

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA



PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DEL PERÚ

**CARACTERIZACIÓN DE TIROIDES POR MEDIO
DE COEFICIENTES DE RETRODISPERSIÓN**

Tesis para optar el Título de Ingeniero Electrónico, que presenta el bachiller:

Tony Bryan Cueva Bravo

ASESOR: Roberto Lavarello Montero, Ph.D.

Lima, diciembre del 2014

RESUMEN

Los nódulos tiroideos son un problema de alta preocupación e importancia para el diagnóstico médico debido a que su proliferación puede causar cáncer. Según la Sociedad Americana de Cáncer, el número de nuevos casos de cáncer de tiroides en el 2014 es 62 980, lo cual comparado con los 44 670 nuevos casos en el 2012 se infiere que se debe generar mayor conciencia sobre este problema [7]. El ultrasonido está siendo utilizado para la caracterización de nódulos tiroideos en dos grupos: benignos/normal o malignos, sin embargo ninguna técnica basada en ultrasonido posee la suficiente especificidad y sensibilidad para realizar una fiable distinción [8 - 10]. Como resultado, la aspiración con aguja fina permanece todavía como el estándar de oro para la evaluación de cáncer de tiroides [14]. Por eso, es necesario desarrollar herramientas no invasivas que ayuden en la tarea de la identificación de los tejidos malignos en la glándula.

Varios investigadores usaron el ultrasonido cuantitativo basado en coeficientes de retrodispersión (BSC) por su potencial en caracterizar varios tejidos y su independencia en el sistema y operador. En particular, se han desarrollado estudios en tiroides roedores ex vivo y tiroides humanos en vivo y ex vivo [15 - 18], pero poseen ciertas limitaciones: 1) falta de aclaración de la relación de los estimados de BSC de roedores con el cáncer de tiroides humano [15, 16] y 2) no se estimó correctamente parámetros basados en BSCs por la carencia de compensación por atenuación [20]. La presente investigación desarrolla el método de maniquí de referencia (MMR) para la estimación de BSCs en tiroides sanas en vivo. Para este fin, se realizó y validó primero las estimaciones de BSC en maniqués físicos calibrados y en datos de hígados humanos para luego estimar los BSCs de 5 tiroides sanas. De estas estimaciones, se obtuvieron el valor medio (mBSC) de las curvas de BSC y el coeficiente de variación (CV) que es la desviación estándar dividido por la media.

En conclusión, se logró errores de exactitud menores a 2 dB en la medición de BSC de maniqués y se validó los datos de hígados humanos comparándolos con los datos reportados en la literatura especializada. Además, se determinó las estadísticas de BSCs estimados de 5 pacientes (media y desviación estándar: 0.027 ± 0.005 1/(sr.cm) y coeficiente de variación a través de todos los pacientes: menor al 6%). Los resultados preliminares sugieren que los BSCs tienen potencial para la caracterización de tiroides humanas.

TEMA DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE INGENIERO ELECTRÓNICO

Título : Caracterización de tiroides por medio de coeficientes de retrodispersión
Área : Bioingeniería + 1242
Asesor : Roberto Lavarello, Ph.D.
Alumno : Tony Bryan Cueva Bravo
Código : 20100112
Fecha : 09/10/14



Descripción y Objetivos

Por varios años, el ultrasonido ha sido utilizado por su capacidad de diagnóstico en las ciencias médicas. Su modalidad de adquisición de imagen es no invasiva y de bajo costo, especialmente cuando se compara con otras técnicas como la resonancia magnética y la tomografía computarizada. No obstante, en las imágenes de ultrasonido la identificación de las estructuras de tejido depende de la interpretación subjetiva de sus características, que también son muy dependientes de los ajustes del operador y las condiciones de visualización. Por eso, se han realizado desde hace varios años estudios con coeficientes de retrodispersión para brindar una caracterización cuantitativa de tejidos. En esta tesis se estimarán los coeficientes de retrodispersión de tiroides de humanos sanos en vivo ya que actualmente en la literatura científica no hay registro alguno de estimaciones en esta glándula.

Objetivo principal: Caracterizar glándulas tiroides de humanos sanos en vivo empleando coeficientes de retrodispersión.

Objetivos específicos: • Implementar el método de maniquí de referencia (MMR) para estimación de coeficientes de retrodispersión (BSC).

- Validar la exactitud del MMR empleando maniqués físicos calibrados.
- Adaptación del MMR a la estimación en vivo a través de capas heterogéneas de tejidos.
- Validación del MMR en vivo mediante comparación de estimados de hígados humanos y valores reportados en la literatura especializada.
- Aplicación de los métodos desarrollados y validados a la estimación de BSCs de tiroides humanos en vivo.
- Determinación de las estadísticas de los BSCs estimados de tiroides en vivo.

TEMA DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE INGENIERO ELECTRÓNICO

Título : Caracterización de tiroides por medio de coeficientes de retrodispersión

Índice

Introducción

1. El ultrasonido cuantitativo como herramienta de diagnóstico en tiroides
2. Implementación del método de maniquí de referencia
3. Adaptación del método de maniquí de referencia a la estimación en vivo
4. Estimación de coeficientes de retrodispersión de tiroides humanas en vivo

Conclusiones

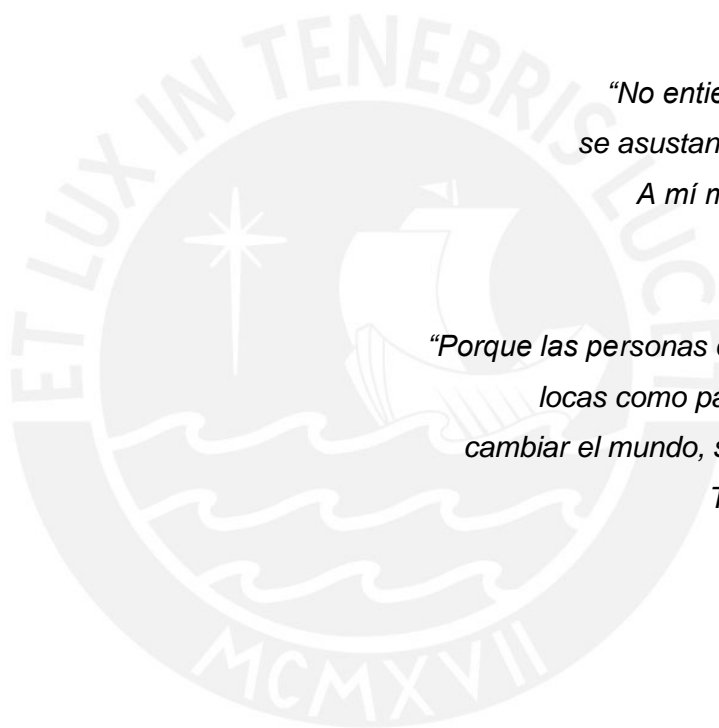
Recomendaciones

Bibliografía

Anexos

MÁXIMO 50 PÁGINAS





*“No entiendo por qué la gente
se asustan de las nuevas ideas.*

A mí me asustan las viejas”

John Cage

*“Porque las personas que están lo bastante
locas como para creer que pueden
cambiar el mundo, son las que lo hacen”*

Think different - Apple

A mi madre, fuente de inspiración de mi vida y motor y motivo de mi tesis.

A mi padre, por ser vital para mi formación académica y personal, guiándome sin querer en el camino a la ingeniería.

A mi hermana, gracias por sus sonrisas y ganas de hacerme reír.

A mi asesor, Roberto Lavarello, por ser un ejemplo a seguir, por su apoyo incondicional y su guía perfecta en la realización de dicha tesis.

A Benjamín Castañeda, por reforzar mi decisión de seguir la carrera de Ingeniería Electrónica e invitarme a pertenecer al Laboratorio de Imágenes Médicas (LIM).

A los miembros del LIM, en especial a Omar y Julien, por acogerme en el laboratorio y proporcionarme parte de su tiempo en desarrollar y mejorar la tesis.

A Gaby, Anthony, Héctor, Renzo, Hideki por su paciencia y amistad.

Al Comité de Ética para la Investigación en Seres Humanos y Animales, por la aprobación de mi protocolo de consentimiento informado y a Gisela Fernández, coordinadora del Comité, por absolver todas mis dudas sobre el protocolo.

Al Programa de Apoyo al Desarrollo de Tesis de Licenciatura (PADET – 2014) de la Pontificia Universidad Católica del Perú y al Concurso de Subvenciones Investigación Postdoctoral en Universidades, Centros e Institutos de Investigación Peruanos del FONDECYT, por el financiamiento otorgado.

A la Clínica Centenario Peruano-Japonesa, al Dr. Alberto Portal Guth, Dra. Tamy Yamamoto Kohatsu y Antonio Chia por ayudarme con la adquisición de datos de las ecografías de tiroides humanas.

A los voluntarios de la toma de ecografías de tiroides e hígados humanos, infinitamente agradecido, sin ustedes no se hubiera completado esta tesis.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 1	
EL ULTRASONIDO CUANTITATIVO COMO HERRAMIENTA DE DIAGNÓSTICO EN TIROIDES.....	2
1.1. Generalidades sobre el ultrasonido.....	2
1.2. Generalidades sobre el ultrasonido cuantitativo.....	4
1.3. Generalidades sobre la glándula tiroides.....	5
1.4. Estado del arte de las técnicas de diagnóstico en tiroides.....	6
1.5. Objetivos de la investigación.....	7
1.5.1. Objetivo principal.....	7
1.5.2. Objetivos secundarios.....	7
CAPÍTULO 2	
IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE MANIQUÍ DE REFERENCIA.....	8
2.1. Generalidades sobre el coeficiente de retrodispersión.....	8
2.2. Estimación del coeficiente de retrodispersión por medio del método de maniquí de referencia.....	9
2.3. Validación de la exactitud del MMR en maniqués físicos calibrados.....	11
2.3.1. Materiales.....	11
2.3.2. Análisis y colección de data.....	14
2.3.3. Métrica.....	14
2.3.4. Resultados.....	15
2.3.5. Discusión.....	16
CAPÍTULO 3	
ADAPTACIÓN DEL MÉTODO DE MANIQUÍ DE REFERENCIA A LA ESTIMACIÓN EN VIVO.....	17
3.1. Motivación.....	17
3.2. Materiales y Método.....	17
3.2.1. Adquisición de datos.....	17

3.2.2. Estimación adaptativa del método de maniquí de referencia para capas heterogéneas de tejidos.....	18
3.3. Resultados.....	19
3.4. Discusión.....	19

CAPÍTULO 4

ESTIMACIÓN DE COEFICIENTES DE RETRODISPERSIÓN DE TIROIDES HUMANAS EN VIVO.....23

4.1. Materiales y Método.....	23
4.1.1. Adquisición de datos.....	23
4.1.2. Estimación y adquisición de imágenes del coeficiente de retrodispersión.....	24
4.3. Resultados.....	25
4.4. Discusión.....	28

CONCLUSIONES.....30

RECOMENDACIONES.....31

BIBLIOGRAFÍA.....32

LISTA DE FIGURAS

1.1.	a) Ecografía de un hígado humano sano, b) Ecografía de un hígado humano sano resaltando los datos tisulares del tejido mediante una escala de colores.....	3
1.2.	Ecografía de la sección transversal de la región tiroidea. Partes de la tiroides: el istmo (siglas IST), lóbulos izquierdo y derecho (siglas LI y LD, respectivamente), el músculo esternotiroideo (siglas MS) y venas carótidas (siglas VC).....	4
2.1.	La curva de BSC proveniente de las microestructuras del tejido analizado resalta su dependencia de frecuencia en función de la onda de ultrasonido.....	9
2.2.	Adquisición de señales RF.....	11
2.3.	Uso de las funciones ventana en cada ROI.....	11
2.4.	Espectro de Potencia promedio de las ROIs ventaneadas.....	11
2.5.	Izquierda.: Maniquí de esferas de vidrio con distribución de diámetros de 42.3 μ m, Derecha.: Maniquí de esferas de vidrio con distribución de diámetros de 90-106 μ m.	13
2.6.	Función de probabilidad de las distribuciones de diámetros de 42.3 μ m (arriba) y distribuciones de diámetros de 90-106 μ m (abajo).....	14
2.7.	Valores teóricos de BSC de los maniqués de esferas de vidrio con una distribución de diámetros de 42.3 μ m (izquierda) y diámetros de 90-106 μ m (derecha).....	15
2.8.	Estimados experimentales (línea azul, roja y verde) y valores teóricos (línea negra) del coeficiente de retrodispersión del maniquí de perlas de vidrio con distribución de diámetros de 42.3 μ m (izquierda) y diámetros de 90-106 μ m (derecha) como función de frecuencia.....	16
3.1.	Ecografías de hígados sanos resaltadas por los valores medios de los coeficientes de retrodispersión para las cuatro personas involucradas en este estudio.....	22
3.2.	Curvas máxima, media y mínima de las estimaciones de BSC (línea azul con guiones, línea azul sólida y línea azul con puntos, respectivamente) de las cuatro personas en esta investigación junto con los datos estimados de BSC en hígado reportados por Lu et al., Nicholas et al., Zagzebski et al., Bamber & Hill et al y O'Donnell & Reilly et al [22, 27-30].....	23

