

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 026 214**

(51) Int. Cl.:

G06T 7/11 (2007.01)

G06T 7/62 (2007.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.01.2019 PCT/US2019/012486**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.07.2019 WO19136349**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2019 E 19702719 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025 EP 3738097**

(54) Título: **Sistema y método de segmentación rápida de imágenes basado en redes neuronales**

(30) Prioridad:

**08.01.2018 US 201862614935 P
07.06.2018 US 201816003006
23.10.2018 US 201862749574 P**

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

10.06.2025

(73) Titular/es:

**PROGENICS PHARMACEUTICALS, INC. (50.00%)
One World Trade Center, 47th Floor, Suite J
New York, New York 10007, US y
EXINI DIAGNOSTICS AB (50.00%)**

(72) Inventor/es:

**SJÖSTRAND, KARL VILHELM;
RICHTER, JENS FILIP ANDREAS;
JOHNSSON, KERSTIN ELSA MARIA y
GJERTSSON, ERIK KONRAD**

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 3 026 214 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

Sistema y método de segmentación rápida de imágenes basado en redes neuronales

Campo de la invención

Esta divulgación se refiere en general a métodos, sistemas y arquitecturas para el análisis automatizado y/o la presentación de datos de imágenes médicas.

Más particularmente, en ciertos ejemplos, la divulgación 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 y la determinación de la captación de radiofármacos dentro de dicha(s) región(es), por ejemplo, para la identificación y/o estadificación de una enfermedad, por ejemplo, cáncer de próstata.

Antecedentes de la invención

MAY SADIK ET AL, "Automated 3D segmentation of the prostate gland in CT images - a first step towards objective measurements of prostate uptake in PET and SPECT images", THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, US, (20170501), vol. 58, no. Suppl. 1, ISSN 0161-5505, página 1074.

MA LING ET AL, "Automatic segmentation of the prostate on CT images using deep learning and multi-atlas fusion", PROGRESS IN BIOMEDICAL OPTICS AND IMAGING, SPIE - INTERNATIONAL SOCIETY FOR OPTICAL ENGINEERING, BELLINGHAM, WA, US, (20170224), vol. 10133.

PATRICK FERDINAND CHRIST et al, "Automatic liver and tumor segmentation of CT and MRI volumes using cascaded fully convolutional neural networks", ARXIV.ORG, CORNELL UNIVERSITY LIBRARY, 201 OLIN LIBRARY CORNELL UNIVERSITY, ITHACA, NY 14853, (20170220), XP080747755

El análisis de imágenes de diana 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. Una vez administradas al paciente, estas moléculas circulan por la sangre hasta que encuentran su diana. El radiofármaco unido permanece en el lugar de la enfermedad, mientras que el resto del agente se elimina del organismo. La porción radiactiva de la molécula sirve de baliza para obtener una imagen de la localización y concentración de la enfermedad mediante las cámaras de medicina nuclear habituales, conocidas como cámaras de tomografía 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 utilizar esta información para determinar la presencia y el alcance 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.

Existen diversas técnicas analíticas con base en software para el análisis y la mejora de las imágenes PET y SPECT que pueden ser utilizadas por un radiólogo o un médico. También se dispone de una serie de radiofármacos disponibles para formar imágenes de tipos concretos de cáncer. Por ejemplo, la pequeña molécula de diagnóstico 1404 tiene como diana al dominio extracelular del antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), una proteína amplificada en la superficie de >95 % de las células de cáncer de próstata y una diana validada para la detección del cáncer de próstata primario y metastásico. 1404 está marcado con tecnecio-99m, un isótopo emisor gamma ampliamente disponible, relativamente barato, que facilita una preparación eficiente y tiene características de espectro atractivas para aplicaciones de medicina nuclear que forman imágenes.

Otro ejemplo de radiofármaco es PyL™ (también conocido como [¹⁸F]DCFPyL), un agente de imagen PET fluorado con diana a PSMA en fase clínica para el cáncer de próstata. Un estudio de prueba de concepto publicado en la edición de Abril de 2015 del Journal of Molecular Imaging and Biology demostró que las imágenes PET con PyL™ mostraban altos niveles de captación de PyL™ en sitios de supuesta enfermedad metastásica y tumores primarios, lo que sugiere el potencial de alta sensibilidad y especificidad en la detección del cáncer de próstata.

Un oncólogo puede utilizar las imágenes de un estudio PET o SPECT de diana 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 (en su caso), 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 PET o SPECT preparada por un radiólogo para un médico que solicitó el estudio de imagen e incluye, por ejemplo, el tipo de estudio realizado, el historial clínico, una comparación entre imágenes, la técnica utilizada para realizar el estudio, las observaciones y hallazgos del radiólogo, así como impresiones generales y recomendaciones que el radiólogo pueda tener con base en los resultados del estudio de imagen. Se envía un informe radiológico firmado al médico que encargó el estudio para que lo revise, seguido de una conversación entre el médico y el paciente sobre los resultados y las recomendaciones de tratamiento.

Así, el procedimiento implica que un radiólogo realice un estudio de imagen 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 procedimiento también puede implicar la repetición del estudio de imagen debido a resultados no concluyentes, o la solicitud de pruebas adicionales con base en los resultados iniciales.

Si un estudio de imagen muestra que el paciente padece una enfermedad o condición particular (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 procedimiento, tanto desde la perspectiva del médico como desde la del paciente. Aunque el informe del radiólogo es ciertamente útil, el médico debe basarse en última instancia en su experiencia para formular una evaluación y una recomendación para su paciente. Además, el paciente debe confiar mucho en su médico. El médico puede mostrar al paciente sus imágenes de PET/SPECT e indicarle un riesgo numérico asociado a varias opciones de tratamiento o la verosimilitud de un pronóstico concreto, pero es muy posible que el paciente tenga dificultades para dar sentido a esta información. Además, es probable que la familia del paciente tenga preguntas, sobre todo si se diagnostica cáncer, pero el paciente opta por no operarse. El paciente y/o sus familiares pueden buscar información complementaria en línea y llegar a estar mal informados sobre los riesgos de la enfermedad diagnosticada. Una experiencia difícil puede volverse más traumática.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de sistemas y métodos para mejorar el análisis de los estudios de imagen médica y la comunicación de dichos resultados, diagnósticos, pronósticos, recomendaciones de tratamiento y riesgos asociados a un paciente.

Resumen de la invención

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. En el presente documento se presentan sistemas y métodos que permiten el análisis automatizado de imágenes médicas tridimensionales (3D) de un sujeto para identificar automáticamente volúmenes 3D específicos dentro de las imágenes 3D que corresponden a órganos y/o tejidos específicos. En ciertas realizaciones, la identificación precisa de uno o más de tales volúmenes se utiliza para determinar automáticamente métricas cuantitativas que representan la captación de radiofármacos en órganos particulares y/o regiones de tejido. Estas métricas de captación pueden utilizarse para evaluar el estado de la enfermedad en un sujeto, determinar el pronóstico de un sujeto y/o determinar la eficacia de una modalidad de tratamiento.

En particular, al identificar volúmenes 3D en imágenes médicas y determinar métricas de captación de forma automatizada, los sistemas y métodos descritos en el presente documento abren la puerta a flujos de trabajo de análisis de imágenes médicas racionalizados junto con mejoras en la precisión, coherencia y reproducibilidad de los resultados. Por ejemplo, las realizaciones de la tecnología de análisis de imágenes descrita en el presente documento pueden utilizarse para realizar una evaluación inicial totalmente automatizada del estado del cáncer de un paciente. El análisis totalmente automatizado puede ser revisado por un médico, que puede (i) aceptar la evaluación automatizada o (ii) optar por ajustar los parámetros bajo la guía del sistema de análisis de imágenes, de forma semiautomatizada. Este enfoque reduce el esfuerzo necesario para que los médicos y/o tecnólogos de apoyo preparen y revisen las imágenes para, en última instancia, realizar un diagnóstico en comparación con los enfoques convencionales que no realizan una segmentación 3D automatizada ni evaluaciones de estado iniciales. En cambio, en estos enfoques convencionales los médicos y/o tecnólogos deben desplazarse laboriosamente por las imágenes 3D corte a corte para identificar manualmente las regiones bidimensionales de interés. Además de requerir mucho tiempo, estos enfoques convencionales se basan en gran medida en el juicio subjetivo del revisor de la imagen (por ejemplo, un médico y/o tecnólogo) y, en consecuencia, son propensos a la variabilidad entre lectores y/o dentro de un mismo lector. Por el contrario, los resultados basados en los flujos de trabajo, sistemas y métodos de análisis de imágenes descritos en el presente documento pueden obtenerse de forma total o semiautomatizada, eliminando por completo la variabilidad subjetiva o reduciéndola drásticamente.

Por ejemplo, los sistemas y métodos descritos en el presente documento pueden utilizarse para el análisis automatizado de imágenes médicas con el fin de determinar métricas de captación que proporcionen una medida cuantitativa de la captación de un radiofármaco tal como un agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos (por ejemplo, ^{99m}Tc-MIP-1404, por ejemplo, [¹⁸F]DCFPyL) dentro de una próstata del sujeto. Dichas métricas de captación son relevantes para evaluar el riesgo del paciente de padecer cáncer de próstata y/o la gravedad/etapa del cáncer de próstata en un sujeto. Por ejemplo, se ha comprobado que pueden alcanzarse altas sensibilidades y especificidades para la clasificación automatizada del cáncer de próstata clínicamente significativo frente al cáncer de próstata clínicamente no significativo.

En ciertas realizaciones, los enfoques de análisis de imágenes descritos en el presente documento utilizan una combinación de imágenes anatómicas y funcionales en 3D obtenidas para el sujeto. Las imágenes anatómicas, como las de tomografía computarizada (CT), proporcionan información anatómica/estructural detallada. Las imágenes funcionales transmiten información que se refiere a las actividades fisiológicas dentro de órganos y/o tejidos específicos, tales como el metabolismo, el flujo sanguíneo, la composición química regional y/o la absorción. De particular relevancia son las imágenes de medicina nuclear, tales como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y/o la tomografía por emisión de positrones (PET), que se adquieren detectando la radiación

emitida por el sujeto y que pueden utilizarse para inferir distribuciones espaciales de radiofármacos administrados dentro del sujeto.

Por ejemplo, las imágenes SPECT pueden utilizarse para evaluar la captación del radiofármaco ^{99m}Tc -MIP-1404 (que es 1404 marcado con ^{99m}Tc). En ciertos ejemplos, para evaluar la captación de ^{99m}Tc -MIP-1404 en la próstata de un sujeto, se obtienen una imagen de CT y una imagen de SPECT correspondiente para el sujeto, de forma que la información anatómica/estructural de la imagen de CT pueda correlacionarse con la información funcional de la imagen de SPECT correspondiente. A menudo, las imágenes de CT y SPECT se adquieren mediante dos exploraciones separadas (por ejemplo, una primera exploración para la imagen de CT y una segunda exploración para la imagen de SPECT) utilizando un único sistema imágenes multimodal, de forma que el sujeto se encuentra en una posición sustancialmente fija durante la duración de las dos exploraciones. De este modo, se establece una correspondencia entre los véxeles de la imagen de CT y los de la imagen de SPECT, y los volúmenes identificados en la imagen de CT como correspondientes a órganos específicos y/o regiones de tejido pueden utilizarse para identificar los véxeles de la imagen de SPECT que corresponden a esos mismos órganos específicos y/o regiones de tejido.

En consecuencia, los enfoques de análisis de imágenes descritos en el presente documento utilizan redes neuronales convolucionales (CNNs) para identificar con precisión un volumen de próstata dentro de la imagen de CT que corresponde a la próstata del sujeto. El volumen de próstata identificado puede utilizarse para identificar aquellos véxeles de la imagen SPECT que también corresponden a la próstata del sujeto. Métricas de captación que proporcionan una medida de la captación del agente de imagen (por ejemplo, un agente de unión a PSMA marcado, por ejemplo, ^{99m}Tc -MIP-1404 o [^{18}F]DCFPyL) en la próstata puede calcularse utilizando las intensidades de los véxeles de la imagen SPECT correspondientes a la próstata del sujeto. Las métricas de captación, entonces, pueden convertirse en una identificación de si el sujeto tiene o no cáncer de próstata y/o una cuantificación del riesgo de que el sujeto tenga cáncer de próstata, y/o una estadificación de la enfermedad (por ejemplo, como parte del seguimiento de la enfermedad a lo largo del tiempo), que puede ser utilizada por el médico para aconsejar opciones de tratamiento, y/o monitorear la eficacia de la terapia administrada, por ejemplo.

En el presente documento se describen varios avances que mejoran el rendimiento de la medición automatizada de las métricas de captación en la próstata (o, más ampliamente, en un órgano o región de tejido de interés) mediante este enfoque multiimagen, es decir, el análisis de una imagen anatómica 3D en combinación con una imagen funcional 3D. Estos avances incluyen, por ejemplo, la identificación automatizada de un cuadro delimitador en la imagen anatómica 3D (por ejemplo, utilizando una primera red neuronal convolucional, CNN) para identificar una región pélvica dentro de la cual se encuentra la próstata.

Por ejemplo, un conjunto de imágenes anatómicas en 3D con fisiología identificada (por ejemplo, regiones pélvicas identificadas) se utiliza para entrenar una primera CNN en puntos que representan los límites de la región pélvica (por ejemplo, los vértices de un cuadro delimitador cuboide) de forma que la primera CNN pueda utilizarse para identificar automáticamente la región pélvica en una imagen anatómica en 3D de un sujeto. Esto proporciona una región volumétrica inicial de tamaño más estándar de la imagen anatómica 3D que se procesará posteriormente (por ejemplo, a través de una segunda CNN) para la segmentación detallada de las regiones de interés dentro de la región volumétrica inicial - por ejemplo, donde el cuadro delimitador limita las regiones de la imagen correspondientes a la próstata y/o la vejiga y/o el recto, y/o los músculos glúteos del sujeto. Las métricas de captación del agente de imagen pueden entonces determinarse a partir de las porciones de la imagen funcional 3D que mapean una o más de las regiones identificadas de la imagen anatómica 3D. Tenga en cuenta que, tal y como se utiliza en el presente documento, el 'cuadro delimitador' no es necesariamente un cuboide, sino que puede tener otras formas. En ciertos ejemplos, el cuadro delimitador es un cuboide.

La determinación del cuadro delimitador mediante la primera CNN puede utilizar, como entrada, una resolución significativamente menos densa que la utilizada para la segmentación de la próstata y/u otros órganos dentro del cuadro delimitador por la segunda CNN. Por ejemplo, una imagen anatómica 3D de cuerpo entero que tiene un primer número de véxeles (por ejemplo, 81 x 68 x 96 véxeles) puede procesarse mediante la primera CNN para encontrar el cuadro delimitador y, a continuación, la segunda CNN puede procesar una imagen correspondiente a la región del cuadro delimitador, pero con una resolución más densa, por ejemplo, muchos más véxeles (por ejemplo, 94 x 138 x 253 véxeles) que el primer número de véxeles.

El enfoque del 'cuadro delimitador', consistente en identificar una o varias porciones de una imagen anatómica 3D que son relevantes para el análisis en cuestión, por ejemplo, antes de aplicar una segunda CNN (para una segmentación detallada), mejora la eficiencia computacional al eliminar una gran porción de la imagen anatómica 3D inicial antes del procesamiento posterior, más intensivo desde el punto de vista computacional. Este enfoque es más eficiente desde el punto de vista computacional que realizar la segmentación detallada en toda la imagen anatómica 3D inicial ya que, por ejemplo, la identificación de la región pélvica (por ejemplo, los vértices de un cuadro delimitador cuboide) es más sencilla que la segmentación detallada de la próstata, la vejiga y/u otros tejidos de interés. Este enfoque no sólo es más eficiente desde el punto de vista computacional, sino que también puede dar lugar a un procesamiento posterior más preciso, por ejemplo, la segmentación más detallada proporcionada por la segunda CNN. Esto se debe a que, por ejemplo, las imágenes anatómicas 3D obtenidas en diferentes instituciones médicas utilizando diferentes máquinas varían en tamaño (por ejemplo, cuando el tamaño variable significa que hay diferentes números de véxeles de las imágenes, y/o diferentes volúmenes del tejido del paciente representado en las imágenes), y el entrenamiento de la

segunda CNN para la segmentación detallada automatizada de la próstata utilizando porciones de imágenes anatómicas 3D de entrenamiento que tienen un tamaño de volumen de imagen más estandarizado, y dentro del cual se encuentran los órganos y otras regiones de tejido de interés, da como resultado una segmentación más robusta y precisa.

- 5 Otro avance descrito en el presente documento que mejora el rendimiento de la medición automatizada de las métricas de captación en la próstata (o, más ampliamente, en un órgano o región de tejido de interés) mediante este enfoque multiimagen (es decir, el análisis de una imagen anatómica 3D en combinación con una imagen funcional 3D) es la identificación precisa de una o más regiones de tejido *además* de la próstata, y la contabilización de la captación del agente de imagen en esas regiones en la determinación de (i) las métricas de captación en la próstata y/o (ii) una identificación y/o estadificación del cáncer de próstata. Ciertos agentes de imagen que comprenden un agente de unión a PSMA tienen una alta captación en ciertos órganos, lo que puede afectar a la identificación de tejido enfermo (por ejemplo, cáncer de próstata). Por ejemplo, la captación de un agente de unión PSMA marcado con radionúclido por la vejiga puede dar lugar a dispersión en la imagen funcional 3D, y puede reducir la precisión de la intensidad medida del agente de imagen en la próstata, que está situada cerca de la vejiga. Mediante el entrenamiento de una 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785

corresponde a una región pélvica del sujeto; (b) recibir, mediante el procesador, de una imagen funcional 3D del sujeto obtenida mediante una modalidad de imagen funcional [por ejemplo, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT); por ejemplo, tomografía por emisión de positrones (PET)], en la que la imagen funcional 3D comprende una pluralidad de vóxeles, cada uno de los cuales representa un volumen físico particular dentro del sujeto y tiene un valor de intensidad que representa la radiación detectada emitida desde el volumen físico particular, en el que al menos una porción de la pluralidad de vóxeles de la imagen funcional 3D representa volúmenes físicos dentro de la región pélvica del sujeto; (c) determinar, mediante el procesador, utilizando un primer módulo (por ejemplo, un primer módulo de aprendizaje automático), un volumen de interés inicial (VOI) dentro de la imagen anatómica 3D (por ejemplo, un paralelepípedo, por ejemplo, un cuboide), correspondiendo el VOI inicial al tejido dentro de la región pélvica del sujeto y excluyendo el tejido fuera de la región pélvica del sujeto (por ejemplo, en el que el VOI excluye más vóxeles de la imagen anatómica 3D de los que incluye;

5 por ejemplo, en el que el VOI incluye menos del 25 % de los vóxeles de la imagen anatómica 3D; por ejemplo, en el que la mayoría de los vóxeles dentro del VOI representan volúmenes físicos dentro de la región pélvica del sujeto); (d) identificar, mediante el procesador, utilizando un segundo módulo (por ejemplo, un segundo módulo de aprendizaje automático), un volumen de próstata dentro del VOI inicial correspondiente a la próstata del sujeto; y (e) determinar, mediante el procesador, (por ejemplo, y mostrar) una o más métricas de captación utilizando la imagen funcional 3D y el volumen de próstata identificado dentro del VOI inicial de la imagen anatómica 3D [por ejemplo, calcular una cantidad de radiofármaco en la próstata del sujeto con base en los valores de intensidad de los vóxeles de la imagen funcional 3D que corresponden al volumen de próstata identificado dentro del VOI inicial de la imagen anatómica 3D; por ejemplo, calcular una suma (por ejemplo, una suma ponderada), una media y/o un máximo de intensidades de los vóxeles de la imagen funcional 3D que representan un volumen físico ocupado por la próstata del sujeto] [por ejemplo, en el que una o más métricas de captación comprenden un valor de relación tumor/fondo (TBR) y/o en el que el método comprende determinar (por ejemplo, y mostrar) un estado de clasificación del cáncer de próstata de (i) clínicamente significativo o (ii) clínicamente no significativo con base, al menos en parte en el valor TBR].

10 25 En ciertos ejemplos, el primer módulo recibe la imagen anatómica 3D como entrada y emite una pluralidad de valores de coordenadas que representan esquinas opuestas de un volumen rectangular dentro de la imagen anatómica 3D (por ejemplo, dos conjuntos de valores de coordenadas que representan las esquinas opuestas del volumen rectangular).

30 En ciertos ejemplos, el paso (c) comprende la determinación, mediante el primer módulo, de una máscara ósea pélvica 3D que identifica un volumen de la imagen anatómica 3D correspondiente a los huesos pélvicos (por ejemplo, uno o más (hasta todos) de un sacro, un cóccix, un hueso de la cadera izquierda y un hueso de la cadera derecha) del sujeto.

35 En ciertos ejemplos, el primer módulo es un módulo de Red Neuronal Convolutacional (CNN) (por ejemplo, un módulo de Red Neuronal que utiliza una o más capas de convolución).

40 En ciertos ejemplos, el paso (d) comprende utilizar el segundo módulo para identificar uno o más volúmenes de tejido adicionales dentro de la imagen anatómica 3D, correspondiendo cada volumen a una región de tejido específica dentro del sujeto, en el que uno o más volúmenes de tejido adicionales corresponden a una o más regiones de tejido específicas seleccionadas del grupo que consiste en: un hueso pélvico (por ejemplo, un sacro; por ejemplo, un cóccix; por ejemplo, un hueso de la cadera izquierda; por ejemplo, un hueso de la cadera derecha) del sujeto; una vejiga del sujeto; un recto del sujeto; y un músculo glúteo (por ejemplo, un músculo glúteo izquierdo; por ejemplo, un músculo glúteo derecho).

45 En ciertos ejemplos, el paso (d) comprende utilizar el segundo módulo para clasificar cada vóxel dentro del VOI inicial como correspondiente a una región de tejido particular de un conjunto (predeterminado) de diferentes regiones de tejido [por ejemplo, el conjunto que comprende la próstata y, opcionalmente, una o más regiones de tejido adicionales [por ejemplo, un hueso pélvico (por ejemplo, un sacro; por ejemplo, un cóccix; por ejemplo, un hueso de la cadera izquierda; por ejemplo, un hueso de la cadera derecha) del sujeto; una vejiga del sujeto; un recto del sujeto; y un músculo glúteo (por ejemplo, un músculo glúteo izquierdo; por ejemplo, un músculo glúteo derecho)] dentro del sujeto.

50 En ciertos ejemplos, la clasificación de cada vóxel dentro del VOI inicial comprende: determinar, a través del segundo módulo, para cada uno de una pluralidad de vóxeles dentro del VOI inicial, un conjunto de valores de verosimilitud, en el que el conjunto de valores de verosimilitud comprende, para cada una de una o más regiones de tejido del conjunto de regiones de tejido, un valor de verosimilitud correspondiente que representa una verosimilitud (por ejemplo, según lo calculado por el segundo módulo) de que el vóxel represente un volumen físico dentro de la región de tejido; y para cada uno de la pluralidad de vóxeles dentro del VOI inicial, clasificar el vóxel como correspondiente a la región de tejido particular con base en el conjunto de valores de verosimilitud determinados para el vóxel. En ciertos ejemplos, el segundo módulo recibe como entrada el VOI inicial (por ejemplo, todo el VOI inicial) y emite una pluralidad de valores que comprenden, para cada vóxel dentro del VOI inicial, al menos uno de (i), (ii), y (iii) como sigue: (i) un valor que clasifica el vóxel [por ejemplo, clasificando el vóxel como correspondiente a una región de tejido específica, por ejemplo, una región seleccionada de un conjunto predeterminado de diferentes regiones de tejido, por ejemplo, la próstata del sujeto; por ejemplo, un hueso pélvico (por ejemplo, un sacro; por ejemplo, un cóccix; por ejemplo, un hueso de la cadera izquierda; por ejemplo, un hueso de la cadera derecha) del sujeto; una vejiga del sujeto; un recto del sujeto; y un músculo glúteo (por ejemplo, un músculo glúteo izquierdo; por ejemplo, un músculo glúteo derecho) del sujeto]; (ii) un conjunto de valores de verosimilitud para el vóxel [por ejemplo, una verosimilitud de que el vóxel

corresponda a una región de tejido específica, por ejemplo, una región seleccionada de un conjunto predeterminado de diferentes regiones de tejido, por ejemplo, la próstata del sujeto; por ejemplo, un hueso pélvico (por ejemplo, un sacro; por ejemplo, un cóccix; por ejemplo, un hueso de la cadera izquierda; por ejemplo, un hueso de la cadera derecha) del sujeto; una vejiga del sujeto; un recto del sujeto; y un músculo glúteo (por ejemplo, un músculo glúteo izquierdo; por ejemplo, un músculo glúteo derecho) del sujeto]; y (iii) un valor que identifica el voxel como no correspondiente a (por ejemplo, o como probablemente *no* correspondiente a, o que identifica una verosimilitud de que el voxel no corresponda a) cualquiera de un conjunto predeterminado de diferentes regiones de tejido (por ejemplo, identificando el voxel como correspondiente a, o como probablemente correspondiente a, o una verosimilitud de que el voxel corresponda a, un área de fondo, por ejemplo, que no sea de interés diagnóstico) (por ejemplo, de manera que el segundo módulo clasifique y/o calcule valores de verosimilitud para todo el VOI en una ronda, en lugar de operar en cada voxel de uno en uno). En ciertos ejemplos, el conjunto (predeterminado) de regiones de tejido diferentes comprende una o más regiones de tejido seleccionadas del grupo que consiste en: la próstata del sujeto; un hueso pélvico (por ejemplo, un sacro; por ejemplo, un cóccix; por ejemplo, un hueso de la cadera izquierda; por ejemplo, un hueso de la cadera derecha) del sujeto; una vejiga del sujeto; un recto del sujeto; y un músculo glúteo (por ejemplo, un músculo glúteo izquierdo; por ejemplo, un músculo glúteo derecho) del sujeto.

En ciertos ejemplos, el paso (d) comprende utilizar el segundo módulo para identificar un conjunto de uno o más volúmenes de tejido base, uno o más volúmenes de tejido base que comprenden el volumen de próstata identificado y uno o más volúmenes de tejido adicionales, y en el que el método comprende además: identificar, mediante el procesador, utilizando uno o más módulos auxiliares (por ejemplo, módulos auxiliares de aprendizaje automático), uno o más volúmenes de tejido auxiliar dentro de la imagen anatómica 3D, correspondiendo cada volumen de tejido auxiliar a {por ejemplo, representando una misma región de tejido específica [por ejemplo, la próstata del sujeto; por ejemplo, un hueso pélvico (por ejemplo, un sacro; por ejemplo, un cóccix; por ejemplo, un hueso de la cadera izquierda; por ejemplo, un hueso de la cadera derecha) del sujeto; una vejiga del sujeto; un recto del sujeto; y un músculo glúteo (por ejemplo, un músculo glúteo izquierdo; por ejemplo, un músculo glúteo derecho) del sujeto] como} un volumen de tejido base identificado por el segundo módulo; y fusionando, mediante el procesador, cada volumen de tejido auxiliar con el correspondiente volumen de tejido base identificado por el segundo módulo (por ejemplo, añadiendo al correspondiente volumen de tejido base incorporando porciones del correspondiente volumen de tejido auxiliar no incluidas en el volumen de tejido base original).

En ciertos ejemplos, el método comprende: identificar, mediante el procesador, (por ejemplo, usando el segundo módulo) un volumen de referencia dentro de la imagen anatómica 3D (por ejemplo, dentro del VOI inicial), el volumen de referencia correspondiente a una región de tejido de referencia dentro del sujeto (por ejemplo, un músculo glúteo); y en el paso (e), determinar al menos una de las métricas de captación utilizando la imagen funcional 3D y el volumen de referencia identificado en la imagen anatómica 3D (por ejemplo, calculando un valor de normalización con base en los valores de intensidad de los voxels de la imagen funcional 3D que corresponden al volumen de referencia identificado en la imagen anatómica 3D). En ciertos ejemplos, la al menos una de las una o más métricas de captación determinadas usando la imagen funcional 3D y el volumen de referencia comprende un valor de relación tumor/fondo (TBR), en el que la determinación del valor TBR comprende: determinar un valor de intensidad diana usando valores de intensidad de uno o más voxels de la imagen funcional 3D que corresponden al volumen de próstata identificado dentro del VOI inicial de la imagen anatómica 3D (por ejemplo, en el que el valor de intensidad diana es un máximo de intensidades de los voxels de la imagen funcional 3D que corresponden al volumen de próstata); determinar un valor de intensidad de fondo utilizando valores de intensidad de uno o más voxels de la imagen funcional 3D que corresponden al volumen de referencia identificado dentro de la imagen anatómica 3D [por ejemplo, en la que el valor de intensidad de fondo es una intensidad media de una pluralidad (por ejemplo, todos) de los voxels de la imagen funcional 3D que corresponden al volumen de referencia identificado]; y determinar, como valor TBR, una relación entre el valor de intensidad diana y el valor de intensidad de fondo. En ciertos ejemplos, el método comprende determinar un estado de cáncer de próstata para el sujeto con base en el valor TBR en comparación con uno o más valores umbral (por ejemplo, valores umbral predeterminados). En ciertos ejemplos, uno o más valores umbral se determinan utilizando una pluralidad de valores TBR de referencia [por ejemplo, cada valor TBR de referencia se ha determinado a partir de un conjunto correspondiente de imágenes de referencia (por ejemplo, una imagen anatómica 3D de referencia y una imagen funcional 3D de referencia; por ejemplo, un conjunto de imágenes CT/SPECT)], cada valor TBR de referencia asociado con un estado de cáncer de próstata de clasificación particular (por ejemplo, asignado por un médico) [por ejemplo, un grado de Gleason que se ha determinado (por ejemplo, con base en la histopatología de una prostatectomía radical) para un mismo sujeto para el que se determinó el valor TBR de referencia]. En ciertos ejemplos, uno o más valores umbral se determinan utilizando una curva de características operativas del receptor (ROC) [por ejemplo, utilizando el análisis del área bajo la curva (AUC); por ejemplo, para proporcionar un valor de sensibilidad específico y/o un valor de especificidad específico]. En ciertos ejemplos, uno o más valores umbral comprende una pluralidad de valores umbral, de tal manera que la comparación del valor TBR con la pluralidad de valores umbral permite determinar el estado del cáncer de próstata como un nivel en una escala no binaria [por ejemplo, la escala que tiene tres o más niveles (por ejemplo, definitivamente negativo, probablemente negativo, probablemente positivo, definitivamente positivo)] (por ejemplo, en el que cada valor umbral se correlaciona con una puntuación media de Gleason). En ciertos ejemplos, el método comprende determinar que el estado del cáncer de próstata del sujeto es (i) clínicamente significativo si el valor TBR está por encima de un umbral de corte o (ii) clínicamente no significativo si el valor TBR está por debajo del umbral de corte.

En ciertos ejemplos, el método comprende identificar, mediante el procesador, (por ejemplo, usando el segundo módulo) un volumen de vejiga dentro de la imagen anatómica 3D (por ejemplo, dentro del VOI inicial) correspondiente a una vejiga del sujeto; y en el paso (e), corregir la diafonía de la vejiga (por ejemplo, efectos de dispersión y/o volumen parcial a través de los cuales la captación del radiofármaco en la vejiga influye en los valores de intensidad de los véxeles de la imagen funcional 3D que representan volúmenes físicos dentro de la próstata) utilizando intensidades de véxeles de la imagen funcional 3D correspondientes al volumen de vejiga identificado dentro de la imagen anatómica 3D [por ejemplo, ajustando las intensidades de los véxeles de la imagen funcional 3D que corresponden al volumen de próstata con base en su proximidad al volumen de vejiga identificado y/o una captación de vejiga (por ejemplo, determinada con base en las intensidades de los véxeles de la imagen funcional 3D que corresponden al volumen de vejiga); por ejemplo, utilizando las intensidades de los véxeles de la imagen funcional 3D para establecer un modelo de dispersión de radiación desde la vejiga y ajustando las intensidades de los véxeles de la imagen funcional 3D con base en el modelo]. En ciertos ejemplos, la corrección de la diafonía de la vejiga comprende: determinar una o más funciones de difusión de la intensidad de la vejiga que modelan una contribución de la intensidad originada por el radiofármaco dentro de la vejiga del sujeto a la intensidad de uno o más véxeles de la imagen funcional 3D correspondiente a una o más regiones de la imagen anatómica 3D que están fuera del volumen de vejiga identificado, en el que una o más funciones de difusión de la intensidad de la vejiga modelan dicha contribución como una función de la distancia desde el volumen de vejiga identificado [por ejemplo, en el que cada una de las una o más funciones de difusión de intensidad de la vejiga modela la difusión de intensidad a lo largo de una dirección particular y se obtiene ajustando una función de plantilla (por ejemplo, un polinomio de grado n-ésimo) a intensidades de véxeles de la imagen funcional 3D correspondientes al volumen de vejiga identificado dentro de la imagen anatómica 3D y situados a lo largo de la dirección particular]; y para cada uno de uno o más véxeles de la imagen funcional 3D correspondientes al volumen de próstata identificado dentro de la imagen anatómica 3D, ajustar una intensidad del voxel para la interferencia de vejiga utilizando una o más funciones de difusión de intensidad de vejiga [por ejemplo, evaluando una o más funciones de difusión de intensidad de vejiga para determinar un valor de difusión de intensidad de vejiga para el voxel y restando el valor de difusión de intensidad de vejiga de la intensidad del voxel para obtener una intensidad de voxel corregida].

En ciertos ejemplos, el método comprende: identificar, mediante el procesador, (por ejemplo, utilizando el segundo módulo) un volumen de vejiga dentro de la imagen anatómica 3D (por ejemplo, dentro del VOI inicial) que corresponde a una vejiga del sujeto; determinar, mediante el procesador, un volumen de vejiga dilatado aplicando una operación de dilatación morfológica al volumen de vejiga identificado; y en el paso (e), determinar una o más métricas de captación utilizando valores de intensidad de véxeles de la imagen funcional 3D que (i) corresponden al volumen de próstata identificado dentro del VOI de la imagen anatómica 3D, pero (ii) no corresponden a regiones de la imagen anatómica 3D dentro del volumen de vejiga dilatado (por ejemplo, omitiendo así del cálculo de una o más métricas de captación aquellos véxeles de la imagen funcional 3D que corresponden a localizaciones en la imagen anatómica 3D dentro de una distancia predefinida desde el volumen de vejiga identificado; por ejemplo, y, en consecuencia, están excesivamente cerca del volumen de vejiga identificado).

En ciertos ejemplos, la imagen funcional 3D es una imagen de medicina nuclear (por ejemplo, una tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT); por ejemplo, una tomografía por emisión de positrones (PET)) del sujeto tras la administración al sujeto del radiofármaco. En ciertos ejemplos, el radiofármaco comprende un agente de unión a PSMA (por ejemplo, ^{99m}Tc-MIP-1404; por ejemplo, ^{[18]F]DCFPyL). En ciertos ejemplos, la imagen de medicina nuclear es una tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) del sujeto obtenida tras la administración al sujeto del radiofármaco. En ciertos ejemplos, el radiofarmaco comprende ^{99m}Tc-MIP-1404.}

En ciertos ejemplos, el método comprende determinar, con base en al menos una porción de una o más métricas de captación, uno o más valores de diagnóstico o pronóstico [por ejemplo, un valor que proporcione una medida del estado de la enfermedad, progresión, esperanza de vida (por ejemplo, supervivencia global), eficacia del tratamiento y similares para el sujeto (por ejemplo, puntuación de Gleason)] para el sujeto. En ciertos ejemplos, la determinación de al menos uno de los uno o más valores de diagnóstico o pronóstico comprende la comparación de una métrica de captación con uno o más valor(es) umbral(es). En ciertos ejemplos, al menos uno de los uno o más valores diagnósticos o pronósticos estima un riesgo de cáncer de próstata clínicamente significativo en el sujeto.

En ciertos ejemplos, el método comprende: (f) provocar, mediante el procesador, la visualización de una interfaz gráfica de usuario interactiva (GUI) para presentar al usuario una representación visual de la imagen anatómica 3D y/o la imagen funcional 3D; y (g) provocar, mediante el procesador, la representación gráfica, dentro de la GUI, de la imagen anatómica 3D y/o la imagen funcional 3D como capas seleccionables y superponibles, de modo que cualquiera de ellas pueda seleccionarse para su visualización (por ejemplo, a través de un elemento de control gráfico seleccionable por el usuario (por ejemplo, un elemento de conmutación)) y representada por separado, o ambas seleccionadas para su visualización y representadas juntas mediante la superposición de la imagen anatómica 3D con la imagen funcional 3D. En ciertos ejemplos, el paso (g) comprende provocar la representación gráfica de una capa de segmentación seleccionable y superponible que comprende uno o más volúmenes de tejido específicos identificados dentro de la imagen anatómica 3D, en la que tras la selección de la capa de segmentación para su visualización, los gráficos que representan uno o más volúmenes de tejido específicos se superponen a la imagen anatómica 3D y/o a la imagen funcional 3D (por ejemplo, como contornos; por ejemplo, como volúmenes semitransparentes codificados por colores). En ciertos ejemplos, uno o más volúmenes de tejido específicos comprenden el volumen de próstata identificado. En ciertos ejemplos, el método comprende, en el paso (g), provocar la representación de una vista en sección transversal

- 2D de la imagen anatómica 3D y/o de la imagen funcional 3D dentro de un visor 2D interactivo, de tal manera que una posición de la vista en sección transversal 2D sea ajustable por el usuario. En ciertos ejemplos, el método comprende, en el paso (g), provocar el renderizado de una vista 3D interactiva (por ejemplo, giratoria; por ejemplo, segmentable) de la imagen anatómica 3D y/o de la imagen funcional 3D. En ciertos ejemplos, el método comprende provocar la visualización, dentro de la GUI, de un elemento gráfico (por ejemplo, una cruz, una diana, un marcador de color, etc.) que indica una localización correspondiente a un vóxel del volumen de próstata identificado (por ejemplo, dicha localización también corresponde a un vóxel de la imagen funcional 3D que tiene una intensidad máxima, por ejemplo, una intensidad máxima corregida, en comparación con otros vóxeles de la imagen funcional 3D correspondientes al volumen de próstata identificado), facilitando así la revisión del usuario y/o el control de calidad del método (por ejemplo, permitiendo a un médico verificar que la localización identificada corresponde a una localización física esperada de la próstata del sujeto). En ciertos ejemplos, el método comprende hacer que se muestre, dentro de la GUI, texto y/o gráficos que representan una o más métricas de captación determinadas en el paso (e) (por ejemplo, y, opcionalmente, uno o más valores de pronóstico determinados a partir de las mismas) junto con una herramienta gráfica de control de calidad para guiar al usuario a través de un flujo de trabajo de control de calidad y elaboración de informes para la revisión y/o actualización de una o más métricas de captación (por ejemplo, en la que la herramienta gráfica de control de calidad comprende un elemento de control gráfico seleccionable para la recepción de una entrada del usuario correspondiente a (i) la aprobación de una o más métricas de captación determinadas, automáticamente, mediante el procesador o (ii) la desaprobación de la determinación automatizada de una o más métricas de captación). En ciertos ejemplos, el método comprende recibir, a través de la herramienta gráfica de control de calidad, una entrada de usuario correspondiente a una aprobación de la determinación automatizada de una o más métricas de captación (por ejemplo, y cualquier valor pronóstico determinado a partir de la misma); y en respuesta a la recepción de la entrada de usuario correspondiente a la aprobación de la determinación automatizada de una o más métricas de captación, generar, mediante el procesador, un informe para el sujeto que comprende una representación de una o más métricas de captación determinadas automáticamente [por ejemplo, el informe que comprende: una identificación del sujeto (por ejemplo, un número de ID de paciente anónimo); una representación (por ejemplo, texto) de una o más métricas de captación determinadas (por ejemplo, y cualquier valor pronóstico determinado a partir de las mismas); y una representación (por ejemplo, gráficos y/o texto) de la aprobación por parte del usuario de la determinación automatizada de una o más métricas de captación (por ejemplo, y cualquier valor pronóstico determinado a partir de las mismas)].
- En ciertos ejemplos, el método comprende: recibir, a través de la herramienta gráfica de control de calidad, una entrada de usuario correspondiente a la desaprobación de la determinación automatizada de una o más métricas de captación (por ejemplo, y cualquier valor de pronóstico determinado a partir de la misma); en respuesta a la recepción de la entrada de usuario correspondiente a la desaprobación de la determinación automatizada de una o más métricas de captación, causar, mediante el procesador, la visualización de un elemento gráfico de selección de vóxel (por ejemplo, un cursor; por ejemplo, una cruz ajustable) para la selección por el usuario de uno o más vóxeles de la imagen funcional 3D (por ejemplo, directa o indirectamente, por ejemplo, a través de la selección de vóxeles de la imagen anatómica 3D y la posterior determinación de los correspondientes vóxeles de la imagen funcional 3D) para su uso en la determinación de valores actualizados de una o más métricas de captación; recibiendo, a través del elemento gráfico de selección de vóxeles, la selección del usuario de uno o más vóxeles de la imagen funcional 3D para su uso en la determinación de valores actualizados de una o más métricas de captación [por ejemplo, en el que la selección del usuario es una o más localización(es) de medición de intensidad de fondo corregidas y/o una o más localización(es) de intensidad de próstata corregidas, por ejemplo, donde un usuario anula la identificación automatizada de una localización de la próstata y/o en el que el usuario anula la identificación automatizada de una localización de un área de fondo, por ejemplo, músculo glúteo]; actualizar, mediante el procesador, los valores de una o más métricas de captación utilizando los vóxeles seleccionados por el usuario; y generar, mediante el procesador, un informe para el sujeto que comprenda una representación (por ejemplo, texto) de una o más métricas de captación actualizadas [por ejemplo, el informe que comprende: una identificación del sujeto (por ejemplo, un número de ID de paciente anónimo); una representación (por ejemplo, texto) de una o más métricas de captación determinadas (por ejemplo, y cualquier valor de pronóstico determinado a partir de las mismas); y una representación (por ejemplo, gráficos y/o texto) de la aprobación del usuario de la determinación de una o más métricas de captación (por ejemplo, y cualquier valor pronóstico determinado a partir de las mismas) utilizando los vóxeles seleccionados por el usuario (por ejemplo, texto indicando que las métricas de captación se determinaron mediante un análisis semiautomatizado, con selección manual de vóxeles por parte del usuario)].
- En ciertos ejemplos, el método comprende: recibir, a través de la herramienta gráfica de control de calidad, una entrada de usuario correspondiente a la desaprobación de la determinación automatizada de una o más métricas de captación (por ejemplo, y cualquier valor de pronóstico determinado a partir de ellas); recibir, a través de la herramienta gráfica de control de calidad, una entrada de usuario correspondiente a un rechazo del control de calidad (por ejemplo, debido a la baja calidad de la imagen); y generar, mediante el procesador, un informe para el sujeto, en el que el informe comprende una identificación del rechazo del control de calidad.
- En ciertos ejemplos, los vóxeles de la imagen funcional 3D están relacionados con los vóxeles de la imagen anatómica 3D a través de una relación conocida [por ejemplo, cada vóxel de la imagen funcional 3D está asociado con uno o más vóxeles de la imagen anatómica 3D; por ejemplo, cada uno de una pluralidad de conjuntos de uno o más vóxeles de la imagen funcional 3D está asociado con un conjunto de uno o más vóxeles de la imagen anatómica 3D; por

ejemplo, las coordenadas asociadas con los véxeles de la imagen funcional 3D se refieren a las coordenadas asociadas con los véxeles de la imagen anatómica 3D a través de una relación funcional conocida (por ejemplo, a través de una relación espacial conocida entre la primera y la segunda modalidades de imagen)].

5 En ciertos ejemplos, el primer módulo es un primer módulo CNN (red neuronal convolucional) y el segundo módulo es un segundo módulo CNN, en el que el primer módulo CNN comprende un mayor número de filtros convolucionales que el segundo módulo CNN (por ejemplo, al menos 1.5 veces más, por ejemplo, al menos el doble, por ejemplo, aproximadamente el doble, por ejemplo, al menos el tres veces más, por ejemplo, aproximadamente tres veces más).

10 En ciertos ejemplos, el método comprende realizar los pasos (a) y (c) para cada una de una pluralidad de imágenes anatómicas 3D para determinar una pluralidad de VOIs iniciales, cada uno dentro de una de la pluralidad de imágenes anatómicas 3D, donde una variabilidad en tamaños de los VOIs iniciales es menor que (por ejemplo, sustancialmente menor que) una variabilidad en tamaños de las imágenes anatómicas 3D (por ejemplo, en el que la variabilidad en "tamaños" significa uno o ambos de (i) y (ii) como sigue: (i) variabilidad en una o más dimensiones del volumen anatómico representado en la imagen, por ejemplo, medida en mm, y (ii) variabilidad en el número de véxeles de la imagen a lo largo de cada una de una o más dimensiones de la imagen) (por ejemplo, en el que los tamaños de las imágenes anatómicas 3D (cada imagen completa a partir de la cual se determina cada VOI) varían en al menos 200 mm, y/o en al menos 300 mm, y/o en al menos 400 mm, y/o en al menos 500 mm, y/o en tanto como 400 mm, y/o en tanto como 500 mm, y/o en tanto como 1000 mm, y/o en tanto como 1500 mm) a lo largo de cada una de una o más dimensiones; por ejemplo, en el que los tamaños de las imágenes anatómicas 3D (cada imagen completa a partir de la cual se determina cada VOI) varían en al menos 25 véxeles, y/o en al menos 50 véxeles, y/o en al menos 100 véxeles, y/o en al menos 250 véxeles, y/o en al menos 300 véxeles, y/o en tanto como 250 véxeles, y/o en tanto como 300 véxeles, y/o en tanto como 500 véxeles) a lo largo de cada una de una o más dimensiones; por ejemplo, en el que los tamaños de los VOIs varían en menos de o igual a 200 mm (por ejemplo, menos de o igual a 100 mm; por ejemplo, menos de o igual a 50 mm) a lo largo de cada una de una o más dimensiones; por ejemplo, en el que los tamaños de los VOIs varían en menos de o igual a 250 véxeles (por ejemplo, menos de o igual a 200 véxeles; por ejemplo, menos de o igual a 150 véxeles) a lo largo de cada una de una o más dimensiones].

15 En ciertos ejemplos, el primer módulo es un módulo CNN que recibe como entrada y opera sobre una versión de la imagen anatómica 3D con muestreo reducido que tiene una primera resolución (por ejemplo, una versión de baja resolución de la imagen anatómica 3D) y en el que el segundo módulo es un módulo CNN que recibe como entrada y opera sobre una versión de alta resolución de la imagen anatómica 3D recortada al VOI inicial y que tiene una segunda resolución, siendo la segunda resolución mayor que la primera (por ejemplo, al menos un factor de 2 mayor; por ejemplo, al menos un factor de 4 mayor; por ejemplo, al menos un factor de 8 mayor). En ciertos ejemplos, el primer módulo recibe como entrada al menos una porción de la imagen anatómica 3D, y en la que un volumen físico representado por la entrada al primer módulo (i) es al menos un factor de 2 más grande (por ejemplo, un factor de 4 más grande; por ejemplo, un factor de 8 más grande) que un volumen físico representado por el VOI inicial y/o (ii) es un factor de 2 más grande (por ejemplo, un factor de 4 más grande; por ejemplo, un factor de 8 más grande) que el volumen físico representado por el VOI inicial a lo largo de al menos una dimensión.

20 En ciertos ejemplos, el primer módulo es un módulo CNN entrenado para identificar representaciones gráficas de regiones pélvicas dentro de imágenes anatómicas 3D y en el que el segundo módulo es un módulo CNN entrenado para identificar representaciones gráficas de tejido prostático dentro de imágenes anatómicas 3D.

25 En otro aspecto, la divulgación se dirige a un método para el procesamiento automático de imágenes 3D para identificar volúmenes 3D dentro de las imágenes 3D que corresponden a una región de tejido diana dentro de un sujeto y determinar una o más métricas de captación indicativas de la captación de radiofármacos en la misma, el método comprende: (a) recibir, por un procesador de un dispositivo informático, una imagen anatómica 3D del sujeto obtenida usando una modalidad de imagen anatómica [por ejemplo, tomografía computarizada de rayos x (CT); por ejemplo, resonancia magnética (MRI); por ejemplo, ultrasonido], en la que la imagen anatómica 3D comprende una representación gráfica del tejido (por ejemplo, tejido blando y/o hueso) dentro de una región anatómica particular (por ejemplo, un grupo particular de tejido relacionado, tal como una región pélvica, una región torácica, una región de la cabeza y/o el cuello, y similares) del sujeto, la región anatómica particular que comprende la región del tejido diana; (b) recibir, mediante el procesador, una imagen funcional 3D del sujeto obtenida mediante una modalidad de formación de imágenes funcional [por ejemplo, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT); por ejemplo, tomografía por emisión de positrones (PET)], en la que la imagen funcional 3D comprende una pluralidad de véxeles, cada uno de los cuales representa un volumen físico particular dentro del sujeto y tiene un valor de intensidad que representa la radiación detectada emitida desde un volumen físico particular, en el que al menos una porción de la pluralidad de véxeles de la imagen funcional 3D representa volúmenes físicos dentro de la región anatómica particular del sujeto; (c) determinar, mediante el procesador, utilizando un primer módulo (por ejemplo, un primer módulo de aprendizaje automático), un volumen de interés (VOI) inicial dentro de la imagen anatómica 3D (por ejemplo, un prisma rectangular), el VOI inicial correspondiente a la región anatómica particular (por ejemplo, un grupo de tejidos relacionados, tales como una región pélvica, una región torácica, una región de cabeza y/o cuello, y similares) que comprende la región de tejido diana (por ejemplo, donde el VOI excluye más véxeles de la imagen anatómica 3D de los que incluye; por ejemplo, donde el VOI incluye menos del 25 % de los véxeles de la imagen anatómica 3D; por ejemplo, en el que la mayoría de los véxeles dentro del VOI representan volúmenes físicos dentro de la región anatómica particular); (d) identificar, mediante el procesador, utilizando un segundo módulo (por ejemplo, un segundo

5 módulo de aprendizaje automático), un volumen diana dentro del VOI inicial correspondiente a la región de tejido diana del sujeto; y (e) determinar, mediante el procesador, una o más métricas de captación utilizando la imagen funcional 3D y el volumen diana identificado dentro del VOI de la imagen anatómica 3D [por ejemplo, calcular una cantidad de radiofármaco en la región de tejido diana del sujeto con base en los valores de intensidad de los véxeles de la imagen funcional 3D que corresponden al volumen diana identificado dentro del VOI de la imagen anatómica 3D; por ejemplo, calcular una suma (por ejemplo, una suma ponderada), una media y/o un máximo de intensidades de los véxeles de la imagen funcional 3D que representan un volumen físico ocupado por la región de tejido diana del sujeto].

