

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 021 336**

51 Int. Cl.:

G06T 7/11

(2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2020** **PCT/EP2020/050132**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2020** **WO20144134**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2020** **E 20702202 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2025** **EP 3909014**

54 Título: **Sistemas y métodos de segmentación de imágenes de cuerpo entero independientes de la plataforma**

30 Prioridad:

07.01.2019 US 201962789155 P
24.04.2019 US 201962837941 P
19.06.2019 US 201962863608 P
03.07.2019 US 201962870210 P
27.09.2019 US 201962907158 P
12.11.2019 US 201962934305 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.05.2025

73 Titular/es:

EXINI DIAGNOSTICS AB (100.00%)
Ideon Science Park Scheelevägen 27, Gateway
223 70 Lund, SE

72 Inventor/es:

RICHTER, JENS FILIP ANDREAS;
JOHNSSON, KERSTIN ELSA MARIA;
GJERTSSON, ERIK KONRAD y
ANAND, ASEEM UNDVALL

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 3 021 336 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistemas y métodos de segmentación de imágenes de cuerpo entero independientes de la plataforma

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere en general a métodos y sistemas para el análisis automatizado de imágenes médicas. Más particularmente, en ciertas formas de realización, la invención se refiere a la identificación automatizada de una o más regiones particulares de interés (por ejemplo, correspondientes a órganos o tejidos específicos) dentro de imágenes de un sujeto.

Antecedentes de la invención

- 10 El análisis de imágenes dirigido implica el uso de pequeñas moléculas radiomarcadas que se unen a receptores, enzimas y proteínas específicos del organismo que se alteran durante la evolución de una enfermedad. Después de su administración a un paciente, esas moléculas circulan en la sangre hasta que encuentran su objetivo previsto. El radiofármaco unido permanece en el lugar de la enfermedad, mientras que el resto del agente se elimina del cuerpo. La parte radiactiva de la molécula sirve como guía para obtener una imagen de la localización y concentración de la enfermedad mediante el uso de las cámaras de medicina nuclear habituales, conocidas como cámaras de tomografía
- 15 computarizada por emisión monofotónica (SPECT) o de tomografía por emisión de positrones (PET), que se encuentran en la mayoría de los hospitales del mundo. Los médicos pueden luego utilizar esta información para determinar la presencia y la extensión de la enfermedad en un paciente. El médico puede utilizar esta información para recomendar un tratamiento al paciente y seguir la evolución de la enfermedad.

- 20 Existen diversas técnicas analíticas basadas en software para el análisis y la mejora de las imágenes por PET y SPECT que pueden ser utilizadas por un radiólogo o un médico. También hay una serie de radiofármacos disponibles para obtener imágenes de determinados tipos de cáncer. Los agentes de formación de imágenes utilizados en la técnica incluyen, entre otros, sin limitación, ^{18}F -NaF, ^{11}C -colina, 2-desoxi-2[^{18}F] fluoro-d-glucosa (FDG) y similares. Por ejemplo, la pequeña molécula de diagnóstico 1404 se dirige al dominio extracelular del antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), una proteína amplificada en la superficie de >95% de células del cáncer de próstata
- 25 y un objetivo validado para la detección del cáncer de próstata primario y metastásico. 1404 está marcado con tecnecio-99m, un isótopo emisor de rayos gamma que está ampliamente disponible, es relativamente económico, facilita una preparación eficiente y tiene características de espectro atractivas para aplicaciones de imágenes de medicina nuclear.

- 30 Otro ejemplo de radiofármaco es PyLTM (también conocido como [^{18}F]DCFPyL y 18F-PyL), que es un agente de imágenes PET dirigido a PSMA fluorado en etapa clínica para el cáncer de próstata. Un estudio de prueba de concepto publicado en la edición de abril de 2016 del Journal of Molecular Imaging and Biology demostró que las imágenes por PET con PyLTM mostraron altos niveles de absorción de PyLTM en sitios de posible enfermedad metastásica y tumores primarios, lo que sugiere la posibilidad de una alta sensibilidad y especificidad para detectar el cáncer de próstata.

- 35 Un oncólogo puede utilizar las imágenes de un estudio PET o SPECT específico de un paciente para determinar si padece una enfermedad concreta, por ejemplo, cáncer de próstata, en qué estadio se encuentra, cuál sería el tratamiento recomendado (si correspondiera), si está indicada una intervención quirúrgica y cuál es el pronóstico probable. El oncólogo puede utilizar un informe radiológico en esta evaluación. Un informe radiológico es una evaluación técnica de las imágenes por PET o SPECT preparada por un radiólogo para un médico que solicitó el estudio de imágenes e incluye, por ejemplo, el tipo de estudio realizado, la historia clínica, una comparación entre
- 40 imágenes, la técnica utilizada para realizar el estudio, las observaciones y los hallazgos del radiólogo, así como las impresiones generales y recomendaciones que el radiólogo pueda tener según los resultados del estudio de imágenes. Se envía un informe radiológico firmado al médico que solicitó el estudio para que lo revise, seguido de una conversación entre el médico y el paciente sobre los resultados y las recomendaciones de tratamiento.

- 45 Por lo tanto, el proceso implica que un radiólogo realice un estudio de imágenes al paciente, analice las imágenes obtenidas, elabore un informe radiológico, remita el informe al médico solicitante, haga que el médico formule una evaluación y una recomendación de tratamiento, y que el médico comunique los resultados, las recomendaciones y los riesgos al paciente. El proceso también puede implicar la repetición del estudio de imágenes debido a resultados no concluyentes, o la solicitud de pruebas adicionales basadas en los resultados iniciales.

- 50 Si un estudio de imágenes muestra que el paciente padece una enfermedad o afección concreta (por ejemplo, cáncer), el médico analiza las distintas opciones de tratamiento, incluida la cirugía, así como los riesgos de no hacer nada o de adoptar un enfoque de espera vigilante o vigilancia activa, en lugar de someterse a una intervención quirúrgica.

Existen limitaciones asociadas a este proceso, tanto desde la perspectiva del médico como desde la perspectiva del paciente. Si bien el informe del radiólogo es ciertamente útil, el médico debe confiar en última instancia en su experiencia para formular una evaluación y una recomendación para el paciente. Además, el paciente debe confiar mucho en su médico. El médico puede mostrar al paciente sus imágenes por PET/SPECT e indicarle un riesgo numérico asociado a varias opciones de tratamiento o la probabilidad de un pronóstico concreto, pero es muy posible que el paciente tenga dificultades para comprender esta información. Además, la familia del paciente probablemente tendrá preguntas, especialmente si se le diagnostica cáncer, pero el paciente opta por no someterse a una cirugía. El paciente y/o sus familiares pueden buscar información complementaria en línea y pueden estar mal informados acerca de los riesgos de la afección diagnosticada. Una experiencia difícil puede volverse más traumática.

- 10 Konrad Gjerthsson divulga "Segmentation in Skeletal Scintigraphy Images using Convolutional Neural Networks", en su tesis de maestría en ciencias matemáticas, 22 de junio de 2017 XP055671353, Lund, Suecia.
URL: <https://lup.lub.lu.se/student-papers/search/publication/8916406>

- 15 Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de sistemas y métodos para mejorar el análisis automatizado de los estudios de imágenes médicas y la comunicación de dichos resultados, diagnósticos, pronósticos, recomendaciones de tratamiento y riesgos asociados a un paciente. Es especialmente necesario un sistema de análisis de imágenes que detecte de forma coherente, eficiente y exacta regiones anatómicas, incluidos órganos de tejidos blandos, en todo el cuerpo.

Síntesis de la invención

- 20 En la presente se presentan sistemas y métodos que permiten el análisis automatizado de imágenes médicas tridimensionales (3D) de un sujeto con el fin de identificar automáticamente volúmenes 3D específicos dentro de las imágenes 3D que corresponden a regiones anatómicas específicas (por ejemplo, órganos y/o tejido). En particular, los enfoques de análisis de imágenes descritos en la presente no se limitan a un solo órgano o parte del cuerpo en particular. Sino que son robustos y ampliamente aplicables, permitiendo una detección consistente, eficiente y exacta de regiones anatómicas, incluidos tejidos y/u órganos, en todo el cuerpo. En ciertas formas de realización, la identificación exacta de uno o más de dichos volúmenes se utiliza para determinar automáticamente métricas
- 25 cuantitativas que representan la absorción de radiofármacos en órganos particulares y/o regiones tisulares. Estas métricas de absorción se pueden utilizar para evaluar el estado de la enfermedad en un sujeto, determinar su pronóstico y/o determinar la eficacia de una modalidad de tratamiento.

- 30 La capacidad de los enfoques descritos en la presente para manejar imágenes 3D es una ventaja importante sobre otros análisis de imágenes que sólo identifican regiones 2D en imágenes 2D. Por ejemplo, un enfoque relevante para la detección del cáncer, el software Bone Scan Index (BSI) de EXINI Diagnostics AB, detecta regiones donde se sospecha que hay cáncer de hueso (véase también la solicitud de patente estadounidense n.º 8,855,387, emitida el 7 de octubre de 2014). Sin embargo, el análisis de BSI se lleva a cabo en imágenes bidimensionales de gammagrafía, a diferencia de las imágenes tridimensionales.

- 35 Además, con el aumento de las opciones de agentes de imágenes disponibles para que un médico detecte el cáncer, sigue habiendo una necesidad de software con utilidad en el análisis de imágenes de cualquier variedad de agentes de imágenes, utilizando múltiples modalidades de detección (SPECT/CT, PET/CT y similares). Las imágenes funcionales tales como SPECT y PET proporcionan información detallada y específica sobre los procesos biológicos del cuerpo, pero su potencial sólo se aprovecha cuando se combinan con un mapa anatómico detallado, de modo que la función pueda localizarse en órganos y estructuras individuales. Aunque la CT y la MRI proporcionan información anatómica detallada, la identificación convencional (por ejemplo, manual) de órganos y estructuras es difícil, subjetiva y requiere mucho tiempo, lo que hace que ciertas evaluaciones sean inviables sin la ayuda de un ordenador. En consecuencia, al proporcionar enfoques de análisis de imágenes independientes de la plataforma que permiten una segmentación de imágenes exacta y robusta aplicable a una variedad de modalidades de obtención de imágenes, los
- 40 sistemas y los métodos descritos en la presente facilitan el análisis de imágenes de particular relevancia para la detección, el diagnóstico, la estadificación y similares del cáncer.
- 45

- Por ejemplo, los enfoques de segmentación de cuerpo completo descritos en la presente permiten el análisis automatizado de combinaciones de imágenes anatómicas y funcionales para identificar y clasificar con exactitud las lesiones cancerosas en un sujeto. En particular, se puede adquirir una imagen compuesta por PET/CT de un sujeto después de la administración de un radiofármaco, tal como un agente de fijación a PSMA como PyL™. Los enfoques automatizados de segmentación basados en el aprendizaje automático descritos en la presente se utilizan para identificar, dentro de la imagen por CT del compuesto de PET/CT, volúmenes de interés (VOI) objetivo que representan regiones de tejido objetivo donde pueden hallarse lesiones cancerosas. Por ejemplo, se puede identificar un VOI esquelético correspondiente a una representación gráfica de uno o más huesos del sujeto. Una vez que se identifica el VOI esquelético en la imagen anatómica por CT, se puede mapear con la imagen por PET para identificar allí un volumen esquelético correspondiente. Luego se analiza el volumen esquelético correspondiente en la imagen por PET para detectar una o más regiones localizadas de intensidad relativamente alta, denominadas puntos críticos. Estos puntos críticos corresponden, físicamente, a regiones locales de mayor acumulación de radiofármacos y, en
- 50
- 55

consecuencia, posibles lesiones cancerosas.

En ciertas formas de realización, la capacidad de llevar a cabo con exactitud y rapidez la segmentación de cuerpo completo a través de los enfoques descritos en la presente se aprovecha para proporcionar una escala útil y uniforme para evaluar y/o medir los niveles de absorción de radiofármacos en las lesiones físicas correspondientes a los puntos críticos detectados (por ejemplo, para clasificar así los niveles de expresión de biomoléculas particulares, tales como PSMA). En particular, además de detectar VOI objetivo correspondientes a regiones de tejido objetivo específicas en las que pueden producirse lesiones cancerosas, también se detectan VOI objetivo adicionales correspondientes a regiones de tejido de referencia. Estos VOI de referencia también se mapean con la imagen por PET para identificar allí los volúmenes de referencia correspondientes. Luego se calculan medidas de intensidad, tales como media, pico, máximo, etc., dentro de estos volúmenes de referencia y se utilizan como puntos de referencia contra los cuales evaluar las intensidades de los puntos críticos individuales detectados y convertirlos en valores de índice en la escala.

Por ejemplo, en ciertas formas de realización, un VOI de aorta y de hígado, correspondientes a una representación de una parte de una aorta y un hígado, respectivamente, se identifican dentro de la imagen anatómica y se mapean con la imagen funcional para identificar allí los volúmenes de referencia correspondientes. Se determinan los niveles de intensidad de cada uno de estos volúmenes de referencia (por ejemplo, media, mediana, pico, etc. de intensidades de vóxeles dentro de cada volumen de referencia) y se les asignan niveles de índice correspondientes en una escala. Luego, para cada punto crítico individual en particular, se determina un nivel de intensidad de punto crítico (por ejemplo, de manera similar, como una media, mediana, pico, etc. de intensidades de vóxel dentro del punto crítico detectado). Luego se determina un correspondiente valor de índice de punto crítico individual según el nivel de intensidad del punto crítico individual, el nivel de intensidad de referencia de la aorta y el nivel de intensidad de referencia del hígado. Este enfoque proporciona una escala estandarizada para evaluar y medir la absorción asociada con puntos críticos en diferentes imágenes. Esto permite, por ejemplo, comparar múltiples imágenes obtenidas de un único sujeto en diferentes puntos temporales, así como comparar imágenes de diferentes sujetos.

En ciertas formas de realización, se utilizan índices de puntos críticos individuales para calcular un índice general para el sujeto y/o una región de tejido objetivo particular analizada para detectar la presencia de lesiones cancerosas. El índice general puede servir como indicador de la gravedad y/o riesgo de la enfermedad, por ejemplo, al reflejar un volumen total de la lesión dentro de una región de tejido objetivo particular, con una ponderación basada en los valores de índice de puntos críticos para los puntos críticos individuales detectados a efectos de tener en cuenta la absorción de radiofármacos dentro de las lesiones. Por ejemplo, un volumen de lesión total ponderado por PSMA dentro de un volumen esquelético se puede calcular como una suma ponderada de los volúmenes de puntos críticos detectados individuales ponderados por sus valores de índice correspondientes. Tal índice puede reflejar un nivel y/o agresividad de la metástasis en el hueso.

Los volúmenes correspondientes a otras regiones de tejido pueden identificarse de manera similar y utilizarse para determinar valores de índice generales. Por ejemplo, los volúmenes de los ganglios linfáticos también pueden utilizarse para evaluar la gravedad de metástasis. También pueden identificarse y analizarse los volúmenes correspondientes a las regiones de tejido donde se encontró inicialmente la enfermedad localizada para detectar lesiones. Por ejemplo, el volumen de la próstata puede utilizarse para evaluar la gravedad del cáncer de próstata en sus etapas iniciales. Asimismo, los volúmenes mamarios que representan regiones de tejido mamario y los volúmenes pulmonares que representan regiones de tejido pulmonar pueden utilizarse para evaluar cánceres de mama y de pulmón localizados, respectivamente.

Por ende, al proporcionar una segmentación de cuerpo completo y un análisis automatizado basado en imágenes de lesiones cancerosas en varias regiones de tejido objetivo relevantes en todo el cuerpo de un sujeto, los sistemas y métodos descritos en la presente permiten el análisis de diversos cánceres en varias etapas. Las técnicas pueden utilizarse para identificar y estadificar la enfermedad localizada en regiones de tejido relevantes tales como la próstata, por ejemplo, para la detección y el seguimiento en etapa temprana, así como para el seguimiento de regiones tales como los huesos y los ganglios linfáticos para detectar metástasis a medida que la enfermedad avanza. Como tal, los enfoques descritos en la presente proporcionan un conjunto completo de herramientas para la detección automatizada del cáncer basada en imágenes y el seguimiento de la evolución de la enfermedad, la progresión y la respuesta al tratamiento.

En un aspecto, la invención se refiere a un método para procesar automáticamente una imagen 3D de acuerdo con la reivindicación 1.

En ciertas formas de realización, la imagen anatómica 3D es una imagen de cuerpo completo.

En ciertas formas de realización, el paso (c) comprende unir digitalmente la pluralidad de máscaras de segmentación 3D para formar el mapa de segmentación 3D {por ejemplo, creando un volumen de imagen inicialmente vacío (por ejemplo, inicializando todos los valores de vóxel a cero) y luego insertando etiquetas de cada máscara de segmentación en el volumen de imagen [por ejemplo, mapeando vóxeles etiquetados (por ejemplo, representando una región de tejido objetivo particular según lo determinado por un módulo de aprendizaje automático) de imágenes

de entrada a uno o más módulos de aprendizaje automático a vóxeles del volumen de imagen (por ejemplo, para hacer coincidir los vóxeles del volumen de imagen con los vóxeles de las imágenes de entrada que representan una misma ubicación física, etiquetando así correctamente los vóxeles del volumen de imagen)).

- 5 En ciertas formas de realización, el paso (b) comprende, para al menos una región de tejido objetivo específica: determinar, utilizando un primer módulo (por ejemplo, un módulo de localización) (por ejemplo, un primer módulo de aprendizaje automático), un VOI inicial dentro de la imagen anatómica 3D, correspondiendo el VOI inicial a una región anatómica (por ejemplo, un grupo de tejido relacionado, tal como una región pélvica, una región torácica, una región de cabeza y/o cuello, y similares) que contiene la región de tejido objetivo específica (por ejemplo, en donde el VOI inicial excluye más vóxeles de la imagen anatómica 3D de los que incluye; por ejemplo, en donde el VOI inicial incluye menos del 25% de los vóxeles de la imagen anatómica 3D; por ejemplo, en donde la mayoría de los vóxeles dentro del VOI inicial representan volúmenes físicos dentro de la región anatómica); e identificar, utilizando un segundo módulo (por ejemplo, un módulo de segmentación) (por ejemplo, un segundo módulo de aprendizaje automático), el VOI objetivo correspondiente a la región de tejido objetivo específica dentro del VOI inicial.

En ciertas formas de realización, el segundo módulo es un módulo CNN que implementa una CNN.

- 15 En ciertas formas de realización, el primer módulo es un módulo CNN que implementa una CNN para realizar una segmentación gruesa para identificar automáticamente el VOI inicial correspondiente a la región anatómica que contiene la región de tejido objetivo específica [por ejemplo, identificando automáticamente una representación gráfica de un grupo de tejido relacionado dentro de la imagen anatómica (por ejemplo, y, posteriormente, determinando el VOI inicial como una región rectangular (por ejemplo, prisma rectangular o caja rectangular) que encierra por completo la representación gráfica identificada del grupo de tejido relacionado)] [por ejemplo, para cada una de una o más regiones de tejido particulares que se prevé que estén ubicadas dentro de la región anatómica, identificando automáticamente un VOI correspondiente en la imagen anatómica (por ejemplo, a través de la segmentación gruesa), por ejemplo, y determinando el VOI inicial como una región rectangular que encierra por completo todos los VOI identificados correspondientes a las regiones de tejido particulares].
- 25 En ciertas formas de realización, el primer módulo recibe una versión submuestreada [por ejemplo, por un factor de dos o más (por ejemplo, cuatro) a lo largo de una o más dimensiones] de la imagen anatómica como entrada e identifica el VOI inicial utilizando la versión submuestreada de la imagen anatómica [por ejemplo, y en donde el segundo módulo recibe una versión de resolución completa de la imagen anatómica, recortada al VOI inicial (por ejemplo, de modo que el primer módulo funciona en una imagen de resolución más baja que representa un volumen físico más grande que el segundo módulo, mientras que el segundo módulo funciona en una imagen de resolución más alta, pero que representa un volumen físico más pequeño)].

En ciertas formas de realización, el primer módulo es un primer módulo CNN y el segundo módulo es un segundo módulo CNN, y en donde el primer módulo CNN comprende filtros adicionales para justificar una mayor variabilidad en el tamaño de la imagen con respecto al segundo módulo CNN.

- 35 En ciertas formas de realización, la imagen anatómica 3D es una imagen de cuerpo completo y el paso (b) comprende: determinar automáticamente, utilizando uno o más módulos de localización que implementan técnicas de aprendizaje automático (por ejemplo, en donde cada módulo de localización es un módulo CNN que implementa una CNN), una pluralidad de VOI iniciales dentro de la imagen anatómica 3D, cada VOI inicial correspondiente a una región anatómica particular (por ejemplo, un grupo de tejido relacionado, tal como una región pélvica, una región torácica, una región de cabeza y/o cuello, una región de la columna vertebral, una región de la parte superior del cuerpo, una región de la parte inferior del cuerpo, etc.) y en la que se encuentra un subconjunto asociado de los VOI objetivo; y para cada VOI inicial, identificar automáticamente, utilizando uno o más módulos de segmentación que implementan técnicas de aprendizaje automático (por ejemplo, en donde cada módulo de segmentación es un módulo CNN que implementa una CNN) el subconjunto asociado de VOI objetivo.
- 40 En ciertas formas de realización, la pluralidad de VOI iniciales comprende uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en: un VOI inicial de la región pélvica correspondiente a una región pélvica del sujeto (por ejemplo, en donde el subconjunto de VOI objetivo ubicados en el VOI inicial de la región pélvica comprenden uno o más VOI objetivo correspondientes a regiones de tejido objetivo seleccionadas del grupo que consiste en un fémur izquierdo y/o derecho, un sacro y un cóccix); un VOI inicial de la región de la columna vertebral correspondiente a la columna vertebral del sujeto (por ejemplo, en donde el subconjunto de VOI objetivo ubicados en el VOI inicial de la región pélvica comprenden uno o más VOI objetivo correspondientes a regiones de tejido objetivo seleccionadas del grupo que consiste en una vértebra torácica, una vértebra lumbar y un esternón); un VOI inicial de la región superior izquierda del cuerpo correspondiente a un lado izquierdo de la parte superior del cuerpo del sujeto (por ejemplo, en donde el subconjunto de VOI objetivo ubicados en el VOI inicial de la región pélvica comprenden uno o más VOI objetivo correspondientes a regiones de tejido objetivo seleccionadas del grupo que consiste en una o más costilla(s) izquierda(s), una escápula izquierda y una clavícula izquierda); y un VOI inicial de la región superior derecha del cuerpo correspondiente a un lado derecho de la parte superior del cuerpo del sujeto (por ejemplo, en donde el subconjunto de VOI objetivo ubicados en el VOI inicial de la región pélvica comprenden uno o más VOI objetivo correspondientes

a regiones de tejido objetivo seleccionadas del grupo que consiste en una o más costilla(s) derecha(s), una escápula derecha y una clavícula derecha).

En la invención, el método comprende: (e) recibir, mediante el procesador, una imagen funcional 3D del sujeto obtenida mediante el uso de una modalidad de obtención de imágenes funcionales [por ejemplo, tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT); por ejemplo, tomografía por emisión de positrones (PET)] [por ejemplo, en donde la imagen funcional 3D comprende una pluralidad de vóxeles, cada uno representando un volumen físico particular dentro del sujeto y teniendo un valor de intensidad que representa la radiación detectada emitida desde un volumen físico particular, en donde al menos una porción de la pluralidad de vóxeles de la imagen funcional 3D representa volúmenes físicos dentro de una o más de las regiones de tejido objetivo del sujeto]; y (f) identificar, mediante el procesador, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes 3D, cada uno correspondiente a un VOI objetivo identificado, utilizando el mapa de segmentación 3D (por ejemplo, mediante el mapeo de máscaras de segmentación 3D del mapa de segmentación 3D a la imagen funcional 3D).

En ciertas formas de realización, el método comprende: (g) determinar, mediante el procesador, el estado de un cáncer [(por ejemplo, el estado de un cáncer de próstata; por ejemplo, el estado de un cáncer metastásico (por ejemplo, cáncer metastásico, que incluye, por ejemplo, cáncer de próstata metastásico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de piel, etc.)) en el sujeto (por ejemplo, utilizando intensidades de vóxeles dentro de la imagen funcional y uno o más volúmenes 3D identificados) (por ejemplo, según las lesiones detectadas) [por ejemplo, una probabilidad de que el sujeto tenga y/o desarrolle cáncer de próstata y/o una etapa particular de cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata metastásico)] [por ejemplo, una probabilidad de que el sujeto tenga y/o desarrolle un cáncer metastásico (incluido, por ejemplo, cáncer de próstata metastásico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de piel, etc.)].

En ciertas formas de realización, el método comprende realizar los pasos (a) a (g) repetidamente para obtener una pluralidad de imágenes anatómicas y funcionales correspondientes recolectadas en diferentes puntos temporales para determinar, en cada punto temporal, el estado del cáncer del sujeto, rastreando así el estado del cáncer a lo largo del tiempo (por ejemplo, para evaluar la progresión de la enfermedad y/o la eficacia del tratamiento).

En ciertas formas de realización, el método comprende (por ejemplo, antes del paso (g)): (h) ajustar automáticamente, mediante el procesador, las intensidades de los vóxeles de la imagen funcional 3D para corregir la absorción de fondo (por ejemplo, del radiofármaco) en una o más regiones de tejido de fondo (por ejemplo, corregir la absorción del radiofármaco que se produce en una o más regiones de tejido de fondo en circunstancias normales, y que no indica necesariamente la presencia de lesiones cancerosas).

En ciertas formas de realización, las regiones de tejido objetivo comprenden una o más regiones de tejido de fondo y el paso (h) comprende: utilizar el mapa de segmentación 3D para identificar, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes de tejido de fondo 3D, cada uno correspondiente a una región de tejido de fondo particular (por ejemplo, mediante el mapeo de máscaras de segmentación 3D del mapa de segmentación 3D a la imagen funcional 3D); y ajustar las intensidades de los vóxeles de la imagen funcional 3D según las intensidades de los vóxeles dentro de los volúmenes de tejido de fondo 3D (por ejemplo, mediante el uso de intensidades de los vóxeles dentro de los volúmenes de tejido de fondo 3D para estimar una contribución a intensidades fuera de los volúmenes de tejido de fondo 3D).

En ciertas formas de realización, una o más regiones de tejido de fondo comprenden uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en: una vejiga (por ejemplo, una vejiga urinaria), un riñón, un duodeno, un intestino delgado, un bazo, un hígado, un páncreas, un estómago, una glándula suprarrenal, un recto y testículos.

En la invención, el método comprende: (i) detectar automáticamente, mediante el procesador, uno o más puntos críticos dentro de la imagen funcional 3D determinados para representar lesiones según las intensidades de los vóxeles dentro de la imagen funcional 3D [por ejemplo, según una comparación de las intensidades dentro de la imagen funcional 3D con un valor umbral (por ejemplo, en donde la imagen funcional 3D es una imagen por PET 3D y el umbral es un nivel particular de valor de absorción estándar (SUV))] (por ejemplo, y también según uno o más volúmenes 3D identificados dentro de la imagen funcional 3D).

En ciertas formas de realización, el paso (i) comprende el uso de uno o más umbrales [por ejemplo, comparar las intensidades de los vóxeles en la imagen funcional 3D con uno o más umbrales (por ejemplo, en donde uno o más umbrales comprenden una pluralidad de umbrales específicos de la región, cada uno utilizado para un subconjunto específico de uno o más volúmenes 3D identificados dentro de la imagen funcional 3D)].

En ciertas formas de realización, el paso (i) comprende aplicar uno o más filtros a la imagen funcional 3D [por ejemplo, como en una técnica de detección de manchas; por ejemplo, en donde uno o más filtros comprenden uno o más filtros gaussianos (por ejemplo, un filtro gaussiano de paso alto y un filtro gaussiano de paso bajo, como en un enfoque de diferencia de gaussianas); por ejemplo, en donde uno o más filtros comprenden un filtro laplaciano (por ejemplo, como

en una técnica Laplaciana de Gauss); por ejemplo, en donde se utilizan diferentes núcleos de filtro para diferentes subconjuntos de uno o más volúmenes 3D identificados dentro de la imagen funcional 3D].

5 En ciertas formas de realización, el paso (i) comprende utilizar una combinación de dos o más técnicas para la identificación de puntos críticos en diferentes subconjuntos de uno o más volúmenes 3D identificados dentro de la imagen funcional 3D [por ejemplo, utilizar un primer enfoque de filtrado (por ejemplo, como en el párrafo [0038]) para un primer subconjunto de uno o más volúmenes 3D y utilizar un segundo enfoque de filtrado para un segundo subconjunto; por ejemplo, utilizar un enfoque de umbral (por ejemplo, como en el párrafo [0037]) para un primer subconjunto de uno o más volúmenes 3D y utilizar un enfoque de filtrado (por ejemplo, como en el párrafo [0038]) para un segundo subconjunto de uno o más volúmenes 3D].

10 En ciertas formas de realización, el paso (i) comprende detectar un conjunto inicial de puntos críticos y, para al menos una porción de los puntos críticos del conjunto inicial, clasificar cada punto crítico de al menos una porción de los puntos críticos detectados como una lesión cancerosa o no cancerosa (por ejemplo, como ruido) [por ejemplo, utilizando un módulo de aprendizaje automático; por ejemplo, basándose en una forma y/o ubicación del punto crítico (por ejemplo, en combinación con conocimiento anatómico; por ejemplo, en donde la ubicación incluye una
15 identificación de una región de tejido objetivo particular correspondiente al volumen 3D en el que se ubica el punto crítico y/o una posición relativa del punto crítico dentro de la región de tejido objetivo particular); por ejemplo, y eliminar los puntos críticos clasificados como lesión no cancerosa del conjunto inicial, obteniendo así un conjunto final de puntos críticos determinados para representar lesiones].

20 En ciertas formas de realización, las regiones de tejido objetivo comprenden una o más regiones de tejido de fondo y el método comprende: utilizar el mapa de segmentación 3D para identificar, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes de tejido de fondo 3D, cada uno correspondiente a una región de tejido de fondo particular (por ejemplo, una región de tejido de fondo en la que se produce una absorción significativa de radiofármaco en circunstancias normales y no indica necesariamente la presencia de lesiones cancerosas) (por ejemplo, mediante el mapeo de máscaras de segmentación 3D del mapa de segmentación 3D a la imagen funcional 3D); y excluir vóxeles
25 del 3D dentro del tejido de fondo 3D de los vóxeles utilizados para detectar automáticamente uno o más puntos críticos en el paso (i).

En ciertas formas de realización, el método comprende utilizar uno o más puntos críticos detectados (por ejemplo, intensidades de uno o más puntos críticos detectados) para determinar el estado del cáncer en el sujeto.

30 En la invención, las regiones de tejido objetivo comprenden una o más regiones de tejido de referencia y el método comprende: utilizar el mapa de segmentación 3D para identificar, mediante el procesador, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes de referencia 3D, cada uno correspondiente a una región de tejido de referencia particular; determinar, mediante el procesador, uno o más valores de intensidad de referencia, cada uno asociado con un volumen de referencia 3D particular de uno o más volúmenes de referencia 3D y correspondientes a una medida de intensidad (por ejemplo, un promedio/media, una mediana, un máximo, etc.) dentro del volumen de referencia 3D
35 particular; determinar, mediante el procesador, uno o más valores de intensidad del punto crítico individual, cada uno asociado con un punto crítico particular de al menos una porción de uno o más puntos críticos detectados y correspondientes a una medida de intensidad (por ejemplo, un promedio/media, una mediana, un máximo, etc.) del punto crítico particular; y determinar, mediante el procesador, uno o más valores de índice del punto crítico individual utilizando uno o más valores de intensidad del punto crítico individual y uno o más valores de intensidad de referencia
40 [por ejemplo, en donde cada valor de índice del punto crítico individual está asociado con un punto crítico particular de al menos una porción de uno o más puntos críticos detectados y determinado utilizando (por ejemplo, según una comparación entre) (i) el valor de intensidad del punto crítico individual asociado con el punto crítico particular y (ii) uno o más valores de intensidad de referencia].

45 En ciertas formas de realización, la determinación de uno o más valores de índice del punto crítico individual comprende mapear cada uno de uno o más valores de intensidad de referencia a un valor de índice de referencia correspondiente en una escala y, para cada valor de intensidad del punto crítico individual, utilizar los valores de intensidad de referencia y los valores de índice de referencia correspondientes para interpolar un valor de índice del punto crítico individual correspondiente.

50 En ciertas formas de realización, las regiones de tejido de referencia comprenden uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en: un hígado, una aorta (por ejemplo, una porción de aorta torácica; por ejemplo, una porción de aorta abdominal) y una glándula parótida.

55 En ciertas formas de realización, un primer valor de intensidad de referencia (i) es un valor de intensidad de referencia sanguínea asociado con un volumen de referencia 3D correspondiente a una porción de aorta, y (ii) mapea un primer valor de índice de referencia; un segundo valor de intensidad de referencia (i) es un valor de intensidad de referencia hepática asociado con un volumen de referencia 3D correspondiente a un hígado, y (ii) mapea un segundo valor de índice de referencia; y el segundo valor de intensidad de referencia es mayor que el primer valor de intensidad de referencia y el segundo valor de índice de referencia es mayor que el primer valor de índice de referencia.

En ciertas formas de realización, los valores de intensidad de referencia comprenden un valor de intensidad de referencia máximo que mapea un valor de índice de referencia máximo, y a los puntos críticos que tienen valores de intensidad de punto crítico asociados mayores que el valor de intensidad de referencia máximo se les asignan valores de índice de punto crítico iguales al valor de índice de referencia máximo.

- 5 En ciertas formas de realización, el método comprende determinar, mediante el procesador, un valor de índice general indicativo del estado del cáncer del sujeto utilizando al menos una porción de uno o más valores de índice de punto crítico.

10 En ciertas formas de realización, el valor de índice general se determina como una suma ponderada de al menos una porción [por ejemplo, ubicada dentro de un volumen 3D de la imagen funcional que corresponde a una región esquelética del sujeto; por ejemplo, ubicada dentro de un volumen 3D de la imagen funcional que corresponde a una región linfática del sujeto] de los valores de índice de punto crítico individual [por ejemplo, en donde cada valor de índice de punto crítico en la suma se pondera por una medida de tamaño (por ejemplo, volumen 3D; por ejemplo, diámetro promedio) del punto crítico asociado].

15 En ciertas formas de realización, el valor de índice general se asocia con una región de tejido objetivo particular correspondiente a un VOI objetivo particular identificado dentro de la imagen anatómica; y el valor de índice general se determina utilizando valores de índice de punto crítico de un subconjunto de puntos críticos ubicados dentro de un volumen 3D particular en la imagen funcional 3D que corresponde al VOI objetivo identificado particular [por ejemplo, y en donde el valor de índice general se calcula como una suma ponderada de los valores de índice de punto crítico del subconjunto de puntos críticos (por ejemplo, en donde la suma ponderada se normaliza mediante un volumen estimado de la región de tejido objetivo particular (por ejemplo, calculado como un volumen del volumen 3D particular en la imagen de función y/o un volumen del VOI objetivo particular))].

En ciertas formas de realización, la región de tejido objetivo particular se selecciona del grupo que consiste en: una región esquelética que comprende uno o más huesos del sujeto, una región linfática y una región de próstata.

25 En ciertas formas de realización, la imagen anatómica 3D es una imagen de tomografía computarizada (CT) con rayos X, y la imagen funcional 3D es una imagen de tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) 3D.

En ciertas formas de realización, la imagen anatómica 3D es una imagen de tomografía computarizada (CT) de rayos X, y la imagen funcional 3D es una imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) 3D.

En ciertas formas de realización, la imagen por PET 3D del sujeto se obtiene después de la administración al sujeto de un radiofármaco que comprende un agente de unión al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA).

30 En ciertas formas de realización, el radiofármaco comprende [¹⁸F]DCFPyL.

En ciertas formas de realización, el paso (b) comprende recortar, mediante el procesador, la imagen anatómica 3D para eliminar los vóxeles que representan el aire [por ejemplo, para crear una imagen anatómica recortada y utilizar la imagen anatómica recortada para identificar uno o más VOI objetivo (por ejemplo, el uso de la imagen anatómica recortada se utiliza como entrada para uno o más módulos de aprendizaje automático, en lugar de la imagen anatómica 3D de tamaño original)].

40 En ciertas formas de realización, las regiones de tejido objetivo comprenden uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en: un hueso de la cadera izquierda, un hueso de la cadera derecha, una región del sacro y el cóccix, una clavícula izquierda, una clavícula derecha, una costilla izquierda, una costilla derecha, una escápula izquierda, una escápula derecha, un esternón, una vértebra lumbar, una vértebra torácica, un cráneo, una vértebra cervical, un fémur izquierdo, un fémur derecho, un húmero izquierdo, un húmero derecho, una próstata, una vejiga urinaria, un recto, un glúteo mayor izquierdo, un glúteo mayor derecho, una aorta (por ejemplo, una porción de aorta torácica; por ejemplo, una porción de aorta abdominal), un riñón izquierdo, un riñón derecho, un hígado, un pulmón izquierdo, un pulmón derecho, un bazo, un ventrículo, una glándula suprarrenal izquierda, una glándula suprarrenal derecha, una vesícula biliar, un cerebro, un páncreas, un corazón, una mandíbula, un bronquio izquierdo, un bronquio derecho, una tráquea, una arteria ilíaca común izquierda, una arteria ilíaca común derecha y una glándula parótida.

50 En ciertas formas de realización, una o más de las regiones de tejido objetivo comprenden uno o más huesos específicos seleccionados del grupo que consiste en: una clavícula izquierda, una clavícula derecha, un fémur izquierdo, un fémur derecho, un peroné izquierdo, un peroné derecho, un hueso de la cadera izquierda, un hueso de la cadera derecha, un húmero izquierdo, un húmero derecho, una mandíbula, una rótula izquierda, una rótula derecha, un radio izquierdo, un radio derecho, una tibia izquierda, una tibia derecha, un cúbito izquierdo, un cúbito derecho, una costilla izquierda (por ejemplo, una primera costilla izquierda, una segunda costilla izquierda, una tercera costilla izquierda, una cuarta costilla izquierda, una quinta costilla izquierda, una sexta costilla izquierda, una séptima costilla izquierda, una octava costilla izquierda, una novena costilla izquierda, una décima costilla izquierda, una décimo

primera costilla izquierda, una décimo segunda costilla izquierda), una costilla derecha (por ejemplo, una primera costilla derecha, una segunda costilla derecha, una tercera costilla derecha, una cuarta costilla derecha, una quinta costilla derecha, una sexta costilla derecha, una séptima costilla derecha, una octava costilla derecha, una novena costilla derecha, una décima costilla derecha, una décimo primera costilla derecha, una décimo segunda costilla derecha), un sacro y un cóccix (por ejemplo, una región combinada de sacro y cóccix; por ejemplo, un sacro y un cóccix individualmente, para distinguir entre los dos), una escápula izquierda, una escápula derecha, un cráneo, un esternón, una región de vértebras [por ejemplo, una región de vértebras cervicales, que comprende una o más (por ejemplo, hasta todas) vértebras cervicales; por ejemplo, una región de vértebras lumbares, que comprende una o más (por ejemplo, hasta todas) vértebras lumbares; por ejemplo, una región de vértebras torácicas, que comprende una o más (por ejemplo, hasta todas) vértebras torácicas], y una vértebra individual [por ejemplo, una vértebra cervical individual (por ejemplo, una primera vértebra cervical, una segunda vértebra cervical, una tercera vértebra cervical, una cuarta vértebra cervical, una quinta vértebra cervical, una sexta vértebra cervical, una séptima vértebra cervical); por ejemplo, una vértebra lumbar individual (por ejemplo, una primera vértebra lumbar, una segunda vértebra lumbar, una tercera vértebra lumbar, una cuarta vértebra lumbar, una quinta vértebra lumbar, una sexta vértebra lumbar); por ejemplo, una vértebra torácica individual (por ejemplo, una primera vértebra torácica, una segunda vértebra torácica, una tercera vértebra torácica, una cuarta vértebra torácica, una quinta vértebra torácica, una sexta vértebra torácica, una séptima vértebra torácica, una octava vértebra torácica, una novena vértebra torácica, una décima vértebra torácica, una décimo primera vértebra torácica, una décimo segunda vértebra torácica)].

En ciertas formas de realización, una o más de las regiones de tejido objetivo comprenden uno o más huesos específicos seleccionados del grupo que consiste en: una clavícula izquierda, una clavícula derecha, un hueso de la cadera izquierda, un hueso de la cadera derecha, una costilla izquierda (por ejemplo, una primera costilla izquierda, una segunda costilla izquierda, una tercera costilla izquierda, una cuarta costilla izquierda, una quinta costilla izquierda, una sexta costilla izquierda, una séptima costilla izquierda, una octava costilla izquierda, una novena costilla izquierda, una décima costilla izquierda, una décimo primera costilla izquierda, una décimo segunda costilla izquierda), una costilla derecha (por ejemplo, una primera costilla derecha, una segunda costilla derecha, una tercera costilla derecha, una cuarta costilla derecha, una quinta costilla derecha, una sexta costilla derecha, una séptima costilla derecha, una octava costilla derecha, una novena costilla derecha, una décima costilla derecha, una décimo primera costilla derecha, una décimo segunda costilla derecha), un sacro y un cóccix (por ejemplo, una región combinada de sacro y cóccix; por ejemplo, un sacro y un cóccix individualmente, para distinguir entre los dos), una escápula izquierda, una escápula derecha, un esternón, una región vertebral [por ejemplo, una región de vértebras cervicales, que comprende una o más (por ejemplo, hasta todas) vértebras cervicales; por ejemplo, una región de vértebras lumbares, que comprende una o más (por ejemplo, hasta todas) vértebras lumbares; por ejemplo, una región de vértebras torácicas, que comprende una o más (por ejemplo, hasta todas) vértebras torácicas], y una vértebra individual [por ejemplo, una vértebra lumbar individual (por ejemplo, una primera vértebra lumbar, una segunda vértebra lumbar, una tercera vértebra lumbar, una cuarta vértebra lumbar, una quinta vértebra lumbar); por ejemplo, una vértebra torácica individual (por ejemplo, una primera vértebra torácica, una segunda vértebra torácica, una tercera vértebra torácica, una cuarta vértebra torácica, una quinta vértebra torácica, una sexta vértebra torácica, una séptima vértebra torácica, una octava vértebra torácica, una novena vértebra torácica, una décima vértebra torácica, una décimo primera vértebra torácica, una décimo segunda vértebra torácica)].

En ciertas formas de realización, una o más de las regiones de tejido objetivo comprenden una o más regiones de tejido blando (por ejemplo, órganos) seleccionadas del grupo que consiste en: una glándula suprarrenal izquierda, una glándula suprarrenal derecha, una aorta (por ejemplo, una porción de aorta torácica; por ejemplo, una porción de aorta abdominal), un cerebro, un bronquio izquierdo, un bronquio derecho, una vesícula biliar, un glúteo mayor izquierdo, un glúteo mayor derecho, un corazón, una arteria ilíaca común izquierda, una arteria ilíaca común derecha, un riñón izquierdo, un riñón derecho, un hígado, un pulmón izquierdo, un pulmón derecho, un páncreas, una próstata, un recto, un bazo, una tráquea, una vejiga urinaria, un ventrículo y una glándula parótida.

En ciertas formas de realización, una o más regiones de tejido objetivo comprenden una o más regiones de tejido blando (por ejemplo, órganos) seleccionadas del grupo que consiste en: una vesícula biliar, un riñón izquierdo, un riñón derecho, un hígado, un pulmón izquierdo, un pulmón derecho, una próstata y una vejiga urinaria.

En ciertas formas de realización, las regiones de tejido objetivo comprenden una o más regiones óseas, cada una correspondiente a un hueso específico [por ejemplo, donde las regiones de tejido objetivo comprenden al menos una porción de (por ejemplo, hasta todos) los huesos enumerados en el párrafo [0058] o [0059]] y una o más regiones de tejido blando, cada una correspondiente a una región específica de tejido blando [por ejemplo, donde las regiones de tejido objetivo comprenden al menos una porción de (por ejemplo, hasta todos) las regiones de tejido blando enumeradas en el párrafo [0060] o [0061]].