- 4.1. Ecografías de tiroides realizadas con los valores de mBSC en la vista longitudinal (columna de la izquierda) y vista transversal (columna de la derecha) correspondiente a los cinco sujetos usados en este estudio.....27
- 4.2. Curvas promedio BSC de las cinco tiroides (azules) junto con la curva media de todas dichas curvas (rojo) usando los datos recolectados para formar las imágenes de la vista longitudinal (arriba) y transversal (abajo), respectivamente.....28
- 4.3. Curvas de BSC de tiroides: 1) humanas en vivo (línea roja), 2) roedores (línea verde), 3) humanas ex vivo (punto azul).....29



LISTA DE TABLAS

- 1.1. Comparación de sensibilidad y especificidad de las técnicas de imágenes médicas y biopsia enfocada en tiroides - Adaptado de [4 - 10].....6
- 2.1. Coeficientes de atenuación del maniquí de esferas de vidrio con distribución de diámetros de 42.3 μm (arriba) y maniquí de esferas de vidrio con distribución de diámetros de 90-106 μm (abajo) – [Elaborado por Departamento de Física Médicas de la Universidad de Wisconsin-Madison].....13
- 2.2. Valores promedios y desviación estándar del $M_{teórico}$17



INTRODUCCIÓN

Actualmente, la aspiración por aguja fina es la técnica más efectiva para el diagnóstico de cáncer de tiroides y nódulos tiroideos [14], pero lamentablemente es invasiva y puede conllevar en ciertos casos a biopsias innecesarias. Por lo tanto, hay necesidad de desarrollar herramientas no invasivas que ayuden en la identificación de los tejidos malignos en esta glándula. El ultrasonido cuantitativo utilizando coeficientes de retrodispersión (BSC) ha demostrado potencial para caracterizar tejidos tiroideos en modelos de roedores y humanos ex vivo [15 - 19]. Como primer paso hacia el diagnóstico de cáncer de tiroides en un entorno clínico, en este estudio se evaluó la factibilidad de las imágenes basadas en BSCs en la caracterización de tiroides humanas en vivo.

Los datos de radiofrecuencia se recogieron mediante un escáner equipado con un transductor lineal de 9 MHz de 5 pacientes sin antecedentes clínicos de la enfermedad de la tiroides y no hay nódulos tiroideos visibles a través del examen ultrasónico. Los coeficientes de retrodispersión se calculan utilizando el método de maniquí de referencia y teniendo en cuenta las regiones de análisis de 2,2 mm por 2,2 mm. La compensación por atenuación se realizó teniendo en cuenta la presencia de grasa subcutánea, músculo y tejidos de la tiroides. Las imágenes fueron construidas mediante el cálculo de la media BSC dentro del ancho de banda de análisis que abarca de 3 a 8 MHz.

El valor medio de los coeficientes de retrodispersión en tiroides normales fue de 0.027 ± 0.005 1 / (sr.cm) dentro del ancho de banda de análisis. El coeficiente de variación de los valores medios de mBSC en escala de decibelios de todas las muestras de las tiroides fue de menos del 6 %. Estos resultados sugieren que la consistencia de los parámetros derivados de BSC de tiroides humanos en vivo es posible y puede desempeñar un papel en la caracterización de los tejidos de la tiroides.

CAPÍTULO 1: EL ULTRASONIDO CUANTITATIVO COMO HERRAMIENTA DE DIAGNÓSTICO EN TIROIDES

El presente capítulo tiene como objetivo contextualizar las aplicaciones del ultrasonido en varios rubros, especialmente enfatizando el campo médico, brindar una descripción del ultrasonido cuantitativo, sus principales características y su utilidad en el diagnóstico médico así como plantear su enfoque y comparación entre diversas técnicas de diagnóstico en tiroides y los objetivos de esta investigación.

1.1. Generalidades sobre el ultrasonido

El ultrasonido es una onda mecánica cuya frecuencia supera al rango audible del ser humano, es decir mayor a 20KHz. Sus aplicaciones han sido varias desde ecolocalización (i.e. sonar), medición de flujo de líquidos, ensayos no destructivos hasta imágenes médicas.

La ecolocalización es utilizada por los animales como los delfines y murciélagos para conocer la ubicación de los objetos que lo rodean. Asimismo, bajo la misma premisa, es usada como sensor de movimiento para puertas automáticas que reconocen en un punto particular a la persona entrante/saliente. El mayor uso de la ecolocalización es por medio del sonar que es un equipo usado en los submarinos o barcos para detectar objetos y medir la distancia que hay entre ellos, por eso es una excelente herramienta para la navegación [1].

La medición de flujo de líquidos es un sistema que mide la velocidad del fluido para calcular el volumen del flujo. Dicha velocidad del fluido es medida por dos métodos: el desplazamiento de frecuencia proveniente del efecto Doppler o el promedio de la diferencia entre el tiempo de tránsito de los pulsos por la propagación del ultrasonido en y contra la dirección del flujo [2]. Por otro lado, los ensayos no destructivos con ultrasonido son utilizados para hallar defectos internos en materiales, caracterizar materiales y medir el grosor de los objetos. El procedimiento que emplean son dos: 1) medición por reflexión (o pulso-eco) que consiste en emitir ondas ultrasónicas por el material las cuales se reflejarán hacia el transductor al llegar al límite del material o al encontrar un imperfecto. Dicho ondas reflejadas son visualizadas por amplitud en una

máquina que también mide la distancia entre cada eco y 2) medición por atenuación que consiste en un transmisor que emite una onda ultrasónica y un receptor que detecta la amplitud que tiene la onda ultrasónica al cruzar por el material analizado. Si existe diferencia de amplitudes en la recepción y en la transmisión, se puede comprobar que hay un defecto en el material [3-4].

Por medio de un ecógrafo, el ultrasonido es utilizado para la formación de imágenes médicas y diagnóstico clínico de distintos órganos del cuerpo humano. Un transductor emite ondas ultrasónicas de una determinada frecuencia (i.e. típicamente de 2MHz a 10MHz) hacia el órgano analizado. Usando el modo pulso-eco, la energía reflejada hacia el transductor de las ondas transmitidas son digitalizadas y procesadas en señales de radiofrecuencias, las cuales calculando la envolvente y realizando una compresión logarítmica, se logra obtener imágenes mediante una escala de brillo (imagen modo B) que representan la intensidad del eco reflejado y el tiempo que se demoró recibirlo al momento que se emitió la onda. A parte de su utilización en el diagnóstico clínico de algunos órganos, el empleo más frecuente es en la rama de la obstetricia ya que visualizan el crecimiento y los rasgos más relevantes del feto logrando monitorear satisfactoriamente el embarazo.

1.2. Generalidades sobre el ultrasonido cuantitativo

El ultrasonido cuantitativo es un conjunto de técnicas basadas en el análisis numérico de las propiedades intrínsecas de un medio material donde la onda ultrasónica se propaga. En el caso particular de las imágenes médicas, su objetivo principal es caracterizar las estructuras tisulares de los tejidos proveyendo datos numéricos específicos para que el diagnóstico clínico sea más preciso. Por esa razón, se busca remover la dependencia en la instrumentación (ajustes manuales en el ecógrafo) y en el operador (personal capacitado y experimentado) que normalmente acontece en cada procedimiento médico.

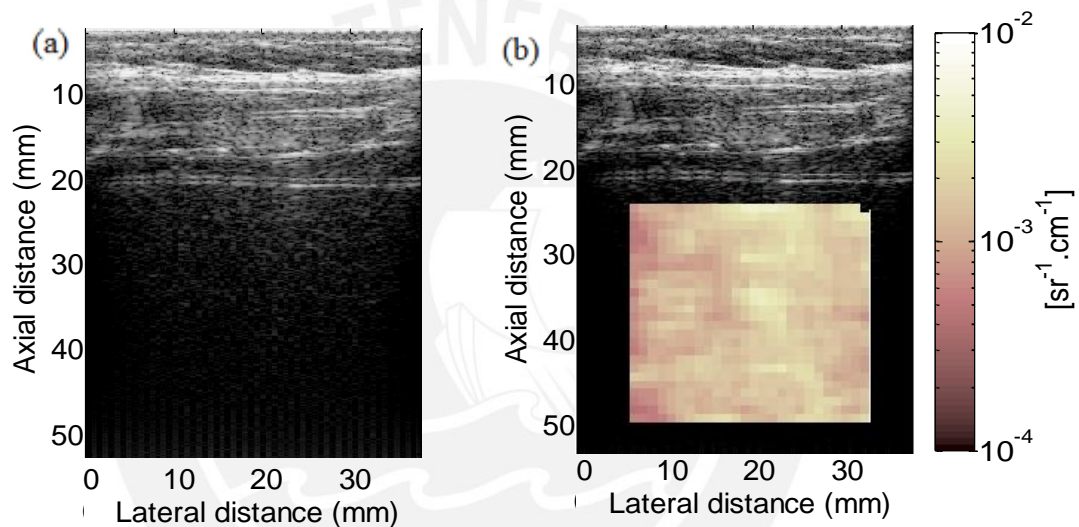


Figura 1.1 a) Ecografía de un hígado humano sano, b) Ecografía de un hígado humano sano resaltando los datos tisulares del tejido mediante una escala de colores.

1.3. Generalidades sobre la glándula tiroides

La tiroides es una glándula endocrina en forma de mariposa situada junto a la tráquea cuya función es sintetizar la hormona tiroidea [5], la cual se constituye en dos principales: triyodotironina (T3) y tiroxina (T4). Estas hormonas, que tienen como componente principal el yodo, regulan el metabolismo del cuerpo, el crecimiento y el estado del ánimo influyendo en gran parte al sistema endocrino. Además, la tiroides secreta la tirotrópica hipofisiaria (TSH), cuya característica es controlar la síntesis y liberación de la hormona tiroidea, aumentando la celularidad y vascularización de la

glándula, que regula la retroalimentación negativa que ejercen las hormonas tiroideas sobre la hipófisis, la cual controla junto al hipotálamo la tiroides. [6]

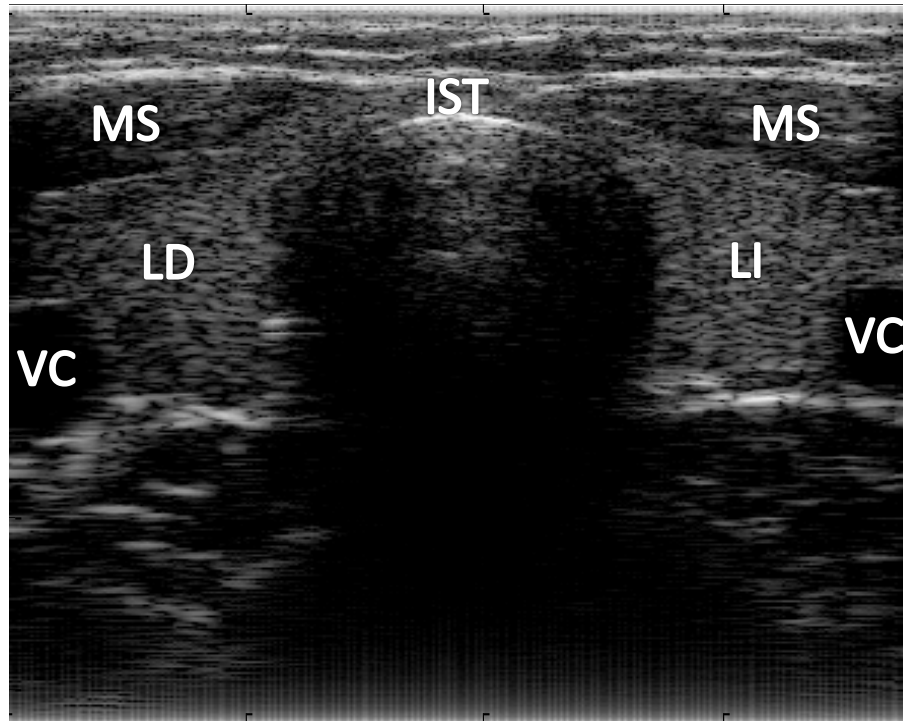


Figura 1.2. Ecografía de la sección transversal de la región tiroidea. Partes de la tiroides: el istmo (siglas IST), lóbulos izquierdo y derecho (siglas LI y LD, respectivamente), el músculo esternotiroideo (siglas MS) y venas carótidas (siglas VC).

