

# TESIS DOCTORAL

Doctorado en Ingeniería, Mención  
Procesamiento de Señales e Imágenes  
Universidad Tecnológica Nacional  
Facultad Regional Buenos Aires

## Título:

“Mejora de la Exactitud Cuantitativa de la  
Tomografía por Emisión de Positrones (PET)  
incorporando información específica del escáner,  
del paciente y de la enfermedad.”

Autor: Mg. Ing. Mauro Namías

Director de Tesis: Robert Jeraj, PhD

Miembros del jurado:

Dr. Claudio Delrieux, Dr. Roberto Isoardi y Dr. Daniel  
Minsky

Buenos Aires – diciembre 2020

## Dedicatoria y agradecimientos

Dedicada a mis padres, Liliana Eloísa Rodenas y Fernando Arturo Namías.

Agradecimientos: a mi director Robert Jeraj por su apoyo y motivación durante el desarrollo de la tesis, a la Fundación Centro Diagnóstico Nuclear (FCDN) por apoyarme y permitirme desarrollar los experimentos desarrollados en la tesis en sus instalaciones, al grupo de física médica de FCDN, al grupo de terapias guiadas por imágenes de la Universidad de Wisconsin en Madison y a mi compañera Alethia de la Fuente.

## Tabla de contenidos

<b>DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>2</b>
<b>LISTA DE TABLAS .....</b>	<b>5</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>6</b>
<b>LISTA DE ABREVIACIONES .....</b>	<b>8</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>9</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN: IMÁGENES CUALITATIVAS VS. CUANTITATIVAS.....</b>	<b>10</b>
<b>2. PRINCIPIOS FÍSICOS DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) .....</b>	<b>14</b>
2.1. PRINCIPIOS FÍSICOS .....	14
2.2. RECONSTRUCCIÓN DE IMÁGENES .....	18
2.3. MODELADO DE LA RESOLUCIÓN ESPACIAL (PSF).....	19
2.4. TOMÓGRAFOS PET/CT .....	20
2.5. CORRECCIONES CUANTITATIVAS.....	22
2.6. CUANTIFICACIÓN DE IMÁGENES .....	24
2.7. CONCLUSIONES .....	26
<b>3. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA .....</b>	<b>27</b>
<b>4. HIPÓTESIS .....</b>	<b>30</b>
<b>5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>31</b>
5.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	31
<b>6. CAPÍTULOS .....</b>	<b>33</b>
<b>7. UN MODELO INTEGRAL DE FORMACIÓN DE IMAGEN PARA PET.....</b>	<b>34</b>
<b>8. UN PROTOCOLO SIMPLIFICADO DE ARMONIZACIÓN CUANTITATIVA PARA PET .....</b>	<b>38</b>
8.1. INTRODUCCIÓN .....	38
8.2. METODOLOGÍA .....	39
8.3. RESULTADOS .....	48
8.4. DISCUSIÓN .....	52
8.5. CONCLUSIONES .....	54
<b>9. ARMONIZACIÓN RETROSPECTIVA MEDIANTE DECONVOLUCIÓN. ....</b>	<b>56</b>
9.1. INTRODUCCIÓN .....	56
9.2. METODOLOGÍA .....	56
9.3. RESULTADOS .....	59
9.4. DISCUSIÓN .....	61
9.5. CONCLUSIONES .....	63
<b>10. MEJORA DE LA REPRODUCIBILIDAD CUANTITATIVA MEDIANTE TIEMPOS DE ADQUISICIÓN ADAPTATIVOS .....</b>	<b>64</b>
10.1. INTRODUCCIÓN .....	64
10.2. METODOLOGÍA.....	66
10.3. RESULTADOS.....	76
10.4. DISCUSIÓN .....	84
10.5. CONCLUSIONES .....	89
<b>11. MEJORA DE LA EXACTITUD CUANTITATIVA MEDIANTE FILTRADO ADAPTATIVO..</b>	<b>90</b>
11.1. INTRODUCCIÓN .....	90
11.2. METODOLOGÍA.....	93
11.3. RESULTADOS.....	103

11.4.	DISCUSIÓN .....	106
11.5.	CONCLUSIONES.....	109
<b>12.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>111</b>
12.1.	CAPÍTULOS 7 Y 8: MODELO DE FORMACIÓN DE IMAGEN Y PROTOCOLO SIMPLIFICADO DE ARMONIZACIÓN. ....	111
12.2.	CAPÍTULO 9: ARMONIZACIÓN RETROSPECTIVA .....	112
12.3.	CAPÍTULO 10: TIEMPOS DE ADQUISICIÓN ADAPTATIVOS .....	113
12.4.	CAPÍTULO 11: FILTRADO ADAPTATIVO.....	113
12.5.	DISCUSIÓN GENERAL .....	114
<b>13.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>116</b>
<b>14.</b>	<b>RECOMENDACIONES PARA EL FUTURO .....</b>	<b>117</b>
<b>15.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>118</b>
<b>16.</b>	<b>PUBLICACIONES A LAS QUE DIO LUGAR LA TESIS .....</b>	<b>125</b>

## Lista de tablas

Tabla 1-1. Imágenes cualitativas vs. imágenes cuantitativas.....	11
Tabla 8-1. Resultados para la predicción de los niveles de ruido. ....	49
Tabla 8-2. Parámetros de reconstrucción armonizados y errores de predicción de la simulación. .....	50
Tabla 9-1. Tomógrafos PET, parámetros de reconstrucción y post-filtros óptimos. ....	59
Tabla 10-1. Índice de masa corporal y datos demográficos.....	78
Tabla 10-2 Puntajes visuales subjetivos.....	81
Tabla 11-1. Parámetros de reconstrucción. ....	100
Tabla 11-2. Parámetros de reconstrucción armonizados.....	100
Tabla 11-3. Parámetros para las distintas etapas de filtrado. ....	101
Tabla 11-4. Valores de PSNR .....	103
Tabla 11-5. Comparación de las tolerancias de armonización para $CRC_{max}$ . ....	105

## Lista de figuras

Figura 1.1. Fuentes de variabilidad en imágenes cuantitativas.....	11
Figura 1.2. Sesgo y varianza de una medición.....	13
Figura 2.1. Aniquilación de un positrón con un electrón.....	15
Figura 2.2. Detección de fotones en coincidencia.....	16
Figura 2.3. Agrupación de las líneas de respuesta en sinogramas.....	16
Figura 2.4. Coincidencias no deseadas y atenuación.....	18
Figura 2.5. Reconstrucción de imágenes PET de un fantoma NEMA/IEC.....	20
Figura 2.6. Esquema general de un tomógrafo híbrido PET/CT.....	21
Figura 2.7. Imágenes coronales PET/CT.....	21
Figura 2.8. Conversión de HUs a coeficientes de atenuación lineal.....	23
Figura 8.1. Aproximación de la PSF 3D.....	40
Figura 8.2. Diagrama para el proceso de armonización.....	41
Figura 8.3. Adquisición de los fantomas.....	42
Figura 8.4. Diagrama de flujo del proceso de estimación de la LSF y del NPS.....	44
Figura 8.5. Ejemplo del proceso de simulación.....	46
Figura 8.6. Proceso de optimización del filtro.....	47
Figura 8.7. Niveles de ruido para fantomas NEMA.....	49
Figura 8.8. CRCs simulados vs. medidos.....	50
Figura 8.9. Valores de CRC armonizados.....	51
Figura 8.10. Efecto de múltiples realizaciones de ruido.....	51
Figura 9.1. Diagrama de flujo del proceso de armonización retrospectivo.....	58
Figura 9.2. Ejemplo de segmentación y seguimiento de lesiones en pacientes con melanoma. .....	59
Figura 9.3. Coeficientes de recuperación de contraste para el proceso de armonización retrospectivo.....	60
Figura 9.4. Imágenes cerebrales durante el proceso de armonización.....	60
Figura 9.4. Cambios en las categorías de respuesta de lesiones individuales antes y después del proceso de armonización.....	61
Figura 10.1. Diagrama de flujo para el algoritmo de tiempos adaptativos.....	67
Figura 10.2. Ejemplo de perfiles de sensibilidad.....	69
Figura 10.3. Configuraciones del fantoma antropomórfico.....	72
Figura 10.4. Resultados de la validación con fantomas.....	76
Figura 10.5. Resultados de modelos retrospectivos para el análisis del ruido hepático.....	77
Figura 10.6. Resultados del análisis de ruido hepático para el estudio prospectivo.....	79

Figura 10.7. Tiempos de adquisición para el método adaptativo.....	79
Figura 10.8. Variabilidad del ruido en la médula ósea.....	80
Figura 10.9. Comparación entre prescripciones fijas y adaptativa. ....	81
Figura 10.10. Tiempos de adquisición para el algoritmo adaptativo. ....	82
Figura 10.11. Ejemplos de tiempos de adquisición para pacientes.....	84
Figura 11.1. Tolerancias cuantitativas.....	91
Figura 11.2 Diagrama en bloques del filtro adaptativo de tres etapas. ....	93
Figura 11.3. Ejemplos de los residuos después del filtrado. ....	94
Figura 11.4. Ejemplo de agrupado de bloques (block-matching). ....	96
Figura 11.5. Imágenes transaxiales del fantoma cerebral. ....	99
Figura 11.6. Promedios de los CRCs para filtrado adaptativo. ....	104
Figura 11.7. Armonización cuantitativa.....	105
Figura 11.8. Comparación de diferentes tolerancias de cuantificación para $CRC_{max}$ . ....	106
Figura 11.9. Cortes axiales y coronales de una imagen clínica de $^{18}F$ -FDG.....	107

## Lista de Abreviaciones

- $^{18}\text{F}$ : Flúor 18
- $^{18}\text{F}$ -FDG: Flúor 18-Fluoro-desoxi-glucosa.
- ACR: colegio americano de radiología.
- CRC: coeficiente de recuperación de contraste.
- CT: Tomografía computada.
- EANM: asociación europea de medicina nuclear.
- EARL: EANM Research Ltd (EARL) una iniciativa para promover la investigación y la medicina nuclear multicéntrica.
- EM: expectation maximization
- FWHM: ancho a la mitad de la altura (full width half maximum)
- MLEM: maximum likelihood expectation maximization.
- MTF: función de modulación de transferencia (del inglés modulation transfer function)
- NPS: espectro de potencia del ruido (del inglés noise power spectrum).
- OSEM: ordered subset expectation maximization.
- PET: Tomografía por emisión de positrones.
- PSF: función de respuesta puntual (del inglés point spread function)
- RAMLA: row-action maximum likelihood algorithm
- LSF: función de dispersión lineal (line spread function)
- ESF: función de dispersión al escalón (edge spread function)
- RMS: root mean squared
- PSNR: relación señal a ruido pico (peak signal to noise ratio)
- LOR: línea de respuesta (line of response)
- DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine. Es el estándar para la comunicación y almacenamiento de imágenes médicas.
- QIBA: quantitative imaging biomarker alliance



## Resumen

Las imágenes médicas cuantitativas, a diferencia de las imágenes tradicionales cualitativas, permiten obtener mediciones de parámetros fisiológicos o anatómicos de manera no invasiva. Como toda técnica de medición, se encuentran sometidas a sesgos y variabilidad que pueden limitar su aplicación. En los últimos años, diferentes sociedades científicas han abordado el problema de mejorar la exactitud y la reproducibilidad de las imágenes cuantitativas, prescribiendo protocolos estandarizados de adquisición y procesamiento para diversas modalidades diagnósticas. En particular, la tomografía por emisión de positrones (PET) ha sido la modalidad diagnóstica con mayor crecimiento en las últimas dos décadas y es un componente esencial en el manejo del paciente oncológico. Las imágenes PET tienen la particularidad de ser inherentemente cuantitativas ya que permiten medir la concentración de radiactividad del radiofármaco administrado al paciente de manera no invasiva. Esto permite inferir parámetros metabólicos *in vivo*, cosa que otras modalidades anatómicas o funcionales como la tomografía computada por rayos X o la resonancia magnética nuclear no pueden hacer. Por ejemplo, la cuantificación del metabolismo de glucosa mediante el análogo  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) en tumores permite aumentar el valor pronóstico del estudio y evaluar la respuesta a tratamientos tales como radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia, entre otros, de manera cuantitativa. Sin embargo, las mediciones provenientes de distintos tomógrafos PET pueden no ser comparables. El proceso de armonización cuantitativa tiene como objetivo que dichas mediciones sean lo más parecidas posibles para un amplio rango de tamaños de estructuras. Si bien ya existen protocolos de armonización cuantitativa para PET, suelen ser costosos y complejos, lo que limita su aplicación en centros PET no académicos. Por otro lado, las características propias del paciente tales como el peso o el índice de masa corporal también generan diferencias en las mediciones. En la presente tesis, proponemos un modelo simplificado de formación de imagen para PET que incluye la resolución espacial y propiedades del ruido. Este modelo sirve de base para la implementación de algoritmos de armonización novedosos y para el diseño de algoritmos de adquisición específicos para cada paciente y región anatómica. Los algoritmos son validados para una amplia variedad de modelos de tomógrafos PET y para diferentes tamaños de pacientes. Esta tesis provee una base sólida para mejorar la reproducibilidad y la exactitud de las mediciones provenientes de imágenes PET de distintos pacientes adquiridos en distintos tomógrafos.

## 1. Introducción: imágenes cualitativas vs. cuantitativas.

El diagnóstico por imágenes juega un rol fundamental en la medicina actual. Entre las técnicas disponibles se encuentran la tomografía computada por rayos X, la resonancia magnética nuclear, la medicina nuclear, la ecografía y las imágenes de rayos X convencionales, entre otras. Estas técnicas permiten obtener imágenes de la estructura o función de los distintos órganos del cuerpo humano de manera no invasiva o mínimamente invasiva. La mayoría de estas técnicas fueron diseñadas para el diagnóstico de diversas patologías, generalmente de manera cualitativa y sin la intención de realizar mediciones a partir de las imágenes generadas. Un ejemplo de diagnóstico cualitativo sería la determinación de la presencia o ausencia de lesiones oncológicas en un órgano o tejido, mientras que un diagnóstico cuantitativo sería la determinación de su volumen o de su consumo de glucosa.

El uso de biomarcadores cuantitativos basados en imágenes tiene como fin personalizar la medicina [1], permitiendo realizar mediciones morfológicas y metabólicas in-vivo y su posterior uso en el algoritmo de diagnóstico y/o tratamiento del paciente. La palabra biomarcador proviene de “marcador biológico”, y se define como “una característica que puede medirse y evaluarse objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas a intervenciones terapéuticas”[2].

En general, los biomarcadores pueden ser divididos en cinco categorías [3]: estructurales, morfológicos, texturales, funcionales y propiedades físicas (ej.: temperatura, densidad, etc.). El desarrollo tecnológico en la instrumentación y algoritmos de procesamiento ha permitido transformar a las técnicas de diagnóstico por imágenes en modalidades capaces de obtener biomarcadores cuantitativos. Como ejemplos simples, podemos citar la capacidad de la tomografía computada o de la resonancia magnética de realizar mediciones tridimensionales, como por ejemplo el volumen de un órgano o lesión oncológica.

Como toda medición, cada biomarcador podrá ser afectado por diversos factores, tanto sistemáticos como aleatorios. En particular, es importante poder caracterizar el sesgo y la varianza de un determinado biomarcador. El primer factor de variabilidad es el paciente bajo estudio. Diferentes factores fisiológicos y psicológicos pueden dar lugar a diferentes mediciones al realizar estudios longitudinales, aún con un sistema de medición perfecto e invariable. Los instrumentos de medición (dispositivos de imágenes médicas en nuestro caso) son el siguiente factor de variabilidad, dado que distintos modelos de equipos tendrán desempeños en general diferentes. En otras palabras, siempre existe algún grado de variabilidad entre dos instrumentos de medición diferentes. Finalmente, el procesamiento de los datos también introduce variabilidad en la

medición. Por ejemplo, a partir de la misma imagen dos algoritmos de segmentación diferentes podrían obtener estimaciones diferentes del volumen hepático. Estas tres fuentes de variabilidad coexisten en toda medición y sus contribuciones parciales deben ser caracterizadas para comprender la variabilidad total de una medición. A modo de resumen, se ilustran en la Figura 1.1.

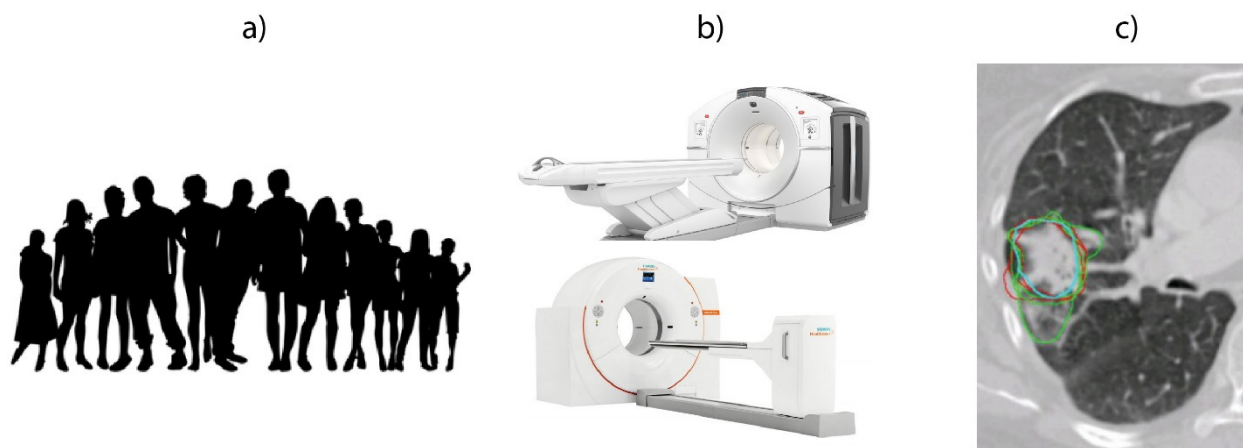


Figura 1.1. Fuentes de variabilidad en imágenes cuantitativas.

a) Variabilidad del paciente. b) Variabilidad de los equipos de medición. c) Variabilidad de los algoritmos de análisis y procesamiento [4].

En general, podemos esperar que los instrumentos y procedimientos empleados para la obtención de imágenes diagnósticas no sean adecuados para la obtención de biomarcadores cuantitativos. Por lo tanto, surge la necesidad de estandarizar tanto la instrumentación como los procesos de obtención de imágenes / medición y de análisis de datos para que los biomarcadores sean reproducibles con un desempeño adecuado. Un resumen de las principales diferencias entre las imágenes “cualitativas” y las imágenes “cuantitativas” puede verse en la Tabla 1-1.

Tabla 1-1. Imágenes cualitativas vs. imágenes cuantitativas.

<b>Imágenes cualitativas</b>	<b>Imágenes cuantitativas</b>
Interpretación subjetiva de patrones visuales.	Obtención de biomarcadores cuantitativos.
Es posible una diferente interpretación por parte de dos observadores diferentes (variabilidad inter observador).	Pueden obtenerse mediciones reproducibles dentro de un determinado intervalo de confianza.
Es posible que un mismo observador llegue a interpretaciones diferentes en momentos diferentes (variabilidad intra observador)	Si se repiten los mismos procedimientos, la variabilidad de las mediciones será acotada.
La interpretación subjetiva (ej.: presencia o ausencia de una lesión) es en general robusta frente a cambios en los protocolos de adquisición y procesamiento de las imágenes y a diferentes modelos de equipos.	Las mediciones cuantitativas en general se ven afectadas por modificaciones en los protocolos de adquisición y procesamiento y entre diferentes modelos de equipos.

Los resultados de la interpretación en general no se reportan de una manera estructurada.	Las mediciones pueden reportarse de una manera estructurada.
---	--

Un ejemplo de una iniciativa para la implementación de imágenes cuantitativas es la Alianza de Biomarcadores Cuantitativos en Imágenes (QIBA, del inglés Quantitative Imaging Biomarkers Alliance), formada por la sociedad norteamericana de radiología (RSNA) en el año 2007 con el objetivo de unir investigadores, profesionales de la salud y a la industria médica para promover el uso de biomarcadores cuantitativos en ensayos clínicos y en la práctica clínica [5]. Los objetivos principales de este tipo de iniciativas son desarrollar, estandarizar y optimizar protocolos de adquisición de imágenes anatómicas, funcionales y moleculares, los métodos de análisis asociados a estas imágenes, los métodos de visualización de las imágenes y la generación de reportes estructurados para los hallazgos.

La variabilidad de los equipos de medición (tomógrafos) y de los métodos de análisis puede caracterizarse mediante el sesgo y la varianza de las mediciones o exactitud y precisión [3]. El sesgo es la diferencia entre el promedio de un gran número de mediciones y el valor real de la magnitud a medir, mientras que la varianza es la dispersión de dichas mediciones alrededor del valor promedio. De manera simplificada, podemos expresar a una medición genérica como:

$$y = f(x) + \varepsilon \quad (1-1)$$

Donde  $y$  es el valor medido,  $x$  es el valor real,  $f(x)$  es una función que modela la relación entre el valor real y el medido (sesgo) y  $\varepsilon$  es una variable aleatoria con una determinada distribución de probabilidad. Por lo tanto, el error  $E$  cometido para una medición  $y$  es:

$$E = x - (f(x) + \varepsilon) \quad (1-2)$$

El sesgo es:

$$S = x - f(x) \quad (1-3)$$

Y la varianza de la muestra puede expresarse como:

$$\sigma^2 = \frac{\sum (y_i - \mu)^2}{N - 1} \quad (1-4)$$

donde  $y_i$  es una muestra de  $N$  mediciones y  $\mu$  es el valor promedio de dichas mediciones. En la Figura 1.2 mostramos gráficamente la relación entre sesgo y varianza.

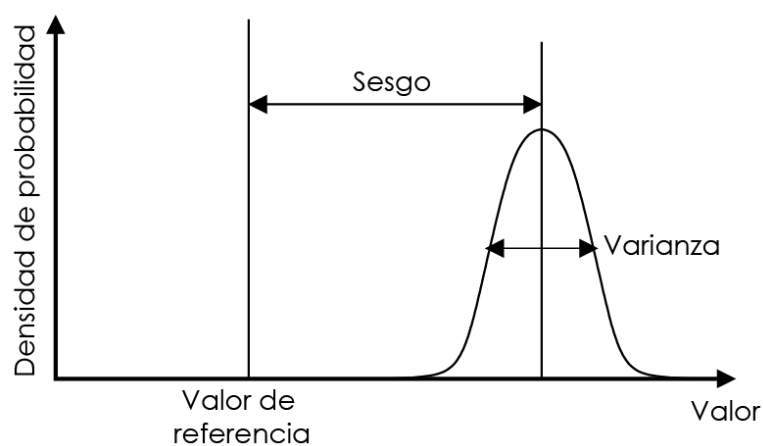


Figura 1.2. Sesgo y varianza de una medición.

El sesgo es la diferencia entre el valor real y el promedio de múltiples mediciones repetidas. La varianza representa la dispersión alrededor del valor promedio de las mediciones.

Una medición ideal tendría sesgos y varianza nulos, pero esto es imposible de lograr en la realidad. En general, existe una relación de compromiso entre sesgo y varianza.

En esta tesis nos enfocaremos especialmente en las capacidades cuantitativas de la tomografía por emisión de positrones (PET) y en cómo lograr que sea más exacta y reproducible. La tomografía PET permite obtener imágenes de la distribución espacial de diversos radiotrazadores emisores de positrones dentro del cuerpo humano. La medición de la concentración de actividad es de especial utilidad en el diagnóstico, estadificación, re-estadificación y evaluación de la respuesta al tratamiento de diversas patologías oncológicas, cardiológicas y neurológicas, entre otras. Como toda medición, estará sujeta a sesgo y varianza. En el capítulo 2 presentaremos una breve introducción a los principios físicos de PET y en el capítulo 3 introduciremos los problemas existentes que limitan sus capacidades cuantitativas.

## 2. Principios físicos de la tomografía por emisión de positrones (PET)

### 2.1. Principios físicos

En este capítulo presentamos una breve introducción a los principios de funcionamiento de la tomografía por emisión de positrones para el lector que no esté familiarizado con la técnica.

A pesar de haber sido publicado hace más de veinte años, consideramos que el libro de Bendriem, B. & Townsend, D.W. (1998). *The theory and practice of 3D PET*. Pittsburgh: Springer-Science [6] es una referencia fundamental para introducirse en los aspectos físicos y técnicos de PET. Por otro lado, la historia del desarrollo tecnológico de esta técnica fue bien resumida por Jones & Townsend [7].

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de medicina nuclear que permite obtener imágenes volumétricas *in vivo* de la concentración de actividad de un trazador radiactivo. Su principio básico de funcionamiento es la detección en coincidencia de los fotones producidos por la aniquilación de un par positrón-electrón. Los isótopos deficientes de neutrones pueden decaer emitiendo un positrón y un neutrino. El positrón es la antipartícula del electrón (tiene la misma masa y la misma carga eléctrica, pero con signo opuesto). Luego del decaimiento radiactivo, el positrón es emitido con una determinada energía cinética inicial cuyo espectro depende del isótopo en cuestión. A medida que interactúa por fuerzas Coulombianas (electroestáticas) con los átomos del medio, pierde energía cinética hasta que esta se reduce prácticamente a cero. Una vez que se frena, se aniquila con un electrón del medio. Debido a los principios de conservación de la energía y del momento lineal, la aniquilación resulta en la emisión de dos fotones de 511 keV (energía equivalente a la masa en reposo de un electrón o positrón), en direcciones opuestas (momento lineal del sistema igual a cero). Esta emisión es isotrópica (sin dirección preferencial). Este proceso se ilustra en la Figura 2.1.

Dado que los fotones son emitidos en direcciones opuestas, la detección cuasi simultánea de estos permite determinar la línea en donde se produjo la aniquilación. En la mayoría de los casos, los tomógrafos PET consisten en un anillo de detectores basados en cristales de centelleo en una configuración cilíndrica. Cuando un fotón es detectado por cristal, un circuito lógico espera un determinado tiempo para esperar que otro fotón sea detectado en un cristal opuesto. Si esta segunda detección ocurre, la lógica de detección guarda un “evento en coincidencia” o simplemente “coincidencia”. A la línea que une a ambos detectores se la llama línea de respuesta (LOR, del inglés *line of response*).

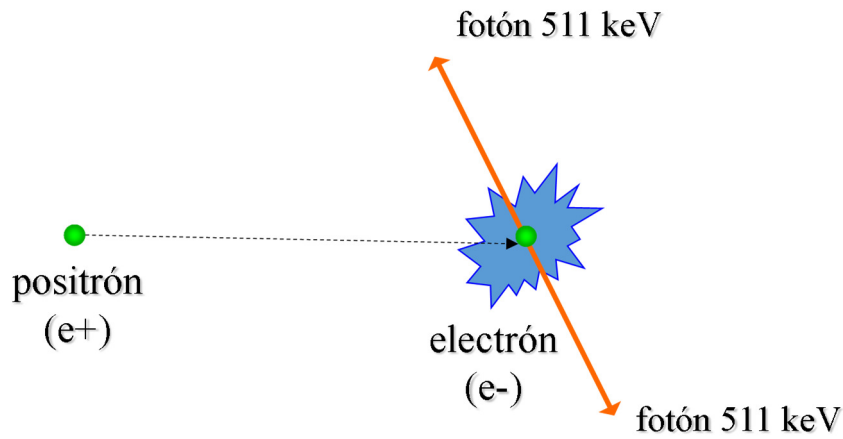


Figura 2.1. Aniquilación de un positrón con un electrón.

Debido a la conservación de la energía y del momento lineal, la aniquilación da como resultado la emisión de dos fotones de 511 keV en direcciones opuestas.

El proceso de detección de coincidencias ocurre en simultáneo para todas las LOR. Cada bloque detector opera en modo “simple”, es decir, detecta el impacto de fotones individuales. Estos eventos son etiquetados con el tiempo del impacto, la posición espacial en el anillo de detectores y la energía gamma del evento. Los eventos simples son transferidos a un procesador de coincidencias, que determina aquellos pares de eventos simples que cumplen con los requisitos para ser considerados una coincidencia:

- Que ambos eventos hayan ocurrido dentro de una ventana temporal predeterminada.
- Que ambos eventos tengan una energía gamma próxima a los 511 keV.
- Que la línea de respuesta (LOR) definida entre ambos eventos tenga sentido geométrico.

El primer requisito está relacionado con el tiempo máximo teórico que podría haber entre dos eventos: el diámetro del anillo detector dividido la velocidad de la luz. El segundo requisito se impone para descartar eventos que hayan sufrido dispersión de Compton y por lo tanto que se hayan desviado de su trayectoria original. El tercero implica que no todas las posibles LORs son de interés. Por ejemplo, no tendría sentido definir una LOR entre pares de cristales vecinos. Para esto se configuran ángulos de aceptación máximos tanto en el sentido transaxial como axial. La lógica de detección se resume en la Figura 2.2.

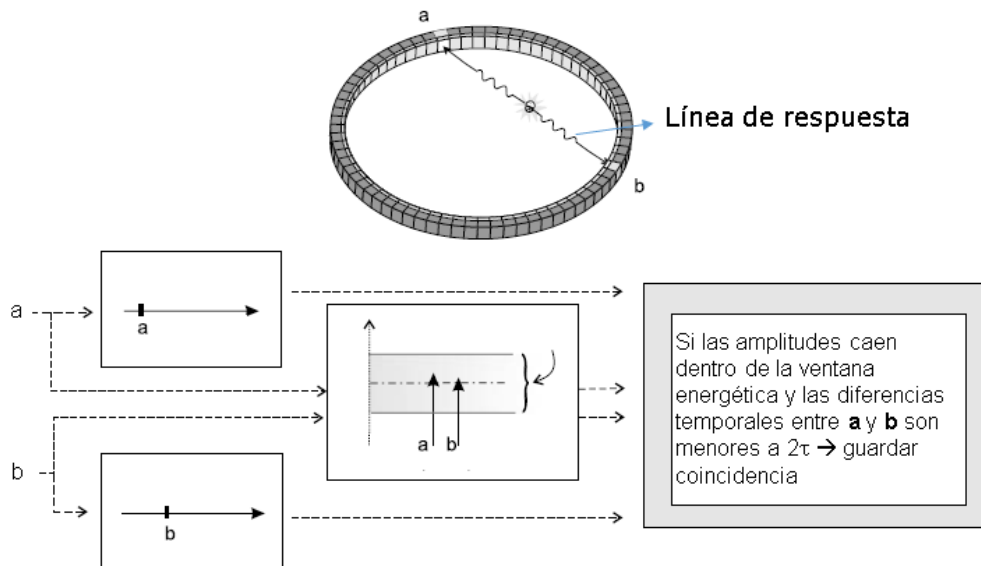


Figura 2.2. Detección de fotones en coincidencia.

Para que una coincidencia sea válida, ambos eventos simples (detección del fotón a y detección del fotón b) deben cumplir con las siguientes condiciones: estar dentro de la ventana energética centrada en 511 keV (para rechazar eventos dispersos), ocurrir dentro de una ventana temporal preconfigurada y por último estar dentro de la lista de líneas de repuestas habilitadas para la detección.

Las coincidencias son agrupadas en “sinogramas”. Un sinograma es una representación en coordenadas polares de las LOR (distancia radial, ángulo transaxial y ángulo axial). Cada sinograma corresponde a un plano entre dos anillos detectores, y estos pueden ser “directos” (perpendiculares al eje del tomógrafo) u “oblicuos” (cualquier otro ángulo axial). La relación entre los sinogramas y las coordenadas polares del anillo de detectores se ilustra en la Figura 2.3.

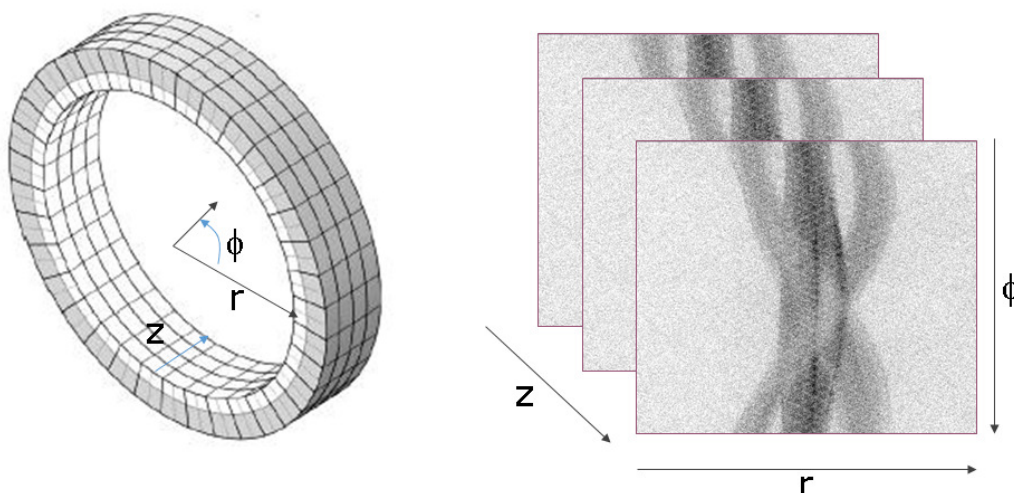


Figura 2.3. Agrupación de las líneas de respuesta en sinogramas.

Los sinogramas son representaciones en coordenadas polares de la cantidad de coincidencias detectadas para cada línea de respuesta. Las coordenadas son tres:  $z$  indica el número de plano,



que puede ser ortogonal al eje del PET u oblicuo;  $r$  es la coordenada radial desde el centro geométrico del anillo y  $\phi$  es el ángulo de rotación alrededor del eje del anillo PET. Cada línea de respuesta se ve representada por un único píxel de un único sinograma. El valor de gris mostrado en el sinograma corresponde a la cantidad total de coincidencias detectadas para cada línea.

Hasta aquí consideramos que los fotones detectados en coincidencia no sufren ningún tipo de interacción. Tanto el efecto Compton como el fotoeléctrico pueden ocurrir para fotones de 511 keV que atraviesen tejidos orgánicos, con el efecto Compton siendo el dominante. El efecto fotoeléctrico dará como resultado la desaparición de uno u ambos fotones de coincidencia y esto resultará en la atenuación de la señal. El efecto Compton dará como resultado el desvío de la trayectoria de uno u ambos fotones. La pérdida de energía del fotón será proporcional al ángulo de dispersión. Si esta pérdida de energía es lo suficientemente grande, la coincidencia se pierde debido a que la energía del fotón detectado estará por debajo del umbral mínimo configurado. Si la pérdida de energía es lo suficientemente pequeña, el evento simple será aceptado por la lógica de detección. En este caso, la LOR aparente detectada no coincidirá con la LOR original sin dispersión.

Otro fenómeno asociado a la detección en coincidencia son las llamadas coincidencias aleatorias (random coincidences en inglés). Dado que dentro del campo de visión del PET ocurren múltiples desintegraciones radiactivas en simultáneo, es posible que fotones provenientes de diferentes desintegraciones sean detectadas dentro de la ventana temporal válida. Dado que los decaimientos radiactivos de distintos núcleos son estadísticamente independientes entre si, la probabilidad de ocurrencia de una coincidencia aleatoria es igual al producto de las probabilidades de ocurrencia de los eventos simples. Por lo tanto, la tasa de detección de las coincidencias aleatorias aumenta con el cuadrado de la tasa de eventos simples, que a su vez son proporcionales a la actividad (desintegraciones por segundo) presente en el campo de visión del PET y sus proximidades. Los distintos tipos de coincidencias se ilustran en la Figura 2.4.

Finalmente, los detectores PET también presentan tiempo muerto, el cual depende de la velocidad de emisión de la luz de centelleo de los cristales empleados y de la electrónica empleada. Además, cada elemento detector puede tener una eficiencia de detección levemente diferente a los demás. Todos estos fenómenos son tenidos en cuenta durante la reconstrucción de las imágenes, para lograr una imagen de la distribución de la concentración de actividad presente en el campo de visión.

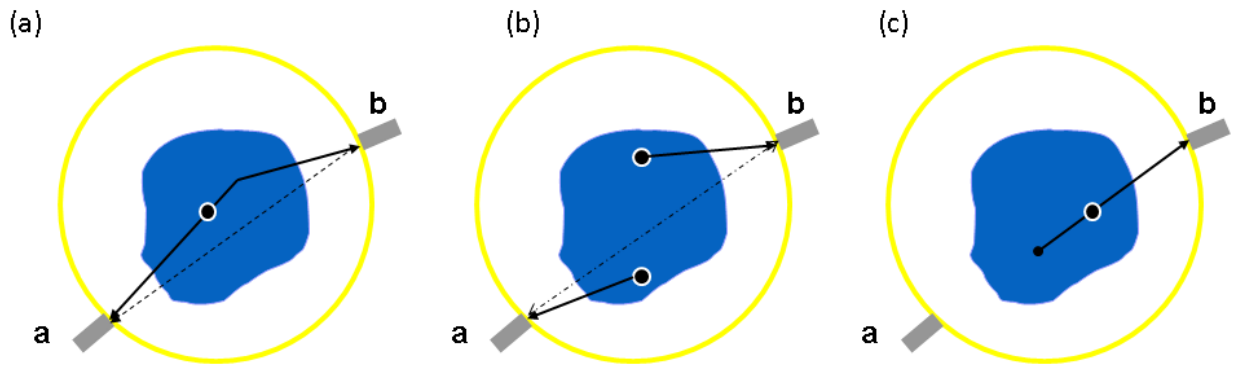


Figura 2.4. Coincidencias no deseadas y atenuación.

(a) Si al menos uno de los fotones de aniquilación interactúa por efecto Compton, puede desviarse de su trayectoria original y dar lugar a una coincidencia en una línea de respuesta distinta a la original (línea de puntos). (b) Si dos fotones provenientes de desintegraciones simultáneas son detectados, da lugar a una coincidencia aleatoria. (c) Si al menos uno de los fotones interactúa por efecto fotoeléctrico, desaparece y la coincidencia se pierde (atenuación).

## 2.2. Reconstrucción de imágenes

Las imágenes PET son típicamente reconstruidas mediante algoritmos iterativos, siendo aquellos basados en el algoritmo MLEM (*Maximum Likelihood Expectation Maximization*) [8] y su versión acelerada OSEM (*Ordered Subset Expectation Maximization*) [9] los más frecuentes en las implementaciones clínicas. En forma genérica, los algoritmos iterativos comienzan proponiendo una solución inicial (ej.: todos los voxels de la imagen iguales a uno). Esta solución (imagen) inicial es proyectada al espacio de los sinogramas. El paso de proyección incluye correcciones por atenuación, estimaciones de las coincidencias aleatorias y dispersas, y correcciones por eficiencia y tiempo muerto. Además, dado que el radiotrazador decae durante la adquisición de las coincidencias, el decaimiento radiactivo también es tenido en cuenta durante la reconstrucción de las imágenes.

La ecuación de actualización del algoritmo MLEM puede escribirse como:

$$\hat{f}_j^{(n+1)} = \frac{\hat{f}_j^{(n)}}{\sum_{i'} H_{i'j}} \sum_i H_{ij} \frac{p_i}{\sum_k H_{ik} \hat{f}_k^{(n)}} \quad (2-1)$$

donde  $\hat{f}_j^{(n+1)}$  es la próxima estimación del voxel de imagen  $j$  basada en la estimación actual  $\hat{f}_j^{(n)}$ ,  $p_i$  es la cantidad de coincidencias detectadas en el píxel de proyección  $i$ , y  $H_{ik}$  es la probabilidad de que un par de fotones emitidos desde el voxel de imagen  $k$  sea detectado en el píxel de proyección  $i$ . La ecuación (2-1) puede interpretarse de la siguiente manera: la estimación actual de la imagen  $\hat{f}_j^{(n)}$  es proyectada mediante la matriz del sistema  $H_{ik}$  al espacio de las

proyecciones. Esta proyección sintética es comparada con las proyecciones medidas  $p$ , realizando un cociente elemento por elemento. Si la imagen actual no coincide con la solución óptima, dicho cociente tendrá elementos distintos a uno y este será retroproyectado al espacio de la imagen mediante la matriz del sistema  $H_{ij}$ . Esta retroproyección del error se multiplica por la estimación actual y el ciclo se repite hasta alcanzar la convergencia o un número predeterminado de iteraciones. En la práctica, a la matriz del sistema (proyección puramente geométrica) generalmente se le agrega una matriz multiplicativa  $M_i$  (que incluye los efectos de la atenuación, la función de respuesta puntual, el tiempo muerto y la eficiencia de los detectores) y otra componente aditiva  $A_i$  (que incluye las coincidencias aleatorias y las dispersas):

$$\hat{f}_j^{(n+1)} = \frac{\hat{f}_j^{(n)}}{\sum_{i'} H_{i'j} M_{i'}} \sum_i H_{ij} \frac{p_i}{M_i \sum_k H_{ik} \hat{f}_k^{(n)} + A_i} \quad (2-2)$$

El término  $\sum_{i'} H_{i'j} M_{i'}$  es lo que se conoce como la matriz de sensibilidad del sistema o simplemente matriz del sistema  $S_j$  y está compuesta por la matriz  $H_{ij}$  (probabilidad de detección desde un voxel  $j$  en una LOR  $i$ , sin efectos de atenuación y suponiendo eficiencias de detección ideales y por la matriz  $M_i$  que tiene en cuenta las eficiencias de detección de la LOR  $i$  y la atenuación correspondiente. Por lo tanto, la matriz de sensibilidad tiene una componente geométrica (que depende exclusivamente del diseño geométrico del tomógrafo PET) y otra que depende principalmente de la atenuación provista por el objeto o paciente.

### 2.3. Modelado de la resolución espacial (PSF)

El diseño de los detectores, junto a otros factores físicos tales como la no-colinealidad de los fotones de aniquilación y el rango del positrón dan como resultado una degradación de la resolución espacial en PET [10]. Para  $^{18}\text{F}$ , esta resolución espacial está en el orden de los 5 mm FWHM (ancho a altura mitad). Esta pérdida de resolución espacial da como resultado una disminución de la detectabilidad de lesiones de pequeño tamaño (menores a dos veces la resolución espacial) así como una degradación de las medidas cuantitativas. A este fenómeno se lo conoce como efecto de volumen parcial, donde el valor de un voxel se ve “contaminado” por los valores adyacentes debido a la pérdida de resolución espacial.

