



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**Optimización de técnicas de resta de
imágenes en estudios de mastografía
funcional**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

FÍSICO

P R E S E N T A:

Juan Carlos Cruz Rodríguez



**DIRECTOR DE TESIS:
M. en C. Jorge Patricio Castillo López
Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2017**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos institucionales

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme ser orgulloso miembro de su gran comunidad y poner a mi disposición recursos e instalaciones que enriquecieran mi formación académica, además de inculcarme ideales que no solo me enriquecieron académicamente sino también personalmente.

Al Instituto Nacional de Cancerología por permitir el uso de sus instalaciones y equipo de mastografía, además de facilitar recursos de computo.

Al proyecto PAPIIT-IN107916 por proveer apoyo económico para el presente trabajo.

Al Instituto de Física y a su comunidad por ofrecerme instalaciones y recursos para complementar el presente trabajo.

Agradecimientos personales

A mi tutor el M. en C. Jorge Patricio Castillo López por brindarme su tiempo y apoyo, además de su gran paciencia para conmigo.

A los miembros del comité sinodal: Dra. María Ester Brandan Siqués, M. en C. Patricia Raquel Avilés Mandujano, M. en C. Jorge Patricio Castillo López, Dr. Iván Miguel Rosado Méndez, M. en C. Iván Domingo Muñoz Molina, por su tiempo y dedicación para leer el presente trabajo, además de sus valiosas sugerencias que ayudaron a enriquecer este trabajo.

Al M. en C. Iván Domingo Muñoz Molina por sus valiosos consejos en la escritura de este trabajo.

A mis amigos Juan, Viridiana, Ángel, Daniela y Mitzi por todos estos años brindándome su gran amistad y por todos esos buenos momentos que hemos pasado juntos.

A mis tías Elsa, Zita, Blanca, María Elena y Ely, a mis primas Lauris y Hannia, a mis abuelos Concha, Abel y Felipe (y todos aquellos que por problemas de memoria haya olvidado) por su gran apoyo y cariño.

A mis hermanos Jorge y Luis por todos los momentos que hemos vivido juntos a quienes siempre he admirado por su gran esfuerzo y tenacidad para cumplir sus metas.

A mis padres, Juana y Sabino, a quienes les debo todo, por siempre brindarme su apoyo incondicional y cariño.

Nomenclatura

MDMC – Mamografía Digital con Medio de Contraste

MC – Medio de Contraste

SMC – Sin Medio de Contraste

SET – Energía Única Temporal, por sus siglas en inglés

DE – Energía Dual, por sus siglas en inglés

DET – Energía Dual Temporal, por sus siglas en inglés

DETM – Energía Dual Temporal Matricial, por sus siglas en inglés

RM – Resonancia Magnética

DGP – Dosis Glandular Promedio

DGPT – Dosis Glandular Promedio Total

LE – Baja Energía, por sus siglas en inglés

HE – Alta Energía, por sus siglas en inglés

CNR – Relación Contraste ruido

CNRr – Relación contraste ruido de la imagen resta

FOM – Medida de mérito

CHR – Capa Hemirreductora

ROI – Región de interés

C – Contraste

Cy – Concentración de yodo

Cpy – Concentración proyectada de yodo

I – Corriente integrada

S – Valor medio de la señal detectada

PMMA – Polimetilmetacrilato

Índice

Agradecimientos institucionales	1
Agradecimientos personales	2
Nomenclatura.....	3
Índice	4
1. Introducción	5
2. Marco teórico.....	8
2.1. Mastógrafo	8
2.2. Mastografía digital con medio de contraste	9
2.3. Dosis glandular promedio	10
2.4. Resta de imágenes	11
2.5. Relación contraste ruido de la imagen resta.....	13
3. Materiales y métodos	15
3.1. Caracterización del mastógrafo	15
3.2. Optimización de resta de imágenes en cada modalidad	19
3.3. Determinación del factor de peso usando un maniquí con fondo heterogéneo.....	25
3.4. Prueba clínica	26
4. Resultados y discusión	28
4.1. Caracterización del mastógrafo	28
4.2. Optimización de la resta de imágenes en cada modalidad.....	32
4.3. Determinación del factor de peso usando un maniquí con fondo heterogéneo.....	41
4.4. Optimización para DET y DE utilizando factor de peso con sentido clínico	45
4.5. Prueba clínica	48
5. Conclusiones.....	54
Anexo A. Desarrollo analítico de la relación contraste ruido de la imagen resta	55
Anexo B. Varianza en la imagen resta	59
Anexo C. Varianza en la imagen resta con fondo homogéneo	62
Anexo D. Comportamiento del coeficiente de determinación	64
Anexo E. Gráficas de Relación Contraste Ruido vs Distribución de dosis glandular promedio	65
Referencias.....	67

1. Introducción

El cáncer de mama, al igual que otros cánceres, estimula el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a su alrededor para nutrir su crecimiento. Este proceso llamado angiogénesis, facilita que las células cancerosas migren a otras regiones del cuerpo (metástasis). Los nuevos vasos suelen crecer con porosidades por las que se vierte la sangre al espacio extravascular (fuera del vaso) permitiendo la visualización de la lesión en imágenes con contraste vascular. En la actualidad la imagen contrastada más utilizada en lesiones de mama es la Resonancia Magnética (RM). Sin embargo, su baja disponibilidad y alto costo han impulsado la investigación de técnicas alternativas como mastografía contrastada [1].

La Mastografía Digital con Medio de Contraste (MDMC) permite enfatizar la imagen de la fase de angiogénesis lo cual es de gran utilidad ya que permite encontrar zonas sospechosas (posibles lesiones), permitiendo una detección temprana de dichas lesiones y efectuar entonces, de manera oportuna, un tratamiento más eficaz. Este trabajo está ligado a un trabajo clínico realizado en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) en el cual se estudia la MDMC para comparar su sensibilidad y especificidad con la RM con medio de contraste (MC). El objetivo es identificar las lesiones neoplásicas secundarias de mama, en pacientes con sospechas de más de un tumor de mama.

El aporte del presente trabajo dentro del proyecto consiste en optimizar los parámetros de adquisición de los estudios mastográficos, donde los parámetros de adquisición del equipo se seleccionarán para realzar la visualización del MC, sin que la dosis glandular promedio (*DGP*) en la glándula mamaria supere los 6 mGy .

En este trabajo se estudiaron tres modalidades de MDMC, Sustracción Temporal por Energía Única (SET, por sus siglas en inglés), Sustracción por Energía Dual (DE, por sus siglas en inglés) y Sustracción Temporal por Energía Dual (DET, por sus siglas en inglés). Cada una de estas modalidades tiene el mismo propósito, realzar la presencia del MC, en este caso yodo ($Z = 53$), en una imagen que es una resta ponderada entre dos imágenes mamográficas distintas. En SET se obtiene una imagen previa y una posterior a la inyección del MC, ambas obtenidas con un mismo

espectro de energía de rayos X. En DE se obtienen dos imágenes consecutivas posteriores a la administración de MC, cada una con diferente espectro de energía de rayos X. DET es una técnica propuesta por el grupo de Dosimetría y Física Médica (DOSIFÍCAME) del Instituto de Física de la Universidad Nacional Autónoma de México (IF-UNAM), que combina las ventajas de SET y DE; DET requiere una imagen antes y una después de administrar el MC, cada una adquirida usando diferente espectro de energía de rayos X [2].

Saito [3] realizó una optimización teórica para MDMC en la modalidad DE haciendo uso del método del filtro equilibrado sin cambiar los voltajes del tubo. En dicho método se combinaron tres filtros con la finalidad de obtener un haz aproximadamente monoenergético, y se predijo que el voltaje óptimo para el tubo de rayos X para DE es de 45 kV para un ánodo de tungsteno usando como filtros zirconio ($Z = 40$) con yodo y neodimio ($Z = 60$) con yodo. Este trabajo fue puramente teórico y su implementación requiere la fabricación de los filtros necesarios.

Por otro lado, el equipo de Dromain [4] tuvo como objetivo optimizar los parámetros de exposición de la MDMC a baja energía (LE, por sus siglas en inglés) y alta energía (HE, por sus siglas en inglés) examinando cuatro diferentes aplicaciones clínicas para las cuales usaron diferentes niveles de DGP y proporciones entre LE y la dosis total. La optimización estuvo dirigida hacia la maximización de la relación contraste ruido (CNR), cosa que en este trabajo se busca, utilizando diferentes valores de DGP y calidades de imagen (LE y HE). La optimización se basó en simulaciones y su comprobación experimental.

La tesis de Palma (IF-UNAM) [2] se centró en la optimización de parámetros radiológicos (voltaje del tubo de rayos X y corriente integrada) para la aplicación de la técnica de MDMC en un equipo GE Senographe 2000D/DS del INCan, considerando el uso de espectros generados con dicho equipo, con el fin de maximizar CNR en las imágenes resta. Para este estudio se utilizó un maniquí que simula una mama comprimida con un espesor de 5.3 cm , estudiando las modalidades SET, DE y DET. Se observó que SET y DET (modalidades de substracción temporal) tienen ventaja sobre DE (modalidad donde el MC siempre está presente). En este trabajo, una de las discrepancias encontradas fue que para DET, se esperaba que fuera mejor adquirir la imagen con MC con el espectro de energía más energético, sin embargo, experimentalmente se encontró que lo más conveniente era adquirir la imagen con MC con el espectro de energía menos energético.

En la tesis de Rosado [5] se da continuidad al trabajo de Palma, también centrándose en la optimización de parámetros radiológicos para MDMC, y su aplicación de esta en un equipo GE Senographe 2000D/DS del INCan. Rosado utilizó el mismo maniquí utilizado por Palma. Esta tesis se centró en modificar el formalismo matemático presentado por Palma, de tal forma que el nuevo formalismo contara con más variables que pudieran medirse experimentalmente. Esto permitió llevar a cabo una optimización de los parámetros radiológicos con base en una figura de mérito, igualmente se realizaron experimentos para determinar la validez del formalismo y se inició su aplicación clínica.

El presente trabajo también se encamina a la maximización de CNR , pero mediante la propuesta de un modelo semiempírico validándolo con resultados experimentales.

En la actualidad los mastógrafos General Electric y Hologic ofrecen productos comerciales de MDCM. Estos incluyen software que proporciona una optimización a la hora de adquirir imágenes mamográficas con el objetivo de restarlas. La desventaja de este software es que tienen un costo y es específico del modelo de mastógrafo. Por tanto, existe una necesidad de diseñar una estrategia de optimización independiente de este software. De este modo se podría extender el uso de MDMC a otros modelos.

Por tanto, el objetivo general del presente trabajo es diseñar una estrategia de optimización semiempírica y generalizable, así como validarla experimentalmente. En este trabajo se plantea implementar la optimización en un mastógrafo Amulet Innovality, esto debido a que no hay optimización para este tipo de mastógrafos además de contar con este equipo en el INCan (lugar donde se llevó a cabo este trabajo).

Para alcanzar este objetivo general, se proponen los siguientes objetivos:

- Caracterizar los haces de rayos X del mastógrafo Amulet Innovality.
- Optimizar las técnicas de resta de imágenes en las modalidades SET, DE y DET.
- Llevar a cabo una aplicación clínica preliminar de la técnica optimizada.

2. Marco teórico

2.1. Mastógrafo

La glándula mamaria tiene dos componentes principales: tejido glandular y tejido adiposo. El contraste entre las lesiones (ej. carcinomas) y el tejido glandular disminuye rápidamente con el incremento de la energía efectiva del haz de rayos X [6], dificultando la detección y caracterización de las lesiones a través de una imagen radiológica. Además de lesiones con estructuras de masas, los radiólogos desean identificar microcalcificaciones, por lo que se requieren imágenes con muy alta resolución espacial ($< 100 \mu m$). Los equipos de radiografía convencional no cumplen con los requisitos para visualizar hallazgos de mama de forma adecuada. Por esto se utilizan equipos dedicados exclusivamente al estudio de la mama conocidos como mastógrafos.

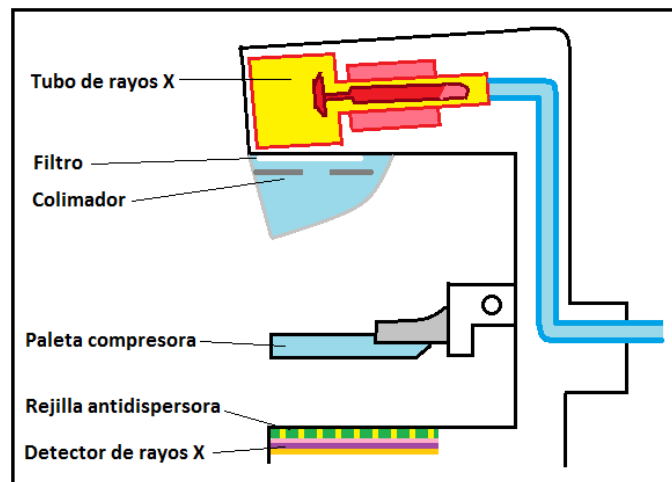


Figura 2.1. Diagrama de un mastógrafo, mostrando sus componentes principales.

Los principales componentes de un mastógrafo son: tubo de rayos X, carrusel de filtros, sistema de colimación, paleta compresora, rejilla antidispersora y detector (figura 2.1). La mama queda comprimida entre la paleta de compresión y el detector. La combinación del voltaje del tubo de rayos X (kV), y el ánodo y el filtro produce un espectro de rayos X de baja energía. El sistema de colimación limita la incidencia del haz a la zona de interés clínico. La rejilla antidispersora mejora el contraste global, disminuyendo la cantidad de rayos X dispersados en la mama que llegan al detector [7]. El sistema de detección, en los equipos completamente digitales, convierte la energía del haz de rayos X a señal eléctrica, para su almacenamiento en formato de imagen digital. El

mastógrafo utilizado es este trabajo (Amulet Innovality, Fujifilm) es completamente digital, con un arreglo hexagonal de detectores de conversión directa [8]. Para más información sobre el funcionamiento de los mastógrafos ver la referencia [9].

2.2. Mastografía digital con medio de contraste

La mamografía es una imagen bidimensional de una glándula mamaria obtenida a partir de la transmisión de rayos a través de la glándula mamaria [9].

La MDMC consiste en la inyección de MC por vía intravenosa del paciente al realizar estudios de mastografía y en la adquisición de un conjunto de imágenes, antes y después de la administración del MC [10].

Existen dos metodologías distintas para aplicar la MDMC: resta temporal y resta a energía dual. La resta temporal estudia la dinámica del MC dentro de la lesión. Requiere varias imágenes de la mama de interés: una previa a la administración del MC y otras (3-5) en los 5 min posteriores a la inyección del MC [11]. Esta técnica sólo se puede aplicar en una mama. Cuando todas las imágenes se adquieren con el mismo espectro de energía de rayos X (kV y filtros), la técnica se conoce como resta temporal a una sola energía (SET, por sus siglas en inglés). En el grupo de investigación DOSIFICAME del Instituto de Física de la UNAM se propuso adquirir la imagen pre-contraste con un espectro distinto para mejorar la CNR y se le llamó resta temporal a energía dual (DET, por sus siglas en inglés) [2]. Esta técnica requiere el uso de un factor de peso, tradicionalmente constante. Posteriormente, en el mismo grupo, se propuso utilizar un factor de peso para la resta de imágenes que varía píxel-a-píxel, con el fin de lograr una mejor eliminación del ruido estructurado [12]. Este método fue identificado como resta matricial temporal a energía dual (DETm, por sus siglas en inglés). Las técnicas DET y DETm mostraron relaciones contraste ruido de la imagen resta ($CNRr$) superiores a SET en pruebas con maniqués, sin embargo, en aplicaciones en pacientes las diferencias no fueron significativas [1, 13].

La modalidad DE utiliza la dependencia no lineal entre el coeficiente lineal de atenuación y la energía de los rayos X para resaltar la presencia de MC; requiere dos imágenes consecutivas de la mama con MC, y sólo permite evaluar la incorporación (o no) del MC [1, 13]. Su principal fortaleza es la capacidad para realizar estudios de las dos mamas en las mismas proyecciones que la

mastografía convencional (no hay información temporal por lo que un estudio puede ocurrir algunos minutos después del otro) [1, 13].

Dadas estas ventajas y limitaciones, en la actualidad prevalece el uso de la resta de energía dual [3, 14]. El proyecto de investigación clínica al que se asocia esta tesis planea realizar una resta temporal de la mama con mayor sospecha de cáncer y uno de energía dual a la mama contralateral.

2.3. Dosis glandular promedio

La dosis glandular promedio (*DGP*) se define como la energía promedio absorbida por unidad de masa en el tejido glandular de la mama durante estudios con rayos X. Se expresa en grays ($Gy = J/kg$) según el sistema internacional de unidades. Es un valor ampliamente utilizado para evaluar el riesgo asociado a la irradiación de la mama. Existen varios métodos para estimar la *DGP* [15]. Los más comunes se basan en factores de conversión calculados usando simulación Monte Carlo para transformar el kerma en aire a *DGP*, asumiendo una composición homogénea de tejido glandular y adiposo. El kerma se define como energía cinética transferida a partículas cargadas por radiación indirectamente ionizante, por unidad de masa del medio con el que interacciona (Ej. aire) [9]. En este trabajo la *DGP* se calculó usando la metodología propuesta por Boone [16]:

$$DGP = Dg_N K_S \quad , \quad (2.1)$$

donde Dg_N es el factor de conversión de kerma a *DGP* y K_S es el kerma en aire en la superficie de la mama en ausencia de material retrodispersor. Dg_N considera el espectro de rayos X y se obtiene promediando factores de conversión monoenergéticos [16]:

$$Dg_N = \frac{\sum_{E_{min}}^{E_{max}} K(E) Dg_N(E)}{\sum_{E_{min}}^{E_{max}} K(E)} \quad , \quad (2.2)$$

donde $K(E)$ es el kerma en aire en la superficie de entrada debido a los rayos X con energía E .

2.4. Resta de imágenes

La resta de imágenes es un concepto muy amplio, en este trabajo se refiere a la resta de dos imágenes mastográficas digitales de un mismo objeto pixel a pixel. Las imágenes restadas pueden obtenerse con espectros de rayos X distintos (resta por energía dual), en tiempos distintos (resta temporal) o combinando ambas técnicas (resta temporal por energía dual). El propósito de la resta de imágenes es resaltar alguna región de interés clínico a través de la eliminación del fondo que la rodea. En esta tesis la región a resaltar es aquella que haya incorporado medio de contraste yodado y el fondo es la superposición de tejido glandular y adiposo. La resta de imágenes también ha sido utilizada para resaltar microcalcificaciones [17].

En estudios contrastados se puede asumir que la mama está compuesta por tres sustancias: tejido glandular, tejido adiposo y yodo. En este modelo también se supone que la sangre (sobre la cual está disuelto el MC) es equivalente a tejido glandular. De forma simplificada, con un tratamiento monoenergético, las dos mastografías adquiridas de una mama con MC pueden ser transformadas para que reflejen las siguientes relaciones a nivel de pixel:

$$I_1 = \mu_g(Q_1) \cdot t_g + \mu_a(Q_1) \cdot t_a + \mu_I(Q_1) \cdot t_I \quad , \quad (2.3)$$

$$I_2 = \mu_g(Q_2) \cdot t_g + \mu_a(Q_2) \cdot t_a + \mu_I(Q_2) \cdot t_I \quad , \quad (2.4)$$

donde μ_g , μ_a y μ_I son los coeficientes lineales de atenuación del tejido glandular, el tejido adiposo y el yodo, respectivamente; t_g , t_a y t_I son sus respectivos espesores; Q_1 y Q_2 indican las calidades de los haces con los que se adquirieron las mastografías. Eliminar el fondo heterogéneo que rodea el MC de contraste es equivalente a obtener la solución t_I del sistema de ecuaciones [18].

Si la modalidad es SET $Q_1 = Q_2$ y $\mu_I(Q_2) = 0$ (no hay yodo en la imagen de calidad Q_2), por lo que el sistema de ecuaciones se resuelve con la resta simple de imágenes $I_{SET} = I_1 - I_2$.

Si la modalidad es DET $Q_1 \neq Q_2$ y $\mu_I(Q_2) = 0$ (no hay yodo en la imagen de calidad Q_2), el sistema de ecuaciones posee más variables que ecuaciones y no se puede resolver sin introducir una nueva ecuación:

$$T = t_g + t_a + t_I \quad , \quad (2.5)$$

donde T es el espesor total de la mama comprimida. Ya que el valor de t_I es muy pequeño a comparación de t_g y t_a entonces $T \approx t_g + t_a$. Sustituyendo la relación 2.5 en el sistema 2.3 y 2.4 se obtiene:

$$I_1 = (\mu_g(Q_1) - \mu_a(Q_1)) \cdot t_g + \mu_a(Q_1) \cdot T + (\mu_I(Q_1) - \mu_a(Q_1)) \cdot t_I \quad , \quad (2.6)$$

$$I_2 = (\mu_g(Q_2) - \mu_a(Q_2)) \cdot t_g + \mu_a(Q_2) \cdot T \quad , \quad (2.7)$$

que puede resolverse realizando la resta pesada:

$$I_{DET} = I_1 - \alpha \cdot I_2 = I_1 - \frac{\mu_g(Q_1) - \mu_a(Q_1)}{\mu_g(Q_2) - \mu_a(Q_2)} \cdot I_2 =$$

$$(\mu_a(Q_1) - \alpha \cdot \mu_a(Q_2)) \cdot T + (\mu_I(Q_1) - \mu_a(Q_1)) \cdot t_I \quad , \quad (2.8)$$

donde α es el factor de peso. En la imagen I_{DET} el fondo no es cero, pero sí es homogéneo y se puede cuantificar t_I calibrando la imagen resta en términos de la concentración proyectada del yodo (con diferentes valores de la concentración proyectada de yodo).