1.4. Estado del arte de las técnicas de diagnóstico en tiroides

Los nódulos tiroideos son un problema de gran relevancia e incidencia para el diagnóstico clínico. La proliferación de algunos nódulos puede resultar en cáncer de tiroides en un corto o largo plazo. La Sociedad Americana de Cáncer estima que en el 2014 habrá 62 980 nuevos casos de cáncer de tiroides [7] que comparados con los 44 670 nuevos casos de cáncer de tiroides en 2012 se infiere que se debe generar mayor conciencia y preocupación por este problema. A pesar de tener un bajo número de nuevos casos de muertes por cáncer de tiroides (es decir, 1 890 nuevos casos en el 2014) [7], el manejo de esta enfermedad es un problema clínico importante debido a la baja especificidad de las técnicas no invasivos actuales para el diagnóstico de cáncer de tiroides.

El ultrasonido está siendo utilizado para la caracterización de nódulos tiroideos en dos grupos: benignos/normal o malignos, sin embargo ninguna técnica basada en ultrasonido posee la suficiente especificidad y sensibilidad para realizar una fiable distinción [8 - 10]. La elastografía promete ser una herramienta de solución para caracterizar nódulos tiroideos debido a su alta especificidad y sensibilidad [11]; no obstante se necesita realizar más estudios para avalar dicha afirmación. Por otro lado, existen otros métodos de diagnóstico: la tomografía axial computarizada que produce imágenes de la sección transversal de la tiroides y la medicina nuclear (radionúclidos como el yodo radiactivo (I-123 / I-131) y el tecnecio radiactivo (99-m)) que resaltan estructuras inherentes a la tiroides, lo cual hace efectivo su uso para la sospecha de nódulos tiroideos [12, 13]. A pesar de su alta calidad de imagen y detección de anomalías, dichos métodos emiten radiación ionizante (rayos gamma) para la formación de imágenes lo cual es perjudicial para el organismo. Como resultado, la aspiración con aguja fina permanece como el estándar de oro para la evaluación del cáncer de tiroides y nódulos tiroideos (ver tabla 1.1) [14]. Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar herramientas no invasivas que ayuden en la identificación de los tejidos malignos en esta glándula.

Tabla 1.1 Comparación de sensibilidad y especificidad de las técnicas de imágenes médicas y biopsia enfocada en tiroides - Adaptado de [8 - 14].

Técnicas de imágenes médicas	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Ultrasonido [8, 9]	26.6%-66.6%	77%-93.2%
Power Doppler [10]	81.8%-93.3%	33.4%-85.9%
Elastografía [11]	72%-88%	93%-97%
Tomografía Axial Computarizada [12]	100%	69%
Medicina Nuclear [13]	74%-92%	54.2%-83.1%
Biopsia de aspiración por aguja fina [14]	92.8%	94.2%

El ultrasonido cuantitativo basado en coeficientes de retrodispersión (BSCs) se ha usado para la caracterización de tejidos de la tiroides. Dos estudios utilizan tiroides de roedores *ex vivo* como modelos para caracterizar el cáncer de tiroides con los parámetros cuantitativos derivados de BSC (es decir, el tamaño del diámetro del dispersor (ESD) y concentración acústica (EAC)) en las frecuencias altas (es decir, la frecuencia central del transductor de 40 MHz) [15, 16]. Los resultados mostraron que dichos parámetros cuantitativos eran útiles para distinguir los casos con cáncer de los casos normales. Sin embargo, aún no está claro cómo estos resultados están relacionados con el cáncer de tiroides en los seres humanos. Se han estimado también coeficientes de retrodispersión en altas frecuencias (25 – 45 MHz) de los tejidos tiroideos humanos *ex vivo* [17]. Se informó de que el valor medio del BSC en los tejidos de las tiroides sanas fue de 0.0157 1/(sr.cm) a 35 MHz. Otro estudio se desarrolló imágenes del ESD para examinar los nódulos tiroideos de 13 pacientes utilizando un escáner clínico equipado con un transductor 8.25 MHz [18]. Los resultados se limitan a informar sobre el número de casos que exhibió un contraste positivo, negativo y neutro en el ESD relativo entre los nódulos y el fondo; por lo tanto no se proporcionaron parámetros absolutos ni independientes del sistema derivados de los BSCs.

En la presente tesis, se plantea implementar el método de maniquí de referencia (MMR) para la estimación de coeficientes de retrodispersión (BSCs) para incluirse como alternativa de solución en la caracterización de tiroides en vivo de forma precisa, no invasiva y no ionizante, siendo el primer caso que se reporta en el literatura bajo ese método y el primer paso que se tiene que establecer para poder caracterizar enfermedades relacionadas a la glándula en futuras investigaciones.

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo principal

Caracterizar glándulas de tiroides de humanos sanos en vivo empleando coeficientes de retrodispersión.

1.5.2. Objetivos específicos

1. Implementar el método de maniquí de referencia (MMR) para la estimación de coeficientes de retrodispersión.
2. Validar la exactitud del MMR empleando maniquíes físicos calibrados.
3. Adaptación del MMR a la estimación en vivo a través de capas heterogéneas de tejidos.
4. Validación del MMR en vivo mediante la comparación de estimados de hígados humanos y valores reportados en la literatura especializada.
5. Aplicación de los métodos desarrollados y validados a la estimación de BSCs de tiroides humanos en vivo.
6. Determinación de las estadísticas de los BSCs estimados de tiroides en vivo.

CAPÍTULO 2: IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE MANIQUÍ DE REFERENCIA

El presente capítulo tiene como objetivo brindar una descripción del coeficiente de retrodispersión, su metodología de estimación y su cálculo empleando el método del maniquí de referencia. Así mismo, se realizará una implementación de dicho método para validar su exactitud en maniqués físicos.

2.1. Generalidades sobre el coeficiente de retrodispersión

El coeficiente de retrodispersión es una propiedad intrínseca que cuantifica la cantidad de energía reflejada por un material como una función de la frecuencia de la onda de ultrasonido. Este parámetro se obtiene gracias al uso de las señales de radiofrecuencia (RF) que son series de ecos retrodispersados por el medio, los cuales contienen información de estructuras tisulares desde micrómetros a centímetros en escala. Convencionalmente, se usa la envolvente de las señales RF para generar imágenes en modo B (ecografías) descartando la información dependiente de frecuencia, por eso aprovechando dicha información descartada, el BSC logra caracterizar diferentes aspectos de las microestructuras de los tejidos.

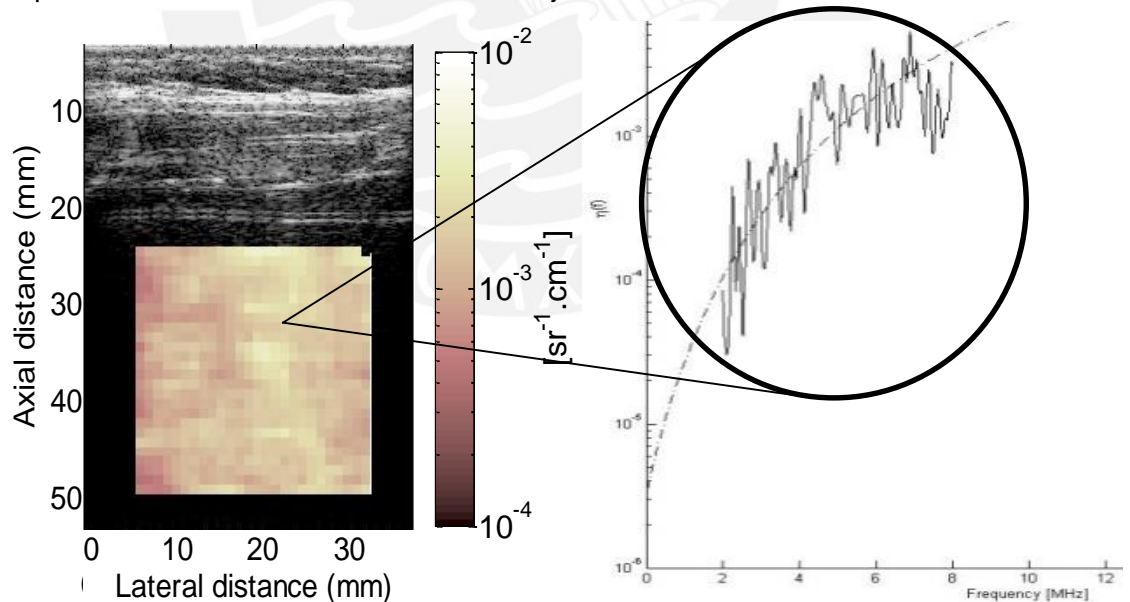


Figura 2.1 La curva de BSC proveniente de las microestructuras del tejido analizado resalta su dependencia de frecuencia en función de la onda de ultrasonido.

2.2. Estimación del coeficiente de retrodispersión por medio del método de maniquí de referencia

La metodología de la estimación del BSC se muestra en las Figuras 2.2-2.4. Primero, un transductor emite ondas ultrasónicas que se propagan por el tejido/material analizado. La energía reflejada hacia el transductor es procesada y digitalizada en señales de radio frecuencia (RF) que indica la variación de voltaje con respecto a la distancia axial desplazada por la onda (ver Figura 2.2.). Segundo, se realiza particiones de las señales RF en regiones de interés (ROIs) que se traslapan para que exista correlación entre ellas y mejore la resolución espacial. Cada ROI pasa por una función ventana que acondiciona la señal (límites de la señal en amplitud 0) en su respuesta en frecuencia maximizando el ancho del lóbulo central y minimizando el tamaño de los lóbulos laterales para que así al momento de calcular la transformada de Fourier aumente la resolución espectral (ver Figura 2.3). Tercero, se calcula el espectro de potencia promedio de las ROIs ventaneadas usando la magnitud al cuadrado de la transformada de Fourier (ver Figura 2.4). Por último, se utiliza el método de maniquí de referencia (MMR) derivado por Yao et al. [19], el cual compara los datos adquiridos de la muestra (tejido/material) con los datos provenientes de una referencia bien caracterizada cuyos BSC y coeficientes de atenuación son conocidos. La ecuación está dada por:

$$BSC_m(f, z) = \frac{\langle |S_m(f, z)|^2 \rangle}{\langle |S_r(f, z)|^2 \rangle} * BSC_r(f, z) * e^{4(\alpha_{acc}(f, z))} \quad (1)$$

donde $\alpha_{acc}(f, z)$ es la atenuación acumulada entre la muestra y la referencia, la cual es expresada como la diferencia entre el coeficiente de atenuación de la muestra $\alpha_m(f)$ con el coeficiente de atenuación de la referencia $\alpha_r(f)$ multiplicados por una profundidad z , f es el rango de frecuencias de análisis, $BSC_m(f, z)$ y $BSC_r(f, z)$ son el coeficiente de retrodispersión de la muestra y coeficiente de retrodispersión de la referencia, respectivamente. Asimismo, los espectros de potencia promediados de la referencia y la muestra están denotados por $\langle |S_r(f, z)|^2 \rangle$ y $\langle |S_m(f, z)|^2 \rangle$ respectivamente. Este método se puede usar para cualquier geometría del transductor. Como se suprime los efectos de difracción, el método asume que la muestra y la referencia tienen la misma velocidad del sonido.