Una posible solución a este problema es modelar la resolución espacial mediante la función de respuesta puntual (PSF) para cada posición dentro del campo de visión del tomógrafo PET, e incorporar esta información en el lazo de reconstrucción iterativo [11]. En la práctica, esto puede

implementarse convolucionando la estimación actual de la imagen con la PSF estimada para cada posición espacial o voxel  $k$ :

$$\hat{f}_j^{(n+1)} = \frac{\hat{f}_j^{(n)}}{\sum_{i'} H_{i'j} M_{i'}} \sum_i H_{ij} \left( \frac{p_i}{M_i \sum_k H_{ik} (\hat{f}_k^{(n)} \otimes PSF_k) + A_i} \right) \otimes PSF_k^* \quad (2-3)$$

donde  $PSF_k$  es la estimación de la función de respuesta puntal para la posición espacial correspondiente al voxel  $k$  y  $PSF_k^*$  es su transpuesta. Al incorporar la PSF, el algoritmo de reconstrucción MLEM resulta similar al algoritmo de deconvolución iterativo propuesto por Richardson & Lucy [12], [13]. Esta incorporación da como resultado imágenes con bordes más definidos debido al proceso de deconvolución. Sin embargo, son comunes los artificios de tipo “ringing” cerca de zonas con gradientes elevados tales como bordes. Este fenómeno es similar al fenómeno de Gibbs para reconstrucciones parciales de series de Fourier [14]. En las imágenes PET, este fenómeno puede llevar a la sobreestimación de la concentración de actividad en la vecindad de los bordes de estructuras tales como lesiones. En la Figura 2.5 se muestra el efecto de aplicar el modelado de la PSF durante la reconstrucción de un fantoma de calidad de imagen PET NEMA/IEC.

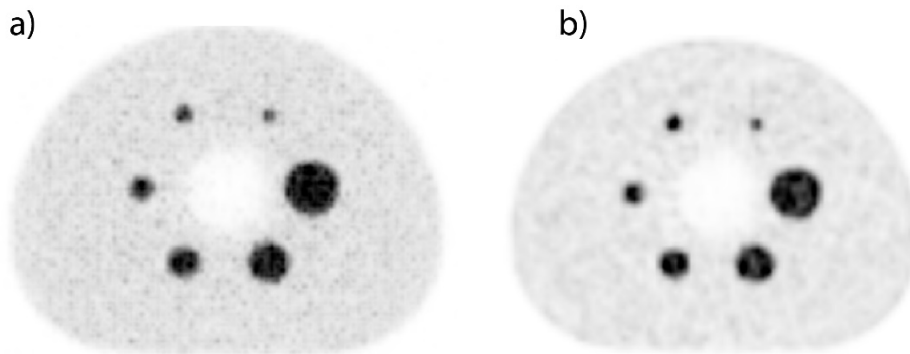


Figura 2.5. Reconstrucción de imágenes PET de un fantoma NEMA/IEC.

El valor de voxel de las esferas debería ser constante dentro de las mismas e igual para todas las esferas. (a) Sin modelado de resolución espacial. (b) Con modelado de resolución espacial. En algunas esferas se ve un centro “frío” con menor señal y bordes con intensidad exagerada, debido al proceso de deconvolución.

El modelado de la resolución espacial también afecta a las propiedades del ruido en las imágenes, aumentando la correlación del ruido entre voxels vecinos [15]. Si bien la función de modulación de transferencia (MTF) mejora para las frecuencias intermedias, el espectro de potencia del ruido (NPS) también aumenta para estas frecuencias, limitando el beneficio del modelado de la resolución espacial en la detectabilidad de lesiones.

#### 2.4. Tomógrafos PET/CT

Los tomógrafos híbridos PET/CT combinan un tomógrafo computado (generalmente de múltiples canales o cortes) y un tomógrafo PET en un mismo equipo con una camilla común [16]. El esquema general se ilustra en la Figura 2.6.

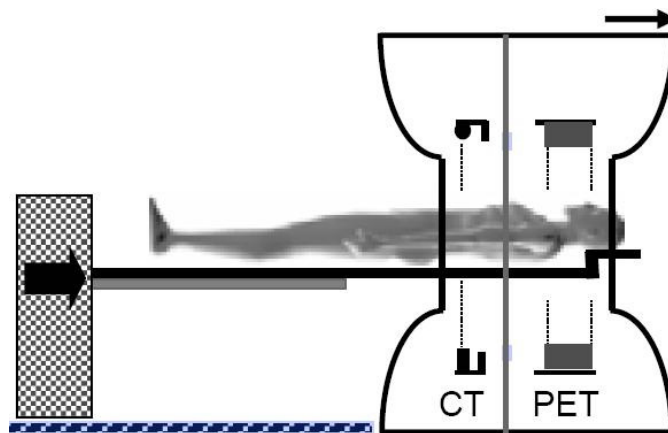


Figura 2.6. Esquema general de un tomógrafo híbrido PET/CT. En la mayoría de las implementaciones clínicas, el tomógrafo computado se encuentra en la parte frontal y el PET en la parte posterior. La camilla común permite el barrido de cuerpo entero en ambas modalidades.

En general las imágenes de tomografía computada son realizadas primero, y luego se realiza la adquisición de las imágenes PET. El uso de una misma camilla para el paciente permite que ambos grupos de imágenes (PET & CT) estén corregistrados espacialmente. De esta manera, se combina la información de ambas modalidades: la información anatómica de alta resolución que provee la tomografía computada y la información metabólica provista por PET. Un ejemplo de imágenes PET/CT se muestra en la Figura 2.7.



Figura 2.7. Imágenes coronales PET/CT. Izquierda: imagen de “fusión”, donde la imagen PET (centro) se muestra sobre la imagen de CT (derecha) utilizando una paleta de colores. La imagen PET representa la concentración de actividad

del radiotrazador administrado (en este ejemplo  $^{18}\text{F}$ -FDG) y la imagen CT representa los coeficientes de atenuación lineal de los diferentes tejidos.

## 2.5. Correcciones cuantitativas.

Si bien una descripción detallada de las correcciones de atenuación, coincidencias dispersas y coincidencias aleatorias excede el alcance de esta introducción teórica, realizaremos una breve introducción a las mismas para completar la descripción de la ecuación (2-2).

En los tomógrafos híbridos PET/CT, la corrección de atenuación se deriva de las imágenes de tomografía computada. La tomografía computada es una técnica que mide la atenuación de diferentes tejidos frente a un haz polienergético de rayos X. La atenuación de los rayos X depende de la densidad del tejido y del número atómico efectivo  $Z_{ef}$  del material. Para las energías de rayos X empleadas en tomografía computada y para los tejidos orgánicos, los efectos que dominan las interacciones son el efecto Compton y el efecto fotoeléctrico. La probabilidad de dispersión Compton es relativamente independiente de  $Z_{ef}$  y decrece linealmente con  $1/E$  (la energía del fotón). La probabilidad del efecto fotoeléctrico aumenta con  $Z_{ef}^4$  y decrece según  $1/E^3$ . El coeficiente de atenuación lineal para un material puede expresarse como la suma de ambos componentes:

$$\mu(E) = \rho_e \{ \sigma_c(E) + \sigma_f(E, Z_{ef}) \} \quad (2-4)$$

donde  $\rho_e$  es la densidad electrónica del medio y  $\sigma_c$  y  $\sigma_f$  son las secciones eficaces por electrón para el efecto Compton y fotoeléctrico respectivamente. Dado que la sección eficaz del efecto fotoeléctrico decrece con  $1/E^3$ , su probabilidad para fotones de 511 keV es despreciable frente al efecto Compton [16]. Para los tejidos biológicos con  $Z_{ef}$  relativamente similares, los coeficientes de atenuación a 511 keV pueden derivarse de los coeficientes de atenuación a la energía empleada para la tomografía computada (70 keV de energía media, aproximadamente) mediante un factor de escala. Debido a que el hueso tiene un  $Z_{ef}$  superior al de los tejidos blandos (músculo, hígado, grasa, sangre, etc.), en la práctica se emplea una transformación bilineal con dos pendientes diferentes. En tomografía computada, las unidades de Hounsfield (en honor a su inventor) se definen como:

$$HU(\mu) = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{agua}}{\mu_{agua}} \quad (2-5)$$

donde  $\mu$  es el coeficiente de atenuación lineal del tejido para el espectro de rayos X empleado y  $\mu_{agua}$  es el coeficiente de atenuación lineal para el agua para el mismo haz de rayos X. La conversión entre unidades de Hounsfield y coeficientes de atenuación lineal a 511 keV se muestra esquemáticamente en la Figura 2.8. Distintos fabricantes usan pendientes levemente diferentes para distintas energías de rayos X, pero el concepto no varía.

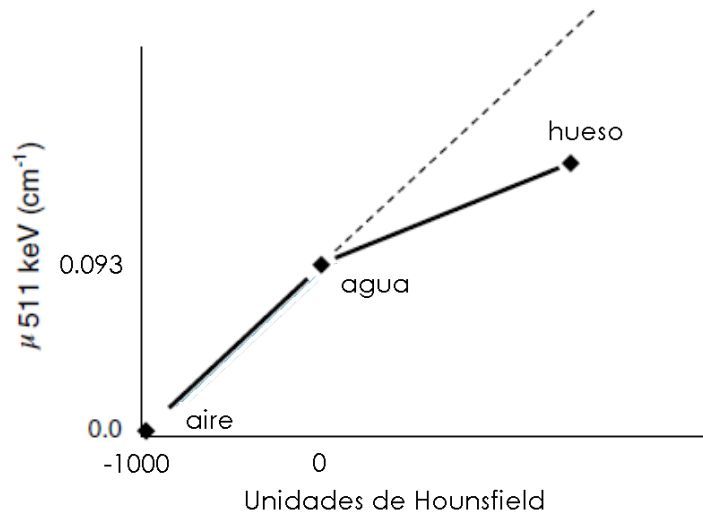


Figura 2.8. Conversión de HUs a coeficientes de atenuación lineal.

Las HUs se convierten en coeficientes de atenuación lineal a 511 keV mediante una transformación bilineal. Se considera que cada tejido orgánico es una combinación de aire y agua ( $HU < 0$ ) o de agua y hueso ( $HU > 0$ ).

Debido a que la detección en coincidencias implica la detección de ambos fotones de aniquilación, la atenuación total para una LOR depende únicamente de la integral de línea de los coeficientes de atenuación lineal a lo largo de esa LOR. En otras palabras, el factor de corrección de atenuación es único para toda la LOR, no importando la posición en la que se produjo la aniquilación positrón-electrón. Los coeficientes de atenuación se agregan de manera multiplicativa en la matriz del sistema (matriz  $M_i$  de la ecuación (2-2)).

La corrección de coincidencias dispersas en PET generalmente se implementa modelando la probabilidad de interacción Compton de manera analítica, tomando como entrada los coeficientes de atenuación lineal (disponibles a partir de la tomografía computada) y una estimación de la distribución tridimensional de la concentración de actividad [17]. El resultado de esta corrección es la generación de sinogramas de coincidencias dispersas que se agrega en el término aditivo  $A_i$  en la ecuación (2-2).

La corrección de coincidencias aleatorias es mucho más simple que la de coincidencias dispersas. Dado que las coincidencias aleatorias dependen de la detección de eventos estadísticamente independientes (fotones únicos), la tasa de coincidencias aleatorias puede

estimarse fácilmente al multiplicar la tasa de fotones únicos detectados en cada par de detectores opuestos que definen una LOR. Esta tasa es multiplicada por un factor de escala que depende de la duración de la ventana de detección temporal. El resultado final son sinogramas de la estimación de coincidencias aleatorias, que se agregan al término aditivo  $A_i$  en la ecuación (2-2).

## 2.6. Cuantificación de imágenes

La imagen PET tendrá valores de voxel proporcionales a la cantidad de coincidencias detectadas durante el período de adquisición, corregidas por atenuación, tiempo muerto, eficiencia de los detectores, coincidencias aleatorias y dispersas. Los valores de voxel se pueden convertir fácilmente a unidades de concentración de actividad mediante la derivación de un factor de proporcionalidad. Dicho factor se obtiene habitualmente adquiriendo un fantoma cilíndrico relleno con una concentración de actividad conocida y empleando proporcionalidad simple para determinar la relación entre la tasa de coincidencias detectadas y la concentración de actividad. Una vez determinado y aplicado este factor (que se guarda en la base de datos del tomógrafo PET), la imagen se reconstruye en unidades de Bq/ml de manera rutinaria.

En la práctica clínica, los médicos nucleares generalmente interpretan visualmente la imagen PET. En oncología, zonas de elevada captación del radiotrazador que no se corresponden con la captación fisiológica habitual pueden representar procesos tumorales, por ejemplo.

### 2.6.1. Valor de captación estandarizado (SUV)

El valor de captación estandarizado (SUV, del inglés *standard uptake value*), es un índice semicuantitativo que normaliza la concentración de actividad medida en un voxel o región de interés por la actividad total administrada al paciente (corregida por decaimiento radiactivo) y por el peso del paciente:

$$SUV[g/ml] = \frac{[A] \cdot p}{A_0 e^{-(\ln(2) \cdot \frac{\Delta t}{\tau_{1/2}})}} \quad (2-6)$$

donde  $[A]$  es la concentración de actividad medida en la imagen en Bq/ml,  $p$  es el peso del paciente en gramos,  $A_0$  es la actividad total administrada al paciente,  $\Delta t$  es el tiempo transcurrido entre la administración de la actividad al paciente y el inicio de la adquisición de la imagen y  $\tau_{1/2}$  es la vida media (período de semidesintegración) del radioisótopo empleado. El SUV es una normalización de la concentración de actividad medida por la actividad total administrada y por el peso del paciente. De esta manera, los valores de SUV de una lesión oncológica se mantendrían constantes frente a variaciones en la actividad inyectada si se repitiera un estudio sin variaciones fisiológicas.



De igual manera, el valor de SUV de una lesión similar en dos pacientes de diferente peso sería similar ya que se normaliza por el peso.

Si bien los valores de SUV se reportan de manera rutinaria en la práctica clínica, existen diversos factores técnicos y biológicos que afectan tanto su sesgo como varianza [18]. Estos factores se discutirán en los próximos capítulos, así como posibles soluciones para minimizar su influencia.

### 2.6.2. Coeficientes de recuperación de contraste (CRCs)

La limitada resolución espacial de los tomógrafos PET, así como los filtros de suavizado (en caso de ser empleados), dan como resultado una degradación de la información de alta frecuencia espacial. La consecuencia es que aquellas estructuras cuyos tamaños sean similares o menores a la resolución espacial del sistema se verán con poco detalle (efecto de volumen parcial). Además, los valores de SUV para estas estructuras sufrirán de un sesgo negativo. Una forma práctica de medir el impacto del efecto del volumen parcial es a través de insertos esféricos rellenables, colocados dentro de fantomas (ver Figura 2.5, por ejemplo). Las esferas se rellenan todas con la misma concentración de actividad, y el fondo del fantoma se rellena con una concentración de actividad menor (ej.: 4 a 10 veces menor). Una vez obtenida la imagen PET, los coeficientes de recuperación de contraste (CRC) se definen de la siguiente manera:

$$CRC_i = \frac{[A]_i}{[A]_{real}} \quad (2-7)$$

donde  $[A]_i$  es la concentración de actividad máxima o media y  $[A]_{real}$  es la concentración de actividad real, determinada mediante un calibrador de dosis o activímetro. En otras palabras, los CRCs son la relación entre el valor medido y el valor real. Un valor igual a uno significa que el valor medido es exactamente igual al real (medición sin sesgo). El umbral adaptativo del 50% para estimar el valor medio de la esfera se estima como:

$$A_{50} = \frac{[A]_{max} + fondo}{2} \quad (2-8)$$

donde  $[A]_{max}$  es el valor máximo de voxel en la esfera y *fondo* es el valor medio de fondo alrededor de la esfera [19]. En general, puede observarse una degradación de los CRCs a medida que el volumen de las esferas disminuye. Un ejemplo de una curva típica de valores de CRCs en función del diámetro de las esferas se muestra en la Figura 2.9.

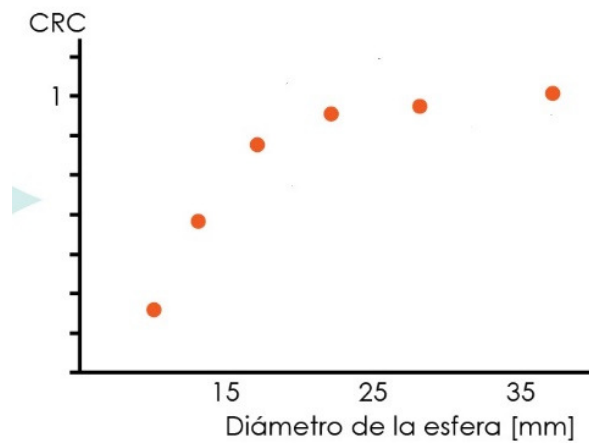


Figura 2.9. Ejemplo de coeficientes de recuperación de contraste (CRCs). La gráfica muestra una curva típica para valores de CRCmax en función del diámetro de las esferas rellenables para un tomógrafo PET clínico. A medida que el diámetro disminuye, el sesgo cuantitativo aumenta (CRC<1).

## 2.7. Conclusiones

La tomografía PET es una técnica inherentemente cuantitativa, ya que aplicando correcciones adecuadas permite medir la concentración de actividad en un voxel o región de interés. Sin embargo, como toda técnica de medición está sujeta a sesgo y varianza en los resultados. Las incertidumbres en los datos medidos (cantidad de coincidencias detectadas) se propagarán en mayor o menor medida a las imágenes reconstruidas, según el algoritmo de reconstrucción empleado y los parámetros seleccionados (número de iteraciones, filtros, etc.). Por otro lado, el diseño de los detectores PET tendrá un fuerte impacto en la resolución espacial del sistema, lo que a su vez generará sesgos cuantitativos negativos para estructuras pequeñas.

### 3. Descripción del problema

Como vimos en el capítulo anterior, la cuantificación de las imágenes PET consiste en la medición de los niveles de captación de un determinado radiofármaco en una zona específica tal como un tumor. Prácticamente todos los tomógrafos PET son capaces de expresar los valores de voxel en Bq/ml.

La cuantificación se ve afectada por diversos factores técnicos. Dentro de estos factores técnicos se encuentran principalmente el diseño del hardware del tomógrafo PET, y el algoritmo de reconstrucción empleado así como su configuración (cantidad de iteraciones, filtros de suavizado, modelo físico empleado, etc.), que pueden impactar significativamente en la exactitud cuantitativa [20].

El tamaño de los cristales de detección impacta directamente sobre la resolución espacial final del sistema. En la actualidad el tamaño promedio de los cristales se encuentra entre 4 y 6.5 mm de lado, pero existen detectores digitales con cristales de aproximadamente 3 mm [21], afectando directamente la frecuencia de muestro espacial. El teorema del muestreo de Nyquist-Shannon básicamente dice que sólo podrán reconstruirse señales de banda limitada cuyas frecuencias se encuentren por debajo de la mitad de la frecuencia de muestreo [22], [23]. Por lo tanto, las frecuencias mayores a la mitad de la frecuencia de muestreo se perderán, afectando la representación de señales de alta frecuencia o estructuras pequeñas. Por ejemplo, un PET con cristales de 3mm podría representar esferas de 6 mm de diámetro o más grandes, mientras que otro con cristales de 6.5 mm sólo podría representar esferas de 13 mm de diámetro o superior sin grandes pérdidas de información.

La sensibilidad de detección de un tomógrafo PET es la cantidad de coincidencias detectadas por cada desintegración radiactiva dentro del campo de visión. Los valores típicos para los modelos estándar oscilan entre 5 y 20 cps/kBq, lo que implica que sólo 5 a 20 pares de fotones son detectados por cada mil desintegraciones radiactivas [24], [25], [26]. Dado que el decaimiento radiactivo puede describirse como un proceso aleatorio de Poisson, la cantidad de cuentas registradas en los sinogramas o proyecciones PET seguirá aproximadamente la misma distribución. Una particularidad de esta distribución es que la varianza es igual a la media. Por lo tanto, el error relativo en la estimación del valor medio es inversamente proporcional a la raíz cuadrada de la cantidad de cuentas registradas. Esto implica que la información disponible en las proyecciones será siempre limitada y el ruido presente se trasladará a las imágenes durante el proceso de reconstrucción. Este ruido “estadístico” dará como resultado fluctuaciones aleatorias en las mediciones basadas en imágenes.

Lo expuesto anteriormente significa que las mediciones provenientes de diferentes tomógrafos PET pueden no ser directamente comparables, especialmente para lesiones que sean pequeñas comparadas con la resolución espacial del tomógrafo PET y para tomógrafos que tengan sensibilidades de detección diferentes.

Existen esfuerzos recientes para armonizar cuantitativamente a los diferentes tomógrafos PET que generalmente emplean dispositivos (fantomas) complejos, tales como los fantomas NEMA/IEC de calidad de imagen para PET (ver Figura 2.5). Estos protocolos requieren de operadores altamente calificados y el costo de los fantomas no es despreciable (varios miles de dólares).

El problema principal para considerar en esta tesis es la forma de lograr que las mediciones provenientes de diferentes tomógrafos PET y de distintos pacientes sean comparables. Si bien ya existen procedimientos destinados a tal fin, se espera que la presente tesis aporte tanto fundamentos teóricos (medición y modelado de la resolución espacial y del ruido en PET) como la implementación de nuevos procedimientos experimentales para lograr dicho fin.

Un aspecto para evaluar es la posibilidad de predecir las imágenes resultantes para objetos complejos a partir de mediciones simples de la resolución espacial y del espectro de ruido en objetos simples tales como cilindros. Por lo tanto, resulta importante evaluar la factibilidad de dichas proposiciones ya que de tener éxito simplificarían la tarea de la armonización cuantitativa en PET.

Por otro lado, las características propias de cada paciente también afectan a la exactitud y reproducibilidad cuantitativa de PET. Regiones anatómicas con mayor sección y/o densidad dan como resultado cantidades menores de fotones detectados debido a la atenuación (efectos fotoeléctrico y Compton). Esto aumenta la incerteza estadística dando como resultado una menor reproducibilidad cuantitativa, sobre todo para lesiones pequeñas. Si el tiempo de adquisición se adaptara para compensar la atenuación propia de cada región anatómica de cada paciente, la reproducibilidad cuantitativa sería en teoría constante para todas las regiones anatómicas de toda la población.

Finalmente, la gran mayoría de las imágenes PET son post-procesadas con filtros de suavizado (filtros pasabajos) para minimizar el impacto del ruido estadístico en las imágenes reconstruidas. El ruido en las imágenes se debe a que la cantidad total de fotones detectados para los estudios clínicos es en general limitada. La aplicación de filtros de suavizado tiene como efecto indeseado una pérdida de resolución espacial que afecta las mediciones de SUV de estructuras pequeñas. Si

en vez de usar filtros lineales de suavizado se emplearan técnicas más sofisticadas, estas pérdidas de resolución espacial podrían ser minimizadas al mismo tiempo que se podría minimizar el impacto del ruido estadístico.

En el capítulo siguiente plantearemos posibles soluciones a estos problemas en forma de hipótesis.

#### 4. Hipótesis

La hipótesis principal de esta tesis es que el sesgo y la varianza de las mediciones provenientes de imágenes PET pueden ser minimizados empleando técnicas adecuadas de adquisición y procesamiento que incorporen características específicas de cada tomógrafo PET y de cada paciente.

Las hipótesis secundarias son:

- a. Que los sesgos de las mediciones provenientes de distintos modelos de tomógrafos pueden ser armonizados de una manera simplificada, utilizando un modelo adecuado para la formación de la imagen PET. Esta hipótesis está vinculada a los objetivos específicos 5.1.1 y 5.1.3.
- b. Que la varianza de las mediciones provenientes de distintos tomógrafos puede ser minimizada empleando protocolos avanzados de adquisición, que tengan en cuenta las diferentes eficiencias de detección de los tomógrafos PET, y los diferentes niveles de atenuación generados por pacientes y regiones anatómicas de diferentes tamaños y densidades. Esta hipótesis está vinculada al objetivo específico 5.1.2.
- c. Que los sesgos cuantitativos pueden ser minimizados y armonizados utilizando técnicas avanzadas de reducción de ruido en imágenes PET. Ver objetivo específico 5.1.4.

## 5. Objetivos de la investigación

El objetivo general del trabajo es desarrollar métodos para aumentar la exactitud y reproducibilidad cuantitativa de los estudios PET. Con este fin, se buscará desarrollar un modelo del proceso de formación de las imágenes PET, capaz de modelar el impacto de características tales como resolución espacial y el ruido sobre las mediciones y que utilice parámetros fácilmente estimables en la práctica. A partir de este modelo, se buscará implementar protocolos de armonización cuantitativos simplificados. En el ámbito clínico, se espera que al aplicar dichos protocolos las mediciones en imágenes PET sean tan independientes como sea posible respecto de la tecnología empleada y de características del paciente tales como tamaño y atenuación, y que su aplicación sea lo más simple posible.

### 5.1. Objetivos Específicos

#### 5.1.1. Desarrollar modelos para la formación de las imágenes PET que incluyan características específicas de cada tomógrafo.

Uno de nuestros objetivos específicos es desarrollar modelos capaces de predecir los resultados cuantitativos de objetos reales a partir de mediciones de resolución espacial y de espectro de ruido. La función de respuesta puntual (PSF) será estimada a partir de fantomas cilíndricos disponibles en todas las clínicas [27]. La resolución espacial de las imágenes reconstruidas será modelada con operadores de convolución [28]. El espectro de potencia del ruido también será estimado a partir de las imágenes de fantomas cilíndricos [27]. Esta información será empleada para simular imágenes PET realistas.

#### 5.1.2. Aumentar la reproducibilidad cuantitativa incorporando características propias del paciente.

Los protocolos de adquisición típicamente empleados en la clínica son generalmente los mismos para pacientes de diferentes tamaños. Esto da como resultado diferentes niveles de ruido entre pacientes. Nuestro objetivo específico será incluir información de cada paciente (atenuación de fotones) en protocolos de adquisición adaptativos de manera tal que el nivel de ruido en las imágenes PET permanezca constante. La incorporación de esta información específica de cada paciente nos permitirá optimizar los tiempos de adquisición, la actividad del radiofármaco administrada o la calidad de imagen. El impacto cuantitativo será evaluado en un set de datos clínicos.

#### 5.1.3. Mejorar la reproducibilidad cuantitativa entre diferentes tomógrafos desarrollando protocolos de armonización simplificados.

El objetivo específico será usar los modelos de formación de imagen del objetivo específico 5.1.1 para simular imágenes y mediciones de fantomas. Se buscará minimizar las diferencias cuantitativas entre tomógrafos optimizando los parámetros de reconstrucción y filtros para obtener similares coeficientes de recuperación de contraste. Para esto se emplearán las imágenes simuladas en vez de imágenes reales. Se buscará validar las simulaciones contra imágenes/mediciones reales. Esto permitirá armonizar cuantitativamente diferentes tomógrafos PET de una manera simple y accesible. Se buscará evaluar el impacto de la armonización cuantitativa en un set de datos clínicos.

#### **5.1.4. Minimizar el sesgo y la varianza cuantitativa para distintos tomógrafos empleando esquemas de procesamiento de imágenes avanzados.**

Nuestro objetivo específico será implementar técnicas de filtrado adaptativo para minimizar el ruido y al mismo tiempo preservar la resolución espacial de las imágenes PET, y evaluar su impacto sobre el sesgo y la varianza de los coeficientes de recuperación de contraste. Se espera que esta estrategia permita realizar una armonización cuantitativa con menor sesgo y menor varianza que los esquemas tradicionales basados en filtros lineales.



## 6. Capítulos

En el capítulo 7 desarrollamos un modelo de formación de imagen para PET basado en la función de la respuesta puntual, en el espectro de potencia del ruido, y en la matriz de sensibilidad de detección. Este modelo servirá de base para los capítulos siguientes.

En el capítulo 8 desarrollamos y validamos un protocolo simplificado de armonización cuantitativa para PET, basado en el modelo de formación de imagen del capítulo 7. Los resultados de este capítulo fueron publicados en el journal *Physics in Medicine and Biology* bajo el título “A novel approach for quantitative harmonization in PET” [29]. Este protocolo permite obtener mediciones comparables entre distintos modelos de PET usando métodos y materiales mucho más simples que los usados hasta el momento y sirve como validación experimental para el modelo propuesto en el capítulo 7.

En el capítulo 9 desarrollamos un algoritmo para armonizar sets de imágenes de manera retrospectiva, empleando deconvolución para recuperar la resolución espacial original de las imágenes. Los contenidos de este capítulo fueron aceptados para ser presentados como presentación oral (top rated oral presentation) en el congreso anual de la EANM (octubre 2020), bajo el título “Retrospective quantitative harmonization in PET using deconvolution and optimal filtering” por, D.T. Huff, M. Namías, A.J. Weisman, T. Bradshaw, M.R. Albertini y R. Jeraj.

En el capítulo 10 desarrollamos y validamos un algoritmo para adaptar la actividad administrada y los tiempos de adquisición para cada posición anatómica, basado en la sensibilidad (eficiencia) de detección de cada modelo PET y en la atenuación generada por los tejidos de cada paciente y región anatómica. Los resultados de este capítulo fueron publicados en el journal *Physics in Medicine and Biology* bajo el título “Patient and scanner-specific variable acquisition times for whole-body PET/CT imaging” [30]. Esta técnica permite lograr similar calidad de imagen (nivel de ruido) para cualquier región anatómica de cualquier paciente adquirido en cualquier tomógrafo PET, acotando de esta manera la varianza de las mediciones. Además, sirve como validación experimental para el modelo propuesto en el capítulo 7.

En el capítulo 11, desarrollamos y validamos una técnica de filtrado adaptativo para imágenes PET. Esta técnica permite reducir los niveles de ruido de las imágenes, preservando la información de alta frecuencia al mismo tiempo. Mostramos que los valores de concentración de actividad máximos pueden ser estimados con sesgos mucho menores que los habituales y que la técnica es aplicable a un amplio rango de modelos de PET. Los resultados de este capítulo fueron publicados en el journal *Biomedical Physics and Engineering Express* [31].

## 7. Un modelo integral de formación de imagen para PET

Como vimos en la introducción general, las imágenes PET son generalmente reconstruidas mediante variantes de los algoritmos MLEM/OSEM [8], [9]. En este capítulo introduciremos un modelo de formación de imagen para PET que luego será empleado y validado en los capítulos subsiguientes. El modelo es novedoso ya que combina aspectos previamente publicados, pero nunca integrados entre sí, tales como el modelado de la resolución espacial y las características variables en el espacio del ruido en las imágenes PET. Este modelo integrado tiene como ventaja poder predecir imágenes de distribuciones complejas a partir de algunos pocos parámetros, por lo que puede ser de utilidad en un sinnúmero de aplicaciones donde se requiera simular imágenes PET realistas a partir de una imagen ideal. Finalmente, este modelo forma la base teórica principal para los siguientes capítulos relacionados con armonización cuantitativa y la caracterización de la reproducibilidad de las mediciones (varianza).

Para sistemas de imágenes lineales tales como los tomógrafos computados, la resolución de la imagen reconstruida depende de la resolución intrínseca de los detectores de radiación empleados y en la implementación del algoritmo de reconstrucción. La resolución final en el espacio de la imagen puede modelarse mediante una operación de convolución. La mayoría de los sistemas PET usa algoritmos de reconstrucción de maximización de la esperanza (EM, *expectation maximization*), siendo el algoritmo OSEM el estándar clínico [9]. Los algoritmos EM son no lineales y producen estimaciones sucesivas de la distribución de actividad subyacente, tratando de encontrar una estimación de la imagen que tenga la máxima probabilidad de haber generado las proyecciones medidas. En la práctica clínica, estos algoritmos son detenidos antes de que converjan para evitar la amplificación excesiva del ruido, con un número de iteraciones entre 16 y 70. A pesar de que algunos sistemas comerciales han implementado alternativas a la reconstrucción OSEM [32], OSEM todavía es el estándar clínico.

Resumiendo, el proceso de reconstrucción de las imágenes PET es iterativo y por lo tanto no lineal. Sin embargo, se han usado aproximaciones de superposición lineal para estudiar la resolución espacial [33]. Un modelo lineal aproximado puede ser usado para describir el proceso de formación de la imagen [34]:

$$I_{obs} \approx I_{ideal} \otimes PSF + r \quad (7-1)$$

donde  $I_{obs}$  es la imagen medida (observada),  $I_{ideal}$  es la distribución de actividad ideal (sin distorsiones espaciales),  $PSF$  es la función de respuesta puntual tridimensional del modelo y  $r$  es un término de ruido que depende de la amplitud de la señal subyacente (ruido multiplicativo) que además

tiene un espectro de potencia del ruido (NPS) particular. Este modelo asume que tanto la resolución espacial como el ruido son invariantes en el espacio, lo que es razonable para una región acotada del espacio. En un caso más general, la PSF podría ser una función dependiente de la posición espacial. En el capítulo 8 veremos una forma práctica de estimar la PSF para PET.

El espectro de potencia del ruido (NPS, del inglés *noise power spectrum*) es una manera conveniente de describir las propiedades frecuenciales del ruido y es utilizado en diversas modalidades de imágenes médicas. El NPS es la transformada de Fourier tridimensional de la función de autocovarianza del ruido y puede ser estimado como el promedio de las amplitudes al cuadrado de las transformadas de Fourier de volúmenes de interés cúbicos colocados dentro de una región ruidosa de la imagen. En el capítulo 8 veremos una forma práctica de estimar el NPS. Conociendo el NPS, puede generarse ruido aleatorio con un NPS deseado al convolucionar ruido blanco con una PSF adecuada:

$$PSF_{ruido} = real\left(IFFT(\sqrt{NPS})\right) \quad (7-2)$$

donde *IFFT* es la transformada inversa de Fourier y *real* es la parte real de un número complejo. El ruido correlacionado se puede obtener mediante una convolución entre el ruido blanco y la PSF del ruido:

$$r_{corr} = r_{blanco} \otimes PSF_{ruido} \quad (7-3)$$

donde  $r_{corr}$  es el ruido correlacionado y  $r_{blanco}$  es ruido blanco Gaussiano. Ambos términos son matrices 3D del mismo tamaño.

Respecto a la amplitud del ruido, Barret *et al* [35] demostraron que para imágenes reconstruidas con métodos de maximización de la esperanza (EM) tales como el método OSEM [9], la varianza para cualquier punto de la imagen tiene una componente proporcional al valor medio en el mismo punto. En otras palabras, la amplitud del ruido es dependiente de la señal subyacente. Una aproximación práctica de esta dependencia con la amplitud fue empleada por Kim *et al* [36] para estabilizar la varianza de las imágenes PET. En este caso, la varianza para cada voxel fue estimada mediante una relación lineal con el valor medio:

$$var_j = p \mu_j \quad (7-4)$$

donde  $\mu_j$  es el valor medio del objeto ideal y  $p$  es la pendiente de la relación lineal que controla el nivel global del ruido. De esta manera, podemos obtener una simulación realista del ruido al convolucionar el ruido blanco  $r_{blanco}$  con  $PSF_{ruido}$  y luego escalarlo por la amplitud de la señal:

$$r_{escalado} = \left( \frac{r_{corr}}{\sigma(r_{corr})} \right) \sqrt{(s \times p)} \quad (7-5)$$

donde  $r_{escalado}$  tiene el mismo NPS que  $r_{corr}$  (el ruido correlacionado) pero está escalado voxel por voxel con la señal esperada  $s$  (una matriz 3D con el objeto ideal convolucionado con la PSF del sistema) y  $p$  (un valor escalar que controla la amplitud global del ruido).  $\sigma(r_{corr})$  es el desvío estándar del ruido simulado luego de la convolución (ver ecuación (7-3)).

Sin embargo, fue observado empíricamente que la relación entre el ruido y la amplitud de la señal también depende de la sensibilidad de detección local (matriz del sistema, ver ecuación (2-2)). Regiones con menor sensibilidad estarán relacionadas con un menor número de coincidencias detectadas y por ende con un nivel de ruido local mayor en las imágenes reconstruidas. Kim et al [36] demostraron empíricamente que la relación (7-4) es válida si antes se divide la imagen PET reconstruida por la matriz de sensibilidad. En este caso, la varianza para cualquier voxel es proporcional al valor medio (desnormalizado por la imagen de sensibilidad).

Por lo tanto, el modelo final para el término de ruido PET será:

$$ruido = \frac{(r_{blanco} \otimes PSF_{ruido})}{\sigma(r_{blanco} \otimes PSF_{ruido})} \times \frac{[(I_{ideal} \otimes PSF(x, y, z)) \times S(x, y, z) \times p]^{1/2}}{S(x, y, z)} \quad (7-6)$$

donde  $S(x,y,z)$  es la imagen de sensibilidad para la posición espacial  $x,y,z$ . Como vimos en la introducción, la matriz o imagen de sensibilidad depende de la geometría del tomógrafo PET y de la atenuación del objeto o paciente. En el capítulo 9 veremos una forma práctica de estimar la imagen de sensibilidad a partir de mediciones sencillas y de la tomografía computada del objeto o paciente.

Combinando las ecuaciones (7-1) y (7-6) tenemos finalmente nuestro modelo de formación de imagen para PET. Cabe destacar que en principio este modelo no será válido si se emplean algoritmos de reconstrucción regularizados [32], [37] ya que en este caso se introducen relaciones no lineales entre la señal y el ruido que dependen de la implementación de cada algoritmo en particular. El modelo tampoco es válido para reconstrucciones que empleen modelado de la resolución espacial (ver sección 2.3). Para este caso, el modelo propuesto sería:

$$I_{obs} \approx deconv(I_{ideal} \otimes PSF, PSF') + r' \quad (7-7)$$

donde el operador *deconv* podría ser implementado mediante algoritmos iterativos como el propuesto por Richardson y Lucy [12], [13] y el término  $r'$  utilizaría un espectro de ruido correspondiente a una imagen reconstruida con modelado de la resolución espacial. El término *PSF'* implica que la PSF empleada para la deconvolución podría no coincidir exactamente con la respuesta puntual del scanner para el caso más general. La dificultad de la implementación de este último modelo radica en que el resultado de la deconvolución dependerá fuertemente de la cantidad de iteraciones empleadas, debiendo este número adaptarse hasta que las diferencias entre las predicciones del modelo y las imágenes reales sean mínimas.

En el presente capítulo presentamos un modelo del proceso de formación de la imagen PET, representado por las ecuaciones (7-1) a (7-7). Este modelo representa básicamente el ruido presente en la imagen y el suavizado introducido por la PSF. Para su aplicación completa, es necesario conocer la PSF del sistema, el espectro de potencia del ruido y la imagen de sensibilidad para el objeto a simular. Como veremos en los próximos capítulos, en la práctica estos parámetros de entrada para el modelo pueden estimarse de manera relativamente sencilla y los resultados propuestos por el modelo serán validados contra mediciones reales.

## 8. Un protocolo simplificado de armonización cuantitativa para PET

### 8.1. Introducción

La cuantificación en PET se ve afectada por diversos factores técnicos y físicos durante las etapas de adquisición de la imagen, postproceso (filtrado), y análisis de las imágenes (ej.: segmentación). Los algoritmos de reconstrucción y sus parámetros (número de iteraciones, modelado de la resolución espacial, etc.) pueden afectar la cuantificación de manera significativa [38]. Por lo tanto, las mediciones del mismo objeto o paciente realizadas en distintos modelos de tomógrafos PET pueden no ser comparables a priori, en particular para objetos que son pequeños comparados con la resolución espacial del tomógrafo PET. Las capacidades cuantitativas de PET son particularmente importantes en el contexto de la evaluación de la respuesta al tratamiento, donde variaciones en las mediciones de la concentración de actividad de un trazador pueden ser empleadas como biomarcadores para evaluar dicha respuesta [39]–[41].

Esta variabilidad inter-PET muestra la necesidad de lograr la armonización cuantitativa entre diferentes modelos de PET. Por armonización cuantitativa se entiende que las mediciones del mismo objeto patrón realizadas en tomógrafos PET diferentes sean tan parecidas como sea razonablemente posible. Existen diversas iniciativas internacionales para lograr la armonización cuantitativa. Por ejemplo, la iniciativa EANM Research Ltd. (EARL) de la asociación europea de medicina nuclear (EANM) estableció un proceso de acreditación que prescribe tolerancias para los coeficientes de recuperación de contraste (CRCs) [42], [43]. Estos CRCs son medidos a partir de un fantoma estándar NEMA/IEC de calidad de imagen con insertos esféricos (fantoma NEMA IQ) y se prescriben tolerancias para los valores máximos y medios medidos para cada esfera. El nivel máximo de ruido (coeficiente de variación) en el compartimento principal del fantoma (fondo) se define como 15%. En este ejemplo, la armonización se alcanza típicamente variando sistemáticamente los parámetros de reconstrucción y posfiltros hasta que los CRCs se encuentren dentro de las tolerancias prescritas.

Otro ejemplo es el programa de acreditación del colegio americano de radiología (ACR), que usa un fantoma cilíndrico con insertos cilíndricos en vez de esferas [44]. A pesar de que inicialmente el fantoma del ACR no fue diseñado para la armonización cuantitativa, fue comparado con otros fantomas por Makris *et al* [45], incluyendo los fantomas NEMA IQ y el fantoma antropomórfico de la sociedad americana de medicina nuclear SNM-CTN [46], para evaluar su utilidad y desempeño en la armonización de diferentes tomógrafos PET.

Si bien estos esfuerzos son pasos importantes hacia un uso cuantitativo y armonizado de los tomógrafos PET, la armonización cuantitativa se ve limitada generalmente a centros académicos con suficiente experiencia en física médica. Un protocolo basado en un fantoma sencillo ampliamente

disponible que pudiera ser implementado por operadores con poca experiencia permitiría la armonización de centros PET más pequeños además de los centros académicos. Dicha metodología simplificada permitiría evitar el uso de fantomas complejos como el NEMA IQ, que son difíciles de preparar y además tienen un costo de varios miles de dólares. Finalmente, dicho protocolo facilitaría la implementación de ensayos clínicos multicéntricos que son indispensables para el desarrollo y validación de biomarcadores PET en la práctica clínica.

En este capítulo desarrollamos, implementamos y evaluamos un protocolo novedoso de armonización cuantitativa basado en mediciones sencillas obtenidas con un fantoma simple y fácil de usar, y demostramos que puede igualar a los resultados obtenidos con protocolos más complejos. Nuestra metodología se basó en la estimación de la función de respuesta puntual (PSF) y del espectro de potencia del ruido (NPS) a partir de imágenes PET de un fantoma cilíndrico estándar. Estas mediciones fueron empleadas para predecir los coeficientes de recuperación de contraste de los insertos esféricos del fantoma NEMA IQ, usando el modelo de formación de imagen descrito en el capítulo 347. Evaluamos y comparamos el método contra el método propuesto por EARL [43], [47] en un total de 7 modelos diferentes de tomógrafos PET instalados en 5 instituciones.

## **8.2. Metodología**

### **8.2.1. Teoría**

La mayoría de los métodos de armonización utilizan los valores de SUV medidos a partir de fantomas con insertos, ya sean cilíndricos o esféricos. Estos valores de SUV son comparados contra tolerancias predefinidas. Esto se hace a través de los coeficientes de recuperación de contraste (CRC), definidos como el cociente entre los valores de concentración de actividad medidos y los valores reales de concentración de actividad determinados con un calibrador de dosis externo (también conocido como activímetro). Los CRCs dependen fuertemente de los parámetros de reconstrucción y de los filtros empleados. Como vimos en el capítulo 7, la imagen PET puede modelarse como la convolución de una imagen real con la respuesta al impulso del sistema (PSF) y la adición de un término de ruido dependiente de la señal (ver ecuación (7-1)).