En ciertos ejemplos, el método tiene uno o más de los rasgos articulados en los párrafos [0027]-[0045].

10 En otro aspecto, la divulgación se dirige a un método de análisis automático de una imagen funcional 3D [por ejemplo, una imagen de medicina nuclear (por ejemplo, una imagen SPECT; por ejemplo, una imagen PET)] para corregir las intensidades de los véxeles de la próstata para la interferencia de la captación del radiofármaco en una vejiga, el método comprende: (a) recibir, mediante un procesador de un dispositivo informático, una imagen anatómica 3D del sujeto obtenida usando una modalidad de imagen anatómica [por ejemplo, tomografía computarizada (CT) de rayos x; por ejemplo, resonancia magnética (MRI); por ejemplo, ultrasonido 3D], en la que la imagen anatómica 3D comprende una representación gráfica del tejido (por ejemplo, tejido blando y/o hueso) dentro de un sujeto, al menos una porción de la cual corresponde a una vejiga y una próstata del sujeto; (b) recibir, mediante el procesador, de la imagen funcional 3D del sujeto, en la que la imagen funcional 3D comprende una pluralidad de véxeles, cada uno de los cuales representa un volumen físico particular dentro del sujeto y tiene un valor de intensidad que representa la radiación detectada emitida desde un volumen físico particular, en el que al menos una porción de la pluralidad de véxeles de la imagen funcional 3D representa volúmenes físicos dentro de la vejiga y/o la próstata del sujeto; (c) identificar automáticamente, mediante el procesador, dentro de la imagen anatómica 3D: (i) un volumen de próstata correspondiente a la próstata del sujeto y (ii) un volumen de vejiga correspondiente a la vejiga del sujeto; (d) identificar automáticamente, mediante el procesador, dentro de la imagen funcional 3D, (i) una pluralidad de véxeles prostáticos correspondientes al volumen de próstata identificado y (ii) una pluralidad de véxeles vesicales correspondientes al volumen de vejiga identificado; (e) ajustar, mediante el procesador, una o más intensidades medidas de los véxeles prostáticos (por ejemplo, una o más mediciones acumulativas y/o mediciones de pico y/o mediciones medias y/o mediciones medianas de intensidad correspondientes al volumen de próstata identificado y/o correspondientes a cada una de, y/o acumulativamente de, una pluralidad de regiones del volumen de próstata identificado) con base en una o más intensidades medidas de los véxeles de la vejiga (por ejemplo, una o más mediciones acumulativas y/o mediciones de pico y/o mediciones medias y/o mediciones medianas de intensidad correspondientes al volumen de vejiga identificado y/o correspondientes a cada una de, y/o acumulativamente de, una pluralidad de regiones del volumen de vejiga identificado); y (f) determinar, por parte del procesador, una o más métricas de captación indicativas de la captación de radiofármacos en la próstata del sujeto utilizando las intensidades ajustadas de los véxeles de la próstata.

35 En ciertos ejemplos, el método tiene uno o más de los rasgos articulados en los párrafos [0027]-[0045].

40 En otro aspecto, la divulgación se dirige a un método para detectar un estado de cáncer de próstata, y/o cuantificar un riesgo de cáncer de próstata, de un sujeto con base en el análisis automatizado de una imagen funcional 3D (por ejemplo, una imagen SPECT) de una porción del sujeto, el método que comprende: (a) adquirir, tras la administración al sujeto de un radiofármaco que comprende un agente de unión PSMA, la imagen funcional 3D (por ejemplo, una imagen SPECT); (b) identificar, mediante un procesador de un dispositivo informático, un volumen diana 3D dentro de la imagen funcional 3D, correspondiendo el volumen diana 3D a una próstata del sujeto; (c) determinar, mediante el procesador, utilizando intensidades de véxeles del volumen diana 3D, un valor de relación diana a fondo (TBR); y (d) provocar, mediante el procesador, la representación gráfica de texto y/o gráficos que representen el valor TBR determinado para su visualización dentro de una interfaz gráfica de usuario interactiva (GUI) [por ejemplo, en el que el método comprende determinar (por ejemplo, y mostrar) un estado de clasificación del cáncer de próstata de (i) clínicamente significativo o (ii) clínicamente no significativo con base, al menos en parte en el valor TBR].

45 En ciertos ejemplos, el método tiene uno o más de los rasgos articulados en los párrafos [0027]-[0045].

50 En otro aspecto, la divulgación se dirige a un sistema para el procesamiento automático de imágenes 3D para identificar volúmenes 3D dentro de las imágenes 3D que corresponden a la próstata de un sujeto y determinar una o más métricas de captación indicativas de la captación de radiofármacos en la misma (es decir, en la próstata), el sistema comprende: un procesador; y una memoria (por ejemplo, externa o integrada en el procesador) con instrucciones almacenadas en la misma, en la que las instrucciones, cuando son ejecutadas mediante el procesador, hacen que el procesador: (a) reciba una imagen anatómica 3D del sujeto obtenida mediante una modalidad de imagen anatómica [por ejemplo, tomografía computarizada (CT) de rayos x (por ejemplo, una imagen de CT de cuerpo entero; por ejemplo, una imagen de CT de cuerpo parcial); por ejemplo, resonancia magnética (MRI); por ejemplo, ultrasonido 3D], en el que la imagen anatómica 3D comprende una representación gráfica de tejido (por ejemplo, tejido blando y/o hueso) dentro de un sujeto, al menos una porción de la cual corresponde a una región pélvica del sujeto; (b) recibir una imagen funcional 3D del sujeto obtenida mediante una modalidad de formación de imágenes funcional [por ejemplo, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT); por ejemplo, tomografía por emisión de positrones (PET)], en la que la imagen funcional 3D comprende una pluralidad de véxeles, cada uno de los cuales representa un volumen físico particular dentro del sujeto y tiene un valor de intensidad que representa la radiación

detectada emitida desde el volumen físico particular, en el que al menos una porción de la pluralidad de véxeles de la imagen funcional 3D representa volúmenes físicos dentro de la región pélvica del sujeto; (c) determinar, utilizando un primer módulo (por ejemplo, un primer módulo de aprendizaje automático), un volumen de interés inicial (VOI) dentro de la imagen anatómica 3D (por ejemplo, un paralelepípedo, por ejemplo, un cuboide), correspondiendo el VOI inicial al tejido dentro de la región pélvica del sujeto y excluyendo el tejido fuera de la región pélvica del sujeto (por ejemplo, en el que el VOI excluye más véxeles de la imagen anatómica 3D de los que incluye; por ejemplo, en el que el VOI incluye menos del 25 % de los véxeles de la imagen anatómica 3D; por ejemplo, en el que la mayoría de los véxeles dentro del VOI representan volúmenes físicos dentro de la región pélvica del sujeto); (d) identificar, utilizando un segundo módulo (por ejemplo, un segundo módulo de aprendizaje automático), un volumen de próstata dentro del VOI inicial que corresponde a la próstata del sujeto; y (e) determinar (por ejemplo, y mostrar) una o más métricas de captación utilizando la imagen funcional 3D y el volumen de próstata identificado dentro del VOI inicial de la imagen anatómica 3D [por ejemplo, calcular una cantidad de radiofármaco en la próstata del sujeto con base en los valores de intensidad de los véxeles de la imagen funcional 3D que corresponden al volumen de próstata identificado dentro del VOI inicial de la imagen anatómica 3D; por ejemplo, calcular una suma (por ejemplo, una suma ponderada) y/o una media y/o un máximo de intensidades de los véxeles de la imagen funcional 3D que representan un volumen físico ocupado por la próstata del sujeto] [por ejemplo, en el que una o más métricas de captación comprenden un valor de relación tumor/fondo (TBR), y en el que las instrucciones, cuando son ejecutadas mediante el procesador, hacen que el procesador determine (por ejemplo, y muestre) un estado de clasificación del cáncer de próstata de (i) clínicamente significativo o (ii) clínicamente no significativo con base, al menos en parte en el valor TBR].

En ciertos ejemplos, el sistema tiene uno o más de los rasgos articulados en los párrafos [0027]-[0045].

En otro aspecto, la divulgación se dirige a un sistema para el procesamiento automático de imágenes 3D para identificar volúmenes 3D dentro de las imágenes 3D que corresponden a una región de tejido diana dentro de un sujeto y determinar una o más métricas de captación indicativas de la captación de radiofármacos en la misma (es decir, en la región de tejido diana), el sistema comprende: un procesador; y una memoria (por ejemplo, externa o integrada en el procesador) que tiene instrucciones almacenadas en la misma, en la que las instrucciones, cuando son ejecutadas mediante el procesador, hacen que el procesador: (a) reciba una imagen anatómica 3D del sujeto obtenida mediante una modalidad de imagen anatómica [por ejemplo, tomografía computarizada (CT) de rayos x; por ejemplo, resonancia magnética (MRI); por ejemplo, ultrasonido], en la que la imagen anatómica 3D comprende una representación gráfica de tejido (por ejemplo, tejido blando y/o hueso) dentro de una región anatómica particular (por ejemplo, un grupo particular de tejidos relacionados, tales como una región pélvica, una región torácica, una región de la cabeza y/o el cuello, y similares) del sujeto, la región anatómica particular que comprende la región del tejido diana; (b) recibir una imagen funcional 3D del sujeto obtenida mediante una modalidad de formación de imágenes funcionales [por ejemplo, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT); por ejemplo, tomografía por emisión de positrones (PET)], en el que la imagen funcional en 3D comprende una pluralidad de véxeles, cada uno de los cuales representa un volumen físico particular dentro del sujeto y que tiene un valor de intensidad que representa la radiación detectada emitida desde un volumen físico particular, en el que al menos una porción de la pluralidad de véxeles de la imagen funcional en 3D representa volúmenes físicos dentro de la región anatómica particular del sujeto; (c) determinar, utilizando un primer módulo (por ejemplo, un primer módulo de aprendizaje automático), un volumen de interés (VOI) inicial dentro de la imagen anatómica 3D (por ejemplo, un prisma rectangular), el VOI inicial correspondiente a la región anatómica particular (por ejemplo, un grupo de tejidos relacionados, tales como una región pélvica, una región torácica, una región de cabeza y/o cuello, y similares) que comprende la región de tejido diana (por ejemplo, en el que el VOI excluye más véxeles de la imagen anatómica 3D de los que incluye; por ejemplo, en el que el VOI incluye menos del 25 % de los véxeles de la imagen anatómica 3D; por ejemplo, en el que la mayoría de los véxeles dentro del VOI representan volúmenes físicos dentro de la región anatómica particular); (d) identificar, mediante un segundo módulo (por ejemplo, un segundo módulo de aprendizaje automático), un volumen diana dentro del VOI inicial correspondiente a la región de tejido diana del sujeto; y (e) determinar una o más métricas de captación utilizando la imagen funcional 3D y el volumen diana identificado dentro del VOI de la imagen anatómica 3D [por ejemplo, calcular una cantidad de radiofármaco en la región de tejido diana del sujeto con base en los valores de intensidad de los véxeles de la imagen funcional 3D que corresponden al volumen diana identificado dentro del VOI de la imagen anatómica 3D; por ejemplo, calcular una suma (por ejemplo, una suma ponderada), y/o una media, y/o un máximo de intensidades de los véxeles de la imagen funcional 3D que representan un volumen físico ocupado por la región de tejido diana del sujeto] [por ejemplo, en el que una o más métricas de captación comprenden un valor de relación tumor/fondo (TBR), y en el que las instrucciones, cuando son ejecutadas mediante el procesador, hacen que el procesador determine (por ejemplo, y muestre) un estado de clasificación del cáncer de (i) clínicamente significativo o (ii) clínicamente no significativo con base, al menos en parte en el valor TBR].

En ciertos ejemplos, el sistema tiene uno o más de los rasgos articulados en los párrafos [0027]-[0045].

En otro aspecto, la divulgación se dirige a un sistema para detectar un estado de cáncer de próstata, y/o cuantificar un riesgo de cáncer de próstata, de un sujeto con base en el análisis automatizado de una imagen funcional 3D (por ejemplo, una imagen SPECT) de una porción del sujeto, el sistema que comprende: un procesador; y una memoria (por ejemplo, externa o incorporada en el procesador) que tiene instrucciones almacenadas en el mismo, en el que las instrucciones, cuando son ejecutadas mediante el procesador, hacen que el procesador: (a) reciba la imagen funcional 3D (por ejemplo, una imagen SPECT) de la porción (por ejemplo, cualquiera o todos) del sujeto tras la administración al sujeto de un radiofármaco que comprenda un agente de unión al PSMA; (b) identificar un volumen

5 diana 3D dentro de la imagen funcional 3D, el volumen diana 3D correspondiente a una próstata del sujeto; (c) determinar, utilizando intensidades de véxeles del volumen diana 3D, un valor de relación diana a fondo (TBR); y (d) provocar la representación gráfica de texto y/o gráficos que representen el valor TBR determinado para su visualización dentro de una interfaz gráfica de usuario interactiva (GUI) [por ejemplo, en el que las instrucciones, cuando son ejecutadas mediante el procesador, hacen que el procesador determine (por ejemplo, y muestre) un estado de clasificación del cáncer de próstata de (i) clínicamente significativo o (ii) clínicamente no significativo con base, al menos en parte en el valor TBR].

En ciertos ejemplos, el sistema tiene uno o más de los rasgos articulados en los párrafos [0027]-[0045].

10 En ciertos ejemplos, la divulgación se dirige a un dispositivo de detección asistida por ordenador (CADe) que comprende cualquiera de los sistemas descritos en el presente documento. En ciertos ejemplos, las instrucciones hacen que el procesador identifique una clasificación de cáncer de próstata clínicamente significativo o cáncer de próstata clínicamente no significativo para el sujeto.

15 En ciertos ejemplos, la divulgación se dirige a un dispositivo de diagnóstico asistido por ordenador (CADx) que comprende cualquiera de los sistemas descritos en el presente documento. En ciertos ejemplos, las instrucciones hacen que el procesador identifique una clasificación de cáncer de próstata clínicamente significativo o cáncer de próstata clínicamente no significativo para el sujeto.

20 En ciertos ejemplos, la divulgación se dirige a un producto de combinación que comprende: (a) un agente de unión a PSMA radiomarcado (por ejemplo, ^{99m}Tc -MIP-1404; por ejemplo, $[^{18}\text{F}]$ DCFPyL, por ejemplo, otro agente de unión PSMA conocido); y (b) un dispositivo de detección asistida por ordenador (CADe) que comprende cualquiera de los sistemas descritos en el presente documento. En ciertos ejemplos, el producto combinado comprende una etiqueta que especifica el uso del agente de unión a PSMA radiomarcado con el dispositivo de detección asistida por ordenador.

25 La invención se dirige a un método para el procesamiento automático de imágenes 3D para identificar volúmenes 3D dentro de las imágenes 3D que corresponden a una región de tejido diana (por ejemplo, una próstata; por ejemplo, pulmones; por ejemplo, uno o más huesos; por ejemplo, ganglios linfáticos; por ejemplo, cerebro), el método comprende: (a) recibir, mediante un procesador de un dispositivo informático, una imagen anatómica 3D del sujeto obtenida usando una modalidad de imagen anatómica [por ejemplo, tomografía computarizada (CT) de rayos x; por ejemplo, resonancia magnética (MRI); por ejemplo, ultrasonido], en la que la imagen anatómica 3D comprende una representación gráfica del tejido (por ejemplo, tejido blando y/o hueso) dentro del sujeto; (b) determinar, mediante el procesador, utilizando un primer módulo (por ejemplo, un primer módulo de aprendizaje automático), de un volumen de interés inicial (VOI) dentro de la imagen anatómica 3D (por ejemplo, un prisma rectangular), un prisma rectangular), el VOI inicial correspondiente a una región anatómica particular (por ejemplo, un grupo de tejidos relacionados, como una región pélvica, una región torácica, una región de cabeza y/o cuello, y similares) que comprende la región diana (por ejemplo, en el que el VOI excluye más véxeles de la imagen anatómica 3D de los que incluye; por ejemplo, en el que el VOI incluye menos del 25 % de los véxeles de la imagen anatómica 3D; por ejemplo, en el que la mayoría de los véxeles dentro del VOI representan volúmenes físicos dentro de la región anatómica particular); (c) identificar, mediante el procesador, utilizando un segundo módulo (por ejemplo, un segundo módulo de aprendizaje automático), un volumen diana dentro del VOI inicial correspondiente a la región de tejido diana del sujeto; y (d) almacenar y/o proporcionar, mediante el procesador, para su visualización y/o procesamiento posterior, una máscara de segmentación 3D correspondiente al volumen diana identificado.

40 En ciertas realizaciones, el primer módulo recibe la imagen anatómica 3D como entrada y emite una pluralidad de valores de coordenadas que representan esquinas opuestas de un volumen rectangular dentro de la imagen anatómica 3D (por ejemplo, dos conjuntos de valores de coordenadas que representan las esquinas opuestas del volumen rectangular).

45 En la invención, el primer módulo es un módulo de Red Neuronal Convolutacional (CNN) (por ejemplo, un módulo de red neuronal que utiliza una o más capas de convolución).

En ciertas realizaciones, el paso (c) comprende utilizar el segundo módulo para identificar uno o más volúmenes de tejido adicionales dentro de la imagen anatómica 3D, correspondiendo cada volumen de tejido adicional a una región de tejido específica dentro del sujeto.

50 En ciertas realizaciones, el paso (c) comprende utilizar el segundo módulo para clasificar cada véxel dentro del VOI inicial como correspondiente a una región de tejido particular de un conjunto (predeterminado) de diferentes regiones de tejido {por ejemplo, el conjunto que comprende la región de tejido diana y, opcionalmente, una o más regiones de tejido adicionales [por ejemplo, un hueso pélvico (por ejemplo, un sacro; por ejemplo, un cóccix; por ejemplo, un hueso de la cadera izquierda; por ejemplo, un hueso de la cadera derecha) del sujeto; una vejiga del sujeto; un recto del sujeto; y un músculo glúteo (por ejemplo, un músculo glúteo izquierdo; por ejemplo, un músculo glúteo derecho]} dentro del sujeto.

55 En ciertas realizaciones, la clasificación de cada véxel dentro del VOI inicial comprende: determinar, a través del segundo módulo, para cada uno de una pluralidad de véxeles dentro del VOI inicial, un conjunto de valores de verosimilitud, en el que el conjunto de valores de verosimilitud comprende, para cada una de una o más regiones de

tejido del conjunto de regiones de tejido, un valor de verosimilitud correspondiente que representa una verosimilitud (por ejemplo, según lo calculado por el segundo módulo) de que el vóxel represente un volumen físico dentro de la región de tejido; y para cada uno de la pluralidad de vóxeles dentro del VOI inicial, clasificar el vóxel como correspondiente a la región de tejido particular con base en el conjunto de valores de verosimilitud determinados para el vóxel.

En ciertas realizaciones, el segundo módulo recibe como entrada el VOI inicial (por ejemplo, todo el VOI inicial) y emite una pluralidad de valores que comprenden, para cada vóxel dentro del VOI inicial, al menos uno de (i), (ii), y (iii) como sigue: (i) un valor que clasifica el vóxel [por ejemplo, clasificar el vóxel como correspondiente a una región de tejido específica, por ejemplo, una región seleccionada de un conjunto predeterminado de diferentes regiones de tejido, por ejemplo, el conjunto predeterminado que comprende la región de tejido diana, por ejemplo, la próstata del sujeto; por ejemplo, un hueso pélvico (por ejemplo, un sacro; por ejemplo, un cóccix; por ejemplo, un hueso de la cadera izquierda; ; por ejemplo, un hueso de la cadera derecha) del sujeto; una vejiga del sujeto; un recto del sujeto; y un músculo glúteo (por ejemplo, un músculo glúteo izquierdo; por ejemplo, un músculo glúteo derecho) del sujeto]; (ii) un conjunto de valores de verosimilitud para el vóxel [por ejemplo, una verosimilitud de que el vóxel corresponda a una región de tejido específica, por ejemplo, una región seleccionada de un conjunto predeterminado de diferentes regiones de tejido, por ejemplo, la próstata del sujeto; por ejemplo, un hueso pélvico (por ejemplo, un sacro; por ejemplo, un cóccix; por ejemplo, un hueso de la cadera izquierda; por ejemplo, un hueso de la cadera derecha) del sujeto; una vejiga del sujeto; un recto del sujeto; y un músculo glúteo (por ejemplo, un músculo glúteo izquierdo; por ejemplo, un músculo glúteo derecho) del sujeto]; y (iii) un valor que identifica el vóxel como no correspondiente a (por ejemplo, o como probablemente no correspondiente a, o identificando una verosimilitud de que el vóxel no corresponda a) cualquiera de un conjunto predeterminado de diferentes regiones de tejido (por ejemplo, identificando el vóxel como correspondiente a, o como probablemente correspondiente a, o una verosimilitud de que el vóxel corresponda a, un área de fondo, por ejemplo, que no sea de interés diagnóstico) (por ejemplo, de manera que el segundo módulo clasifique y/o calcule valores de verosimilitud para todo el VOI en una ronda, en lugar de operar en cada vóxel de uno en uno).

En ciertas realizaciones, el paso (c) comprende usar el segundo módulo para identificar un conjunto de uno o más volúmenes de tejido base, uno o más volúmenes de tejido base que comprenden el volumen diana identificado y uno o más volúmenes de tejido adicionales, y en el que el método comprende además: identificar, mediante el procesador, usando uno o más módulos auxiliares (por ejemplo, módulos auxiliares de aprendizaje automático), uno o más volúmenes de tejido auxiliares dentro de la imagen anatómica 3D, correspondiendo cada volumen tisular auxiliar a {por ejemplo, representando una misma región de tejido específica [por ejemplo, la próstata del sujeto; por ejemplo, un hueso pélvico (por ejemplo, un sacro; por ejemplo, un cóccix; por ejemplo, un hueso de la cadera izquierda; por ejemplo, un hueso de la cadera derecha) del sujeto; una vejiga del sujeto; un recto del sujeto; y un músculo glúteo (por ejemplo, un músculo glúteo izquierdo; por ejemplo, un músculo glúteo derecho) del sujeto] como} un volumen de tejido base identificado por el segundo módulo; y fusionando, mediante el procesador, cada volumen de tejido auxiliar con el correspondiente volumen de tejido base identificado por el segundo módulo (por ejemplo, añadiendo al correspondiente volumen de tejido base incorporando porciones del correspondiente volumen de tejido auxiliar no incluidas en el volumen de tejido base original).

En ciertas realizaciones, el método comprende: (e) provocar, mediante el procesador, la visualización de una interfaz gráfica de usuario interactiva (GUI) para la presentación al usuario de una representación visual de la imagen anatómica en 3D; y (f) provocar, mediante el procesador, la representación gráfica de, dentro de la GUI, la imagen anatómica en 3D junto con una capa de segmentación seleccionable y superponible que comprende uno o más volúmenes de tejido específicos identificados dentro de la imagen anatómica en 3D, en la que tras la selección de la capa de segmentación para su visualización, los gráficos que representan uno o más volúmenes de tejido específicos se superponen sobre la imagen anatómica en 3D (por ejemplo, como contornos; por ejemplo, como volúmenes semitransparentes codificados por colores).

En ciertas realizaciones, uno o más volúmenes de tejido específicos comprenden el volumen diana identificado.

En ciertas realizaciones, el método comprende, en el paso (f), provocar el renderizado de una vista en sección transversal 2D de la imagen anatómica 3D dentro de un visor 2D interactivo, de forma que una posición de la vista en sección transversal 2D sea ajustable por el usuario.

En ciertas realizaciones, el método comprende, en el paso (f), provocar el renderizado de una vista 3D interactiva (por ejemplo, giratoria; por ejemplo, segmentable) de la imagen anatómica 3D.

En ciertas realizaciones, el primer módulo es un primer módulo CNN (red neuronal convolucional) y el segundo módulo es un segundo módulo CNN, en el que el primer módulo CNN comprende un mayor número de filtros convolucionales que el segundo módulo CNN (por ejemplo, al menos 1.5 veces más, por ejemplo, al menos dos veces más, por ejemplo, aproximadamente dos veces más, por ejemplo, al menos tres veces más, por ejemplo, aproximadamente tres veces más).

En ciertas realizaciones, el método comprende realizar los pasos (a) y (b) para cada una de una pluralidad de imágenes anatómicas 3D para determinar una pluralidad de VOIs iniciales, cada uno dentro de una de la pluralidad de imágenes

anatómicas 3D, en el que una variabilidad en tamaños de los VOIs iniciales es menor que (por ejemplo, sustancialmente menor que) una variabilidad en tamaños de las imágenes anatómicas 3D (por ejemplo, en el que la variabilidad en "tamaños" significa uno o ambos de (i) y (ii) como sigue: (i) variabilidad en una o más dimensiones del volumen anatómico representado en la imagen, por ejemplo, medida en mm, y (ii) variabilidad en el número de véxeles de la imagen a lo largo de cada una de una o más dimensiones de la imagen) [por ejemplo, en el que los tamaños de las imágenes anatómicas 3D (cada imagen completa a partir de la cual se determina cada VOI) varían en al menos 200 mm, y/o en al menos 300 mm, y/o en al menos 400 mm, y/o en al menos 500 mm, y/o en tanto como 400 mm, y/o en tanto como 500 mm, y/o en tanto como 1000 mm, y/o en tanto como 1500 mm) a lo largo de cada una de una o más dimensiones; por ejemplo, en el que los tamaños de las imágenes anatómicas 3D (cada imagen completa a partir de la cual se determina cada VOI) varían en al menos 25 véxeles, y/o en al menos 50 véxeles, y/o en al menos 100 véxeles, y/o en al menos 250 véxeles, y/o en al menos 300 véxeles, y/o en tanto como 250 véxeles, y/o en tanto como 300 véxeles, y/o en tanto como 500 véxeles) a lo largo de cada una de una o más dimensiones; por ejemplo, en el que los tamaños de los VOIs varían en menos de o igual a 200 mm (por ejemplo, menos de o igual a 100 mm; por ejemplo, menos de o igual a 50 mm) a lo largo de cada una de una o más dimensiones; por ejemplo, donde los tamaños de los VOIs varían en menos de o igual a 250 véxeles (por ejemplo, menos de o igual a 200 véxeles; por ejemplo, menos de o igual a 150 véxeles) a lo largo de cada una o más dimensiones].

En la invención, el primer módulo es un módulo CNN que recibe como entrada y opera con una versión submuestreada de la imagen anatómica 3D que tiene una primera resolución (por ejemplo, una versión de baja resolución de la imagen anatómica 3D) y en el que el segundo módulo es un módulo CNN que recibe como entrada y opera sobre una versión de alta resolución de la imagen anatómica 3D recortada al VOI inicial y que tiene una segunda resolución, siendo la segunda resolución mayor que la primera (por ejemplo, al menos un factor de 2 mayor; por ejemplo, al menos un factor de 4 mayor; por ejemplo, al menos un factor de 8 mayor).

En ciertas realizaciones, el primer módulo recibe como entrada al menos una porción de la imagen anatómica 3D, y en la que un volumen físico representado por la entrada al primer módulo (i) es al menos un factor de 2 más grande (por ejemplo, un factor de 4 más grande; por ejemplo, un factor de 8 más grande) que un volumen físico representado por el VOI inicial y/o (ii) es un factor de 2 más grande (por ejemplo, un factor de 4 más grande; por ejemplo, un factor de 8 más grande) que el volumen físico representado por el VOI inicial a lo largo de al menos una dimensión.

En ciertas realizaciones, el primer módulo es un módulo CNN entrenado para identificar representaciones gráficas de la región anatómica particular dentro de imágenes anatómicas 3D y en el que el segundo módulo es un módulo CNN entrenado para identificar representaciones gráficas de la región de tejido diana dentro de imágenes anatómicas 3D.

En ciertas realizaciones, el método comprende además: recibir, mediante el procesador, una imagen funcional 3D del sujeto obtenida utilizando una modalidad de imagen funcional [por ejemplo, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT); por ejemplo, tomografía por emisión de positrones (PET)], en la que la imagen funcional 3D comprende una pluralidad de véxeles, cada uno de los cuales representa un volumen físico particular dentro del sujeto y tiene un valor de intensidad que representa la radiación detectada emitida desde un volumen físico particular, en el que al menos una porción de la pluralidad de véxeles de la imagen funcional 3D representa volúmenes físicos dentro de la región anatómica particular; e identificar, dentro de la imagen funcional 3D, un volumen 3D correspondiente al volumen diana identificado utilizando la máscara de segmentación 3D (por ejemplo, mapeando la máscara de segmentación 3D a la imagen funcional 3D).

En ciertas realizaciones, los véxeles de la imagen funcional 3D se refieren a los véxeles de la imagen anatómica 3D a través de una relación conocida [por ejemplo, cada véxel de la imagen funcional 3D está asociado con uno o más véxeles de la imagen anatómica 3D; por ejemplo, cada uno de una pluralidad de conjuntos de uno o más véxeles de la imagen funcional 3D está asociado con un conjunto de uno o más véxeles de la imagen anatómica 3D; por ejemplo, las coordenadas asociadas con los véxeles de la imagen funcional 3D están relacionadas con las coordenadas asociadas con los véxeles de la imagen anatómica 3D a través de una relación funcional conocida (por ejemplo, a través de una relación espacial conocida entre la primera y la segunda modalidades de imagen)].

En otro aspecto, la invención se dirige a un sistema para el procesamiento automático de imágenes 3D con el fin de identificar volúmenes 3D dentro de las imágenes 3D que corresponden a una región de tejido diana (por ejemplo, una próstata; por ejemplo, los pulmones; por ejemplo, uno o más huesos; por ejemplo, los ganglios linfáticos; por ejemplo, el cerebro), el sistema comprende: un procesador de un dispositivo informático; y una memoria que tiene instrucciones almacenadas en el mismo, en el que las instrucciones, cuando son ejecutadas mediante el procesador, hacen que el procesador: (a) reciba una imagen anatómica 3D del sujeto obtenida mediante una modalidad de imagen anatómica [por ejemplo, tomografía computarizada (CT) de rayos x; por ejemplo, resonancia magnética (MRI); por ejemplo, ultrasonido], en la que la imagen anatómica 3D comprende una representación gráfica del tejido (por ejemplo, tejido blando y/o hueso) dentro del sujeto; (b) determine, utilizando un primer módulo (por ejemplo, un primer módulo de aprendizaje automático), un volumen de interés (VOI) inicial dentro de la imagen anatómica 3D (por ejemplo, un prisma rectangular), correspondiendo el VOI inicial a una región anatómica particular (por ejemplo, un grupo de tejidos relacionados, como una región pélvica, una región torácica, una región de cabeza y/o cuello, y similares) que comprende la región diana (por ejemplo, donde el VOI excluye más véxeles de la imagen anatómica 3D de los que incluye; por ejemplo, donde el VOI incluye menos del 25% de los véxeles de la imagen anatómica 3D; por ejemplo, donde la mayoría de los véxeles dentro del VOI representan volúmenes físicos dentro de la región anatómica

particular); (c) identificar, utilizando un segundo módulo (por ejemplo, (c) identificar, utilizando un segundo módulo (por ejemplo, un segundo módulo de aprendizaje automático), un volumen diana dentro del VOI inicial correspondiente a la región de tejido diana del sujeto; y (d) almacenar y/o proporcionar para su visualización y/o procesamiento posterior, una máscara de segmentación 3D correspondiente al volumen diana identificado.

- 5 En ciertas realizaciones, el sistema tiene uno o más de los rasgos articulados en los párrafos [0062] - [0079].

Los rasgos de las realizaciones descritas con respecto a un aspecto de la invención pueden aplicarse con respecto a otro aspecto de la invención.

Breve descripción de las figuras

10 El archivo de la patente o solicitud contiene al menos un dibujo a color. La Oficina proporcionará copias de esta patente o publicación de solicitud de patente con dibujo(s) a color a solicitud y tras el pago de la tasa necesaria.

Lo anterior y otros objetos, aspectos, rasgos y ventajas de la presente divulgación se harán más evidentes y se entenderán mejor si se refiere a la siguiente descripción tomada en conjunto con los dibujos adjuntos, en los que:

15 La FIG. 1 es un diagrama de bloques que muestra un procedimiento para identificar automáticamente volúmenes 3D dentro de imágenes 3D que corresponden a la próstata de un sujeto y determinar métricas de captación indicativas de la captación de radiofármacos en la misma.

La FIG. 2A es una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT que incluye una representación gráfica de los tejidos blandos.

La FIG. 2B es una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT que comprende una representación gráfica del hueso.

20 La FIG. 2C es una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT que comprende una representación gráfica del hueso superpuesta a una imagen de SPECT y gráficos que representan un volumen de tejido identificado correspondiente a un órgano prostático dentro de los huesos pélvicos de un sujeto.

25 La FIG. 2D es una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT que comprende una representación gráfica del hueso superpuesta a una imagen de SPECT y gráficos que representan un volumen de tejido identificado correspondiente a un órgano prostático dentro de los huesos pélvicos de un sujeto.

La FIG. 2E es una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT que comprende una representación gráfica del hueso superpuesta a una imagen de SPECT.

30 La FIG. 3A es un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal en 2D de una imagen de CT en 3D superpuesta con gráficos que representan un volumen de interés (VOI) inicial identificado dentro de la imagen de CT en 3D.

La FIG. 3B es un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal en 2D de una imagen de CT en 3D superpuesta con gráficos que representan un volumen de interés (VOI) inicial identificado dentro de la imagen de CT en 3D.

35 La FIG. 4A es un conjunto de imágenes que muestran vistas en secciones transversales en 2D de una imagen de CT de un sujeto y una región cuboidal identificada como un volumen inicial de interés dentro de la imagen de CT.

La FIG. 4B es un conjunto de imágenes que muestran vistas en secciones transversales en 2D de una imagen de CT de un sujeto junto con volúmenes de tejido identificados correspondientes a huesos pélvicos y una próstata del sujeto.

40 La FIG. 5A es un conjunto de imágenes que muestran vistas en secciones transversales en 2D de una imagen de CT de un sujeto y una región cuboidal identificada como un volumen inicial de interés dentro de la imagen de CT.

La FIG. 5B es un conjunto de imágenes que muestran vistas en secciones transversales en 2D de una imagen de CT de un sujeto junto con volúmenes de tejido identificados correspondientes a huesos pélvicos y una próstata del sujeto.

45 La FIG. 6A es un conjunto de imágenes que muestran vistas en secciones transversales en 2D de una imagen de CT de un sujeto y una región cuboidal identificada como un volumen inicial de interés dentro de la imagen de CT.

- La FIG. 6B es un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal en 2D de una imagen de CT en 3D superpuesta con gráficos que representan un volumen de interés (VOI) inicial identificado dentro de la imagen de CT en 3D.
- 5 La FIG. 6C es un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal en 2D de una imagen de CT en 3D superpuesta con gráficos que representan un volumen de interés (VOI) inicial identificado dentro de la imagen de CT en 3D.
- 10 Las FIGs. 7A-7E presentan un diagrama de bloques de la arquitectura de un módulo CNN (red de localización) para identificar un volumen de interés (por ejemplo, VOI) correspondiente a una región pélvica dentro de una imagen de CT de un sujeto (en la que el VOI es procesado posteriormente por un segundo módulo CNN para una segmentación/identificación más detallada de la próstata y/u otros tejidos dentro de la región pélvica).
- 15 Las FIGs. 7F-7J presentan un diagrama de bloques de una arquitectura de módulo CNN (red de segmentación) para el procesamiento del VOI previamente identificado para una segmentación precisa de la próstata y/u otros tejidos dentro de la región pélvica.
- 20 La FIG. 8A es un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal en 2D de una imagen de CT en 3D superpuesta con gráficos que representan volúmenes de tejido identificados correspondientes a tres huesos pélvicos diferentes (los huesos izquierdo y derecho de la cadera y el sacro).
- 25 La FIG. 8B es una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT en 3D superpuesta con gráficos que representan volúmenes de tejido identificados correspondientes a tres huesos pélvicos diferentes (huesos de la cadera izquierda y derecha y el sacro).
- 30 La FIG. 9A es una imagen que muestra una vista en sección transversal en 2D de una imagen de CT en 3D superpuesta con gráficos que representan volúmenes de tejido identificados correspondientes a los huesos pélvicos (huesos izquierdo y derecho de la cadera) y a la próstata de un sujeto.
- 35 La FIG. 9B es un conjunto de imágenes que muestran diferentes vistas en secciones transversales en 2D de una imagen de CT en 3D superpuestas con gráficos que representan volúmenes de tejido identificados correspondientes a huesos pélvicos, músculos glúteos, recto, próstata y vejiga de un sujeto.
- 40 La FIG. 10 es una imagen que muestra una vista en sección transversal 2D de una imagen de CT 3D de baja calidad superpuesta con gráficos que representan volúmenes de tejido identificados correspondientes a los huesos pélvicos y a la próstata de un sujeto.
- 45 La FIG. 11 es un esquema que muestra un ejemplo de arquitectura en la que la segmentación de la imagen para la identificación de un volumen de próstata como se describe en el presente documento se lleva a cabo por un módulo dedicado.
- 50 La FIG. 12 es un diagrama de flujo de bloques que muestra un ejemplo de arquitectura de módulos para realizar la segmentación de imágenes basada en CNN, según una realización ilustrativa.
- La FIG. 13 es un diagrama de flujo de bloques que muestra una estructura de una CNN, según una realización ilustrativa.
- La FIG. 14 es un diagrama de flujo de bloques que muestra una estructura de una CNN que realiza predicciones auxiliares, según una realización ilustrativa.
- La FIG. 15 es un esquema que ilustra la diafonía entre la vejiga y la próstata de un sujeto.
- La FIG. 16A es una captura de pantalla de una interfaz gráfica de usuario (GUI) para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana para seleccionar sujetos para los que analizar y/o revisar datos.
- La FIG. 16B es una captura de pantalla de una interfaz gráfica de usuario (GUI) para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana para seleccionar sujetos para los que analizar y/o revisar datos, junto con un elemento de control gráfico para iniciar el procesamiento y la revisión de datos de imágenes de pacientes.
- La FIG. 16C es una captura de pantalla de una interfaz gráfica de usuario (GUI) para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana para seleccionar los sujetos cuyos datos se van a analizar y/o revisar, junto con un elemento de control gráfico para iniciar el procesamiento y la revisión de los datos de imágenes de pacientes.
- La FIG. 17A es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal 2D diferente de una imagen de CT de un sujeto superpuesta con una imagen de SPECT del sujeto y gráficos que representan volúmenes de tejido identificados.

- La FIG. 17B es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal 2D diferente de una imagen de CT de un sujeto superpuesta con una imagen de SPECT del sujeto y gráficos que representan volúmenes de tejido identificados.
- 5 La FIG. 17C es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal 2D diferente de una imagen de CT de un sujeto superpuesta con una imagen de SPECT del sujeto y gráficos que representan volúmenes de tejido identificados.
- 10 La FIG. 17D es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal 2D diferente de una imagen de CT de un sujeto superpuesta con una imagen de SPECT del sujeto y gráficos que representan volúmenes de tejido identificados.
- 15 La FIG. 17E es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal 2D diferente de una imagen de CT de un sujeto superpuesta con una imagen de SPECT del sujeto y gráficos que representan volúmenes de tejido identificados.
- 20 La FIG. 18A es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende un elemento de control gráfico para alternar la visualización de capas seleccionables que ilustra la desactivación por parte del usuario de una capa de imagen SPECT.
- 25 La FIG. 18B es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal 2D diferente de una imagen de CT de un sujeto superpuesta con gráficos que representan volúmenes de tejido identificados.
- 30 La FIG. 18C es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal 2D diferente de una imagen de CT de un sujeto superpuesta con gráficos que representan volúmenes de tejido identificados.
- 35 La FIG. 18D es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal 2D diferente de una imagen de CT de un sujeto superpuesta con gráficos que representan volúmenes de tejido identificados.
- 40 La FIG. 18E es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal 2D diferente de una imagen de CT de un sujeto superpuesta con gráficos que representan volúmenes de tejido identificados.
- 45 La FIG. 18F es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende un elemento de control gráfico para alternar la visualización de capas seleccionables que ilustra la activación y desactivación por parte de un usuario de una capa de imagen SPECT y una capa de segmentación, respectivamente.
- La FIG. 19B es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal 2D diferente de una imagen de CT de un sujeto superpuesta a una imagen de SPECT del sujeto.
- 50 La FIG. 19C es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende un conjunto de imágenes, cada una de las cuales muestra una vista en sección transversal 2D diferente de una imagen de CT de un sujeto superpuesta a una imagen de SPECT del sujeto.

- La FIG. 20A es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica de tejido blando superpuesta con una imagen SPECT del sujeto.
- 5 La FIG. 20B es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica de tejido blando superpuesta con una imagen SPECT del sujeto.
- La FIG. 20C es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica de tejido blando superpuesta con una imagen SPECT del sujeto.
- 10 La FIG. 21A es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica del hueso superpuesta con una imagen SPECT del sujeto.
- FIG. 21B es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende una imagen que muestra una vista 3D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica del hueso superpuesta con una imagen SPECT del sujeto.
- 15 La FIG. 22A es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica del hueso superpuesta con una imagen SPECT del sujeto.
- La FIG. 22B es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende una imagen que muestra una vista 3D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica del hueso superpuesta con una imagen SPECT del sujeto.
- 20 La FIG. 22C es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica del hueso superpuesta con una imagen SPECT del sujeto y gráficos que representan volúmenes de tejido identificados.
- La FIG. 22D es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica del hueso superpuesta con una imagen SPECT del sujeto y gráficos que representan volúmenes de tejido identificados.
- 25 La FIG. 22E es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica del hueso superpuesta con una imagen SPECT del sujeto y gráficos que representan volúmenes de tejido identificados.
- La FIG. 22F es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica del hueso superpuesta con una imagen SPECT del sujeto y gráficos que representan volúmenes de tejido identificados.
- 30 La FIG. 23A es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica del hueso superpuesta con una imagen SPECT del sujeto.
- La FIG. 23B es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende una imagen que muestra una vista 3D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica del hueso superpuesta con una imagen SPECT del sujeto.
- 35 La FIG. 24 es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende un informe generado para un sujeto.
- La FIG. 25 es un diagrama de flujo de bloques que muestra un flujo de trabajo para la interacción del usuario con una GUI en la que el usuario revisa imágenes, resultados de segmentación y métricas de captación, y genera informes.
- 40 La FIG. 26A es una captura de pantalla de una vista de una ventana GUI que permite a un usuario cargar imágenes.
- La FIG. 26B es una captura de pantalla de una vista de una ventana GUI que muestra un listado de imágenes cargadas por un usuario.
- 45
- 50

- La FIG. 27A es una captura de pantalla de una vista de una ventana GUI que muestra un listado de pacientes.
- La FIG. 27B es una captura de pantalla de una vista de una ventana GUI que muestra un listado de pacientes.
- La FIG. 27C es una captura de pantalla de una vista de una ventana GUI que muestra un paciente seleccionado y un menú que proporciona al usuario opciones para revisar los datos del estudio y generar un informe.
- 5 La FIG. 28A es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende una imagen que muestra una vista en 3D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica del hueso superpuesta con una imagen SPECT del sujeto y gráficos que representan volúmenes de tejido identificados.
- 10 La FIG. 28B es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana que comprende una imagen que muestra una vista 3D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica del hueso superpuesta con una imagen SPECT del sujeto.
- La FIG. 29A es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una ventana para revisar una métrica de captación determinada.
- 15 La FIG. 29B es una captura de pantalla de una GUI para revisar datos de imágenes de pacientes que muestra una herramienta gráfica de control de calidad.
- La FIG. 29C es una captura de pantalla de una vista de una herramienta gráfica de control de calidad que permite a un usuario firmar un informe generado.
- La FIG. 29D es una captura de pantalla que muestra un informe generado (por ejemplo, un informe autogenerado).
- 20 La FIG. 29E es una captura de pantalla de una vista de una herramienta gráfica de control de calidad que se muestra en respuesta a una entrada del usuario de desaprobación de la determinación automatizada de una métrica de captación.
- La FIG. 29F es una captura de pantalla de una porción de un informe generado que muestra una indicación gráfica del rechazo del control de calidad.
- 25 La FIG. 29G es una captura de pantalla de una herramienta gráfica de control de calidad que permite a un usuario actualizar manualmente uno o más valores utilizados en la determinación de una métrica de captación.
- La FIG. 29H es una captura de pantalla de una herramienta gráfica de control de calidad que permite a un usuario actualizar manualmente uno o más valores utilizados en la determinación de una métrica de captación.
- 30 La FIG. 30 es un diagrama de bloques que muestra una arquitectura de red de microservicios para realizar la segmentación de imágenes con el fin de identificar los volúmenes de próstata dentro de las imágenes, determinar las métricas de captación y proporcionar los resultados a un cliente.
- La FIG. 31 es un diagrama de flujo de bloques que muestra el flujo de datos entre microservicios de una aplicación basada en la nube con el fin de preparar un estudio realizando la segmentación de imágenes y determinando las métricas de captación.
- 35 La FIG. 32 es un diagrama de flujo de bloques que muestra la comunicación entre microservicios de una aplicación basada en la nube y un cliente.
- La FIG. 33 es un diagrama de bloques de un ejemplo de arquitectura para implementar una plataforma basada en la nube que comprende una aplicación basada en la nube para realizar la segmentación de imágenes y calcular las métricas de captación de acuerdo con los sistemas y métodos descritos en el presente documento.
- 40 La FIG. 34 es un diagrama de bloques que muestra un procedimiento para identificar automáticamente volúmenes diana 3D dentro de imágenes 3D y determinar métricas de captación indicativas de la captación del radiofármaco en las mismas.
- La FIG. 35A es un gráfico de enjambre de imágenes clínicamente no significativas y clínicamente significativas.
- 45 La FIG. 35B es una curva ROC determinada con base en la variación de un umbral TBR calculado de acuerdo con los sistemas y métodos descritos en el presente documento.
- La FIG. 36 es un diagrama de bloques de un entorno de computación en la nube ejemplar
- La FIG. 37 es un diagrama de bloques de un dispositivo informático de ejemplo y un dispositivo informático móvil de ejemplo utilizado en ciertas realizaciones.

