el equipo, el corte 9 que pasa a través de las esferas y los cortes 8 y 10. En cada uno de los 3 cortes se dibujaron 4 ROI de cada tamaño de esfera (4, 6, 8 y 10 mm), concéntricas entre sí y ubicadas en los espacios entre las esferas. Los valores de píxel dentro de las esferas se tomaron del corte 9.

El escenario 3 se planeó con el objetivo de hacer una estimación de los coeficientes de recuperación como función del tamaño de la esfera. El CdR se calculó dividiendo el vpp dentro de cada esfera entre el vpp dentro de la esfera más grande, que se espera sea la que tenga la mayor intensidad de las 4.

3.3.4 Calidad de Imagen

La evaluación de la calidad de imagen del sistema PEM implica medir la uniformidad, los coeficientes de recuperación en los cilindros calientes y los cocientes de desbordamiento en agua y aire en un único estudio. En esta sección se utilizó el maniquí propuesto en el protocolo NEMA NU 4-2008 y el maniquí PEM-IF, con tres contenedores cilíndricos (cada uno para los parámetros descritos) y 2 insertos, con los cuales se evaluaron dos configuraciones distintas.

1. Dos insertos sobre el FOV. Un cilindro contenía el inserto de CdR y el otro el inserto CdD, en donde al mismo tiempo se midió la uniformidad en la región uniforme debajo de los

cilindros fríos de agua y aire. Primero, los insertos se alinearon radialmente y después axialmente.

2. Tres insertos sobre el FOV. Un cilindro contenía el inserto de CdR, otro contenía el inserto CdD y el último sin ningún inserto en su interior para medir la uniformidad en distintos cortes.

En las Figuras 3.12 a y b se muestra el maniquí de calidad de imagen NEMA NU 4-2008 alineado vertical y horizontalmente, respectivamente, dentro del FOV. Cuando el maniquí se alineó horizontalmente, los módulos de detectores no se pusieron en contacto con éste para reproducir las condiciones de adquisición con el maniquí alineado verticalmente.

Para “reproducir” la estructura del maniquí NEMA NU 4-2008, los cilindros con los insertos de CdR y CdD se alinearon verticalmente como se muestra en la Figura 3.12 c, por lo que la distancia entre módulos de detectores fue de 100 mm con cortes de 8.33 mm. A pesar de que esta distancia es el doble de lo recomendado, se espera que los resultados obtenidos sirvan para estudiar y entender más a fondo el método de reconstrucción.

En la Figura 3.12 d se muestra el arreglo con los 3 insertos dentro del FOV, colocados a 18 mm de la cara frontal del escáner para evitar los efectos de borde. Ninguno de los 3 contenedores cilíndricos se colocó dentro del contenedor principal, por lo que la separación entre los módulos de detectores fue de 50 mm con cortes de 4.17 mm de espesor. En el experimento con solo 2 insertos alineados radialmente, solo se retiró del FOV el cilindro de uniformidad (con la tapa de ABS) y se mantuvo la ubicación de los insertos de CdR y CdD.

El cilindro con el inserto CdR se llenó con 10 ml, el inserto CdD con 66 ml y el contenedor sin insertos con 70 ml, de tal forma que para el experimento con 2 insertos se necesitaron 76 ml y con 3 insertos se utilizaron 146 ml de la misma solución radiactiva. El maniquí NEMA NU 4-2008 se llenó con 21 ml de solución radiactiva. En la Tabla 3.4 se muestran las condiciones de adquisición de las imágenes obtenidas, en donde se observa que la CA utilizada en el maniquí NEMA NU 4-2008 fue aproximadamente 3.6 veces mayor que la utilizada con el maniquí PEM-IF, lo cual se debió a que su volumen es 3.6 veces menor, disminuyendo el número de coincidencias detectadas.

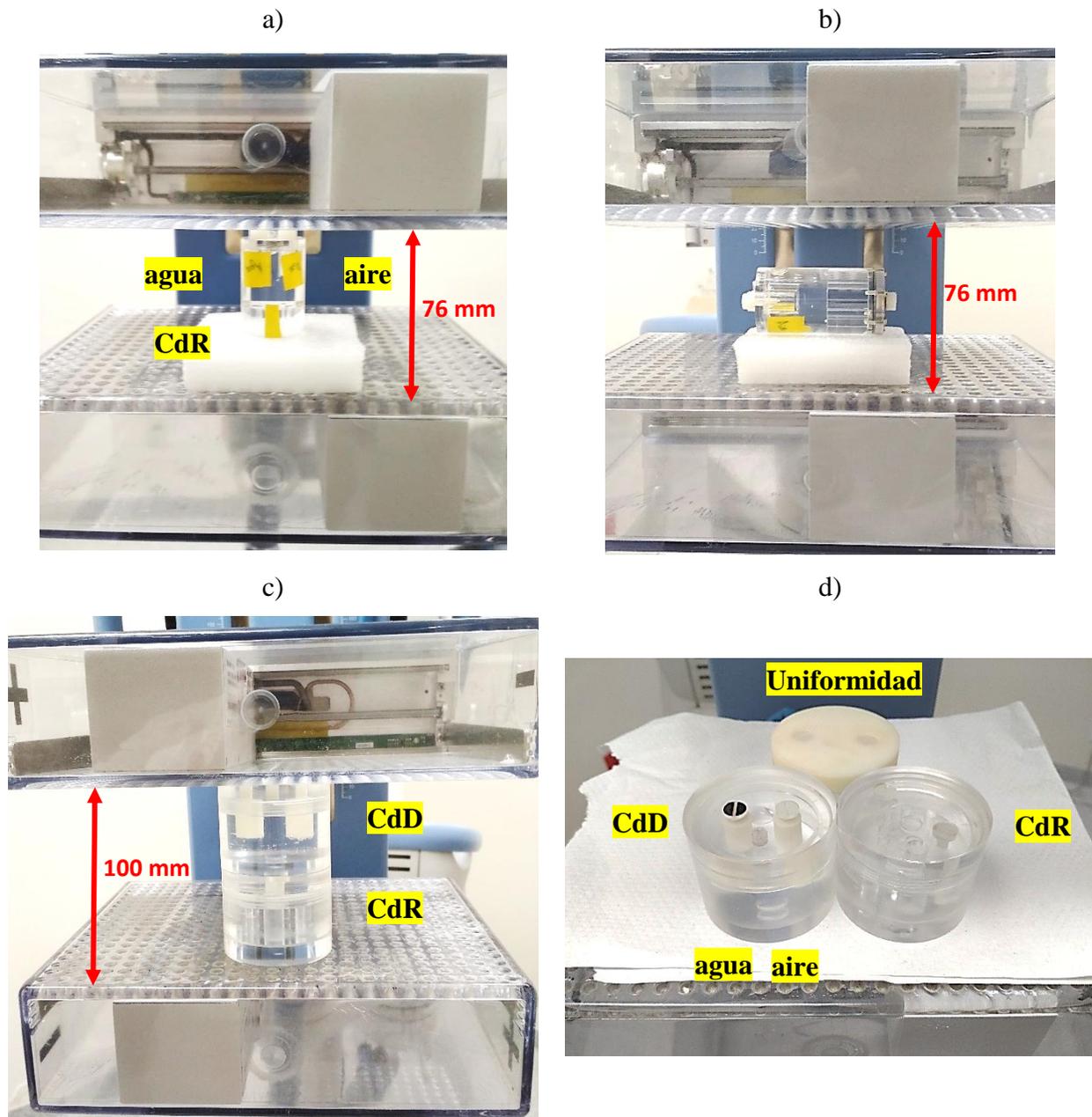


Figura 3.12 En todos los casos vista frontal del escáner PEM con: Maniquí de calidad de imagen NEMA NU 4-2008 (montado en una base de hule espuma) alineado a) verticalmente y b) horizontalmente. Maniquí PEM-IF con c) Insertos CdR y CdD alineados axialmente dentro del FOV y colocados a 18 mm del borde. d) Insertos de uniformidad, CdR y CdD colocados sobre el FOV. En la configuración con solo 2 insertos (CdR y CdD), el inserto de uniformidad se retiró del FOV.

El análisis de las imágenes se hizo con base en el protocolo NEMA NU 4-2008, considerando las propiedades intrínsecas del sistema PEM. En la Tabla 3.5 se muestran los cortes utilizados en el análisis de las imágenes obtenidas con cada maniquí y configuración. Se observa que cuando se

utilizaron los 3 insertos, la uniformidad se midió en los mismos cortes que los CdD y los CdR, cada uno con un valor distinto. Debido a que el espesor de los cortes fue de 8.33 mm, cuando el maniquí NEMA NU 4-2008 se alineó radialmente, solo los cortes 6 y 7 fueron útiles para su análisis. En todos los casos se utilizaron tiempos de adquisición de 10 minutos.

Tabla 3.4 Parámetros de adquisición durante los estudios de calidad de imagen con el maniquí NEMA NU 4-2008 y el maniquí PEM-IF. El FOV representa el recorrido de los módulos de detectores en la dirección radial. Rdo: Radionúclido; A: Actividad; CA: Concentración de actividad; TA: Tiempo de adquisición del estudio; SMD: Separación entre los módulos de detectores.

Maniquí	Rdo.	A (μCi)	CA ($\mu\text{Ci/ml}$)	SMD (mm)	FOV radial (mm)
NEMA NU 4-2008 Alineado en z	^{18}F	116.34	5.54	76	-60 a 60
	^{68}Ga	113.93	5.43	76	-60 a 60
NEMA NU 4-2008 Alineado en x	^{18}F	101.26	4.82	76	-60 a 60
	^{68}Ga	91.04	4.34	76	-60 a 60
PEM-IF (2 insertos en z)	^{18}F	115.45	1.52	100	-60 a 60
	^{68}Ga	103.87	1.37	100	-60 a 60
PEM-IF (2 insertos en x)	^{18}F	93.15	1.23	50	-90 a 90
	^{68}Ga	70.51	0.93	50	-90 a 90
PEM-IF (3 insertos en y)	^{18}F	168.63	1.16	50	-90 a 90
	^{68}Ga	155.90	1.07	50	-90 a 90

Tabla 3.5 Cortes utilizados para el análisis de las imágenes obtenidas con los maniqués de calidad de imagen NEMA NU 4-2008 y PEM-IF, como función de la región.

Maniquí	Uniformidad	CdD	CdR
NEMA NU 4-2008 (Alineado en z)	6	3	8, 9
NEMA NU 4-2008 (Alineado en x)	6, 7	6, 7	6, 7
PEM-IF (Dos insertos en z)	5	3, 4	10
PEM-IF (Dos insertos en x)	10	6, 7	7, 8, 9
PEM-IF (Tres insertos en y)	6, 7, 8, 9 (6, 7) y (7, 8, 9)	6, 7	7, 8, 9

4. Resultados y análisis

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos y el análisis realizado para evaluar el desempeño del escáner PEM en términos de uniformidad, resolución espacial y calidad de imagen, con base en los maniqués diseñados y la adaptación de los protocolos utilizados en sistemas PET.

En cada sección se compararon los resultados obtenidos con ^{18}F y ^{68}Ga , para determinar la importancia del alcance del positrón en las imágenes obtenidas. Como se mencionará a lo largo de este capítulo, para el análisis de algunos maniqués se promediaron 2 o más cortes (de los doce disponibles) para obtener una imagen con mejor estadística y reportar un solo valor promedio de cada parámetro, independientemente del corte en el que se haya evaluado. Es importante mencionar que en las imágenes clínicas de pacientes no se promedian los cortes, ya que en cada uno se encuentra información anatómica o fisiológica distinta. Por esto, el promedio de distintos cortes solo se aplica en los protocolos de calidad de imagen que utilicen maniqués bien conocidos.

Es importante mencionar que, en todas las Figuras, los valores de la escala de colores representan el número de cuentas registradas por píxel (cpp), lo mismo aplica con los perfiles de intensidad.

4.1 Uniformidad

La importancia de evaluar la uniformidad del sistema PEM fue detectar artefactos en las imágenes que podrían deberse a condiciones atípicas de funcionamiento o a las propiedades intrínsecas del equipo. A lo largo de las secciones siguientes, se observará que el método de reconstrucción utilizado por el equipo tiene un rol fundamental en la calidad de las imágenes obtenidas.

4.1.1 Fuente extendida

En la Figura 4.1 se muestra la imagen promedio de los dos cortes centrales (6 y 7) de la fuente extendida de ^{68}Ge , alineada tangencialmente en el borde frontal (a) y radialmente en el borde lateral izquierdo del escáner (b), en donde se puede observar que la fuente presenta valores de intensidad mayores en los bordes, lo cual se conoce como *efecto de borde* y se atribuye a la geometría del escáner y al método de reconstrucción del mismo. En los sistemas PET de cuerpo completo, este efecto se compensa sobreponiendo los planos adyacentes a éste (MacDonald et al.

2009). El efecto de borde es de suma importancia al momento de que el médico tratante analiza las imágenes, ya que si en esa zona llegase a existir una lesión podría no ser identificada si la captación del radiofármaco no fue suficiente.

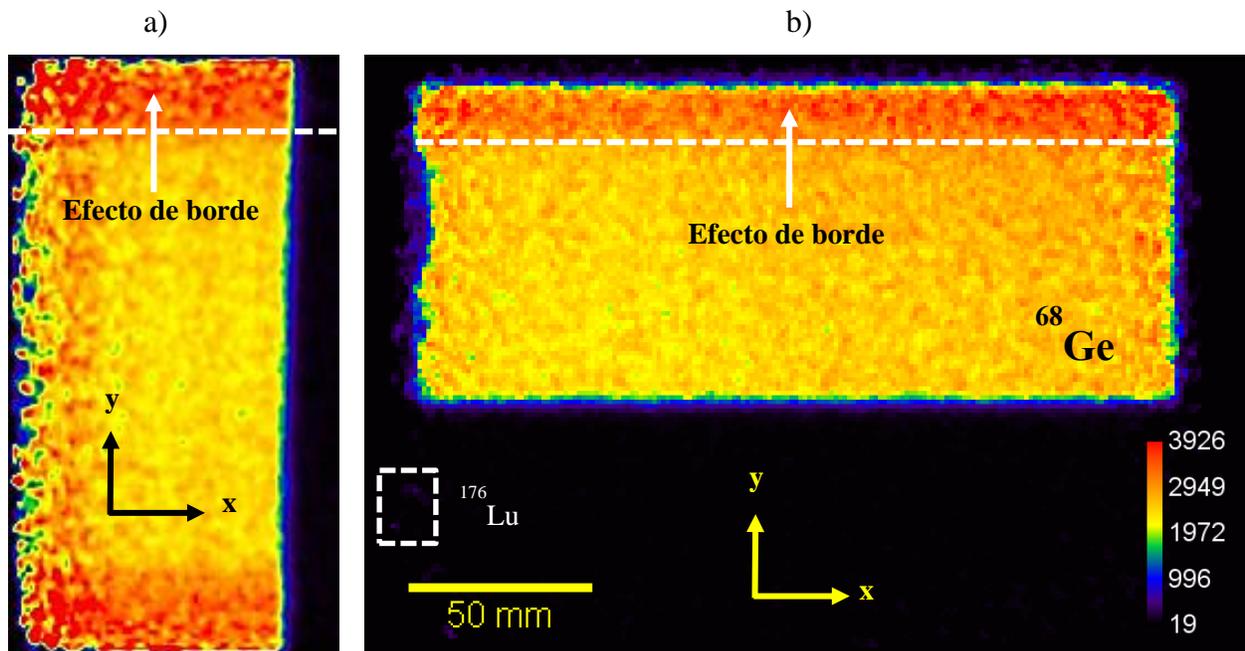


Figura 4.1 Imagen de la fuente extendida de ^{68}Ge , alineada tangencial (a) y radialmente (b), utilizada para calibrar el escáner PEM. En b) se presenta el FOV completo. En algunos pixeles de la región oscura de la imagen se observa la contribución del ^{176}Lu contenido en los cristales centelladores (región punteada).

En la Figura 4.2 se muestra el perfil de intensidades a lo largo de la fuente alineada tangencialmente, en donde se observa que la intensidad disminuye hacia el centro de la fuente. A través del coeficiente de variación (CV) definido como el cociente entre los valores de la desviación estándar y el valor promedio dentro de una región de interés, de esta figura se concluyó que el área efectiva para evaluar las imágenes PEM comienza a los 15 ± 2 mm a partir del borde del escáner. El CV de una ROI entre los 13 y 17 mm fue de 7.2%, con lo que se asegura que los niveles de intensidad no varían más que el 10% (recomendado) a partir de esta región. El valor encontrado es similar al reportado por MacDonald y colaboradores (2009).

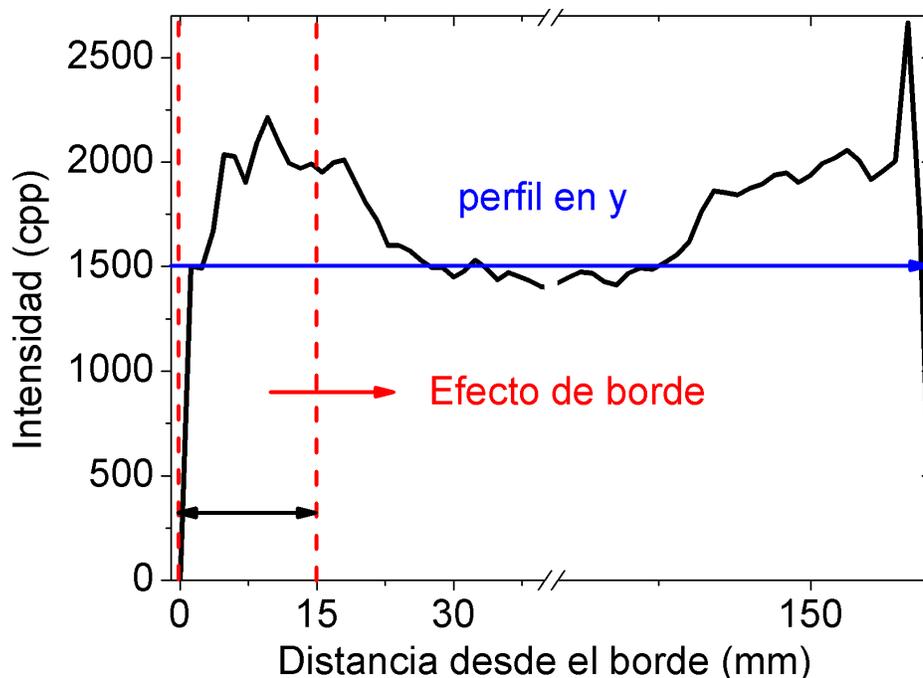


Figura 4.2 Perfil de intensidades a lo largo de la fuente extendida de ^{68}Ge alineada tangencialmente dentro del FOV. Los valores que no se muestran en la gráfica oscilan las 1500 cpp.

4.1.2 Fuente cilíndrica

En las Figuras 4.3 a y b se muestran las imágenes promedio de los 5 cortes centrales del inserto cilíndrico (5, 6, 7, 8 y 9) con ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente. En un análisis visual la imagen con ^{68}Ga es más uniforme, lo cual se comprueba al observar en la escala de intensidades que los valores hacia el centro del cilindro se parecen más que con ^{18}F . En ambos casos se observa que la intensidad en la periferia del cilindro y al centro es mayor, lo cual podría deberse a que el método de reconstrucción no corrige por atenuación ni por dispersión. En las Figuras 4.3 c y d se muestran los perfiles de intensidad a lo largo de las direcciones radial y tangencial, los cuales pasan a por el centro del cilindro. La disminución de intensidad (~ 1000 cpp) en el perfil tangencial para ^{18}F se debe a que en la parte superior de la cavidad había una burbuja de aire y a pesar de que ésta no se encontraba en los cortes centrales de la cavidad, el método de reconstrucción considera la información de los cortes superiores e inferiores con cierto factor de peso. La burbuja ocasiona que la concentración de actividad en esa región sea menor de lo esperado. Cabe mencionar que para el cálculo de la uniformidad la región de la burbuja no fue considerada.