Se describe un método para procesar automáticamente imágenes 3D para identificar automáticamente lesiones cancerosas en un sujeto, comprendiendo el método: (a) recibir, mediante un procesador de un dispositivo informático, una imagen anatómica 3D de un sujeto obtenida mediante una modalidad de obtención de imágenes anatómicas [por ejemplo, tomografía computarizada (CT) con rayos X; por ejemplo, resonancia magnética (MRI); por ejemplo, ultrasonido], en donde la imagen anatómica 3D comprende una representación gráfica de tejido (por ejemplo, tejido

blando o hueso) dentro del sujeto; (b) identificar automáticamente, mediante el procesador, utilizando uno o más módulos de aprendizaje automático (por ejemplo, en donde al menos uno de uno o más módulos de aprendizaje automático es un módulo de red neuronal convolucional (CNN)), para cada una de una pluralidad de regiones de tejido objetivo, un correspondiente volumen objetivo de interés (VOI) dentro de la imagen anatómica 3D; (c) determinar, mediante el procesador, un mapa de segmentación 3D que representa una pluralidad de máscaras de segmentación 3D, representando cada máscara de segmentación 3D un VOI objetivo identificado particular (por ejemplo, uniendo digitalmente y de forma automática la pluralidad de máscaras de segmentación 3D para formar el mapa de segmentación 3D); (d) recibir, mediante el procesador, una imagen funcional 3D del sujeto obtenida utilizando una modalidad de obtención de imágenes funcionales [por ejemplo, tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT); por ejemplo, tomografía por emisión de positrones (PET)] [por ejemplo, en donde la imagen funcional 3D comprende una pluralidad de vóxeles, cada uno representando un volumen físico particular dentro del sujeto y con un valor de intensidad que representa la radiación detectada emitida desde un volumen físico particular, en donde al menos una porción de la pluralidad de vóxeles de la imagen funcional 3D representa volúmenes físicos dentro de una o más de las regiones de tejido objetivo del sujeto]; (e) identificar, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes 3D, cada uno correspondiente a un VOI objetivo identificado, utilizando el mapa de segmentación 3D (por ejemplo, mediante el mapeo de máscaras de segmentación 3D del mapa de segmentación 3D a la imagen funcional 3D); y (f) detectar automáticamente, mediante el procesador, dentro de al menos una porción de uno o más volúmenes 3D identificados dentro de la imagen funcional 3D, uno o más puntos críticos determinados para representar lesiones según las intensidades de los vóxeles dentro de la imagen funcional 3D [por ejemplo, según una comparación de intensidades dentro de la imagen funcional 3D con un valor umbral (por ejemplo, en donde la imagen funcional 3D es una imagen por PET 3D y el umbral es un nivel particular de valor de absorción estándar (SUV))].

El método puede comprender el uso, mediante el procesador, de uno o más puntos críticos detectados (por ejemplo, intensidades de uno o más puntos críticos detectados) para determinar el estado del cáncer en el sujeto.

Las regiones de tejido objetivo pueden comprender una o más regiones de tejido de referencia y en donde el método comprende: utilizar el mapa de segmentación 3D para identificar, mediante el procesador, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes de referencia 3D, cada uno correspondiente a una región de tejido de referencia particular; determinar uno o más valores de intensidad de referencia, cada uno asociado con un volumen de referencia 3D particular de uno o más volúmenes de referencia 3D y correspondientes a una medida de intensidad (por ejemplo, un promedio/media, una mediana, un máximo, etc.) dentro del volumen de referencia 3D particular; determinar, mediante el procesador, uno o más valores de intensidad del punto crítico individual, cada uno asociado con un punto crítico particular de al menos una porción de uno o más puntos críticos detectados y correspondientes a una medida de intensidad (por ejemplo, un promedio/media, una mediana, un máximo, etc.) del punto crítico particular; y determinar, mediante el procesador, uno o más valores de índice del punto crítico individual utilizando uno o más valores de intensidad del punto crítico individual y uno o más valores de intensidad de referencia [por ejemplo, en donde cada valor de índice del punto crítico individual está asociado con un punto crítico particular de al menos una porción de uno o más puntos críticos detectados y determinado utilizando (por ejemplo, según una comparación entre) (i) el valor de intensidad del punto crítico individual asociado con el punto crítico particular y (ii) uno o más valores de intensidad de referencia].

Las regiones de tejido de referencia pueden comprender uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en: un hígado, una aorta (por ejemplo, una porción de aorta torácica; por ejemplo, una porción de aorta abdominal) y una glándula parótida.

El método puede comprender determinar, mediante el procesador, un valor de índice general indicativo del estado del cáncer del sujeto utilizando al menos una porción de uno o más valores de índice de punto crítico.

El valor de índice general puede determinarse como una suma ponderada de al menos una porción [por ejemplo, ubicada dentro de un volumen 3D de la imagen funcional que corresponde a una región esquelética del sujeto; por ejemplo, ubicada dentro de un volumen 3D de la imagen funcional que corresponde a una región linfática del sujeto] de los valores de índice de punto crítico individual [por ejemplo, en donde cada valor de índice de punto crítico en la suma se pondera por una medida de tamaño (por ejemplo, volumen 3D; por ejemplo, diámetro promedio) del punto crítico asociado].

La imagen anatómica 3D puede ser una imagen de tomografía computarizada (CT) de rayos X, y la imagen funcional 3D es una imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) 3D.

La imagen por PET 3D del sujeto puede obtenerse después de la administración al sujeto de un radiofármaco que comprende un agente de unión al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA).

El radiofármaco puede comprender [18F]DCFPyL.

Se describe un método para procesar automáticamente imágenes 3D para identificar y medir la absorción de

radiofármacos en lesiones cancerosas (por ejemplo, metástasis) en un sujeto que tiene o está en riesgo de padecer cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón; por ejemplo, un cáncer metastásico, tal como cáncer de próstata metastásico, cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón metastásico), comprendiendo el método: (a) recibir, mediante un procesador de un dispositivo informático, una imagen anatómica 3D de un sujeto obtenida mediante el uso de una modalidad de obtención de imágenes anatómicas [por ejemplo, tomografía computarizada (CT) con rayos X; por ejemplo, resonancia magnética (MRI); por ejemplo, ultrasonido], en donde la imagen anatómica 3D comprende una representación gráfica de tejido (por ejemplo, tejido blando o hueso) dentro del sujeto; (b) identificar automáticamente, mediante el procesador, utilizando uno o más módulos de aprendizaje automático (por ejemplo, en donde al menos uno de los módulos de aprendizaje automático es un módulo de red neuronal convolucional (CNN)), dentro de la imagen anatómica 3D: un primer volumen esquelético que comprende una representación gráfica de uno o más huesos del sujeto; un primer volumen de aorta que comprende una representación gráfica de al menos una porción de la aorta del sujeto; y un primer volumen de hígado que comprende una representación gráfica del hígado del sujeto; (c) determinar, mediante el procesador, un mapa de segmentación 3D que representa una pluralidad de máscaras de segmentación 3D, incluida una máscara esquelética que representa el primer volumen esquelético identificado, una máscara de aorta que representa el primer volumen de aorta identificado y una máscara de hígado que representa el primer volumen de hígado identificado; (d) recibir, mediante el procesador, una imagen funcional 3D del sujeto obtenida utilizando una modalidad de obtención de imágenes funcionales [por ejemplo, tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT); por ejemplo, tomografía por emisión de positrones (PET)] [por ejemplo, en donde la imagen funcional 3D comprende una pluralidad de vóxeles, cada uno representando un volumen físico particular dentro del sujeto y con un valor de intensidad que representa la radiación detectada emitida desde un volumen físico particular, en donde al menos una porción de la pluralidad de vóxeles de la imagen funcional 3D representa volúmenes físicos dentro de uno o más huesos, una porción de aorta y/o hígado del sujeto]; (e) identificar automáticamente, dentro de la imagen funcional 3D, utilizando el mapa de segmentación 3D (por ejemplo, mediante el mapeo de las máscaras de segmentación 3D del mapa de segmentación 3D a la imagen funcional 3D): un segundo volumen esquelético correspondiente al primer volumen esquelético identificado, dentro de la imagen anatómica 3D; un segundo volumen de aorta correspondiente al primer volumen de aorta, identificado dentro de la imagen anatómica 3D; y un segundo volumen de hígado correspondiente al primer volumen de hígado, identificado dentro de la imagen anatómica 3D; (f) detectar automáticamente, mediante el procesador, dentro del segundo volumen esquelético, uno o más puntos críticos determinados para representar lesiones basadas en intensidades de vóxeles dentro del segundo volumen esquelético (por ejemplo, uno o más puntos críticos correspondientes a regiones localizadas de intensidad relativamente alta, por ejemplo, identificadas según una comparación de intensidades de vóxeles ubicados dentro del segundo volumen esquelético con un valor umbral); y (g) determinar, mediante el procesador, para cada uno de uno o más puntos críticos detectados, un valor de índice de punto crítico individual (por ejemplo, indicativo de una medida de absorción de radiofármaco en las lesiones representadas por el punto crítico detectado) al: determinar un nivel de intensidad de referencia de aorta basado en una medida (por ejemplo, una media, un máximo, una mediana, etc.) de intensidad de vóxeles dentro del segundo volumen de aorta; determinar un nivel de intensidad de referencia de hígado basado en una medida (por ejemplo, una media, un máximo, una mediana, etc.) de intensidad de vóxeles dentro del segundo volumen de hígado; y para cada punto crítico individual detectado: determinar un nivel de intensidad de punto crítico individual correspondiente basado en una medida (por ejemplo, una media, un máximo, una mediana, etc.) de intensidad de vóxeles del punto crítico detectado; y determinar un nivel de índice del punto crítico individual correspondiente a partir del nivel de intensidad de punto crítico individual, el nivel de intensidad de referencia de aorta y el nivel de intensidad de referencia de hígado.

El método puede comprender determinar, mediante el procesador, un valor de índice general indicativo del estado del cáncer en un sujeto basándose en los valores de índice de puntos críticos individuales de al menos una porción de uno o más puntos críticos detectados.

El sujeto puede tener o estar en riesgo de tener cáncer de próstata.

El paso (b) puede comprender la identificación automática, dentro de la imagen anatómica 3D, de un primer volumen de próstata que comprende una representación gráfica de una próstata del sujeto, el mapa de segmentación 3D determinado en el paso (c) incluye además una máscara de próstata que representa el primer volumen de próstata identificado, el paso (e) comprende la identificación automática, dentro de la imagen funcional 3D, de un segundo volumen de próstata correspondiente al primer volumen de próstata identificado, dentro de la imagen anatómica 3D, el paso (f) comprende la detección automática de uno o más puntos críticos en el segundo volumen de próstata, y el método comprende además: determinar, mediante el procesador, (i) un valor de índice óseo general indicativo del contenido de una lesión (por ejemplo, y gravedad) en uno o más huesos del sujeto basándose en los valores de índice de punto crítico individuales de al menos una porción de uno o más puntos críticos detectados ubicados en el segundo volumen esquelético y (ii) un valor de índice de próstata general indicativo del contenido de una lesión (por ejemplo, y gravedad) en la próstata del sujeto basándose en los valores de índice de punto crítico individuales de al menos una porción de uno o más puntos críticos detectados ubicados en el segundo volumen de próstata.

El sujeto puede tener o estar en riesgo de tener cáncer metastásico (por ejemplo, cáncer de próstata metastásico, cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón metastásico y otros cánceres óseos metastásicos).

Se describe un método para procesar automáticamente un conjunto de imágenes anatómicas 3D de cuerpo completo de diferentes tamaños para identificar automáticamente, dentro de cada imagen anatómica 3D, una pluralidad de volúmenes 3D que corresponden a regiones de tejido objetivo particulares, comprendiendo el método: (a) recibir, mediante un procesador de un dispositivo informático, el conjunto de imágenes anatómicas 3D de uno o más sujetos obtenidas mediante el uso de una modalidad de obtención de imágenes anatómicas [por ejemplo, tomografía computarizada con rayos X (CT); por ejemplo, resonancia magnética (MRI); por ejemplo, ultrasonido], en donde la imagen anatómica 3D comprende una representación gráfica de tejido (por ejemplo, tejido blando y/o hueso) dentro de cada uno de uno o más sujetos, en donde el conjunto de imágenes anatómicas 3D tiene una dimensión x media, una dimensión y media y una dimensión z media, al menos una de las cuales (la dimensión x media, la dimensión y media o la dimensión z media) tiene una desviación estándar de al menos el 3% de la media correspondiente [por ejemplo, al menos una de las cuales (la dimensión x media, la dimensión y media o la dimensión z media) tiene una desviación estándar relativa de al menos el 3%, al menos el 5%, al menos el 10%, al menos el 15% o al menos el 20%]; y (b) determinar automáticamente, mediante el procesador, utilizando un módulo de localización que implementa una CNN, dentro de cada imagen del conjunto de imágenes anatómicas 3D, al menos un VOI inicial correspondiente a una región anatómica particular (por ejemplo, un grupo de tejido relacionado, tal como una región pélvica y una región vertebral) que comprende una o más regiones de tejido diana asociadas particulares (por ejemplo, uno o más huesos específicos, por ejemplo, uno o más órganos específicos), identificando así al menos un VOI inicial para la imagen anatómica 3D correspondiente; y (c) para cada VOI inicial, identificar automáticamente, mediante el procesador, utilizando uno o más módulos de segmentación que implementan cada uno una CNN, para cada una de una o más regiones de tejido objetivo particulares asociadas con la región anatómica particular a la que corresponde el VOI inicial, un VOI objetivo correspondiente (por ejemplo, una representación gráfica de la región de tejido objetivo particular).

En otro aspecto, la invención se refiere a un sistema para procesar automáticamente una imagen 3D de acuerdo con la reivindicación 11.

En ciertas formas de realización, la imagen anatómica 3D es una imagen de cuerpo completo.

En ciertas formas de realización, en el paso (c) las instrucciones hacen que el procesador una digitalmente la pluralidad de máscaras de segmentación 3D para formar el mapa de segmentación 3D {por ejemplo, creando un volumen de imagen inicialmente vacío (por ejemplo, inicializando todos los valores de vóxel a cero) y luego insertando etiquetas de cada máscara de segmentación en el volumen de imagen [por ejemplo, mapeando vóxeles etiquetados (por ejemplo, representando una región de tejido objetivo particular según lo determinado por un módulo de aprendizaje automático) de imágenes de entrada a uno o más módulos de aprendizaje automático a vóxeles del volumen de imagen (por ejemplo, para hacer coincidir los vóxeles del volumen de imagen con los vóxeles de las imágenes de entrada que representan una misma ubicación física, etiquetando así correctamente los vóxeles del volumen de imagen)]}.

En ciertas formas de realización, en el paso (b), las instrucciones hacen que el procesador, para al menos una región de tejido objetivo específica: determine, utilizando un primer módulo (por ejemplo, un módulo de localización) (por ejemplo, un primer módulo de aprendizaje automático), un VOI inicial dentro de la imagen anatómica 3D, correspondiendo el VOI inicial a una región anatómica (por ejemplo, un grupo de tejido relacionado, tal como una región pélvica, una región torácica, una región de cabeza y/o cuello, y similares) que contiene la región de tejido objetivo específica (por ejemplo, en donde el VOI inicial excluye más vóxeles de la imagen anatómica 3D de los que incluye; por ejemplo, en donde el VOI inicial incluye menos del 25% de los vóxeles de la imagen anatómica 3D; por ejemplo, en donde la mayoría de los vóxeles dentro del VOI inicial representan volúmenes físicos dentro de la región anatómica); e identifique, utilizando un segundo módulo (por ejemplo, un módulo de segmentación) (por ejemplo, un segundo módulo de aprendizaje automático), el VOI objetivo correspondiente a la región de tejido objetivo específica dentro del VOI inicial.

En ciertas formas de realización, el segundo módulo es un módulo CNN que implementa una CNN.

En ciertas formas de realización, el primer módulo es un módulo CNN que implementa una CNN para realizar una segmentación gruesa para identificar automáticamente el VOI inicial correspondiente a la región anatómica que contiene la región de tejido objetivo específica [por ejemplo, identificando automáticamente una representación gráfica de un grupo de tejido relacionado dentro de la imagen anatómica (por ejemplo, y, posteriormente, determinando el VOI inicial como una región rectangular (por ejemplo, prisma rectangular o caja rectangular) que encierra por completo la representación gráfica identificada del grupo de tejido relacionado)] [por ejemplo, para cada una de una o más regiones de tejido particulares que se prevé que estén ubicadas dentro de la región anatómica, identificando automáticamente un VOI correspondiente en la imagen anatómica (por ejemplo, a través de la segmentación gruesa), por ejemplo, y determinando el VOI inicial como una región rectangular que encierra por completo todos los VOI identificados correspondientes a las regiones de tejido particulares].

En ciertas formas de realización, el primer módulo recibe una versión submuestreada [por ejemplo, por un factor de dos o más (por ejemplo, cuatro) a lo largo de una o más dimensiones] de la imagen anatómica como entrada e identifica

el VOI inicial utilizando la versión submuestreada de la imagen anatómica [por ejemplo, y en donde el segundo módulo recibe una versión de resolución completa de la imagen anatómica, recortada al VOI inicial (por ejemplo, de modo que el primer módulo funciona en una imagen de resolución más baja que representa un volumen físico más grande que el segundo módulo, mientras que el segundo módulo funciona en una imagen de resolución más alta, pero que representa un volumen físico más pequeño)].

En ciertas formas de realización, el primer módulo es un primer módulo CNN y el segundo módulo es un segundo módulo CNN, y en donde el primer módulo CNN comprende filtros adicionales para justificar una mayor variabilidad en el tamaño de la imagen con respecto al segundo módulo CNN.

En ciertas formas de realización, la imagen anatómica 3D es una imagen de cuerpo completo y en donde, en el paso (b) las instrucciones hacen que el procesador: determine automáticamente, utilizando uno o más módulos de localización que implementan técnicas de aprendizaje automático (por ejemplo, en donde cada módulo de localización es un módulo CNN que implementa una CNN), una pluralidad de VOI iniciales dentro de la imagen anatómica 3D, cada VOI inicial correspondiente a una región anatómica particular (por ejemplo, un grupo de tejido relacionado, tal como una región pélvica, una región torácica, una región de cabeza y/o cuello, una región de la columna vertebral, una región de la parte superior del cuerpo, una región de la parte inferior del cuerpo, etc.) y en la que se encuentra un subconjunto asociado de los VOI objetivo; y para cada VOI inicial, identifique automáticamente, utilizando uno o más módulos de segmentación que implementan técnicas de aprendizaje automático (por ejemplo, en donde cada módulo de segmentación es un módulo CNN que implementa una CNN) el subconjunto asociado de VOI objetivo.

En ciertas formas de realización, la pluralidad de VOI iniciales comprende uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en: un VOI inicial de la región pélvica correspondiente a una región pélvica del sujeto (por ejemplo, en donde el subconjunto de VOI objetivo ubicados en el VOI inicial de la región pélvica comprenden uno o más VOI objetivo correspondientes a regiones de tejido objetivo seleccionadas del grupo que consiste en un íleon izquierdo y/o derecho, un sacro y un cóccix); un VOI inicial de la región de la columna vertebral correspondiente a la columna vertebral del sujeto (por ejemplo, en donde el subconjunto de VOI objetivo ubicados en el VOI inicial de la región pélvica comprenden uno o más VOI objetivo correspondientes a regiones de tejido objetivo seleccionadas del grupo que consiste en una vértebra torácica, una vértebra lumbar y un esternón); un VOI inicial de la región superior izquierda del cuerpo correspondiente a un lado izquierdo de la parte superior del cuerpo del sujeto (por ejemplo, en donde el subconjunto de VOI objetivo ubicados en el VOI inicial de la región pélvica comprenden uno o más VOI objetivo correspondientes a regiones de tejido objetivo seleccionadas del grupo que consiste en una o más costilla(s) izquierda(s), una escápula izquierda y una clavícula izquierda); y un VOI inicial de la región superior derecha del cuerpo correspondiente a un lado derecho de la parte superior del cuerpo del sujeto (por ejemplo, en donde el subconjunto de VOI objetivo ubicados en el VOI inicial de la región pélvica comprenden uno o más VOI objetivo correspondientes a regiones de tejido objetivo seleccionadas del grupo que consiste en una o más costilla(s) derecha(s), una escápula derecha y una clavícula derecha).

En la invención, las instrucciones hacen que el procesador: (e) reciba una imagen funcional 3D del sujeto obtenida mediante el uso de una modalidad de obtención de imágenes funcionales [por ejemplo, tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT); por ejemplo, tomografía por emisión de positrones (PET)] [por ejemplo, en donde la imagen funcional 3D comprende una pluralidad de vóxeles, cada uno representando un volumen físico particular dentro del sujeto y con un valor de intensidad que representa la radiación detectada emitida desde un volumen físico particular, en donde al menos una porción de la pluralidad de vóxeles de la imagen funcional 3D representa volúmenes físicos dentro de una o más de las regiones de tejido objetivo del sujeto]; y (f) identifique, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes 3D, cada uno correspondiente a un VOI objetivo identificado, utilizando el mapa de segmentación 3D (por ejemplo, mediante el mapeo de máscaras de segmentación 3D del mapa de segmentación 3D a la imagen funcional 3D).

En ciertas formas de realización, las instrucciones hacen que el procesador: (g) determine el estado de un cáncer [(por ejemplo, el estado de un cáncer de próstata; por ejemplo, el estado de un cáncer metastásico (por ejemplo, cáncer metastásico, que incluye, por ejemplo, cáncer de próstata metastásico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de piel, etc.)) en el sujeto (por ejemplo, utilizando intensidades de vóxeles dentro de la imagen funcional y uno o más volúmenes 3D identificados) (por ejemplo, según las lesiones detectadas) [por ejemplo, una probabilidad de que el sujeto tenga y/o desarrolle cáncer de próstata y/o una etapa particular de cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata metastásico)] [por ejemplo, una probabilidad de que el sujeto tenga y/o desarrolle un cáncer metastásico (incluido, por ejemplo, cáncer de próstata metastásico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de piel, etc.)].

En ciertas formas de realización, las instrucciones hacen que el procesador realice los pasos (a) a (g) repetidamente para obtener una pluralidad de imágenes anatómicas y funcionales correspondientes recolectadas en diferentes puntos temporales para determinar, en cada punto temporal, el estado del cáncer del sujeto, rastreando así el estado del cáncer a lo largo del tiempo (por ejemplo, para evaluar la progresión de la enfermedad y/o la eficacia del tratamiento).

En ciertas formas de realización, las instrucciones hacen que el procesador (por ejemplo, antes del paso (g)): (h) ajuste automáticamente las intensidades de los vóxeles de la imagen funcional 3D para corregir la absorción de fondo (por ejemplo, del radiofármaco) en una o más regiones de tejido de fondo (por ejemplo, corregir la absorción del radiofármaco que se produce en una o más regiones de tejido de fondo en circunstancias normales, y que no indica necesariamente la presencia de lesiones cancerosas).

En ciertas formas de realización, las regiones de tejido objetivo comprenden una o más regiones de tejido de fondo y en donde, en el paso (h) las instrucciones hacen que el procesador: utilice el mapa de segmentación 3D para identificar, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes de tejido de fondo 3D, cada uno correspondiente a una región de tejido de fondo particular (por ejemplo, mediante el mapeo de máscaras de segmentación 3D del mapa de segmentación 3D a la imagen funcional 3D); y ajuste las intensidades de los vóxeles de la imagen funcional 3D según las intensidades de los vóxeles dentro de los volúmenes de tejido de fondo 3D (por ejemplo, mediante el uso de intensidades de los vóxeles dentro de los volúmenes de tejido de fondo 3D para estimar una contribución a intensidades fuera de los volúmenes de tejido de fondo 3D).

En ciertas formas de realización, una o más regiones de tejido de fondo comprenden uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en: una vejiga (por ejemplo, una vejiga urinaria), un riñón, un duodeno, un intestino delgado, un bazo, un hígado, un páncreas, un estómago, una glándula suprarrenal, un recto y testículos.

En la invención, las instrucciones hacen que el procesador: (i) detecte automáticamente uno o más puntos críticos dentro de la imagen funcional 3D determinados para representar lesiones según las intensidades de los vóxeles dentro de la imagen funcional 3D [por ejemplo, según una comparación de las intensidades dentro de la imagen funcional 3D con un valor umbral (por ejemplo, en donde la imagen funcional 3D es una imagen por PET 3D y el umbral es un nivel particular de valor de absorción estándar (SUV))] (por ejemplo, y también según uno o más volúmenes 3D identificados dentro de la imagen funcional 3D).

En ciertas formas de realización, en el paso (i), las instrucciones hacen que el procesador utilice uno o más umbrales [por ejemplo, comparar las intensidades de los vóxeles en la imagen funcional 3D con uno o más umbrales (por ejemplo, en donde uno o más umbrales comprenden una pluralidad de umbrales específicos de la región, cada uno utilizado para un subconjunto específico de uno o más volúmenes 3D identificados dentro de la imagen funcional 3D)].

En ciertas formas de realización, en el paso (i), las instrucciones hacen que el procesador aplique uno o más filtros a la imagen funcional 3D [por ejemplo, como en una técnica de detección de manchas; por ejemplo, en donde uno o más filtros comprenden uno o más filtros gaussianos (por ejemplo, un filtro gaussiano de paso alto y un filtro gaussiano de paso bajo, como en un enfoque de diferencia de gaussianas); por ejemplo, en donde uno o más filtros comprenden un filtro laplaciano (por ejemplo, como en una técnica Laplaciana de Gauss); por ejemplo, en donde se utilizan diferentes núcleos de filtro para diferentes subconjuntos de uno o más volúmenes 3D identificados dentro de la imagen funcional 3D].

En ciertas formas de realización, en el paso (i), las instrucciones hacen que el procesador utilice una combinación de dos o más técnicas para la identificación de puntos críticos en diferentes subconjuntos de uno o más volúmenes 3D identificados dentro de la imagen funcional 3D [por ejemplo, utilizar un primer enfoque de filtrado (por ejemplo, como en el párrafo [0096]) para un primer subconjunto de uno o más volúmenes 3D y utilizar un segundo enfoque de filtrado para un segundo subconjunto; por ejemplo, utilizar un enfoque de umbral (por ejemplo, como en el párrafo [0095]) para un primer subconjunto de uno o más volúmenes 3D y utilizar un enfoque de filtrado (por ejemplo, como en el párrafo [0096]) para un segundo subconjunto de uno o más volúmenes 3D].

En ciertas formas de realización, en el paso (i), las instrucciones hacen que el procesador detecte un conjunto inicial de puntos críticos y, para al menos una porción de los puntos críticos del conjunto inicial, clasifique cada punto crítico de al menos una porción de los puntos críticos detectados como una lesión cancerosa o no cancerosa (por ejemplo, como ruido) [por ejemplo, utilizando un módulo de aprendizaje automático; por ejemplo, basándose en una forma y/o ubicación del punto crítico (por ejemplo, en combinación con conocimiento anatómico; por ejemplo, en donde la ubicación incluye una identificación de una región de tejido objetivo particular correspondiente al volumen 3D en el que se ubica el punto crítico y/o una posición relativa del punto crítico dentro de la región de tejido objetivo particular); por ejemplo, y eliminar los puntos críticos clasificados como lesión no cancerosa del conjunto inicial, obteniendo así un conjunto final de puntos críticos determinados para representar lesiones].

En ciertas formas de realización, las regiones de tejido objetivo comprenden una o más regiones de tejido de fondo y las instrucciones hacen que el procesador: utilice el mapa de segmentación 3D para identificar, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes de tejido de fondo 3D, cada uno correspondiente a una región de tejido de fondo particular (por ejemplo, una región de tejido de fondo en la que se produce una absorción significativa de radiofármaco en circunstancias normales y no indica necesariamente la presencia de lesiones cancerosas) (por ejemplo, mediante el mapeo de máscaras de segmentación 3D del mapa de segmentación 3D a la imagen funcional 3D); y excluya vóxeles del 3D dentro del tejido de fondo 3D de los vóxeles utilizados para detectar automáticamente uno o más puntos críticos en el paso (i).

En ciertas formas de realización, las instrucciones hacen que el procesador utilice uno o más puntos críticos detectados (por ejemplo, intensidades de uno o más puntos críticos detectados) para determinar el estado del cáncer en el sujeto.

En la invención, las regiones de tejido objetivo comprenden una o más regiones de tejido de referencia y las instrucciones hacen que el procesador: utilice el mapa de segmentación 3D para identificar, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes de referencia 3D, cada uno correspondiente a una región de tejido de referencia particular; determine uno o más valores de intensidad de referencia, cada uno asociado con un volumen de referencia 3D particular de uno o más volúmenes de referencia 3D y correspondientes a una medida de intensidad (por ejemplo, un promedio/media, una mediana, un máximo, etc.) dentro del volumen de referencia 3D particular; determine uno o más valores de intensidad del punto crítico individual, cada uno asociado con un punto crítico particular de al menos una porción de uno o más puntos críticos detectados y correspondientes a una medida de intensidad (por ejemplo, un promedio/media, una mediana, un máximo, etc.) del punto crítico particular; y determine uno o más valores de índice del punto crítico individual utilizando uno o más valores de intensidad del punto crítico individual y uno o más valores de intensidad de referencia [por ejemplo, en donde cada valor de índice del punto crítico individual está asociado con un punto crítico particular de al menos una porción de uno o más puntos críticos detectados y determinado utilizando (por ejemplo, según una comparación entre) (i) el valor de intensidad del punto crítico individual asociado con el punto crítico particular y (ii) uno o más valores de intensidad de referencia].

En ciertas formas de realización, las instrucciones hacen que el procesador determine uno o más valores de índice del punto crítico individual al mapear cada uno de uno o más valores de intensidad de referencia a un valor de índice de referencia correspondiente en una escala y, para cada valor de intensidad del punto crítico individual, utilice los valores de intensidad de referencia y los valores de índice de referencia correspondientes para interpolar un valor de índice del punto crítico individual correspondiente.

En ciertas formas de realización, las regiones de tejido de referencia comprenden uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en: un hígado, una aorta (por ejemplo, una porción de aorta torácica; por ejemplo, una porción de aorta abdominal) y una glándula parótida.

En ciertas formas de realización, un primer valor de intensidad de referencia (i) es un valor de intensidad de referencia sanguínea asociado con un volumen de referencia 3D correspondiente a una porción de aorta, y (ii) mapea un primer valor de índice de referencia; un segundo valor de intensidad de referencia (i) es un valor de intensidad de referencia hepática asociado con un volumen de referencia 3D correspondiente a un hígado, y (ii) mapea un segundo valor de índice de referencia; y el segundo valor de intensidad de referencia es mayor que el primer valor de intensidad de referencia y el segundo valor de índice de referencia es mayor que el primer valor de índice de referencia.

En ciertas formas de realización, los valores de intensidad de referencia comprenden un valor de intensidad de referencia máximo que mapea un valor de índice de referencia máximo, y en donde a los puntos críticos que tienen valores de intensidad de punto crítico asociados mayores que el valor de intensidad de referencia máximo se les asignan valores de índice de punto crítico iguales al valor de índice de referencia máximo.

En ciertas formas de realización, las instrucciones hacen que el procesador determine un valor de índice general indicativo del estado del cáncer del sujeto utilizando al menos una porción de uno o más valores de índice de punto crítico.

En ciertas formas de realización, el valor de índice general se determina como una suma ponderada de al menos una porción [por ejemplo, ubicada dentro de un volumen 3D de la imagen funcional que corresponde a una región esquelética del sujeto; por ejemplo, ubicada dentro de un volumen 3D de la imagen funcional que corresponde a una región linfática del sujeto] de los valores de índice de punto crítico individual [por ejemplo, en donde cada valor de índice de punto crítico en la suma se pondera por una medida de tamaño (por ejemplo, volumen 3D; por ejemplo, diámetro promedio) del punto crítico asociado].

En ciertas formas de realización, el valor de índice general se asocia con una región de tejido objetivo particular correspondiente a un VOI objetivo particular identificado dentro de la imagen anatómica; y el valor de índice general se determina utilizando valores de índice de punto crítico de un subconjunto de puntos críticos ubicados dentro de un volumen 3D particular en la imagen funcional 3D que corresponde al VOI objetivo identificado particular [por ejemplo, y en donde el valor de índice general se calcula como una suma ponderada de los valores de índice de punto crítico del subconjunto de puntos críticos (por ejemplo, en donde la suma ponderada se normaliza mediante un volumen estimado de la región de tejido objetivo particular (por ejemplo, calculado como un volumen del volumen 3D particular en la imagen de función y/o un volumen del VOI objetivo particular))].

En ciertas formas de realización, la región de tejido objetivo particular se selecciona del grupo que consiste en: una región esquelética que comprende uno o más huesos del sujeto, una región linfática y una región de próstata.

En ciertas formas de realización, la imagen anatómica 3D es una imagen de tomografía computarizada (CT) con rayos X, y la imagen funcional 3D es una imagen de tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) 3D.

En ciertas formas de realización, la imagen anatómica 3D es una imagen de tomografía computarizada (CT) de rayos X, y la imagen funcional 3D es una imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) 3D.

- 5 En ciertas formas de realización, la imagen por PET 3D del sujeto se obtiene después de la administración al sujeto de un radiofármaco que comprende un agente de unión al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA).

En ciertas formas de realización, el radiofármaco comprende [18F]DCFPyL.

- 10 En ciertas formas de realización, en el paso (b), las instrucciones hacen que el procesador recorte la imagen anatómica 3D para eliminar los vóxeles que representan el aire [por ejemplo, para crear una imagen anatómica recortada y utilizar la imagen anatómica recortada para identificar uno o más VOI objetivo (por ejemplo, el uso de la imagen anatómica recortada se utiliza como entrada para uno o más módulos de aprendizaje automático, en lugar de la imagen anatómica 3D de tamaño original)].

- 15 En ciertas formas de realización, las regiones de tejido objetivo comprenden uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en: un hueso de la cadera izquierda, un hueso de la cadera derecha, una región del sacro y el cóccix, una clavícula izquierda, una clavícula derecha, una costilla izquierda, una costilla derecha, una escápula izquierda, una escápula derecha, un esternón, una vértebra lumbar, una vértebra torácica, un cráneo, una vértebra cervical, un fémur izquierdo, un fémur derecho, un húmero izquierdo, un húmero derecho, una próstata, una vejiga urinaria, un recto, un glúteo mayor izquierdo, un glúteo mayor derecho, una aorta (por ejemplo, una porción de aorta torácica; por ejemplo, una porción de aorta abdominal), un riñón izquierdo, un riñón derecho, un hígado, un pulmón izquierdo, un pulmón derecho, un bazo, un ventrículo, una glándula suprarrenal izquierda, una glándula suprarrenal derecha, una vesícula biliar, un cerebro, un páncreas, un corazón, una mandíbula, un bronquio izquierdo, un bronquio derecho, una tráquea, una arteria ilíaca común izquierda, una arteria ilíaca común derecha y una glándula parótida.

- 25 En ciertas formas de realización, una o más de las regiones de tejido objetivo comprenden uno o más huesos específicos seleccionados del grupo que consiste en: una clavícula izquierda, una clavícula derecha, un fémur izquierdo, un fémur derecho, un peroné izquierdo, un peroné derecho, un hueso de la cadera izquierda, un hueso de la cadera derecha, un húmero izquierdo, un húmero derecho, una mandíbula, una rótula izquierda, una rótula derecha, un radio izquierdo, un radio derecho, una tibia izquierda, una tibia derecha, un cúbito izquierdo, un cúbito derecho, una costilla izquierda (por ejemplo, una primera costilla izquierda, una segunda costilla izquierda, una tercera costilla izquierda, una cuarta costilla izquierda, una quinta costilla izquierda, una sexta costilla izquierda, una séptima costilla izquierda, una octava costilla izquierda, una novena costilla izquierda, una décima costilla izquierda, una décimo primera costilla izquierda, una décimo segunda costilla izquierda), una costilla derecha (por ejemplo, una primera costilla derecha, una segunda costilla derecha, una tercera costilla derecha, una cuarta costilla derecha, una quinta costilla derecha, una sexta costilla derecha, una séptima costilla derecha, una octava costilla derecha, una novena costilla derecha, una décima costilla derecha, una décimo primera costilla derecha, una décimo segunda costilla derecha), un sacro y un cóccix (por ejemplo, una región combinada de sacro y cóccix; por ejemplo, un sacro y un cóccix individualmente, para distinguir entre los dos), una escápula izquierda, una escápula derecha, un cráneo y un esternón, una región de vértebras [por ejemplo, una región de vértebras cervicales, que comprende una o más (por ejemplo, hasta todas) vértebras cervicales; por ejemplo, una región de vértebras lumbares, que comprende una o más (por ejemplo, hasta todas) vértebras lumbares; por ejemplo, una región de vértebras torácicas, que comprende una o más (por ejemplo, hasta todas) vértebras torácicas], y una vértebra individual [por ejemplo, una vértebra cervical individual (por ejemplo, una primera vértebra cervical, una segunda vértebra cervical, una tercera vértebra cervical, una cuarta vértebra cervical, una quinta vértebra cervical, una sexta vértebra cervical, una séptima vértebra cervical); por ejemplo, una vértebra lumbar individual (por ejemplo, una primera vértebra lumbar, una segunda vértebra lumbar, una tercera vértebra lumbar, una cuarta vértebra lumbar, una quinta vértebra lumbar, una sexta vértebra lumbar); por ejemplo, una vértebra torácica individual (por ejemplo, una primera vértebra torácica, una segunda vértebra torácica, una tercera vértebra torácica, una cuarta vértebra torácica, una quinta vértebra torácica, una sexta vértebra torácica, una séptima vértebra torácica, una octava vértebra torácica, una novena vértebra torácica, una décima vértebra torácica, una décimo primera vértebra torácica, una décimo segunda vértebra torácica)].

- 50 En ciertas formas de realización, una o más de las regiones de tejido objetivo comprenden uno o más huesos específicos seleccionados del grupo que consiste en: una clavícula izquierda, una clavícula derecha, un hueso de la cadera izquierda, un hueso de la cadera derecha, una costilla izquierda (por ejemplo, una primera costilla izquierda, una segunda costilla izquierda, una tercera costilla izquierda, una cuarta costilla izquierda, una quinta costilla izquierda, una sexta costilla izquierda, una séptima costilla izquierda, una octava costilla izquierda, una novena costilla izquierda, una décima costilla izquierda, una décimo primera costilla izquierda, una décimo segunda costilla izquierda), una costilla derecha (por ejemplo, una primera costilla derecha, una segunda costilla derecha, una tercera costilla derecha, una cuarta costilla derecha, una quinta costilla derecha, una sexta costilla derecha, una séptima costilla derecha, una octava costilla derecha, una novena costilla derecha, una décima costilla derecha, una décimo primera costilla derecha, una décimo segunda costilla derecha), un sacro y un cóccix (por ejemplo, una región combinada de sacro y

cóccix; por ejemplo, un sacro y un cóccix individualmente, para distinguir entre los dos), una escápula izquierda, una escápula derecha, un esternón, una región vertebral [por ejemplo, una región de vértebras cervicales, que comprende una o más (por ejemplo, hasta todas) vértebras cervicales; por ejemplo, una región de vértebras lumbares, que comprende una o más (por ejemplo, hasta todas) vértebras lumbares; por ejemplo, una región de vértebras torácicas, que comprende una o más (por ejemplo, hasta todas) vértebras torácicas], y una vértebra individual [por ejemplo, una vértebra lumbar individual (por ejemplo, una primera vértebra lumbar, una segunda vértebra lumbar, una tercera vértebra lumbar, una cuarta vértebra lumbar, una quinta vértebra lumbar); por ejemplo, una vértebra torácica individual (por ejemplo, una primera vértebra torácica, una segunda vértebra torácica, una tercera vértebra torácica, una cuarta vértebra torácica, una quinta vértebra torácica, una sexta vértebra torácica, una séptima vértebra torácica, una octava vértebra torácica, una novena vértebra torácica, una décima vértebra torácica, una décimo primera vértebra torácica, una décimo segunda vértebra torácica)].

En ciertas formas de realización, una o más de las regiones de tejido objetivo comprenden una o más regiones de tejido blando (por ejemplo, órganos) seleccionadas del grupo que consiste en: una glándula suprarrenal izquierda, una glándula suprarrenal derecha, una aorta (por ejemplo, una porción de aorta torácica; por ejemplo, una porción de aorta abdominal), un cerebro, un bronquio izquierdo, un bronquio derecho, una vesícula biliar, un glúteo mayor izquierdo, un glúteo mayor derecho, un corazón, una arteria ilíaca común izquierda, una arteria ilíaca común derecha, un riñón izquierdo, un riñón derecho, un hígado, un pulmón izquierdo, un pulmón derecho, un páncreas, una próstata, un recto, un bazo, una tráquea, una vejiga urinaria, un ventrículo y una glándula parótida.

En ciertas formas de realización, una o más regiones de tejido objetivo comprenden una o más regiones de tejido blando (por ejemplo, órganos) seleccionadas del grupo que consiste en: una vesícula biliar, un riñón izquierdo, un riñón derecho, un hígado, un pulmón izquierdo, un pulmón derecho, una próstata y una vejiga urinaria.

En ciertas formas de realización, las regiones de tejido objetivo comprenden una o más regiones óseas, cada una correspondiente a un hueso específico [por ejemplo, donde las regiones de tejido objetivo comprenden al menos una porción de (por ejemplo, hasta todos) los huesos enumerados en el párrafo [0116] o [0117]] y una o más regiones de tejido blando, cada una correspondiente a una región específica de tejido blando [por ejemplo, donde las regiones de tejido objetivo comprenden al menos una porción de (por ejemplo, hasta todos) las regiones de tejido blando enumeradas en el párrafo [0118] o [0119]].

Se describe un sistema para procesar automáticamente imágenes 3D para identificar automáticamente lesiones cancerosas en un sujeto, comprendiendo el sistema: un procesador de un dispositivo informático; y una memoria que tiene instrucciones almacenadas en esta, en donde las instrucciones, cuando son ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador: (a) reciba una imagen anatómica 3D de un sujeto obtenida mediante una modalidad de obtención de imágenes anatómicas [por ejemplo, tomografía computarizada (CT) con rayos X; por ejemplo, resonancia magnética (MRI); por ejemplo, ultrasonido], en donde la imagen anatómica 3D comprende una representación gráfica de tejido (por ejemplo, tejido blando o hueso) dentro del sujeto; (b) identifique automáticamente utilizando uno o más módulos de aprendizaje automático (por ejemplo, en donde al menos uno de uno o más módulos de aprendizaje automático es un módulo de red neuronal convolucional (CNN)), para cada una de una pluralidad de regiones de tejido objetivo, un correspondiente volumen objetivo de interés (VOI) dentro de la imagen anatómica 3D; (c) determine un mapa de segmentación 3D que representa una pluralidad de máscaras de segmentación 3D, representando cada máscara de segmentación 3D un VOI objetivo identificado particular (por ejemplo, uniendo digitalmente y de forma automática la pluralidad de máscaras de segmentación 3D para formar el mapa de segmentación 3D); (d) reciba una imagen funcional 3D del sujeto obtenida utilizando una modalidad de obtención de imágenes funcionales [por ejemplo, tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT); por ejemplo, tomografía por emisión de positrones (PET)] [por ejemplo, en donde la imagen funcional 3D comprende una pluralidad de vóxeles, cada uno representando un volumen físico particular dentro del sujeto y con un valor de intensidad que representa la radiación detectada emitida desde un volumen físico particular, en donde al menos una porción de la pluralidad de vóxeles de la imagen funcional 3D representa volúmenes físicos dentro de una o más de las regiones de tejido objetivo del sujeto]; (e) identifique, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes 3D, cada uno correspondiente a un VOI objetivo identificado, utilizando el mapa de segmentación 3D (por ejemplo, mediante el mapeo de máscaras de segmentación 3D del mapa de segmentación 3D a la imagen funcional 3D); y (f) detecte automáticamente dentro de al menos una porción de uno o más volúmenes 3D identificados dentro de la imagen funcional 3D, uno o más puntos críticos determinados para representar lesiones según las intensidades de los vóxeles dentro de la imagen funcional 3D [por ejemplo, según una comparación de intensidades dentro de la imagen funcional 3D con un valor umbral (por ejemplo, en donde la imagen funcional 3D es una imagen por PET 3D y el umbral es un nivel particular de valor de absorción estándar (SUV))].