- La FIG. 38A es una captura de pantalla de una interfaz gráfica de usuario utilizada en un paquete de software convencional de análisis de imágenes bidimensionales basado en cortes.
- 5 La FIG. 38B es una captura de pantalla de una porción de una interfaz gráfica de usuario utilizada en un paquete de software convencional de análisis de imágenes bidimensional basado en cortes, que muestra un corte de imagen de CT.
- La FIG. 38C es una captura de pantalla de una porción de una interfaz gráfica de usuario utilizada en un paquete de software convencional de análisis de imágenes bidimensional basado en cortes, que muestra un corte de imagen de CT.
- 10 La FIG. 39 es un diagrama de flujo de bloques que muestra un flujo de trabajo de análisis de imágenes asistido por AI.
- La FIG. 40A es una captura de pantalla de una ventana GUI que indica la finalización del análisis automatizado tras la carga de imágenes SPECT/CT.
- 15 La FIG. 40B es una captura de pantalla de una ventana GUI que indica errores potenciales en el análisis automatizado tras la carga de imágenes SPECT/CT y la necesidad de revisión por parte del médico.
- La FIG. 40C es una captura de pantalla de una ventana GUI que indica el fallo del análisis automatizado al completarse debido a que el conjunto de datos está incompleto.
- 20 La FIG. 41 es una captura de pantalla de una ventana GUI de análisis de imagen que muestra un listado de pacientes.
- La FIG. 42A es una captura de pantalla de una GUI de análisis de imágenes para la revisión de datos de pacientes que muestra vistas de cortes 2D de una imagen de CT de un sujeto que comprende una representación gráfica de hueso y tejido superpuesta con datos de imagen SPECT y una segmentación de una próstata del sujeto.
- 25 La FIG. 42B es una captura de pantalla de una GUI para revisar los datos de un paciente que muestra una vista en 3D de una imagen de CT que comprende una representación gráfica de tejido y hueso, superpuesta con datos de imagen SPECT y una segmentación de una próstata del sujeto.
- La FIG. 42C es una captura de pantalla de una porción de una GUI para revisar los datos del paciente mostrando una escala de severidad de verosimilitud desplegada dentro de la GUI.
- 30 La FIG. 42D es una captura de pantalla de una GUI para revisar los datos del paciente y permitir a un lector actualizar los valores utilizados en el cálculo del TBR de forma semiautomatizada y guiada.
- La FIG. 42E es una captura de pantalla de una interfaz gráfica de usuario para revisar los datos del paciente que muestra los resultados actualizados de la evaluación tras la entrada del lector para actualizar los valores utilizados en el cálculo del TBR.
- 35 La FIG. 43A es una captura de pantalla que muestra un informe generado que comprende resultados determinados de forma totalmente automatizada.
- La FIG. 43B es una captura de pantalla que muestra un informe generado que comprende resultados determinados de forma semiautomatizada.
- La FIG. 44 es una captura de pantalla que muestra un informe generado para un caso no evaluable.
- 40 La FIG. 45A es un gráfico de enjambre de imágenes clínicamente no significativas y clínicamente significativas, con tres umbrales TBR superpuestos.
- La FIG. 45B es una curva ROC determinada con base en la variación de un umbral TBR calculado de acuerdo con los sistemas y métodos descritos en el presente documento, con tres umbrales TBR diferentes identificados.
- 45 La FIG. 45C es un gráfico que muestra las puntuaciones totales de Gleason y los valores de TBR calculados para varios pacientes.
- La FIG. 45D es una tabla que muestra las puntuaciones de Gleason de los casos categorizados según los valores de TBR en comparación con varios umbrales predeterminados.
- La FIG. 46 es un conjunto de tres histogramas para tres lectores independientes asistidos por AI que muestran el tiempo dedicado a evaluar los datos de los pacientes de un ensayo clínico.

La FIG. 47 es un conjunto de gráficos que demuestran la coherencia y la reproducibilidad de los resultados obtenidos utilizando una realización de los enfoques de análisis de imágenes descritos en el presente documento para analizar los datos de los ensayos clínicos.

5 La FIG. 48A es un gráfico en el que se comparan las curvas ROC de los resultados obtenidos utilizando tres lectores independientes asistidos por AI y tres lectores manuales independientes.

La FIG. 48B es un conjunto de histogramas que muestran los valores AUC para tres lectores manuales independientes y tres lectores asistidos por AI independientes.

La FIG. 49A muestra datos que comparan los resultados de un primer lector manual con los de un lector asistido por AI.

10 La FIG. 49B muestra datos que comparan los resultados de un segundo lector manual con los de un lector asistido por AI.

La FIG. 49C muestra datos que comparan los resultados de un tercer lector manual con los de un lector asistido por AI.

15 Los rasgos y ventajas de la presente divulgación se harán más evidentes a partir de la descripción detallada que se expone a continuación cuando se toma en conjunción con los dibujos, en los que los caracteres de referencia similares identifican elementos correspondientes en todo. En los dibujos, los números de referencia similares generalmente indican elementos idénticos, funcionalmente similares y/o estructuralmente similares.

Descripción detallada

20 Se contempla que los sistemas, arquitecturas, dispositivos, métodos y procedimientos de la divulgación abarcan variaciones y adaptaciones desarrolladas utilizando información de las realizaciones descritas en el presente documento. Se pueden realizar adaptaciones y/o modificaciones de los sistemas, arquitecturas, dispositivos, métodos y procedimientos descritos en el presente documento, tal y como se contempla en la presente descripción.

25 A lo largo de la descripción, cuando se describe que los artículos, dispositivos, sistemas y arquitecturas tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o donde se describen procedimientos y métodos que tienen, incluyen o comprenden pasos específicos, se contempla que, adicionalmente, hay artículos, dispositivos, sistemas y arquitecturas de la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes mencionados y que existen procedimientos y métodos según la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, los pasos de procesamiento mencionados.

30 Además, 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 el presente documento de cualquier publicación, por ejemplo, en la sección de Antecedentes, no constituye una admisión de que la publicación sirva como técnica anterior con respecto a cualquiera de las reivindicaciones presentadas en el presente documento. La sección Antecedentes se presenta en aras de la claridad y no pretende ser una descripción de la técnica anterior con respecto a ninguna reivindicación.

35 En caso de discrepancia sobre el significado de un término concreto, prevalecerá el que figura en la sección Definición.

Los encabezados se proporcionan para comodidad del lector - la presencia y/o ubicación de un encabezado no pretende limitar el alcance del tema descrito en el presente documento.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, "radionúclido" se refiere a una fracción que contiene un isótopo radiactivo de al menos un elemento. Algunos ejemplos de radionúclidos adecuados son, pero no se limitan a, los descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el radionúclido es uno de los utilizados en la tomografía por emisión de positrones (PET). En algunas realizaciones, el radionúclido es uno de los utilizados en la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT). En algunas realizaciones, una lista no limitativa de radionúclidos 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.

45 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "radiofármaco" se refiere a un compuesto que contiene un radionúclido. En ciertos ejemplos, los radiofármacos se utilizan con fines diagnósticos y/o terapéuticos. En ciertos ejemplos, los radiofármacos incluyen pequeñas moléculas marcadas con uno o más radionúclido(s), anticuerpos marcados con uno o más radionúclido(s) y porciones de anticuerpos de unión a抗ígenos marcadas con uno o más radionúclido(s).

50 Tal como se utiliza en el presente documento, "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.

- 5 Tal como se utiliza en el presente documento, una "imagen" -por ejemplo, una imagen 3D de un sujeto- incluye cualquier representación visual, tal como una foto, un fotograma de vídeo, un vídeo en flujo continuo, así como cualquier análogo electrónico, digital o matemático de una foto, un fotograma de vídeo o un vídeo en flujo continuo. Cualquier aparato descrito en el presente documento, en ciertos ejemplos, incluye una pantalla para mostrar una imagen o cualquier otro resultado producido mediante el procesador. Cualquier método descrito en el presente documento, en ciertos ejemplos, incluye un paso de mostrar una imagen o cualquier otro resultado producido a través del método.
- 10 Tal como se utiliza en el presente documento, por "sujeto" se entiende un ser humano u otro mamífero (por ejemplo, roedor (ratón, rata, hámster), cerdo, gato, perro, caballo, primate, conejo y similares).
- 15 Tal como se utiliza en el presente documento, "administrar" un agente significa introducir una sustancia (por ejemplo, un agente de imagen) en un sujeto. En general, puede utilizarse cualquier vía de administración, por ejemplo, parenteral (por ejemplo, intravenosa), oral, tópica, subcutánea, peritoneal, intraarterial, inhalatoria, vaginal, rectal, nasal, introducción en el líquido cefalorraquídeo o instilación en compartimentos corporales.
- 20 Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "filtro" y "filtrado", como en una "función de filtrado" o un "filtro", se refieren a una función que opera sobre porciones localizadas de un conjunto de entrada (por ejemplo, un conjunto multidimensional) de datos (por ejemplo, datos de imagen, por ejemplo, valores calculados por una capa de una CNN), a los que en el presente documento se refiere como "subparches", calculando, para un subparche dado, un valor de respuesta. En general, se aplica un filtro en forma de ventana deslizante a través del conjunto para calcular una pluralidad de valores de respuesta para el conjunto. En particular, para un conjunto multidimensional dada, un subparche del conjunto puede ser una región rectangular del conjunto que tenga un tamaño específico (por ejemplo, que tenga el mismo número de dimensiones que el conjunto). Por ejemplo, para un conjunto de $6 \times 3 \times 3$, un subparche de $3 \times 3 \times 3$ determinado se refiere a un conjunto determinado de $3 \times 3 \times 3$ de valores adyacentes (por ejemplo, un vecindario) del conjunto, de modo que hay cinco subparches distintos de $3 \times 3 \times 3$ en el conjunto de $6 \times 3 \times 3$ (cada parche desplazado una posición a lo largo de la primera dimensión).
- 25 Por ejemplo, una función de filtrado puede calcular, para un subparche dado de un conjunto, un valor de respuesta utilizando los valores del subparche. Una función de filtrado puede aplicarse en forma de ventana deslizante a través de un conjunto, calculando, para cada uno de una pluralidad de subparches del conjunto, un valor de respuesta. Los valores de respuesta calculados pueden almacenarse en un conjunto de salida de forma que se mantenga la correspondencia posicional entre los valores de respuesta y los subparches del conjunto de entrada.
- 30 Por ejemplo, en un primer paso, comenzando con un subparche en una esquina de un conjunto de entrada, un filtro puede calcular un primer valor de respuesta, y almacenar el primer valor de respuesta en una esquina correspondiente de un conjunto de salida. En ciertos ejemplos, 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 del conjunto de entrada. El segundo valor de respuesta puede almacenarse en una posición correspondiente del conjunto de salida, es decir, desplazado una posición a lo largo de una misma dimensión del conjunto 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 del conjunto de salida puede repetirse para todo el conjunto de entrada, a lo largo de cada dimensión del conjunto de entrada. En ciertos ejemplos (por ejemplo, un enfoque de filtrado estriado), el subparche para el que el filtro calcula un valor de respuesta se desplaza más de una posición a la vez a lo largo de una dimensión dada, de modo que los valores de respuesta no se calculan para cada subparche posible del conjunto de entrada.
- 35 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "red neuronal convolucional (CNN)" se refiere a un tipo de red neuronal artificial en la que al menos una capa realiza una o más funciones de filtrado. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "capa de convolución" se refiere a una capa de una CNN que recibe como entrada un conjunto de entrada y calcula un conjunto de salida, en el que los valores del conjunto de salida se calculan aplicando uno o más filtros al conjunto de entrada. En particular, en ciertos ejemplos, una capa de convolución recibe como entrada un conjunto de entrada que tiene $n + 1$ dimensiones y produce un conjunto de salida que también tiene $n + 1$ dimensiones. Las primeras n dimensiones de los conjuntos de entrada y salida sobre las que operan las capas de filtrado de una CNN se refieren en el presente documento "dimensiones espaciales". La dimensión $(n + 1)^{th}$ de la entrada se refiere en el presente documento como la dimensión del "canal de entrada". El tamaño de la dimensión del canal de entrada se refiere en el presente documento "número de canales de entrada". La dimensión $(n + 1)^{th}$ de la salida se refiere en el presente documento dimensión del "canal de salida". El tamaño de la dimensión del canal de entrada se refiere en el presente documento "número de canales de salida".
- 40 45 50 55 En ciertos ejemplos, una capa de convolución calcula los valores de respuesta aplicando un filtro que opera en subparches que son más pequeños que el conjunto 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, un conjunto de entrada de tamaño $N \times M \times L \times K_0$, tiene tres dimensiones espaciales y K_0 canales de salida. Los filtros de una capa convolucional pueden operar en subparches que tienen tamaños de $IN_f \times M_f \times L_f \times K_0$, 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 que tienen tamaños donde $N_f < N$, $M_f < M$ y/o $L_f < L$. Por ejemplo, en ciertos ejemplos, $N_f \ll N$, $M_f \ll M$ y/o $L_f \ll L$.

Por consiguiente, para cada uno de los 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 un conjunto de entrada con $n + 1$ dimensiones calcula un conjunto de salida también con $n + 1$ dimensiones, en la que la dimensión $(n + 1)^{th}$ representa los canales de salida correspondientes a uno o más filtros aplicados por la capa de convolución. De esta manera, un conjunto de salida calculado por una capa de convolución determinada puede ser recibida como entrada por una capa de convolución posterior.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tamaño" en referencia a un filtro de una capa de convolución se refiere a un tamaño a lo largo de dimensiones espaciales de subparches sobre 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 completo de canales de salida). Tal como se utiliza en el presente documento, 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 que tiene un mismo tamaño). En ciertos ejemplos, un filtro de una capa de convolución tiene una serie de parámetros variables que se determinan mediante un procedimiento de entrenamiento de aprendizaje automático. En ciertos ejemplos, el número de parámetros de un filtro dado es igual al número de valores de un subparche sobre el que opera el filtro dado. Por ejemplo, un filtro de tamaño $N_f \times M_f \times L_f$ que opera en un conjunto de entrada con K_0 canales de salida tiene $N_f \times M_f \times L_f \times K_0$ parámetros. En ciertos ejemplos, un filtro se implementa como un conjunto, y el valor de respuesta determinado por el filtro para un subparche dado se calcula como un producto punto entre el filtro y el subparche dado.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "red neuronal totalmente convolucional (FCNN)" se refiere a una CNN en la que cada capa de la CNN es una capa de convolución.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "volumen", tal como se utiliza en referencia a una entrada o salida de una capa de una CNN se refiere a un conjunto de entrada recibido o a un conjunto de salida calculado por una capa de la CNN.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "módulo CNN" se refiere a un procedimiento implementado por ordenador que implementa una CNN específica con el fin de 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 CNN puede recibir como entrada una imagen 3D de un sujeto (por ejemplo, una imagen de CT; por ejemplo, una MRI) y, para cada voxel de la imagen, determinar un valor que represente una verosimilitud de que el voxel se encuentre dentro de una región de la imagen 3D que corresponda a una representación de un órgano o tejido concreto del sujeto. Un módulo CNN puede ser software y/o hardware. Por ejemplo, un módulo CNN puede implementarse enteramente como software, o ciertas funciones de un módulo CNN pueden llevarse a cabo mediante hardware especializado (por ejemplo, mediante un circuito integrado de aplicación específica (ASIC)).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tejido" se refiere tanto al hueso (tejido óseo) como al tejido blando.

Los sistemas y métodos descritos en el presente documento permiten el análisis automatizado de imágenes médicas de un sujeto con el fin de identificar automáticamente regiones de interés que corresponden a órganos y/o tejidos concretos representados en las imágenes. En algunos ejemplos, se emplean módulos de redes neuronales convolucionales (CNN) para segmentar con precisión las imágenes. En ciertos ejemplos, la identificación automatizada precisa de órganos y/o tejidos concretos en imágenes de un sujeto permite determinar métricas cuantitativas que miden la captación de radiofármacos (por ejemplo, moléculas pequeñas radiomarcadas; por ejemplo, anticuerpos radiomarcados; por ejemplo, porciones de anticuerpos de unión a antígenos radiomarcados) en órganos concretos.

En ciertos ejemplos, los sistemas y métodos descritos en el presente documento facilitan la identificación automatizada de regiones de interés que corresponden a órganos o tejidos particulares en los que pueden estar presentes tumores y/o metástasis tumorales. Las moléculas marcadas con radionúclidos que se unen selectivamente a proteínas específicas de la superficie de las células tumorales pueden utilizarse en combinación con los enfoques descritos en el presente documento para obtener imágenes de tumores. Por ejemplo, la molécula 1404 se une específicamente al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), que se sobreexpresa en muchas células cancerosas. La molécula 1404 puede marcarse con un radionúclido, tal como ^{99m}Tc , para su uso en imágenes de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT).

En ciertos ejemplos, las métricas de captación de radiofármacos son relevantes para evaluar el estado de la enfermedad y el pronóstico en un sujeto.

A. Identificación de Volúmenes de Próstata y Determinación de Métricas de Captación

La FIG. 1 muestra un procedimiento 100 para el procesamiento automático de imágenes 3D con el fin de identificar volúmenes 3D que corresponden a la próstata de un sujeto y determinar una o más métricas de captación indicativas de la captación del radiofármaco en las mismas.

Refiriéndose a los pasos 102 y 104 del procedimiento 100 en la FIG. 1: Los distintos paneles de la FIG. 2 ilustran imágenes de CT (FIG. 2A y FIG. 2B) que muestran hueso y tejido blando, y destacan los huesos pélvicos (verde 202 y azul 206 en FIG. 2C y 2D) y la próstata (morado 204 en FIG. 2C y 2D). Las regiones resaltadas son generadas automáticamente por los sistemas y métodos descritos en el presente documento, e identifican los huesos pélvicos y

5 la próstata. La FIG. 2E muestra una imagen SPECT (las regiones 252, 254 y 256 rosa brillante y púrpura) superpuesta a una imagen de CT. Como puede apreciarse, la imagen de CT proporciona información anatómica detallada, mientras que la información anatómica/estructural de la imagen de SPECT es más limitada. En consecuencia, es posible segmentar la imagen de CT y utilizar un mapeo entre los vértices de la imagen de CT y los de la imagen de SPECT para identificar vértices concretos de la imagen de SPECT que correspondan a volúmenes de tejido de interés, tales

10 como la próstata, la vejiga, el recto y el músculo glúteo, por ejemplo.

Refiriéndose a los pasos 106 y 108 del procedimiento 100 en la FIG. 1: El enfoque de identificar el volumen de la próstata dentro de la imagen de CT utiliza primero un primer módulo de aprendizaje automático (por ejemplo, un módulo CNN) para identificar un volumen inicial de interés dentro de la imagen de CT. Esto produce una entrada normalizada a un segundo módulo de aprendizaje automático (por ejemplo, un segundo módulo CNN) que es

15 responsable de identificar el volumen de la próstata. El segundo módulo CNN también puede identificar otros volúmenes de tejido, tales como huesos pélvicos, músculos glúteos, recto y vejiga. Los módulos de aprendizaje automático primero y segundo pueden combinarse e implementarse como un único módulo y/o una única aplicación de software. Los módulos de aprendizaje automático primero y segundo también pueden implementarse por separado, por ejemplo, como aplicaciones de software independientes.

20 En ciertos ejemplos, como se describe en el presente documento, las arquitecturas (por ejemplo, el tipo y la disposición de las capas) de las CNN's implementadas por el primer y el segundo módulo de aprendizaje automático son las mismas, pero los parámetros, tales como el número de filtros en varias capas y los tamaños de entrada, pueden diferir entre las dos CNN's. Además, las dos CNN's están entrenadas para realizar funciones diferentes. En particular, la primera CNN se entrena para reconocer, dentro de una variedad de imágenes anatómicas en 3D, representaciones gráficas de una región anatómica específica, por ejemplo, la región pélvica. La segunda CNN se entrena para reconocer, dentro de una entrada más estandarizada -el volumen inicial de interés-, un tejido diana específico, por ejemplo, la próstata. Entrenar las dos CNN's de manera diferente produce pesos y sesgos distintos de los filtros que componen las CNN's, y les permite desempeñar sus diferentes funciones.

i. Generación de cuadros delimitadores (Máquina de localización)

30 Las FIGs. 3 - 5 presentan ejemplos del procesamiento de varias imágenes de CT que muestran, en primer lugar, la identificación del volumen de interés inicial (VOI) (paneles A) y, en segundo lugar, la segmentación de la próstata y los huesos pélvicos (el volumen de la próstata está representado por el volumen azul verdoso del centro). Como se muestra en estos ejemplos, el tamaño inicial de la imagen de CT puede variar sustancialmente en función del sistema de imagen utilizado, el protocolo de imagen seguido por el radiólogo y otros factores, pero el tamaño inicial del VOI es

35 bastante estándar.

Por ejemplo, las imágenes anatómicas 3D iniciales pueden tener un tamaño en un intervalo de hasta 700 mm × 700 mm × 1870 mm (profundidad × anchura × altura) (es decir, una exploración de todo el cuerpo), o incluso mayor, hasta un tamaño de 180 mm × 240 mm × 290 mm (que abarca el hueso pélvico), o incluso menor. En los ejemplos descritos en el presente documento, el tamaño de matriz más pequeño probado de una imagen anatómica 3D inicial es de 256 × 256 × 76 píxeles. Los cuadros delimitadores (por ejemplo, identificados por la primera CNN) de los ejemplos descritos en el presente documento tienen intervalos de tamaño aproximados de 180-220 mm × 240-320 mm × 290-380 mm. Los tamaños de las matrices de los cuadros delimitadores para el ejemplo descrito en el presente documento están en el intervalo de 80-220 × 150-390 × 50-300 píxeles.

40 En el ejemplo, las imágenes anatómicas tridimensionales para entrenar la primera CNN para detectar los cuadros delimitadores de la región pélvica tenían las siguientes dimensiones de imagen:

Imágenes de entrenamiento (imágenes anatómicas en 3D):

filas: 247-512 (sp 1.37), tamaño (mm): 340-700

columnas: 319-512 (sp 1.37), tamaño (mm): 430-700

cortes: 274-624 (sp 3.0), tamaño (mm): 820-1870

50 En el ejemplo, las imágenes anatómicas en 3D para validar la primera CNN para la detección de cuadros delimitadores tenían las siguientes dimensiones de imagen, con el intervalo resultante en dimensiones de cuadros delimitadores identificados por la primera CNN:

Imágenes de validación (imágenes anatómicas en 3D):

filas: 256-512, tamaño (mm): 500-600

columnas: 256-512, tamaño (mm): 500-600

cortes: 76-427, tamaño (mm): 380-1070

Cuadros delimitadores:

filas: 82-222, tamaño (mm): 180-220

- 5 # columnas: 148-386, tamaño (mm): 240-320
cortes: 50-295, tamaño (mm): 290-380

A continuación, se presentan tres ejemplos de enfoques para generar automáticamente un cuadro delimitador (cuboide) de la región pélvica a partir de una imagen anatómica 3D inicial, para su uso en el procesamiento posterior para la identificación detallada de la próstata.

- 10 En un primer enfoque, la primera CNN recibe como entrada la imagen de CT en escala de grises (un único canal de entrada) y emite las coordenadas de las esquinas opuestas del cuadro delimitador.

En un segundo enfoque, la imagen de CT en escala de grises se procesa mediante umbralización para producir una imagen umbralizada con una identificación aproximada de la región pélvica. En este segundo enfoque, la primera CNN recibe dos canales de entrada: uno es la imagen de CT en escala de grises y el otro es la imagen umbralizada. La 15 segunda CNN genera las coordenadas de las esquinas opuestas del cuadro delimitador.

En un tercer enfoque, la primera CNN es esencialmente una versión aproximada de la segunda CNN - es decir, la primera CNN identifica una próstata, huesos pélvicos y un sacro (y fondo). El cuadro delimitador se genera utilizando los huesos pélvicos identificados (por ejemplo, dibujando el cuadro más pequeño que se ajuste a los huesos pélvicos, o quizás añadiendo alguna distancia de seguridad). La diferencia es que la salida de la primera CNN no son sólo las 20 coordenadas de los vértices del cuboide. En este enfoque, los valores de verosimilitud se determinan automáticamente para cada voxel de la imagen que da la verosimilitud en cuanto a cómo se clasifica el voxel - por ejemplo, si el voxel es próstata, hueso pélvico izquierdo/derecho, sacro, o fondo, por ejemplo.

En una realización ilustrativa de este tercer enfoque, las redes de localización y segmentación son muy similares. La red de localización segmenta los huesos pélvicos izquierdo y derecho, el sacro y el fondo (4 clases en total) en imágenes muy desmuestreadas. Con base en esta segmentación aproximada de los huesos pélvicos, se crea un cuadro delimitador. A continuación, la red de segmentación segmenta los huesos pélvicos, la próstata y el fondo dentro de este cuadro delimitador y a mayor resolución. La CNN de localización y la CNN de segmentación tienen arquitecturas idénticas. Las diferencias están en la forma de entrada que requieren, donde la red de localización redimensiona las imágenes al tamaño (81, 68, 96) y la CNN de segmentación redimensiona las imágenes pélvicas (como salida de la red de localización) al tamaño (94, 138, 253). También difiere el número de filtros convolucionales. La red de segmentación tiene 20 filtros convolucionales en la primera capa, mientras que la red de localización sólo tiene 8. El tamaño y el número de filtros de las capas posteriores se escalan, como se muestra en los diagramas de flujo del presente documento. Para crear el cuadro delimitador después de la red de localización, el método encuentra 30 las esquinas de la primera segmentación y dibuja un cuadrado a su alrededor con un margen. Las imágenes de entrada 35 a la red de localización son pequeñas porque se han reducido a una resolución inferior, mientras que el procedimiento de segmentación es una versión recortada de la imagen de CT en la resolución original.

La FIG 6A muestra un ejemplo del enfoque 1. Las FIG. 6B y FIG. 6C muestran una comparación entre el enfoque 1 y el enfoque 3.

Las FIGs. 7A-E muestran un ejemplo de arquitectura 700 de la primera red CNN descrita en el presente documento. 40 La arquitectura del módulo CNN (red de localización) se utiliza para identificar un volumen de interés (por ejemplo, VOI) correspondiente a una región pélvica dentro de una imagen de CT de un sujeto (en la que el VOI es posteriormente procesado por un segundo módulo de aprendizaje automático (por ejemplo, un segundo módulo CNN) para una segmentación/identificación más detallada de la próstata y/u otros tejidos dentro de la región pélvica).

ii. Determinación del volumen de próstata y del volumen de tejido adicional (Máquina de segmentación Única)

45 Las FIGs. 7F-J muestran un ejemplo de arquitectura 750 de la segunda red CNN descrita en el presente documento. Como se ha indicado anteriormente, la segunda CNN opera sobre el VOI para identificar un volumen de próstata, así como varios volúmenes de tejido adicionales. Los volúmenes de tejido adicionales pueden incluir huesos pélvicos izquierdo/derecho, un sacro, una vejiga, músculos glúteos y un recto. La identificación de múltiples volúmenes de tejido, en lugar de realizar una clasificación binaria (por ejemplo, en la que los voxels se identifican simplemente 50 como próstata o fondo) mejora la precisión del enfoque de clasificación.

La FIG. 8A muestra los huesos pélvicos izquierdo y derecho (azul, 806 y amarillo, 802) y el sacro (rojo, 804) en 2D, y la FIG. 8B muestra lo mismo en 3D.

La FIG. 9A muestra los huesos pélvicos izquierdo y derecho (rojo, 902 y amarillo, 906) y una próstata (azul, 904).

La FIG. 9B muestra la segmentación de los huesos pélvicos izquierdo y derecho (dos regiones, 952 y 956 de color verde más claro), la próstata (verde, 958 oscuro), la vejiga (beige, 960 verdoso), un recto (marrón, 962) y los músculos glúteos (azul, 964 y rojo, 966).

La FIG. 10 muestra una imagen de CT de baja calidad, en la que la segmentación sigue funcionando.

5 *iii. Arquitectura del módulo de segmentación*

Entrada y salida de datos

La FIG. 11 muestra un ejemplo de arquitectura 1100 en la que la segmentación de imágenes tal como se describe en el presente documento es realizada por un módulo 1104 de Servicio de Segmentación que recibe peticiones para procesar imágenes (por ejemplo, realizar la segmentación como se describe en el presente documento) desde un 10 módulo orientado al cliente, Pionero Web 1102.

La arquitectura 1100 de ejemplo particular mostrada en la FIG. 11 se utiliza en una realización de los sistemas y métodos de segmentación y análisis de imágenes descritos en el presente documento, en particular una aplicación de software basada en la nube, denominado Pionero. El Pionero es un dispositivo de software para ayudar en la evaluación y caracterización del cáncer de próstata en la glándula prostática utilizando datos de imagen MIP-1404 15 SPECT/CT. El software utiliza inteligencia artificial para segmentar automáticamente los datos de imagen en regiones anatómicas diferenciadas y, a continuación, analiza las regiones volumétricas de interés (ROI). El Pionero extrae datos cuantitativos de los ROIs para ayudar a determinar la presencia o ausencia de cáncer de próstata clínicamente 20 significativo.

La arquitectura y organización modular mostrada en la FIG. 11, así como otras arquitecturas y organizaciones 25 modulares descritas en el presente documento con respecto al Pionero, pueden adaptarse para su uso con otras modalidades de formación de imágenes y/u otros radiofármacos. Por ejemplo, en el presente documento, en la sección M "Agentes de Imagen" se describen diversos radiofármacos adecuados para la formación de imágenes SPECT. También pueden utilizarse diversas modalidades de formación de imágenes funcionales 3D para obtener imágenes de la captación de radiofármacos en un sujeto, y combinarse con una modalidad de formación de imágenes anatómicas 30 3D, tales como, pero sin limitarse a, la formación de imágenes por CT, y analizarse mediante versiones adaptadas del enfoque descrito en el presente documento con respecto al Pionero. Por ejemplo, pueden utilizarse diversas modalidades de formación de imágenes de medicina nuclear, tales como la PET, para obtener imágenes de la captación de radiofármacos. Al igual que las imágenes SPECT, las imágenes PET pueden realizarse en combinación con imágenes CT para obtener un conjunto de imágenes que comprenda una imagen PET y una imagen de CT - una imagen de CT/PET. En consecuencia, los enfoques descritos en el presente documento con respecto al Pionero y a las imágenes CT/SPECT también pueden adaptarse para su uso con imágenes CT/PET. En la sección M "Agentes de Imagen", más adelante, se describen diversos radiofármacos adecuados para su uso en la formación de imágenes PET.

Volviendo de nuevo a la FIG. 11, como se muestra en la FIG. 11, el Pionero se implementa como un servicio con base 35 en la nube utilizando los Servicios Web de Amazon, en el que se utiliza la mensajería Servicio de Notificación Simple (SNS) y Servicio de Cola Simple (SQS) para gestionar las solicitudes. El Servicio 1104 de Segmentación escucha solicitudes en una cola SQS dedicada. Los eventos que ocurren en el Pionero Web 1102 se publican en un tema SNS dedicado "Eventos del Pionero" 1106. Para permitir el procesamiento asíncrono paralelo, puede utilizarse un patrón 40 de distribución en abanico, de forma que los mensajes SNS se envíen a un tema y, a continuación, se repliquen y se envíen a varias colas 1108a, 1108b de Amazon SQS, de las que el Servicio de Segmentación es un consumidor.

El Servicio 1104 de Segmentación puede descargar datos de entrada (por ejemplo, datos de imagen) desde Localizadores Uniformes de Recursos (URLs) de origen proporcionados por el solicitante (por ejemplo, Pionero Web 45 1102) y que enlazan con conjuntos de datos en un sistema de archivos local. En ciertos ejemplos, los datos de entrada comprenden una imagen anatómica 3D preprocesada, tal como una imagen de CT, y una imagen funcional 3D, tal como un escáner SPECT. También pueden incluirse metadatos de imagen, junto con las imágenes anatómicas y funcionales en 3D.

En ciertos ejemplos, las imágenes de CT y SPECT tienen resoluciones que cumplen requisitos particulares, establecidos para el sistema. Por ejemplo, pueden utilizarse imágenes de CT con resoluciones comprendidas entre 50 1.0 y 2.2 mm en las direcciones x y y entre 1.0 y 5.0 mm en la dirección z (corte). En ciertos ejemplos, se utilizan imágenes SPECT con resoluciones que oscilan entre 2.9 y 4.8 mm en todas las direcciones.

Una vez que el Servicio 1104 de Segmentación ha realizado la segmentación de la imagen para identificar un volumen de próstata y cualquier volumen de tejido adicional en una imagen de CT particular, como se describe en el presente documento, el Servicio 1104 de Segmentación proporciona datos de salida de segmentación que identifican el volumen de próstata dentro de la imagen de CT particular para su almacenamiento y/o procesamiento posterior (por ejemplo, visualización en una GUI; por ejemplo, cálculo de métricas de captación). En ciertos ejemplos, una solicitud emitida al Servicio 1104 de Segmentación incluye una URL diana que especifica una localización de almacenamiento para los datos de salida de segmentación. En consecuencia, el Servicio 1104 de Segmentación puede cargar datos de salida de segmentación a la URL de destino incluida en la solicitud.

Los datos de salida de segmentación pueden incluir datos tales como un conjunto de máscaras de segmentación, que identifican cada vóxel de la imagen anatómica 3D (por ejemplo, imagen de CT) como correspondiente a una región de tejido particular o como fondo, según lo determinado por el segundo módulo de aprendizaje automático descrito en el presente documento. El conjunto de máscaras de segmentación puede incluir, o utilizarse para determinar, para cada 5 región de tejido concreta, una máscara de segmentación correspondiente que identifique los vóxeles de la imagen de CT clasificados como pertenecientes a esa región de tejido concreta. Por ejemplo, un conjunto de máscaras de segmentación puede almacenarse en un formato .tiled.png, con vóxeles etiquetados con diferentes etiquetas numéricas que identifican diferentes regiones particulares de tejido o fondo. A continuación, se muestra un ejemplo de etiquetas para varias regiones de tejido, con los vóxeles identificados como fondo etiquetados con 0:

```
10    {'próstata': 1,
      'glúteo_mayor_izquierdo': 2,
      'glúteo_mayor_derecho': 3,
      'recto': 4,
      "vejiga_urinaria": 5,
      'sacro_y_cóccix': 6,
      'hueso_de_la_cadera_izquierda': ,
      'hueso_de_la_cadera_derecha': 8
    }
```

20 En ciertos ejemplos, el conjunto de máscaras de segmentación identifica un volumen de próstata y un volumen de referencia (por ejemplo, un músculo glúteo izquierdo) y etiqueta todos los demás vóxeles como fondo.

En ciertos ejemplos, los metadatos de la máscara de segmentación también se incluyen en los datos de salida de segmentación. Los metadatos de la máscara de segmentación pueden utilizarse para almacenar información sobre las imagen(es) procesada(s), como el número de vóxeles en cada dirección (por ejemplo, el número de filas, columnas y cortes) y su espaciado.

25 En ciertos ejemplos, el Servicio 1104 de Segmentación también realiza la cuantificación utilizando los resultados de la segmentación, tales como los volúmenes de próstata y de referencia identificados, y las intensidades de los vóxeles de la imagen funcional 3D (por ejemplo, la imagen SPECT). Esta cuantificación se analiza con más detalle en el presente documento, por ejemplo, en la subsección titulada "Métricas de captación". Por ejemplo, para su uso en el cálculo de un valor de relación diana a fondo (TBR) para el sujeto, como se describe en el presente documento, el 30 Servicio 1104 de Segmentación puede identificar un vóxel de intensidad máxima de próstata, junto con un valor de fondo. El vóxel de intensidad máxima de la próstata es un vóxel identificado como de intensidad máxima dentro de un conjunto de vóxeles de la imagen funcional 3D correspondiente al volumen de próstata identificado. En ciertos ejemplos, como se describe en el presente documento, los vóxeles de la imagen funcional 3D correspondientes al 35 volumen de próstata identificado se corrigen para tener en cuenta la diafonía (también denominada difusión) de la vejiga del sujeto, y el vóxel de intensidad máxima de la próstata se identifica tras la corrección para tener en cuenta la diafonía de la vejiga. El valor de fondo utilizado para la determinación del valor TBR es una media sobre las intensidades de una pluralidad de vóxeles de la imagen funcional 3D que corresponden a un volumen de referencia, tal como un volumen correspondiente a un músculo glúteo izquierdo del sujeto, dentro de la imagen anatómica 3D. Como se describe en el presente documento, normalmente todos los vóxeles correspondientes al volumen de 40 referencia identificado se utilizan para calcular el valor de fondo.

Los datos correspondientes a la cuantificación realizada por el Servicio 1104 de Segmentación pueden incluirse en los datos de salida de la segmentación. Por ejemplo, los resultados de cuantificación pueden incluirse en un diccionario de resultados de cuantificación, como se muestra en el ejemplo de formato .json que figura a continuación:

```
{  
45    "próstata máx": 988.0,  
      "próstata_máx_pos": {  
        "z": 92,  
        "y": 74,  
        "x": 67  
      },  
50}
```

"fondo": 9.056859205776174,
}

Las claves del diccionario de resultados de cuantificación en el ejemplo anterior son las siguientes: "próstata máx" almacena una intensidad del voxel de intensidad máxima de la próstata; "próstata_máx_pos" almacena una localización del voxel de intensidad máxima de la próstata en la imagen SPECT; y "fondo" almacena el valor de fondo.

Ejemplo de arquitectura de servicio de segmentación que incluye la organización e interacción de los módulos CNN

La FIG. 12 muestra un ejemplo de arquitectura 1200 de módulos para realizar la segmentación de imágenes basada en CNN tal como se describe en el presente documento. La arquitectura 1200 de ejemplo incluye un primer módulo 10 de aprendizaje automático (referido en la FIG. 12 como "Máquina de Localización") 1204 para identificar un VOI inicial, y un segundo módulo de aprendizaje automático (referido en la FIG. 12 como "SingleSegMachine (base)", abreviatura de "Máquina de Segmentación Única base") 1208 para identificar un volumen de próstata, volúmenes de tejido adicionales y un volumen de referencia como se describe en el presente documento. También se muestran las entradas y salidas de los módulos de aprendizaje automático primero y segundo, junto con varios módulos adicionales, incluidos los módulos de aprendizaje automático auxiliares (denominados SingleSegMachine (aux) en la FIG. 12, abreviatura de "Máquina de Segmentación Única auxiliar") 1212 y un módulo 1214 para fusionar las salidas del segundo módulo 15 de aprendizaje automático (Máquina de Segmentación Única base) y cualquier módulo de aprendizaje automático auxiliar (Máquina de Segmentación Única auxiliar) y realizar el posprocesamiento. Las salidas generadas por la organización de módulos mostrada en la FIG. 12 incluyen un conjunto 1216 de máscaras de segmentación que identifica varios volúmenes de tejido en una imagen anatómica 3D (por ejemplo, una imagen de CT) y metadatos 20 1218 de segmentación.

Como se describe en el presente documento, el primer módulo 1204 de aprendizaje automático recibe como entrada una imagen 1202 de CT y produce un cuadro delimitador que identifica un VOI inicial correspondiente a una región pélvica del sujeto. El segundo módulo 1208 de aprendizaje automático recibe, como entrada, el VOI inicial junto con la imagen 1202 CT. El segundo módulo 1208 de aprendizaje automático puede añadir un margen de recorte al VOI inicial (por ejemplo, añadir un margen sobre el cuadro delimitador inicial para expandir el cuadro delimitador) y proporcionar los puntos finales de recorte a módulos auxiliares de aprendizaje automático. Como se describe en el presente documento, el segundo módulo 1208 de aprendizaje automático identifica un volumen de próstata dentro del VOI inicial. El segundo módulo 1208 de aprendizaje automático también puede identificar volúmenes de tejido adicionales correspondientes a regiones de tejido adicionales dentro del sujeto, como un músculo glúteo izquierdo, 25 una vejiga y huesos de la cadera izquierda y derecha. Un volumen de tejido correspondiente a un músculo glúteo izquierdo del sujeto puede utilizarse como volumen de referencia, por ejemplo, para calcular un valor de fondo en la determinación de un valor TBR para el sujeto, tal como se describe en el presente documento. Puede utilizarse un volumen de tejido correspondiente a la vejiga del sujeto para corregir los valores de intensidad de los voxels de una imagen SPECT para la diafonía de la vejiga, por ejemplo, como se describe en el presente documento, en la sección 30 35 B "Corrección de la Interferencia de la Intensidad de la Vejiga". Los volúmenes de tejido identificados correspondientes a un hueso de la cadera izquierda y derecha del sujeto pueden utilizarse para el posprocesamiento.

En ciertos ejemplos, como se describe en el presente documento, el rendimiento puede mejorarse mediante el uso, además del segundo módulo 1208 de aprendizaje automático, de uno o más módulos 1212 auxiliares de aprendizaje automático que realizan la segmentación de la imagen de manera similar al segundo módulo de aprendizaje automático, identificando un volumen de próstata y volúmenes de tejido adicionales (por ejemplo, como se muestra en la FIG. 12, 1208 y 1212). Estos volúmenes de tejido auxiliar, identificados por los módulos auxiliares de aprendizaje automático, pueden fusionarse, a través del módulo 1214, con los volúmenes de tejido base (el volumen de próstata y cualquier volumen de tejido adicional) identificados utilizando el segundo módulo 1208 de aprendizaje automático.

En ciertos ejemplos, los módulos de aprendizaje automático primero y segundo, y cualquier módulo de aprendizaje automático auxiliar, se implementan como módulos CNN entrenados. Cada módulo CNN entrenado puede representarse (por ejemplo, mediante código informático) como un directorio que comprende una red neuronal entrenada asociada con la estructura y los pesos del modelo. Las bibliotecas de redes neuronales, tales como Keras, 40 45 pueden utilizarse para representar módulos CNN entrenados de esta manera. El diccionario que representa un módulo CNN concreto también puede incluir metadatos que describan cualquier preprocesamiento que deba realizarse en una imagen antes de introducirla como entrada en el módulo CNN concreto. También pueden incluirse metadatos que describan cómo se construyó y entrenó el modelo de red neuronal.

En consecuencia, un módulo CNN concreto puede realizar pasos tales como (1) cargar y preprocesar una imagen, dado un nombre de archivo de imagen y metadatos de imagen; (2) alimentar la imagen preprocesada a través de la red neuronal entrenada asociada (por ejemplo, como se incluye en el directorio que representa el módulo CNN particular) para obtener una salida de predicción en bruto (por ejemplo, un mapa que incluye, para cada uno de uno o más voxels de la imagen de CT, una probabilidad de que ese voxel pertenezca a una categoría particular determinada por una red neuronal entrenada); y (3) postprocesar la salida de predicción en bruto. Como se describe en el presente documento, el primer módulo 1204 de aprendizaje automático puede postprocesar la salida de predicción sin procesar producida por su red neuronal entrenada asociada para determinar los puntos finales de cultivo de un cuadro

5 delimitador correspondiente a un VOI inicial. El segundo módulo 1208 de aprendizaje automático puede postprocesar la salida de predicción sin procesar producida por su red neuronal entrenada asociada para determinar un conjunto de máscaras de segmentación que etiquetan los véxeles de la imagen de CT con valores (por ejemplo, valores numéricos) que indican un volumen de tejido particular al que corresponden o identifican los véxeles como fondo, según lo determinado por el segundo módulo de aprendizaje automático.

En la FIG. 13 se muestra un ejemplo de estructura de modelo de una implementación de módulo CNN del primer módulo de aprendizaje automático (Máquina de Localización en la FIG. 12) 1204. En la FIG. 14 se muestra un ejemplo de estructura de modelo de una implementación del módulo CNN del segundo módulo de aprendizaje automático (Máquina de Segmentación Única en la FIG. 12) 1208.

10 *Ejemplo de aplicación del primer módulo de aprendizaje automático (Máquina de Localización)*

Como se describe en el presente documento, el primer módulo de aprendizaje automático identifica un VOI inicial, por ejemplo, un "cuadro delimitador" que identifica una región de la imagen de CT que corresponde a una región pélvica del sujeto, que incluye los huesos pélvicos del sujeto, junto con regiones de tejido tales como la próstata, la vejiga, el recto y los músculos glúteos izquierdo y derecho. El segundo módulo de aprendizaje automático, así como los módulos auxiliares de aprendizaje automático, reciben una identificación del cuadro delimitador (por ejemplo, los puntos finales del recorte), lo que les permite limitar su procesamiento a una región diana pequeña y específica de la imagen de CT, en lugar de tener que operar y procesar toda la imagen de CT. De este modo se reduce la cantidad de datos procesados por estos módulos de aprendizaje automático, que realizan una segmentación fina intensiva desde el punto de vista computacional, lo que mejora su rendimiento y eficacia.

20 En un ejemplo de implementación del primer módulo de aprendizaje automático de acuerdo con el enfoque 3 descrito en el presente documento, la Máquina 1204 de Localización de la FIG. 12 extrae un cuadro delimitador (para identificar el VOI inicial) de una segmentación gruesa de una imagen de CT realizada por su red neuronal entrenada asociada (una CNN), que se refiere a una CNN de Localización.

25 En ciertos ejemplos, la imagen de CT se preprocesa para prepararla para la segmentación por la CNN de Localización.

Se puede utilizar un archivo de configuración para especificar los pasos y parámetros del preprocesamiento. El preprocesamiento puede incluir pasos tales como recortar la imagen de CT para eliminar una o más regiones que correspondan al aire circundante, normalizar las intensidades de los véxeles en la imagen de CT y redimensionar la imagen de CT (por ejemplo, para producir una imagen de CT redimensionada que se ajuste a un tamaño de entrada fijo esperado por la CNN de Localización). El paso de preprocesamiento de normalización de la intensidad ajusta las intensidades de los véxeles de la imagen de CT para producir una media y una desviación estándar determinadas de las intensidades de todos los véxeles de la imagen de CT. Por ejemplo, las intensidades de los véxeles de la imagen de CT pueden normalizarse restando un primer valor fijo y dividiendo por un segundo valor fijo, para producir una imagen de CT en la que la intensidad media de todos los véxeles sea un valor medio específico (por ejemplo, 0) y la desviación estándar de las intensidades de todos los véxeles sea un valor de desviación estándar específico (por ejemplo, 1). El paso de redimensionamiento puede realizarse mediante el muestreo de la imagen de CT.

30 La CNN de Localización recibe la imagen de CT preprocesada como entrada y la hace pasar a través de una serie de capas como se muestra en la FIG. 13. La salida de la CNN de Localización es una segmentación gruesa, por ejemplo, representada a través de un primer conjunto de máscaras de segmentación, que clasifica los véxeles de la imagen de CT preprocesada como pertenecientes a una de cuatro categorías, tres de las cuales representan regiones de tejido particulares: (i) sacro y cóccix, (ii) hueso de la cadera izquierda, (iii) hueso de la cadera derecha, y una cuarta categoría, (iv) fondo (por ejemplo, todo lo demás). Esta segmentación gruesa se obtiene a partir de un mapa de predicción bruto generado por la CNN de Localización.

40 45 El mapa de predicción sin procesar tiene la misma forma - es decir, el mismo conjunto de véxeles que la imagen de CT preprocesada recibida como entrada, pero con cuatro canales. Cada canal corresponde a una categoría de clasificación determinada: (i) sacro y cóccix, (ii) hueso de la cadera izquierda, (iii) hueso de la cadera derecha y (iv) fondo. Cada canal representa un mapa de probabilidad para la categoría de clasificación a la que corresponde. Es decir, cada canal particular correspondiente a una categoría de clasificación particular incluye, para cada véxel de la imagen de CT preprocesada, un valor de verosimilitud que representa la probabilidad de que el véxel pertenezca a esa categoría particular (por ejemplo, representa un volumen físico dentro de la región de tejido que representa la categoría, o representa el fondo). Por consiguiente, para cada véxel, la suma de los valores de verosimilitud para ese véxel en cada canal es 1.

50 55 Para determinar el primer conjunto de máscaras de segmentación que clasifica cada véxel como perteneciente a una categoría determinada, cada véxel de la imagen de CT preprocesada se asigna a la categoría (por ejemplo, región de tejido o fondo) que tenga un valor de verosimilitud mayor (por ejemplo, probabilidad) para ese véxel. El primer conjunto de máscaras de segmentación determinado tiene la misma forma que la imagen de CT preprocesada, y etiqueta cada véxel con un valor que identifica la categoría a la que se clasifica como perteneciente. Por ejemplo, un véxel concreto puede etiquetarse con un valor numérico, tal como 1, 2 o 3 correspondiente a las categorías (i), (ii) y (iii) descritas anteriormente, o un valor 0 cero si se clasifica como véxel de fondo.

Un cuadro delimitador que identifica un VOI inicial puede determinarse a partir del primer conjunto de máscaras de segmentación como un cuadro más pequeño (por ejemplo, un volumen rectangular) que comprende todos los véxeles etiquetados como pertenecientes a las categorías (i) - (iii). Las coordenadas que identifican el cuadro delimitador (por ejemplo, las coordenadas de las esquinas opuestas de un volumen rectangular correspondiente al cuadro delimitador) se determinan y se emiten como puntos finales del recorte. En ciertos ejemplos, en los que la imagen de CT preprocesada de entrada a la CNN de Localización es una versión redimensionada de la imagen de CT original, las coordenadas que identifican el cuadro delimitador se transforman a un sistema de coordenadas de la imagen de CT original y se emiten como puntos finales del recorte.

Ejemplo de implementación del segundo módulo de aprendizaje automático (Máquina de Segmentación)

10 En la arquitectura de ejemplo de la FIG. 12, un segundo módulo de aprendizaje automático, también referido a una Máquina 1208 de Segmentación Única base (SingleSegMachine (base) en la FIG. 12) realiza una segmentación de alta resolución de una imagen de CT para identificar un volumen de próstata correspondiente a una próstata del sujeto, junto con volúmenes de tejido adicionales correspondientes a regiones de tejido específicas, tales como los músculos glúteos izquierdo y derecho, un recto, una vejiga, un sacro y un cóccix, y los huesos de la cadera izquierda y derecha.

15 En ciertos ejemplos, la imagen de CT se preprocesa para prepararla para la segmentación por el segundo módulo de aprendizaje automático. Al igual que con la Máquina 1204 de Localización, se puede utilizar un archivo de configuración para especificar los pasos y parámetros de preprocesamiento. Los pasos de preprocesamiento pueden incluir la normalización de las intensidades de la imagen de CT, de forma similar al enfoque descrito anteriormente con respecto a la Máquina 1204 de Localización. La imagen de CT también puede recortarse utilizando los puntos finales de recorte que identifican el VOI inicial (cuadro delimitador) y que son emitidos por la Máquina 1204 de Localización, para producir una entrada de imagen de CT preprocesada reducida y de tamaño fijo para proporcionarla como entrada a una red neuronal entrenada (una CNN entrenada) asociada e implementada en la Máquina 1208 de Segmentación Única. El preprocesamiento también puede incluir un paso de redimensionamiento.