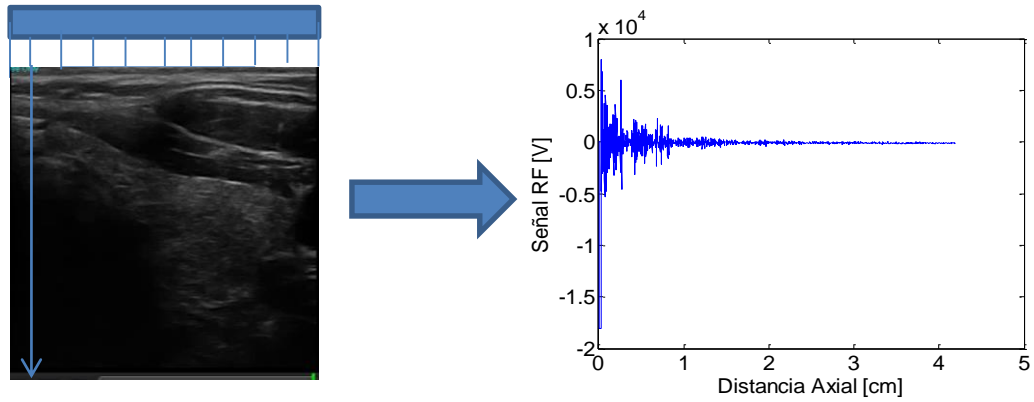


Figura 2.2. Adquisición de señales RF

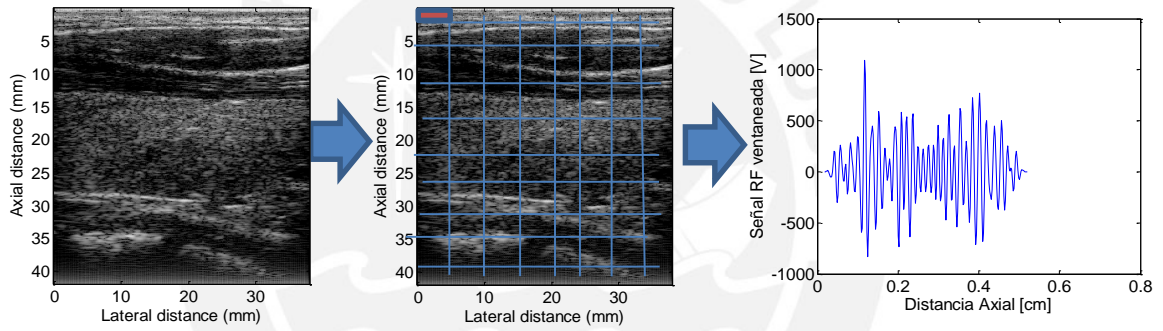


Figura 2.3. Uso de las funciones ventana en cada ROI

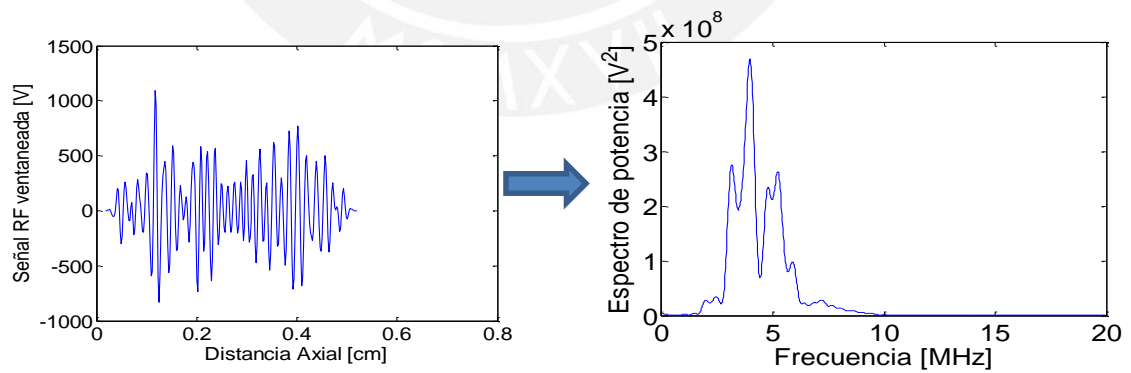


Figura 2.4. Espectro de Potencia promedio de las ROIs ventaneadas

2.3. Validación de la exactitud del MMR en maniqués físicos calibrados

Varios investigadores han realizado trabajos sobre la exactitud de las estimaciones del BSC usando diversos ecógrafos de investigación [20 - 22]. Estos experimentos se realizaron también para demostrar la independencia del BSC del sistema y el operador. En este capítulo, se implementará y validará el MMR en maniqués físicos calibrados obteniendo sus estimaciones de BSC provenientes de las señales RF adquiridas con un ecógrafo de investigación para compararlas con sus curvas teóricas.

2.3.1. Materiales

Dos maniqués físicos elaborados por el Departamento de Física Médica de la Universidad de Wisconsin-Madison fueron utilizados en esta tesis. El primer maniqué consiste en esferas de vidrio con una distribución de diámetros promedio de $42.3\mu\text{m}$ embebidas en hidrogel. La pendiente del coeficiente de atenuación de este maniqué es 0.1 dB/cm/MHz . El segundo maniqué consiste en esferas de vidrio con una distribución de diámetros de $90\text{-}106\mu\text{m}$ embebidas también en hidrogel. La pendiente del coeficiente de atenuación de este maniqué es 0.5 dB/cm/MHz . Ambos maniqués son cilindros con un diámetro de 9.6cm y una altura de 7cm que poseen una ventana de transmisión hecha de una película de Saran de $25\mu\text{m}$ de espesor (Dow Chemical, Midland, MI, EEUU) en forma de capa circular la cual está ubicada en la parte superior de los maniqués. La foto de los maniqués se muestra en la Figura 2.5.

Mediciones a 22°C de los coeficientes de atenuación a 2.5, 5, 7.5, 10, 12 y 15MHz son mostrados en la Tabla 2.1. La función de distribución de probabilidad de los diámetros de las esferas de vidrio de cada maniqué es mostrado en la Figura 2.6. Los valores teóricos de BSC de la Figura 2.7 se calcularon utilizando una concentración exacta de dispersores por unidad de volumen, la función de distribución de probabilidad y la sección transversal de la retrodispersión de un dispersor (ver ecuación 10 en [29]). El último valor fue calculado usando la solución analítica de la dispersión de una onda plana por una esfera sólida [23].



Figura 2.5. Izquierda.: Maniquí de esferas de vidrio con distribución de diámetros de $42.3\mu\text{m}$, Derecha.: Maniquí de esferas de vidrio con distribución de diámetros de $90\text{-}106\mu\text{m}$.

Tabla 2.1. Coeficientes de atenuación del maniquí de esferas de vidrio con distribución de diámetros de $42.3\mu\text{m}$ (arriba) y maniquí de esferas de vidrio con distribución de diámetros de $90\text{-}106\mu\text{m}$ (abajo) – [Elaborado por Departamento de Física Médicas de la Universidad de Wisconsin-Madison]

Frecuencia (MHz)	Velocidad de propagación (m/s)	Coefficiente de atenuación (dB/cm)	Coefficiente de atenuación÷ frecuencia. (dB/cm/MHz)
2.5	1540	0.254	0.102
5.0	1540	0.675	0.135
7.5	1540	1.346	0.180
10	1540	2.183	0.218
12	1540	3.024	0.252
15	1540	4.350	0.290

Frecuencia (MHz)	Velocidad de propagación (m/s)	Coefficiente de atenuación (dB/cm)	Coefficiente de atenuación÷ frecuencia. (dB/cm/MHz)
2.5	1540	1.20	0.479
5.0	1540	2.70	0.540
7.5	1540	4.46	0.594
10	1540	6.36	0.636
12	1540	7.98	0.665
15	1540	10.28	0.685

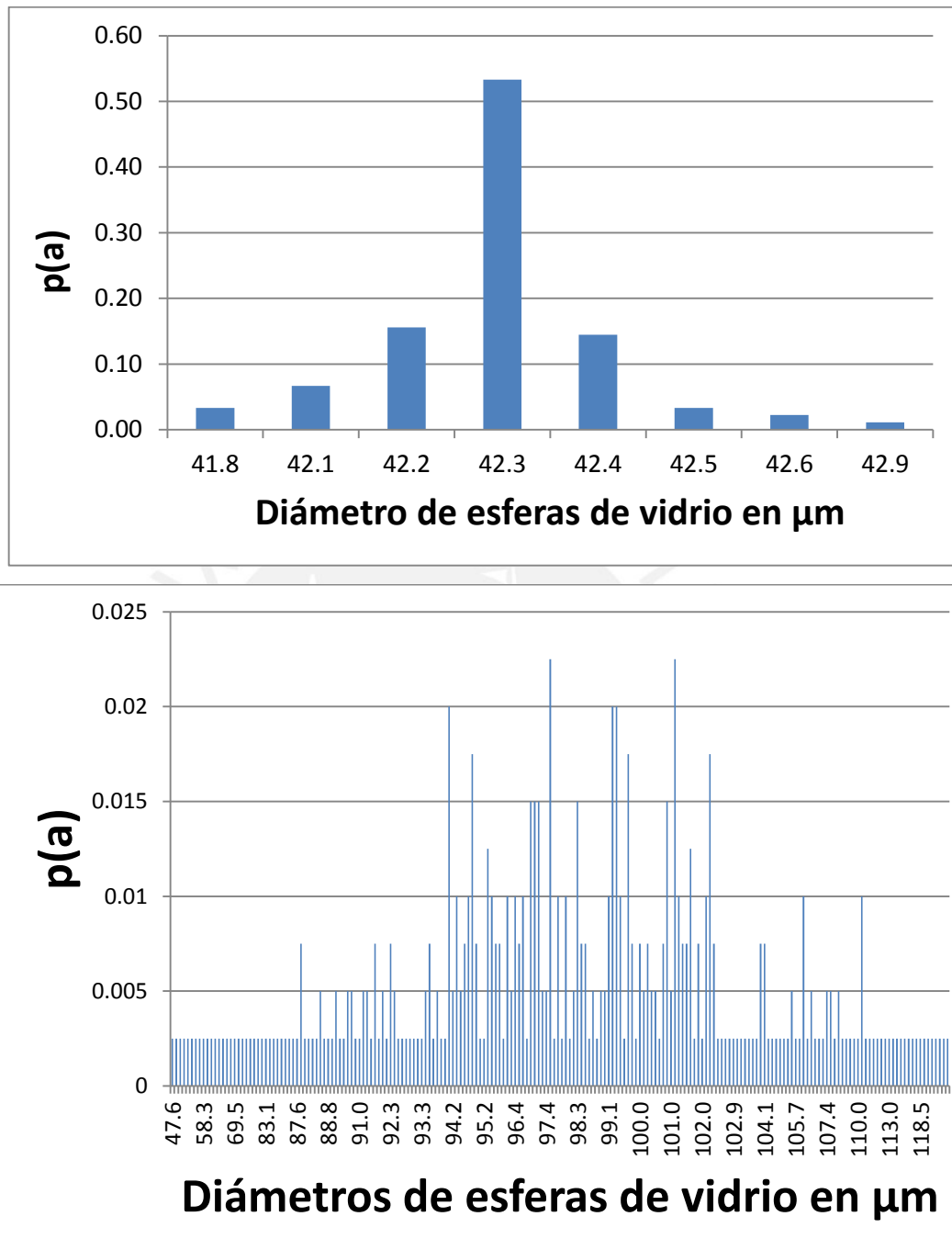


Figura 2.6. Función de probabilidad de las distribuciones de diámetros de 42.3 μm (arriba) y distribuciones de diámetros de 90-106 μm (abajo).

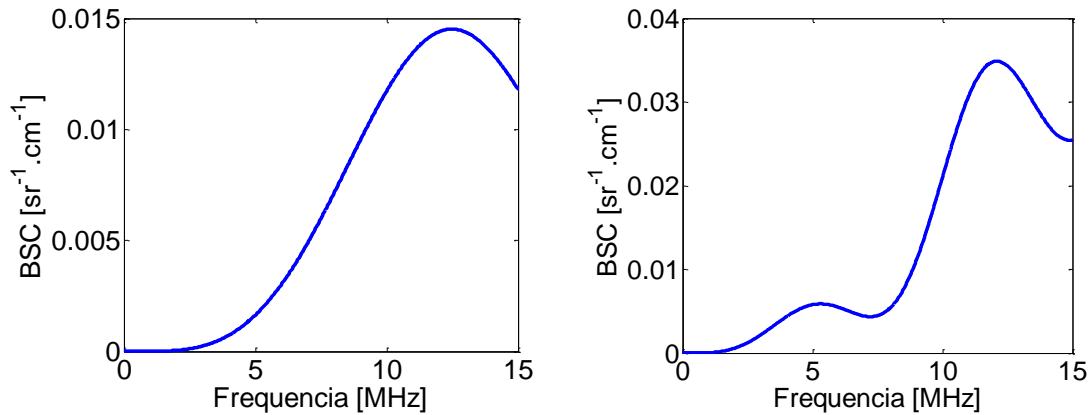


Figura 2.7. Valores teóricos de BSC de los maniqués de esferas de vidrio con una distribución de diámetros de 42.3 μm (izquierda) y diámetros de 90-106 μm (derecha).

2.3.2. Análisis y recolección de data

Un ecógrafo de investigación SonixTouch (Ultrasonix Medical Corporation, Richmond, BC) fue usado para obtener imágenes y datos de las señales RF de los maniqués físicos calibrados por medio de su interfaz de investigación SonixRP. El transductor usado fue L14-5/38 (arreglo lineal, frecuencia de corte en baja de 5MHz y en alta de 14MHz, diámetro de 3,8cm), el cual opera en las frecuencias de excitación de 5, 6.6 y 10MHz. Los datos RF correspondientes al escaneo de cada maniquí fueron digitalizados a una velocidad de muestreo de 40 MHz. Dichos datos fueron procesados en Matlab (MathWorks, Natick, MA) para extraer la información en el dominio espectral usando el método explicado anteriormente. Para la estimación de BSC, se utilizó regiones de interés definidas como cuadrados de 6.2mm por 6.2mm, traslapadas axial y lateralmente al 75%.