Las instrucciones pueden hacer que el procesador utilice uno o más puntos críticos detectados (por ejemplo, intensidades de uno o más puntos críticos detectados) para determinar el estado del cáncer en el sujeto.

Las regiones de tejido objetivo pueden comprender una o más regiones de tejido de referencia y en donde las instrucciones hacen que el procesador: utilice el mapa de segmentación 3D para identificar, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes de referencia 3D, cada uno correspondiente a una región de tejido de referencia particular; determine uno o más valores de intensidad de referencia, cada uno asociado con un volumen de referencia

3D particular de uno o más volúmenes de referencia 3D y correspondientes a una medida de intensidad (por ejemplo, un promedio/media, una mediana, un máximo, etc.) dentro del volumen de referencia 3D particular; determine uno o más valores de intensidad del punto crítico individual, cada uno asociado con un punto crítico particular de al menos una porción de uno o más puntos críticos detectados y correspondientes a una medida de intensidad (por ejemplo, un promedio/media, una mediana, un máximo, etc.) del punto crítico particular; y determine uno o más valores de índice del punto crítico individual utilizando uno o más valores de intensidad del punto crítico individual y uno o más valores de intensidad de referencia [por ejemplo, en donde cada valor de índice del punto crítico individual está asociado con un punto crítico particular de al menos una porción de uno o más puntos críticos detectados y determinado utilizando (por ejemplo, según una comparación entre) (i) el valor de intensidad del punto crítico individual asociado con el punto crítico particular y (ii) uno o más valores de intensidad de referencia].

Las regiones de tejido de referencia pueden comprender uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en: un hígado, una aorta (por ejemplo, una porción de aorta torácica; por ejemplo, una porción de aorta abdominal) y una glándula parótida.

Las instrucciones pueden hacer que el procesador determine un valor de índice general indicativo del estado del cáncer del sujeto utilizando al menos una porción de uno o más valores de índice de punto crítico.

El valor de índice general puede determinarse como una suma ponderada de al menos una porción [por ejemplo, ubicada dentro de un volumen 3D de la imagen funcional que corresponde a una región esquelética del sujeto; por ejemplo, ubicada dentro de un volumen 3D de la imagen funcional que corresponde a una región linfática del sujeto] de los valores de índice de punto crítico individual [por ejemplo, en donde cada valor de índice de punto crítico en la suma se pondera por una medida de tamaño (por ejemplo, volumen 3D; por ejemplo, diámetro promedio) del punto crítico asociado].

La imagen anatómica 3D puede ser una imagen de tomografía computarizada (CT) de rayos X, y la imagen funcional 3D es una imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) 3D.

La imagen por PET 3D del sujeto puede obtenerse después de la administración al sujeto de un radiofármaco que comprende un agente de unión al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA).

El radiofármaco puede comprender [18F]DCFPyL.

Se describe un sistema para procesar automáticamente imágenes 3D para identificar y medir la absorción de radiofármacos en lesiones cancerosas (por ejemplo, metástasis) en un sujeto que tiene o está en riesgo de padecer cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón; por ejemplo, un cáncer metastásico, tal como cáncer de próstata metastásico, cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón metastásico), comprendiendo el sistema: un procesador de un dispositivo informático; y una memoria que tiene instrucciones almacenadas en esta, en donde las instrucciones, cuando son ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador: (a) reciba una imagen anatómica 3D de un sujeto obtenida mediante el uso de una modalidad de obtención de imágenes anatómicas [por ejemplo, tomografía computarizada (CT) con rayos X; por ejemplo, resonancia magnética (MRI); por ejemplo, ultrasonido], en donde la imagen anatómica 3D comprende una representación gráfica de tejido (por ejemplo, tejido blando y/o hueso) dentro del sujeto; (b) identifique automáticamente utilizando uno o más módulos de aprendizaje automático (por ejemplo, en donde al menos uno de los módulos de aprendizaje automático es un módulo de red neuronal convolucional (CNN)), dentro de la imagen anatómica 3D: un primer volumen esquelético que comprende una representación gráfica de uno o más huesos del sujeto; un primer volumen de aorta que comprende una representación gráfica de al menos una porción de la aorta del sujeto; y un primer volumen de hígado que comprende una representación gráfica del hígado del sujeto; (c) determine un mapa de segmentación 3D que representa una pluralidad de máscaras de segmentación 3D, incluida una máscara esquelética que representa el primer volumen esquelético identificado, una máscara de aorta que representa el primer volumen de aorta identificado y una máscara de hígado que representa el primer volumen de hígado identificado; (d) reciba una imagen funcional 3D del sujeto obtenida utilizando una modalidad de obtención de imágenes funcionales [por ejemplo, tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT); por ejemplo, tomografía por emisión de positrones (PET)] [por ejemplo, en donde la imagen funcional 3D comprende una pluralidad de vóxeles, cada uno representando un volumen físico particular dentro del sujeto y con un valor de intensidad que representa la radiación detectada emitida desde un volumen físico particular, en donde al menos una porción de la pluralidad de vóxeles de la imagen funcional 3D representa volúmenes físicos dentro de uno o más huesos, una porción de aorta y/o hígado del sujeto]; (e) identifique automáticamente, dentro de la imagen funcional 3D, utilizando el mapa de segmentación 3D (por ejemplo, mediante el mapeo de las máscaras de segmentación 3D del mapa de segmentación 3D a la imagen funcional 3D): un segundo volumen esquelético correspondiente al primer volumen esquelético identificado, dentro de la imagen anatómica 3D; un segundo volumen de aorta correspondiente al primer volumen de aorta, identificado dentro de la imagen anatómica 3D; y un segundo volumen de hígado correspondiente al primer volumen de hígado, identificado dentro de la imagen anatómica 3D; (f) detecte automáticamente dentro del segundo volumen esquelético, uno o más puntos críticos determinados para representar lesiones basadas en intensidades de vóxeles dentro del segundo volumen esquelético (por ejemplo, uno o más puntos críticos correspondientes a regiones localizadas de intensidad relativamente alta, por

ejemplo, identificadas según una comparación de intensidades de vóxeles ubicados dentro del segundo volumen esquelético con un valor umbral); y (g) determine para cada uno de uno o más puntos críticos detectados, un valor de índice de punto crítico individual (por ejemplo, indicativo de una medida de absorción de radiofármaco en las lesiones representadas por el punto crítico detectado) al: determinar un nivel de intensidad de referencia de aorta basado en una medida (por ejemplo, una media, un máximo, una mediana, etc.) de intensidad de vóxeles dentro del segundo volumen de aorta; determinar un nivel de intensidad de referencia de hígado basado en una medida (por ejemplo, una media, un máximo, una mediana, etc.) de intensidad de vóxeles dentro del segundo volumen de hígado; y para cada punto crítico individual detectado: determinar un nivel de intensidad de punto crítico individual correspondiente basado en una medida (por ejemplo, una media, un máximo, una mediana, etc.) de intensidad de vóxeles del punto crítico detectado; y determinar un nivel de índice del punto crítico individual correspondiente a partir del nivel de intensidad de punto crítico individual, el nivel de intensidad de referencia de aorta y el nivel de intensidad de referencia de hígado.

Las instrucciones pueden hacer que el procesador determine un valor de índice general indicativo del estado del cáncer en un sujeto basándose en los valores de índice de puntos críticos individuales de al menos una porción de uno o más puntos críticos detectados.

El sujeto puede tener o estar en riesgo de tener cáncer de próstata.

Las instrucciones pueden hacer que el procesador: en el paso (b), identifique automáticamente, dentro de la imagen anatómica 3D, un primer volumen de próstata que comprende una representación gráfica de una próstata del sujeto; en el paso (c), incluya una máscara de próstata que representa el primer volumen de próstata identificado en el mapa de segmentación 3D determinado; en el paso (e), identifique automáticamente, dentro de la imagen funcional 3D, un segundo volumen de próstata correspondiente al primer volumen de próstata identificado, dentro de la imagen anatómica 3D, en el paso (f), detecte automáticamente uno o más puntos críticos en el segundo volumen de próstata; y determine (i) un valor de índice óseo general indicativo del contenido de una lesión (por ejemplo, y gravedad) en uno o más huesos del sujeto basándose en los valores de índice de punto crítico individuales de al menos una porción de uno o más puntos críticos detectados ubicados en el segundo volumen esquelético y (ii) un valor de índice de próstata general indicativo del contenido de una lesión (por ejemplo, y gravedad) en la próstata del sujeto basándose en los valores de índice de punto crítico individuales de al menos una porción de uno o más puntos críticos detectados ubicados en el segundo volumen de próstata.

El sujeto puede tener o estar en riesgo de tener cáncer metastásico (por ejemplo, cáncer de próstata metastásico, cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón metastásico y otros cánceres óseos metastásicos).

Se describe un sistema para procesar automáticamente un conjunto de imágenes anatómicas 3D de cuerpo completo de diferentes tamaños para identificar automáticamente, dentro de cada imagen anatómica 3D, una pluralidad de volúmenes 3D que corresponden a regiones de tejido objetivo particulares, comprendiendo el sistema: un procesador de un dispositivo informático; y una memoria que tiene instrucciones almacenadas en esta, en donde las instrucciones, cuando son ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador: (a) reciba el conjunto de imágenes anatómicas 3D de uno o más sujetos obtenidas mediante el uso de una modalidad de obtención de imágenes anatómicas [por ejemplo, tomografía computarizada con rayos X (CT); por ejemplo, resonancia magnética (MRI); por ejemplo, ultrasonido], en donde la imagen anatómica 3D comprende una representación gráfica de tejido (por ejemplo, tejido blando y/o hueso) dentro de cada uno de uno o más sujetos, en donde el conjunto de imágenes anatómicas 3D tiene una dimensión x media, una dimensión y media y una dimensión z media, al menos una de las cuales (la dimensión x media, la dimensión y media o la dimensión z media) tiene una desviación estándar de al menos el 3% de la media correspondiente [por ejemplo, al menos una de las cuales (la dimensión x media, la dimensión y media o la dimensión z media) tiene una desviación estándar relativa de al menos el 3%, al menos el 5%, al menos el 10%, al menos el 15% o al menos el 20%]; y (b) determine, utilizando un módulo de localización que implementa una CNN, dentro de cada imagen del conjunto de imágenes anatómicas 3D, al menos un VOl inicial correspondiente a una región anatómica particular (por ejemplo, un grupo de tejido relacionado, tal como una región pélvica y una región vertebral) que comprende una o más regiones de tejido diana asociadas particulares (por ejemplo, uno o más huesos específicos, por ejemplo, uno o más órganos específicos), identificando así al menos un VOl inicial para la imagen anatómica 3D correspondiente; y (c) para cada VOl inicial, identifique, utilizando uno o más módulos de segmentación que implementan cada uno una CNN, para cada una de una o más regiones de tejido objetivo particulares asociadas con la región anatómica particular a la que corresponde el VOl inicial, un VOl objetivo correspondiente (por ejemplo, una representación gráfica de la región de tejido objetivo particular).

Las características de las formas de realización descritas con respecto a un aspecto de la invención pueden aplicarse con respecto a otro aspecto de la invención.

Breve descripción de las figuras

Los anteriores y otros objetos, aspectos, características y ventajas de la presente divulgación se harán más evidentes y se entenderán mejor haciendo referencia a la siguiente descripción tomada en conjunto con los dibujos adjuntos, en

los que:

La Figura 1 es un diagrama que muestra la integración de varias modalidades de obtención de imágenes con una plataforma de inteligencia artificial (IA), de acuerdo con una forma de realización ilustrativa.

5 La Figura 2 es una imagen que muestra un esqueleto de un sujeto con varios huesos específicos identificados, de acuerdo con una forma de realización ilustrativa.

La Figura 3 es un diagrama de bloques que muestra el uso de la segmentación de cuerpo completo en varias modalidades de obtención de imágenes funcionales, para diversas aplicaciones, de acuerdo con una forma de realización ilustrativa.

10 La Figura 4 es un diagrama que muestra el flujo de procesamiento de diferentes conjuntos de datos informativos mediante un módulo IA para clasificar, localizar y cuantificar lesiones cancerosas, de acuerdo con una forma de realización ilustrativa.

La Figura 5A es un diagrama de flujo de bloques de un proceso para procesar automáticamente imágenes 3D para identificar volúmenes 3D dentro de las imágenes 3D que corresponden a regiones de tejido objetivo particulares, de acuerdo con una forma de realización ilustrativa.

15 La Figura 5B es un diagrama de flujo de bloques de un proceso para procesar automáticamente imágenes 3D para identificar volúmenes 3D y utilizar los volúmenes 3D para detectar puntos críticos que representan lesiones cancerosas, de acuerdo con una forma de realización ilustrativa.

La Figura 6A es un diagrama de flujo de bloques de un proceso para procesar automáticamente imágenes por CT para la segmentación de cuerpo completo, de acuerdo con una forma de realización ilustrativa.

20 La Figura 6B es un conjunto de imágenes por CT que muestran los resultados del procesamiento de varios pasos del proceso mostrado en la Figura 6A.

La Figura 7 es un conjunto de tres imágenes utilizadas como datos de entrenamiento para módulos de aprendizaje automático utilizados para segmentar imágenes por CT, de acuerdo con una forma de realización ilustrativa.

La Figura 8 es un conjunto de dos imágenes con volúmenes de interés identificados superpuestos.

25 La Figura 9A es un conjunto de vistas 2D de una imagen por PET/CT 3D obtenida de un sujeto después de la administración de PyL™.

La Figura 9B es el mismo conjunto de vistas 2D que se muestran en la Figura 9A, después de la corrección de fondo.

La Figura 9C es un conjunto de vistas 2D de una imagen por PET/CT 3D obtenida de un sujeto después de la administración de PyL™.

30 La Figura 9D es el mismo conjunto de vistas 2D que se muestran en la Figura 9C, después de la corrección de fondo.

La Figura 10A es un diagrama de flujo de bloques que muestra un proceso de ejemplo para analizar imágenes por PET con PyL™, de acuerdo con una forma de realización ilustrativa.

La Figura 10B es una imagen por PET/CT obtenida después de la administración de PyL™ a un sujeto.

35 La Figura 10C es un conjunto de dos imágenes por CT que muestran volúmenes de interés identificados a través de los enfoques de aprendizaje automático descritos en la presente.

La Figura 10D es un conjunto de 3 imágenes que ilustran la corrección de fondo en imágenes PET, de acuerdo con una forma de realización ilustrativa.

La Figura 11A es una vista de una imagen por CT 3D con volúmenes de interés correspondientes a huesos específicos etiquetados en color, de acuerdo con una forma de realización ilustrativa.

40 La Figura 11B es otra vista de la imagen por CT 3D con volúmenes de interés etiquetados que se muestra en la Figura 11A.

La Figura 12 es una imagen por CT con una imagen por PET superpuesta que muestra regiones de tejido de fondo identificadas.

La Figura 13A es una vista de una imagen por CT con una imagen por PET superpuesta que muestra una lesión detectada.

5 La Figura 13B es otra vista de la imagen por CT con imagen por PET superpuesta de la Figura 13A, que muestra la lesión detectada.

La Figura 13C es otra vista de la imagen por CT con imagen por PET superpuesta de la Figura 13A, que muestra la lesión detectada.

10 La Figura 13D es otra vista de la imagen por CT con imagen por PET superpuesta de la Figura 13A, que muestra la lesión detectada.

La Figura 14A es un conjunto de dos vistas de una imagen por CT con una imagen por PET superpuesta obtenida para un sujeto después de la administración de PyL™.

La Figura 14B muestra las mismas vistas que la Figura 14A, pero siguiendo el procesamiento a través de los enfoques de aprendizaje automático descritos en la presente para proporcionar corrección de fondo y detección de lesiones.

15 La Figura 15A es un conjunto de dos vistas de una imagen por CT con una imagen por PET superpuesta obtenida para un sujeto después de la administración de PyL™.

La Figura 15B muestra las mismas vistas que la Figura 15A, pero siguiendo el procesamiento a través de los enfoques de aprendizaje automático descritos en la presente para proporcionar corrección de fondo y detección de lesiones.

La Figura 16A es una vista de una imagen por CT 3D con volúmenes de interés identificados superpuestos.

20 La Figura 16B es otra vista de la imagen por CT 3D con volúmenes de interés identificados superpuestos que se muestra en la Figura 16A.

La Figura 17 es un diagrama de bloques de un entorno informático en la nube ejemplar, utilizado en ciertas formas de realización.

25 La Figura 18 es un diagrama de bloques de un dispositivo informático de ejemplo y un dispositivo informático móvil de ejemplo utilizados en ciertas formas de realización.

La Figura 19 es un conjunto de tres gráficos, cada uno de los cuales muestra valores de índice generales que cuantifican la absorción de PyL™-PSMA en lesiones identificadas en una región de tejido particular según el análisis de imágenes de PET/CT para seis indicaciones de cáncer diferentes, de acuerdo con una forma de realización ilustrativa.

30 La Figura 20 es un gráfico que muestra los valores del índice PSMA de lesiones individuales (LPI) determinados para las lesiones detectadas en tres regiones de tejido diferentes (hueso, linfa y próstata) a través del análisis de imágenes de PET/CT, de acuerdo con una forma de realización ilustrativa.

35 La Figura 21 es un conjunto de dos gráficos que comparan valores de referencia determinados a través de análisis de imágenes manual y automatizado para un valor de referencia de acumulación de sangre y un valor de referencia de hígado, de acuerdo con una forma de realización ilustrativa.

Las características y ventajas de la presente divulgación se harán más evidentes a partir de la descripción detallada que se establece a continuación cuando se toma junto con los dibujos, en los que caracteres de referencia similares identifican elementos correspondientes en todos ellos. En los dibujos, los números de referencia iguales generalmente indican elementos idénticos, funcionalmente similares y/o estructuralmente similares.

40 **Descripción detallada**

Se contempla que los sistemas, las arquitecturas, los dispositivos, los métodos y los procesos descritos abarcan variaciones y adaptaciones desarrolladas utilizando información de las formas de realización descritas en la presente. Se podrá realizar la adaptación y/o modificación de los sistemas, las arquitecturas, los dispositivos, los métodos y los

procesos descritos en la presente, según lo contemplado en esta descripción.

A lo largo de la descripción, cuando se describe que los artículos, dispositivos, sistemas y arquitecturas tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o cuando se describe que los procesos y métodos tienen, incluyen o comprenden pasos específicos, se contempla que, además, hay artículos, dispositivos, sistemas y arquitecturas que consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes enumerados, y que hay procesos y métodos que consisten esencialmente en, o consisten en, los pasos de procesamiento enumerados.

Debe entenderse que el orden de los pasos o el orden para realizar ciertas acciones es irrelevante mientras la invención siga siendo operativa. Además, podrán realizarse simultáneamente dos o más pasos o acciones.

La mención en la presente de cualquier publicación, por ejemplo, en la sección Antecedentes, no significa que la publicación sirva como técnica anterior con respecto a ninguna de las reivindicaciones presentadas en la presente. La sección Antecedentes se presenta con fines de claridad y no pretende ser una descripción de la técnica anterior con respecto a ninguna reivindicación.

Cuando exista alguna discrepancia en el significado de un término en particular, prevalecerá el significado proporcionado en la sección Definición anterior.

Los encabezados se proporcionan para comodidad del lector; la presencia o ubicación de un encabezado no pretende limitar el alcance del objeto descrito en la presente.

i. Definiciones

Como se usa en la presente, "radionucleido" se refiere a una fracción que comprende un isótopo radiactivo de al menos un elemento. Los radionucleidos adecuados ejemplares incluyen, entre otros, los descritos en la presente. En algunas formas de realización, un radionúclido es uno utilizado en la tomografía por emisión de positrones (PET). En algunas formas de realización, un radionúclido es uno utilizado en la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT). En algunas formas de realización, un listado no limitativo de radionucleidos incluye ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ⁶⁷Cu, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁶I, ¹³¹I, ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁷Lu, ¹⁴⁹Pm, ⁹⁰Y, ²¹³Bi, ¹⁰³Pd, ¹⁰⁹Pd, ¹⁵⁹Gd, ¹⁴⁰La, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ¹⁶⁹Yb, ¹⁷⁵Yb, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Dy, ¹⁰⁵Rh, ¹¹¹Ag, ⁸⁹Zr, ²²⁵Ac, ⁸²Rb, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸⁰Br, ^{80m}Br, ⁸²Br, ⁸³Br, ²¹¹At y ¹⁹²Ir.

Como se usa en la presente, el término "radiofármaco" se refiere a un compuesto que comprende un radionúclido. En ciertas formas de realización, los radiofármacos se utilizan con fines diagnósticos y/o terapéuticos. En ciertas formas de realización, los radiofármacos incluyen moléculas pequeñas que están marcadas con uno o más radionúclidos, anticuerpos que están marcados con uno o más radionúclidos y porciones de unión al antígeno de anticuerpos que están marcadas con uno o más radionúclidos.

Como se usa en la presente, "3D" o "tridimensional" con referencia a una "imagen" significa transmitir información sobre tres dimensiones. Una imagen 3D puede representarse como un conjunto de datos en tres dimensiones y/o puede mostrarse como un conjunto de representaciones bidimensionales o como una representación tridimensional.

Como se usa en la presente, una "imagen", por ejemplo una imagen 3D de un sujeto, incluye cualquier representación visual, tal como una fotografía, un fotograma de vídeo, una transmisión de vídeo, así como cualquier análogo electrónico, digital o matemático de una fotografía, un fotograma de vídeo o una transmisión de vídeo. Cualquier aparato descrito en la presente, en ciertas formas de realización, incluye una pantalla para mostrar una imagen o cualquier otro resultado producido por el procesador. Cualquier método descrito en la presente, en ciertas formas de realización, incluye un paso de visualización de una imagen o cualquier otro resultado producido a través del método.

Como se usa en la presente, un "sujeto" significa un ser humano u otro mamífero (por ejemplo, roedor (ratón, rata, hámster), cerdo, gato, perro, caballo, primate, conejo y similares).

Como se usa en la presente, "administrar" un agente significa introducir una sustancia (por ejemplo, un agente de formación de imágenes) en un sujeto. En general, se puede utilizar cualquier vía de administración, incluidas, por ejemplo, parenteral (por ejemplo, intravenosa), oral, tópica, subcutánea, peritoneal, intraarterial, inhalación, vaginal, rectal, nasal, introducción en el líquido cefalorraquídeo o instilación en compartimentos corporales.

Como se usa en la presente, los términos "filtro" y "filtrado", como en una "función de filtrado" o un "filtro", se refieren a una función que opera en porciones localizadas de una matriz de entrada (por ejemplo, una matriz multidimensional) de datos (por ejemplo, datos de imagen, por ejemplo, valores calculados por una capa de una CNN), denominados en la presente "subparches", que calculan, para un subparche determinado, un valor de respuesta. En general, se aplica un filtro en forma de ventana deslizante a lo largo de la matriz para calcular una pluralidad de valores de respuesta para la matriz. En particular, para una matriz multidimensional determinada, un subparche de la matriz puede ser una

región rectangular de la matriz que tenga un tamaño específico (por ejemplo, que tenga la misma cantidad de dimensiones que la matriz). Por ejemplo, para una matriz de $6 \times 3 \times 3$, un subparche $3 \times 3 \times 3$ determinado se refiere a un conjunto $3 \times 3 \times 3$ determinado de valores adyacentes (por ejemplo, un proximidad) de la matriz, de modo que hay cinco subparches $3 \times 3 \times 3$ distintos en la matriz de $6 \times 3 \times 3$ (cada parche desplazado una posición a lo largo de la primera dimensión).

Por ejemplo, una función de filtrado puede calcular, para un subparche determinado de una matriz, un valor de respuesta utilizando los valores del subparche. Se puede aplicar una función de filtrado en forma de ventana deslizante a lo largo de una matriz, calculando, para cada uno de una pluralidad de subparches de la matriz, un valor de respuesta. Los valores de respuesta calculados se pueden almacenar en una matriz de salida para que se mantenga la correspondencia posicional entre los valores de respuesta y los subparches de la matriz de entrada.

Por ejemplo, en un primer paso, comenzando con un subparche en una esquina de una matriz de entrada, un filtro puede calcular un primer valor de respuesta y almacenar el primer valor de respuesta en una esquina correspondiente de una matriz de salida. En ciertas formas de realización, en un segundo paso, el filtro calcula un segundo valor de respuesta para un segundo subparche, desplazado una posición a lo largo de una dimensión específica de la matriz de entrada. El segundo valor de respuesta se puede almacenar en una posición correspondiente de la matriz de salida, es decir, desplazado una posición a lo largo de la misma dimensión de la matriz de salida. El paso de cambiar la posición del subparche, calcular un valor de respuesta y almacenar el valor de respuesta en una posición correspondiente de la matriz de salida se puede repetir para la matriz de entrada completa, a lo largo de cada dimensión de la matriz de entrada. En ciertas formas de realización (por ejemplo, un enfoque de filtrado por pasos), el subparche para el cual el filtro calcula un valor de respuesta se desplaza más de una posición a la vez a lo largo de una dimensión determinada, de modo que los valores de respuesta no se calculan para cada subparche posible de la matriz de entrada.

Como se usa en la presente, la expresión "red neuronal convolucional (CNN)" se refiere a un tipo de red neuronal artificial donde al menos una capa realiza una o más funciones de filtrado. Como se usa en la presente, la expresión "capa de convolución" se refiere a una capa de una CNN que recibe como entrada una matriz de entrada y calcula una matriz de salida, en donde los valores de la matriz de salida se calculan aplicando uno o más filtros a la matriz de entrada. En particular, en ciertas formas de realización, una capa de convolución recibe como entrada una matriz de entrada que tiene dimensiones $n + 1$ y produce una matriz de salida que también tiene dimensiones $n + 1$. Las primeras dimensiones n de las matrices de entrada y salida operadas por capas de filtrado de una CNN se denominan en la presente "dimensiones espaciales". La dimensión $(n + 1)$ de la entrada se denomina en la presente dimensión del "canal de entrada". El tamaño de la dimensión del canal de entrada se denomina en la presente "número de canales de entrada". La dimensión $(n + 1)$ de la salida se denomina en la presente dimensión del "canal de salida". El tamaño de la dimensión del canal de entrada se denomina en la presente "número de canales de salida".

En ciertas formas de realización, una capa de convolución calcula valores de respuesta aplicando un filtro que opera en subparches que son más pequeños que la matriz de entrada a lo largo de las dimensiones espaciales, pero que se extienden a lo largo de toda la dimensión del canal de salida. Por ejemplo, una matriz de entrada de tamaño $N \times M \times L \times K_0$, tiene tres dimensiones espaciales y canales de salida K_0 . Los filtros de una capa convolucional pueden operar en subparches con tamaños de $N_f \times M_f \times L_f \times K_0$, donde $N_f \leq N$, $M_f \leq M$ y $L_f \leq L$. A menudo, un filtro de una capa convolucional opera en subparches con tamaños donde $N_f < N$, $M_f < M$ y/o $L_f < L$. Por ejemplo, en ciertas formas de realización, $N_f \ll N$, $M_f \ll M$ y/o $L_f \ll L$.

En consecuencia, para cada uno de uno o más filtros aplicados por una capa de convolución, los valores de respuesta calculados por un filtro determinado se almacenan en un canal de salida correspondiente. En consecuencia, una capa de convolución que recibe una matriz de entrada que tiene dimensiones $n + 1$ calcula una matriz de salida que también tiene dimensiones $n + 1$, en donde la dimensión $(n + 1)$ representa los canales de salida correspondientes a uno o más filtros aplicados por la capa de convolución. De esta manera, una matriz de salida calculada por una capa de convolución determinada puede ser recibida como entrada por una capa de convolución posterior.

Como se usa en la presente, el término "tamaño" en referencia a un filtro de una capa de convolución se refiere a un tamaño a lo largo de las dimensiones espaciales de los subparches en los que opera el filtro (por ejemplo, el tamaño del subparche a lo largo de la dimensión del canal de salida se toma como el número total de canales de salida). Como se usa en la presente, el término "tamaño", en referencia a una capa de convolución, como en "tamaño de una capa de convolución", se refiere a un tamaño de filtros de la capa de convolución (por ejemplo, cada filtro de la capa de convolución tiene el mismo tamaño). En ciertas formas de realización, un filtro de una capa de convolución tiene una serie de parámetros variables que se determinan a través de un proceso de entrenamiento de aprendizaje automático. En ciertas formas de realización, la cantidad de parámetros de un filtro determinado es igual a la cantidad de valores en un subparche en el que opera el filtro determinado. Por ejemplo, un filtro de tamaño $N_f \times M_f \times L_f$ que opera en una matriz de entrada con canales de salida K_0 tiene parámetros $N_f \times M_f \times L_f \times K_0$. En ciertas formas de realización, un filtro se implementa como una matriz y el valor de respuesta determinado por el filtro para un subparche dado se calcula como un producto escalar entre el filtro y el subparche dado.

Como se usa en la presente, la expresión "red neuronal totalmente convolucional (FCNN)" se refiere a una CNN en donde cada capa de la CNN es una capa de convolución.

Como se usa en la presente, el término "volumen", como se usa en referencia a una entrada o salida de una capa de una CNN, se refiere a una matriz de entrada recibida o una matriz de salida calculada por una capa de CNN.

- 5 Como se usa en la presente, la expresión "módulo de CNN" se refiere a un proceso implementado por ordenador que implementa una CNN específica para determinar, para una entrada dada, tal como una imagen (por ejemplo, una imagen 2D; por ejemplo, una imagen 3D), uno o más valores de salida. Por ejemplo, un módulo de CNN puede recibir como entrada una imagen 3D de un sujeto (por ejemplo, una imagen por CT; por ejemplo, una MRI) y, para cada vóxel de la imagen, determinar un valor que representa la probabilidad de que el vóxel se encuentre dentro de una región de la imagen 3D que corresponde a una representación de un órgano o tejido particular del sujeto. Un módulo de CNN puede ser software y/o hardware. Por ejemplo, un módulo de CNN puede implementarse completamente como software, o ciertas funciones de un módulo de CNN pueden llevarse a cabo a través de hardware especializado (por ejemplo, a través de un circuito integrado de aplicación específica (ASIC)).

Como se usa en la presente, el término "tejido" se refiere al hueso (tejido óseo) así como al tejido blando.

- 15 En ciertas formas de realización, los enfoques descritos en la presente se pueden utilizar para segmentar e identificar regiones de tejido objetivo dentro de una imagen de cuerpo completo de un sujeto. Como se usa en la presente, las expresiones "cuerpo completo" y "cuerpo entero" utilizados (indistintamente) en el contexto de la segmentación se refieren a enfoques que evalúan la mayoría (por ejemplo, más del 50%) de una representación gráfica del cuerpo de un sujeto en una imagen anatómica 3D para identificar regiones de tejido objetivo de interés. En ciertas formas de realización, la segmentación de cuerpo completo y de cuerpo entero se refiere a la identificación de regiones de tejido objetivo dentro de al menos un torso completo de un sujeto. En ciertas formas de realización, también se incluyen porciones de extremidades, junto con la cabeza del sujeto.

A. Detección y evaluación del estado del cáncer mediante imágenes de medicina nuclear y segmentación automatizada de imágenes

- 25 Se describen en la presente sistemas y métodos que proporcionan tecnología de segmentación basada en inteligencia artificial (IA) que proporciona una base para detectar, evaluar y realizar predicciones sobre el estado del cáncer en los sujetos. En particular, las técnicas de segmentación basadas en IA descritas en la presente permiten identificar con exactitud y rapidez representaciones 3D de diversas regiones de tejido en imágenes médicas. Las tecnologías de segmentación basadas en IA que se describen en la presente utilizan técnicas de aprendizaje automático, tales como
- 30 redes neuronales convolucionales (CNN), para identificar automáticamente una pluralidad de volúmenes de interés (VOI) 3D, cada uno de los cuales corresponde a una región de tejido objetivo específica, como uno o más órganos, porciones de órganos, hueso(s) particular(es), una región esquelética, etc. Cada VOI 3D identificado puede representarse mediante una máscara de segmentación. Las máscaras de segmentación múltiple, que identifican múltiples regiones de tejido objetivo en todo el cuerpo de un paciente, se pueden unir para formar un mapa de segmentación. El mapa de segmentación, y/o las diversas máscaras de segmentación que lo componen, pueden utilizarse para calcular diversas cantidades a partir de imágenes médicas, tales como índices útiles que sirven como medidas y/o predicciones del estado del cáncer, la progresión y la respuesta al tratamiento. También se pueden mostrar mapas y máscaras de segmentación, por ejemplo, una representación gráfica superpuesta a una imagen médica para guiar a los médicos y otros profesionales de la salud.
- 40 En ciertas formas de realización, la segmentación basada en IA se realiza utilizando una imagen anatómica que proporciona información estructural detallada sobre las ubicaciones y la extensión del tejido dentro del cuerpo de un sujeto. Los ejemplos de imágenes anatómicas incluyen, entre otras, imágenes de tomografía computarizada (CT) de rayos X, imágenes de resonancia magnética (MRI) y ultrasonido. El contraste de la imagen en las imágenes anatómicas es una función de las propiedades físicas del tejido subyacente, como la densidad y el contenido de agua y grasa. Como se describe con más detalle en la presente, las técnicas de segmentación basadas en IA de la presente divulgación analizan las variaciones y patrones de contraste en la imagen anatómica para identificar los VOI 3D objetivo que corresponden a diferentes regiones específicas de tejido objetivo.

- En ciertas formas de realización, la información estructural y los VOI objetivo identificados a partir de imágenes anatómicas se combinan con y/o se utilizan para analizar imágenes obtenidas a través de modalidades de obtención de imágenes funcionales. Las imágenes funcionales reflejan propiedades fisiológicas y actividad en un sujeto. A menudo se adquieren mediante sondas y tienen variaciones de intensidad que reflejan una distribución espacial de las sondas dentro de una porción fotografiada de un sujeto. Por ejemplo, las imágenes de medicina nuclear (por ejemplo, exploraciones por PET; por ejemplo, exploraciones por SPECT; por ejemplo, exploraciones de cuerpo entero; por ejemplo, imágenes PET-CT compuestas; por ejemplo, imágenes por SPECT-CT compuestas) detectan la radiación emitida desde los radionúclidos de los radiofármacos para formar una imagen. La distribución de un radiofármaco particular dentro de un paciente puede estar determinada por mecanismos biológicos como el flujo

sanguíneo o la perfusión, así como por interacciones enzimáticas o de unión a receptores específicos. Se pueden diseñar diferentes radiofármacos para aprovechar diferentes mecanismos biológicos y/o interacciones enzimáticas o de unión a receptores específicas particulares y, de este modo, cuando se administran a un paciente, se concentran selectivamente dentro de tipos particulares de tejido y/o regiones dentro del paciente. Se emiten mayores cantidades de radiación desde regiones dentro del paciente que tienen mayores concentraciones de radiofármaco que otras regiones, de manera que estas regiones aparecen más brillantes en las imágenes de medicina nuclear. En consecuencia, las variaciones de intensidad dentro de una imagen de medicina nuclear se pueden utilizar para mapear la distribución del radiofármaco dentro del paciente. Esta distribución mapeada del radiofármaco dentro del paciente se puede utilizar, por ejemplo, para inferir la presencia de tejido canceroso en varias regiones del cuerpo del paciente.

La transferencia de un mapa de segmentación a una imagen funcional (por ejemplo, una imagen de medicina nuclear, tal como una imagen por PET o una imagen SPECT) proporciona un contexto valioso para evaluar y deducir el significado a partir de las fluctuaciones de intensidad en la imagen funcional. En particular, permite identificar regiones de la imagen funcional como correspondientes a regiones de tejido particulares del sujeto. De esta manera, los valores de intensidad y las fluctuaciones en y a través de vóxeles dentro de una región particular pueden entenderse como originados por la acumulación subyacente de un radiofármaco en una región de tejido específica (por ejemplo, órgano o hueso) del sujeto.

Como se describe con más detalle en la presente, este contexto anatómico sirve para una variedad de usos. Por ejemplo, permite evaluar medidas de absorción de radiofármacos en varios órganos y regiones de tejidos específicos, como la próstata, los ganglios linfáticos y los huesos, y utilizarlos como indicador de la presencia de tejido canceroso en ellos. Identificar a qué región concreta se asocian las intensidades de una imagen funcional también permite evaluarlas en el contexto adecuado. Por ejemplo, las intensidades de un determinado valor, si se asocian a una región de la próstata, pueden ser más indicativas de cáncer que las intensidades del mismo valor, cuando se encuentran en otro órgano, como la vejiga o el riñón. En ciertas formas de realización, se identifican regiones de referencia y se utilizan para calcular valores y niveles de normalización en una escala con la que se comparan las intensidades en otras regiones para evaluar el estado del cáncer. También pueden identificarse las regiones de fondo que deben excluirse de la imagen o utilizarse para corregir los artefactos.

En consecuencia, los enfoques de segmentación basados en IA descritos en la presente pueden servir como una plataforma sobre la cual se puede construir una variedad de herramientas y técnicas para detectar, evaluar y predecir el estado del cáncer en los pacientes. Además, dado que las herramientas de segmentación basadas en IA descritas en la presente pueden identificar una variedad de regiones de tejido importantes en todo el cuerpo de un paciente y luego transferir esas identificaciones (por ejemplo, mapas de segmentación) de imágenes anatómicas a varias imágenes funcionales, se pueden utilizar como un elemento básico para técnicas de análisis basadas en diversos métodos de imágenes diferentes que obtienen contraste a través de diversos radiofármacos diferentes.

Las Figuras 1-3 ilustran este concepto. En particular, la Figura 1 es un esquema que ilustra cómo se pueden integrar diversas modalidades de obtención de imágenes anatómicas y funcionales en el contexto de una tecnología de segmentación basada en IA independiente de la plataforma. Como se ilustra en la Figura 1, la plataforma de segmentación de IA descrita en la presente puede utilizarse como base para el análisis de diversas imágenes, como las propias imágenes por CT anatómicas, imágenes de ^{18}NaF , imágenes de C-11 , imágenes de Ga-68 , imágenes de FDG e imágenes de PyL^{TM} . La Figura 2 muestra los resultados de una segmentación de ejemplo realizada en un esqueleto de un sujeto, con diferentes huesos específicos identificados por diferentes colores. La segmentación que se muestra en la Figura 2, realizada utilizando una imagen por CT, se puede transferir a una imagen funcional para identificar volúmenes 3D en la imagen funcional que corresponden a los VOI objetivo identificados dentro de la imagen por CT. También se pueden identificar otros VOI, tales como los tejidos blandos, y utilizarlos para identificar volúmenes 3D correspondientes en una imagen funcional. Por ejemplo, la Figura 3 es un diagrama de flujo de bloques que ilustra cómo se puede utilizar la segmentación de varias regiones de tejido blando y hueso según una imagen anatómica (por ejemplo, una imagen por CT) y mapearla con imágenes obtenidas a través de varias modalidades de obtención de imágenes funcionales utilizando varias sondas (por ejemplo, $^{99\text{m}}\text{Tc-MIP-1404}$, $^{18}\text{F-PyL}$, $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$, $^{18}\text{F-NaF}$, $^{11}\text{C-Colina}$, $^{18}\text{F-FDG}$, $^{18}\text{F-FACBC}$, etc.) para realizar diagnóstico basado en imágenes y evaluación de la progresión de la enfermedad, su estado y similares. Como se muestra en la Figura 3, las técnicas de segmentación de cuerpo completo descritas en la presente pueden servir como una plataforma en la que una variedad de técnicas de análisis de imágenes específicas de aplicación que utilizan diferentes modalidades y sondas de imágenes funcionales pueden aprovecharse y desarrollarse.

La Figura 4 es un diagrama que muestra cómo se puede realizar el análisis de imágenes basado en inteligencia artificial 400 para clasificar y ubicar lesiones, así como cuantificar lesiones positivas, por ejemplo, para evaluar el estado del cáncer en un sujeto. Como se muestra en la Figura 4, un módulo de aprendizaje automático 402, tal como una red neuronal convolucional (CNN), recibe información anatómica contextual (por ejemplo, una imagen por CT u otra modalidad de obtención de imágenes anatómicas) 404 junto con información funcional (por ejemplo, una imagen funcional, tal como una SPECT, PET u otra imagen funcional obtenida mediante el uso de una sonda de imágenes particular) 406. Luego, el módulo de aprendizaje automático 402 utiliza la información funcional 406 y anatómica 404 para identificar, clasificar y/o cuantificar lesiones cancerosas en un sujeto 410. El módulo de aprendizaje automático

402 también puede aprovechar información adicional 408, como datos demográficos del sujeto (por ejemplo, edad, peso, etc.) y otros resultados de pruebas de diagnóstico (por ejemplo, una biopsia, una puntuación de Gleason, los resultados de pruebas genéticas, un resultado de prueba de antígeno prostático específico (PSA)), tratamientos clínicos (por ejemplo, radiación de haz externo, braquiterapia, prostatectomía, antiandrógenos, inmunoterapia (por ejemplo, Provenge), quimioterapia, etc.) como entrada y basar la clasificación, identificación y/o cuantificación de lesiones cancerosas también en esta información adicional.

La Figura 5 es un diagrama de flujo de bloques que muestra un proceso de ejemplo 500 para realizar la segmentación para identificar una pluralidad de regiones de tejido objetivo. Como se muestra en la Figura 5, un módulo de aprendizaje automático recibe una imagen anatómica 3D (por ejemplo, una imagen de cuerpo completo) como entrada 502, e identifica, para cada una de una pluralidad de regiones de tejido objetivo, un volumen objetivo que comprende una representación gráfica de la región de tejido objetivo dentro de la imagen anatómica 3D 504. Los volúmenes objetivo se unen 506 para formar un mapa de segmentación 510 que comprende una pluralidad de máscaras de segmentación 512, donde cada máscara de segmentación representa un volumen objetivo identificado. El mapa de segmentación 510 se puede almacenar y/o proporcionar para su visualización y/o procesamiento posterior 508.

i. Segmentación de imágenes mediante el uso de redes neuronales convolucionales (CNN)

En ciertas formas de realización, los enfoques de segmentación de imágenes basados en IA descritos en la presente utilizan técnicas de aprendizaje automático, como CNN, para realizar la segmentación. Como se describe en la presente, se pueden utilizar uno o más módulos de aprendizaje automático para realizar análisis y procesamiento intermedios de imágenes y, en última instancia, identificar los VOI objetivo.

En ciertas formas de realización, la segmentación de imágenes basada en IA descrita en la presente utiliza un enfoque de dos pasos para identificar uno o más de los VOI objetivo 3D que representan regiones de tejido objetivo de interés en una imagen anatómica. En este enfoque de dos pasos, primero se identifica un volumen de interés (VOI) inicial que comprende uno o más de los VOI objetivo. El VOI inicial puede identificarse utilizando un primer módulo, denominado módulo de localización. El módulo de localización puede ser un primer módulo de aprendizaje automático, tal como un primer módulo de red neuronal convolucional (CNN). Una vez que se identifica el VOI inicial, se utiliza un segundo módulo, denominado módulo de segmentación [por ejemplo, que implementa una segunda red de aprendizaje automático (por ejemplo, una segunda CNN) para realizar una segmentación fina], para identificar uno o más VOI de destino dentro del VOI inicial. Este enfoque es ventajoso ya que permite que el módulo de segmentación opere con una entrada estandarizada, de tamaño manejable, sin tener en cuenta las variaciones en las dimensiones y los límites de la imagen anatómica original recibida. Este enfoque de dos pasos es especialmente útil para realizar una segmentación exacta y finamente resuelta de regiones de tejido dentro de una imagen grande, como un escaneo de cuerpo completo. El módulo de localización puede realizar un análisis aproximado, como por ejemplo una segmentación gruesa, para identificar el VOI inicial. Al no tener que adaptarse a distintos tamaños de imagen y analizar una imagen completa, el módulo de segmentación puede dedicar recursos a realizar una segmentación fina para identificar con exactitud los VOI objetivo dentro del VOI inicial.