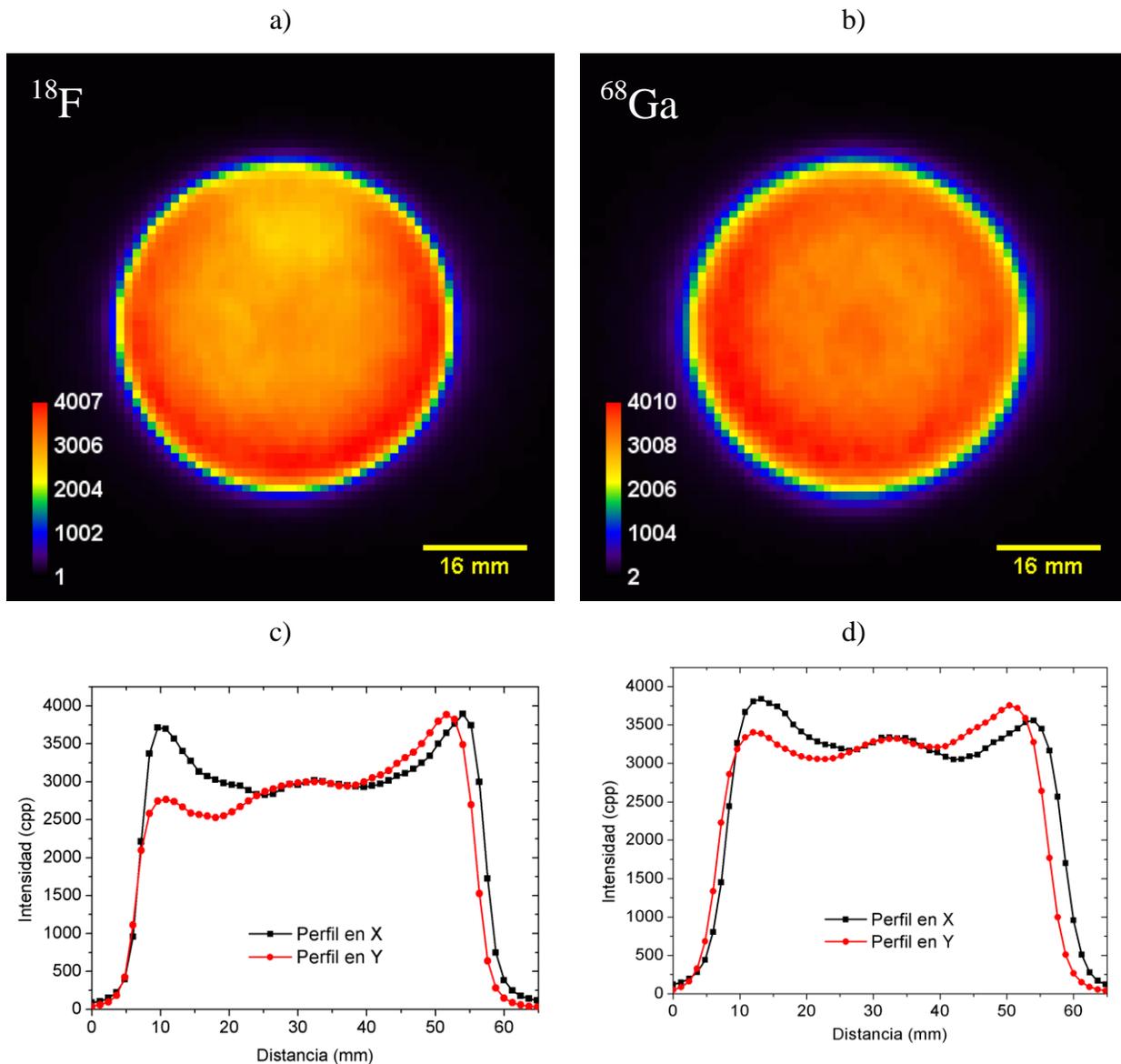


Figura 4.3 Imágenes promedio (cortes 5, 6, 7, 8 y 9) de la fuente cilíndrica (a y b). Perfiles de intensidad en las direcciones radial y tangencial a través del centro de la fuente (c y d).

Los valores de uniformidad calculados con base en los protocolos NU 2-2001, NU 4-2008 e IAEA 2009 se muestran en la Tabla 4.1, en donde se observa que las imágenes obtenidas con ^{68}Ga son más uniformes, lo cual se debe a que la función de respuesta a un impulso para este radionúclido es más ancha que para el ^{18}F . Esto impacta directamente en el cálculo de la uniformidad y de la resolución espacial como se verá en la siguiente sección.

En principio, los valores de uniformidad obtenidos con la fuente cilíndrica son mejores que los obtenidos con la fuente extendida de ^{68}Ge , aunque no es del todo correcto compararlos entre sí

porque tienen geometrías muy distintas. Sin embargo, la fuente extendida es una buena referencia para estimar el rango de valores que se pueden esperar al evaluar la uniformidad con otro tipo de fuente.

En cuanto a la metodología para evaluar la uniformidad del sistema, se observó que los métodos en donde se consideró más de una región de interés resultaron en valores de uniformidad mejores que cuando solo se toma una región de interés grande, en este caso del 75% del diámetro efectivo del cilindro. Finalmente, dado que el radionúclido más utilizado en este tipo de estudios es el ^{18}F , la metodología recomendada para la evaluación de la uniformidad es la propuesta en el protocolo de la IAEA 2009, con la cual se obtuvo el valor más cercano al de la fuente extendida.

Tabla 4.1 Valores de uniformidad calculados con cada uno de los maniqués y con base en cada protocolo. * VP: valor de píxel en cuentas por píxel (cpp).

Protocolo y maniqué utilizados	Radionúclido	VP _{prom} (cpp)	Desv. Est. (cpp)	Uniformidad (%)
MacDonald et al. 2009 Fuente extendida (6 ROI)	^{68}Ge	2620	232	8.7 ± 0.1
NEMA NU 4-2008 Fuente extendida (1 ROI)	^{68}Ge	2544	213	8.4 ± 0.1
NEMA NU 2-2001 Fuente cilíndrica (5 ROI)	^{18}F	3084	203	6.6 ± 1.1
	^{68}Ga	3338	166	5.0 ± 0.9
NEMA NU 4-2008 Fuente cilíndrica (1 ROI)	^{18}F	3194	312	9.8 ± 1.4
	^{68}Ga	3391	236	7.0 ± 1.2
IAEA 2009 Fuente cilíndrica (5 ROI)	^{18}F	3224	272	8.3 ± 0.9
	^{68}Ga	3407	200	5.8 ± 0.7

4.2 Resolución Espacial

La resolución espacial en un estudio por imagen es crucial, ya que de esto depende que el médico tenga la posibilidad de distinguir lesiones tan pequeñas como sea posible. En esta sección se presentan los resultados y el análisis realizados para determinar el efecto del alcance del positrón en la resolución espacial de las imágenes obtenidas, retomando también el por qué la uniformidad con ^{68}Ga es mejor que con ^{18}F .

4.2.1 Fuentes lineales

En la Figura 4.4 se muestran los 12 cortes tomográficos de una fuente lineal en la dirección axial del escáner, en donde al comparar ambas imágenes es evidente que el alcance promedio en agua de los positrones del ^{68}Ga es mayor que el de los positrones de ^{18}F (0.6 contra 2.9 mm), de tal forma que, al trazar un perfil de intensidades a través de la imagen tomográfica, la distribución Gaussiana obtenida con el ^{68}Ga es más ancha, como se muestra en la Figura 4.5. Por otra parte, se observa que hay una deformación en la forma de la fuente en la dirección tangencial debido a que en esa dirección hay más módulos de detectores, con lo cual es posible detectar LOR's más oblicuas.

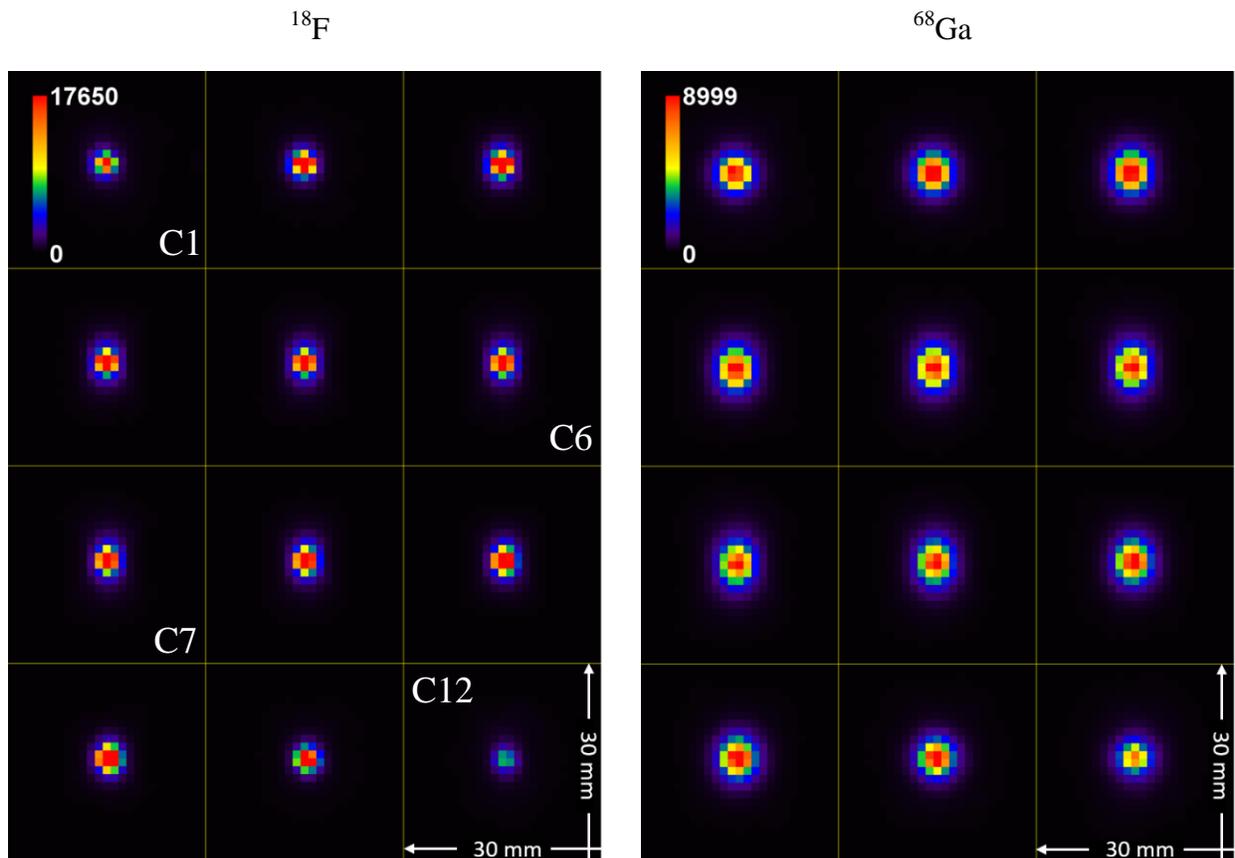


Figura 4.4 Doce cortes tomográficos a lo largo de una fuente lineal en la dirección axial del escáner. Los cortes se enumeran del 1 al 12 comenzando por la esquina superior izquierda de cada imagen. Los cortes 6 y 7 corresponden a la parte central de la fuente.

En la Tabla 4.2 se muestran los valores de FWHM y FWTM radial y tangencial para ambos radionúclidos, en donde se observa que el FWHM es invariable en cada radionúclido si consideramos las incertidumbres asociadas. El efecto de tener más detectores en la dirección

tangencial se aprecia en el FWTM, en donde los valores entre ambas direcciones difieren en un 24.3% y 18.4% para ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente.

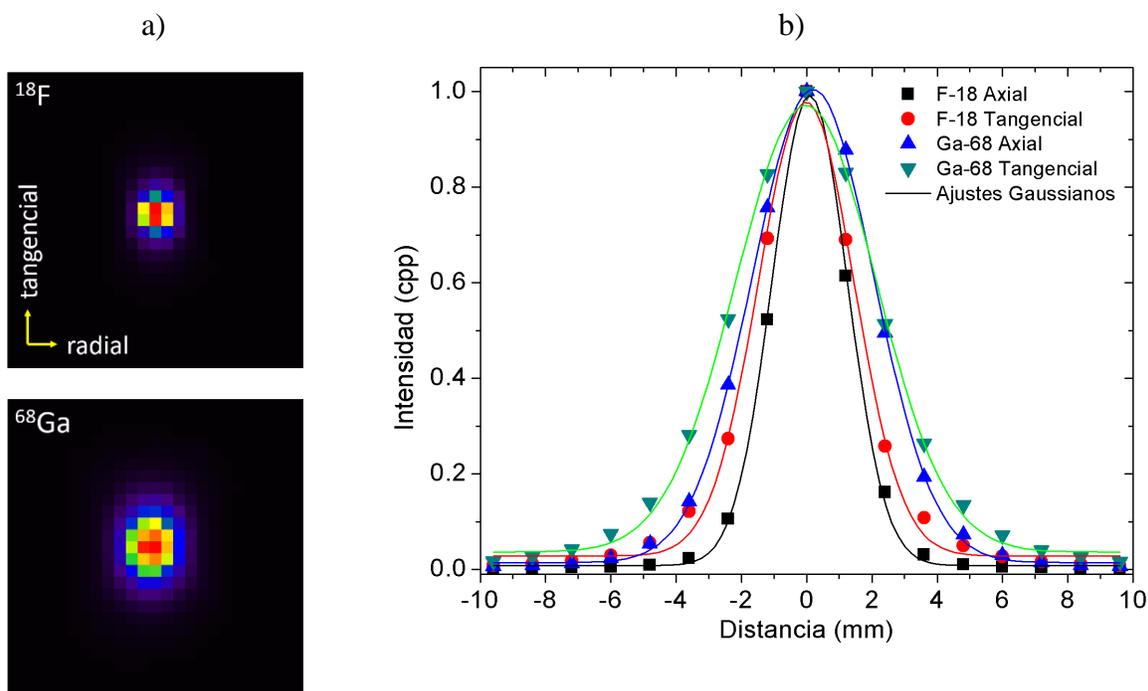


Figura 4.5 a) Imágenes promedio de los cortes centrales (6 y 7) de una fuente lineal en la dirección axial del escáner. b) Ajuste de distribuciones gaussianas obtenidas en las direcciones radial y tangencial de las imágenes mostradas en a), a través de perfiles de intensidad de 1 píxel de grosor (1.2 mm) a través de la fuente.

Tabla 4.2 Valores obtenidos para el FWHM y FWTM para ^{18}F y ^{68}Ga , en las direcciones radial (r) y tangencial (t) para ambos radionúclidos.

Radionúclido	FWHM _r (mm)	FWHM _t (mm)	FWTM _r (mm)	FWTM _t (mm)
^{18}F	2.92 ± 0.10	3.02 ± 0.15	5.65 ± 0.05	7.46 ± 0.73
^{68}Ga	4.22 ± 0.13	4.59 ± 0.29	8.50 ± 0.18	10.42 ± 0.76
Diferencia (%)	30.81	34.20	33.53	28.41

Los resultados obtenidos difieren con lo reportado por Luo et al. 2009 y MacDonald et al. 2009, en donde se reporta una resolución espacial de 2.4 mm FWHM al centro del FOV, lo cual podría deberse a las dimensiones de los capilares de vidrio utilizados en este trabajo (1.1 mm de diámetro interno), además de que el tamaño de píxel utilizado en la reconstrucción de las

imágenes es de 1.2 mm. Se esperaría una mejor estimación de la resolución espacial con una fuente esférica de 0.4 mm de diámetro, que corresponde a la tercera parte del tamaño del píxel.

En la Figura 4.6 se muestran el FWHM y FWTM para ^{18}F y ^{68}Ga a lo largo de la dirección axial, en donde es evidente que los valores de FWTM tangencial, principalmente, aumentan hacia los cortes tomográficos centrales debido a que en ellos el ángulo sólido de las LOR es mayor, como se muestra en la Figura 4.7. Con ello se resalta la desventaja de tener una cobertura angular limitada y la necesidad de desarrollar métodos de reconstrucción que introduzcan factores de corrección por geometría.

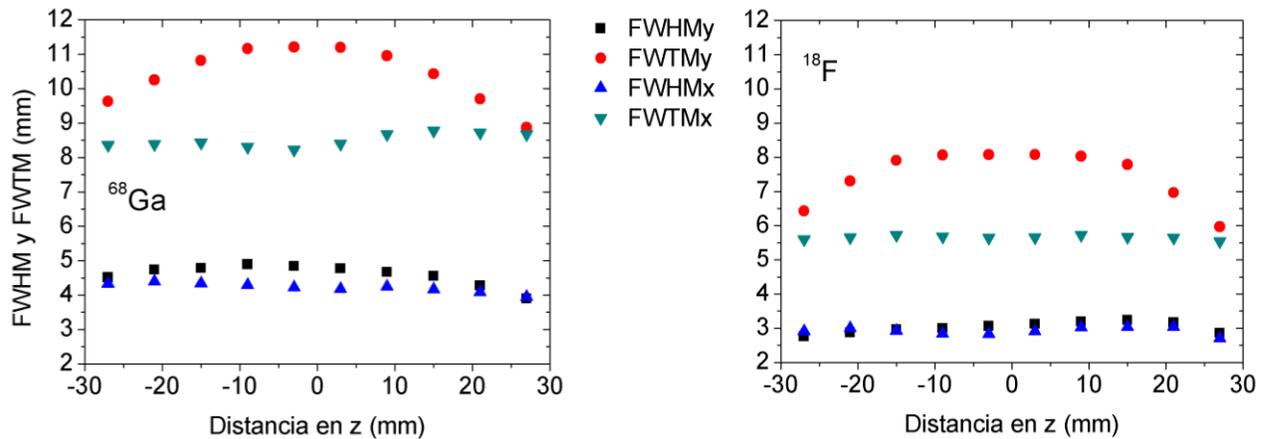


Figura 4.6 FWHM y FWTM de la fuente lineal como función de la altura en z.

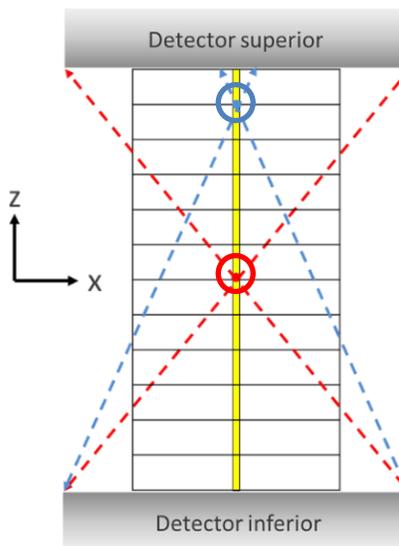


Figura 4.7 Representación gráfica del ángulo sólido máximo formado por las LOR como función de z. En amarillo se simula una fuente lineal en z. Dentro de los círculos se indica el segmento de la fuente que produce las LOR.

4.2.2 Maniquí miniDerenzo

Con respecto al análisis cualitativo de la resolución espacial, en las Figuras 4.8 a y b se muestran las imágenes obtenidas con el inserto tipo miniDerenzo para ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente. Debido a que la resolución espacial del equipo es de 2.4 mm (en el modo estándar), no fue posible observar los conjuntos de cilindros de 1 y 1.5 mm. Conociendo la geometría del maniquí, en un análisis visual los cilindros de 2 mm con ^{18}F comienzan a distinguirse (Figura 4.8 c), aunque con una relación pico a valle (rpv) baja como se muestra en la Tabla 4.3, si consideramos que una rpv aceptable debe ser mayor o igual que 1.4. Usando este criterio en las imágenes obtenidas, con ^{18}F se pueden distinguir claramente los cilindros de 3 mm, mientras que con ^{68}Ga los cilindros de 4 mm (Figura 4.8 d), lo cual es consistente con el análisis cuantitativo de la LSF.

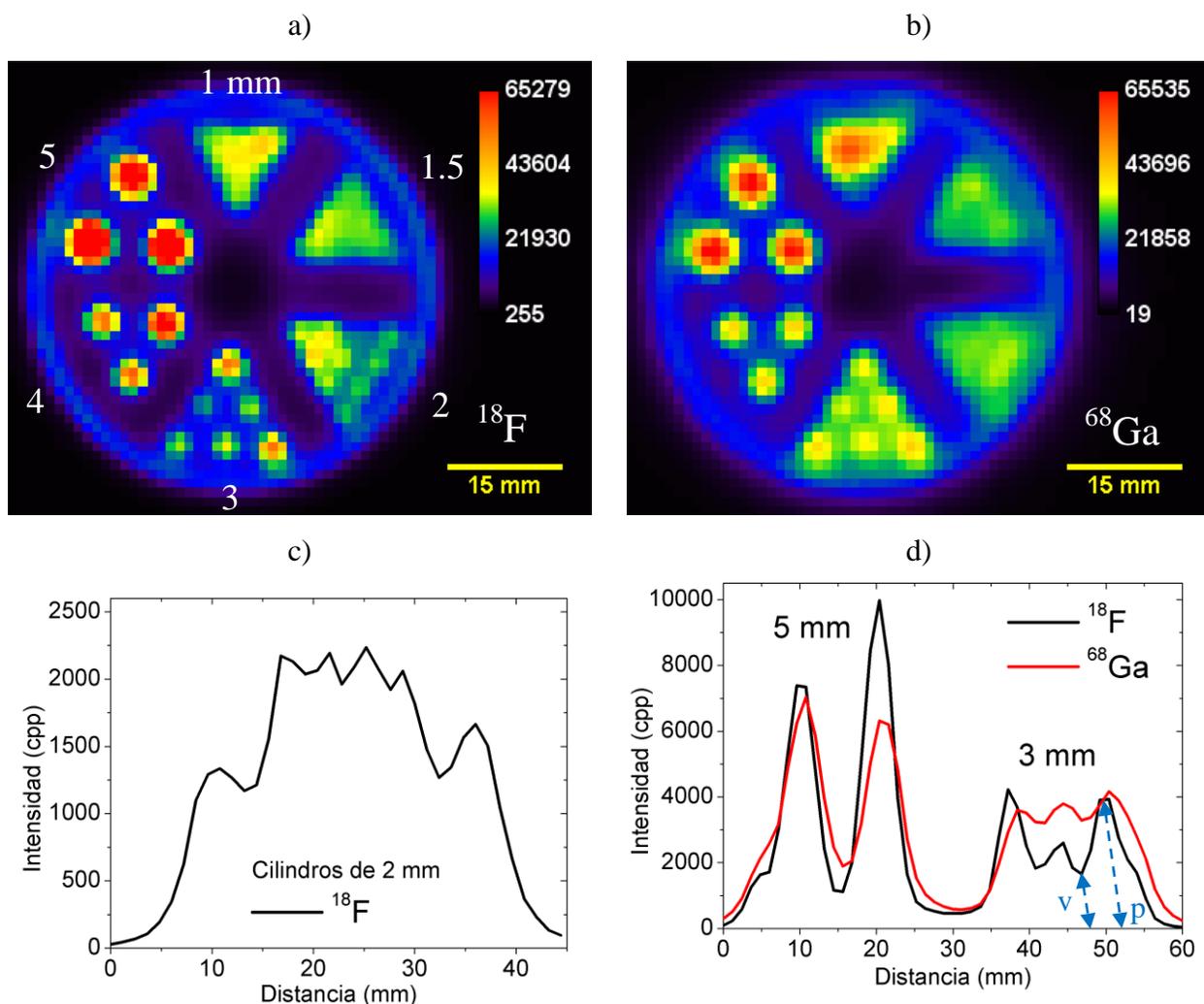


Figura 4.8 a y b) Imágenes promedio de los cortes 7 y 8 del inserto miniDerenzo con ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente. c y d) Perfiles lineales a lo largo del conjunto de cilindros de 2 mm y de 5 a 3 mm.*v: valle, p: pico.