De igual forma, la imagen resta para DE que resuelve el sistema de ecuaciones 2.3 y 2.4 es:

$$I_{DE} = I_1 - \frac{\mu_g(Q_1) - \mu_a(Q_1)}{\mu_g(Q_2) - \mu_a(Q_2)} \cdot I_2 =$$

$$(\mu_a(Q_1) - \alpha \cdot \mu_a(Q_2)) \cdot T + (\mu_I(Q_1) - \mu_a(Q_1) - \alpha \cdot (\mu_I(Q_2) - \mu_a(Q_2))) \cdot t_I \quad . \quad (2.9)$$

Por lo tanto, en acuerdo con Castillo [18], la resta de imágenes es una forma operativamente más sencilla para resolver el sistema de ecuaciones 2.3 y 2.4. Debido a que el sistema 2.3 a 2.5 tiene una solución única, todas las metodologías para calcular el factor de peso deben converger al mismo resultado. En algunos trabajos se propone el factor de peso con la misma formulación de las ecuaciones 2.8 y 2.9 [19, 20]. En aparente contradicción con la propuesta de otros grupos [2, 5]

que lo determinan como la razón entre la señal de dos ROI's seleccionadas en regiones homogéneas de fondo:

$$\alpha = \frac{ROI_g(Q_1)}{ROI_g(Q_2)} \quad (2.10)$$

Sin embargo, en todos los trabajos de este tipo revisados, las imágenes son previamente normalizadas por la señal del tejido adiposo [5, 17] o por la del aire [2]. Por lo tanto, $ROI_g(Q_i) = \mu_g(Q_i) - \mu_a(Q_i)$ [5, 17] o $ROI_{PMMA}(Q_i) = \mu_{PMMA}(Q_i) - \mu_{Air}(Q_i)$ [2], coincidiendo con la formulación de las ecuaciones 2.8 y 2.9.

En resumen, se considera que el factor de peso en una técnica de energía dual (DET o DE) es único (una vez definido el tejido a eliminar en la imagen resta) dadas las calidades de los haces de adquisición. Lo que varía de una referencia a otra es la forma de calcularlo.

2.5. Relación contraste ruido de la imagen resta

La mayoría de los trabajos de optimización de la MDMC se centran en la maximización de la CNR o a la Medida de Mérito (FOM , por sus siglas en inglés) [2,4,5]; siendo $FOM = CNR^2/DGP_T$ donde DGP_T la suma entre los valores de la DGP suministrada en cada uno de los estudios que se combinan mediante la resta ponderada. En el anexo A se deduce la siguiente expresión analítica para la CNR de la imagen resta (llamado CNR_r):

$$CNR_r = \frac{\sqrt{DGP_T} \left(\ln \left(\frac{M_1}{M_{1,F}} \right) - \alpha \ln \left(\frac{M_2}{M_{2,F}} \right) \right)}{\sqrt{\frac{G_1}{f_1} \left(\frac{\sigma_P^2(Q_1)}{M_1^2} + \frac{\sigma_{P,F}^2(Q_1)}{M_{1,F}^2} \right) + \frac{\alpha^2 G_2}{(1-f_1)} \left(\frac{\sigma_P^2(Q_2)}{M_2^2} + \frac{\sigma_{P,F}^2(Q_2)}{M_{2,F}^2} \right)}} \quad (2.11)$$

donde M_i y $M_{i,F}$ son constantes que dependen de los coeficientes de atenuación del medio de interés y el fondo que lo rodea, de la eficiencia cuántica y la ganancia de conversión del detector, dada una calidad del haz i ; α es el factor de peso con el que se realiza la resta (ecuación 2.8 y 2.9); G_i es la dosis glandular promedio por unidad de mAs para la calidad i ; f_i es la fracción de DGP_T impartida durante la adquisición de la imagen i ; $\sigma_P^2(Q_i)$ y $\sigma_{P,F}^2(Q_i)$ son, respectivamente, el cuadrado del ruido de Poisson por unidad de mAs en el medio de interés y el fondo que lo rodea,

en la imagen adquirida con el espectro i . El valor CNR_{γ} es adimensional, tal como se muestra en el anexo A.

Si se supone una DGP_T constante, así como se hará en este trabajo, se obtienen los mismos resultados al maximizar la CNR_r o la FOM . En este trabajo sólo se analizará la CNR_r que es una cantidad adimensional tal como se muestra en el anexo A. La expresión (2.11) es cóncava respecto a f_1 , alcanzando un máximo en el intervalo $[0, 1]$ (demostrado en el anexo A), permitiendo seleccionar la distribución adecuada de dosis. Los trabajos previos de optimización reportan dicho comportamiento [2, 4, 5]. Sin embargo, dentro del alcance de la revisión bibliográfica, es la primera vez que se demuestra analíticamente la existencia de este máximo. La condición necesaria para que exista este máximo, más allá de las cuestiones básicas, es que el factor de peso sea tal que desaparezca el ruido estructurado en la imagen resta y que no varíe al modificar la fracción de dosis en cada imagen (condiciones discutidas en la sección anterior).

3. Materiales y métodos

3.1. Caracterización del mastógrafo

La caracterización dosimétrica del mastógrafo Amulet Innovality incluyó la medición del rendimiento, la capa hemirreductora (CHR) y la determinación de la *DGP* por unidad de *mAs* para todos los haces utilizados. La evaluación de las imágenes abarcó mediciones de uniformidad, ruido y linealidad entre la intensidad de la imagen y la concentración de yodo. De trabajos previos se conoce que la función de la respuesta para equipos de la empresa Fujifilm es de tipo logarítmico [21]. La tabla 3.2 contiene las técnicas consideradas en el proceso de optimización de la resta de imágenes y de caracterización del mastógrafo. El filtro externo, en las técnicas que lo requieren, es de aluminio 1100 (99 % de pureza) y se coloca manualmente a la salida del tubo de rayos X.

Medición de rendimiento y capa hemirreductora

Se ubicó un detector de estado sólido Unfors Xi [22] con el punto efectivo de medición centrado lateralmente, a 4.5 *cm* sobre el soporte de la mama y a 6 *cm* de la posición de la pared del tórax (Figura 3.1). La paleta compresora se colocó en contacto con el detector de radiación para simular la situación clínica. Se protegió el detector del mastógrafo con una placa de plomo.

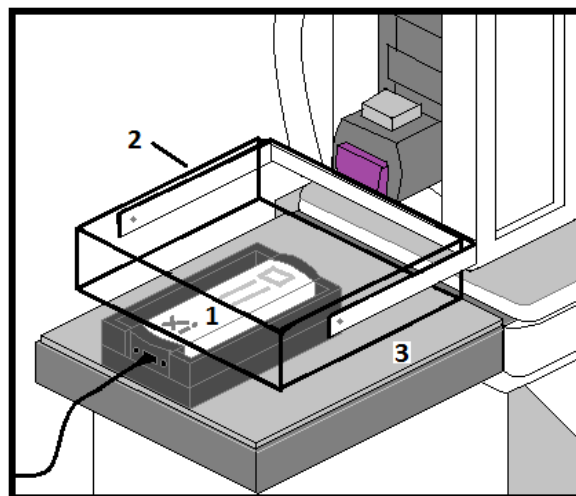


Figura 3.1. Arreglo experimental para medir capa hemirreductora y rendimiento, se indican: 1) Detector de estado sólido, 2) Paleta compresora, 3) Placa de plomo.

El rendimiento de cada técnica se determinó como la pendiente de la relación kerma en aire (mGy) vs corriente integrada (mAs). Para cada espectro se realizaron varias medidas del kerma mientras se variaba el mAs .

La capa hemirreductora (CHR) es el espesor de aluminio que reduce el kerma en aire a la mitad del valor sin aluminio. Se midió con el compresor colocado a la mayor distancia posible del detector de radiación (12 cm). Se utilizaron placas de aluminio 1100 con espesor mínimo de 0.1 mm , que fueron colocadas sobre el compresor. El valor de la capa hemirreductora se obtuvo por interpolación lineal de la relación logaritmo del kerma en aire (mGy) vs espesor de aluminio (mm). Se estimó el coeficiente efectivo de atenuación y la energía efectiva de cada haz, como los valores correspondientes a un haz monoenergético de fotones cuya CHR es igual a la medida. Los coeficientes lineales de atenuación del aluminio para haces mono-energéticos se extrajeron del sitio del NIST [23].

Cálculo de la dosis glandular promedio

El valor de DGP se obtuvo usando el método descrito en la sección 2.3. El espectro de kerma en aire necesario para evaluar la ecuación (2.2), se obtuvo de la multiplicación del espectro de fluencia de fotones y el coeficiente másico de absorción de energía en aire (reportado en el sitio oficial del NIST, [23]). Para calcular Dg_N en la ecuación 2.2, se utilizó la parametrización de espectros de fluencia de fotones generados por ánodos de W de Hernandez y Boone [24], el cual fue atenuado por el filtro interno de aluminio o rodio del mastógrafo, el filtro externo de aluminio (cuando aplica), el compresor y el aire entre el tubo de rayos X y la mama. La tabla 3.2 muestra las propiedades de los materiales atenuadores considerados. El kerma en aire a la entrada de la mama se obtuvo como:

$$K_S = R \cdot mAs \cdot \left(\frac{63 - 4.5}{63 - T} \right)^2, \quad (3.1)$$

donde R es el rendimiento (mGy/mAs) medido a 4.5 cm sobre el soporte de la mama y 63 cm es la distancia del foco al soporte de la mama; mAs es la corriente integrada; y T es el espesor de la mama. La expresión (3.1) corrige la variación del kerma por la divergencia del haz.

Se reporta la *DGP* por unidad de *mAs* para tres mamas de referencia: espesor 2.1 *cm* con glandularidad del 98%; espesor 5.3 *cm* con glandularidad del 29%; y espesor 9 *cm* con glandularidad del 2%. Dichos valores son equivalentes a espesores de PMMA de 2 *cm*, 4.5 *cm* y 7 *cm* [25].

Tabla 3.1. Técnicas utilizadas para la adquisición de imágenes

Combinación ánodo/filtro	Diferencia de potencial [<i>kV</i>]	Grosor del filtro externo de aluminio [<i>mm</i>]
<i>W/Rh</i>	31	No aplica
<i>W/Rh</i>	37	No aplica
<i>W/Rh</i>	45	No aplica
<i>W/Al</i>	40	0.5
<i>W/Al</i>	40	4.0
<i>W/Al</i>	45	5.0

Tabla 3.2. Composición, densidad y espesor de los medios que modifican el haz de radiación [Comunicación personal, con ingenieros de Fujifilm]

Identificación	Material	Densidad [<i>g/cm</i> ³]	Espesor [<i>mm</i>]
Filtro interno de Al	<i>Al</i>	2.698	0.700
Filtro interno de Rh	<i>Rh</i>	12.45	0.025
Aire	Aire seco	0.0009	De 560 a 630
Paleta compresora	PMMA	1.19	3.0
Filtro externo	<i>Al</i>	2.698	De 1 a 5

Medición de uniformidad

Se cubrió el detector con una placa de PMMA de 4 *cm* de espesor y se adquirieron imágenes con cada una de las técnicas de la tabla 3.1. En cada una de las imágenes se trazaron 5 regiones de interés (ROI) de 2 *cm*×2 *cm*,¹ una en cada esquina de la imagen y otra en el centro. La no-uniformidad se calculó como el promedio de las diferencias porcentuales entre la intensidad promedio de la región de interés (ROI) de las esquinas y la del centro.

¹ 2 *cm* equivale a 200 píxeles, y ya que ImageJ nos indica el número de píxeles al seleccionar una región, es como pudimos saber que estas regiones eran cuadrados de lado igual a 2 *cm*.

Evaluación de la linealidad entre intensidad y concentración proyectada de yodo

Se adquirieron estudios de un maniquí de 4 cm de PMMA sobre el que se colocaron cuatro resinas, con forma de ortoedro ($10 \times 10 \times 40 \text{ mm}^3$), y concentraciones de yodo (C_y) de 0.0 mg/ml, 0.5 mg/ml, 1.0 mg/ml y 3.0 mg/ml [26]. La linealidad se evaluó a través del coeficiente de determinación (R^2), al ajustar una recta a los valores medios de pixel (S) sobre las resinas y las correspondientes concentraciones proyectadas de yodo (C_{py}), siendo 0.0 mg/cm², 0.5 mg/cm², 1.0 mg/cm² y 3.0 mg/cm². La concentración proyectada² es el producto entre la concentración de la muestra y el grosor de la muestra; los grosores de todas las muestras son de 1 cm.

Evaluación de ruido

El ruido se evaluó a través de la varianza dentro de una región homogénea de 0.8 cm×0.8 cm, centrada lateralmente, a 4.5 cm de la posición del tórax, ubicada sobre placas de PMMA. La tabla 3.3 resume las adquisiciones realizadas. Se consideraron espesores de PMMA de 2 cm, 4.5 cm y 7 cm, para cada uno de ellos se graficó el ruido como función de la DGP impartida por las distintas técnicas.

Se propuso y evaluó la siguiente relación analítica entre la varianza (ruido) y la corriente integrada:

$$\sigma^2 = \frac{1}{\beta + \gamma \cdot I} \quad , \quad (3.2)$$

donde β y γ son constantes e I es la corriente integrada de mAs. La forma analítica fue escogida de forma empírica, considerando que el ruido de Poisson en una imagen logarítmica disminuye como $1/I$. La expresión anterior es sencilla sin dejar de ser una buena aproximación.

El propósito de la relación (3.2) es establecer un modelo analítico que permita inferir la relación contraste ruido en las imágenes restadas a partir de la corriente integrada (Ver anexo A). Para ello se incluye la siguiente relación entre intensidad y la corriente integrada:

$$S = \theta + \varphi \log I \quad , \quad (3.3)$$

² El concepto de concentración proyectada es equivalente al concepto de grosor másico, en este trabajo se utilizará el término concentración proyectada.

donde θ y φ son constantes. La validez de la relación (3.3) ha sido corroborada en múltiples ocasiones [21, 25].

Tabla 3.3. Resumen de estudios realizados para evaluar ruido

Ánodo/filtro	<i>W/Rh</i>	<i>W/Al</i>	<i>W/Al</i>	<i>W/Al</i>	<i>W/Al</i>	<i>W/Al</i>
Voltaje	37 <i>kV</i>	40 <i>kV</i>	40 <i>kV</i>	45 <i>kV</i>	45 <i>kV</i>	49 <i>kV</i>
Filtro ext.	0.0 <i>mm Al</i>	0.5 <i>mm Al</i>	2.0 <i>mm Al</i>	3.0 <i>mm Al</i>	5.0 <i>mm Al</i>	5.0 <i>mm Al</i>
Espesor de PMMA [<i>cm</i>]	Corriente integrada [<i>mAs</i>]					
2.0	12.5	6.3	6.3	9.8	9.8	9.8
	18.0	9.8	15.8	19.8	16.0	19.8
	30.0	15.8	30.0	36.0	21.8	39.9
	56.0	24.8	50.0	41.9	32.0	63.0
	79.0	30.0	63.0	55.9	55.9	
4.5	18.0	6.3	9.8	9.8	22.0	10.0
	25.0	12.3	19.8	19.8	42.0	20.0
	42.0	19.8	39.9	39.9	63.0	40.0
	71.0	24.8	63.0	63.0	80.0	63.0
	89.0	36.0	70.7	70.7	99.0	79.3
7.0	25.0	9.8	9.8	9.8	30.0	9.8
	32.0	19.8	24.8	24.8	50.0	30.0
	56.0	30.0	49.9	49.9	71.0	49.9
	80.0	39.9	70.7	70.7	90.0	79.4
	108.0	44.9	79.3	79.3	109.0	98.6

3.2. Optimización de resta de imágenes en cada modalidad

La optimización consistió en determinar, para cada modalidad (SET, DET y DE), los haces que maximizan la CNR_r de una muestra yodada en la imagen resta, dada una restricción en la DGP_T .

Arreglo experimental

El maniquí utilizado (figura 3.2) está compuesto por 3.0 *cm* de acrílico, sobre los que se colocaron las cuatro resinas con concentraciones de yodo. Se ubicó una cuarta placa de PMMA para ofrecer un fondo homogéneo de 4.0 *cm* de espesor. El compresor se colocó a 5.3 *cm* de altura. En la

figura 3.3 se muestra una imagen radiológica del maniquí, los cuatro rectángulos que se ven en la parte inferior son las resinas de yodo, de derecha a izquierda van de menor a mayor concentración proyectada. Para obtener las imágenes se utilizaron 6 espectros distintos de energía (tabla 3.1).

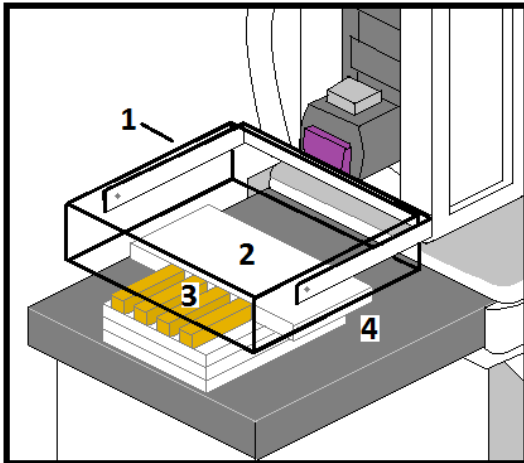


Figura 3.2. Diagrama del arreglo experimental para la obtención de las imágenes utilizadas en el estudio de sustracción, donde tenemos: 1) Paleta compresora, 2) Barras de acrílico, 3) Muestra de yodo, 4) Detector del mastógrafo.

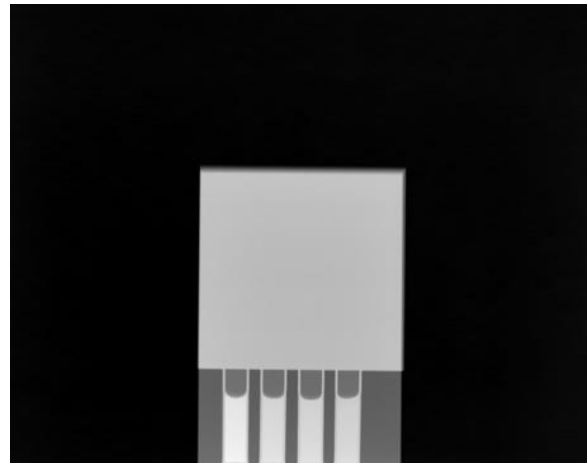


Figura 3.3. Una de las imágenes obtenidas, con una técnica de 45 kV + 5.0 mm Al y 100 mAs. Las barras son muestras de yodo, el cuadrado representa la columna de acrílico de 4 cm de alto.

Procesamiento de las imágenes

Todo el proceso se realizó con el software libre ImageJ (National Institutes of Health, versión IJ1.46r) [27]. En las tres modalidades (SET, DET y DE) en lugar de realizar una resta píxel a píxel, se realizaron las operaciones a nivel de ROI's. Por ejemplo, sean dos estudios para SET adquiridas con la misma calidad de haz (W/Al 45 kV + 5.0 mm Al) y DGP de 0.76 mGy y 1.69 mGy, figuras 3.4 y 3.5 respectivamente. El factor de peso se calcula como la razón entre los valores medios de la región de fondo, ubicada sobre el acrílico. El valor medio de la resina de 3.0 mg/cm^2 en la imagen resta, se determina como el valor medio de la resina en la primera imagen menos el valor medio de la resina de 0.0 mg/cm^2 (sin yodo) de la segunda imagen multiplicado por el factor de peso. La varianza de la resina (σ_r^2) de 3 mg/cm^2 en la imagen resta se estima como:

$$\sigma_r^2(3.0 \text{ mg/cm}^2) = \sigma_{f1}^2(3.0 \text{ mg/cm}^2) + \alpha^2 \cdot \sigma_{f2}^2(0.0 \text{ mg/cm}^2) \quad , \quad (3.4)$$

donde $\sigma_{Im1}^2(3.0 \text{ mg/cm}^2)$ es la varianza de la resina de 3.0 mg/cm^2 en la imagen 1; $\sigma_{Im2}^2(0.0 \text{ mg/cm}^2)$ es la varianza de la resina de 0 mg/cm^2 en la imagen 2; y α es el factor de peso. A partir de los valores medios y varianzas en la imagen resta se determina la *CNR* de la muestra con contraste, asumiendo que el fondo es acrílico. El método descrito es una aproximación de los resultados que se obtendrían con una resta pesada pixel a pixel, pero reduce el número de imágenes a adquirir.

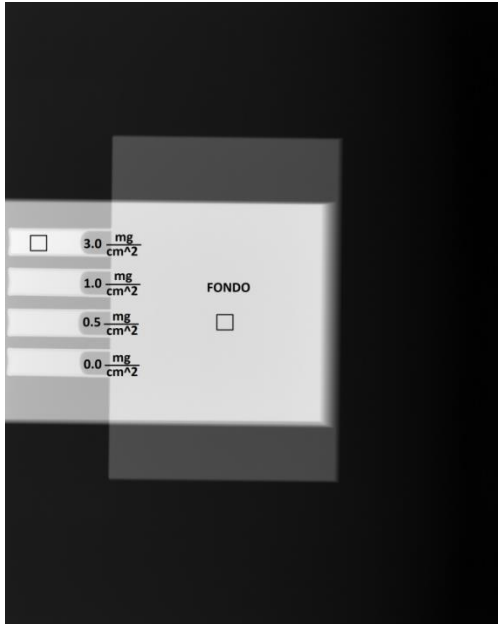


Figura 3.4. Imagen obtenida, con una técnica de $45 \text{ kV} + 5.0 \text{ mm Al}$, 45 mAs , 0.76 mGy . Los cuadrados dibujados en la imagen son las regiones de interés seleccionadas.

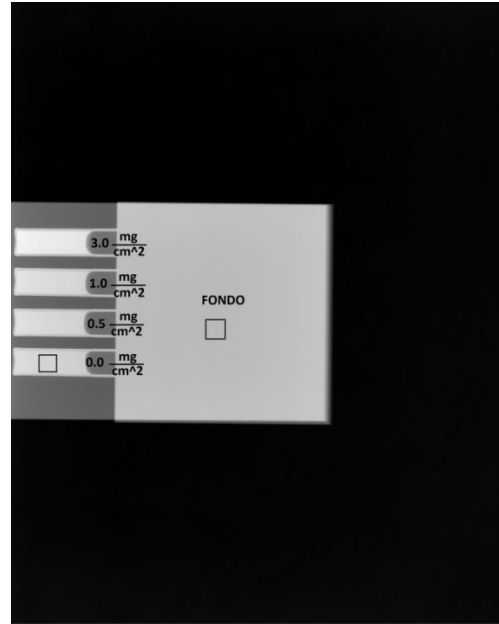


Figura 3.5. Imagen obtenida, con una técnica de $45 \text{ kV} + 5.0 \text{ mm Al}$, 100 mAs , 1.69 mGy . Los cuadrados dibujados en la imagen son las regiones de interés seleccionadas.

En todas las modalidades (SET, DE, DET) el factor de peso se calculó tal que la señal del PMMA en la imagen resta fuera cero para así resaltar la presencia de MC. La incertidumbre en la *CNR* se determinó como la desviación estándar en cinco mediciones distintas.