20 De forma similar a la CNN de Localización de la Máquina de Localización, la Máquina de Segmentación Única implementa una CNN entrenada, se refiere a una CNN de Segmentación, que recibe como entrada la imagen de CT preprocesada. La CNN de Segmentación pasa la imagen de CT preprocesada a través de una serie de capas y genera un segundo mapa de predicción sin procesar. De forma similar al mapa de predicción sin procesar producido por la CNN de Localización, el segundo mapa de predicción sin procesar incluye varios canales, cada uno de los cuales corresponde a una categoría particular diferente en la que debe clasificarse cada véxel de la imagen de CT de entrada. 25 Cada canal representa un mapa de probabilidad para la categoría de clasificación a la que corresponde e incluye, para cada véxel de la imagen de CT preprocesada, un valor de verosimilitud correspondiente a una probabilidad (determinada por la CNN de Segmentación) de que el véxel pertenezca a esa categoría.

30 Como se ha descrito anteriormente, el segundo mapa de predicción en bruto emitido por la CNN de Segmentación comprende un canal correspondiente a una próstata del sujeto. El segundo mapa de predicción en bruto puede incluir otros canales, correspondientes a diversas regiones de tejido adicionales, tales como un músculo glúteo izquierdo, un músculo glúteo derecho, un recto, una vejiga urinaria, un sacro y un cóccix, un hueso de la cadera izquierda y un hueso de la cadera derecha. El segundo mapa de predicción en bruto también puede incluir un canal de fondo.

35 Ciertas variantes de CNN's de segmentación de alta resolución ofrecen predicciones a partir de múltiples niveles de la red, lo que da lugar a múltiples mapas de probabilidad por categoría. Estos mapas de probabilidades múltiples se refieren a predicciones auxiliares. La estructura de modelo CNN mostrada en la FIG. 13 corresponde a una estructura de modelo que no produce predicciones auxiliares, y la estructura de modelo CNN mostrada en la FIG. 14 corresponde a un modelo que produce predicciones auxiliares. En ciertos ejemplos, mientras que el número de filtros en una capa superior (por ejemplo, 20 filtros en la FIG. 13 y 28 filtros en la FIG. 14) puede variar, el número de filtros en las capas inferiores subsiguientes se duplica cada capa hacia abajo. En ciertos ejemplos, la CNN de Segmentación produce un único mapa de probabilidad, y no produce ninguna predicción auxiliar. En ciertos ejemplos, la CNN de Segmentación produce predicciones auxiliares.

40 En ciertos ejemplos, cuando la CNN de Segmentación produce un mapa de predicción auxiliar, los valores de verosimilitud para cada categoría tal como se incluyen en el segundo mapa de predicción sin procesar y cada mapa de probabilidad auxiliar se promedian juntos, de forma que, para un véxel en particular, se determina un único valor de verosimilitud para cada categoría.

45 En ciertos ejemplos, para determinar un segundo conjunto de máscaras de segmentación fina que clasifique cada véxel como perteneciente a una categoría determinada, se asigna a cada véxel de la imagen de CT preprocesada el valor de probabilidad más alto. En ciertos ejemplos, se reduce un número de etiquetas en el conjunto de máscaras de segmentación fina, de forma que sólo se incluyen en el conjunto de máscaras de segmentación fina ciertos volúmenes de tejido, tales como un volumen de próstata y un volumen de referencia (por ejemplo, un volumen de músculo glúteo izquierdo).

Máquinas auxiliares de segmentación única

En ciertos ejemplos, se utilizan uno o más módulos auxiliares de aprendizaje automático para producir conjuntos auxiliares de máscaras de segmentación fina, similares al conjunto de máscaras de segmentación fina generado por el segundo módulo de aprendizaje automático. Estos conjuntos auxiliares de máscaras de segmentación fina identifican un mismo conjunto de volúmenes de tejido que el conjunto de máscaras de segmentación fina generado por el segundo módulo de aprendizaje automático. De este modo, el segundo módulo de aprendizaje automático genera un conjunto básico de máscaras de segmentación fina, y cada uno de los módulos auxiliares de aprendizaje automático genera un conjunto auxiliar de máscaras de segmentación fina, proporcionando así un conjunto paralelo de clasificaciones para los vértices de la imagen de CT.

- 10 En ciertos ejemplos, para cada categoría que representa una región de tejido particular, una máscara de segmentación fina base correspondiente (por ejemplo, que identifica un volumen de la imagen de CT determinada mediante la Máquina de Segmentación Única base como correspondiente a la región de tejido particular) de o determinada mediante el conjunto de máscaras de segmentación fina base y una o más máscaras de segmentación fina auxiliares correspondientes (por ejemplo, cada una de las cuales identifica un volumen de la imagen de CT determinada mediante una Máquina de Segmentación Única auxiliar como correspondiente a la misma región de tejido concreta) se fusionan, para producir una máscara de segmentación fina fusionada. Por ejemplo, para una categoría particular, ciertos vértices en una o más máscaras auxiliares de segmentación fina pueden ser identificados (por ejemplo, etiquetados) como pertenecientes a la categoría particular, pero no pertenecen a un conjunto de vértices en la máscara base de segmentación fina que son identificados como pertenecientes a la categoría particular. Estos vértices pueden añadirse (por ejemplo, etiquetándolos como tales) al conjunto de vértices identificados como pertenecientes a la categoría particular en la máscara de segmentación fina base para producir la máscara de segmentación fina fusionada final. Por ejemplo, en la arquitectura mostrada en la FIG. 12, la Máquina 1208 de Segmentación Única base produce una máscara de segmentación fina base y una o más Máquina(s) 1212 de Segmentación Única(s) auxiliar(es) produce cada una una máscara de segmentación auxiliar. La máscara de segmentación fina base producida por la Máquina 1208 de Segmentación Única base se fusiona con una o más máscaras de segmentación fina auxiliares producidas por la(s) Máquina(s) 1212 de Segmentación Única(s) auxiliar(es) por el módulo 1214 para producir un conjunto 1216 de máscaras de segmentación fina final que comprende una máscara de segmentación fina final para cada categoría.

- 30 En ciertos ejemplos, una o más de las máscaras de segmentación fina finales se filtran de tal manera que sólo se retiene una parte conectada más grande. En ciertos ejemplos, cuando se realiza el filtrado para retener sólo un componente conectado más grande de una máscara de segmentación de próstata (por ejemplo, una máscara de segmentación fina final que identifica un volumen de la imagen de CT correspondiente a una próstata del sujeto), se considera un subconjunto de componentes conectados de la máscara de segmentación de próstata. El subconjunto comprende únicamente componentes que (i) tienen un centro de masa situado entre los centros de masa de los huesos de la cadera en la dirección izquierda-derecha de un plano axial (dirección x) y (ii) se encuentran dentro de un cuadro delimitador definido de forma que los huesos de la cadera izquierda y derecha estén contenidos.

iv. Métricas de captación

- Refiriéndose al paso 110 del procedimiento 100 en la FIG. 1, se determinan una o más métricas de captación, a partir de las cuales se puede informar o proporcionar automáticamente el diagnóstico o la estadificación de una condición (por ejemplo, cáncer de próstata). Una o más métricas de captación se determinan utilizando la imagen funcional 3D y el volumen de próstata identificado dentro del VOI de la imagen anatómica 3D. Por ejemplo, una cantidad de radiofármaco en la próstata del sujeto puede calcularse con base en los valores de intensidad de los vértices de la imagen funcional 3D que corresponden al volumen de próstata identificado dentro del VOI de la imagen anatómica 3D. Esto puede implicar el cálculo de una suma (por ejemplo, una suma ponderada), una media y/o un máximo de intensidades de los vértices de la imagen funcional 3D que representan un volumen físico ocupado por la próstata del sujeto. En ciertos ejemplos, esto implica calcular un valor de normalización con base en los valores de intensidad de los vértices de la imagen funcional 3D que corresponden a un volumen de referencia identificado dentro de la imagen anatómica 3D. Por ejemplo, el valor de normalización para las intensidades identificadas en la próstata puede normalizarse utilizando los valores de intensidad de uno o más vértices que corresponden a los músculos glúteos, u otro volumen de referencia dentro del VOI (o, en ciertos ejemplos, en otro lugar dentro de la imagen anatómica 3D). Las métricas de captación, entonces, pueden convertirse en una identificación de si el sujeto tiene o no cáncer de próstata y/o una cuantificación del riesgo de que el sujeto tenga cáncer de próstata, y/o una estadificación de la enfermedad (por ejemplo, como parte del seguimiento de la enfermedad a lo largo del tiempo), que puede ser utilizada por el médico para aconsejar opciones de tratamiento, y/o monitorear la eficacia de la terapia administrada, por ejemplo.

Relación entre la diana y el fondo

- En ciertos ejemplos, una o más métricas de captación determinadas incluye(n) un valor de relación diana a fondo (TBR) para el sujeto. La determinación del valor TBR comprende determinar (i) un valor de intensidad diana utilizando valores de intensidad de uno o más vértices de la imagen funcional 3D (por ejemplo, imagen PET o SPECT) que corresponden al volumen de próstata identificado dentro del VOI inicial de la imagen anatómica 3D (por ejemplo,

imagen de CT), y (ii) determinar un valor de intensidad de fondo utilizando valores de intensidad de uno o más véxeles de la imagen funcional 3D que corresponden a un volumen de referencia identificado. El valor TBR se calcula como una relación entre el valor de intensidad diana y el valor de intensidad del fondo.

5 En particular, en ciertos ejemplos, el valor de intensidad diana es un máximo de intensidades de los véxeles de la imagen funcional 3D (por ejemplo, imagen PET o SPECT) que corresponden al volumen de próstata identificado. Como se ha descrito anteriormente, un véxel de intensidad máxima de próstata corresponde a un véxel identificado como el que tiene una intensidad máxima dentro de un conjunto de véxeles de la imagen funcional 3D correspondiente al volumen de próstata identificado. El valor diana puede tomarse entonces como la intensidad del véxel de intensidad máxima de la próstata. El valor de la intensidad de fondo puede calcularse como una media de las intensidades de una pluralidad de véxeles de la imagen funcional 3D que corresponden al volumen de referencia identificado. Como se describe en el presente documento, un músculo glúteo, tal como un músculo glúteo izquierdo, o una porción del mismo, puede utilizarse como el volumen de referencia identificado.

10 Por ejemplo, los valores TBR pueden calcularse a partir de una imagen SPECT/CT de un sujeto registrada tras la administración de un radiofármaco tal como 1404 al sujeto. La imagen SPECT corresponde a la imagen funcional 3D y la imagen de CT corresponde a la imagen anatómica. Los enfoques de segmentación de imágenes descritos en el presente documento pueden utilizarse para identificar, dentro de la imagen de CT, un volumen de próstata junto con un volumen de referencia correspondiente a un músculo glúteo izquierdo del sujeto. Se puede utilizar una máscara de segmentación de próstata y una máscara de segmentación del músculo glúteo izquierdo para identificar el volumen de la próstata y el volumen de referencia del glúteo izquierdo, respectivamente.

15 20 La máscara de segmentación del volumen de próstata identifica los véxeles de la imagen de CT que se clasifican como pertenecientes a una próstata del sujeto mediante los enfoques de segmentación de aprendizaje automático descritos en el presente documento. En ciertos ejemplos, para identificar los véxeles de la imagen SPECT que corresponden al volumen de próstata identificado dentro de la imagen de CT, los véxeles de la máscara de segmentación de próstata se mapean a los correspondientes véxeles de la imagen SPECT. Dado que la máscara de segmentación de próstata identifica véxeles en la imagen de CT, puede tener una resolución diferente a la de la imagen de SPECT (por ejemplo, dado que las imágenes de SPECT y CT pueden tener resoluciones diferentes). La interpolación (por ejemplo, interpolación bilineal) y/o el muestreo pueden utilizarse para hacer coincidir una resolución de la máscara de segmentación de próstata con la resolución de la imagen SPECT, de forma que cada véxel de la máscara de segmentación de próstata se mapee con un véxel particular correspondiente de la imagen SPECT. De este modo, se obtiene una máscara de próstata SPECT que identifica los véxeles de la imagen SPECT que corresponden al volumen de próstata identificado en la imagen de CT. De forma similar, puede obtenerse una máscara SPECT del músculo glúteo izquierdo que identifique los véxeles de la imagen SPECT que corresponden al volumen de referencia del músculo glúteo izquierdo identificado en la imagen de CT.

25 30 35 La máscara SPECT del músculo glúteo izquierdo puede utilizarse para determinar el valor de intensidad de fondo. En concreto, se extraen las intensidades de los véxeles de la imagen SPECT identificados por la máscara SPECT del músculo glúteo izquierdo y se dividen en cuartiles. El valor de fondo se calcula como una media de las intensidades de véxel del músculo glúteo izquierdo extraídas que se encuentran dentro de un primer y tercer cuartil. También pueden utilizarse otros enfoques para calcular un valor de fondo, tales como calcular una media general o una mediana de todas las intensidades de véxel del músculo glúteo izquierdo extraídas. El enfoque descrito anteriormente de dividir en cuartiles de las intensidades extraídas de los véxeles del músculo glúteo izquierdo resultó ser más estable frente a valores atípicos que el cálculo de una media general y más precisa que una mediana (por ejemplo, dado que las intensidades están discretizadas y muchas de ellas tienen el mismo valor). El valor de intensidad de fondo determinado puede ser emitido y almacenado en un diccionario de resultados, por ejemplo, bajo una clave 'fondo'.

40 45 50 El valor de intensidad diana puede calcularse utilizando la máscara de próstata SPECT. Un véxel de intensidad máxima de próstata puede identificarse como un véxel de la máscara SPECT de próstata y que tiene una intensidad máxima de imagen SPECT. El valor de intensidad diana se determina como la intensidad del véxel de intensidad máxima de la próstata. Pueden almacenarse tanto el valor de intensidad del valor diana como una localización del véxel de intensidad máxima de la próstata. Por ejemplo, un diccionario de resultados puede almacenar el valor de intensidad diana y la localización del véxel de intensidad máxima de la próstata bajo claves como "próstata_máx" y "próstata_máx_posición", respectivamente. En ciertos ejemplos, las intensidades de los véxeles de la imagen SPECT correspondientes al volumen de próstata identificado se corrigen para la "dialfonía" o "difusión" de la vejiga, como se describe en la sección B a continuación, antes de determinar el valor de intensidad diana, de tal forma que, por ejemplo, la intensidad máxima almacenada es una intensidad máxima corregida y el véxel de intensidad máxima prostático es un véxel de la máscara SPECT prostática que tiene una intensidad máxima corregida.

55 60 65 En ciertos ejemplos, el estado de cáncer de próstata de un sujeto puede determinarse comparando un valor TBR determinado para el sujeto con uno o más valores umbral. En particular, un valor TBR determinado puede compararse con un valor umbral particular (por ejemplo, un umbral de corte) para distinguir entre los pacientes que tienen cáncer de próstata clínicamente significativo (por ejemplo, a los que se les asigna un estado clínicamente significativo) de los que no lo tienen (por ejemplo, a los que se les asigna un estado clínicamente no significativo). El ejemplo 4 a continuación muestra un enfoque de ejemplo para determinar un valor umbral TBR con base en valores TBR calculados a partir de imágenes de referencia, con el fin de obtener una sensibilidad y especificidad deseadas.

B. Corrección de la interferencia de intensidad de la vejiga

La FIG. 15. es un esquema que ilustra la diafonía de la intensidad del agente de imagen desde la vejiga hasta la próstata de un sujeto. En la figura, la referencia 1502 es una vejiga, 1506 es la diafonía/intensidad que se difunde de la vejiga, y 1504 es la próstata. Ciertos agentes de imagen que comprenden un agente de unión a PSMA tienen una alta captación en la vejiga, lo que puede afectar a la identificación de tejido enfermo (por ejemplo, cáncer de próstata). Por ejemplo, la captación de un agente de unión PSMA marcado con radionúclido por la vejiga puede dar lugar a dispersión en la imagen funcional 3D, y puede reducir la precisión de la intensidad medida del agente de imagen en la próstata, que está situada cerca de la vejiga. Mediante el entrenamiento de una segunda CNN para la segmentación detallada tanto de la próstata como de la vejiga de un sujeto, es posible tener en cuenta de forma precisa y automática un efecto de 'interferencia' o 'diafonía' y/u otros efectos causados por la captación del agente de imagen por parte de la vejiga. Además, entrenando la segunda CNN para la identificación de una región de referencia en la imagen anatómica 3D, por ejemplo, los músculos glúteos, es posible ponderar/normalizar con mayor precisión las mediciones de intensidad del agente de imagen y mejorar la precisión y el valor diagnóstico de las mediciones de captación en la próstata del sujeto.

i. Dilatación de la vejiga

En ciertos ejemplos, la corrección de la diafonía de la vejiga incluye un paso en el que un volumen de vejiga identificado se dilata (por ejemplo, mediante dilatación morfológica) con dos iteraciones. Esta dilatación puede utilizarse para prohibir que se utilicen intensidades altas muy cercanas a la vejiga urinaria segmentada para determinar un valor de intensidad diana al calcular un valor TBR (por ejemplo, seleccionado como intensidad máxima), y también para estabilizar un enfoque de supresión de vejiga descrito a continuación.

ii. Cálculo de la supresión de la vejiga

En ciertos ejemplos, se utiliza un método de supresión de la vejiga para eliminar la difusión de intensidad de la vejiga a otras regiones de la imagen funcional. La cantidad de supresión, es decir, la difusión de intensidad a eliminar de un vóxel concreto de la imagen funcional depende de la distancia de ese vóxel a una región central de la vejiga, correspondiente a una región de la vejiga que tiene vóxeles de alta intensidad.

En ciertos ejemplos, la supresión de la vejiga se realiza si una intensidad de imagen funcional máxima dentro de un volumen de la imagen funcional identificada como correspondiente a una vejiga (por ejemplo, correspondiente a un volumen de vejiga identificado dentro de una imagen anatómica 3D; por ejemplo, como identificada mediante una máscara de vejiga urinaria) es superior a un valor multiplicador específico multiplicado por un valor de intensidad de fondo determinado. Como se describe en el presente documento, un valor de intensidad de fondo puede determinarse con base en las intensidades de los vóxeles de la imagen funcional 3D correspondientes a un volumen de referencia identificado dentro de la imagen anatómica 3D, por ejemplo, un volumen de músculo glúteo. Por ejemplo, la supresión de la vejiga puede realizarse si una intensidad de imagen funcional máxima dentro de una región correspondiente al volumen de vejiga identificado es 15 veces un valor de fondo determinado (por ejemplo, la relación vejiga-fondo debe ser al menos 15).

En ciertos ejemplos, la supresión de la vejiga se calcula y se aplica a una porción de la imagen funcional 3D que se encuentra dentro de un cuadro delimitador de supresión de vejiga de un tamaño específico sobre el volumen de vejiga identificado. Por ejemplo, puede determinarse un cuadro delimitador de la supresión de la vejiga que contenga la vejiga urinaria con un margen de un tamaño predeterminado en una dirección particular (por ejemplo, 40 mm en la dirección vertical) y tenga el mismo número de vóxeles en las demás direcciones.

Por ejemplo, después de enmascarar una región de la imagen funcional 3D correspondiente a la próstata, la región central de la vejiga puede determinarse como una región de la imagen funcional 3D dentro del cuadro delimitador de supresión de la vejiga que comprende vóxeles que tienen intensidades dentro de una fracción específica de una intensidad máxima dentro del cuadro delimitador (por ejemplo, sin incluir vóxeles de la región de la próstata enmascarada). Por ejemplo, la región central de la vejiga puede determinarse como la región que comprende vóxeles que tienen intensidades mayores o iguales al 50 % de la intensidad máxima dentro del cuadro delimitador de supresión de la vejiga. La región central de la vejiga puede incluir regiones de alta intensidad que no estaban incluidas en la máscara original de la vejiga.

En ciertos ejemplos, se determinan una o más funciones de difusión de la intensidad de la vejiga para realizar la supresión de la vejiga y, de ese modo, corregir las intensidades de los vóxeles de la imagen funcional 3D para la diafonía de la vejiga. Por ejemplo, la imagen funcional 3D puede recortarse utilizando el cuadro delimitador de supresión de vejiga y un valor de intensidad de fondo determinado sustraído de las intensidades de los vóxeles dentro de la región de imagen recortada. A continuación, se recogen las intensidades de las muestras para determinar cómo disminuye la intensidad de la vejiga (por ejemplo, la intensidad originada por la captación del radiofármaco dentro de la vejiga del sujeto) a medida que uno se aleja de la vejiga. Las muestras se recogen comenzando en un extremo superior, un extremo frontal, un extremo derecho y un extremo izquierdo de la región de la vejiga central y, a continuación, se desplazan en línea recta hacia arriba, hacia delante, hacia la derecha o hacia la izquierda,

respectivamente, un vóxel cada vez. Si se encuentra un borde de la región de la imagen recortada, se pueden utilizar intensidades extrapoladas como muestras, por ejemplo, extrapolación lineal de dos o más muestras anteriores.

Las muestras de intensidad proporcionan cuatro curvas de intensidad (por ejemplo, conjuntos de puntos de datos de intensidad muestreados) que disminuyen desde el núcleo de la vejiga, a cada una de las cuales se puede ajustar una función de plantilla para establecer cuatro funciones de difusión de intensidad de la vejiga que modelan la variación de intensidad de la vejiga como una función de la distancia desde la región del núcleo de la vejiga. Antes de realizar análisis adicionales, tales como el ajuste, se puede realizar la eliminación de valores atípicos, por ejemplo, para eliminar la curva más alejada de las demás. Una función de plantilla tal como un polinomio de grado n-ésimo (por ejemplo, un polinomio de grado 5th) se ajusta a los puntos de datos de las tres curvas restantes, lo que da como resultado una función que modela la intensidad de difusión de la vejiga en función de la distancia al núcleo de la vejiga. Esta función de difusión de la intensidad de la vejiga describe cuánto debe restarse de las intensidades originales para obtener intensidades corregidas, en función de la distancia a la región central de la vejiga.

En ciertos ejemplos, para disminuir el riesgo de que la función de difusión de intensidad de la vejiga subestime la difusión en la dirección de la vejiga (la difusión podría variar en cierta medida entre diferentes direcciones), antes de ajustar los puntos de datos de intensidad muestreados, las distancias se multiplican por un factor de expansión (por ejemplo, en un intervalo de 1 a 2; por ejemplo, 1.2), de modo que la función de difusión de intensidad de la vejiga ajustada se estira. El riesgo de subestimar la difusión de intensidad de la vejiga también puede reducirse multiplicando los puntos de datos de intensidad muestreados por un factor de escala. El factor de escala puede ser variable y tener un valor que depende de la relación entre la intensidad de la vejiga y la intensidad de fondo. Por ejemplo, puede utilizarse un factor de escala que tenga un valor determinado cuando la relación vejiga/fondo sea suficientemente alta y que aumente (por ejemplo, linealmente) con relaciones vejiga/fondo más bajas. Por ejemplo, las intensidades de la muestra pueden multiplicarse por un factor que es 1.2 cuando la relación vejiga/fondo es suficientemente alta y para relaciones vejiga/fondo inferiores aumenta linealmente desde 0 para una relación vejiga/fondo de 15. Este enfoque de multiplicar los puntos de datos de intensidad muestreados por un factor de escala también mejora la solidez del enfoque de supresión de la vejiga.

En ciertos ejemplos, el alcance de la supresión de la vejiga, es decir, la distancia más alejada de la vejiga donde se aplica se basa en el lugar donde la tasa de decaimiento de la función es suficientemente pequeña. Si la tasa de decaimiento nunca llega a ser lo suficientemente pequeña, entonces la distancia se elige como longitud de los vectores de muestra de intensidad. En ciertos ejemplos, se garantiza que la supresión de la vejiga a todas las distancias no sea negativa.

Una vez determinada, la función de difusión de intensidad de la vejiga puede evaluarse en localizaciones de varios vóxeles de la imagen funcional 3D, por ejemplo, en localizaciones de vóxeles correspondientes a localizaciones dentro de la próstata del sujeto, para determinar un valor de difusión de intensidad de la vejiga para cada localización de vóxel particular. Por consiguiente, la intensidad de un vóxel concreto puede corregirse para tener en cuenta la diafonía de la vejiga restando, de la intensidad del vóxel concreto, un valor determinado de difusión de la intensidad de la vejiga en una localización del vóxel concreto. Las intensidades de los vóxeles en varias localizaciones dentro de la imagen funcional 3D, por ejemplo, en localizaciones correspondientes a un volumen de próstata identificado (por ejemplo, identificado dentro de una imagen anatómica 3D), pueden corregirse de esta manera para la diafonía de la vejiga.

iii. Intensidad máxima y localización de la próstata corregidas

En ciertos ejemplos, el enfoque de supresión de vejiga descrito en el presente documento se utiliza para corregir los valores de intensidad de los vóxeles de la imagen funcional 3D que corresponden a un volumen de próstata identificado dentro de la imagen anatómica 3D, y las métricas de captación, tales como un valor TBR, se determinan utilizando los valores de intensidad corregidos.

C. Visualización de Datos de Imágenes y Métricas de Captación Computarizada

La FIG. 16A muestra una ventana de la interfaz GUI con dos sujetos (pacientes) listados. El usuario puede seleccionar un tema deseado para preparar y ver sus datos de imagen.

La FIG. 16B muestra una GUI exemplar con elementos de control gráfico para el procesamiento y navegación por los datos del sujeto, que aparece después de que el usuario seleccionó el sujeto "John Doe". El usuario pulsa un elemento de botón seleccionable para completar el procesamiento de los datos de imagen del sujeto seleccionado.

En la FIG. 16C, una vez finalizado el procesamiento de los datos de imagen del sujeto seleccionado, el usuario pulsa otro botón seleccionable para ver los datos de imagen procesados y las métricas de captación calculadas.

En las FIGs. 17A - 17E se muestra un visor 2D. Las FIGs. 17A-17E muestran un conjunto de vistas en secciones transversales en 2D de datos de imágenes de CT superpuestos con la imagen SPECT, así como gráficos que representan volúmenes de tejido identificados, en concreto, una próstata y huesos pélvicos. El usuario puede explorar los cortes de secciones transversales como se muestra en las figuras.

La imagen de CT y la imagen de SPECT se representan como capas seleccionables que pueden activarse y desactivarse. Los gráficos que representan los volúmenes de tejido identificados también se representan como una capa de segmentación seleccionable. En la FIG. 18A, el usuario desactiva la visualización de la capa de imagen SPECT, de modo que sólo se muestran las capas de imagen de CT y segmentación. En las FIGs. 18B - 18F el usuario explora las secciones transversales.

5 En la FIG. 19A, el usuario activa la visualización de la capa de imagen SPECT y desactiva la capa de segmentación. Las FIGs. 19B - 19D muestran al usuario escaneando a través de las vistas en secciones transversales de nuevo, esta vez con sólo la imagen de CT y las capas de imagen SPECT mostradas.

10 Las FIGs. 20A - 20C muestran un visor 3D giratorio y seccionable para visualizar la imagen de CT junto con los datos de imagen de SPECT superpuestos, en el que la imagen de CT comprende una representación gráfica del tejido blando.

Las FIGs. 21A - 21B también muestran el visor 3D giratorio y segmentable, esta vez con sólo una representación gráfica del hueso en la imagen de CT mostrada.

15 Las FIGs. 22A - 22F muestran cómo un usuario puede utilizar el visor 3D para inspeccionar los datos de la imagen y la identificación automatizada de la próstata y otras regiones de tejido adicionales. El usuario realiza un corte hacia abajo para centrarse en la región pélvica en la FIG. 22B y activa la capa de segmentación para mostrar gráficos que representan el volumen de próstata identificado y los volúmenes óseos pélvicos superpuestos en la imagen de CT como regiones coloreadas. El usuario puede cortar y rotar la imagen para ver los puntos brillantes de la intensidad de la imagen SPECT en la región de la próstata (volumen púrpura).

20 Las FIG. 23A y 23B muestran el visor, pero con un fondo negro para mejorar el contraste e imitar la exploración de un radiólogo.

La FIG. 24 muestra un informe (por ejemplo, un informe autogenerado) con varias métricas de captación.

D. Interfaz de Usuario, Control de Calidad e Informes

25 En ciertos ejemplos, los sistemas y métodos descritos en el presente documento se implementan como parte de un flujo de trabajo basado en GUI que permite a un usuario, como un profesional médico (por ejemplo, un radiólogo, un técnico) cargar imágenes de pacientes (sujetos), iniciar un análisis automatizado de acuerdo con los enfoques descritos en el presente documento, en el que se identifica un volumen de próstata en una imagen anatómica 3D y se utiliza para determinar las métricas de captación utilizando los véxeles correspondientes de una imagen funcional 3D. A continuación, el usuario puede ver los resultados del análisis automatizado, incluidas las métricas de captación determinadas y cualquier valor de pronóstico determinado a partir de ellas. El usuario puede guiarse a través de un flujo de trabajo de control de calidad, en el que elige aprobar o desaprobar los resultados del análisis automatizado y, si los resultados son aprobados, generar un informe para el paciente. El flujo de trabajo de control de calidad también puede permitir al usuario ajustar y actualizar manualmente los resultados del análisis automatizado, por ejemplo, mediante una interacción con la GUI, y generar un informe con base en los resultados actualizados manualmente.

30 35 La FIG. 25 muestra un ejemplo de flujo de trabajo 2500, utilizado en ciertos ejemplos para el análisis de imágenes SPECT/CT. Como se muestra en la FIG. 25, el usuario puede cargar 2504 imágenes SPECT/CT que se ajusten a un formato 2502 estándar específico aceptado, específicamente el estándar DICOM en el ejemplo de la FIG. 25. La FIG. 26A muestra una ventana 2600a GUI de ejemplo de un portal basado en web que permite a un usuario cargar 2504 imágenes. La FIG. 26B muestra una vista 2600b actualizada de la ventana GUI mostrada en la FIG. 26A, en la que se han seleccionado varias imágenes para su carga, y se ha comprobado su conformidad con el estándar DICOM. Una imagen se identifica como no conforme con el estándar DICOM y se indica como no cargada 2602b.

40 45 Volviendo a la FIG. 25, en otro paso 2506, el usuario puede ver una lista de pacientes para los que se han cargado imágenes. La FIG. 27A muestra una vista 2700a de una ventana GUI que lista pacientes mediante identificadores numéricos anónimos. La FIG. 27B muestra otra vista 2700b de la ventana GUI mostrada en la FIG. 27A, en la que una fila de la lista de pacientes correspondiente a un paciente específico aparece resaltada para su selección. La FIG. 27C muestra otra vista 2700c de la GUI, en la que, al seleccionar la fila correspondiente al paciente específico, se muestra un menú que enumera los estudios realizados para el paciente específico, incluyendo botones seleccionables que permiten al usuario revisar los datos de imagen del estudio y generar un informe.

50 55 En ciertos ejemplos, la revisión de los datos de imagen por parte del usuario, junto con cualquier resultado de análisis automatizado realizado utilizando los datos de imagen, es un requisito previo para generar un informe. La revisión de los datos de imagen por parte del usuario y el análisis automatizado pueden ser necesarios para validar la precisión de la segmentación de la imagen. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 25, tras la visualización de la lista 2506 de pacientes y la selección de un paciente, en un siguiente paso 2508, el usuario revisa los datos de imagen del paciente y los resultados del procesamiento automatizado como se describe en el presente documento.

55 En particular, en el paso 2508 de revisión del flujo de trabajo 2500 mostrado en la FIG. 25, un usuario examina los datos de imagen SPECT/CT para el paciente seleccionado utilizando un visor basado en GUI. El usuario puede

seleccionar ver y examinar los datos de la imagen SPECT/CT como un conjunto de cortes 2D o como una representación 3D. La FIG. 28A muestra una vista del visor 2800 GUI en la que los datos de la imagen SPECT/CT se muestran como un conjunto de cortes 2802a 2D. La FIG. 28B muestra una vista del visor 2800 basado en GUI en la que los datos de la imagen SPECT/CT se muestran como una representación 2802b 3D.

5 Como se muestra en las FIG. 28A y FIG. 28B, el visor 2800 GUI muestra la imagen SPECT y la imagen de CT como capas seleccionables, superpuestas una sobre otra. El usuario puede seleccionar una capa a la vez, para ver la imagen SPECT y/o CT solamente, o puede seleccionar tanto una capa CT como una capa SPECT para ver la imagen SPECT superpuesta a la imagen de CT. El usuario puede ajustar la opacidad de la imagen SPECT, por ejemplo, para enfatizar o desenfatizar los rasgos de la imagen SPECT superpuestas a la imagen de CT. El usuario también puede ver una capa de segmentación que muestra las localizaciones de varias regiones de tejido identificadas mediante el segundo módulo de aprendizaje automático dentro de la imagen de CT, como se describe en el presente documento. De este modo, el usuario puede, por ejemplo, validar la segmentación de la imagen realizada por el segundo módulo de aprendizaje automático mediante inspección visual de la capa de imagen de CT y la capa de segmentación.

10 15 El usuario también puede ver y validar una o más métricas de captación determinadas a través de los enfoques de análisis de imagen automatizados descritos en el presente documento. Por ejemplo, la FIG. 29A muestra una vista 2900 de la GUI en la que un panel 2902 de la GUI muestra un valor 2904 de TBR determinado automáticamente para el paciente. El panel también muestra una clasificación 2906 basada en TBR determinada, indicando que el valor de TBR está asociado con un cáncer de próstata clínicamente significativo.

20 25 30 En ciertos ejemplos, para ayudar al usuario en la validación de las métricas de captación determinadas, se muestra un elemento gráfico dentro de la GUI para indicar la localización de un voxel del volumen de próstata identificado. Por ejemplo, como se describe en el presente documento, cuando un valor TBR se calcula como una relación entre un valor de intensidad diana y un valor de intensidad de fondo, se identifica una intensidad máxima de los voxels en la imagen SPECT correspondiente al volumen de próstata identificado. En consecuencia, la GUI puede mostrar un elemento gráfico que indica la localización de un voxel de la imagen SPECT que corresponde al volumen de próstata identificado y que tiene una intensidad máxima en comparación con otros voxels de la imagen SPECT que corresponden al volumen de próstata identificado. De este modo, se muestra al usuario la posición de un voxel de intensidad SPECT máxima correspondiente a una localización dentro del volumen de próstata. A continuación, el usuario puede verificar visualmente, por ejemplo, mediante la inspección de la relación del elemento gráfico en comparación con la imagen de CT, que este voxel de intensidad SPECT máxima se encuentra efectivamente dentro de la próstata del sujeto. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 29A, un conjunto de elementos 2950, 2952 y 2954 gráficos en forma de cruz que identifican una localización del voxel de intensidad máxima de SPECT se superponen en los cortes 2D mostrados en el visor de imágenes.

35 40 Volviendo a la FIG. 25, en otro paso 2510, el usuario puede elegir generar un informe que resuma el análisis realizado para el paciente utilizando las imágenes SPECT/CT cargadas, y guiarse a través de un flujo de trabajo de control de calidad. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 29A, el usuario puede seleccionar (por ejemplo, hacer clic) un botón 2908 de crear informe de la GUI. Al seleccionar el usuario el botón 2908 de crear informe, se muestra una herramienta 2910 gráfica de control de calidad como se muestra en la FIG. 29B. La herramienta 2910 gráfica de control de calidad puede guiar a un usuario para comprobar si se cumplen diversos criterios de aceptación. Por ejemplo, la herramienta 2910 gráfica de control de calidad guía a un usuario para comprobar que se cumplen los requisitos de la imagen, y que un valor diana y un valor de fondo, como los utilizados para determinar un valor TBR, son correctos. El usuario puede aprobar los resultados del análisis automatizado, seleccionando el botón 2912, o puede desaprobar los resultados del análisis automatizado, seleccionando el botón 2914.

45 Como se muestra en la FIG. 25, tras la aprobación del usuario de la comprobación 2512 de control de calidad, los resultados 2514 de la evaluación automatizada se utilizan para generar un informe 2532 para el paciente. Como se muestra en la FIG. 29C, antes de generar un informe, el usuario puede presentarse con una herramienta 2916 solicitando su confirmación de aprobación del control de calidad. La FIG. 29D muestra un ejemplo de informe 2900d. El informe puede incluir una identificación de los criterios 2918 de control de calidad, junto con una identificación del usuario que aprobó el control de calidad y firmó el informe 2920.

50 55 Como se muestra en la FIG. 25, si el usuario desaprueba 2516 la determinación automatizada de la métrica de captación (por ejemplo, TBR), la herramienta de control de calidad puede iniciar un flujo de trabajo de evaluación 2518 guiada. En el flujo de trabajo de evaluación guiada, el usuario puede actualizar manualmente los valores utilizados en la determinación de una o más métricas de captación a través de una interacción manual con la GUI. El usuario también puede proporcionar una entrada que indique que las imágenes para el paciente no se pueden utilizar para determinar con precisión las métricas de captación también se pueden recibir a través de la herramienta de control de calidad. Por ejemplo, tras una entrada del usuario correspondiente a la desaprobación del control de calidad, se puede presentar al usuario un elemento GUI tal como el que se muestra en la FIG. 29E. El elemento 2900e GUI mostrado en la FIG. 29E permite al usuario seleccionar si no se puede determinar un valor TBR para el paciente, mediante la selección del botón 2922, o si desea actualizar manualmente los valores de intensidad diana y de fondo utilizados para el cálculo del valor TBR, mediante la selección del botón 2924.

Por ejemplo, si el usuario determina (por ejemplo, a través de la inspección visual de las imágenes) que las imágenes son de calidad demasiado pobre como para utilizarlas para la determinación precisa de un valor TBR, el usuario puede seleccionar el botón 2922 en el elemento 2900e GUI para identificar el caso como no evaluable. Como se muestra en la FIG. 25, tras la recepción de la identificación del usuario del caso como no evaluable 2520, el caso se marca como no evaluable 2530, y se produce un informe 2532 que identifica el control de calidad como rechazado. La FIG. 29F muestra un ejemplo de gráficos y texto 2900f que pueden incluirse en dicho informe para identificar el control de calidad como rechazado.

En ciertos ejemplos, el usuario puede elegir actualizar los valores de intensidad diana y/o de fondo utilizados para determinar el valor TBR mediante una interacción manual con la GUI. Una vez que se recibe 2522 una entrada del usuario indicando que desea actualizar los valores de intensidad diana y/o de fondo, se le guía para que establezca manualmente un valor 2524 diana y/o un valor 2526 de fondo. La FIG. 29G muestra una vista 2900g de una herramienta gráfica de entrada manual mostrada al usuario para permitirle establecer un valor diana y/o de fondo. El usuario puede pulsar el botón 2926 para establecer manualmente el valor de intensidad diana a través de la interacción con la GUI. Al seleccionar el botón 2926, se presenta al usuario un elemento gráfico de selección de voxel que le permite seleccionar un voxel de la imagen SPECT para utilizarlo como voxel de intensidad máxima en el cálculo del valor TBR. Por ejemplo, el usuario puede disponer de una retícula móvil que le permita localizar posiciones en las imágenes SPECT y CT, como las retículas que se muestran en la FIG. 29A. El usuario puede mover la cruz reticular y/o pulsar en lugares dentro del visor para seleccionar un voxel concreto que se utilizará como voxel de intensidad máxima. Como se muestra en la FIG. 29H, una vista 2900h actualizada de la herramienta gráfica de entrada manual puede mostrar un valor 2930 de intensidad del voxel de intensidad máxima seleccionado que se utilizará como valor de intensidad diana actualizado para calcular un valor TBR actualizado.

El usuario también puede seleccionar el botón 2928 para establecer un valor de fondo a utilizar en el cálculo del valor TBR. Al seleccionar el botón 2928, se puede presentar al usuario un elemento de selección de voxels y se le puede guiar para que seleccione varios voxels que identifique (por ejemplo, con base en la inspección visual de la capa de la imagen de CT y/o la capa de segmentación mostrada en el visor GUI) como pertenecientes al músculo glúteo izquierdo. Dado que el valor de la intensidad de fondo para calcular el TBR es un promedio de las intensidades de múltiples voxels de la imagen SPECT correspondientes a localizaciones físicas dentro del músculo glúteo izquierdo, el usuario puede guiarse para seleccionar un número suficiente de voxels para asegurar que se determine un valor preciso de la intensidad de fondo. Por ejemplo, como se muestra en la vista 2900h de la herramienta gráfica de entrada manual mostrada en la FIG. 29H, cuando el usuario está seleccionando voxels para usar en la determinación de un valor de intensidad de fondo actualizado, se puede mostrar un número de muestras junto con el valor actualizado de la intensidad 2932 de fondo. En ciertos ejemplos, se requiere que el usuario seleccione al menos un número predefinido de muestras (por ejemplo, 100), y el valor de intensidad de fondo mostrado y el número de muestras 2932 incluye una indicación visual (por ejemplo, cambio de color) para que el usuario sepa una vez que se ha seleccionado un número suficiente de muestras.

Volviendo a la FIG. 25, una vez que el usuario ha completado la introducción manual de un valor diana actualizado y/o un valor de intensidad de fondo actualizado, se calcula un valor TBR actualizado utilizando los valores actualizados y se almacena como una evaluación 2528 semiautomática. A continuación, puede generarse un informe 2532 utilizando los resultados de la evaluación semiautomática.

40 E. Ejemplo de Arquitectura y Organización de Servicios Basados en la Nube

En ciertos ejemplos, los sistemas y métodos descritos en el presente documento se implementan como una aplicación basada en la nube. La aplicación basada en la nube puede utilizar varios módulos para implementar diversas funcionalidades, tales como un módulo orientado al cliente que proporciona una interfaz para recibir entradas de un usuario y presentarle datos de imágenes y resultados. El módulo orientado al cliente puede, a su vez, interactuar con otros módulos, tales como un módulo de servicio de segmentación que realiza la segmentación automatizada de imágenes para identificar un volumen de próstata y calcular las métricas de captación como se describe en el presente documento.

La FIG. 30 muestra un ejemplo de arquitectura 3000 de red de microservicios para implementar los sistemas y métodos descritos en el presente documento como una aplicación basada en la nube. La red de microservicios de ejemplo concreta se utiliza en la aplicación basada en la nube de ejemplo denominada Pionero, tal como se describe en el presente documento. En el ejemplo de arquitectura 3000 de red de microservicios de la FIG. 30, el microservicio Pionero web 3016 es un módulo orientado al cliente que sirve a un cliente 3026 para proporcionarle una interfaz (por ejemplo, sirviendo instrucciones de código tales como javascript y HTML) para interactuar con imágenes almacenadas y resultados de análisis. Pionero web 3016 también se comunica con otros microservicios, como se muestra en la FIG. 30. El servicio 3014 de auditoría registra los eventos y guarda los registros de eventos en una base de datos 3012 de almacenamiento de archivos de registro. Cognito 3020 almacena y autentifica a los usuarios. El servicio 3022 de autenticación realiza un seguimiento de los grupos de usuarios y de los registros de productos de clientes. El servicio 3024 de registro es un servicio de interfaz que permite a los usuarios registrarse, por ejemplo, para utilizar el sistema basado en la nube. Slicebox 3004 almacena archivos de imagen en un formato DICOM estandarizado, incluidas imágenes anatómicas en 3D, como imágenes de CT, e imágenes funcionales en 3D, como imágenes de SPECT y PET. Las imágenes se almacenan en la base de datos 3002 de almacenamiento de imágenes. El servicio 3006 de

- 5 imágenes lee imágenes (por ejemplo, archivos DICOM) y almacena imágenes y metadatos de imágenes en un formato específico (por ejemplo, conveniente; por ejemplo, estandarizado). El servicio 3010 de segmentación realiza la segmentación automatizada de la imagen y la determinación de la métrica de captación tal como se describe en el presente documento. El servicio 3010 de segmentación obtiene los datos de imagen preparados por el servicio 3006 de imagen de la base de datos 3008 de almacenamiento de datos, realiza la segmentación de la imagen y la determinación de la métrica de captación, y almacena los resultados en la base de datos 3008 de almacenamiento de datos.
- 10 La arquitectura mostrada en la FIG. 30 puede utilizarse para implementar aplicaciones y plataformas descritas en el presente documento en una variedad de centros de datos, incluyendo centros de datos disponibles públicamente. El centro de datos proporciona infraestructura en forma de servidores y redes y presta servicios de, por ejemplo, redes, mensajería, autenticación, registro y almacenamiento. La arquitectura 3000 para la aplicación utiliza una serie de unidades funcionales de alcance limitado denominadas microservicios. Cada microservicio gestiona un conjunto aislado de tareas, tales como el almacenamiento de imágenes, el cálculo de un índice de riesgo, la identificación del tipo de imagen médica y otras tareas. Los servicios (por ejemplo, los microservicios) pueden comunicarse entre sí 15 utilizando protocolos estándar tales como el Protocolo de Transferencia de Hipertexto (HTTP). Organizar la aplicación en una red de microservicios, como se muestra en la arquitectura 3000 de la FIG. 30, permite escalar partes de la plataforma individualmente para satisfacer una alta demanda y garantizar un tiempo de inactividad mínimo. En ciertos ejemplos, una arquitectura de este tipo permite mejorar o sustituir componentes sin afectar a otras partes de la aplicación, o a plataformas que incluyen la aplicación junto con otras.
- 20 La FIG. 31 es un diagrama de flujo de bloques que muestra un ejemplo de flujo de datos 3100 para realizar la segmentación y el análisis automatizados de imágenes CT/SPECT utilizando una red de microservicios tal como la que se muestra en la FIG. 30. Las imágenes cargadas por un usuario se almacenan en la slicebox 3110. Un usuario puede iniciar el procesamiento de un estudio (por ejemplo, imágenes de un paciente) para iniciar la segmentación y el análisis automatizados de imágenes, por ejemplo, mediante una interacción con el Pionero web 3104a a través de un cliente 3102a. El procesamiento de un estudio también puede comenzar automáticamente (por ejemplo, tras la carga 25 de imágenes; por ejemplo, a intervalos regulares de tiempo). Como se muestra en la FIG. 31, una vez iniciado el procesamiento de un estudio, el Pionero web 3104a interactúa con el servicio 3106 de imágenes para iniciar la preparación (por ejemplo, el preprocessamiento; por ejemplo, el formateo) de los datos de imagen para la segmentación y el análisis automatizados. El servicio 3106 de imágenes guarda las imágenes preprocesadas en la base de datos 30 S3 3112. El Pionero web 3104a inicia la segmentación y el análisis de la imagen mediante el servicio de segmentación (por ejemplo, enviando un mensaje SQS). El servicio 3108 de segmentación obtiene datos de imagen que comprenden una imagen anatómica 3D y una imagen funcional 3D, como una imagen de CT/SPECT, de S3 3112. El servicio 3108 de segmentación realiza la segmentación de la imagen para identificar volúmenes de tejido, incluyendo un volumen de próstata, dentro de la imagen anatómica 3D, y utiliza los volúmenes de tejido identificados y la imagen funcional 35 3D para calcular una o más métricas de captación como se describe en el presente documento. Los resultados de la segmentación automatizada de la imagen y la determinación de la métrica de captación se guardan en S3 3112. El servicio de segmentación envía una llamada de retorno al Pionero web 3104a indicando si los resultados se han obtenido correctamente o si se ha producido un error/excepción. Al recibir la devolución de llamada, el Pionero web 3104a publica un estado actualizado del estudio en el canal Pubsub 3118. Múltiples servicios 3104a y 3104b de 40 Pionero web pueden recibir la actualización de estado del estudio y notificar la actualización de estado a los clientes 3102a y 3102b con los que interactúan.
- La FIG. 32 muestra un flujo de datos 3200 entre microservicios que muestra cómo un cliente puede solicitar estados de estudios y recibir notificaciones de actualizaciones de estado de estudios de manera similar a la descrita anteriormente con referencia a la FIG. 31. Como se muestra en la FIG. 32, un cliente 3202 puede enviar ids de estudio a una instancia 3204 de servicio Pionero web que recibe actualizaciones de estado a través del canal 3212 Pub/Sub. Las devoluciones de llamada para cálculos completados (por ejemplo, segmentación de imagen completada y análisis de métrica de captación como se describe en el presente documento) pueden entrar en el Pionero web desde cualquier servicio 3208 de Segmentación. Un estado para un cálculo completado para un estudio puede guardarse en una base de datos 3210 y un estado actualizado para el estudio es enviado al canal 3212 Pub/Sub. Todas las instancias de 45 Pionero web (por ejemplo, 3204 y 3206) se suscriben a las actualizaciones de estado y pueden proporcionar una actualización de estado (por ejemplo, una notificación de un cálculo completado para el estudio) a un cliente 3202 con el que interactúan.
- En ciertos ejemplos, por ejemplo como se describió anteriormente con respecto a las FIG. 30 y FIG. 31, las 50 implementaciones de los sistemas y métodos descritos en el presente documento pueden incluir un módulo de servicio de Imagen que realiza el preprocessamiento y formateo de los datos de imagen, por ejemplo para proporcionar datos de imagen formateados apropiadamente a un servicio de Segmentación que realiza la segmentación automatizada de la imagen y la determinación de la métrica de captación.
- El módulo de servicio de imágenes puede preprocessar diferentes imágenes de varias modalidades, incluyendo 55 imágenes funcionales 3D e imágenes anatómicas 3D, para estandarizar y formatear las imágenes. Por ejemplo, el preprocessamiento de una imagen funcional 3D (por ejemplo, una imagen de medicina nuclear, tal como una imagen SPECT), puede incluir la realización de comprobaciones básicas de conformidad y la interpretación de los valores de intensidad de los voxels según se especifica en un formato estándar (por ejemplo, DICOM PS3 NM Imagen IOD).