Tabla 4.3 Relaciones pico a valle (rpv) como función del tamaño de cilindro y del radionúclido utilizado. El valor NA indica que la rpv no se pudo calcular en ese caso.

Diámetro del cilindro (mm)	^{18}F	^{68}Ga
2	1.10 ± 0.15	NA
3	1.89 ± 0.36	1.20 ± 0.07
4	4.35 ± 0.65	1.89 ± 0.03
5	8.33 ± 1.13	3.57 ± 0.15

Finalmente, si observamos los niveles de intensidad dentro cilindros de 5 y 4 mm, es posible decir que un porcentaje mayor de los positrones del ^{18}F se aniquila dentro de los cilindros, a diferencia de los de ^{68}Ga que viajan más lejos y se aniquilan afuera aumentando los niveles de intensidad entre los cilindros.

4.3 Detectabilidad de lesiones esféricas (contraste)

En una imagen clínica es de gran importancia medir el contraste entre un objeto y sus alrededores, de este modo, en muchos casos es posible determinar la composición del objeto y, con ello, el tipo de lesión. En esta sección se presentan los resultados obtenidos con el inserto de lesiones esféricas estudiado en las siguientes configuraciones: 1) Esferas calientes inmersas en un fondo tibio (menor concentración de actividad que dentro de las esferas calientes), 2) Esferas frías inmersas en un fondo tibio y 3) Esferas calientes inmersas en un fondo frío. El análisis de las imágenes se hizo con base en el protocolo NEMA NU 2-2001, que no difiere considerablemente de la actualización publicada en el 2012.

4.3.1 Lesiones esféricas calientes inmersas en un fondo tibio.

La intención de este experimento fue medir el contraste que pueden tener las lesiones esféricas como función de su diámetro. La relación de concentraciones de actividad entre las esferas y el fondo tibio fue alrededor de 9 a 1. En las Figuras 4.9 a y b se muestran las imágenes obtenidas del corte que pasa a través de las lesiones esféricas con ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente, en donde se puede observar que los niveles de intensidad dentro de las esferas disminuyen como función de su diámetro, debido al efecto parcial de volumen que es más importante en las esferas pequeñas.

En el análisis visual, la esfera de 4 mm es difícil de distinguir con respecto al fondo, ya que como se muestra en la Figuras 4.9 c y d, el máximo de intensidad dentro de ésta difiere tan solo en 31.4% y 18.9% para ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente. Con esto se infiere que el tamaño mínimo de una lesión esférica que puede ser detectada con el escáner PEM bajo estas condiciones, es de

alrededor de 4 mm para ^{18}F y mayor que 4 mm para ^{68}Ga , ya que como se mostró en el análisis del maniquí tipo miniDerenzo, una rpv aceptable debe ser de al menos 1.4, que corresponde al 29% de diferencia. Debido a que la detectabilidad de una lesión depende fuertemente de la relación de concentraciones de actividad entre ésta y el fondo, si en este experimento se hubiera utilizado una relación menor que 9 a 1, probablemente no hubiera sido posible distinguir la esfera de 4 mm, lo cual concuerda con lo reportado por MacDonald y colaboradores (2009).

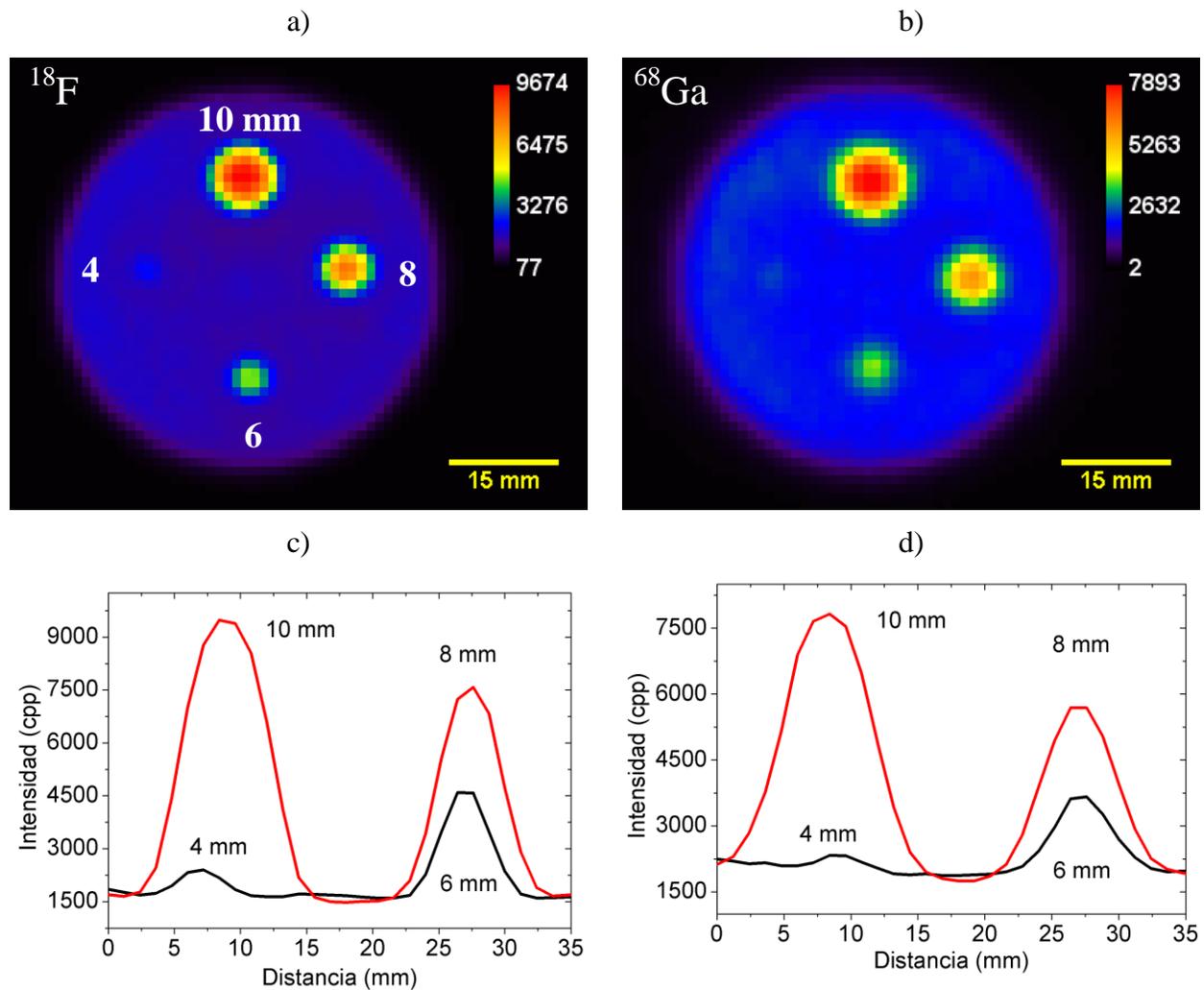


Figura 4.9 a y b) Imágenes obtenidas del corte que pasa a través de las esferas calientes inmersas en un fondo tibio. c y d) Perfiles de intensidad a través de las lesiones esféricas.

En la Tabla 4.4 se muestran los valores medidos para la variabilidad porcentual de fondo (ver Tabla 2.4) como función del diámetro de la esfera, para ambos radionúclidos. Daube-W y colaboradores (2002) reportan que la VF disminuye conforme el diámetro de la esfera aumenta, lo cual coincide con lo encontrado en este trabajo para ^{18}F . Para ^{68}Ga ese comportamiento no es tan evidente, ya que los tamaños entre las esferas no varían mucho considerando que el tamaño

de píxel en las imágenes reconstruidas es de 1.2 mm y que el alcance promedio de los positrones del ^{68}Ga es de 2.9 mm. Un valor de VF igual a cero indicaría que la ROI analizada es completamente uniforme, es decir, que todos los píxeles dentro de la ROI tienen el mismo valor de intensidad.

Tabla 4.4 Variabilidad del fondo como función del diámetro de la esfera. * VP_{prom} : valor de píxel promedio dentro de las ROI en la región uniforme; DEst: desviación estándar asociada.

Diámetro de la esfera (mm)	VP_{prom} (cpp)		DEst (cpp)		Variabilidad del fondo (%)	
	^{18}F	^{68}Ga	^{18}F	^{68}Ga	^{18}F	^{68}Ga
10	1747	2046	83	104	4.74	5.10
8	1751	2053	86	105	4.93	5.09
6	1749	2045	92	107	5.27	5.24
4	1742	2046	91	105	5.20	5.15

En la Tabla 4.5 se muestra el contraste medido como función del diámetro de la esfera. Dado que el contraste es función de la concentración de actividad medida y que el efecto parcial de volumen es más importante en las esferas pequeñas, la esfera de 10 mm es la que tiene mejor contraste con respecto al fondo tibio. Considerando los resultados del análisis visual, el contraste mínimo para detectar lesiones esféricas bajo estas condiciones debe ser alrededor de 2.85%, lo que nuevamente indica que con ^{68}Ga no es posible detectar lesiones de 4 mm. Dado que los positrones del ^{68}Ga viajan más lejos que los de ^{18}F , la probabilidad de que se aniquilen dentro de las esferas es menor, lo cual disminuye los niveles de intensidad y por lo tanto el contraste. Si comparamos los valores de contraste entre ambos radionúclidos, se observa que la diferencia es más significativa en las esferas más pequeñas.

Tabla 4.5 Contraste en las esferas calientes inmersas en un fondo tibio como función de su diámetro. * VP_{prom} : valor de píxel promedio dentro de las esferas, DEst: desviación estándar asociada a la ROI dentro de cada esfera. Retomar los valores de la *Tabla 4.4* para los cálculos de contraste.

Diámetro de la esfera (mm)	VP_{prom} (cpp)		DEst (cpp)		Contraste (%)	
	^{18}F	^{68}Ga	^{18}F	^{68}Ga	^{18}F	^{68}Ga
10	6138	5580	2108	1336	30.86 ± 1.54	21.94 ± 1.10
8	4777	4371	1835	816	21.22 ± 1.06	14.34 ± 0.72
6	3239	3040	894	443	10.47 ± 0.52	6.19 ± 0.31
4	2146	2270	238	75	2.85 ± 0.14	1.39 ± 0.07

4.3.2 Lesiones esféricas frías inmersas en un fondo tibio.

El objetivo de este experimento fue medir el contraste que tiene una lesión esférica que no está captando el radiofármaco (lesión fría) pero que está inmersa en un fondo con cierta concentración de actividad. En las Figuras 4.10 a y b se muestran las imágenes obtenidas del corte que pasa a través de las lesiones esféricas con ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente. Se observa que, opuesto al caso anterior, la intensidad dentro de las esferas aumenta conforme disminuyen de tamaño, lo cual se debe a que los positrones producidos en la periferia de las esferas se aniquilan dentro de éstas. Dicho efecto es más importante cuando se utiliza ^{68}Ga , cuyos positrones tienen mayor probabilidad de llegar al centro de las esferas y aniquilarse, aumentando el nivel de intensidad y al mismo tiempo disminuyendo su contraste con respecto al ^{18}F , tal y como se muestra en las Figuras 4.10 c y d para ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente.

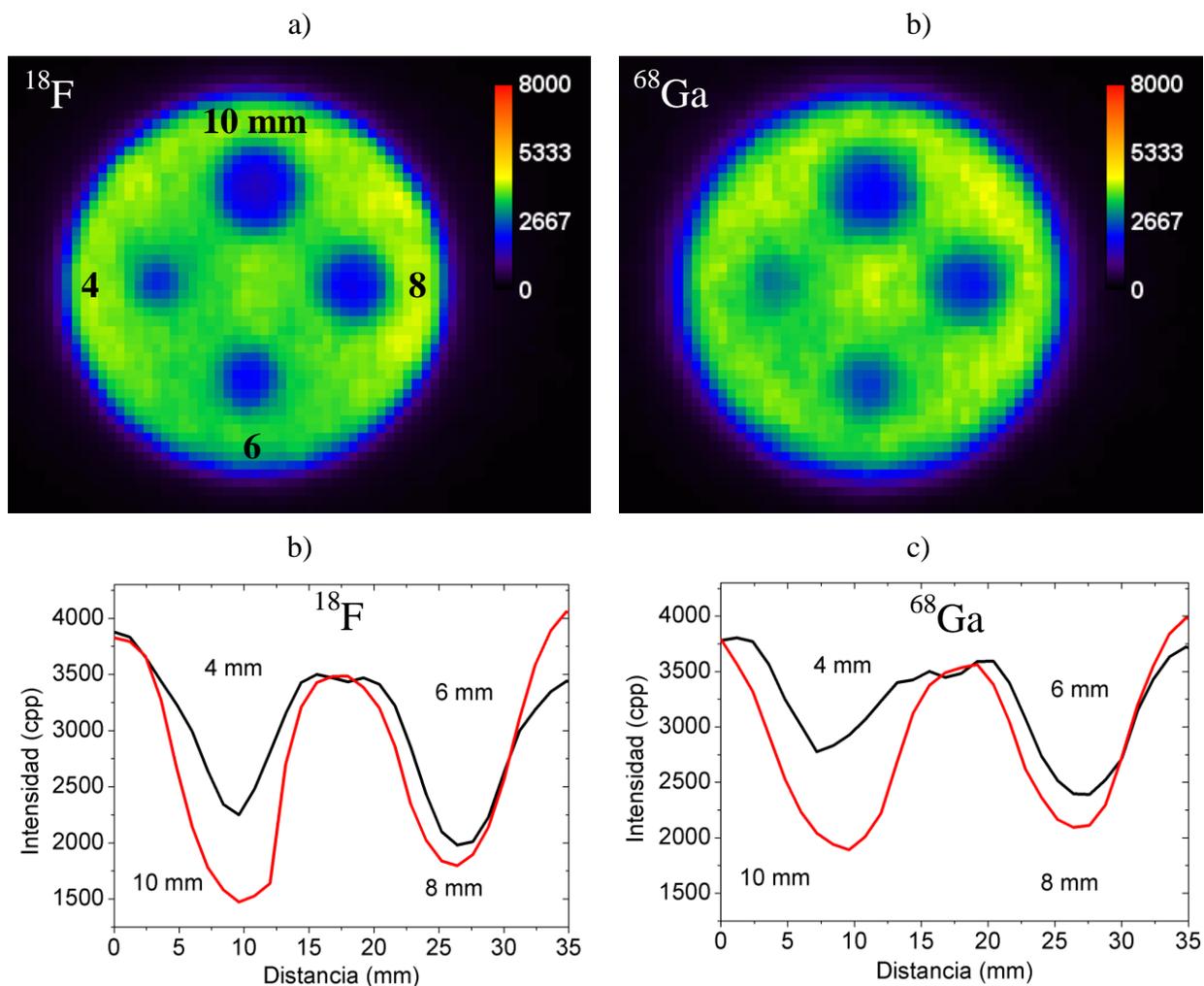


Figura 4.10 a y b) Imágenes obtenidas del corte que pasa a través de las esferas frías inmersas en un fondo tibio, para ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente. c y d) Perfiles de intensidad a través de las lesiones esféricas inmersas en cada radionúclido.

En la Tabla 4.6 se presentan los valores medidos para la variabilidad del fondo como función del diámetro de la esfera, en donde se observa que este parámetro mejora (diferencia porcentual menor) en las esferas más grandes al igual que en el caso anterior. En la Tabla 4.7 se muestra el contraste medido en cada esfera. Los valores indican una tendencia creciente hacia las esferas más grandes (ambos radionúclidos), lo cual se debe a que dentro de ellas hubo un menor número de aniquilaciones registradas por unidad de área (VP_{prom} menor), siendo consistente con lo visto en las Figuras 4.10 c y d. A diferencia de las esferas calientes inmersas en un fondo tibio, dados los valores de contraste en este caso, existe la posibilidad de detectar lesiones frías de tamaños menores que 4 mm con ^{18}F , aunque se estaría llegando al límite bajo estas condiciones.

Tabla 4.6 Variabilidad del fondo como función del diámetro de la esfera. * VP_{prom} : valor de píxel promedio dentro de las ROI en la región uniforme; DEst: desviación estándar asociada.

Diámetro de la esfera (mm)	VP_{prom} (cpp)		DEst (cpp)		Variabilidad del fondo (%)	
	^{18}F	^{68}Ga	^{18}F	^{68}Ga	^{18}F	^{68}Ga
10	3677	3790	158	145	4.30	3.82
8	3685	3815	167	158	4.54	4.14
6	3704	3827	177	167	4.79	4.38
4	3703	3851	183	172	4.94	4.47

Tabla 4.7 Contraste en las esferas frías inmersas en un fondo tibio como función de su diámetro. * VP_{prom} : valor de píxel promedio dentro de las esferas, DEst: desviación estándar asociada a la ROI dentro de cada esfera. Retomar los valores de la *Tabla 4.6* para los cálculos de contraste.

Diámetro de la esfera (mm)	VP_{prom} (cpp)		DEst (%)		Contraste (%)	
	^{18}F	^{68}Ga	^{18}F	^{68}Ga	^{18}F	^{68}Ga
10	1924	2317	290	271	47.68 ± 2.38	38.87 ± 1.94
8	2178	2440	257	258	40.89 ± 2.04	36.06 ± 1.80
6	2233	258	200	139	39.73 ± 1.99	32.44 ± 1.62
4	2413	2897	151	86	34.84 ± 1.74	24.78 ± 1.24

En la Figura 4.11 se muestra una gráfica del contraste medido como función del diámetro de la esfera, tanto en las esferas frías como en las calientes. En conclusión, el contraste medido con ^{18}F es mejor que el medido con ^{68}Ga , en promedio 38% mejor en el caso de las esferas calientes y 19% mejor con las esferas frías. De este modo se demostró que la cuantificación de la

concentración de actividad se ve afectada por el alcance del positrón, el cual debe ser considerado para un análisis más crítico de las imágenes obtenidas.

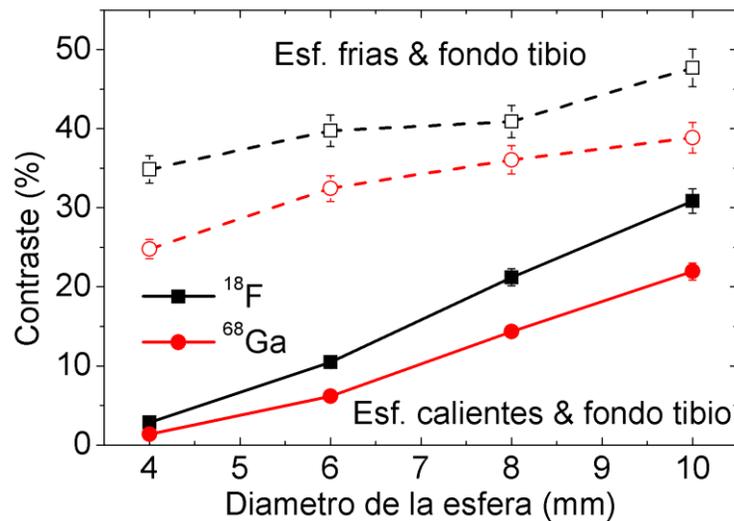


Figura 4.11 Contraste de las esferas como función de su diámetro y bajo dos escenarios distintos: Esferas calientes inmersas en un fondo tibio (ECFT) y esferas frías inmersas en un fondo tibio (ECFT).

4.3.3 Lesiones esféricas calientes inmersas en un fondo frío.

El objetivo de este experimento fue hacer una estimación del coeficiente de recuperación (CdR) como función del tamaño de la esfera, además de comparar el tamaño real de la esfera con el tamaño que ve el escáner (diámetro medido). En las Figuras 4.12 a y b se muestran las imágenes obtenidas del corte que pasa a través de las lesiones esféricas con ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente. Al igual que en los dos casos anteriores, el efecto parcial de volumen en las esferas más pequeñas y el alcance del positrón afectan la cuantificación de la concentración de actividad dentro de las esferas, siendo más evidente con ^{68}Ga . En el caso ideal en donde todos los positrones se aniquilan en el mismo lugar donde se generan y cuando no hay efecto parcial de volumen, los perfiles mostrados en c y d tendrían el mismo valor de intensidad en cada esfera.