Además, como se describe con más detalle en la presente, por ejemplo en el Ejemplo 1, para identificar un conjunto de VOI objetivo distribuidos a lo largo de todo el cuerpo de un sujeto, se pueden identificar múltiples VOI iniciales para dividir una imagen de cuerpo completo en múltiples VOI iniciales manejables, cada uno de los cuales comprende un subconjunto de los VOI objetivo deseados que se van a identificar. La división de una imagen de cuerpo entero en múltiples VOI iniciales se puede realizar utilizando un solo módulo de localización, tal como un módulo de aprendizaje automático que realiza una segmentación gruesa para identificar regiones anatómicas generales, como la parte superior del cuerpo, la parte inferior del cuerpo, la columna y la región pélvica. En ciertas formas de realización, se pueden utilizar múltiples módulos de localización (por ejemplo, cada uno encargado de identificar uno o más VOI iniciales). Para cada VOI inicial identificado, se pueden utilizar uno o más módulos de segmentación para realizar una segmentación fina e identificar uno o más VOI objetivo deseados dentro del VOI inicial.

Se pueden combinar varios módulos de localización y segmentación e implementarlos como un único módulo y/o una única aplicación de software, o se pueden implementar por separado, por ejemplo, como aplicaciones de software independientes.

Un módulo de localización puede utilizar varios enfoques diferentes para identificar un VOI inicial particular. Por ejemplo, en un enfoque, el módulo de localización puede implementar una CNN que recibe una imagen por CT en escala de grises (por ejemplo, un único canal de entrada) como entrada y emite coordenadas de esquinas opuestas de un VOI rectangular (por ejemplo, un recuadro delimitador). En otro enfoque, el módulo de localización puede implementar una CNN que recibe dos canales de entrada: (i) una imagen por CT en escala de grises y (ii) una versión preprocesada de la imagen por CT. La versión preprocesada de la imagen por CT puede ser una versión con umbral de la imagen por CT, en donde el umbral proporciona una identificación aproximada del VOI inicial que se debe identificar. La CNN está entrenada para analizar ambos canales de entrada con el fin de generar coordenadas que representen las esquinas opuestas de un VOI inicial rectangular (por ejemplo, un recuadro delimitador).

En un tercer enfoque, para identificar un VOI inicial particular que comprende uno o más VOI objetivo específicos, el módulo de localización realiza una segmentación gruesa para identificar aproximadamente los VOI objetivo específicos. De esta manera, el módulo de localización es esencialmente una versión aproximada de los módulos de segmentación utilizados para identificar los VOI objetivo específicos dentro del VOI inicial particular. Luego se genera un VOI inicial rectangular usando los VOI objetivo específicos identificados de manera aproximada (por ejemplo, dibujando el recuadro más pequeño que se ajuste a ellos o quizás agregando alguna distancia de amortiguación). Una distinción aquí es que la salida del módulo de localización en este caso no son simplemente las coordenadas de los vértices del cuboide. En este enfoque, los valores de probabilidad se determinan automáticamente para cada vóxel de la imagen que proporciona la probabilidad de cómo se clasifica el vóxel (por ejemplo, si el vóxel es un VOI inicial particular o un fondo, por ejemplo).

En ciertas formas de realización, las clasificaciones de vóxeles realizadas por los módulos de aprendizaje automático pueden refinarse a través de un proceso iterativo para mitigar el ruido en el proceso de clasificación. En particular, en ciertas formas de realización, un módulo de aprendizaje automático, tal como un módulo de CNN, recibe una imagen entera, o una parte de esta como entrada, y emite, para cada vóxel en particular, una etiqueta que clasifica el vóxel en particular como (i) una de un conjunto de clases predefinidas correspondientes a regiones anatómicas o regiones de tejido objetivo, o (ii) fondo. Por ejemplo, un módulo de localización entrenado para identificar VOI iniciales correspondientes a una columna vertebral, una región pélvica y un cuerpo superior izquierdo y derecho puede etiquetar cada vóxel como 1, 2, 3 o 4 para la columna vertebral, la región pélvica, el cuerpo superior izquierdo y el cuerpo superior derecho, respectivamente, o 0 para el fondo.

Un módulo de segmentación que identifica una o más regiones de tejido objetivo dentro de un VOI inicial particular puede recibir el VOI inicial particular como entrada y emitir una etiqueta de número entero para cada vóxel, donde la etiqueta de número entero identifica ese vóxel como correspondiente a una de las regiones de tejido objetivo particulares o al fondo. Por ejemplo, un módulo de segmentación que identifica diferentes vértebras puede recibir como entrada un VOI inicial correspondiente a la columna vertebral y etiquetar cada vóxel en el VOI inicial con un número entero correspondiente a una vértebra particular (por ejemplo, 1 para una primera vértebra lumbar, 2 para una segunda vértebra lumbar, 3 para una tercera vértebra lumbar, etc. con otras etiquetas de número entero para otros huesos).

La clasificación realizada por los módulos de aprendizaje automático, como se describió anteriormente, puede producir resultados ruidosos, con ciertos vóxeles aislados que tienen etiquetas diferentes a sus alrededores. Por ejemplo, un módulo de CNN puede producir una salida en donde a una mayoría de vóxeles dentro de un volumen grande se les asigna una primera etiqueta, con vóxeles aislados y/o pequeños grupos de vóxeles a los que se les asignan diferentes etiquetas, por ejemplo, segundas o terceras etiquetas, identificándolos como correspondientes a diferentes regiones anatómicas que sus vecinos. A menudo, estos vóxeles y/o islas aislados aparecen en los bordes de una gran región etiquetada uniformemente.

Esas pequeñas no uniformidades corresponden al ruido en el proceso de clasificación y pueden eliminarse mediante un procedimiento iterativo como de la siguiente manera. En primer lugar, para cada etiqueta que representa (i) una región anatómica particular o una región de tejido objetivo, o (ii) fondo, se identifica un componente conectado más grande asociado de vóxeles etiquetados. En segundo lugar, para cada etiqueta en particular, se identifican vóxeles aislados etiquetados de forma diferente y/o islas de vóxeles que están inmediatamente adyacentes a los vóxeles del componente conectado más grande asociado con la etiqueta en particular y se les reasigna la etiqueta en particular. En ciertas formas de realización, en un tercer paso, se pueden eliminar todas las islas de vóxeles restantes aisladas con etiquetas diferentes. En un cuarto paso, se rellenan los agujeros en las regiones de segmentación (vóxeles que están etiquetados como de fondo, pero que están completamente encapsulados por vóxeles que no tienen etiqueta de fondo) (por ejemplo, asignando a los vóxeles de los agujeros una etiqueta de la región sin fondo que los encapsula). Los pasos del segundo al cuarto, en los que los vóxeles aislados y/o las islas de vóxeles se vuelven a etiquetar en función de su entorno, se repiten hasta la convergencia, es decir, hasta que no hay cambios de una iteración a la siguiente. Este enfoque reduce y/o elimina vóxeles aislados de una etiqueta diferente de su entorno, mitigando así el ruido en el proceso de clasificación.

Estos diversos enfoques para identificar VOI iniciales se pueden utilizar solos o en combinación para identificar múltiples VOI iniciales dentro de una imagen anatómica de un sujeto. Una vez que se identifican uno o más VOI iniciales, se pueden identificar uno o más VOI objetivo dentro de cada VOI inicial. Por ejemplo, la publicación PCT WO2019/136349 proporciona más detalles sobre cómo se puede identificar un único VOI inicial correspondiente a una región pélvica dentro de una imagen por CT, y cómo se puede realizar una segmentación fina para identificar los VOI objetivo correspondientes a órganos tales como la próstata, la vejiga, los músculos de los glúteos, así como varios huesos pélvicos, como el sacro, el cóccix y los huesos de la cadera izquierda y derecha. Los enfoques descritos en la presente, y en particular en los Ejemplos 1 a 4, muestran cómo se pueden identificar múltiples VOI iniciales y utilizar para identificar una pluralidad de VOI objetivo en todo el cuerpo de un sujeto, proporcionando así una segmentación exacta de imágenes de cuerpo entero que puede servir como base para la detección y evaluación del estado del cáncer, la progresión y la respuesta al tratamiento en etapas localizadas en varios órganos y regiones de tejido, así como etapas metastásicas donde está presente en múltiples regiones en el cuerpo de un paciente.

ii. Suministro de contexto anatómico a imágenes funcionales 3D

Los mapas de segmentación generados mediante el análisis automatizado basado en IA de imágenes anatómicas se pueden transferir a imágenes funcionales 3D para identificar, dentro de la imagen funcional 3D, volúmenes 3D correspondientes a los VOI objetivo identificados en la imagen anatómica. En particular, en ciertas formas de realización, las máscaras de segmentación individuales (del mapa de segmentación) se mapean desde la imagen anatómica 3D a la imagen funcional 3D. Los volúmenes 3D identificados dentro de la imagen funcional 3D se pueden utilizar para diversos propósitos en el análisis de imágenes para la evaluación del estado del cáncer.

Ciertos volúmenes 3D identificados y sus VOI objetivo correspondientes corresponden a regiones tisulares en las que se sospecha que hay y/o puede aparecer cáncer. Estas regiones pueden incluir, por ejemplo, la próstata, el tejido mamario, los pulmones, el cerebro, los ganglios linfáticos y los huesos. También se podrán evaluar otras regiones. Ciertas regiones, como la próstata, la mama y los pulmones, son relevantes para detectar el cáncer en etapas tempranas y localizadas, mientras que otras, como los ganglios linfáticos y los huesos, son relevantes para evaluar el cáncer metastásico. Dado que las intensidades de las imágenes funcionales, como las imágenes por PET y SPECT, mapean la distribución espacial de la acumulación de radiofármacos en el cuerpo de un paciente, al identificar con exactitud volúmenes 3D específicos en imágenes funcionales que corresponden a regiones de tejido específicas, las intensidades de los vóxeles dentro de esos volúmenes 3D pueden utilizarse para determinar una medida de absorción de sondas radiofarmacéuticas dentro de las regiones de tejido específicas a las que corresponden. Dado que las sondas radiofarmacéuticas pueden estar diseñadas para acumularse selectivamente en el tejido canceroso (por ejemplo, a través de una afinidad mejorada con biomoléculas que se sobreexpresan en el tejido canceroso, como el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA)), la detección y cuantificación de la absorción de sondas particulares en ciertas regiones de tejido y órganos objetivo es de interés porque es indicativa y/o puede utilizarse para determinar el estado del cáncer en el sujeto. Por ejemplo, como se describe en la publicación PCT WO2019/136349, la evaluación de la absorción de 1404 en un volumen de próstata se puede utilizar para determinar el estado de cáncer de próstata de un sujeto. Se pueden utilizar otras sondas para evaluar el cáncer metastásico, presente en una amplia variedad de otras regiones de tejidos, incluidos los huesos. Por ejemplo, los Ejemplos 2 a 6 describen la segmentación utilizada para identificar la acumulación de PylTM en lesiones cancerosas en todo el cuerpo de un paciente.

En consecuencia, en ciertas formas de realización, la segmentación realizada en una imagen anatómica, como una imagen por CT, se transfiere (por ejemplo, se mapea) a una imagen funcional corregistrada, tal como una imagen por PET o SPECT, lo que permite identificar volúmenes de tejido específicos de interés dentro de la imagen funcional que corresponden a regiones de tejido particulares de interés. La acumulación de radiofármaco dentro de esas regiones de tejido particulares se puede cuantificar según las intensidades de los vóxeles de imagen funcional que se encuentran dentro de los volúmenes de tejido específicos de interés.

Se pueden utilizar diversos enfoques para analizar las intensidades de los vóxeles en imágenes funcionales. Por ejemplo, se puede calcular un promedio, una mediana, un total, un máximo, etc. de la intensidad dentro de un volumen específico y utilizarla para la cuantificación. Este valor calculado puede luego compararse con otros valores, por ejemplo, calculados para otras regiones de tejido (por ejemplo, para normalización), y usarse para asignar un estado de cáncer a un paciente (por ejemplo, basándose en la comparación con uno o más valores umbral predeterminados). En ciertas formas de realización, se identifican regiones localizadas de alta intensidad, denominadas puntos críticos, dentro de volúmenes 3D particulares. Como se describe con más detalle en la sección B, a continuación, estos puntos críticos localizados pueden identificarse como representantes de lesiones cancerosas y usarse para determinar el estado del cáncer en un sujeto. En ciertas formas de realización, se pueden utilizar enfoques de aprendizaje automático. Por ejemplo, las intensidades de los vóxeles de imágenes funcionales que se encuentran dentro de uno o más volúmenes de tejido específicos de interés se pueden utilizar como entradas para módulos de aprendizaje automático que calculan un índice de riesgo que, en sí mismo, puede utilizarse para cuantificar un riesgo de cáncer, metástasis o recurrencia del cáncer, etc. y/o compararse con valores de referencia, como umbrales, para asignar un estado de cáncer particular.

En ciertas formas de realización, además de identificar regiones de tejido específicas en las que puede estar presente tejido canceroso, por ejemplo, para determinar la presencia y/o el estado del cáncer en ellas, se pueden identificar otras regiones de tejido adicionales. Estas regiones de tejido adicionales pueden corresponder a regiones de fondo en las que una sonda radiofarmacéutica particular se acumula en circunstancias normales, sin que necesariamente haya lesiones presentes.

En ciertas formas de realización, se utilizan regiones de fondo identificadas para normalizar las intensidades de los vóxeles a fin de estandarizar los valores de intensidad de una imagen a otra. Por ejemplo, como se describe en la publicación PCT WO2019/136349, se pueden identificar los músculos de los glúteos y se puede utilizar la absorción en ellos para normalizar las intensidades en las imágenes por SPECT obtenidas después de la administración de 1404.

La identificación de ciertas regiones de fondo también se puede utilizar para explicar los altos niveles de acumulación de sonda en estas regiones. En ciertas formas de realización, se identifican determinadas regiones de fondo y se

excluyen del análisis. Por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 3, ciertas sondas, como PyL™, pueden acumularse en ciertas regiones de fondo en circunstancias normales, sin que haya lesiones o tejido canceroso dentro de esas regiones. En consecuencia, estas regiones pueden identificarse y excluirse, por ejemplo, del análisis de detección de puntos críticos. Entre los ejemplos de estas regiones se incluyen los riñones, el duodeno, el intestino delgado, el bazo, el hígado, el páncreas, el estómago, las glándulas suprarrenales, el recto y los testículos.

En ciertas formas de realización, la identificación de volúmenes 3D en una imagen funcional que corresponden a regiones de fondo se puede utilizar para corregir efectos de pérdida de intensidad, donde una alta acumulación de radiofármaco en una región particular puede producir altas intensidades en la imagen funcional no solo en el volumen 3D que corresponde a la región particular, sino también en su proximidad. Esta pérdida de intensidad hacia otras regiones de las imágenes funcionales puede enmascarar señales útiles. Por ejemplo, el radiofármaco generalmente se acumula en grandes cantidades en la vejiga del paciente. Cuando se obtienen imágenes mediante una modalidad de obtención de imágenes funcionales, esta alta acumulación en la vejiga puede, mediante efectos de dispersión, contribuir a intensidades en volúmenes 3D correspondientes a regiones de tejido fuera de la vejiga, como la próstata. En consecuencia, tener en cuenta esta pérdida de intensidad o "diafonía" puede mejorar la exactitud con la que se utilizan las intensidades en una imagen funcional 3D para medir la absorción de radiofármaco subyacente.

En ciertas formas de realización, se dilata el volumen 3D correspondiente a la región de fondo particular que produce la pérdida de intensidad. La región de fondo dilatada se puede excluir del análisis, a fin de evitar el uso de intensidades de regiones directamente adyacentes a la región de fondo para determinar métricas de absorción o la identificación de puntos críticos.

En ciertas formas de realización, también se puede utilizar un método de supresión que modela el perfil de las intensidades funcionales para ajustar los niveles de intensidad en regiones vecinas para corregir la pérdida de intensidad. En este enfoque, para una región de fondo particular que produce pérdida de intensidad, una cantidad de supresión, es decir, pérdida de intensidad, para eliminar de un vóxel particular de la imagen funcional depende de una distancia desde ese vóxel a una región central de alta intensidad dentro de un volumen de fondo 3D particular correspondiente a la región de fondo particular. La región central de intensidad alta puede determinarse como una región que comprende vóxeles que tienen intensidades superiores a un valor predeterminado, o dentro de una fracción específica de una intensidad máxima en una región específica de la imagen funcional.

En ciertas formas de realización, esta supresión se utiliza si una intensidad de imagen funcional máxima dentro de un volumen 3D identificado como correspondiente a la región de fondo particular es mayor que un valor multiplicador específico multiplicado por un valor de intensidad de fondo determinado. Los valores de intensidad de fondo pueden determinarse en función de las intensidades de los vóxeles de la imagen funcional 3D correspondientes a volúmenes de referencia específicos correspondientes a regiones de tejido específicas, como los músculos de los glúteos. El enfoque de supresión se puede aplicar a una subregión de la imagen funcional 3D en la proximidad de la región de fondo particular que produce la pérdida de intensidad. Por ejemplo, se puede aplicar a una subregión rectangular que abarque la región particular, más un margen predeterminado.

En ciertas formas de realización, se determinan una o más funciones de pérdida de intensidad para realizar la supresión y, de ese modo, corregir las intensidades de los vóxeles de la imagen funcional 3D para detectar la pérdida (por ejemplo, diafonía). Por ejemplo, la imagen funcional 3D puede recortarse en la subregión rectangular mencionada anteriormente que abarca la región particular más el margen predeterminado. Se puede restar un valor de intensidad de fondo determinado de las intensidades de los vóxeles dentro de la región de la imagen recortada. Luego se pueden recolectar intensidades de muestra para determinar cómo la intensidad originada a partir de la absorción de radiofármaco dentro de la región de fondo particular disminuye a medida que uno se aleja del volumen 3D de fondo particular correspondiente a la región de fondo particular. Se pueden utilizar muestras que comienzan en un extremo superior, derecho, izquierdo e inferior, y luego se desplazan hacia arriba, derecha, izquierda y abajo, respectivamente. También son posibles otras direcciones. Las intensidades sometidas a muestra proporcionan curvas (por ejemplo, conjuntos de puntos de datos de intensidad sometidos a muestra) que muestran una disminución de la intensidad desde el núcleo de alta intensidad. Las funciones de plantilla, como polinomios de grado n , se pueden ajustar a estas curvas sometidas a muestra y utilizar para calcular valores de intensidad que se utilizarán como factores de corrección en la proximidad del volumen de fondo 3D particular.

Por ejemplo, la publicación PCT WO2019/136349 describe cómo se puede utilizar la identificación de una región de la vejiga para ajustar las intensidades de los vóxeles de la próstata según la pérdida de intensidad debido a la alta acumulación en la vejiga en imágenes 1404-SPECT. En ciertas formas de realización, se pueden utilizar enfoques similares para otras imágenes obtenidas con otras sondas, que pueden acumularse en la vejiga y/o en otras regiones (por ejemplo, el hígado, los riñones, etc.).

En ciertas formas de realización, los enfoques de segmentación descritos en la presente suponen que la imagen anatómica 3D incluye ciertas regiones anatómicas. Por ejemplo, una forma de realización de los sistemas y métodos descritos en la presente puede suponer que sus imágenes anatómicas de entrada siempre incluyen una región pélvica e intenta automáticamente segmentar la región pélvica. Los sistemas y métodos descritos en la presente también

pueden, para otras regiones anatómicas, segmentar dichas regiones solo si están incluidas en la entrada de la imagen anatómica, por ejemplo, realizando primero una determinación de si están presentes.

Los enfoques para realizar la segmentación de cuerpo entero para identificar regiones de tejido objetivo correspondientes a huesos y/o tejidos blandos (por ejemplo, órganos) se describen con más detalle en los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 a continuación. También se describen enfoques para utilizar dicha segmentación de cuerpo entero para evaluar el estado de la enfermedad, en particular el cáncer en un paciente.

B. Detección de puntos críticos y lesiones

En ciertas formas de realización, en lugar de, o además de, cuantificar la absorción general en un volumen particular dentro de la imagen funcional, se detectan puntos críticos localizados (regiones localizadas de intensidad relativamente alta). En ciertas formas de realización, los puntos críticos se detectan a través de un enfoque de umbralización, comparando las intensidades de los vóxeles dentro de la imagen funcional con uno o más valores umbral. Las agrupaciones de vóxeles con intensidades superiores a un umbral pueden detectarse como puntos críticos. Se puede utilizar un único valor umbral global o, en ciertas formas de realización, también se pueden utilizar múltiples umbrales específicos de la región. Por ejemplo, la segmentación de la imagen anatómica corregistrada se puede utilizar para establecer diferentes umbrales para diferentes regiones de tejido utilizadas para la detección de puntos críticos. La segmentación de la imagen corregistrada también se puede utilizar, como se describe en la presente, para eliminar los efectos de la señal de fondo, facilitando así la detección de puntos críticos (por ejemplo, si se utilizan un umbral global y/o múltiples umbrales regionales).

En ciertas formas de realización, los puntos críticos también pueden detectarse mediante técnicas de detección de manchas. Un enfoque es utilizar el método de diferencia de gaussianas, donde una imagen por PET se filtra a través de una combinación de filtros de paso alto y bajo aproximados por núcleos gaussianos. Los filtros reducen el ruido de fondo y son invariables a los cambios en los niveles de fondo en las diferentes regiones de la imagen (por ejemplo, el tórax podría tener niveles de fondo significativamente más altos debido a una absorción significativa en el hígado y los riñones en comparación con la región pélvica). Este enfoque de filtro paso alto/paso bajo en cascada permitiría la extracción de puntos críticos sin la utilización de umbrales fijos, pero podría, en cambio, identificar cambios locales en las intensidades de PET. Otro enfoque es emplear un método de detección de manchas laplaciano o gaussiano. El laplaciano de un enfoque gaussiano es un método para detectar bordes en imágenes utilizando núcleos de filtro laplacianos y gaussianos. Al utilizar diferentes tamaños de núcleos, se detectan bordes de estructuras de diferentes tamaños. La elección de tamaños de núcleo adecuados permite al método detectar estructuras que tienen propiedades comunes a las lesiones. Los enfoques descritos se pueden utilizar de forma independiente, donde solo se utiliza una de las técnicas para todas las regiones de interés, o se pueden utilizar simultáneamente, donde se pueden emplear diferentes métodos para diferentes regiones de tejido identificadas por la segmentación semántica de la imagen anatómica corregistrada junto con un único umbral global o múltiples umbrales locales.

La Figura 5B muestra un proceso de ejemplo 520 para utilizar los enfoques de segmentación descritos en la presente para detectar puntos críticos que representan lesiones cancerosas. En un primer paso se recibe una imagen anatómica 3D 522. Se identifican uno o más VOI objetivo correspondientes a regiones de tejido objetivo particulares dentro de la imagen anatómica 3D 524 y las identificaciones de los VOI objetivo se unen 526 para crear un mapa de segmentación 534 que comprende una pluralidad de máscaras de segmentación 536. Cada máscara de segmentación del mapa de segmentación representa un VOI objetivo particular. A continuación, se recibe una imagen funcional 3D (por ejemplo, una imagen por PET) 528 y el mapa de segmentación se transfiere a la imagen funcional 3D para identificar, para cada VOI objetivo, un volumen 3D correspondiente en la imagen funcional 3D 530. Los volúmenes 3D identificados se utilizan luego para detectar 532, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más puntos críticos correspondientes a regiones localizadas de alta intensidad en relación con su entorno. En particular, uno o más volúmenes 3D específicos pueden corresponder a regiones de tejido específicas donde pueden formarse lesiones cancerosas y analizarse para detectar puntos críticos allí. Se pueden utilizar otros volúmenes 3D para realizar la corrección de fondo o excluirlos intencionalmente del proceso de detección de puntos críticos. Como se describe con más detalle en la presente, otros volúmenes pueden ser relevantes ya que se utilizan como volúmenes de referencia para calcular índices útiles que se pueden asignar a puntos críticos para puntuarlos, por ejemplo, para indicar el riesgo / la gravedad de las lesiones subyacentes que representan.

Los puntos críticos también pueden clasificarse después de su detección inicial, por ejemplo, como cancerosos o no, y/o se les pueden asignar valores de probabilidad que representan su probabilidad de ser metástasis. La clasificación de puntos críticos se puede realizar extrayendo características de puntos críticos (por ejemplo, métricas que describen características de un punto crítico en particular) y utilizando las características obtenidas de puntos críticos como base para la clasificación, por ejemplo, a través de un módulo de aprendizaje automático.

En ciertas formas de realización, la clasificación de puntos críticos también se puede realizar sin el uso de aprendizaje automático. En tales formas de realización, el conocimiento anatómico se puede combinar con información relacionada con la forma y la ubicación de un punto crítico detectado para clasificar el punto crítico como una lesión cancerosa o

ruido. Por ejemplo, si un punto crítico detectado está ubicado en el borde de una costilla que mira hacia el hígado y el pico detectado no es el máximo global en el área que rodea el punto crítico, es posible estimar si el punto crítico es un tumor o no basándose en la información anatómica y espacial proporcionada. La segmentación de la imagen anatómica corregistrada se puede utilizar además para crear modelos de intensidad de regiones de tejido de fondo que se sabe que no contienen células cancerosas, pero donde son frecuentes intensidades de vóxeles de imágenes funcionales excepcionalmente altas. Estas regiones de fondo pueden causar pérdida de intensidad fuera de los límites de la propia región de fondo e impactar las regiones vecinas donde podrían existir lesiones cancerosas. Se pueden estimar los perfiles de los niveles de intensidad y utilizarlos para restar los niveles de intensidad adicionales estimados presentes en las regiones de tejido vecinas que albergan lesiones cancerosas para permitir una detección de puntos críticos más sólida.

Los puntos críticos que representan lesiones se pueden utilizar para determinar índices de riesgo que brinden una indicación de la presencia y/o el estado de la enfermedad (por ejemplo, el estado de un cáncer, similar a una puntuación de Gleason) en un paciente. Por ejemplo, métricas como el número de puntos críticos, una intensidad total sumada de los puntos críticos identificados, la fracción del área de una parte o región particular del cuerpo (por ejemplo, el esqueleto) ocupada por puntos críticos y similares, pueden utilizarse como, y/o en el cálculo de, dichos índices de riesgo. En ciertas formas de realización, las regiones identificadas a través de los enfoques de segmentación descritos en la presente pueden utilizarse en el cálculo de índices de riesgo, por ejemplo, en el cálculo de métricas tales como fracciones de área. En los Ejemplos 5 y 7 se proporcionan ejemplos de enfoques para utilizar puntos críticos identificados para calcular índices de riesgo.

C. Ejemplos de enfoques de segmentación de cuerpo entero y detección de lesiones basados en CNN

Los siguientes ejemplos demuestran el uso de los enfoques de segmentación basados en IA y detección de puntos críticos descritos en la presente para la segmentación de cuerpo entero, la detección de lesiones cancerosas y la determinación de métricas útiles para evaluar el estado del cáncer de un sujeto.

i. Ejemplo 1: segmentación de cuerpo entero basada en CNN

El Ejemplo 1 describe un enfoque de ejemplo para la segmentación de cuerpo entero. La implementación en este ejemplo utiliza cinco redes neuronales para segmentar los huesos dentro de un torso completo. Se utiliza una primera red neuronal para localizar de forma aproximada diferentes regiones del cuerpo. Los resultados se utilizan para dividir el cuerpo en cuatro regiones. En cada una de estas regiones se utiliza una red neuronal correspondiente para realizar la segmentación en huesos distintos. Luego, los resultados de las cuatro regiones se combinan para obtener un resultado final (por ejemplo, un mapa de segmentación final).

Este enfoque está relacionado con el enfoque de "recuadro delimitador" de dos pasos que se describe en la presente, en donde se utiliza un primer módulo de aprendizaje automático (por ejemplo, un módulo de localización) para localizar de manera aproximada un volumen de interés (VOI) inicial correspondiente a una región anatómica que comprende una o más regiones de tejido objetivo particulares (por ejemplo, una próstata). Luego, un segundo módulo de aprendizaje automático (por ejemplo, un módulo de segmentación) realiza una segmentación fina dentro del VOI inicial para identificar los volúmenes objetivo correspondientes a las regiones de tejido objetivo dentro del VOI inicial. En este caso, para la segmentación de cuerpo entero, el primer módulo de aprendizaje automático (módulo de localización) identifica múltiples VOI iniciales, cada uno correspondiente a una región anatómica diferente. Luego, para cada región anatómica, un módulo de aprendizaje automático secundario correspondiente (módulo de segmentación) identifica uno o más volúmenes objetivo, cada uno de los cuales representa una región de tejido objetivo particular. Los módulos de aprendizaje automático (por ejemplo, redes neuronales) pueden implementarse como módulos separados o pueden combinarse ciertas redes de aprendizaje automático. Por ejemplo, cada red de segmentación secundaria puede implementarse como un módulo separado o dentro de un solo módulo.

En consecuencia, en este ejemplo, el primer módulo (localización) se utiliza para identificar las regiones anatómicas dentro de la CT, es decir, para hallar volúmenes de interés donde se pueden aplicar redes del segundo módulo para generar el mapa de segmentación que se utiliza para análisis posteriores. Las redes del segundo módulo trabajan con una imagen por CT de resolución completa, mientras que la red de localización trabaja en baja resolución, utilizando una versión submuestreada de la imagen por CT.

Tres versiones de ejemplo de redes CNN utilizadas en software que implementan la segmentación de cuerpo entero de acuerdo con los enfoques. Las versiones 1 y 2 segmentan 49 huesos, y la versión 2 segmenta 49 huesos y 8 regiones de tejido blando.

Ejemplo de plataforma de segmentación basada en CNN, versión 1

En una primera versión de ejemplo de una red CNN utilizada para la segmentación de cuerpo entero, el primer módulo de aprendizaje automático (módulo de localización) en este ejemplo se denomina "seg-gruesa" y se entrenó para identificar 49 huesos en imágenes por CT submuestreadas (un factor de submuestreo de 4 a lo largo de cada dimensión). El módulo de localización se utilizó para diferenciar regiones del cuerpo en una región pélvica, una columna vertebral, una parte superior izquierda del cuerpo y una parte superior derecha del cuerpo. Las cuatro redes de segmentación fina fueron las siguientes:

- "seg-fina-pélvica": entrenada para identificar el íleon izquierdo y derecho y el sacro y el cóccix;
- "seg-fina-columna": entrenada para identificar 12 vértebras torácicas, 5 lumbares y el esternón;
- "seg-fina-izquierda-cuerpo-superior": entrenada para identificar 12 costillas en el lado izquierdo del cuerpo, la escápula izquierda y la clavícula izquierda; y
- "seg-fina-derecha-cuerpo-superior": entrenada para identificar 12 costillas en el lado derecho del cuerpo, la escápula derecha y la clavícula derecha.

Los tamaños de imagen de entrada para cada red fueron los siguientes:

Tabla 1: Tamaños de imágenes de entrada para cinco redes neuronales.

Nombre de la red	Tamaño de la imagen de entrada (n. ° de cortes, n. ° de filas, n. ° de columnas)
seg-gruesa	(81, 70, 104)
seg-fina-pélvica	(93, 146, 253)
seg-fina-columna	(194, 204, 94)
seg-fina-izquierda-cuerpo-superior	(158, 187, 144)
seg-fina-derecha-cuerpo-superior	(158, 191, 146)

Si bien la red de seg-gruesa del módulo de localización recibió, como imagen de entrada, una imagen anatómica 3D que representaba un gran volumen físico y comprendía la mayor parte del cuerpo del sujeto, la cantidad real de vóxeles en su imagen de entrada fue menor que para las otras redes debido al factor de submuestreo de 4. También se redujo la cantidad de vóxeles y el tamaño de la imagen de entrada al módulo de localización recortando (eliminando) regiones de la imagen que no incluían representaciones gráficas de tejido, sino que representaban aire. La eliminación de estos vóxeles como paso de preprocesamiento redujo aún más el tamaño de la imagen de entrada al módulo de localización (véanse, por ejemplo, las primeras dos columnas de la Tabla 4 a continuación). Al reducir el tamaño de la entrada de imagen al módulo de localización a través de un submuestreo, la red de seg-gruesa puede intercambiar la resolución de la imagen en la que opera por filtros adicionales, lo que le permite, por ejemplo, tener en cuenta la variabilidad de las imágenes que recibe y realizar una segmentación gruesa más exacta y robusta para identificar los diferentes volúmenes iniciales de interés.

El número de filtros y parámetros utilizados en cada red neuronal se enumeran en las Tablas 2 a 4, a continuación:

Tabla 2: Número de filtros convolucionales en cinco redes neuronales.

Nombre de la red	Número total de filtros	Número de filtros en la primera capa
seg-gruesa	4096 + 49 (49 clases)	32
seg-fina-pélvica	4096 + 3	32
seg-fina-columna	2048 + 18	16
seg-fina-izquierda-cuerpo-superior	2048 + 14	16
seg-fina-derecha-cuerpo-superior	2048 + 14	16

Tabla 3: Número de parámetros en cinco redes neuronales

Nombre de la red	Total de params.	N. ° de params. entrenables	N. ° de params. no entrenables
seg-gruesa	5,881,978	5,878,678	3,300
seg-fina-pélvica	5,880,276	5,877,068	3,208
seg-fina-columna	1,472,815	1,471,177	1,638
seg-fina-izquierda-cuerpo-superior	1,472,731	1,471,101	1,630
seg-fina-derecha-cuerpo-superior	1,472,731	1,471,101	1,630

La Tabla 4 muestra también la variabilidad del tamaño de la imagen de entrada para los datos sin procesar y las cinco redes neuronales utilizadas en este ejemplo. Como se muestra en la tabla, la variabilidad en el tamaño de la imagen de entrada para las cuatro redes secundarias de segmentación fina es menor que para la primera red de localización, ya que la identificación de los VOI iniciales produce una entrada más estandarizada para los módulos secundarios de aprendizaje automático.

5

Tabla 4: Tamaño de la imagen de entrada para los datos sin procesar y las cinco redes neuronales.

	Datos sin procesar	Seg-gruesa (recortada por aire)	Seg-fina-pélvica (recortada por grueso)	Seg-fina-columna (recortada por grueso)	Seg-fina-izquierda-cuerpo-superior (recortada por grueso)	Seg-fina-derecha-cuerpo-superior (recortada por grueso)
px media de las filas	512	390	121	151	126	129
px estándar de las filas	0	39	7	19	20	21
px mín. de las filas	512	255	97	107	72	88
px máx. de las filas	512	399	136	189	170	188
mm mín. de las filas	700	308	133	146	98	120
mm máx. de las filas	700	546	186	258	232	242
px media de las columnas	512	399	207	67	112	113

ES 3 021 336 T3

px estándar de las columnas	0	61	14	10	13	15
px mín. de las columnas	512	311	155	45	84	72
px máx. de las columnas	512	512	236	130	164	215
mm mín. de las columnas	700	425	212	62	115	98
mm máx. de las columnas	700	700	322	178	224	294
px media de los cortes	342	340	74	158	110	111
px estándar de los cortes	99	95	6	12	11	12
px mín. de los cortes	274	274	48	125	85	85
px máx. de los cortes	624	624	92	208	136	140
mm mín. de los cortes	822	822	144	375	255	255
mm máx. de los cortes	1,872	1,872	276	624	408	420

Ejemplo de plataforma de segmentación basada en CNN, versión 2

Una segunda versión actualizada del sistema de segmentación de cuerpo entero por CNN, como se describe más arriba en este ejemplo, incluyó ajustes en los tamaños de las imágenes de entrada, la cantidad de filtros convolucionales y los parámetros utilizados en las redes neuronales utilizadas para realizar la segmentación. Las Tablas 5, 6 y 7, como se ve a continuación, muestran valores actualizados para los diversos parámetros utilizados en las cinco redes neuronales. La Tabla 5 muestra valores actualizados para los tamaños de imagen de entrada que se muestran en la Tabla 1, la Tabla 6 muestra valores actualizados para la cantidad de filtros convolucionales para las redes neuronales que se muestran en la Tabla 2, y la Tabla 7 muestra valores actualizados para la cantidad de parámetros utilizados por las redes neuronales que se muestran en la Tabla 3.

10 Tabla 5: Valores actualizados para los tamaños de imágenes de entrada para cinco redes neuronales.

Nombre de la red	Tamaño de la imagen de entrada (n. ° de cortes, n. ° de filas, n. ° de columnas)
seg-gruesa	(81, 77, 99)

seg-fina-pélvica	(92, 144, 251)
seg-fina-columna	(192, 183, 115)
seg-fina-izquierda-cuerpo-superior	(154, 171, 140)
seg-fina-derecha-cuerpo-superior	(154, 170, 140)

Tabla 6: Valores actualizados para el número de filtros convolucionales en cinco redes neuronales.

Nombre de la red	Número total de filtros	Número de filtros en la primera capa
seg-gruesa	4096 + 49 (49 clases)	32
seg-fina-pélvica	3328 + 3	26
seg-fina-columna	2048 + 18	16
seg-fina-izquierda-cuerpo-superior	2048 + 14	16
seg-fina-derecha-cuerpo-superior	2048 + 14	16

Tabla 7: Valores actualizados para el número de parámetros en cinco redes neuronales

Nombre de la red	Total de params.	N. ° de params. entrenables	N. ° de params. no entrenables
seg-gruesa	5,882,423	5,879,132	3,300
seg-fina-pélvica	3,881,200	3,883,812	2,612
seg-fina-columna	1,472,815	1,471,177	1,638
seg-fina-izquierda-cuerpo-superior	1,472,731	1,471,101	1,630
seg-fina-derecha-cuerpo-superior	1,472,731	1,471,101	1,630

5 Ejemplo de plataforma de segmentación basada en CNN, versión 3

Se utilizó otra 3.ª versión de ejemplo del enfoque de segmentación de cuerpo entero por CNN para segmentar las regiones de tejido blando, así como los huesos. Como se describe en la presente, esta 3.ª versión incluía dos módulos de segmentación gruesa, que se utilizaron en paralelo, denominados en la presente "seg-gruesa-02" y "seg-gruesa-03".

- 10 El módulo "seg-gruesa-02" fue entrenado para identificar 49 huesos en imágenes por CT submuestreadas. El módulo "seg-gruesa-03" fue entrenado para identificar 49 huesos y el hígado en imágenes por CT submuestreadas. El módulo "seg-gruesa-02" superó al módulo "seg-gruesa-03" en la localización de huesos y, para aprovechar los beneficios de cada módulo, ambos se utilizaron en paralelo para identificar volúmenes iniciales de interés (por ejemplo, "recuadros delimitadores") para diferentes redes de segmentación fina. En particular, en la 3.ª versión se utilizaron siete redes de segmentación fina. Seis de las siete redes de segmentación fina utilizaron "seg-gruesa-02" para la identificación inicial del volumen de interés y una séptima, "seg-fina-abdomen", utilizó "seg-gruesa-03" para la identificación inicial del volumen de interés.

Las siete redes de segmentación fina para esta 3.ª versión de ejemplo del sistema de segmentación de cuerpo entero

por CNN son las siguientes:

- "seg-fina-abdomen": entrenada para identificar el hígado, el riñón izquierdo y derecho y la vesícula biliar;
 - "seg-fina-pulmón-izquierdo": entrenado para identificar el pulmón izquierdo;
 - "seg-fina-pulmón-derecho": entrenado para identificar el pulmón derecho
- 5
- "seg-fina-pulmón-región-pélvica-mixta": entrenada para identificar el fleon izquierdo y derecho, la próstata, la vejiga urinaria y el sacro y el cóccix;
 - "seg-fina-hueso-columna": entrenada para identificar 12 vértebras torácicas, 5 lumbares y el esternón;
 - "seg-fina-izquierda-hueso-cuerpo-superior": entrenada para identificar 12 costillas en el lado izquierdo del cuerpo, la escápula izquierda y la clavícula izquierda; y
- 10
- "seg-fina-derecha-hueso-cuerpo-superior": entrenada para identificar 12 costillas en el lado derecho del cuerpo, la escápula derecha y la clavícula derecha.

Las Tablas 8, 9 y 10, a continuación, muestran valores de los diversos parámetros utilizados en siete redes neuronales en la 3.ª versión del sistema de segmentación basado en CNN.

Tabla 8: Tamaños de imágenes de entrada para las siete redes neuronales y dos redes de localización.

15

Nombre de la red	Tamaño de la imagen de entrada (tamaño de la imagen de entrada (n.º de cortes, n.º de filas, n.º de columnas))
seg-gruesa-02	(81, 77, 99)
seg-gruesa-03	(81, 77, 99)
seg-fina-abdomen	(92, 176, 259)
seg-fina-pulmón-izquierdo	(154, 171, 140)
seg-fina-pulmón-derecho	(154, 171, 141)
seg-fina-izquierda-hueso-cuerpo-superior	(154, 171, 140)
seg-fina-derecha-hueso-cuerpo-superior	(154, 170, 140)
seg-fina-pulmón-región-pélvica-mixta	(92, 144, 251)
seg-fina-hueso-columna	(192, 183, 115)

Tabla 9: Número de filtros convolucionales en las siete redes neuronales y dos redes de localización.

Nombre de la red	Número total de filtros	Número de filtros en la primera capa

ES 3 021 336 T3

seg-gruesa-02	2278 + 49 (49 clases)	32
seg-gruesa-03	2278 + 50	32
seg-fina-abdomen	1142 + 16 (no todas las clases de salida están incluidas en la plataforma de segmentación completa)	16
seg-fina-pulmón-izquierdo	1142 + 15	16
seg-fina-pulmón-derecho	1142 + 15	16
seg-fina-izquierda-cuerpo-superior	1142 + 14	16
seg-fina-derecha-cuerpo-superior	1142 + 14	16
seg-fina-pulmón-región-pélvica-mixta	1852 + 5	26
seg-fina-hueso-columna	1142 + 18	16

Tabla 10: Número de parámetros en siete redes neuronales y dos redes de localización

Nombre de la red	Total de params.	N. ° de params. entrenables	N. ° de params. no entrenables
seg-gruesa-02	5,882,432	5,879,132	3,300
seg-gruesa-03	5,882,469	5,879,167	3,302
seg-fina-abdomen	1,473,003	1,471,369	1,634
seg-fina-pulmón-izquierdo	1,472,752	1,471,120	1,632
seg-fina-pulmón-derecho	1,472,752	1,471,120	1,632
seg-fina-izquierda-cuerpo-superior	1,472,731	1,471,101	1,630
seg-fina-derecha-cuerpo-superior	1,472,731	1,471,101	1,630
seg-fina-pulmón-región-pélvica-mixta	3,883,812	3,881,200	2,612
seg-fina-hueso-columna	1,472,815	1,471,177	1,638

En consecuencia, este ejemplo demuestra cómo se pueden utilizar los enfoques de segmentación descritos en la presente para realizar una segmentación eficiente de cuerpo entero.

ii. Ejemplo 2: Segmentación automatizada del esqueleto en CT de baja dosis y cuantificación del cáncer de próstata metastásico en PET con [¹⁸F]DCFPyL

La obtención de imágenes híbridas por PSMA-PET/CT es una plataforma de diagnóstico prometedora para pacientes con cáncer de próstata. Si bien a menudo se necesita la delineación manual de órganos en imágenes por CT tridimensionales para realizar diagnósticos exactos y planificar el tratamiento, dicha delineación manual es un proceso que requiere mucho tiempo. Para abordar este desafío, este ejemplo demuestra la automatización del proceso de segmentación ósea exacta en imágenes por CT de cuerpo entero utilizando enfoques de aprendizaje profundo de acuerdo con la tecnología de segmentación de cuerpo entero descrita en la presente. Como se describe en este ejemplo, la información anatómica obtenida a través de dicha segmentación esquelética se puede utilizar para crear un algoritmo de detección de lesiones totalmente automatizado en imágenes por PET/CT con [¹⁸F]DCFPyL (PyL™-PSMA).