Los fotogramas de la imagen funcional 3D pueden disponerse en un orden particular correspondiente a una dirección a lo largo del sujeto, tal como por ejemplo un orden cabeza-pies. Una posición puede ajustarse para representar una esquina exterior de un primer voxel. También pueden extraerse atributos de la imagen funcional 3D que puedan ser necesarios en el procesamiento posterior.

- 5 El preprocessamiento de una imagen anatómica en 3D, tal como una imagen de CT, también puede incluir la realización de comprobaciones básicas de conformidad y la interpretación de los valores de intensidad de los voxels, tal y como se especifica en un formato estándar (por ejemplo, DICOM PS3 NM Imagen IOD). Los cortes de la imagen anatómica 3D pueden disponerse en un orden particular correspondiente a una dirección a lo largo del sujeto, tal como un orden cabeza-pies. También se pueden determinar los límites de recorte para eliminar una o más regiones de la imagen anatómica 3D que corresponden al aire alrededor de un paciente fotografiado. Una posición puede ajustarse para representar una esquina exterior de un primer voxel. También pueden extraerse atributos de la imagen anatómica 3D que puedan ser necesarios para su posterior procesamiento.

15 La FIG. 33 muestra una arquitectura 3300 que ilustra cómo una aplicación basada en la nube que implementa los enfoques de segmentación y análisis de imágenes descritos en el presente documento puede combinarse con otros sistemas para realizar otros tipos de análisis de imágenes, para proporcionar una plataforma basada en la nube que un cliente/usuario puede utilizar para múltiples aplicaciones de análisis de imágenes. La arquitectura 3300 mostrada en la FIG. 33 incluye un conjunto 3320 de microservicios que son comunes entre dos o más aplicaciones. Los paneles izquierdos 3310 y derecho 3330 muestran microservicios en dos aplicaciones. La red 3330 de microservicios implementa una versión de la aplicación Pionero basada en la nube, como se describe en el presente documento, y proporciona un análisis automatizado de las imágenes CT/SPECT, el cálculo de las métricas de captación, como TBR, y la generación de informes. La red 3310 de microservicios mostrada en el panel izquierdo implementa una aplicación basada en web, a la que se refiere como aBSI, que analiza las exploraciones de cuerpo entero obtenidas con una cámara gamma y calcula un índice de exploración ósea automatizado (BSI). En la solicitud de patente estadounidense No. 15/794,220, presentada el 10 de octubre de 2017, se ofrecen más detalles sobre aBSI y la determinación automatizada de BSI.

F. Identificación de Otros Volúmenes Diana de Interés y Cálculo de las Métricas de Absorción

Con respecto a la FIG. 34, los enfoques descritos en el presente documento pueden utilizarse para identificar otros volúmenes diana, por ejemplo, pulmones, ganglios linfáticos, hueso, hígado. Se pueden utilizar otros tipos de imagen. Se pueden utilizar diversos radiofármacos para generar imágenes funcionales en 3D. Por ejemplo, en ciertos ejemplos, 30 1404 es el agente de imagen utilizado para las imágenes SPECT, y, en ciertos ejemplos, PyL es el agente de imagen utilizado para las imágenes PET. En una realización, las imágenes se llevan a cabo en todo el cuerpo del sujeto para la detección de enfermedades (por ejemplo, tumores) en el tejido, por ejemplo, en los ganglios linfáticos. El número total de tumores y/o el tamaño y/u otra métrica asociada a la propagación y/o cantidad de tejido enfermo (por ejemplo, cáncer) se determina automáticamente mediante los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, en el procedimiento 3400 se reciben una imagen anatómica 3D y una imagen funcional 3D correspondiente en los pasos 3402 y 3404, respectivamente. Se puede utilizar una primera CNN para identificar 3406 eficientemente una o más subregiones de una imagen anatómica 3D inicial para una segmentación más detallada por una segunda CNN 3408, y la imagen funcional 3D correspondiente se analiza dentro de una o más subregiones identificadas para cuantificar la captación general del agente de imagen y/o para proporcionar una métrica computarizada indicativa del nivel y/o extensión de la enfermedad en el sujeto 3410.

G. Ejemplo 1: Detección y Cuantificación Automatizadas de la Captación de PSMA de Próstata a partir de imágenes SPECT/CT

En este ejemplo, se utilizó 99mTc MIP-1404, un inhibidor de molécula pequeña del antígeno de membrana prostático específico (PSMA) para detectar enfermedad clínicamente significativa en el cáncer de próstata. Un objetivo de este ejemplo fue desarrollar un modelo de aprendizaje profundo para la detección y cuantificación automáticas de la captación prostática de MIP-1404 en imágenes SPECT/CT.

Se desarrolló un algoritmo de aprendizaje profundo con base en redes neuronales convolucionales para segmentar automáticamente la próstata y los huesos pélvicos a partir de imágenes de CT. El algoritmo se diseñó para procesar imágenes de CT de alta y baja dosis, así como campos de visión de cuerpo entero y parcial, sin necesidad de interacción manual. El material de entrenamiento consistió en 100 imágenes de CT diagnósticas (todas de varones) con segmentaciones completas y diferenciadas, realizadas manualmente, para las regiones anatómicas relevantes. El algoritmo se validó en el estudio de fase II MIP-1404, en el que participaron 102 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo a los que se les realizó un estudio de PSMA antes de la prostatectomía radical. Todas las exploraciones de validación se cuantificaron manualmente mediante el visor de imágenes médicas OsiriX (Pixmeo SARL), midiendo la captación máxima en un ROI circular situado dentro de la próstata en el corte y la región con los valores de captación más altos determinados visualmente. El algoritmo automático utiliza sus segmentaciones volumétricas para medir la captación en cada voxel de la próstata y registra la captación máxima. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la concordancia entre la cuantificación manual y la automatizada de la captación prostática.

El algoritmo con base en el material de entrenamiento tenía 2.7 millones de parámetros y se optimizó mediante Adam, una variante del descenso gradiente. En el conjunto de prueba, 1404 imágenes de 34 pacientes (33%; 34/102) se excluyeron por exceso de artefactos de CT, datos incompletos y/o problemas de formato de los datos. El tiempo de cálculo en los pacientes evaluables (N=68) fue de 13 segundos (por caso) en hardware básico. El valor de captación máxima automatizado se correlacionó significativamente con el valor obtenido manualmente en la próstata ($r=0.95$, 95 % CI = [0.91, 0.97]; pendiente = 0.89, 95% CI = [0.80, 0.98]; $p<0.0001$). El algoritmo estaba totalmente automatizado y era determinista, por lo que la repetibilidad era del 100 %.

Este ejemplo demuestra la viabilidad de una medida objetiva y automatizada de la captación de MIP-1404 en la próstata.

10 H. Ejemplo 2: Rendimiento Técnico y Clínico de la Segmentación Automatizada y la Determinación de la Métrica de Captación

El ejemplo 2 muestra la evaluación del rendimiento técnico y clínico de una realización de los enfoques de segmentación automatizada de imágenes y determinación de la métrica de captación descritos en el presente documento implementados a través de una aplicación basada en la nube de ejemplo a la que se refiere como Pionero. Para establecer el algoritmo de generación de hipótesis del Pionero, se utilizaron datos de imágenes SPECT/CT de MIP-1404 procedentes de dos estudios clínicos, que incluían voluntarios sanos (un estudio de fase 1: MIP-1404-1301) y pacientes con cáncer de próstata que disponían de datos histopatológicos tras una prostatectomía radical (un estudio de fase 2: MIP-1404-201). Los datos que comparan el gráfico de características operativas del receptor (ROC), la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos producidos por el Pionero con los obtenidos mediante lecturas manuales tradicionales, mostraron que el Pionero podría ser una herramienta útil para ayudar a los radiólogos en la interpretación de imágenes MIP-1404; facilitando así la evaluación de pacientes con cáncer de próstata.

i. Rendimiento técnico

25 La verificación analítica de los criterios de rendimiento de segmentación y cuantificación del algoritmo y la motivación se definieron prospectivamente como se detalla en OTHA-2262 y OTHA-2263, respectivamente. Para evaluar el rendimiento analítico se utilizó como referencia un total de sesenta y una imágenes SPECT/CT de 1404 y la lectura estándar de un médico especialista en medicina nuclear. Todas las lecturas manuales se realizaron de forma independiente y a ciegas con respecto a los criterios de aceptación del rendimiento técnico.

30 La prueba de rendimiento de segmentación de la próstata demostró un valor medio de dice de 0.77 y una desviación estándar de 0.012. El punto final inferior del intervalo de confianza unilateral del 95 % fue de 0.75, superior al umbral predefinido en OTHA-2262 (0.70). La prueba de rendimiento de segmentación del fondo (glúteo mayor izquierdo) demostró un valor medio de dice de 0.94 y una desviación estándar de 0.002. El punto final inferior del intervalo de confianza unilateral del 95 % fue de 0.94, superior al umbral predefinido en OTHA-2262 (0.80).

35 Sólo en cuatro del total de 61 (6.6 %) de las localizaciones diana predichas por el software automatizado Pionero fueron clasificadas por el experto humano (lector de medicina nuclear) como defectuosas. El resultado fue mejor que el especificado en OTHA-2263 (10 % de rechazo).

ii. Rendimiento Clínico

40 En un análisis retrospectivo ad hoc del rendimiento clínico, catorce voluntarios sanos (estudio de fase 1 MIP-1404-1301) y 105 sujetos con cáncer de próstata (estudio de fase 2 MIP-1404-201) se combinaron en una única cohorte para el análisis con el Pionero. Se excluyeron los sujetos del estudio MIP-1404-201 que habían recibido tratamiento previo para el cáncer de próstata.

También se excluyeron las imágenes que presentaban artefactos de CT o que no podían reconstruirse para el análisis automatizado. Se evaluó un total de 75 imágenes de 61 sujetos con cáncer de próstata y 14 voluntarios normales.

45 La evaluación automatizada del Pionero se cotejó con el patrón histopatológico de referencia en los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata y sometidos a prostatectomía radical tras la formación de imágenes SPECT/CT con MIP-1404. En el caso de los voluntarios sanos, se asumió que no tenían cáncer de próstata con base en su PSA normal y de la MRI pélvica en el momento del estudio. Se utilizó la rho de Spearman para evaluar la correlación con la puntuación de Gleason. Se empleó el área bajo la curva característica operativa del receptor (ROC) para determinar el rendimiento del algoritmo en la detección del cáncer de próstata en la glándula prostática. La sensibilidad y la especificidad se determinaron a partir del valor óptimo de umbral/corte de la curva ROC.

50 La evaluación cuantitativa automatizada de las 1404 imágenes se correlacionó con la puntuación de Gleason ($\rho=0.54$; $p<0.0001$). La curva ROC demostró un AUC de 0.80 (95 % CI: 67 - 94). Se determinó que el umbral óptimo del resultado binario con base en el TBR para distinguir el cáncer de próstata clínicamente significativo del cáncer clínicamente no significativo o de la próstata normal era de 25. Utilizando este umbral, el Pionero distinguió el cáncer de próstata clínicamente significativo del clínicamente no significativo o de las próstatas normales con una sensibilidad

del 75 % y una especificidad del 80 % utilizando 1404 imágenes SPECT/CT de los estudios MIP-1404-1301 y MIP-1404-201.

En consecuencia, el Pionero mejora las lecturas manuales al proporcionar (i) un rendimiento de lectura más objetivo y reproducible en todos los criterios de valoración diagnósticos, y (ii) estimaciones puntuales para parámetros clave de rendimiento diagnóstico, por ejemplo, sensibilidad, especificidad, que han demostrado ser sistemáticamente >70 % utilizando la histopatología como estándar de verdad.

I. Ejemplo 3: Ejemplo de Software Basado en la Nube para el Análisis Automatizado y Semiautomatizado de 1404 Imágenes CT/SPECT

El ejemplo 3 es un ejemplo de plataforma de software basada en la nube, denominada Pionero, que implementa una realización de los enfoques de análisis automatizado de imágenes descritos en el presente documento. El Pionero es una plataforma de software basada en la nube, implementada de acuerdo con las normas reglamentarias y de seguridad de datos, en la que los usuarios pueden cargar datos de imágenes SPECT/CT 1404, visualizarlos mediante visores de imágenes médicas bidimensionales y tridimensionales a los que se accede a través del navegador de internet ordinario del usuario, y revisar y exportar valores TBR. El software también proporciona un flujo de trabajo de control de calidad en el que los usuarios pueden evaluar la calidad del análisis con opciones para rechazar y/o ajustar el análisis automatizado.

Así, bajo la supervisión del usuario, el software emplea un algoritmo de inteligencia artificial para identificar y analizar automáticamente las regiones de interés (ROIs). El Pionero extrae datos de imagen de los ROIs para proporcionar un análisis objetivo - Diana a fondo (TBR) - con base en la captación en la próstata y el fondo. Dado que las señales de la próstata a menudo se ven oscurecidas por las señales de la vejiga urinaria (el MIP-1404 se excreta en la orina), también se incorporó al software la capacidad de segmentar la vejiga y suprimir las señales asociadas a la vejiga, lo que permite medir con mayor precisión las señales prostáticas.

Los datos de rendimiento no clínicos del Pionero incluyen evaluaciones de verificación y validación (V&V), incluida la definición de métodos de prueba. Se diseñaron criterios de aceptación predeterminados para garantizar, como mínimo, un rendimiento equivalente con el estado de la técnica (evaluación manual). La verificación incluyó pruebas de unidades de software, pruebas de integración y pruebas de sistemas de software con pruebas funcionales de todos los requisitos del software. El procedimiento de validación se llevó a cabo para garantizar que el sistema cumple la memoria descriptiva de requisitos del usuario. Los resultados de las pruebas de V&V demostraron que el Pionero cumple los requisitos de uso, usuario y software previstos.

J. Ejemplo 4: Selección del Umbral TBR para Hallazgos Clínicamente Significativos

El ejemplo 4 es un ejemplo que muestra cómo puede determinarse un valor umbral TBR para dividir la patología del cáncer de próstata del paciente en clasificaciones clínicamente significativas y clínicamente no significativas.

Se combinaron dos conjuntos de datos de imágenes SPECT/CT para seleccionar un valor umbral adecuado. Un primer conjunto de datos comprendía imágenes de individuos sanos, tomadas de un estudio de fase I del fármaco 1404. Este conjunto de datos contenía originalmente 14 imágenes. La segmentación de la próstata dentro de las imágenes se realizó de acuerdo con los enfoques descritos en el presente documento y se excluyeron dos imágenes en las que la segmentación de la próstata falló claramente, lo que dio como resultado las 12 imágenes restantes. Un segundo conjunto de datos comprendía imágenes de individuos con cáncer de próstata, procedentes de un estudio de fase II del fármaco 1404. Las imágenes se dividieron con base en los grados de Gleason del sujeto en la histopatología de la prostatectomía radical. Una puntuación total de Gleason igual o superior a 7 se consideró clínicamente significativa y una puntuación total de Gleason igual o inferior a 6 se consideró clínicamente no significativa. Este conjunto de datos contenía originalmente 65 imágenes (63 clínicamente significativas, 2 clínicamente no significativas), tras excluir una imagen en la que la imagen no cubría toda la región pélvica y una imagen en la que la segmentación de la próstata había fallado claramente, quedaron 63 (61 clínicamente significativas, 2 clínicamente no significativas).

En resumen, se utilizaron 14 imágenes sin patología clínicamente significativa y 61 imágenes con patología clínicamente significativa.

Para calcular los valores de TBR de las imágenes, se utilizó un paquete de software que implementa una realización de los enfoques de segmentación automatizada de imágenes y determinación de la métrica de captación descritos en el presente documento, el paquete ctseg versión 1.0.0rcIII.

La FIG. 35A muestra un gráfico de enjambre de imágenes clínicamente no significativas (<=6 en el eje x) y clínicamente significativas (>= 7 en el eje x). Un umbral de 25 da una sensibilidad de 0.77 (el extremo inferior del intervalo de confianza unilateral de Jeffreys del 95 % es 0.67) y una especificidad de 0.71 (el extremo inferior del intervalo de confianza unilateral de Jeffreys del 95 % es 0.50) en los datos de la prueba. La FIG. 35B muestra una curva ROC con base en la variación del umbral TBR. El punto para el umbral 25 TBR está marcado 3502 (marcador circular rojo).

Como se muestra en las FIGs. 35A y 35B, un valor umbral de 25 proporcionó un valor para distinguir entre los pacientes que sí tienen cáncer de próstata clínicamente significativo y los que no. Sin embargo, como hay pocos puntos de datos

5 muy próximos al umbral, las estimaciones de sensibilidad y especificidad no son robustas a pequeñas variaciones aleatorias en los datos. Para obtener estimaciones más robustas, se utilizó el paquete R 'scdensity' para estimar densidades unimodales suaves para la distribución de los valores log TBR para imágenes clínicamente no significativas y significativas respectivamente. A partir de esto, se calcularon las estimaciones de sensibilidad y especificidad para distintos umbrales de TBR (véase la Tabla 1).

Tabla 1. Estimaciones sólidas de sensibilidad y especificidad para diferentes umbrales de TBR.

Umbral TBR	Especificidad	Sensibilidad
22	0.68	0.79
23	0.70	0.78
24	0.73	0.76
25	0.75	0.75
26	0.76	0.73
27	0.78	0.72
28	0.79	0.70

10 En consecuencia, con base en el análisis descrito en este ejemplo, se seleccionó un umbral TBR de 25 con base en una especificidad y sensibilidad deseadas. Estos estudios preliminares con base en datos de Fase 1 y Fase 2 han demostrado una mayor precisión diagnóstica de MIP-1404 SPECT/CT utilizando el método automatizado en comparación con las lecturas manuales.

K. Ejemplo 5: Análisis de Imágenes de un Estudio de Fase 3 con AI

15 Este ejemplo demuestra el uso de una realización de los sistemas y métodos de análisis de imágenes basados en inteligencia artificial (IA) descritos en el presente documento en el contexto de un estudio de Fase 3 abierto, multicéntrico y con múltiples lectores. En particular, en este ejemplo se describen los resultados obtenidos mediante el estudio MIP-1404-3302 (en lo sucesivo, el "estudio 3302"), titulado "Estudio de Fase 3 para Evaluar la Seguridad y Eficacia de la Imagen SPECT/CT con 99m TC-MIP-1404 y el PIONERO como producto combinado para detectar cáncer de próstata clínicamente significativo en hombres con cáncer de próstata de Bajo Grado Detectado Mediante Biopsia (proSPECT-A1)". En el estudio 3302, se utilizó una implementación basada en la nube de la tecnología de análisis de imágenes descrita en el presente documento (a la que se refiere como "PIONERO") para ayudar a los médicos a identificar sujetos con y sin cáncer de próstata clínicamente significativo con base en el análisis y la interpretación de imágenes SPECT/CT obtenidas utilizando 99m TC-MIP-1404 como agente de imagen (para imágenes SPECT). Tal como se utilizan en el presente documento, las frases "imagen SPECT/CT 1404" y "formación de imágenes SPECT/CT 1404" se refieren a imágenes SPECT/CT obtenidas utilizando 99m TC-MIP-1404 como agente de imagen para SPECT, o al procedimiento de formación de imágenes utilizado para obtener dichas imágenes, respectivamente.

20 El estudio 3302 se basa en el estudio de Fase 3 MIP-1404-3301 (en lo sucesivo, el "estudio 3301"), titulado "Un Estudio de Fase 3 para Evaluar la Seguridad y Eficacia de las Imágenes SPECT/CT 1404 para Detectar Cáncer de Próstata Clínicamente Significativo en Hombres con Cáncer de Próstata de Bajo Grado Probado por Biopsia que son Candidatos a Vigilancia Activa.". El estudio 3301 también evalúa el uso de imágenes 1404 SPECT/CT para la identificación de sujetos con y sin cáncer de próstata clínicamente significativo. Sin embargo, en el estudio 3301, el diagnóstico lo realizan los médicos con un método de lectura manual convencional (descrito con más detalle en el presente documento), sin ayuda del PIONERO.

25 Este ejemplo resume los resultados obtenidos mediante los dos enfoques y compara los resultados del diagnóstico asistido por AI realizado en el estudio 3302 con el diagnóstico de lectura manual convencional del estudio 3301.

30 En resumen, los estudios 3301 y 3302 utilizaron un conjunto de datos común de 1404 imágenes SPECT/CT obtenidas de sujetos para los que también se disponía de resultados histopatológicos. Tanto en el estudio 3301 como en el 3302, se analizaron las imágenes SPECT/CT de cada sujeto para asignar un estado de cáncer de próstata como clínicamente significativo o no, es decir, positivo o negativo para cáncer de próstata clínicamente significativo. Los resultados obtenidos a partir de los análisis de las imágenes de 1404 SPECT/CT se compararon con los resultados de referencia histopatológicos para evaluar la sensibilidad y especificidad de las imágenes de 1404 SPECT/CT para identificar el cáncer de próstata clínicamente significativo.

35 En el estudio 3301, las 1404 imágenes SPECT/CT se analizaron mediante un enfoque convencional de lectura manual, en el que los médicos utilizaron un software estándar de visualización de imágenes para desplazarse por cortes de imágenes bidimensionales de CT y SPECT, colocar manualmente marcadores para identificar regiones de interés y calcular los valores de TBR. Por el contrario, en el estudio 3302 los médicos realizaron una revisión asistida por AI, utilizando una realización de los sistemas y métodos descritos en el presente documento. En concreto, en el enfoque asistido por AI del estudio 3302, se utilizó un flujo de trabajo similar al que se muestra en la FIG. 25, en el que los médicos realizaban el análisis de las imágenes con la ayuda del software PIONERO. Para cada imagen, el software PIONERO realizó una segmentación 3D de la próstata, calculó un valor TBR inicial y asignó al sujeto un estado inicial de cáncer de próstata con base en la comparación del valor TBR inicial con un umbral predefinido, de forma totalmente

automatizada. A los médicos se les presentaron los resultados de este análisis automatizado para su revisión a través de una versión ligeramente modificada de la GUI descrita anteriormente con respecto a las FIGs. 26A - 29H implementados por el software PIONERO. Los médicos podrían aceptar los resultados del análisis totalmente automatizado o rechazarlos y utilizar la GUI para actualizar los valores diana y/o de fondo y volver a calcular el TBR de forma semiautomatizada.

Como se describe detalladamente a continuación, los resultados del enfoque asistido por AI utilizado en el estudio 3302 resultaron ser más precisos que el enfoque convencional de lectura manual del estudio 3301. Además, al reducir o eliminar sustancialmente la dependencia del juicio humano subjetivo, el enfoque asistido por AI del estudio 3302 proporcionó resultados altamente coherentes y reproducibles, que se obtuvieron de forma rápida, limitándose los médicos a aprobar el análisis totalmente automatizado en la mayoría de los casos.

i. El Estudio 3301, Población de Estudio, Formación de Imagen y Protocolo de Lectura Manual.

El estudio 3301 fue un estudio abierto, multicéntrico y con múltiples lectores. El estudio 3301 se inició en Diciembre de 2015. El estudio 3301 completó la inscripción y el seguimiento en Diciembre de 2017. En el presente documento se incluye un análisis de los resultados.

15 El objetivo del estudio 3301 es evaluar la imagen 1404 CT/SPECT para detectar cáncer de próstata clínicamente significativo en hombres que se han sometido a una biopsia diagnóstica guiada por ecografía transrectal (TRUS) con un hallazgo histopatológico de una puntuación total de Gleason menor o igual a 3 + 4 y/o son candidatos a vigilancia activa.

20 Se inscribieron dos cohortes de sujetos. Una primera cohorte, a la que se refiere como "Cohorte A", estaba formada por hombres con cáncer de próstata de grado bajo a intermedio comprobado mediante biopsia (es decir, cuya biopsia tenía asignada una puntuación total de Gleason de 3 + 3 o 3 + 4) que eran candidatos a la vigilancia activa, pero que optaron por someterse a una prostatectomía radical (RP). Una segunda cohorte, a la que se refiere como "Cohorte B", estaba formada por pacientes con cáncer de próstata de muy bajo riesgo comprobado mediante biopsia y a los que se había programado una nueva biopsia rutinaria como parte de la vigilancia activa habitual.

25 Los objetivos del estudio eran evaluar (1) la especificidad de la imagen 1404 SPECT/CT para identificar sujetos sin cáncer de próstata clínicamente significativo (por ejemplo, puntuación total de Gleason menor o igual a 3 + 4), y (2) la sensibilidad de la imagen 1404 SPECT/CT para identificar sujetos con cáncer de próstata clínicamente significativo (por ejemplo, puntuación total de Gleason mayor de 3 + 4).

30 Se realizó la imagen 1404 SPECT/CT, y todos los sujetos incluidos recibieron una dosis única de inyección de 20 ± 3 mCi (740 ± 111 MBq) de 99m TC-MIP-1404, seguida de SPECT/CT e imágenes planares de cuerpo entero entre 3 y 6 horas después de la inyección. De acuerdo con los procedimientos asistenciales estándar, los sujetos se sometieron voluntariamente a una cirugía de RP (Cohorte A) o a una biopsia de próstata (Cohorte B) en los 42 días siguientes a la administración del fármaco del estudio, seguida de una evaluación histológica de las muestras. Se realizó un estudio histopatológico de las muestras de próstata (cohorte A) o de las biopsias (cohorte B) para establecer el estado de referencia del cáncer de próstata de cada paciente. Los patólogos centrales desconocían todos los datos clínicos, incluidos los resultados de las pruebas de imagen.

35 Las imágenes se analizaron mediante un enfoque convencional de lectura manual. El análisis de imágenes y el diagnóstico realizados de esta manera también se refiere en lo sucesivo como "no asistidos". El análisis no asistido se realizó utilizando el software convencional de estación de trabajo de imágenes SPECT/CT que suele encontrarse en la mayoría de los hospitales, por ejemplo, MIMvista de MIM Software Inc. en este caso. La FIG. 38A muestra una captura de pantalla de la GUI MIMvista tal como se utilizaría en un flujo de trabajo convencional no asistido. En el flujo de trabajo no asistido, un lector de imágenes (por ejemplo, un médico o un tecnólogo) visualizaba las imágenes de CT y SPECT como cortes 2D. Como se muestra en la FIG. 38A, se muestra un conjunto de cortes 3802a, 3802b y 3802c de CT junto con los correspondientes cortes 3804a, 3804b y 3804c de imagen SPECT. El lector localizó una próstata (por ejemplo, manualmente) en un corte de imagen de CT (por ejemplo, 3802a). A continuación, el lector se desplazó manualmente por los cortes para identificar un corte de captación máxima en la imagen SPECT en el que el lector percibía que se encontraba la captación máxima. Una vez que el lector identificó este corte de máxima captación, colocó (manualmente) un marcador 3806 circular de tamaño fijo en el corte correspondiente de la imagen de CT para identificar una región de interés, como se muestra en la FIG. 38B. A continuación, se registró la captación máxima en esa región de interés (es decir, dentro del círculo) (un software convencional tal como MIMvista simplemente muestra este número, junto con otros valores tales como la captación media).

40 Volviendo a la FIG. 38C, el lector realizó un procedimiento similar para determinar un valor de fondo. El lector colocó un marcador circular para identificar una región de interés 3808 en el músculo obturador, cerca de la próstata, y registró la captación media en esta región como valor de fondo. A continuación, se calculó el TBR como la relación entre el valor máximo de captación y el valor de fondo. Cabe destacar que, en este enfoque convencional, no se realizó ninguna segmentación 3D automatizada. En su lugar, un lector examinaba las imágenes SPECT/CT corte a corte para identificar finalmente las regiones *bidimensionales* de interés dentro de los cortes de imagen de CT. Además, en lugar

de utilizar un músculo glúteo como tejido de referencia para determinar un valor de fondo, como se hace con el sistema PIONERO, se utilizó el músculo obturador como región de tejido de referencia.

En el estudio 3301, tres lectores médicos independientes y cegados analizaron 1404 imágenes de SPECT/CT para asignar a cada sujeto un estado de cáncer de próstata clínicamente significativo o no clínicamente significativo con base en el valor de TBR determinado. La evaluación histopatológica central se utilizó como referencia para evaluar el rendimiento diagnóstico de 1404 imágenes SPECT/CT, y los resultados del análisis con base en imágenes se compararon con los resultados histopatológicos.

ii. El Estudio 3302

El estudio 3302 se basa en el estudio 3301, utilizando la misma población de pacientes y los mismos datos de imagen, pero evalúa el rendimiento de los enfoques de análisis de imagen asistidos por AI descritos en el presente documento para detectar el cáncer de próstata clínicamente significativo. En particular, el estudio 3302 es un estudio retrospectivo de definición prospectiva con base en el análisis de conjuntos de datos (imágenes SPECT/CT e histopatología) obtenidos del estudio 3301. Como en el estudio 3301, y como se describe en el presente documento, se utilizó la evaluación histopatológica central como referencia para evaluar el rendimiento. Los dos criterios de valoración primarios del estudio 3302 son los siguientes:

- Especificidad de ^{99m}Tc -MIP-1404 y el PIONERO como producto combinado para detectar cáncer de próstata clínicamente significativo en comparación con la histopatología tras prostatectomía radical (cohorte A) o biopsia de próstata (cohorte B); y

Sensibilidad de ^{99m}Tc -MIP-1404 y el PIONERO como producto combinado para detectar cáncer de próstata clínicamente significativo en comparación con la histopatología tras prostatectomía radical (cohorte A) o biopsia de próstata (cohorte B).

En el presente documento se describen los flujos de trabajo específicos utilizados, los protocolos de análisis y los resultados que comparan el rendimiento del enfoque asistido por AI del estudio 3302 con el enfoque manual no asistido del estudio 3301.

iii. Flujo de Trabajo de Análisis de Imágenes Asistido por AI

El análisis de las imágenes con ayuda del PIONERO en el estudio 3302 se realizó utilizando una versión del flujo de trabajo de control de calidad y elaboración de informes descrito en el presente documento (por ejemplo, en relación con la FIG. 25). La FIG. 39 muestra un diagrama de flujo de bloques del flujo de trabajo 3900 particular utilizado en el estudio 3302. Como se muestra, los tecnólogos realizaron un grupo de pasos 3902 para cargar e iniciar el análisis automatizado inicial por el software PIONERO, después de lo cual un médico revisó el análisis y realizó pasos en el flujo de trabajo 3904 de control de calidad y presentación de informes.

El tecnólogo se encargó de cargar 1404 datos de imágenes SPECT/CT y de garantizar que se cumplían los requisitos de formación de imágenes. A continuación, se inició el análisis automatizado, que condujo a uno de los tres resultados, que se presentaron a través de las ventanas de la GUI de análisis, como se muestra en las FIGs. 40A - C. La FIG. 40A muestra una captura de pantalla de una ventana de la GUI de análisis utilizada para indicar que el análisis automatizado se completó con éxito y que las imágenes estaban listas para su revisión (por ejemplo, por un médico). La FIG. 40B muestra una captura de pantalla de una ventana de la GUI de análisis que indica que el análisis automatizado no se completó debido a errores de análisis, en cuyo caso se utilizó la guía manual realizada por un médico para completar el análisis (dichos casos también se consideraron listos para revisión). La FIG. 40C muestra una captura de pantalla de una ventana de la GUI de análisis utilizada para indicar que el análisis automatizado no se completó debido a que los datos estaban incompletos, y que se requería la corrección de los problemas de imagen y/o que el tecnólogo volviera a cargar los datos.

Para revisar las imágenes, los médicos siguieron el flujo de trabajo de la FIG. 39 utilizando una GUI similar a la descrita en el presente documento. Las FIGs. 41 - 44 muestran capturas de pantalla de varias ventanas de la interfaz gráfica de usuario utilizadas por los médicos para analizar imágenes y realizar un diagnóstico. La FIG. 41 muestra una captura de pantalla con una lista de pacientes que debe revisar un médico. El médico lector seleccionó un paciente concreto para revisar sus datos y asignarle un estado de cáncer de próstata.

Tras la selección de un paciente, un médico lector revisó los resultados del análisis automatizado. Las FIGs. 42A - E muestran capturas de pantalla de vistas de la GUI de análisis utilizada por los médicos para revisar los resultados del análisis automatizado realizado por el software PIONERO. La GUI de análisis implementada en el software PIONERO utilizado en el estudio 3302 es similar a la mostrada y descrita en el presente documento con respecto a las FIGs. 29A - H. La FIG. 42A es una captura de pantalla de una vista de la GUI de análisis que se presentó a los médicos. La captura de pantalla de la FIG. 42A es similar a la vista mostrada en la FIG. 29A y muestra cortes 2D con datos de imagen SPECT superpuestos a datos de imagen de CT y una máscara de segmentación que identifica la próstata. Al igual que en la FIG. 29A, la vista GUI de la FIG. 42A también muestra el valor TBR determinado automáticamente y la asignación del estado del cáncer de próstata (por ejemplo, como "Clínicamente significativo"), con base en la comparación del valor TBR con un umbral como se describe en el presente documento. La FIG. 42B muestra otra

captura de pantalla del visor mostrado en la FIG. 42A, en la que el médico cambia a una vista volumétrica 3D de los datos de la imagen SPECT/CT y la máscara de segmentación.

Como se muestra en la FIG. 42A, y con más detalle en la FIG. 42C, la GUI de análisis utilizada en el estudio 3302 también incluye una escala de gravedad de verosimilitud que asigna los resultados del sujeto a una de las cuatro categorías de importancia clínica. En concreto, además de la clasificación binaria de clínicamente significativo o no clínicamente significativo, el estado del cáncer de próstata de un sujeto se asignó a una de las cuatro categorías con base en la comparación del valor TBR computado tres umbrales. En la escala de gravedad de la verosimilitud, se asignó un estatus de "Muy Improbable" a los valores de TBR inferiores a un primer umbral, "Improbable" a los valores de TBR superiores o iguales al primer umbral e inferiores a un segundo umbral, "Probable" a los valores de TBR comprendidos entre el segundo umbral y un tercer umbral, y "Muy Probable" a los valores superiores al tercer umbral.

Los tres umbrales TBR utilizados para asignar un sujeto a una categoría en la escala de gravedad de la verosimilitud se determinaron utilizando el análisis ROC descrito en el Ejemplo 4, con referencia a las FIGs. 35A y 35B. Cada uno de los tres umbrales se seleccionó para obtener un par de valores de sensibilidad y especificidad determinados. En la Tabla 2 se muestran los mismos datos que en la Tabla 1, pero ampliados para mostrar los datos de especificidad y sensibilidad para valores umbral de TBR adicionales. Las FIGs. 45A y 45B vuelven a trazar los datos mostrados en las FIGs. 35A y 35B, pero con los tres umbrales TBR utilizados para asignar a un sujeto una categoría en la escala de gravedad de la verosimilitud indicada. Como se muestra en la Tabla 2 y en las FIGs. 45A y 45B, se seleccionó un umbral de 12 como primer umbral, inferior, para proporcionar una sensibilidad diana de 0.95; se seleccionó un umbral de 25 como segundo umbral, medio, para proporcionar una sensibilidad y una especificidad de 0.75 (para ambos), y se seleccionó un umbral de 45 como tercer umbral, superior, para proporcionar una especificidad de 0.9. La Tabla 3 muestra los puntos finales inferiores del intervalo de confianza (CI) unilateral del 95 % de Jeffreys para cada uno de estos tres umbrales.

Tabla 2. Estimaciones sólidas de sensibilidad y especificidad para diferentes umbrales de TBR

Umbral TBR	Especificidad	Sensibilidad
10	0.17	0.98
11	0.22	0.96
12	0.28	0.95
13	0.33	0.94
14	0.38	0.92
...
23	0.70	0.78
24	0.73	0.76
25	0.75	0.75
26	0.76	0.73
27	0.78	0.72
...
43	0.89	0.51
44	0.89	0.50
45	0.90	0.49
46	0.90	0.48
47	0.90	0.47

Tabla 3. Estimaciones directas de sensibilidad y especificidad para tres umbrales TBR, y puntos finales inferiores de Jeffreys intervalos de confianza unilaterales del 95 %

Umbral TBR	Sensibilidad	Sensibilidad 95 % CI límite inferior	Especificidad	Especificidad 95 % CI límite inferior
12	0.97	0.91	0.29	0.13
25	0.77	0.67	0.71	0.50
45	0.49	0.39	0.93	0.75

Las FIGs. 45C y 45D muestran cómo estos umbrales y las categorías correspondientes en la escala de gravedad de la verosimilitud se refiere a las puntuaciones totales de Gleason (en un intervalo de 2 a 10) para los sujetos de las poblaciones de estudio de fase I y fase II utilizadas para determinar los umbrales. Los resultados mostrados en las FIGs. 45C y 45D muestran una escala de severidad de verosimilitud con el esquema de etiquetado de cuatro categorías indicado, que fue posteriormente actualizado a las cuatro categorías equivalentes mostradas en las FIGs. 42A y 42C. Una categoría 4501 "Definitivamente Negativa" (a la que se refiere como "Muy Improbable" en la escala mostrada en la FIG. 42C) corresponde a un valor TBR inferior a 12. Una categoría 4502 "Probablemente Negativo" (a la que se refiere como "Improbable" en la escala mostrada en la FIG. 42C) corresponde a un valor TBR en un intervalo entre 12 y 25. Como se muestra en las FIG. 45A y 45B, los pacientes asignados a las categorías "Definitivamente Negativo" 4501 y "Probablemente Negativo" 4502 con base en el valor TBR típicamente tienen puntuaciones totales de Gleason inferiores a 7. Una categoría 4503 "Probablemente Positivo" (a la que se refiere como "Probable" en la escala mostrada en la FIG. 42C) corresponde a un valor TBR en un intervalo entre 25 y 45, y capta puntuaciones Gleason totales de 7 y 8. Los pacientes con un valor de TBR superior a 45 se asignan a la categoría 4504 "Definitivamente Positivo" (a la que se refiere como "Muy Probable" en la escala mostrada en la FIG. 42C), y normalmente tendrán puntuaciones totales de Gleason de 9 o 10.

Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, el médico tenía la opción de aprobar la evaluación automatizada o anular la evaluación totalmente automatizada y actualizar el valor diana (captación máxima) y el valor de fondo utilizados para el cálculo del TBR. La FIG. 42D muestra una captura de pantalla de la vista GUI utilizada por los médicos para actualizar los valores diana y de fondo utilizados para calcular el TBR. Al médico también se le dio la opción de actualizar la clasificación de importancia clínica, como se muestra en la FIG. 42E.

Como se muestra en la FIG. 39, una vez que el médico completó el flujo de trabajo de control de calidad, se generó 3903 un informe. La FIG. 43A muestra un informe generado mediante una evaluación totalmente automatizada, en el que el médico simplemente aprueba el cálculo del TBR y el estado de significación clínica determinado mediante el análisis automatizado del software PIONERO. La FIG. 43B muestra un informe generado mediante un análisis semiautomatizado, en el que el médico fue asistido por el software, pero actualizó los valores diana y de fondo. La FIG. 44 muestra un informe generado para un caso no evaluable.

30 **iv. Resultados del Estudio 3302**

El estudio 3302 utilizó tres lectores independientes (nuevos lectores, diferentes de los que realizaron el análisis de datos en el estudio 3301) para analizar 1404 imágenes SPECT/CT mediante el flujo de trabajo descrito en el presente documento, e identificar a los pacientes que tienen o no un estado de cáncer de próstata clínicamente significativo. De los 464 casos del estudio 3301, se excluyeron 13 por falta de patología (3 casos) o por problemas técnicos (10 casos), lo que dejó un total de 451 casos para el análisis en el estudio 3302. Un primer lector, al que se refiere como "Lector AI 1" analizó 451 casos, un segundo lector, denominado "Lector AI 2" analizó 450, y un tercer lector, denominado "Lector AI 3" analizó 441 casos.

Como se muestra en la FIG. 46, el enfoque de análisis asistido por AI descrito en el presente documento permitió a los médicos realizar una evaluación rápida de la importancia clínica y la gravedad del cáncer de próstata para cada paciente con base en gran medida en la evaluación totalmente automatizada producida por el software PIONERO. Los histogramas de la FIG. 46 muestran, para cada lector, el número de casos que pudo preparar en un tiempo determinado. Los lectores que utilizaron la incorporación del software PIONERO en el estudio 3302 tardaron una media de 3.5 minutos por caso. En cambio, en el enfoque de lectura manual del estudio 3301, para cada caso, un tecnólogo dedicó aproximadamente de cinco a diez minutos a colocar manualmente regiones de interés en la próstata y el fondo (obturador), como se ha descrito anteriormente, que posteriormente un radiólogo dedicó otros cinco a diez minutos a evaluar y luego a llenar un formulario de informe de caso. En consecuencia, el enfoque asistido por AI supuso una notable mejora de la eficacia, reduciendo el tiempo empleado por caso de hasta 20 minutos para un solo caso a una media de 3.5 minutos por caso.

Además, como se muestra en la FIG. 47, la realización del análisis de imágenes y el diagnóstico del estado del cáncer de próstata mediante el enfoque asistido por AI del estudio 3302 permitió obtener resultados altamente consistentes y reproducibles. La coherencia de los resultados se refiere a la similitud de los resultados entre distintos lectores. La

reproducibilidad se refiere a la variabilidad intra-lector, es decir, al grado de similitud entre los resultados producidos por un mismo lector si éste repitiera el análisis.

El conjunto de gráficos de la FIG. 47 demuestra la coherencia y reproducibilidad de los resultados obtenidos mediante el enfoque asistido por AI del estudio 3302. En particular, como muestra el histograma 4702 de la figura, la mayoría de los casos -entre el 69 % y el 85 %- se procesaron de forma totalmente automatizada, limitándose el médico lector a aprobar la clasificación binaria realizada por el sistema PIONERO. El resto de los casos se prepararon de forma semiautomática, con la intervención del médico para actualizar el valor diana de captación máxima.

La razón principal por la que los lectores intervinieron para seleccionar un nuevo voxel de imagen de intensidad máxima para el valor diana se debió al derrame de intensidad de la vejiga en la región de la próstata en las imágenes SPECT. Se cree que esto ocurre principalmente debido a la dispersión Compton. El sistema PIONERO incluía una función de corrección de derrames de vejiga, tal y como se describe en el presente documento. Sin embargo, en algunos casos (especialmente en la población con enfermedad de bajo grado examinada en los estudios 3301 y 3302, donde la captación en la próstata es pequeña) los lectores no estaban de acuerdo con el análisis automatizado (por ejemplo, creían que la selección automática de un voxel diana era inexacta) y actualizaron la selección del voxel diana con la ayuda del sistema PIONERO.

La elevada tasa de aceptación de los resultados totalmente automatizados es notable, ya que los diagnósticos totalmente automatizados eliminan la variabilidad intra e interlector (lo que permite obtener resultados perfectamente coherentes y reproducibles).

Los gráficos de dispersión de la derecha de la figura, 4710a, 4710b y 4710c (colectivamente 4710) y 4720a, 4720b y 4720c (colectivamente 4720) muestran la variabilidad entre lectores. Cada gráfico compara los resultados de TBR obtenidos mediante un lector asistido por AI con los obtenidos por un lector de referencia interno (que también utilizó el software PIONERO y siguió el mismo protocolo que los tres lectores del estudio 3302). Cada punto representa un caso; los valores del eje y indican el valor TBR calculado por el lector interno y los del eje x, el valor TBR calculado por un lector particular. Los gráficos 4700 de dispersión muestran los casos realizados mediante evaluación totalmente automatizada, que, como demuestra el coeficiente de correlación perfecto ($r = 1$), elimina la variabilidad entre lectores y permite obtener resultados perfectamente coherentes. Los casos que se analizaron de la manera semiautomatizada descrita en el presente documento se muestran en los gráficos 4720. Los gráficos de dispersión y los elevados coeficientes de correlación (mejor que $r = 0.95$) muestran que, incluso cuando los lectores intervinieron para actualizar la selección del voxel diana, se obtuvieron resultados muy coherentes. Por consiguiente, aunque la colocación de este voxel diana fue subjetiva, la asistencia del sistema PIONERO permitió obtener resultados muy coherentes.

El rendimiento de los tres lectores asistidos por AI que analizaron imágenes en el estudio 3302 se muestra junto con el rendimiento de los tres lectores manuales del estudio 3301 en las FIG. 48A y FIG. 48B. La FIG. 48A muestra curvas de características operativas del receptor (ROC) para cada uno de los tres lectores asistidos por AI del estudio 3302 y los tres lectores manuales del estudio 3301. Las curvas ROC muestran cómo cambian la sensibilidad y la especificidad a medida que varía el valor del umbral TBR utilizado para realizar la clasificación binaria de un paciente como positivo o negativo para cáncer de próstata clínicamente significativo. Como se describe en el presente documento, la histopatología se utilizó como referencia para el análisis de sensibilidad y especificidad en los estudios 3301 y 3302. La Tabla 4 muestra cómo se compararon 1404 resultados de SPECT/CT con la histopatología para determinar, en cada caso concreto, si el resultado de la imagen era un verdadero positivo (TP), un verdadero negativo (TN), un falso positivo (FP) o un falso negativo (FN).

Tabla 4. Clasificación de los resultados de las imágenes 99mTc-MIP-1404 y PIONERO según la histopatología

Resultado de la Imagen	Resultado Histopatológico	
	Positivo	Negativo
Positivo	TP	FP
Negativo	FN	TN

Un resultado histopatológico positivo de la próstata se definió como enfermedad clínicamente significativa notificada en el Formulario electrónico de Notificación de Casos (i) en al menos un lóbulo de la próstata (para la cohorte A) o (ii) en la biopsia de próstata (Cohorte B) tras la formación de imágenes SPECT/CT con MIP-1404. Para la Cohorte A, las evaluaciones del laboratorio central de histopatología de enfermedad clínicamente significativa se apoyaron en al menos uno de los siguientes hallazgos:

- Cualquier enfermedad de grado Gleason dentro de la próstata de grado superior a 3 + 4;
- Cualquier enfermedad de grado 3 + 4 de Gleason dentro de la próstata con un porcentaje mayor o igual al 10 % de grado 4; y
- Cualquier enfermedad mayor o igual al estadio T3 (pT3, según el sistema de clasificación por estadios del cáncer de próstata) dentro de la próstata.

En los casos en que un sujeto de la cohorte B se sometió posteriormente a una RP, los resultados histopatológicos obtenidos de la muestra de próstata se utilizaron como patrón de referencia, y el sujeto permaneció en la cohorte B para los análisis de subgrupos.

5 Una evaluación de imagen positiva indica la presencia de cáncer de próstata según la decisión del lector de imágenes (es decir, con base en la evaluación de los datos de imagen 1404 SPECT/CT).

La especificidad se definió como la proporción de verdaderos negativos (TN) entre los sujetos con cáncer de próstata no clínicamente significativo definido por histopatología (es decir, con una puntuación total de Gleason inferior o igual a 3 + 4). La especificidad se calculó del siguiente modo:

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{TN}}{\text{FP} + \text{TN}}.$$

10 La sensibilidad es la proporción de verdaderos positivos (TP) entre los sujetos con cáncer de próstata clínicamente significativos definidos por histopatología (es decir, con una puntuación total de Gleason superior a 3 + 4). La especificidad se calculó del siguiente modo:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}}.$$

15 Variando el umbral de TBR se obtuvieron diferentes tasas de TP, FP, FN y TN y, en consecuencia, diferentes sensibilidades y especificidades. Para cada lector, la curva ROC mostrada en la FIG. 48A traza esta variación resultante en sensibilidad y especificidad a medida que se varía el umbral TBR. Como se muestra en la figura, todas las curvas de los lectores asistidos por AI se sitúan por encima de las de los lectores manuales, lo que indica un mejor rendimiento del enfoque asistido por AI. Además, como se muestra en la FIG. 48B, se calcularon los valores del área bajo la curva (AUC) para cada lector, y el rendimiento de los lectores asistidos por AI mejoró en comparación con el rendimiento de los lectores manuales (con valores p de $p < 0.05$ para cinco de nueve comparaciones posibles entre uno de los tres lectores manuales y uno de los tres lectores asistidos por AI). Además, para valores umbrales de TBR específicos, la comparación de un valor de TBR calculado mediante el enfoque asistido por AI del estudio 3302 con el umbral de TBR ofreció un alto grado de especificidad al realizar la clasificación binaria de positivo o negativo para cáncer de próstata clínicamente significativo. En particular, se encontraron especificidades del 95 %, 96 % y 96 % para pacientes con riesgo muy bajo, bajo e intermedio de cáncer de próstata, respectivamente, con sensibilidades del 21 %.

20 30 35 Las FIGs. 49A - C comparan el rendimiento del lector de referencia interno (con el que se compararon los tres lectores asistidos por AI del estudio 3302 en la FIG. 47), con el rendimiento de cada uno de los lectores manuales del estudio 3301. Como demuestran los datos mostrados en la FIG. 47, el rendimiento del lector de referencia interno estaba altamente correlacionado con, y era representativo de, los tres lectores asistidos por AI del estudio 3302. Las FIGs. 49A - C comparan los modelos ROC individuales para la clasificación binaria (positivo o negativo para enfermedad clínicamente significativa con base en la comparación de un valor TBR con un umbral) entre el lector de referencia interno asistido por AI (denominado "Lectura PIONERO" en las figuras) y cada lector manual del estudio 3301. En cada caso, la mejora en las métricas AUC para el lector asistido por AI en comparación con los lectores manuales fue estadísticamente significativa (valores p de 0.01, 0.02 y 0.045).