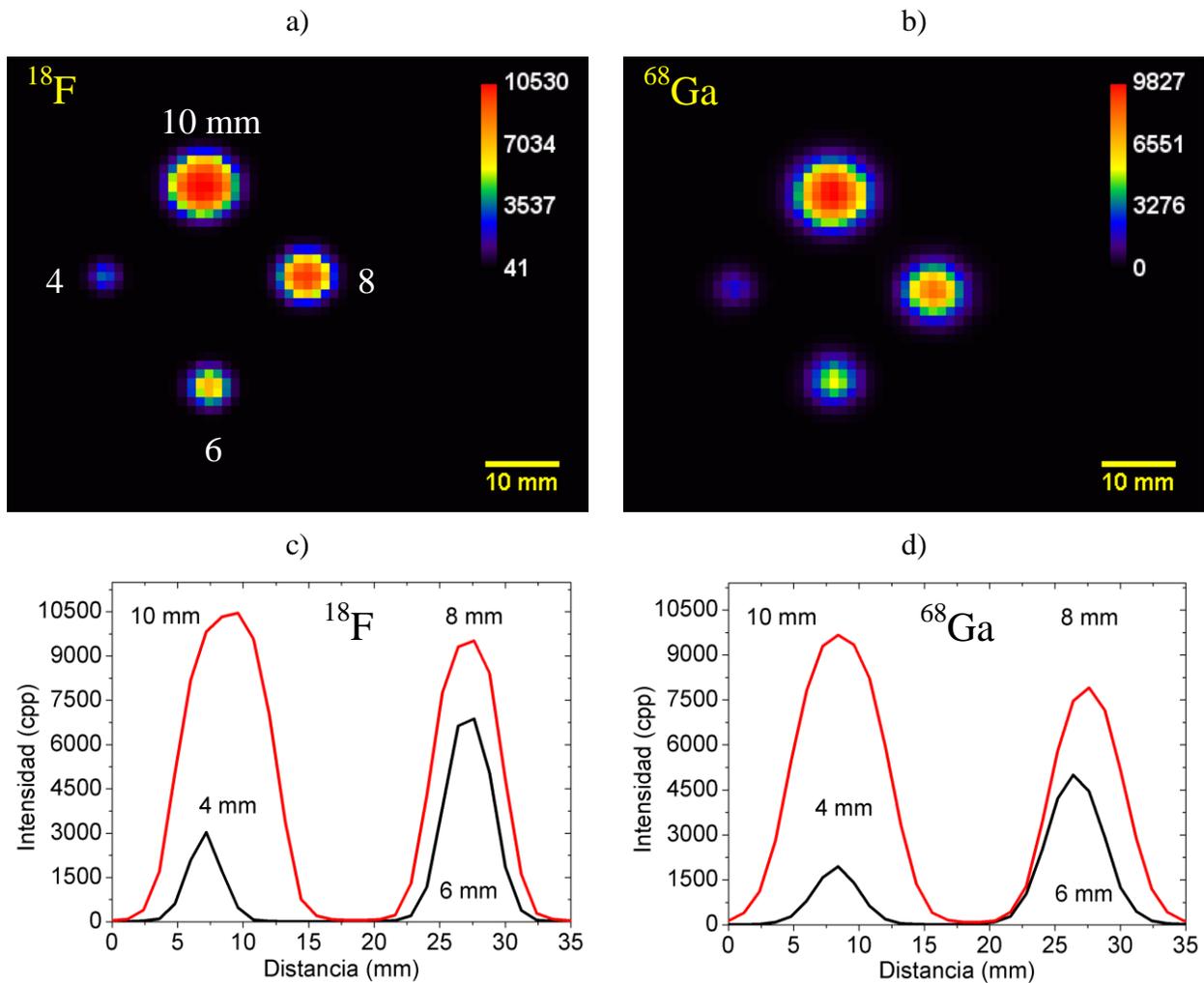


Figura 4.12 a y b) Imágenes obtenidas del corte que pasa a través de las esferas calientes inmersas en un fondo frío, para ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente. c y d) Perfiles de intensidad a través de las lesiones esféricas inmersas en cada radionúclido.

En la Tabla 4.8 se muestran los valores de píxel obtenidos dentro de cada esfera y los CdR como función del diámetro, siendo 1 en la esfera más grande por ser el valor de referencia. Se observa que los CdR tienden a ser mejores con ^{18}F que con ^{68}Ga , lo cual era de esperarse si consideramos que una mayor parte de los positrones de este último viajan fuera de la esfera y se aniquilan, modificándose la cuantificación de la concentración de actividad dentro de éstas.

En la Figura 4.13 se muestra la gráfica del CdR como función del diámetro de la esfera, en donde se observa que una tendencia cuadrática se ajusta bien al conjunto de datos, por lo que es posible estimar el CdR para tamaños de lesión en el rango de 4 a 10 mm. Cabe mencionar que con este método los CdR se sobreestiman, ya que la forma correcta de medirlos es comparando la intensidad dentro de las esferas con la intensidad en una región uniforme (de mayor tamaño) en donde no existe efecto parcial de volumen.

Tabla 4.8 Coeficiente de recuperación como función del diámetro de la esfera. El CdR es el cociente del VP_{prom} dentro de cualquier esfera entre el VP_{prom} dentro de la esfera más grande. DEst: desviación estándar asociada a la ROI dentro de cada esfera.

Diámetro de la esfera (mm)	VP_{prom} (cpp)		DEst (cpp)		Coeficiente de recuperación	
	^{18}F	^{68}Ga	^{18}F	^{68}Ga	^{18}F	^{68}Ga
10	6431	6296	3055	2150	1.00 ± 0.05	1.00 ± 0.05
8	5864	5060	2631	1776	0.91 ± 0.05	0.80 ± 0.04
6	3936	3198	1896	1200	0.61 ± 0.03	0.51 ± 0.03
4	1629	1267	1194	511	0.25 ± 0.01	0.20 ± 0.01

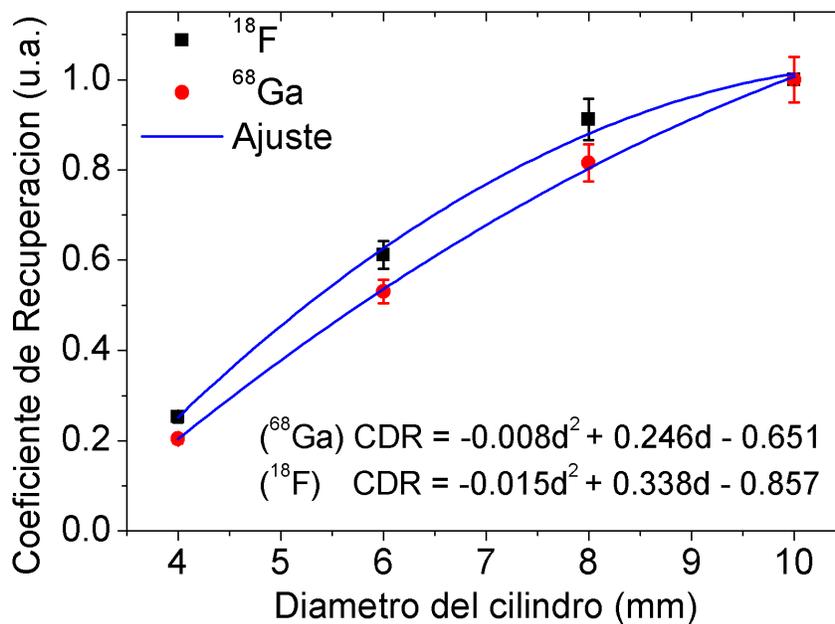


Figura 4.13 Coeficiente de recuperación como función del diámetro de la esfera. *Esferas calientes inmersas en un fondo frío.

En la Tabla 4.9 se muestran las dimensiones de las esferas medidas bajo estas condiciones. Se observa que las dimensiones están por debajo de lo esperado en todos los casos y para ambos radionúclidos. En el caso del ^{18}F la diferencia con respecto al tamaño real disminuye conforme las esferas aumentan de tamaño, a diferencia del ^{68}Ga en donde la diferencia aumenta. Dado el rango de interés en PEM, de 1 a 10 mm, se concluye que la estimación del tamaño de la esfera es mejor con ^{68}Ga . En la Figura 4.14 se muestra la gráfica de ambos conjuntos de datos y un ajuste lineal en cada caso. Se observa que la pendiente del ^{68}Ga es menor que la del ^{18}F , por lo que la estimación de las dimensiones reales de la esfera será mejor con ^{68}Ga hasta el punto (11.13, 8.95) mm, lugar en donde ambas rectas se cruzan.

Tabla 4.9 Estimación del diámetro de las esferas calientes inmersas en un fondo frío. La diferencia porcentual es entre el diámetro real y el medido.

Diámetro real de la esfera (mm)	Diámetro medido (mm)	Diferencia %	Diámetro medido (mm)	Diferencia %
	¹⁸ F		⁶⁸ Ga	
4.0	2.9 ± 0.1	27.5	4.0 ± 0.2	0.8
6.0	4.6 ± 0.2	23.2	5.4 ± 0.3	9.5
8.0	6.2 ± 0.3	22.9	6.6 ± 0.3	17.8
10.0	8.1 ± 0.4	18.7	8.3 ± 0.4	16.6

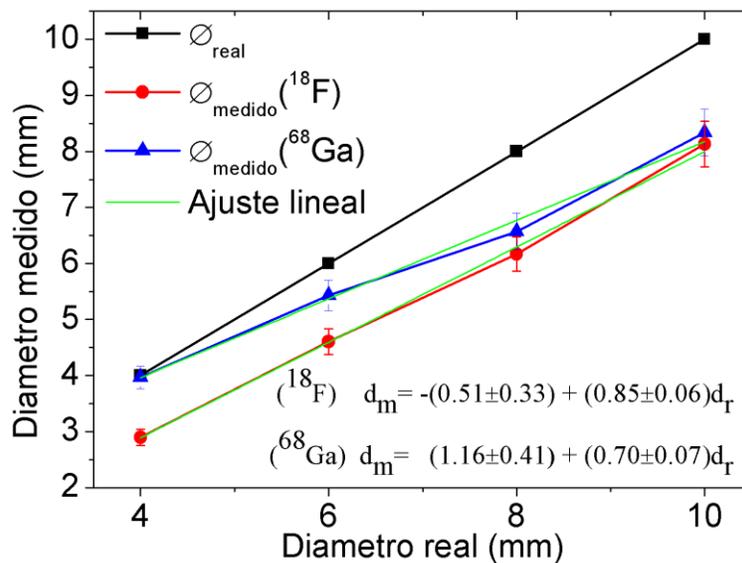


Figura 4.14 Diámetros de las esferas medidos con la metodología del protocolo NEMA NU 4-2008.

4.4 Calidad de Imagen

Como se mencionó en la sección 2.5.3, el protocolo NEMA NU 4-2008 evalúa la calidad de imagen en términos de uniformidad, coeficientes de recuperación y cocientes de desbordamiento. Ambos, CdR y CdD son una medida de contraste y dependen de la uniformidad, por lo que los resultados de uniformidad obtenidos con estos maniqués se muestran de manera independiente a aquellos presentados en la sección 4.1.

4.4.1 Maniquí de calidad de imagen NEMA NU 4-2008.

En la Figura 4.15 a y b se muestran las imágenes obtenidas de la región uniforme para ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente, cuando el maniquí se alineó axialmente. En principio, no debería verse ninguna estructura ajena a la región uniforme dado que el corte se tomó justo a través de ésta, pero dada la cercanía con los cilindros fríos y el uso de tomografía de ángulo limitado, en esta región los niveles de intensidad hacia el centro del maniquí disminuyen en las zonas donde están los dos cilindros fríos en cortes superiores, lo cual es evidente si observamos el perfil de intensidad en x de la Figura 4.15 c, que debería ser parecido a un escalón en el caso ideal. Además de los cilindros fríos, la falta de uniformidad se debe a que el método de reconstrucción no corrige por atenuación ni dispersión, siendo evidente un artefacto tipo copa en el perfil tangencial de la Figura 4.15 d.

La baja resolución del equipo en la dirección axial, cuando se estudian objetos de más de 50 mm de altura, es un factor determinante en la calidad de las imágenes obtenidas.

Los valores de uniformidad medidos con cada radionúclido se muestran en la Tabla 4.10, en donde se observa que, con el maniquí alineado axialmente, la uniformidad está por encima de lo medido con el contenedor cilíndrico sin insertos (ver Tabla 4.1). Esos valores superan el 10% recomendado en el manual de procedimientos para sistemas PET y PET-CT del National Cancer Institute en Estados Unidos para estudios clínicos (Boellaard R. et al. 2010), por lo cual esta configuración no es útil para evaluar objetivamente la calidad de imagen del sistema.

En las Figuras 4.16 a y b se muestran las imágenes obtenidas con el maniquí alineado radialmente para ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente. En este caso, los valores de uniformidad son similares a los encontrados con la fuente cilíndrica (ver Tabla 4.1), lo cual se debe a que ya no existe contribución de los cilindros fríos o calientes en los planos adyacentes, como se observa en los perfiles tangenciales de intensidad mostrados en la Figura 4.16 c. Del mismo modo, fue posible cuantificar los coeficientes de desbordamiento en agua y aire, cuyos perfiles se muestran en la Figura 4.16 d.

Tabla 4.10 Valores de uniformidad encontrados con el maniquí de calidad de imagen NEMA NU 4-2008. *VP_{prom}: Valor de pixel promedio.

Maniquí	Radionúclido	VP _{prom} (cpp)	DEst (cpp)	Vp _{min} / Vp _{max}	Uniformidad (%)
Alineado en Z	^{18}F	2836	461	0.54	16.26 ± 0.99
	^{68}Ga	3025	371	0.58	12.27 ± 0.26
Alineado en X	^{18}F	3970	324	0.72	8.15 ± 0.40
	^{68}Ga	4052	278	0.68	6.86 ± 0.11

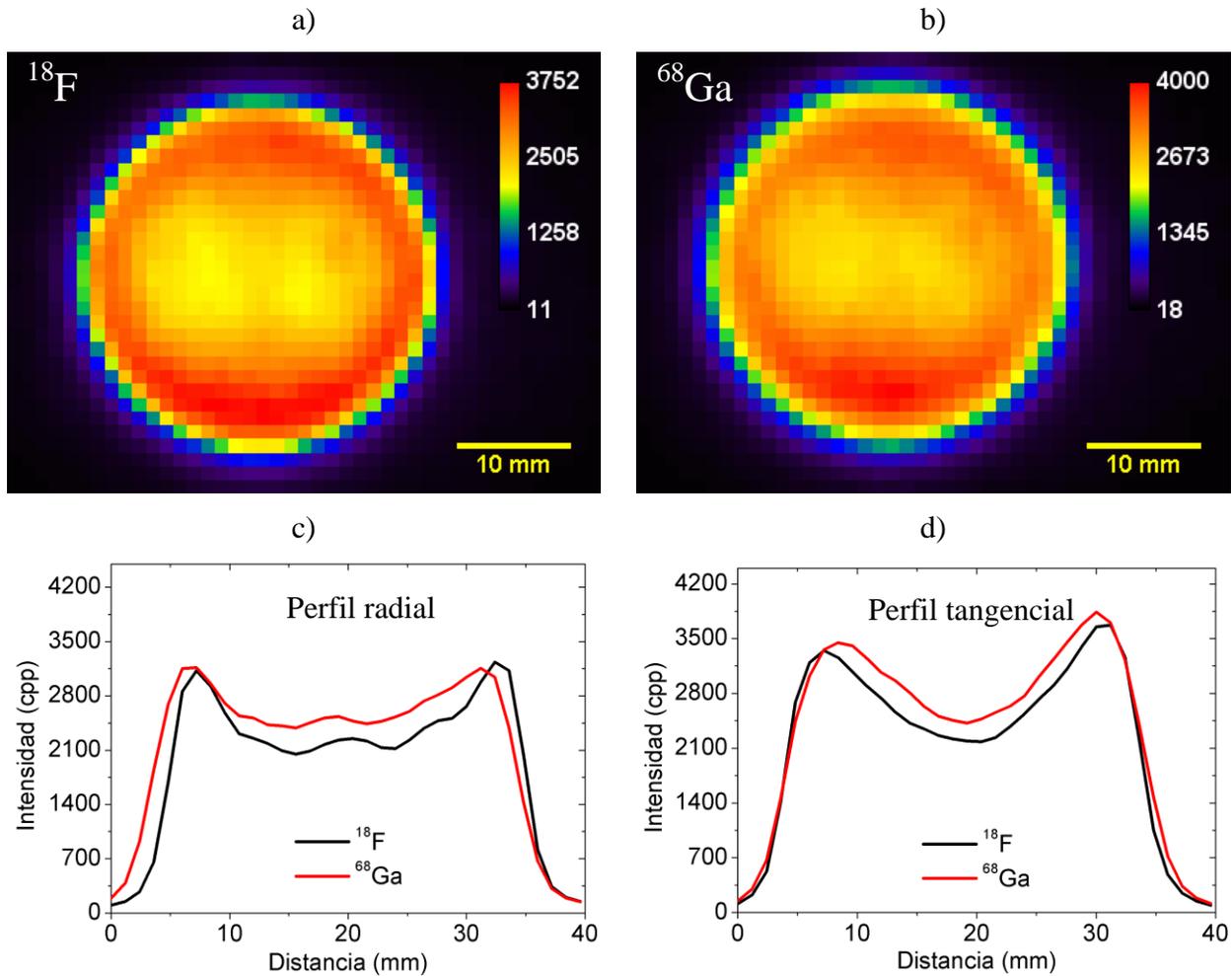


Figura 4.15 a y b) Imágenes obtenidas de la región de uniformidad del maniquí de calidad de imagen NEMA NU 4-2008 alineado axialmente. c y d) Perfiles lineales en las direcciones radial y tangencial, respectivamente, a través del centro del maniquí.

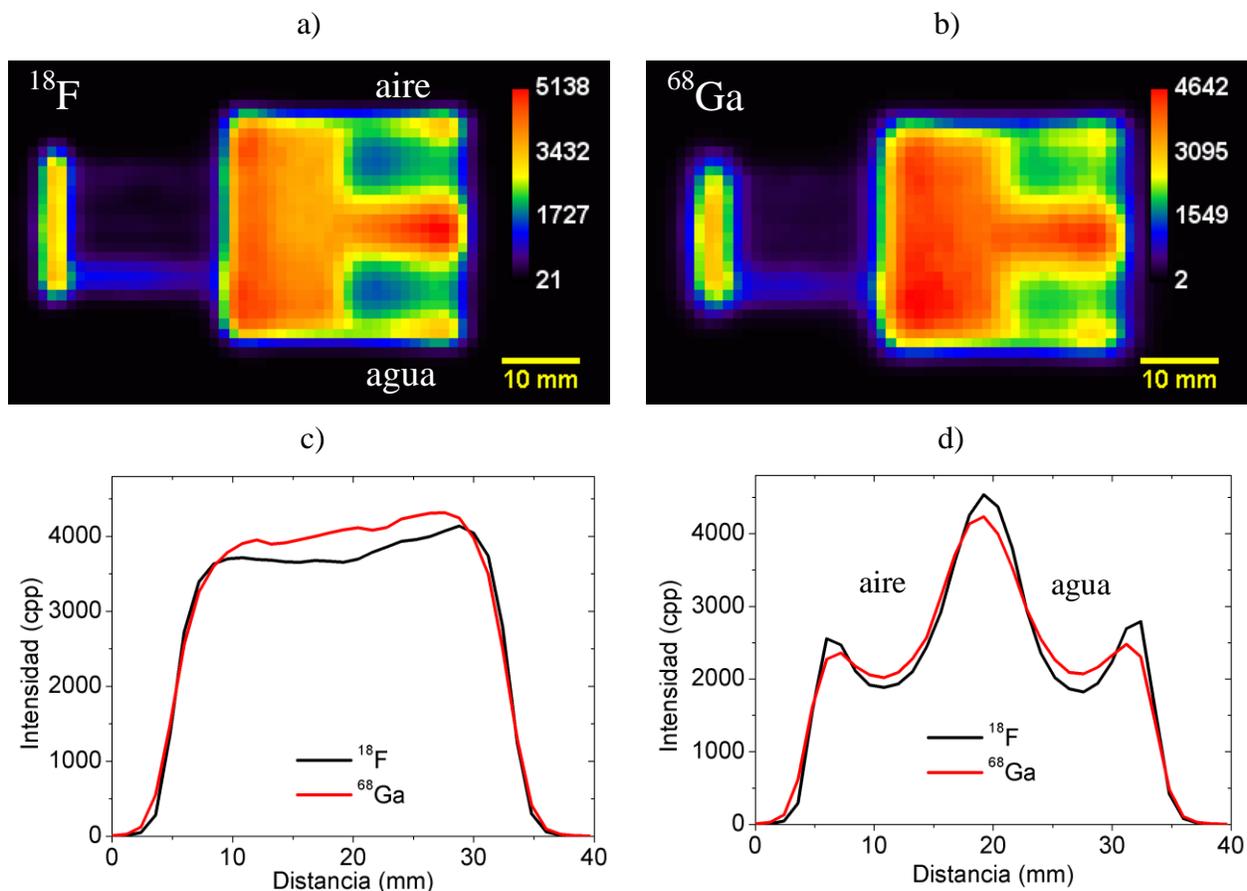


Figura 4.16 a y b) Imágenes promedio (cortes 6 y 7) obtenidas con el maniquí de calidad de imagen NEMA NU 4-2008 alineado radialmente con el sistema de referencia del escáner. c y d) Perfiles de intensidad tangenciales a través de las regiones de uniformidad y de cocientes de desbordamiento, respectivamente.