#### **8.2.1.1. Estimación de la resolución**

Bajo la aproximación del modelo lineal, la PSF puede estimarse mediante diferentes fuentes tales como fantomas cilíndricos, planos o fuentes esféricas o puntuales. El uso de fuentes puntuales requiere un número muy elevado de cuentas detectadas y el uso de material de build-up alrededor para garantizar la aniquilación de los positrones en la vecindad de la fuente. Dado que los tomógrafos PET poseen simetría cilíndrica, una alternativa posible consiste en el uso de fuentes cilíndricas. En

este caso, se puede muestrear la función de respuesta de borde (ESF, del inglés *edge spread function*). Esta función representa la respuesta del sistema a un escalón en la interface fantoma-aire [27], [48]. Al usar esta geometría, se pueden promediar múltiples perfiles axiales o radiales para aumentar la relación señal a ruido (SNR) de la estimación de la ESF. La función de respuesta lineal (LSF, del inglés *line spread function*) representa la derivada espacial de la ESF y es equivalente a una PSF de una única dimensión (1D). La PSF tridimensional (3D) puede estimarse como tres convoluciones independientes con tres LSFs: dos convoluciones para las direcciones radiales y otra para la dirección axial. Dada la simetría cilíndrica, la LSF radial en la dirección horizontal es igual a la LSF radial en la dirección vertical pero transpuesta. Por lo tanto, sólo se requieren dos LSFs: la radial y la axial. Esta aproximación puede observarse en la Figura 8.1:

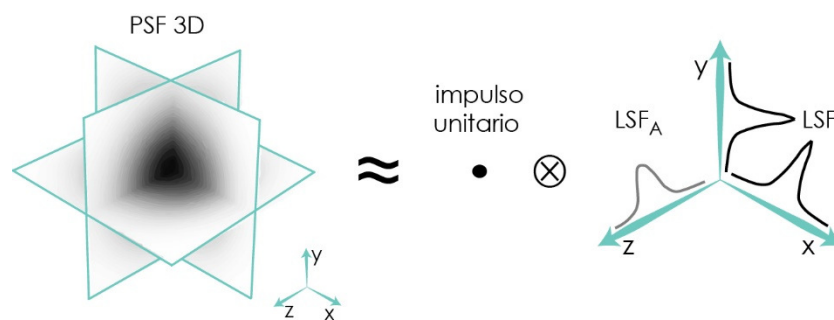


Figura 8.1. Aproximación de la PSF 3D.

La PSF 3D es aproximada mediante la convolución de tres LSFs separables con un impulso unitario.  $LSF_R$  y  $LSF_A$  son las LSFs radial y axial respectivamente. El símbolo  $\otimes$  es el operador convolución. La PSF 3D se muestra en tres planos ortogonales.

### 8.2.1.2. Modelo para el ruido

En este capítulo utilizaremos el modelo descrito en la ecuación (7-5): asumiremos un término de ruido dependiente de la señal y correlacionado, pero no emplearemos la normalización por la imagen de sensibilidad. En cambio, la estimación de la amplitud del ruido se realizará de manera indirecta a través de la medición del nivel de ruido en un objeto conocido (fantoma cilíndrico).

### 8.2.2. Resumen del proceso de armonización

Un resumen del proceso de armonización se ilustra en la Figura 8.2. Los detalles para cada paso se dan en las siguientes secciones.



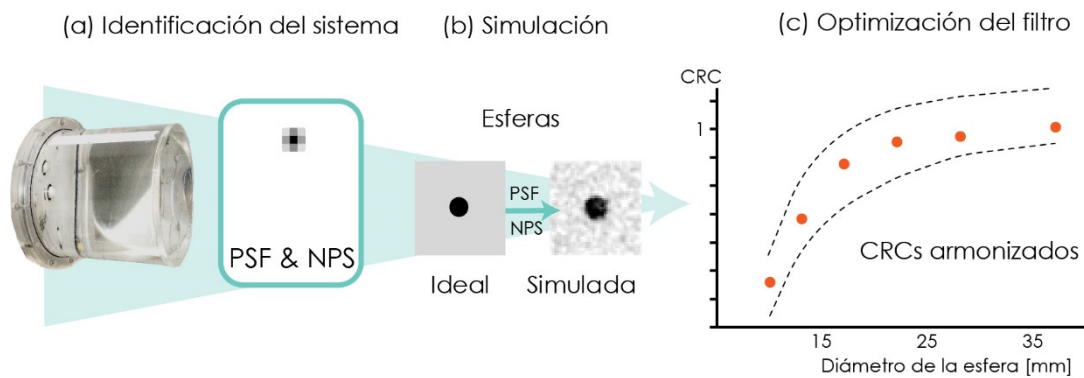


Figura 8.2. Diagrama para el proceso de armonización.

(a) La PSF y el NPS son estimados a partir de la imagen de un fantoma cilíndrico. (b) Esta información se utiliza como entrada para el proceso de simulación para obtener esferas con características de resolución y ruido realistas. (c) Se optimiza el valor de un posfiltro Gaussiano para obtener valores de CRC armonizados.

La PSF, el NPS y el nivel general de ruido son estimados a partir de un fantoma cilíndrico relleno con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Esta información se utiliza para simular las esferas del fantoma NEMA, cuyos diámetros son 10, 13, 17, 22, 28 y 37 mm. El proceso de simulación se repite 100 veces para obtener múltiples realizaciones aleatorias del ruido. Finalmente se emplea un algoritmo de optimización (downhill-simplex) para hallar un posfiltro óptimo que minimice el error cuadrático medio entre los CRCs deseados y los simulados. Este método de armonización es similar al utilizado por la tecnología EQ.PET de Siemens [49], con la diferencia principal de que aquí se emplean esferas simuladas en lugar de esferas reales.

### 8.2.3. Adquisición del fantoma cilíndrico

El fantoma cilíndrico es relleno con aproximadamente 74 MBq de  $^{18}\text{F}$ -FDG diluidos en agua, completando la totalidad del volumen interno del fantoma. Posteriormente es sacudido enérgicamente para lograr una distribución homogénea del radiofármaco. La duración de la adquisición PET se configura en 20 minutos por posición de camilla. El fantoma es centrado en el campo de visión del PET y alineado con los planos de imagen con la ayuda de los láser de posicionamiento. Una correcta alineación es crítica para lograr mediciones de resolución exactas. Posteriormente, se prescribe una adquisición de dos o tres posiciones de camilla solapadas, de manera de cubrir la totalidad de la longitud axial del fantoma. El borde superior del fantoma (tapa) se coloca exactamente en el medio de la región de solapamiento entre la primera y segunda posición de camilla para reproducir la misma geometría de adquisición que para el fantoma NEMA de calidad de imagen (ver [50] y la Figura 8.3.d). Esta geometría representa el peor caso posible ya que la región de solapamiento es la que tiene

la menor sensibilidad de detección en el campo de visión axial [51]. La imagen PET reconstruida se usa posteriormente para la estimación de la resolución y del ruido.

Para validar las simulaciones, se realizaron adquisiciones del fantoma NEMA IQ real, donde el compartimento principal del fantoma se rellenó con 20 MBq de  $^{18}\text{F}$ -FDG y las esferas con 20 MBq diluidas en un litro de agua. Esto da una relación de concentración de actividad entre las esferas y el fondo de aproximadamente 10:1, ya que el volumen del compartimento principal (fondo) es aproximadamente 10 litros. Esta preparación del fantoma se realizó siguiendo los procedimientos operativos estándar de la acreditación EARL [47], [50]. Las actividades fueron calibradas para el momento de inicio de la adquisición de la imagen PET. Las esferas del fantoma fueron colocadas en el medio de la región de solapamiento de dos posiciones de camilla PET. El flujo de la adquisición se puede ver en la Figura 8.3.

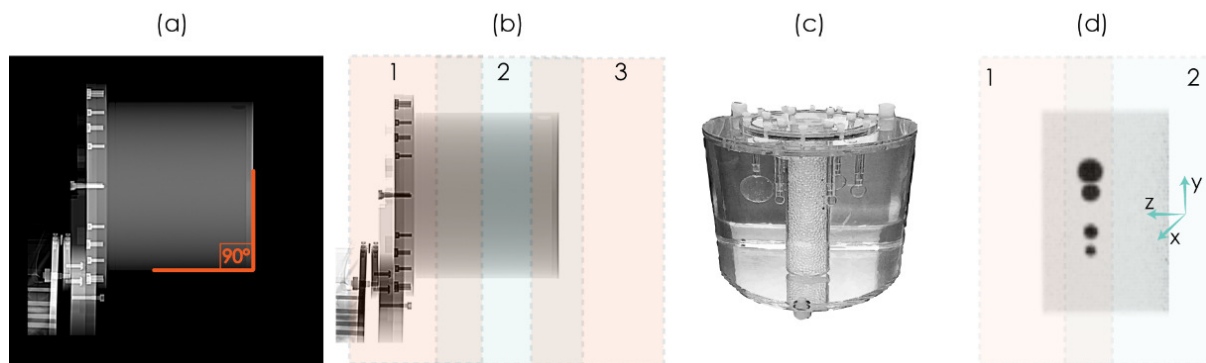


Figura 8.3. Adquisición de los fantomas.

(a) Alineación del fantoma cilíndrico (b) Prescripción de la adquisición PET del fantoma cilíndrico. Los rectángulos transparentes representan las posiciones de camilla de la adquisición PET. (c) Fotografía de un fantoma NEMA/IEC de calidad de imagen. (d) Proyección lateral de máxima intensidad (MIP) de una imagen PET del fantoma NEMA. Las esferas están centradas en la región de solapamiento de las camillas 1&2.

#### 8.2.4. Mediciones de resolución y ruido

Para la medición de la resolución espacial (PSF) y del ruido (NPS), se adaptaron para PET técnicas previamente desarrolladas para tomografía computada [27]. Las mediciones de resolución se realizan al muestrear las funciones de repuesta al borde (ESF, del inglés *edge spread function*) en las direcciones radiales y axiales. Las imágenes axiales del fantoma son promediadas en una única imagen 2D para reducir el ruido. Las intensidades de voxel resultantes se normalizan al rango [0,1] al seleccionar manualmente regiones de interés en el aire y en el interior del fantoma. La intensidad de cada voxel es sumada a un bin que representa la distancia entre el voxel y el centroide del fantoma. De esta manera, se obtiene un histograma de intensidad vs distancia. El tamaño del bin radial se

configura en un cuarto del tamaño de voxel transaxial para reducir el impacto de la cuantización de la distancia al muestrear la ESF. Los valores de intensidad obtenidos en el histograma son normalizados por la cantidad de ocurrencias en cada bin, obteniendo de esta manera una ESF radial ( $ESF_R$ ). Un polinomio de segundo orden es ajustado a la  $ESF_R$  usando los bins radiales entre 15 y 75 mm de radio. La  $ESF_R$  es dividida por este polinomio para corregir cualquier problema residual de corrección de atenuación o radiación dispersa. Finalmente, la función de respuesta lineal radial  $LSF_R$  se obtiene al diferenciar la  $ESF_R$  respecto de la posición radial. La integral de la  $LSF_R$  se normaliza a uno.

Para la estimación de la LSF axial ( $LSF_A$ ), se promedian los cortes sagitales centrales del fantoma cilíndrico. Los valores de voxel son normalizados al rango [0,1] al seleccionar regiones de interés en el aire y en el interior del fantoma. El rango de análisis coronal es definido manualmente, de manera de evitar las cavidades circulares presentes en la tapa del fantoma. Los perfiles axiales dentro de este rango son promediados en un único perfil axial unidimensional ( $ESF_A$ ). Para obtener la LSF axial  $LSF_A$ , se diferencia  $ESF_A$  respecto de la posición axial. La integral de  $LSF_A$  también se normaliza a uno.

El espectro de potencia del ruido (NPS) se estima de la siguiente manera (Friedman et al 2013). Las imágenes axiales son divididas en dos subvolúmenes de igual tamaño  $V_1$  and  $V_2$ , donde cada subvolumen cubre una mitad axial del fantoma.  $V_1$  se resta a  $V_2$  para eliminar el valor medio y para remover posibles fluctuaciones de baja frecuencia en la dirección radial. Doce volúmenes de interés (VOIs) cúbicos se colocan radialmente a una distancia de 45 mm del eje del fantoma. Las mismas posiciones radiales son replicadas para generar VOIs adicionales en la dirección axial (z), usando un solapamiento del 50% entre VOIs adyacentes. El número total de réplicas en la dirección axial es dos, dando un total de 24 VOIs para cada determinación del NPS. Para obtener el NPS global (una matriz 3D), se promedian los NPS de cada VOI. Finalmente, la PSF equivalente al ruido ( $PSF_{\text{ruido}}$ ) se estima mediante la ecuación (7-2). El proceso de estimación de la resolución espacial y del NPS se ilustra en la Figura 8.4.

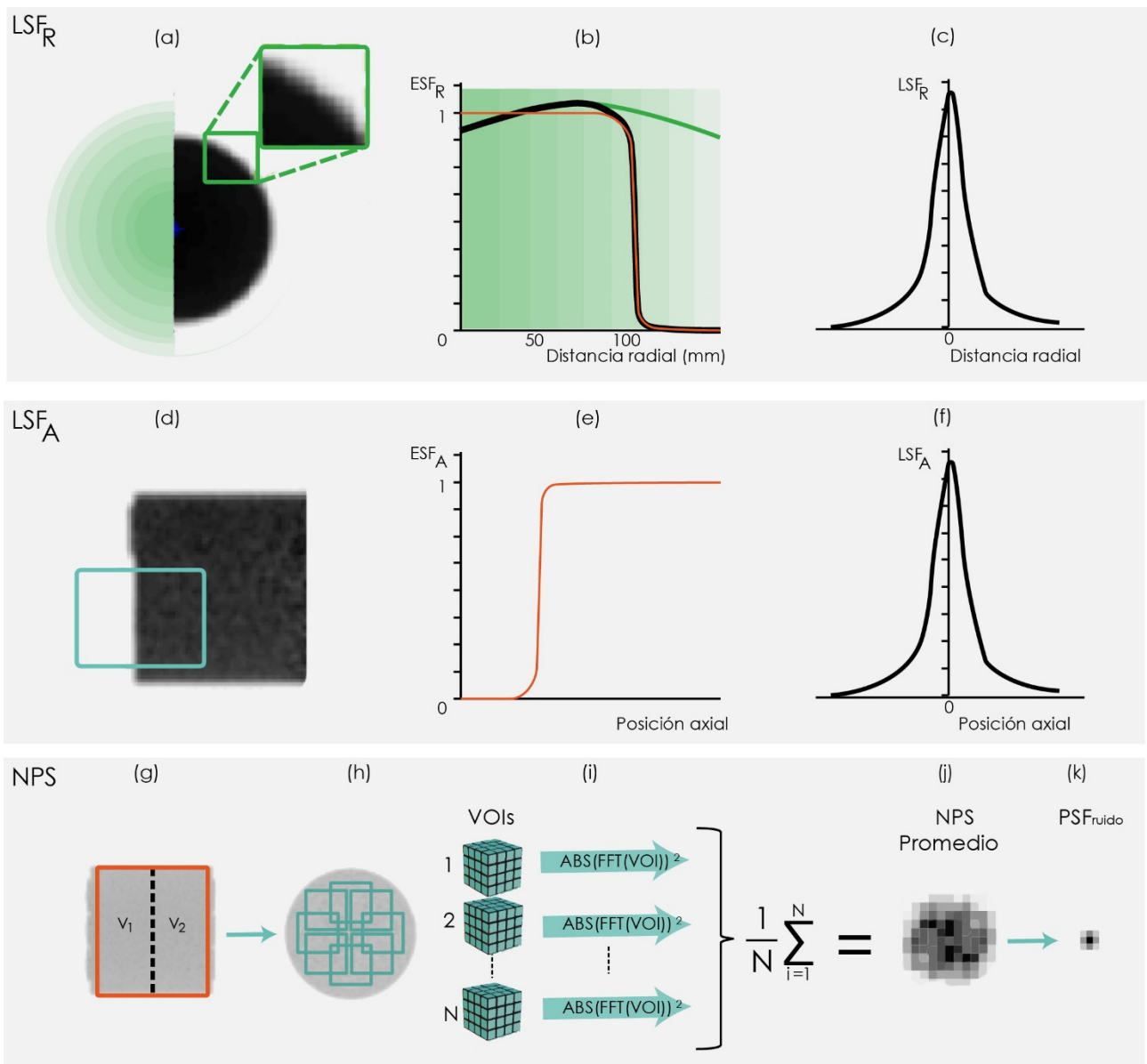


Figura 8.4. Diagrama de flujo del proceso de estimación de la LSF y del NPS.

(a) Bins radiales dibujados sobre una imagen axial del fantoma cilíndrico. (b)  $ESF_R$  estimada (línea negra), ajuste cuadrático (línea verde) y la  $ESF_R$  corregida (línea naranja). La curvatura de la  $ESF_R$  está exagerada para fines ilustrativos. (c) Se diferencia la  $ESF_R$  para obtener la  $LSF_R$ . (d) Definición del rango de análisis coronal sobre un corte sagital. (e) Perfil axial promedio ( $ESF_A$ ). (f) Se diferencia  $ESF_A$  para obtener  $LSF_A$ . (g) Proyección de máxima intensidad lateral (MIP) del fantoma. El subvolumen  $V_1$  se resta píxel a píxel del subvolumen  $V_2$ . (h) Posiciones radiales de los VOIs para la estimación del NPS. (i) El NPS es estimado para cada VOI. (j) Ejemplo de un MIP de un NPS promedio. (k) Ejemplo de un MIP de  $PSF_{ruido}$ .

El coeficiente de variación promedio dentro de la imagen del fantoma cilíndrico,  $CV_{cil}$ , es estimado como el desvío estándar promedio en todos los VOIs usados para estimar el NPS dividido por el valor medio de estos VOIs. El coeficiente de variación del compartimento principal (fondo) del fantoma NEMA puede ser estimado a partir de  $CV_{cyl}$  mediante la ecuación:

$$CV_{NEMA} = CV_{cyl} \sqrt{\frac{T_{cyl} \cdot f_{d,cyl} \cdot A_{conc,cyl} \cdot \exp(-\mu \cdot D_{cyl})}{T_{NEMA} \cdot f_{d,NEMA} \cdot A_{conc,NEMA} \cdot \exp(-\mu \cdot D_{NEMA})}} \quad (8-1)$$

donde  $T$  es la duración de la adquisición para cada posición de camilla,  $A_{conc}$  es la concentración de actividad en el fondo del fantoma,  $\mu$  es el coeficiente de atenuación lineal de haz ancho para fotones de 511 keV en agua ( $0.093 \text{ cm}^{-1}$ ) [52] y  $D$  es el diámetro efectivo del fantoma en cm. En nuestro caso particular,  $D_{cyl} = 20 \text{ cm}$ . Para el fantoma NEMA, supusimos que el ruido en las imágenes reconstruidas está dominado por las proyecciones con menor atenuación, por lo que seleccionamos  $D_{NEMA} = 22 \text{ cm}$ , el cual representa su menor diámetro. Dado que habitualmente se requieren dos o tres posiciones de camillas de duración  $T$  para el fantoma cilíndrico, se propone un factor de corrección de decaimiento promedio  $f_d$  para modelar el cociente entre el número real de coincidencias verdaderas detectadas durante la adquisición de la imagen y el número de coincidencias verdaderas que serían detectadas sin decaimiento radiactivo (vida media infinita) durante el mismo período de tiempo:

$$f_d = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \exp\left((i-1) \cdot \frac{\ln(2) \cdot T}{\tau_{1/2}}\right) \cdot \left(\frac{\tau_{1/2}}{\ln(2) \cdot T}\right) \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{\ln(2) \cdot T}{\tau_{1/2}}\right)\right] \quad (8-2)$$

donde  $N$  es el número de posiciones de camilla,  $T$  es el tiempo de adquisición por camilla y  $\tau_{1/2}$  es la vida media del isótopo.

### 8.2.5. Simulación

Se generaron esferas ideales (sin ruido y con resolución espacial ideal) con un tamaño de voxel isotrópico de 1mm. El valor de voxel del fondo es igual a uno y el de las esferas 9.75. Estas esferas ideales convolucionadas con la PSF 3D estimada previamente. Luego, son submuestreadas al tamaño de píxel nativo del tomógrafo PET (ej.: 4x4x4 mm) y se agrega el término de ruido multiplicativo. Se realizan desplazamientos aleatorios de las esferas respecto a la matriz de submuestreo para simular el efecto del posicionamiento aleatorio del fantoma en el campo de visión del tomógrafo PET. Este proceso de simulación se repite 100 veces para cada esfera y para cada scanner para obtener múltiples realizaciones del ruido. Un ejemplo puede verse en la Figura 8.5. Dado que el CV del fondo de las esferas simuladas debe ser igual a  $CV_{NEMA}$  y dado que el valor del fondo es igual a uno, el valor de  $p$  durante la simulación se vuelve numéricamente equivalente a  $(CV_{NEMA})^2$ :

$$p_{sim} = \frac{\sigma_{sim}^2}{\mu_{sim}} = \frac{\sigma_{sim}^2}{1} = (CV_{NEMA})^2 \quad (8-3)$$

donde  $\sigma_{sim}$  es el desvío estándar de los voxels del fondo de las esferas simuladas y  $\mu_{sim}$  es el valor del fondo (igual a uno).

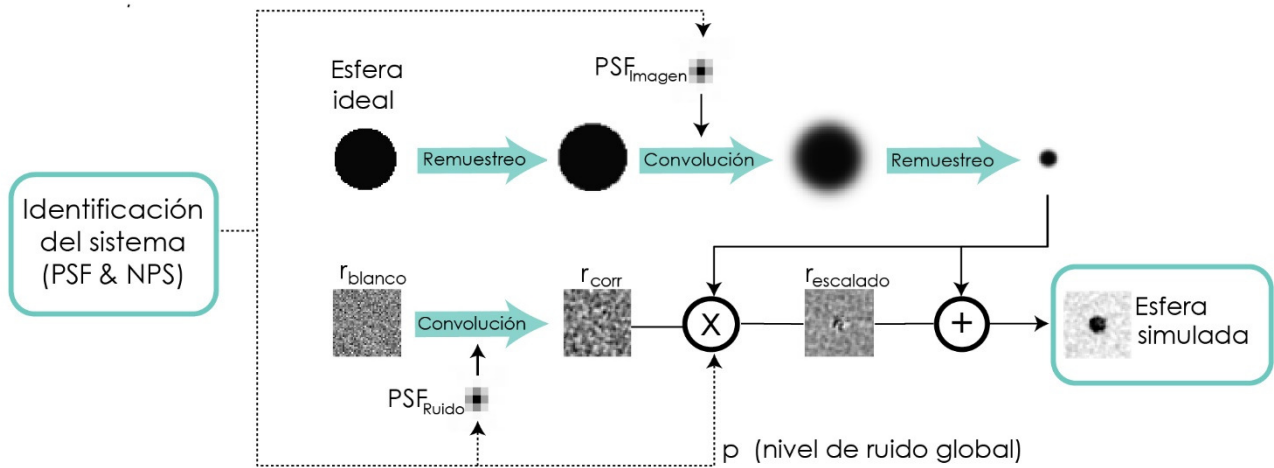


Figura 8.5. Ejemplo del proceso de simulación.

Una esfera ideal es generada y submuestreada al tamaño de voxel empleado para muestrear la función de respuesta lineal radial  $LSF_R$  en las direcciones  $x$  e  $y$ , y al tamaño de voxel nativo en la dirección  $z$ . La esfera submuestreada se convoluciona con la PSF medida y se vuelve a submuestrear al tamaño de voxel nativo en todas las direcciones. Todos los pasos de remuestreo son precedidos por desplazamientos aleatorios en todas las direcciones espaciales. La matriz de ruido blanco Gaussiano  $r_{blanco}$  es convolucionada con  $PSF_{ruido}$  para obtener  $r_{corr}$  (ruido correlacionado), que finalmente es escalado voxel a voxel con la señal sin ruido para obtener  $r_{escalado}$ . El término de ruido  $r_{escalado}$  se suma a la esfera para obtener el objeto final simulado.

### 8.2.6. Determinación del filtro óptimo para la armonización

La determinación del posfiltro óptimo para cada tomógrafo PET se realiza definiendo valores objetivo para los coeficientes de recuperación de contraste (CRCs). El algoritmo de optimización downhill-simplex [53] se emplea para minimizar el error cuadrático medio normalizado (NRMSE) entre los valores de CRC simulados y los valores objetivo. Dado que las curvas de CRC en función del tamaño de la esfera varían suavemente en función del tamaño del filtro aplicado, la selección del algoritmo de optimización no es crítica ya que no existen mínimos locales en el espacio de búsqueda. Los valores objetivo para los CRCs fueron definidos como los promedios de los valores mínimos y máximos definidos para cada tamaño de esfera por la EANM. El proceso de optimización se resume en la Figura 8.6.

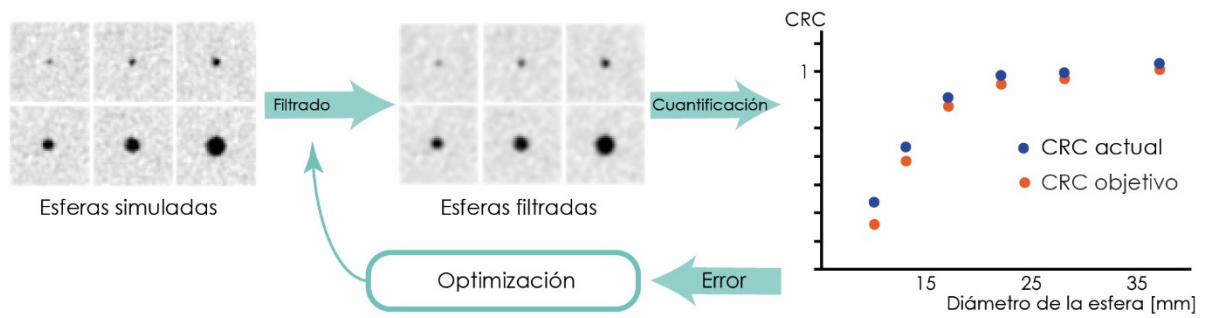


Figura 8.6. Proceso de optimización del filtro.

El filtro es inicializado con un valor de FWHM arbitrario. Las esferas simuladas son filtradas con este filtro y se estiman los valores promedio de  $CRC_{max}$  y  $CRC_{A50}$  para las 100 realizaciones del ruido. El error cuadrático promedio entre los valores de CRC objetivo y los filtrados se minimiza con el algoritmo de optimización downhill-simplex, usando el tamaño de filtro como variable a optimizar. El filtro que minimiza el error es considerado óptimo.

Para los tomógrafos General Electric empleados en este trabajo, el posfiltro fue implementado como dos filtros separables: un filtro 2D para los planos transaxiales y un filtro de media móvil en la dirección axial. Los núcleos para el filtro axial pueden ser seleccionados entre las siguientes opciones: ninguno [0 1 0], liviano [1 6 1], estándar [1 4 1] y pesado [1 2 1], donde los números entre corchetes representan los pesos relativos de los coeficientes del filtro de media móvil. Todos los núcleos son normalizados para que sumen uno. Para el plano transaxial, se empleó un filtro Gaussiano 2D con FWHM variable. Para la determinación del filtro óptimo, el filtro axial es seleccionable y se optimiza el valor del filtro transaxial. Para el tomógrafo Siemens Biograph TrueV, el filtro fue implementado como un filtro Gaussiano 3D isotrópico, cuyo valor de FWHM fue optimizado. Para el tomógrafo Siemens ECAT Accel, el posfiltro también fue implementado como dos filtros separables (uno axial y otro transaxial). Los filtros fueron implementados de distinta manera para reflejar los métodos empleados por los diferentes fabricantes.

### 8.2.7. Validación

Para cada esfera, el valor de voxel máximo y el valor medio fueron calculados siguiendo los estándares de la EANM [19]. Para el cálculo del valor medio se emplea un umbral adaptativo al 50%:

$$A_{A50} = \frac{max + bkg}{2} \quad (8-4)$$

donde  $max$  es el valor de voxel máximo de la esfera y  $bkg$  es el valor medio del fondo. Cada esfera (real) fue segmentada semiautomáticamente colocando manualmente un VOI cúbico a su alrededor,

buscando el valor máximo y finalmente aplicando el umbral adaptativo  $A_{50}$ . Los valores de CRC fueron estimados según:

$$CRC_{max,A50} = \frac{[A]_{max,A50}}{[A]_{real}} \quad (8-5)$$

donde  $[A]_{max,A50}$  es la concentración de actividad medida máxima o media y  $[A]_{real}$  es la concentración de actividad real (medida con un calibrador de dosis o activímetro). El ruido fue estimado como el coeficiente de variación (CV) de los valores de voxel de un VOI colocado manualmente en el fondo del fantoma.

La metodología de simulación propuesta fue validada en 7 tomógrafos PET comerciales en 5 instituciones diferentes. Los fantomas NEMA IQ fueron escaneados usando los parámetros descritos en la Tabla 8-2. Los mismos parámetros de reconstrucción fueron usados para los fantomas NEMA y cilíndricos. Adquisiciones adicionales del fantoma NEMA IQ fueron realizadas con menor duración en los tomógrafos GE Discovery 710 y Siemens Biograph TrueV para validar los valores estimados para  $CV_{NEMA}$  a partir del fantoma cilíndrico (ecuación (8-1)). Todas las reconstrucciones incluyeron correcciones de normalización (eficiencia), atenuación, radiación dispersa, coincidencias aleatorias, tiempo muerto y decaimiento radiactivo. Los tomógrafos General Electric generalmente emplean fantomas cilíndricos uniformes NEMA NU-2-1994 (NEMA 1994) para calibraciones y controles de calidad rutinarios, mientras que los tomógrafos Siemens emplean fantomas cilíndricos propios. Los fantomas NEMA IQ fueron de diferentes fabricantes, pudiendo tener variaciones de  $\pm 0.5$  mm en los diámetros de las esferas. Después de simular las esferas para cada tomógrafo y de determinar el posfiltro óptimo para la armonización cuantitativa, el mismo posfiltro óptimo fue aplicado a las imágenes de los fantomas NEMA. Para comparar ambos métodos se emplearon gráficos de Bland-Altman. Para cada tomógrafo, el sesgo de cuantificación global fue estimado midiendo la concentración de actividad promedio en las imágenes del fantoma cilíndrico y comparándola con la concentración de actividad teórica (la actividad colocada en el fantoma dividida por el volumen interno del fantoma). Esta proporción fue empleada para corregir los valores medidos de CRC antes de realizar la comparación con los valores simulados.

### 8.3. Resultados

La relación entre los coeficientes de variación en el fondo del fantoma NEMA IQ y el producto tiempo-actividad (Ecuación 6) fue analizada para dos tomógrafos: el Discovery 710 y el Biograph TrueV. Una relación potencial se encontró en ambos casos, con un exponente muy próximo a -0.5. Las diferencias entre los niveles de ruido predichos y los medidos fue menor al 2.0% en todos los



casos. Para el tomógrafo Biograph se encontró una leve sobreestimación del ruido predicho. La relación entre el ruido y la estadística de conteo se muestra en la Tabla 8-1 y en la Figura 8.7 para ambos tomógrafos.

Tabla 8-1. Resultados para la predicción de los niveles de ruido.

Se muestran los resultados para los tomógrafos GE Discovery 710 y para el tomógrafo Siemens Biograph Truepoint TrueV.

Tomógrafo	Tiempo por camilla [min]	Concentración de actividad en el fondo [Bq/ml]	$F_{D,NEMA}$	Producto tiempo-actividad corregido. [min Bq/ml]	Ruido promedio en el fondo ( $CV_{NEMA}$ ) [%]	Ruido predicho [%]
710	1.00	1993	0.991	1950	16.3	16.9
710	1.50	2007	0.986	2946	14.8	13.8
710	1.87	2094	0.983	3899	12.0	12.0
710	10.00	1981	0.911	18266	5.5	5.5
Biograph	0.77	1491	0.995	1113	24.1	25.3
Biograph	1.67	1793	0.990	2957	15.4	15.7
Biograph	2.25	2559	0.986	5677	10.6	11.3
Biograph	5.00	3304	0.969	16009	6.8	6.7

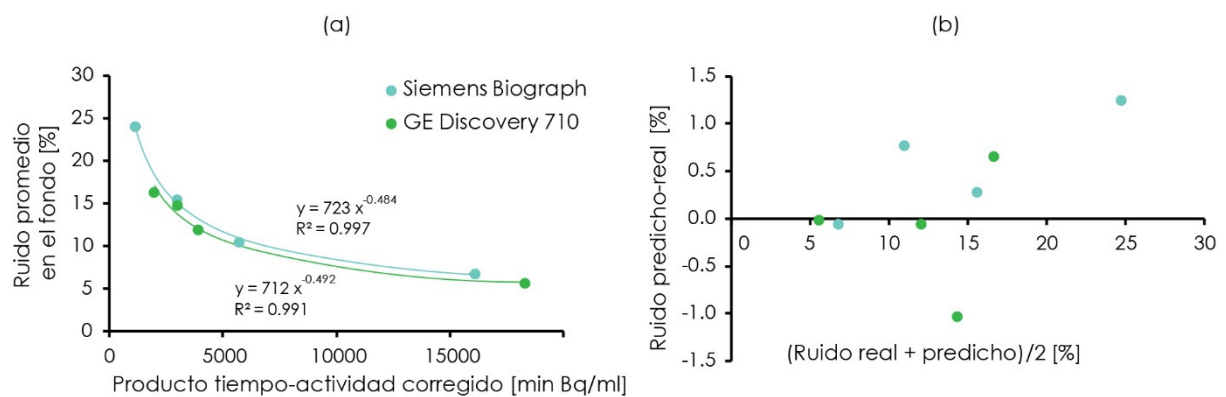


Figura 8.7. Niveles de ruido para fantasmas NEMA.

(a) Ruido promedio (coeficiente de variación) en el compartimento principal (fondo) del fantoma NEMA IQ vs. el producto tiempo-actividad corregido (producto del tiempo por Camilla, la concentración de actividad en el fondo y el factor de decaimiento  $F_D$ ). (b) Gráfico de Bland-Altman para el ruido predicho a partir del fantoma cilíndrico vs. el ruido medido.

Los filtros óptimos para la armonización cuantitativa se muestran en la Tabla 8-2.

Tabla 8-2. Parámetros de reconstrucción armonizados y errores de predicción de la simulación. Los errores son los valores absolutos de las diferencias entre los valores predichos y medidos de los coeficientes de recuperación de contraste (CRCs), expresados como %.

Fabricante & Modelo	Algoritmo/ Iteraciones/ Subgrupos	Tam. de Voxel (x&y, z)	Tiempo de adq. NEMA [min]/ repeticiones	Post-filtro óptimo	Error de predicción medio (%)		Error de predicción máximo (%)	
					CRC <sub>max</sub>	CRC <sub>A50</sub>	CRC <sub>max</sub>	CRC <sub>A50</sub>
GE Optima 560	VuePoint HD/3/16	[3.65, 3.27]	2.5/5	Heavy/6.9mm	1.7	1.9	3.7	3.8
GE Discovery STE16	VuePoint HD/2/28	[5.46, 3.27]	10.0/1	Std./7.5mm	2.9	1.4	4.8	2.9
GE Discovery IQ	VuePoint HD/5/12	[3.65, 3.26]	5.0/5	Heavy/5.8mm	1.5	1.0	3.9	2.8
GE Discovery 690	VuePoint FX/2/24	[5.47, 3.27]	5.0/1	Heavy/6.7mm	2.9	2.0	4.9	3.3
GE Discovery 710	VuePoint FX/2/24	[3.65, 3.27]	10.0/1	Heavy/6.3mm	1.5	0.9	3.3	1.9
Siemens Biograph Truepoint TrueV	AW-OSEM/3/21	[4.07, 3.00]	5.0/2	6.6mm (3D)	2.2	2.2	5.0	3.0
Siemens ECAT Accel	AW-OSEM/2/32	[5.15, 5.15]	10.0/1	On/6.0 mm	2.8	1.5	5.8	3.9

Los errores entre los valores de CRCs simulados y medidos se representan en un gráfico de Bland-Altman en la Figura 8.8 y en la Tabla 8-2. El límite de concordancia del 95% (LdC) para las diferencias entre los CRC<sub>max</sub> fue de 0.052, con errores absolutos menores a 0.053 en todos los casos. Para los CRC<sub>A50</sub>, el LdC fue de 0.037, con errores absolutos menores a 0.040 en todos los casos.

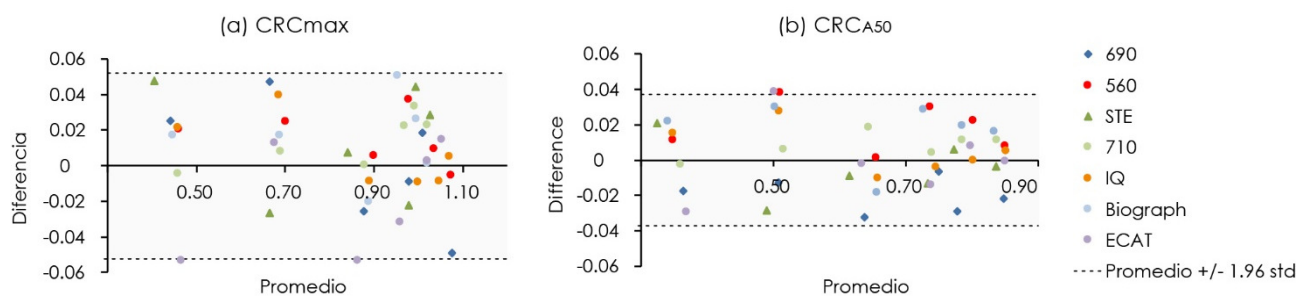


Figura 8.8. CRCs simulados vs. medidos.

Gráficos de Bland-Altman para los valores de CRC simulados vs. los valores medidos. Cada punto representa un tamaño de esfera diferente. (a) Resultados para CRC<sub>max</sub>, (b) Resultados para CRC<sub>A50</sub>. Las etiquetas son: 690: GE Discovery 690, 560: GE Optima 560, STE: GE Discovery STE, 710: GE Discovery 710, IQ: GE Discovery IQ, Biograph: Siemens Biograph Truepoint TrueV, ECAT: Siemens ECAT Accel.

Después de aplicar el protocolo de armonización propuesto, todos los valores de CRC se encontraron dentro de las tolerancias definidas por EARL/EANM. Los resultados se muestran en la Figura 8.9.

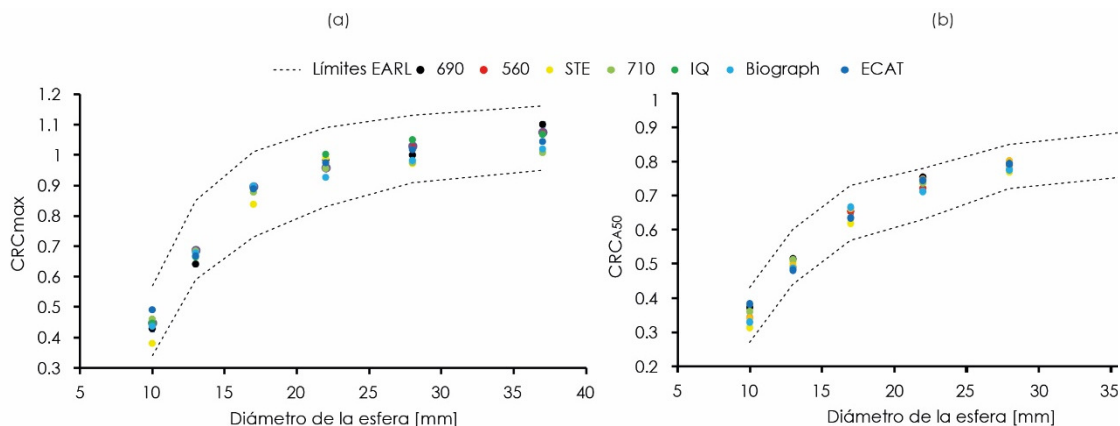


Figura 8.9. Valores de CRC armonizados.

(a) CRC<sub>max</sub>. (b) CRC<sub>A50</sub>. Las etiquetas son: 690: GE Discovery 690, 560: GE Optima 560, STE: GE Discovery STE, 710: GE Discovery 710, IQ: GE Discovery IQ, Biograph: Siemens Biograph Truepoint TrueV, ECAT: Siemens ECAT Accel.

Ejemplos de simulaciones para múltiples realizaciones del ruido aleatorio, para el tomógrafo GE Discovery 710, se muestran en la Figura 8.10. A pesar de que los valores de CRC promedio se encuentran dentro de las tolerancias de la EANM, algunas realizaciones del ruido caen fuera de las mismas.

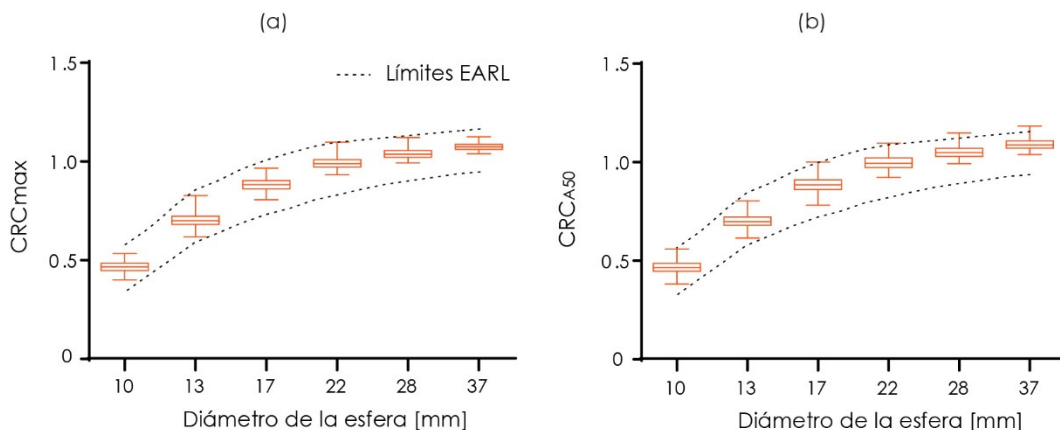


Figura 8.10. Efecto de múltiples realizaciones de ruido.

Se muestran múltiples realizaciones del ruido durante el proceso de simulación de las esferas. Los gráficos de caja y bigote representan la distribución de los coeficientes de recuperación de contraste (CRC) para 100 realizaciones de ruido independientes. Las líneas de punto representan las tolerancias de la EANM. (a) Ruido de fondo (CV) = 12% (b) ruido de fondo (CV) = 15%. A pesar de que los valores promedio están dentro de tolerancias para ambos niveles de ruido, existe un aumento de la variabilidad de los CRCs cuando el ruido de fondo aumenta, quedando algunos valores individuales fuera de tolerancias.