40 45 Como se muestra en las FIGs. 49A - C, el AUC para el lector de referencia interno asistido por AI fue de 0.66 (95 % CI: 0.61 - 0.71). La regresión logística indicó que el umbral óptimo de TBR era de 14.4, con una sensibilidad del 65 % (95 % CI: 61 % - 70 %) y una especificidad del 62 % (95 % CI: 58 % - 67 %). El rendimiento automatizado fue significativamente mejor que el del lector manual 1 (AUC 0.63; $p=0.0445$), el lector manual 2 (AUC 0.62; $p=0.0201$) y el lector manual 3 (AUC 0.62; $p=0.0122$). Además, se comparó el rendimiento del enfoque asistido por AI del estudio 3302 con el enfoque de lectura manual del estudio 3301 cuando se utilizó un modelo multivariante que incluía covariables de línea de base (teniendo en cuenta la edad, el peso y la puntuación de PSA del paciente). Para el modelo multivariante, el lector de referencia interna asistido por AI demostró una mayor precisión para predecir la enfermedad clínicamente significativa (AUC 0.80) que el enfoque de lectura manual (AUC 0.77), $p=0.0014$.

50 En consecuencia, este Ejemplo demuestra que, en combinación, las evaluaciones del PIONERO asistidas por médicos con 1404 datos de imagen representan una mejora significativa en la especificidad y sensibilidad en la evaluación de la importancia clínica del cáncer de próstata con respecto a los lectores manuales. Además, los médicos asistidos por el PIONERO son muy eficientes y producen resultados altamente reproducibles al analizar los datos de imagen, junto con información útil sobre la gravedad clínica del diagnóstico.

L. Ejemplo 6: Entrenamiento y Validación de Redes Neuronales Convolucionales Implementadas por el Primer Módulo de Aprendizaje Automático (Máquina de Localización) y el Segundo Módulo de Aprendizaje Automático (Máquina de Segmentación)

El Ejemplo 6 es un ejemplo que muestra el entrenamiento y la validación de módulos CNN utilizados para segmentar imágenes de CT con el fin de identificar diversos volúmenes de tejido, incluido un volumen de próstata, de acuerdo

con los aspectos y ejemplos descritos en el presente documento. En este ejemplo, las redes neuronales se definieron y entrenaron utilizando el marco Keras con el motor Tensorflow.

i. Datos de Entrenamiento y validación

Los datos de entrenamiento y validación incluían imágenes de CT junto con segmentaciones semiautomatizadas corregidas por un radiólogo que delineaban todas o algunas de las siguientes partes del cuerpo: (i) próstata; (ii) vejiga urinaria; (iii) recto; (iv) glúteo mayor izquierdo; (v) glúteo mayor derecho; (vi) hueso de la cadera izquierda; (vii) hueso de la cadera derecha; y (viii) sacro y cóccix

Para entrenar una CNN de localización, se utilizaron 90 imágenes de CT de alta calidad con segmentaciones de todas las partes del cuerpo mencionadas anteriormente. Para entrenar una CNN de segmentación de alta resolución del glúteo mayor izquierdo, se utilizaron éstas y otras 10 imágenes del mismo tipo. Para entrenar una CNN de segmentación para la segmentación de alta resolución de la próstata, se utilizó un conjunto de datos adicional de 73 imágenes de menor calidad con más variación anatómica en la próstata y la vejiga urinaria (debido a la enfermedad). Estas imágenes adicionales se emparejaron con segmentaciones de la próstata y la vejiga urinaria únicamente. Para estas 73 imágenes se generaron pseudoetiquetas para el recto, el hueso de la cadera izquierda y derecha, y el sacro y el cóccix. Las pseudoetiquetas son etiquetas predichas generadas mediante una red previamente entrenada (una red entrenada con las 100 imágenes de CT de alta calidad). Las pseudoetiquetas se fusionaron con las etiquetas manuales antes del entrenamiento.

ii. Configuración de entrenamiento

Cada ejecución de entrenamiento se definió mediante un archivo de configuración llamado config.json. El archivo de configuración incluía parámetros para: (i) qué conjunto de datos se utiliza; (ii) el preprocessamiento de los datos; (iii) la partición de los datos en conjuntos de entrenamiento y validación; (iv) la estructura del modelo; y (v) los hiperparámetros de entrenamiento.

Este archivo de configuración se utiliza cuando el modelo entrenado se utiliza para la inferencia, para garantizar que durante la inferencia se realiza el mismo preprocessamiento de imágenes que durante el entrenamiento.

iii. Preprocesamiento

El archivo de configuración define qué pasos de preprocessamiento se aplican durante el entrenamiento. Se incluyeron varios pasos de preprocessamiento. Se realizaron pasos de preprocessamiento de recorte para eliminar el aire circundante para el entrenamiento de localización y para recortar un cuadro delimitador definido por los huesos pélvicos, la vejiga urinaria, el recto y la próstata para la segmentación. Se realizó un paso de normalización de la intensidad fija mediante la sustracción de un valor fijo y, a continuación, la división por otro valor fijo, donde los valores se eligen de modo que, en promedio, las intensidades de los vértices en las imágenes tengan una intensidad media 0 y una desviación estándar 1. Las imágenes también se redimensionaron a un tamaño fijo mediante remuestreo. Para la localización, la resolución en cada dirección disminuyó en un factor de 4 para una imagen con tamaños medios en cada dirección. Para la segmentación de alta resolución, la resolución no cambia para una imagen con tamaños medios en cada dimensión. Otros pasos del preprocessamiento fueron la codificación en un solo paso de las etiquetas de segmentación, la reponderación de las etiquetas de segmentación, tal como se define en la sección iv. "Optimización", a continuación, y aumento de datos, tal y como se define en la sección iv. "Optimización", a continuación.

Algunos pasos de preprocessamiento se realizan fuera de línea para acelerar el entrenamiento, lo que da lugar a conjuntos de datos preprocessados. El config.json que pertenece a la formación sólo define los pasos de preprocessamiento que se realizan en línea.

Para el entrenamiento de localización, los pasos de preprocessamiento para el preprocessamiento sin conexión se almacenan en un archivo separado meta_data/prep_config.json en el directorio CNN entrenado.

iv. Optimización

La función de pérdida utilizada para el entrenamiento es la entropía cruzada categórica de los vértices, ponderada de forma que todos los vértices que pertenecen a una clase (en el etiquetado verdadero) tienen el mismo peso que todos los vértices que pertenecen a cualquier otra clase (cuando las frecuencias de las etiquetas son iguales a las frecuencias medias del conjunto de datos). Este enfoque equilibra las clases y es importante para la segmentación de la próstata, ya que ésta es muy pequeña en comparación, por ejemplo, con el fondo.

La pérdida se optimiza mediante el descenso por mini lotes con el optimizador Adam durante unas 2000-3000 épocas. El tamaño del lote es igual a 1. Un tamaño de lote de 1 significa que la normalización de lote se convierte en normalización de instancia (ya que el lote es sólo una muestra). Para mejorar el rendimiento, la normalización de instancias se aplica también durante la inferencia.

La tasa de aprendizaje se determina mediante un programa de tasas de aprendizaje con una tasa de aprendizaje muy baja (por ejemplo, 1×10^{-5}) durante las primeras épocas, para luego ir disminuyendo por pasos a partir de una tasa de

aprendizaje alta (por ejemplo, 1×10^{-2}). Después de 250 épocas, la tasa de aprendizaje se reduce a la mitad, luego se vuelve a reducir a la mitad después de 500 épocas y luego se vuelve a reducir a la mitad después de 1000 épocas. Para reducir el sobreajuste, se utiliza el descartado. Las tasas de descartados varían entre 0.2 y 0.5 para diferentes redes (pero la tasa es la misma en todos los lugares donde se aplica para una red determinada, como se muestra, por ejemplo, en las FIG. 13 y FIG. 14). Las tasas adecuadas de descartados se basan en la experiencia de múltiples entrenamientos y en cómo afecta a la diferencia de rendimiento en los conjuntos de entrenamiento y validación.

Para evitar que las redes neuronales se centraran en los pequeños detalles de las imágenes, se utilizó un enfoque de entrenamiento en el que los datos de las imágenes de entrenamiento se aumentaban añadiendo distorsiones aleatorias. Entrenar las redes neuronales (por ejemplo, la CNN de localización y la CNN de segmentación) de esta manera les permite manejar (por ejemplo, realizar una localización y/o segmentación eficaz de) imágenes con artefactos de imagen que no están presentes o no son comunes en los datos de entrenamiento.

Las distorsiones aleatorias añadidas para aumentar los datos de entrenamiento incluyen ruido aditivo o multiplicativo y ruido de sal suavizado añadido. Estas distorsiones aleatorias se aplican independientemente con ciertas probabilidades. Estas distorsiones aleatorias se programan para que no se utilicen durante los primeros cientos de épocas, de modo que la red aprenda primero a manejar imágenes sin artefactos, y después se aumenta gradualmente el nivel de ruido. Las distorsiones de intensidad sólo se aplican a las 100 imágenes de CT de alta calidad, no a las 73 imágenes de baja calidad, puesto que ya presentan artefactos.

La CNN de localización se entrena para manejar (por ejemplo, recibir como entrada) imágenes de cuerpo entero, así como diferentes imágenes de cuerpo parcial. Para ello, se utiliza el aumento con recortes aleatorios de la imagen (manteniendo siempre todo el cuadro delimitador de la pelvis).

v. Recursos informáticos

Los entrenamientos de localización se realizaron en una Nvidia GeForce GTX 1050, donde un entrenamiento duró unas horas.

Los entrenamientos de segmentación de alta resolución se realizaron en una Nvidia GeForce GTX 1080 Ti, donde el entrenamiento duró de 2 a 3 días.

vi. Selección de Modelo

Para optimizar las estructuras de las redes neuronales y seleccionar hiperparámetros para el entrenamiento es necesario disponer de métricas que midan el rendimiento. La métrica principal para evaluar el progreso del entrenamiento es la puntuación Sørensen-Dice (en adelante, "puntuación Dice"): la puntuación ponderada (ponderación descrita anteriormente en la sección iv. "Optimización") o la puntuación de partes individuales del cuerpo (próstata o glúteo mayor izquierdo).

Cuando se agregan los resultados de varias imágenes, se suelen utilizar las medias de las puntuaciones Dice evaluadas (por ejemplo, como métricas). En algunos casos, se utiliza una frecuencia de imágenes con puntuaciones Dice inferiores a un determinado nivel.

Para cada ejecución de entrenamiento de localización, se seleccionó el modelo que obtuvo la mejor puntuación media ponderada de Dice para las imágenes de entrenamiento. En los entrenamientos de segmentación utilizados para entrenar la red neuronal de segmentación para segmentar la próstata, se utilizó la puntuación Dice para la próstata como base para la selección. Para los entrenamientos de segmentación utilizados para entrenar la red neuronal de segmentación para segmentar el glúteo mayor izquierdo, la puntuación Dice para el glúteo mayor izquierdo fue una base para la selección. Para los entrenamientos de segmentación con predicciones auxiliares, las puntuaciones Dice se basaron en la predicción de la salida principal, es decir, la salida que está presente también cuando no hay predicciones auxiliares.

Al entrenar la CNN de localización, el 30 % de las 90 imágenes de CT se reservaron para la validación, de modo que el rendimiento de la CNN de localización pudiera evaluarse utilizando imágenes con las que no se había entrenado. Para entrenar la CNN de segmentación para la segmentación de próstata de alta resolución, 23 de las imágenes de CT de baja calidad se reservaron para la validación, de modo que sólo 50 de las imágenes de baja calidad se utilizaron en el entrenamiento (resultando 150 imágenes de CT para el entrenamiento en total).

La métrica correspondiente a una precisión en el recorte se utilizó a la hora de seleccionar entre distintos entrenamientos de localización. La precisión del recorte se evaluó con base en varios parámetros/aspectos. En concreto, una métrica era que el menor número posible de imágenes de las 90 de entrenamiento y validación necesitara un margen de recorte superior a 0.1 para abarcar la totalidad de los huesos pélvicos. Otra métrica era que un error en la distancia a las paredes del cuadro delimitador debía ser lo más pequeño posible (evaluado observando los gráficos del cuadro de los errores). Otra métrica era que en 102 imágenes de CT de baja calidad (sin segmentaciones de referencia disponibles), las proyecciones 2D de las mismas con la segmentación gruesa y el cuadro delimitador final superpuestos debían mostrar una buena concordancia entre la segmentación y la anatomía, especialmente que se cubría la región adecuada.

A la hora de seleccionar entre los distintos entrenamientos de segmentación de alta resolución, se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros o aspectos: (i) puntuaciones Dice para los datos de entrenamiento y validación; (ii) precisión y recuperación para la próstata para los datos de entrenamiento y validación; (iii) solapamiento entre la vejiga de referencia y la próstata predicha; y (iv) ejemplos de segmentaciones superpuestas en imágenes de CT en un visor de imágenes de CT en el que es posible desplazarse por los cortes en los planos sagital, axial y coronal.

5 En consecuencia, este ejemplo proporciona un ejemplo de un enfoque que puede utilizarse para entrenar modelos de redes neuronales utilizados en el módulo de aprendizaje automático de localización (primer módulo de aprendizaje automático) y los módulos de aprendizaje automático de segmentación (segundo módulo de aprendizaje automático y cualquier módulo auxiliar de aprendizaje automático de segmentación) descritos en el presente documento.

10 M. Agentes de Imagen

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

15 Las imágenes de medicina nuclear (por ejemplo, exploraciones PET; por ejemplo, exploraciones SPECT; por ejemplo, exploraciones de cuerpo entero; por ejemplo, imágenes PET-CT compuestas; por ejemplo, imágenes SPECT-CT compuestas) detectan la radiación emitida por los radionúclidos de los radiofármacos para formar una imagen. La distribución de un radiofármaco concreto en un paciente puede estar determinada por mecanismos biológicos tales como el flujo sanguíneo o la perfusión, así como por interacciones enzimáticas o de unión a receptores específicos.

20 Los distintos radiofármacos pueden diseñarse para aprovechar diferentes mecanismos biológicos y/o interacciones específicas de unión enzimática o de receptores y, de este modo, cuando se administran a un paciente, se concentran selectivamente en determinados tipos de tejidos y/o regiones del paciente. Se emiten mayores cantidades de radiación desde las regiones del paciente que tienen mayores concentraciones de radiofármaco que otras regiones, de modo que estas regiones aparecen más brillantes en las imágenes de medicina nuclear. Por consiguiente, las variaciones de intensidad en una imagen de medicina nuclear pueden utilizarse para cartografiar la distribución del radiofármaco dentro del paciente. Esta distribución cartografiada del radiofármaco dentro del paciente puede utilizarse, por ejemplo, para deducir la presencia de tejido canceroso en diversas regiones del cuerpo del paciente.

25

Por ejemplo, tras la administración a un paciente, el metilendifosfonato de tecnecio 99m (^{99m}Tc MDP) se acumula selectivamente en la región esquelética del paciente, en particular en los lugares con osteogénesis anormal asociada a lesiones óseas malignas. La concentración selectiva de radiofármaco en estos lugares produce puntos calientes identificables, es decir, regiones localizadas de alta intensidad en las imágenes de medicina nuclear. Por consiguiente, la presencia de lesiones óseas malignas asociadas al cáncer de próstata metastásico puede deducirse identificando dichos puntos calientes en una exploración de cuerpo entero del paciente. Los índices de riesgo que se correlacionan con la supervivencia global del paciente y otras métricas pronósticas indicativas del estado de la enfermedad, la progresión, la eficacia del tratamiento y similares, pueden calcularse con base en el análisis automatizado de las variaciones de intensidad en las exploraciones de cuerpo entero obtenidas tras la administración de ^{99m}Tc MDP a un paciente. En ciertas realizaciones, también pueden utilizarse otros radiofármacos de forma similar al ^{99m}Tc MDP.

30 En ciertas realizaciones, el radiofármaco concreto utilizado depende de la modalidad concreta de formación de imágenes de medicina nuclear utilizada. Por ejemplo, el fluoruro de sodio (NaF) ^{18}F también se acumula en las lesiones óseas, de forma similar al ^{99m}Tc MDP, pero puede utilizarse con imágenes PET. En ciertos ejemplos, las imágenes PET también pueden utilizar una forma radiactiva de la vitamina colina, que es fácilmente absorbida por las células cancerosas de la próstata.

35 En ciertos ejemplos, pueden utilizarse radiofármacos que se unen selectivamente a proteínas o receptores de interés concretos, en particular aquellos cuya expresión está aumentada en el tejido canceroso. Tales proteínas o receptores de interés incluyen, pero no se limitan a 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 ovario; y TRP-1 y -2, expresados en melanoma.

40 Por ejemplo, el antígeno de membrana prostático específico (PSMA) humano se regula al alza en el cáncer de próstata, incluida la enfermedad metastásica. El PSMA se expresa prácticamente en todos los cánceres de próstata y su expresión aumenta aún más en los carcinomas poco diferenciados, metastásicos y refractarios a las hormonas. En consecuencia, los radiofármacos correspondientes a los agentes de unión a PSMA (por ejemplo, compuestos con una alta afinidad por PSMA) marcados con uno o más radionúclido(s) pueden utilizarse para obtener imágenes de medicina nuclear de un paciente a partir de las cuales puede evaluarse la presencia y/o el estado del cáncer de próstata dentro de una variedad de regiones (por ejemplo, incluidas, pero no se limitan a, las regiones esqueléticas) del paciente. En ciertos ejemplos, las imágenes de medicina nuclear obtenidas utilizando agentes de unión a PSMA se utilizan para identificar la presencia de tejido canceroso dentro de la próstata, cuando la enfermedad se encuentra en un estado localizado. En ciertos ejemplos, las imágenes de medicina nuclear obtenidas utilizando radiofármacos que comprenden agentes de unión a PSMA se utilizan para identificar la presencia de tejido canceroso dentro de una

variedad de regiones que incluyen no sólo la próstata, sino también otros órganos y regiones de tejido tales 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 a PSMA marcados con radionúclidos se acumulan selectivamente en el tejido canceroso, con base en su afinidad por PSMA. De forma similar a lo descrito anteriormente con respecto al 99m Tc MDP, la concentración selectiva de agentes de unión PSMA marcados con radionúclidos en lugares concretos del paciente produce puntos calientes detectables en las imágenes de medicina nuclear. Dado que los agentes de unión a PSMA se concentran en diversos tejidos cancerosos y regiones del cuerpo que expresan PSMA, se puede detectar y evaluar el cáncer localizado en la próstata del paciente y/o el cáncer metastásico en diversas regiones del cuerpo del paciente. Como se describe a continuación, los índices de riesgo que se correlacionan con la supervivencia global del paciente y otras métricas pronósticas indicativas del estado de la enfermedad, la progresión, la eficacia del tratamiento y similares, pueden calcularse con base en el análisis automatizado de las variaciones de intensidad en imágenes de medicina nuclear obtenidas tras la administración de un radiofármaco agente de unión PSMA a un paciente.

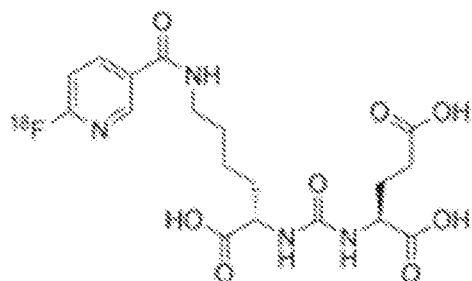
Se pueden utilizar diversos agentes de unión de PSMA marcados con radionúclidos como agentes de imagen radiofarmacéuticos para la formación de imágenes de medicina nuclear con el fin de detectar y evaluar el cáncer de próstata. En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos que se utiliza depende de factores tales como la modalidad de formación de imágenes particular (por ejemplo, PET; por ejemplo, SPECT) y las regiones concretas (por ejemplo, órganos) del paciente que se van a formar imágenes. Por ejemplo, algunos agentes de unión de PSMA marcados con radionúclidos son adecuados para la formación de imágenes por PET, mientras que otros son adecuados para la formación de imágenes por SPECT. Por ejemplo, determinados agentes de unión a PSMA marcados con radionúclidos facilitan la formación de imágenes de la próstata del paciente y se utilizan principalmente cuando la enfermedad está localizada, mientras que otros facilitan la formación de imágenes de órganos y regiones de todo el cuerpo del paciente y son útiles para evaluar el cáncer de próstata metastásico.

En las patentes estadounidenses No. 8,778,305, 8,211,401 y 8,962,799 se describen diversos agentes de unión a PSMA y versiones marcadas con radionúclidos de los mismos.

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

En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos es un agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos apropiado para la formación de imágenes por PET.

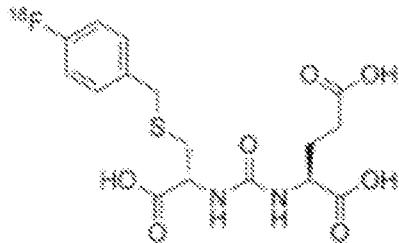
En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende $[18F]$ DCFPyL (también referido como PyLTM; también referido como DCFPyL-18F):



$[18F]$ DCFPyL,

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

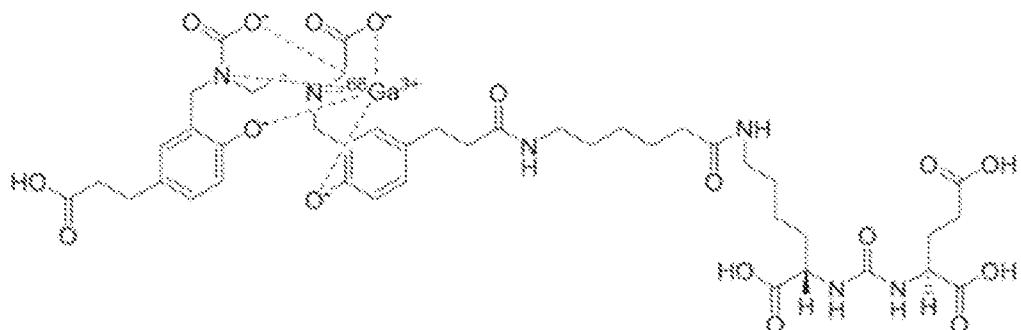
En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende $[18F]$ DCFBC:



[18F]DCFBC,

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

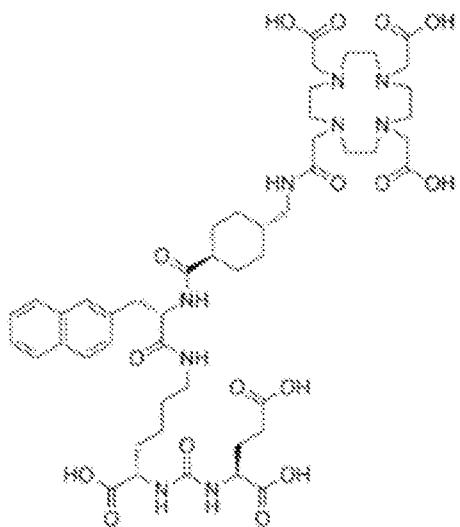
En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC (también denominado ^{68}Ga -PSMA-11):

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

5

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende PSMA-617:

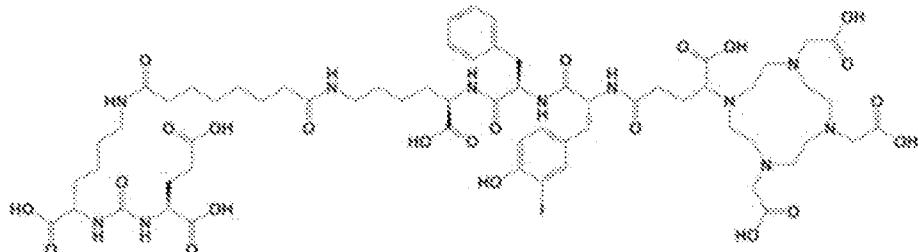


PSMA-617,

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende ^{68}Ga -PSMA-617, que es PSMA-617 marcado con ^{68}Ga , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende ^{177}Lu -PSMA-617, que es PSMA-617 marcado con ^{177}Lu , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende PSMA-I&T:

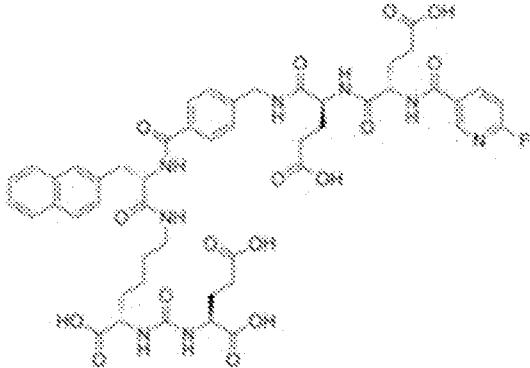


PSMA-I&T,

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende ^{68}Ga -PSMA-I&T, que es PSMA-I&T marcado con ^{68}Ga , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende PSMA-1007:



PSMA-1007,

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende ^{18}F -PSMA-1007, que es PSMA-1007 marcado con ^{18}F , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

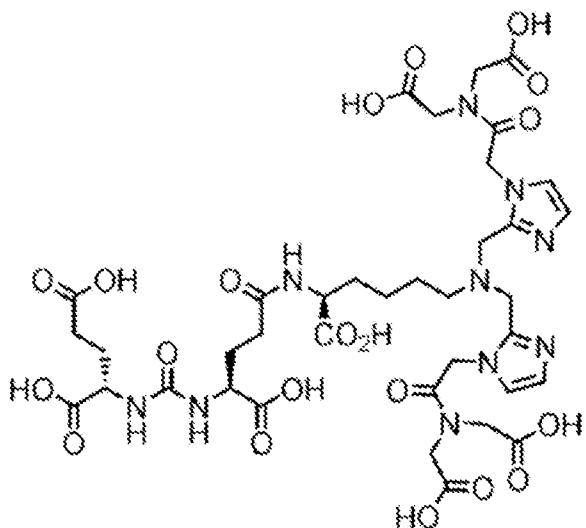
15

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

En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos es un agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos apropiado para la formación de imágenes por SPECT.

En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende 1404 (también denominado MIP-1404):

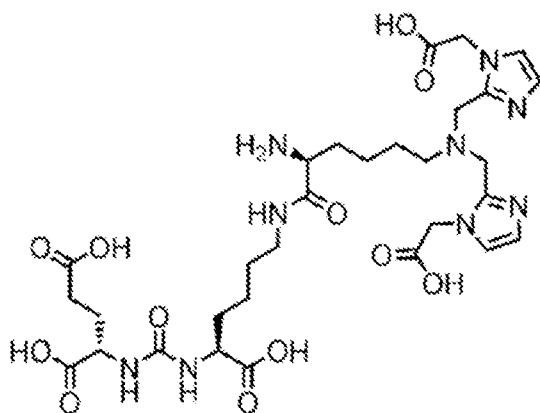
20



1404,

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende 1405 (también denominado MIP-1405):

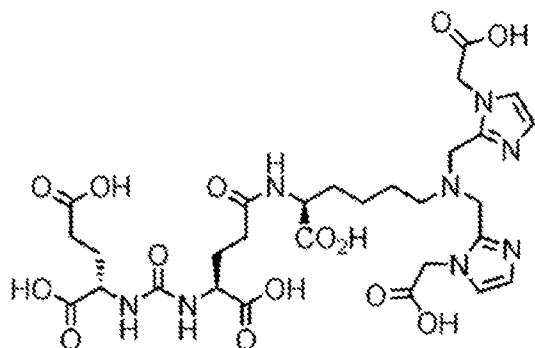


1405,

5

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

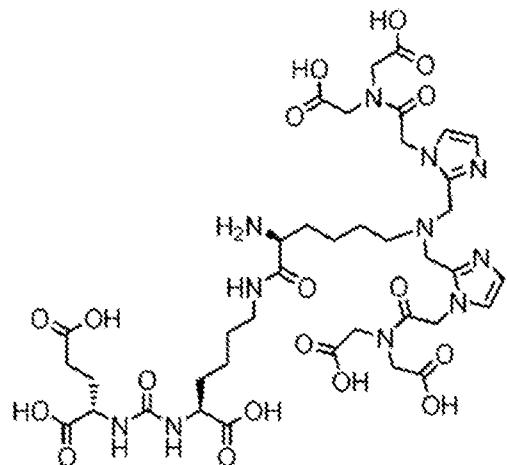
En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende 1427 (también denominado MIP-1427):



1427,

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende 1428 (también denominado MIP-1428):



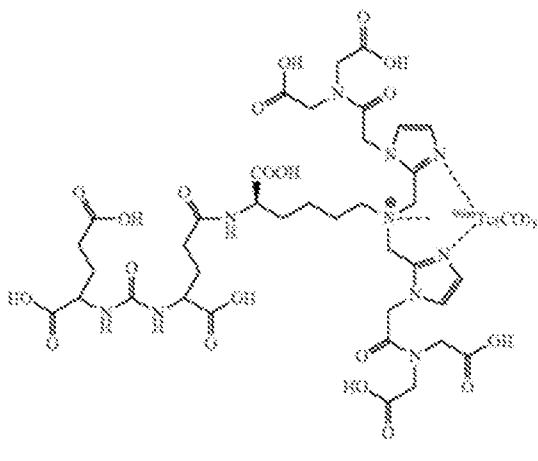
1428,

5

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

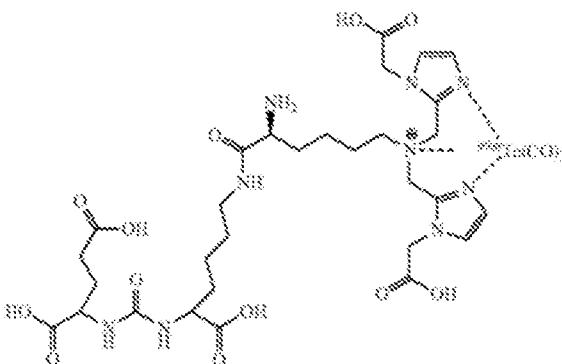
En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA se marca con un radionúclido quelándolo a un radioisótopo de un metal [por ejemplo, un radioisótopo de tecnecio (Tc) (por ejemplo, tecnecio-99m (^{99m}Tc)); por ejemplo, un radioisótopo de renio (Re) (por ejemplo, renio-188 (^{188}Re); por ejemplo, renio-186(^{186}Re)); 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 del galio (Ga) (por ejemplo, ^{68}Ga ; por ejemplo, ^{67}Ga); por ejemplo, un radioisótopo del indio (por ejemplo, ^{111}In); por ejemplo, un radioisótopo del cobre (Cu) (por ejemplo, ^{67}Cu)].

En ciertos ejemplos, 1404 está marcado con un radionúclido (por ejemplo, quelado a un radioisótopo de un metal). En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende ^{99m}Tc -MIP-1404, que es 1404 marcado con (por ejemplo, quelado a) ^{99m}Tc :

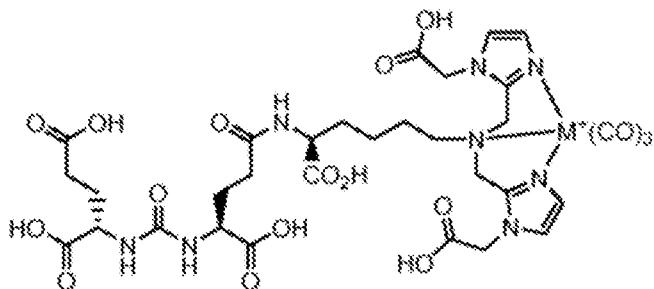
 ^{99m}Tc -MIP-1404,

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En ciertos ejemplos, 1404 puede estar quelado a 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 del galio (Ga) (por ejemplo, ^{68}Ga ; por ejemplo, ^{67}Ga); por ejemplo, un radioisótopo del indio (por ejemplo, ^{111}In); por ejemplo, un radioisótopo del cobre (Cu) (por ejemplo, ^{67}Cu)] para formar un compuesto que tenga una estructura similar a la estructura mostrada anteriormente para ^{99m}Tc -MIP-1404, con el otro radioisótopo metálico sustituido por ^{99m}Tc .

- 5 En ciertos ejemplos, 1405 está marcado con un radionúclido (por ejemplo, quelado a un radioisótopo de un metal). En
10 ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende ^{99m}Tc -MIP-1405, que es 1405
marcado con (por ejemplo, quelado a) ^{99m}Tc :

 ^{99m}Tc -MIP-1405,

- 15 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En ciertos ejemplos, 1405 puede estar quelado a 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 del galio (Ga) (por ejemplo, ^{68}Ga ; por ejemplo, ^{67}Ga); por ejemplo, un radioisótopo del indio (por ejemplo, ^{111}In); por ejemplo, un radioisótopo del cobre (Cu) (por ejemplo, ^{67}Cu)] para formar un compuesto que tenga una estructura similar a la estructura mostrada anteriormente para ^{99m}Tc -MIP-1405, con el otro radioisótopo metálico sustituido por ^{99m}Tc .
20 En ciertos ejemplos, 1427 se marca con (por ejemplo, quelado a) un radioisótopo de un metal, para formar un compuesto según la fórmula siguiente:

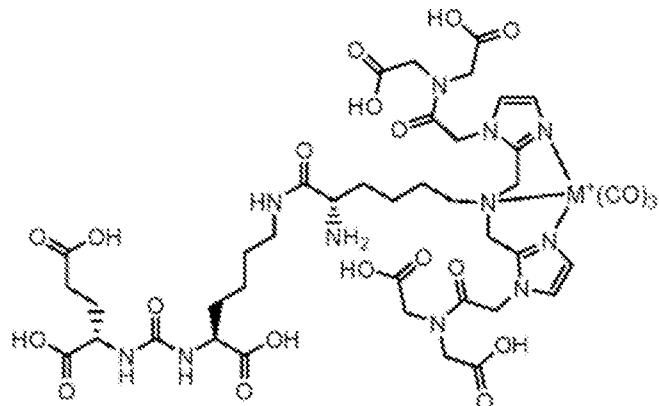


1427 quelado a un metal,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que M es un radioisótopo metálico [por ejemplo, un radioisótopo del tecnecio (Tc) (por ejemplo, tecnecio-99m (^{99m}Tc)); por ejemplo, un radioisótopo del 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 del indio (por ejemplo, ^{111}In); por ejemplo, un radioisótopo del cobre (Cu) (por ejemplo, ^{67}Cu)] con el que se marca 1427.

5

En ciertos ejemplos, 1428 se marca con (por ejemplo, quelado a) un radioisótopo de un metal, para formar un compuesto según la fórmula siguiente:



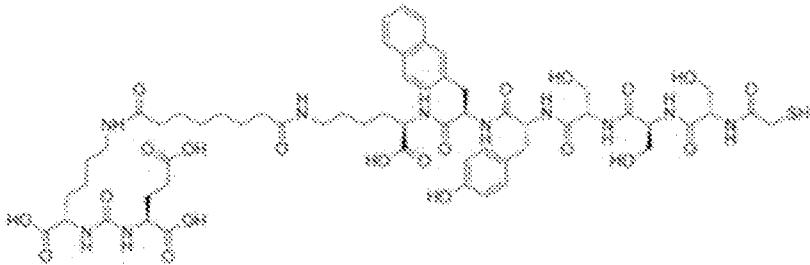
1428 quelado a un metal,

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que M es un radioisótopo metálico [por ejemplo, un radioisótopo del tecnecio (Tc) (por ejemplo, tecnecio-99m (^{99m}Tc)); por ejemplo, un radioisótopo del 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 del indio (por ejemplo, ^{111}In); por ejemplo, un radioisótopo del cobre (Cu) (por ejemplo, ^{67}Cu)] con el que está marcado 1428.

15

En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende PSMA I&S:



PSMA I&S,

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En ciertos ejemplos, el agente de unión a PSMA marcado con radionúclidos comprende ^{99m}Tc -PSMA I&S, que es PSMA I&S marcado con ^{99m}Tc , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 **N. Arquitectura de Redes y Sistemas Informáticos**

Como se muestra en la FIG. 36, se muestra y describe una implementación de un entorno 3600 de red para su uso en la provisión de sistemas, métodos y arquitecturas descritos en el presente documento. En resumen, refiriéndonos ahora a la FIG. 36, se muestra y describe un diagrama de bloques de un entorno 3600 de computación en nube exemplar. El entorno 3600 de computación en nube puede incluir uno o más proveedores 3602a, 3602b, 3602c de recursos (colectivamente, 3602). Cada proveedor 3602 de recursos puede incluir recursos informáticos. En algunas implementaciones, los recursos informáticos pueden incluir cualquier hardware y/o software utilizado para el procesamiento de 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 3602 de recursos puede estar conectado a cualquier otro proveedor 3602 de recursos en el entorno 3600 de computación en nube. En algunas implementaciones, los proveedores 3602 de recursos pueden estar conectados a través de una red 3608 informática. Cada proveedor 3602 de recursos puede estar conectado a uno o más dispositivos 3604a, 3604b, 3604c informáticos (colectivamente, 3604), a través de la red 3608 informática.

20 El entorno 3600 de computación en nube puede incluir un gestor 3606 de recursos. El gestor 3606 de recursos puede estar conectado a los proveedores 3602 de recursos y a los dispositivos 3604 informáticos a través de la red 3608 informática. En algunas implementaciones, el gestor 3606 de recursos puede facilitar la provisión de recursos informáticos por uno o más proveedores 3602 de recursos a uno o más dispositivos 3604 informáticos. El gestor 3606 de recursos puede recibir una solicitud de un recurso informático de un dispositivo 3604 informático particular. El gestor 3606 de recursos puede identificar uno o más proveedores 3602 de recursos capaces de proporcionar el recurso informático solicitado por el dispositivo 3604 informático. El gestor 3606 de recursos puede seleccionar un proveedor 3602 de recursos para proporcionar el recurso informático. El gestor 3606 de recursos puede facilitar una conexión entre el proveedor 3602 de recursos y un dispositivo 3604 informático particular. En algunas implementaciones, el gestor 3606 de recursos puede establecer una conexión entre un determinado proveedor 3602 de recursos y un determinado dispositivo 3604 informático. En algunas implementaciones, el gestor 3606 de recursos puede redirigir un dispositivo 3604 informático particular a un proveedor 3602 de recursos particular con el recurso informático solicitado.

35 La FIG. 37 muestra un ejemplo de un dispositivo 3700 informático y un dispositivo 3750 informático móvil que pueden utilizarse para implementar las técnicas descritas en esta divulgación. El dispositivo 3700 informático está destinado a representar diversas formas de ordenadores digitales, tales como ordenadores portátiles, ordenadores de sobremesa, estaciones de trabajo, asistentes digitales personales, servidores, servidores pala, ordenadores centrales y otros ordenadores apropiados. El dispositivo 3750 informático móvil está pensado para representar diversas formas de dispositivos móviles, tales como asistentes digitales personales, teléfonos móviles, teléfonos inteligentes y otros dispositivos informáticos similares. Los componentes que se muestran en el presente documento, sus conexiones y relaciones, y sus funciones, son sólo ejemplos y no pretenden ser limitativos.

40 El dispositivo 3700 informático incluye un procesador 3702, una memoria 3704, un dispositivo 3706 de almacenamiento, una interfaz 3708 de alta velocidad que se conecta a la memoria 3704 y a múltiples puertos 3710 de expansión de alta velocidad, y una interfaz 3712 de baja velocidad que se conecta a un puerto 3714 de expansión de baja velocidad y al dispositivo 3706 de almacenamiento. Cada uno de los procesadores 3702, la memoria 3704, el dispositivo 3706 de almacenamiento, la interfaz 3708 de alta velocidad, los puertos 3710 de expansión de alta velocidad, y la interfaz 3712 de baja velocidad, están interconectados usando varios buses, y pueden estar montados

- en una placa base común o de otras maneras según sea apropiado. El procesador 3702 puede procesar instrucciones para su ejecución dentro del dispositivo 3700 informático, incluyendo instrucciones almacenadas en la memoria 3704 o en el dispositivo 3706 de almacenamiento para mostrar información gráfica para una GUI en un dispositivo de entrada/salida externo, tal como una pantalla 3716 acoplada a la interfaz 3708 de alta velocidad. En otras implementaciones, se pueden utilizar múltiples procesadores y/o múltiples buses, según sea apropiado, junto con múltiples memorias y tipos de memoria. Además, pueden conectarse múltiples dispositivos informáticos, y cada dispositivo puede proporcionar porciones de las operaciones necesarias (por ejemplo, como un banco de servidores, un grupo de servidores pala o un sistema multiprocesador). Por lo tanto, tal como se utiliza el término en el presente documento, cuando se describe una pluralidad de funciones como realizadas por "un procesador", esto abarca realizaciones en las que la pluralidad de funciones es realizada por cualquier número de procesadores (uno o más) de cualquier número de dispositivos informáticos (uno o más). Además, cuando una función se describe como ejecutada por "un procesador", esto abarca realizaciones en las que la función es ejecutada 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 3704 almacena información dentro del dispositivo 3700 informático. En algunas implementaciones, la memoria 3704 es una unidad o unidades de memoria volátil. En algunas implementaciones, la memoria 3704 es una unidad o unidades de memoria no volátil. La memoria 3704 también puede ser otra forma de medio legible por ordenador, tal como un disco magnético u óptico.
- El dispositivo 3706 de almacenamiento es capaz de proporcionar almacenamiento masivo para el dispositivo 3700 informático. En algunas implementaciones, el dispositivo 3706 de almacenamiento 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 un conjunto de dispositivos, incluyendo dispositivos en una red de área de almacenamiento u otras configuraciones. Las instrucciones pueden almacenarse en un portador de información. Las instrucciones, cuando son ejecutadas por uno o más dispositivos de procesamiento (por ejemplo, el procesador 3702), realizan uno o más métodos, como los descritos anteriormente. Las instrucciones también pueden ser almacenadas por uno o más dispositivos de almacenamiento tales como medios legibles por ordenador o máquina (por ejemplo, la memoria 3704, el dispositivo 3706 de almacenamiento, o la memoria en el procesador 3702).
- La interfaz 3708 de alta velocidad gestiona operaciones intensivas de ancho de banda para el dispositivo 3700 informático, mientras que la interfaz 3712 de baja velocidad gestiona operaciones menos intensivas de ancho de banda. Esta asignación de funciones es sólo un ejemplo. En algunas implementaciones, la interfaz 3708 de alta velocidad está acoplada a la memoria 3704, a la pantalla 3716 (por ejemplo, a través de un procesador gráfico o acelerador), y a los puertos 3710 de expansión de alta velocidad, que pueden aceptar varias tarjetas de expansión (no mostradas). En la implementación, la interfaz 3712 de baja velocidad está acoplada al dispositivo 3706 de almacenamiento y al puerto 3714 de expansión de baja velocidad. El puerto 3714 de expansión de baja velocidad, que puede incluir varios puertos de comunicación (por ejemplo, USB, Bluetooth®, Ethernet, Ethernet inalámbrica) puede acoplarse a uno o más dispositivos de entrada/salida, como un teclado, un dispositivo señalador, un escáner o un dispositivo de red como un commutador o enrutador, por ejemplo, a través de un adaptador de red.
- El dispositivo 3700 informático puede implementarse de diferentes formas, como se muestra en la figura. Por ejemplo, puede implementarse como un servidor 3720 estándar, o varias veces en un grupo de tales servidores. Además, puede implementarse en un ordenador personal tal como un ordenador 3722 portátil. También puede implementarse como parte de un sistema 3724 de servidor de bastidor. Alternativamente, los componentes del dispositivo 3700 informático pueden combinarse con otros componentes en un dispositivo móvil (no mostrado), tal como un dispositivo 3750 informático móvil. Cada uno de estos dispositivos puede contener uno o más del dispositivo 3700 informático y del dispositivo 3750 informático móvil, y un sistema completo puede estar formado por múltiples dispositivos informáticos que se comunican entre sí.
- El dispositivo 3750 informático móvil incluye un procesador 3752, una memoria 3764, un dispositivo de entrada/salida tal como una pantalla 3754, una interfaz 3766 de comunicación y un transceptor 3768, entre otros componentes. El dispositivo 3750 informático móvil también puede estar provisto de un dispositivo de almacenamiento, tal como un microdisco u otro dispositivo, para proporcionar almacenamiento adicional. Cada uno de los procesadores 3752, la memoria 3764, la pantalla 3754, la interfaz 3766 de comunicación, y el transceptor 3768, están interconectados usando varios buses, y varios de los componentes pueden estar montados en una placa base común o de otras maneras según convenga.
- El procesador 3752 puede ejecutar instrucciones dentro del dispositivo 3750 informático móvil, incluyendo instrucciones almacenadas en la memoria 3764. El procesador 3752 puede implementarse como un conjunto de chips que incluyen procesadores analógicos y digitales separados y múltiples. El procesador 3752 puede proporcionar, por ejemplo, la coordinación de los otros componentes del dispositivo 3750 informático móvil, tal como el control de las interfaces de usuario, las aplicaciones ejecutadas por el dispositivo 3750 informático móvil y la comunicación inalámbrica por el dispositivo 3750 informático móvil.

El procesador 3752 puede comunicarse con un usuario a través de una interfaz 3758 de control y una interfaz 3756 de visualización acoplada a la pantalla 3754. La pantalla 3754 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 apropiada. La interfaz 3756 de visualización puede incluir circuitos adecuados para controlar la pantalla 3754 para presentar información gráfica y de otro tipo a un usuario.

La interfaz 3758 de control puede recibir órdenes de un usuario y convertirlas para su envío al procesador 3752. Además, una interfaz 3762 externa puede proporcionar comunicación con el procesador 3752, para permitir la comunicación de área cercana del dispositivo 3750 informático móvil con otros dispositivos. La interfaz 3762 externa puede proporcionar, por ejemplo, para la comunicación por cable en algunas implementaciones, o para la comunicación inalámbrica en otras implementaciones, y también se pueden utilizar múltiples interfaces.

La memoria 3764 almacena información dentro del dispositivo 3750 informático móvil. La memoria 3764 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 puede proporcionarse una memoria 3774 de expansión y conectarse al dispositivo 3750 informático móvil a través de una interfaz 3772 de expansión, que puede incluir, por ejemplo, una interfaz de tarjeta SIMM (Módulo de Memoria en Línea Única). La memoria 3774 de expansión puede proporcionar espacio de almacenamiento adicional para el dispositivo 3750 informático móvil, o también puede almacenar aplicaciones u otra información para el dispositivo 3750 informático móvil. Específicamente, la memoria 3774 de expansión puede incluir instrucciones para llevar a cabo o complementar los procedimientos descritos anteriormente, y puede incluir también información segura. Así, por ejemplo, la memoria 3774 de expansión puede proporcionarse como un módulo de seguridad para el dispositivo 3750 informático móvil, y puede programarse con instrucciones que permitan el uso seguro del dispositivo 3750 informático móvil. Además, se pueden proporcionar aplicaciones seguras a través de las tarjetas SIMM, junto con información adicional, tal como colocar información de identificación en la tarjeta SIMM de forma que no se pueda piratear.

La memoria puede incluir, por ejemplo, memoria flash y/o memoria NVRAM (memoria de acceso aleatorio no volátil), como se explica más adelante. En algunas implementaciones, las instrucciones se almacenan en un portador de información que las instrucciones, cuando son ejecutadas por uno o más dispositivos de procesamiento (por ejemplo, el procesador 3752), realizan uno o más métodos, tales como los descritos anteriormente. Las instrucciones también pueden ser almacenadas por uno o más dispositivos de almacenamiento, tales como uno o más medios legibles por ordenador o máquina (por ejemplo, la memoria 3764, la memoria 3774 de expansión, o la memoria en el procesador 3752). En algunas implementaciones, las instrucciones pueden recibirse en una señal propagada, por ejemplo, a través del transceptor 3768 o de la interfaz 3762 externa.

El dispositivo 3750 informático móvil puede comunicarse de forma inalámbrica a través de la interfaz 3766 de comunicación, que puede incluir circuitos de procesamiento de señales digitales cuando sea necesario. La interfaz 3766 de comunicación puede proporcionar 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 Mensajes Mejorados), o mensajería MMS (Servicio de Mensajes 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 Paquetes de Radio), entre otros. Dicha comunicación puede producirse, por ejemplo, a través del transceptor 3768 utilizando una radiofrecuencia. Además, puede producirse una comunicación de corto alcance, como por ejemplo utilizando un transceptor Bluetooth®, Wi-Fi™ u otro de este tipo (no mostrado). Además, un módulo 3770 receptor GPS (Sistema de Posicionamiento Global) puede proporcionar datos inalámbricos adicionales relacionados con la navegación y la localización al dispositivo 3750 informático móvil, que pueden ser utilizados según convenga por las aplicaciones que se ejecutan en el dispositivo 3750 informático móvil.

El dispositivo 3750 informático móvil también puede comunicarse de forma audible mediante un códec 3760 de audio, que puede recibir información hablada de un usuario y convertirla en información digital utilizable. El códec 3760 de audio puede igualmente generar sonido audible para un usuario, tal como a través de un altavoz, por ejemplo, en un auricular del dispositivo 3750 informático móvil. 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 operan en el dispositivo 3750 informático móvil.

El dispositivo 3750 informático móvil puede implementarse de diferentes formas, como se muestra en la figura. Por ejemplo, puede implementarse como un teléfono 3780 celular. También puede implementarse como parte de un teléfono 3782 inteligente, un asistente digital personal u otro dispositivo móvil similar.