En las Figuras 4.17 a y b se muestran las imágenes obtenidas en la región de coeficientes de recuperación para ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente, con el maniquí alineado axialmente. En un análisis visual, con ^{18}F se pueden distinguir los cilindros de 2 mm o mayores y con ^{68}Ga los cilindros de 3 mm o mayores, esto por el alcance del positrón que genera una contribución importante de fotones de aniquilación alrededor de los cilindros (en donde solo hay PMMA), lo que también disminuye la rpv entre cilindros como se observa en los perfiles de las Figuras 4.17 c y d.

A pesar de que visualmente es posible distinguir los cilindros con ^{18}F , los CdR medidos no corresponden con lo esperado ni con lo reportado en la literatura por Luo et al. 2010. Ésta es una de las razones por la cuales se decidió rediseñar el maniquí de calidad de imagen NEMA NU 4-2008 y adaptarlo a las necesidades de un sistema PEM.

Por otra parte, cuando el maniquí se alineó tangencialmente no fue posible medir los CdR, ya que los cilindros más grandes tienen una contribución importante en los cortes donde se encontraban

los cilindros de 1, 2 y 3 mm. Bajo esta misma configuración, Luo y colaboradores (2010) reportan haber utilizado distancias entre detectores de 34 mm (a contacto con el maniquí) y 64 mm para medir los CdR. Con esas distancias se supone que los cilindros calientes quedan en cortes separados a lo largo de z.

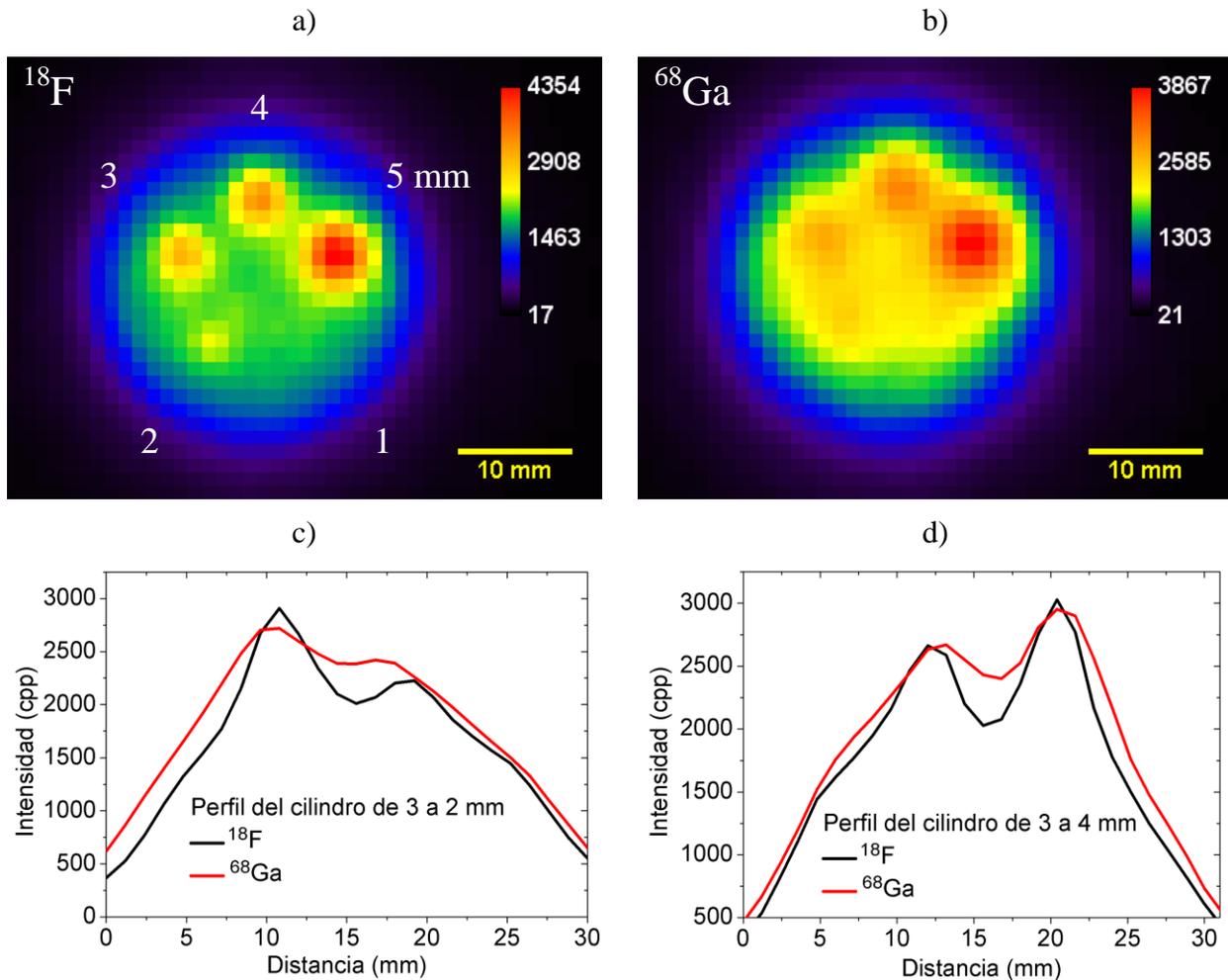


Figura 4.17 a y b) Imágenes de la región de coeficientes de recuperación del maniquí de calidad de imagen NEMA NU 4-2008 alineado axialmente. c) Perfiles de intensidad a través de los cilindros de 3 y 2 mm y d) a través de los cilindros de 3 y 4 mm.

En la Figura 4.18 se muestran las imágenes obtenidas de la región de cocientes de desbordamiento con el maniquí alineado axialmente, en donde es evidente que los positrones del ^{68}Ga pueden viajar más lejos que los de ^{18}F , generando un aumento mayor en los niveles de intensidad dentro de los cilindros fríos. Si observamos los perfiles de intensidad mostrados en c), es evidente que se detectaron más aniquilaciones dentro del cilindro de aire, lo cual se debe a que la probabilidad de que los positrones (fuera de la periferia) viajen más lejos en aire es mayor, si consideramos que en agua los positrones viajan en promedio 0.6 mm para ^{18}F y 2.9 mm para ^{68}Ga antes de aniquilarse.

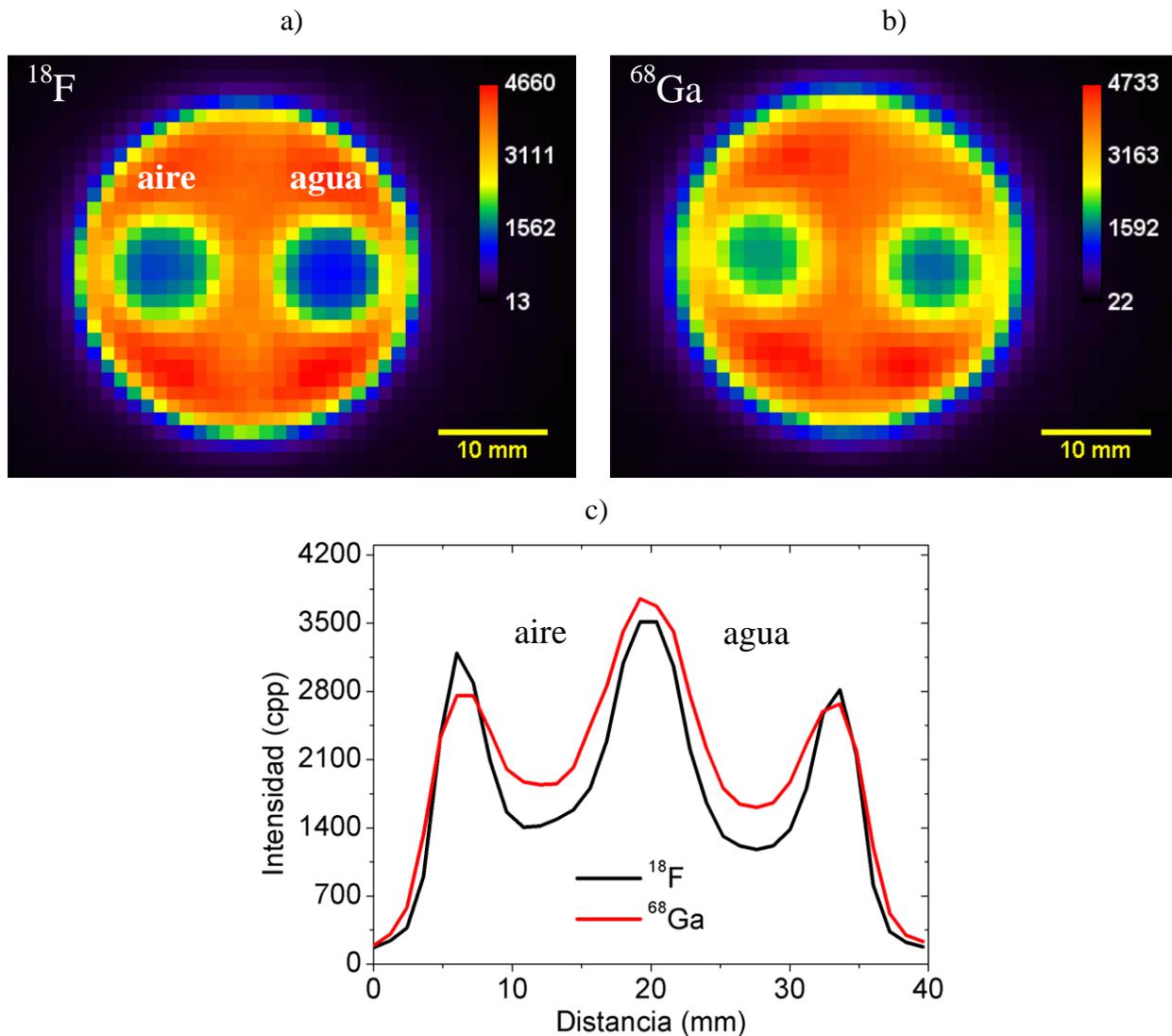


Figura 4.18 Imágenes y perfiles de intensidad de la región de cocientes de desbordamiento del maniquí de calidad de imagen NEMA NU 4-2008 alineado axialmente con el sistema de referencia, para ^{18}F y ^{68}Ga .

En la Tabla 4.11 se muestran los cocientes de desbordamiento en agua y aire obtenidos para cada radionúclido. Con el maniquí alineado radialmente las diferencias fueron del 2% en ambos casos, lo cual es muy bajo (<5%) para distinguir entre ambos materiales. Esto puede deberse a que la geometría y las dimensiones del maniquí no son las adecuadas para evaluar los CdD en este equipo, al menos bajo las condiciones antes mencionadas.

Tabla 4.11 Coeficientes de desbordamiento encontrados con el maniquí de calidad de imagen NEMA NU 4-2008, como función del material en el cilindro. *Vp: Valor de píxel. Retomar los valores de la *Tabla 4.10* para los cálculos de CdD.

Maniquí	Material	VP _{prom} (cpp)	DEst (cpp)	Vp _{min} / Vp _{max}	CdD
¹⁸ F Alineado en X	Aire	1994	181	0.72	0.50 ± 0.06
	Agua	1961	190	0.72	0.49 ± 0.06
⁶⁸ Ga Alineado en X	Aire	2099	149	0.79	0.52 ± 0.05
	Agua	2134	112	0.83	0.53 ± 0.05

4.4.2 Maniquí PEM-IF: Dos insertos sobre el FOV

En esta sección se presentan los resultados obtenidos con la versión adaptada para sistemas PEM del maniquí de calidad de imagen NEMA NU 4-2008.

4.4.2.1 Alineación axial

En esta configuración el inserto CdD se colocó encima del inserto CdR. En las Figuras 4.19 a y b se muestran las imágenes obtenidas en cada una de las regiones de interés para ¹⁸F y ⁶⁸Ga, respectivamente. Debido al grosor del objeto, el corte correspondiente a la región de uniformidad presenta una contribución importante de los cilindros fríos (agua y aire), ya que como se explicó en la sección anterior, este método de reconstrucción considera con cierto factor de peso la información de los cortes vecinos. Por lo tanto, al no poder medir la uniformidad, el cálculo de los CdR y CdD no fue posible, además de que los cilindros fríos miden 10 mm en z, que comparado con el espesor del corte es poco para medirlos objetivamente, considerando que ninguno de los cortes pasa exactamente a través de ellos.

4.4.2.2 Alineación radial

La alternativa para solucionar este problema fue utilizar ambos insertos pero alineados radialmente sobre el escáner, de este modo el espesor total del objeto bajo estudio fue de 50 mm con cortes de 4.17 mm. En las Figuras 4.20 a y b se muestran las imágenes obtenidas con esta configuración en la región de uniformidad para ¹⁸F y ⁶⁸Ga, respectivamente. A pesar de que los cilindros fríos siguen teniendo una contribución sobre la región uniforme, como se muestra en los perfiles de la Figura 4.20 c, cuando se mide la uniformidad se obtienen valores menores al 10%, lo cual permite tener una buena aproximación de los CdR y los CdD. En la Tabla 4.12 se muestran los valores de uniformidad encontrados como función del radionúclido, en donde se mantiene la tendencia de obtener imágenes con mejor uniformidad con ⁶⁸Ga que con ¹⁸F.

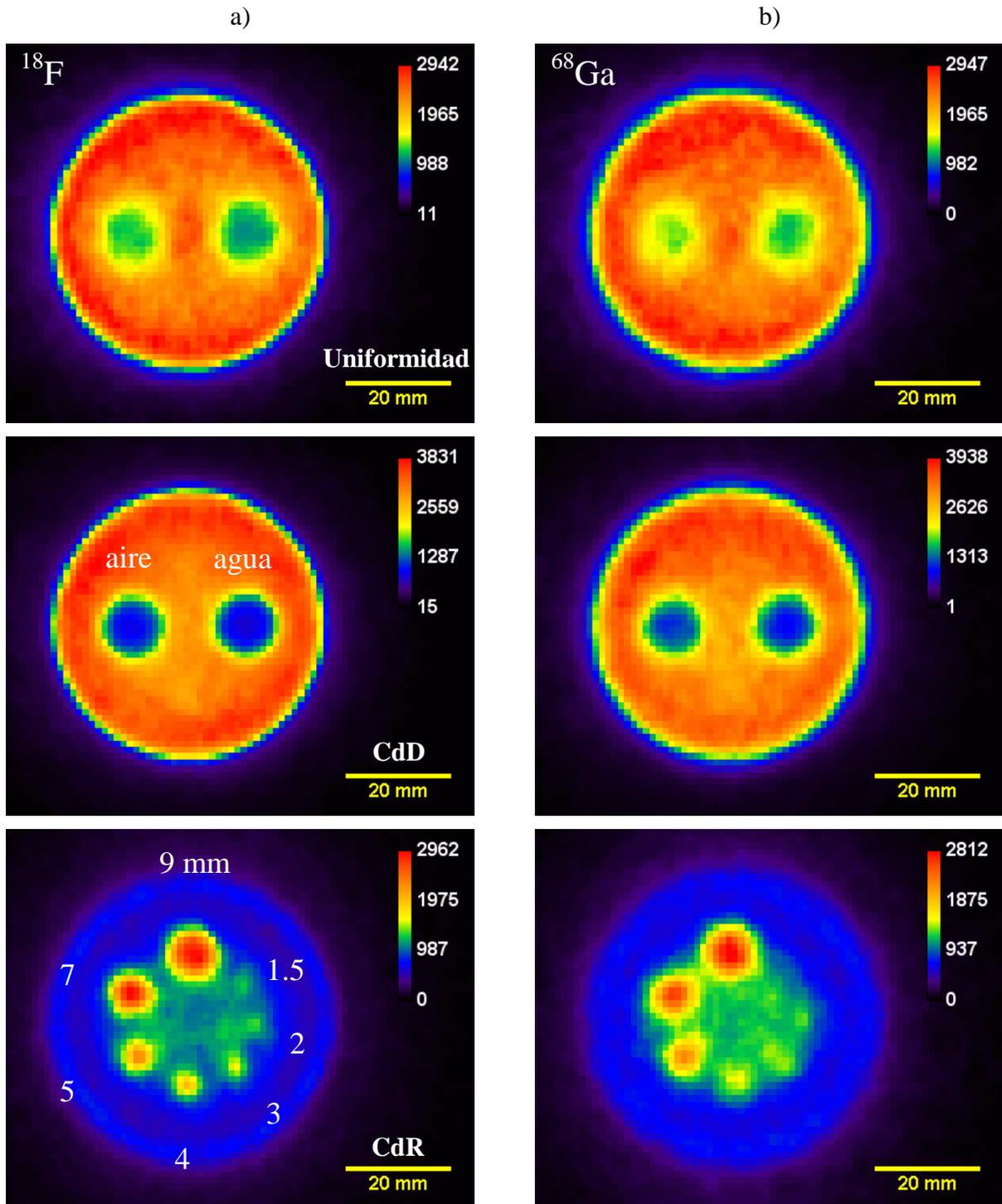


Figura 4.19 Imágenes obtenidas con los insertos CdR y CdD del maniquí PEM-IF alineados axialmente, para ^{18}F y ^{68}Ga .

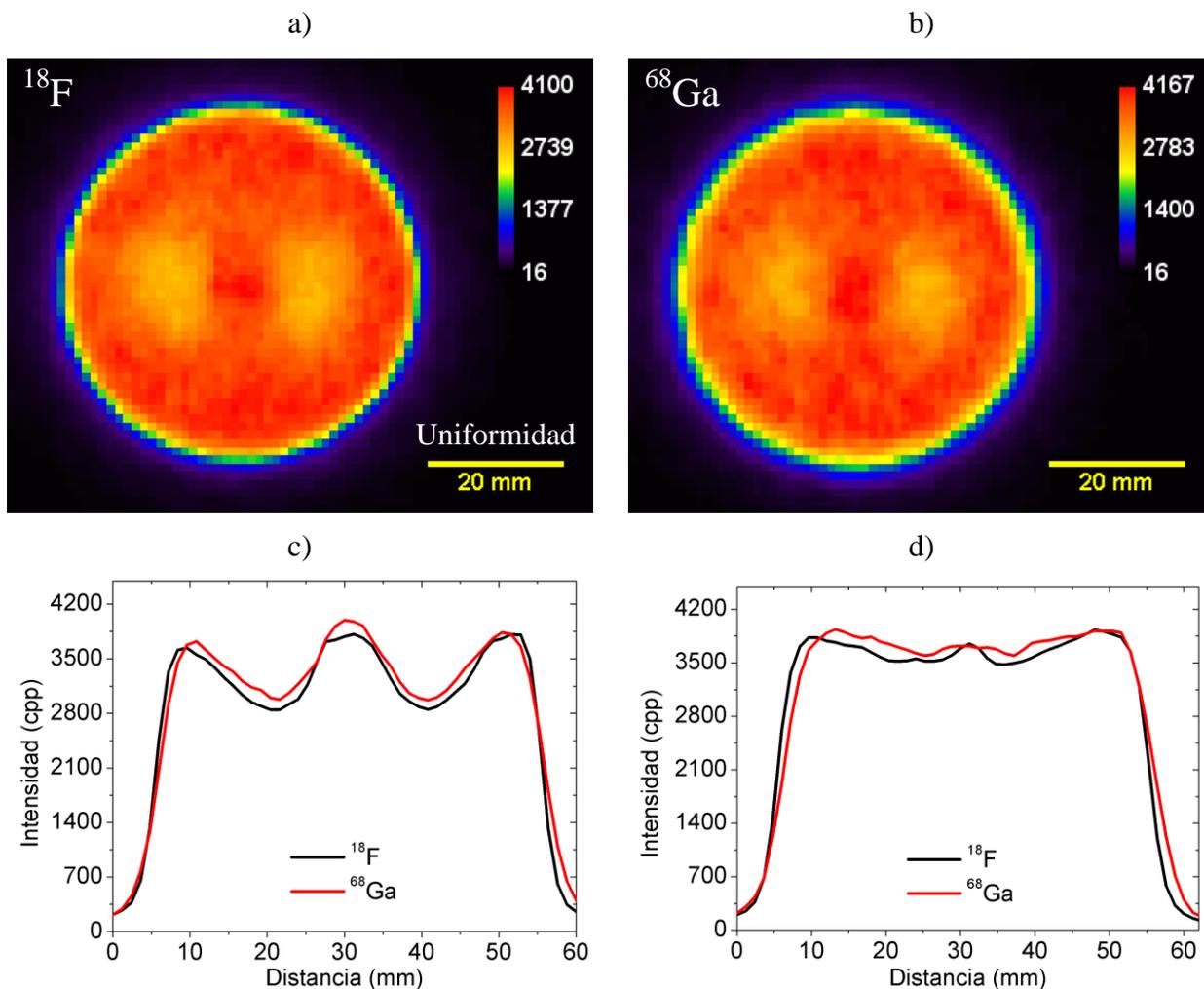


Figura 4.20 a y b) Imágenes obtenidas de la región de uniformidad debajo de los cilindros fríos (agua y aire) en el inserto CdD del maniquí PEM-IF. c y d) Perfiles lineales en las direcciones radial y tangencial, respectivamente.

Tabla 4.12 Valores de uniformidad encontrados con los insertos CdR y CdD alineados en la dirección radial del escáner. Vp: Valor de píxel.

Maniquí	Radionúclido	Vp _{prom} (cpp)	DEst (cpp)	Vp _{min} / Vp _{max}	Uniformidad (%)
Insertos CdR y CdD Alineados en x	¹⁸ F	3525	318	0.66	9.01 ± 0.02
	⁶⁸ Ga	3632	299	0.65	8.23 ± 0.04

Además de mejorar la uniformidad, otra de las ventajas de esta configuración es que no hay otra fuente por encima o por debajo del inserto CdR, con lo cual se disminuye considerablemente el número de aniquilaciones detectadas entre los cilindros calientes y se mejora su cuantificación.