Se desarrolló un algoritmo de aprendizaje profundo basado en redes neuronales convolucionales de aprendizaje profundo en cascada para la segmentación semántica de 12 regiones esqueléticas. En particular, las 12 regiones esqueléticas fueron las vértebras torácicas y lumbares, las costillas siniestra (izquierda) / diestra (derecha), el esternón, la clavícula siniestra (izquierda) / diestra (derecha), la escápula siniestra (izquierda) / diestra (derecha), el íleon siniestro (izquierdo) / diestro (derecho) y el sacro. Se utilizó un conjunto de entrenamiento ($N = 90$) y un conjunto de validación ($N = 22$) de pares de imágenes por CT de baja dosis y mapas de segmentación elaborados manualmente para desarrollar el algoritmo de aprendizaje profundo. El rendimiento del algoritmo se evaluó en un conjunto de prueba ($N = 10$) de imágenes por CT de dosis baja obtenidas de un estudio PyL™-PSMA. En el conjunto de imágenes de prueba, se segmentaron manualmente cinco partes representativas del cuerpo: íleon siniestro (izquierdo), vértebras lumbares, costillas siniestras (izquierda), escápula diestra (derecha) y esternón. Estas segmentaciones manuales se utilizaron como base para la evaluación del procedimiento de segmentación automatizada.

La segmentación automatizada se puede utilizar para la detección automatizada de lesiones. Por ejemplo, se puede realizar un enfoque de detección automatizada de lesiones utilizando un umbral estricto de valor de absorción estándar (SUV) basado en las intensidades de los vóxeles de la imagen por PET.

Se utilizaron las puntuaciones de Sorensen-Dice para evaluar la exactitud de la segmentación automatizada. El enfoque de segmentación logró una puntuación Sorensen-Dice media y una desviación estándar de 0.95 y 0.024, respectivamente, en el conjunto de entrenamiento, y una media y una desviación estándar de 0.93 y 0.036, respectivamente, en el conjunto de validación. Para el conjunto de prueba, los valores medios (con valores de desviación estándar mostrados entre paréntesis) para cada una de las cinco regiones son los siguientes: 0.94 (0.016) para la clavícula diestra (derecha), 0.90 (0.023) para las costillas siniestras (izquierdas), 0.92 (0.019) para el esternón, 0.94 (0.033) para las vértebras lumbares y 0.97 (0.0033) para el íleon siniestro (izquierdo). La media general (para todas las partes del cuerpo) fue de 0.93, con una desviación estándar de 0.030.

En consecuencia, este ejemplo demuestra la exactitud de un enfoque de segmentación totalmente automatizado para 12 regiones esqueléticas en imágenes por CT de dosis baja de cuerpo entero y el uso de un enfoque de detección de lesiones automatizada para imágenes híbridas PyL™-PSMA/CT.

iii. Ejemplo 3: Segmentación automatizada de cuerpo entero para análisis de imágenes de PET con PyL™ y detección de lesiones

Este ejemplo demuestra la segmentación automatizada de 49 huesos y 27 regiones de tejido blando en imágenes por CT de cuerpo entero utilizando enfoques de aprendizaje profundo de acuerdo con la tecnología de segmentación de cuerpo entero descrita en la presente. Este ejemplo también demuestra cómo la información anatómica obtenida a través de dicha segmentación se puede utilizar para crear un algoritmo de detección de lesiones totalmente automatizado en imágenes por PET/CT con [¹⁸F]DCFPyL (PyL™-PSMA). Este ejemplo también muestra cómo se puede utilizar la segmentación para eliminar la señal de fondo de las imágenes por PET para facilitar la observación y detección de lesiones en las que se ha acumulado PyL™.

La Figura 6A muestra un diagrama de flujo de bloques que ilustra una forma de realización de los procesos de segmentación descritos en la presente que se utilizan en el análisis de imágenes por PET/CT con PyL™ descrito en este ejemplo. Como en el proceso 500, que se muestra en la Figura 5, en el proceso 600 se recibe una imagen anatómica. En particular, en el proceso 600, se recibe una imagen por CT 610a. En este ejemplo, se utiliza el proceso 600 para identificar y segmentar la imagen por CT en volúmenes objetivo de interés correspondientes a 49 huesos específicos y 8 regiones de tejido blando (en este ejemplo, se utiliza la versión 3 del enfoque de segmentación basado en CNN descrito en el Ejemplo 1). Para identificar los volúmenes objetivo, se realiza una segmentación gruesa 620a para localizar un conjunto de volúmenes iniciales de interés, o subregiones, por ejemplo, como se describe en el

Ejemplo 1. A continuación, se realiza una segmentación fina dentro de cada una de las subregiones para identificar los volúmenes objetivo específicos de interés que corresponden a las 49 regiones óseas y 8 regiones de tejido blando 630a. Se pueden crear máscaras de segmentación que representen los volúmenes objetivo identificados y fusionarlas 640a, por ejemplo, para crear un mapa de segmentación de cuerpo entero en 3D.

5 Como se señala en el Ejemplo 1 (versión 3 de la red CNN), las regiones específicas segmentadas son las siguientes:

49 huesos:

clavícula_izquierda

clavícula_derecha

cadera_hueso_izquierdo

10 cadera_hueso_derecho

costilla_izquierda_1

costilla_izquierda_10

costilla_izquierda_11

costilla_izquierda_12

15 costilla_izquierda_2

costilla_izquierda_3

costilla_izquierda_4

costilla_izquierda_5

costilla_izquierda_6

20 costilla_izquierda_7

costilla_izquierda_8

costilla_izquierda_9

costilla_derecha_1

costilla_derecha_10

25 costilla_derecha_11

costilla_derecha_12

costilla_derecha_2

costilla_derecha_3

costilla_derecha_4

30 costilla_derecha_5

costilla_derecha_6

costilla_derecha_7

	costilla_derecha_8
	costilla_derecha_9
	sacro_y_cóccix
	escápula_izquierda
5	escápula_derecha
	esternón
	vertebra_lumbar_1
	vertebra_lumbar_2
	vertebra_lumbar_3
10	vertebra_lumbar_4
	vertebra_lumbar_5
	vertebra_torácica_1
	vertebra_torácica_10
	vertebra_torácica_11
15	vertebra_torácica_12
	vertebra_torácica_2
	vertebra_torácica_3
	vertebra_torácica_4
	vertebra_torácica_5
20	vertebra_torácica_6
	vertebra_torácica_7
	vertebra_torácica_8
	vertebra_torácica_9
25	8 regiones de tejidos blandos: vesícula biliar
	riñón_izquierdo
	riñón_derecho
	hígado
30	pulmón_izquierdo
	pulmón_derecho
	próstata
	vejiga_urinaria

La Figura 6B muestra una serie de imágenes por CT superpuestas con anotaciones que ilustran los pasos del proceso de segmentación de cuerpo completo 600 descrito en este ejemplo. En 610b se muestra un ejemplo de imagen por CT sin procesar que se recibe en el paso 610a. La imagen 620b muestra los resultados de una segmentación gruesa (las diferentes regiones identificadas se muestran como regiones coloreadas) utilizada para identificar los volúmenes de interés iniciales en la imagen por CT. La imagen 630b muestra "recuadros delimitadores" que identifican volúmenes de interés iniciales en los que se realiza una segmentación fina para identificar los volúmenes de interés objetivo correspondientes a los 49 huesos y las 8 regiones de tejido blando. La imagen 640 ilustra la segmentación final y fusionada de cuerpo entero.

Pasando a la Figura 7, para entrenar los módulos de aprendizaje automático utilizados para realizar las segmentaciones, se utilizaron numerosas imágenes de muestra preetiquetadas, como las tres imágenes (710, 720, 730) que se muestran en la Figura 7, como conjunto de datos de entrenamiento. Los módulos de aprendizaje automático se ajustaron utilizando miles de etiquetas anotadas manualmente junto con cientos de modelos entrenados en docenas de GPU durante miles de horas antes de que se descubrieran las configuraciones óptimas para los numerosos componentes de la plataforma de segmentación. Sin embargo, una vez entrenada, la segmentación se puede realizar rápidamente, con resultados como los que se muestran en la Figura 8 (810 y 820 son dos imágenes de ejemplo) y en la Figura 16A y 16B obtenidos en cuestión de segundos, normalmente menos de 180 segundos.

El contexto anatómico obtenido al segmentar la imagen por CT se puede utilizar para detectar lesiones en imágenes por PET que se registran conjuntamente con la imagen por CT, por ejemplo, como en una modalidad de obtención de imágenes por PET/CT normal en la que se obtienen imágenes por CT y PET de un sujeto en rápida sucesión, permaneciendo el sujeto en una posición sustancialmente idéntica mientras se graban las imágenes. En particular, como se demuestra en este ejemplo, la segmentación de la imagen por CT se puede transferir a la imagen por PET para identificar regiones de interés como la glándula prostática o el esqueleto, donde toda la imagen funcional, excepto las regiones que se espera que contengan tumores de cáncer de próstata primarios o secundarios, se puede excluir del algoritmo de detección de lesiones. Sin querer limitarse a ninguna teoría en particular, la exclusión de regiones del algoritmo de detección de lesiones puede ser especialmente importante para las regiones de fondo donde la acumulación conduce a una alta intensidad en los vóxeles de la imagen por PET dentro y alrededor de las regiones de tejido de fondo. Las altas intensidades en las regiones de tejido de fondo pueden, si no se excluyen del proceso de detección de lesiones prostáticas, conducir a una clasificación errónea del ruido de fondo como lesiones cancerosas. En las regiones que quedan después del proceso de exclusión de fondo, se puede emplear un umbral simple (por ejemplo, un SUV de 3) junto con un algoritmo de clasificación de lesiones para hallar puntos críticos dentro de las regiones de tejido relevantes. El algoritmo de clasificación se puede utilizar como una simple comprobación para confirmar la posición de los puntos críticos y comparar la intensidad en las proximidades del punto crítico. Si el punto crítico es parte de un punto crítico más grande y está ubicado en el borde de una parte del cuerpo (por ejemplo, una costilla cerca del hígado), la lesión puede clasificarse como ruido y excluirse. Las Figuras 9A - D ilustran la necesidad y los beneficios que se obtienen con este enfoque de sustracción de fondo y algoritmo de detección de lesiones, donde sólo se incluyen regiones de interés en el procedimiento de detección y partes de la imagen contienen vóxeles de fondo de alta intensidad. Las Figuras 9A y 9C muestran imágenes por PET como colores falsos de blanco a rojo a azul superpuestas sobre imágenes por CT. El color azul indica una intensidad de imagen por PET baja y pasa de rojo a blanco a medida que aumenta la intensidad. Las Figuras 9B y 9D muestran las mismas imágenes por PET que en 9A y 9C, pero con toda la absorción de fondo eliminada de la imagen por PET. En las Figuras 9B y 9D se observan algunos puntos críticos localizados, correspondientes a lesiones cancerosas. En las imágenes por PET sin eliminación de fondo, estos puntos críticos quedaron sobrecargados y enmascarados por la gran señal de fondo.

La Figura 10A muestra un proceso de ejemplo 1000 para utilizar el contexto anatómico proporcionado por la segmentación por CT de cuerpo entero para detectar lesiones y determinar índices de riesgo útiles que cuantifiquen el estado del cáncer (por ejemplo, el estado del cáncer de próstata) de un sujeto utilizando imágenes por PET/CT obtenidas después de la administración de PylTM como radiofármaco. Como se muestra en la Figura 10A, las imágenes por PET/CT se obtienen 1010, se determina el contexto anatómico 1012 a través de la segmentación de huesos y tejido blando y se utiliza para obtener mediciones (por ejemplo, de lesiones y/o índices de riesgo) de la imagen por PET 1014. La Figura 10B muestra una imagen por PET/CT de ejemplo 1016 y la Figura 10C muestra segmentaciones de ejemplo de huesos y tejido blando 1018a y 1018b. Como se muestra en la Figura 10D, la segmentación de hueso y tejido blando (por ejemplo, que se muestra en la imagen 1020a) se puede utilizar para eliminar la señal de fondo (por ejemplo, de regiones de tejido de fondo, como las que se muestran en la imagen 1020b), dejando solo la señal deseada de puntos críticos indicativos de lesiones cancerosas 1020c.

Las Figuras 11-13 ilustran este proceso, mostrando cómo la segmentación de una imagen por CT se puede transferir a una imagen por PET, y se utilizan para proporcionar un contexto anatómico para la eliminación del fondo y la detección de lesiones. En particular, la Figura 11A y la Figura 11B muestran diferentes vistas de una imagen por CT, en la que se ha realizado la segmentación de huesos. Los diversos huesos segmentados están etiquetados con diferentes colores en las vistas que se muestran en la Figura 11A y la Figura 11B. En particular, gracias al enfoque de "recuadro delimitador" descrito en la presente, incluso una segmentación tan compleja y de gran escala se puede realizar de forma extremadamente rápida. La segmentación mostrada en las Figuras 11A y 11B se realizó en menos de 180 segundos.

Como se muestra en la Figura 12, la segmentación de huesos y tejido blando se puede utilizar para explicar la absorción normal en ciertas regiones de tejido de fondo, lo que puede suceder en circunstancias normales y enmascarar señales de puntos críticos útiles que indican la presencia de lesiones cancerosas. En las imágenes por PET/CT realizadas con PyL™, puede producirse una absorción normal en los riñones, el duodeno, el intestino delgado, el bazo, el hígado, el páncreas, el estómago, la glándula suprarrenal, el recto y los testículos. La Figura 12 muestra las regiones antes mencionadas identificadas en rojo. Como se muestra en la Figura 13A, una vez que se restan las intensidades de fondo debidas a la acumulación normal de PyL™ en estas regiones, las lesiones se vuelven fácilmente observables y pueden detectarse. Una de estas lesiones 1302 es visible en las Figuras 13A - D. Lesiones como la lesión 1302 pueden detectarse, por ejemplo, a través de un enfoque de umbralización, y clasificarse como positivas para PyL™ (es decir, indicativas de cáncer), por ejemplo, como se describió anteriormente. Al igual que con la segmentación, la detección de lesiones también es rápida. La lesión 1302 se detectó en menos de 5 segundos.

La Figura 14A y la Figura 14B muestran los resultados del procesamiento de imágenes por PET y del enfoque de detección de lesiones descrito anteriormente realizado en imágenes por PET/CT obtenidas para un hombre de 65 años con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. La puntuación del antígeno prostático específico (PSA) del paciente fue de 6.8 ng/ml. Las imágenes por PET se obtuvieron después de la administración de PyL™ como radiofármaco. La Figura 14A muestra la imagen por PET/CT inicial, sin procesar. La Figura 14B muestra la imagen después del procesamiento descrito en la presente. Se elimina la intensidad de fondo y se observan fácilmente varias lesiones pequeñas. La segmentación de los 49 huesos y 8 regiones de tejidos blandos (por ejemplo, órganos) se realizó en menos de 180 segundos.

La Figura 15A y la Figura 15B muestran los resultados del procesamiento de imágenes PET y del enfoque de detección de lesiones realizado en imágenes PET/CT obtenidas para un hombre de 54 años con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. El PSA del paciente fue de 33.55 ng/ml. Las imágenes por PET se obtuvieron después de la administración de PyL™ como radiofármaco. La Figura 15A muestra la imagen por PET/CT inicial, sin procesar. La Figura 15B muestra la imagen después del procesamiento descrito en la presente. Se elimina la intensidad de fondo y se observan fácilmente varias lesiones pequeñas. La segmentación de los 49 huesos y las 8 regiones de tejidos blandos (por ejemplo, órganos) se realizó de nuevo en menos de 180 segundos o en torno a esa cifra.

En consecuencia, este ejemplo demuestra cómo el enfoque de segmentación de cuerpo entero descrito en la presente contextualiza las imágenes con PyL™, con segmentación automatizada de 27 órganos de tejidos blandos y 49 huesos, para detectar, cuantificar y rastrear lesiones ávidas con PyL™. Este enfoque permitiría a los médicos formular preguntas clínicamente relevantes para un mejor tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata. Se demostraron (estadísticamente) ventajas como el aumento de la exactitud diagnóstica, la precisión, la velocidad y la reproducibilidad en el contexto del análisis de imágenes 1404-SPECT asistido por inteligencia artificial (véase, por ejemplo, la publicación PCT WO2019/136349), también pueden obtenerse para las imágenes por PET con PyL™.

Ejemplo 4: Ejemplo de regiones de segmentación de huesos y tejidos blandos

Este ejemplo proporciona un listado de un conjunto de regiones óseas y de tejidos blandos de ejemplo que un sistema desarrollado con los enfoques y las formas de realización descritos en la presente puede identificar mediante la segmentación de imágenes por CT. En particular, a continuación se enumeran 67 huesos y 22 regiones de tejidos blandos que han sido etiquetados manualmente (por ejemplo, identificados por uno o más expertos humanos) en un conjunto de imágenes por CT. Estas imágenes por CT etiquetadas manualmente se pueden utilizar como datos de entrenamiento para los enfoques de aprendizaje automático que se describen en la presente. Por ejemplo, mientras que los Ejemplos 1-3 describen versiones actuales de software que implementan enfoques de segmentación de cuerpo entero que segmentan 49 huesos y 8 regiones de tejido blando, su funcionalidad se puede actualizar fácilmente para segmentar cualquier número de las 67 regiones de huesos y 22 regiones de tejido blando enumeradas en este ejemplo. En consecuencia, este ejemplo muestra que se pueden desarrollar formas de realización de los sistemas y métodos descritos en la presente para identificar regiones similares, incluidas, entre otras, las regiones específicas descritas en este ejemplo. Ciertos sistemas y métodos pueden identificar regiones de tejido no necesariamente enumeradas en este ejemplo. En ciertas formas de realización, se identifican regiones tanto de hueso como de tejido blando. En ciertas formas de realización, algunos sistemas y métodos pueden identificar sólo huesos o sólo tejido blando.

Como se indica en el siguiente listado, ciertos huesos del lado izquierdo y derecho se identifican como regiones de tejido separadas (por ejemplo, una clavícula izquierda y una clavícula derecha) y, en ciertos casos, los miembros individuales de grandes grupos de huesos se identifican por separado. Por ejemplo, el siguiente listado de ejemplo muestra que las costillas y vértebras individuales se identifican a través del enfoque de segmentación de este ejemplo (las costillas y vértebras específicas están numeradas en el listado). Este ejemplo también debería dejar claro que los enfoques descritos en la presente se pueden utilizar para segmentar diversas regiones en todo el cuerpo, incluidas, entre otras, las regiones enumeradas en la presente.

Regiones de segmentación:

Huesos (67)

	clavícula_izquierda
	clavícula_derecha
	fémur_izquierdo
5	fémur_derecho
	peroné_izquierdo
	peroné_derecho
	cadera_hueso_izquierdo
	cadera_hueso_derecho
10	húmero_izquierdo
	húmero_derecho
	mandíbula
	rótula_izquierda
	rótula_derecha
15	radio_izquierdo
	radio_derecho
	costilla_izquierda_1
	costilla_izquierda_2
	costilla_izquierda_3
20	costilla_izquierda_4
	costilla_izquierda_5
	costilla_izquierda_6
	costilla_izquierda_7
	costilla_izquierda_8
25	costilla_izquierda_9
	costilla_izquierda_10
	costilla_izquierda_11
	costilla_izquierda_12
	costilla_derecha_1
30	costilla_derecha_2
	costilla_derecha_3

	costilla_derecha_4
	costilla_derecha_5
	costilla_derecha_6
	costilla_derecha_7
5	costilla_derecha_8
	costilla_derecha_9
	costilla_derecha_10
	costilla_derecha_11
	costilla_derecha_12
10	sacro_y_cóccix
	escápula_izquierda
	escápula_derecha
	cráneo
	esternón
15	tibia_izquierda
	tibia_derecha
	cúbito_izquierdo
	cúbito_derecho
	vértebras_cervicales_todas
20	vertebra_lumbar_1
	vertebra_lumbar_2
	vertebra_lumbar_3
	vertebra_lumbar_4
	vertebra_lumbar_5
25	vertebra_lumbar_6
	vertebra_torácica_1
	vertebra_torácica_2
	vertebra_torácica_3
	vertebra_torácica_4
30	vertebra_torácica_5
	vertebra_torácica_6

	vertebra_torácica_7
	vertebra_torácica_8
	vertebra_torácica_9
	vertebra_torácica_10
5	vertebra_torácica_11
	vertebra_torácica_12
	<u>Tejido blando (22):</u>
	glándula_suprarrenal_izquierda
	glándula_suprarrenal_derecha
10	aorta_parte_abdominal
	parte_torácica_aorta
	cerebro
	bronquios_izquierdos
	bronquios_derechos
15	vesícula biliar
	glúteo_mayor_izquierdo
	glúteo_mayor_derecho
	corazón
	riñón_izquierdo
20	riñón_derecho
	hígado
	pulmón_izquierdo
	pulmón_derecho
	páncreas
25	próstata
	recto
	Bazo
	vejiga_urinaria
	ventrículo
30	<u>v. Ejemplo 5: Cálculo de índices de puntos críticos para la cuantificación de la absorción de radiofármacos y la evaluación de criterios de valoración clínicos</u>

El Ejemplo 5 es un enfoque de ejemplo que utiliza los métodos de segmentación y detección de puntos críticos descritos en la presente para calcular, para un punto crítico detectado en particular, un valor de índice de punto crítico que se puede utilizar para inferir y/o cuantificar la absorción de radiofármaco dentro de la lesión que representa el punto crítico detectado. El índice de punto crítico calculado se puede relacionar con criterios de valoración clínicos, incluida la tasa de supervivencia de un paciente, y para determinar la estrategia de tratamiento. Cuando se calculan para múltiples imágenes, recopiladas en diferentes puntos temporales, los valores del índice calculados se pueden comparar entre sí para un paciente en particular, y el cambio en el índice se puede utilizar para evaluar la eficacia de un tratamiento y hacer un pronóstico de cómo cambiará el índice en el futuro cercano. En ciertas formas de realización, el índice calculado puede predecir la sensibilidad hacia el tratamiento dirigido al ligando de imágenes. En ciertas formas de realización, el índice calculado también se puede incluir en nomogramas para una estratificación efectiva de los pacientes.

El enfoque de este ejemplo utiliza un conjunto de imágenes por CT-PET obtenidas para un paciente en particular después de la administración de un radiofármaco que comprende un agente de unión a PSMA, por ejemplo, PyL™. Sin embargo, los enfoques descritos en la presente son independientes del radiofármaco particular utilizado para la obtención de imágenes y pueden utilizarse con una variedad de radiofármacos diferentes, por ejemplo, ^{99m}Tc-MIP-1404, ¹⁸F-PyL, ⁶⁸Ga-PSMA-11, ¹⁸F-NaF, ¹¹C-colina, [18F]FDG, [18F]FACBC, etc.

Se utiliza un enfoque basado en aprendizaje automático de acuerdo con los sistemas y métodos descritos en la presente para identificar varios VOI objetivo dentro de la imagen por CT. Como se describe en la presente, los VOI objetivo son volúmenes en la imagen por CT identificados, automáticamente, por el enfoque de segmentación, para corresponder a regiones de tejido objetivo particulares. En este enfoque de ejemplo, se identifican los VOI objetivo correspondientes a un hígado, una porción de aorta y una glándula parótida. Como se describe en la presente, estas regiones de tejido particulares (el hígado, la porción de la aorta y la glándula parótida) sirven como regiones de referencia para el cálculo del índice de punto crítico. También se pueden identificar otros VOI objetivo correspondientes a otras regiones de tejido objetivo, además de las regiones de referencia. Las máscaras de segmentación que representan los VOI objetivo identificados se mapean a la imagen por PET para identificar los volúmenes 3D correspondientes dentro de la imagen por PET. De esta manera, se identifican en la imagen por PET los volúmenes de referencia 3D correspondientes al hígado, la porción aorta y la glándula parótida. Una vez identificado, cada volumen de referencia 3D particular se utiliza para calcular un valor de intensidad de referencia correspondiente que proporciona una medida de las intensidades de los vóxeles dentro del volumen de referencia 3D particular. En este ejemplo, se utiliza una intensidad media dentro de cada volumen, aunque son posibles otras medidas (por ejemplo, una mediana, un máximo, un modo, etc.).

Para calcular un valor de índice para un punto crítico identificado en particular, se calcula un valor de intensidad de punto crítico para ese punto crítico en particular y se compara con los valores de intensidad de referencia. De manera similar a los valores de referencia, el valor de intensidad del punto crítico proporciona una medida de la intensidad de los vóxeles del punto crítico. En este ejemplo, se calcula un valor máximo, aunque, como con los valores de referencia, se pueden utilizar otras medidas. Como muestra este ejemplo, la medida particular utilizada para calcular el valor de intensidad del punto crítico no necesita ser la misma que la utilizada para calcular los valores de intensidad de referencia. Para calcular el valor de índice de punto crítico, los valores de intensidad de referencia se pueden mapear a los valores de índice de referencia en una escala, y luego el valor de índice de punto crítico se puede calcular en función de si el valor de intensidad de punto crítico se encuentra por encima, por debajo o entre los valores de referencia.

Por ejemplo, normalmente el valor de intensidad de referencia calculado a partir del volumen de referencia correspondiente a la porción de la aorta (esta región -la aorta- se utiliza para proporcionar una medida de absorción en la acumulación de sangre y también puede denominarse valor de referencia de sangre o acumulación de sangre) es el de menor valor, seguido por el hígado y luego la región parótida. En consecuencia, a un punto crítico cuyo valor de intensidad sea igual al valor de referencia de sangre se le asignará un valor de índice de punto crítico igual a 100; a un punto crítico cuyo valor de intensidad sea igual al valor de referencia del hígado se le asignará un valor de índice de punto crítico igual a 200; y a un punto crítico cuyo valor de intensidad sea igual al valor de referencia de la glándula parótida se le asignará un valor de índice de punto crítico igual a 300. Los valores de índice de punto crítico para los valores de intensidad de punto crítico que se encuentran entre dos valores de intensidad de referencia se pueden determinar mediante interpolación (por ejemplo, interpolación lineal).

De esta manera, a un punto crítico detectado se le puede asignar un valor de índice que cuantifica, de manera estandarizada (por ejemplo, para que sea comparable entre diferentes imágenes), un nivel de absorción de radiofármaco en la lesión particular que representa el punto crítico. Como se describe en la presente, estos índices pueden estar relacionados con la supervivencia, lo que, a su vez, los hace útiles para el manejo del tratamiento. Por ejemplo, dependiendo del desenlace previsto del paciente, se puede considerar un tratamiento más o menos agresivo. El precio de los tratamientos también puede incluirse como factor. El índice es especialmente útil cuando se mide a lo largo del tiempo. Al comparar índices a lo largo del tiempo y múltiples exámenes de imágenes de un paciente, el cambio en el índice se puede utilizar para evaluar la eficacia de un tratamiento y hacer un pronóstico de cómo cambiará el índice en el futuro cercano.

En particular, una ventaja significativa del enfoque descrito en este ejemplo con respecto a los enfoques anteriores es la capacidad de calcular valores de intensidad de referencia (así como valores de intensidad de puntos críticos) a partir de volúmenes 3D identificados automáticamente proporcionados por los enfoques de segmentación basados en inteligencia artificial descritos en la presente. Los enfoques anteriores que intentaron cuantificar regiones de imágenes que representan lesiones se basaban en el marcado manual (por ejemplo, mediante la colocación de un marcador circular) de regiones en cortes 2D para identificar regiones 2D de interés que se encuentran dentro de una región de tejido de referencia. A diferencia de estas pequeñas regiones 2D, el volumen 3D que se identifica mediante los enfoques utilizados en la presente captura intensidades en todos los órganos y, por lo tanto, ofrece una mayor exactitud y repetibilidad. Además, al utilizar una segmentación automatizada exacta, se obtienen mayores aumentos en la exactitud y repetibilidad.

Además, en lugar de clasificar una lesión detectada utilizando uno de un pequeño número de valores, el enfoque de este ejemplo utiliza un índice que varía continuamente calculado mediante interpolación. Este enfoque proporciona información más detallada que puede utilizarse para gestionar la estrategia de tratamiento y realizar un seguimiento de la progresión de la enfermedad y/o la eficacia del tratamiento a lo largo del tiempo de forma exacta y detallada.

vi. Ejemplo 6: Detección automatizada de puntos críticos y cuantificación de la absorción en el hueso y la linfa local

La obtención de imágenes híbridas por PET/CT con PyL™-PSMA (por ejemplo, imágenes por PET/CT adquiridas de un paciente después de administrarle PyL™) es una herramienta prometedora para la detección del cáncer de próstata metastásico. Las tecnologías de segmentación de imágenes, detección de puntos críticos y cuantificación de la presente divulgación se pueden utilizar como base para proporcionar una evaluación cuantitativa automatizada de la absorción anormal de PyL™-PSMA en el hueso y la linfa local (es decir, ganglios linfáticos localizados dentro y/o en una proximidad sustancial a una región pélvica de un paciente). En particular, como se muestra en este ejemplo, las técnicas de segmentación de imágenes y detección de puntos críticos de acuerdo con los sistemas y métodos descritos en la presente se pueden utilizar para analizar automáticamente imágenes por PET para detectar puntos críticos que un médico podría identificar como lesiones malignas.

En este ejemplo, se evaluaron las exploraciones por PET/CT para identificar automáticamente, dentro de las imágenes por PET de las exploraciones, puntos críticos correspondientes a posibles lesiones óseas y de ganglios linfáticos locales. Para cada exploración, se realizó una segmentación semántica de la imagen por CT utilizando los enfoques de aprendizaje profundo descritos en la presente para identificar un conjunto de regiones específicas de huesos y tejidos blandos (por ejemplo, órganos). Una vez obtenida, la segmentación de la imagen por CT se transfirió (por ejemplo, se mapeó) a la imagen por PET de la exploración por PET/CT para identificar los volúmenes 3D correspondientes en la imagen por PET. En cada imagen por PET, se eliminaron las intensidades correspondientes a la absorción de fondo suprimiendo las intensidades en los volúmenes identificados correspondientes a una vejiga urinaria, un hígado y un riñón. La segmentación también se utilizó para definir volúmenes relevantes en los que detectar puntos críticos. Luego se aplicaron algoritmos de detección de manchas para identificar puntos críticos anormales que representan posibles lesiones óseas o posibles ganglios linfáticos locales malignos. Se utilizaron volúmenes de referencia correspondientes a un hígado y una parte torácica de una aorta para calcular los valores SUV de referencia.

La exactitud del enfoque de detección de puntos críticos en este ejemplo se validó comparando la detección de puntos críticos en imágenes por PET utilizando el enfoque automatizado descrito en la presente con anotaciones manuales que identifican lesiones óseas y lesiones de ganglios linfáticos de equipos de médicos. Se utilizó un conjunto de 157 exploraciones por PET/CT que fueron anotadas para lesiones óseas (114 de las imágenes no tenían ninguna lesión y 11 de las imágenes tenían más de tres lesiones) para evaluar la exactitud en la detección de puntos críticos correspondientes a lesiones óseas y un conjunto de 66 exploraciones que fueron anotadas para lesiones de ganglios linfáticos locales (40 imágenes sin lesiones y seis con más de tres lesiones). El algoritmo de detección de huesos identificó el 97% de todas las lesiones óseas anotadas, con un promedio de 109 puntos críticos por imagen. El algoritmo de detección de ganglios linfáticos locales encontró el 96% de todos los ganglios linfáticos locales malignos anotados, con un promedio de 32 puntos críticos por exploración.

En este ejemplo también se evaluó la exactitud de la segmentación de aprendizaje profundo. El algoritmo de segmentación fue entrenado para segmentar un conjunto de 52 huesos y 7 regiones de tejido blando (por ejemplo, órganos) utilizados para definir la región de búsqueda de puntos críticos o como regiones de referencia. Se realizó y evaluó el entrenamiento y la validación para cada región particular (región ósea o de tejido blando) utilizando una identificación manual de esa región en una imagen por CT. Por ejemplo, se utilizaron 140 hígados identificados manualmente para entrenar el algoritmo de segmentación del hígado y se utilizaron 37 hígados identificados manualmente para la validación. De manera similar, se utilizaron 61 y 14 aortas identificadas manualmente para el entrenamiento y la validación de la segmentación de la región de la aorta, respectivamente. Para la segmentación del hígado, se obtuvieron puntuaciones Dice de 0.99 y 0.96 para los conjuntos de entrenamiento y validación, respectivamente. Para la segmentación de la aorta, se obtuvieron puntuaciones Dice de 0.96 y 0.89 para el entrenamiento y la validación, respectivamente. Finalmente, se utilizó un conjunto de diez imágenes adicionales que

no se utilizaron en el desarrollo del algoritmo para evaluar la generalización. Para estas diez imágenes, las puntuaciones Dice que caracterizan la exactitud de segmentación del hígado y la aorta fueron 0.97 ± 0.01 y 0.91 ± 0.5 , respectivamente.

- 5 A continuación se muestra un listado completo de los 52 huesos específicos (el sacro y el cóccix aparecen en una sola línea como "sacro_y_cóccix", pero corresponden a dos regiones segmentadas) y las 7 regiones de tejido blando utilizadas en este ejemplo en particular.

Regiones óseas:

- escápula_izquierda
- clavícula_izquierda
- 10 clavícula_izquierda
- clavícula_derecha
- cadera_hueso_izquierdo
- cadera_hueso_derecho
- costilla_izquierda_1
- 15 costilla_izquierda_10
- costilla_izquierda_11
- costilla_izquierda_12
- costilla_izquierda_2
- costilla_izquierda_3
- 20 costilla_izquierda_4
- costilla_izquierda_5
- costilla_izquierda_6
- costilla_izquierda_7
- costilla_izquierda_8
- 25 costilla_izquierda_9
- costilla_derecha_1
- costilla_derecha_10
- costilla_derecha_11
- costilla_derecha_12
- 30 costilla_derecha_2
- costilla_derecha_3
- costilla_derecha_4
- costilla_derecha_5

- costilla_derecha_6
- costilla_derecha_7
- costilla_derecha_8
- costilla_derecha_9
- 5 sacro_y_cóccix
- escápula_izquierda
- escápula_derecha
- esternón
- vertebra_lumbar_1
- 10 vertebra_lumbar_2
- vertebra_lumbar_3
- vertebra_lumbar_4
- vertebra_lumbar_5
- vertebra_torácica_1
- 15 vertebra_torácica_10
- vertebra_torácica_11
- vertebra_torácica_12
- vertebra_torácica_2
- vertebra_torácica_3
- 20 vertebra_torácica_4
- vertebra_torácica_5
- vertebra_torácica_6
- vertebra_torácica_7
- vertebra_torácica_8
- 25 vertebra_torácica_9

Regiones de tejidos blandos:

- aorta_parte_abdominal
- parte_torácica_aorta
- riñón_izquierdo
- 30 riñón_derecho
- hígado

próstata

vejiga_urinaria

En consecuencia, este ejemplo demuestra el uso de la segmentación semántica basada en aprendizaje profundo para la identificación automatizada de puntos críticos y para el cálculo de valores de referencia SUV en imágenes por PET/CT con $[^{18}\text{F}]$ DCFPyL (PyL™-PSMA).

vii. Ejemplo 7: Puntuación de PSMA de la lesión y afectación de la lesión ponderada por PSMA

Este ejemplo proporciona un enfoque para asignar índices de puntos críticos detectados, basándose en una comparación de las intensidades de los puntos críticos individuales con los niveles de referencia, y luego utilizando los índices de puntos críticos individuales asignados para determinar índices generales que representan una suma ponderada de medidas del tamaño de la lesión. Los índices utilizados en este ejemplo se utilizan para evaluar el estado del cáncer en pacientes a los que se les tomaron imágenes mediante un agente de unión a PSMA y mediante imágenes por PET-CT.

En particular, los índices de puntos críticos individuales se determinan mediante interpolación a partir de nuestros niveles de referencia, de forma similar al enfoque descrito en el Ejemplo 5. En este ejemplo, los VOI de referencia correspondientes a una porción de aorta y una porción de hígado se segmentan y se mapean a volúmenes 3D correspondientes en una imagen por PET. El volumen de la porción de la aorta se utiliza para determinar una intensidad de referencia sanguínea, y el volumen del hígado se utiliza para determinar una intensidad de referencia hepática. En este ejemplo, cada intensidad de referencia se determina a partir de su volumen correspondiente tomando una intensidad promedio (SUV) en el volumen correspondiente, pero también se podrían utilizar otras medidas, como un valor máximo, pico o mediano. Los niveles de referencia en una escala, denominados puntuación de PSMA de la lesión (LPS), se asignan a valores de intensidad basados en las intensidades de referencia (SUV) de sangre e hígado de la siguiente manera: un LPS de 0 se asigna a un nivel de SUV 0, un LPS de 1 se asigna a la intensidad de referencia de sangre, un LPS de 2 se asigna a la intensidad de referencia del hígado y un LPS máximo de 3 se asigna a una intensidad de referencia calculada como el doble de la intensidad de referencia del hígado.

A los puntos críticos individuales se les asignan puntuaciones LPS en función de sus intensidades individuales. Para los puntos críticos individuales que tienen intensidades que van desde 0 hasta la intensidad de referencia máxima (el doble de la intensidad de referencia del hígado), la puntuación LPS correspondiente a la intensidad del punto críticos individual se interpola a partir de la escala de referencia. A los puntos críticos que tienen intensidades mayores que la intensidad de referencia máxima se les asigna el LPS máximo de 3.

Se presentan dos ejemplos de índices de riesgo general que pueden calcularse utilizando puntos críticos detectados y los índices de puntos críticos individuales (puntuaciones LPS) se calculan como sumas ponderadas de tamaños de puntos críticos en volúmenes particulares correspondientes a regiones de tejido donde pueden aparecer lesiones cancerosas. Un primer ejemplo de índice es el volumen o relación de lesiones óseas/linfáticas/prostáticas totales ponderadas por PSMA (PTLV o PTLR). Este índice es una suma ponderada de los volúmenes de las lesiones, siendo el peso la puntuación de PSMA de la lesión. La suma se calcula por separado para los volúmenes 3D correspondientes al hueso (por ejemplo, una región esquelética), los ganglios linfáticos y la próstata como la suma ponderada de los volúmenes de puntos críticos para los puntos críticos encontrados en cada región en particular. En particular, la suma ponderada se calcula de la siguiente manera:

$$\Sigma(\text{volumen de la lesión} \times \text{puntuación de psma de la lesión})$$

En ciertos casos, puede ser preferible utilizar una relación que se puede calcular dividiendo la suma ponderada por el volumen 3D total de la región particular (por ejemplo, en la imagen por PET). La ponderación de los volúmenes de puntos críticos sumados por LPS, en lugar de, por ejemplo, SUV o SUV normalizado, es ventajosa ya que la expresión de PSMA en forma de valores SUV (normalizados) puede no estar relacionada con la agresividad de la enfermedad de manera lineal. Es decir, por ejemplo, no es un hecho que un punto crítico con una intensidad de 100 represente una lesión cinco veces peor que la representada por un punto crítico con una intensidad de 20. El cálculo de la puntuación LPS y la ponderación de los puntos críticos según dicha puntuación proporcionan una escala para comparar diferentes puntos críticos.

Otro ejemplo de índice es el diámetro agregado de hueso/linfa (PLAD) ponderado por PSMA. Este índice también es una suma de una medida del tamaño de la lesión, ponderada por la puntuación LPS, pero en lugar del volumen, este índice utiliza un diámetro promedio (por ejemplo, promedio de los diámetros x, y, y z) de cada punto crítico. Dado que el volumen es una cantidad tridimensional, un cambio menor en el volumen de una lesión grande puede dominar (por ejemplo, provocar grandes fluctuaciones en la suma) sobre los cambios en el tamaño de lesiones más pequeñas. El uso del diámetro promedio mitiga este efecto. Este índice se calcula de la siguiente manera:

$$\Sigma(\text{diámetro promedio de la lesión} \times \text{puntuación de psma de la lesión})$$

Se puede calcular el diámetro agregado ponderado para el hueso y la linfa.

vii. Ejemplo 8: Rendimiento mejorado en el análisis de imágenes asistido por AI para pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio

5 99mTc MIP-1404 (1404) es un agente de imágenes dirigido a PSMA para la detección y estadificación del cáncer de próstata clínicamente significativo. La evaluación manual de la absorción del trazador en imágenes por SPECT/CT introduce limitaciones inherentes en la estandarización inter e intralector. Este ejemplo describe un estudio que evaluó el rendimiento de las lecturas asistidas por PSMA-IA, en donde se realiza la segmentación automatizada de los volúmenes de próstata y otras regiones de tejido objetivo de acuerdo con las formas de realización descritas en la presente, sobre la evaluación manual y los predictores clínicos conocidos.

10 El estudio analizó 464 pacientes evaluables con cáncer de próstata de riesgo muy bajo, bajo o intermedio, cuya biopsia de diagnóstico indicó un grado de Gleason $\leq 3+4$ y/o que eran candidatos para vigilancia activa (1404-3301). Todos los sujetos recibieron una inyección intravenosa de 1404 y se realizaron imágenes por SPECT/CT entre 3 y 6 horas después de la dosis. Tres lectores independientes evaluaron las imágenes. Todos los sujetos se sometieron a una RP voluntaria (riesgo bajo e intermedio) o a una biopsia de próstata (riesgo muy bajo) después de la dosis. Se declaró la enfermedad clínicamente significativa en sujetos con grado de Gleason 7 o superior. El PSMA-IA se desarrolló y bloqueó antes del análisis. Tres lectores independientes diferentes utilizaron PSMA-IA para obtener la expresión cuantitativa de 1404 en la próstata frente al fondo (índice de PSMA). El índice de PSMA de todos los lectores y sujetos se comparó con la referencia histopatológica, lo que produjo 6 curvas características operativas del receptor (ROC) (3 lecturas manuales + 3 lecturas asistidas por PSMA-IA). También se evaluó el rendimiento clínico de la lectura asistida por PSMA-IA 1404 comparando el área bajo la curva ROC (AUC) de un modelo multivariado (PSA, estadificación clínica y puntuación de Gleason diagnóstica) con y sin índice de PSMA.

15 En el manual se muestran AUC demostradas de 0.62, 0.62 y 0.63. Las lecturas con PSMA-IA demostraron AUC de 0.65, 0.66 y 0.66. El rendimiento de PSMA-IA en términos de AUC fue superior al manual en todas las comparaciones por pares $3 \times 3 = 9$ entre los dos grupos de lectores, con una mejora estadísticamente significativa observada en cinco casos (p nominal < 0.05), sin tener en cuenta las comparaciones múltiples. La capacidad predictiva del modelo multivariado inicial, sin índice de PSMA, fue de AUC 0.74. Al agregar el índice de PSMA, la capacidad predictiva del modelo aumentó a AUC 0.77. El modelo de regresión logística indicó que el índice de PSMA ($p=0.004$), el PSA preoperatorio (0.018) y el % de núcleos positivos ($p<0.001$) se asociaron significativamente con una enfermedad clínicamente significativa. Al medir la reproducibilidad, los coeficientes de correlación logarítmica (índice de PSMA) para pares de lectores PSMAAI fueron 0.94, 0.97 y 0.98.

20 En consecuencia, el estudio descrito en este ejemplo demostró que PSMA-IA proporciona una plataforma estandarizada para generar una evaluación cuantitativa reproducible de 1404. La lectura asistida por PSMA-IA demostró una mejora aditiva sobre los predictores conocidos para identificar a hombres con enfermedad clínicamente significativa.

ix. Ejemplo 9: Cálculo automatizado de índices de PSMA para la cuantificación de la absorción de 18F-DCFPyL en imágenes por PET/CT para la estadificación del cáncer de próstata

40 Este ejemplo demuestra la segmentación automatizada de imágenes, la detección de lesiones y el cálculo de una puntuación de índice estandarizado basado en índices de puntos críticos asignados a lesiones detectadas a través de formas de realización de los enfoques descritos en la presente. Los procedimientos automatizados de análisis de imágenes se utilizan para evaluar el estado del cáncer en pacientes a los que se les ha realizado una PET/CT tras administrarles el radiofármaco 18F-DCFPyL (PyL™).