Diversas implementaciones de los sistemas y técnicas descritos en el presente documento pueden realizarse en circuitos electrónicos digitales, circuitos integrados, ASICs (circuitos integrados de aplicación específica) especialmente diseñados, hardware informático, firmware, software y/o combinaciones de los mismos. Estas diversas implementaciones pueden incluir la implementación en uno o más programas informáticos que sean ejecutables y/o interpretables en un sistema programable que incluya al menos un procesador programable, que puede ser de propósito especial o general, acoplado para recibir datos e instrucciones de, 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 procedural y/u orientado a objetos, y/o en lenguaje ensamblador/máquina. Tal como se utilizan en el presente documento, los términos medio legible por máquina y medio legible por ordenador se refieren a cualquier producto de programa informático, aparato y/o dispositivo (por ejemplo, discos magnéticos, discos ópticos, memoria, Dispositivos Lógicos Programables (PLDs)) 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. El término señal legible por máquina se refiere a cualquier señal utilizada para proporcionar instrucciones de máquina y/o datos a un procesador programable.
- 5 Para permitir la interacción con un usuario, los sistemas y técnicas descritos en el presente documento 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 el cual el usuario puede introducir datos en el 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 entrada acústica, de voz o táctil.
- 10 Los sistemas y técnicas descritos en el presente documento pueden implementarse en un sistema informático que incluya un componente de motor (por ejemplo, como servidor de datos), o que incluye un componente de middleware (por ejemplo, un servidor de aplicaciones), o que incluye un componente de interfaz (por ejemplo, un ordenador cliente que tiene una interfaz gráfica de usuario o un navegador web a través del cual un usuario puede interactuar con una implementación de los sistemas y técnicas descritos en el presente documento), o cualquier combinación de dichos componentes de motor, middleware o de interfaz. Los componentes del sistema pueden interconectarse mediante cualquier forma o medio de comunicación de datos digitales (por ejemplo, una red de comunicación). Algunos ejemplos de redes de comunicación son la red de área local (LAN), la red de área amplia (WAN) e Internet.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- El sistema informático puede incluir clientes y servidores. Un cliente y un servidor suelen estar separados entre sí de forma remota y normalmente interactúan a través de una red de comunicación. La relación de cliente y servidor puede surgir en virtud de los programas de computadora que se ejecutan en las respectivas computadoras y que tienen una relación cliente-servidor entre sí.
- En algunas implementaciones, los distintos módulos descritos en el presente documento pueden separarse, combinarse o incorporarse en módulos individuales o combinados. Los módulos representados en las figuras no pretenden limitar los sistemas descritos en el presente documento a las arquitecturas de software que en ellas se muestran.
- Los elementos de las diferentes implementaciones descritas en el presente documento pueden combinarse para formar otras implementaciones no específicamente expuestas anteriormente. Pueden omitirse elementos de los procedimientos, programas informáticos, bases de datos, etc. descritos en el presente documento sin que ello afecte negativamente a su funcionamiento. Además, los flujos lógicos representados en las figuras no requieren el orden particular mostrado, o el orden secuencial, para lograr los resultados deseados. Varios elementos separados pueden combinarse en uno o más elementos individuales para realizar las funciones descritas en el presente documento.
- A lo largo de la descripción, cuando se describe que los aparatos y sistemas tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o cuando se describe que los procedimientos y métodos tienen, incluyen o comprenden pasos específicos, se contempla que, además, existen aparatos y sistemas de la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes mencionados, y que existen procedimientos y métodos según la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, los pasos de procesamiento mencionadas.
- Además, 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.
- Aunque la invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a realizaciones específicas preferidas, debe entenderse por los expertos en la técnica que pueden introducirse en ella diversos cambios de forma y detalle sin apartarse del alcance de la invención definido por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para el procesamiento automático de imágenes 3D con el fin de identificar volúmenes 3D dentro de las imágenes 3D que corresponden a una región de tejido diana, el método comprende:
- 5 (a) recibir, mediante un procesador (3702) de un dispositivo (3700) informático, una imagen anatómica 3D de un sujeto obtenida mediante una modalidad de formación de imágenes anatómicas, en la que la imagen anatómica 3D comprende una representación gráfica del tejido dentro del sujeto (3402);
 - 10 (b) determinar, mediante el procesador (3702), utilizando un primer módulo (1204), un volumen inicial de interés dentro de la imagen anatómica 3D, correspondiendo el volumen inicial de interés a una región anatómica particular que comprende la región (3406) diana;
 - 15 (c) identificar, mediante el procesador (3702), utilizando un segundo módulo (1208), un volumen diana dentro del volumen de interés inicial correspondiente a la región de tejido diana del sujeto (3408); y
 - 20 (d) almacenar y/o proporcionar, mediante el procesador (3702), para su visualización y/o procesamiento posterior, una máscara (1216) de segmentación 3D correspondiente al volumen diana identificado, en la que el primer módulo es un módulo de red neuronal convolucional que recibe como entrada y opera sobre una versión submuestreada de la imagen anatómica 3D que tiene una primera resolución y en la que el segundo módulo es un módulo de red neuronal convolucional que recibe como entrada y opera sobre una versión de alta resolución de la imagen anatómica 3D recortada al volumen de interés inicial y que tiene una segunda resolución, siendo la segunda resolución mayor que la primera.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el primer módulo recibe la versión submuestreada de la imagen anatómica 3D como entrada y emite una pluralidad de valores de coordenadas que representan esquinas opuestas de un volumen rectangular dentro de la versión submuestreada de la imagen anatómica 3D.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que el paso (c) comprende utilizar el segundo módulo para identificar uno o más volúmenes de tejido adicionales dentro de la versión de alta resolución de la imagen anatómica 3D, correspondiendo cada volumen de tejido adicional a una región de tejido específica dentro del sujeto.
- 25 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el paso (c) comprende utilizar el segundo módulo para clasificar cada voxel dentro del volumen inicial de interés como correspondiente a una región de tejido particular de un conjunto de diferentes regiones de tejido dentro del sujeto.
5. El método de la reivindicación 4, en el que la clasificación de cada voxel dentro del volumen de interés inicial comprende:
- 30 determinar, mediante el segundo módulo, para cada uno de una pluralidad de voxels dentro del volumen inicial de interés, un conjunto de valores de verosimilitud, en el que el conjunto de valores de verosimilitud comprende, para cada una de una o más regiones de tejido del conjunto de regiones de tejido, un valor de verosimilitud correspondiente que representa una verosimilitud de que el voxel represente un volumen físico dentro de la región de tejido; y
 - 35 para cada uno de la pluralidad de voxels dentro del volumen inicial de interés, clasificar el voxel como correspondiente a la región de tejido particular con base en el conjunto de valores de verosimilitud determinados para el voxel.
- 40 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en el que el segundo módulo recibe como entrada el volumen inicial de interés y emite una pluralidad de valores que comprenden, para cada voxel dentro del volumen inicial de interés, al menos uno de (i), (ii), y (iii) como sigue:
- 45 (i) un valor que clasifica el voxel;
 - (ii) un conjunto de valores de verosimilitud para el voxel; y
 - (iii) un valor que identifique el voxel como no correspondiente a ninguno de un conjunto predeterminado de regiones de tejido diferentes.
- 50 7. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el paso (c) comprende utilizar el segundo módulo para identificar un conjunto de uno o más volúmenes de tejido base, uno o más volúmenes de tejido base que comprende el volumen diana identificado y uno o más volúmenes de tejido adicionales, y en el que el método comprende, además:
- 55 identificar, mediante el procesador, utilizando uno o más módulos auxiliares, uno o más volúmenes de tejido auxiliares dentro de la imagen anatómica 3D, correspondiendo cada volumen de tejido auxiliar a un volumen de tejido base identificado por el segundo módulo; y

fusionar, mediante el procesador, cada volumen de tejido auxiliar con el correspondiente volumen de tejido base identificado por el segundo módulo.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el método comprende:

(e) provocar, mediante el procesador, la visualización de una interfaz gráfica de usuario interactiva para presentar al usuario una representación visual de la imagen anatómica 3D; y

(f) provocar, mediante el procesador, la representación gráfica, dentro de la interfaz gráfica de usuario, de la imagen anatómica 3D junto con una capa de segmentación seleccionable y superponible que comprenda uno o más volúmenes de tejido específicos identificados dentro de la imagen anatómica 3D, en la que uno o más volúmenes de tejido específicos identificados comprendan el volumen diana identificado, en la que, tras la selección de la capa de segmentación para su visualización, los gráficos que representan uno o más volúmenes de tejido específicos se superpongan a la imagen anatómica 3D.

9. El método de la reivindicación 8, el método que comprende, en el paso (f), provocar la representación de una vista en sección transversal 2D de la imagen anatómica 3D dentro de un visor 2D interactivo, de tal manera que una posición de la vista en sección transversal 2D sea ajustable por el usuario.

10 15. 10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, que comprende, en el paso (f), provocar el renderizado de una vista 3D interactiva de la imagen anatómica 3D.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende realizar los pasos (a) y (b) para cada una de una pluralidad de imágenes anatómicas 3D para determinar una pluralidad de volumen inicial de intereses, cada uno dentro de una de la pluralidad de imágenes anatómicas 3D, en el que una variabilidad en tamaños del volumen inicial de intereses es menor que una variabilidad en tamaños de las imágenes anatómicas 3D.

20 25. 12. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el primer módulo:

(a) recibe como entrada al menos una porción de la imagen anatómica 3D, y en la que un volumen físico representado por la entrada al primer módulo (i) es al menos un factor de 2 mayor que un volumen físico representado por el volumen de interés inicial, y/o (ii) es un factor de 2 mayor que el volumen físico representado por el volumen de interés inicial a lo largo de al menos una dimensión,

(b) es un módulo de red neuronal convolucional entrenado para identificar representaciones gráficas de la región anatómica concreta dentro de imágenes anatómicas en 3D, y en el que el segundo módulo es un módulo de red neuronal convolucional entrenado para identificar representaciones gráficas de la región de tejido diana dentro de imágenes anatómicas en 3D.

30 35. 13. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además:

recibir, mediante el procesador, una imagen funcional 3D del sujeto obtenida mediante una modalidad de imagen funcional, en la que la imagen funcional 3D comprende una pluralidad de vóxeles, cada uno de los cuales representa un volumen físico particular dentro del sujeto y tiene un valor de intensidad que representa la radiación detectada emitida desde un volumen físico particular, en el que al menos una porción de la pluralidad de vóxeles de la imagen funcional 3D representa volúmenes físicos dentro de la región anatómica particular; y

identificar, dentro de la imagen funcional 3D, un volumen 3D correspondiente al volumen diana identificado utilizando la máscara de segmentación 3D.

40 45. 14. El método de la reivindicación 13, en el que los vóxeles de la imagen funcional 3D están relacionados con los vóxeles de la imagen anatómica 3D mediante una relación conocida.

15. Un sistema para el procesamiento automático de imágenes 3D con el fin de identificar volúmenes 3D dentro de las imágenes 3D que correspondan a una región de tejido diana, comprendiendo el sistema:

un procesador (3702) de un dispositivo (3700) informático; y

una memoria (3704) con instrucciones almacenadas en la misma, en la que las instrucciones, cuando son ejecutadas mediante el procesador, hacen que al procesador (3700):

(a) recibir una imagen anatómica 3D del sujeto obtenida mediante una modalidad de imagen anatómica, en la que la imagen anatómica 3D comprende una representación gráfica del tejido dentro del sujeto (3402);

50 (b) determinar, utilizando un primer módulo (1204), un volumen inicial de interés dentro de la imagen anatómica 3D, correspondiendo el volumen inicial de interés a una región anatómica particular que comprende la región (3406) diana;

- (c) identificar, mediante un segundo módulo (1208), un volumen diana dentro del volumen de interés inicial correspondiente a la región de tejido diana del sujeto (3408); y
 - (d) almacenar y/o proporcionar para su visualización y/o procesamiento posterior, una máscara (1216) de segmentación 3D correspondiente al volumen diana identificado,
- 5 en el que el primer módulo es un módulo de red neuronal convolucional que recibe como entrada y opera con una versión de la imagen anatómica 3D con muestreo reducido que tiene una primera resolución, y en el que el segundo módulo es un módulo de red neuronal convolucional que recibe como entrada y opera con una versión de alta resolución de la imagen anatómica 3D recortada al volumen de interés inicial y que tiene una segunda resolución, siendo la segunda resolución superior a la primera.