2.3.3. Métrica

Las estimaciones de BSC de los maniqués usados en este estudio deben ser evaluadas mediante métricas que midan el performance del método de maniquí de referencia. Se buscó en la literatura científica parámetros de medición de la exactitud de las estimaciones de BSC, encontrando el siguiente [22]:

- Margen de error en decibelios ($M_{teórico}$) de las estimaciones de BSC de los maniqués ($BSC_{maniquí}$) con respecto a los valores teóricos ($BSC_{teórico}$), lo cual se expresa como:

$$M_{teórico} = 10 * \log_{10} \left(\frac{BSC_{maniquí}}{BSC_{teórico}} \right) \quad (2)$$

2.3.4 Resultados

Los estimados experimentales de BSC de maniqués junto con sus curvas teóricas se muestran en el Figura. 2.8. Cualitativamente, las curvas estimadas tienen una tendencia ascendente con el aumento de frecuencia y siguen la curva teórica. El valor mínimo y máximos de las curvas estimadas para el maniquí de esferas de vidrio (42.3 μ m) son 0.0004 1/(sr.cm) y 0.0025 1/(sr.cm), respectivamente y para el maniquí de esferas de vidrio (90-106 μ m) son 0.0021 1/(sr.cm) y 0.008 1/(sr.cm). El valor promedio de las curvas estimadas es 0.0049 1/(sr.cm) para maniquí de esferas de vidrio (90-106 μ m) y 0.0011 1/(sr.cm) para el maniquí de esferas de vidrio (42.3 μ m). No obstante, para evaluar cuantitativamente la robustez del método, se usa la métrica explicada anteriormente.

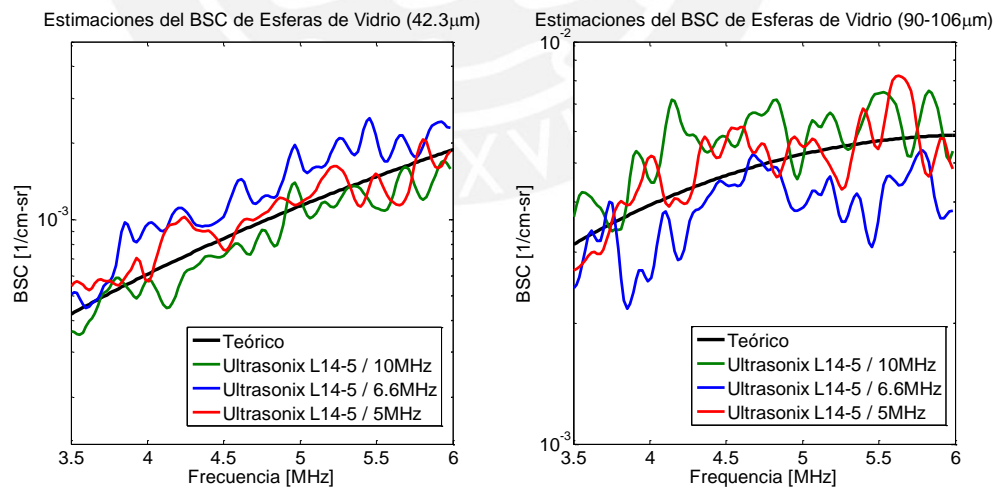


Figura. 2.8. Estimados experimentales (línea azul, roja y verde) y valores teóricos (línea negra) del coeficiente de retrodispersión del maniquí de perlas de vidrio con distribución de diámetros de 42.3 μ m (izquierda) y diámetros de 90-106 μ m (derecha) como función de frecuencia.

En la Tabla 2.2., se muestra los valores promedio del $M_{teórico}$ de cada frecuencia de excitación por cada maniquí usado. El error medio en decibelios varía de -1.85 a 0.59 dB y su desviación estándar en decibelios varía de 0.57 a 1.05 dB.

Tabla 2.2. Valores promedios y desviación estándar del $M_{teórico}$

	Error Medio (dB)	Desviación Estándar (dB)
Perlas de vidrio de 42.3 μ m @ 10 MHz	-1.85	0.79
Perlas de vidrio de 90-106 μ m @ 10 MHz	0.59	0.57
Perlas de vidrio de 42.3 μ m @ 5MHz	-1	1.05
Perlas de vidrio de 90-106 μ m @ 5MHz	0.05	0.64
Perlas de vidrio de 42.3 μ m @ 6.6MHz	-0.05	0.75
Perlas de vidrio de 90-106 μ m @ 6.6MHz	-1.08	0.68

2.3.5. Discusión

Deduciendo que los valores teóricos están bien estimados, el margen de error de las estimaciones de BSC de los maniqués con respecto a los valores teóricos ($M_{teórico}$) es bajo (por ejemplo, en algunos casos, cercano al valor ideal de 0dB donde ambas estimaciones son exactamente iguales) afirmando que los valores estimados están a lo máximo a 2dB de los valores teóricos. Infiriendo dichos resultados, se puede saber que es detectable la diferencia de retrodispersión a menos de 2dB más la desviación estándar.

CAPÍTULO 3: ADAPTACIÓN DEL MÉTODO DE MANIQUÍ DE REFERENCIA A LA ESTIMACIÓN EN VIVO

El presente capítulo tiene como objetivo adecuar el método de maniquí de referencia para la estimación en vivo a través de capas heterogéneas de tejidos. Asimismo, se validará el método comparando los resultados obtenidos con los estimados de hígados humanos y los valores reportados en la literatura especializada.

3.1. Motivación

En el capítulo anterior, se realizó la estimación de BSC de maniqués físicos calibrados, los cuales son homogéneos alrededor de todo su volumen, pero normalmente en la estimación en vivo de seres humanos o animales nos encontramos con la presencia de capas heterogéneas de tejidos, las cuales se deben tomar en cuenta para la compensación por atenuación con el fin de poder obtener estimados de BSC precisos. Dicha adaptación del método es necesaria validarla con los estimados de BSCs de datos reportados en la literatura científica [24 - 26] porque los valores referenciados pueden tener una alta correlación y semejanza con los resultados obtenidos de BSC de hígado humano en esta tesis. Por eso, si se ratifica dicha afirmación, se estaría estimando correctamente los BSCs de tiroides humanas en vivo cuyos valores no han sido reportados anteriormente.

3.2. Materiales y Método

3.2.1 Adquisición de datos

Las personas seleccionados fueron cuatro jóvenes, voluntarios sanos (edad: 24 +/- 3 años de edad, género: una mujer, tres hombres) que no reportaron antecedentes personales o familiares de enfermedades sobre el hígado. Exámenes ecográficos se llevaron a cabo por un radiólogo entrenado utilizando un sistema SonixTouch (Ultrasonix Medical Corporation, Richmond, BC) equipado con un transductor de arreglo lineal L14-5/38 con frecuencia central nominal de 9 MHz y diámetro del transductor de 3,8 cm (Ultrasonix Medical Corporation, Richmond, BC). Los datos de radiofrecuencia correspondientes a las imágenes ecográficas recogidos se digitalizaron

a una velocidad de muestreo de 40 MHz. Imágenes de hígados se tomaron de forma que se obtenga la mayor cantidad de tejido hepático. Imágenes de las señales de radiofrecuencia fueron procesadas en Matlab (MathWorks, Natick, MA) para extraer la información en el dominio espectral. Además, se usó un maniquí de referencia basado en esferas de vidrio embebidas en hidrogel con una distribución de diámetros de 90-106 μ m, velocidad de sonido de 1540 m/s y pendiente de coeficiente de atenuación de 0.5 dB/cm/MHz.

3.2.2. Estimación adaptativo del método de maniquí de referencia para capas heterogéneas de tejidos

Se seleccionó manualmente el área del hígado donde se calculará los coeficientes de retrodispersión. Dicha área seleccionada fue escogida debido a que era la zona más homogénea del hígado, la cual no involucraba las venas (zonas blancas y de mayor brillo en la ecografía) ya que pueden incrementar erróneamente los valores estimados. Como se explicó en el capítulo 2, sección 2.2, ecuación 1, la estimación de BSC se realizó usando el MMR, pero en este caso el exponente de la función exponencial considera todos los coeficientes de atenuación con sus respectivas alturas/grosores de todas las capas heterogéneas de tejidos involucradas. Esta afirmación puede ser expresada como:

$$\alpha_{acc}(f, z) = \alpha_g(f)h_g + \alpha_{mu}(f)h_{mu} + \alpha_h(f)h_h(z) - \alpha_r(f)h_r(z) , \quad (3)$$

donde $\alpha_{acc}(f)$ es la atenuación acumulativa de las capas heterogéneas de tejidos, la cual consiste en la suma del coeficiente de atenuación $\alpha_g(f)$ de la grasa abdominal por h_g que es la cantidad de tejido adiposo mostrado en la ecografía más el coeficiente de atenuación $\alpha_{mu}(f)$ del músculo abdominal por h_{mu} que es la cantidad de tejido muscular mostrado en la ecografía más el coeficiente de atenuación $\alpha_h(f)$ del hígado por $h_h(z)$ que es la cantidad de tejido hepático mostrado en la ecografía ($h_h(z) = z - h_g - h_{mu}$, donde z es la distancia desde el transductor hacia el centro de la ROI), menos el coeficiente de atenuación $\alpha_r(f)$ del maniquí de referencia por $h_r(z) = z$ que es la distancia desde el transductor hacia el centro de la ROI del maniquí de referencia. Para calcular los coeficientes de atenuación de la grasa, el músculo y el hígado, se multiplicó los valores de la pendiente del coeficiente de atenuación obtenidos en la

literatura especializada que son 0.6 dB/cm/MHz, 1.3 dB/cm/MHz y 0.5 dB/cm/MHz, respectivamente [26, 27] con el rango de frecuencias (ancho de banda) de interés que en este caso sería de 2.5 a 5.5MHz para poder realizar la comparación con estimados de BSC reportados en publicaciones científicas. Las regiones de interés se definieron como cuadrados de 3.8mm por 3.8mm con un traslape del 75% en la dirección axial y lateral. Imágenes basadas en BSC son realizadas calculando el valor medio del BSC (mBSC) del ancho de banda de análisis en cada ROI, el cual es definido en la siguiente ecuación:

$$mBSC = \frac{1}{\Delta f} \int_{f_0 - \Delta f/2}^{f_0 + \Delta f/2} BSC(f) df \quad (4)$$

Donde f_0 y Δf son la frecuencia central y el ancho de la banda de las frecuencias de análisis, respectivamente.

3.3. Resultados

Las imágenes basadas en coeficientes de retrodispersión de los hígados estudiados se pueden observar en la Figura. 3.1. Se puede apreciar la homogeneidad de los estimados de BSC y su relación entre rangos de valores a través del hígado.

Los valores promedios de las curvas mBSC de cada paciente, las cuales son la media de las curvas BSC de todas las ROI, varían de 0.001 1/(sr.cm) a 0.0017 1/(sr.cm) con un valor medio de 0.0014 ± 0.0003 1/(sr.cm). La curva máxima, media y mínima de las estimaciones de BSC de los cuatro sujetos relacionados en el estudio se muestran en la Figura. 3.2. Se tiene una buena correspondencia entre los valores de BSC, siendo el valor mínimo 0.001 1/(sr.cm) y el valor máximo 0.0018 1/(sr.cm), respectivamente.

3.4. Discusión

Los sólidos valores mostrados en las imágenes de los coeficientes de retrodispersión en la Figura 3.1 tiene una buena correlación con las curvas promedio de BSC presentas en la Figura. 3.2. Como se indicó en la sección de adquisición de datos, se

puede apreciar que en la esquina inferior derecha de la Figura. 3.1 se descartó la zona que pueda afectar los estimados.