Modelo analítico para la relación contraste ruido de la imagen resta

Se generaron curvas de *CNR_r* como función de la fracción de dosis impartida a la imagen 1 ($f_1 = DGP_1/DGP_T$). El propósito de estas curvas es determinar el valor de fracción de dosis que maximiza la *CNR_r*, para cada pareja de haces y modalidad. La *CNR_r* analítica se generó, como se

muestra a continuación, combinando la resta a nivel de ROI's y las ecuaciones (3.2) y (3.3) que permiten estimar valores medios y varianzas a partir de la corriente integrada.

Sea una resta pesada:

$$S_r = S_1 - \alpha S_2 \quad . \quad (3.5)$$

La *CNR* asociada a la imagen resta es:

$$CNR_r = \frac{(S_1 - \alpha S_2) - (S_{1,F} - \alpha S_{2,F})}{\sqrt{\sigma_1^2 + \alpha^2 \sigma_2^2 + \sigma_{1,F}^2 + \alpha^2 \sigma_{2,F}^2}} \quad , \quad (3.6)$$

donde *F* es la región de fondo y $\sigma_{i,j}^2$ es la varianza de la región *j* en la imagen *i*. Sustituyendo las ecuaciones (3.2) y (3.3) en (3.6) se obtiene:

$$CNR_r = \frac{\theta_1 - \theta_{1,F} + (\varphi_1 - \varphi_{1,F}) \log I_1 + \alpha \left((\theta_{2,F} - \theta_2) + (\varphi_{2,F} - \varphi_2) \log I_2 \right)}{\sqrt{\left(\frac{1}{\beta_1 + \gamma_1 I_1} + \frac{1}{\beta_{1,F} + \gamma_{1,F} I_1} \right) + \alpha^2 \left(\frac{1}{\beta_2 + \gamma_2 I_2} + \frac{1}{\beta_{2,F} + \gamma_{2,F} I_2} \right)}} \quad . \quad (3.7)$$

En esta sección del trabajo se asume que el factor de peso es tal que la señal de fondo en la imagen resta es cero, por lo que se calcula como:

$$\alpha = \frac{S_{1,F}}{S_{2,F}} = \frac{\theta_{1,F} + \varphi_{1,F} \log I_1}{\theta_{2,F} + \varphi_{2,F} \log I_2} \quad . \quad (3.8)$$

Sean f_1 y f_2 las fracciones de DGP_T repartidas en los estudios 1 y 2 ($f_1 + f_2 = 1$) y G_1 y G_2 la *DGP* por unidad de *mAs* impartida por las técnicas 1 y 2, entonces:

$$G_1 I_1 = f_1 DGP_T = DGP_1 \quad , \quad (3.9)$$

$$G_2 I_2 = f_2 DGP_T = DGP_2 \quad , \quad (3.10)$$

donde DGP_1 y DGP_2 son los valores de *DGP* repartidos en el estudio 1 y 2 respectivamente.

Por lo tanto

$$I_1 = f_1 \frac{DGP_T}{G_1} \quad , \quad (3.11)$$

$$I_2 = \frac{DGP_T}{G_2} (1 - f_1) \quad . \quad (3.12)$$

Sustituyendo las ecuaciones 3.11 y 3.12 en 3.7 se obtiene

$$CNRr = \frac{A + \alpha B}{\sqrt{C + \alpha^2 D}} \quad , \quad (3.13)$$

donde:

$$A = (\theta_1 - \theta_{1,F}) + (\varphi_1 - \varphi_{1,F}) \log \left(\frac{DGP_T}{G_1} f_1 \right) \quad , \quad (3.14)$$

$$B = (\theta_{2,F} - \theta_2) + (\varphi_{2,F} - \varphi_2) \log \left(\frac{DGP_T}{G_2} (1 - f_1) \right) \quad , \quad (3.15)$$

$$C = \frac{1}{\beta_1 + \gamma_1 \frac{DGP_T}{G_1} f_1} + \frac{1}{\beta_{1,F} + \gamma_{1,F} \frac{DGP_T}{G_1} f_1} \quad , \quad (3.16)$$

$$D = \frac{1}{\beta_2 + \gamma_2 \frac{DGP_T}{G_2} (1 - f_1)} + \frac{1}{\beta_{2,F} + \gamma_{2,F} \frac{DGP_T}{G_2} (1 - f_1)} \quad . \quad (3.17)$$

Las constantes β_i , γ_i , θ_i y φ_i se obtienen al ajustar la señal y la varianza de una misma región, en imágenes adquiridas con un haz de igual calidad, variando el mAs .

En el anexo A se deriva una expresión similar para la $CNRr$ a partir de magnitudes con sentido físico, pero se decidió no utilizarla en esta sección debido al gran número de parámetros que involucra. En trabajos previos, se han utilizado de forma exitosa otros modelos analíticos para optimizar la resta de imágenes [2, 5, 20].

Concentración proyectada mínima detectable

La concentración mínima detectable se determinó usando el procedimiento descrito por Dromain et al. [4]. Se asumió una lesión de 3 mm de diámetro, que es el tamaño mínimo que se espera encontrar en la práctica clínica [4], y se aplicó el criterio de Rose ($CNR_{lesión} \geq 5$) para establecer su detectabilidad. La relación contraste/ruido a nivel de lesión se calculó como:

$$CNR_{lesión} = \frac{S_r(lesión) - S_r(0 \text{ mg/cm}^2)}{\sqrt{\sigma_r^2(lesión) + \sigma_r^2(0 \text{ mg/cm}^2)}} \sqrt{N_{pixel}} \quad , \quad (3.18)$$

donde $S_r(lesión)$ y $S_r(0.0 \text{ mg/cm}^2)$ son los valores medios de la imagen resta en la región de la lesión y de una región sin MC, respectivamente; $\sigma_r^2(lesión)$ y $\sigma_r^2(0.0 \text{ mg/cm}^2)$ son las varianzas de dichas regiones; y $N_{pixel} = 706$ es el número de píxeles de las dos regiones (tienen igual área).

Evaluación de linealidad en la imagen resta

La linealidad entre la señal del MC y su concentración proyectada es una condición deseada para el análisis cuantitativo.

Suponiendo que la relación entre la señal del MC y la concentración de yodo es lineal, se tiene que $S = m \cdot Cy + b$ donde m y b son la pendiente de la recta y la ordenada al origen, respectivamente. La señal en la imagen resta es $S_r = S_1 - \alpha \cdot S_2$, donde S_1 corresponde a la señal de la imagen 1 y S_2 la señal de la imagen 2. En las modalidades temporales (SET y DET) siempre se conserva la linealidad, porque la pendiente es distinta de cero para todos los valores posibles de α ($m_{SET} = -\alpha \cdot m_1$ y $m_{DET} = -\alpha \cdot m_2$). Sin embargo, en la modalidad DE es posible perder la linealidad alrededor del factor de peso que hace cero la pendiente ($m_{DE} = m_1 - \alpha \cdot m_2$).

La evaluación de linealidad en las imágenes DE, consistió en determinar los factores de peso para los cuales el coeficiente de determinación del ajuste al modelo lineal sea mayor que 0.8.

Mientras mayor sea la pendiente de la relación lineal de la imagen resta, menor será la incertidumbre en la determinación de la concentración. Por el contrario, si la pendiente tiende a

cero el coeficiente de determinación del ajuste también tiende a cero (Anexo D), por lo que se puede asociar pendiente cero con pérdida de la linealidad.

3.3. Determinación del factor de peso usando un maniquí con fondo heterogéneo

Se utilizó un maniquí CIRS modelo 020 que está formado por 6 placas de 18 *cm* de diámetro y 1 *cm* de espesor (Fig. 3.4). Cada sección está compuesta de una mezcla heterogénea de dos materiales equivalentes a tejido glandular y tejido adiposo, lo cual reproduce el ruido estructurado en la imagen de mastografía. Una de las placas posee estructuras (fibras, grupos de microcalcificaciones y masas) equivalentes a las del maniquí del American College of Radiology (ACR) para calidad de imagen [28].

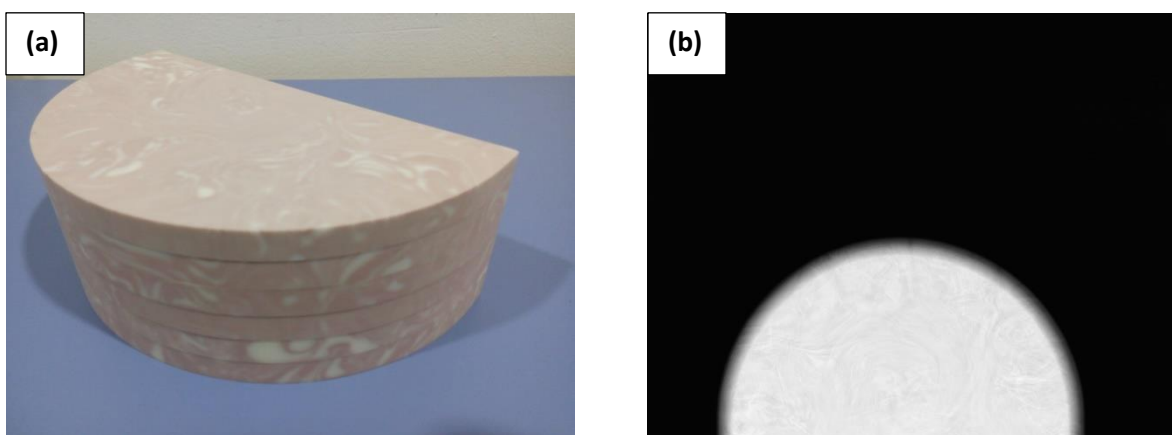


Figura. 3.4. (a) Maniquí CIRS modelo 020 e (b) imagen radiológica del maniquí usando la técnica 37 *kV W/Rh* y 40 *mAs*.

Se realizaron estudios de energía dual del maniquí con un grosor de 5 *cm* (cinco placas), con cada una de las técnicas estudiadas (tabla 3.1). En cada imagen LE se seleccionaron 100 ROI's (8 *mm*×8 *mm*, 6400 píxeles) con el mayor ruido estructurado (mayor desviación estándar). Se graficó la desviación estándar en la imagen resta como función del factor de peso (α), variando α entre 0 y 1.5. Posteriormente, se obtuvo el promedio de las desviaciones estándar y su dispersión (desviación estándar de la desviación estándar). El factor de peso para cada combinación de técnicas se determinó tal que se minimizara la dispersión de la desviación estándar (Anexo B).

Después, se evaluó la dependencia del factor de peso con el espesor de maniquí para la pareja de técnicas, variando el grosor del maniquí entre valores de 2 *cm* y 6 *cm* (entre 2 y 6 placas).

3.4. Prueba clínica

La prueba clínica consistió en analizar los estudios de mastografía contrastada realizado a tres pacientes con sospechas de múltiples lesiones de mama. El protocolo clínico para adquirir los estudios fue seleccionado antes de que se obtuvieran los resultados de este trabajo de tesis (tabla 3.4). En consecuencia, para la modalidad DE, existe una discrepancia entre el espectro de baja energía utilizado en la prueba clínica (W/Rh 37 *kV*) y la propuesta presentada en el presente trabajo (W/Rh 31 *kV*). La discusión de dicha diferencia está fuera del alcance de esta tesis.

Previo al estudio de MDMC de cada paciente, se consideró realizar una verificación de la estabilidad en la respuesta del mastógrafo. Para ello fueron seleccionadas dos magnitudes de interés, la uniformidad y la pendiente de la relación de intensidad – concentración de yodo (factor de calibración) siguiendo el procedimiento descrito en la sección 3.1. Para la obtención de los niveles de tolerancia cada magnitud se midió en cinco ocasiones, cada una en diferentes días después de encender el mastógrafo, previa a la llegada del primer paciente. Los niveles de tolerancia para cada magnitud se muestran en la tabla 3.5.

Se estimó la concentración de MC yodado en cada estudio SET y se graficó como función del tiempo para las lesiones identificadas. Los estudios DE fueron analizados de igual forma que el maniquí con fondo heterogéneo (sección 3.3).

Tabla 3.4. Fases del protocolo clínico para realizar estudios de MDMC. HE y LE hacen referencia a alta y baja energía, respectivamente

Técnicas de adquisición	
HE	$W/Al\ 45\ kV + 5\ mmAl\ DGP = 1.2\ mGy$
LE	$W/Rh\ 37\ kV\ DGP = 1.2\ mGy$
Verificación de calidad	
<ul style="list-style-type: none"> • Uniformidad en HE y LE. Material 4 cm de PMMA. • Linealidad de la señal del MC en HE y LE. Materiales 4 cm de PMMA + resinas calibradas de yodo (0 a 3.0 mg/ml). 	
Estudio SET de la mama patológica	
Tiempo	Procedimiento
0.3 min	Imagen HE pre-contraste
0 min	Administración de MC (1.5 ml/kg, 3.5 ml/s)
1 min	Imagen HE
2 min	Imagen HE
3 min	Imagen HE
4 min	Imagen HE
Estudio DE de la mama contralateral	
Tiempo	Procedimiento
6 min	Imagen HE
6.2 min	Imagen LE

Tabla 3.5. Niveles de tolerancia establecidos en el presente trabajo para las técnicas utilizadas en la prueba clínica [valores establecidos en este trabajo, utilizado tres desviaciones estándar]

		<i>W/Rh 37 kV 42 mAs</i>		<i>W/Al 45 kV + 5.0 mm Al 45 mAs</i>	
		Referencia	Tolerancia	Referencia	Tolerancia
Linealidad	Pendiente	-32.42	2.1	-33.11	3.1
	Ordenada al origen	9263.02	302.9	12292.90	261.1
Uniformidad		0.66 %	2.1 %	0.86 %	1.3 %

4. Resultados y discusión

4.1. Caracterización del mastógrafo

La tabla 4.1 contiene los valores de rendimiento, CHR, coeficiente efectivo de atenuación y energía efectiva de los haces estudiados. Se observó un incremento del rendimiento al cambiar del filtro interno de rodio (*Rh*) al aluminio (*Al*), que ha sido descrito previamente [9] y se utiliza en estudios de tomosíntesis que requieren mayor fluencia de fotones. Los haces estudiados cubren un espectro amplio de calidades ($CHR = 0.6$ a 2.8 mm *Al*), con energía efectivas suficientemente grandes para explotar el incremento de contraste que ofrece el borde K del yodo (33 keV).

Los valores de *DGP* por unidad de *mAs*, para los haces estudiados, se muestran en la tabla 4.2.

Tabla 4.1. Parámetros radiológicos de los espectros utilizados

Técnica radiológica	Rendimiento [$\frac{mGy}{mAs}$]	CHR [mm Al]	Coefficiente de atenuación μ [mm^{-1}]	Energía efectiva E_{ef} [keV]
<i>W/Rh 31 kV</i>	0.052	0.56	1.24	18.6
<i>W/Rh 37 kV</i>	0.057	0.60	1.16	18.8
<i>W/Rh 45 kV</i>	0.111	0.68	1.02	19.4
<i>W/Al 40 kV + 0.5 mm Al</i>	0.130	1.01	0.69	25.3
<i>W/Al 40 kV + 4.0 mm Al</i>	0.019	2.10	0.33	29.2
<i>W/Al 45 kV + 5.0 mm Al</i>	0.022	2.77	0.25	35.5

Tabla 4.2. Dosis glandular promedio por unidad de *mAs* para un maniquí compuesto por placas de PMMA (sección 3.1)

Técnica radiológica	Espesor equivalente de la mama (glandularidad)		
	2.1 cm (98%)	5.3 cm (29%)	9 cm (2%)
	[mGy/mAs]		
<i>W/Rh 31 kV</i>	0.028	0.018	0.016
<i>W/Rh 37 kV</i>	0.040	0.028	0.024
<i>W/Rh 45 kV</i>	0.062	0.043	0.038
<i>W/Al 40 kV + 0.5 mm Al</i>	0.082	0.064	0.053
<i>W/Al 40 kV + 4.0 mm Al</i>	0.016	0.014	0.012
<i>W/Al 45 kV + 5.0 mm Al</i>	0.019	0.017	0.015

La tabla 4.3 muestra los valores de uniformidad y del ajuste al modelo lineal de los haces estudiados. La uniformidad de las imágenes adquiridas con los filtros externos de aluminio es similar a la de las imágenes adquiridas en condiciones clínicas ($\approx 1.2\%$). Se deduce que los filtros externos no afectan significativamente la uniformidad. Sin embargo, se identificó una mancha en todas las imágenes con ánodo/filtro de W/Al , atribuible al filtro interno de aluminio (figura 4.1). Los médicos radiólogos la consideraron despreciable, en la figura se ajustó el contraste para enfatizar su visualización. Todos los valores de uniformidad se encuentran entre 0.7% y 1.2% , significativamente menores a los niveles de tolerancia del 15% recomendados por la IAEA [25]. Por tanto, podemos decir que el mastógrafo posee una uniformidad adecuada.

Se consideró que la relación entre la intensidad y la concentración proyectada de yodo es lineal, porque el coeficiente de determinación del ajuste fue superior a 0.999 en todos los casos (Tabla 4.3, figura 4.2).

Tabla 4.3. Valores de uniformidad y de ajuste al modelo lineal de los haces estudiados. k es el índice de cobertura de la incertidumbre. Imágenes tomadas con $DGP = 1.2 \text{ mGy}$.

Espectro	Uniformidad ($k = 1$)	Linealidad entre el valor medio de la señal detectada y la concentración proyectada de yodo	
		Pendiente [cm^2/mg]	R^2
$W/Rh 31 \text{ kV}$	$1.2 \pm 0.6 \%$	-40.87	0.9995
$W/Rh 37 \text{ kV}$	$0.7 \pm 0.5 \%$	-38.92	0.9991
$W/Rh 45 \text{ kV}$	$1.1 \pm 0.2 \%$	-41.76	0.9991
$W/Al 40 \text{ kV} + 0.5 \text{ mm Al}$	$0.6 \pm 0.1 \%$	-33.39	0.9994
$W/Al 40 \text{ kV} + 4.0 \text{ mm Al}$	$0.7 \pm 0.3 \%$	-36.53	0.9992
$W/Al 45 \text{ kV} + 5.0 \text{ mm Al}$	$0.9 \pm 0.3 \%$	-39.76	0.9993

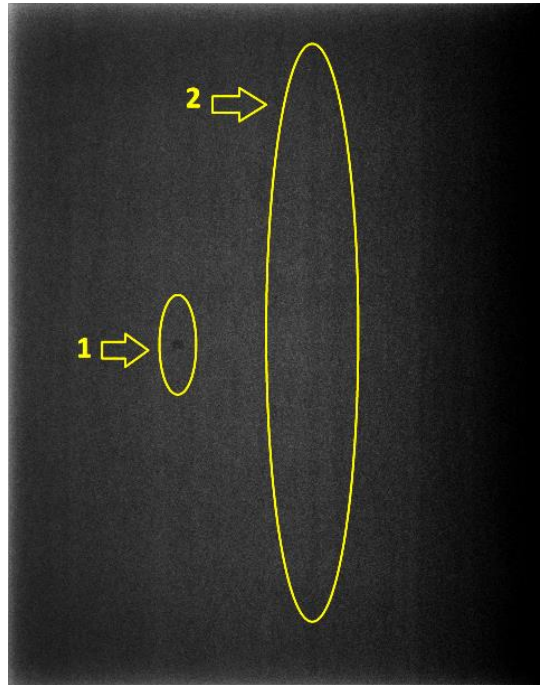


Figura 4.1. Imagen de PMMA utilizada para evaluar la uniformidad del equipo. El 1 apunta a una mancha debida al filtro interior de aluminio, y 2 apunta a una línea debida al filtro exterior de aluminio. La técnica utilizada fue de $W/Al\ 45\ kV + 5.0\ mm\ Al$ a $45\ mAs$.

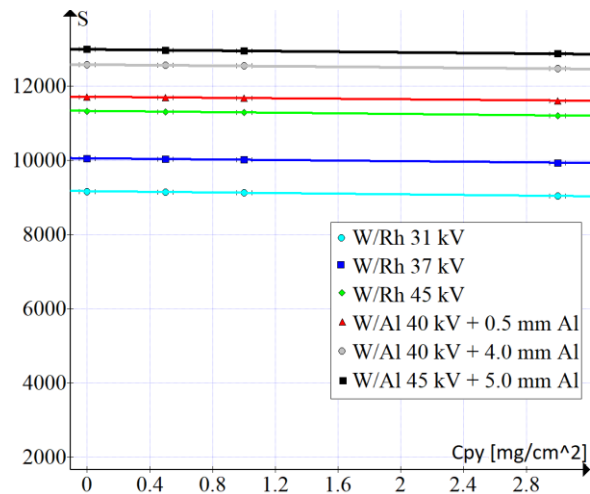


Figura 4.2. Valor medio de la señal detectada (S) vs concentración de yodo (Cy) para cada una de las técnicas radiológicas estudiadas (sección 3.1).

En las figuras 4.3 a 4.5 se muestra el ruido como función de la DGP para distintos espesores de PMMA y técnicas de adquisición, cada curva corresponde a una calidad de haz diferente, representada por la CHR, en ellas se observa un buen ajuste entre las mediciones de ruido (puntos en las gráficas) y la expresión semiempírica propuesta (rectas en las gráficas). En general, se

observa una disminución de la varianza con el incremento de la DGP , consistente con el comportamiento esperado en las imágenes logarítmicas [29]. Los puntos que se alejan del comportamiento esperado son adjudicados a inhomogeneidades de las placas de PMMA utilizadas. Con el aumento de la energía efectiva del haz también disminuye el ruido, dada una misma DGP . Sin embargo, dicho comportamiento no es lineal. Si se tiene un incremento de 2 mm en la CHR, el primer mm representa del 66% - 75% de la reducción total en el ruido por unidad de DGP , dependiendo del espesor de PMMA.

En la figura 4.6 se muestra la varianza como función del valor medio de pixel para haces con distinta calidad, para los tres espesores de PMMA. Esta varianza tiene un incertidumbre asociada del 1.7%, que se estimó suponiendo una distribución normal de intensidades dentro cada ROI. Se puede apreciar una gran correlación entre ambas magnitudes, que dependen de la calidad del haz. La atenuación de 5 cm de PMMA incrementa la CHR en 0.55 mm Al para un haz de 37 kV y en 0.42 mm Al para el haz de 49 kV + 5.0 mm Al, por lo que se puede considerar despreciable su influencia. Esto sugiere que la relación entre intensidad y ruido puede ser similar para haces de distinta calidad, si se adquieren estudios en espesores distintos de PMMA. Por ejemplo, se comprobó que la relación para el haz de 37 kV W/Rh en 7 cm PMMA (CHR total de 1.3 mmAl) es similar a la del haz de 40 kV + 0.5 mm Al en 2 cm de PMMA (CHR total de 1.29 mm Al). Dicho resultado aviva la discusión sobre la posible variación de los resultados de la optimización de la resta de imágenes, si se utilizan maniqués con espesores distintos de PMMA [2, 4].