## 8.4. Discusión

Nuestro objetivo fue desarrollar y evaluar un protocolo de armonización cuantitativa simplificado para PET. Para este fin, asumimos un modelo de formación de imagen basado en la convolución de los objetos reales (esferas en este caso) con la función de respuesta puntual (PSF), más un término de ruido correlacionado dependiente de la amplitud de la señal (ver ecuaciones (7-1) a (7-5)).

Nuestro resultado principal fue que los coeficientes de recuperación de contraste (CRCs) de las esferas del fantoma NEMA IQ, el cuál es el estándar actual para la armonización en PET, pueden ser predichos a partir de una imagen de un fantoma cilíndrico. Las diferencias entre los valores simulados y los medidos fueron bajas, con un límite de concordancia del 5.2% para los CRCmax (Figura 8.8). Estos valores son similares a la variabilidad de test-retest en imágenes de fantasmas, cercana a  $\sigma \sim 3.2\%$  cuando un fantoma fue adquirido 10 veces en uno de los tomógrafos. Similares valores de variabilidad fueron reportados en la literatura [55]. Los errores de predicción máximos fueron los del tomógrafo Siemens ECAT Accel, probablemente debido a que la corrección de atenuación se realiza con fuentes lineales de  $^{68}\text{Ge}$ , dando mapas de corrección de atenuación más ruidosos que los generados a partir de imágenes de tomografía computada. Además, las adquisiciones fueron realizadas por diferentes operadores en tomógrafos que abarcan más de una década de desarrollo tecnológico, lo que demuestra la robustez del método. Nuestros resultados confirman, con exactitud razonable, que los CRCs del fantoma NEMA IQ pueden ser simulados a partir de las mediciones de resolución y ruido de los fantasmas cilíndricos.

Con el método propuesto, la armonización entre dos o más tomógrafos PET también podría lograrse sin tener que simular las esferas. En cambio, simplemente podría minimizarse las diferencias entre las funciones de respuesta puntual (PSF) y del espectro de potencia del ruido (NPS) mediante filtros adecuados. Si dos tomógrafos tuvieran la misma PSF y el mismo NPS, darían como resultado las mismas curvas de coeficientes de recuperación de contraste (CRCs) y podrían considerarse armonizados. Creemos, sin embargo, que traducir el impacto de la PSF y del NPS a esferas simuladas tiene como ventaja presentar resultados más fácilmente interpretables para la mayoría de los usuarios y además permite compararlos con el estándar actual (EARL/EANM).

Luego de la armonización, todos los valores de CRCs estuvieron dentro de las tolerancias de la EANM/EARL (Figura 8.9). A pesar de que los valores promedio estuvieron dentro de las tolerancias, algunas realizaciones del ruido pueden estar fuera de estos límites, indicando que el uso de un intervalo de concordancia sería más apropiado que límites “duros” si se considera la

variabilidad de los CRCs. (Figura 8.10). Esto representa una mejora sobre los protocolos de armonización previos, ya que no consideran la variabilidad cuantitativa, sino que simplemente usan una única realización del ruido o medición.

También encontramos una concordancia excelente entre los niveles de ruido predichos y medidos para el fondo del fantoma NEMA (compartimento principal). Esto significa que para objetos con valores uniformes de coeficientes de atenuación lineal tales como el fantoma NEMA (es todo agua), el nivel de ruido promedio puede predecirse a partir de principios físicos simples tal como se muestra en la ecuación (8-1). También es interesante destacar que los niveles de ruido fueron similares para los tomógrafos Discovery 710 y Biograph TrueV después de usar reconstrucciones armonizadas (Figura 8.7). Este hallazgo es consistente con sensibilidades de detección similares para ambos equipos (Discovery 710: 7.1 cps/kBq, Biograph TruePoint TrueV: 7.6 cps/kBq).

Rellenar un fantoma cilíndrico es mucho más fácil que un fantoma NEMA IQ (5 minutos vs. 30-45 minutos) y además es menos probable cometer errores durante el llenado. Los fantomas cilíndricos están generalmente disponibles para la realización de controles de calidad rutinarios en la mayoría de los servicios PET y, por otro lado, el protocolo de adquisición propuesto es compatible con otros controles de calidad rutinarios. La idea de usar un fantoma cilíndrico para mediciones de resolución y espectro de potencia del ruido no es nueva [48], [56], [57]; sin embargo, encontramos que el esquema de sobremuestreo propuesto por Friedman y colaboradores [27] es más adecuado para evitar el aliasing. En contraste con estos métodos, en nuestro método no hay necesidad de colocar el fantoma en un ángulo oblicuo respecto al plano de imagen y además no se asume una forma Gaussiana para la PSF.

La mayor limitación de nuestro método es que no funcionaría si las imágenes fueran reconstruidas con modelado de la resolución espacial (PSF). Esto resultaría en un fenómeno de “ringing” u oscilaciones próximas a saltos de intensidad bruscos en las imágenes, similar al fenómeno de Gibbs al intentar reconstruir funciones escalón con un número acotado de términos de Fourier [11], [58], [59], un problema para el cual no se ha encontrado una solución satisfactoria aún. Por lo tanto, las reconstrucciones con modelado de la PSF rara vez se usan con fines cuantitativos ya que se tienden a sobreestimar los valores de  $CRC_{max}$ . Otra limitación es que nuestro modelo asume que el sistema de imagen es lineal, por lo que no esperamos resultados correctos si se usan algoritmos de reconstrucción regularizados tales como el algoritmo Q.Clear de GE Healthcare [32]. Una limitación final es que asumimos que las correcciones de atenuación y de radiación dispersa (scatter) son casi perfectas. Diferentes modelos de tomógrafos PET

implementan dichas correcciones de manera levemente diferente. Sin embargo, es razonable esperar que la mayoría de los tomógrafos comerciales modernos funcionen bien para geometrías simples como el fantoma cilíndrico, teniendo estas diferencias poco impacto en el proceso de armonización relativo a otros parámetros tales como el número de iteraciones o el filtro empleado.

El ajuste cuadrático de la función de respuesta al escalón radial (ESF) fue implementado para corregir cualquier error residual en las correcciones de atenuación y radiación dispersa en las imágenes de los fantomas cilíndricos. Sin embargo, esta corrección no se puede aplicar fácilmente a las imágenes de los fantomas NEMA. Por lo tanto, el efecto de las correcciones de atenuación y radiación dispersa pudo haber contribuido a las diferencias encontradas durante la validación del protocolo (Figura 8), además de errores metodológicos y de errores debido al ruido aleatorio. Diferencias en las técnicas de corrección de scatter tienen mayor impacto en distribuciones de actividad más complejas tales como las imágenes clínicas que en fantomas simples. Esta es una limitación inherente a los protocolos de armonización basados en fantomas.

El método propuesto podría permitir una extensión de los métodos vigentes al considerar la reproducibilidad de los valores de CRCs además de sus valores medios. A partir de una única adquisición de un fantoma cilíndrico, se pueden predecir tanto los valores medios como su variabilidad. El método también podría usarse para estudiar la variabilidad cuantitativa como una función del tamaño del cuerpo del paciente, asumiendo que paciente tiene una densidad homogénea y reemplazando  $D_{NEMA}$  por  $D_{paciente}$  en la ecuación (8-1). Mejoras futuras podrían incluir usar imágenes de sensibilidad específicas del paciente y del tomógrafo [36] en lugar de asumir una sensibilidad uniforme para el término de ruido aditivo.

Otro uso potencial del método propuesto es la estimación y optimización de la detectabilidad de lesiones, usando como variables intermedias los Cuantos Equivalentes a Ruido (NEQ, del inglés *noise equivalent quanta*) y la relación señal a ruido (SNR) para cualquier tamaño y forma de lesión [11]. La información necesaria para estimar el NEQ (la PSF 3D y el NPS) ya está disponible en las mediciones realizadas en el fantoma cilíndrico. Esfuerzos futuros también podrían extender las mediciones de resolución y el modelo formación de imagen para incluir reconstrucciones con modelado de la resolución espacial.

## 8.5. Conclusiones

En este capítulo desarrollamos y validamos un protocolo de armonización simplificado para PET, basado en mediciones de la resolución espacial y del espectro de potencia del ruido a partir de un simple fantoma cilíndrico. El modelo de formación de imagen propuesto en el capítulo 7

permitió predecir los coeficientes de recuperación de contraste de un fantoma NEMA/IEC con una relación de concentración de actividad de 9.75:1 entre las esferas y el fondo, incluyendo variaciones estadísticas en el modelo de imagen. Este protocolo simplificado podría ser usado en lugar de los protocolos actuales más complejos o como un complemento de estos para realizar controles de calidad más frecuentes en el ámbito clínico.

El método propuesto se implementó en su totalidad en un toolbox para MATLAB, disponible para su descarga en [https://github.com/mnamias/PET\\_Harmonization\\_Toolbox](https://github.com/mnamias/PET_Harmonization_Toolbox). Este toolbox automatiza el proceso de análisis y de optimización de los filtros para la armonización. Lo único que debe hacer el usuario es cargar las imágenes del fantoma cilíndrico y hacer unos pocos clics para procesarlo. Se espera que el presente protocolo simplificado junto al toolbox desarrollado tenga un impacto positivo en aquellos centros PET que no cuenten con fantomas NEMA y recursos humanos especializados capaces de procesar los resultados.

## 9. Armonización retrospectiva mediante deconvolución.

### 9.1. Introducción

En el capítulo anterior implementamos un protocolo de armonización prospectivo simplificado, basado en la simulación de los coeficientes de recuperación de contraste y en la búsqueda de un filtro de suavizado óptimo. En la práctica clínica ocurre frecuentemente que deben analizarse o combinarse imágenes adquiridas previamente sin haber prescriptos parámetros armonizados entre diferentes sitios o tomógrafos PET. En este caso, es deseable lograr la armonización de los datos preexistentes.

En este capítulo presentamos un protocolo de armonización retrospectiva y mostramos su utilidad en un ensayo clínico de pacientes con melanoma avanzado tratados con inmunoterapia. Los contenidos de este capítulo fueron aceptados para ser presentados como presentación oral (top rated oral presentation) en el congreso anual de la EANM (octubre 2020), bajo el título “Retrospective quantitative harmonization in PET using deconvolution and optimal filtering” por, D.T. Huff, M. Namías, A.J. Weisman, T. Bradshaw, M.R. Albertini y R. Jeraj.

### 9.2. Metodología

#### 9.2.1. Ensayo clínico

El ensayo clínico fue realizado en la universidad de Wisconsin en Madison, bajo el título “UW14084: Assessment of Melanoma by FDG PET/CT” y fue aprobado por el comité de ética de dicha universidad. En este ensayo se incluyeron 20 pacientes con melanoma avanzado tratados con inmunoterapia. Cada paciente recibió múltiples ciclos de tratamiento y se realizaron múltiples estudios PET/CT de seguimiento. En total se incluyeron 138 estudios de PET/CT de cuerpo entero y se analizó la respuesta de 184 lesiones oncológicas. El objetivo principal fue analizar retrospectivamente los patrones de captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG para correlacionar medidas cuantitativas (SUV) y de heterogeneidad tumoral con la respuesta de los pacientes al tratamiento.

#### 9.2.2. Tomógrafos PET y parámetros de reconstrucción

Los estudios PET/CT fueron realizados en tres tomógrafos PET/CT diferentes. Además, en algunos tomógrafos PET/CT se emplearon diferentes protocolos de reconstrucción para diferentes puntos temporales, usando diferentes algoritmos, número de iteraciones y posfiltros. Todos los protocolos de reconstrucción excepto uno emplearon modelado de la resolución espacial. Un resumen de los tomógrafos PET y de los parámetros de reconstrucción se muestra en la Tabla 9-1. Los parámetros de reconstrucción (algoritmo, iteraciones, subgrupos, tamaños de matriz, espesor de corte, etc.) fueron extraídos de los encabezados de las imágenes en formato DICOM.



### 9.2.3. Armonización cuantitativa

En cada tomógrafo PET, se adquirió un fantoma NEMA de calidad de imagen siguiendo el mismo procedimiento de la sección 8.2.7. Luego, fue reconstruido empleando los parámetros de reconstrucción listados en la Tabla 9-1, dando como resultado múltiples reconstrucciones para dos de los tomógrafos PET. Para cada set de parámetros de reconstrucción, se analizaron los CRCs máximos según la ecuación (2-7).

El efecto del post-filtrado de suavizado fue eliminado deconvolucionando las imágenes PET con núcleos Gaussianos con los parámetros listados en la Tabla 9-1. La deconvolución fue realizada en el dominio transformado de Fourier, haciendo el cociente entre el espectro complejo de la imagen PET 3D y el espectro del núcleo empleado en cada caso. El resultado de la deconvolución es una imagen PET 3D similar a la que se hubiera obtenido sin aplicar posfiltros durante la reconstrucción.

Para cada imagen de cada fantoma, se definieron volúmenes de interés alrededor de cada esfera para poder identificar el valor máximo de voxel. Para lograr la armonización cuantitativa, se optimizó un filtro Gaussiano 3D para cada imagen PET previamente deconvolucionada, de manera tal de minimizar la dispersión de los CRCs entre distintas imágenes:

$$\operatorname{argmin}_f \varepsilon(f) = \sqrt{\sum_{i=1}^6 \operatorname{std} \left( \operatorname{CRC}_{\max}^i(f) \right)^2} \quad (9-1)$$

donde  $f$  es el conjunto de tamaños de filtro aplicados a cada imagen previamente deconvolucionada,  $i$  es el índice de la esfera del fantoma NEMA (6 esferas en total) y  $\operatorname{CRC}_{\max}^i(f)$  es el conjunto de valores de  $\operatorname{CRC}_{\max}$  de la esfera  $i$  que se obtiene como resultado de aplicar el conjunto de filtros  $f$  a las imágenes PET.

El diagrama de flujos del proceso de armonización se muestra en la Figura 9.1.

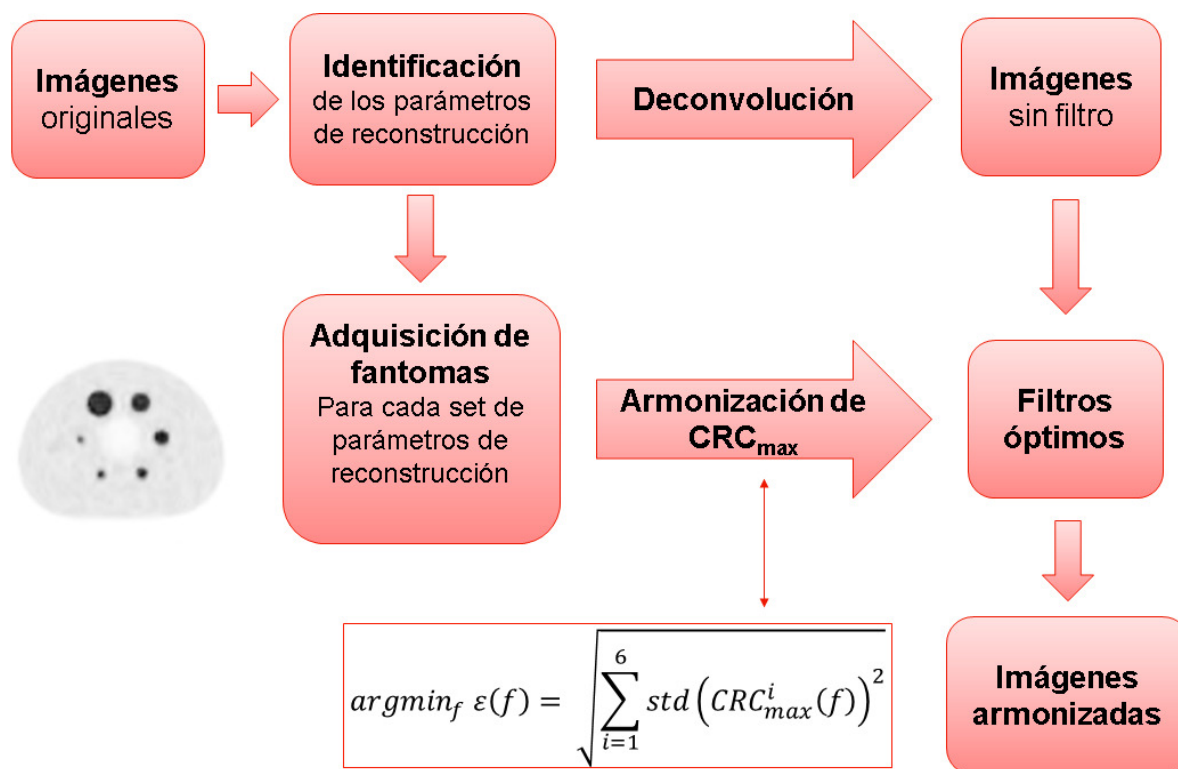


Figura 9.1. Diagrama de flujo del proceso de armonización retrospectivo.

Los parámetros de reconstrucción (algoritmo, iteraciones, tamaño de voxel, filtros, etc.) son extraídos de los encabezados de las imágenes DICOM y se obtiene una lista de todos los protocolos de reconstrucción diferentes.

#### 9.2.4. Segmentación de lesiones

Las lesiones oncológicas fueron seleccionadas en base a los reportes radiológicos de cada estudio PET/CT. Este análisis fue realizado por Daniel Huff de la Universidad de Wisconsin (Madison). Después de identificar la posición anatómica de cada lesión en base al informe, se colocó una semilla en el centro de cada lesión. El contorno final de la segmentación fue obtenido utilizando el método de superficies activas, usando el código MIASYS [60]. Las lesiones fueron segmentadas en las imágenes basales y luego del tratamiento. Para cada lesión, se estimaron las métricas de SUV máximas, promedio y total (la integral respecto al volumen). La segmentación de lesiones fue realizada en el set de datos antes y después de realizar la armonización cuantitativa. Para analizar el impacto de la armonización cuantitativa en las variaciones de las métricas de SUV, se usaron límites de concordancia de  $\pm 30\%$  de manera conservativa [61]. Cualquier variación dentro de este rango se consideró como dentro de la incerteza del método, con variaciones menores a  $-30\%$  indicando respuesta al tratamiento y variaciones mayores a  $+30\%$  indicando progresión de la enfermedad. Para cada métrica ( $SUV_{\max}$ ,  $SUV_{\text{promedio}}$  y  $SUV_{\text{total}}$ ) se analizó la cantidad de lesiones para las cuales se modificó la categoría de respuesta como efecto de la armonización cuantitativa.

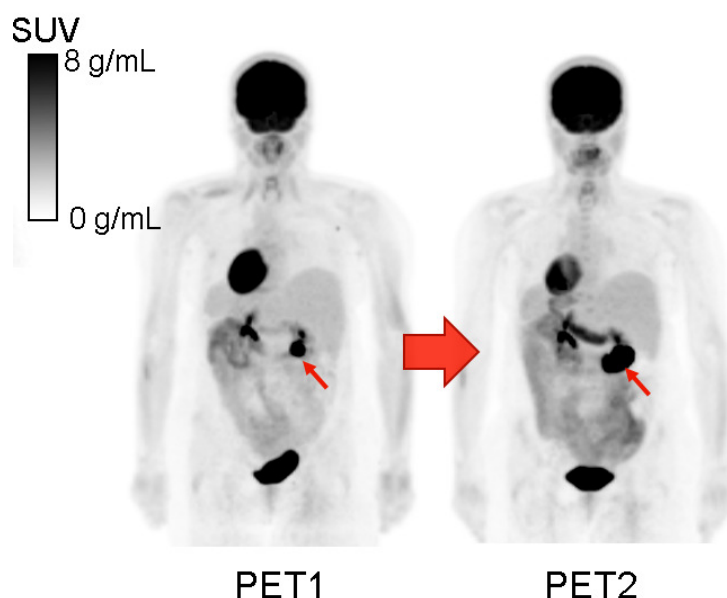


Figura 9.2. Ejemplo de segmentación y seguimiento de lesiones en pacientes con melanoma. Las métricas de SUV fueron estimadas para la lesión (flecha roja) en el PET basal (PET1, antes de iniciar el tratamiento) y en el PET de seguimiento (PET2, donde se puede ver que la lesión creció en tamaño).

### 9.3. Resultados

Los valores de posfiltros óptimos se muestran en la Tabla 9-1. El rango de valores estuvo entre 7.63 y 8.05 mm.

Tabla 9-1. Tomógrafos PET, parámetros de reconstrucción y posfiltros óptimos. Todos los tomógrafos PET son de General Electric. D710: Discovery 710, DIQ: Discovery IQ, DVCT: Discovery VCT. FOV representa el campo de visión transaxial, Matriz el tamaño de matriz empleado en las imágenes transaxiales, Espesor es el espesor de corte, Filtro XY es el filtro de suavizado transaxial empleado durante la reconstrucción y PSF indica si fue empleado o no el modelado de la resolución espacial durante la reconstrucción. En todos los casos el filtro de suavizado axial fue la configuración “standard” de GE.

Scanner	Algoritmo	Iteraciones /subgrupos	FOV [cm]	Matriz	Espesor [mm]	Filtro XY [mm]	PSF	Post-filtro para armonización [mm]
D710	VPFXS	3/24	70	192	3.27	5	Sí	8.05
D710	VPFXS	3/24	70	192	3.27	4.4	Sí	8.05
DIQ	VPHDS	7/12	70	192	3.26	6.4	Sí	7.63
DIQ	VPHDS	12/12	70	192	3.26	6.4	Sí	7.70
DIQ	VPHDS	8/12	70	192	3.26	6.4	Sí	7.69
DIQ	VPHDS	8/12	70	192	3.26	3.5	Sí	7.69
DVCT	VPHD	2/25	70	128	3.27	6	No	7.78

Los coeficientes de recuperación de contraste para las reconstrucciones originales, para las imágenes deconvolucionadas y para las imágenes armonizadas se muestran en la Figura 9.3.

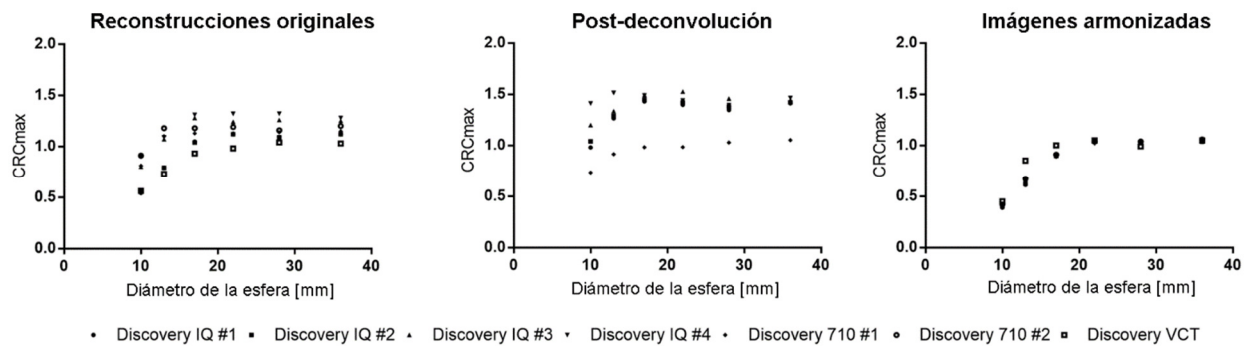


Figura 9.3. Coeficientes de recuperación de contraste para el proceso de armonización. Los coeficientes de recuperación de contraste máximos ( $CRC_{max}$ ) para las reconstrucciones originales (ver Tabla 9-1) muestran una gran dispersión para los diferentes tomógrafos. Al aplicar el proceso de deconvolución, los valores de  $CRC_{max}$  exceden la unidad debido al efecto de “ringing”. Finalmente, la dispersión de los coeficientes armonizados se minimiza al aplicar los filtros óptimos de armonización para cada combinación de scanner y parámetros de reconstrucción.

Antes del proceso de armonización, sólo la reconstrucción del tomógrafo Discovery VCT cumplía con las tolerancias de la EANM [43], mientras que después de la armonización todas las reconstrucciones de todos los tomógrafos cumplen con dichas tolerancias. La dispersión de los CRCs se redujo de  $\epsilon = 0.332$  a  $\epsilon = 0.097$  (ver ecuación (9-1) y Figura 9.3).

Un ejemplo del impacto del proceso de armonización en cortes correspondientes al cerebro de un sujeto puede verse en la Figura 9.4.

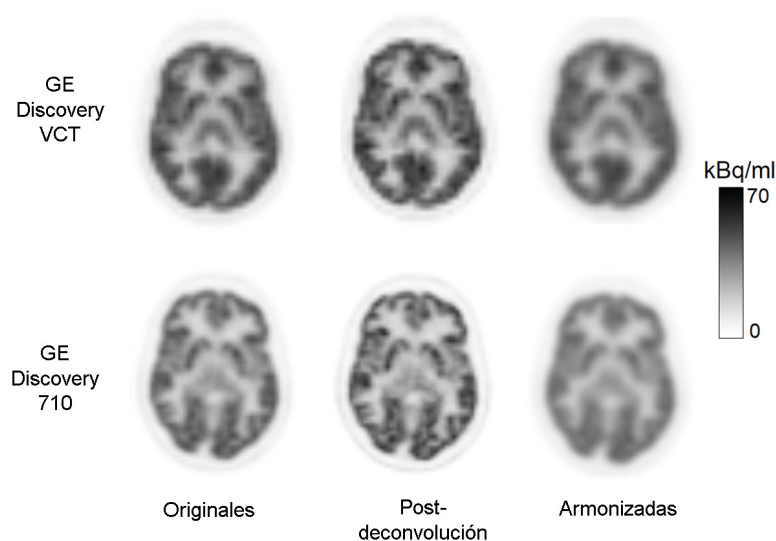


Figura 9.4. Imágenes cerebrales durante el proceso de armonización.

Se muestran imágenes del mismo sujeto obtenidas de dos tomógrafos PET diferentes. Fila superior: GE Discovery VCT, fila inferior: GE Discovery 710. Tanto las imágenes originales como las post-deconvolución muestran diferentes niveles de resolución espacial, mientras que las imágenes armonizadas muestran una resolución espacial común para ambos tomógrafos.

Un total de 184 lesiones fueron segmentadas, a partir de 138 imágenes PET/CT de cuerpo entero de 20 pacientes con melanoma avanzado. El proceso de armonización modificó la categoría de respuesta en al menos una lesión en 11/20 pacientes. Como puede observarse en la Figura 9.5, el proceso de armonización modificó más frecuentemente las categorías basadas en  $SUV_{max}$  (18% de las lesiones) que aquellas basadas en  $SUV_{promedio}$  (5%) o  $SUV_{total}$  (4%).

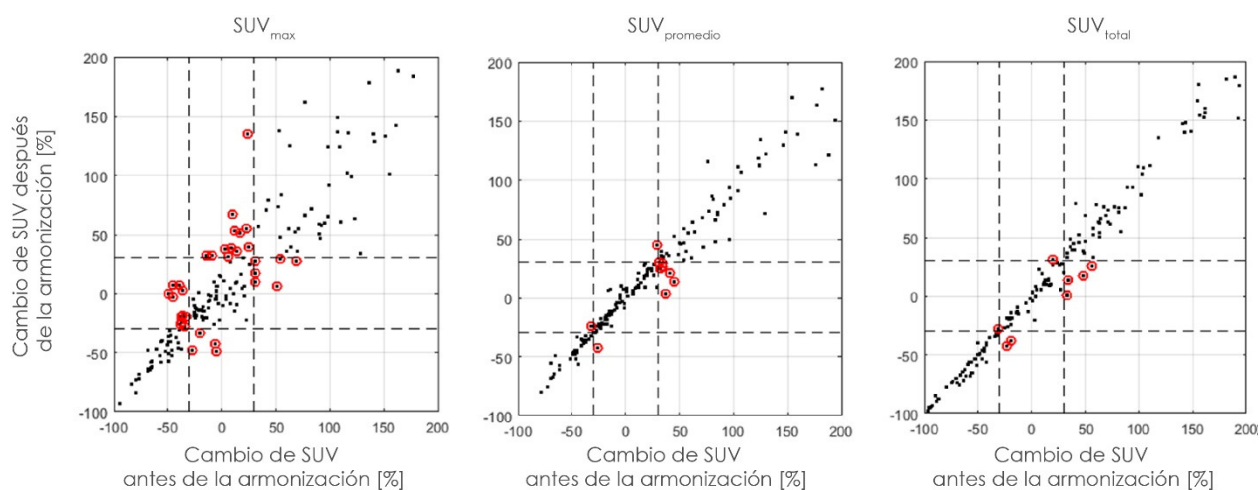


Figura 9.5. Cambios en las categorías de respuesta de lesiones individuales antes y después del proceso de armonización.

Cada punto representa el cambio de SUV (máximo, promedio o total) entre un estudio y el siguiente, expresado en %. Las líneas punteadas representan el intervalo  $\pm 30\%$ . Variaciones dentro de este rango se consideran como enfermedad estable, respuestas entre  $[-99 -30\%]$  como respuesta parcial,  $-100\%$  respuesta completa y  $> 30\%$  progresión de la enfermedad. Los círculos rojos muestran aquellas lesiones para las cuales cambió la categoría de respuesta al aplicar el proceso de armonización.

#### 9.4. Discusión

El esquema propuesto logró armonizar los coeficientes de recuperación de contraste (CRCs) de un conjunto de imágenes retrospectivo adquirido sin armonización previa. El proceso de armonización generalmente consiste en hacer coincidir las características de resolución espacial de diferentes reconstrucciones mediante un posfiltro de suavizado adecuado, lo que lleva en general a “empeorar” la resolución espacial de aquellos tomógrafos más modernos para que coincidan con la de los más antiguos. En este contexto, el uso del proceso de deconvolución es novedoso según el mejor de nuestro conocimiento, ya que permite usar imágenes filtradas como punto de partida. Al deconvolucionar / desfiltrar las imágenes, el punto de partida para la

armonización tiene mayor resolución espacial y esto permite utilizar sólo el mínimo filtrado necesario.

Como puede observarse en la Figura 9.3, los CRCs de las reconstrucciones originales presentaban una dispersión mucho mayor que la de los coeficientes armonizados. A diferencia de los métodos de armonización prospectivos donde se establecen tolerancias para los CRCs, en este trabajo se minimizaron explícitamente las diferencias entre los CRCs de diferentes reconstrucciones mediante la ecuación (9-1). En la figura Figura 9.4 puede apreciarse el efecto de la armonización desde el punto de vista cualitativo, ya que es evidente que las imágenes sin filtrar (columna central) presentan características de resolución espacial muy diferentes, mientras que la resolución espacial de las imágenes armonizadas es similar.

El proceso de armonización tuvo mayor impacto en la clasificación de la respuesta al tratamiento de las lesiones basada en  $SUV_{max}$  respecto a  $SUV_{promedio}$  o  $SUV_{total}$ . Esto no es sorprendente ya que  $SUV_{max}$  es más sensible a la resolución espacial y al nivel de ruido en la imagen [62] por tratarse del valor de un único voxel vs. el promedio de un número mayor de voxels. En once de veinte pacientes cambió la clasificación de la respuesta de al menos una lesión, pudiendo esto tener un impacto significativo sobre la conducta terapéutica a seguir en cada caso.

Dentro de los tomógrafos empleados, sólo uno no contaba con modelado de la resolución espacial (GE Discovery VCT), mientras que el resto sí. Si este tomógrafo no se hubiera empleado en el ensayo clínico, se podría haber logrado una armonización cuantitativa con mayor resolución espacial ya que en la práctica las resoluciones espaciales de los otros tomógrafos fueron degradadas para coincidir con la del Discovery VCT. En otras palabras, el tomógrafo con peor resolución espacial será el que determine la resolución espacial de las imágenes armonizadas.

El método retrospectivo podría combinarse con el protocolo simplificado de armonización propuesto en el capítulo 8, empleando fantomas cilíndricos en vez de fantomas NEMA para la determinación de los CRCs. En este caso, el proceso de optimización de los filtros se realizaría sobre esferas simuladas en vez de esferas reales.

La principal limitación del esquema propuesto es la necesidad de contar con imágenes de fantomas NEMA o similares adquiridos y reconstruidos con los mismos protocolos empleados para las imágenes clínicas. Esto requiere que el tomógrafo PET aún se encuentre disponible para realizar estos experimentos con fantomas, y en sets de datos muy antiguos esto probablemente no sea posible. Otra limitación es que los parámetros de reconstrucción son extraídos de los encabezados de las imágenes en formato DICOM. Puede ocurrir que, al exportar imágenes desde

estaciones de trabajo, parte de información se pierda impidiendo determinar qué filtro usar durante la deconvolución. Estas limitaciones podrían salvarse usando redes neuronales profundas para determinar los parámetros de reconstrucción a partir de un conjunto de entrenamiento con un número suficientemente grande de modelos de tomógrafo y parámetros de reconstrucción.

### **9.5. Conclusiones**

El método propuesto para la armonización permitió minimizar las diferencias cuantitativas entre los diferentes tomógrafos PET y parámetros de reconstrucción empleados en un conjunto de datos retrospectivos. El uso del protocolo de armonización tuvo un impacto relevante en la evaluación de la respuesta de lesiones oncológicas en más de la mitad de una cohorte de pacientes con melanoma avanzado.

## 10. Mejora de la reproducibilidad cuantitativa mediante tiempos de adquisición adaptativos

### 10.1. Introducción

El nivel de ruido en las imágenes PET depende, entre otros factores, del número de fotones detectados. La detección de fotones gamma provenientes del decaimiento radiactivo puede modelarse como un proceso aleatorio de Poisson [63]. La varianza del número de coincidencias detectadas es igual a la esperanza (valor medio) del número de coincidencias detectadas durante un tiempo de adquisición predefinido. A mayor número de fotones detectados, menor ruido relativo en las proyecciones y en las imágenes reconstruidas. Niveles de ruido elevados pueden producir problemas en la cuantificación de las imágenes debido a mayores incertezas asociadas, especialmente cuando se miden los valores de captación estandarizados máximos ( $SUV_{max}$ ) [64]–[66]. Por lo tanto, la detectabilidad de lesiones se ve reducida en regiones con ruido elevado [67].

Diferentes protocolos de adquisición han sido propuestos para mantener los niveles de ruido relativamente constantes para pacientes de diferente tamaño. La sociedad Europea de medicina nuclear (EANM) propuso relaciones lineales y cuadráticas entre la actividad a administrar al paciente y su peso [19]. Para sistemas PET que usan un solapamiento mayor al 30% entre posiciones de camilla consecutivas, la actividad mínima de  $^{18}F$ -FDG (EANM lineal) se calcula de la siguiente manera:

$$FDG(MBq) = 7(MBq \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}) \times p/T_{bed} \quad (10-1)$$

donde  $p$  es el peso del paciente en kg y  $T_{bed}$  es el tiempo de adquisición por posición de camilla en minutos. Sin embargo, se observó que para pacientes muy pesados la relación señal a ruido es menor, aún después de ajustar la actividad linealmente con el peso [68]. La relación cuadrática de la EANM trata de solucionar este problema al incrementar cuadráticamente la actividad respecto al peso corporal [68]:

$$FDG(MBq) = 525(MBq \cdot min^{-1} \cdot kg^{-2}) \times \left(\frac{p}{75}\right)^2 / T_{bed} \quad (10-2)$$

Otros protocolos para sistemas PET específicos también han sido propuestos para optimizar la actividad administrada y los tiempos de adquisición basados en el peso del paciente, en el peso magro (LBM) o en el índice de masa corporal (IMC) [68]–[70]. Estos métodos tienen en común mantener el tiempo por camilla constante para diferentes regiones anatómicas. Por lo tanto, las regiones con menor atenuación de fotones (cuello y tórax) tienen niveles de ruido relativamente menores que aquellas con mayor atenuación (abdomen y pelvis).



Como alternativa, pueden utilizarse tiempos de adquisición variables para cada posición de camilla. Carney et al. [71] fueron los primeros en proponerlo, usando polinomios de quinto orden para modelar la relación entre el valor pico de tasa de conteo equivalente al ruido (peak NECR) y la localización anatómica axial para cuatro grupos de peso corporal. Una limitación de este método fue la contribución de cuentas “no interesantes” provenientes de regiones con alta captación del trazador tales como el corazón o la vejiga (dado que el interés es obtener imágenes de tumores y no de órganos sanos). Para solucionar este problema, propusieron modelar el efecto de la atenuación en la tasa de conteos clínicos en lugar de usar las mediciones de NECR directamente. Para esto, propusieron usar los datos provenientes de la tomografía computada (CT), la actividad inyectada y el tiempo de captación. Sin embargo, no implementaron esta solución en la práctica.

Watson et al. [72] propusieron un método para modelar las curvas NECR específicas para pacientes (NECR como una función de la actividad inyectada, el peso del paciente y la región anatómica) basados en mediciones de las curvas NECR obtenidas durante las pruebas de aceptación de los sistemas PET [73]. Este método modelaba la relación entre coincidencias verdaderas y aleatorias en función de la tasa de conteos simples y parámetros específicos del objeto. Encontraron una variación significativa de la actividad a administrar óptima en función de la región anatómica. También encontraron una clara degradación del NECR con el peso corporal.

Krizsan et al. [74] implementaron tiempos de adquisición variables basados en los coeficientes de corrección de atenuación promedio en el centro del cuerpo, promediados en todos los ángulos, y encontraron una correlación significativa con el ruido medido en distribuciones de actividad homogéneas. El tiempo de adquisición total permaneció fijo y los tiempos de adquisición por camilla fueron modulados de manera proporcional a los factores de corrección de atenuación promedio. El método fue evaluado cualitativamente en un paciente, con un impacto limitado en la calidad de imagen. La traducción de los niveles de ruido usados en este método a otros algoritmos de reconstrucción o sistemas PET no es directa y no se estudió la relación entre la actividad administrada y los niveles de ruido globales en la imagen.

Panin y colaboradores [75] también usaron el factor de corrección de atenuación promedio para modular la velocidad de desplazamiento de la camilla en un sistema PET con movimiento de camilla continuo. Demostraron que su método podía lograr niveles de ruido uniformes en el sentido axial para imágenes simuladas. Sin embargo, este método tampoco consideró la sensibilidad de detección global del sistema PET ni la actividad administrada.

Carrier et al. [76] derivaron tiempos de adquisición variables basados a medidas de pseudo-NECR (PNECR, donde sólo se usan las coincidencias directas y aleatorias) específicas para cada

paciente, el IMC y la región anatómica. Encontraron una relación experimental entre la relación señal a ruido (SNR) y las curvas PNEC para la región hepática en cuatro grupos de IMC. Los tiempos de adquisición total y la actividad administrada fueron modulados en función del IMC. El tiempo para cada posición de camilla fue modulado en proporción al cociente entre el PNECR local y el promedio global. Sin embargo, para pacientes con  $IMC > 28 \text{ kg/m}^2$  la correlación entre la SNR y el PNEC fue pobre.

En este capítulo, proponemos optimizar los tiempos de adquisición para las posiciones de camilla individuales y para pacientes de cualquier tamaño, basándonos en la sensibilidad de detección del sistema PET y en la atenuación específica de cada región anatómica de cada paciente. Para esto, combinamos la matriz del sistema con estimaciones de la concentración de actividad para cada paciente para modular los tiempos de adquisición. El número total de coincidencias verdaderas por unidad de volumen es estimado para ecualizar los tiempos de adquisición. Nuestro objetivo principal es lograr niveles de ruido similares para todas las regiones anatómicas de pacientes de diferente tamaño.

## **10.2. Metodología**

En la sección 10.2.1 introducimos el algoritmo propuesto para la prescripción de tiempos adaptativos. Este fue implementado en MATLAB. El método fue validado mediante experimentos con fantasmas (sección 10.2.2), mediante un estudio retrospectivo con pacientes (sección 10.2.3), y mediante un estudio prospectivo con pacientes (sección 10.2.4).

Todos los experimentos fueron realizados en un tomógrafo PET/CT Discovery 710 (G.E. Healthcare, USA). Todas las imágenes fueron reconstruidas con el algoritmo de reconstrucción iterativo VUEPoint (G.E. Healthcare), usando correcciones por tiempo de vuelo (VUEPoint FX) y modelado de la resolución espacial (SharpIR). Todas las correcciones cuantitativas fueron activadas (atenuación, radiación dispersa, coincidencias aleatorias, normalización, tiempo muerto, decaimiento radiactivo, etc.). Se utilizó un campo de reconstrucción transaxial de 70 cm, con una matriz de 192x192 voxels, un espesor de corte de 3.27 mm, dos iteraciones y 24 subgrupos. El posfiltro de suavizado empleado fue de 8.9mm FWHM en conjunto con una configuración “pesada” para el filtrado axial (configuración propietaria de los tomógrafos GE). Estos parámetros de reconstrucción fueron certificados por el programa de acreditación para FDG EANM’s Research For Life (EARL) [43].

### **10.2.1. Algoritmo de prescripción de tiempos adaptativos**

El diagrama de flujo para el algoritmo de prescripción de tiempos adaptativos se ilustra en la Figura 10.1.

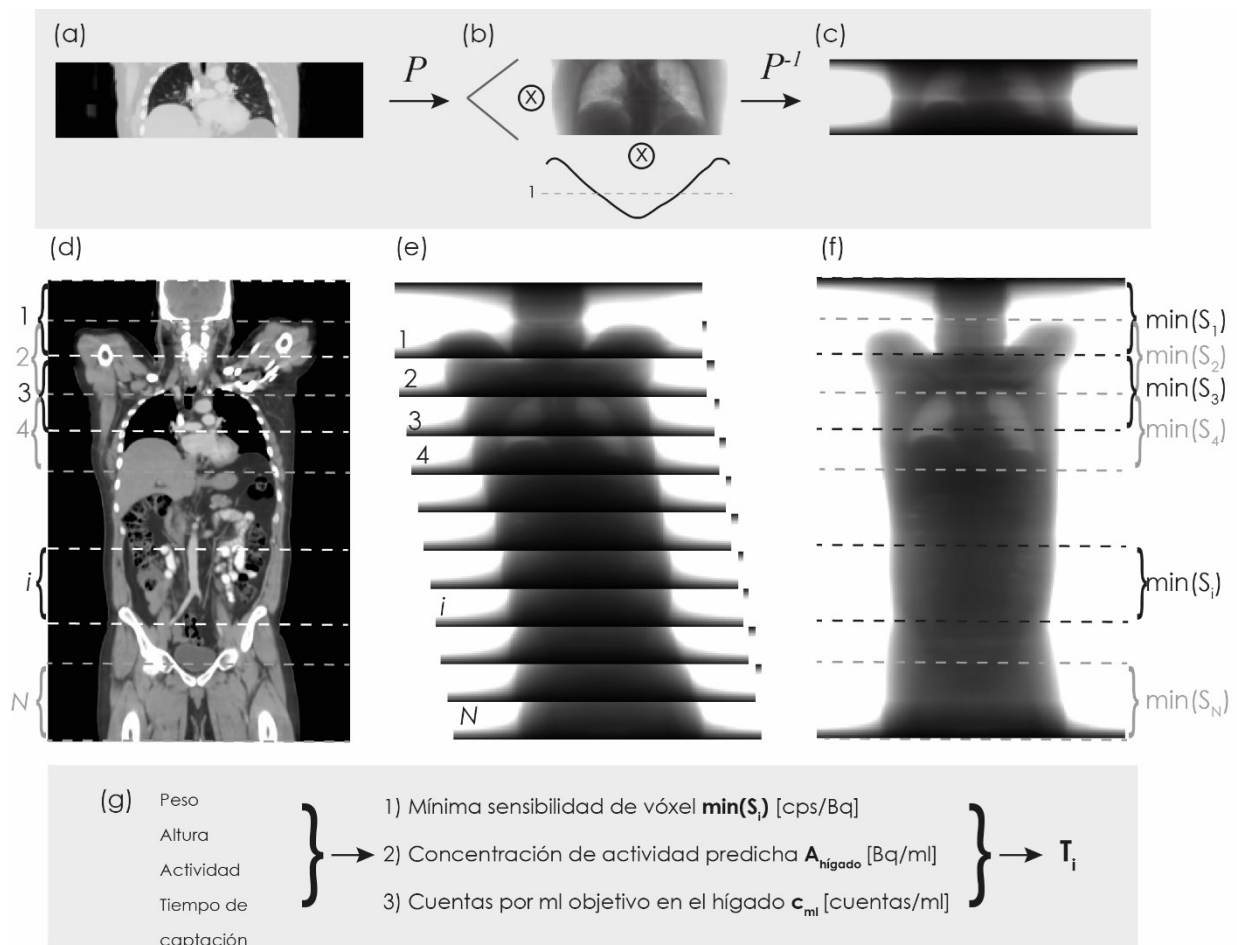


Figura 10.1. Diagrama de flujo para el algoritmo de tiempos adaptativos.