Para validar los resultados obtenidos, se realizó una comparación con los datos reportados en Lu et al, Nicholas et al., Zagzebski et al., Bamber & Hill et al y O'Donnell & Reilly et al [26, 31-34]. En la Figura 3.2, se representan la curva máxima, media y mínima (líneas rojas) de las estimaciones de BSC para hígado de Lu et al, los cuales poseen un valor promedio de 0.002 1/(sr.cm), 0.0008 1/(sr.cm) y 0.0004 1/(sr.cm), respectivamente. Además, dichas curvas (mínimo y máximo) son los límites establecidos por los autores de la publicación científica para determinar si el hígado es sano. Se observa que los resultados estimados están dentro del rango de los límites y el valor promedio de la curva media de los 4 pacientes es 0.0014 1/(sr.cm) la cual está a 0.0006 1/(sr.cm) por encima del valor medio de 35 pacientes reportados en la publicación científica. Por otro lado, las estimaciones de BSC realizadas en esta tesis (líneas azules) tienen buena correlación con otros estimados reportados como por ejemplo Nicholas et al y Zagzebski et al quienes reportan valores en los mismos rangos de frecuencia que este estudio. A pesar de que existe cierta variación, los estimados resultantes son significativos por ser semejantes con los valores reportados en la literatura.

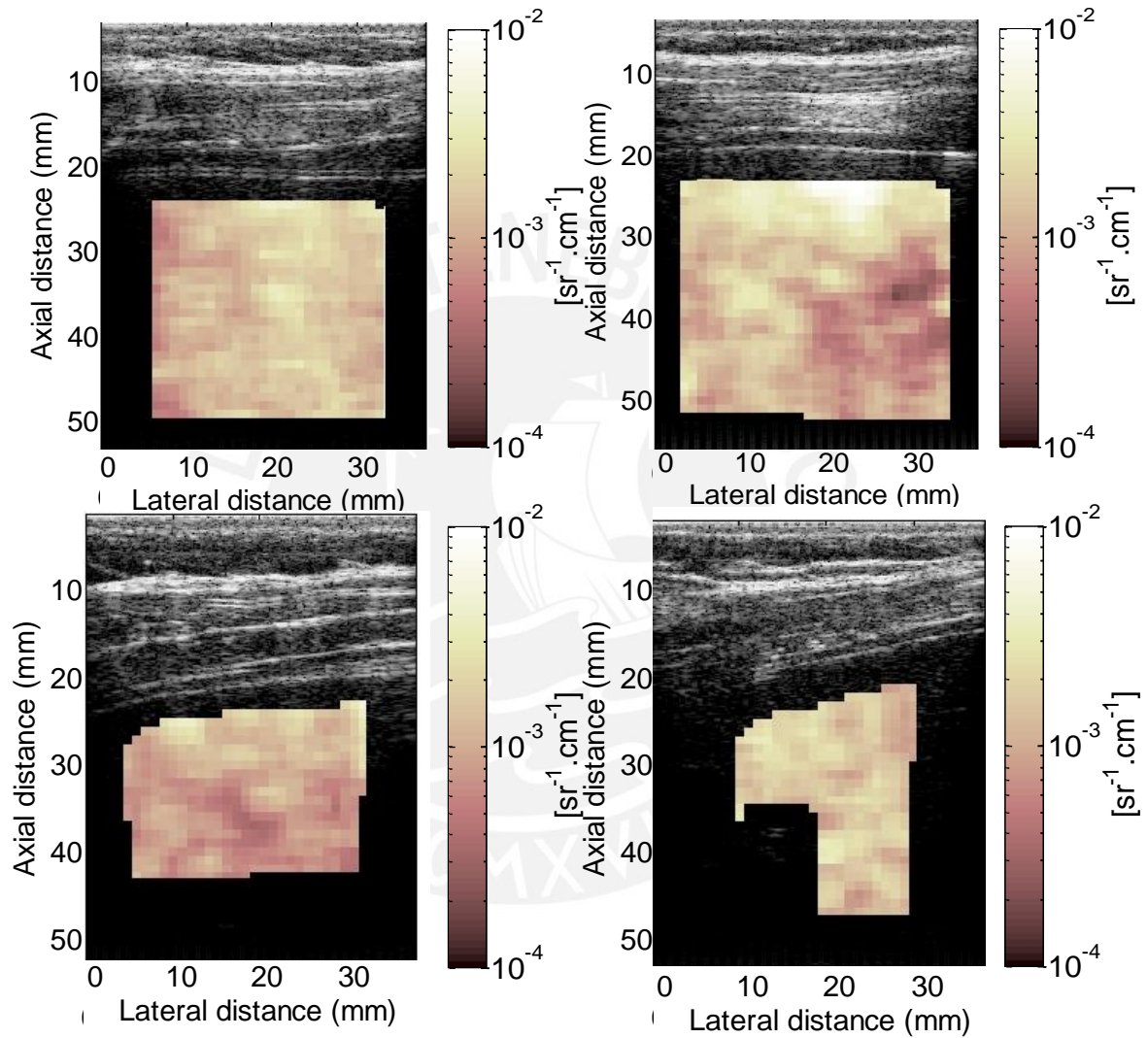


Figura. 3.1. Ecografías de hígados sanos resaltadas por los valores medios de los coeficientes de retrodispersión para las cuatro personas involucradas en este estudio.

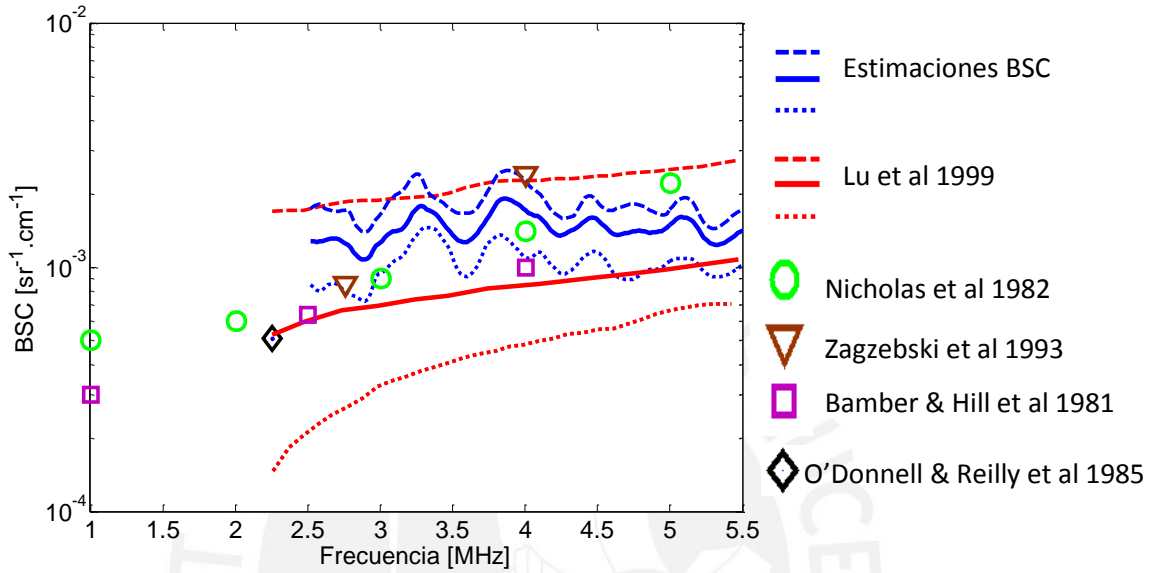


Figura. 3.2. Curvas máxima, media y mínima de las estimaciones de BSC (línea azul con guiones, línea azul sólida y línea azul con puntos, respectivamente) de las cuatro personas en esta investigación junto con los datos estimados de BSC en hígado reportados por Lu et al., Nicholas et al., Zagzebski et al., Bamber & Hill et al y O'Donnell & Reilly et al [22, 27-30].

CAPÍTULO 4: ESTIMACIÓN DE COEFICIENTES DE RETRODISPERSIÓN DE TIROIDES HUMANAS EN VIVO

El presente capítulo se desarrollará la estimación de los coeficientes de retrodispersión usando el método de maniquí de referencia adaptado para tiroides normales. Además, se evaluará la factibilidad y variabilidad de los estimados de BSC en la caracterización de tiroides sanas en vivo.

4.1. Materiales y Métodos

4.1.1 Adquisición de datos

El protocolo experimental fue aprobado por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Católica del Perú. Los sujetos seleccionados fueron 5 jóvenes, voluntarios sanos (edad: 26 +/- 6 años de edad, género: tres mujeres, dos hombres) que no reportaron antecedentes personales o familiares de enfermedades de la tiroides, nódulos tiroideos palpables, hábitos de fumar, y un índice de masa corporal inferior a 30 Kg / m². Exámenes ecográficos se llevaron a cabo por un radiólogo entrenado utilizando un sistema SonixTouch (Ultrasonix Medical Corporation, Richmond, BC) equipado con un L14-5 transductor de arreglo lineal (frecuencia central nominal de 9 MHz, diámetro del transductor de 3,8 cm). Los datos de radiofrecuencia correspondientes a las imágenes ecográficas recogidos se digitalizaron a una velocidad de muestreo de 40 MHz. Imágenes de la tiroides se adquirieron en las vistas transversales y longitudinales. Imágenes de las señales de radiofrecuencia fueron procesadas en Matlab (MathWorks, Natick, MA) para extraer la información en el dominio de la frecuencia utilizando el método implementado anteriormente. El maniquí usado como medio de referencia para la estimación del BSC está compuesto de hidrogel con esferas de vidrio embebidas de una distribución de diámetros de 90 a 106 micrómetros, una velocidad del sonido de 1540 m/s y una pendiente de coeficiente de atenuación de 0.5 dB/(cm.MHz).

4.1.2. Estimación e adquisición de imágenes del coeficiente de retrodispersión

Los parámetros del ultrasonido cuantitativo se calcularon en una zona segmentada manualmente correspondiente al tejido de la tiroides como indicó el radiólogo. Como se explicó en el capítulo 3, sección 3.2.2, ecuación 3, el exponente de la función exponencial considera todos los coeficientes de atenuación con sus respectivas alturas/grosos de todas las capas heterogéneas de tejidos involucradas. En este caso, tenemos que esta afirmación puede ser expresada como:

$$\alpha_{acc}(f, z) = \alpha_g(f)h_g + \alpha_{mu}(f)h_{mu} + \alpha_t(f)h_t(z) - \alpha_r(f)h_r(z) \quad (5)$$

donde $\alpha_{acc}(f)$ es la atenuación acumulativa de las capas heterogéneas de tejidos, la cual consiste en la suma del coeficiente de atenuación $\alpha_g(f)$ de la grasa subcutánea por h_g que es la cantidad de tejido adiposo mostrado en la ecografía más el coeficiente de atenuación $\alpha_{mu}(f)$ del músculo por h_{mu} que es la cantidad de tejido muscular mostrado en la ecografía más el coeficiente de atenuación $\alpha_t(f)$ de la tiroides por $h_t(z)$ que es la cantidad de tejido tiroideo mostrado en la ecografía ($h_t(z) = z - h_g - h_{mu}$, donde z es la distancia desde el transductor hacia el centro de la ROI), menos el coeficiente de atenuación $\alpha_r(f)$ del maniquí de referencia por $h_r(z) = z$ que es la distancia desde el transductor hacia el centro de la ROI del maniquí de referencia. Para calcular los coeficientes de atenuación de la grasa, el músculo y la tiroides, se multiplicó los valores de la pendiente del coeficiente de atenuación obtenidos en la literatura especializada que son 0.6 dB/cm/MHz, 1.3 dB/cm/MHz [27] y 1.25 dB/cm/MHz, respectivamente (este último valor fue escogido considerando el promedio de la pendiente del coeficiente de atenuación reportado en la literatura para tejidos de tiroides sanas (0.91 – 1.5 dB/cm/MHz) cuando se opera a 10MHz [28]) con el rango de frecuencias (ancho de banda) de interés que en este caso sería de 3 a 8MHz debido a que se buscó un ratio de señal a ruido (SNR) superior a 15dB para obtener mejores estimaciones de BSC. Se consideraron regiones de interés que se definieron como cuadrados de 2.2mm por 2.2mm con un traslape axial y lateral del 75%.

Las imágenes basadas en BSC son realizadas calculando el valor medio del BSC (mBSC) del ancho de banda de análisis tal como se describe en la ecuación 4. Los coeficientes de variación (es decir la desviación estándar dividido por la media) de los

coeficiente de retrodispersión en escala decibelios fueron usados para evaluar la variabilidad de las estimados de BSC de cada paciente. Dicho coeficiente fue expresado en porcentaje y es dado bajo la siguiente expresión:

$$CV(\%) = \frac{\sqrt{\frac{1}{\Delta f} \int_{f_0-\Delta f/2}^{f_0+\Delta f/2} (10 \cdot \log_{10}(BSC(f)) - 10 \cdot \log_{10}(mBSC))^2 df}}{10 \cdot \log_{10}(mBSC)} * 100\% \quad (6)$$

donde $mBSC$ es la media del BSC dada por la ecuación 4, f_0 es la frecuencia central y Δf el ancho de la banda de las frecuencias de análisis.