En las Figuras 4.21 a y b podemos observar las imágenes obtenidas en la región de coeficientes de recuperación para ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente. En el análisis visual, fue posible distinguir el cilindro de 1.5 mm con ^{18}F y el de 2 mm con ^{68}Ga , con relaciones pico a valle de 1.87 y 2.53, respectivamente. En las Figuras c y d se muestran los perfiles de intensidad a través de los cilindros más pequeños, en donde se observa que el ^{18}F , además de tener mejor resolución espacial que el ^{68}Ga , tiene niveles de intensidad más altos, ya que un mayor porcentaje de los positrones de ^{68}Ga se aniquilan fuera de los cilindros, incrementando al mismo tiempo el “ruido” a sus alrededores.

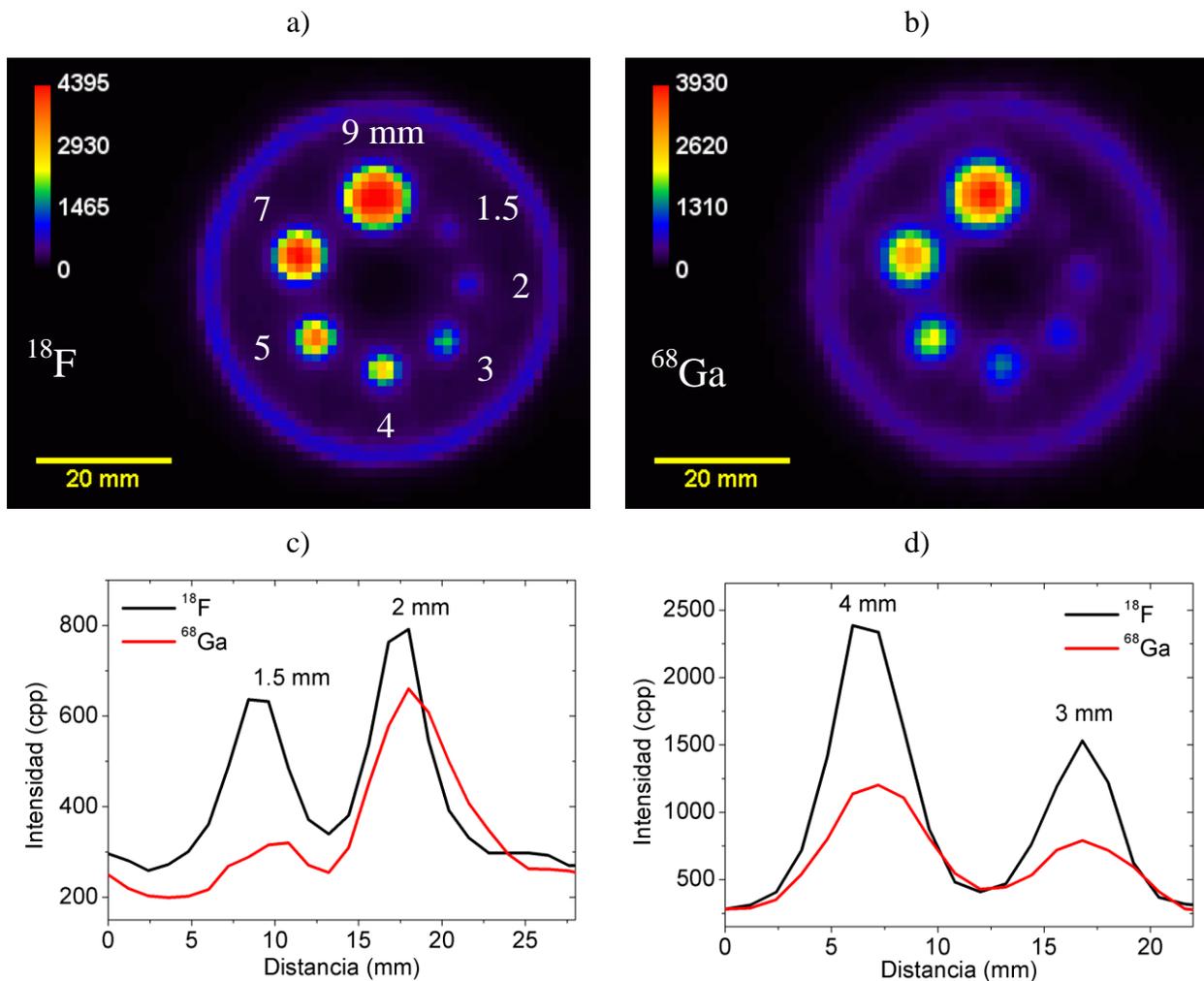


Figura 4.21 a y b) Imágenes obtenidas de la región de coeficientes de recuperación del maniquí PEM-IF para ^{18}F y ^{68}Ga . Perfiles de intensidad a través de los cilindros: c) de 1.5 y 2 mm y d) de 4 y 3 mm.

En la Tabla 4.13 se muestran los CdR medidos en cada cilindro. En la Figura 4.22 se muestra el comportamiento del CdR como función del diámetro del cilindro y del radionúclido utilizado. Se observa que el CdR tiende a crecer conforme el diámetro del cilindro aumenta, lo cual se debe a que en los cilindros pequeños el efecto parcial de volumen es más importante. Al comparar ambos radionúclidos, se observa que con ^{18}F se tiende a recuperar más información de la zona uniforme y, por lo tanto, se tiene un mayor contraste que con ^{68}Ga .

Tabla 4.13 Coeficientes de recuperación medidos con el maniquí PEM-IF con el arreglo de dos insertos alineados radialmente, como función del diámetro del cilindro y del radionúclido utilizado. Para estos cálculos se utilizaron los valores de vpp reportados en la Tabla 4.12.

Diámetro del cilindro (mm)	CdR	CdR
	^{18}F	^{68}Ga
1.5	0.21 ± 0.02	0.09 ± 0.01
2	0.22 ± 0.04	0.17 ± 0.02
3	0.44 ± 0.09	0.21 ± 0.03
4	0.52 ± 0.19	0.30 ± 0.06
5	0.77 ± 0.19	0.42 ± 0.13
7	0.81 ± 0.30	0.57 ± 0.15
9	0.87 ± 0.29	0.69 ± 0.23

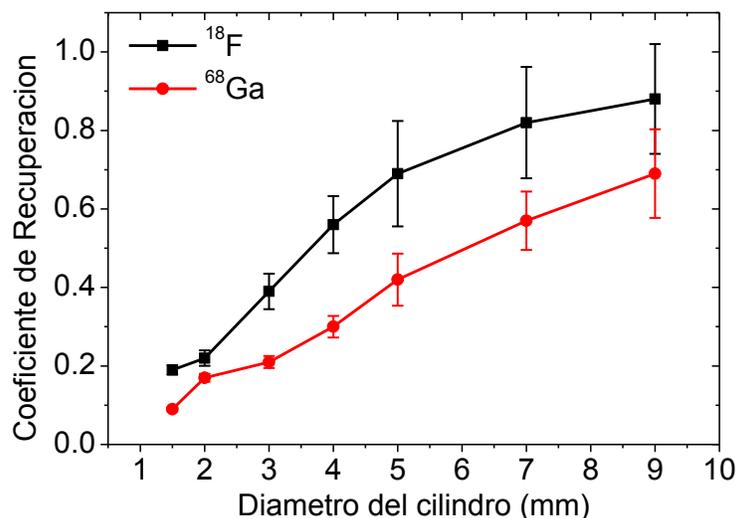


Figura 4.22 Coeficientes de recuperación como función del diámetro del cilindro y del radionúclido utilizado. Maniquí PEM-IF con 2 cilindros en la dirección radial.

En las Figuras 4.23 a y b se muestran las imágenes obtenidas en la región de cocientes de desbordamiento para ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente. En el análisis visual, debido al alcance de los positrones del ^{68}Ga , los cilindros fríos se ven más pequeños y con niveles de intensidad mayores en la periferia interna de los cilindros. En la Figura 4.23 c se muestran los perfiles de intensidad a través de los cilindros fríos con ambos radionúclidos, en donde se observa que la diferencia de intensidad entre agua y aire es mínima, lo cual sugiere un cambio en la configuración o arreglo de los maniqués. Los valores medidos se muestran en la Tabla 4.14.

Tabla 4.14 Coeficientes de desbordamiento como función del radionúclido utilizado y del material con el que están llenos los cilindros. Para estos cálculos se utilizaron los valores de vpp reportados en la *Tabla 4.12*.

Radionúclido	Material	CdD
^{18}F	Aire	0.33 ± 0.05
	Agua	0.34 ± 0.05
^{68}Ga	Aire	0.52 ± 0.05
	Agua	0.47 ± 0.05

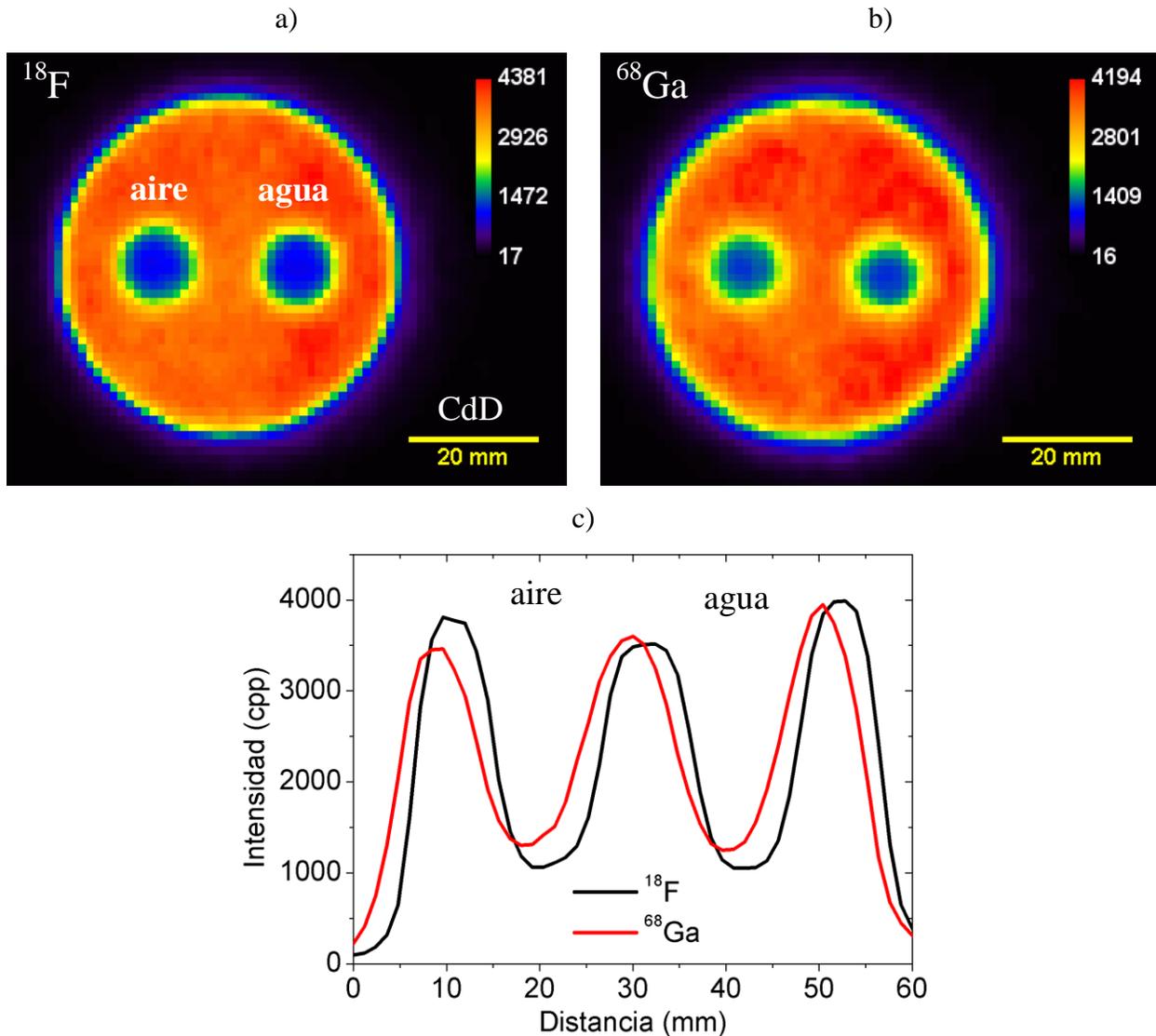


Figura 4.23 a y b) Imágenes de la región de cocientes de desbordamiento, bajo la configuración de dos insertos (CdR y CdD) dentro del FOV, para ^{18}F y ^{68}Ga . c) Perfiles de intensidad a través de los cilindros fríos (agua y aire).

4.4.3 Maniquí PEM-IF: Tres insertos sobre el FOV

En esta sección se presentan los resultados obtenidos con los insertos de CdR, CdD y uniformidad (contenedor cilíndrico sin insertos) dentro del FOV (ver Figura 3.12 d). La principal ventaja de este arreglo sobre el anterior fue que ya no hubo estructuras ajenas cercanas a la región de uniformidad, además de que se pudo considerar la variación de ésta con respecto a z.

En las Figuras 4.24 a y b se muestran ejemplos de las imágenes con esta configuración para ^{18}F y ^{68}Ga . En un análisis visual rápido se puede decir que con ^{18}F se tiene mejor resolución espacial y que los cocientes de desbordamiento en agua y aire son menores que los medidos con ^{68}Ga ,

asimismo es evidente que la uniformidad en este último es mejor. Cabe mencionar que en una sola imagen no se pueden evaluar los tres parámetros debido a que los cilindros fríos y los calientes no se encuentran a la misma altura dentro del contenedor.

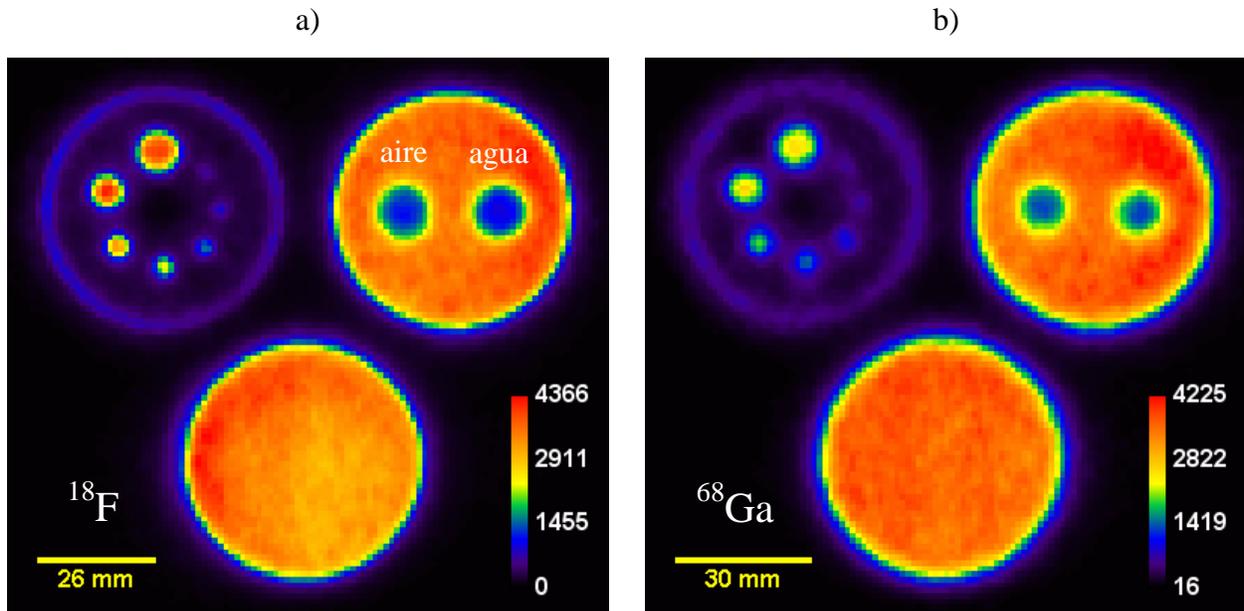


Figura 4.24 a y b) Imágenes promedio de los cortes centrales (6 y 7) de las imágenes obtenidas con los tres insertos dentro del FOV, para ^{18}F y ^{68}Ga

Para un análisis más específico de cada parámetro, las imágenes mostradas se recortaron en las tres regiones de interés y se analizaron por separado.

En las Figuras 4.25 a y b se muestran las imágenes obtenidas en la región de uniformidad (promedio de los cortes 7, 8 y 9 correspondientes a la región en donde se evaluaron los CdR) para ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente. Con ambos radionúclidos se observó que los perfiles de intensidad a través de las regiones de CdR y CdD son muy similares en la dirección radial y tangencial. Se observa que los perfiles obtenidos con ^{18}F presentan una caída de intensidad en ambas direcciones hacia el centro del cilindro, a diferencia de los obtenidos con ^{68}Ga en donde los perfiles son similares a los esperados en el caso ideal (función rectangular).

En la Tabla 4.15 se muestran los valores de uniformidad encontrados como función del radionúclido y de la región del maniquí en donde se midió. En este caso, se calculó que las imágenes formadas con ^{68}Ga son alrededor de 54% más uniformes que las obtenidas con ^{18}F , además de que la uniformidad mejora hacia los cortes centrales (en donde se midieron los CdR), lo cual se debe a que en esos cortes se tiene una mayor cobertura angular.

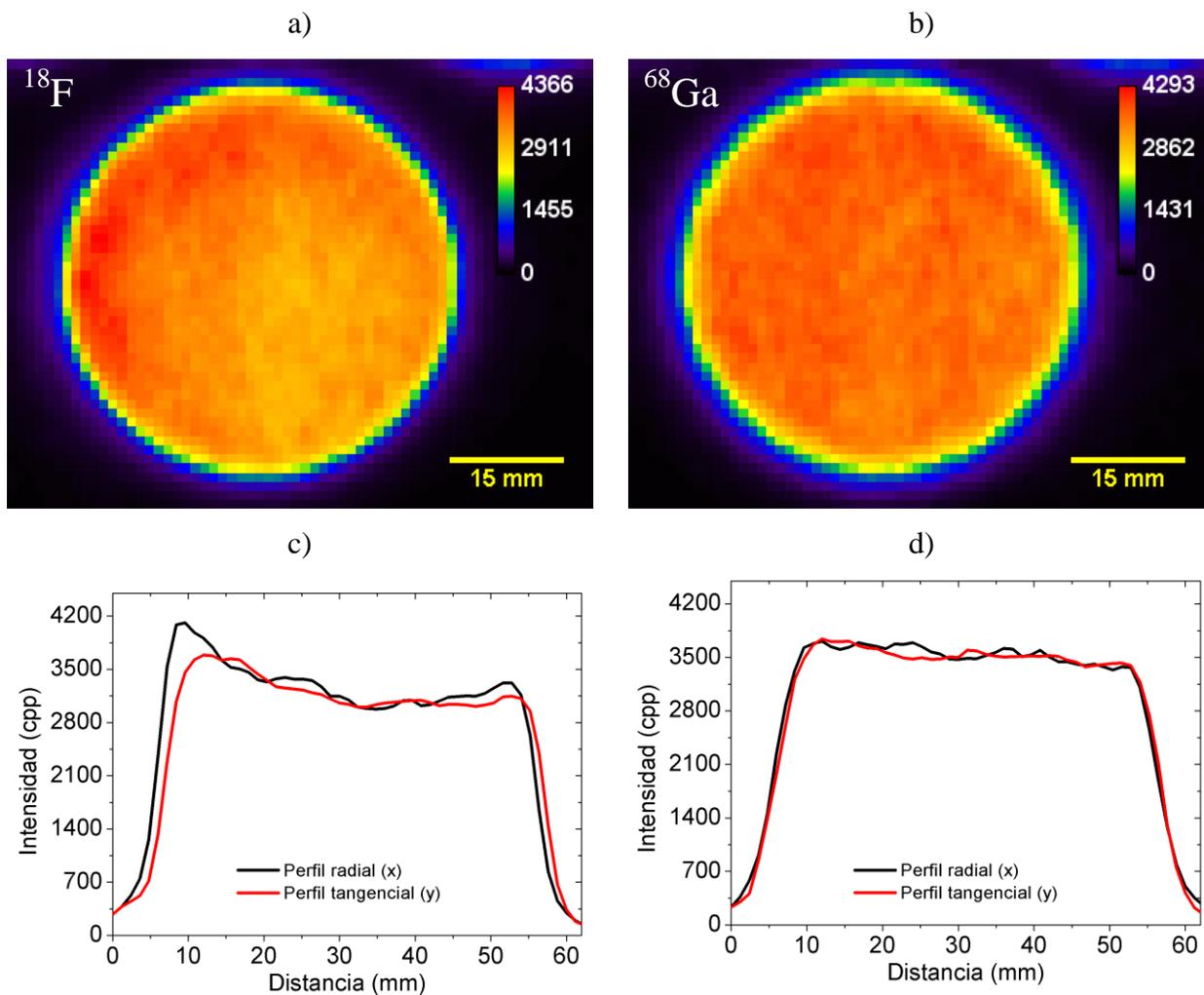


Figura 4.25 a y b) Imágenes promedio del inserto de uniformidad en los cortes 7, 8 y 9, para ^{18}F y ^{68}Ga . c y d) perfiles lineales en las direcciones radial y tangencial a través de cada región. Maniquí PEM-IF con 3 insertos sobre el FOV.