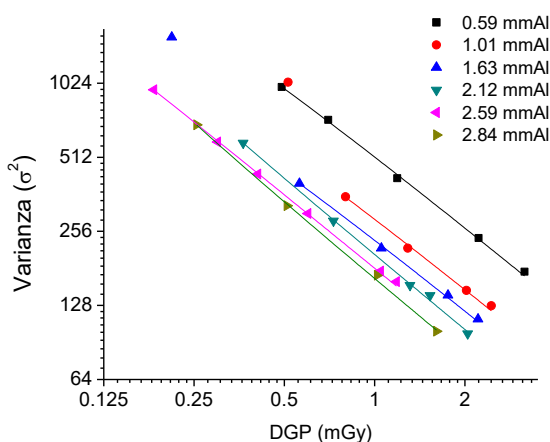


Figura 4.3. Varianza (σ^2) vs dosis glandular promedio (DGP) para una placa de PMMA de 2.0 cm de espesor.

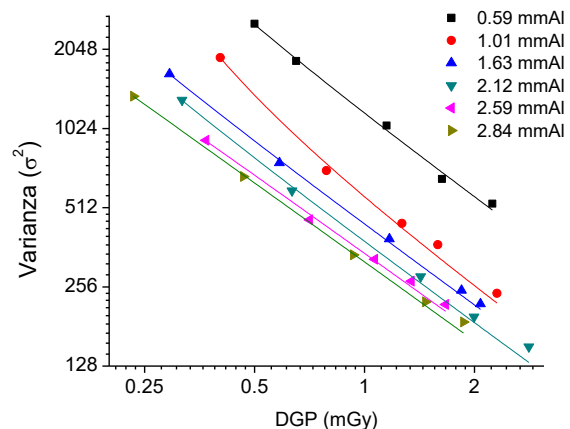


Figura 4.4. Varianza (σ^2) vs dosis glandular promedio (DGP) para una placa de PMMA de 4.5 cm de espesor.

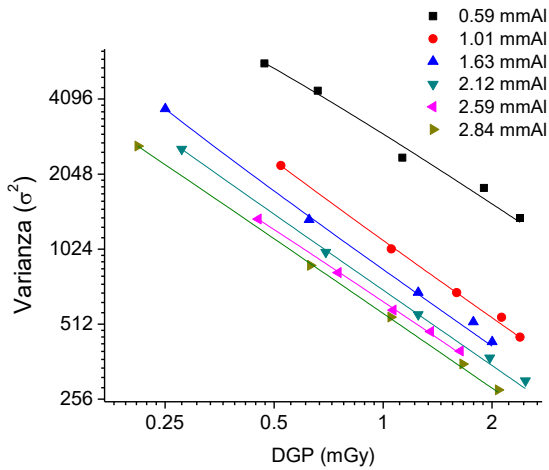


Figura 4.5. Varianza (σ^2) vs dosis glandular promedio (DGP) para una placa de PMMA de 7.0 cm de espesor.

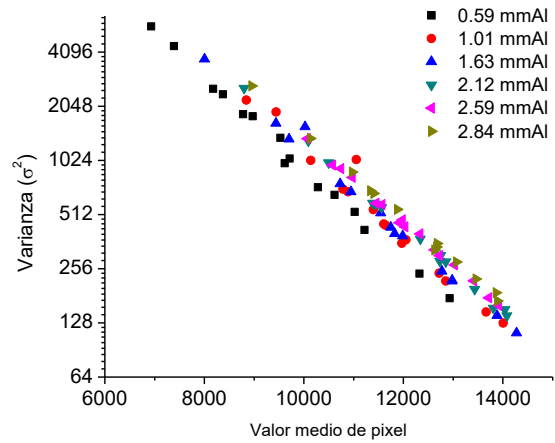


Figura 4.6. Varianza (σ^2) vs valor medio de la señal detectada (S). Se muestran los valores para los maniqués de PMMA de 2.0, 4.5 y 7.5 cm de espesor.

4.2. Optimización de la resta de imágenes en cada modalidad

Las constantes β , γ , θ y φ (ecuación 3.2 y 3.3) se obtuvieron realizando un ajuste lineal de σ^{-2} vs I y S vs $\log I$. Las gráficas de las figuras 4.7 y 4.8 muestran el ajuste de S vs $\log I$ para la región sin MC (fondo) y con MC, respectivamente. De igual forma, las figuras 4.10 y 4.11 contienen los ajustes de σ^{-2} vs I en la región sin MC y con MC, respectivamente. La región con MC corresponde a la resina de 3.0 mg/cm^2 . En todos los ajustes realizados el coeficiente de determinación del ajuste (R^2) fue superior a 0.97.

En el modelo de ruido se observa mayor diferencia entre la curva de ajuste y las medidas realizadas, siendo más marcada en la imagen con MC adquirida con el haz de W/Al 40 kV + 4.0 mm Al, pero se puede ver que las rectas ajustadas están dentro de los valores de incertidumbre, por tanto, se considera que es un buen modelo. La principal fuente de no linealidad es el ruido estructurado, cuya varianza en la imagen logarítmica disminuye como $1/I^2$ (anexo A). En el anexo A se deriva una expresión para la CNR que considera tanto el ruido estructurado como el electrónico, se decidió no utilizarla debido al gran número de parámetros que involucra.

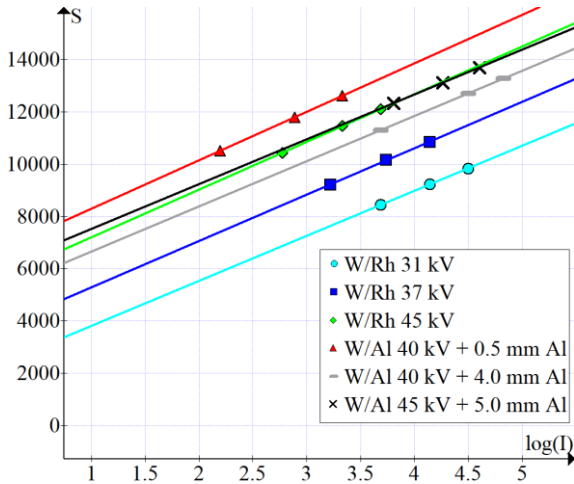


Figura 4.7. Valor medio de la señal detectada (S) vs logaritmo natural de la corriente integrada ($\log(I)$) para una imagen sin medio de contraste.

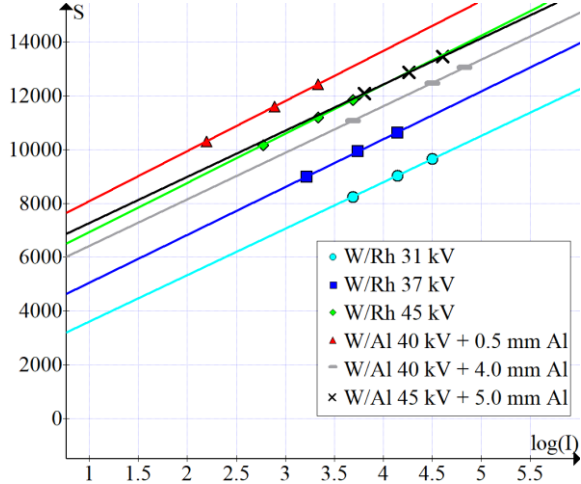


Figura 4.8. Valor medio de la señal detectada (S) vs logaritmo natural de la corriente integrada ($\log(I)$) para una imagen con 3.0 mg/cm^2 de medio de contraste.

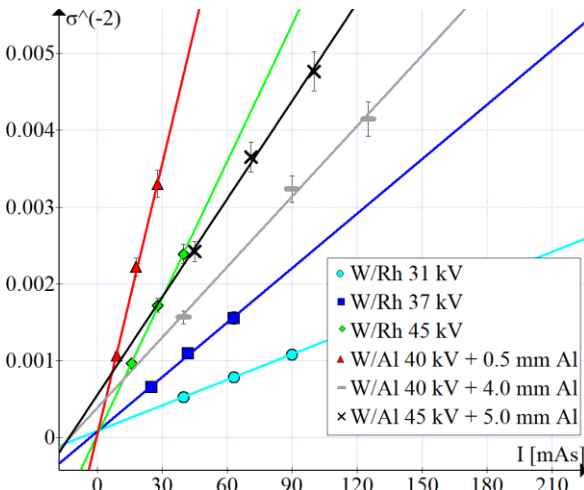


Figura 4.9. Inverso de la varianza (σ^{-2}) vs corriente integrada (I) para una imagen sin medio de contraste.

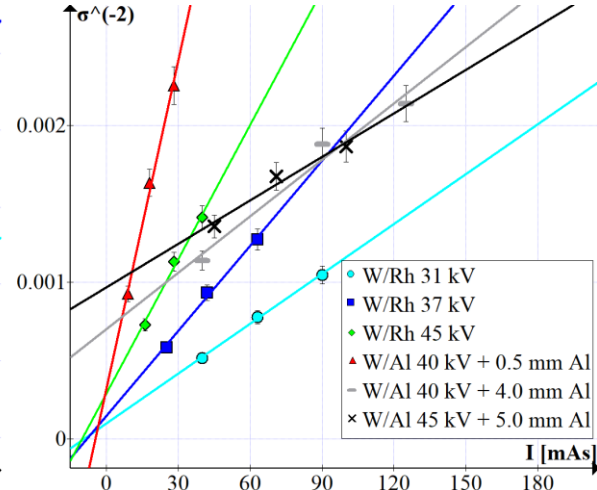


Figura 4.10. Inverso de la varianza (σ^{-2}) vs corriente integrada (I) para una imagen con 3.0 mg/cm^2 de medio de contraste.

Optimización para SET

En la figura 4.11.a se tiene $CNRr$ vs f_1 para la resta de imágenes en la modalidad SET. Los puntos representan las medidas (obtenidos experimentalmente) y las curvas los valores obtenidos al aplicar la ecuación 3.13 (al aplicar el modelo semiempírico). La diferencia entre puntos y curvas varía entre el 0% y el 20%. No obstante, se considera que el modelo analítico predice de forma adecuada el comportamiento de la $CNRr$. En promedio, el máximo de la $CNRr$ analítica se alcanza

para $f_{1max} = 0.56$, lo cual está en acuerdo con el valor $f_{1max} = 0.5$ obtenido por Rosado y Palma [2, 5]. Sin considerar el haz $W/Al\ 40\ kV + 0.5\ mm\ Al$, se observa un comportamiento creciente entre la $CNRr$ máxima y la calidad del haz (CHR). El cual es predicho en las gráficas de las figuras 4.3 a 4.5 donde se aprecia que el ruido, ubicado en el denominador de la $CNRr$, decrece con el aumento de la CHR (dada una misma DGP). Sin embargo, no es el único elemento a considerar. En el numerador de la $CNRr$ se encuentra el coeficiente lineal de atenuación del yodo, el cual decrece abruptamente alrededor de $33\ keV$ (borde K). La disminución de la $CNRr$ para el haz $W/Al\ 40\ kV + 0.5\ mm\ Al$, cuya energía promedio es de $E_{ef} = 29.2\ keV$, podría estar relacionada con su cercanía al borde K del yodo. En la figura 4.12.b se tiene una curva de $CNRr$ vs CHR obteniendo resultados similares a Rosado [5].

Considerando todos los elementos se propone utilizar el haz $W/Al\ 45\ kV + 5\ mm\ Al$ y fracción de dosis 0.5 para aplicar la modalidad SET de resta de imágenes.

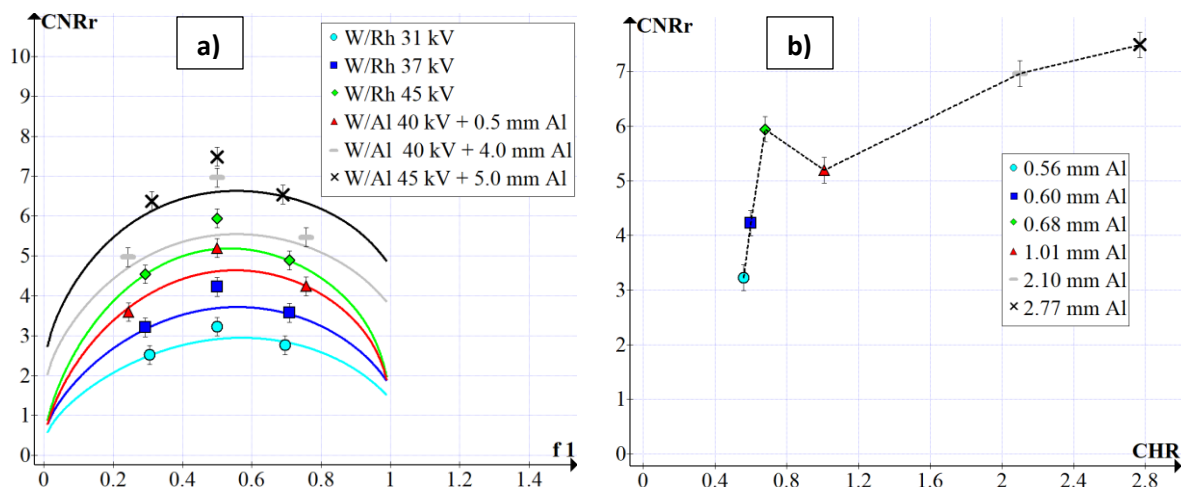


Figura 4.11. a) CNR de la imagen resta ($CNRr$) vs la fracción de DGP total suministrada a la imagen 1 (f_1) en la modalidad por energía única temporal (SET). La imagen con medio de contraste tiene concentraciones de medio de contraste de $3.0\ mg/cm^2$. Los puntos fueron obtenidos de manera experimental y las curvas por el modelo semiempírico propuesto. b) CNR de la imagen resta ($CNRr$) vs la capa hemirreductora (CHR).

Optimización para DET

En la figura 4.12 se tiene $CNRr$ vs f_1 en la modalidad DET; para esta modalidad se obtuvieron 15 curvas de $CNRr$ vs f_1 pero por motivos de visualización solo se muestran 5 curvas, todas las curvas se muestran en la figura E.2 del anexo E. Se observa un buen acuerdo entre mediciones y cálculo

analítico. En promedio el valor máximo de la $CNRr$ analítica se alcanza cuando $f_{1max} = 0.72$, en acuerdo moderado con el valor $f_{1max} = 0.6$ obtenido por Rosado [5]. La pareja de haces con mayor energía efectiva fue la que maximizó la $CNRr$ en DET, lo que sugiere una tendencia hacia SET. Este resultado está en desacuerdo con lo reportado por Rosado [2] y Palma [5], quienes propusieron parejas de técnicas con diferencias significativas en la energía efectiva (12 keV). El orden propuesto para realizar la resta, primero técnica de menor energía para la imagen sin MC, es similar al sugerido en trabajos anteriores.

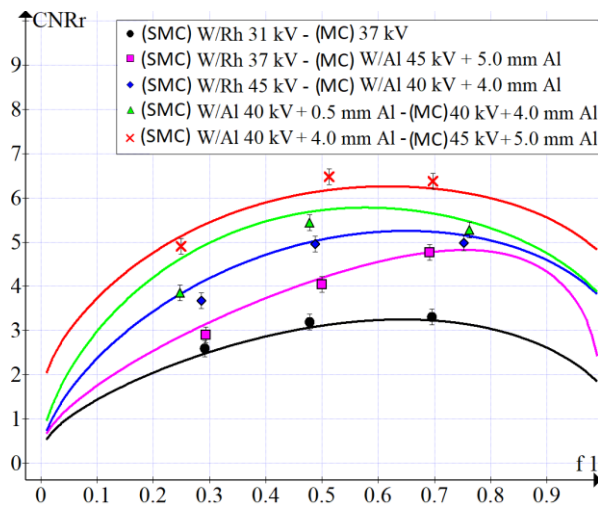


Figura 4.12. CNR de la imagen resta ($CNRr$) vs la fracción de DGP total asociada a la adquisición de la imagen 1 (f_1) para la modalidad por energía dual temporal (DET). La imagen con medio de contraste se adquirió con una concentración de medio de contraste de 3.0 mg/ml . Los puntos fueron obtenidos de manera experimental y las curvas por el modelo semiempírico propuesto. SMC significa Sin Medio de Contraste y MC Medio de Contraste.

Optimización para DE

Al analizar la relación contraste ruido en la modalidad DE se obtuvieron dos curvas: $CNRr$ con región predominante de mínimo (Figura 4.13) y $CNRr$ con una región predominante de máximo (Figura 4.14), todas las curvas se pueden ver en la figura E.1 del anexo E. El acuerdo entre la $CNRr$ medida y la estimada analíticamente es menor que para las otras modalidades. Dicho comportamiento se aleja de lo esperado, porque las diferencias entre las medidas de intensidad y ruido y las predicciones del modelo semiempírico son pequeñas (Fig. 4.7 a 4.10). Recordamos de que el procedimiento para obtener la $CNRr$ es el mismo en ambos casos. De lo anterior se infiere que la optimización de la modalidad DE es muy sensible ante pequeñas variaciones en las medidas. Esto significa que es poco adecuado usar el modelo semiempírico para estimar la

fracción de dosis que maximiza la $CNRr$ en la imagen DE. Sin embargo, sí se pueden observar tendencias dentro de los valores de $CNRr$ medidos. Primero, en la mayoría de las parejas de técnicas el valor absoluto de la $CNRr$ crece cuando la imagen de baja energía recibe menos dosis. De persistir dicha tendencia, se podría concluir que la $CNRr$ se maximiza cuando se imparte cero dosis con la primera imagen. Esta conclusión es completamente razonable cuando el maniquí está compuesto por un fondo homogéneo (ver desarrollo analítico en el anexo C).

Al restar dos imágenes de un maniquí con MC y fondo homogéneo en modalidad DE, el contraste del MC disminuye y el ruido se incrementa, por lo que la $CNRr$ disminuye. La resta de imágenes solo influye positivamente sobre la $CNRr$ a través de la reducción de ruido estructurado. Se concluyó que eliminar la señal de un fondo homogéneo en la imagen resta, no es un criterio adecuado para optimizar la modalidad DE. Se revisaron dos trabajos donde se utilizaron maniqués homogéneos [2, 5] y no se reportaron resultados similares a los de las figuras 4.13 y 4.14. En ambos casos, se normalizaron las imágenes a la señal de fondo obteniendo un único factor de peso para cada combinación de técnicas, que es la condición suficiente para que la $CNRr$ sea cóncava (ver anexo A).

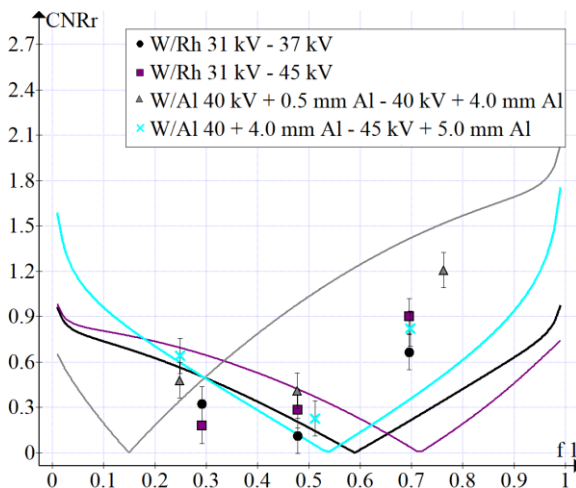


Figura 4.13. CNR de la imagen resta ($CNRr$) vs la fracción de DGP total asociada a la adquisición de la imagen 1 (f_1) para la modalidad por energía dual (DE) donde se utiliza una concentración de medio de contraste de 3.0 mg/ml . Los puntos fueron obtenidos de manera experimental y las curvas por el modelo semiempírico propuesto.

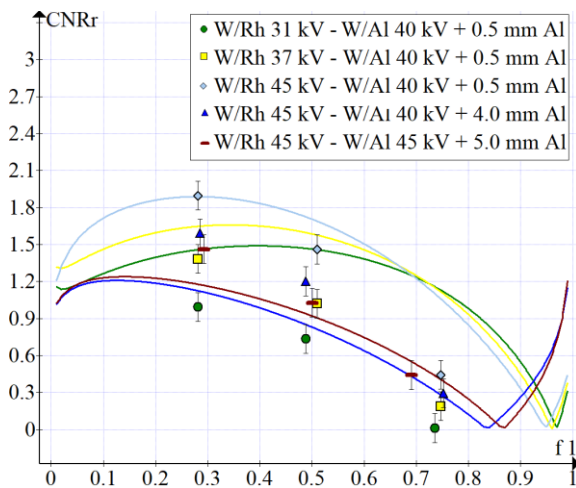


Figura 4.14. CNR de la imagen resta ($CNRr$) vs la fracción de DGP total asociada a la adquisición de la imagen 1 (f_1) para la modalidad por energía dual (DE) donde se utiliza una concentración de medio de contraste de 3.0 mg/ml . Los puntos fueron obtenidos de manera experimental y las curvas por el modelo semiempírico propuesto.

Se observó una separación entre las medidas de CNR_r obtenidas con distintas parejas de técnicas. Los valores mayores de CNR_r se alcanzaron con combinaciones de técnicas de baja energía efectiva W/Rh 45 kV o W/Rh 31 kV ($E_{ef} \sim 19$ keV) vs W/Al 40 kV + 0.5 mm Al (~ 25 keV). Seguido de las combinaciones de alta energía W/Rh 45 kV (~ 19 keV) vs W/Al 40 kV + 4 mm Al o W/Al 45 kV + 5 mm Al (29 keV y 35 keV, respectivamente). Palma y cols. [2] realizaron una evaluación exhaustiva de las diferencias entre utilizar parejas de espectros de baja energía y de alta energía, proponiendo la pareja de alta energía como la mejor.

En resumen, la optimización hasta aquí realizada en el presente trabajo, de la modalidad DE está sesgada por una selección inadecuada del factor de peso. Sin embargo, se explicaron y discutieron los resultados obtenidos.

Concentración proyectada mínima detectable

Se ajustó un modelo lineal a la relación $CNR_{lesión}$ con la concentración proyectada de MC (Cpy), para cada una de las técnicas consideradas (Fig. 4.15 a 4.17). En la tabla 4.5 se enlistan los valores mínimos detectables de concentración proyectada de MC.