(A) El algoritmo convierte las unidades de Hounsfield de la tomografía computada en coeficientes de atenuación lineal para fotones de 511 keV mediante una transformación trilineal. (B) Los coeficientes de atenuación son proyectados al espacio de los sinogramas mediante integrales de línea ( $P$  es el operador de proyección). Cada columna de la proyección de la atenuación se multiplica con el perfil de sensibilidad axial (el triángulo a la izquierda) calibrado en cps/kBq y cada fila se multiplica por el perfil de sensibilidad radial (perfil inferior). (C) Las proyecciones de atenuación son retroproyectadas (operador  $P^{-1}$ ) para obtener la imagen de sensibilidad de una única posición de camilla de PET. Esta imagen está calibrada en cps/kBq para cada voxel. (D) El proceso anterior se repite para todas las posiciones de camilla, las cuales se adquieren de manera solapada en la dirección axial. Los corchetes y las líneas punteadas muestran el rango de cada posición de camilla individual. (E) & (F) Las imágenes de sensibilidad individuales son sumadas para obtener la imagen de sensibilidad de cuerpo entero. (G) El peso y la altura del paciente, en conjunto con la actividad inyectada y el tiempo de captación son usados para predecir la concentración de actividad del hígado  $A_{higado}$  al momento de iniciar la imagen PET. (ecuación (6)). El tiempo de adquisición  $T_i$  para cada posición de camilla es proporcional a la cantidad de coincidencias por mililitro (definidas por el usuario) e inversamente proporcional a  $A_{higado}$  y al valor mínimo de la imagen de sensibilidad de cuerpo entero  $min(S_i)$  para el rango axial correspondiente (ecuación (3)).

La tomografía del paciente y los perfiles de sensibilidad axial y radial del tomógrafo PET se usan para estimar las imágenes de sensibilidad para cada posición de camilla. Estas imágenes individuales son combinadas para obtener una única imagen de sensibilidad de cuerpo entero (ver sección 10.2.1.1). Luego, se busca el valor mínimo de la imagen de sensibilidad para cada rango de posiciones axiales correspondiente a cada posición de camilla. El tiempo de adquisición para cada posición de camilla se estima según:

$$T_i = \frac{C_{ml}}{A_{hígado} \cdot \min(S_i)} \cdot \exp\left(\frac{\ln(2)}{\tau_{1/2}} \sum_{j=1:i-1} T_j\right) \quad (10-3)$$

donde  $T_i$  es el tiempo de adquisición para la posición de camilla  $i$ ,  $\tau_{1/2}$  es la vida media del  $^{18}\text{F}$  (109.8 min.),  $S_i$  es la sub-imagen de sensibilidad para el rango de posiciones axiales correspondiente a la posición de camilla  $i$ , y  $C_{ml}$  es el número deseado de coincidencias por mililitro a ser detectadas en el hígado.  $C_{ml}$  es el único parámetro configurable por el usuario en nuestro algoritmo y determina el nivel global de ruido. Valores mayores de  $C_{ml}$  resultarán en valores menores de ruido a expensas de mayores tiempos de adquisición. El valor predicho de concentración de actividad en el hígado  $A_{hígado}$  es estimado a partir de la actividad inyectada, el tiempo de captación y el peso y altura del paciente (ver sección 10.2.1.2). El término exponencial compensa el decaimiento radiactivo del trazador durante todas las duraciones de las posiciones de camilla previas  $T_j$ .

La lógica del método propuesto es la siguiente: si todos los órganos tuvieran la misma captación de FDG que el hígado, el ruido en el voxel con menor sensibilidad para cualquier posición de camilla estaría determinado por el número de coincidencias detectadas. De esta manera, garantizamos un límite máximo para el nivel de ruido para cada posición de camilla. Lesiones con similar captación situadas en los voxels de menor sensibilidad de cada posición de camilla tendrían asociadas el mismo número de coincidencias detectadas y por lo tanto presentarían la misma variabilidad cuantitativa y la misma probabilidad de ser detectadas. En otras palabras,  $A_{hígado}$  y  $C_{ml}$  determinan la duración total del barrido que luego es modulada por el valor mínimo de la imagen de sensibilidad para cada posición de camilla.

### 10.2.1.1. Estimación de la imagen de sensibilidad

La matriz del sistema define la probabilidad de que un par de fotones de coincidencia sean detectados por un par de elementos detectores para cada voxel de la imagen. La relación entre los espacios de proyección y de imagen se expresa como [77]:

$$p_j = \sum_i S_{ij}x_i \quad (10-4)$$

donde  $p$  es el valor medio de las coincidencias reales en la proyección para una línea de respuesta dada (LOR)  $j$ ,  $x_i$  es el valor de la imagen en voxel  $i$  y  $S$  es la matriz del sistema. La matriz  $S$  siempre se estima para la reconstrucción de imágenes y se puede factorizar en matrices más simples, como la matriz de proyección geométrica, la matriz de atenuación y las eficiencias de los cristales, por ejemplo [78]. Para obtener una estimación aproximada del número de coincidencias detectadas, se puede utilizar una matriz simplificada que combina solo la proyección geométrica y la matriz de atenuación. En los sistemas híbridos de PET / CT, la tomografía computarizada (CT) proporciona una medida de la atenuación de fotones que se utiliza habitualmente para reconstruir imágenes de PET [79]–[81]. La sensibilidad geométrica específica del escáner puede modelarse con dos factores: el perfil de sensibilidad axial y el perfil de sensibilidad radial. La Asociación Nacional de Fabricantes Eléctricos (NEMA) estandarizó los métodos para evaluar los parámetros de rendimiento de los tomógrafos PET [82]. El perfil de sensibilidad axial se puede obtener siguiendo estos métodos. Los PET 3D diseñados con un ángulo de aceptación oblicuo completo tienen un perfil de sensibilidad axial con un máximo en el centro del FOV que disminuye rápidamente hacia los bordes. Esto se debe a la disminución del ángulo sólido involucrado en la detección de coincidencias que se originan en los bordes del FOV. El perfil de sensibilidad radial refleja los cambios en la eficiencia de detección en la dirección radial. La sensibilidad aumenta hacia el borde del FOV radial debido a la separación decreciente entre los cristales debida a la curvatura del anillo. Ejemplos de perfiles de sensibilidad se muestran en la Figura 10.2.

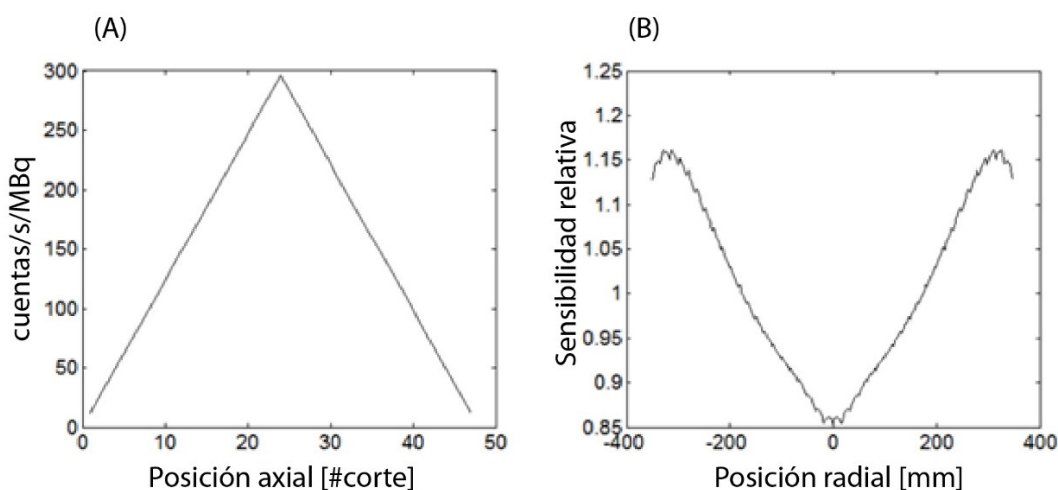


Figura 10.2. Ejemplo de perfiles de sensibilidad.

Se muestran los perfiles de sensibilidad del escáner PET / CT GE Discovery 710. (A) Perfil de sensibilidad axial. La sensibilidad es máxima en el centro del FOV axial y disminuye hacia los bordes debido al ángulo sólido de detección limitado. (B) Perfil de sensibilidad radial relativo (normalizado al promedio del perfil radial).

El componente de atenuación de la matriz del sistema se puede obtener realizando integrales de línea de la atenuación del objeto a lo largo de cada LOR (proyección) y luego retroproyectando los factores de atenuación integrados en el espacio de la imagen [36]. El factor de transmisión  $k_i$  para cada LOR fue estimado según:

$$k_i = e^{-\left(\sum_{j_{min}}^{j_{max}} \mu_j dx\right)} \quad (10-5)$$

donde  $\mu_j$  es el coeficiente de atenuación lineal para el voxel  $j$  y  $dx$  es el tamaño de voxel en la dirección transaxial.

En nuestra implementación, los pasos de proyección y retroproyección se implementaron rotando todo el volumen de la imagen a lo largo del eje  $z$  y luego realizando la proyección o retroproyección a lo largo de las columnas del volumen rotado para cada ángulo de proyección. Se utilizaron un total de 64 pasos angulares para cubrir 180 grados.

Las imágenes de sensibilidad se generaron combinando los perfiles de sensibilidad axial y radial del escáner y la atenuación del paciente derivada de las imágenes de tomografía computada. El perfil de sensibilidad axial del escáner (figura 2-A) se obtuvo a partir de las pruebas de aceptación NEMA NU-2 2012 [82]. El perfil de sensibilidad radial (Figura 10.2-B) se extrajo de los archivos de calibración geométrica del sistema PET. Las unidades de Hounsfield (HU) se transformaron en coeficientes de atenuación lineal a 511 keV con transformaciones trilineales [81]. En el caso de las tomografías computadas con contraste, la pendiente de la transformación bilineal para la región de HU alta se redujo para evitar la sobreestimación de los coeficientes de atenuación lineal. La atenuación se proyectó en el espacio del sinograma (ecuación (5)), pero solo se consideraron los planos directos (perpendiculares al eje del escáner). Los sinogramas 2D resultantes se multiplicaron con perfiles de sensibilidad radial, se retroproyectaron al espacio de la imagen y se multiplicaron con el perfil de sensibilidad axial plano por plano (Figura 10.1-B y Figura 10.1-C). Dado que las imágenes PET de cuerpo entero consisten en muchas posiciones de camilla superpuestas, las imágenes de sensibilidad obtenidas para cada posición de camilla (Figura 10.1-E) se sumaron (con posiciones espaciales superpuestas) para obtener la imagen final de sensibilidad de cuerpo entero, calibrada en cuentas por segundo por becquerel para cada voxel (Figura 10.1-F).

#### **10.2.1.2. Predicción de la concentración de actividad hepática**

La captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en diferentes órganos es heterogénea (por ejemplo: el cerebro tiene una captación mucho mayor que el hígado). Siguiendo la ecuación (10-3), uno estaría tentado a

ajustar el tiempo de adquisición en función de la captación local para mantener constante el número de coincidencias detectadas. Esto daría lugar al problema mencionado por Carney et al (2004): los tiempos de exploración se determinarían por cuentas "poco interesantes". En cambio, quisiéramos detectar el mismo número de coincidencias solo si la concentración de actividad de la fuente es la misma. La concentración de actividad hepática se usó como un sustituto del nivel de señal general para un paciente individual ya que este órgano muestra una captación repetible y se usa con frecuencia como región de referencia [66].

Los datos del estudio retrospectivo (sección 10.2.3) se utilizaron para ajustar la ecuación (10-6):

$$A_{\text{hígado}} = \frac{a A_{\text{scan}}}{b W^c + d H^e} \quad (10-6)$$

donde  $A_{\text{hígado}}$  es la concentración de actividad predicha para el hígado en Bq/ml,  $A_{\text{scan}}$  es la actividad administrada calibrada al comienzo del escaneo en Bq,  $W$  y  $H$  son el peso en kg y la altura en metros del paciente y  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $d$  y  $e$  son los parámetros del modelo, que se obtuvieron por ajuste de mínimos cuadrados.

### 10.2.2. Validación con fantomas

El algoritmo de prescripción de tiempo propuesto fue validado con un fantoma antropomórfico. Se usó un fantoma RSD RS-800T Alderson de tórax y abdomen (Radiology Support Devices, EE. UU.). Las cavidades del corazón y el hígado se llenaron con la misma concentración de actividad de  $^{18}\text{F}$ -FDG, y el compartimento de fondo se llenó con  $\frac{1}{4}$  de esta concentración. Las concentraciones de actividad se seleccionaron para imitar la captación hepática típica de un paciente de tamaño estándar (1,7 m, 70 kg) inyectado con 285 MBq de  $^{18}\text{F}$ -FDG después de un tiempo de captación de 60 minutos.

El fantoma se escaneó con tres configuraciones de atenuación diferentes ("normal", "sobrepeso" y "obeso"), que se muestran en la figura 3. El fantoma se escaneó secuencialmente para cada configuración de atenuación en modo lista. La duración de la exploración para cada posición de camilla (4 posiciones de camilla) se estimó mediante la ecuación (10-3). En este caso,  $A_{\text{hígado}}$  se midió en un calibrador de dosis. Dado que las diferentes configuraciones se escanearon secuencialmente, los tiempos se adaptaron para compensar el decaimiento del trazador entre escaneos. Se evaluaron los niveles de ruido (coeficiente de variación) en los insertos de corazón e hígado para cada configuración del fantoma.

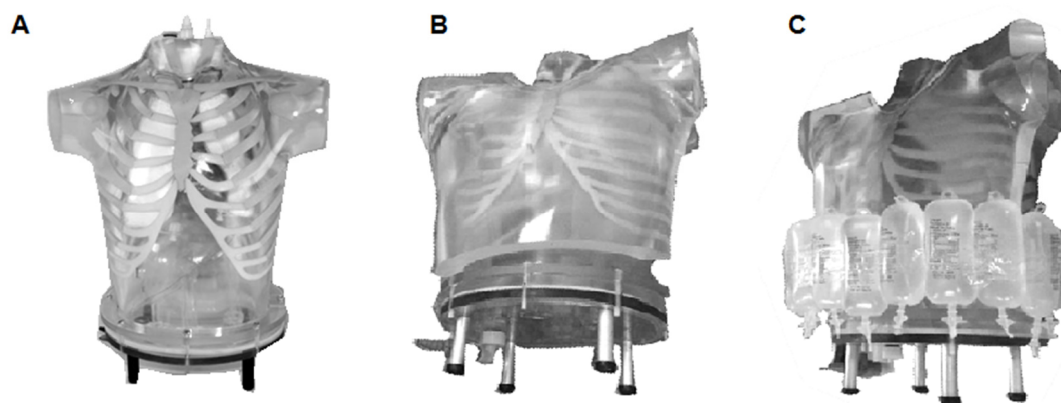


Figura 10.3. Configuraciones del fantoma antropomórfico.

(A) Fantoma “Normal”. (B) Fantoma con “Sobrepeso”, con una capa adicional de atenuación (pechera). (C) Fantoma “Obeso”, con la pechera y bolsas de solución salina agregadas en la zona abdominal.

### 10.2.3. Estudio retrospectivo

El algoritmo propuesto supone que si la señal detectada (coincidencias por ml) se mantiene constante adaptando los tiempos de adquisición, el nivel de ruido en el espacio de la imagen también permanecerá constante. En otras palabras, suponemos que el nivel de ruido en una región de interés será función de la señal detectada (coincidencias por ml). Para validar esta suposición en pacientes reales, realizamos un análisis retrospectivo de los niveles de ruido en el hígado de imágenes PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG de cuerpo entero antes de probar el algoritmo de prescripción temporal en una cohorte prospectiva.

Se usó una rutina de software automática para recuperar 383 imágenes de cuerpo entero consecutivas del archivo de imágenes de la institución realizadas durante un período de dos meses. Se colocó automáticamente un volumen cúbico de interés (VOI) de 15 cm<sup>3</sup> en el área del hígado de las imágenes PET, de donde se extrajo la concentración media de actividad y el coeficiente de variación (CV) para cada estudio. La rutina automática funciona de la siguiente manera: las imágenes PET se convirtieron a SUV y se suavizaron con un filtro gaussiano. Se generó el histograma de intensidades de la mitad derecha del cuerpo y se consideró que el valor más frecuente era el SUV hepático promedio. Luego se aplicó un umbral por encima de un cierto porcentaje de este valor SUV, aplicamos erosión y dilatación binarias y finalmente aplicamos una transformación de distancia al resultado binario. El VOI del hígado se centró en el voxel con el valor máximo de la transformación de distancia.

Al mismo tiempo, la tomografía computarizada de cuerpo entero utilizada para la corrección de la atenuación también se descargó para cada estudio para estimar las sensibilidades de detección



de los VOI del hígado. Los pesos de los pacientes y la duración de los escaneos se extrajeron de los encabezados de las imágenes.

El CV del hígado se graficó contra diferentes variables independientes (densidades de conteo basadas en el peso, métricas basadas en NECR, coincidencias verdaderas y el nivel de señal pronosticado por las coincidencias por ml), y se ajustó una función de potencia para cada variable:

$$CV_{\text{hígado}} = a * X^b \quad (10-7)$$

donde  $X$  es la variable independiente. El coeficiente de determinación  $R^2$  del modelo para cada variable independiente se evaluó en GraphPad Prism, utilizando el ajuste por mínimos cuadrados. El coeficiente de determinación generalmente se considera como el factor clave que refleja la calidad del modelo de regresión que describe las relaciones entre variables dependientes e independientes en un modelo. Es la proporción de la varianza en la variable dependiente que es predecible a partir de las variables independientes. La primera variable independiente fue la concentración de actividad promedio en el momento del escaneo multiplicada por la duración del escaneo, siguiendo la metodología de Menezes et al. [69] y de Machado et al. [83]:

$$\alpha = \frac{TA}{p} \quad (10-8)$$

donde  $\alpha$  es el nivel de señal promedio,  $T$  es la duración del tiempo de exploración en segundos,  $A$  es la actividad administrada total referenciada en el momento de la exploración del hígado en Bq y  $p$  es el peso del paciente en kg. La segunda variable independiente que se probó como predictor de CV hepático fue el nivel de señal pronosticado de nuestro modelo basado en la cantidad de coincidencias por ml detectadas:

$$C_{ml} = S_{VOI} A_i T_{camilla} \quad (10-9)$$

donde  $C_{ml}$  es el número esperado de coincidencias detectadas por mililitro,  $T_{camilla}$  es la duración del tiempo de exploración en segundos,  $A$  es la concentración de actividad en el VOI del hígado en Bq/ml y  $S_{VOI}$  es la sensibilidad promedio del VOI en cps/Bq.  $S_{VOI}$  se estimó a partir de las tomografías computadas como se describe en la sección 8.2.1.1. Finalmente, el CV del hígado también se trazó contra los recuentos de ruido equivalente (NEC) y los valores de pseudo-NEC (PNEC) [76]:

$$NEC = \frac{T^2}{T + R + S} \quad (10-10)$$

$$PNEC = \frac{(P - R)^2}{P + R/2} \quad (10-11)$$

donde  $T$ ,  $R$ ,  $S$  y  $P$  son las coincidencias verdaderas, aleatorias, dispersas y directas registradas para la posición del hígado. NEC incluye todo tipo de coincidencias (verdaderas, dispersas y aleatorias), mientras que PNEC solo considera la contribución de coincidencias directas y coincidencias aleatorias (estimadas a partir de una ventana de coincidencia retrasada). Las estadísticas PNEC se usan cuando la fracción de dispersión no está disponible. Sin embargo, dado que la fracción de dispersión estaba disponible en los encabezados DICOM del escáner PET/CT GE Discovery 710, también pudimos estimar las estadísticas NEC. Las coincidencias verdaderas y dispersas se estimaron a partir de la indicación  $P$ , las coincidencias aleatorias  $R$  (retardadas) y la fracción de dispersión  $SF$  como:

$$T = P - R - S \quad (10-12)$$

$$SF = S/(T + S) \quad (10-13)$$

$$T = (P - R) * (1 - SF) \quad (10-14)$$

$$S = (P - R) * SF \quad (10-15)$$

La calidad del ajuste de cada modelo se evaluó en GraphPad Prism mediante ajustes de mínimos cuadrados y sus coeficientes de determinación  $R^2$ .

#### 10.2.4. Estudio prospectivo

Realizamos un estudio prospectivo para validar el algoritmo en exploraciones PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG de cuerpo entero. Treinta pacientes sometidos a exámenes oncológicos fueron incluidos aleatoria y prospectivamente para este estudio. Los escaneos fueron desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo. Los pacientes fueron preparados y escaneados siguiendo las pautas EANM guidelines [19]. La actividad promedio de  $^{18}\text{F}$ -FDG fue de  $3.98 \pm 0.53$  MBq / kg [rango: 2.86 - 4.97] y el tiempo de captación promedio fue de  $63 \pm 6$  minutos [rango: 52 - 86]. Las imágenes de TC de cada paciente se transfirieron a una estación de trabajo para generar las imágenes de sensibilidad y los tiempos resultantes por posición de camilla, antes del inicio de la exploración PET.

El nivel de señal objetivo para el hígado fue de  $C_{ml} = 7.5$  coincidencias por ml y se seleccionó para que coincidiera con lo que se obtendría en el escáner Discovery 710 para un paciente de tamaño promedio (70 kg, 1.70 m) adquirido con el esquema EANM lineal. Las duraciones de exploración PET para cada posición de cama se configuraron como el máximo entre el esquema

EANM lineal (ecuación (10-1)) y los tiempos de adquisición adaptativos (ecuación (10-3)). No se utilizaron restricciones de tiempo máximo ni mínimo.

Después de realizar la exploración PET en modo de lista, se generaron dos conjuntos de datos en bruto de PET separados al procesar los datos en modo de lista (convertir datos de evento por evento en sinogramas / datos en bruto convencionales): uno para el esquema lineal EANM y otro para tiempos adaptativos. Esto se logró incluyendo los eventos de modo lista para cada posición de camilla en los rangos temporales  $[T_0, T_{EANM}]$  o  $[T_0, T_{adaptativo}]$ . Ambos conjuntos de datos fueron reconstruidos utilizando la configuración descrita anteriormente.

El nivel de ruido de las imágenes de PET en el hígado se evaluó cuantitativamente como se indica en la sección 10.2.3 (rutina de software interna), utilizando la misma posición de VOI para las imágenes de tiempo fijo y las imágenes de tiempo variable. El CV de estos volúmenes se estimó luego para cada volumen de PET.

Para estudiar la variabilidad del ruido fuera del hígado, también se evaluó el ruido en la captación de la médula ósea de la columna vertebral. Las imágenes PET se reconstruyeron sin filtros de suavizado en la consola del escáner, utilizando el algoritmo VUE Point FX (OSEM 3D con tiempo de vuelo 3D) de GE con 2 iteraciones y 24 subconjuntos. La captación de médula ósea se segmentó manualmente para todos los pacientes desde las vértebras L5 a T1 (5 vértebras lumbares y 12 vértebras torácicas) a partir de las imágenes PET. El valor medio y la varianza se estimaron para cada vértebra. Dado que la varianza en las imágenes PET reconstruidas por el algoritmo OSEM es proporcional a la media [84], la imagen de varianza se dividió por el valor medio para obtener la relación varianza / valor medio para cada vértebra. El coeficiente de variación de la relación varianza / media se comparó entre los conjuntos de datos obtenidos con tiempos adaptativos y con tiempos fijos. La prueba de Levene se utilizó para evaluar la igualdad de las varianzas entre los grupos (EANM lineal versus tiempo adaptativo). Se realizó una regresión lineal para evaluar la correlación entre la variabilidad del tiempo de adquisición intrapaciente y el tamaño del paciente.

Además, la calidad de imagen subjetiva de todo el cuerpo fue evaluada por un médico experimentado (> 15 años de experiencia) utilizando una escala de 5 puntos para cada una de las cuatro regiones anatómicas: cabeza y cuello, tórax, abdomen y pelvis. La escala de calidad de imagen fue: 1: extremadamente pobre, 2: pobre, 3: promedio, 4: bueno y 5: excelente. La variabilidad se evaluó estimando los CV de las puntuaciones en las regiones anatómicas y los pacientes para ambos esquemas de adquisición. La prueba de Levene también se utilizó para

evaluar la igualdad de las variaciones entre los grupos. Para todas las pruebas estadísticas, los valores de  $p \leq 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

Los productos tiempo-actividad para los esquemas lineales y cuadráticos de la EANM, derivados de las ecuaciones (10-1) y (10-2), se compararon con el producto tiempo-actividad para los tiempos adaptativos derivados de la ecuación (10-3) mediante gráficos de Bland-Altman.

### 10.3. Resultados

#### 10.3.1. Validación con fantomas

Los resultados de los experimentos con fantomas antropomórficos se muestran en la Figura 10.4. Dado que las diferentes configuraciones de atenuación se escanearon secuencialmente, los tiempos de adquisición se referenciaron al mismo tiempo de inicio de adquisición (compensado por el decaimiento del trazador) para considerar solo el efecto de la atenuación. Los niveles de ruido tanto en los VOI del corazón como del hígado del fantoma antropomórfico se mantuvieron constantes para las diferentes configuraciones de atenuación utilizando los tiempos variables obtenidos de la ecuación (10-3). Tal como se esperaba, se necesitaron tiempos de adquisición más largos para mantener constante el nivel de ruido a medida que aumentaron las capas de atenuación. Las posiciones de camilla situadas en el abdomen inferior (posiciones 1 y 2) de la configuración "obeso" necesitaron el doble de tiempo en comparación con la configuración "normal". Los tiempos de adquisición para la región del tórax (posiciones 3 y 4) de la configuración "obeso" fueron casi idénticos a los tiempos de configuración de "sobrepeso", ya que no había capas de atenuación adicionales.

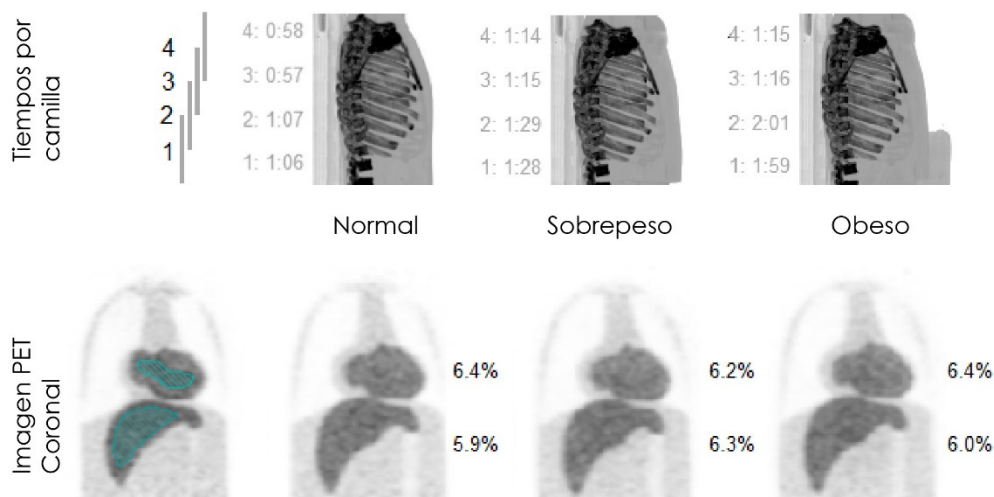


Figura 10.4. Resultados de la validación con fantomas.

Fila superior: tiempos de adquisición adaptativos (min:seg) para cada posición de camilla de PET para las configuraciones "normal" (izquierda), "sobrepeso" (medio) y "obeso" (derecha), que se

muestran sobre proyecciones de máxima intensidad lateral de las tomografías computadas . Fila inferior: imágenes PET coronales para cada configuración del fantoma. El coeficiente de variación de los VOI del corazón y del hígado (contornos sombreados) de las imágenes PET resultantes se muestran a la derecha de cada imagen PET. Todas las imágenes PET se muestran con la misma escala de grises.

### 10.3.2. Resultados del estudio retrospectivo

Al comparar las variables predictoras del ruido hepático, nuestro modelo basado en señal (coincidencias por ml) logró el mejor ajuste ( $R^2 = 0,70$ , figura 5). El modelo basado en NEC fue el segundo mejor modelo ( $R^2 = 0,46$ ), pero sufrió la contribución de conteos "poco interesantes" de regiones no objetivo como se mencionó anteriormente. El PNEC y los modelos basados en coincidencias verdaderas tuvieron un desempeño ligeramente peor que el modelo NEC, lo que sugiere que la inclusión de coincidencias aleatorias y dispersas mejora el poder predictivo del modelo. El modelo basado en el peso fue el de peor desempeño ( $R^2 = 0.16$ ). Para este modelo, la mayoría de los puntos de datos se agruparon alrededor de un valor central. Esto es razonable porque, en nuestra práctica clínica, la actividad inyectada y el tiempo de adquisición ya estaban estandarizados como lo sugiere el esquema lineal de EANM.

Los valores atípicos fueron en su mayoría exploraciones tardías del hígado y pacientes que no se ajustaban al protocolo de exploración estándar (es decir, tiempos de captación más largos).

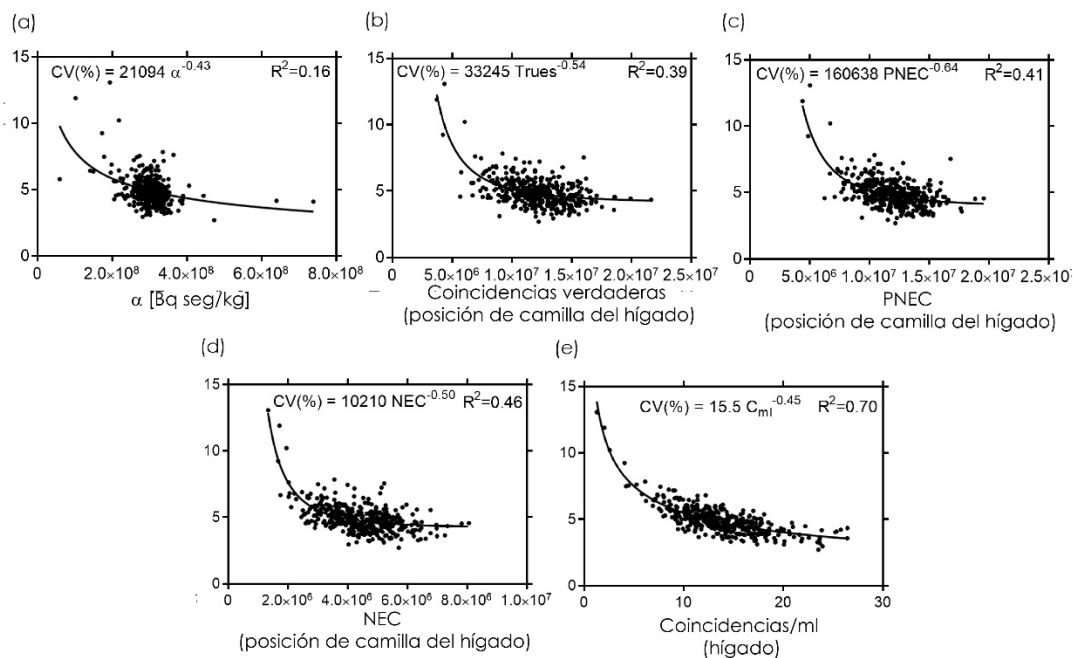


Figura 10.5. Resultados de modelos retrospectivos para el análisis del ruido hepático. La calidad del ajuste del ruido hepático para una función potencial se evaluó para diferentes variables independientes. (A) CV vs. predictor basado en el peso. (B) CV vs. Coincidencias verdaderas. (C) CV vs. PNEC. (D) CV vs NEC y (E) CV vs coincidencias / ml.

### 10.3.2.1. Exactitud de la predicción de la concentración de actividad hepática

Los mejores parámetros de ajuste para la ecuación (6) derivados del conjunto de datos retrospectivo (sección 8.2.3, 383 pacientes) fueron:  $a = 708909$ ,  $b = 0.723$ ,  $c = 2.048$ ,  $d = 8373$  y  $e = 1.219$ , con el peso en kg y la altura en m. El coeficiente de variación de los residuos de la regresión fue del 15,1%, que es comparable al uso del método basado en el peso corporal magro reportado por Hamill et al (2013). La predicción de la captación hepática podría mejorarse ligeramente utilizando métodos más sofisticados, como la estimación de la masa corporal magra basada en CT.

### 10.3.3. Resultados del estudio prospectivo

Se incluyeron 30 pacientes de PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG. Los datos demográficos y la distribución del índice de masa corporal (IMC) de los pacientes incluidos en el estudio prospectivo se muestran en la Tabla 10-1.

Tabla 10-1. Índice de masa corporal y datos demográficos

IMC [kg/m <sup>2</sup> ]	Descripción	Nro. de pacientes
<18.5	Bajo peso	1
18.5-24.99	Peso normal	5
25-29.99	Pre-obesidad	5
30-34.99	Obesidad Clase I	11
35-39.99	Obesidad Clase II	5
>40	Obesidad Clase III	3
<b>Sexo</b>	<b>Edad [años]</b>	<b>Peso [kg]</b>
Femenino 13	Mediana 51	Mediana 88.5
Masculino 17	Rango [28-83]	Rango [47-151]

Al evaluar el ruido hepático en el estudio prospectivo, nuestro esquema de tiempo de exploración adaptativa logró una reducción significativa en la variabilidad ( $p = 0.001$ ). En otras palabras, se lograron niveles de ruido más reproducibles en el hígado. Las distribuciones de nivel de ruido en los VOI del hígado para ambos protocolos de exploración (tiempo de exploración adaptativos y EANM lineal) se muestran en la Figura 10.6. La variabilidad de la distribución del ruido hepático se redujo de un CV = 18.7% para el esquema EANM lineal a 7.4% para tiempos de exploración adaptativos (menos de la mitad).

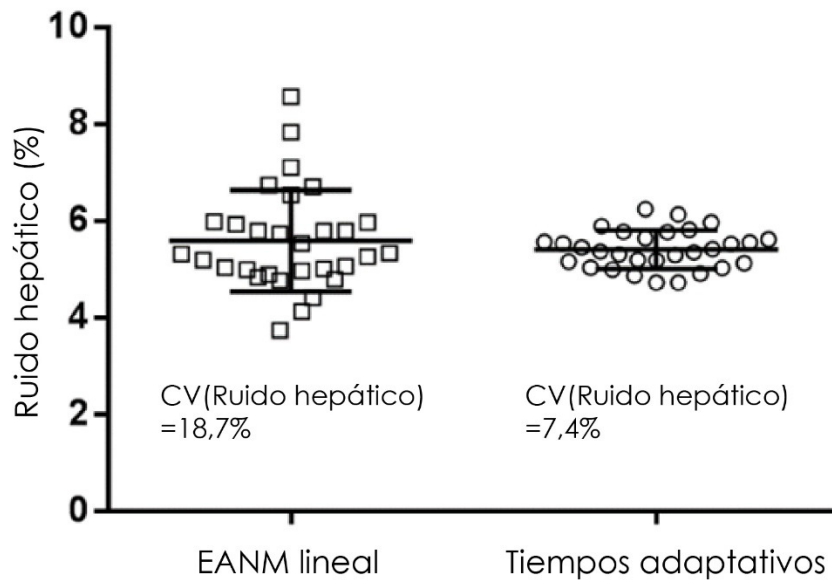


Figura 10.6. Resultados del análisis de ruido hepático para el estudio prospectivo. Cada cuadrado / círculo representa el CV del ruido hepático para un paciente individual. Las barras representan la media  $\pm$  desviación estándar para cada distribución. Las etiquetas debajo de las distribuciones indican el coeficiente de variación de cada distribución (medida de variabilidad), no el valor medio.

El algoritmo de tiempos de adquisición adaptativos dio como resultado tiempos de adquisición muy variables para pacientes de diferentes tamaños (Figura 10.7). Dado que las actividades inyectadas y los tiempos de captación variaron ligeramente entre pacientes, los tiempos de adquisición se normalizaron para una inyección de 4,07 MBq / kg y un tiempo de captación de 60 minutos para simplificar la interpretación de los resultados. Siguiendo la ecuación (10-1) esto lleva a 103 segundos / camilla para el esquema EANM lineal.

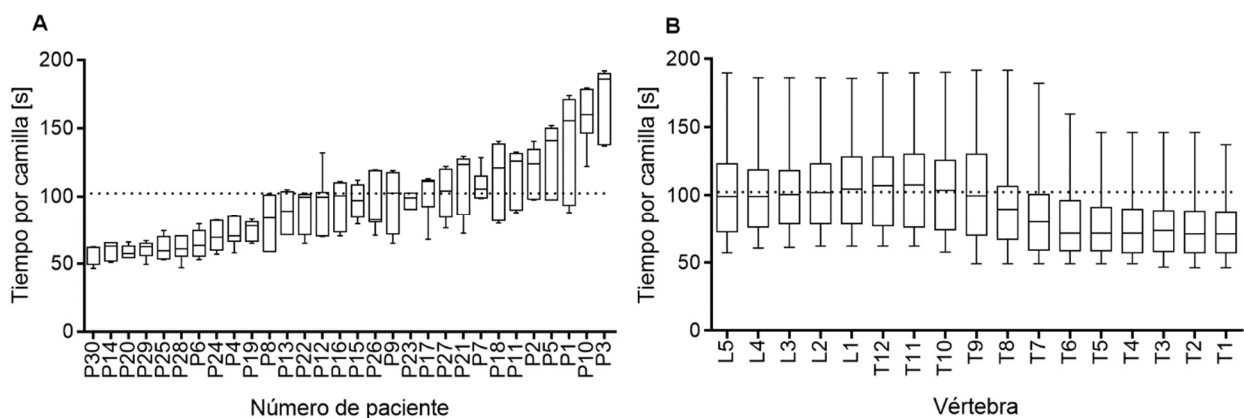


Figura 10.7. Tiempos de adquisición para el método adaptativo. Se muestran diagramas de caja de Tukey para los tiempos de adquisición por posición de camilla para el método adaptativo. (A) Tiempos de adquisición para diferentes pacientes, ordenados en orden de tiempo de adquisición promedio creciente. El diagrama de caja representa la distribución de los tiempos de adquisición a través de las posiciones vertebrales desde L5 a T1. (B) Tiempos

para diferentes posiciones vertebrales. El diagrama de caja representa la distribución de los tiempos de adquisición entre pacientes. Las líneas punteadas representan el producto tiempo-actividad para el esquema EANM lineal (103 segundos / camilla, para una inyección de 4,03 MBq / kg y un tiempo de captación de 60 minutos).

El análisis de la captación de la médula ósea vertebral (Figura 10.8) también mostró una variabilidad significativamente reducida en el ruido para las regiones pélvica, abdominal y torácica inferior (L5 a T6) para los tiempos de adquisición adaptativos ( $p < 0.05$ ). La reducción promedio en la variabilidad del ruido fue de 0.50, ligeramente peor que la mejora en el área del hígado (0.39). No se encontraron mejoras significativas para la región torácica superior (T5 a T1).

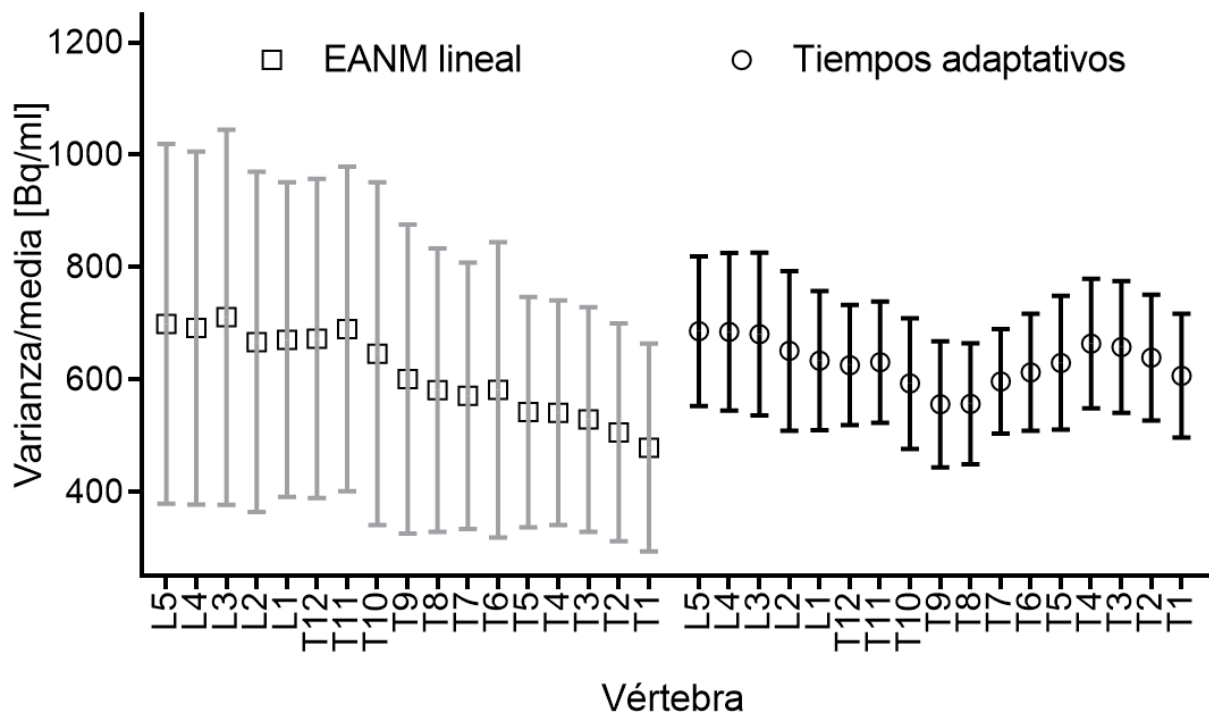


Figura 10.8. Variabilidad del ruido en la médula ósea.