Tabla 4.15 Valores de uniformidad encontrados como función del radionúclido y de la región en donde se midió, para el arreglo con los tres insertos dentro del FOV. *Vp: Valor de píxel.

Radionúclido	Región	VP _{prom} (cpp)	DEst (cpp)	Vp _{min} /Vp _{max}	Uniformidad (%)
^{18}F	CdR	3475	229	0.71	6.58 ± 0.99
	CdD	3343	274	0.69	8.20 ± 0.66
^{68}Ga	CdR	3666	111	0.84	3.03 ± 0.36
	CdD	3584	133	0.82	3.72 ± 0.33

En las Figuras 4.26 a y b se muestran las imágenes obtenidas en la región de coeficientes de recuperación para ^{18}F y ^{68}Ga . En el análisis visual, el cilindro de 1.5 mm se distingue fácilmente con ^{18}F (rpv = 1.97), mientras que con ^{68}Ga se puede distinguir a partir del cilindro de 3 mm (rpv = 1.5).

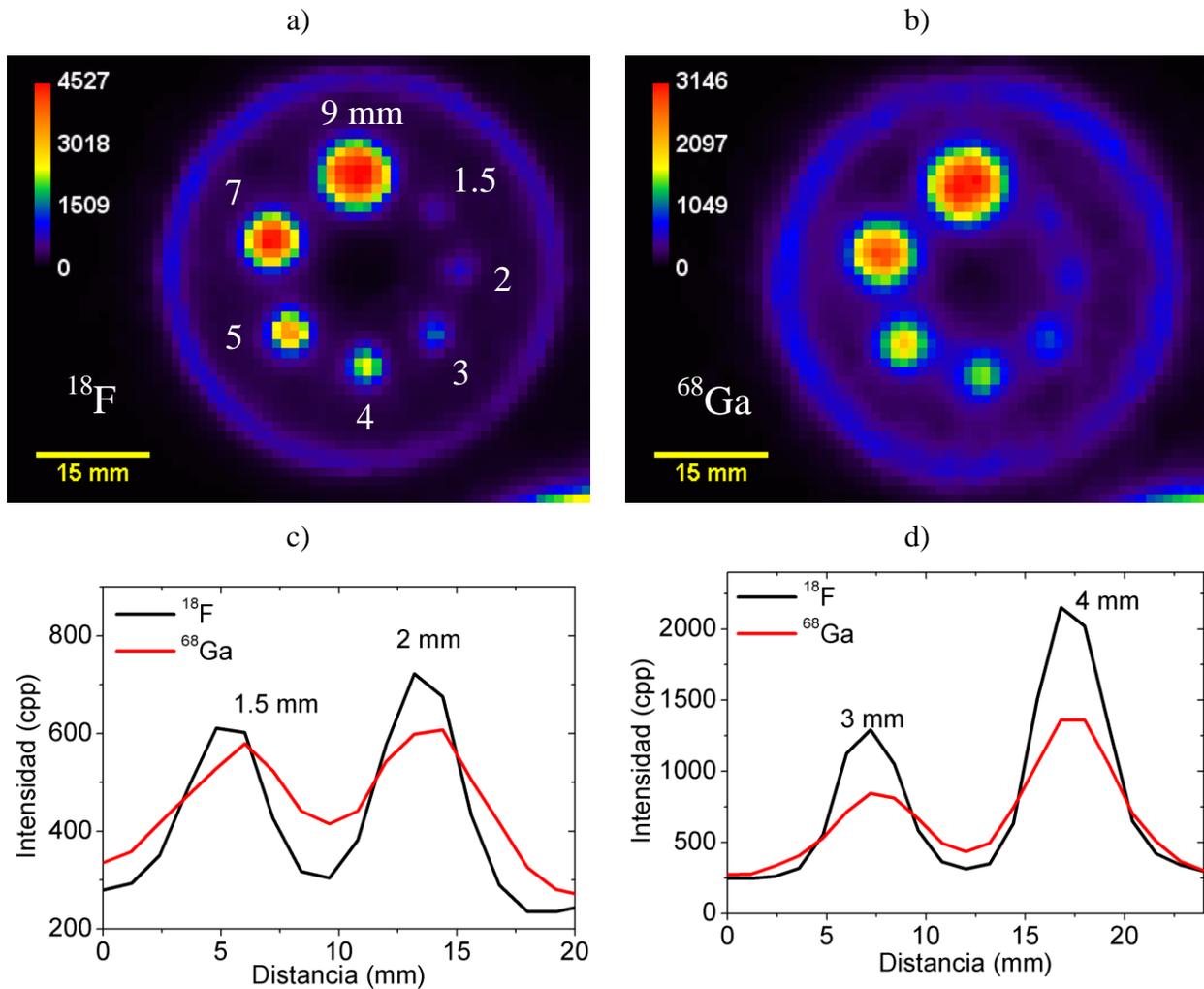


Figura 4.26 Imágenes obtenidas de la región de coeficientes de recuperación del maniquí PEM-IF bajo la configuración de tres insertos (CdR, CdD y uniformidad) sobre el FOV. Perfiles de intensidad a través de los cilindros: c) de 1.5 y 2 mm y d) de 4 y 3 mm.

En la Tabla 4.16 se muestran los coeficientes de recuperación obtenidos como función del diámetro del cilindro. Como se mencionó en el arreglo con dos insertos, la tendencia de los CdR es mejor con ^{18}F , lo cual indica que la cuantificación de la concentración de actividad es mejor. Además, con ^{18}F el CdR del cilindro de 9 mm es cercano a 1, lo cual indica que el efecto parcial de volumen para objetos con este diámetro o mayores no afectará considerablemente la cuantificación de la actividad. En la Figura 4.27 se muestra el comportamiento de los CdR como

función del diámetro del cilindro. La tendencia es similar a la encontrada con el arreglo de dos insertos sobre el FOV, aunque con valores ligeramente mejores.

Tabla 4.16 Coeficientes de recuperación medidos con el arreglo de tres insertos sobre el FOV, como función del diámetro del cilindro y del radionúclido utilizado. Para estos cálculos se utilizaron los valores de vpp reportados en la *Tabla 4.15*.

Diámetro del cilindro (mm)	CdR	
	^{18}F	^{68}Ga
1.5	0.19 ± 0.01	0.16 ± 0.01
2	0.20 ± 0.04	0.17 ± 0.01
3	0.32 ± 0.09	0.24 ± 0.02
4	0.47 ± 0.17	0.34 ± 0.06
5	0.77 ± 0.14	0.44 ± 0.08
7	0.83 ± 0.27	0.55 ± 0.13
9	0.97 ± 0.27	0.69 ± 0.16

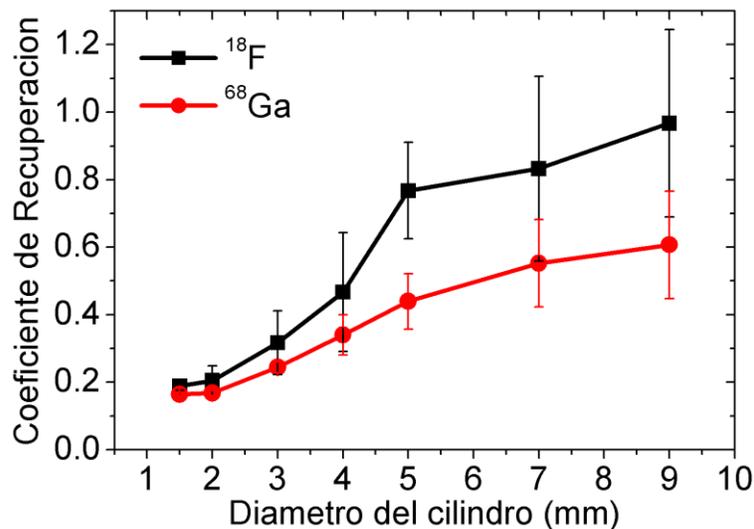


Figura 4.27 Coeficientes de recuperación como función del diámetro del cilindro y del radionúclido utilizado. Maniquí PEM-IF con 3 insertos sobre el FOV.

En las Figuras 4.28 a y b se muestran las imágenes obtenidas en la sección de cocientes de desbordamiento para ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente. Al igual que en las secciones anteriores, los cilindros fríos en el ^{68}Ga aparentemente tienen un diámetro menor que los inmersos en ^{18}F . En los perfiles mostrados en la Figura 4.28, la diferencia de intensidad dentro de los cilindros fríos es mayor en ^{18}F , opuesto a lo encontrado en el arreglo con 2 cilindros. En la Tabla 4.17 se muestran los cocientes de desbordamiento medidos como función del radionúclido y del material. Al

comparar los valores entre aire y agua, se observa que en aire el CdD tiende a ser mayor debido a que los positrones que entran al cilindro con agua se aniquilan cerca de la periferia y no contribuyen al aumento de intensidad hacia el centro del cilindro. Este efecto es más importante en ^{68}Ga .

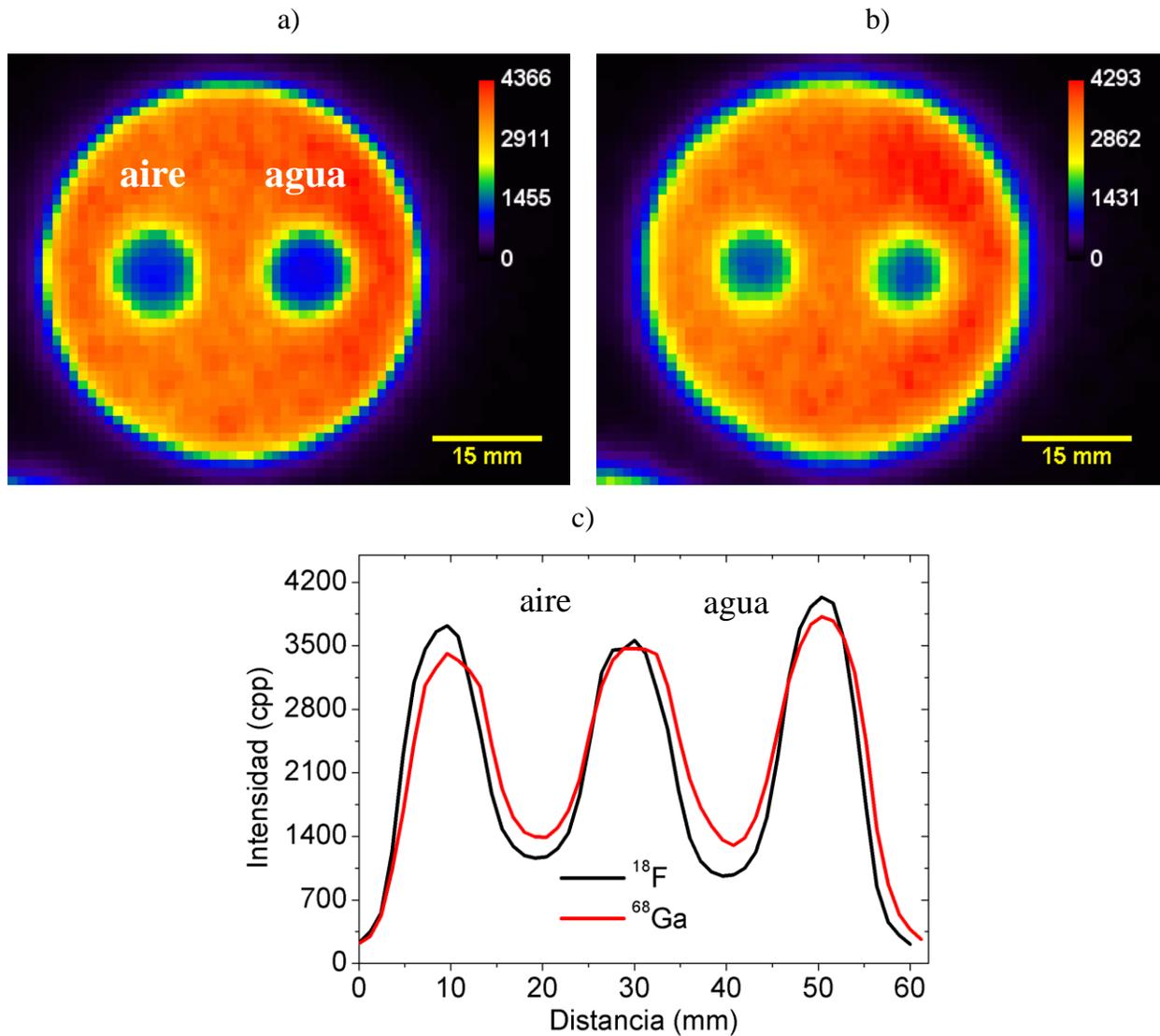


Figura 4.28 a y b) Imágenes de la región de cocientes de desbordamiento para ^{18}F y ^{68}Ga . c) Perfiles de intensidad a través de los cilindros fríos (agua y aire). Maniquí PEM-IF con los 3 insertos sobre el FOV.

Tabla 4.17 Coeficientes de desbordamiento obtenidos en el arreglo de tres insertos sobre el FOV, como función del radionúclido utilizado y del material dentro del cilindro. Para estos cálculos se utilizaron los valores de vpp reportados en la *Tabla 4.15*.

Radionúclido	Material	CdD
^{18}F	Aire	0.36 ± 0.04
	Agua	0.31 ± 0.04
^{68}Ga	Aire	0.42 ± 0.06
	Agua	0.40 ± 0.03

5. Discusión y conclusiones

Respecto al diseño de los maniqués de calidad de imagen, el propuesto en el protocolo NEMA NU 2-2001 queda descartado para su uso en PEM dadas sus dimensiones (demasiado grande para colocarse sobre el escáner), aunque no así su estructura, la cual fue la base para diseñar el maniquí de lesiones esféricas propuesto en esta tesis. Por otra parte, el maniquí de calidad de imagen NEMA NU 4-2008 es muy pequeño en el plano transaxial (33.5 mm) y muy grande en la dirección axial z (74 mm) para simular las condiciones de adquisición típicas (una mama ligeramente comprimida) en un estudio PEM, aunque los tamaños de lesión simulados están dentro del rango de interés (1 a 10 mm). Además de sus dimensiones, su implementación en PEM está limitada por su diseño, ya que, como se mostró en esta tesis, un maniquí pensado para la evaluación de sistemas PEM no debe tener estructuras distintas y cercanas entre sí en la dirección axial z , como es el caso del NEMA NU 4-2008. Esto se debe a que el método de reconstrucción (MLEM) del PEM Flex de Naviscan, al momento de reconstruir un corte tomográfico no sólo toma la información de ese corte, sino que también toma parte de la información de los cortes adyacentes, pudiendo generar artefactos en la imagen resultante.

En esta tesis, el análisis realizado con la fuente extendida de ^{68}Ge , nos llevó a entender el efecto de borde que se genera en la parte frontal del escáner (región próxima a la pared torácica). El principal problema con este artefacto es que las lesiones que se encuentran dentro de esta zona con aparente “mayor concentración de actividad” pueden llegar a ser difíciles de identificar si no captaron suficiente radiofármaco. Debido a esto, el área efectiva de detección de lesiones dentro del FOV comienza a partir de los 15 ± 2 mm, medidos en la dirección tangencial y desde la cara frontal del escáner.

La mejor metodología para medir la uniformidad con la fuente cilíndrica es la basada en el protocolo de la IAEA 2009, aunque también es la que puede llevar más tiempo de implementación. Se consideraron los cortes centrales de la región con actividad y se delinearon 5 ROI circulares de 13 mm de diámetro sobre cada uno, en lugar de una sola ROI grande (75% del diámetro activo) sobre la imagen promedio de los 4 cortes. De esta manera se tiene información de la uniformidad como función de la altura en z y de la variabilidad del fondo en distintas regiones. Con este método, los valores promedio de uniformidad encontrados fueron de $8.3 \pm 0.9\%$ y $5.8 \pm 0.7\%$ para ^{18}F y ^{68}Ga , respectivamente, lo cual implica que las imágenes obtenidas con ^{68}Ga tienden a ser más uniformes. Esto se debe a que la función de respuesta a un impulso para ^{68}Ga es más extendida, con colas más largas, que la PSF del ^{18}F .

En cuanto a la resolución espacial del equipo, ésta se evaluó cuantitativa y cualitativamente. Cuantitativamente se evaluó a través de la función de respuesta a una línea (LSF), siendo una buena alternativa cuando no se tiene una fuente puntual como la sugerida en el protocolo NEMA NU 4-2008. Los resultados indicaron que los positrones más energéticos del ^{68}Ga (y, por lo tanto, de mayor alcance) producen un deterioro considerable de la resolución espacial ($\text{FWHM}_{\text{radial}} = 4.22 \pm 0.13$ mm y $\text{FWHM}_{\text{tangencial}} = 4.59 \pm 0.29$ mm) en comparación con ^{18}F ($\text{FWHM}_{\text{radial}} = 2.92 \pm 0.10$ mm y $\text{FWHM}_{\text{tangencial}} = 3.02 \pm 0.15$ mm). Estos valores se encuentran por encima de lo reportado en la literatura para ^{18}F (FWHM radial y tangencial = 2.4 mm), lo cual podría deberse a que los capilares de vidrio que simulaban las fuentes lineales tenían un diámetro interno de 1.1 mm, que es muy similar al tamaño de pixel de las imágenes reconstruidas (1.2 mm). Además, se observó que existe una deformación en la forma de la LSF en la dirección tangencial, principalmente en los cortes tomográficos centrales en donde el ángulo sólido es mayor. Una posible explicación a este efecto es que en esa dirección hay más detectores, lo cual aumenta el ángulo sólido y con ello la detección de líneas de respuesta más oblicuas. Los resultados de la evaluación cualitativa de la resolución espacial a través del maniquí tipo miniDerenzo indicaron que con ^{18}F es posible distinguir claramente el conjunto de cilindros de 3 mm ($\text{rpv} = 1.89 \pm 0.36$) y con ^{68}Ga el conjunto de 4 mm ($\text{rpv} = 1.89 \pm 0.03$), valores que están en completo acuerdo con las medidas reportadas a través de la LSF.

En lo que se refiere a la propuesta del maniquí para la detección de lesiones esféricas, los diámetros de las esferas (4, 6, 8 y 10 mm) fueron seleccionados para representar los tamaños típicos de lesiones encontrados en estudios clínicos de PEM. Una parte fundamental de esta tesis fue evaluar la capacidad del sistema para la detección de lesiones esféricas en tres escenarios distintos:

a) Cuando las esferas calientes se colocaron dentro de un fondo tibio, se observó que con el PEM Flex es posible detectar lesiones con diámetros de 4 mm con ^{18}F y mayores a 4 mm con ^{68}Ga . Estos valores representan el tamaño mínimo que puede ser detectado bajo las condiciones descritas. Estos resultados dependen fuertemente de la relación de concentraciones de actividad entre las esferas calientes y el fondo tibio (en este caso alrededor de 9:1) y del efecto parcial de volumen, el cual es más importante en las esferas de menor tamaño.

b) Con las lesiones esféricas frías inmersas en un fondo tibio, fue posible detectar lesiones de 4 mm con ambos radionúclidos. En términos de contraste, en ambos escenarios los valores encontrados con ^{18}F fueron mejores (30% en promedio) que los encontrados con ^{68}Ga , lo cual se debe al mayor alcance del positrón del ^{68}Ga . En las esferas calientes, el contraste disminuye con ^{68}Ga porque muchos de los positrones producidos dentro de la esfera viajan fuera de ésta y se aniquilan en sus alrededores, a diferencia de los positrones de ^{18}F que tienen una mayor probabilidad de aniquilarse en el interior de las esferas, dado su menor alcance (0.6 contra 2.9 mm en agua). Por el contrario, cuando se tienen lesiones frías inmersas en un fondo tibio, con ^{68}Ga es más probable que los positrones producidos en el fondo se aniquilen dentro de las esferas,

aumentando su intensidad en la imagen reconstruida y disminuyendo el contraste (bajo estas condiciones).

c) En el caso de las esferas calientes inmersas en un fondo frío, los coeficientes de recuperación (CdR) obtenidos están sobrestimados, ya que se tomó como referencia el vpp dentro de la esfera más grande, en donde aún existe efecto parcial de volumen. En cuanto al diámetro con el que el escáner reconstruye las imágenes de las lesiones esféricas, en todos los casos se encontraron dimensiones menores a las reales, lo cual no es de sorprender debido al efecto parcial de volumen. En promedio, los diámetros medidos fueron 21% menor para ^{18}F y 11% menor para ^{68}Ga respecto a los tamaños reales, lo cual indica que con ^{68}Ga se obtiene una mejor estimación en esferas dentro del rango de interés en PEM.