45 En este ejemplo, se utilizó una canalización de aprendizaje profundo en cascada para segmentar los órganos relevantes en la imagen por CT, y las segmentaciones se proyectan en el espacio de la imagen por PET. En particular, las regiones objetivo correspondientes a un volumen óseo correspondiente a los huesos del sujeto, un volumen linfático correspondiente a las regiones linfáticas y un volumen de próstata correspondiente a una glándula prostática se segmentaron en la imagen por CT y se mapearon para identificar volúmenes 3D correspondientes en la imagen por PET. Asimismo, los volúmenes de la aorta y del hígado correspondientes a una porción de la aorta y el hígado también se segmentaron y mapearon en la imagen por PET para su uso como regiones de referencia como se describe en la presente.

50 Se detectaron puntos críticos en la imagen por PET. Los puntos críticos que se consideraron que representaban lesiones se segmentan manualmente, así como las lesiones adicionales que no detecta el algoritmo. Cada punto

crítico individual detectado se cuantificó calculando un índice de punto crítico individual denominado índice miPSMA de lesión (LPI). Como se describe en los Ejemplos 6 y 7 anteriores, el LPI utilizado en este ejemplo es un índice continuo calculado utilizando volúmenes segmentados automáticamente (en lugar de identificados manualmente). En consecuencia, ofrece ventajas sobre los enfoques anteriores que utilizan la identificación manual de varios órganos en imágenes y que sólo clasifican las lesiones utilizando un número pequeño y finito de valores enumerados. En consecuencia, este enfoque proporciona información más detallada que puede utilizarse para gestionar la estrategia de tratamiento y realizar un seguimiento de la progresión de la enfermedad y/o la eficacia del tratamiento a lo largo del tiempo de forma exacta y detallada.

El LPI para cada punto crítico detectado se calculó en base a valores de referencia determinados a partir del grupo de sangre (medido a partir de un volumen de aorta identificado) y regiones de referencia del hígado, por ejemplo, similar a lo descrito en el Ejemplo 7 anterior. En particular, se midió una intensidad de referencia del grupo de sangre (valor SUV) utilizando un volumen de aorta dentro de la imagen por PET, y se midió una intensidad de referencia del hígado a partir de un volumen del hígado identificado en la imagen por PET. Tanto los niveles de intensidad de referencia del grupo de sangre como del hígado se midieron como SUV medio (SUV_{medio}) dentro del volumen correspondiente en una imagen por PET. Se asignaron valores de índice LPI de referencia de 1 y 2 a las intensidades de referencia del grupo de sangre y del hígado, respectivamente. Se asignó un nivel de índice de referencia máximo de 3 a una intensidad de referencia correspondiente al doble del valor de intensidad de referencia del hígado.

A cada punto crítico detectado individualmente se le asignaron puntuaciones LPI basadas en (i) un valor de intensidad de punto crítico medido para el punto crítico y (ii) una comparación con los valores de intensidad de referencia del grupo de sangre y del hígado y los niveles de índice de referencia antes mencionados. En particular, para cada punto crítico, se calculó un valor de intensidad de punto crítico individual correspondiente a una absorción media de la lesión como un SUV medio a través de los vóxeles del punto crítico. Para un punto crítico individual, se asignó un LPI igual a 1 si el valor medio de absorción estándar de la lesión (SUV_{medio}) era igual al valor de referencia del grupo de sangre; se asignó un LPI igual a 2 a los puntos críticos con valores medios de absorción de la lesión iguales al valor de absorción de referencia del hígado; y se asignó un LPI igual a 3 a los puntos críticos con un valor medio de absorción de la lesión igual o superior al doble de la absorción de referencia del hígado. En el caso de los puntos críticos con intensidades comprendidas entre los valores de intensidad de referencia, se interpolaron los LPI de cada punto crítico a partir de los pares de valores de intensidad del punto crítico y valores de índice de intensidad de referencia.

Se calculó un volumen de lesión agregado dentro de la región ósea como una suma ponderada de los volúmenes de los puntos críticos individuales detectados dentro del volumen óseo en la imagen por PET, con el volumen de cada punto crítico ponderado por su LPI correspondiente. De esta manera se calculó un índice de volumen total de lesión ponderado por PSMA (PLTV) para la región ósea, denominado $PLTV_{óseo}$. Los valores del índice PLTV también se calcularon de manera análoga para las regiones linfática ($PLTV_{linfa}$) y prostática ($PLTV_{próstata}$). Para cada una de las tres regiones, se utilizaron conjuntos de datos de imágenes por PET/CT de sujetos que tenían diversas indicaciones diferentes para determinar automáticamente los valores del índice PLTV.

Se evaluó el rendimiento de la técnica automatizada basada en IA mediante la comparación con la segmentación manual de órganos y la anotación de imágenes para identificar puntos críticos, y se compararon los valores del índice PLTV calculados para diferentes indicaciones en diferentes regiones.

Utilizando la interpretación manual de expertos como estándar de oro para la comparación, se determinó que el algoritmo automatizado de detección de puntos críticos tenía una sensibilidad del 92.1% para las lesiones óseas (97.2% en los 52 huesos segmentados automáticamente) y del 96.2% para las lesiones linfáticas. En promedio, se detectaron 17 puntos críticos óseos por exploración y 23 puntos críticos linfáticos por exploración.

Los valores del índice PLTV se calcularon utilizando un conjunto de datos de muestra de 197 imágenes por PET/CT para la región ósea, 99 imágenes por PET/CT para la región linfática y 43 imágenes por PET/CT para la región de la próstata. En los conjuntos de datos, el 94% de los LPI de puntos críticos individuales determinados estaban entre 1 y 3, con LPI mínimos determinados para las regiones ósea, linfática y prostática de 0.82, 1.1, y 1.3, respectivamente. Los valores medianos de LPI para las regiones ósea, linfática y prostática fueron 1.5, 2.0, y 2.3, respectivamente.

Para cada región, se calcularon índices PLTV para sujetos que tenían diversas indicaciones diferentes de la siguiente manera: Respuesta al tratamiento (TR), detección (S), recién diagnosticado (ND), metastásico (M), sospecha de recurrencia (SR), recurrente (R). Los valores del índice PLTV se compararon entre indicaciones calculando las medias de los valores en el rango intercuartil (IQR_{media}), excluyendo así los valores atípicos. Ordenando las indicaciones por IQR_{media} de los valores PLTV se obtiene $TR < S < ND < R < SR < M$ para la región ósea, $S < M < R < ND < SR$ para la región linfática y $M < SR < R < S < ND$ para la región prostática, lo que se ajusta bien a las expectativas clínicas del estado de la enfermedad.

La Figura 19 muestra los valores del índice PLTV determinados para las diversas indicaciones para cada región. La Figura 20 muestra un diagrama de dispersión de los valores de LPI de puntos críticos individuales para los puntos críticos detectados en cada una de las tres regiones.

En comparación con los enfoques manuales para determinar valores de referencia para clasificar lesiones, como el de Eiber *et al.*, 2017, los valores de referencia automatizados de sangre y hígado se basan en un volumen de imagen mayor en comparación con el método de referencia manual y, por lo tanto, se espera que sean más sólidos. La Figura 21 compara los valores de referencia calculados a través de los enfoques de segmentación automatizada descritos en la presente para las regiones del grupo de sangre (gráfico de la izquierda) y del hígado (gráfico de la derecha) con los valores de referencia calculados mediante la identificación manual de los límites de los órganos. Como se muestra en la Figura 21, en una muestra de 20 exploraciones por PET/CT, la correlación (r de Pearson) entre la referencia automatizada y la manual fue de 0.92 para la sangre y de 0.87 para el hígado.

En consecuencia, este ejemplo demuestra el uso de la segmentación automatizada, la detección de puntos críticos y el cálculo del valor del índice para detectar el cáncer y rastrear la progresión del cáncer y/o la respuesta al tratamiento a lo largo del tiempo.

D. Agentes de imagen

En ciertas formas de realización, las imágenes funcionales 3D son imágenes de medicina nuclear que utilizan agentes de imágenes que comprenden radiofármacos. Las imágenes de medicina nuclear se obtienen después de la administración de un radiofármaco a un paciente y proporcionan información sobre la distribución del radiofármaco dentro del paciente. Los radiofármacos son compuestos que contienen un radionúclido.

Las imágenes de medicina nuclear (por ejemplo, exploraciones por PET; por ejemplo, exploraciones por SPECT; por ejemplo, exploraciones de cuerpo entero; por ejemplo, imágenes PET-CT compuestas; por ejemplo, imágenes por SPECT-CT compuestas) detectan la radiación emitida desde los radionúclidos de los radiofármacos para formar una imagen. La distribución de un radiofármaco particular dentro de un paciente puede estar determinada por mecanismos biológicos como el flujo sanguíneo o la perfusión, así como por interacciones enzimáticas o de unión a receptores específicos. Se pueden diseñar diferentes radiofármacos para aprovechar diferentes mecanismos biológicos y/o interacciones enzimáticas o de unión a receptores específicas particulares y, de este modo, cuando se administran a un paciente, se concentran selectivamente dentro de tipos particulares de tejido y/o regiones dentro del paciente. Se emiten mayores cantidades de radiación desde regiones dentro del paciente que tienen mayores concentraciones de radiofármaco que otras regiones, de manera que estas regiones aparecen más brillantes en las imágenes de medicina nuclear. En consecuencia, las variaciones de intensidad dentro de una imagen de medicina nuclear se pueden utilizar para mapear la distribución del radiofármaco dentro del paciente. Esta distribución mapeada del radiofármaco dentro del paciente se puede utilizar, por ejemplo, para inferir la presencia de tejido canceroso en varias regiones del cuerpo del paciente.

Por ejemplo, tras la administración a un paciente, el tecnecio ^{99m}Tc metilendifosfonato (^{99m}Tc MDP) se acumula selectivamente dentro de la región esquelética del paciente, en particular en sitios con osteogénesis anormal asociada con lesiones óseas malignas. La concentración selectiva de radiofármaco en estos sitios produce puntos críticos identificables: regiones localizadas de alta intensidad en las imágenes de medicina nuclear. En consecuencia, la presencia de lesiones óseas malignas asociadas con cáncer de próstata metastásico se puede inferir identificando dichos puntos críticos en una exploración de cuerpo entero del paciente. Los índices de riesgo que se correlacionan con la supervivencia general del paciente y otras métricas pronósticas indicativas del estado de la enfermedad, la progresión, la eficacia del tratamiento y similares, se pueden calcular basándose en el análisis automatizado de las variaciones de intensidad en las exploraciones de cuerpo entero obtenidas después de la administración de ^{99m}Tc MDP a un paciente. En ciertas formas de realización, otros radiofármacos también se pueden utilizar de manera similar al ^{99m}Tc MDP.

En ciertas formas de realización, el radiofármaco particular utilizado depende de la modalidad de obtención de imágenes de medicina nuclear particular utilizada. Por ejemplo, el fluoruro de sodio ^{18}F (NaF) también se acumula en lesiones óseas, de forma similar al ^{99m}Tc MDP, pero se puede utilizar con imágenes por PET. En ciertas formas de realización, las imágenes por PET también pueden utilizar una forma radiactiva de la vitamina colina, que es fácilmente absorbida por las células del cáncer de próstata.

En ciertas formas de realización, se pueden utilizar radiofármacos que se unen selectivamente a proteínas o receptores particulares de interés, particularmente aquellos cuya expresión aumenta en el tejido canceroso. Dichas proteínas o receptores de interés incluyen, entre otros, antígenos tumorales, tales como CEA, que se expresa en carcinomas colorrectales, Her2/neu, que se expresa en múltiples cánceres, BRCA 1 y BRCA 2, expresados en cánceres de mama y de ovario; y TRP-1 y -2, expresados en melanomas.

Por ejemplo, el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) de humano se regula positivamente en el cáncer de próstata, incluida la enfermedad metastásica. El PSMA se expresa en prácticamente todos los cánceres de próstata y su expresión aumenta aún más en carcinomas poco diferenciados, metastásicos y resistentes al tratamiento con hormonas. En consecuencia, los radiofármacos correspondientes a agentes de unión de PSMA (por ejemplo, compuestos que tienen una alta afinidad por PSMA) marcados con uno o más radionúclidos se pueden utilizar para

obtener imágenes de medicina nuclear de un paciente a partir de las cuales se puede evaluar la presencia y/o el estado del cáncer de próstata en diversas regiones (por ejemplo, incluidas, entre otras, las regiones esqueléticas) del paciente. En ciertas formas de realización, las imágenes de medicina nuclear obtenidas mediante agentes de unión de PSMA se utilizan para identificar la presencia de tejido canceroso dentro de la próstata, cuando la enfermedad está en un estado localizado. En ciertas formas de realización, las imágenes de medicina nuclear obtenidas mediante radiofármacos que comprenden agentes de unión de PSMA se utilizan para identificar la presencia de tejido canceroso dentro de diversas regiones que incluyen no sólo la próstata, sino también otros órganos y regiones de tejido como pulmones, ganglios linfáticos y huesos, como es relevante cuando la enfermedad es metastásica.

En particular, tras su administración a un paciente, los agentes de unión de PSMA marcados con radionúclidos se acumulan selectivamente dentro del tejido canceroso, según su afinidad al PSMA. De manera similar a la descrita anteriormente con respecto al ^{99m}Tc MDP, la concentración selectiva de agentes de unión de PSMA marcados con radionúclidos en sitios específicos dentro del paciente produce puntos críticos detectables en las imágenes de medicina nuclear. Como los agentes de unión de PSMA se concentran en diversos tejidos cancerosos y regiones del cuerpo que expresan PSMA, se puede detectar y evaluar el cáncer localizado dentro de la próstata del paciente y/o el cáncer metastásico en varias regiones del cuerpo del paciente. Como se describe a continuación, los índices de riesgo que se correlacionan con la supervivencia general del paciente y otras métricas pronósticas indicativas del estado de la enfermedad, la progresión, la eficacia del tratamiento y similares, se pueden calcular basándose en el análisis automatizado de las variaciones de intensidad en las imágenes de medicina nuclear obtenidas después de la administración de un radiofármaco agente de unión de PSMA a un paciente.

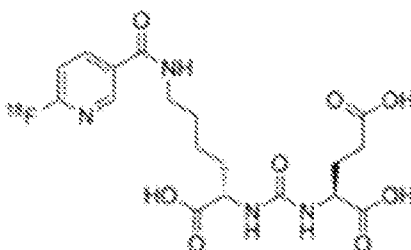
Se puede utilizar una variedad de agentes de unión de PSMA marcados con radionúclidos como agentes de imágenes radiofarmacéuticas para la obtención de imágenes de medicina nuclear con el fin de detectar y evaluar el cáncer de próstata. En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido particular que se utiliza depende de factores tales como la modalidad de obtención de imágenes particular (por ejemplo, PET; por ejemplo, SPECT) y las regiones particulares (por ejemplo, órganos) del paciente que se van a obtener imágenes. Por ejemplo, ciertos agentes de unión de PSMA marcados con radionúclidos son adecuados para la obtención de imágenes por PET, mientras que otros son adecuados para la obtención de imágenes por SPECT. Por ejemplo, ciertos agentes de unión de PSMA marcados con radionúclidos facilitan la obtención de imágenes de la próstata del paciente y se utilizan principalmente cuando la enfermedad está localizada, mientras que otros facilitan la obtención de imágenes de órganos y regiones en todo el cuerpo del paciente y son útiles para evaluar el cáncer de próstata metastásico.

Una variedad de agentes de unión de PSMA y versiones marcadas con radionúclidos de estos se describen en las patentes estadounidenses nros. 8,778,305, 8,211,401 y 8,962,799.

i. Agentes de unión de PSMA marcados con radionúclidos para imágenes por PET

En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclidos es un agente de unión de PSMA marcado con radionúclidos adecuado para la obtención de imágenes por PET.

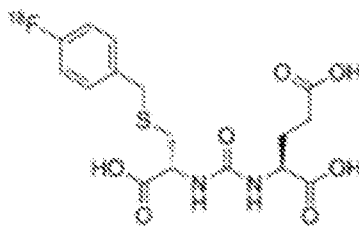
En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende $[^{18}\text{F}]\text{DCFPyL}$ (también denominado PyL^{TM} ; también denominado $\text{DCFPyL-}^{18}\text{F}$):



$[^{18}\text{F}]\text{DCFPyL}$,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

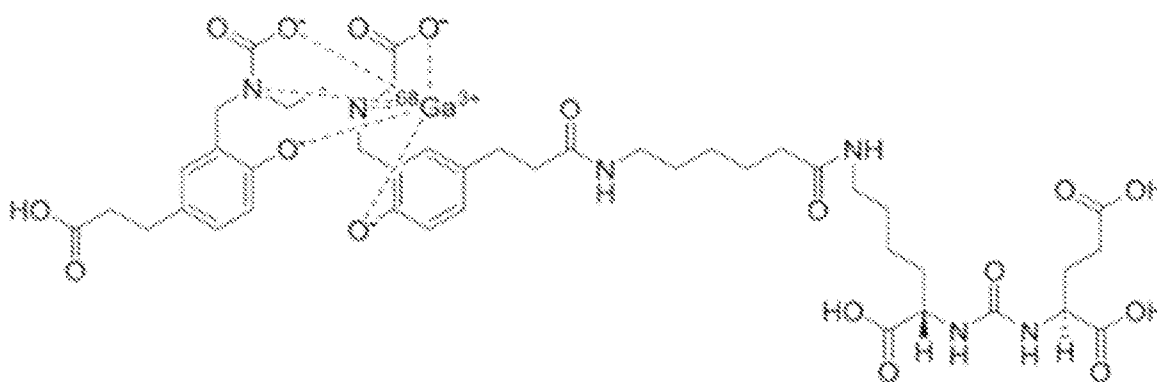
En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende $[^{18}\text{F}]\text{DCFBC}$:



[18F]DCFBC,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 5 En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC (también denominado ^{68}Ga -PSMA-11):

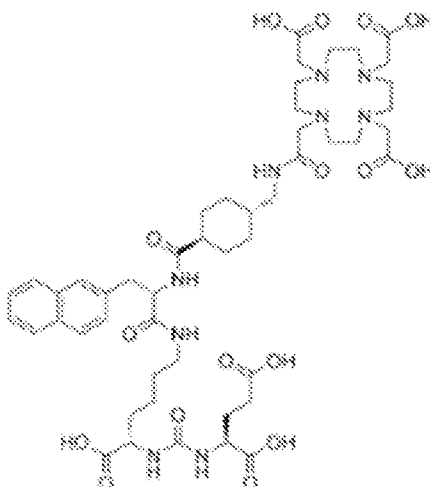


^{68}Ga -PSMA-HBED-CC,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende PSMA-617:

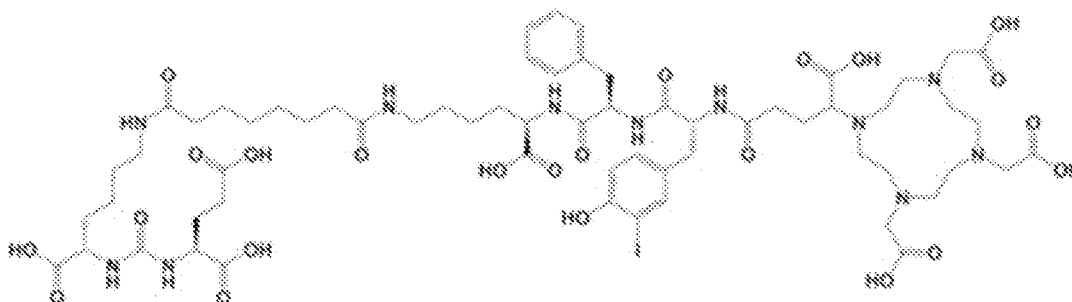
10



PSMA-617,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende ^{68}Ga -PSMA-617, que es PSMA-617 marcado con ^{68}Ga , o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende ^{177}Lu -PSMA-617, que es PSMA-617 marcado con ^{177}Lu , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

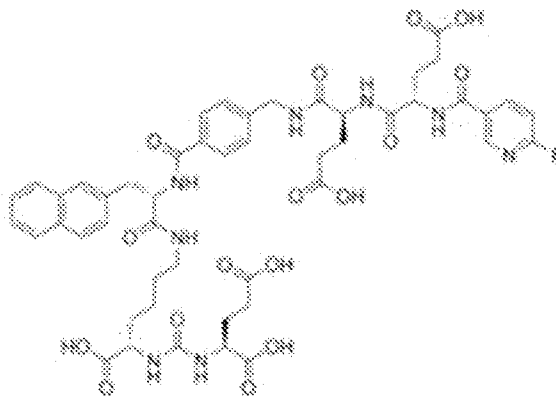
En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende PSMA-I&T:



PSMA-I&T,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende ^{68}Ga -PSMA-I&T, que es PSMA-I&T marcado con ^{68}Ga , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende PSMA-1007:



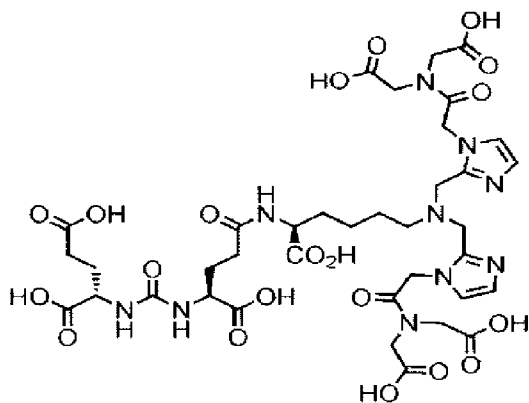
PSMA-1007,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende ^{18}F -PSMA-1007, que es PSMA-1007 marcado con ^{18}F , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

ii. Agentes de unión de PSMA marcados con radionúclidos para imágenes por SPECT

En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclidos es un agente de unión de PSMA marcado con radionúclidos adecuado para la obtención de imágenes por SPECT.

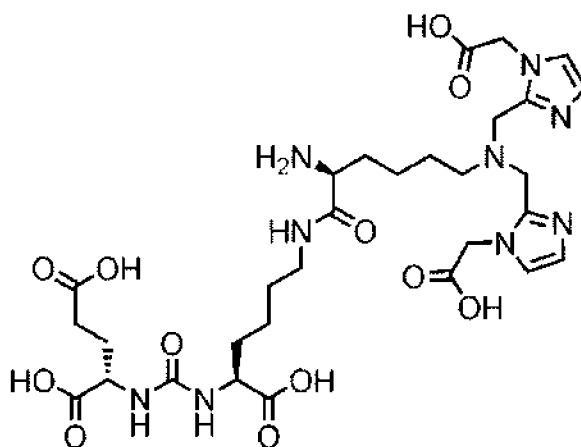
En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende 1404 (también denominado MIP-1404):



1404,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

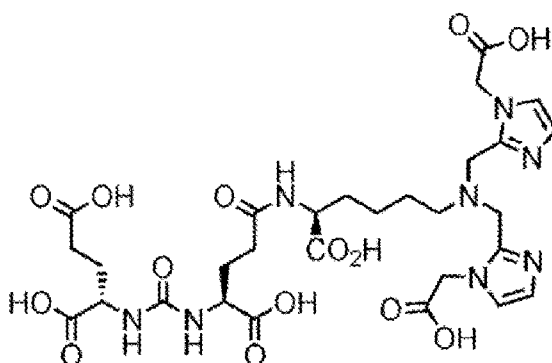
5 En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende 1405 (también denominado MIP-1405):



1405,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

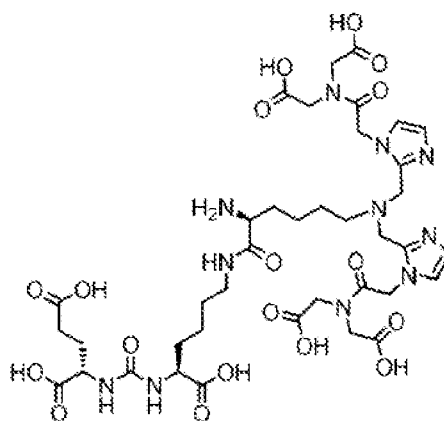
10 En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende 1427 (también denominado MIP-1427):



1427,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

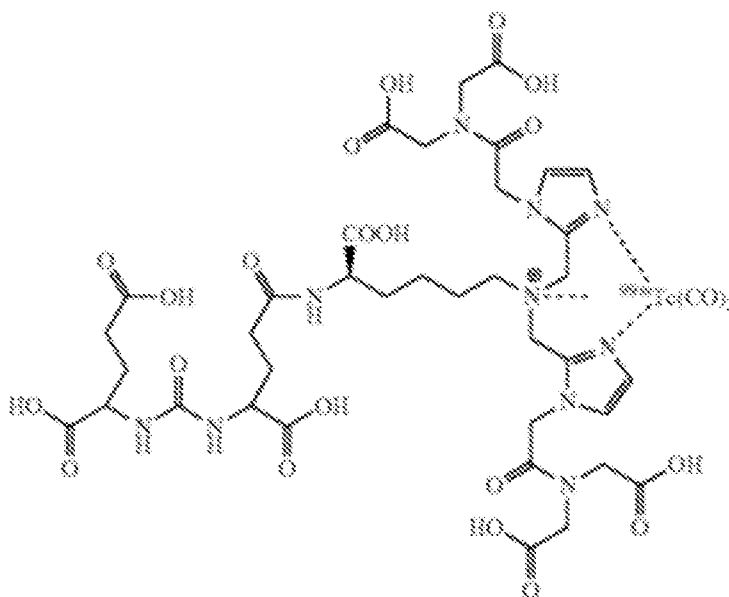
- 5 En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende 1428 (también denominado MIP-1428):



1428,

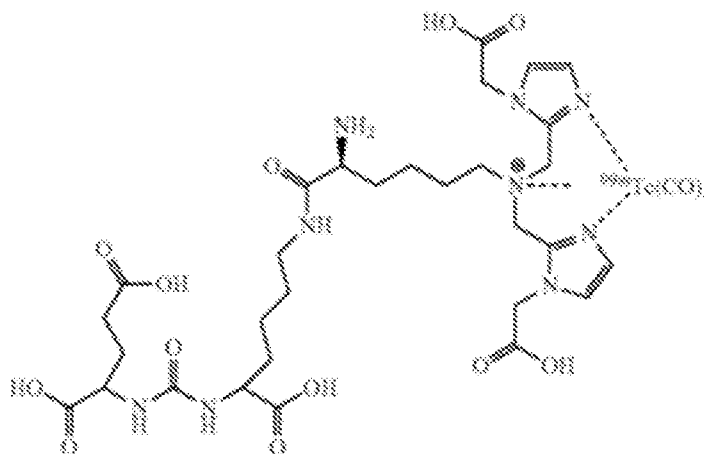
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 10 En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA se marca con un radionúclido quelándolo con un radioisótopo de un metal [por ejemplo, un radioisótopo de tecnecio (Tc) (por ejemplo, tecnecio-99m (^{99m}Tc)); por ejemplo, un radioisótopo de renio (Re) (por ejemplo, renio-188 (^{188}Re); por ejemplo, renio-186 (^{186}Re)); por ejemplo, un radioisótopo de itrio (Y) (por ejemplo, ^{90}Y); por ejemplo, un radioisótopo de lutecio (Lu) (por ejemplo, ^{177}Lu); por ejemplo, un radioisótopo de galio (Ga) (por ejemplo, ^{68}Ga ; por ejemplo, ^{67}Ga); por ejemplo, un radioisótopo de indio (por ejemplo, ^{111}In); por ejemplo, un radioisótopo de cobre (Cu) (por ejemplo, ^{67}Cu)].
- 15 En ciertas formas de realización, 1404 está marcado con un radionúclido (por ejemplo, quelado con un radioisótopo de un metal). En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende ^{99m}Tc -MIP-1404, que está marcado con 1404 (por ejemplo, quelado con) ^{99m}Tc :

 ^{99m}Tc -MIP-1404,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En ciertas formas de realización, 1404 puede estar quelado con otros radioisótopos metálicos [por ejemplo, un radioisótopo de renio (Re) (por ejemplo, renio-188 (^{188}Re); por ejemplo, renio-186 (^{186}Re)); por ejemplo, un radioisótopo de itrio (Y) (por ejemplo, ^{90}Y); por ejemplo, un radioisótopo de lutecio (Lu) (por ejemplo, ^{177}Lu); por ejemplo, un radioisótopo de galio (Ga) (por ejemplo, ^{68}Ga ; por ejemplo, ^{67}Ga); por ejemplo, un radioisótopo de indio (por ejemplo, ^{111}In); por ejemplo, un radioisótopo de cobre (Cu) (por ejemplo, ^{67}Cu)] para formar un compuesto que tiene una estructura similar a la estructura mostrada anteriormente para ^{99m}Tc -MIP-1404, con el otro radioisótopo metálico sustituido por ^{99m}Tc .

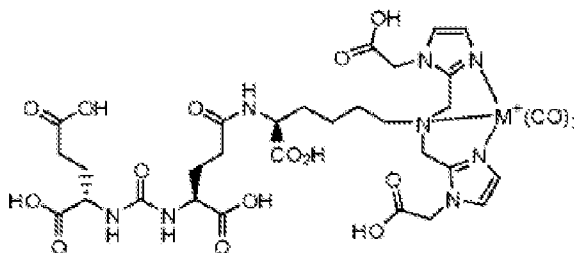
En ciertas formas de realización, 1405 está marcado con un radionúclido (por ejemplo, quelado con un radioisótopo de un metal). En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende ^{99m}Tc -MIP-1405, que está marcado con 1405 (por ejemplo, quelado con) ^{99m}Tc :

 ^{99m}Tc -MIP-1405,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En ciertas formas de realización, 1405 puede estar quelado con otros radioisótopos metálicos [por ejemplo, un radioisótopo de renio (Re) (por ejemplo, renio-188 (^{188}Re); por ejemplo, renio-

186 (¹⁸⁶Re)); por ejemplo, un radioisótopo de itrio (Y) (por ejemplo, ⁹⁰Y); por ejemplo, un radioisótopo de lutecio (Lu) (por ejemplo, ¹⁷⁷Lu); por ejemplo, un radioisótopo de galio (Ga) (por ejemplo, ⁶⁸Ga; por ejemplo, ⁶⁷Ga); por ejemplo, un radioisótopo de indio (por ejemplo, ¹¹¹In); por ejemplo, un radioisótopo de cobre (Cu) (por ejemplo, ⁶⁷Cu)] para formar un compuesto que tiene una estructura similar a la estructura mostrada anteriormente para ^{99m}Tc-MIP-1405, con el otro radioisótopo metálico sustituido por ^{99m}Tc.

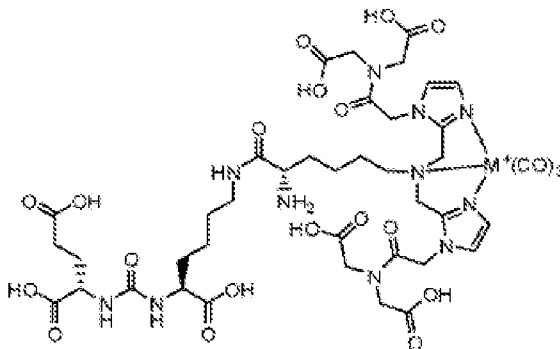
En ciertas formas de realización, 1427 está marcado con (por ejemplo, quelado con) un radioisótopo de un metal, para formar un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula:



1427 quelado con un metal,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde M es un radioisótopo metálico [por ejemplo, un radioisótopo de tecnecio (Tc) (por ejemplo, tecnecio-99m (^{99m}Tc)); por ejemplo, un radioisótopo de renio (Re) (por ejemplo, renio-188 (¹⁸⁸Re); por ejemplo, renio-186 (¹⁸⁶Re)); por ejemplo, un radioisótopo de itrio (Y) (por ejemplo, ⁹⁰Y); por ejemplo, un radioisótopo de lutecio (Lu) (por ejemplo, ¹⁷⁷Lu); por ejemplo, un radioisótopo de galio (Ga) (por ejemplo, ⁶⁸Ga; por ejemplo, ⁶⁷Ga); por ejemplo, un radioisótopo de indio (por ejemplo, ¹¹¹In); por ejemplo, un radioisótopo de cobre (Cu) (por ejemplo, ⁶⁷Cu)] con el que 1427 está marcado.

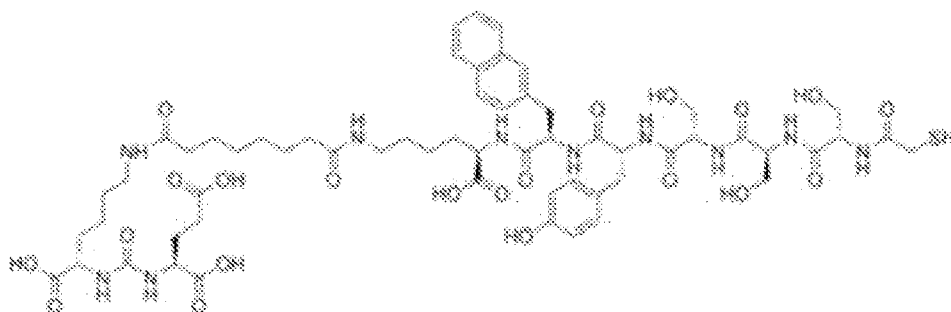
En ciertas formas de realización, 1428 está marcado con (por ejemplo, quelado con) un radioisótopo de un metal, para formar un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula:



1428 quelado con un metal,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde M es un radioisótopo metálico [por ejemplo, un radioisótopo de tecnecio (Tc) (por ejemplo, tecnecio-99m (^{99m}Tc)); por ejemplo, un radioisótopo de renio (Re) (por ejemplo, renio-188 (¹⁸⁸Re); por ejemplo, renio-186 (¹⁸⁶Re)); por ejemplo, un radioisótopo de itrio (Y) (por ejemplo, ⁹⁰Y); por ejemplo, un radioisótopo de lutecio (Lu) (por ejemplo, ¹⁷⁷Lu); por ejemplo, un radioisótopo de galio (Ga) (por ejemplo, ⁶⁸Ga; por ejemplo, ⁶⁷Ga); por ejemplo, un radioisótopo de indio (por ejemplo, ¹¹¹In); por ejemplo, un radioisótopo de cobre (Cu) (por ejemplo, ⁶⁷Cu)] con el que 1428 está marcado.

En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende PSMA I&S:



PSMA I&S,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En ciertas formas de realización, el agente de unión de PSMA marcado con radionúclido comprende ^{99m}Tc -PSMA I&S, que es PSMA I&S marcado con ^{99m}Tc , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

E. Arquitectura de redes y sistemas informáticos

Como se muestra en la Figura 17, se muestra y describe una implementación de un entorno de red 1700 para su uso en el suministro de los sistemas, métodos y arquitecturas descritos en la presente. A modo de breve descripción general, haciendo referencia ahora a la Figura 17, se muestra y describe un diagrama de bloques de un entorno informático en la nube ejemplar 1700. El entorno informático en la nube 1700 puede incluir uno o más proveedores de recursos 1702a, 1702b, 1702c (colectivamente, 1702). Cada proveedor de recursos 1702 puede incluir recursos informáticos. En algunas implementaciones, los recursos informáticos pueden incluir cualquier hardware y/o software utilizado para procesar datos. Por ejemplo, los recursos informáticos pueden incluir hardware y/o software capaz de ejecutar algoritmos, programas informáticos y/o aplicaciones informáticas. En algunas implementaciones, los recursos informáticos ejemplares pueden incluir servidores de aplicaciones y/o bases de datos con capacidades de almacenamiento y recuperación. Cada proveedor de recursos 1702 puede estar conectado a cualquier otro proveedor de recursos 1702 en el entorno informático en la nube 1700. En algunas implementaciones, los proveedores de recursos 1702 pueden estar conectados a través de una red informática 1708. Cada proveedor de recursos 1702 puede estar conectado a uno o más dispositivos informáticos 1704a, 1704b, 1704c (colectivamente, 1704), a través de la red informática 1708.

El entorno informático en la nube 1700 puede incluir un administrador de recursos 1706. El administrador de recursos 1706 puede estar conectado a los proveedores de recursos 1702 y a los dispositivos informáticos 1704 a través de la red informática 1708. En algunas implementaciones, el administrador de recursos 1706 puede facilitar el suministro de recursos informáticos por uno o más proveedores de recursos 1702 a uno o más dispositivos informáticos 1704. El administrador de recursos 1706 puede recibir una solicitud de un recurso informático desde un dispositivo informático particular 1704. El administrador de recursos 1706 puede identificar uno o más proveedores de recursos 1702 capaces de proporcionar el recurso informático solicitado por el dispositivo informático 1704. El administrador de recursos 1706 puede seleccionar un proveedor de recursos 1702 para proporcionar el recurso informático. El administrador de recursos 1706 puede facilitar una conexión entre el proveedor de recursos 1702 y un dispositivo informático particular 1704. En algunas implementaciones, el administrador de recursos 1706 puede establecer una conexión entre un proveedor de recursos particular 1702 y un dispositivo informático particular 1704. En algunas implementaciones, el administrador de recursos 1706 puede redirigir un dispositivo informático particular 1704 a un proveedor de recursos particular 1702 con el recurso informático solicitado.

La Figura 18 muestra un ejemplo de un dispositivo informático 1800 y un dispositivo informático móvil 1850 que pueden utilizarse para implementar las técnicas descritas en esta divulgación. El dispositivo informático 1800 está destinado a representar varias formas de ordenadores digitales, tales como ordenadores portátiles, de escritorio, estaciones de trabajo, asistentes digitales personales, servidores, servidores *blade*, ordenadores centrales y otros ordenadores adecuados. El dispositivo informático móvil 1850 está destinado a representar diversas formas de dispositivos móviles, tales como asistentes digitales personales, teléfonos celulares, teléfonos inteligentes y otros dispositivos informáticos similares. Los componentes que se muestran aquí, sus conexiones, relaciones y sus funciones son sólo ejemplos y no tienen por qué ser limitativos.

El dispositivo informático 1800 incluye un procesador 1802, una memoria 1804, un dispositivo de almacenamiento 1806, una interfaz de alta velocidad 1808 que se conecta a la memoria 1804 y múltiples puertos de expansión de alta velocidad 1810, y una interfaz de baja velocidad 1812 que se conecta a un puerto de expansión de baja velocidad 1814 y al dispositivo de almacenamiento 1806. Cada uno del procesador 1802, la memoria 1804, el dispositivo de

almacenamiento 1806, la interfaz de alta velocidad 1808, los puertos de expansión de alta velocidad 1810 y la interfaz de baja velocidad 1812, están interconectados mediante varios buses, y pueden estar montados en una placa base común o de otras maneras, según corresponda. El procesador 1802 puede procesar instrucciones para su ejecución dentro del dispositivo informático 1800, incluidas las instrucciones almacenadas en la memoria 1804 o en el dispositivo de almacenamiento 1806 para mostrar información gráfica para una GUI en un dispositivo de entrada/salida externo, tal como una pantalla 1816 acoplada a la interfaz de alta velocidad 1808. En otras implementaciones, se pueden utilizar múltiples procesadores y/o múltiples buses, según corresponda, junto con múltiples memorias y tipos de memoria. Además, se pueden conectar varios dispositivos informáticos y cada uno de ellos proporciona partes de las operaciones necesarias (por ejemplo, como un banco de servidores, un grupo de servidores blade o un sistema multiprocesador). Por lo tanto, como se usa el término en la presente, cuando se describe que una pluralidad de funciones es realizada por "un procesador", esto abarca formas de realización en donde la pluralidad de funciones son realizadas por cualquier número de procesadores (uno o más) de cualquier número de dispositivos informáticos (uno o más). Además, cuando una función se describe como realizada por "un procesador", esto abarca formas de realización en donde la función es realizada por cualquier número de procesadores (uno o más) de cualquier número de dispositivos informáticos (uno o más) (por ejemplo, en un sistema informático distribuido).

La memoria 1804 almacena información dentro del dispositivo informático 1800. En algunas implementaciones, la memoria 1804 es una o más unidades de memoria volátil. En algunas implementaciones, la memoria 1804 es una o más unidades de memoria no volátil. La memoria 1804 también puede ser otra forma de medio legible por ordenador, tal como un disco magnético u óptico.

El dispositivo de almacenamiento 1806 puede proporcionar almacenamiento masivo para el dispositivo informático 1800. En algunas implementaciones, el dispositivo de almacenamiento 1806 puede ser o contener un medio legible por ordenador, tal como un dispositivo de disquete, un dispositivo de disco duro, un dispositivo de disco óptico o un dispositivo de cinta, una memoria flash u otro dispositivo de memoria de estado sólido similar, o una matriz de dispositivos, incluidos dispositivos en una red de área de almacenamiento u otras configuraciones. Las instrucciones se pueden almacenar en un portador de información. Las instrucciones, cuando son ejecutadas por uno o más dispositivos de procesamiento (por ejemplo, el procesador 1802), realizan uno o más métodos, como los descritos anteriormente. Las instrucciones también pueden almacenarse mediante uno o más dispositivos de almacenamiento, tales como medios legibles por ordenador o máquina (por ejemplo, la memoria 1804, el dispositivo de almacenamiento 1806 o la memoria del procesador 1802).

La interfaz de alta velocidad 1808 gestiona operaciones intensivas de ancho de banda para el dispositivo informático 1800, mientras que la interfaz de baja velocidad 1812 gestiona operaciones intensivas de ancho de banda inferiores. Esta asignación de funciones es sólo un ejemplo. En algunas implementaciones, la interfaz de alta velocidad 1808 está acoplada a la memoria 1804, a la pantalla 1816 (por ejemplo, a través de un procesador o acelerador de gráficos) y a los puertos de expansión de alta velocidad 1810, que pueden aceptar varias tarjetas de expansión (no mostradas). En la implementación, la interfaz de baja velocidad 1812 está acoplada al dispositivo de almacenamiento 1806 y al puerto de expansión de baja velocidad 1814. El puerto de expansión de baja velocidad 1814, que puede incluir varios puertos de comunicación (por ejemplo, USB, Bluetooth®, Ethernet, Ethernet inalámbrico), puede estar acoplado a uno o más dispositivos de entrada/salida, tal como un teclado, un dispositivo de puntero, un escáner o un dispositivo de red tal como un conmutador o enrutador, por ejemplo, a través de un adaptador de red.

El dispositivo informático 1800 puede implementarse en varias formas diferentes, como se muestra en la figura. Por ejemplo, puede implementarse como un servidor estándar 1820, o varias veces en un grupo de dichos servidores. Además, puede implementarse en un ordenador personal como por ejemplo un ordenador portátil 1822. También puede implementarse como parte de un sistema de servidor en rack 1824. Como alternativa, los componentes del dispositivo informático 1800 pueden combinarse con otros componentes en un dispositivo móvil (no mostrado), tal como un dispositivo informático móvil 1850. Cada uno de dichos dispositivos puede contener uno o más del dispositivo informático 1800 y el dispositivo informático móvil 1850, y un sistema completo puede estar compuesto de múltiples dispositivos informáticos que se comunican entre sí.

El dispositivo informático móvil 1850 incluye un procesador 1852, una memoria 1864, un dispositivo de entrada/salida tal como una pantalla 1854, una interfaz de comunicación 1866 y un transceptor 1868, entre otros componentes. El dispositivo informático móvil 1850 también puede proporcionarse con un dispositivo de almacenamiento, tal como una microunidad u otro dispositivo, para proporcionar almacenamiento adicional. Cada uno del procesador 1852, la memoria 1864, la pantalla 1854, la interfaz de comunicación 1866 y el transceptor 1868 están interconectados mediante varios buses, y varios de los componentes pueden estar montados en una placa base común o de otras maneras, según corresponda.