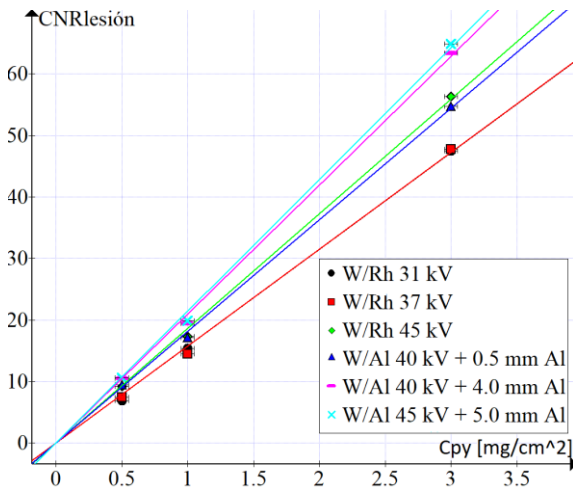


Figura 4.15. CNR a nivel de lesión ($CNR_{lesión}$) vs concentración de yodo (Cpy) para la modalidad por energía única temporal (SET).

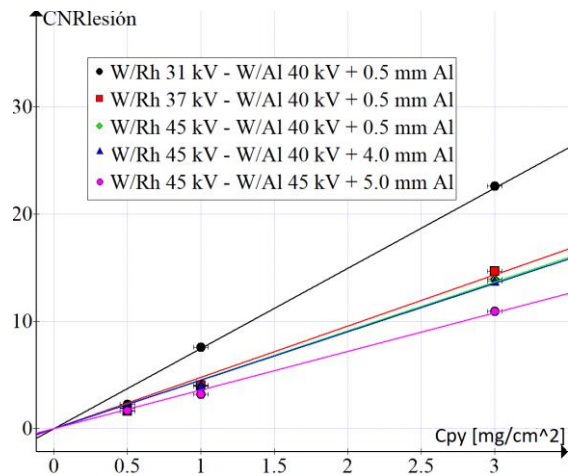


Figura 4.16. CNR a nivel de lesión ($CNR_{lesión}$) vs concentración de yodo (Cpy) para la modalidad por energía dual (DE).

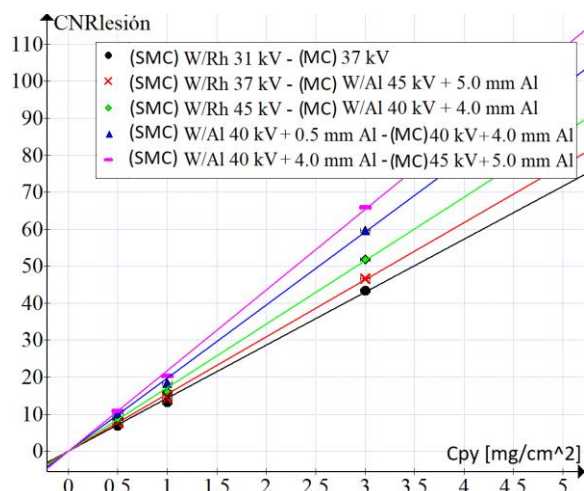


Figura 4.17. CNR a nivel de lesión ($CNR_{lesión}$) vs concentración de yodo (C_{py}) para la modalidad por energía dual temporal (DET). SMC significa Sin Medio de Contraste y MC Medio de Contraste.

Tabla 4.4. Valores mínimos detectables de C_{py}

Modalidad SET		Modalidad DE		Modalidad DET	
Espectros utilizados para la adquisición	C_{py} [$\frac{mg}{cm^2}$]	Espectros utilizados para la adquisición	C_{py} [$\frac{mg}{cm^2}$]	Espectros utilizados para la adquisición	C_{py} [$\frac{mg}{cm^2}$]
W/Rh 31 kV	0.32	W/Rh 31 kV W/Al 40 kV + 0.5 mm Al	0.67	W/Rh 31 kV W/Rh 37 kV	0.35
W/Rh 37 kV	0.32	W/Rh 37 kV W/Al 40 kV + 0.5 mm Al	1.05	W/Rh 37 kV W/Al 45 kV + 5.0 mm Al	0.32
W/Rh 45 kV	0.27	W/Rh 45 kV W/Al 40 kV + 0.5 mm Al	1.10	W/Rh 45 kV W/Al 40 kV + 4.0 mm Al	0.29
W/Al 40 kV + 0.5 mm Al	0.28	W/Rh 45 kV W/Al 40 kV + 4.0 mm Al	1.11	W/Al 40 kV + 0.5 mm Al W/Al 40 kV + 4.0 mm Al	0.25
W/Al 40 kV + 4.0 mm Al	0.24	W/Rh 45 kV W/Al 45 kV + 5.0 mm Al	1.40	W/Al 40 kV + 4.0 mm Al W/Al 45 kV + 5.0 mm Al	0.23
W/Al 45 kV + 5.0 mm Al	0.23				

Comparando los resultados de la tabla 4.4 con los de Rosado y cols. [30] observamos que para la modalidad SET y DET los valores aquí mostrados son más pequeños, esto es debido quizás a que uno de los espectros aquí utilizados tiene una energía efectiva mayor a la energía donde se encuentra el borde K del yodo y en el trabajo de Rosado y cols. [30] ninguno de los espectros que utilizó tiene energía efectiva por arriba del borde K. Sin embargo, en la modalidad DE no se observa el mismo comportamiento.

Linealidad de la imagen resta

La evaluación de la linealidad entre el contraste en la imagen resta y la concentración proyectada del yodo solo se realizó para la modalidad DE, en las otras modalidades esta linealidad en la imagen resta es una consecuencia de la linealidad entre el valor medio de la señal detectada y la concentración proyectada de yodo (tabla 4.3). En la figura 4.18 se muestra R^2 vs α para las combinaciones de técnicas con los valores más altos de CNR_r en la modalidad DE. Las curvas correspondientes al resto de las combinaciones muestran comportamientos similares, se excluyeron para mejorar la visualización. Todas las parejas de técnicas poseen alguna región donde la linealidad desaparece, en acuerdo con lo esperado teóricamente (ver sección 3.2). El factor de peso crítico que hace desaparecer la linealidad depende del espectro de los haces involucrados, siendo distinto para cada pareja de haces. La pérdida de linealidad se asocia a pendiente cero, que se interpreta como la desaparición del contraste entre el yodo y su sustrato (la resina es equivalente a tejido), lo cual implicaría incapacidad para cuantificar. Este mismo efecto se puede utilizar para eliminar el ruido estructurado producido por la superposición de tejido glandular y adiposo (ver sección 4.5).

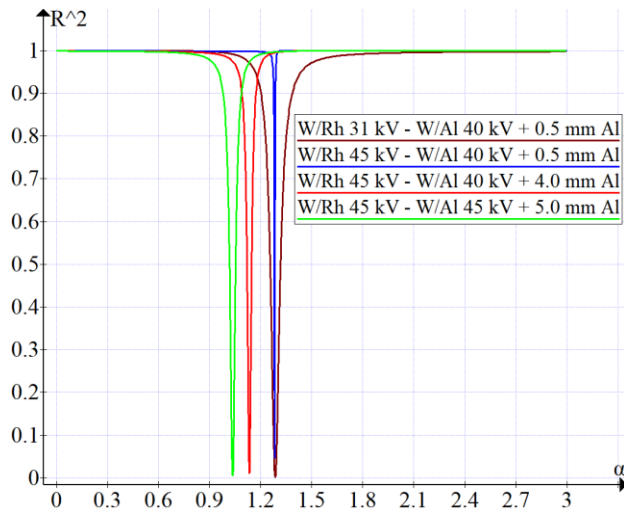


Figura 4.18. Coeficiente de determinación (R^2) vs factor de peso (α) para la modalidad por energía dual (DE).

La tabla 4.5 contiene los intervalos de α donde el coeficiente de determinación del ajuste es menor que 0.8, perdiendo entonces la relación de linealidad entre C y C_{py} . La tabla también muestra los valores de α usados para realizar la resta (ecuación 3.5). En todos los casos el valor de α usado está dentro de la región de linealidad.

Tabla 4.5. Tabla de valores de α para DE utilizados e intervalos de α donde se pierde la relación de linealidad entre C y C_{py}

Técnicas de las imágenes combinadas en la modalidad DE	Valores de α utilizados	Intervalos de α en los que se pierde la relación de linealidad entre C y C_{py}
(W/Rh 31 kV) - (W/Rh 37 kV)	0.778	Entre 1.01 y 1.15
(W/Rh 31 kV) - (W/Rh 45 kV)	0.693	Entre 0.92 y 1.12
(W/Rh 31 kV) - (W/Al 40 kV + 0.5 mm Al)	0.669	Entre 1.20 y 1.39
(W/Rh 31 kV) - (W/Al 40 kV + 4.0 mm Al)	0.636	Entre 1.09 y 1.19
(W/Rh 31 kV) - (W/Al 45 kV + 5.0 mm Al)	0.616	Entre 1.01 y 1.07
(W/Rh 37 kV) - (W/Rh 45 kV)	0.761	Entre 0.86 y 1.10
(W/Rh 37 kV) - (W/Al 40 kV + 0.5 mm Al)	0.730	Entre 1.10 y 1.38
(W/Rh 37 kV) - (W/Al 40 kV + 4.0 mm Al)	0.694	Entre 1.01 y 1.17
(W/Rh 37 kV) - (W/Al 45 kV + 5.0 mm Al)	0.672	Entre 0.94 y 1.05
(W/Rh 45 kV) - (W/Al 40 kV + 0.5 mm Al)	0.827	Entre 1.275 y 1.285
(W/Rh 45 kV) - (W/Al 40 kV + 4.0 mm Al)	0.786	Entre 1.09 y 1.17
(W/Rh 45 kV) - (W/Al 45 kV + 5.0 mm Al)	0.761	Entre 0.98 y 1.09
(W/Al 40 kV + 0.5 mm Al) - (W/Al 40 kV + 4.0 mm Al)	0.792	Entre 0.84 y 1.08
(W/Al 40 kV + 0.5 mm Al) - (W/Al 45 kV + 5.0 mm Al)	0.767	Entre 0.78 y 0.98
(W/Al 40 kV + 4.0 mm Al) - (W/Al 45 kV + 5.0 mm Al)	0.825	Entre 0.86 y 0.94

Comparación entre SET, DE y DET

La figura 4.19 muestra la mayor CNR_r obtenida en cada modalidad. Los valores más altos de CNR_r corresponden a la modalidad SET, seguido de la modalidad DET. La CNR_r máxima obtenida en la modalidad DE es aproximadamente cinco veces menor que para las otras dos modalidades. El protocolo clínico requiere una adquisición temporal para la mama con mayor sospecha de malignidad y un estudio DE para la mama contralateral. Se sugiere utilizar la modalidad SET para el estudio temporal (tabla 4.4), por su alta CNR_r y fácil determinación del factor de peso. Además, se observa que al usar los espectros más energéticos el valor de CNR_r de la modalidad DET tiende al valor de CNR_r de la modalidad SET. Los parámetros de adquisición sugeridos para la modalidad DE se encuentran en la tabla 4.5. Sin embargo, se considera necesaria una reevaluación de la optimización corrigiendo el desacierto en la determinación del factor de peso.

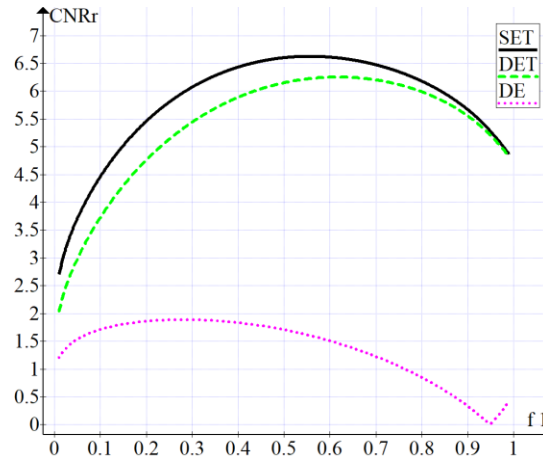


Figura 4.19. *CNR* de la imagen resta (*CNR_r*) vs fracción de *DGP* total suministrada a la imagen 1 (f_1) para comparar las tres modalidades, energía única temporal (SET), energía dual temporal (DET) y energía dual (DE).

Tabla 4.6. Parámetros radiológicos propuestos por cada modalidad

Modalidad	f_1	Imagen 1		Imagen 2	
		Espectro	MC	Espectro	MC
SET	0.56	<i>W/Al 45 kV + 5.0 mm Al</i>	NO	<i>W/Al 45 kV + 5.0 mm Al</i>	SI
DET	0.72	<i>W/Al 40 kV + 4.0 mm Al</i>	NO	<i>W/Al 45 kV + 5.0 mm Al</i>	SI
DE	0.26	<i>W/Rh 45 kV</i>	SI	<i>W/Al 40 kV + 0.5 mm Al</i>	SI

4.3. Determinación del factor de peso usando un maniquí con fondo heterogéneo

Después del comportamiento no esperado observado en las figuras 4.13 y 4.14 y de encontrar teóricamente un factor de peso único para cada técnica que no depende del *mAs*, se hizo un análisis de las imágenes radiológicas de una maniquí con fondo heterogéneo. Al utilizar un maniquí con fondo heterogéneo se buscó representar mejor lo que sería una situación clínica.

El camino a seguir en este análisis fue homogeneizar el ruido estructurado en la imagen resta para así resaltar la presencia de MC.

En la figura 4.20 se muestra una imagen radiográfica del maniquí utilizado, donde se señalan las 100 regiones que poseen mayor cantidad de ruido estructurado. Dichas ROI's fueron obtenidas analizando la imagen de baja energía (en este caso *W/Rh 37 kV*). Para cada una de las ROI's se obtuvo la desviación estándar en la imagen resta como función del factor de peso (figura 4.21). Se realizó el promedio de las desviaciones estándar y se reportó en la figura 4.22. Se observó que el

ruido promedio alcanza un mínimo en $\alpha = 0.4$, mientras que su dispersión alcanza el mínimo en un valor de alfa ligeramente superior ($\alpha = 0.5$).

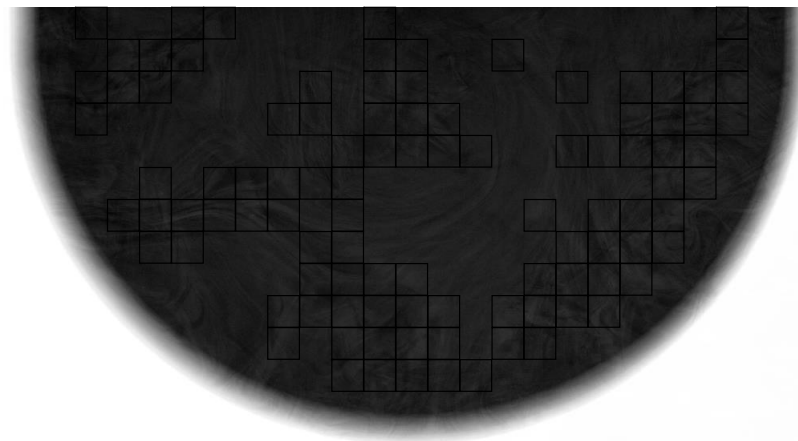


Figura 4.20. Imagen resta del maniquí con fondo heterogéneo donde se muestran las ROI's seleccionadas para el estudio.

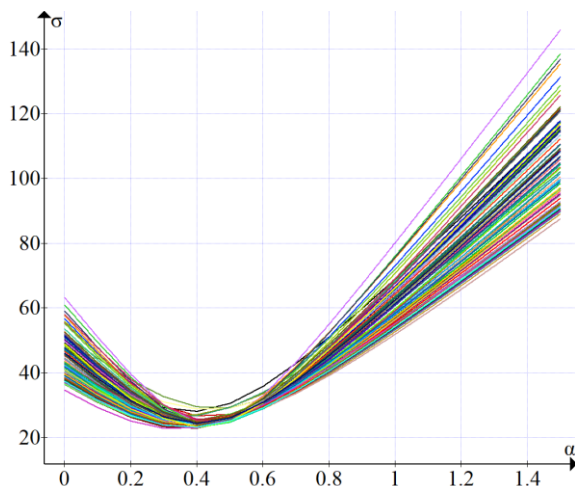


Figura 4.21. Desviación estándar (σ) vs factor de peso (α). Se usaron 5 placas de 1 cm de espesor de BR50/50. Se muestran 100 curvas, cada una correspondiente a cada una de las 100 ROI's seleccionadas para el estudio.

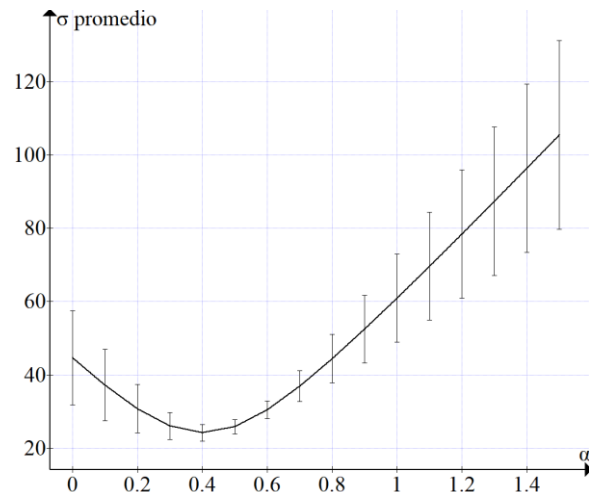


Figura 4.22. Desviación estándar promedio (σ promedio) vs factor de peso (α). Se usaron 5 placas de 1 cm de espesor de BR50/50.

El valor α elegido es aquel donde la dispersión de la desviación estándar (desviación estándar de la desviación estándar de cada una de las ROI's seleccionadas) es mínima, generando así un fondo con ruido homogéneo para una mejor visualización de medio de contraste. Estos valores de α para cada una de las técnicas combinadas se muestran en la tabla 4.7.

Tabla 4.7. Valores de α que minimizan la dispersión de la desviación estándar

		HE				
		W/Rh 37 kV	W/Rh 45 kV	W/Al 40 kV + 0.5 mmAl	W/Al 40 kV + 4.0 mm Al	W/Al 45 kV + 5.0 mm Al
LE	W/Rh 31 kV	1.342	2.186	1.935	2.306	2.756
	W/Rh 37 kV		1.521	1.363	1.752	2.007
	W/Rh 45 kV			1.000	1.156	1.302
	W/Al 40 kV + 0.5 mmAl				1.182	1.352
	W/Al 40 kV + 4.0 mm Al					1.148

Verificación de la dependencia con el espesor del maniquí

En la figura 4.23 se muestra ruido promedio como función de α , para espesores de maniquí entre 2 cm y 6 cm. El valor de α que minimiza el ruido es independiente del espesor del maniquí. Por otro lado, el valor de α que minimiza la dispersión del ruido aumenta conforme crece el espesor del maniquí.

El promedio de la desviación estándar es un indicador de la cantidad total de ruido en la imagen resta, mientras que su dispersión caracteriza la homogeneidad espacial del ruido.

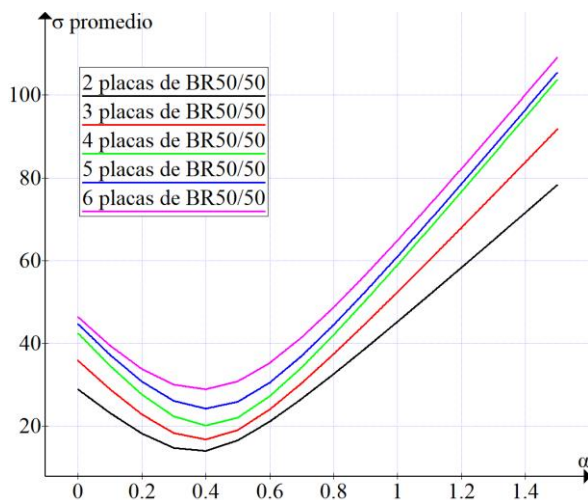


Figura 4.23. Desviación estándar promedio (σ promedio) vs factor de peso (α) para distintos espesores del maniquí BR50/50.

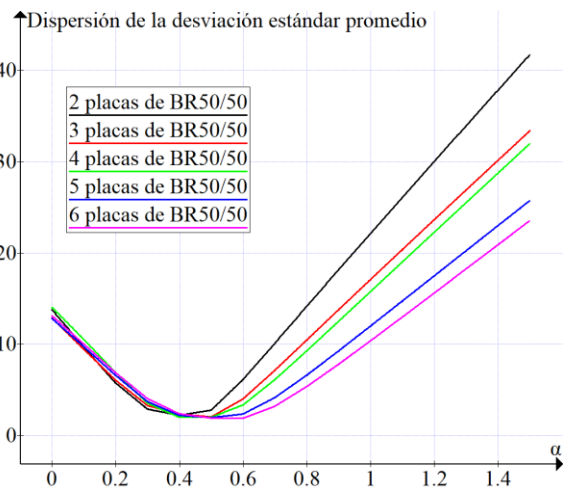


Figura 4.24. Dispersión de la desviación estándar promedio vs factor de peso (α) para distintos espesores de maniquí BR50/50.

Las figuras 4.23 y 4.24 se pueden interpretar como evidencia experimental de que existen dos imágenes restas distintas: una en la que el ruido promedio es mínimo y otra en la que el ruido está distribuido homogéneamente. En el anexo B se demuestra que el mínimo del ruido se alcanza con un factor de peso menor al necesario para producir la imagen resta con ruido homogéneo. Esta última corresponde a la eliminación del ruido estructurado.

En la figura 4.24 se observa una región donde la homogeneidad del ruido es casi independiente del espesor del maniquí ($\alpha < 0.4$). Para entender dicho comportamiento se debe recordar que es la imagen de alta energía a la que se le resta la de baja energía multiplicada por el factor de peso. En consecuencia, en la imagen resta con alfas pequeños prevalece la señal de la imagen HE. Debido al bajo contraste entre tejido glandular y adiposo en la región de alta energía ($E_{eq} = 35.5 \text{ keV}$), la distribución del ruido en HE es gobernada por la componente de Poisson, que posee baja dependencia espacial.

Por el contrario, cuando los valores de alfa son mayores que 0.4 la no-homogeneidad del ruido muestra dependencia con el espesor del maniquí (Fig. 4.24). Esta tendencia es más fácil de explicar con un ejemplo. Supongamos que cada placa del maniquí tiene píxeles de tejido glandular o tejido graso y que la distribución de dichos píxeles en una placa es independiente de la siguiente. Al sumar muchas placas distintas, en cada punto habrá la misma cantidad de píxeles con tejido glandular y tejido graso. En consecuencia, el maniquí formado por muchas placas perderá el ruido estructurado. Siguiendo el mismo razonamiento, el ruido estructurado sería máximo cuando se tiene una sola placa. Por lo tanto, la no-homogeneidad del ruido causada por la presencia del ruido estructurado decrece conforme aumenta el espesor del maniquí. En una mama real no se puede aplicar el mismo razonamiento de manera directa porque existe una correlación espacial entre las estructuras de una capa y la siguiente.