4.2. Resultados

Las imágenes basadas en coeficientes de retrodispersión de todas las muestras de tiroides que corresponden a las vistas longitudinales y transversales están representadas en las columnas de la izquierda y derecha de la Figura. 4.1 respectivamente. Se puede observar que los coeficientes de retrodispersión son relativamente homogéneos y abarcan rangos similares a través de toda la tiroides analizada.

El promedio de los valores de las curvas mBSC correspondiente a cada voluntario en la vista longitudinal varía desde 0.021 1/(sr.cm) a 0.036 1/(sr.cm) con un valor medio de 0.027 1/(sr.cm) y en la vista transversal, varía desde 0.020 1/(sr.cm) a 0.033 1/(sr.cm) con un valor medio de 0.027 1/(sr.cm). Además, cuando se calcula el valor de todas las curvas mBSC de todos los pacientes en la escala de decibelios, la variabilidad de los estimados a través de los diferentes sujetos es de 5,3% y 4,5% en la vista longitudinal y transversal, respectivamente.

La media del coeficiente de variación (CV) de ambas vistas en porcentaje es mostrado en la Tabla 4.1. El mínimo y el máximo de la media de los coeficientes de variación dados por las tiroides de este estudio fue 19.2% y 24.5% en la vista longitudinal y 20.9% y 23.3% en la vista transversal, respectivamente.

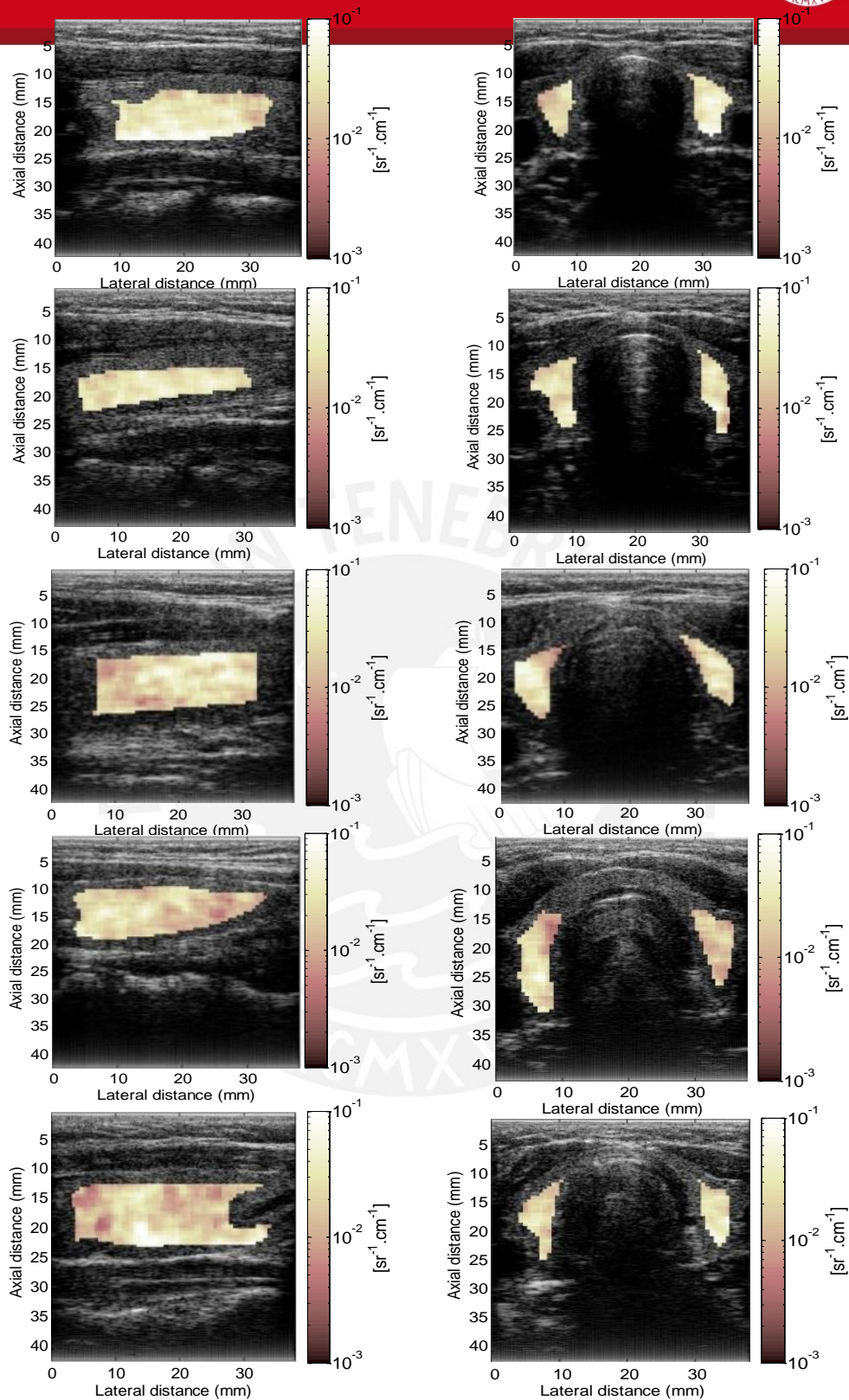


Figura. 4.1. Ecografías de tiroides realizadas con los valores de mBSC en la vista longitudinal (columna de la izquierda) y vista transversal (columna de la derecha) correspondiente a los cinco sujetos usados en este estudio.

Tabla 4.1. Valores promedio de CV en porcentaje de la vista longitudinal y transversal de cada tiroides.

Paciente	Vista Longitudinal de tiroides	Vista Transversal de tiroides
#1	24.5%	23.3%
#2	19.6%	20.9%
#3	22.9%	22.6%
#4	19.2%	21.7%
#5	22.6%	22.6%

En la Figura. 4.2, las curvas promedio BSC de cada tiroides y la curva media de todas dichas curvas para la vista longitudinal y transversal son presentados. Se puede observar que hay buena correspondencia entre los estimados por cada tiroides. Para todos los casos, su valor de coeficiente de retrodispersión se extiende desde 0.009728 1/(sr.cm) hasta 0.05623 1/(sr.cm).

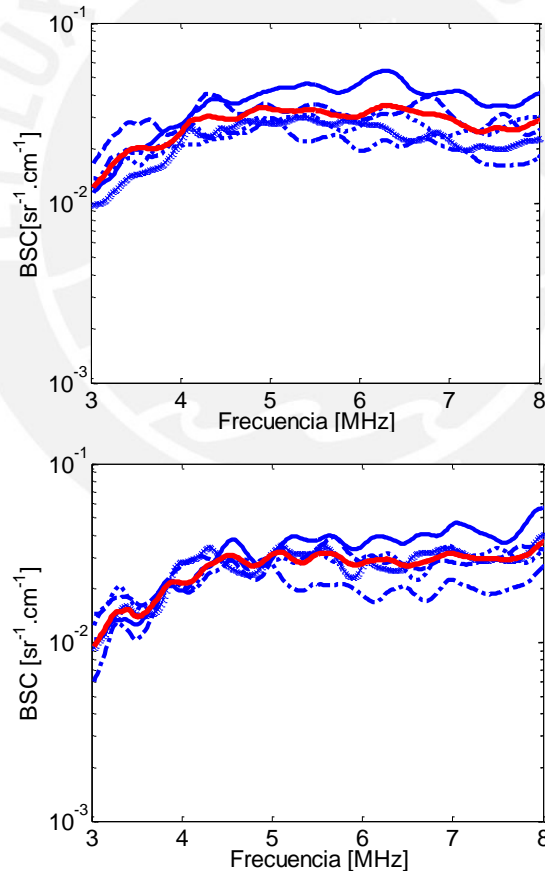


Figura 4.2. Curvas promedio BSC de las cinco tiroides (líneas azules) junto con la curva media de todas dichas curvas (líneas rojas) usando los datos recolectados para formar las imágenes de la vista longitudinal (arriba) y transversal (abajo), respectivamente.

4.3. Discusión

La consistencia de los valores medios de las imágenes mBSC en la Figura. 4.1 es sólida con la similitud de las curvas promedio BSC y la media de todas dichas curvas en Figura. 4.2 exhibiendo la tendencia ascendente con el aumento de frecuencia. Esto es reflejado en los bajos valores de los coeficientes de variación a través de los diferentes sujetos provenientes de los valores medios en escala de decibelios (por ejemplo, menos de 6%). Estos resultados sugieren que los BSCs de tiroides sanas estimados en vivo pueden ser fiables y consistentes.

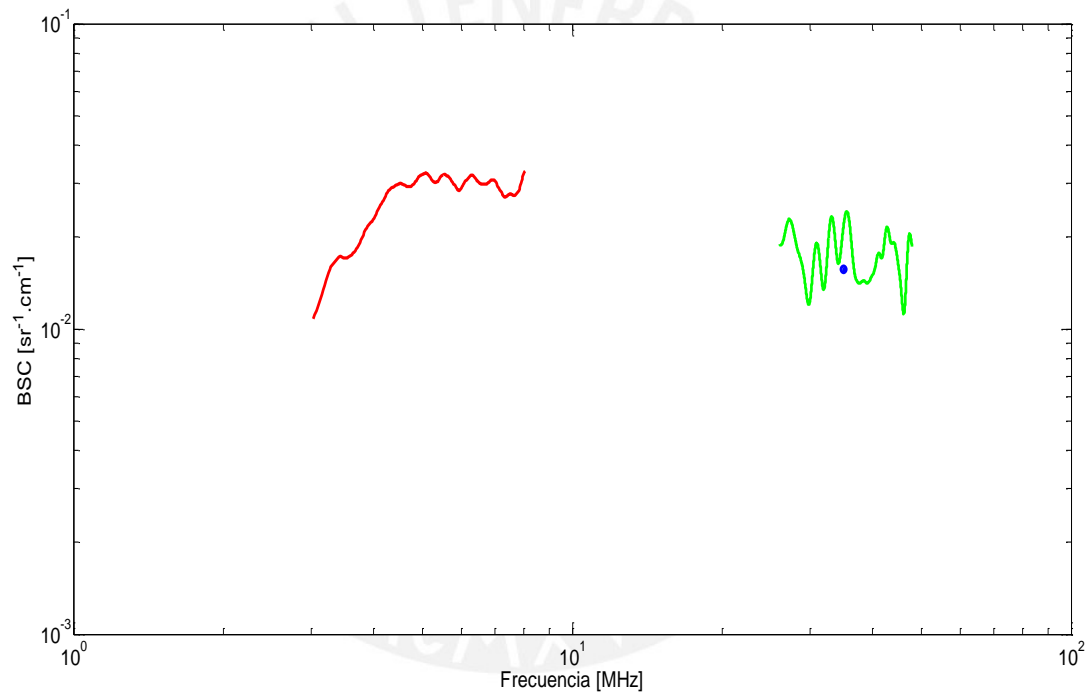


Figura 4.3. Curvas de BSC de tiroides: 1) humanas en vivo (línea roja), 2) roedores [12] (línea verde), 3) humanas ex vivo (punto azul) [13]

Al validar la consistencia de los resultados, se realizó una comparación con los datos reportados en la literatura especializada. Como se presenta en la Figura 4.3, la estimación de BSC realizada en esta tesis (línea roja) proveniente de la media de las curvas rojas de la Figura 4.2 tiene una tendencia ascendente al aumento de la frecuencia; no obstante, por su forma también puede ser considerada como una curva plana. Asimismo, el estimado de BSC de tiroides normales de roedores (línea verde)

fue realizado en un rango de frecuencias mayor (25-45MHz) y comparándolo con la curva anterior, se nota la misma tendencia plana concluyendo que hay cierta relación con el modelo humano. Dicha similitud es consecuente a lo concluido por Choski et. al [30] quien menciona que la anatomía y la síntesis de las hormonas de la tiroides en roedores son semejantes al modelo humano. Por otro lado, el dato sobre tiroides humanas ex vivo (punto azul) en altas frecuencias (35MHz) fue realizado con un microscopio acústico para la estimación de BSCs. El valor a esa frecuencia tiene correlación con lo estimado en esta presente tesis ya que por su forma plana se puede deducir que la curva de BSC en altas frecuencias (>20MHz) puede continuar dicha tendencia en ese rango de valores. No obstante, se necesita realizar dicha experimentación para validar la mencionada afirmación.