Variabilidad del ruido en la captación de la médula ósea en todos los pacientes, representada como la varianza dividida por la captación media para cada ROI. Se muestra la media (cuadrados y círculos) y la desviación estándar (barras de error) de los resultados.

Aunque las variaciones de las puntuaciones visuales se redujeron para el tórax, el abdomen y la pelvis, las diferencias en las variaciones no fueron estadísticamente significativas. Los puntajes subjetivos de calidad de imagen se muestran en la Tabla 10-2. La reducción en la varianza para la región abdominal fue marginalmente no significativa ( $p = 0.087$ ). Los puntajes promedio fueron más altos para las regiones del cuello y el tórax para ambos métodos, y fueron similares para todas las regiones entre los métodos. Esto sugiere que hay otros factores además del ruido de la imagen que contribuyen a la percepción de la calidad de la imagen, como la presencia o ausencia de enfermedades.



Tabla 10-2 Puntajes visuales subjetivos

<b>Esquema EANM lineal</b>			
<b>Región</b>	<b>Puntaje</b>		
	<b>Promedio</b>	<b>Std</b>	<b>CV (%)</b>
Cuello	4.73	0.45	9.5
Tórax	4.53	0.57	12.6
Abdomen	4.03	0.76	19.0
Pelvis	4.00	0.79	19.7

<b>Tiempos adaptativos</b>			
<b>Región</b>	<b>Puntaje</b>		
	<b>Promedio</b>	<b>Std</b>	<b>CV (%)</b>
Cuello	4.73	0.45	9.5
Tórax	4.57	0.50	11.0
Abdomen	4.17	0.53	12.7
Pelvis	4.17	0.59	14.2

Los productos de actividad de tiempo promedio para el método de tiempos de adquisición adaptativos no coincidieron con los de los esquemas lineales o cuadráticos de la EANM (Figura 10.9).

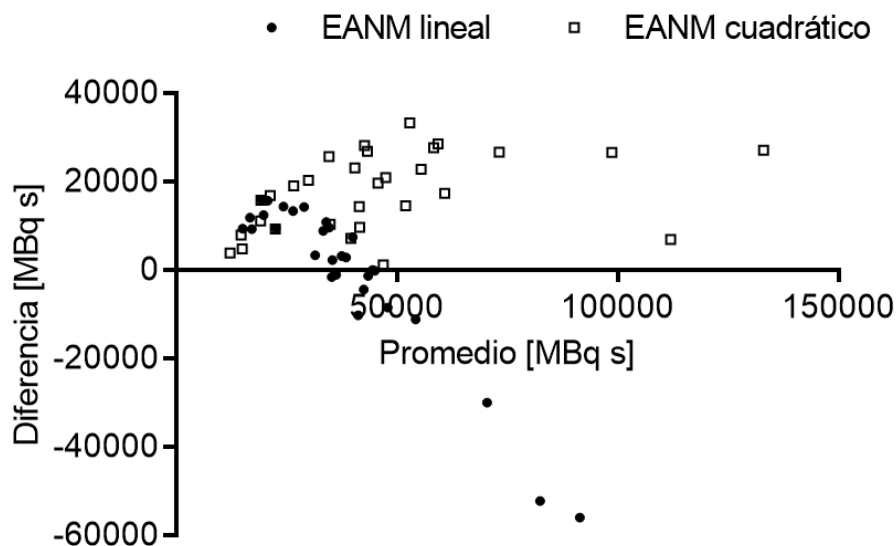


Figura 10.9. Comparación entre prescripciones fijas y adaptativa. Se muestran gráficos de Bland-Altman para prescripciones de productos tiempo-actividad basadas en el peso vs. tiempos adaptativos. El eje vertical es la diferencia entre los productos de tiempo-actividad lineales o cuadráticos y los productos de tiempo-actividad determinados por el algoritmo de tiempos adaptativos. El eje horizontal es el valor promedio entre ambos métodos.

El esquema lineal de EANM subestimó el producto tiempo-actividad óptimo para pacientes obesos y lo sobreestimó para pacientes pequeños, mientras que el esquema cuadrático de EANM sobreestimó el producto tiempo-actividad para todos los pacientes en comparación con los tiempos adaptativos. Sin embargo, la diferencia entre el esquema cuadrático y el adaptativo tiende a ser constante por encima de cierto umbral, lo que sugiere que un esquema de actividad con dependencia cuadrática respecto al peso podría usarse para mantener constantes los tiempos de adquisición promedio. Después de inyectar a los pacientes 4.07 MBq / kg, encontramos que el tiempo de exploración promedio por posición de camilla necesario para el método adaptativo siguió una tendencia lineal aproximada con el peso corporal (Figura 10.10).

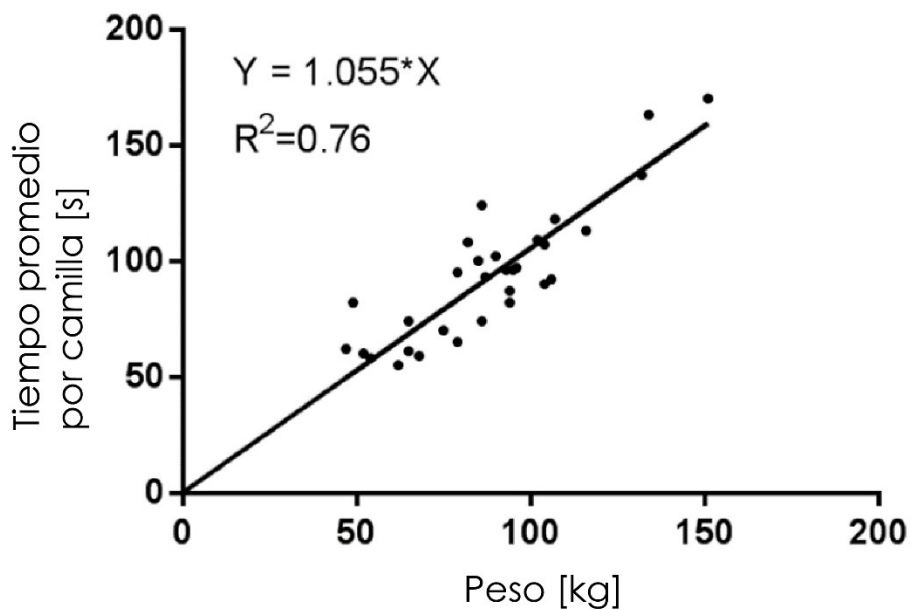


Figura 10.10. Tiempos de adquisición para el algoritmo adaptativo.

Se muestran los tiempos promedio versus peso del paciente. Dado que a los pacientes se les inyectó 4.07 MBq / kg, este resultado sugiere que para mantener constantes los tiempos de adquisición promedio, se debe utilizar un esquema de inyección cuadrática.

Si el tiempo de exploración promedio es una función lineal del peso corporal, mientras que la actividad inyectada también es una función lineal del peso corporal en nuestro diseño de estudio (4.07 MBq / kg), el producto tiempo-actividad promedio para lograr un nivel de ruido constante se convierte en:

$$\begin{aligned}
 FDG(MBq) \cdot T_{bea}(sec) &= \left(4.07 \frac{MBq}{kg} \cdot p\right) \cdot \left(1.055 \frac{seg}{kg} \cdot p\right) \\
 &= 4.2938 MBq \text{ seg } kg^{-2} \cdot p^2
 \end{aligned}
 \tag{10-16}$$

donde  $p$  es el peso en kg. Para generalizar la ecuación anterior para diferentes sensibilidades del escáner PET y diferentes niveles de coincidencias por ml objetivo, podemos normalizar por

nuestra sensibilidad del escáner PET (7.0 cps / kBq) y por nuestro nivel de señal objetivo (7.5 coincidencias por ml). Luego, el producto tiempo-actividad en función del peso corporal para mantener constante el tiempo total de exploración se convierte en:

$$FDG(MBq) \cdot T_{bed}(\text{seg}) = 4.2938 MBq \cdot kg^{-2} \cdot p^2 \cdot \frac{7.0}{S} \cdot \frac{C_{ml}}{7.5} \quad (10-17)$$

donde  $p$  es el peso en kg,  $T_{bed}$  es el tiempo de adquisición promedio por posición de camilla en minutos,  $S$  es la sensibilidad general del sistema NEMA en cps / kBq y  $C_{ml}$  es el número objetivo de coincidencias por mililitro a detectar. La ecuación (17) supone un período de captación de 60 minutos. El tiempo promedio por posición de camilla,  $T_{bed}$ , está determinado por el flujo de trabajo del departamento (agenda de pacientes) y por la longitud escaneada como:

$$T_{bed} = \frac{T}{(f_l \cdot h - A_{FOV}) / (A_{FOV} \cdot (100 - O_p))} \quad (10-18)$$

donde  $T$  es el tiempo total asignado para la exploración PET,  $f_l$  es la fracción de la altura del cuerpo que debe escanearse (alrededor de 0,56 para la exploración de la base del cráneo a la mitad del muslo),  $h$  es la altura del paciente en cm,  $A_{FOV}$  es la longitud del FOV axial del escáner PET en cm y  $O_p$  es la fracción de superposición entre las posiciones de camilla PET expresadas como porcentaje.

Ejemplos de tiempos de adquisición para pacientes del estudio prospectivo se muestran en la Figura 10.11. Para el paciente pesado (fila superior, IMC = 45) se necesitó un aumento de tres veces en los tiempos de exploración para las regiones torácica y abdominal en comparación con un paciente delgado (fila inferior, IMC) = 20), incluso después de ajustar la actividad administrada por peso corporal según la ecuación (10-1).

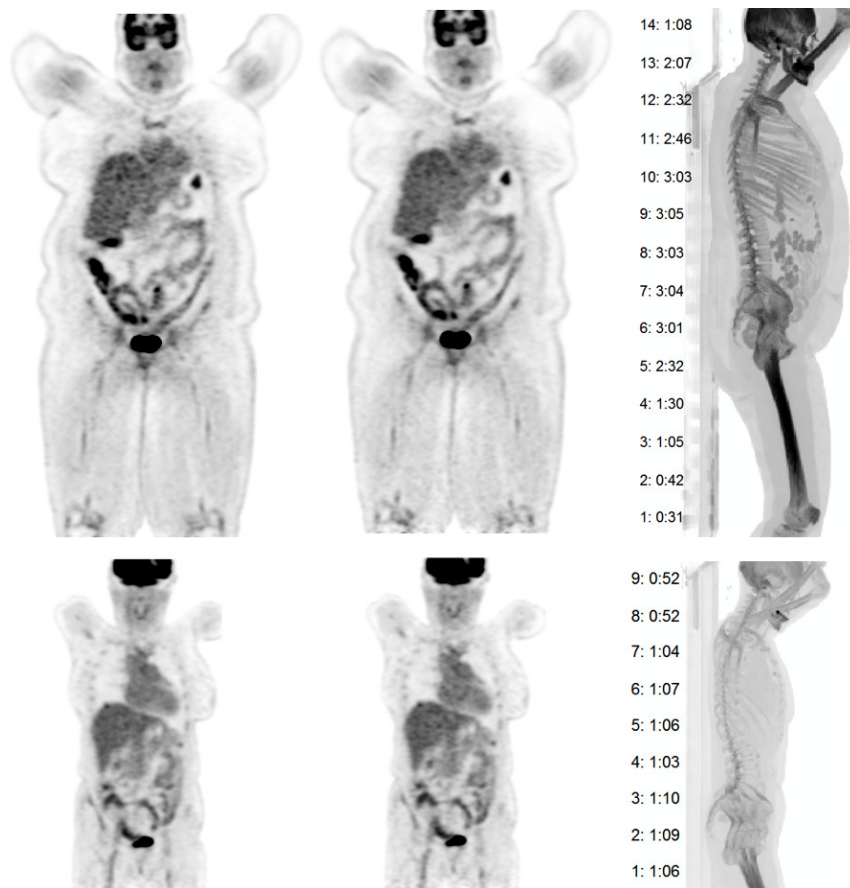


Figura 10.11. Ejemplos de tiempos de adquisición para pacientes.

De izquierda a derecha: imágenes de PET coronal para los tiempos de adquisición fijos (EANM lineal), imágenes de PET coronal para los tiempos de adquisición adaptativos y tiempos de adquisición adaptativos por posición de camilla superpuestos sobre proyecciones de máxima intensidad lateral de tomografías computadas. Fila superior: paciente pesado (P3, peso = 134 kg, altura = 1.64 m), fila inferior: paciente delgado (P30, peso = 52 kg, altura = 1.52 m). Se lograron los mismos niveles de ruido al utilizar la metodología propuesta (columna central) para pacientes de diferentes tamaños.

#### 10.4. Discusión

Este estudio fue el primero en implementar un método de prescripción de tiempos de adquisición basado en una estimación combinada de la sensibilidad de detección de fotones específica del paciente y del escáner PET. El objetivo fue mantener niveles de ruido constantes para diferentes regiones anatómicas de diferentes pacientes.

El estudio prospectivo con pacientes confirmó que los niveles de ruido pueden hacerse menos variables adaptando los tiempos de exploración en función de la sensibilidad local y de la captación hepática prevista según la ecuación (10-3). La dispersión de los niveles de ruido en el hígado fue menor usando tiempos de exploración adaptativos en comparación el esquema de la EANM (CV = 7.4% vs. 18.7%, Figura 10.6). Se encontró una conclusión similar para la reducción de la

variabilidad del ruido de la captación de la médula ósea vertebral (Figura 10.8). Las puntuaciones de calidad de imagen subjetiva también fueron menos variables para los tiempos de exploración adaptativa que el esquema lineal de EANM (Tabla 10-2), aunque las diferencias fueron menores que para el análisis cuantitativo. Las diferencias en la variabilidad de las puntuaciones visuales no fueron estadísticamente significativas para el cuello, el tórax y la pelvis y solo marginalmente significativas para el abdomen. Sin embargo, los puntajes cualitativos siguieron el mismo patrón que la cuantificación del ruido vertebral, donde se encontraron mejoras significativas para las áreas pélvica, abdominal y torácica inferior. Ambos esquemas de adquisición (fijo y adaptativo) dieron como resultado puntajes promedio más altos para el cuello y el tórax que para el abdomen y la pelvis. Este estudio subjetivo tuvo limitaciones: solo participó un médico experimentado y se usó una escala simple de 5 puntos. La evaluación de los resultados subjetivos sugiere que otros factores además del ruido de la imagen influyen en la calidad de imagen percibida (por ejemplo: región anatómica, presencia o ausencia de lesiones, convergencia del algoritmo de reconstrucción, preparación del paciente, etc.). El algoritmo de reconstrucción se configuró para cumplir con los estándares de armonización cuantitativa EANM. Dado que nuestro sistema PET / CT emplea modelado de la resolución espacial (PSF) durante la reconstrucción, el posfiltro requerido es bastante suave (8.9 mm FWHM) para evitar efectos de overshoot o ringing. Esto dio como resultado imágenes suavizadas, que podrían evitar la detección de cambios moderados en los niveles de ruido incluso por un médico experimentado. Los resultados subjetivos podrían haber sido estadísticamente significativos si se hubieran utilizado otros entornos de reconstrucción (es decir, más nítidos).

En los experimentos con fantasmas, se lograron niveles de ruido constantes para diferentes capas de atenuación que simulaban pacientes con diferentes IMCs, adaptando los tiempos de exploración en función de la sensibilidad mínima de voxel para cada posición de camilla (Figura 10.4). El tiempo de adquisición para la región abdominal se duplicó al agregar el recubrimiento torácico y las bolsas de solución salina, simulando un paciente con un IMC alto (configuración "obesa"). El método funcionó mejor en el estudio con fantasmas que en el estudio prospectivo con pacientes, ya que en el primer caso no se observó variabilidad en la captación fisiológica en los pacientes (el error de predicción de captación hepática fue de  $\pm 15\%$ ). Dado que el CV del ruido cambia con la raíz cuadrada del nivel de señal, un CV del 15% en la predicción de la absorción hepática se traduciría en un CV del 7,2% en el ruido hepático predicho, que es casi exactamente lo que se encontró (Figura 10.7).

Basado en imágenes de pacientes recopilados retrospectivamente, nuestro modelo logró un coeficiente de determinación más alto que los modelos anteriores (Figura 10.5). Incluso después de adaptar la actividad inyectada y el tiempo de adquisición al peso corporal, encontramos una variabilidad en el ruido hepático que se explicaba mejor por el modelo basado en la sensibilidad. Los modelos basados en conteos (NEC, PNEC y coincidencias verdaderas) también tuvieron coeficientes de determinación más bajos en comparación con nuestro modelo. Esto podría deberse a que estas métricas están relacionadas con recuentos que se originan fuera de la región de interés. Por ejemplo, al evaluar los valores de NEC en la posición del lecho hepático, habrá recuentos provenientes de regiones fuera del hígado (es decir, estómago, páncreas, músculo, grasa, etc.).

La gran variación en el tiempo promedio de exploración por paciente encontrado con el método adaptativo puede explicarse por los diferentes niveles de atenuación que conducen a diferentes sensibilidades de detección (Figura 10.7-A).

Se encontró una frecuencia más alta de pacientes con obesidad clase I (en comparación con otros IMC en el estudio prospectivo), posiblemente porque los pacientes más pesados tienden a ser escaneados en nuestro PET / CT Discovery 710 debido a su capacidad de tiempo de vuelo. Si la distribución del IMC hubiera sido más uniforme, o con más pacientes con valores extremos de IMC, la reducción de la variabilidad entre los pacientes podría haber sido aún mejor.

Aunque la variabilidad cuantitativa en el ruido de la imagen se redujo, no se eliminó por completo. El algoritmo propuesto solo puede igualar diferencias en sensibilidades entre diferentes posiciones de camilla, pero no en la misma posición de camilla. Por ejemplo, la piel siempre tendrá una mayor sensibilidad que los tejidos más profundos, como el hígado. Por otro lado, el error en la predicción de la captación hepática podría eliminarse realizando una adquisición rápida en el área hepática y cuantificando la captación hepática antes de comenzar la exploración de todo el cuerpo.

Lograr el mismo nivel de ruido para todos los pacientes y regiones anatómicas probablemente tenga un impacto en la detectabilidad de las lesiones. Si la resolución espacial o la función de transferencia de modulación (MTF) se mantiene constante, y para un tamaño de lesión fijo, la relación señal/ruido  $y$ , por lo tanto, la probabilidad de detección es inversamente proporcional al nivel de ruido [86].

La cuantificación de lesiones con métricas convencionales tales como  $SUV_{max}$  también se ve directamente afectada por los niveles de ruido. Por ejemplo, se encontró un sesgo positivo creciente para  $SUV_{max}$  al aumentar los niveles de ruido mediante simulaciones [87]. En estudios

con fantasmas, se descubrió que la variabilidad de  $SUV_{max}$  es inversamente proporcional a la duración de la exploración [65]. En estudios con pacientes reales, la variabilidad de  $SUV_{max}$  también estuvo determinada principalmente por los niveles de ruido [88]. Por lo tanto, los cambios mínimos en  $SUV_{max}$  que pueden detectarse en el contexto de la evaluación de la respuesta al tratamiento (es decir, variabilidad test-retest) también estarán en función del ruido de la imagen. Si el ruido de la imagen no se iguala para diferentes pacientes y regiones anatómicas, la reproducibilidad de las mediciones de  $SUV_{max}$  también será una función del tamaño del paciente y de la región anatómica, lo que podría conducir a conclusiones clínicas diferentes para la misma lesión colocada en regiones con diferentes niveles de ruido. Por lo tanto, una calidad de imagen y niveles de ruido uniformes son deseables para lograr probabilidades similares de detección de lesiones y para lograr la misma variabilidad y sesgo de cuantificación de lesiones en pacientes de diferentes tamaños y diferentes regiones anatómicas.

En este trabajo en particular, utilizamos las mismas coincidencias por ml para todas las regiones anatómicas para fines de validación del método. Como alternativa, los usuarios también podrían seleccionar diferentes niveles de ruido para diferentes regiones anatómicas según la aplicación clínica. Por ejemplo, las coincidencias por ml podrían establecerse en una configuración más alta para los sitios anatómicos donde se sospeche la presencia de enfermedad o para regiones donde el contraste entre lesión y fondo fuera bajo, ya que esto podría afectar negativamente la detectabilidad y cuantificación (por ejemplo: metástasis hepáticas o cerebrales). Para ser de uso práctico en el entorno clínico, esto requeriría la detección y etiquetado automático de puntos de referencia anatómicos a partir de imágenes de CT [89].

Al comparar nuestro enfoque basado en la sensibilidad con los esquemas de dosificación lineal y cuadrática de EANM para la región hepática (Figura 10.9), encontramos que los resultados del producto tiempo-actividad adaptativos estaban entre ambos esquemas basados en peso para pacientes pesados (productos tiempo-actividad elevados). El esquema lineal subestimó el producto tiempo-actividad necesario mientras que el esquema cuadrático lo sobrestimó.

Para que el flujo de trabajo adaptativo sea factible de implementar en el ámbito clínico, el tiempo de exploración total debe permanecer relativamente fijo para pacientes de diferentes tamaños. Después de analizar los tiempos promedio por posición de camilla para el algoritmo adaptativo, encontramos que se debe utilizar un esquema de inyección cuadrática de actividad en función del peso corporal, lo que respalda la relación funcional informada por de Groot et al [68]. Sin embargo, los tiempos reales de exploración adaptativos para cada posición de camilla se determinarán después de la exploración por TC, por lo que la ecuación (10-17) no debe utilizarse

sin el algoritmo de tiempos adaptativos. En cambio, utilizar el esquema cuadrático de EANM (ecuación (10-2)) sería un enfoque conservador para un protocolo de tiempo constante por posición de camilla.

Se obtuvieron niveles de ruido de imagen similares para pacientes de tamaños muy diferentes al usar tiempos de exploración adaptativos (Figura 10.11). Los tiempos de exploración necesarios para algunas regiones anatómicas (tórax, abdomen) del paciente más pesado casi triplicaron los del paciente pequeño, mientras que otros fueron similares (cabeza y extremidades inferiores). Tiempos de adquisición más largos conducirán a tiempos de captación efectivos más largos para las últimas posiciones de camilla (es decir: cuello y cabeza), lo que podría dar lugar a diferencias en los valores de SUV debido a la cinética del radiotrazador. Por ejemplo, la posición de la camilla correspondiente al cuello para los pacientes de la Figura 10.11 comenzaron 67' 45" después de la inyección para el paciente pequeño (fila inferior) y 84' 36" para el paciente pesado (fila superior), es decir: una diferencia de 15 minutos en el tiempo de captación de la  $^{18}\text{F}$ -FDG. El uso de la ecuación (10-17) para prescribir la actividad inyectada (además del algoritmo de tiempo de exploración adaptativo) compensaría este problema, ya que el tiempo total de exploración permanecería fijo para cualquier paciente. Esto sería a expensas de dosis de radiación más altas para los pacientes más pesados. También podría degradar el rendimiento de NECR debido a un aumento en la tasa de coincidencias aleatorias y del tiempo muerto del detector.

Nuestros resultados también sugieren que 7.5 coincidencias por ml podrían no ser suficientes para obtener la mejor calidad de imagen percibida. Este nivel de señal objetivo debe establecerse para lograr un rendimiento adecuado para la tarea de diagnóstico deseada. El nivel de señal podría predefinirse para un rendimiento deseado de detectabilidad de lesiones o de variabilidad test-retest y también podría adaptarse a diferentes órganos. Por ejemplo, se podría prescribir un nivel de señal mayor para la región abdominal para mejorar la detección de metástasis hepáticas. Además, al establecer las mismas coincidencias por ml para cada paciente, los niveles de ruido en el hígado aumentaron para los pacientes más pequeños que el promedio y bajaron para los pacientes más pesados que el promedio en comparación con los tiempos de exploración fijos convencionales (Figura 10.6). Esta es una consecuencia natural de igualar los niveles de ruido para pacientes de diferentes tamaños. En otras palabras, antes de usar nuestro método, los pacientes pequeños / delgados fueron escaneados en exceso y los pacientes más pesados fueron escaneados por defecto con una mayor variabilidad en la calidad de imagen entre pacientes. Después de usar nuestro método, se lograron niveles de ruido más similares entre los pacientes, que era nuestro objetivo principal.



Nuestro método fue probado con un algoritmo de reconstrucción no regularizado (GE VPFXS). Dado que es probable que la relación entre el ruido y las estadísticas de conteo no sea lineal para las reconstrucciones regularizadas, el impacto de nuestro método debe evaluarse más detenidamente en este escenario.

Dado que los perfiles de sensibilidad del escáner están incluidos en el modelo, nuestra metodología también podría usarse para armonizar las duraciones de adquisición para escáneres con diferentes sensibilidades. Todo lo que se necesitaría son los perfiles de sensibilidad axial y radial para un escáner particular (Figura 10.2), que se pueden obtener de los procedimientos de pruebas de aceptación convencionales.

La metodología propuesta también podría extenderse fácilmente a otros modos de adquisición, como el movimiento continuo de la camilla [90], donde el tiempo de adquisición se traduciría en la velocidad del movimiento de la camilla. También se podría usar para el escaneo dinámico de todo el cuerpo, ya sea en modo paso a paso o continuo, donde las estadísticas de conteo son mucho más bajas que en las imágenes estáticas estándar y, por lo tanto, sería deseable la optimización del tiempo de escaneo para diferentes regiones anatómicas. También podría extenderse para otras modalidades híbridas donde se puede obtener una estimación de la atenuación del paciente, como PET / MRI. Finalmente, también podría extenderse a otras modalidades de emisión como SPECT / CT, donde el tiempo de adquisición podría modularse para cada proyección en función de la sensibilidad de una región objetivo de interés como el corazón.

## **10.5. Conclusiones**

En este capítulo se desarrolló un algoritmo de tiempo de adquisición variable / adaptativo específico para cada paciente y para cada escáner PET/CT. En este algoritmo los tiempos de adquisición individuales por posición de camilla se modulan por la sensibilidad local de detección de fotones y por la actividad inyectada. El algoritmo propuesto tuvo éxito en la reducción de la variabilidad del ruido en imágenes clínicas PET/CT de cuerpo entero con  $^{18}\text{F}$ -FDG para diferentes regiones anatómicas de pacientes de diferentes tamaños.

## 11. Mejora de la exactitud cuantitativa mediante filtrado adaptativo

### 11.1. Introducción

La cuantificación de estructuras pequeñas generalmente no es comparable entre los diferentes modelos de escáner PET. Esto se debe a los diferentes diseños de detectores, algoritmos de reconstrucción, configuraciones de reconstrucción y filtros de suavizado, que afectan el contraste final y el ruido en las imágenes reconstruidas [38]. Los filtros de suavizado se utilizan para reducir los niveles de ruido en las imágenes reconstruidas, a expensas de una reducción de la resolución espacial que introduce un sesgo negativo en la cuantificación de estructuras pequeñas. El objetivo de la armonización cuantitativa en la PET es hacer que las mediciones sean comparables entre los diferentes modelos de escáner, lo que permite ensayos clínicos multicéntricos y el seguimiento del paciente en el entorno clínico. La asociación europea de medicina nuclear (EANM) propuso protocolos de armonización para lograr resultados cuantitativos comparables para diferentes sistemas de PET. Estos protocolos prescriben tolerancias para los coeficientes de recuperación de contraste (CRC), medidos a partir de fantasmas de calidad de imagen corporal NEMA estándar [2], [3]. Las tolerancias se definen como los valores CRC mínimos y máximos permitidos para seis tamaños de esfera diferentes. Los anchos de banda de las tolerancias son las diferencias entre los valores CRC máximos y mínimos permitidos para cada tamaño de esfera. Se definen dos conjuntos de tolerancias para los seis tamaños de esfera, uno para los valores máximos de píxeles ( $CRC_{max}$ ) y otro para los valores promedio de píxeles de las esferas ( $CRC_{A50}$ ):

$$CRC_i = \frac{[A]_i}{[A]_{real}} \quad (11-1)$$

donde  $[A]_i$  es la concentración de actividad máxima o media y  $[A]_{real}$  es la concentración de actividad real. El umbral adaptativo del 50% para estimar el valor medio de la esfera se estima como:

$$A_{50} = \frac{[A]_{max} + fondo}{2} \quad (11-2)$$

donde  $[A]_{max}$  es el valor máximo de voxel en la esfera y *fondo* es el valor medio de fondo alrededor de la esfera [19]. Cuando los valores de los coeficientes de recuperación de contraste son iguales a uno, significa que la actividad medida es igual a la actividad real (es decir, sin sesgo cuantitativo). Las tolerancias originales (EANM-1) se definieron en base a escáneres sin modelado de la resolución espacial (PSF). Más recientemente, se definieron nuevas tolerancias basadas en escáneres de última generación (EANM-2), que utilizan modelado de resolución y / o

información de tiempo de vuelo y / o regularización durante la reconstrucción de imágenes [91]. El modelado de resolución en PET [77], [92] generalmente conduce a un mejor contraste para estructuras pequeñas a expensas de los artificios de “overshooting” que afectan la cuantificación [11]. Si estos artificios no se compensan, con filtrado o regularización adicional [37], pueden producir una sobreestimación significativa de los valores de  $CRC_{max}$ .

Las tolerancias de cuantificación para las especificaciones EANM originales (EANM-1) y las actualizadas (EANM-2) se muestran en la Figura 11.1.

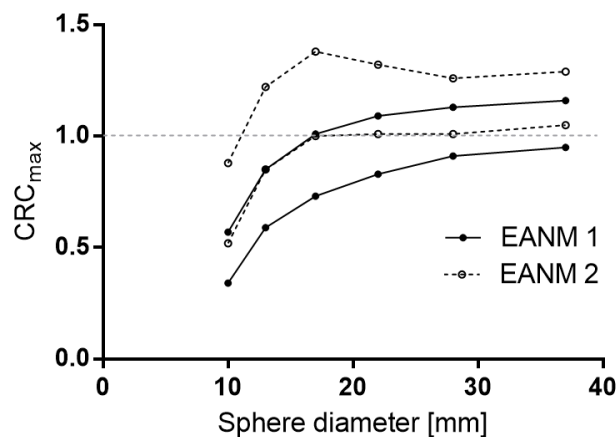


Figura 11.1. Tolerancias cuantitativas.

Se muestran las tolerancias para los coeficientes de recuperación de contraste máximos ( $CRC_{max}$ ) de la asociación europea de medicina nuclear (EANM). EANM-1 son las tolerancias cuantitativas originales y EANM-2 son las actualizadas. Los valores mínimos y máximos aceptados se muestran para cada conjunto de datos.

En la práctica clínica, el valor de captación estándar (SUV) se utiliza con frecuencia para evaluar la respuesta del paciente a la terapia [66], siendo el valor de absorción máximo ( $SUV_{max}$ ) el más utilizado [93]. Dado que los valores de  $SUV_{max}$  tienen los mismos sesgos con respecto al tamaño de la lesión que los valores de  $CRC_{max}$ , sería deseable lograr valores de CRC con el sesgo y la varianza más bajos posibles. Los filtros lineales de suavizado (pasabajos) introducen sesgos negativos en la cuantificación de estructuras pequeñas, presentando un compromiso entre la reducción de ruido y la pérdida de resolución. Cuanto más ancho sea el filtro (mayor FWHM), menor será el ruido y la resolución espacial en las imágenes filtradas, lo que a su vez aumenta el sesgo de cuantificación negativo.

Como alternativa a los filtros lineales, se han propuesto algoritmos de reducción de ruido no-lineales que preservan la resolución de las imágenes de medicina nuclear, tales como los filtros de difusión anisotrópicos [94], los filtros bilaterales [95], los filtros de media no-local (NLM) [96], [97], filtros colaborativos de agrupado de bloques en el dominio wavelet [36], [98], filtros wavelet

y curvelet [99], [100] y redes neuronales profundas [101]. Estos filtros adaptativos se diseñaron para preservar los bordes y los detalles al tiempo que reducen el ruido y aumentan la relación de contraste a ruido para estructuras pequeñas en comparación con los filtros lineales pasabajos (por ejemplo: filtros gaussianos). Sin embargo, no fueron diseñados específicamente para reducir el sesgo de cuantificación de  $CRC_{max}$ . Además, es deseable que cualquier filtro conserve la mayor parte de la señal original presente en la imagen, no solo el valor máximo. Una de las métricas de rendimiento más clásicas para técnicas de reducción de ruido es la relación señal a ruido pico (PSNR), definida como:

$$PSNR = 20 \log_{10}(MAX_I) - 10 \log_{10}(MSE) \quad (11-3)$$

donde  $MAX_I$  es el valor de voxel máximo posible de la imagen y  $MSE$  es el error cuadrático medio, definido como:

$$MSE = \frac{1}{mno} \sum_{i=0}^{m-1} \sum_{j=0}^{n-1} \sum_{k=0}^{o-1} [I(i, j, k) - K(i, j, k)]^2 \quad (11-4)$$

donde  $I$  es la imagen sin ruido ideal y  $K$  es la imagen filtrada.

La mayoría de los sistemas de PET clínicos utilizan algoritmos iterativos de maximización de la esperanza (EM) para la reconstrucción de imágenes, siendo el algoritmo OSEM el estándar clínico [9]. Para lograr un buen rendimiento de reducción de ruido, se debe incluir un modelo adecuado del ruido dentro del algoritmo de filtrado. Las características del ruido de las imágenes de PET podrían resumirse de la siguiente manera. Primero, la varianza en cualquier punto de la imagen tiene un factor proporcional al valor medio de la imagen en ese punto [35], [84]. La amplitud del ruido también depende de la sensibilidad de detección del sistema PET en una determinada posición espacial [30], [36]. Aquellas regiones con mayor atenuación de fotones mostrarán mayores niveles de ruido. Además, el espectro de potencia de ruido (NPS) o la función de autocorrelación del ruido [102], [103] generalmente muestran cierto grado de correlación en la estructura del ruido. En resumen, el ruido en las imágenes PET reconstruidas con algoritmos EM varía con la posición espacial, su amplitud depende de la señal y de la sensibilidad de detección de fotones y muestra cierto grado de autocorrelación. Por lo tanto, un esquema de reducción de ruido para PET exitoso debería ser capaz de adecuarse a estas propiedades del ruido.

En este capítulo, implementamos un nuevo filtro adaptativo de tres etapas especialmente diseñado para imágenes PET y estudiamos su impacto en las tolerancias de armonización cuantitativa para una variedad de escáneres PET. Además, evaluamos los sesgos de los valores  $CRC_{max}$  y el rendimiento de reducción de ruido para propósitos generales (PSNR).

## 11.2. Metodología

### 11.2.1. Diseño del filtro adaptativo

Se implementó un filtro de reducción de ruido adaptativo de tres etapas, donde las salidas de cada etapa se utilizan para guiar la reducción de ruido de la siguiente etapa. De esta manera, cada etapa refina el resultado de la anterior. Aunque dos etapas de eliminación de ruido suelen ser la opción estándar para tareas de reducción de ruido de propósito general [98], [104], agregamos un filtro rotacionalmente invariante como tercera etapa para mejorar la cuantificación de estructuras pequeñas.

La implementación del filtro se realizó en MATLAB (The Mathworks, Inc.). El diagrama de bloques se muestra en la Figura 11.2. Los gráficos de superficie de los residuos y los mapas de ruido de una imagen de una fantoma NEMA se muestran en la Figura 11.3.

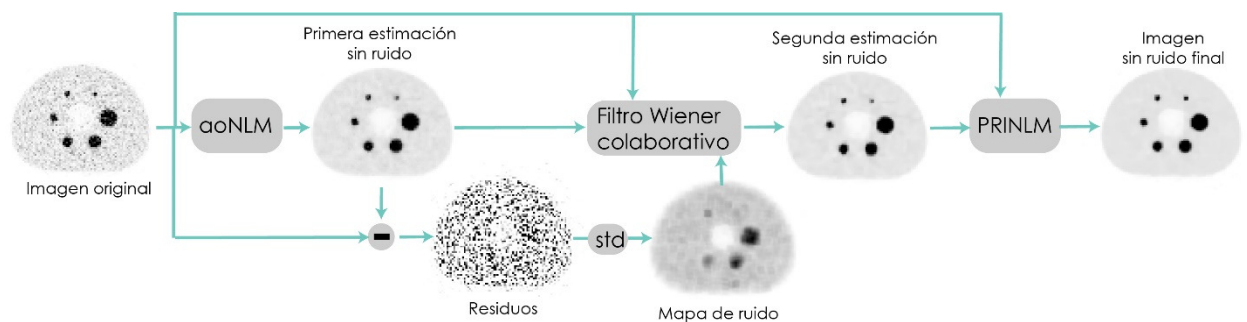


Figura 11.2 Diagrama en bloques del filtro adaptativo de tres etapas.

La primera etapa realiza una estimación inicial del nivel de ruido para cada voxel y utiliza esta información para guiar un filtro de medias no locales (NLM) adaptativo y optimizado (AONLM) para reducir el ruido. Los filtros en bloques usan matrices cúbicas de voxels para estimar las métricas de similitud, en lugar de un único voxel. La estimación del nivel de ruido se refina luego de la primera etapa restando la salida de esta etapa (primera estimación sin ruido) de la imagen original y luego estimando la desviación estándar de los residuos. Los resultados de aplicar solo las dos primeras etapas sugirieron que esta simple estrategia de estimación de ruido resulta en sesgos cuantitativos más bajos cuando se usa como entrada para la segunda etapa, en lugar de la estimación del nivel de ruido del filtro AONLM.

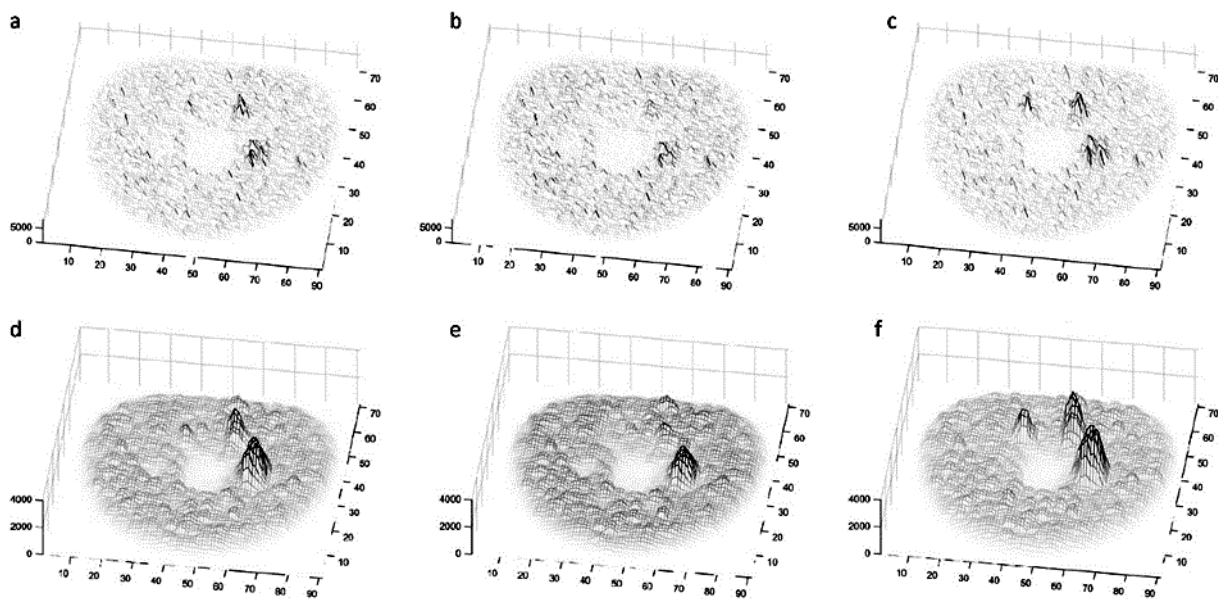


Figura 11.3. Ejemplos de los residuos después del filtrado.

Se muestran los valores absolutos de los residuos y mapas de ruido de un fantoma NEMA procesado con el filtro propuesto. a) Residuos de primera etapa. b) Residuos de segunda etapa. c) Residuos de tercera etapa. d) Mapa de ruido de la primera etapa. Este mapa de ruido se usa como una entrada a la segunda etapa. e) Mapa de ruido para la salida de la 2da etapa. e) Mapa de ruido para la salida de la 3ra etapa. Los dos últimos mapas se muestran solo con fines ilustrativos.

En la segunda etapa, se aplica un filtro de Wiener colaborativo de tipo block-matching a la imagen original, utilizando la salida de la primera etapa para guiar el proceso de block-matching. El filtro Wiener realiza una ponderación casi óptima de los coeficientes espectrales wavelet en función de la relación señal / ruido local, minimizando el error cuadrado medio (MSE) entre la imagen filtrada y la imagen original sin ruido [105], [106]. Utiliza la salida de la primera etapa como una estimación de la señal sin ruido y la desviación estándar local del ruido para calcular los pesos de Wiener en el dominio wavelet. El filtro Wiener tiene la ventaja adicional de preservar el valor medio de la señal de cada bloque de voxels (componentes de frecuencia cero), reduciendo así el sesgo cuantitativo introducido por la etapa AONLM.

Una limitación común de los filtros AONLM y Wiener es que no utilizan métricas de distancia rotacionalmente invariantes. Esto significa que los bloques que son idénticos entre sí, excepto por la introducción de una rotación (por ejemplo: un borde curvo) no serán considerados similares por estos filtros, lo que reduce el rendimiento de eliminación de ruido para las estructuras curvas. El filtro de Wiener, al ser un filtro de dominio wavelet, también tiene la desventaja de producir artificios visibles a lo largo de las direcciones espaciales principales (x, y, z), ya que los componentes de señal a lo largo de estas direcciones tienden a preservarse mientras que los componentes "oblicuos" tienden a ser cancelados.

La última etapa consiste en un filtro NLM prefiltrado y rotacionalmente invariante (PRINLM). Esta etapa se introdujo para mitigar las limitaciones de la invariancia rotacional de las etapas anteriores. En lugar de utilizar una métrica de distancia en bloques, implementa una métrica rotacionalmente invariante. Esto da como resultado un mayor rendimiento de eliminación de ruido para estructuras rotacionalmente invariantes, como esferas y bordes curvos. Se introdujo como un último paso, ya que necesita una imagen con bajo nivel de ruido como entrada para guiar el proceso de eliminación de ruido. Los detalles de cada paso se dan en las siguientes subsecciones.