El procesador 1852 puede ejecutar instrucciones dentro del dispositivo informático móvil 1850, incluidas las instrucciones almacenadas en la memoria 1864. El procesador 1852 puede implementarse como un circuito integrado auxiliar de chips que incluyen procesadores analógicos y digitales separados y múltiples. El procesador 1852 puede proporcionar, por ejemplo, la coordinación de los otros componentes del dispositivo informático móvil 1850, tales como el control de interfaces de usuario, aplicaciones ejecutadas por el dispositivo informático móvil 1850 y comunicación

inalámbrica mediante el dispositivo informático móvil 1850.

El procesador 1852 puede comunicarse con un usuario a través de una interfaz de control 1858 y una interfaz de pantalla 1856 acoplada a la pantalla 1854. La pantalla 1854 puede ser, por ejemplo, una pantalla TFT (pantalla de cristal líquido con transistor de película fina) o una pantalla OLED (diodo orgánico emisor de luz), u otra tecnología de visualización adecuada. La interfaz de pantalla 1856 puede comprender circuitos adecuados para controlar la pantalla 1854 para presentar información gráfica y de otro tipo a un usuario. La interfaz de control 1858 puede recibir comandos de un usuario y convertirlos para enviarlos al procesador 1852. Además, una interfaz externa 1862 puede proporcionar comunicación con el procesador 1852, a fin de permitir la comunicación de área cercana del dispositivo informático móvil 1850 con otros dispositivos. La interfaz externa 1862 puede proporcionar, por ejemplo, comunicación por cable en algunas implementaciones, o comunicación inalámbrica en otras implementaciones, y también se pueden utilizar múltiples interfaces.

La memoria 1864 almacena información dentro del dispositivo informático móvil 1850. La memoria 1864 puede implementarse como uno o más de un medio o medios legibles por ordenador, una unidad o unidades de memoria volátil, o una unidad o unidades de memoria no volátil. También se puede proporcionar una memoria de expansión 1874 y conectarla al dispositivo informático móvil 1850 a través de una interfaz de expansión 1872, que puede incluir, por ejemplo, una interfaz de tarjeta SIMM (módulo de memoria en línea única). La memoria de expansión 1874 puede proporcionar espacio de almacenamiento adicional para el dispositivo informático móvil 1850, o también puede almacenar aplicaciones u otra información para el dispositivo informático móvil 1850. Concretamente, la memoria de expansión 1874 puede incluir instrucciones para llevar a cabo o complementar los procesos descritos anteriormente, y también puede incluir información segura. Por lo tanto, por ejemplo, la memoria de expansión 1874 puede proporcionarse como un módulo de seguridad para el dispositivo informático móvil 1850, y puede programarse con instrucciones que permitan un uso seguro del dispositivo informático móvil 1850. Además, se pueden proporcionar aplicaciones seguras a través de las tarjetas SIMM, junto con información adicional, como colocar información de identificación en la tarjeta SIMM de una manera que no pueda ser pirateada.

La memoria puede incluir, por ejemplo, memoria flash y/o memoria NVRAM (memoria de acceso aleatorio no volátil), como se analiza a continuación. En algunas implementaciones, las instrucciones se almacenan en un portador de información, de modo que las instrucciones, cuando son ejecutadas por uno o más dispositivos de procesamiento (por ejemplo, el procesador 1852), realizan uno o más métodos, como los descritos anteriormente. Las instrucciones también pueden almacenarse mediante uno o más dispositivos de almacenamiento, como uno o más medios legibles por ordenador o máquina (por ejemplo, la memoria 1864, la memoria de expansión 1874 o la memoria en el procesador 1852). En algunas implementaciones, las instrucciones pueden recibirse en una señal propagada, por ejemplo, a través del transceptor 1868 o la interfaz externa 1862.

El dispositivo informático móvil 1850 puede comunicarse de forma inalámbrica a través de la interfaz de comunicación 1866, que puede incluir circuitos de procesamiento de señal digital cuando sea necesario. La interfaz de comunicación 1866 puede permitir comunicaciones bajo varios modos o protocolos, tales como llamadas de voz GSM (Sistema Global para Comunicaciones Móviles), SMS (Servicio de Mensajes Cortos), EMS (Servicio de Mensajería Mejorada) o mensajería MMS (Servicio de Mensajería Multimedia), CDMA (acceso múltiple por división de código), TDMA (acceso múltiple por división de tiempo), PDC (Celular Digital Personal), WCDMA (Acceso Múltiple por División de Código de Banda Ancha), CDMA2000 o GPRS (Servicio General de Radio por Paquetes), entre otros. Esta comunicación puede realizarse, por ejemplo, a través del transceptor 1868 utilizando una radiofrecuencia. Además, puede haber una comunicación de corto alcance, como mediante un transceptor Bluetooth®, Wi-Fi™ u otro similar (no mostrado). Además, un módulo receptor GPS (Sistema de Posicionamiento Global) 1870 puede proporcionar datos inalámbricos adicionales relacionados con la navegación y la ubicación al dispositivo informático móvil 1850, que pueden ser utilizados, según corresponda, por aplicaciones que se ejecutan en el dispositivo informático móvil 1850.

El dispositivo informático móvil 1850 también puede comunicarse de forma audible utilizando un códec de audio 1860, que puede recibir información hablada de un usuario y convertirla en información digital utilizable. El códec de audio 1860 puede igualmente generar sonido audible para un usuario, como a través de un altavoz, por ejemplo, en un auricular del dispositivo informático móvil 1850. Dicho sonido puede incluir sonido de llamadas telefónicas de voz, puede incluir sonido grabado (por ejemplo, mensajes de voz, archivos de música, etc.) y también puede incluir sonido generado por aplicaciones que funcionan en el dispositivo informático móvil 1850.

El dispositivo informático móvil 1850 puede implementarse en varias formas diferentes, como se muestra en la figura. Por ejemplo, podría implementarse como un teléfono celular 1880. También puede implementarse como parte de un teléfono inteligente 1882, un asistente digital personal u otro dispositivo móvil similar.

Se pueden realizar diversas implementaciones de los sistemas y técnicas descritos aquí en circuitos electrónicos digitales, circuitos integrados, ASIC (circuitos integrados de aplicación específica) especialmente diseñados, hardware de ordenador, firmware, software y/o combinaciones de estos. Estas diversas implementaciones pueden incluir la implementación en uno o más programas informáticos que son ejecutables y/o interpretables en un sistema programable que incluye al menos un procesador programable, que puede tener un propósito especial o general,

acoplado para recibir datos e instrucciones desde, y para transmitir datos e instrucciones a, un sistema de almacenamiento, al menos un dispositivo de entrada y al menos un dispositivo de salida.

Estos programas informáticos (también conocidos como programas, software, aplicaciones de software o código) incluyen instrucciones de máquina para un procesador programable y pueden implementarse en un lenguaje de programación de alto nivel orientado a objetos y/o procedimental y/o en lenguaje ensamblador/máquina. Como se usa en la presente, las expresiones medio legible por máquina y medio legible por ordenador se refieren a cualquier producto, aparato y/o dispositivo de programa informático (por ejemplo, discos magnéticos, discos ópticos, memoria, y dispositivos lógicos programables (PLD)), utilizados para proporcionar instrucciones de máquina y/o datos a un procesador programable, incluido un medio legible por máquina que recibe instrucciones de máquina como una señal legible por máquina. La expresión "señal legible por máquina" se refiere a cualquier señal utilizada para proporcionar instrucciones de máquina y/o datos a un procesador programable.

Para proporcionar la interacción con un usuario, los sistemas y las técnicas aquí descritos pueden implementarse en un ordenador que tenga un dispositivo de visualización (por ejemplo, un monitor CRT (tubo de rayos catódicos) o LCD (pantalla de cristal líquido)), para mostrar información al usuario y un teclado y un dispositivo señalador (por ejemplo, un ratón o una bola de seguimiento) mediante los cuales el usuario puede proporcionar información al ordenador. También se pueden utilizar otros tipos de dispositivos para interactuar con el usuario; por ejemplo, la retroalimentación proporcionada al usuario puede ser cualquier forma de retroalimentación sensorial (por ejemplo, retroalimentación visual, auditiva o táctil); y la entrada del usuario se puede recibir de cualquier forma, incluyendo información acústica, verbal o táctil.

Los sistemas y las técnicas que se describen aquí se pueden implementar en un sistema informático que incluya un componente *back-end* (por ejemplo, un servidor de datos), o que incluya un componente *middleware* (por ejemplo, un servidor de aplicaciones), o que incluya un componente *front-end* (por ejemplo, un ordenador del cliente que tenga una interfaz gráfica de usuario o un navegador web a través del cual un usuario pueda interactuar con una implementación de los sistemas y técnicas que se describen aquí), o cualquier combinación de dichos componentes *back-end*, *middleware* o *front-end*. Los componentes del sistema pueden interconectarse mediante cualquier forma o medio de comunicación de datos digitales (por ejemplo, una red de comunicaciones). Los ejemplos de redes de comunicación incluyen una red de área local (LAN), una red de área amplia (WAN) e Internet.

El sistema informático puede incluir clientes y servidores. Un cliente y un servidor suelen estar alejados el uno del otro y suelen interactuar a través de una red de comunicaciones. La relación de cliente y servidor puede surgir en virtud de los programas informáticos que se ejecutan en los respectivos ordenadores y que tienen una relación cliente-servidor entre sí.

En algunas implementaciones, los diversos módulos descritos en la presente pueden separarse, combinarse o incorporarse en módulos individuales o combinados. Los módulos representados en las figuras no pretenden limitar los sistemas aquí descritos a las arquitecturas de software que allí se muestran.

Los elementos de diferentes implementaciones descritas en la presente pueden combinarse para formar otras implementaciones no establecidas específicamente anteriormente. Se podrán omitir elementos de los procesos, programas informáticos, bases de datos, etc. descritos en la presente sin que ello afecte negativamente su funcionamiento. Además, los flujos lógicos representados en las figuras no requieren el orden particular mostrado, ni el orden secuencial, para lograr los resultados deseados. Se pueden combinar varios elementos separados en uno o más elementos individuales para realizar las funciones descritas en la presente.

A lo largo de la descripción, cuando se describe que los aparatos y sistemas tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o cuando se describen procesos y métodos que tienen, incluyen o comprenden pasos específicos, se contempla que, adicionalmente, hay aparatos y sistemas que consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes enumerados y que existen procesos y métodos que consisten esencialmente en, o consisten en, los pasos de procesamiento enumerados.

Debe entenderse que el orden de los pasos o el orden para realizar ciertas acciones es irrelevante mientras la invención siga siendo operativa. Además, podrán realizarse simultáneamente dos o más pasos o acciones.

Las diversas formas de realización descritas de la invención pueden utilizarse junto con una o más formas de realización adicionales, a menos que sean técnicamente incompatibles.

REIVINDICACIONES

1. Un método implementado por ordenador para procesar automáticamente una imagen 3D para identificar volúmenes 3D dentro de la imagen 3D que corresponden a regiones de tejido objetivo particulares y utilizar los volúmenes 3D identificados para proporcionar una escala estandarizada en la cual evaluar y medir la absorción de radiofármaco, comprendiendo el método:
 - (a) recibir, mediante un procesador de un dispositivo informático, una imagen anatómica 3D de un sujeto obtenida utilizando una modalidad de obtención de imágenes anatómicas, en donde la imagen anatómica 3D comprende una representación gráfica del tejido dentro del sujeto;
 - (b) identificar automáticamente, mediante el procesador, utilizando uno o más módulos de aprendizaje automático para cada una de una pluralidad de regiones de tejido objetivo, un correspondiente volumen de interés (VOI) objetivo dentro de la imagen anatómica 3D;
 - (c) determinar, mediante el procesador, un mapa de segmentación 3D que representa una pluralidad de máscaras de segmentación 3D, representando cada máscara de segmentación 3D un VOI objetivo identificado particular dentro de la imagen anatómica 3D;
 - (d) almacenar y/o proporcionar para visualización y/o procesamiento posterior, el mapa de segmentación 3D;
 - (e) recibir, mediante el procesador, una imagen funcional 3D del sujeto obtenida utilizando una modalidad de obtención de imágenes funcionales;
 - (f) identificar, mediante el procesador, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes 3D, cada uno correspondiente a un VOI objetivo identificado, utilizando el mapa de segmentación 3D; y
 - (g) detectar automáticamente, mediante el procesador, uno o más puntos críticos dentro de la imagen funcional 3D determinados para representar lesiones según las intensidades de los vóxeles dentro de la imagen funcional 3D, en donde una o más regiones de tejido de referencia se encuentran entre la pluralidad de regiones de tejido objetivo para las cuales se identifican los correspondientes VOI objetivo dentro de la imagen anatómica 3D, y en donde el método comprende:
 - utilizar el mapa de segmentación 3D para identificar, mediante el procesador, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes de referencia 3D, cada uno correspondiente a una región de tejido de referencia particular identificada dentro de la imagen anatómica 3D;
 - determinar, mediante el procesador, uno o más valores de intensidad de referencia, cada uno asociado con un volumen de referencia 3D particular de uno o más volúmenes de referencia 3D identificados dentro de la imagen funcional 3D y correspondientes a una medida de intensidad dentro del volumen de referencia 3D particular;
 - determinar, mediante el procesador, uno o más valores de intensidad de puntos críticos individuales, cada uno asociado con un punto crítico particular de al menos una porción de uno o más puntos críticos detectados y correspondiente a una medida de intensidad del punto crítico particular; y
 - determinar, mediante el procesador, uno o más valores de índice de punto crítico individuales utilizando uno o más valores de intensidad de punto crítico individuales y uno o más valores de intensidad de referencia, proporcionando cada valor de índice de punto crítico individual una absorción de medida asociada con un punto crítico correspondiente en una escala estandarizada.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la imagen anatómica 3D es una imagen de cuerpo completo.
3. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde (c) comprende unir digitalmente la pluralidad de máscaras de segmentación 3D para formar el mapa de segmentación 3D.
4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde (b) comprende, para al menos una región de tejido objetivo específica:

determinar, utilizando un primer módulo, un VOI inicial dentro de la imagen anatómica 3D, correspondiendo el VOI inicial a una región anatómica que contiene la región de tejido objetivo específica; y

identificar, utilizando un segundo módulo, el VOI objetivo correspondiente a la región de tejido objetivo específica dentro del VOI inicial;

5 y opcionalmente en donde:

i) el segundo módulo es un módulo CNN que implementa una CNN;

ii) el primer módulo es un módulo CNN que implementa una CNN para realizar una segmentación gruesa para identificar automáticamente el VOI inicial correspondiente a la región anatómica que contiene la región de tejido objetivo específica;

10 iii) el primer módulo recibe una versión submuestreada de la imagen anatómica como entrada e identifica el VOI inicial utilizando la versión submuestreada de la imagen anatómica;

iv) el primer módulo es un primer módulo CNN y el segundo módulo es un segundo módulo CNN, y en donde el primer módulo CNN comprende filtros adicionales para justificar una mayor variabilidad en el tamaño de la imagen con respecto al segundo módulo CNN y/o

15 v) la imagen anatómica 3D es una imagen de cuerpo completo y en donde (b) comprende: determinar automáticamente, utilizando uno o más módulos de localización que implementan técnicas de aprendizaje automático, una pluralidad de VOI iniciales dentro de la imagen anatómica 3D, correspondiendo cada VOI inicial a una región anatómica particular y en la que se ubica un subconjunto asociado de los VOI objetivo; y

20 para cada VOI inicial, identificar automáticamente, utilizando uno o más módulos de segmentación que implementan técnicas de aprendizaje automático, el subconjunto asociado de VOI objetivo;

y en cuyo caso opcionalmente la pluralidad de VOI iniciales comprende uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en:

un VOI inicial de la región pélvica correspondiente a una región pélvica del sujeto;

un VOI inicial de región de la columna vertebral correspondiente a la columna vertebral del sujeto;

25 un VOI inicial de la región superior izquierda del cuerpo correspondiente a un lado izquierdo de la parte superior del cuerpo del sujeto; y

un VOI inicial de la región superior derecha del cuerpo correspondiente al lado derecho de la parte superior del cuerpo del sujeto.

5.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

30 determinar, mediante el procesador, el estado del cáncer en el sujeto;

en cuyo caso comprende opcionalmente realizar los pasos (a) - (h) repetidamente para una pluralidad de imágenes anatómicas y funcionales correspondientes recolectadas en diferentes puntos temporales para determinar, en cada punto temporal, el estado del cáncer en el sujeto, rastreando así el estado del cáncer a lo largo del tiempo; y/o

35 que comprende el uso de uno o más puntos críticos detectados para determinar el estado del cáncer en el sujeto.

6.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

(j) ajustar automáticamente, mediante el procesador, las intensidades de los vóxeles de la imagen funcional 3D para corregir la absorción de fondo en una o más regiones de tejido de fondo;

40 y opcionalmente en donde:

cada una de una o más regiones de tejido de fondo se encuentra entre la pluralidad de regiones de tejido

objetivo para las que se identifican VOI objetivo correspondientes dentro de la imagen anatómica 3D y en donde (j) comprende:

utilizar el mapa de segmentación 3D para identificar, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes de tejido de fondo 3D, cada uno correspondiente a una región de tejido de fondo particular; y

- 5 ajustar las intensidades de los vóxeles de la imagen funcional 3D según las intensidades de los vóxeles dentro de los volúmenes de tejido de fondo 3D; y/o

una o más regiones de tejido de fondo comprenden uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en: una vejiga, un riñón, un duodeno, un intestino delgado, un bazo, un hígado, un páncreas, un estómago, una glándula suprarrenal, un recto y testículos.

- 10 7.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paso (g) comprende:

i) utilizar uno o más umbrales;

ii) aplicar uno o más filtros a la imagen funcional 3D;

iii) utilizar una combinación de dos o más técnicas para la identificación de puntos críticos en diferentes subconjuntos de uno o más volúmenes 3D identificados dentro de la imagen funcional 3D; y/o

- 15 iv) detectar un conjunto inicial de puntos críticos y, para al menos una porción de los puntos críticos del conjunto inicial, clasificar cada punto crítico de al menos una porción de los puntos críticos detectados como una lesión cancerosa o una lesión no cancerosa.

8.El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

- 20 i) la determinación de uno o más valores de índice del punto crítico individual comprende mapear cada uno de uno o más valores de intensidad de referencia a un valor de índice de referencia correspondiente en una escala y, para cada valor de intensidad del punto crítico individual, utilizar los valores de intensidad de referencia y los valores de índice de referencia correspondientes para interpolar un valor de índice del punto crítico individual correspondiente;

ii) las regiones de tejido de referencia comprenden uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en: un hígado, una aorta y una glándula parótida;

- 25 iii) un primer valor de intensidad de referencia (i) es un valor de intensidad de referencia sanguínea asociado con un volumen de referencia 3D correspondiente a una porción de aorta, y (ii) se mapea con un primer valor de índice de referencia;

un segundo valor de intensidad de referencia (i) es un valor de intensidad de referencia del hígado asociado con un volumen de referencia 3D correspondiente a un hígado, y (ii) se mapea con un segundo valor de índice de referencia; y

- 30

el segundo valor de intensidad de referencia es mayor que el primer valor de intensidad de referencia y el segundo valor de índice de referencia es mayor que el primer valor de índice de referencia;

- 35 iv) los valores de intensidad de referencia comprenden un valor de intensidad de referencia máximo que mapea un valor de índice de referencia máximo, y en donde a los puntos críticos que tienen valores de intensidad de punto crítico asociados mayores que el valor de intensidad de referencia máximo se les asignan valores de índice de punto crítico iguales al valor de índice de referencia máximo;

v) el método comprende determinar, mediante el procesador, un valor de índice general indicativo del estado del cáncer del sujeto utilizando al menos una porción de uno o más valores de índice de punto crítico;

- 40 y opcionalmente, en donde el valor del índice general se determina como una suma ponderada de al menos una porción de los valores del índice de punto crítico individual; y/o

el valor del índice general está asociado con una región de tejido objetivo particular correspondiente a un VOI objetivo particular identificado dentro de la imagen anatómica; y

el valor del índice general se determina utilizando valores de índice de puntos críticos de un subconjunto de

puntos críticos ubicados dentro de un volumen 3D particular en la imagen funcional 3D que corresponde al VOI objetivo identificado particular;

y, en cuyo caso, además opcionalmente, en donde la región de tejido objetivo particular se selecciona del grupo que consiste en: una región esquelética que comprende uno o más huesos del sujeto, una región linfática y una región de próstata;

y en donde:

i) las regiones de tejido objetivo comprenden una o más regiones de tejido de fondo y en donde el método comprende:

utilizar el mapa de segmentación 3D para identificar, dentro de la imagen funcional 3D, uno o más volúmenes de tejido de fondo 3D, cada uno correspondiente a una región de tejido de fondo particular; y

excluir los vóxeles del 3D dentro del tejido de fondo 3D de los vóxeles utilizados para detectar automáticamente uno o más puntos críticos en (g);

ii) la imagen anatómica 3D es una imagen de tomografía computarizada (CT) de rayos X, y

la imagen funcional 3D es una imagen de tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) 3D.

iii) la imagen anatómica 3D es una imagen de tomografía computarizada (CT) de rayos X, y la imagen funcional 3D es una imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) 3D; y en cuyo caso, opcionalmente, en donde

la imagen por PET 3D del sujeto se obtiene después de administrarle al sujeto de un radiofármaco que comprende un agente de unión al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA); y en cuyo caso además opcionalmente el radiofármaco comprende [^{18}F]DCFPyL.

9.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paso (b) comprende recortar, mediante el procesador, la imagen anatómica 3D para eliminar los vóxeles que representan aire.

10.El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las regiones de tejido objetivo comprenden:

i) uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en: un hueso de la cadera izquierda, un hueso de la cadera derecha, una región del sacro y el cóccix, una clavícula izquierda, una clavícula derecha, una costilla izquierda, una costilla derecha, una escápula izquierda, una escápula derecha, un esternón, una vértebra lumbar, una vértebra torácica, un cráneo, una vértebra cervical, un fémur izquierdo, un fémur derecho, un húmero izquierdo, un húmero derecho, una próstata, una vejiga urinaria, un recto, un glúteo mayor izquierdo, un glúteo mayor derecho, una aorta (por ejemplo, una porción de aorta torácica; por ejemplo, una porción de aorta abdominal), un riñón izquierdo, un riñón derecho, un hígado, un pulmón izquierdo, un pulmón derecho, un bazo, un ventrículo, una glándula suprarrenal izquierda, una glándula suprarrenal derecha, una vesícula biliar, un cerebro, un páncreas, un corazón, una mandíbula, un bronquio izquierdo, un bronquio derecho, una tráquea, una arteria ilíaca común izquierda, una arteria ilíaca común derecha y una glándula parótida;

ii) uno o más huesos específicos seleccionados del grupo que consiste en: una clavícula izquierda, una clavícula derecha, un fémur izquierdo, un fémur derecho, un peroné izquierdo, un peroné derecho, un hueso de la cadera izquierda, un hueso de la cadera derecha, un húmero izquierdo, un húmero derecho, una mandíbula, una rótula izquierda, una rótula derecha, un radio izquierdo, un radio derecho, una tibia izquierda, una tibia derecha, un cúbito izquierdo, un cúbito derecho, una costilla izquierda, una costilla derecha, un sacro y un cóccix, una escápula izquierda, una escápula derecha, un cráneo, un esternón, una región vertebral y una vértebra individual; y, en cuyo caso, opcionalmente en donde una o más de las regiones de tejido objetivo comprenden uno o más huesos específicos seleccionados del grupo que consiste en: una clavícula izquierda, una clavícula derecha, un hueso de la cadera izquierda, un hueso de la cadera derecha, una costilla izquierda, una costilla derecha, un sacro y cóccix, una escápula izquierda, una escápula derecha, un esternón, una región vertebral y una vértebra individual;

iii) una o más regiones de tejido blando seleccionadas del grupo que consiste en: una glándula suprarrenal izquierda, una glándula suprarrenal derecha, una aorta, un cerebro, un bronquio izquierdo, un bronquio derecho, una vesícula biliar, un glúteo mayor izquierdo, un glúteo mayor derecho, un corazón, una arteria ilíaca común izquierda, una arteria ilíaca común derecha, un riñón izquierdo, un riñón derecho, un hígado, un pulmón izquierdo, un pulmón derecho, un páncreas, una próstata, un recto, un bazo, una tráquea, una vejiga urinaria, un ventrículo y una glándula

parótida;

y, en cuyo caso, opcionalmente, en donde una o más regiones de tejido objetivo comprenden una o más regiones de tejido blando seleccionadas del grupo que consiste en: una vesícula biliar, un riñón izquierdo, un riñón derecho, un hígado, un pulmón izquierdo, un pulmón derecho, una próstata y una vejiga urinaria; y/o

- 5 iv) una o más regiones óseas, cada una correspondiente a un hueso específico y una o más regiones de tejido blando, cada una correspondiente a una región de tejido blando específica.

11. Un sistema para procesar automáticamente una imagen 3D para identificar volúmenes 3D dentro de la imagen 3D que corresponden a regiones de tejido objetivo particulares y utilizar los volúmenes 3D identificados para proporcionar una escala estandarizada en la cual evaluar y medir la absorción de radiofármaco, comprendiendo el sistema:

- 10 un procesador de un dispositivo informático; y

una memoria que tiene instrucciones almacenadas en ella, en donde las instrucciones, cuando son ejecutadas por el procesador, hacen que el procesador ejecute un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

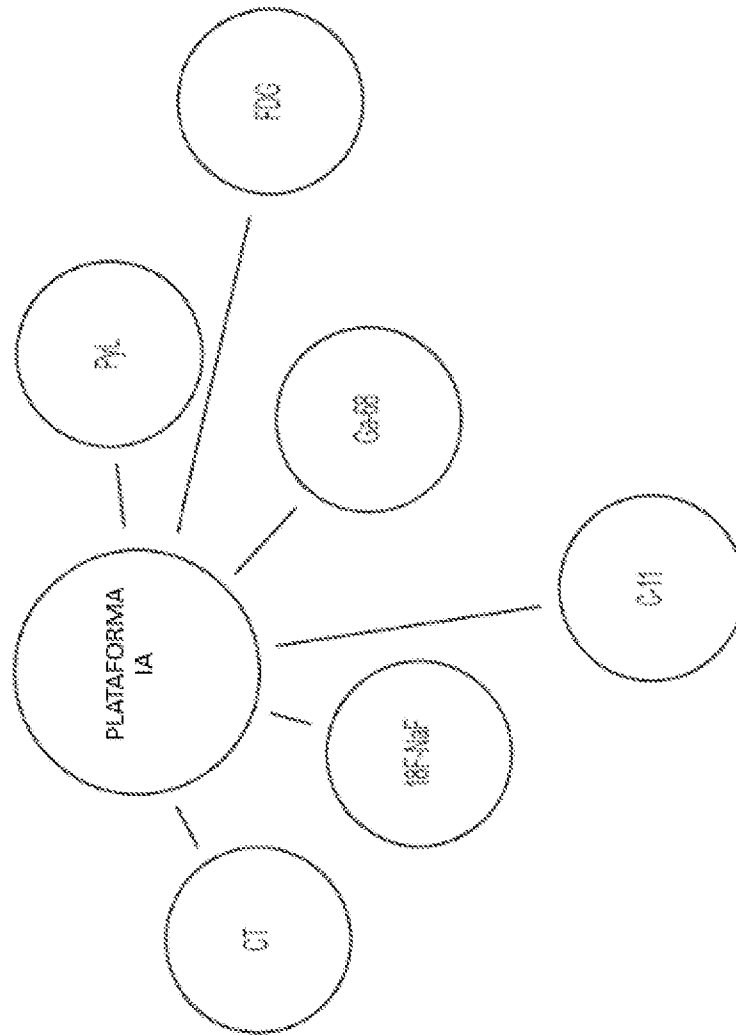


FIG. 1

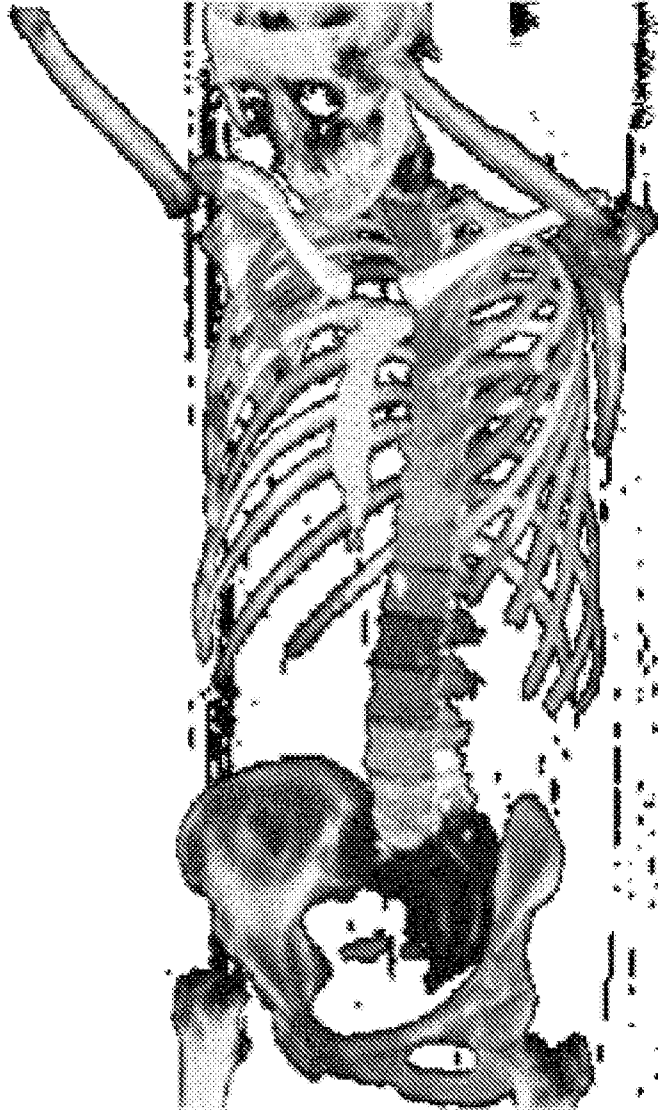


FIG. 2

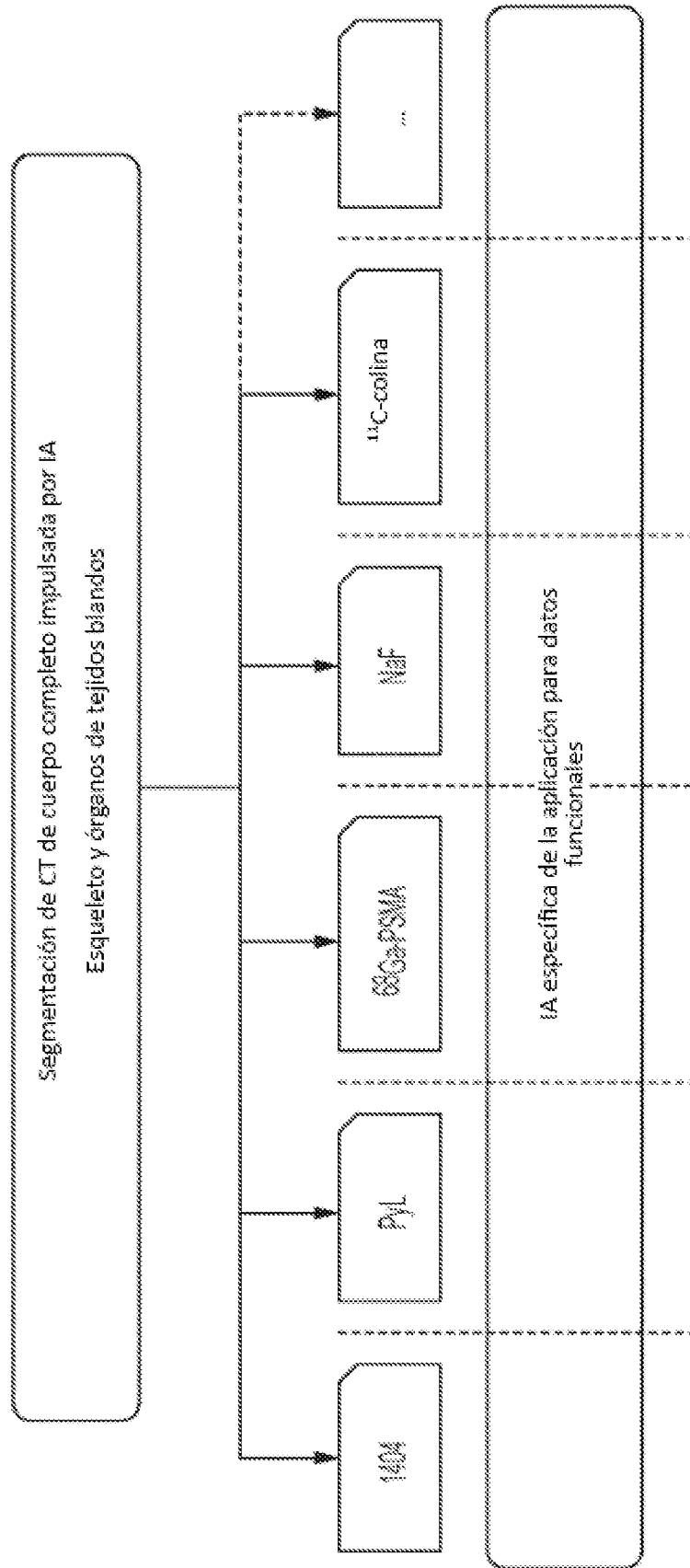


FIG. 3

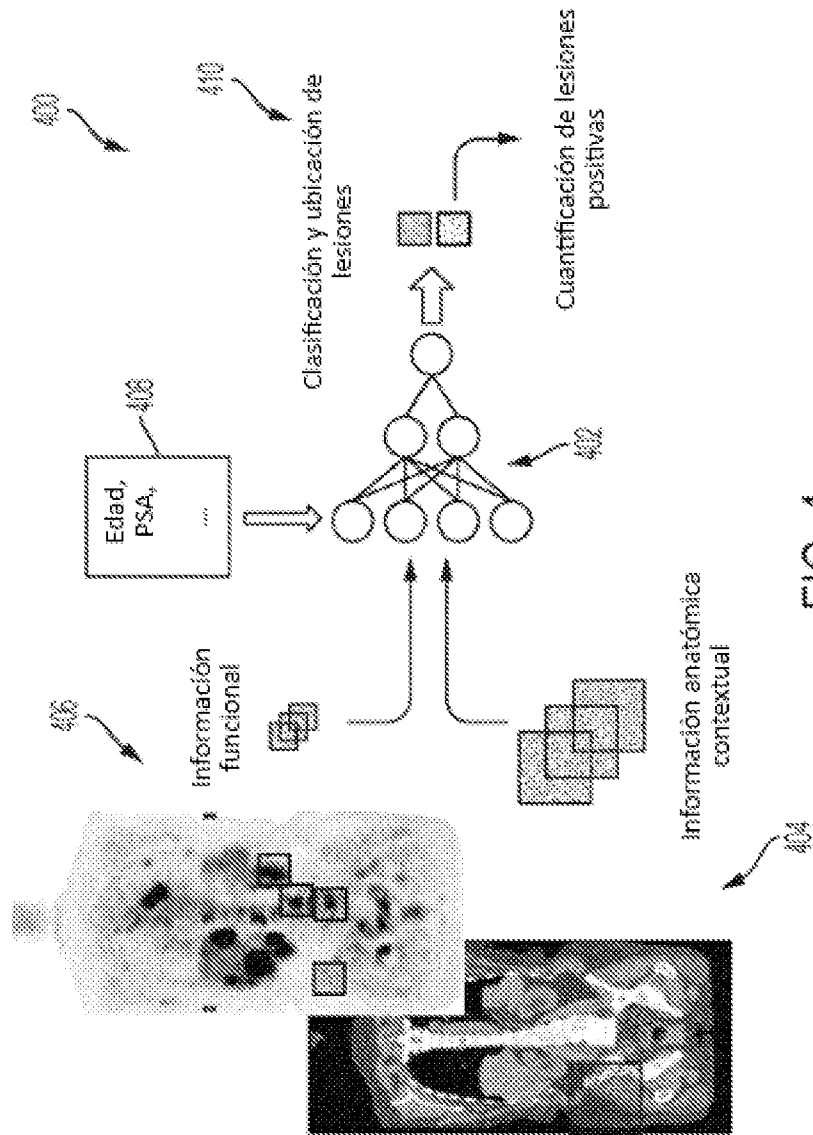


FIG. 4

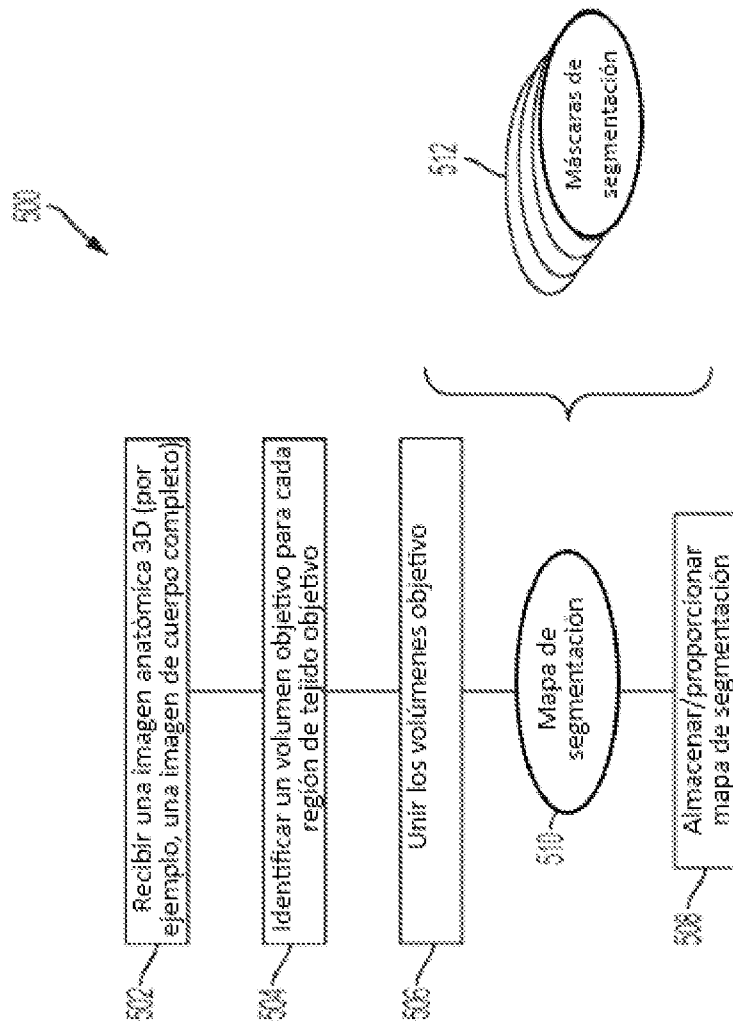


FIG. 5A

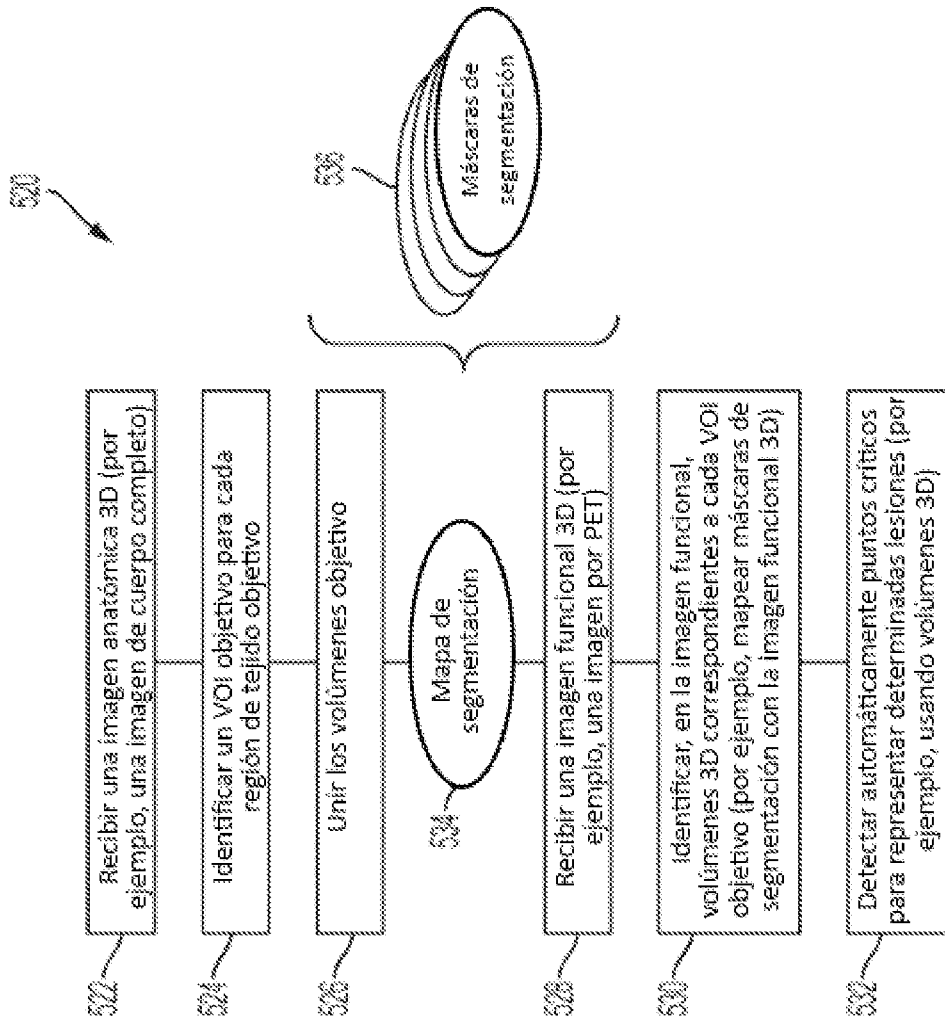


FIG. 5B

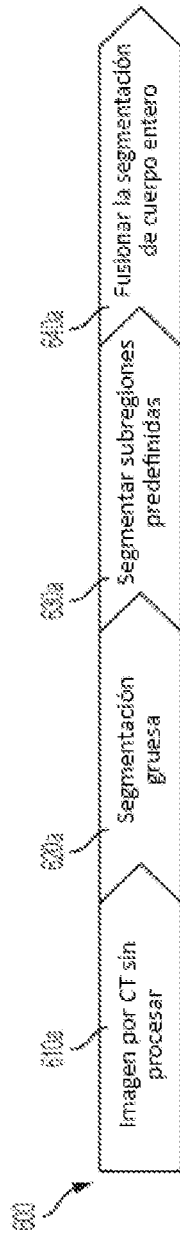


FIG. 6A

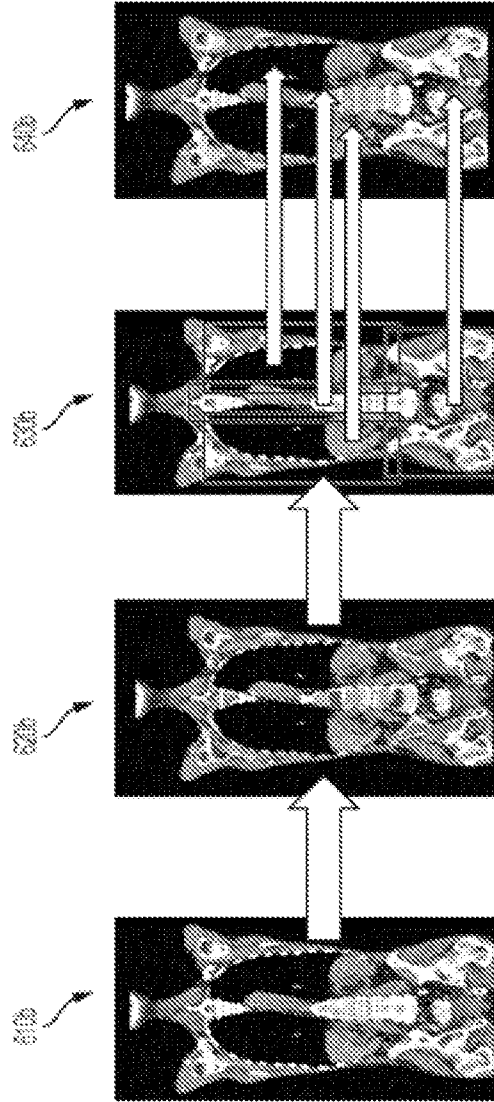


FIG. 6B

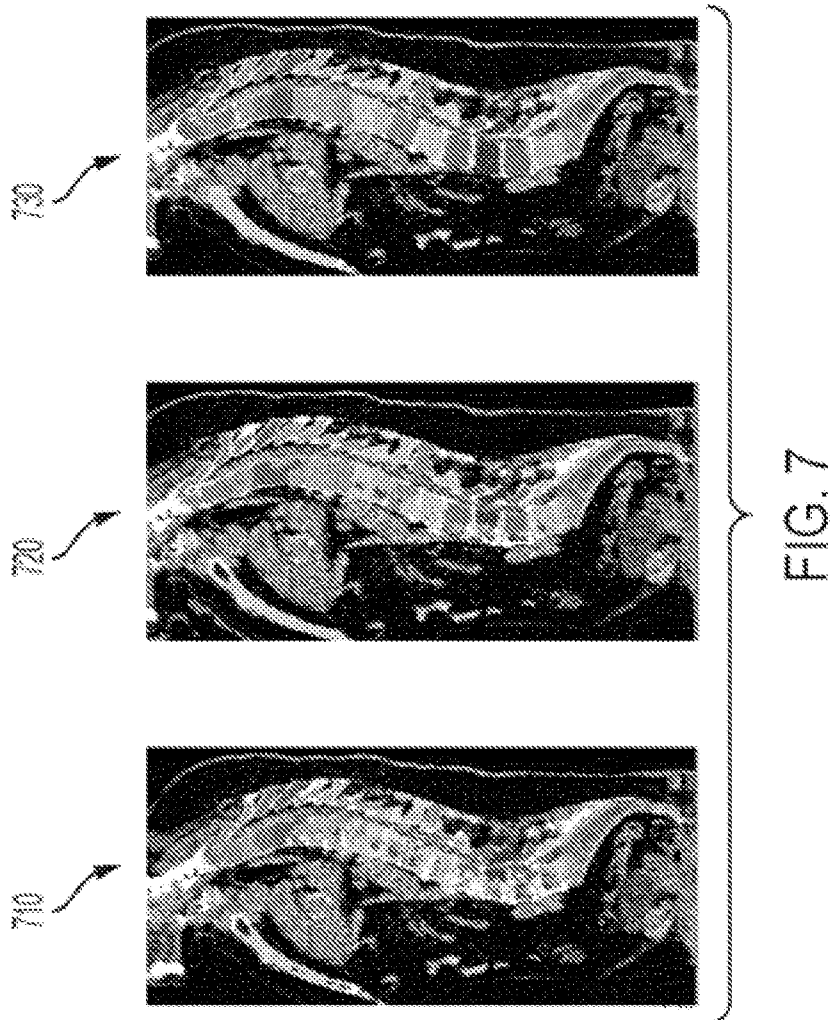
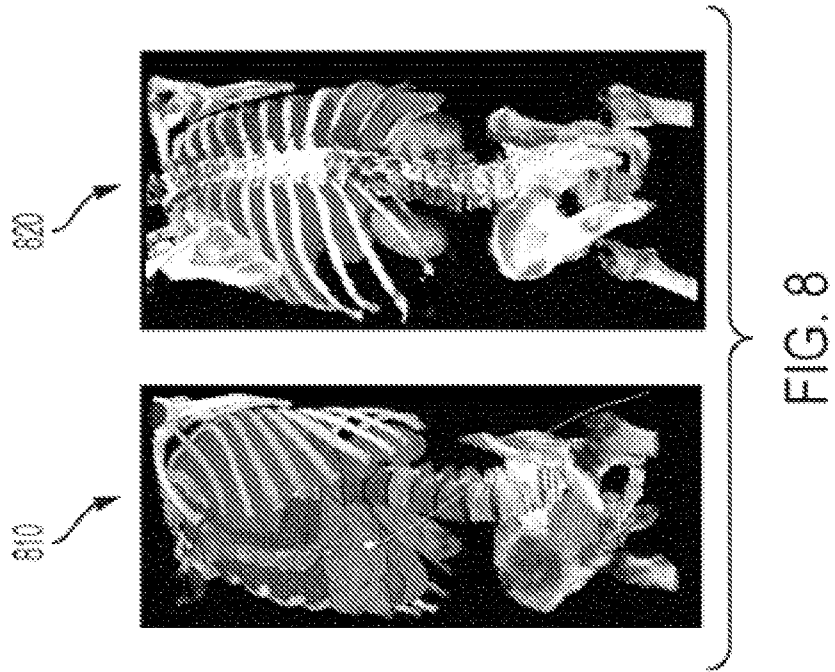