En general la homogeneidad del ruido y su valor absoluto varían suavemente alrededor del factor de peso que los minimiza. Más que un valor específico, se puede encontrar una región entre 0.4 y 0.5 en la que debe estar la imagen resta con las mejores propiedades de visualización, independientemente del espesor de la mama.

4.4. Optimización para DET y DE utilizando factor de peso con sentido clínico

Optimización para DE

Los valores de α obtenidos en la sección anterior, que minimizan la dispersión de la desviación estándar, se aplicaron en el procesamiento de imágenes resta de la sección 4.2 para las modalidades DE y DET. Para la modalidad DE se obtuvieron las curvas de $CNRr$ vs f_1 debidas al modelo semiempírico y los puntos obtenidos de manera experimental que se muestran en la figura 4.25 (todas las curvas obtenidas se encuentran en la figura E.3 del anexo E) y a diferencia de las curvas de las figuras 4.13 y 4.14, aquí se aprecia curvas con máximos y sin mínimos, además de que la diferencia entre las curvas del modelo semiempírico y los puntos experimentales es pequeña en comparación con la diferencia de las curvas semiempíricas y puntos experimentales de las figuras 4.13 y 4.14. De todos los estudios combinados, la combinación W/Rh 31 kV y W/Al 45 kV + 5.0 mm Al es la que maximiza el valor de $CNRr$; para esta combinación el valor máximo de $CNRr$ se encuentra cuando $f_1 = 0.42$. Debido a que el valor máximo de $CNRr$ para cada curva se encuentra en valores distintos de f_1 implica que la distribución de DGP_T en cada uno de los estudios combinados será un valor que dependa de las técnicas utilizadas y no un valor único como en la optimización de la sección 4.2. Se observa que las técnicas que maximizan el valor de $CNRr$ son aquellas cuyas energías efectivas están más alejadas.

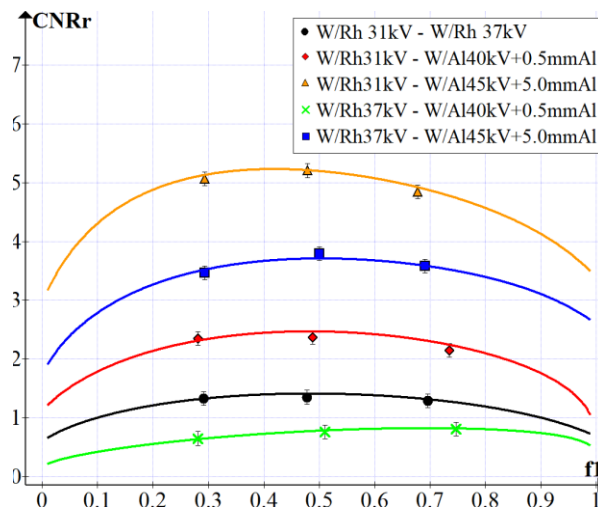


Figura 4.25 CNR de la imagen resta ($CNRr$) vs la fracción de DGP total suministrada a la imagen 1 (f_1) para la modalidad por energía dual (DE) donde se utiliza una concentración de medio de contraste de 3.0 mg/ml. Los puntos fueron obtenidos de manera experimental y las curvas por el modelo semiempírico propuesto.

Optimización para DET

En la figura 4.26 se muestran las curvas de CNR_r vs f_1 para algunas imágenes resta de la modalidad DET (todas las curvas obtenidas se muestran en la figura E.4 del anexo E). De todos los estudios combinados, la combinación W/Rh 31 kV y W/Al 45 kV + 5.0 mmAl es la que maximiza el valor de CNR_r ; para esta combinación el valor máximo de CNR_r se encuentra cuando $f_1 = 0.41$. De igual forma, que para la modalidad DE, la distribución de DGP_T en cada uno de los estudios combinados será un valor que dependa de las técnicas utilizadas.

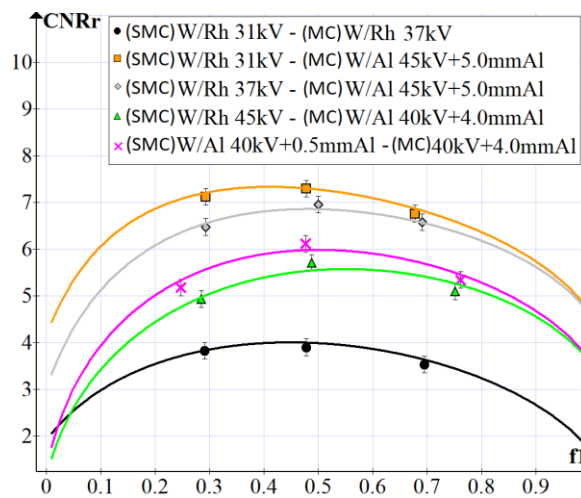


Figura 4.26. CNR de la imagen resta (CNR_r) vs la fracción de DGP total suministrada a la imagen 1 (f_1) para la modalidad por energía dual temporal (DET). La imagen con medio de contraste se adquirió con una concentración de medio de contraste de 3.0 mg/ml. Los puntos fueron obtenidos de manera experimental y las curvas por el modelo semiempírico propuesto. SMC significa Sin Medio de Contraste y MC Medio de Contraste.

Comparación entre SET, DE y DET

La figura 4.27 muestra la mayor CNR_r obtenida en cada modalidad. Los valores más altos de CNR_r corresponden a la modalidad DET, seguido de la modalidad SET contrario a lo obtenido a la sección 4.2, pero en acuerdo con trabajos anteriores [2, 5]. Como se mencionó anteriormente el protocolo clínico requiere una adquisición temporal para la mama con mayor sospecha de malignidad y un estudio DE para la mama contralateral. En este caso se sugiere utilizar la modalidad DET para el estudio temporal (tabla 4.8), por su alta CNR_r y fácil determinación del factor de peso. Tanto en DE como en DET se observa que al usar los espectros cuya diferencia entre energías efectivas es grande se maximiza el valor de CNR_r .

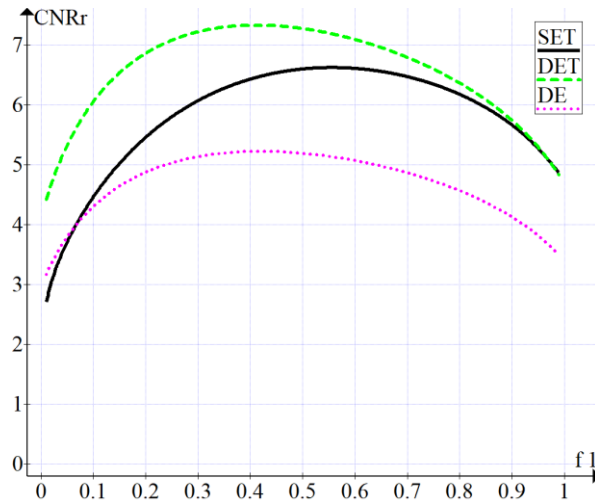


Figura 4.27. $CNRr$ de la imagen resta ($CNRr$) vs fracción de DGP total suministrada a la imagen 1 (f_1) para comparar las tres modalidades, energía única temporal (SET), energía dual temporal (DET) y energía dual (DE). Los puntos fueron obtenidos de manera experimental y las curvas por el modelo semiempírico propuesto.

Tabla 4.8. Parámetros radiológicos propuestos por cada modalidad

Modalidad	f_1	Imagen 1		Imagen 2	
		Espectro	MC	Espectro	MC
SET	0.56	W/Al 45 kV + 5.0 mm Al	NO	W/Al 45 kV + 5.0 mm Al	SI
DET	0.41	W/Rh 31 kV	NO	W/Al 45 kV + 5.0 mm Al	SI
DE	0.42	W/Rh 31 kV	SI	W/Al 45 kV + 5.0 mm Al	SI

Concentración proyectada mínima detectable

Para la modalidad DE y DET se obtuvieron nuevas curvas de $CNRr$ vs Cpy mostradas en las figuras 4.28 y 4.29. Para esta nueva optimización se obtuvieron los valores de concentración proyectada mínima detectable presentados en la tabla 4.9, al compararlos con los obtenidos en la sección 4.2 se observa una disminución los valores.

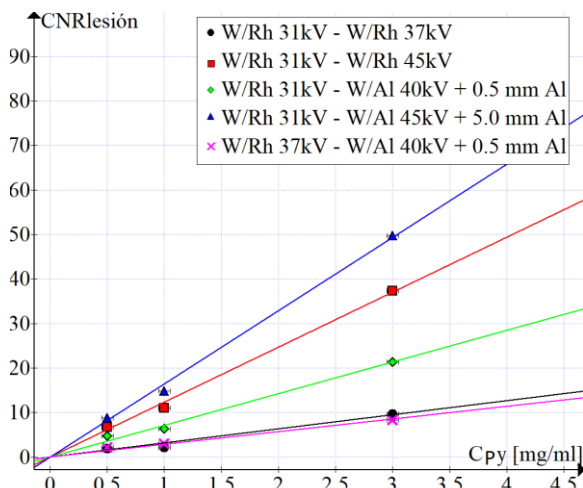


Figura 4.28. CNR a nivel de lesión ($CNR_{lesión}$) vs concentración de yodo (Cpy) para la modalidad por energía dual (DE).

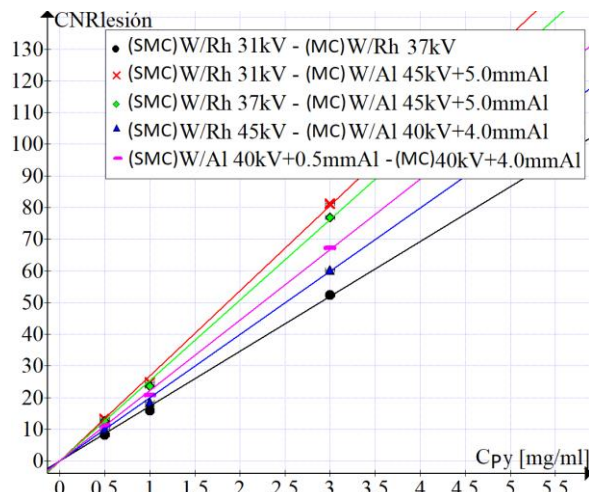


Figura 4.29. CNR a nivel de lesión ($CNR_{lesión}$) vs concentración de yodo (Cpy) para la modalidad por energía dual (DET). SMC significa Sin Medio de Contraste y MC Medio de Contraste.

Tabla 4.9. Valores mínimos detectables de Cpy

Modalidad DE		Modalidad DET	
Espectros utilizados para la adquisición	Cpy $\left[\frac{mg}{cm^2}\right]$	Espectros utilizados para la adquisición	Cpy $\left[\frac{mg}{cm^2}\right]$
W/Rh 31 kV W/Al 40 kV + 0.5 mm Al	1.58	W/Rh 31 kV W/Rh 37 kV	0.29
W/Rh 37 kV W/Al 40 kV + 0.5 mm Al	0.41	W/Rh 37 kV W/Al 45 kV + 5.0 mm Al	0.19
W/Rh 45 kV W/Al 40 kV + 0.5 mm Al	0.70	W/Rh 45 kV W/Al 40 kV + 4.0 mm Al	0.20
W/Rh 45 kV W/Al 40 kV + 4.0 mm Al	0.30	W/Al 40 kV + 0.5 mm Al W/Al 40 kV + 4.0 mm Al	0.25
W/Rh 45 kV W/Al 45 kV + 5.0 mm Al	1.76	W/Al 40 kV + 4.0 mm Al W/Al 45 kV + 5.0 mm Al	0.23

4.5. Prueba clínica

Verificación de la estabilidad del equipo previo a cada estudio

A partir de los resultados obtenidos en la verificación de la estabilidad del mastógrafo, previo a cada estudio de MDMC, se obtuvieron los valores esperados y las tolerancias (3σ) de cada magnitud (tablas 4.10 y 4.11). Antes de iniciar el estudio de MDMC en cada paciente se realizó una

verificación de la estabilidad del mastógrafo. Las dos magnitudes verificadas, uniformidad y linealidad, se encontraron dentro de los niveles de tolerancia establecidos (tabla 3.5).

Tabla 4.10. Verificación de estabilidad para la técnica *W/Rh 37 kV con 42 mAs*

		Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Linealidad	Pendiente	-32.89	-33.71	-32.65
	Ordenada al origen	9248.63	9255.46	9246.16
Uniformidad		0.66 %	0.67 %	0.66 %

Tabla 4.11. Verificación de estabilidad para la técnica *W/Al 45 kV + 5.0 mm Al con 42 mAs*

		Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Linealidad	Pendiente	-33.49	-34.41	-32.68
	Ordenada al origen	12280.92	12291.44	1228.11
Uniformidad		0.85 %	0.87 %	0.85 %

Estudios de MDMC

El estudio SET de la mama con lesión de cada paciente fue revisado por un médico radiólogo, quien trazó regiones de interés en las lesiones que identificó (figura 4.30 y figura 4.31). El paciente tres se movió mucho durante la adquisición y el médico radiólogo no pudo identificar ninguna lesión (figura 4.32).

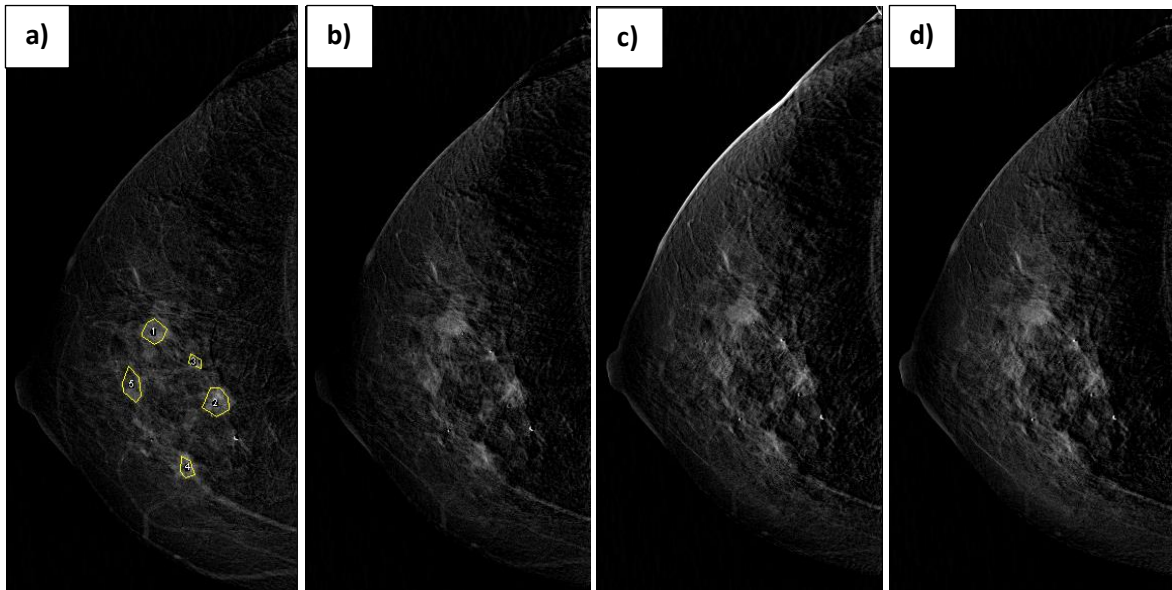


Figura 4.30. Imágenes resta obtenidas con la modalidad por energía única temporal (SET), para el paciente 1. a) Imagen con medio de contraste tomada al haber pasado 1 minuto desde la inyección de medio de contraste, b) después de 2 minutos, c) después de 3 minutos y d) después de 4 minutos. En a) se muestran ROI's de las lesiones identificadas por el médico radiólogo.

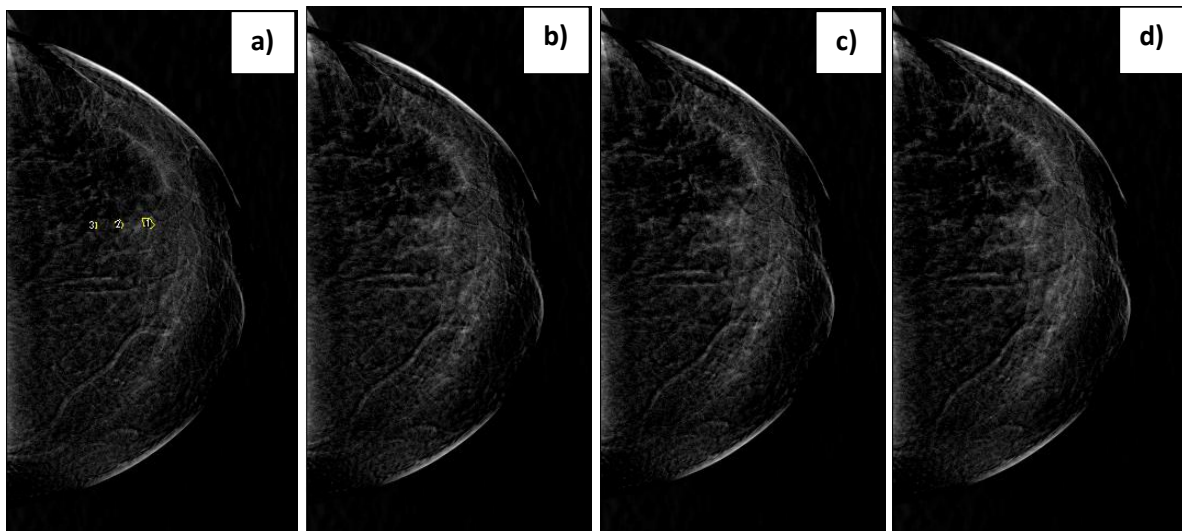


Figura 4.31. Imágenes resta obtenidas con la modalidad por energía única temporal (SET), para el paciente 2. a) Imagen con medio de contraste tomada al haber pasado 1 minuto desde la inyección de medio de contraste, b) después de 2 minutos, c) después de 3 minutos y d) después de 4 minutos. En a) se muestran ROI's de las lesiones identificadas por el médico radiólogo.

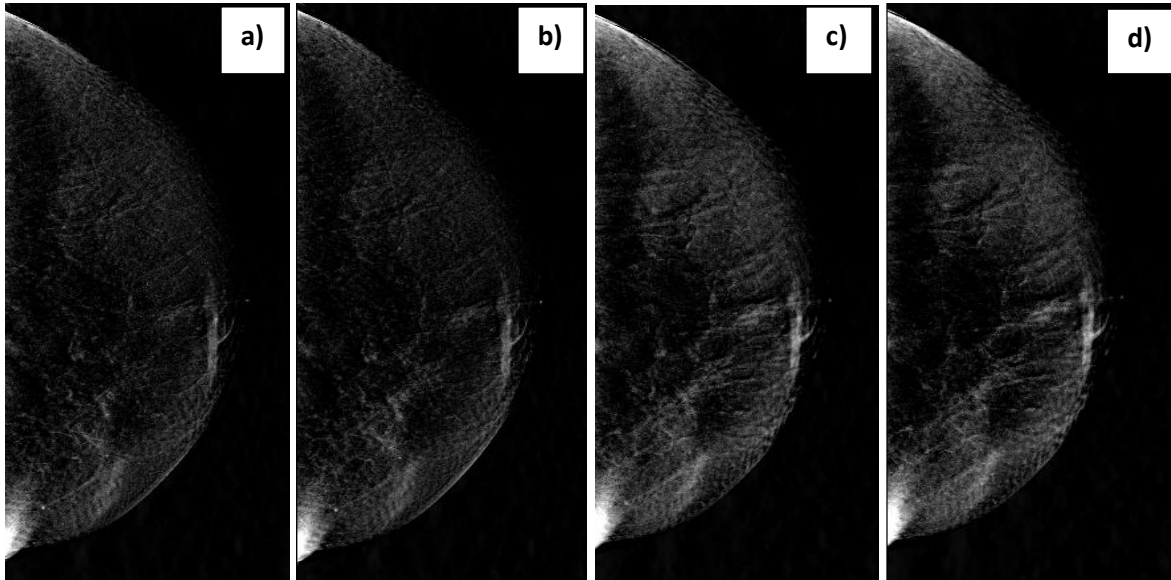


Figura 4.32. Imágenes resta obtenidas con la modalidad por energía única temporal SET, para el paciente 3. a) Imagen con medio de contraste tomada al haber pasado 1 minuto desde la inyección de medio de contraste, b) después de 2 minutos, c) después de 3 minutos y d) después de 4 minutos.

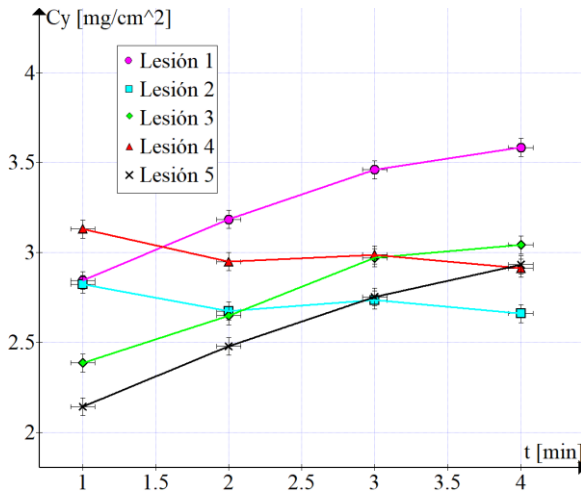


Figura 4.33. Gráfica de concentración de yodo (Cpy) vs tiempo transcurrido desde la inyección de medio de contraste (t) para el paciente 1.

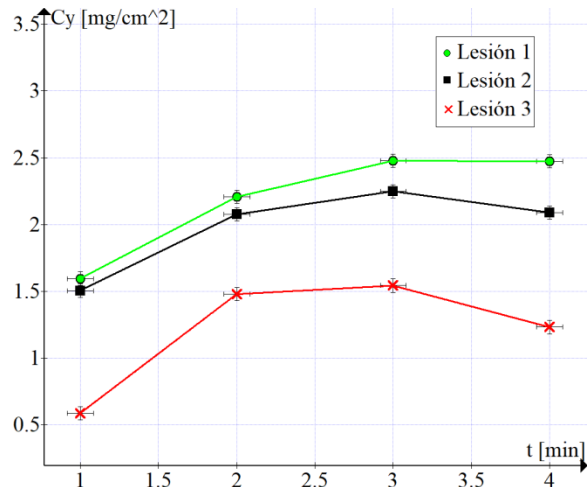


Figura 4.34. Gráfica de concentración de yodo (Cpy) vs tiempo transcurrido desde la inyección de medio de contraste (t) para el paciente 2.