#### 11.2.1.1. Primera etapa: filtro AONLM

La primera etapa de reducción de ruido se basa en el filtro adaptativo y optimizado NLM (AONLM) propuesto por Manjón *et. al.* diseñado para imágenes de resonancia magnética con ruido espacialmente variable [107]. Los filtros de medias no locales se basan en la estimación de promedios ponderados entre voxels basados en una métrica de distancia [108]. Los bloques de referencia se seleccionan secuencialmente para cubrir toda la imagen de forma deslizante. Después de seleccionar un bloque de referencia  $B_i$ , el peso relativo de cada bloque vecino de voxels  $B_j$  se estima como:

$$w(B_i, B_j) = \frac{1}{Z_i} e^{-\frac{\|u^{(N_i)} - u^{(N_j)}\|_2^2}{\beta \sigma^2}} \quad (11-5)$$

donde el numerador del exponente es la norma L2 al cuadrado (cuadrado de la distancia euclidiana) entre el bloque de referencia y los bloques vecinos,  $\beta$  es un hiperparámetro definido por el usuario que controla la suavidad general del resultado y  $\sigma^2$  es el nivel de ruido local estimado para el bloque  $B_i$ . La suma de los pesos dentro del área de búsqueda se normaliza a la unidad mediante la constante de normalización  $Z_i$ . El filtro se llama "adaptativo" ya que los pesos promedio se modulan en función del nivel de ruido local. El volumen de búsqueda / vecindad alrededor del bloque de referencia  $B_i$  generalmente tiene un tamaño limitado para reducir la carga computacional [104], [109]. Los bloques con contenido de información similar al bloque de referencia tendrán pesos relativamente altos, mientras que los bloques con contenido de información diferente contribuirán menos al promedio final. Un ejemplo se muestra en la Fig. 4.



Figura 11.4. Ejemplo de agrupado de bloques (block-matching).

En este ejemplo 2D (imagen coronal  $^{18}\text{F}$ -FDG PET),  $R$  representa el bloque de referencia, mientras que  $T1$  y  $T2$  son bloques vecinos. Como  $T1$  es similar a  $R$ , el peso  $w(R, T1)$  será mucho mayor que  $w(R, T2)$ , ya que  $T2$  tiene un contenido de información diferente. El tamaño del bloque y el volumen de búsqueda (rectángulo gris) fueron exagerados para fines ilustrativos.

El filtro se denomina "optimizado", ya que utiliza una estrategia de preselección para mejorar los resultados de reducción de ruido, donde los bloques con valores medios o varianzas demasiado diferentes del bloque de referencia se excluyen del promedio. La varianza del ruido local,  $\sigma^2$ , se estima como la mínima norma L2 al cuadrado (distancia euclidiana al cuadrado) entre el bloque de referencia  $B_i$  y los bloques circundantes:

$$\sigma^2 = \min \left( d(B_i, B_j) \right) \quad \forall j \neq i \quad (11-6)$$

donde la distancia  $d$  se calcula a partir de la sustracción de la imagen ruidosa original y una versión filtrada con un núcleo gaussiano de tamaño  $3 \times 3 \times 3$ . Como un mismo voxel puede estar incluido en varios bloques de referencia superpuestos, se obtienen estimaciones sin ruido redundantes de la intensidad de cada voxel. Estas se promedian para obtener la estimación de intensidad final para cada voxel en la imagen [109].

#### 11.2.1.2. Etapa intermedia de estimación del ruido

Después de la etapa inicial de reducción de ruido (filtro AONLM), la imagen filtrada se resta de la imagen ruidosa original para obtener una imagen residual. La intensidad de ruido local (mapa de ruido) se estima como la desviación estándar de cada bloque de  $3 \times 3 \times 3$  voxels en esta imagen residual, asignada al voxel central:

$$\hat{\sigma}_{x_R}(i) = \text{std}(B_i^{NLM} - B_i^{\text{original}}) \quad (11-7)$$



donde  $B_i$  es un bloque 3x3x3 extraído de la misma posición espacial de imagen filtrada o de la imagen ruidosa. Este mapa de intensidad de ruido  $\hat{\sigma}_{x_R}$  se utiliza como entrada para el filtro colaborativo de Wiener.

### 11.2.1.3. Segunda etapa: filtro de Wiener colaborativo

El algoritmo de agrupado de bloques BM4D (block-matching 4-dimensional) [98] implementa un paradigma de filtro colaborativo, donde bloques de voxels tridimensionales similares se apilan en una matriz de 4 dimensiones (hipercubo) y se filtran conjuntamente en el dominio transformado wavelet. Se selecciona un bloque de referencia y los bloques más similares (norma L2 al cuadrado) en un volumen de búsqueda predefinido se agrupan junto al bloque de referencia. Una transformada wavelet 4D aplicada al grupo 4D explota la correlación local presente entre los voxels en cada bloque y la correlación no local entre los voxels correspondientes de los diferentes bloques en el grupo. El espectro wavelet del grupo transformado es “ralo” (del inglés *sparse*), lo que lleva a una separación efectiva de la señal y el ruido a través del filtrado de Wiener.

En nuestra implementación, utilizamos la salida del filtro AONLM para guiar el filtro Wiener, en lugar de la etapa de umbral duro del filtro BM4D original. Esta elección de diseño se basó en resultados (no mostrados) que indicaban que el filtro AONLM tiene un mejor rendimiento de eliminación de ruido para esferas pequeñas. La transformada wavelet 4D se implementó como 3 transformadas de coseno discretas separables (DCT) a lo largo de las direcciones espaciales (x,y,z) y una transformada Haar unidimensional [110] a través de la dimensión del grupo (4ta dimensión).

Después de agrupar los bloques y de realizar las transformadas wavelet, el espectro del grupo ruidoso (grupo de la imagen original) se multiplica por los coeficientes de Wiener ( $W$ ), estimados a partir del espectro del grupo de la imagen sin ruido (salida del filtro AONLM) y del nivel de ruido local como:

$$W_{S_x^{\hat{y}}^{NLM}} = \frac{\left| T_{4D}^{wiel} \left( G_{S_x^{\hat{y}}^{NLM}}^{\hat{y}^{NLM}} \right) \right|^2}{\left| T_{4D}^{wiel} \left( G_{S_x^{\hat{y}}^{NLM}}^{\hat{y}^{NLM}} \right) \right|^2 + \hat{\sigma}_x^2} \quad (11-8)$$

donde  $S_x^{\hat{y}}^{NLM}$  es el conjunto de coordenadas espaciales que indexa los bloques seleccionados después del proceso de agrupado de bloques. El grupo de bloques o hiper-cubo  $G_{S_x^{\hat{y}}^{NLM}}^{\hat{y}^{NLM}}$  se construye con las distancias estimadas a partir de la primera estimación sin ruido  $\hat{y}^{NLM}$ , (salida de la etapa

AONLM). La misma agrupación / coordenadas  $S_x^{\hat{y}^{NLM}}$  se utilizan para generar otro grupo  $G_{S_x^{\hat{y}^{NLM}}}^{ruidoso}$  construido con los bloques de la imagen ruidosa original.  $T_{4D}^{wie}$  es la transformada wavelet de 4 dimensiones aplicada a cada grupo y  $\hat{\sigma}_x^2$  es la varianza local del ruido. El paso de estimación de ruido espacialmente variante presente en el algoritmo BM4D supone que el ruido es blanco (es decir: no correlacionado), una suposición que no es estrictamente cierta para las imágenes PET [102], [111]. En los pasos de estimación de ruido de las ecuaciones (11-2) y (11-3), esta suposición se relaja.

El grupo filtrado se produce invirtiendo la transformación cuatridimensional original después del filtrado de Wiener:

$$G_{S_x^{\hat{y}^{NLM}}}^{y^{Wiener}} = T_{4D}^{wie^{-1}} \left( W_{S_x^{\hat{y}^{NLM}}} \cdot T_{4D}^{wie} \left( G_{S_x^{\hat{y}^{NLM}}}^{y^{ruidoso}} \right) \right) \quad (11-9)$$

El paso final es la agregación, donde se promedian diferentes estimaciones de grupos superpuestos utilizando una combinación convexa con pesos adaptativos. Se pueden encontrar más detalles de la implementación en las publicaciones originales [98], [112].

#### 11.2.1.4. Tercera etapa: filtro de medias no locales rotacionalmente invariante prefiltrado (PRINLM)

La tercera y última etapa se basa en el filtro NLM rotacionalmente invariante prefiltrado (PRINLM) propuesto por Manjón et. al. [104]. Esta implementación utiliza una métrica de distancia rotacionalmente invariante para mejorar la reducción de ruido de estructuras curvas y/o pequeñas. Introdujimos una constante de regularización  $\beta$  para controlar la suavidad general del resultado. El peso entre un voxel de referencia  $i$  y un vecino  $j$  viene dado por:

$$w(i, j) = \frac{1}{Z_i} e^{-\frac{1}{2} \left( \frac{(y(i)-y(j))^2 + 3(\mu_{N_i} - \mu_{N_j})^2}{2\beta^2 \mu_{N_i}^2} \right)} \quad (11-10)$$

donde  $\mu_N$  son los valores medios para un bloque de 3x3x3 voxels centrado alrededor de los voxels  $i$  o  $j$ , e  $y$  es la imagen de entrada (la salida del filtro de Wiener). Las distancias entre los valores promedio  $\mu_N$  se normalizan por el valor promedio de referencia  $\mu_{N_i}$  al cuadrado. Esta modificación se introduce para evitar el exceso de suavizado en áreas de alta captación del radiotrazador y fue propuesta por primera vez por Qi et. al. [97]. Estos pesos se aplican a los voxels de la imagen ruidosa original para realizar el promedio NLM. Por lo tanto, cada voxel se reemplaza por un promedio NLM rotacionalmente invariante.

### 11.2.2. Fantomas y adquisición de imágenes

Dado que nuestro objetivo es obtener un sesgo de cuantificación bajo para los valores de  $CRC_{max}$  y valores altos de PSNR al mismo tiempo, utilizamos dos fantomas diferentes para validar el método: un fantoma digital de cerebro PET para evaluar el rendimiento de PSNR y un fantoma real de calidad de imagen PET NEMA/IEC para evaluar el rendimiento cuantitativo.

Seleccionamos un fantoma digital del cerebro [113] para evaluar el rendimiento del PSNR, ya que el cerebro es una de las estructuras más complejas (ricas en información) que se puede estudiar con PET. El fantoma original se remuestreó con voxels de  $3.64 \times 3.64 \times 3.27$  mm. Se agregó ruido correlacionado realista dependiente de la señal para simular un escaneo corto del cerebro de 1 minuto, usando la resolución y las mediciones del espectro de potencia de ruido (NPS) del escáner PET/CT GE Discovery 710 y la configuración de reconstrucción # 1 de la tabla 1 [29]. Las imágenes transaxiales de muestra del fantoma se muestran en la Figura 11.5.

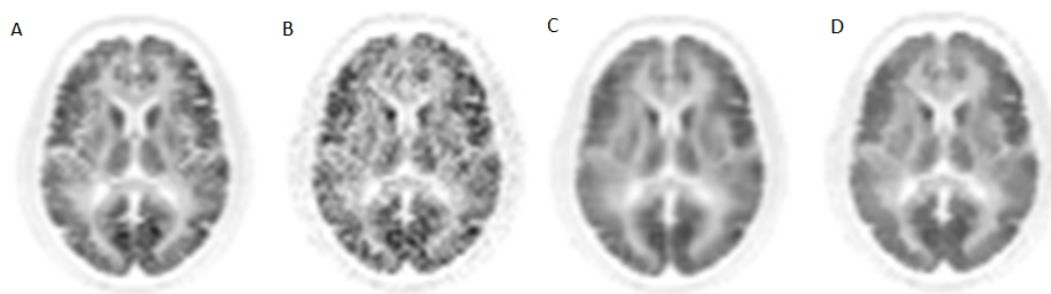


Figura 11.5. Imágenes transaxiales del fantoma cerebral.

A) Imagen original sin ruido. B) Imagen con ruido correlacionado dependiente de la señal agregado, simulando una adquisición de 60 segundos (PSNR = 21.84 dB). C) Resultados del filtro BM4D (PSNR = 24.94 dB). D) Resultado del filtro de tres etapas con parámetros óptimos (PSNR = 24.91 dB).

Para evaluar el rendimiento de reducción de ruido en términos del sesgo de cuantificación de los valores  $CRC_{max}$ , escaneamos fantomas de calidad de imagen NEMA con insertos esféricos en múltiples tomógrafos PET. Los fantomas se llenaron con una solución de  $^{18}F$ -FDG, calibrada al inicio de la adquisición de la imagen, de 20 kBq/ml para las seis esferas y 2 kBq/ml para el fondo (relación 10: 1 de esfera a fondo). Se obtuvieron imágenes del fantoma en los siguientes tomógrafos PET/CT: GE Discovery 710, GE Discovery IQ, GE Optima 560, GE Discovery STE y Siemens Biograph Truepoint TrueV. Se prescribieron dos posiciones de camilla de PET con los insertos esféricos del fantoma NEMA centrado en el medio de la región de solapamiento entre posiciones de camilla. Las duraciones de los primeros escaneos se establecieron en 2 minutos/posición de camilla. Se tomaron 5 escaneos repetidos para todos los tomógrafos, ajustando el tiempo de adquisición para compensar el decaimiento radiactivo. Las imágenes fueron

reconstruidas sin posfiltros y sin modelado de la resolución espacial (PSF). Los parámetros de reconstrucción se muestran en la Tabla 11-1.

Tabla 11-1. Parámetros de reconstrucción.

Solo las reconstrucciones VuePoint FX utilizaron tiempo de vuelo. VuePoint es el nombre comercial utilizado por General Electric Healthcare.

Reconstrucción	Tomógrafo	Algoritmo	Iteraciones / Subgrupos	Tamaño de voxel [mm]
#1	GE Discovery 710	VuePoint FX	2/24	x, y = 3.65 z = 3.27
#2	GE Discovery 710	VuePoint HD	2/24	x, y = 3.65 z = 3.27
#3	GE Optima 560	VuePoint HD	3/16	x, y = 3.65 z = 3.27
#4	GE Optima 560	VuePoint HD	4/32	x, y = 3.65 z = 3.27
#5	GE Optima 560	VuePoint HD	2/32	x, y = 3.65 z = 3.27
#6	Siemens Biograph TruePoint TrueV	OSEM 3D	3/21	x, y = 4.00 z = 4.00
#7	GE Discovery IQ	VuePoint HD	5/12	x, y = 3.65 z = 3.27
#8	GE Discovery STE	VuePoint HD	2/28	x, y = 5.47 z = 3.27

Para fines comparativos, las imágenes del escáner GE Discovery 710 (5 repeticiones) también se reconstruyeron con configuraciones compatibles con EANM-1 y EANM-2, que se enumeran en la Tabla 11-2.

Tabla 11-2. Parámetros de reconstrucción armonizados.

Parámetros armonizados según recomendaciones de la EANM para el escáner GE Discovery 710.

Configuración	Algoritmo	Iteraciones / Subgrupos	Tamaño de voxel [mm]	Posfiltros
EANM-1	VuePoint FX	2/24	x, y = 3.65 z = 3.27	Transaxial: 6.3 mm Axial: "heavy"
EANM-2	VuePoint FX + SharpIR (PSF)	2/24	x, y = 3.65 z = 3.27	Transaxial: 5.3 mm Axial: "standard"

La configuración nro. 1 fue el conjunto de datos de "entrenamiento" utilizado para la optimización del filtro, para ambos fantasmas (cerebral y NEMA). La mayoría de estas configuraciones (1, 3, 6, 7 y 8) fueron las configuraciones estándar usadas en la práctica clínica,

pero sin posfiltros. Se agregaron las configuraciones 2, 4 y 5 para evaluar la robustez del filtro frente a diferentes números de iteraciones del algoritmo de reconstrucción. Las imágenes sin filtrar se procesaron con el filtro de tres etapas propuesto y con el filtro BM4D, y se estimaron los valores de CRC para todas las esferas. Elegimos el filtro BM4D para la evaluación comparativa, ya que este filtro ha superado a otros filtros de estado del arte para la reducción de ruido en imágenes de resonancia magnética [104].

### 11.2.3. Optimización del filtro

Aunque cada etapa de filtrado tiene varios parámetros que pueden influir en la calidad de la reducción de ruido y de los resultados cuantitativos, muchos de ellos ya se han optimizado en las publicaciones originales (Tabla 11-3).

Tabla 11-3. Parámetros para las distintas etapas de filtrado. Los parámetros fijos fueron optimizados en las publicaciones originales.

Parámetro	AONLM	Wiener	PRINLM
Tamaño del cubo	3	5	3
Incremento entre cubos	2	2	1
Tamaño máximo del grupo	N/A	32	N/A
Tamaño del volumen de búsqueda	5	5	5
Parámetro de regularización ( $\beta$ )	Optimizado	N/A	Optimizado

Por lo tanto, nos centramos en estudiar el efecto de los parámetros  $\beta$  de las etapas NLM (etapa 1:  $\beta_{AONLM}$  y etapa 3:  $\beta_{PRINLM}$ ) ya que controlan la suavidad general del resultado. Para cada combinación de valores  $\beta$ , estimamos el PSNR del fantoma cerebral y el error cuantitativo del fantoma NEMA. Luego, seleccionamos la configuración del filtro de tres etapas que logró similar desempeño en términos de PSNR que el filtro BM4D y evaluamos el error cuantitativo resultante para el fantoma NEMA. Llamamos "óptima" a esta configuración del filtro de tres etapas.

Implementamos una estrategia simple de búsqueda en el espacio de los parámetros  $\beta_{AONLM}$  y  $\beta_{PRINLM}$ . Para cada par de valores, estimamos el valor de PSNR entre la imagen sin ruido del fantoma del cerebro, utilizando el fantoma sin ruido como referencia. Además, estimamos el error cuadrático medio (RMS)  $\epsilon$  de los valores  $CRC_{max}$  de las 5 esferas más grandes del fantoma NEMA para la misma configuración del filtro:

$$\varepsilon = 1/5 \sqrt{\sum_{i=2}^6 (CRCmax_i - 1)^2} \quad (11-11)$$

Excluimos la esfera más pequeña ya que para todos los tomógrafos PET utilizados en este trabajo, su diámetro (10 mm) está por debajo de la frecuencia de Nyquist (12 mm aproximadamente). La estimación del error para  $CRC_{max}$  se realizó en un conjunto de datos de entrenamiento: las imágenes del tomógrafo GE Discovery 710 con la configuración de reconstrucción nro. 1 (Tabla 11-1). Los valores de  $\beta_{AONLM}$  variaron de 1 a 3 con incrementos unitarios y los valores de  $\beta_{PRINLM}$  variaron de 0.05 a 0.3 con incrementos de 0.05.

Para fines de evaluación comparativa, también utilizamos el filtro BM4D con estimación de ruido variable en el espacio [112] para procesar ambos fantasmas (cerebral y NEMA). Se utilizó el perfil “modificado” (configuración de filtro predeterminada).

#### **11.2.4. Definición de las tolerancias para la armonización cuantitativa**

Después de encontrar los parámetros  $\beta$  óptimos, estos mismos parámetros se aplicaron a todas las otras reconstrucciones de fantasmas NEMA (conjuntos de datos de prueba) y se evaluaron los valores de  $CRC_{max}$ , junto con el error RMS ( $\varepsilon$ ). Las tolerancias de armonización cuantitativa se definieron de dos maneras diferentes: 1) Como los intervalos de confianza (IC) del 95% de todos los valores de  $CRC_{max}$  para todas las configuraciones de reconstrucción. 2) Como el IC del 95% de los valores promedio de  $CRC_{max}$  para cada configuración de reconstrucción. La segunda definición es similar al método utilizado por la EANM para definir tolerancias, mientras que la primera proporciona información sobre la reproducibilidad de las mediciones individuales. Se supuso una distribución gaussiana para los valores de  $CRC_{max}$ , por lo que los IC se estimaron como 1,96 veces la desviación estándar de la distribución.

#### **11.2.5. Análisis estadístico**

Los valores promedio de  $CRC_{max}$  (5 repeticiones independientes) para el filtro BM4D, las reconstrucciones EANM1 & EANM2 y para el método propuesto con parámetros optimizados (3SAD) se compararon con pruebas ANOVA unidireccionales de medidas repetidas (una para cada tamaño de esfera). También realizamos pruebas t apareadas entre BM4D y 3SAD. Un valor de  $p$  menor a 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

#### **11.2.6. Evaluación de la calidad de imagen clínica**

Para evaluar subjetivamente la calidad de la imagen clínica, un estudio PET/CT oncológico con  $^{18}F$ -FDG adquirido en el tomógrafo GE Discovery 710 se reconstruyó con la configuración nro. 1 de la Tabla 11-1 y se procesó con la configuración de filtro óptima, con filtros gaussianos

estándar (reconstrucciones compatibles con EANM-1) y con modelado de PSF (reconstrucciones compatibles con EANM-2). Esto fue aprobado por la junta de revisión interna y se obtuvo el consentimiento por escrito del paciente.

### 11.3. Resultados

#### 11.3.1. Optimización del filtro

Después de procesar el fantoma cerebral con el filtro BM4D, se obtuvo un valor de PSNR de 24.94 dB (Figura 5). Los valores de PSNR del fantoma cerebral para cada par de valores de  $\beta_{AONLM}$  y  $\beta_{PRINLM}$  para el filtro adaptativo de tres etapas se muestran en la Tabla 11-4. Se encontró un rendimiento de PSNR coincidente con el filtro BM4D para  $\beta_{AONLM} = 1$  y  $\beta_{PRINLM} = 0.30$  (fuentes en negrita).

Tabla 11-4. Valores de PSNR

Se muestran los valores de PSNR (en dB) para diferentes configuraciones de hiperparámetros. Los valores para  $\beta_{AONLM}$  se muestran en la primera fila y los valores para  $\beta_{PRINLM}$  se muestran en la primera columna.

$\beta_{AONLM}$ $\beta_{PRINLM}$	PSNR del fantoma de cerebro [dB]			Error cuantitativo $\epsilon$ del fantoma NEMA		
	1	2	3	1	2	3
0.05	22.90	24.64	24.65	0.184	0.137	0.104
0.10	24.44	25.10	24.49	0.139	0.080	0.052
0.15	25.24	24.85	24.10	0.092	0.045	0.025
0.20	25.42	24.47	23.73	0.057	0.025	0.016
0.25	25.25	24.08	23.39	0.034	0.014	0.012
0.30	<b>24.91</b>	23.71	23.08	<b>0.018</b>	0.011	0.014

El mínimo error cuantitativo se obtuvo para  $\beta_{AONLM} = 2$  y  $\beta_{PRINLM} = 0.30$ , lo que resultó en un rendimiento de PSNR ligeramente degradado debido al exceso de suavizado. Por lo tanto, utilizamos la configuración que coincidía con el PSNR de BM4D ( $\beta_{AONLM} = 1$  y  $\beta_{PRINLM} = 0.30$ ) para procesar todas las imágenes del fantomas NEMA. En la Figura 11.5 se muestran imágenes de ejemplo del fantoma cerebral, tanto para el filtro BM4D como para el filtro de tres etapas con parámetros óptimos. Los valores de  $CRC_{max}$  para las imágenes del fantoma NEMA de la reconstrucción nro. 1 sin ruido, con el filtro de tres etapas con parámetros óptimos y con el filtro BM4D se muestran en la Figura 11.6.

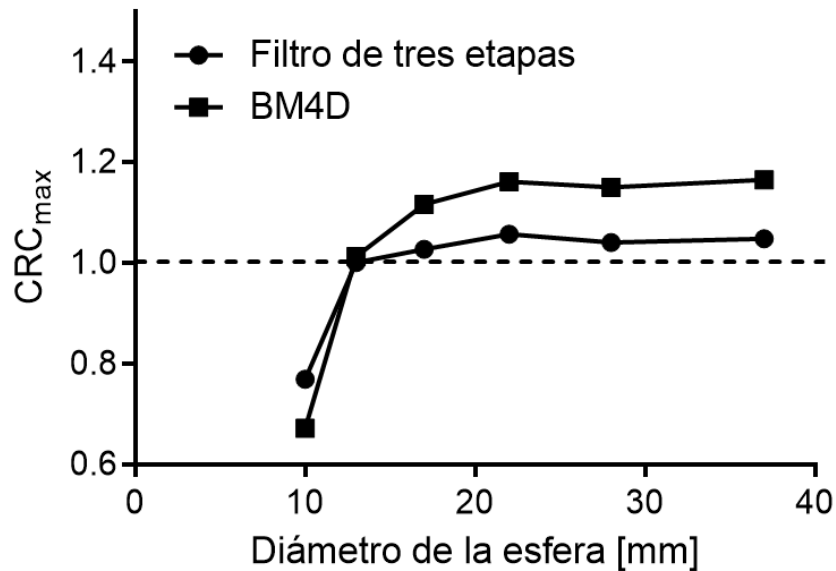


Figura 11.6. Promedios de los CRCs para filtrado adaptativo.

Se muestran los coeficientes de recuperación de contraste máximos ( $CRC_{max}$ ) para el conjunto de datos GE Discovery 710 # 1. Las imágenes fueron procesadas con el filtro de tres etapas con parámetros óptimos (círculos) y con el filtro BM4D (cuadrados).

### 11.3.2. Tolerancias cuantitativas

Los valores de CRC después de aplicar la misma configuración de filtro óptima a todas las adquisiciones individuales de todas las configuraciones de reconstrucción se muestran en la Figura 11.7-a y Figura 11.7-b como valores medios (puntos) e IC del 95% (barras de error). Los valores promedio de CRC para diferentes adquisiciones para cada configuración de reconstrucción se muestran en la Figura 11.7-c y Figura 11.7-d.



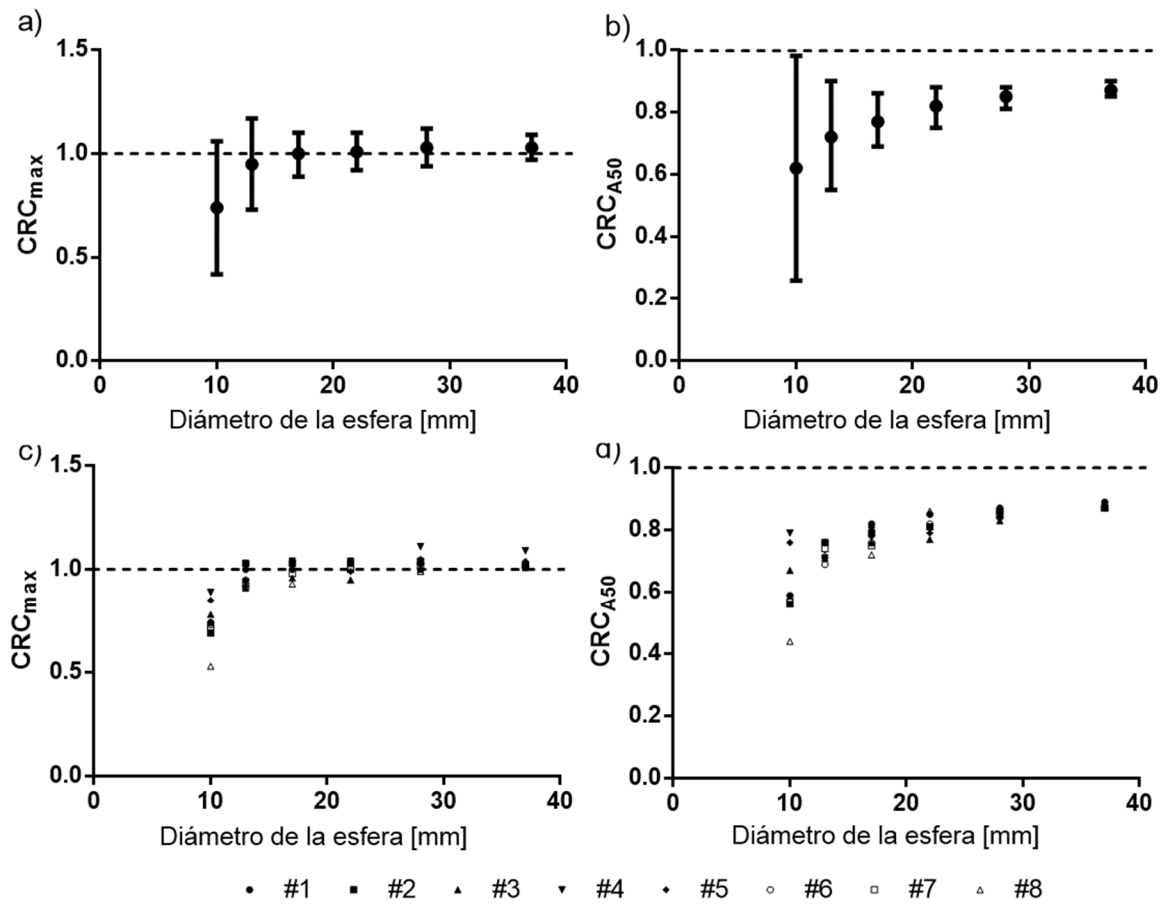


Figura 11.7. Armonización cuantitativa.

a) Valores medios de  $CRC_{max}$  (círculos) e intervalos de confianza del 95% (barras de error, IC) para todas las adquisiciones individuales (40 adquisiciones) de todos los tomógrafos. b) Valores medios de  $CRC_{A50}$  (círculos) e IC del 95%. c) Valores promedio de  $CRC_{max}$  (para adquisiciones repetidas) para las 8 configuraciones de reconstrucción enumerados en la tabla 9.1. d) Valores promedio de  $CRC_{A50}$ .

Las tolerancias de armonización para el filtrado adaptativo se muestran en la Tabla 11-5, junto con las tolerancias de la EANM.

Tabla 11-5. Comparación de las tolerancias de armonización para  $CRC_{max}$ . Las tolerancias se expresan como valor promedio  $\pm$  rango permitido. F.A. es sinónimo de filtrado adaptativo.

Protocolo	Diámetro de la esfera [mm]					
	10	13	17	22	28	37
EANM-1	0.46 $\pm 0.12$	0.72 $\pm 0.13$	0.87 $\pm 0.14$	0.96 $\pm 0.13$	1.02 $\pm 0.11$	1.06 $\pm 0.11$
EANM-2	0.88 $\pm 0.18$	1.04 $\pm 0.19$	1.19 $\pm 0.19$	1.17 $\pm 0.16$	1.14 $\pm 0.13$	1.17 $\pm 0.12$
F.A. (promedios)	0.74 $\pm 0.21$	0.95 $\pm 0.08$	1.00 $\pm 0.08$	1.00 $\pm 0.06$	1.03 $\pm 0.08$	1.03 $\pm 0.05$

F.A. (todos los scans)	0.74 ±0.32	0.95 ±0.22	1.00 ±0.11	1.01 ±0.09	1.03 ±0.09	1.03 ±0.06
------------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

En la Figura 11.8 se muestra una comparación gráfica de estas tolerancias. Los resultados de las pruebas ANOVA indicaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de  $CRC_{max}$  para diferentes reconstrucciones (BM4D, EANM1, EANM2 y el filtro de tres etapas) para todos los tamaños de esfera. Las pruebas t apareadas entre BM4D y el filtro de tres etapas mostraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de  $CRC_{max}$  para esferas mayores de 13 mm de diámetro.

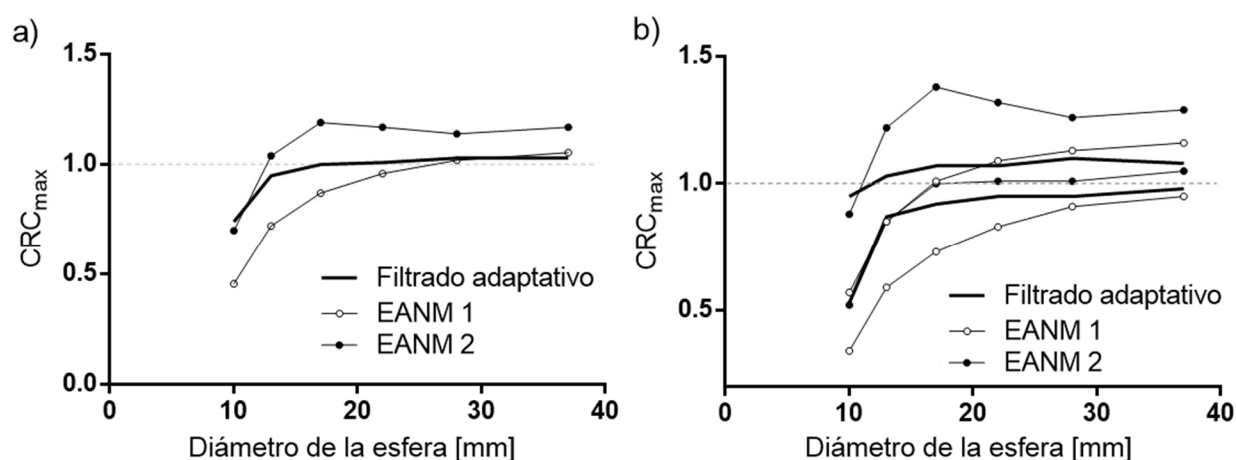


Figura 11.8. Comparación de diferentes tolerancias de cuantificación para  $CRC_{max}$ .

a) Los valores promedio de las tolerancias de armonización se estimaron como el promedio de las tolerancias mínimas y máximas de  $CRC_{max}$  para cada tamaño de esfera. b) Tolerancias (límites mínimos y máximos). Los valores promedio y de ancho de banda se dividieron en dos gráficos diferentes para mejorar su legibilidad.

### 11.3.3. Resultados clínicos

Los resultados para la imagen clínica procesada con la configuración óptima del filtro y la configuración armonizada de EANM se muestran en la Figura 11.9. Observe el aumento de la visibilidad de la lesión y el nivel de ruido reducido del filtro adaptativo en comparación con las reconstrucciones de EANM. No se observaron artefactos visibles para los resultados del filtro adaptativo.

## 11.4. Discusión

Después de optimizar los hiperparámetros  $\beta$  (suavidad general) para la primera y tercera etapas de reducción de ruido para que coincidan con el rendimiento de PSNR del filtro BM4D, se logró un sesgo de cuantificación  $CRC_{max}$  más bajo ( $\pm 5\%$ ) para esferas con diámetros mayores o iguales

a 13 mm (Figura 11.6 y Tabla 11-5). Nuestros resultados sugieren (Tabla 11-4) que el error de cuantificación es mucho más sensible a  $\beta_{PRINLM}$  (el parámetro de regularización de la última etapa de reducción de ruido) que a  $\beta_{AONLM}$  (primera etapa).

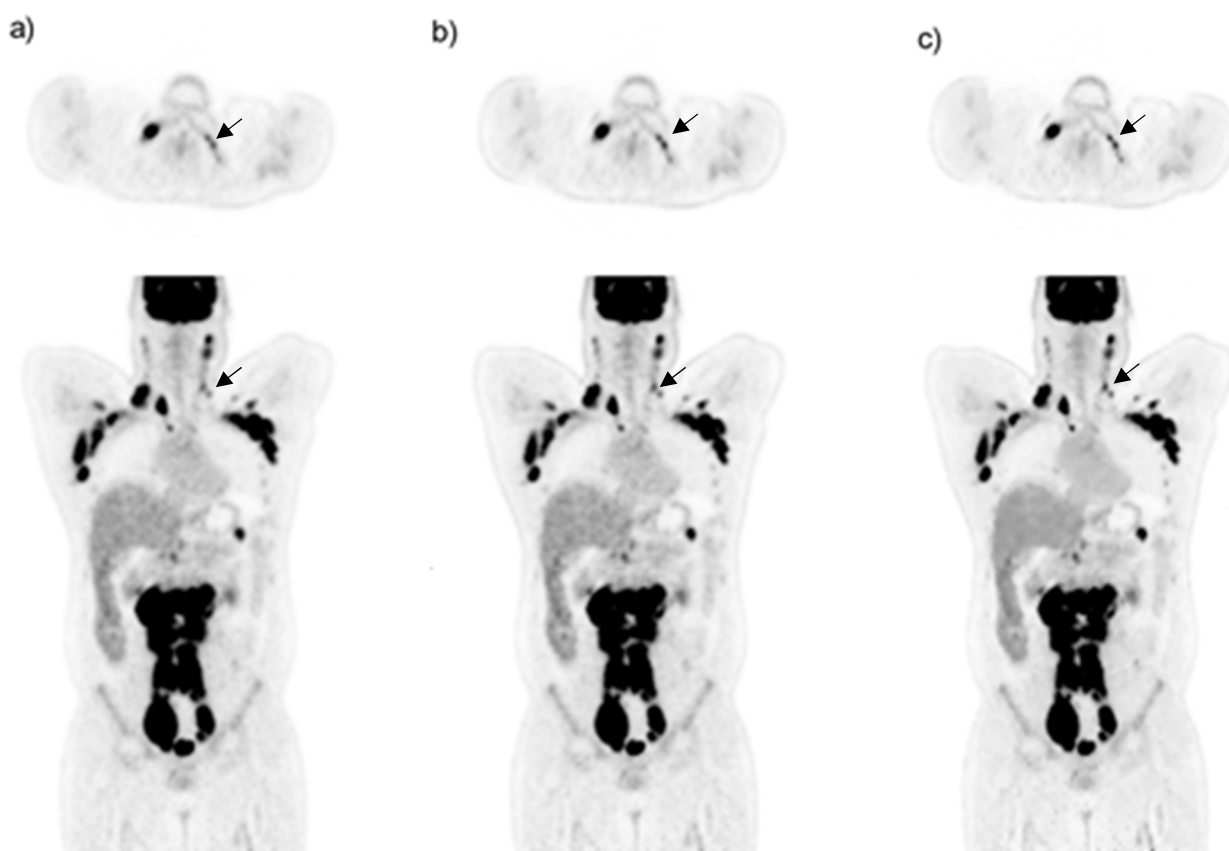


Figura 11.9. Cortes axiales y coronales de una imagen clínica de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

(a) Armonizado con las especificaciones EANM-1. (b) Armonizado con las especificaciones EANM-2. (c) Filtrado con el filtro adaptativo de 3 etapas con parámetros óptimos. La visibilidad de la lesión (flecha) del filtro adaptativo (FA) fue mayor que para las reconstrucciones EANM ( $\text{SUV}_{\text{max}} = 10.6 \text{ g/ml}$ ,  $12.9 \text{ g/ml}$  y  $14.0 \text{ g/ml}$  para EANM-1, EANM-2 y FA respectivamente), mientras que el hígado el ruido fue menor ( $\text{CV} = 8.0\%$ ,  $8.4\%$  y  $5.1\%$  para EANM-1, EANM-2 y AD respectivamente).

Para las adquisiciones repetidas, los valores promedio de  $\text{CRC}_{\text{max}}$  estuvieron cerca de la unidad, mientras que la variabilidad cuantitativa aumentó con la disminución del volumen de la esfera (Figura 11.7a). Para un filtro perfecto que promediase todos los voxels de una esfera, sin voxels de fondo incluidos, la desviación estándar del resultado promediado sería inversamente proporcional a la raíz cuadrada del número de voxels promediados.

Esto explica el ancho creciente de las barras de error con la disminución del tamaño de la esfera en la Figura 11.7a. Después de aplicar la misma configuración de filtro óptima a todos los conjuntos de datos de la Tabla 11-1, se encontraron resultados cuantitativos consistentes con valores promedio de  $\text{CRC}_{\text{max}}$  cercanos a la unidad. Esta es una gran ventaja práctica para la

armonización cuantitativa, ya que no se requirió una optimización de parámetros adicional para diferentes modelos de tomógrafos o configuraciones de reconstrucción.

El sesgo general y el ancho de banda para las tolerancias obtenidas con filtrado adaptativo fueron menores que para las especificaciones EANM-1 o EANM-2, excepto para la esfera más pequeña (Tabla 11-5). De especial interés para propósitos de armonización es que las reconstrucciones con diferentes números de iteraciones, tamaños de píxeles y disponibilidad de tiempo de vuelo resultaron en anchos de banda cuantitativos pequeños al usar filtrado adaptativo (Tabla 11-5). Esta tendencia debería confirmarse para un mayor número de modelos de escáner y configuraciones de reconstrucción en trabajos futuros.

La cuantificación de la esfera de 10 mm de diámetro (esfera más pequeña) sigue siendo un desafío. Se encontró un sesgo cuantitativo negativo inevitable ( $CRC_{max}$  promedio = 0,74), debido a la resolución espacial de los escáneres PET incluidos en este estudio (5 a 6 mm FWHM). La mayor variabilidad de cuantificación se explica por el hecho de que hay menos voxels disponibles para promediar por el filtro adaptativo para la esfera de 10 mm de diámetro, reduciendo así el rendimiento del filtro.

No se observaron artificios en las imágenes filtradas. Los resultados cualitativos muestran que la visibilidad de las lesiones pequeñas mejoró para el filtro adaptativo en comparación con las reconstrucciones armonizadas con EANM (Figura 11.9), incluso en comparación con la reconstrucción de EANM-2 que se basa en el modelado de PSF. El ruido hepático fue menor para el filtro adaptativo en comparación con las reconstrucciones EANM (Figura 11.9). Dado el aumento de la visibilidad de la lesión con una disminución simultánea del ruido de fondo, es probable que mejore la relación de compromiso entre el sesgo de cuantificación y la reproducibilidad y la detectabilidad de lesiones [114] con la estrategia de reducción de ruido propuesta. Esta hipótesis debe explorarse en futuros estudios de detección de lesiones.

Todos los algoritmos de reconstrucción enumerados en la Tabla 11-1 son variaciones del algoritmo OSEM [9]. Nuestros resultados sugieren que el filtro adaptativo de tres etapas propuesto es aplicable a imágenes PET reconstruidas con algoritmos basados en OSEM sin posfiltros, lo que permite su uso para establecer mejores tolerancias de armonización cuantitativa que logran una alta reproducibilidad y bajos sesgos de cuantificación para estructuras con diámetros mayores a 10 mm.

La aplicación a otros algoritmos de reconstrucción, como el algoritmo RAMLA [115], debe explorarse en trabajos futuros.

Algunos casos en los que no se podría usar el filtro propuesto serían las reconstrucciones regularizadas, reconstrucciones basadas en PSF, interpolación o cualquier otro preprocesamiento que aumente la correlación en la estructura de ruido.

Con respecto a la implementación clínica, el algoritmo propuesto podría incorporarse como un paso posterior a la reconstrucción de la imagen en la consola del escáner o como un procesamiento independiente en una estación de trabajo externa, lo que requeriría imágenes sin filtrar como entrada. El método propuesto fue implementado en MATLAB, por lo que la velocidad de ejecución no es comparable a una implementación en C ++ u otros lenguajes equivalentes. Sin embargo, el código MATLAB tardó aproximadamente 7 minutos en procesar un estudio PET de cuerpo entero típico (192 x 192 x 287 voxels), en una PC de escritorio normal (Intel Core I5 con cuatro núcleos funcionando a 3.0 GHz). Este tiempo de ejecución es menor que la duración de una exploración PET tradicional de cuerpo entero (25 minutos), por lo que las imágenes clínicas podrían procesarse sin retraso para una agenda clínica cargada incluso con nuestro código no optimizado para la velocidad de ejecución.