Para fortalecer y respaldar los datos obtenidos, es necesario analizar los resultados expandiendo el limitado tamaño de la base de datos usado en esta tesis para obtener datos estadísticos más representativos y consistentes. Adicionalmente, como se mencionó en el párrafo anterior, los transductores de alta frecuencia (por ejemplo, arriba de 20 MHz) típicamente empleados en imágenes ecográficas de tiroides en alta resolución deben ser empleados en estudios posteriores para mejorar la resolución espacial de los estimados y explorar si la estimación fiable del BSC es realizable en bandas de altas frecuencias. Por otro lado, los modelos basados en la caracterización de tejidos usando el tamaño del diámetro del dispersor (ESD) y la concentración acústica (EAC) deben ser empleados para determinar la variabilidad de otros parámetros derivados de BSC. Así, con dichos estimados, se puede realizar comparaciones con la histología de tiroides normales para ratificar las dimensiones y concentración de las estructuras tisulares de dicha glándula.

Por último, es importante incluir datos sobre tipos de cáncer de tiroides para que así se pueda contrastar y determinar el potencial uso de las imágenes basadas en BSC observado en modelos animales [15, 16] en el análisis de tiroides humanas.

Conclusiones

La contribución principal de esta tesis fue una introducción del ultrasonido cuantitativo basado en coeficientes de retrodispersión para la caracterización de tiroides normales en vivo. Actualmente, sólo existe un estudio reportado que ha caracterizado satisfactoriamente tiroides humanas ex vivo en altas frecuencias (25-45MHz) usando coeficientes de retrodispersión [17]. Sin embargo, los resultados obtenidos en la presente tesis demuestran la factibilidad de realizar caracterización de tejidos en tiroides sin necesidad de extirpar el órgano analizado.

La estimación de coeficientes de retrodispersión en maniqués físicos calibrados fue necesaria para la validación de la exactitud del método de maniqué de referencia usando la comparación de los estimados con sus valores teóricos. Como se muestra en el Capítulo 2, el resultado que se tuvo fue una diferencia máxima de retrodispersión de $\pm 2\text{dB}$ con respecto a los valores teóricos. La exactitud de los resultados en esta tesis es comparable con la obtenida en estudios previos disponibles en la literatura (i.e., error medio= $0.86\pm 0.31\text{dB}$ de las estimaciones de BSC de maniqués físicos calibrados usando un transductor L14-5/38 de la compañía Ultrasonix Medical Corporation [22]).

La estimación de coeficientes de retrodispersión en vivo requiere compensación por atenuación a través de capas heterogéneas. El método utilizado en este trabajo de tesis para realizar dicha compensación fue adaptado de [23]. La validación del método para estimación en vivo fue realizada mediante la estimación de coeficientes de retrodispersión en hígados humanos en vivo dado que estos valores pueden ser comparados con datos reportados en la literatura [24-26, 31-34]. Los resultados del Capítulo 3 muestran una buena correlación con otras estimaciones anteriormente reportadas (i.e., las curvas reportadas por Lu et al tienen valores medios máximos y mínimos que determinan si un hígado es sano (0.002 y 0.0004 $1/(\text{sr}\cdot\text{cm})$, respectivamente) por eso comparándolos con dichos valores, los estimados de hígados humanos en vivo de esta tesis son menores al límite superior y están de acorde al rango establecido por los autores [26]).

La estimación de coeficientes de retrodispersión de tiroides humanas en vivo fue realizada en cinco pacientes sanos (edad: 26 +/- 6 años de edad, género: tres mujeres, dos hombres). A pesar de ser un número bajo de pacientes examinados, los resultados cuantitativos resaltan la homogeneidad del tejido como se aprecia en las imágenes basadas en coeficientes de retrodispersión y la poca variabilidad de los estimados (menor al 6% a través de todos los pacientes). Como se muestra en el Capítulo 4, la curva de coeficientes de retrodispersión de los 5 pacientes tiene una media de 0.027 ± 0.005 1/(sr.cm) y es comparable con el valor reportado anteriormente debido a su tendencia plana si es que la proyectamos en altas frecuencias.

Recomendaciones

Se deben recolectar datos ultrasónicos de más pacientes sanos para corroborar la consistencia de los estimados en esta tesis. Asimismo, ampliar la base de datos para incluir nódulos tiroides con el objetivo de reportar la sensibilidad y especificidad de dicho parámetro para identificar y diferenciar la malignidad del tejido. En resumen, la meta final sería la identificación de diferentes tipos de cánceres en dicha glándula.

Dada una extensa base de datos, se puede utilizar transductores de altas frecuencias (20MHz) para reportar y contrastar dichos datos con los de dicha tesis y el único estudio pasado. Así, se podrá concluir que si la tendencia de la curva sigue plana como se especuló o cambia mientras aumenta la frecuencia.

Se puede analizar los parámetros derivados de los coeficientes de retrodispersión (i.e. tamaño del diámetro del dispersor y concentración acústica) para conocer la variabilidad de otros estimados y su potencialidad en la caracterización de la glándula.

Otras técnicas basadas en ultrasonido como la elastografía han demostrado gran potencialidad en caracterizar la tiroides [11]. Por eso, sería recomendable caracterizar las propiedades mecánicas del tejido tiroideo para contribuir con la investigación sobre la glándula y conocer otras características del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Curtis, T. "Sonar technology-past and current." *Technical Report, Curtis Technology UK Ltd.*, <http://www.curtistech.co.uk/papers/sonarpc.pdf>, (2008).
- [2] Acam-Mess Electronic, "Ultrasonic Flow Converters: Ultrasonic Water & Heat Metering with TDC-GP22", Application Note N°32, pp.3-4.
- [3] Bird C R and Pettigrew I, "Qualification of a phased array inspection of thin weld." 18th World Conference on Non-destructive Testing, Durban, April 2012.
- [4] Schneider C R A and Bird C R, "Reliability of manually applied phased array inspection", 4th European-American Workshop on Reliability of NDE, Berlin, June 2009.
- [5] Sofferman R., Ahuja A. "Ultrasound of the Thyroid and Parathyroid Glands" (2012), New York: Springer New York y Springer Sciences+Business Media.
- [6] Brandan N., Llanos I., Miño C., Ruiz D., "Hormonas tiroideas", Universidad Nacional del Nordeste, Facultad de Medicina, Cátedra de Bioquímica (2007).
- [7] American Cancer Society. Cancer facts and figures 2014. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2014
- [8] Rago T., Vitti P., "Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules", *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 22, no. 6, pp. 913-928, 2008.
- [9] Frates M. C., Benson C. B., Charboneau J. W., Cibas E. S., Clark O. H., Coleman B. G., Cronan J. J., Doubilet P. M., Evans D. B., Goellner J. R., Hay I. D., Hetzberg B. S., Intenzo C. M., Jeffrey R. B., Langer J. E., Larsen P. R., Mandel S. J., Middleton W. D., Reading C. C., Sherman S. I. and Tessler F. N., "Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologist in Ultrasound Consensus Conference Statement" *Radiology*, vol. 237, no.3, pp. 794-800, 2005.
- [10] Jung H., Young J., Jung M., Son E., Kim E-K., "Can Vascularity at Power Doppler US Help Predict Thyroid Malignancy?", *Radiology*, vol. 255, no. 1, pp.260-269, 2010.
- [11] Hong Y., Liu X., Zhang X., Chen M., Luo Z., "Real-time Ultrasound Elastography in the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules", *J. Ultrasound Med.*, 28:861-867; 2009.
- [12] Giovanella L., Suriano S., Maffioli M., Ceriani L., "18FDG-positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) scanning in thyroid nodules with nondiagnostic cytology". *Clin Endocrinol (Oxf)*; 74(5); 644-8, 2011.
- [13] Okumura Y., Takeda Y., Sato S., Komatsu M., Nakagawa T., Akaki S., Kuroda M., Joja I., Hiraki Y., "Comparison of Differential Diagnostic Capabilities of ²⁰¹Tl

Scintigraphy and Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules”, J Nucl Med 1999; 40:1971-1977.

[14] Amrikachi M, Ramzy I, Rubinfeld S, Wheeler TM, “Accuracy of fine-needle aspiration of thyroid: a review of 6226 cases and correlation with surgical and clinical outcome”, Arch Pathol Lab Med 2001; 125:484-488.

[15] Lavarello R., Ridgway B., Sarwate S. and Oelze M., “Imaging of follicular variant papillary thyroid carcinoma in a rodent model using spectral-based quantitative ultrasound techniques,” in Proceedings of the IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, pp. 732-735, 2013.

[16] Lavarello R., Ridgway W., Sarwate S. and Oelze M., “Characterization of thyroid cancer in mouse models using high-frequency quantitative ultrasound techniques,” Ultrasound Med. Biol., vol. 39, no. 12, pp.2333-2341, 2013.

[17] Xiaozhou L., Shigong Y., Xiufen G. and Weiya Z., "High frequency ultrasound image and tissue characterization for human thyroid".Chinese Journal of Biomedical Engineering, vol 20, no.2, pp.110-115, 2001.

[18] T. Wilson, Q. Chen, J. A. Zagzebski, T. Varghese, and L. VanMiddlesworth, “Initial clinical experience imaging scatterer size and strain in thyroid nodules,” J Ultrasound Med, vol. 25, no. 8, pp. 1021–1029, 2006.

[19] Yao L., Zagzebski J. and Madsen. E., "Backscatter coefficient measurements using a reference phantom to extract depth-dependent instrumentation factors".Ultrasonic Imaging. vol. 12, pp.58-70, 1990.

[20] Anderson, J.J; Herd, M.T, King, M.R; Haak, A.; Hafez, Z.T.; Song, J.; Oelze, M.L; Madsen, E.L; Zagzebski, J.A.; O'Brien, Jr, W. D.; Hall, T.J, “Interlaboratory comparison of backscatter coefficient estimates for tissue-mimicking phantoms”, Ultrasonic Imaging 2010, 32, 48-64.

[21] King, M. R.; Anderson, J. J.; Herd, M.T.; Ma , D.; Haak, A.; Madsen, E. L.; Zagzebski, J. A.; Oelze, M. L.; Hall, T. J.; O'Brien, Jr.,W. D., “Ultrasonic backscatter coefficients for weakly scattering, agar spheres in agar phantoms”. J Acoust Soc Am 2010, 128, 903-908.

[22] Nam K., Rosado-Mendez I., Wirtzfeld L, Kumar V, Madsen E, Ghoshal G, Pawlicki A, Oelze M, Lavarello R, Bigelow T, Zagzebski J, O'Brien W, Hall T. “Cross-imaging system comparison of backscatter coefficient estimates from a tissue-mimicking material”, J. Acoust Soc Am, 132(3), 1319-1324, 2012.

- [23] Faran J. "Sound Scattering by Solid Cylinders and Spheres", *J. Acoust. Soc Am*, 23, 4, pp. 405-419, 1951.
- [24] Zagzebski J, Lu Z, Yao L. "Quantitative Ultrasound Imaging: In Vivo Results in Normal Liver" *Ultrasound. Imaging*; 15; pp. 335-351, 1993.
- [25] Wear K, Garra B, Hall T. "Measurements of ultrasonic backscatter coefficient in human liver and kidney in vivo", *J. Acous. Soc Am*, 98(4); pp. 1852-1857, 1995.
- [26] Lu Z, Zagzebski J, Lee F. "Ultrasound backscatter and attenuation in human liver with diffuse disease" *Ultrasound. Med. & Bio*; 25(7); pp.1047-1054, 1999.
- [27] Goss SA, Johnston RL, Dunn F. "Comprehensive compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues". *J Acoust Soc Am* 1978;64:423– 457.
- [28] Fujii Y., Taniguchi N., Itoh K. and Omoto K., "Attenuation coefficient measurement in the thyroid". *J Ultrasound Med*, vol. 22, pp. 1067-1073, 2003.
- [29] Lavarello R., Ghoshal G., Oelze M., "On the estimation of backscatter coefficients using single-element focused transducers", *J. Acoust. Soc. Am.* 129(5);2903-2911;2011.
- [30] Choski N., Jahnke G., Hilaire C., Shelby M., "Role of Thyroid Hormones in Human and Laboratory Animal Reproductive Health", *Birth Defects Research* 68; 479-491; 2003.
- [31] J. C. Bamber and C. R. Hill, "Acoustic properties of normal and cancerous human liver", *Ultrasound Med. Biol.* 7, 121 (1981).
- [32] D. Nicholas, "Evaluation of backscattering coefficient for excised human tissues: Results, interpretation, and associated measurements," *Ultrasound Med. Biol.* 8, 17-28 (1982).
- [33] J. A. Zagzebski, L. X. Yao, E. I. Boote, and Zheng Feng Lu, "Quantitative backscatter imaging," in *Ultrasonic Scattering in Biological Tissues*, edited by K. K. Shung and G. A. Thieme (CRC, Boca Raton, 1993), pp. 451-486.
- [34] M. O'Donnell and H. F. Reilly, Jr., "Clinical evaluation of the B-scan," *IEEE Trans. Son. Ultrason.* SU-32, 450-457 (1985).