A partir de la intensidad de cada ROI (figura 4.30 y 4.31) se estimó la concentración de yodo y se graficó como función del tiempo (figura 4.33 y 4.34). En la figura 4.33 siguiendo el criterio mostrado por Brandan et al. [1], se observa que las curvas asociadas a las lesiones 1, 3 y 5 son del tipo (2) y las lesiones 2 y 4 son del tipo (4). En figura 4.34 las lesiones 2 y 3 son del tipo (3) y la lesión 1 posiblemente del tipo (2).

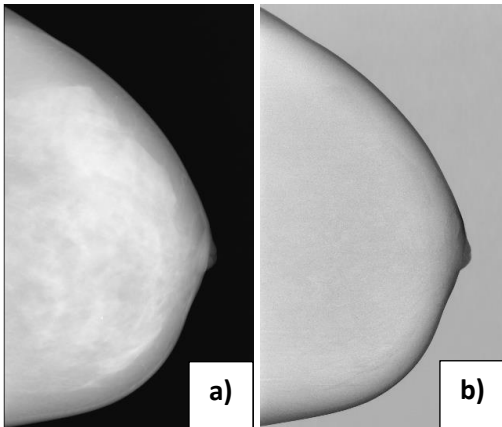


Figura 4.35. Imágenes del paciente 1. a) Imagen LE y b) imagen resta obtenida en la modalidad por energía dual (DE), utilizando factor de peso igual con $\alpha = 0.5$.

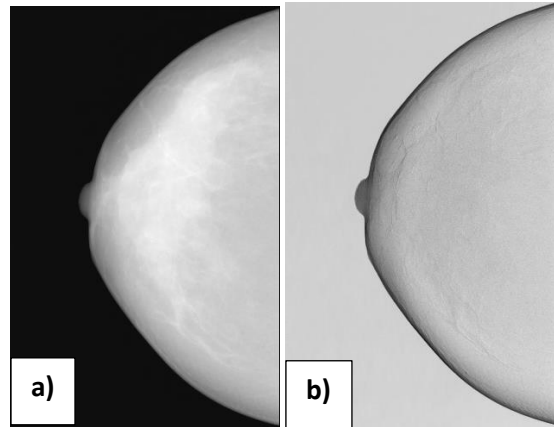


Figura 4.36. Imágenes del paciente 2. a) Imagen LE y b) imagen resta obtenida en la modalidad por energía dual (DE), utilizando factor de peso igual con $\alpha = 0.5$.

Las figuras 4.35 a 4.37 muestran las imágenes del estudio de energía dual en cada paciente, se presenta la imagen de baja energía seguida de la imagen resta para $\alpha = 0.5$. El médico radiólogo que interpretó las imágenes no identificó ninguna lesión.

Se analizó el ruido promedio y la homogeneidad del ruido en cada paciente usando las herramientas descritas en el anexo C (Figura 4.38 y 4.39). El factor de peso que minimizó ambas magnitudes se encontró entre 0.4 y 0.5, corroborando la validez del análisis realizado con el maniquí antropomórfico. Los espesores de las mamas de las tres pacientes fueron 5.7 cm, 5.3 cm y 6.0 cm, por lo que se espera que la componente de ruido aleatorio sea similar a la del maniquí de 5 cm.

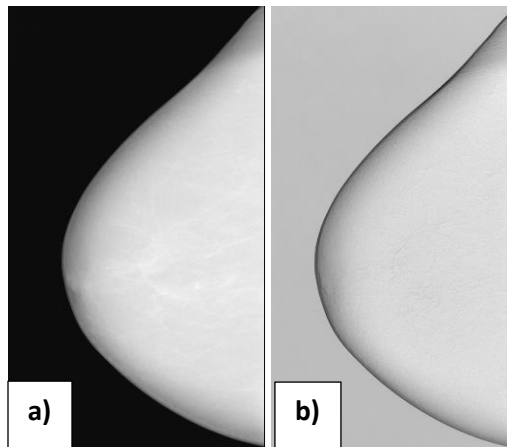


Figura 4.37. Imágenes del paciente 3. a) Imagen LE y b) Imagen resta obtenida en la modalidad por energía dual (DE), utilizando factor de peso igual con $\alpha = 0.5$

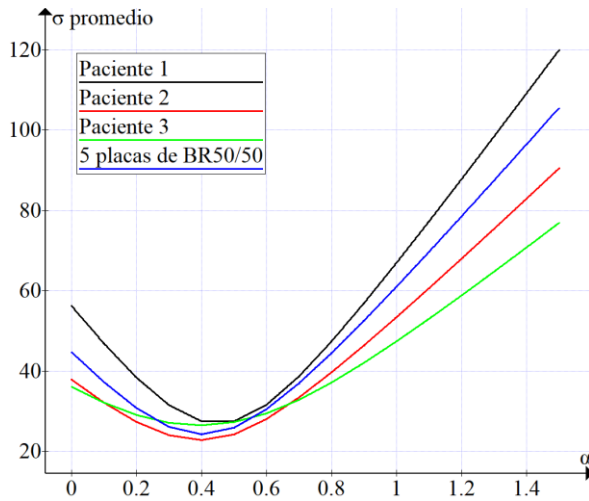


Figura 4.38. Gráfica de desviación estándar promedio (σ promedio) vs factor de peso (α) para los tres pacientes y para el maniquí.

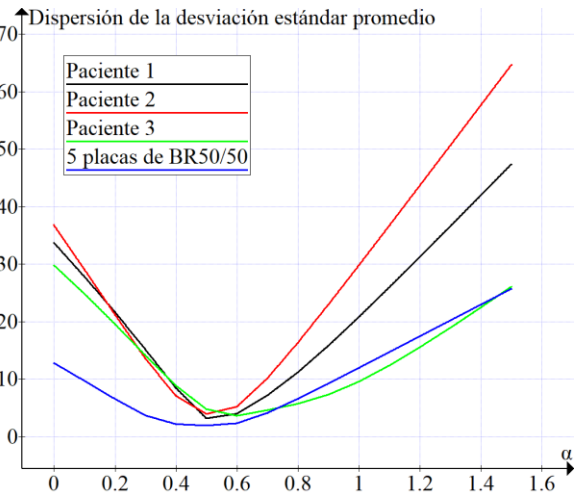


Figura 4.39. Gráfica de Dispersión de la desviación estándar promedio de la figura 4.33 vs factor de peso (α).

5. Conclusiones

Se propuso una estrategia para optimizar la resta temporal y por energía dual, la cual se validó experimentalmente en un mastógrafo modelo Amulet Innovality (Fujifilm). Se consideraron dos formas para determinar el factor de peso: hacer cero la señal de fondo en la imagen resta y homogenizar el ruido en la imagen resta. La segunda mostró mejor reproducibilidad que la primera.

Previo al proceso de optimización se realizó una caracterización dosimétrica de cada una de las técnicas de adquisición consideradas. También se evaluaron indicadores de calidad de imagen. Los resultados obtenidos permitieron establecer valores de referencia y tolerancias, para verificar la estabilidad del mastógrafo antes de cada estudio clínico.

Se probaron exitosamente los parámetros de adquisición propuestos en este trabajo para la modalidad temporal a una sola energía. En la prueba clínica no se utilizó la técnica de adquisición propuesta para la modalidad de energía dual; sin embargo, se pudo verificar la efectividad de las herramientas propuestas y desarrolladas.

Anexo A. Desarrollo analítico de la relación contraste ruido de la imagen resta

Se consideran dos estudios de un mismo objeto con calidades Q_1 y Q_2 . Los valores medios de la señal detectada en la imagen de mastografía son proporcionales a la corriente con la que fueron adquiridos cada uno:

$$S(Q_1) = M_1 I_1 \quad , \quad (A.1)$$

$$S(Q_2) = M_2 I_2 \quad , \quad (A.2)$$

donde I_1 y I_2 son las corrientes integradas (*mAs*). Las varianzas en cada imagen son:

$$\sigma^2(Q_1) = \sigma_E^2(Q_1) + \sigma_P^2(Q_1)I_1 + \sigma_S^2(Q_1)I_1^2 \quad , \quad (A.3)$$

$$\sigma^2(Q_2) = \sigma_E^2(Q_2) + \sigma_P^2(Q_2)I_2 + \sigma_S^2(Q_2)I_2^2 \quad , \quad (A.4)$$

donde σ_E^2 , σ_P^2 y σ_S^2 son las varianzas normalizadas por la corriente para el ruido electrónico, el ruido de Poisson y el ruido estructurado, respectivamente. Al realizar una transformación logarítmica a cada imagen ($\xi_X(Q_X) = p_X \cdot \ln(S(Q_X)) + q_X$), las varianzas toman la forma:

$$\sigma^2(\xi(Q_1)) = \frac{p_1^2}{M_1^2 I_1^2} (\sigma_E^2(Q_1) + \sigma_P^2(Q_1)I_1 + \sigma_S^2(Q_1)I_1^2) \quad , \quad (A.5)$$

$$\sigma^2(\xi(Q_2)) = \frac{p_2^2}{M_2^2 I_2^2} (\sigma_E^2(Q_2) + \sigma_P^2(Q_2)I_2 + \sigma_S^2(Q_2)I_2^2) \quad . \quad (A.6)$$

En las ecuaciones A. 5 y A. 6 despreciando lo asociado al ruido electrónico y el ruido estructurado, obtenemos entonces las ecuaciones A. 7 y A. 8.

$$\sigma^2(\xi(Q_1)) = \frac{p_1^2}{M_1^2 I_1} \sigma_P^2(Q_1) \quad , \quad (A.7)$$

$$\sigma^2(\xi(Q_2)) = \frac{p_2^2}{M_2^2 I_2} \sigma_F^2(Q_2) \quad . \quad (\text{A.8})$$

Si se realiza una resta pesada sobre las imágenes logarítmicas:

$$\xi_r = \xi_1(Q_1) - \alpha \cdot \xi_2(Q_2) \quad . \quad (\text{A.9})$$

La razón contraste ruido ($CNR = (X - Y)/\sqrt{\sigma_X^2 + \sigma_Y^2}$) en la imagen resta toma la forma:

$$CNR_r = \frac{p_1 \cdot \ln(M_1 I_1) - \alpha \cdot p_2 \cdot \ln(M_2 I_2) - (p_1 \cdot \ln(M_{1,F} I_1) - \alpha \cdot p_2 \cdot \ln(M_{2,F} I_2))}{\sqrt{\sigma^2(\xi(Q_1)) + \alpha^2 \sigma^2(\xi(Q_2)) + \sigma^2(\xi(Q_{1,F})) + \alpha^2 \sigma^2(\xi(Q_{2,F}))}} \quad , (\text{A.10})$$

donde F representa el fondo sobre el que se calcula la CNR_r . Simplificando se obtiene que el numerador de la CNR_r es independiente de la corriente (I_1 y I_2):

$$CNR_r = \frac{p_1 \cdot \ln(M_1/M_{1,F}) - \alpha \cdot p_2 \cdot \ln(M_2/M_{2,F})}{\sqrt{\sigma^2(\xi(Q_1) - \xi(Q_{1,F})) + \alpha^2 \sigma^2(\xi(Q_2) - \xi(Q_{2,F}))}} \quad . \quad (\text{A.11})$$

De la ecuación A11 se puede concluir que CNR_r es independiente del parámetro q_X de la transformación logarítmica. Además, si $p_1 \approx p_2$ CNR_r se hace independiente de p_X . Aclaración, se espera que los mastógrafos con imágenes crudas logarítmicas (FUJIFILM) utilicen p_X constante.

Supóngase una dosis glandular promedio total ($DGP_T = DGP(Q_1) + DGP(Q_2)$) constante. Sean f_1 y f_2 las fracciones de DGP impartidas en los estudios 1 y 2 ($f_1 + f_2 = 1$) y G_1 y G_2 las DGP normalizadas por la corriente integrada (mAs), entonces:

$$G_1 I_1 = f_1 DGP_T \quad , \quad (\text{A.12})$$

$$G_2 I_2 = f_2 DGP_T \quad . \quad (\text{A.13})$$

Combinando las ecuaciones A7, A8 y A11 se obtiene A14.

$$CNR_r = \frac{\ln\left(\frac{M_1}{M_{1,F}}\right) - \alpha \ln\left(\frac{M_2}{M_{2,F}}\right)}{\sqrt{\frac{1}{I_1} \left(\frac{\sigma_P^2(Q_1)}{M_1^2} + \frac{\sigma_{P,F}^2(Q_1)}{M_{1,F}^2} \right) + \frac{\alpha^2}{I_2} \left(\frac{\sigma_P^2(Q_2)}{M_2^2} + \frac{\sigma_{P,F}^2(Q_2)}{M_{2,F}^2} \right)}} \quad . \quad (A.14)$$

Después combinamos las ecuaciones A. 12, A. 13 y A. 14 obtenemos la ecuación A. 15, obteniendo entonces una ecuación donde CNR_r está en términos de f_1 .

$$CNR_r = \frac{\sqrt{DGP_T} \left(\ln\left(\frac{M_1}{M_{1,F}}\right) - \alpha \ln\left(\frac{M_2}{M_{2,F}}\right) \right)}{\sqrt{\frac{G_1}{f_1} \left(\frac{\sigma_P^2(Q_1)}{M_1^2} + \frac{\sigma_{P,F}^2(Q_1)}{M_{1,F}^2} \right) + \frac{\alpha^2 G_2}{(1-f_1)} \left(\frac{\sigma_P^2(Q_2)}{M_2^2} + \frac{\sigma_{P,F}^2(Q_2)}{M_{2,F}^2} \right)}} \quad . \quad (A.15)$$

En la aplicación clínica de MDMC, las concentraciones proyectadas de yodo presente en las regiones de las mamas son bajas, en el orden de 2 mg/cm^2 [1], por lo que es válido suponer que las varianzas de la región con yodo y de la región de fondo son aproximadamente iguales.

$$CNR_r = \frac{\sqrt{\frac{DGP_T}{2}} \left(\ln\left(\frac{M_1}{M_{1,F}}\right) - \alpha \ln\left(\frac{M_2}{M_{2,F}}\right) \right)}{\sqrt{\frac{G_1 \sigma_P^2(Q_1)}{f_1 M_1^2} + \frac{\alpha^2 G_2 \sigma_P^2(Q_2)}{(1-f_1) M_2^2}}} \quad . \quad (A.16)$$

Dado un factor de peso independiente de f_1 , la CNR_r es cóncava con un máximo en:

$$f_1 = \frac{1}{\sqrt{\frac{\alpha^2 G_2 \sigma_P^2(Q_2)}{M_2^2} + 1} + \sqrt{\frac{G_1 \sigma_P^2(Q_1)}{M_1^2}}} \quad , \quad (A.17)$$

$$f_1 = \frac{1}{\alpha \sqrt{\frac{G_2 I_2 SNR_1}{G_1 I_1 SNR_2} + 1}} \quad . \quad (A.18)$$

En el anexo C se discute las propiedades de la $CNRr$ cuando la fracción de dosis es constante y se varía el factor de peso.

Por último, se hace un análisis de unidades de la $CNRr$ (ecuación A.15 y A.16); DGP_T tiene unidades de mGy , M_i y $M_{i,F}$ tienen unidades de mAs^{-1} tal como se ve en las ecuaciones A.1 y A.2, α es adimensional, G_i es la DGP por unidad de mAs por lo que sus unidades son $mGy \cdot mAs^{-1}$, f_1 es adimensional, $\sigma_P^2(Q_i)$ y $\sigma_{P,F}^2(Q_i)$ tienen unidades de mAs^{-1} tal como se ve en

las ecuaciones A.3 y A.4, entonces para $CNRr$ tenemos que $[CNRr] = \frac{\sqrt{mGy}}{\sqrt{\frac{mGy \cdot mAs^{-1}}{mAs \cdot mAs^{-2}}}} = \frac{\sqrt{mGy}}{\sqrt{\frac{mGy}{mAs} \cdot mAs}} =$

$\frac{\sqrt{mGy}}{\sqrt{mGy}} = 1$, por tanto $CNRr$ es adimensional.

Anexo B. Varianza en la imagen resta

En esta sección se deduce una relación para la varianza en la imagen resta como función del factor de peso (α) y se discuten sus implicaciones.

Sea una mama de espesor comprimido T , segmentada en N regiones pequeñas R_i (de igual número de píxeles) con glandularidad media g_i . Se cumple que $t_{g_i} = T \cdot g_i$ y $t_{a_i} = T \cdot (1 - g_i)$, entonces las intensidad quedaría como:

$$\begin{aligned}
 S'_i &= S'_0 \exp\{-\mu_g \cdot t_{g_i} - \mu_a \cdot t_{a_i}\} \cdot \eta = \\
 &= S'_0 \exp\{-\mu_g \cdot t_{g_i} - \mu_a \cdot T \cdot (1 - g_i)\} \cdot \eta = \\
 &= S'_0 \exp\{-\mu_g \cdot T \cdot g_i - \mu_a \cdot T + \mu_a \cdot t_{g_i}\} \cdot \eta = \\
 &= S'_0 \exp\{-T \cdot g_i \cdot (\mu_g - \mu_a) - T \cdot \mu_a\} \cdot \eta \quad . \quad (B.1)
 \end{aligned}$$

A partir de la ecuación B. 1 se obtuvo la intensidad en la imagen logarítmica ($S_i = \log(S'_i)$):

$$\log(S'_i) = (\log(S'_0)) \left(-T \cdot g_i \cdot (\mu_g - \mu_a) \right) \cdot \eta + (\log(S'_0)) (-T \cdot \mu_a) \cdot \eta = \quad . \quad (B.2)$$

Entonces de la ecuación B. 2 se obtiene la ecuación B. 3.

$$S_i = m(Q_1, T) \cdot g_i + n(Q_1, T) \quad , \quad (B.3)$$

donde $m(Q_1, T)$ y $n(Q_1, T)$ dependen de la calidad del haz de radiación (Q_1) y el espesor de la mama (T). En condiciones ideales $m(Q_1, T) \approx (\mu_g(Q_1) - \mu_a(Q_1)) \cdot T$ y $n(Q_1, T) = \mu_a(Q_1) \cdot T$, donde μ_g y μ_a son el coeficiente lineal de atenuación del tejido glandular y el adiposo respectivamente. La relación (B. 3) fue verificada experimentalmente usando placas de BR12 de 1 cm de espesor con glandularidades de 0%, 30%, 50%, 70% y 100%.

Sea dos imágenes de la misma mama con haces de calidad Q_1 y Q_2 . La imagen resta con factor de peso α es:

$$S(\alpha) = S(Q_1) - \alpha \cdot S(Q_2) \quad , \quad (B.4)$$

La varianza en cada una de las regiones es:

$$\sigma_i^2(Q_1) = \sigma_{A_i}^2(Q_1) + \sigma_{S_i}^2(Q_1) \quad , \quad (B.5)$$

$$\sigma_i^2(Q_2) = \sigma_{A_i}^2(Q_2) + \sigma_{S_i}^2(Q_2) \quad , \quad (B.6)$$

donde σ_A^2 es la componente aleatoria (ruido de Poisson y electrónico) y σ_S^2 es la componente estructurada producida por las variaciones de la glandularidad dentro de la región i . La componente aleatoria de la varianza en la imagen resta es por propagación cuadrática:

$$\sigma_{A_i}^2(\alpha) = \sigma_{A_i}^2(Q_1) + \alpha^2 \cdot \sigma_{A_i}^2(Q_2) \quad . \quad (B.7)$$

La componente estructurada de la varianza de la imagen resta se calcula usando la definición de varianza. El valor medio de la intensidad de la región i en la imagen resta es:

$$\langle S_i(\alpha) \rangle = (m(Q_1, T) - \alpha \cdot m(Q_2, T)) \cdot g_i + (n(Q_1, T) - \alpha \cdot n(Q_2, T)) \quad . \quad (B.8)$$

Sean G_j la glandularidad del píxel j dentro de la región i , entonces la varianza estructurada en la región i es

$$\sigma_{S_i}^2(\alpha) = \frac{1}{N-1} \sum_j \left((m(Q_1, T) - \alpha \cdot m(Q_2, T)) \cdot G_j + (n(Q_1, T) - \alpha \cdot n(Q_2, T)) - \langle S_i(\alpha) \rangle \right)^2 \quad , \quad (B.9)$$

$$\sigma_{S_i}^2(\alpha) = (m(Q_1, T) - \alpha \cdot m(Q_2, T))^2 \frac{1}{N-1} \sum_j (G_j - g_i)^2 \quad , \quad (B.10)$$

$$\sigma_{S_i}^2(\alpha) = (m(Q_1, T) - \alpha \cdot m(Q_2, T))^2 \cdot \sigma^2(g_i) \quad , \quad (B.11)$$

donde la varianza de la glandularidad dentro de la región i ($\sigma^2(g_i)$) es una característica exclusiva de la mama. Por lo tanto, la varianza en la imagen resta es:

$$\sigma_i^2(\alpha) = \sigma_{A_i}^2(Q_1) + \alpha^2 \cdot \sigma_{A_i}^2(Q_2) + (m(Q_1, T) - \alpha \cdot m(Q_2, T))^2 \cdot \sigma^2(g_i) \quad . \quad (B.12)$$

El mínimo de la varianza de $\sigma_i^2(\alpha)$ respecto a i (entre las distintas regiones) se alcanza cuando

$$\alpha = \frac{m(Q_1, T)}{m(Q_2, T)} \quad , \quad (B.13)$$

que conduce a una imagen resta con $\sigma_{S_i}^2(\alpha) = 0$, sin ruido estructurado, donde debe desaparecer el contraste entre el tejido glandular y el adiposo.

La expresión B.10 también tiene un mínimo en:

$$\alpha = \frac{m(Q_1, T) \cdot m(Q_2, T)}{\frac{\sigma_{A_i}^2(Q_2)}{\sigma^2(g_i)} + (m(Q_2, T))^2} \quad , \quad (B.14)$$

que varía de una región a otra en función de $\sigma^2(g_i)$. g_i pertenece al intervalo $[0; 1]$. Sin embargo, el mínimo de B. 12 no corresponde a la imagen resta donde mejor se elimina el ruido estructurado ($\sigma_{S_i}^2(\alpha) \neq 0$).

El desarrollo anterior conduce a las siguientes conclusiones:

- Se puede obtener una imagen de resta, de energía dual, tal que no sea posible visualizar la diferencia entre tejido glandular y adiposo (ruido estructurado igual a cero).
- El factor de peso puede ser determinado fenomenológicamente como el valor que conduce a una imagen resta con varianza homogénea.