Aunque nuestro énfasis fueron las mediciones de CRC y SUV, también incluimos el fantoma cerebral para analizar el rendimiento general de reducción de ruido del algoritmo. Valores altos de PSNR podrían mejorar la estabilidad de las características radiómicas, que se evaluarán en trabajos futuros.

El uso del filtro adaptativo de tres etapas propuesto para armonizar las reconstrucciones de diferentes modelos de escáner y configuraciones de reconstrucción fue factible, lo que resultó en menores sesgos y variabilidad de cuantificación en comparación con las especificaciones de armonización propuestas previamente [91]. Los resultados más exactos y reproducibles logrados con la metodología propuesta deberían mejorar la cuantificación del SUV, mejorar la evaluación de la respuesta al tratamiento, la diferenciación de las lesiones benignas y malignas y la determinación del pronóstico del paciente.

## **11.5. Conclusiones**

En este capítulo diseñamos, implementamos y validamos un filtro adaptativo para reducción de ruido de imágenes PET. El filtro adaptativo de tres etapas propuesto logró un rendimiento cuantitativo de estado del arte en términos de relación señal-ruido pico (PSNR) y sesgo cuantitativo. Se lograron tolerancias de armonización con sesgos y varianzas menores que los protocolos anteriores para una variedad de modelos de escáner. Los valores de  $CRC_{max}$  estuvieron

cerca de la unidad y la variabilidad de cuantificación también se redujo en comparación con las reconstrucciones estándar.

## 12. Discusión

El principal problema abordado en la tesis fue como lograr que las mediciones provenientes de imágenes adquiridas con diferentes tomógrafos PET y de diferentes pacientes fueran comparables y con el mínimo sesgo y varianza posible. Como vimos en la introducción, el diseño del tomógrafo, el algoritmo de reconstrucción y sus parámetros y, las características propias del paciente agregan variabilidad a las mediciones.

### 12.1. Capítulos 7 y 8: modelo de formación de imagen y protocolo simplificado de armonización.

Nuestra primera hipótesis era que el sesgo de las mediciones provenientes de diferentes tomógrafos PET podían ser armonizados de una manera simplificada. Con este fin se plantearon dos objetivos específicos de la tesis: desarrollar un modelo de formación de imagen para PET e implementar protocolos de armonización simplificados. En el capítulo 8, desarrollamos un protocolo simplificado de armonización cuantitativa basado en el modelo de formación de imagen del capítulo 7. En vez de realizar mediciones complejas con instrumental relativamente costoso, se emplearon simulaciones realizadas a partir de primeros principios. En particular, estimamos la resolución espacial (PSF) y el espectro de potencia del ruido (NPS) a partir de mediciones provenientes de un fantoma cilíndrico. Luego, el modelo de formación de imagen se usó para simular las esferas del fantoma NEMA/IEC, usando la PSF y el NPS como parámetros de entrada. Los coeficientes de recuperación de contraste (CRC) y el nivel de ruido en el fantoma NEMA fueron predichos con un margen de error bajo por las simulaciones para 7 modelos de PET diferentes. De esta manera, pudimos verificar empíricamente que el modelo de formación de imagen, junto con los procedimientos simplificados de medición de la PSF y del NPS funcionan adecuadamente, al menos para el dominio de aplicación estudiado (armonización cuantitativa). El proceso de simulación tiene la ventaja adicional de poder generar tantas muestras de ruido aleatorio como el usuario desee, brindando así información sobre la reproducibilidad de las mediciones, además de su valor medio. El nivel de ruido también puede ajustarse para simular adquisiciones de diferentes duraciones, permitiendo evaluar el impacto de la sensibilidad del tomógrafo en el ruido de las imágenes reconstruidas para un determinado tiempo de adquisición. De esta manera, se puede determinar fácilmente el tiempo de adquisición mínimo para lograr que el nivel de ruido esté por debajo de un umbral de tolerancia, o que la variabilidad cuantitativa en los CRCs esté por debajo de un umbral deseado. La única forma de obtener esta información previamente era repetir múltiples adquisiciones independientes de diferente duración del fantoma NEMA, lo que implica bloquear el tomógrafo PET por un tiempo no despreciable para la atención de pacientes.

Desde un punto de vista práctico, estos resultados permiten que cualquier centro PET pueda armonizar sus reconstrucciones con herramientas simples y económicas. La interfaz gráfica de código abierto desarrollada en MATLAB automatiza el análisis y la obtención del filtro óptimo para obtener CRCs compatibles con las tolerancias de la EANM. El usuario sólo deberá configurar su tomógrafo PET con este valor de filtro para obtener reconstrucciones armonizadas, así como el tiempo mínimo por camilla determinado por la interfaz.

El método propuesto fue probado para tomógrafos PET con reconstrucciones basadas en el algoritmo OSEM. La principal limitación de este método es que no funciona correctamente para reconstrucciones con modelado de la resolución espacial (PSF). El método tampoco fue validado para reconstrucciones regularizadas. El método de simulación desarrollado también puede otorgar flexibilidad y facilidad a la hora de evaluar nuevos escenarios clínicos o para optimizar procesos de diagnóstico por PET ya vigentes, ya que se puede evaluar el impacto cuantitativo al variar el tiempo de adquisición o los parámetros de reconstrucción del sistema. También podría ser empleado fácilmente para evaluar la detectabilidad de lesiones de distintos tamaños y contrastes con el fondo en función del tiempo de adquisición, por ejemplo.

## 12.2. Capítulo 9: armonización retrospectiva

Puede ocurrir que se desee analizar un conjunto de imágenes obtenidas en tomógrafos PET cuyas reconstrucciones no fueron previamente armonizadas. En el capítulo 9 implementamos un algoritmo para la armonización retrospectiva, que permite resolver el anterior problema. Las imágenes originales son deconvolucionadas para obtener imágenes sin filtros de suavizado. Luego, son filtradas nuevamente para obtener CRCs armonizados. La armonización se logra en este caso minimizando la dispersión de los CRCs mediante un proceso de optimización de los posfiltros. Este método es aplicable a cualquier conjunto de imágenes, siempre y cuando se pueda tener acceso a adquisiciones de fantasmas en los tomógrafos en los que fueron obtenidas y con los mismos parámetros de reconstrucción usados en la clínica. Si bien en el capítulo 9 obtuvimos los CRCs a partir de adquisiciones de fantasmas NEMA, estas podrían ser reemplazadas por simulaciones realizadas a partir de fantasmas cilíndricos tal como mostramos en el capítulo 8, siempre y cuando se respeten las limitaciones de dicho método. En este capítulo también vimos que, en un conjunto de datos clínicos, el proceso de armonización cambió la categoría de respuesta al tratamiento en al menos una lesión en la mitad de los pacientes analizados (respecto de las imágenes sin armonizar), lo que demuestra la importancia de trabajar con imágenes armonizadas tanto en el contexto de ensayos clínicos como en la práctica clínica.



### 12.3. Capítulo 10: tiempos de adquisición adaptativos

Nuestra segunda hipótesis fue que la varianza de las mediciones podía ser minimizada empleando protocolos de adquisición avanzados. Para esto se planteó el objetivo específico de aumentar la reproducibilidad cuantitativa incorporando las características propias del paciente en los protocolos de adquisición. Este problema fue abordado en el capítulo 10. Para esto empleamos nuevamente el modelo de formación de imagen del capítulo 7, en particular la dependencia del ruido con la sensibilidad de detección. Dicha sensibilidad depende tanto del diseño del PET como de la atenuación de fotones generada por el paciente. Al combinar ambas informaciones (sensibilidad del tomógrafo y atenuación del paciente), logramos modular los tiempos de adquisición para cada posición de camilla de cada paciente para obtener niveles de ruido constantes independientemente del tamaño del paciente o de la región anatómica estudiada. El algoritmo considera además el peso y la altura del paciente, la actividad administrada y el tiempo de biodistribución del radiotrazador, combinando esta información para determinar automáticamente los tiempos de adquisición para cada posición de camilla. De esta manera, la variabilidad de las mediciones provenientes de una lesión se vuelve independiente del tamaño del paciente y del tomógrafo PET empleado, logrando su armonización. Luego de aplicar el método en pacientes reales, pudimos verificar que es necesario aumentar cuadráticamente el producto tiempo-actividad promedio en función del peso del paciente. Esto implica que, para obtener el mismo nivel de ruido en todos los pacientes, deberá emplearse un producto tiempo-actividad mayor para los pacientes más pesados. Los resultados obtenidos demuestran que el modelo de formación de imagen puede predecir adecuadamente los niveles de ruido, empleando como parámetro de entrada la imagen de sensibilidad del objeto.

Una limitación del método es que, para ser de aplicación práctica, el algoritmo de cálculo de tiempos por camilla debería integrarse en la consola de control del tomógrafo PET. De esta manera, el cálculo de los tiempos de adquisición podría realizarse automáticamente luego de terminada la tomografía computada.

### 12.4. Capítulo 11: filtrado adaptativo.

Nuestra tercera hipótesis fue que los sesgos cuantitativos pueden ser minimizados y armonizados al emplear técnicas avanzadas de reducción de ruido. Para esto se planteó el objetivo de implementar esquemas avanzados de procesamiento de imágenes. En el capítulo 11 diseñamos y validamos un esquema de filtrado adaptativo especialmente diseñado para imágenes PET. El ruido en las imágenes PET es variable en el espacio, y depende de la amplitud de la señal subyacente. Además, en las imágenes reconstruidas por el método OSEM el ruido es

correlacionado, es decir, el valor del ruido en un voxel depende en alguna medida del valor del ruido en voxels vecinos. Las primeras etapas del filtro adaptativo estiman el nivel de ruido en cada voxel, y esta información es empleada para regular el nivel de filtrado. Al adaptarse a la información subyacente y al nivel de ruido local, el filtro logró obtener coeficientes de recuperación de contraste cercanos a la unidad para todas las esferas del fantoma NEMA mayores o iguales a 13 mm de diámetro en cinco modelos PET diferentes, al mismo tiempo que logró un desempeño de estado del arte en la reducción de ruido en imágenes simuladas de un cerebro. La cuantificación de estructuras menores a 13 mm sigue siendo difícil debido a que la frecuencia de muestreo (tamaño de los cristales) en los sistemas PET estudiados es de aproximadamente 5 a 6.5 mm. Una gran ventaja del filtro propuesto es que con un mismo conjunto de parámetros de filtrado se obtuvieron resultados muy similares para diferentes tomógrafos PET y diferentes parámetros de reconstrucción, evitando potencialmente que el usuario tenga que modificar dichos parámetros y facilitando la armonización cuantitativa sin tener que realizar adquisiciones de fantomas. Una limitación de este método es que no funciona con reconstrucciones con modelado de la resolución espacial.

#### 12.5. Discusión general

Cabe destacar que, a pesar de los esfuerzos realizados en la presente tesis, la única forma de armonizar dos tomógrafos PET con resoluciones espaciales diferentes es degradar la resolución espacial del tomógrafo con mejor desempeño para que coincida con la del de menor desempeño. En el caso de la armonización “clásica” empleando filtros Gaussianos (capítulos 8 y 9), el filtro introduce sesgos para todos los tamaños de estructuras, aunque dicho sesgo es mayor cuanto menor sea la estructura. En el caso de la armonización mediante filtrado adaptativo, se logró que el sesgo cuantitativo para estructuras mayores o iguales a 13mm de diámetro ( $1.15 \text{ cm}^3$ ) fuera despreciable para todos los tomógrafos estudiados. Sin embargo, el sesgo y la variabilidad para la esfera de 10 mm siguieron siendo elevados, probablemente debido al diseño de los detectores PET empleados, cuyos tamaños de cristal limitan la frecuencia de muestreo espacial. En este caso, solo aquellas estructuras mayores o iguales a 13mm de diámetro pueden considerarse realmente armonizadas, debiendo evitarse el análisis de estructuras menores. Sólo el uso de detectores PET más avanzados, tales como los detectores digitales con cristales pequeños, permitirá la cuantificación de estructuras sub-centimétricas ya que la frecuencia de muestreo espacial se encuentra cercana a los 3mm.

Si el método de tiempos de adquisición adaptativos del capítulo 10 y el método de filtrado adaptativo del capítulo 11 se combinaran e implementaran en todos los tomógrafos PET/CT, se

lograría obtener mediciones de  $SUV_{max}$  con un sesgo mínimo para estructuras mayores o iguales a  $1.15 \text{ cm}^3$  y cuya variabilidad sería independiente del tamaño del paciente y de la actividad administrada. Las técnicas de estimación de la PSF y del NPS introducidas en el capítulo 8 junto con el proceso de simulación podrían usarse en este contexto para evaluar los coeficientes de recuperación de contraste que podrían ser obtenidos en ausencia de ruido. En el caso de estudios retrospectivos, no podrían modificarse los tiempos de adquisición, pero los sesgos de los coeficientes de recuperación de contraste podrían minimizarse al combinar la técnica de deconvolución con la de filtrado adaptativo.

Finalmente, el diseño de ensayos clínicos que involucren imágenes PET podría ser optimizado de antemano empleando el conocimiento ganado en el transcurso de este proyecto. La exactitud y reproducibilidad de las mediciones cuantitativas podrán ser predichas antes de realizar las imágenes en pacientes reales, así como la probabilidad de detectar lesiones de diferentes tamaños.

### 13. Conclusiones

En esta tesis se desarrollaron, implementaron y validaron métodos para la armonización cuantitativa en PET, teniendo en cuenta características de los tomógrafos tales como resolución espacial, sensibilidad de detección de fotones y espectro de potencia del ruido y características propias del paciente tal como la atenuación de fotones que generan sus tejidos.

Se implementaron y validaron tres métodos de armonización novedosos. Primero, un método simplificado de armonización con similar desempeño que los métodos clásicos más complejos y costosos, el cual se espera permita implementar la armonización cuantitativa en centros PET no académicos de una manera rápida y automatizada. Segundo, un método de armonización retrospectivo que permitió armonizar imágenes provenientes de tomógrafos no armonizados, empleando técnicas de deconvolución. Finalmente, un método de armonización basado en el uso de filtros adaptativos especialmente diseñados y optimizados para imágenes PET, el cual minimiza los sesgos cuantitativos para estructuras complejas respecto a los obtenidos con filtros lineales.

También se implementó y validó un método para adaptar el tiempo de adquisición de cada posición de camilla de PET en función de la sensibilidad del tomógrafo y de la atenuación generada por el paciente. De esta manera, la variabilidad (ruido) en la imagen se mantuvo prácticamente constante para cualquier región anatómica para cualquier tamaño de paciente.

En conclusión, los métodos desarrollados en esta tesis contribuyen a minimizar y armonizar el sesgo y la varianza de las mediciones obtenidas a partir de las imágenes PET.

## 14. Recomendaciones para el futuro

Como hemos visto en los capítulos anteriores, la mayor fuente de sesgo en las mediciones en imágenes PET proviene de los filtros de suavizado. Estos filtros fueron introducidos en la práctica clínica para facilitar la interpretación visual y no con la finalidad de obtener mediciones fiables. Por lo tanto, es recomendable al momento de iniciar un ensayo clínico que utilice imágenes PET configurar reconstrucciones con un número suficiente de iteraciones y sin filtros de suavizado. De esta manera, se preservará la mayor cantidad de información espacial posible. Las imágenes sin filtrar podrán luego ser procesadas con cualquier algoritmo de estado del arte (análisis radiómico, aprendizaje profundo, algoritmos de reducción de ruido, etc.), sin haber sacrificado la información presente en las mismas. Esta estrategia está siendo implementada en el ensayo clínico multicéntrico LEVERAGE en Australia [116], donde se investigará una combinación de venetoclax, obinutuzumab y lenalidomide en pacientes con linfoma sin tratamiento previo y la estadificación y re-estadificación de los pacientes se realizará con  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. En cada tomógrafo PET empleado en el ensayo clínico, se adquirirá un fantoma cilíndrico siguiendo el protocolo presentado en el capítulo 8 para evaluar el sesgo cuantitativo global y la resolución del scanner sin filtros de suavizado. Adicionalmente, se adquirirán fantomas NEMA para evaluar la factibilidad de emplear el método de filtrado adaptativo del capítulo 11. Las imágenes clínicas serán reconstruidas sin filtros y armonizadas al momento de analizar las imágenes, en vez de emplear una armonización prospectiva. De esta manera, se espera poder analizar las imágenes con el menor sesgo cuantitativo posible, al mismo tiempo que se mantendrá la compatibilidad de los datos para ser analizados con algoritmos desarrollados en el futuro.

Para la armonización de estudios retrospectivos, es necesario contar con información sobre los parámetros de reconstrucción y filtrado con los que fueron procesadas las imágenes. Debido a que esta información no está siempre disponible, podrían utilizarse técnicas de inteligencia artificial entrenadas para reconocer la resolución espacial directamente a partir de las imágenes clínicas. De esta manera, podría usarse el método retrospectivo desarrollado en el capítulo 9 ya sea con filtros de suavizado o con filtrado adaptativo. También podría intentarse, mediante técnicas de aprendizaje profundo tales como redes adversarias, convertir directamente las imágenes PET de cualquier tipo a imágenes sin sesgo cuantitativo o armonizadas.

## 15. Referencias bibliográficas

- [1] M. A. Hamburg and F. S. Collins, “The Path to Personalized Medicine,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 4, pp. 301–304, Jul. 2010.
- [2] A. J. Atkinson *et al.*, “Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 69, no. 3, pp. 89–95, Mar. 2001.
- [3] D. L. Raunig *et al.*, “Quantitative imaging biomarkers: A review of statistical methods for technical performance assessment,” *Stat. Methods Med. Res.*, vol. 24, no. 1, pp. 27–67, Feb. 2015.
- [4] G. F. Persson *et al.*, “Interobserver delineation variation in lung tumour stereotactic body radiotherapy,” *Br. J. Radiol.*, vol. 85, no. 1017, pp. 6–10, 2012.
- [5] R. S. of N. America, “Quantitative Imaging Biomarkers Alliance,” 2020. [Online]. Available: <https://www.rsna.org/en/research/quantitative-imaging-biomarkers-alliance>.
- [6] B. Bendriem and D. Townsend, *The Theory and Practice of 3D PET*. Dordrecht: Springer Netherlands, 1998.
- [7] T. Jones and D. Townsend, “History and future technical innovation in positron emission tomography,” *J. Med. Imaging*, vol. 4, no. 1, p. 011013, 2017.
- [8] L. A. Shepp and Y. Vardi, “Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 1, no. 2, pp. 113–122, 1982.
- [9] H. M. Hudson and R. S. Larkin, “Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 13, no. 4, pp. 601–609, 1994.
- [10] Iaea, “Quantitative Nuclear Medicine Imaging: Concepts, Requirements and Methods,” *Iaea Hum. Heal. Reports*, vol. 9, p. 59, 2014.
- [11] A. Rahmim, J. Qi, and V. Sossi, “Resolution modeling in PET imaging: theory, practice, benefits, and pitfalls,” *Med. Phys.*, vol. 40, no. 6, p. 064301, 2013.
- [12] W. H. Richardson, “Bayesian-Based Iterative Method of Image Restoration,” *J. Opt. Soc. Am.*, vol. 62, no. 1, p. 55, Jan. 1972.
- [13] L. B. Lucy, “An iterative technique for the rectification of observed distributions,” *Astron. J.*, vol. 79, no. 6, p. 745, 1974.
- [14] J. W. GIBBS, “Fourier’s Series,” *Nature*, vol. 59, no. 1522, pp. 200–200, Dec. 1898.
- [15] A. Rahmim and J. Tang, “Noise propagation in resolution modeled PET imaging and its impact on detectability,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, no. 19, pp. 6945–6968, Oct. 2013.
- [16] O. Mawlawi and D. W. Townsend, “Multimodality imaging: An update on PET/CT technology,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 36, no. SUPPL. 1, pp. 15–29, 2009.
- [17] J. M. Ollinger, “Model-based scatter correction for fully 3D PET,” *Phys. Med. Biol. Phys. Med. Biol.*, vol. 41, no. 41, pp. 153–176, 1996.
- [18] J. W. Keyes, “SUV: Standard uptake or silly useless value?,” *J. Nucl. Med.*, vol. 36, no. 10, pp. 1836–1839, 1995.
- [19] R. Boellaard *et al.*, “FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 42, no. 2, pp. 328–354, Feb. 2015.
- [20] M. C. Adams, T. G. Turkington, J. M. Wilson, and T. Z. Wong, “A systematic review of

- the factors affecting accuracy of SUV measurements,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 195, no. 2, pp. 310–320, 2010.
- [21] D. A. López-Mora *et al.*, “Comparison of image quality and lesion detection between digital and analog PET/CT,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 46, no. 6, pp. 1383–1390, 2019.
- [22] H. Nyquist, “Certain Topics in Telegraph Transmission Theory,” *Trans. Am. Inst. Electr. Eng.*, vol. 47, no. 2, pp. 617–644, Apr. 1928.
- [23] C. E. Shannon, “A Mathematical Theory of Communication,” *Bell Syst. Tech. J.*, vol. 27, no. 3, pp. 379–423, Jul. 1948.
- [24] G. Reynés-Llompарт, C. Gámez-Cenzano, I. Romero-Zayas, L. Rodríguez-Bel, J. L. Vercher-Conejero, and J. M. Martí-Climent, “Performance Characteristics of the Whole-Body Discovery IQ PET/CT System,” *J. Nucl. Med.*, vol. 58, no. 7, pp. 1155–1161, 2017.
- [25] A. K. Jha *et al.*, “18-month performance assessment of Gemini TF 16 PET/CT system in a high-volume department,” *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 44, no. 1, pp. 36–41, 2016.
- [26] J. S. Reddin *et al.*, “Performance Evaluation of the SiPM-based Siemens Biograph Vision PET/CT System,” *2018 IEEE Nucl. Sci. Symp. Med. Imaging Conf. NSS/MIC 2018 - Proc.*, pp. 1–5, 2018.
- [27] S. N. Friedman, G. S. K. Fung, J. H. Siewerdsen, and B. M. W. Tsui, “A simple approach to measure computed tomography (CT) modulation transfer function (MTF) and noise-power spectrum (NPS) using the American College of Radiology (ACR) accreditation phantom,” *Med. Phys.*, vol. 40, no. 5, p. 051907, 2013.
- [28] A. Rahmim, M. A. Lodge, A. H. Crabb, Y. Zhou, D. F. Wong, and R. F. Gottesman, “Simultaneous monitoring of PET image resolution, noise, uniformity and quantitative accuracy using uniform cylinder phantom measurements in the multi-center setting,” in *2014 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*, 2014, vol. 5, pp. 1–3.
- [29] M. Namias, T. Bradshaw, V. O. Menezes, M. A. D. Machado, and R. Jeraj, “A novel approach for quantitative harmonization in PET,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 9, pp. 569–569, May 2018.
- [30] M. Namiás and R. Jeraj, “Patient and scanner-specific variable acquisition times for whole-body PET/CT imaging,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 64, no. 20, p. 205013, 2019.
- [31] M. Namiás and R. Jeraj, “Improved PET quantification and harmonization by adaptive denoising,” *Biomed. Phys. Eng. Express*, vol. 6, 2020.
- [32] S. Ross, “Q. Clear,” *GE Healthcare, White Paper*, 2014. [Online]. Available: [http://www3.gehealthcare.co.uk/~/media/documents/us-global/products/pet-ct/whitepaper/q\\_clear/ge-healthcare-white-paper\\_qclear.pdf](http://www3.gehealthcare.co.uk/~/media/documents/us-global/products/pet-ct/whitepaper/q_clear/ge-healthcare-white-paper_qclear.pdf). [Accessed: 27-Jul-2017].
- [33] D. L. Snyder, M. I. Miller, L. J. Thomas, and D. G. Polite, “Noise and edge artifacts in maximum-likelihood reconstructions for emission tomography,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 6, no. 3, pp. 228–238, 1987.
- [34] J.-S. S. Liow and S. C. Strother, “The convergence of object dependent resolution in maximum likelihood based tomographic image reconstruction,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 38, pp. 55–70, 1993.
- [35] H. H. Barrett, D. W. Wilson, and B. M. Tsui, “Noise properties of the EM algorithm: I. Theory,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 39, no. 5, pp. 833–846, 1994.
- [36] J. H. Kim, I. J. Ahn, W. H. Nam, and J. B. Ra, “An Effective Post-Filtering Framework for

- 3-D PET Image Denoising Based on Noise and Sensitivity Characteristics,” *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 62, no. 1. pp. 137–147, 2015.
- [37] J. Lantos, E. S. Mitra, C. S. Levin, and A. Iagaru, “Standard OSEM vs. regularized PET image reconstruction: qualitative and quantitative comparison using phantom data and various clinical radiopharmaceuticals.,” *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 8, no. 2, pp. 110–118, 2018.
- [38] R. Boellaard, “Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis.,” *J. Nucl. Med.*, vol. 50 Suppl 1, no. Suppl 1, pp. 11S-20S, May 2009.
- [39] W. A. Weber, “Assessing Tumor Response to Therapy,” *J. Nucl. Med.*, vol. 50, no. Suppl\_1, pp. 1S-10S, 2009.
- [40] B. Sanghera *et al.*, “FLT PET-CT in evaluation of treatment response.,” *Indian J. Nucl. Med.*, vol. 29, no. 2, pp. 65–73, Apr. 2014.
- [41] S. A. Harmon *et al.*, “Quantitative Assessment of Early [ 18 F]Sodium Fluoride Positron Emission Tomography/Computed Tomography Response to Treatment in Men With Metastatic Prostate Cancer to Bone,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, no. 24, pp. 2829–2837, Aug. 2017.
- [42] R. Boellaard *et al.*, “FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 42, no. 2, pp. 328–354, 2014.
- [43] EANM, “EARL - FDG-PET/CT Accreditation,” 2015. [Online]. Available: [http://earl.eanm.org/cms/website.php?id=/en/projects/fdg\\_pet\\_ct\\_accreditation/accreditation\\_specifications.htm](http://earl.eanm.org/cms/website.php?id=/en/projects/fdg_pet_ct_accreditation/accreditation_specifications.htm). [Accessed: 19-Jul-2017].
- [44] American College of Radiology, “PET Phantom Instructions for Evaluation of PET Image Quality,” 2010.
- [45] N. E. Makris *et al.*, “Evaluation of strategies towards harmonization of FDG PET/CT studies in multicentre trials: Comparison of scanner validation phantoms and data analysis procedures,” *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 327, no. 57, pp. 307–310, 2015.
- [46] J. J. Sunderland and P. E. Christian, “Quantitative PET/CT Scanner Performance Characterization Based Upon the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Clinical Trials Network Oncology Clinical Simulator Phantom,” *J Nucl Med*, vol. 56, pp. 145–152, 2015.
- [47] A. Kaalep *et al.*, “EANM/EARL FDG-PET/CT accreditation - summary results from the first 200 accredited imaging systems,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 45, no. 3, pp. 412–422, 2018.
- [48] M. A. Lodge, A. Rahmim, and R. L. Wahl, “A Practical, Automated Quality Assurance Method for Measuring Spatial Resolution in PET,” *J. Nucl. Med.*, vol. 50, no. 8, pp. 1307–1314, Aug. 2009.
- [49] M. Kelly, “White Paper EQ • PET: Achieving NEMA- referenced SUV Across Technologies,” 2014. [Online]. Available: <https://usa.healthcare.siemens.com/molecular-imaging/eq-pet-thank-you>. [Accessed: 26-Jul-2017].
- [50] EANM Research, “Manual for EARL FDG-PET / CT Accreditation,” vol. 0, no. January, 2016.
- [51] S. F. Schubert, S. Pajevic, and R. E. Carson, “Whole body PET using overlapped 3D acquisition and weighted image summation,” in *1996 IEEE Nuclear Science Symposium. Conference Record*, 1996, vol. 2, pp. 1285–1289.



- [52] H. Zaidi and B. Hasegawa, "Determination of the attenuation map in emission tomography.," *J. Nucl. Med.*, vol. 44, no. 2, pp. 291–315, Feb. 2003.
- [53] J. A. Nelder and R. Mead, "A Simplex Method for Function Minimization," *Comput. J.*, vol. 7, no. 4, pp. 308–313, Jan. 1965.
- [54] N. E. M. Association, "Standards Publication NU-2-1994: performance measurements of positron emission tomography," *Washingt. DC Natl. Electr. Manuf. Assoc.*, 1994.
- [55] R. K. Doot, P. E. Christian, D. A. Mankoff, and P. E. Kinahan, "Reproducibility of quantifying tracer uptake with PET/CT for evaluation of response to therapy," in *2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, 2007, pp. 2833–2837.
- [56] M. A. Lodge, A. Rahmim, and R. L. Wahl, "A Practical, Automated Quality Assurance Method for Measuring Spatial Resolution in PET," pp. 1307–1314, 2016.
- [57] M. Lodge and J. Leal, "A PET cylinder phantom positioned at an oblique angle.," *J. Nucl. Med.*, vol. 58, no. supplement 1, p. 701, May 2017.
- [58] S. Tong, A. M. Alessio, K. Thielemans, C. Stearns, S. Ross, and P. E. Kinahan, "Properties and Mitigation of Edge Artifacts in PSF-Based PET Reconstruction," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 58, no. 5, pp. 2264–2275, Oct. 2011.
- [59] S. Tong, A. M. Alessio, K. Thielemans, C. Stearns, S. Ross, and P. E. Kinahan, "Properties and mitigation of edge artifacts in PSF-based PET reconstruction," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 58, no. 5 PART 1, pp. 2264–2275, 2011.
- [60] D. Yang, J. Zheng, and A. Nofal, "Techniques and software tool for 3D multimodality medical image segmentation," *J. Radiat. Oncol.*, vol. 1, pp. 1–21, 2009.
- [61] B. F. Kurland *et al.*, "Test–retest reproducibility of 18F-FDG PET/CT uptake in cancer patients within a qualified and calibrated local network," *J. Nucl. Med.*, vol. 60, no. 5, pp. 608–614, 2019.
- [62] B. Bai, J. Bading, and P. S. Conti, "Tumor quantification in clinical positron emission tomography," *Theranostics*, vol. 3, no. 10, pp. 787–801, 2013.
- [63] G. E. Knoll and J. Wiley, *Radiation Detection and Measurement Third Edition*. 2000.
- [64] M. A. Lodge, M. A. Chaudhry, and R. L. Wahl, "Noise Considerations for PET Quantification Using Maximum and Peak Standardized Uptake Value," *J. Nucl. Med.*, vol. 53, no. 7, pp. 1041–1047, Jul. 2012.
- [65] G. Akamatsu *et al.*, "Influence of Statistical Fluctuation on Reproducibility and Accuracy of SUVmax and SUVpeak: A Phantom Study," *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 43, no. 3, pp. 222–226, 2015.
- [66] P. E. Kinahan and J. W. Fletcher, "Positron Emission Tomography-Computed Tomography Standardized Uptake Values in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy," *Semin. Ultrasound, CT MRI*, vol. 31, no. 6, pp. 496–505, Dec. 2010.
- [67] A. Rahmim and J. Tang, "Noise propagation in resolution modeled PET imaging and its impact on detectability," *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, no. 19, pp. 6945–6968, Oct. 2013.
- [68] E. H. de Groot, N. Post, R. Boellaard, N. R. Wagenaar, A. T. Willemsen, and J. A. van Dalen, "Optimized dose regimen for whole-body FDG-PET imaging.," *EJNMMI Res.*, vol. 3, no. 1, p. 63, 2013.
- [69] V. O. Menezes *et al.*, "Optimization of oncological 18F-FDG PET/CT imaging based on a multiparameter analysis," *Med. Phys.*, vol. 43, no. 2, pp. 930–938, 2016.

- [70] M. A. D. Machado *et al.*, “Protocols for Harmonized Quantification and Noise Reduction in Low-Dose Oncologic 18 F-FDG PET/CT Imaging,” *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 47, no. 1, pp. 47–54, Mar. 2019.
- [71] J. P. J. Carney, C. C. Watson, and D. W. Townsend, “Optimization of the relative acquisition duration for PET/CT imaging in oncology,” *IEEE Symp. Conf. Rec. Nucl. Sci. 2004.*, vol. 5, no. C, pp. 2910–2914, 2004.
- [72] C. C. Watson *et al.*, “Optimizing injected dose in clinical PET by accurately modeling the counting-rate response functions specific to individual patient scans,” *J. Nucl. Med.*, vol. 46, no. 11, pp. 1825–34, 2005.
- [73] NEMA Standards Publication NU 2-2012, *NEMA NU 2: Performance Measurements of Positron Emission Tomographs*. 2013.
- [74] A. K. Krizsan, J. Czernin, L. Balkay, and M. Dahlbom, “Whole body PET imaging using variable acquisition times,” *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 61, no. 1, pp. 115–120, 2014.
- [75] V. Y. Panin, H. Bal, and M. E. Casey, “CT density driven continuous bed motion acquisition,” *2014 IEEE Nucl. Sci. Symp. Med. Imaging Conf. NSS/MIC 2014*, pp. 1–5, 2016.
- [76] T. Carlier, L. Ferrer, H. Necib, C. Bodet-Milin, C. Rousseau, and F. Kraeber-Bodéré, “Clinical NECR in 18F-FDG PET scans: Optimization of injected activity and variable acquisition time. Relationship with SNR,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, no. 21, pp. 6417–6430, 2014.
- [77] V. Y. Panin, F. Kehren, C. Michel, and M. Casey, “Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 25, no. 7, pp. 907–921, 2006.
- [78] J. Qi, R. M. Leahy, S. R. Cherry, A. Chatziioannou, and T. H. Farquhar, “High-resolution 3D bayesian image reconstruction using the microPET small-animal scanner,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 43, no. 4, pp. 1001–1013, 1998.
- [79] C. Burger, G. Goerres, S. Schoenes, A. Buck, A. Lonn, and G. Von Schulthess, “PET attenuation coefficients from CT images: Experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients,” *Eur. J. Nucl. Med.*, vol. 29, no. 7, pp. 922–927, 2002.
- [80] P. E. Kinahan, D. W. Townsend, T. Beyer, and D. Sashin, “Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner,” *Med. Phys.*, vol. 25, no. 10, pp. 2046–2053, Oct. 1998.
- [81] A. H. R. Lonn, “Evaluation of method to minimize the effect of X-ray contrast in PET-CT attenuation correction,” *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, vol. 3, no. 6, pp. 2220–2221, 2003.
- [82] NEMA Standards Publication NU 2-2012, *NEMA NU 2: Performance Measurements of Positron Emission Tomographs*. 2013.
- [83] M. A. D. Machado *et al.*, “Protocols for harmonized quantification and noise reduction in low-dose oncologic 18F-FDG PET/CT imaging,” *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 47, no. 1, pp. 47–54, 2019.
- [84] D. W. Wilson, B. M. W. Tsui, and H. H. Barrett, “Noise properties of the EM algorithm. II. Monte Carlo simulations,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 39, no. 5, pp. 847–871, 1999.
- [85] J. J. Hamill, J. J. Sunderland, A. K. Leblanc, C. J. Kojima, J. Wall, and E. B. Martin, “Evaluation of CT-based lean-body SUV,” *Med. Phys.*, vol. 40, no. 9, pp. 1–9, 2013.

- [86] R. F. Wagner and D. G. Brown, “Unified SNR analysis of medical imaging systems,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 30, no. 6, pp. 489–518, 2000.
- [87] R. Boellaard, N. C. Krak, O. S. Hoekstra, and A. A. Lammertsma, “Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: A simulation study,” *J. Nucl. Med.*, vol. 45, no. 9, pp. 1519–1527, 2004.
- [88] M. A. Lodge, M. A. Chaudhry, and R. L. Wahl, “Noise Considerations for PET Quantification Using Maximum and Peak Standardized Uptake Value,” *J. Nucl. Med.*, vol. 53, no. 7, pp. 1041–1047, Jul. 2012.
- [89] S. Hanaoka, A. Shimizu, M. Nemoto, and Y. Nomura, “Automatic detection of over 100 anatomical landmarks in medical CT images : A framework with independent detectors and combinatorial optimization,” *Med. Image Anal.*, vol. 35, pp. 192–214, 2017.
- [90] D. Brasse *et al.*, “Continuous bed motion acquisition on a whole body combined PET/CT system,” *2002 IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, vol. 2, pp. 951–955, 2003.
- [91] A. Kaalep *et al.*, “Feasibility of state of the art PET/CT systems performance harmonisation,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 45, no. 8, pp. 1344–1361, 2018.
- [92] K. Thielemans *et al.*, “Impact of PSF modelling on the convergence rate and edge behaviour of em images in PET,” *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, pp. 3267–3272, 2010.
- [93] R. L. Wahl, H. Jacene, Y. Kasamon, and M. A. Lodge, “From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors,” *J. Nucl. Med.*, vol. 50, no. Suppl\_1, pp. 122S-150S, 2009.
- [94] O. Demirkaya, “Post-reconstruction filtering of positron emission tomography whole-body emission images and attenuation maps using nonlinear diffusion filtering,” *Acad. Radiol.*, vol. 11, no. 10, pp. 1105–1114, 2004.
- [95] F. Hofheinz *et al.*, “Suitability of bilateral filtering for edge-preserving noise reduction in PET,” *EJNMMI Res.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–9, 2011.
- [96] J. Dutta, R. M. Leahy, and Q. Li, “Non-local means denoising of dynamic PET images,” *PLoS One*, vol. 8, no. 12, 2013.
- [97] W. Qi *et al.*, “A non-local means post-filter with spatially adaptive filtering strength for whole-body PET,” *2015 IEEE Nucl. Sci. Symp. Med. Imaging Conf. NSS/MIC 2015*, no. 1, pp. 0–2, 2016.
- [98] M. Maggioni, V. Katkovnik, K. Egiazarian, and A. Foi, “Nonlocal transform-domain filter for volumetric data denoising and reconstruction,” *IEEE Trans. Image Process.*, vol. 22, no. 1, pp. 119–133, 2013.
- [99] a. Le Pogam, H. Hanzouli, M. Hatt, C. Cheze Le Rest, and D. Visvikis, “Denoising of PET images by combining wavelets and curvelets for improved preservation of resolution and quantitation,” *Med. Image Anal.*, vol. 17, no. 8, pp. 877–891, 2013.
- [100] A. Bal, M. Banerjee, P. Sharma, and M. Maitra, “An efficient wavelet and curvelet-based PET image denoising technique,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 57, no. 12, pp. 2567–2598, Dec. 2019.
- [101] K. Gong, J. Guan, C.-C. Liu, and J. Qi, “PET Image Denoising Using a Deep Neural Network Through Fine Tuning,” *IEEE Trans. Radiat. Plasma Med. Sci.*, vol. 3, no. 2, pp. 153–161, Mar. 2019.
- [102] P. Razifar *et al.*, “Noise correlation in PET, CT, SPECT, and PET/CT data evaluated using autocorrelation function: A phantom study on data, reconstructed using FBP and OSEM,”

*BMC Med. Imaging*, vol. 5, pp. 1–23, 2005.

- [103] M. Namias, T. Bradshaw, V. O. Menezes, M. A. D. Machado, and R. Jeraj, “A novel approach for quantitative harmonization in PET,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 9, pp. 1–12, 2018.
- [104] J. V. Manjón, D. Louis Collins, P. Coupé, M. Robles, and A. Buades, “New methods for MRI denoising based on sparseness and self-similarity,” *Med. Image Anal.*, vol. 16, no. 1, pp. 18–27, 2011.
- [105] A. Levin and B. Nadler, “Natural image denoising: Optimality and inherent bounds,” in *CVPR 2011*, 2011, pp. 2833–2840.
- [106] P. Milanfar, “A Tour of Modern Image Filtering: New Insights and Methods, Both Practical and Theoretical,” *IEEE Signal Process. Mag.*, vol. 30, no. 1, pp. 106–128, 2012.
- [107] J. V. Manjón, P. Coupé, L. Martí-Bonmatí, D. L. Collins, and M. Robles, “Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels: Spatially Adaptive Nonlocal Denoising,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 31, no. 1, pp. 192–203, 2010.
- [108] A. Buades, B. Coll, and J. M. Morel, “A Review of Image Denoising Algorithms, with a New One,” *Multiscale Model. Simul.*, vol. 4, no. 2, pp. 490–530, Jan. 2005.
- [109] P. Coupe, P. Yger, S. Prima, P. Hellier, C. Kervrann, and C. Barillot, “An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 27, no. 4, pp. 425–441, 2008.
- [110] P. Porwik and A. Lisowska, “The Haar–Wavelet Transform in Digital Image Processing: Its Status and Achievements,” *Mach. Graph. Learn.*, vol. 13, pp. 79–98, 2010.
- [111] S. Ahn, “Theoretical analysis of resolution and noise properties of PET image reconstruction with and without sinogram blurring modeling,” *2014 IEEE Nucl. Sci. Symp. Med. Imaging Conf. NSS/MIC 2014*, pp. 1–4, 2016.
- [112] M. Maggioni and A. Foi, “Nonlocal transform-domain denoising of volumetric data with groupwise adaptive variance estimation,” *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 22, no. 1, pp. 119–133, 2011.
- [113] M. Belzunce and A. J. Reader, “High-Resolution Heterogeneous Digital PET Brain Phantom based on the BigBrain Atlas,” in *7th Conference on PET/MR and SPECT/MR*, 2018.
- [114] R. Boellaard, “Optimisation and harmonisation: Two sides of the same coin?,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 40, no. 7, pp. 982–984, 2013.
- [115] M. E. Daube-Witherspoon, S. Matej, J. S. Karp, and R. M. Lewitt, “Application of the 3D row action maximum likelihood algorithm to clinical PET imaging,” in *1999 IEEE Nuclear Science Symposium. Conference Record. 1999 Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (Cat. No.99CH37019)*, 2003, vol. 3, pp. 1676–1680.
- [116] A. Peter MacCallum Cancer Centre, “Study of Lenalidomide, Venetoclax and Obinutuzumab in Patients With Treatment-Naïve Follicular Lymphoma,” *Case Medical Research*, 2019. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03980171>. [Accessed: 21-May-2020].

## 16. Publicaciones a las que dio lugar la tesis

Namías M, Bradshaw T, Menezes V O, Machado M A D and Jeraj R 2018 A novel approach for quantitative harmonization in PET *Phys. Med. Biol.* **63** 1–12. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aabb5f>

Namías M and Jeraj R 2019 Patient and scanner-specific variable acquisition times for whole-body PET/CT imaging *Phys. Med. Biol.* **64** 205013. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab4495>

Namías M and Jeraj R 2020 Improved PET quantification and harmonization by adaptive denoising *Biomed. Phys. Eng. Express* **6**. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/ab6996>

Machado M A D, Menezes V O, Namías M, Vieira N S, Queiroz C C, Matheoud R, Alessio A M and Oliveira M L 2019 Protocols for harmonized quantification and noise reduction in low-dose oncologic 18F-FDG PET/CT imaging *J. Nucl. Med. Technol.* **47** 47–54