FIG. 9A

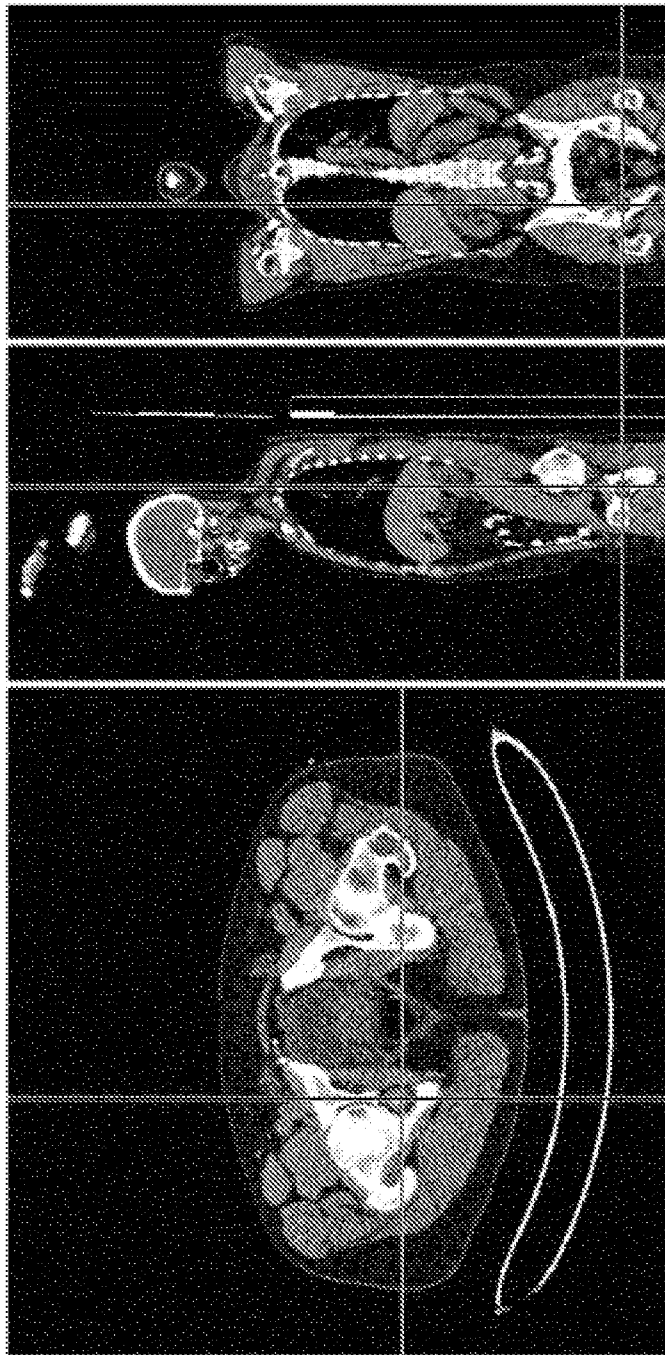


FIG. 9B



FIG. 9C

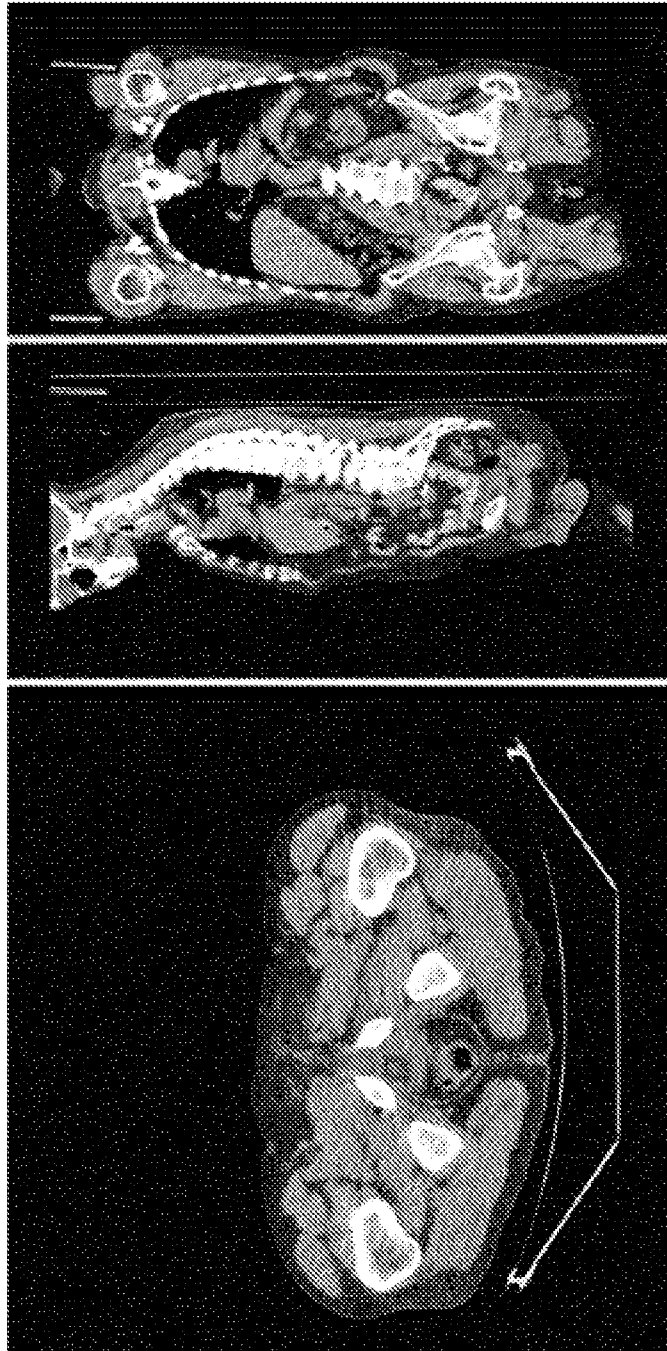


FIG. 9D

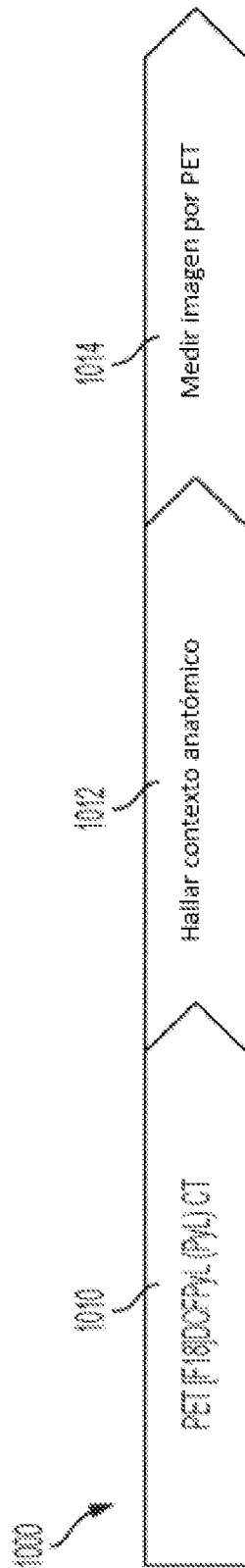


FIG. 10A

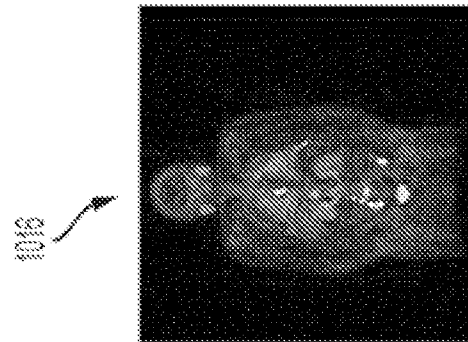


FIG. 10B

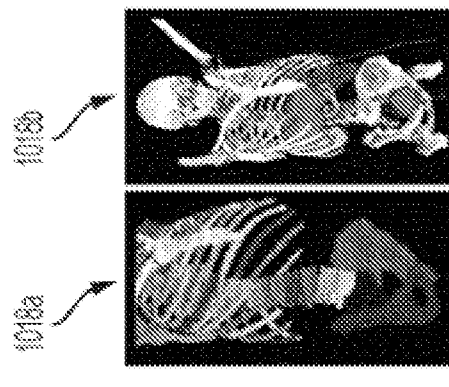


FIG. 10C

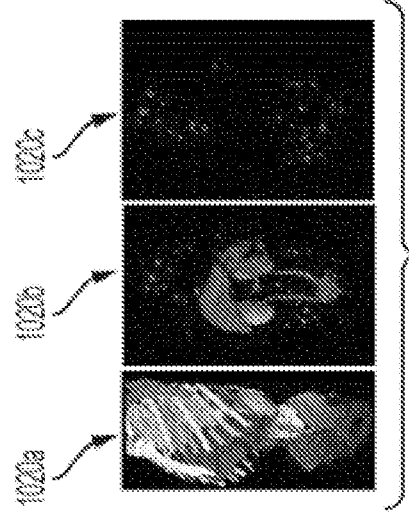


FIG. 10D

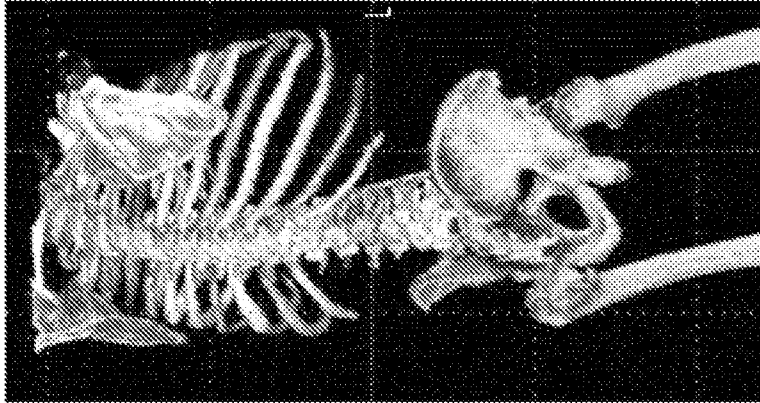


FIG. 11B

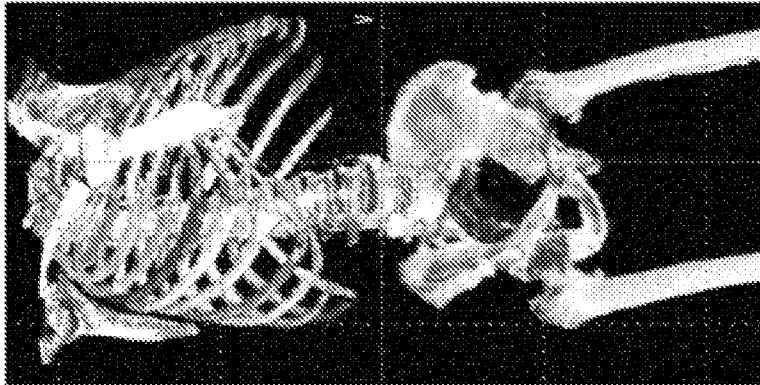


FIG. 11A

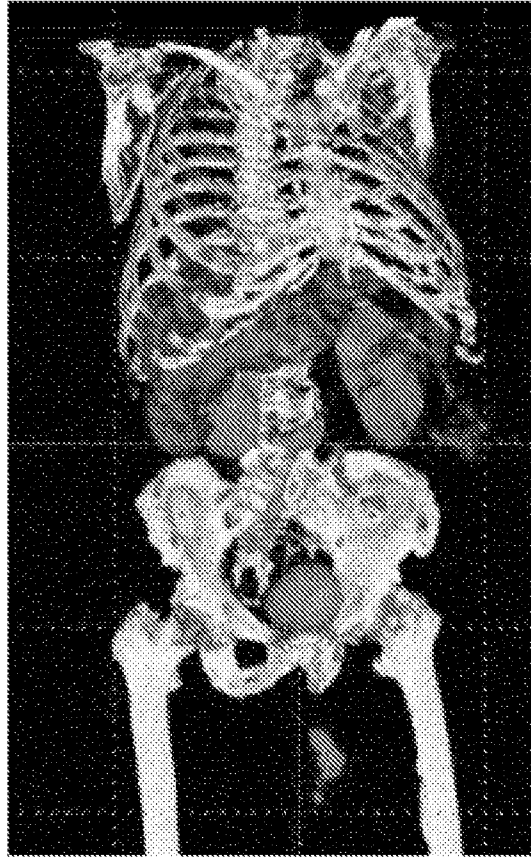


FIG. 12

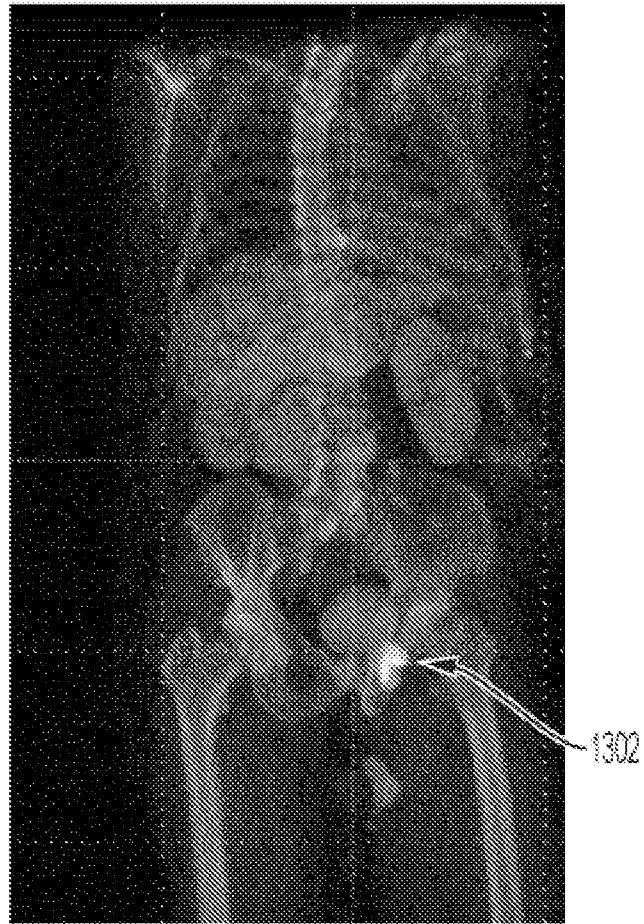


FIG. 13A

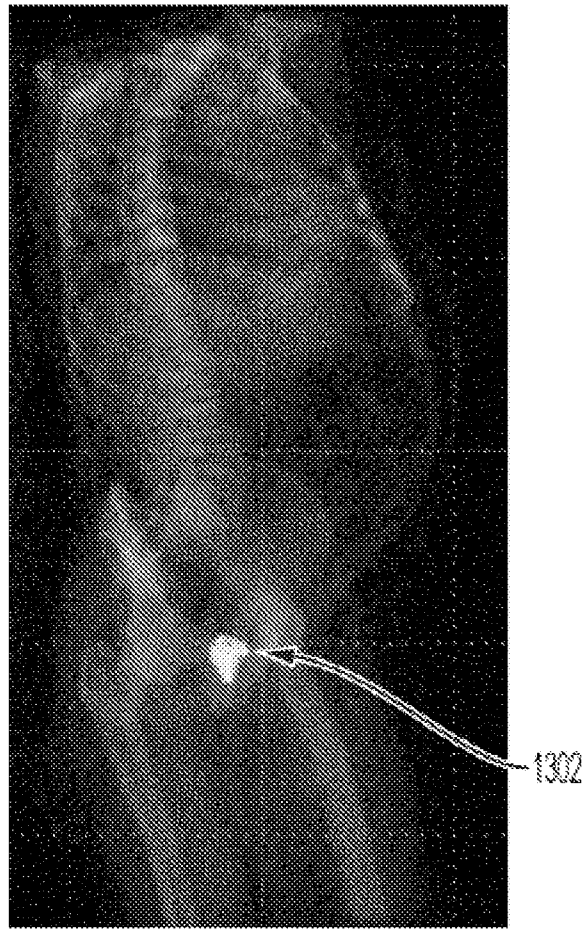


FIG. 13B

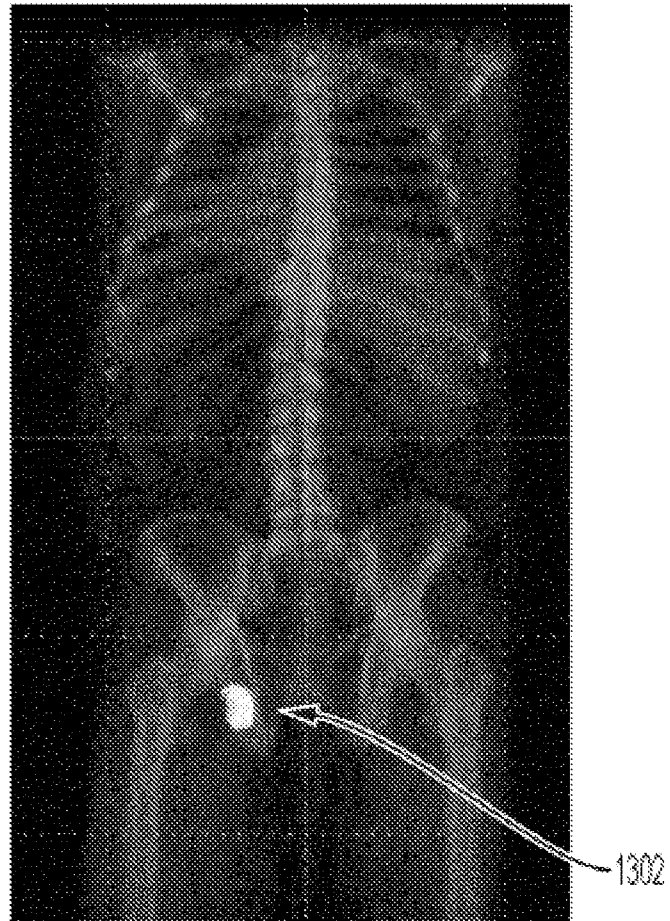


FIG. 13C

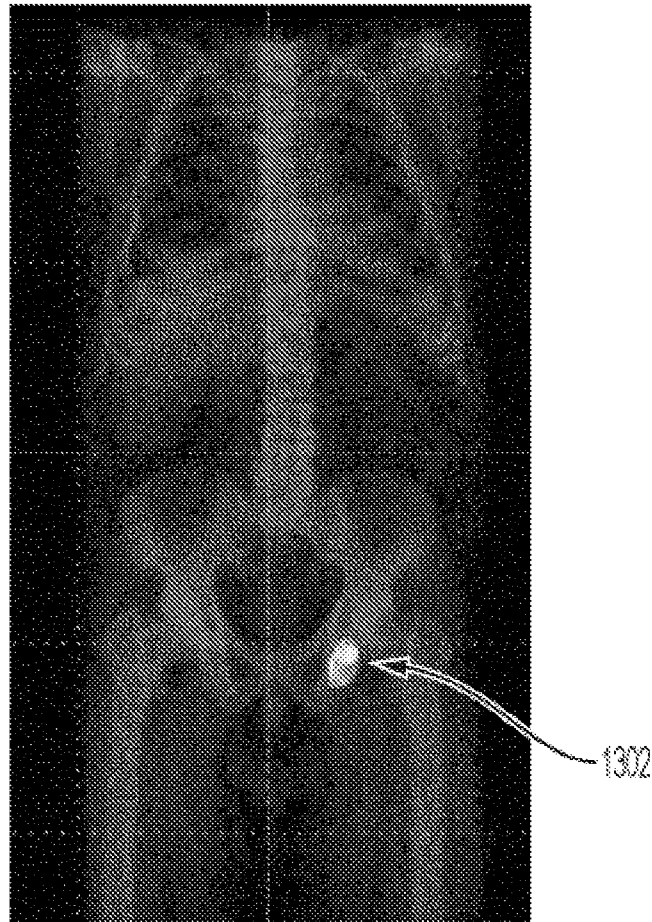


FIG. 13D

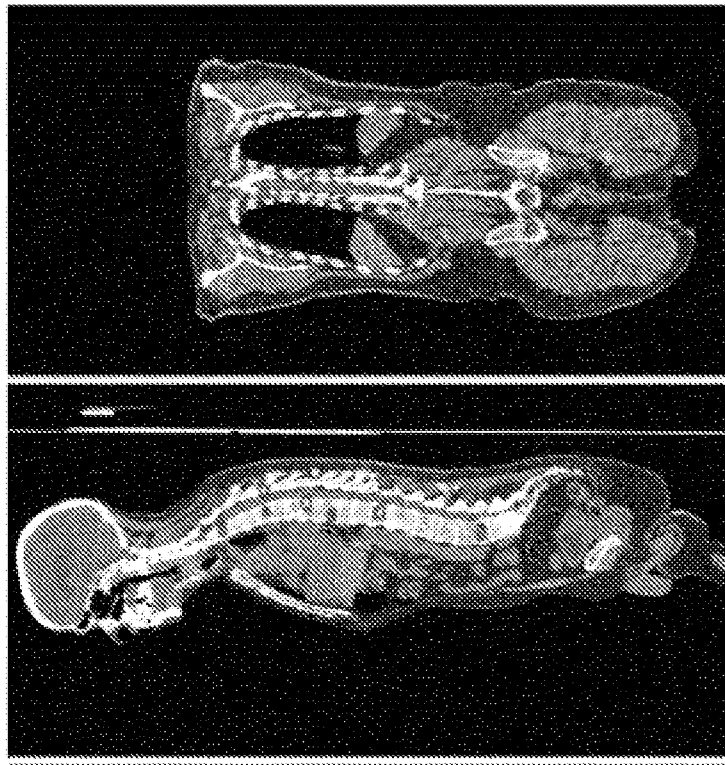


FIG. 14B

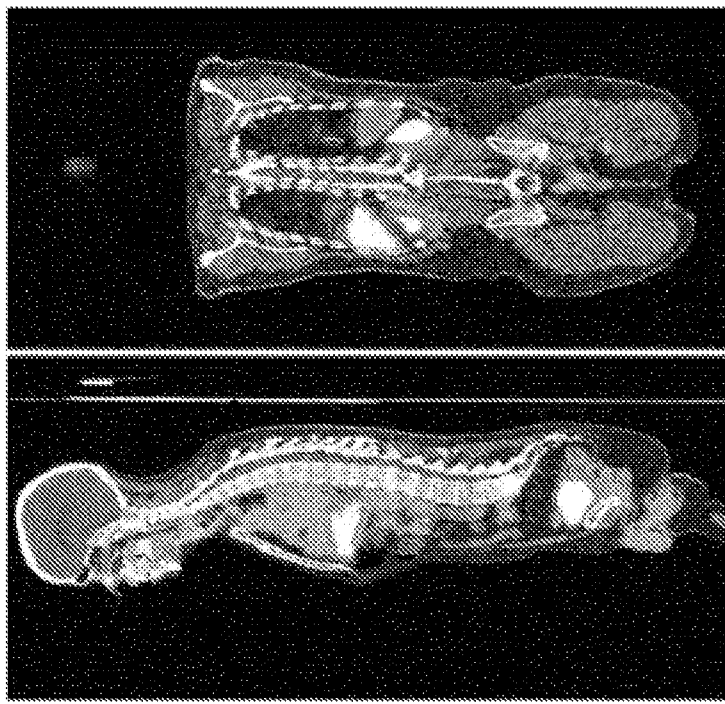


FIG. 14A



FIG. 15B

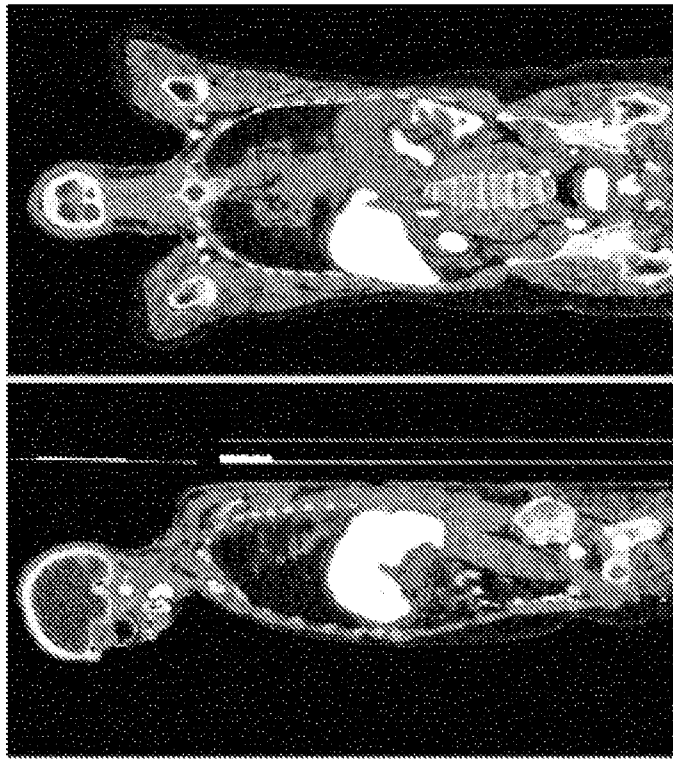


FIG. 15A



FIG. 16A

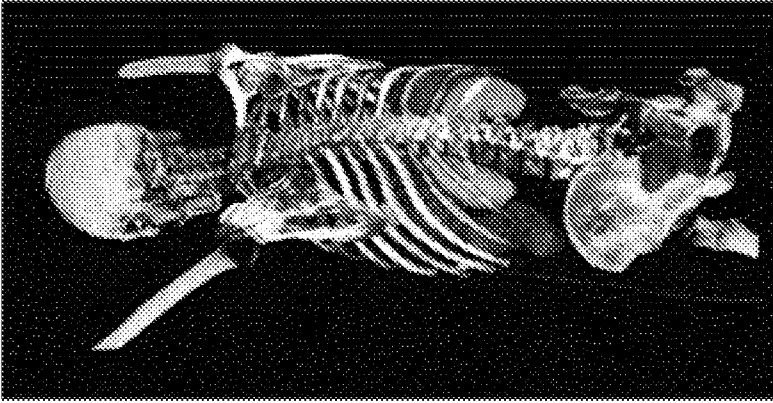


FIG. 16B

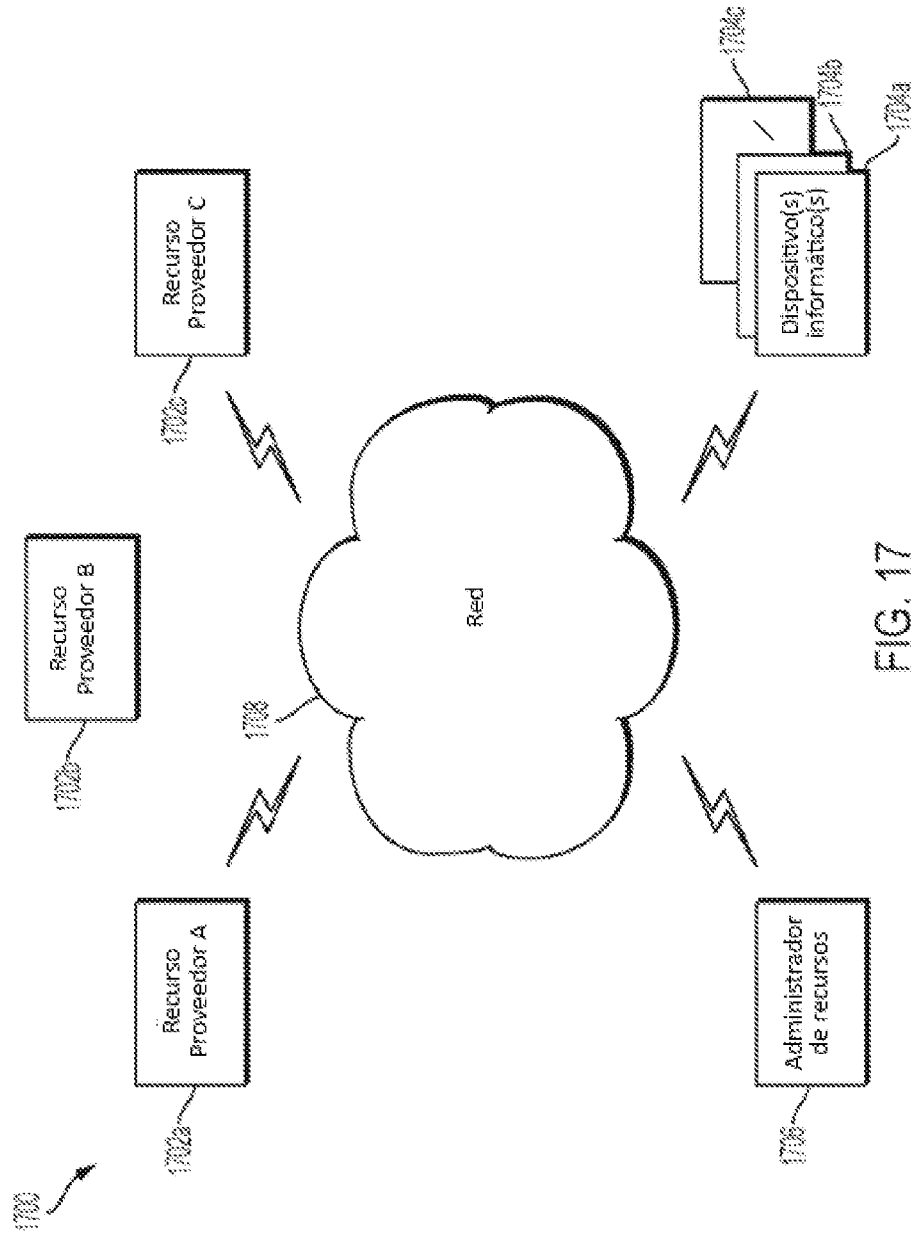
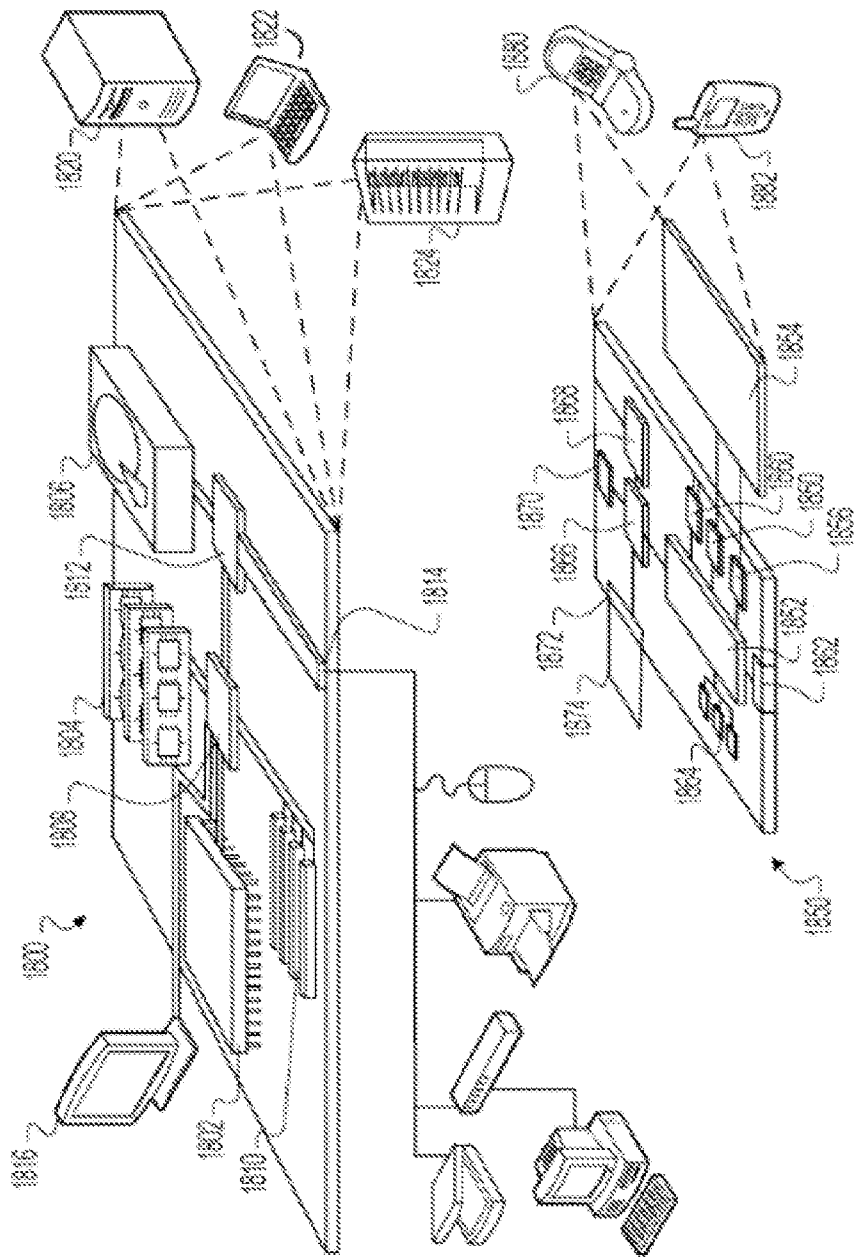


FIG. 17





 T.C. MİLLÎ EĞİTİM BAKANLIĞI
 YATAY GEÇİŞ SINAVI
 2020

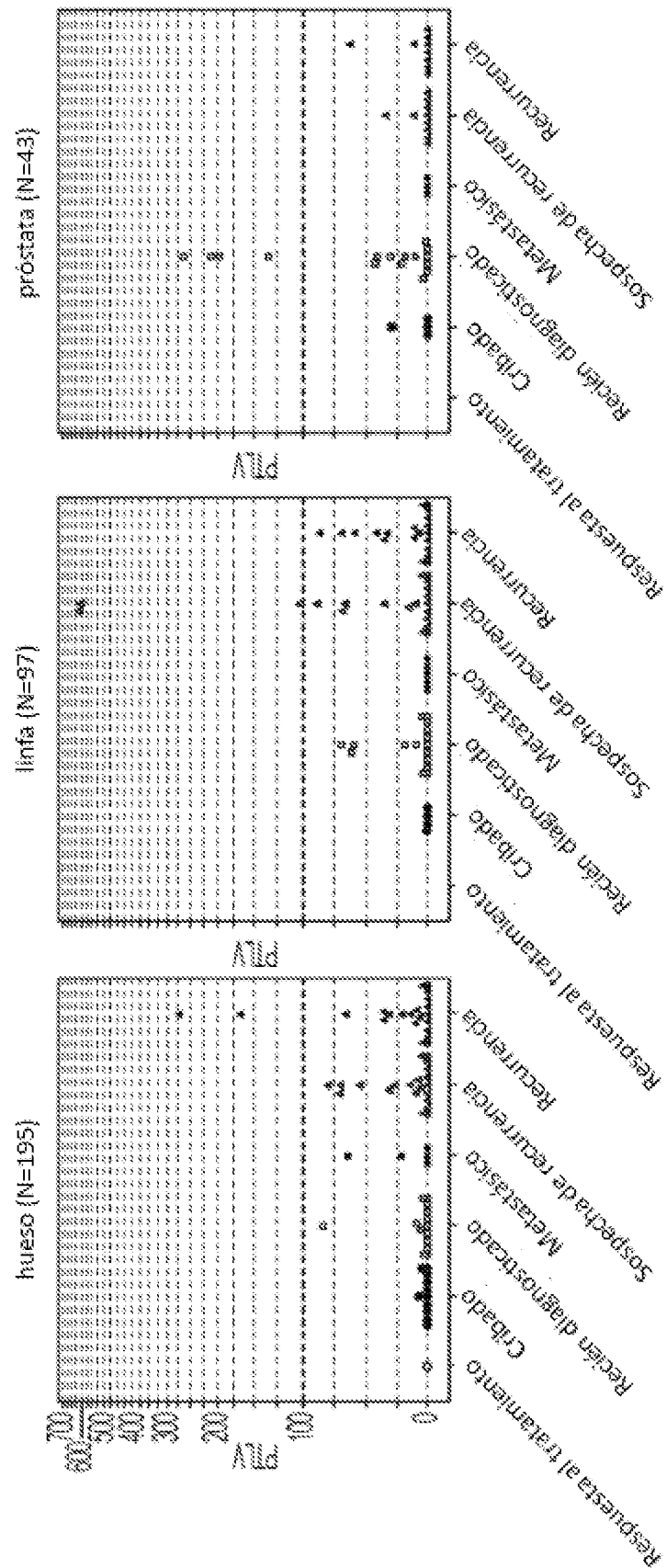


FIG. 19

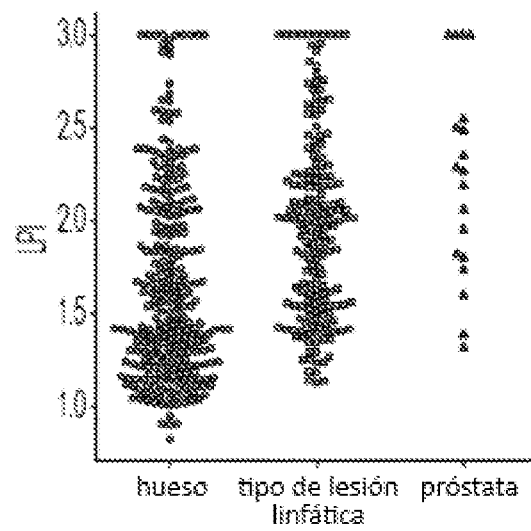


FIG. 20

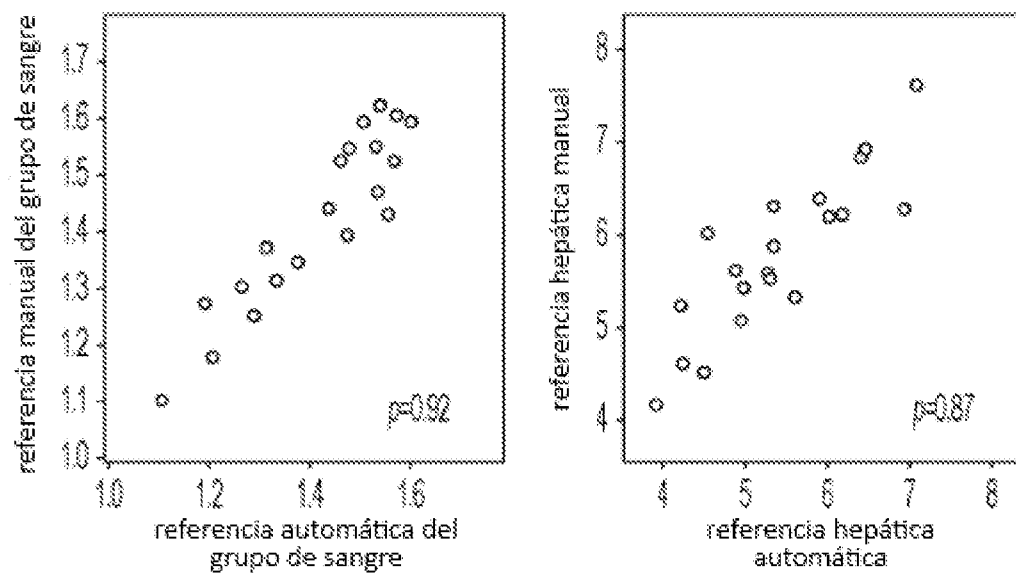


FIG. 21