Anexo C. Varianza en la imagen resta con fondo homogéneo

En esta sección se deduce una expresión para la *CNR* en una imagen resta donde el MC está mezclado con una sustancia homogénea de fondo.

Sean un maniquí con una región compuesta por una mezcla de yodo y tejido blando tal que la concentración de yodo es ρ_I . El fondo es tejido blando. Sean dos mastografías del mismo maniquí adquiridas con calidades Q_1 y Q_2 , en las que se verifica una relación lineal entre la intensidad y la concentración de yodo:

$$S(Q_1, \rho_I) = m(Q_1, T) \cdot \rho_I + n(Q_1, T) \quad , \quad (C.1)$$

$$S(Q_2, \rho_I) = m(Q_2, T) \cdot \rho_I + n(Q_2, T) \quad , \quad (C.2)$$

donde T es el espesor de maniquí. Dicha relación lineal fue verificada en cada una de las técnicas estudiadas en este trabajo. Si se realiza una resta pesada entre las dos imágenes:

$$S_r = S(Q_1, \rho_I) - \alpha \cdot S(Q_2, \rho_I) \quad , \quad (C.3)$$

el contraste entre la región yodada y el fondo es:

$$C_r = (m(Q_1, T) - \alpha \cdot m(Q_2, T)) \cdot \rho_I \quad , \quad (C.4)$$

y su desviación estándar es:

$$\sigma_r = \sqrt{\sigma^2(Q_1, \rho_I) + \sigma^2(Q_1, 0) + \alpha^2 \cdot (\sigma^2(Q_2, \rho_I) + \sigma^2(Q_2, 0))} \quad , \quad (C.5)$$

Agrupando las desviaciones de la región yodada y el fondo como $\sigma_T^2(Q_i, \rho_I) = \sigma^2(Q_i, \rho_I) + \sigma^2(Q_i, 0)$, se obtiene la siguiente expresión para la relación contraste ruido:

$$CNR_r = \frac{|m(Q_1, T) - \alpha \cdot m(Q_2, T)| \cdot \rho_I}{\sqrt{\sigma_T^2(Q_1, \rho_I) + \alpha^2 \cdot \sigma_T^2(Q_2, \rho_I)}} \quad , \quad (C.6)$$

La expresión anterior tiene un máximo con α negativo y decrece monótonicamente con el incremento de α hasta alcanzar un mínimo en $\alpha = m(Q_1, T)/m(Q_2, T)$. Para todo valor de α entre cero y 1 (valores observados clínicamente), se cumple que:

$$CNR_r < \frac{\max(m(Q_1, T), m(Q_2, T)) \cdot \rho_I}{\sqrt{\sigma_T^2(Q_1, \rho_I) + \alpha^2 \cdot \sigma_T^2(Q_2, \rho_I)}} < \max(CNR(Q_1, \rho_I), CNR(Q_2, \rho_I)) \quad , \quad (C.7)$$

El resultado anterior dice que la CNR en la imagen resta es siempre peor que la mejor de las CNR en las imágenes originales. Este resultado es razonable, cuando el fondo es homogéneo la resta solo disminuye el contraste e incrementa el ruido. Por lo tanto, al optimizar la modalidad DE usando un maniquí de fondo homogéneo se corre el riesgo de converger a la solución $\alpha = 0$, si no se da un sentido práctico a su valor.

En este trabajo el factor de peso se seleccionó para enviar a cero la señal del fondo de la imagen resta y se aplicó una restricción en la DGP_T . La optimización consistió en determinar qué fracción de la DGP_T se debía impartir en cada imagen para maximizar la CNR en la imagen resta. La expresión para calcular el factor de peso es:

$$\alpha = \frac{S(Q_1, 0)}{S(Q_2, 0)} \quad , \quad (C.8)$$

donde $S(Q_1, 0)$ y $S(Q_2, 0)$ muestran una dependencia logarítmica con la corriente integrada (mAs) (verificado experimentalmente). Al mismo tiempo la corriente integrada de cada imagen está relacionada linealmente con la fracción de DGP_T impartida. Por lo tanto:

$$\alpha = \frac{m_{log}(Q_1) \cdot \log(f_1) + n_{log}(Q_1)}{m_{log}(Q_2) \cdot \log(f_2) + n_{log}(Q_2)} \quad , \quad (C.9)$$

donde m_{log} y n_{log} son constantes; f_1 y f_2 son las fracciones de la dosis total impartido en cada imagen ($f_1 + f_2 = 1$). Para $f_1 \in (0; 1)$, el factor de peso podría variar entre $\pm\infty$ y 0. Por lo que el sentido práctico dado al factor de peso podría no ser suficiente para evitar un máximo en $\alpha = 0$.

Anexo D. Comportamiento del coeficiente de determinación

En este anexo se demuestra que cuando la pendiente del ajuste lineal de un conjunto de datos tiende a cero el coeficiente de determinación también tiende a cero.

Se tiene un conjunto de datos $\{y_i | y_i = mx_i + b + \varepsilon_i\}$ donde ε_i es ruido tal que el promedio $\bar{\varepsilon}_i = 0$, cada valor y_i tiene un valor asociado predicho (o modelado) f_i . El promedio de este conjunto de datos está dado por $\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i = m\bar{x}_i + b + \bar{\varepsilon}_i$.

El coeficiente de determinación para este conjunto de datos al hacerle un ajuste lineal, se define como:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_i (y_i - f_i)^2}{\sum_i (y_i - \bar{y})^2} \quad , \quad (A.1)$$

siendo $f_i = mx_i + b$ y $\bar{y} = m\bar{x}_i + b + \bar{\varepsilon}_i$ por lo tanto se obtiene:

$$\begin{aligned} R^2 &= 1 - \frac{\sum_i (mx_i + b + \varepsilon_i - mx_i - b)^2}{\sum_i (mx_i + b + \varepsilon_i - m\bar{x}_i - b - \bar{\varepsilon}_i)^2} = \\ &= 1 - \frac{\sum_i \varepsilon_i^2}{m^2 \sum_i (x_i - \bar{x}_i)^2 + 2m \sum_i (x_i - \bar{x}_i)(\varepsilon_i - \bar{\varepsilon}_i) + \sum_i (\varepsilon_i - \bar{\varepsilon}_i)^2} = \\ &= 1 - \frac{\sum_i \varepsilon_i^2}{m^2 n \text{Var}(x_i) + 2mn \text{Cov}(x_i, \varepsilon_i) + \sum_i \varepsilon_i^2} \quad , \quad (A.2) \end{aligned}$$

donde $\text{Var}(x_i)$ la varianza de x_i y $\text{Cov}(x_i, \varepsilon_i)$ la covarianza de x_i y ε_i , toman valores constantes.

Esta función de R^2 que depende de m es una función continua salvo en donde se indetermina.

Si calculamos el límite cuando m tiende a 0 de R^2 se obtiene:

$$\lim_{m \rightarrow 0} R^2 = 1 - \frac{\sum_i \varepsilon_i^2}{\sum_i \varepsilon_i^2} = 0 \quad . \quad (A.3)$$

Por lo tanto cuando la pendiente del ajuste tiende a cero el coeficiente de determinación tiende a cero.

Anexo E. Gráficas de Relación Contraste Ruido vs Distribución de dosis glandular promedio

En este anexo se muestran todas las gráficas de CNR_r vs f_1 mostrando todas las curvas obtenidas, ya que en resultados no se mostraron todas las curvas para una mejor visualización.

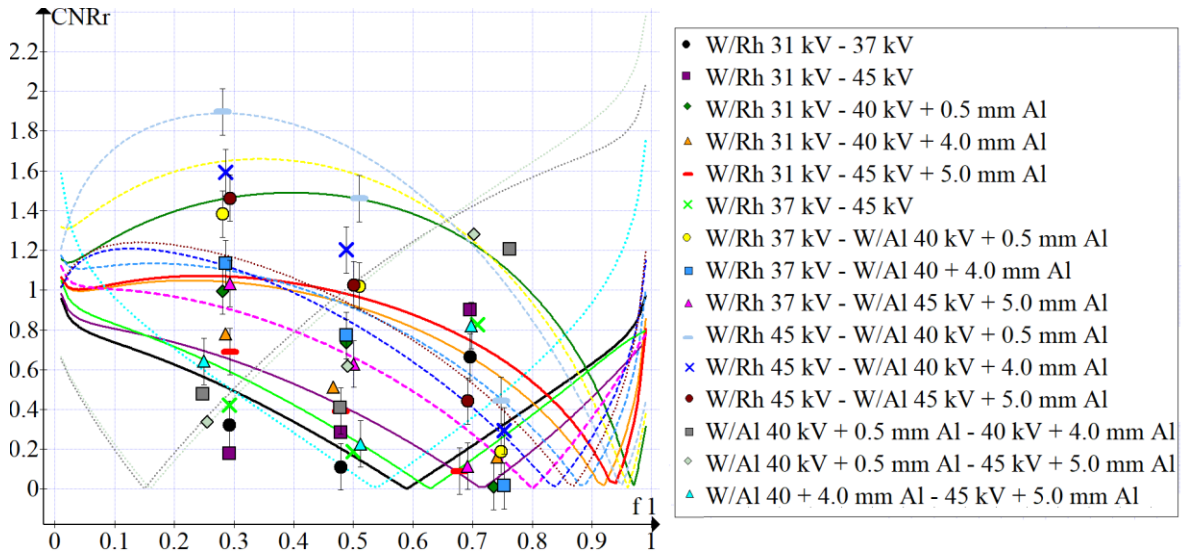


Figura E.1. CNR de la imagen resta (CNR_r) vs la fracción de DGP total asociada a la adquisición de la imagen 1 (f_1) para la modalidad por energía dual (DE) donde se utiliza una concentración de medio de contraste de 3.0 mg/ml . Los puntos fueron obtenidos de manera experimental y las curvas por el modelo semiempírico propuesto.

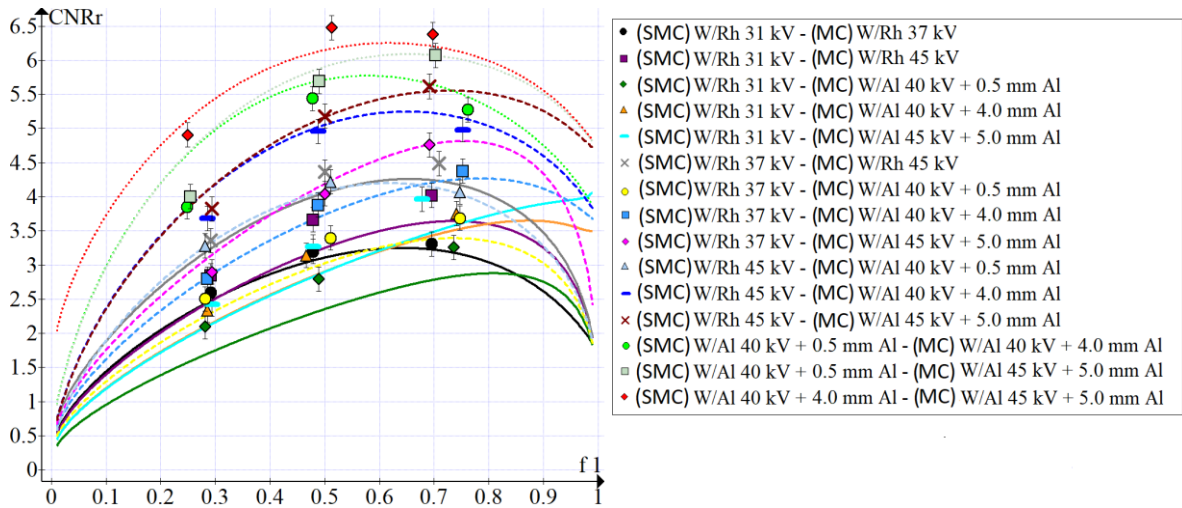


Figura E.2. CNR de la imagen resta (CNR_r) vs la fracción de DGP total asociada a la adquisición de la imagen 1 (f_1) para la modalidad por energía dual (DET) donde se utiliza una concentración de medio de contraste de 3.0 mg/ml . Los puntos fueron obtenidos de manera experimental y las curvas por el modelo semiempírico propuesto.

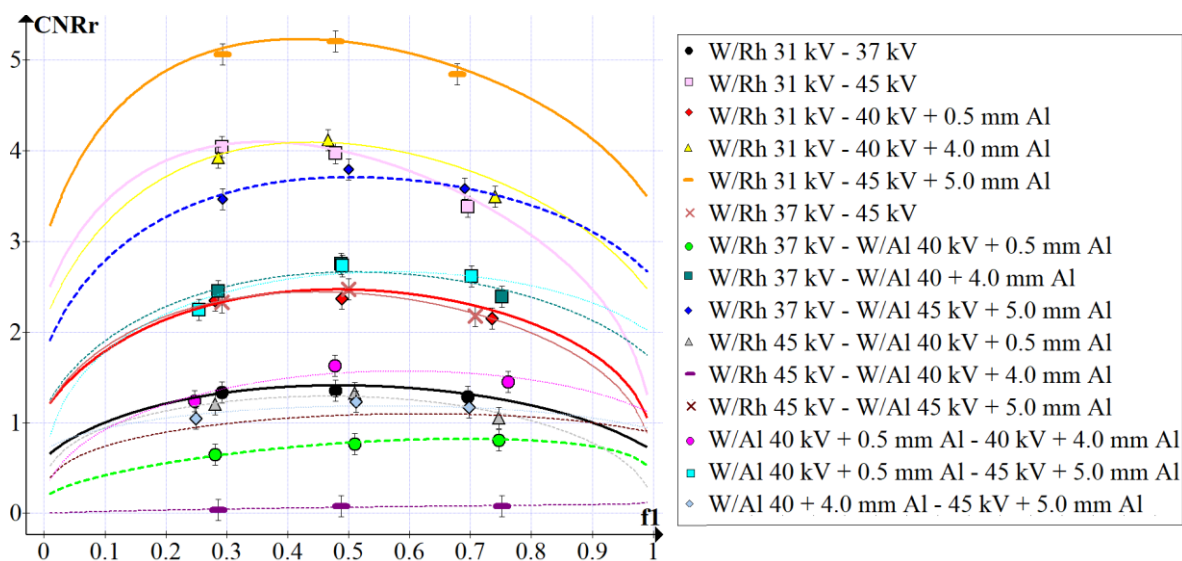


Figura E.3. CNR de la imagen resta (CNR_r) vs la fracción de DGP total asociada a la adquisición de la imagen 1 (f_1) para la modalidad por energía dual (DE) donde se utiliza una concentración de medio de contraste de 3.0 mg/ml . Los puntos fueron obtenidos de manera experimental y las curvas por el modelo semiempírico propuesto. Haciendo uso del factor de peso encontrado en la sección 4.3.

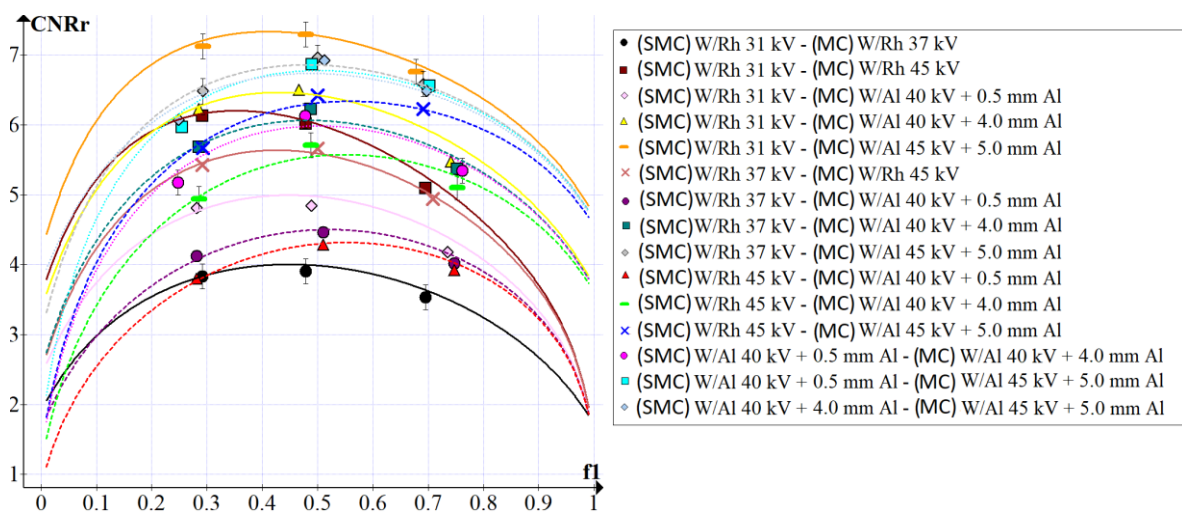


Figura E.4. CNR de la imagen resta (CNR_r) vs la fracción de DGP total asociada a la adquisición de la imagen 1 (f_1) para la modalidad por energía dual (DET) donde se utiliza una concentración de medio de contraste de 3.0 mg/ml . Los puntos fueron obtenidos de manera experimental y las curvas por el modelo semiempírico propuesto. Haciendo uso del factor de peso encontrado en la sección 4.3.

Referencias

- [1] Brandan M. E., Cruz-Bastida J. P., Rosado Méndez I. M., et al., Clinical study of contrast-enhanced digital mammography and the evaluation of blood and lymphatic microvessel density. *British Journal of Radiology*. 2016; 89(1065):20160232.
- [2] Palma B. A., “Sustracción de imágenes mamográficas usando medio de contraste”. Tesis – Maestría en Ciencias (Física Médica), UNAM. 2007.
- [3] Saito M., Dual-energy approach to contrast-enhanced mammography using the balanced filter method: Spectral optimization and preliminary phantom measurement. *Medical Physics*. 2007; 34 (11): 4236-4246.
- [4] Dromain C., Canale S., Saab-Puong S. et al., Optimization of contrast-enhanced spectral mammography depending on clinical indication. *Journal of Medical Imaging*. 2014; 1(3):033506.
- [5] Rosado-Méndez I., “Procesos de optimización y calibración para la aplicación clínica de la mamografía digital con medio de contraste”. Tesis – Maestría en Ciencias (Física Médica), UNAM. 2009.
- [6] Johns P. C., Yaffe M. J., X-ray characterization of normal and neoplastic breast tissues. *Physics in Medicine and Biology*. 1987; 32(6):675-695.
- [7] Yaffe M. J., Detectors for digital mammography. *Technology in cancer research & treatment*. 2004; 3(4):309-324.
- [8] Fujifilm global. Fujifilm Amulet Innovality datasheet. Ref. No. XB-1013ER2, 2013.
- [9] Bushberg J. T., Seibert J. A., Leidholdt Jr. E. M., Boone J. M., The essential physics of medical imaging. 3 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- [10] Badr S., Laurent N., Regis C., Dual-energy contrast-enhanced digital mammography in routine clinical practice in 2013. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2014; 95(3):245-258.
- [11] Dromain C., Balleyguier C., Adler G., Garbay J., Delalogue S., Contrast-enhanced digital mammography. *European Journal of Radiology*. 2009; 69(1):34-42.
- [12] Cruz Bastida J. P., “Método de sustracción basada en ponderación pixel a pixel para cancelar ruido anatómico en mamografía digital con medio de contraste”. Tesis – Maestría en Ciencias (Física Médica), UNAM. 2012.
- [13] Brandan M. E., Contrast-enhanced Digital Mammography and Other Techniques Based on Image Subtraction. *Medical Physics – AIP Conference Proceedings*. 2016; 1747:080002.

- [14] Dromain C., Thibault F., Diekmann F. et al., Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. *Breast cancer research*. 2012; 14(3):R94.
- [15] Dance D., Sechopoulos I., Dosimetry in x-ray-based breast imaging. *Physics in Medicine and Biology*. 2016; 61(19):R271-R304.
- [16] Boone J., Normalized glandular dose (DgN) coefficients for arbitrary x-ray spectra in mammography: Computer-fit values of Monte Carlo derived data. *Medical Physics*. 2002; 29(5): 869-875.
- [17] Lemacks M., Kappadath S., Shaw C., A dual-energy subtraction technique for microcalcification imaging in digital mammography-A signal-to-noise analysis. *Medical Physics*. 2002; 29(8):1739-1751.
- [18] Castillo J. P., "Optimización de resta por energía-dual de imágenes tomográficas preclínicas con medio de contraste". Tesis – Maestría en Ciencias (Física Médica), UNAM. 2016.
- [19] Arvanitis C., Speller R., Quantitative contrast-enhanced mammography for contrast medium kinetics studies. *Physics in Medicine and Biology*. 2009; 54(20):6041-6064.
- [20] Gang G., Zbijewski W., Stayman J., Siewerdsen J., Cascaded systems analysis of noise and detectability in dual-energy cone-beam CT. *Medical Physics*. 2012; 39: 5145-5156.
- [21] Espino A. J., "Control de calidad esencial para mamografía digital". Tesis – Licenciatura en Física, UNAM. 2016.
- [22] Unfors. Unfors Xi datasheet. Ref. No. 5101076-B.
- [23] Hubbell J., Seltzer S. (1995). Tables of X-ray mass attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients 1 keV to 20 MeV for elements Z= 1 to 92 and 48 additional substances of dosimetric interest. National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD (United States). Ionizing Radiation Div. 1995.
- [24] Hernandez A., Boone J., Tungsten anode spectral model using interpolating cubic splines: Unfiltered X-ray spectra from 20 kV to 640 kV. *Medical Physics*. 2014; 41(1):042101-1-15.
- [25] IAEA, Quality Assurance Programme for Digital Mammography. IAEA Human Health Series. 2011; No. 17.
- [26] Hill M. L., Mainprize J. G., Mawdsley G. E., Yaffe M. J., A solid iodinated phantom material for use in tomographic X-ray imaging. *Medical Physics*. 2009; 36 (10):4409-4420.
- [27] Rasband, W., ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, <https://imagej.nih.gov/ij/>, 1997-2016.

- [28] Computerized Imaging Reference Systems (CIRS). BR3D Breast Imaging Phantom user guide. Ref. No. 020 DS 102915, 2013.
- [29] Berumen M. F., "Caracterización de un micro-tomógrafo de rayos X para estudios preclínicos usando resta de imágenes con medio de contraste". Tesis – Maestría en Ciencias (Física Médica), UNAM. Enero 2016.
- [30] Rosado-Méndez I., Palma B. A., Brandan M. E., Analytical optimization of digital subtraction mammography with contrast medium using a commercial unit. *Medical Physics*. 2008; 35(12):5544-5557.