En lo que se refiere a la propuesta del maniquí para evaluar la calidad de imagen en términos de uniformidad, coeficientes de recuperación y cocientes de desbordamiento (CdD), al igual que con las esferas, los diámetros de los cilindros calientes (1.5 a 9 mm) y de los cilindros fríos de agua y aire (10 mm) fueron seleccionados para representar los tamaños típicos de lesiones encontrados en estudios clínicos de PEM. Después de analizar todas las configuraciones propuestas, la que produjo los mejores resultados fue colocar los tres maniqués (uniformidad, CdR y CdD) simultáneamente dentro del FOV. Una de las ventajas es que a lo largo de la dirección axial solo se encuentra la estructura o parámetro de interés, además de que es posible medir cada parámetro como función de la altura, además de que la separación entre los módulos de detectores (50 mm) corresponde al promedio de una mama ligeramente comprimida en un estudio de PEM. Los resultados del análisis de cada parámetro determinaron que:

a) La uniformidad se evaluó por separado para las regiones de CdR y CdD, esto para obtener una mejor estimación de ambos parámetros. Los resultados obtenidos con ^{18}F (6.58 ± 0.99 y $8.2 \pm 0.66\%$ para las regiones de CdR y CdD, respectivamente) son similares a lo obtenido con la fuente cilíndrica evaluada individualmente. Con ^{68}Ga no fue así, ya que los valores encontrados (3.03 ± 0.36 y $3.72 \pm 0.33\%$) son de casi la mitad de lo obtenido con la fuente cilíndrica.

b) En cuanto a los coeficientes de recuperación, estos mejoran conforme el tamaño del cilindro aumenta, lo cual se debe a que el efecto parcial de volumen es menos importante en los cilindros más grandes. Si comparamos el CdR del cilindro de 9 mm para ambos radionúclidos, con ^{18}F se tiene un CdR de 0.97 ± 0.27 y con ^{68}Ga un CdR de 0.69 ± 0.16 , lo cual indica que la cuantificación de la concentración de actividad tiende a ser mejor con ^{18}F . En el análisis visual, con ambos radionúclidos es posible distinguir al cilindro de 1.5 mm sobre el fondo frío, aunque con ^{18}F se tiene una rpv mayor (1.97 contra 1.38).

c) En cuanto a los coeficientes de desbordamiento, en ambos radionúclidos se observó que estos tienden a ser mayores en aire que en agua. Esto se debe a que los positrones generados en el fondo tienen una mayor probabilidad de viajar y aniquilarse en el interior del cilindro de aire y no solo cerca de la periferia, como sucede en el cilindro lleno de agua. Las aniquilaciones dentro de

los cilindros aumentan la intensidad de la región en la imagen reconstruida, con lo cual el CdD aumenta y al mismo tiempo disminuye el contraste del cilindro con respecto al fondo. Dado el alcance del positrón, este efecto es más importante cuando se utiliza ^{68}Ga .

Se puede concluir que las metodologías propuestas en los protocolos de evaluación de calidad de imagen para sistemas PET han sido desarrolladas y optimizadas a lo largo de muchos años, y sirvieron como un excelente punto de partida para proponer protocolos específicos para sistemas PEM; estos últimos deben considerar las características intrínsecas de esta modalidad, como lo es la cobertura angular limitada, además de la adaptación de algunas secciones de los maniqués con tamaños en sus estructuras de acuerdo a los tamaños de lesiones típicas que se encuentran en estudios PEM.

Los maniqués y la metodología desarrollados en esta tesis servirán como base para establecer un protocolo de calidad de imagen que sirva como herramienta para la evaluación sistemática de sistemas de Mamografía por Emisión de Positrones.

El método de reconstrucción y la poca versatilidad de la interfaz de usuario limitaron el análisis y la calidad de las imágenes obtenidas. El tamaño fijo de corte limita la resolución espacial axial del sistema. El método de reconstrucción incorpora información sobre la concentración de actividad del radionúclido en cortes adyacentes (por encima y por debajo) al corte de interés, lo cual dificulta la cuantificación de actividad. Se espera que con la implementación de métodos de reconstrucción más sofisticados que incluyan factores de corrección por atenuación y dispersión, se obtengan imágenes de mejor calidad.

Los resultados obtenidos muestran que con sistemas PEM siempre se debe de considerar el radionúclido emisor de positrones con el cual se hizo o se hará el estudio, ya que el alcance del positrón afecta directamente tanto a la resolución espacial como a la cuantificación de la concentración de actividad en las imágenes obtenidas.

Apéndice A. Propuesta de protocolo de calidad de imagen para evaluar sistemas PEM

En el presente apéndice se presenta un resumen de la metodología y los materiales necesarios para evaluar la calidad de imagen de un sistema PEM en términos de resolución espacial, uniformidad y contraste. Este último se evaluará en términos de los coeficientes de recuperación (CdR), los coeficientes de desbordamiento (CdD) y la detectabilidad de lesiones esféricas.

Tabla A.1 Materiales necesarios en cada una de las pruebas que componen la presente propuesta de protocolo.

Maniquí	Elemento	Figura de referencia
Uniformidad	1 contenedor cilíndrico con tapa	Fig. 3.1b [†]
MiniDerenzo	1 contenedor principal 1 contenedor cilíndrico con tapa 1 inserto miniDerenzo	Fig. 3.1a Fig. 3.1b [‡] Fig. 3.3
Fuentes lineales	1 maniquí rectangular con capilares de vidrio o plástico	Fig. 3.4
Microesferas	2 contenedores cilíndricos con tapa 2 conjuntos de 4 esferas	Fig. 3.1b [†] Fig. 3.2
Coefficientes de Recuperación	1 contenedor cilíndrico con tapa 1 inserto de CdR	Fig. 3.1b [‡] Fig. 3.5
Coefficientes de Desbordamiento	1 contenedor cilíndrico con tapa 1 inserto de CdD	Fig. 3.1b [†] Fig. 3.6

[†] Con base delgada (6 mm). [‡] Con base gruesa (10 mm). En el caso de las esferas, se recomienda reducir 5 mm la longitud de los postes, de tal forma que la distancia entre la base de contenedor cilíndrico y el centro de las esferas aumente de 8 mm (Fig. 3.2) a 13 mm.

Nota: Un maniquí se compone de un contenedor cilíndrico con tapa (con los tornillos correspondientes) y 1 inserto, específicos para cada prueba. Únicamente para medir la uniformidad no se utiliza ningún inserto.

Para el llenado de todos los maniqués se debe utilizar una solución de ¹⁸F o ¹⁸F-FDG en agua.

A. Uniformidad, coeficientes de recuperación y cocientes de desbordamiento

En esta prueba se evalúan la uniformidad, los coeficientes de recuperación y los cocientes de desbordamiento en un solo estudio, por lo que los 3 maniqués se deben colocar al mismo

tiempo sobre el FOV en un arreglo triangular. Los maniqués de CdR y CdD deben juntarse y alinearse radialmente, procurando que el punto medio entre ambos coincida con el punto medio del FOV radial. Los cilindros que conforman el inserto CdD deberán alinearse tangencialmente con respecto al sistema de referencia. Ambos maniqués se deben colocar a 20 mm de la cara frontal del escáner para evitar efectos de borde. El maniquí de uniformidad se debe juntar con ambos maniqués (hacia el centro del FOV) y alinearse tangencialmente con el punto medio entre ambos.

El tiempo recomendado de adquisición del estudio es de 10 minutos en proyección craneocaudal y con un FOV radial completo (de $-x$ a x mm). La concentración de actividad en la solución radiactiva (^{18}F en agua) debe de estar en el rango de 1.0 a 1.5 $\mu\text{Ci/ml}$, de tal forma que la actividad total sobre el FOV no exceda los 300 μCi . Los módulos de detectores se deben poner en contacto con los maniqués.

Se recomienda hacer el análisis de las imágenes con el método de reconstrucción comúnmente utilizado en las imágenes clínicas de pacientes. Para medir los CdR y los CdD, de todos los cortes tomográficos obtenidos, se deben considerar todos los cortes que pasen a través de los cilindros en cada caso, excluyendo los cortes de los extremos en donde podría existir alguna contribución de estructuras distintas a las analizadas. Para obtener imágenes con mejor estadística y menos ruido, se recomienda hacer una imagen promedio de todos los cortes considerados en cada caso. En este análisis se recomienda medir 2 valores de uniformidad como función del corte (dirección axial, z), uno para la región de CdR y otro para la región de CdD. En total, para el análisis se necesitan 4 imágenes promedio: 1 de la región de CdR, 1 de la región de CdD y 2 de la región uniforme (1 para CdD y otra para CdR).

Sobre las imágenes promedio se deben dibujar regiones de interés (ROI) circulares, de las cuales se deben medir y registrar los valores de píxel promedio (vpp) y la desviación estándar (DesvEst). Las ROI en cada caso son:

- Uniformidad: Se debe dibujar una ROI con un diámetro de 0.75 veces el diámetro activo (interno) de la fuente cilíndrica. La uniformidad resulta de dividir la desviación estándar entre el vpp. Generalmente se expresa en términos de porcentaje al multiplicar el valor obtenido por 100.
- CdR: Sobre cada uno de los 7 cilindros del inserto de CdR, se debe dibujar una ROI con el mismo diámetro activo. El CdR de cada cilindro se obtiene al dividir el vpp dentro del cilindro entre el vpp dentro de la ROI en la región de uniformidad. El rango de valores obtenidos deberá estar entre 0 y 1.
- CdD: Sobre los cilindros de agua y aire se debe dibujar una ROI de 0.75 veces el diámetro interno de los cilindros. El CdD de cada cilindro se obtiene al dividir el vpp dentro del cilindro entre el vpp dentro de la ROI en la región de uniformidad. El rango de valores obtenidos deberá estar entre 0 y 1.

B. Resolución espacial

En esta prueba se evalúa la resolución espacial de manera cualitativa y cuantitativa.

Evaluación cualitativa: Para este análisis se utiliza el maniquí tipo miniDerenzo colocado dentro del contenedor principal. Este último se alinea radial y tangencialmente a 20 mm de la cara frontal del escáner para evitar efectos de borde. Por efectos de capilaridad, es necesario llenar los conjuntos de cilindros más pequeños (diámetro menor que 2 mm) uno por uno utilizando una jeringa. En el proceso de llenado es necesario evitar la formación de burbujas de aire dentro de los cilindros o en la región uniforme, ya que esto podría modificar la cuantificación de la concentración de actividad en esa región.

Se recomienda usar una concentración de actividad en la solución radiactiva de 8 $\mu\text{Ci/ml}$. Para el análisis, se deben considerar todos los cortes que pasen a través de los conjuntos de cilindros, evitando los cortes de los extremos en donde podría existir contribución de otras estructuras. Con los cortes seleccionados, se debe formar una imagen promedio con el objetivo de aumentar la estadística y disminuir el ruido. En la imagen promedio, sobre cada conjunto de cilindros se deben obtener los perfiles de intensidad, de manera que se pueda determinar la relación pico a valle (rpv) como función del diámetro del cilindro. De cada conjunto se debe elegir la fila de cilindros con mayor intensidad o si existe el caso en donde en una fila hay cilindros con distinta intensidad, se deberán obtener los perfiles de intensidad de las 3 filas externas y obtener una rpv promedio. Los valores de rpv se deben reportar en cada caso.

Evaluación cuantitativa: Para este análisis se utiliza el maniquí de fuentes lineales con solo una fuente a su centro. Los capilares utilizados como fuentes lineales deben ser de vidrio o plástico, con un diámetro interno de máximo $1/2$ de la resolución espacial del equipo (reportada por el fabricante), de ser posible de $1/3$. El maniquí se coloca a 20 mm de la cara frontal del escáner (para evitar efectos de borde), con el capilar paralelo a la dirección z del escáner. El maniquí se debe alinear radial y tangencialmente con el FOV, procurando que la parte correspondiente al grueso del maniquí quede alineada en la dirección tangencial.

El llenado de los capilares se debe hacer usando una jeringa, evitando la formación de burbujas de aire en su interior. Para evitar que el material radiactivo se salga del capilar, después de llenarlo, es necesario colocar tapón en los extremos (p. ej. hecho de plastilina). Dado que el volumen dentro de los capilares es muy pequeño, la concentración de actividad recomendada es muy alta, por lo que en este caso es más práctico hablar de 50 μCi de actividad en cada capilar.

Para esta prueba se analizarán todos los cortes que pasen a través del capilar, evitando utilizar los dos cortes de los extremos en donde se encuentra el tapón. Si no es necesario reportar un valor de resolución espacial como función del corte, se debe formar una imagen promedio con todos los cortes elegidos, de tal manera que se incluyan los efectos geométricos de cada corte. De la imagen resultante se deben obtener los perfiles de intensidad en las direcciones radial y tangencial. A cada perfil se le debe hacer un ajuste gaussiano, de tal manera que se obtenga la

desviación estándar de la distribución y a través de ella calcular el FWHM y el FWTM. Ambos parámetros también se pueden obtener con el formalismo citado en el protocolo NEMA NU 4-2008 (sección 2.5.3).

C. Contraste: Detectabilidad de lesiones esféricas

En esta prueba se evalúa el contraste de las esferas calientes y frías inmersas en un fondo tibio. Los 2 maniqués se deben colocar al mismo tiempo sobre el FOV, juntos y alineados radialmente, procurando que el punto medio entre ambos coincida con el punto medio del FOV radial. Ambos maniqués deben colocarse a 20 mm de la cara frontal del escáner para evitar efectos de borde. Dentro de ambos contenedores cilíndricos, los conjuntos de esferas deberán estar colocados en la misma posición uno con respecto al otro, por ejemplo, se pueden acomodar las 4 esferas de mayor a menor tamaño, en la dirección de las manecillas del reloj y con la esfera más grande apuntando hacia la cara frontal del escáner.

En cuanto al llenado, se recomienda rellenar cada esfera a través de una jeringa que contenga 2 veces el volumen necesario de solución radiactiva (^{18}F en agua) para llenar ambos conjuntos, de este modo se previene la falta de material. Se recomienda utilizar una concentración de actividad en las esferas calientes de $18 \mu\text{Ci/ml}$ y en el fondo tibio de $2 \mu\text{Ci/ml}$, de tal forma que la relación de concentraciones de actividad entre las esferas y el fondo sea de 9 a 1. Se puede llegar a una relación de 8 a 1 si se trabaja con una concentración de $16 \mu\text{Ci/ml}$ dentro de las esferas. Es importante conocer el volumen necesario para llenar por completo los dos contenedores cilíndricos y así preparar la cantidad suficiente de solución radiactiva con la concentración de actividad específica.

Para esta prueba se analizarán 5 cortes, el corte que pase justo por el centro de las esferas y 4 adyacentes (2 superiores y 2 inferiores). En caso de que ninguno de los cortes pasé justo por el centro de las esferas, se tomará el corte en donde los valores de intensidad dentro de éstas sean máximos.

Para el análisis del contraste, se necesitan tomar ROI dentro de las esferas y a sus alrededores. Únicamente en la imagen correspondiente al corte central se deben dibujar las ROI sobre las esferas, con el mismo diámetro interno y procurando que sus centros coincidan lo mejor posible. En los 5 cortes, se deben dibujar ROI entre cada esfera, 4 de cada tamaño (20 en total) y que estén concéntricas entre sí. Es necesario que las ROI se encuentren lo suficientemente alejadas de las esferas para evitar contribuciones ajenas al fondo.

El contraste y la variabilidad porcentual de fondo se medirán con base en el formalismo descrito en la Tabla 2.4 de esta tesis, el cual está basado en el protocolo NEMA NU 2-2001.

6. Bibliografía

- Aibar L., Santalla A., Criado M.S.L., González-Pérez I., Calderón M.A., Gallo J.L., Parra J.F. 2011. Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. *Clin Invest Ginecol Obstet.*38, 141–149.
- American Cancer Society. 2017. *Cancer Facts & Figures 2017*. Atlanta: American Cancer Society.
- Ávila-Rodríguez M., Alva-Sánchez H. 2010. Radiofármacos para PET, una nueva perspectiva de la medicina nuclear molecular en México. *El Residente*. 5 (3), 103-110.
- Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, Maisey MN. 2005. *Positron Emission Tomography* (1st ed.). Springer-Verlag London.
- Berg W.A., Madsen K.S., Schilling K., Tartar M., Pisano E.D., Larsen L.H. et al. 2011. Breast cancer: comparative effectiveness of positron emission mammography and MR imaging in presurgical planning for the ipsilateral breast. *Radiology* 258, 59–72.
- Boellaard, R., O’Doherty, M.J., Weber, W.A., Mottaghy, et al. 2010. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37, 181–200.
- Boellaard, R., O’Doherty, M.J., Weber, W.A., Mottaghy, et al. 2010. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 37, 181–200.
- Bushberg, J.T., Seibert, J.A., Leidholdt, E.M., Boone, J.M., 2011. *The Essential Physics of Medical Imaging*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Cao L., Bugalho R., Matela N., Martins M., Almeida P., Peter J., Varela J. 2011. List-mode maximum-likelihood reconstruction for the ClearPEM system. 2011 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record. 4171–4174.
- Cherry S.R., Sorenson J.A., Phelps M.E. 2012. *Physics in Nuclear Medicine* (4th ed.). Elsevier Health Sciences.
- Chugani, H.T., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C. 1987. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann. Neurol.* 22, 487–497.
- Daube-Witherspoon, M.E., Karp, J.S., Casey, M.E., et al. 2002. PET performance measurements using the NEMA NU 2-2001 standard. *J. Nucl. Med.* 43, 1398–1409.
- Elmore JG, Kramer BS. 2014. Breast cancer screening: Toward informed decisions. *JAMA* 311, 1298–1299.

- EO, J.S., Chun, I.K., Paeng, J.C., Kang, K.W., Lee, S.M., Han, W., Noh, D.-Y., Chung, J.-K., Lee, D.S., 2012. Imaging sensitivity of dedicated positron emission mammography in relation to tumor size. *Breast* 21, 66–71.
- Glass, S.B., Shah, Z.A., 2013. Clinical utility of positron emission mammography. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 26, 314–319.
- Hasford F., Wyk B.V., Mabhengu T., Vangu M.D.T., Kyere A.K., Amuasi J.H., 2016. Effect of Radionuclide Activity Concentration on PET-CT Image Uniformity. *World J Nucl Med* 15, 91–95.
- IAEA. 2009. Quality assurance for PET and PET/CT systems. Human Health Series No.1
- IAEA. 2013. Radiation Protection of Patients (RPOP). Calidad de imagen y control de calidad. https://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Contentes/InformationFor/HealthProfessionals/3_NuclearMedicine/DiagnosticNuclearMedicine/Diagnostic_nuclear_medicine_equipment_and_examinations.htm (acceso 20.8.2018).
- Instituto Nacional de Cancerología (INCan). 2016. El INCan en números. http://incan-mexico.org/incan/incan.jsp?iu_p=/incan/pub/estatico/direccion/incan-numeros.xml (acceso 30.7.2018).
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). 2015. Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre). <http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2015/mama0.pdf> (acceso 15.3.2018).
- Karp J.S., Muehllehner, G., 1991. Standards for performance measurements of PET scanners: evaluation with the UGM PENN-PET 240H scanner. *Med. Prog. Technol.* 17, 173–187.
- Keim, P. 1994. An Overview of PET Quality Assurance Procedures: Part 22, 9, *J. Nucl. Med. Technol.* 22, 27-34.
- Luo, W., Anashkin, E., Matthews, C.G., 2008. First test results of a commercially available clinical PET scanner using the NEMA NU 4 - 2008 small animal PET standards. 2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record. 4718–4723.
- MacDonald L, Edwards J, Lewellen T, et al. 2009. Clinical Imaging Characteristics of the Positron Emission Mammography Camera: PEM Flex Solo II. *J. Nucl. Med.* 50, 1666–1675.
- Moadel R. M., Breast Cancer Imaging Devices. 2001. *Semin. Nucl. Med.* 41, 229-241.
- Moliner L, Benlloch JM, Carles M. et al. 2010. Performance characteristics of the MAMMI PEMT scanner based on NEMA NU 2–2007. *Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*, 2591-2594.
- Moliner L, Gonzales AJ, Soriano A, et al. 2012. Design and evaluation of the MAMMI dedicated breast PET. *Med. Phys.* 39 (9), 5393–5404.

- Moses WW. 2004. Positron Emission Mammography imaging. Nucl. Inst. and Meth. in Physics Research A, 525, 249–252.
- Moses WW. 2011. Fundamental limits of spatial resolution in PET. Nucl. Inst. and Meth. in Physics Research A, 648, S236-S240.
- Narod SA, Iqbal J, Jakubowska A et al. 2013. Are two-centimeter breast cancers large or small? Curr. Oncol. 20, 205-211.
- National Cancer Institute (NCI). 2018. Breast Cancer Treatment. <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq> (acceso 9.10.2018).
- National Electrical Manufacturers Association. 2008. NEMA Standards Publication NU 4–2008, Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs. Washington, DC.
- National Electrical Manufacturers Association. 1994. Performance Measurements of Positron Emission Tomographs, NEMA Standard NU 2-1994. Washington, DC.
- National Electrical Manufacturers Association. 2001. Performance Measurements of Positron Emission Tomographs, NEMA Standard NU2-2001. Washington, DC.
- National Electrical Manufacturers Association. 2007. Performance Measurements of Positron Emission Tomographs, NEMA Standard NU2-2007. Washington, DC.
- National Electrical Manufacturers Association. 2012. Performance Measurements of Positron Emission Tomographs, NEMA Standard NU2-2012. Washington, DC.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2018. Cáncer de mama: prevención y control. <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/> (acceso 7.30.18).
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2018. World Health Organization. <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (acceso 10.15.18).
- Rasband WS. 1997. ImageJ. U.S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA.
- Raylman RR, Abraham J, Hazard H, et al. 2011. Initial clinical test of a breast-PET scanner. J. Med. Imaging Radiat. Oncol. 55(1), 58–64.
- Suleman S. 2013. Radionuclide Methods and Instrumentation for Breast Cancer Detection and Diagnosis. Semin. Nucl. Med. 43(4), 271–280.
- Thompson, C.J., Murthy, K., Weinberg, I.N., Mako, F., 1994. Feasibility study for positron emission mammography. Med. Phys. 21, 529–538.