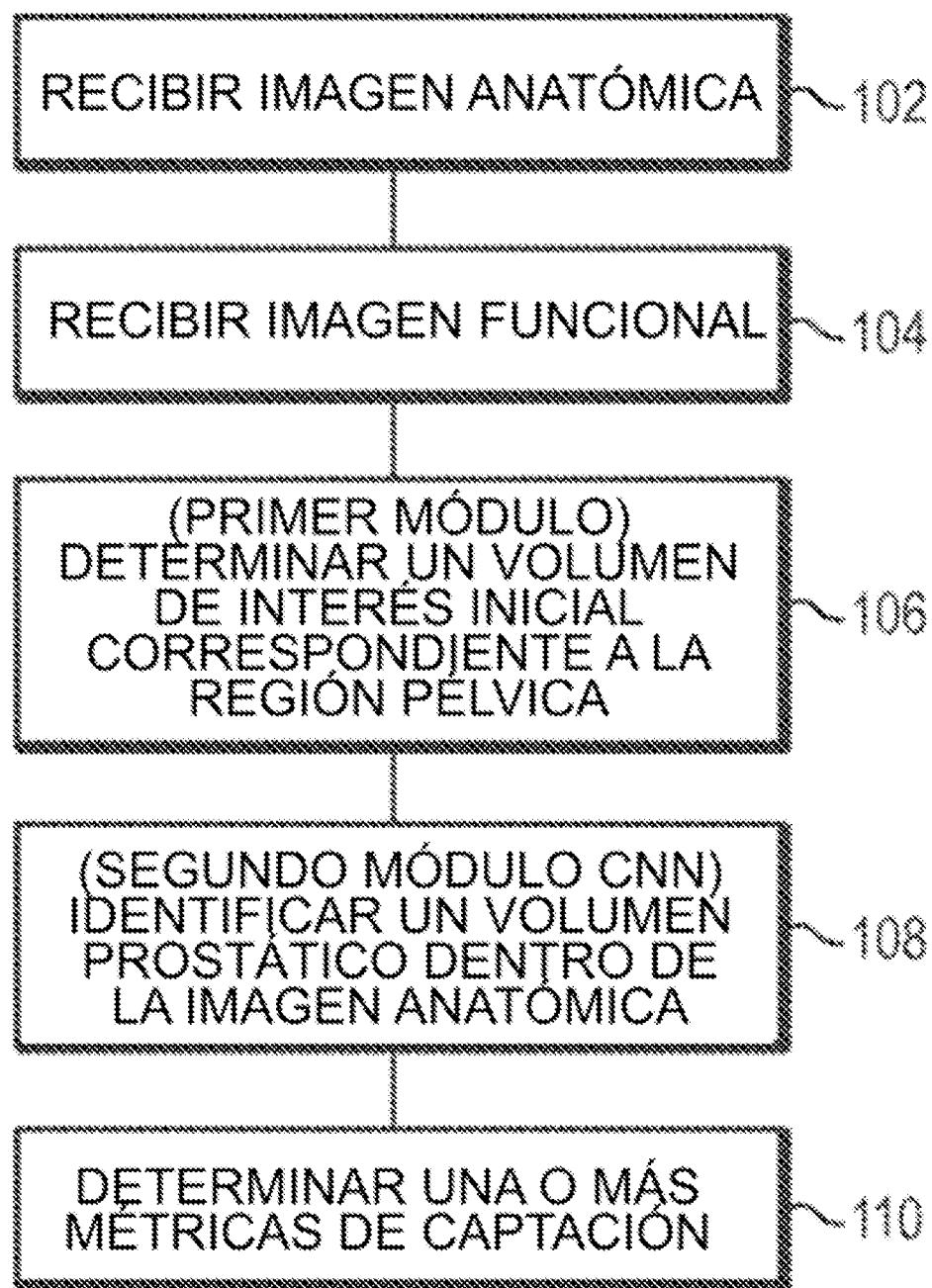


FIG. 1



FIG. 2A

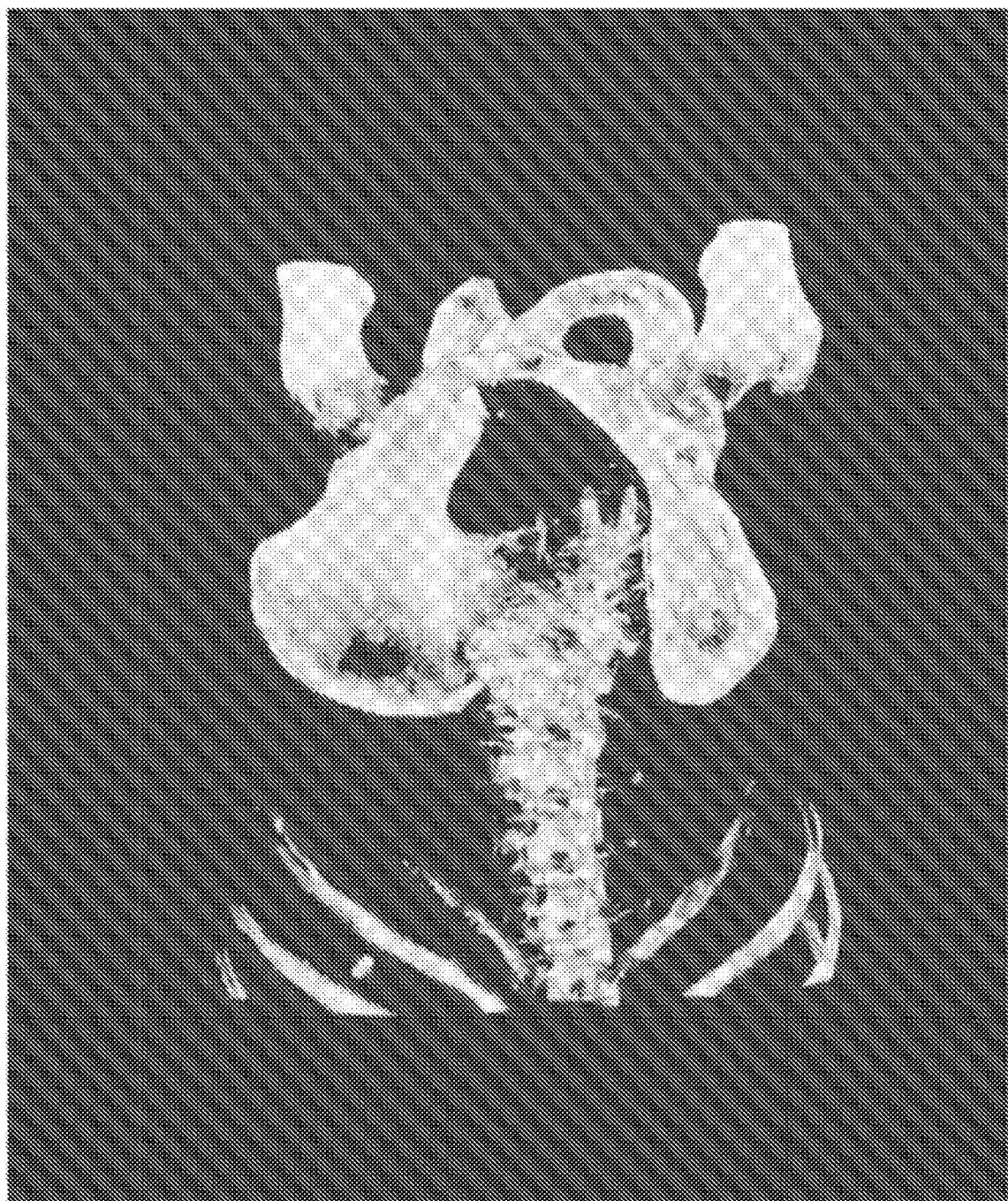


FIG. 2B

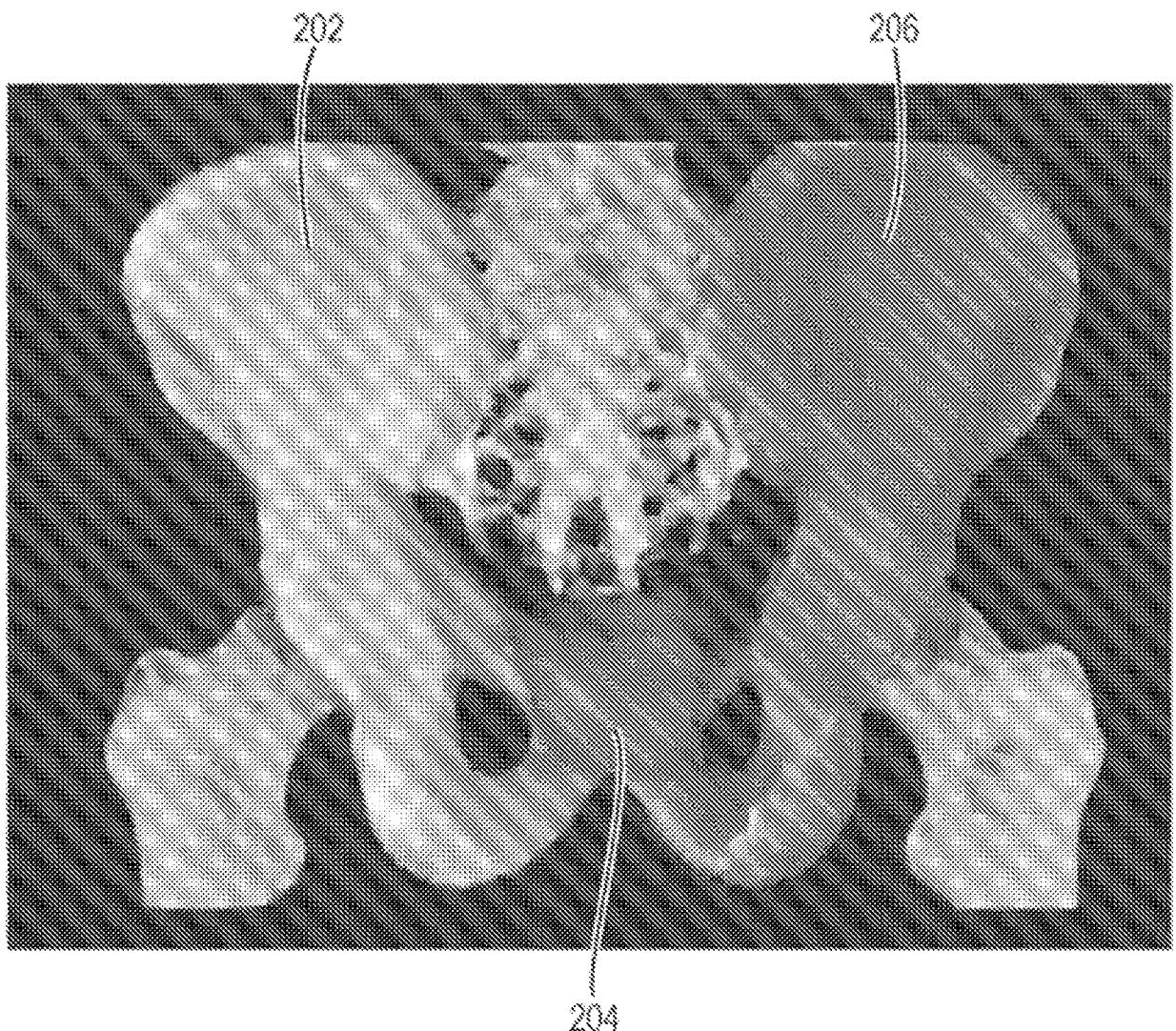


FIG. 2C

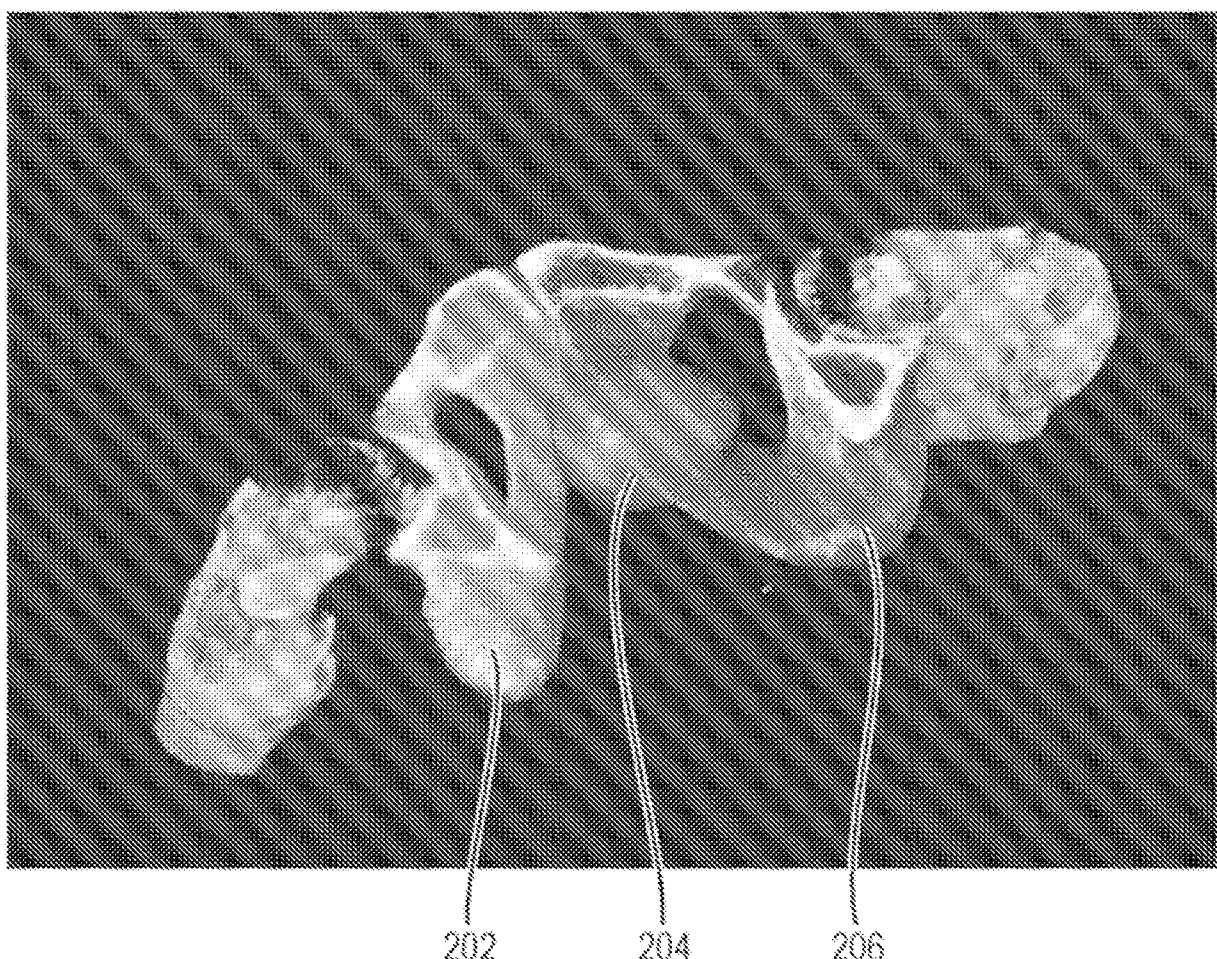


FIG. 2D

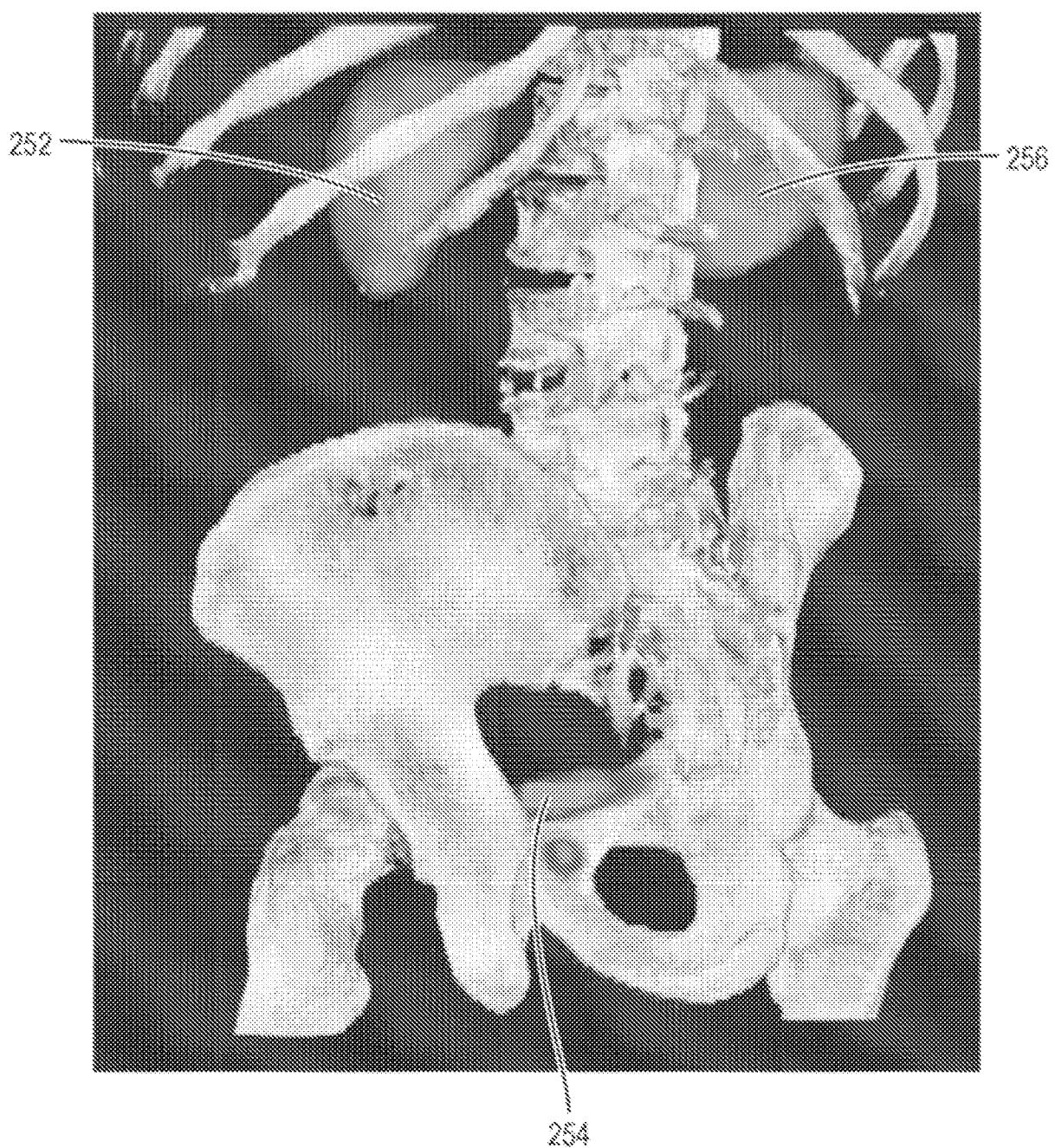


FIG. 2E

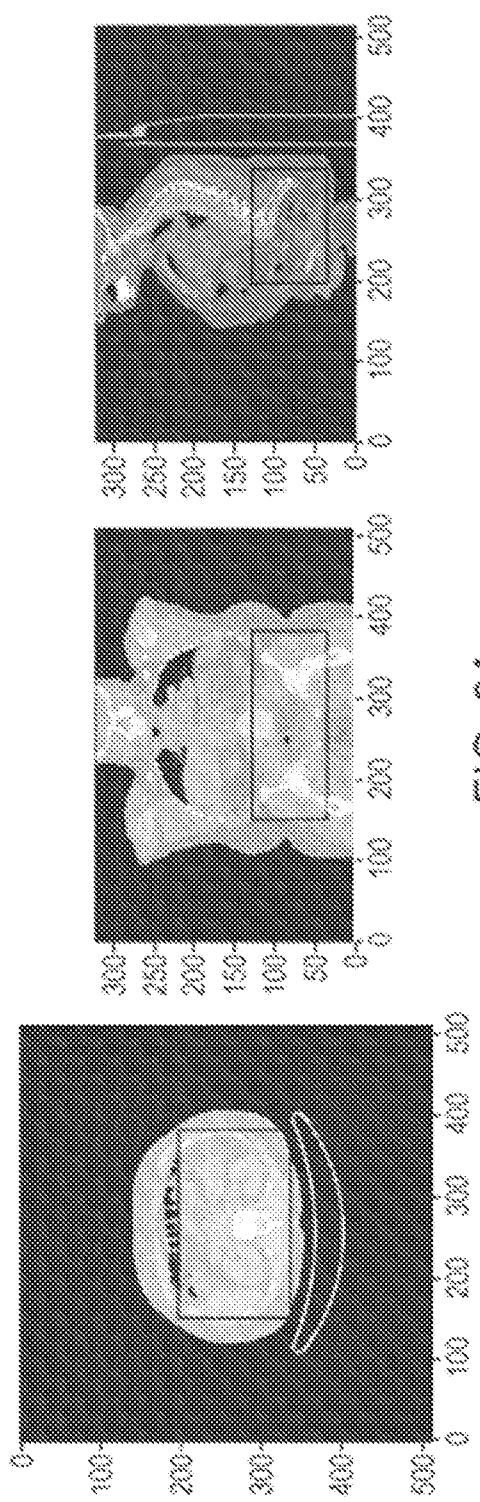


FIG. 3A

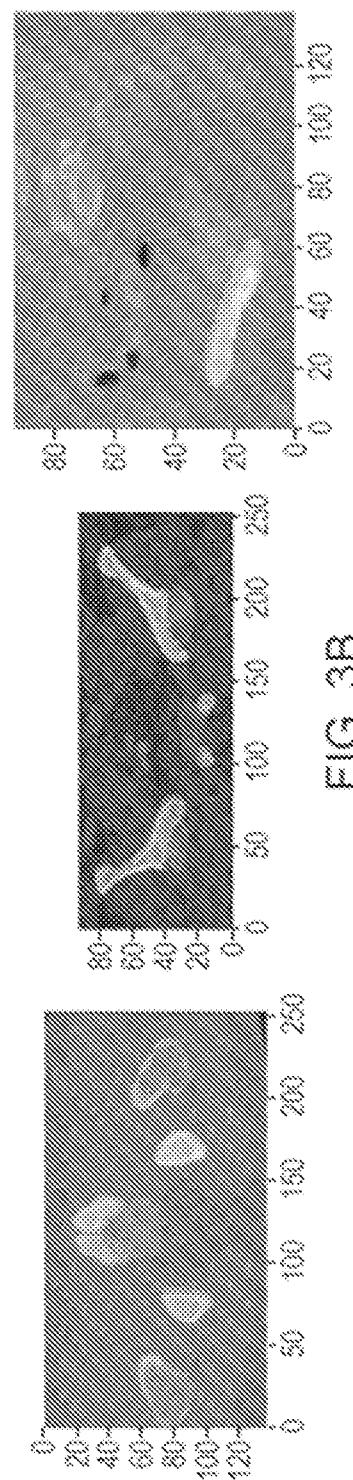


FIG. 3B

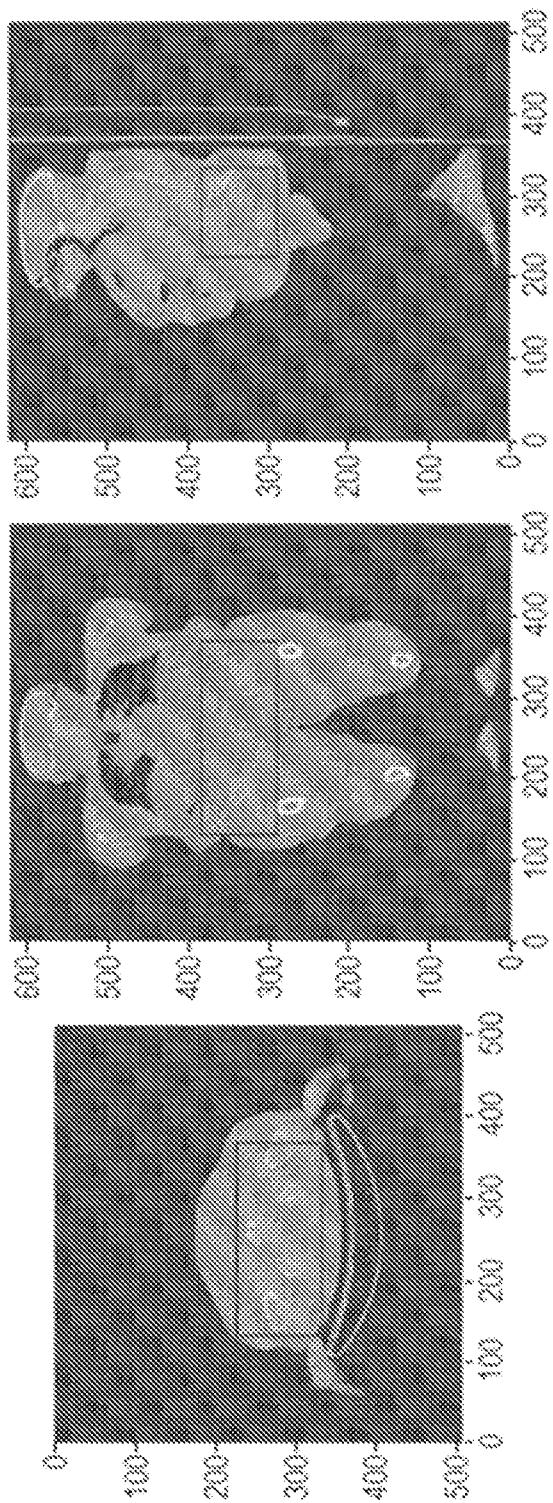


FIG. 4A

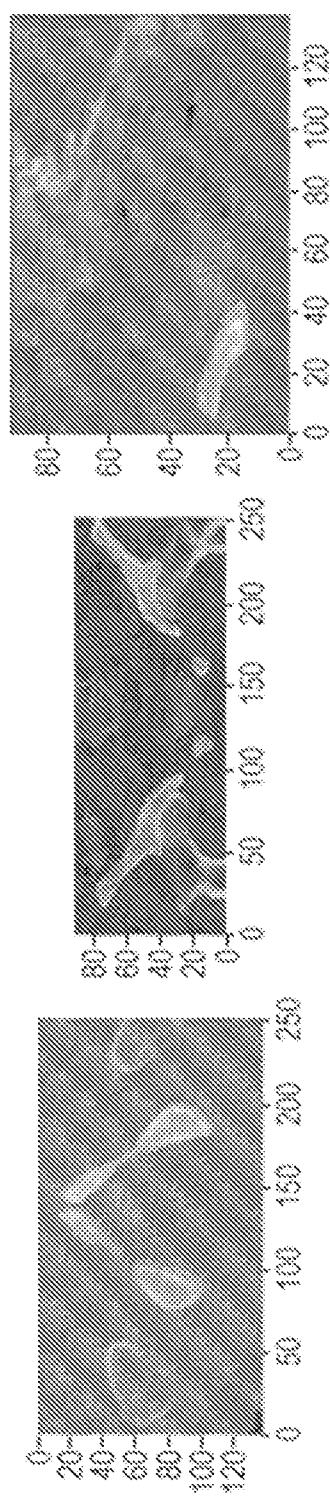


FIG. 4B

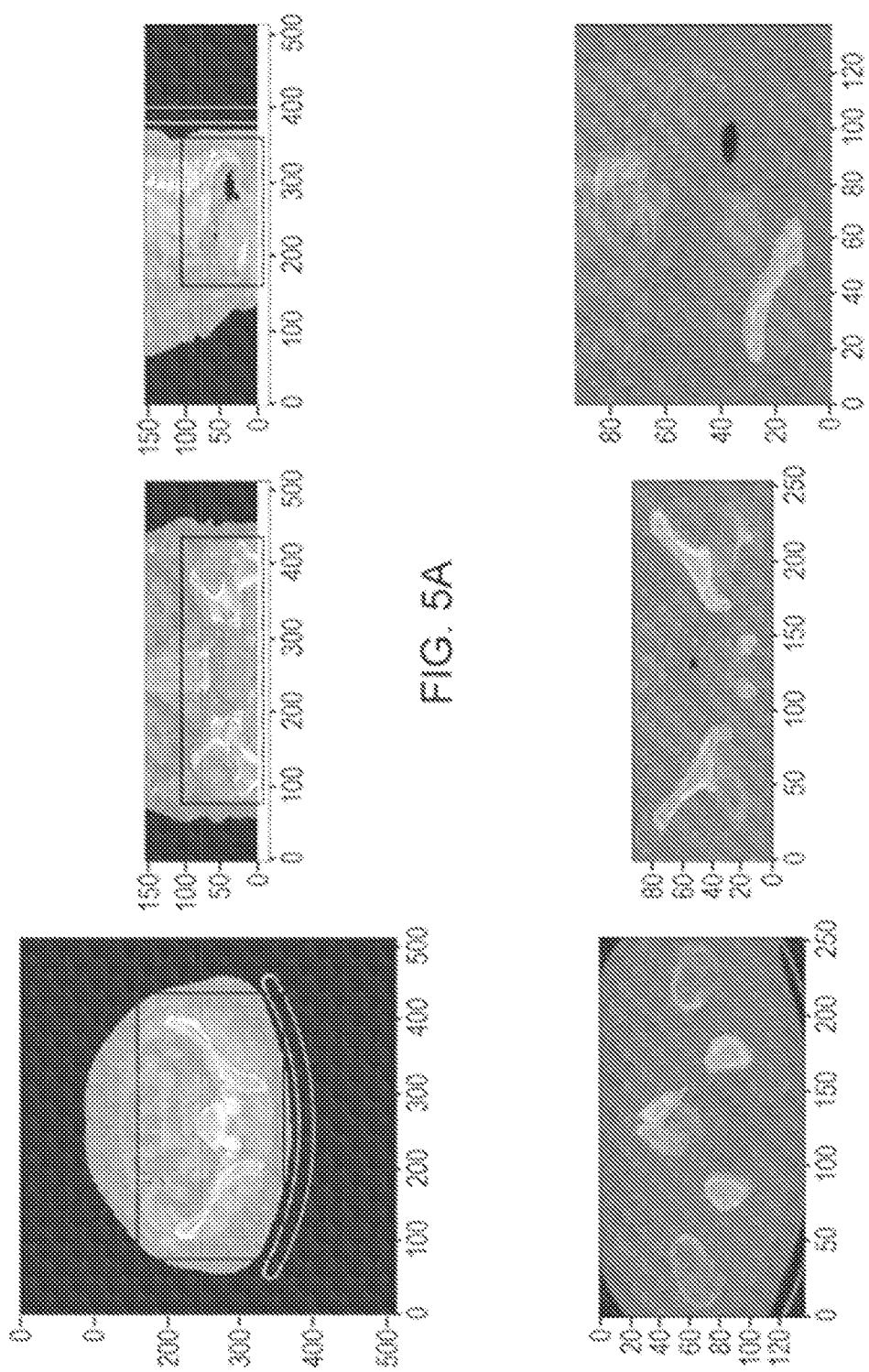


FIG. 5A

FIG. 5B

ES 3 026 214 T3

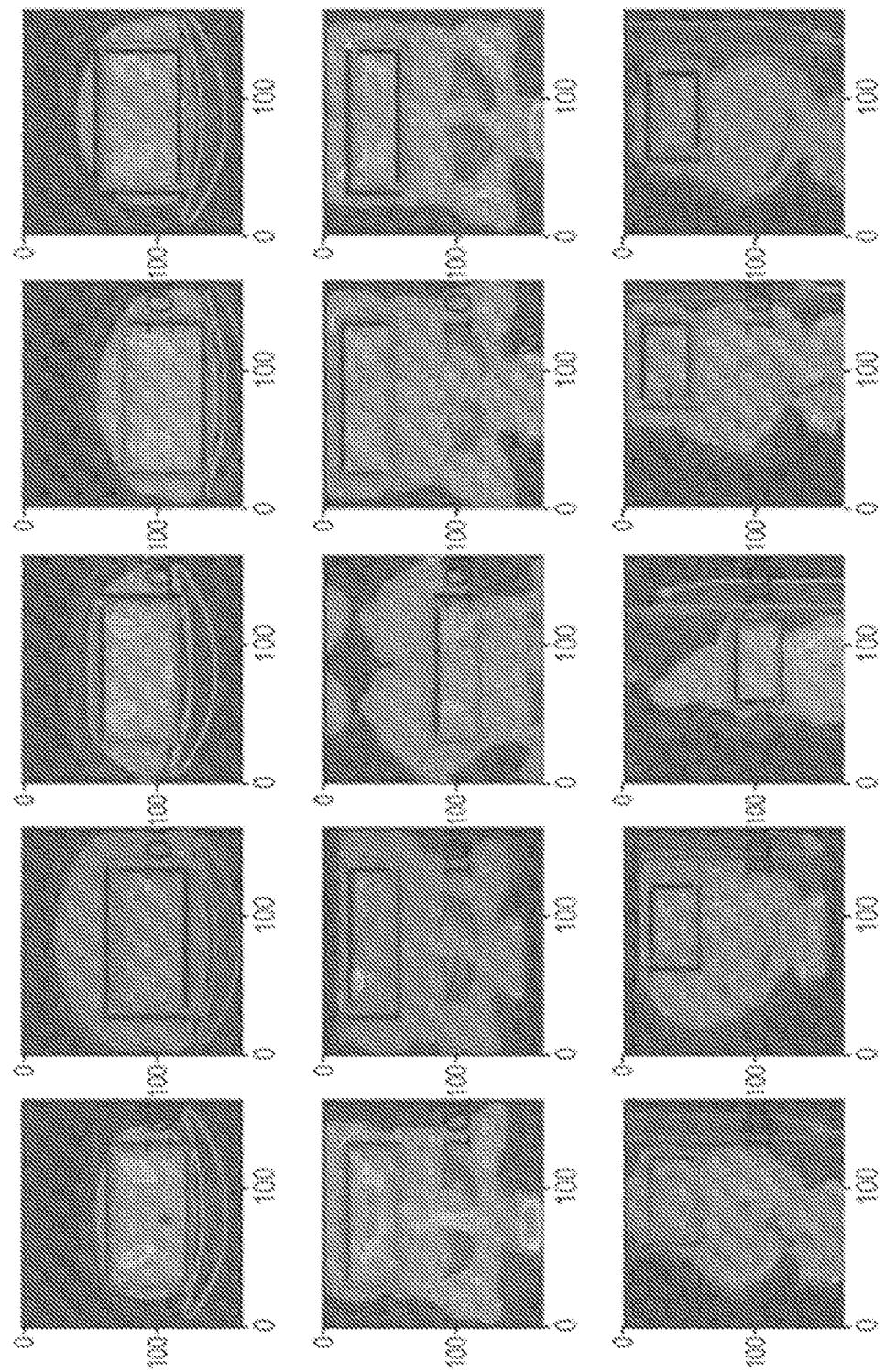


FIG. 6A

ES 3 026 214 T3

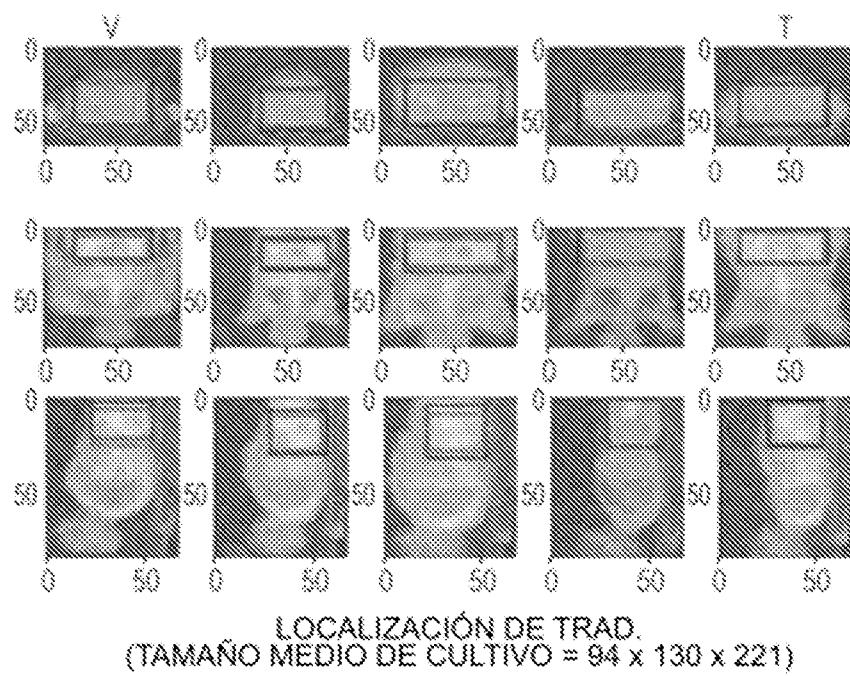


FIG. 6B

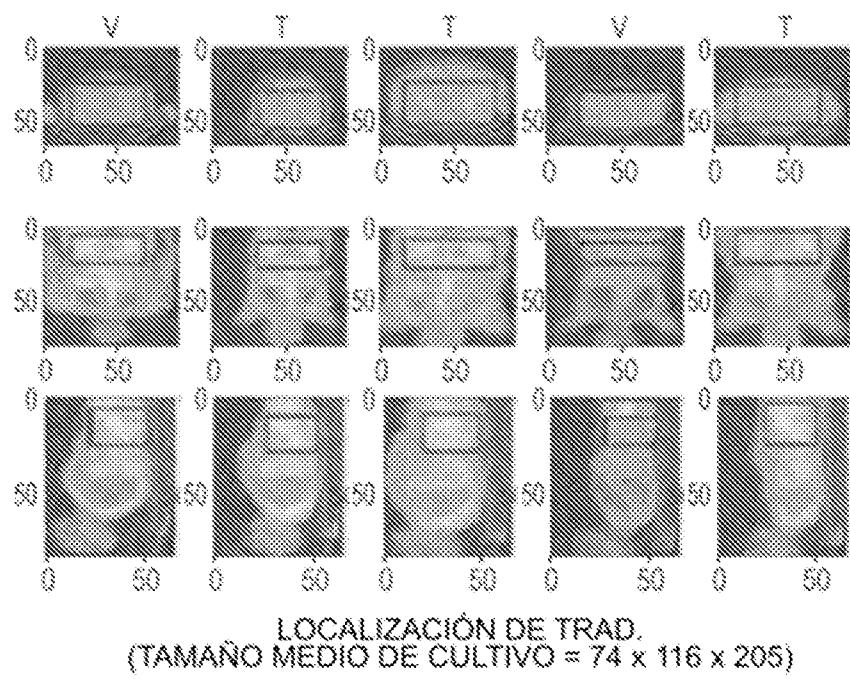


FIG. 6C

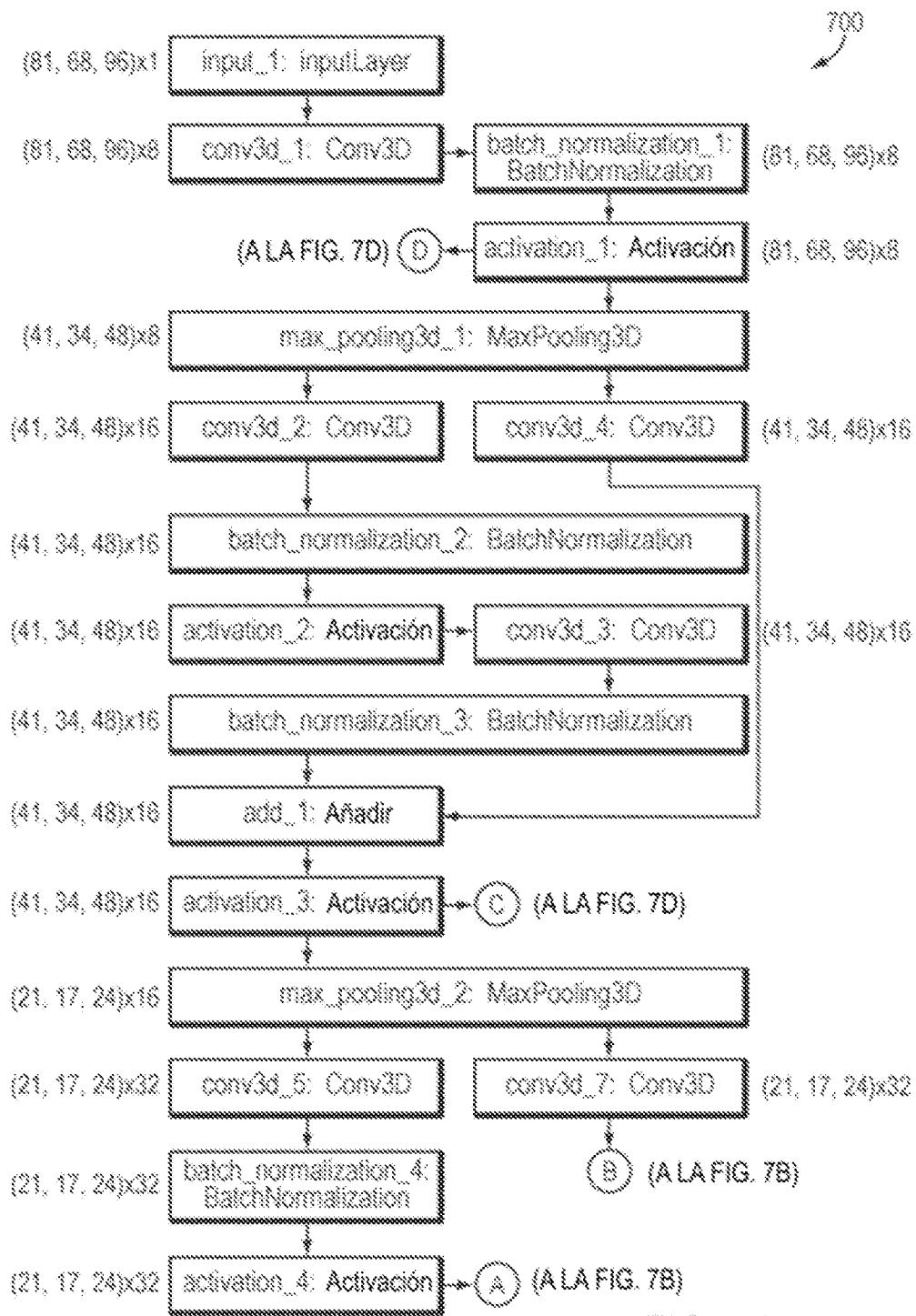


FIG. 7A

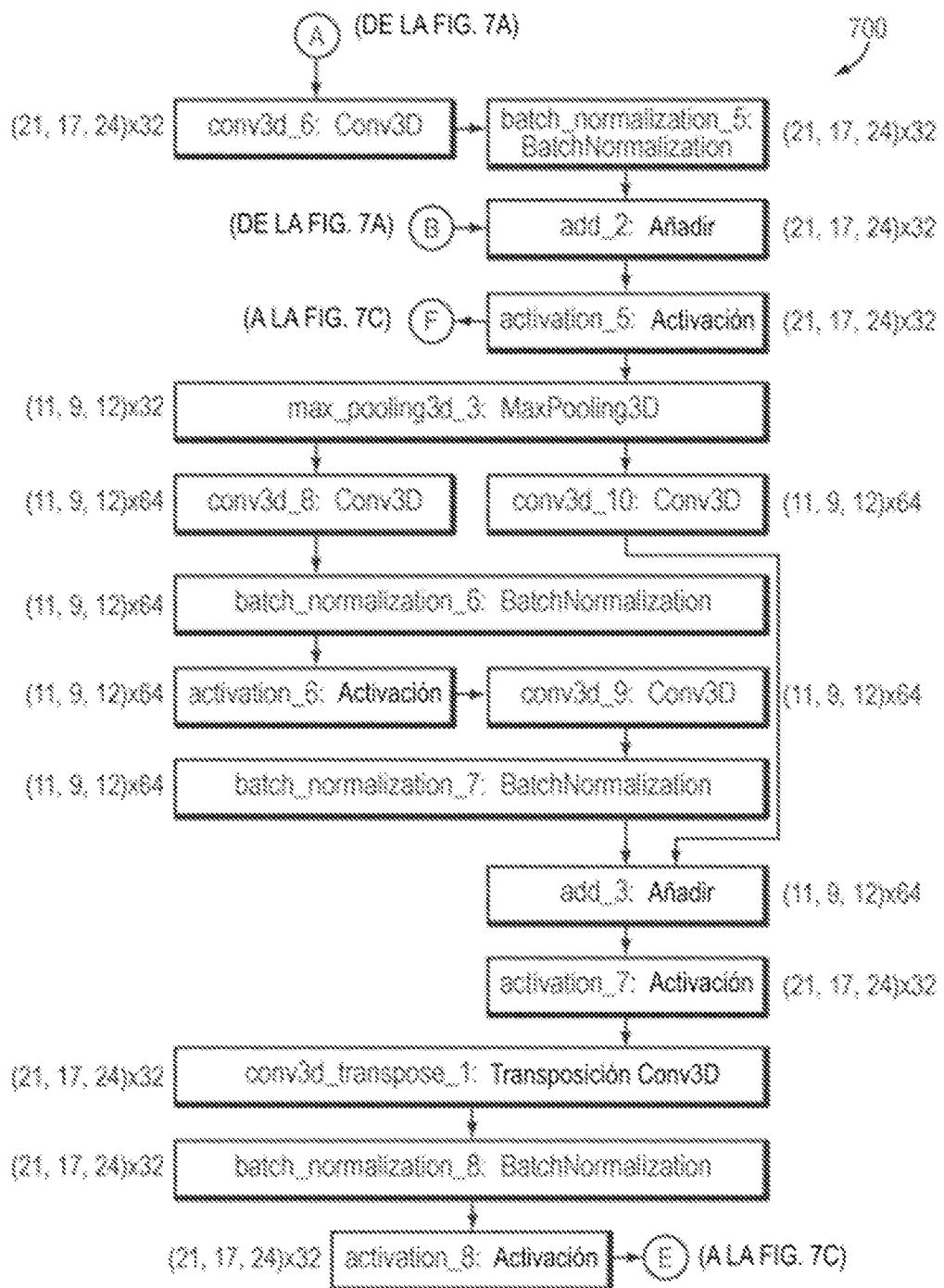


FIG. 7B

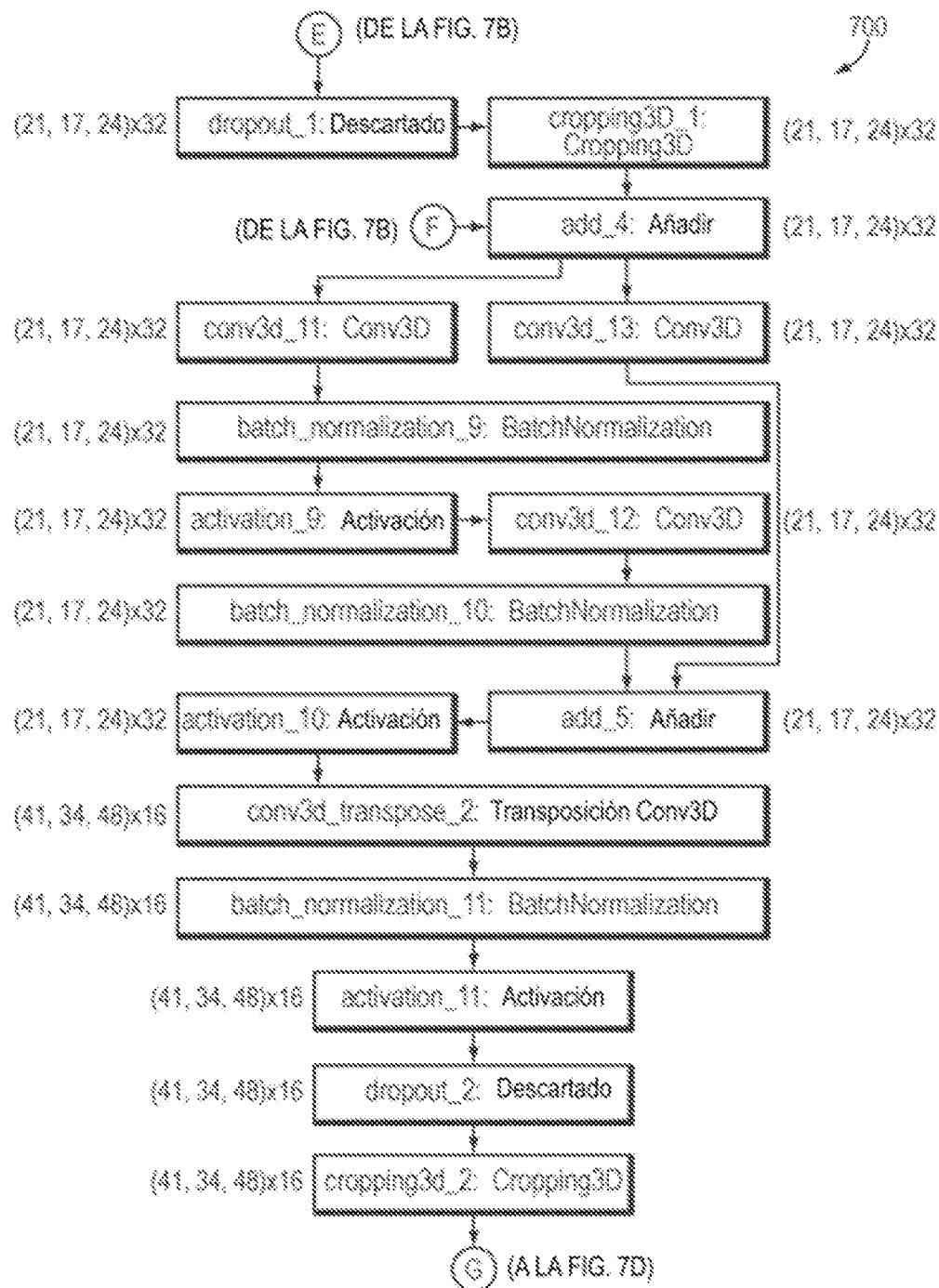


FIG. 7C

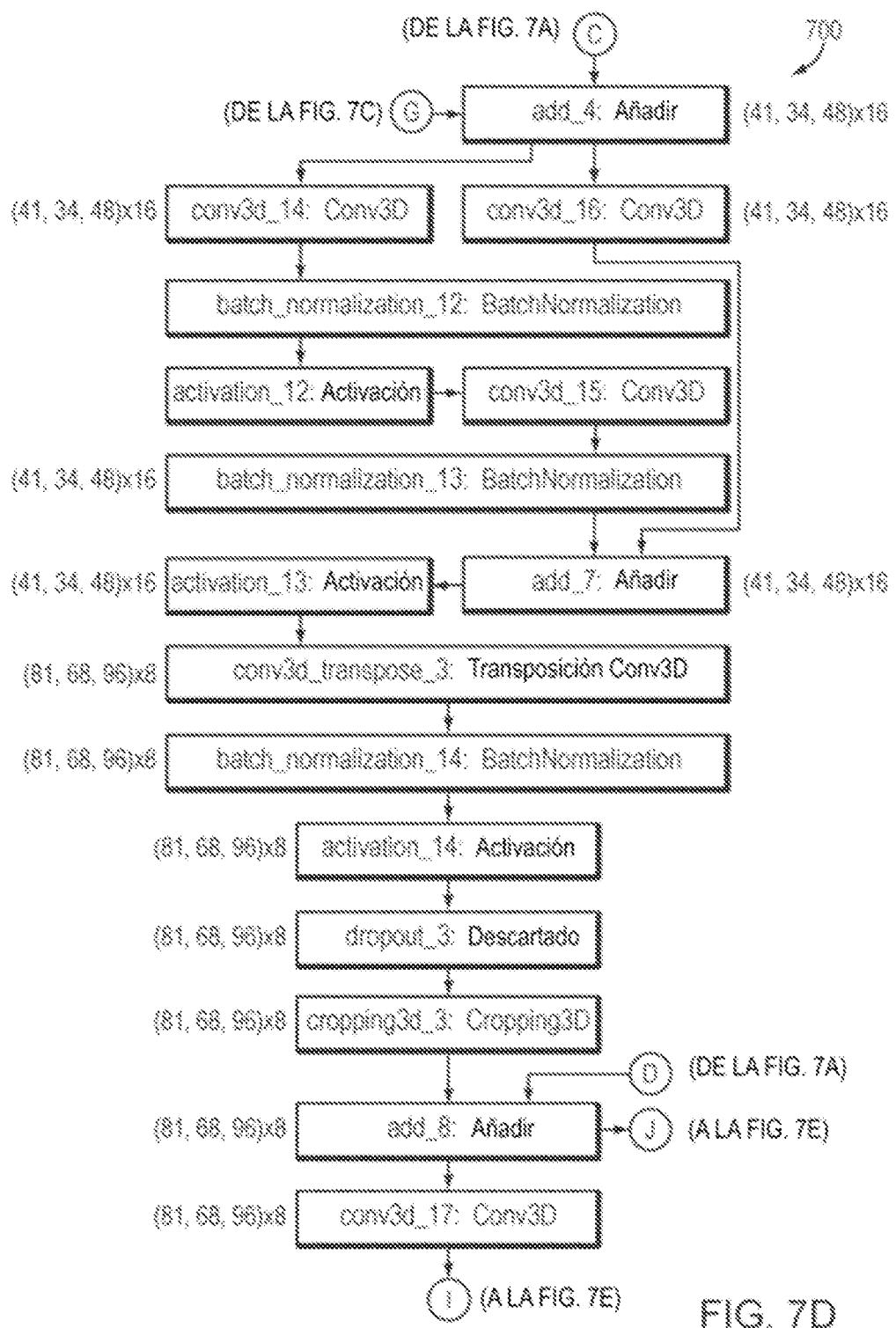


FIG. 7D

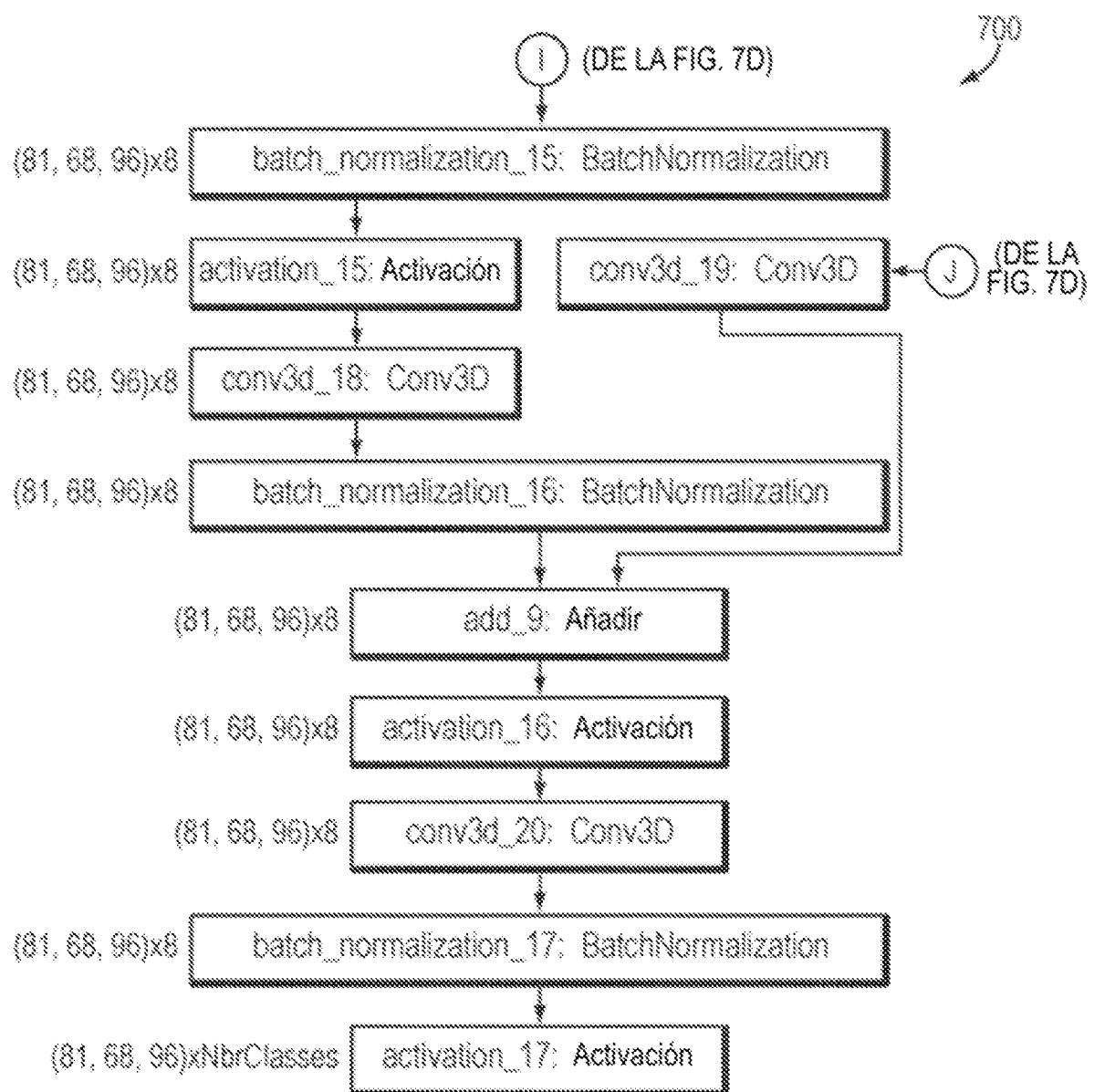


FIG. 7E

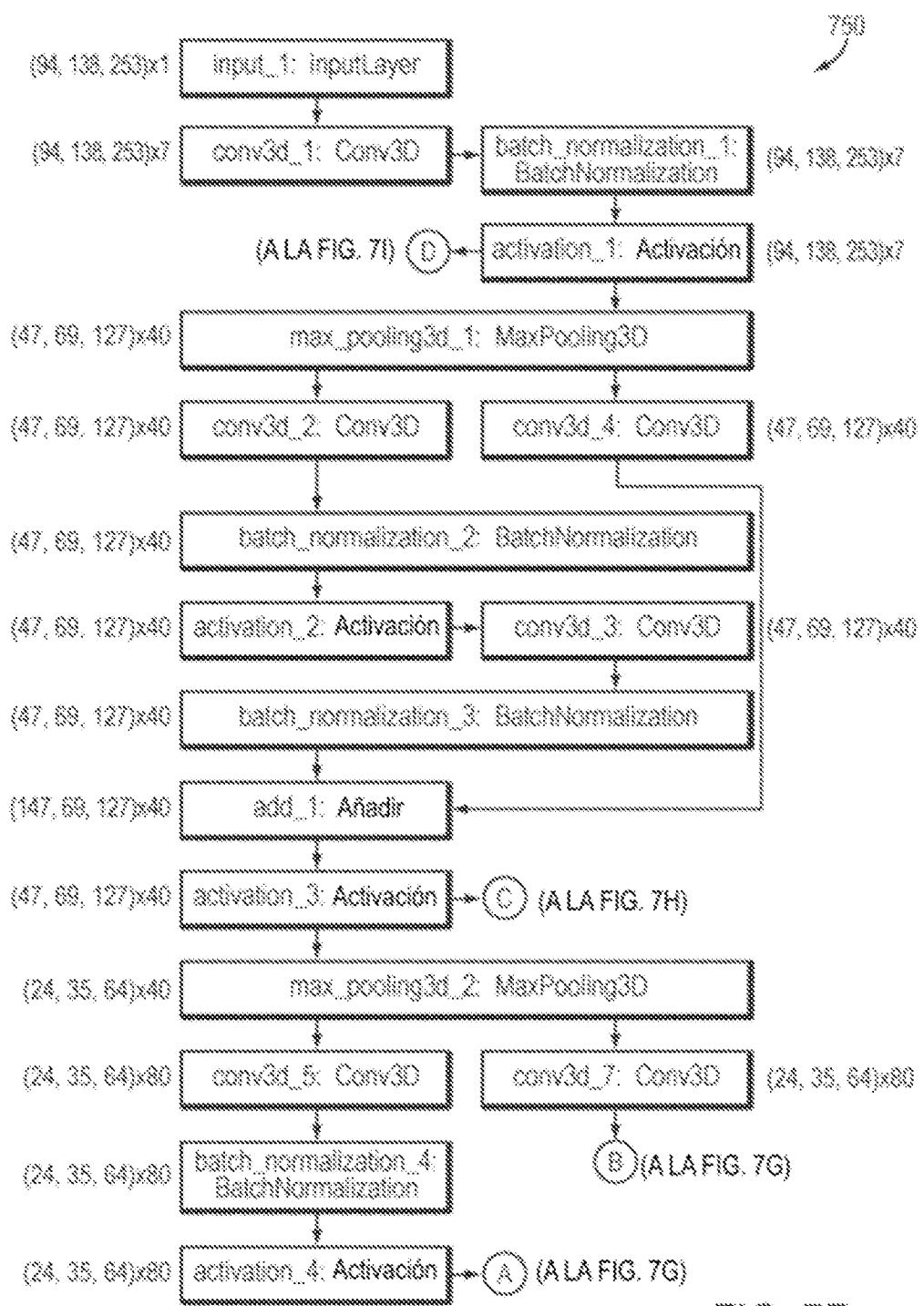


FIG. 7F

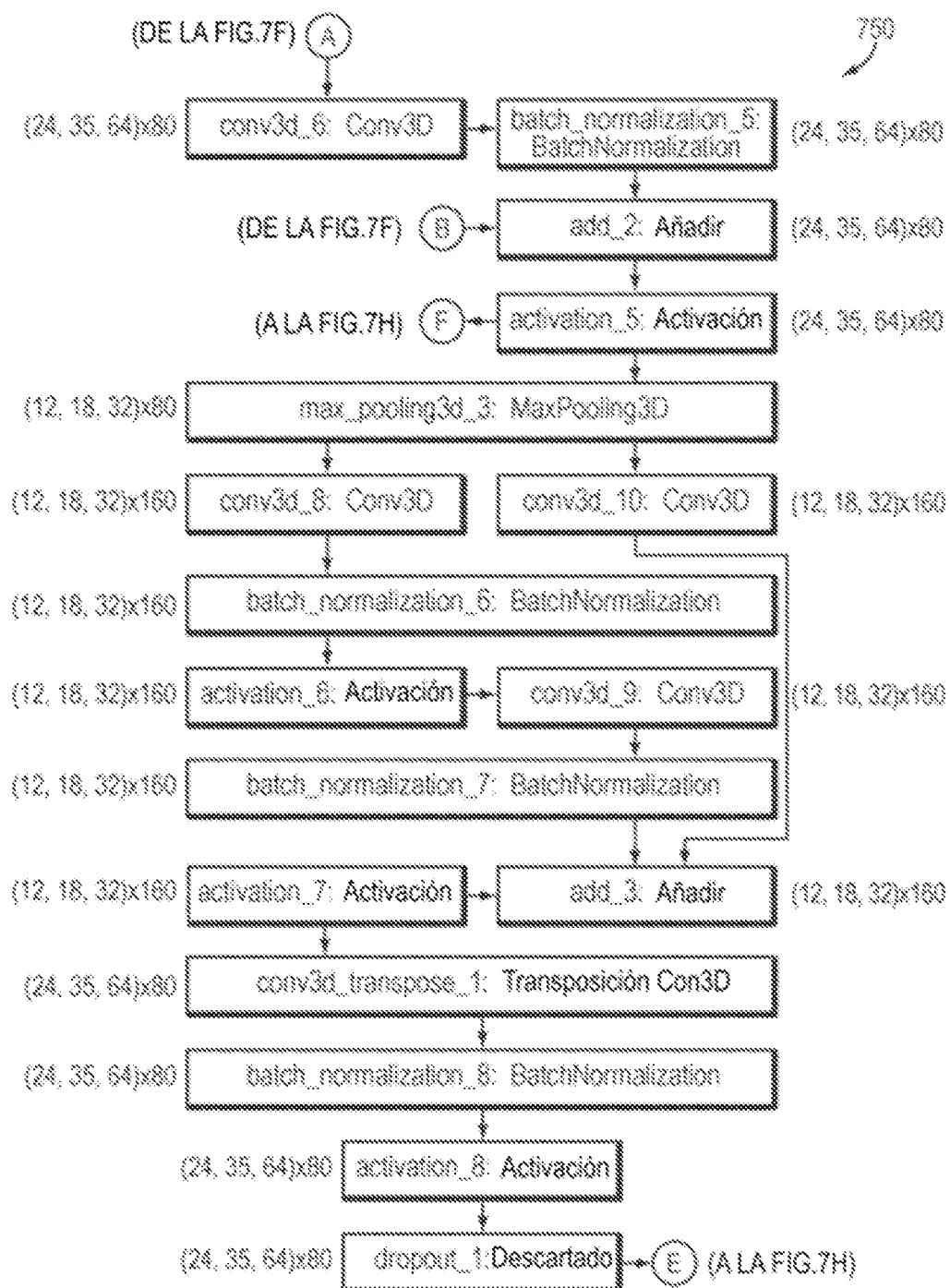


FIG. 7G

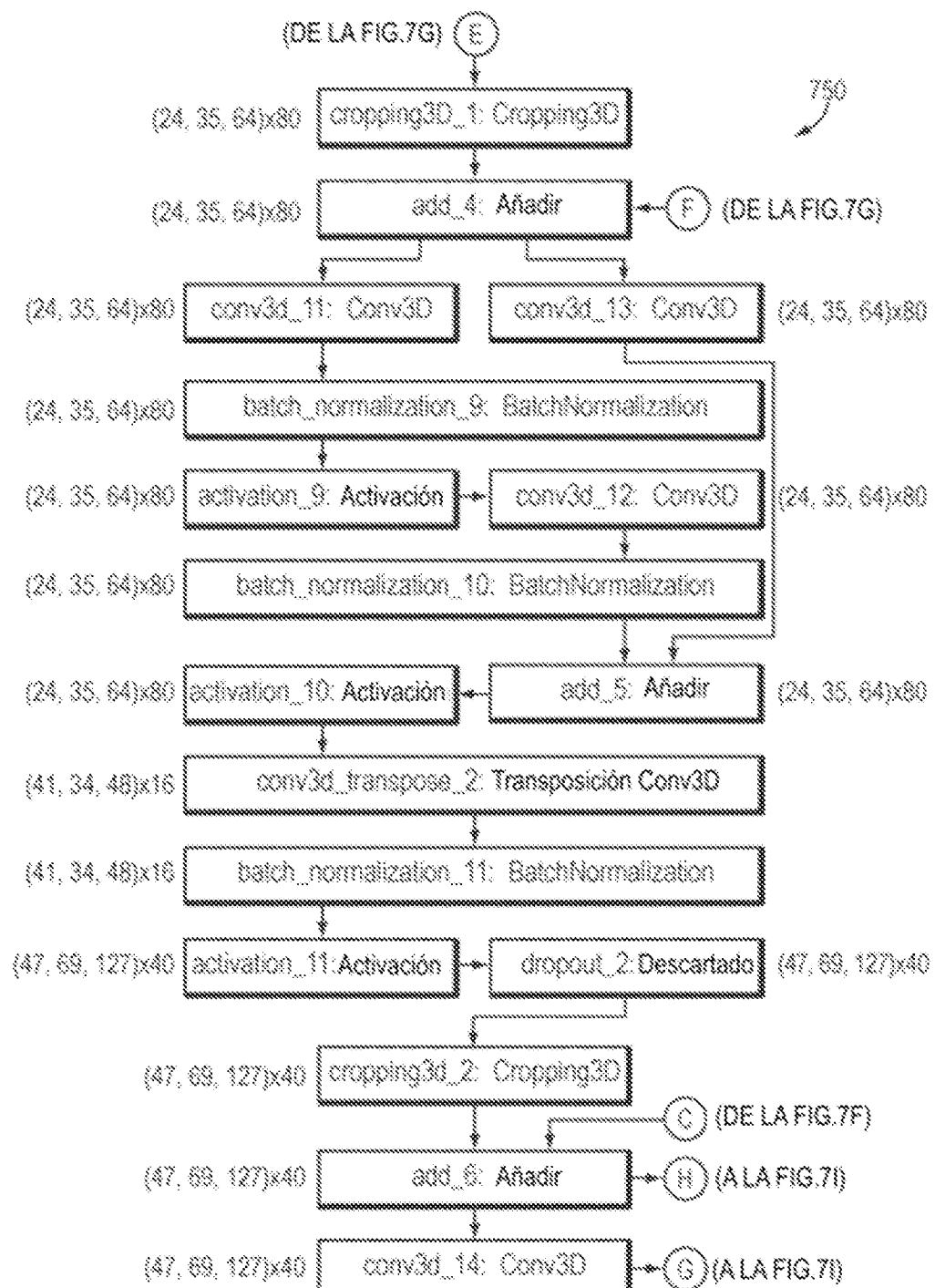


FIG. 7H

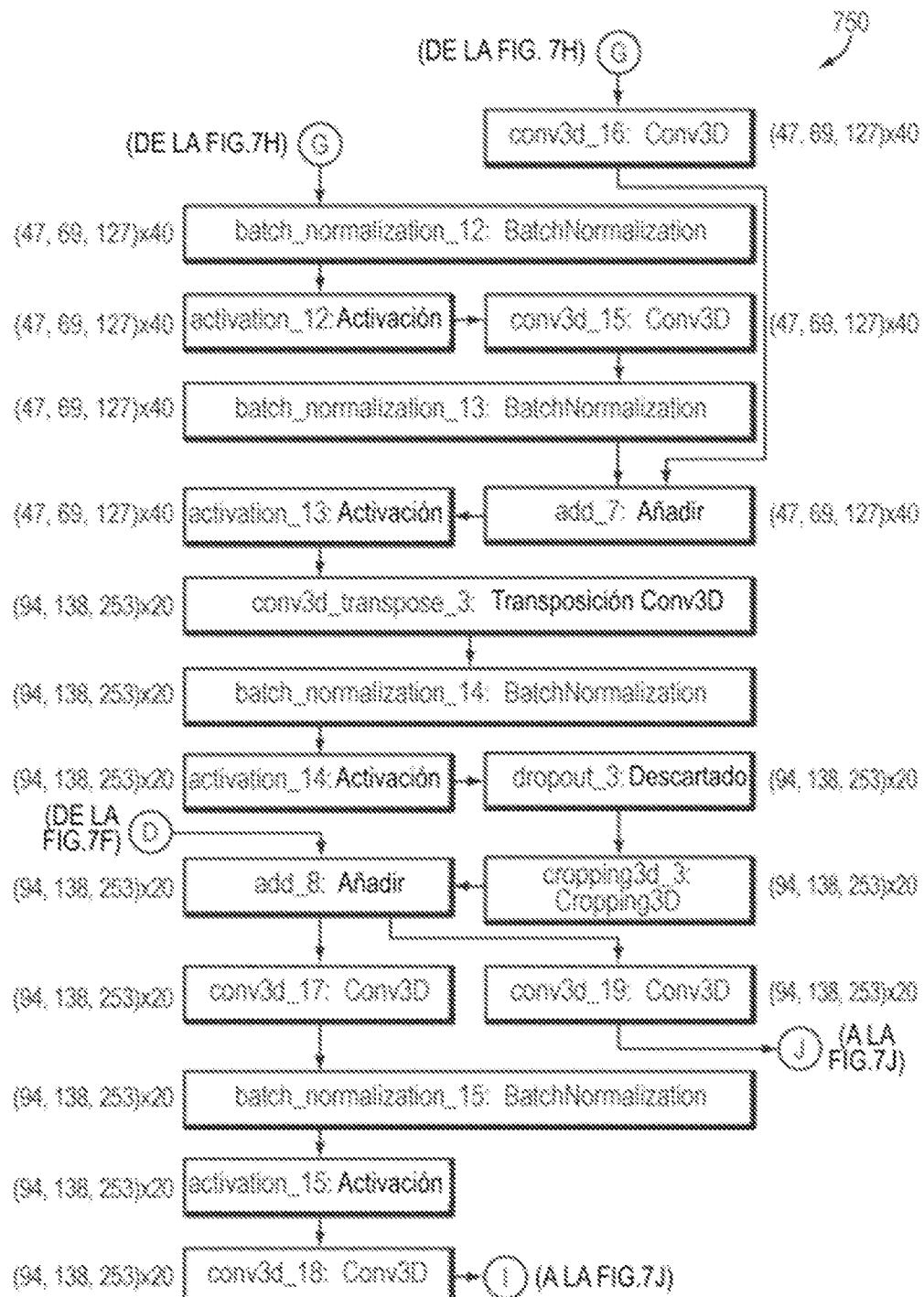


FIG. 7I

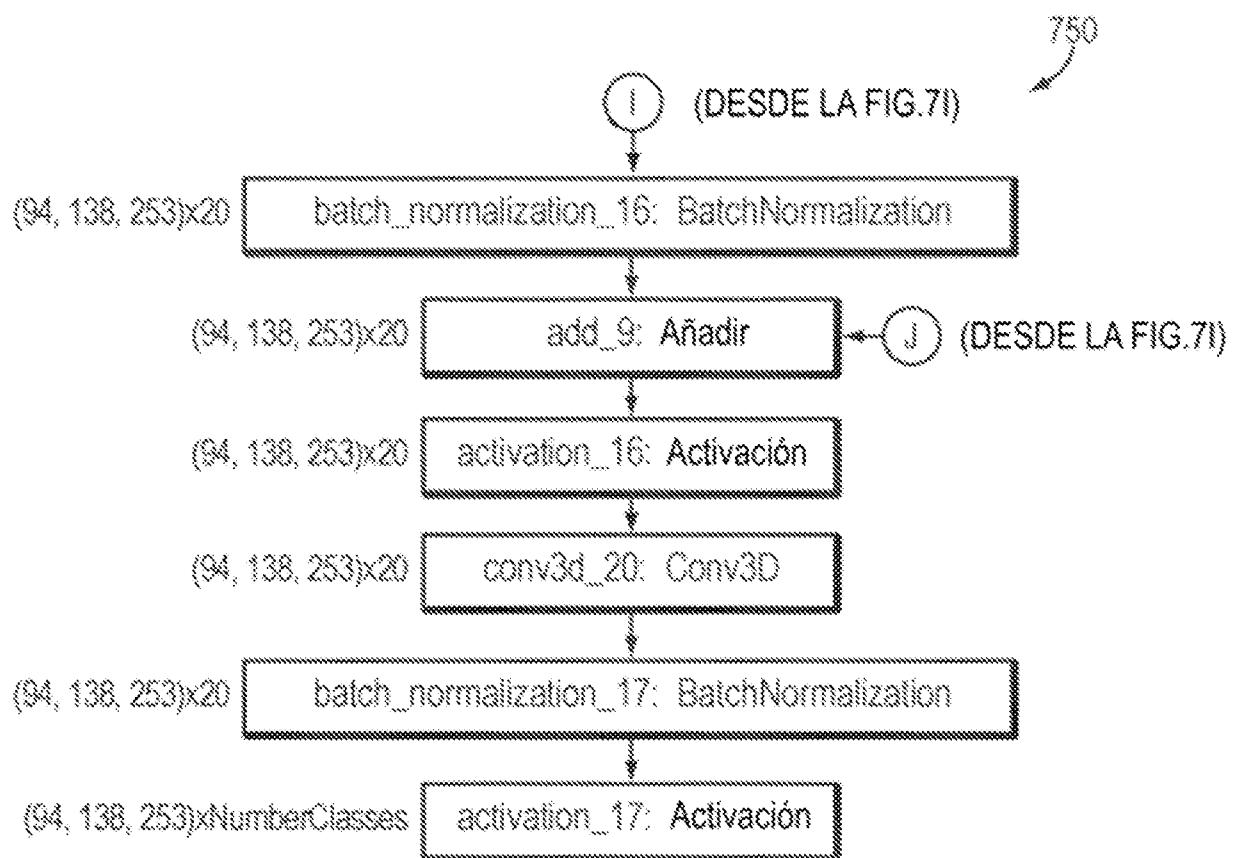


FIG. 7J

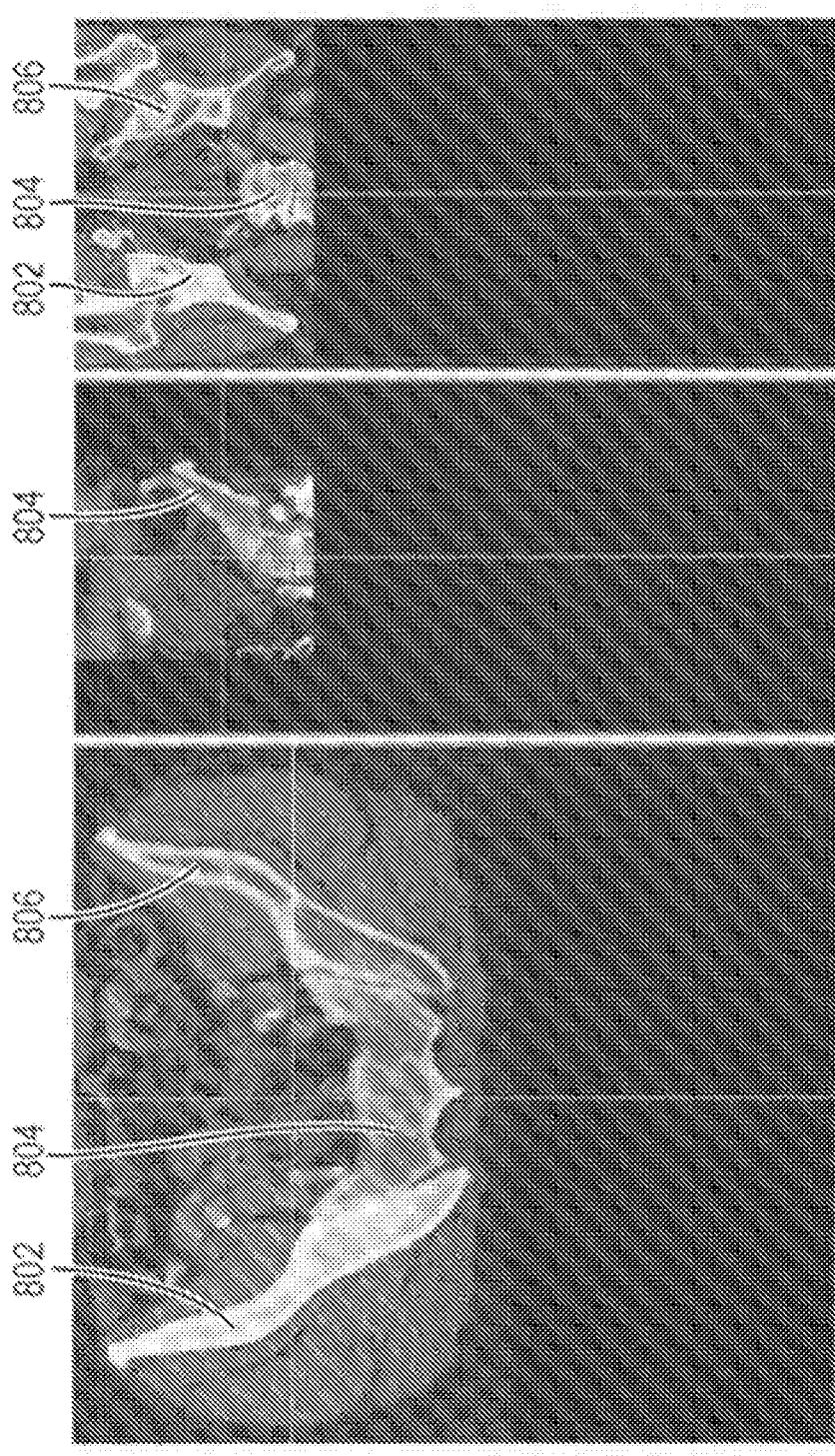


FIG. 8A

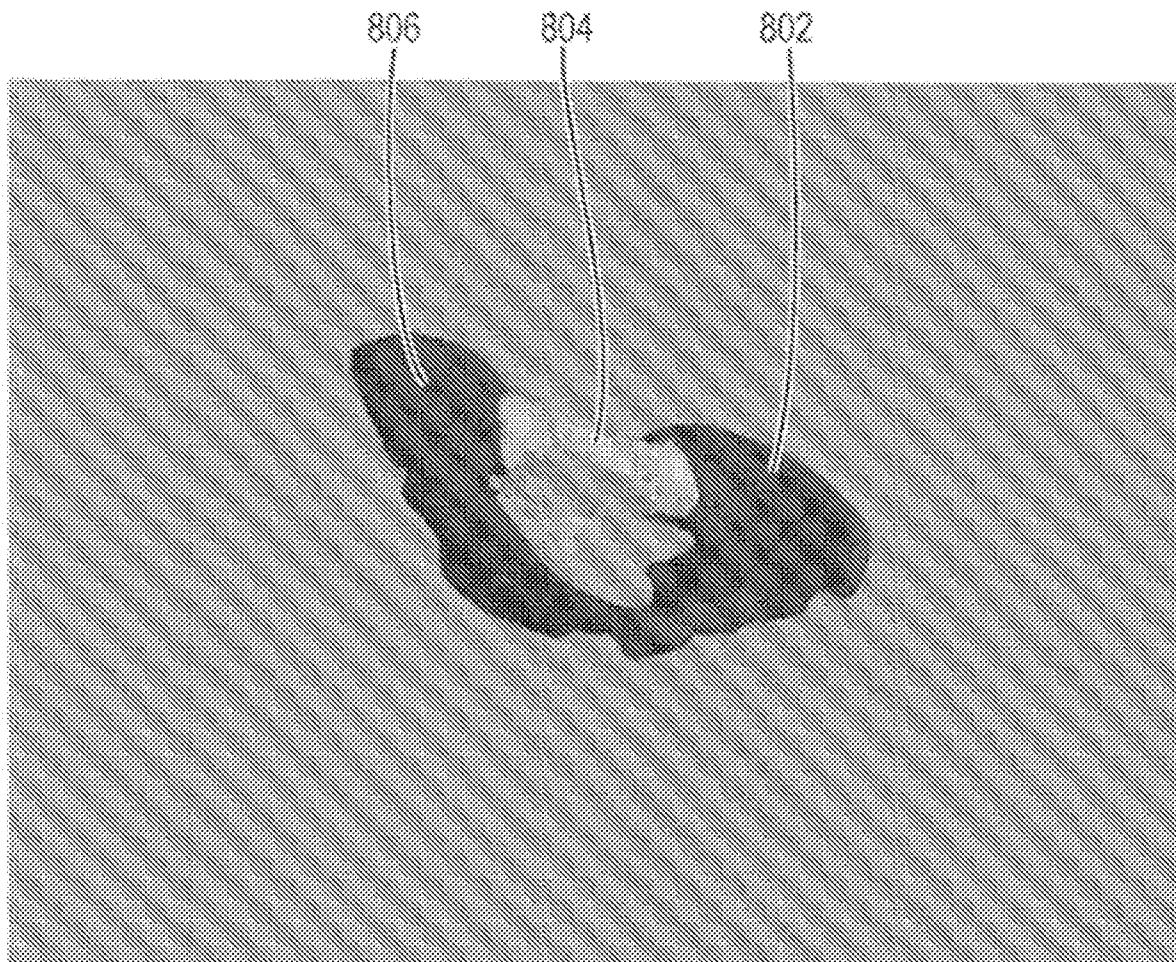


FIG. 8B

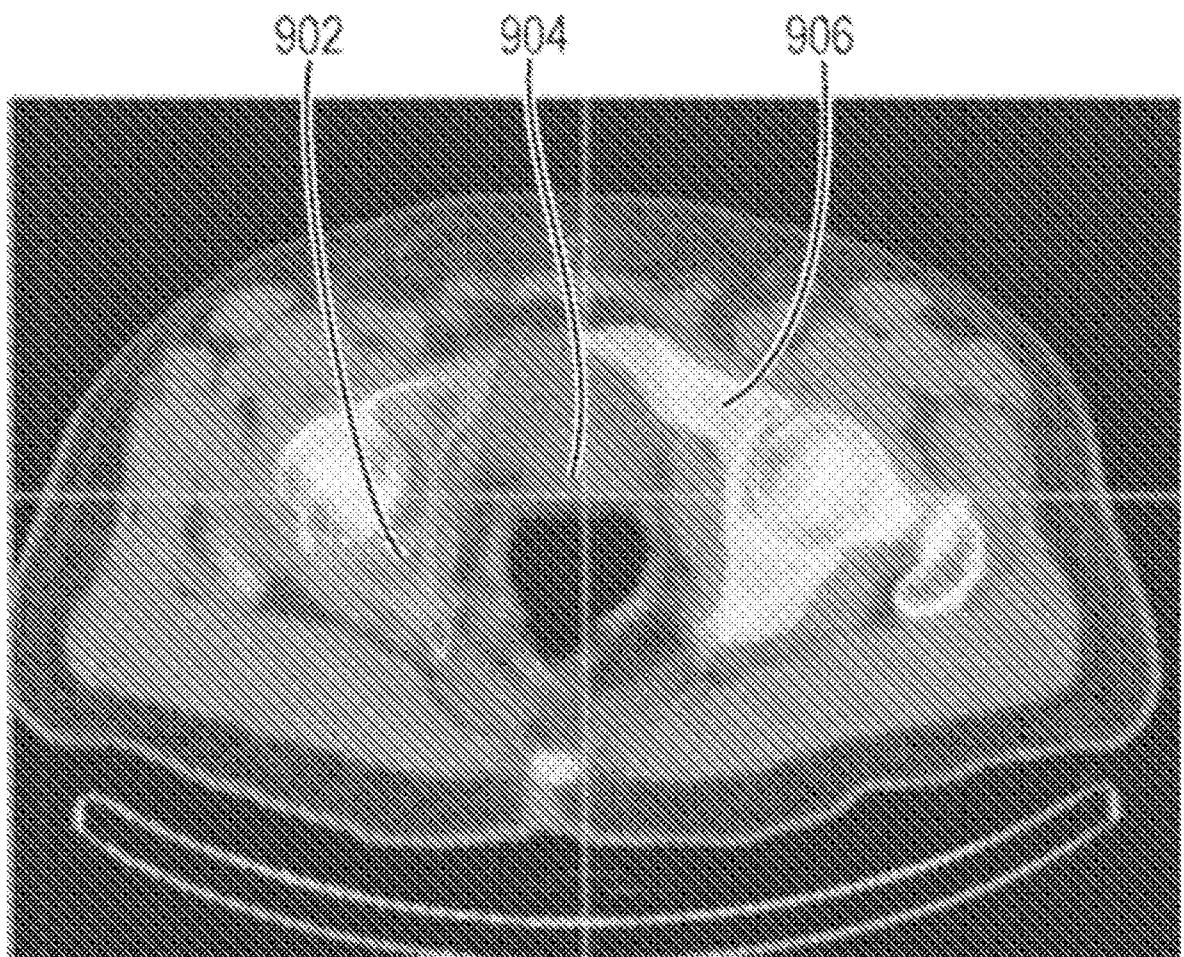


FIG. 9A

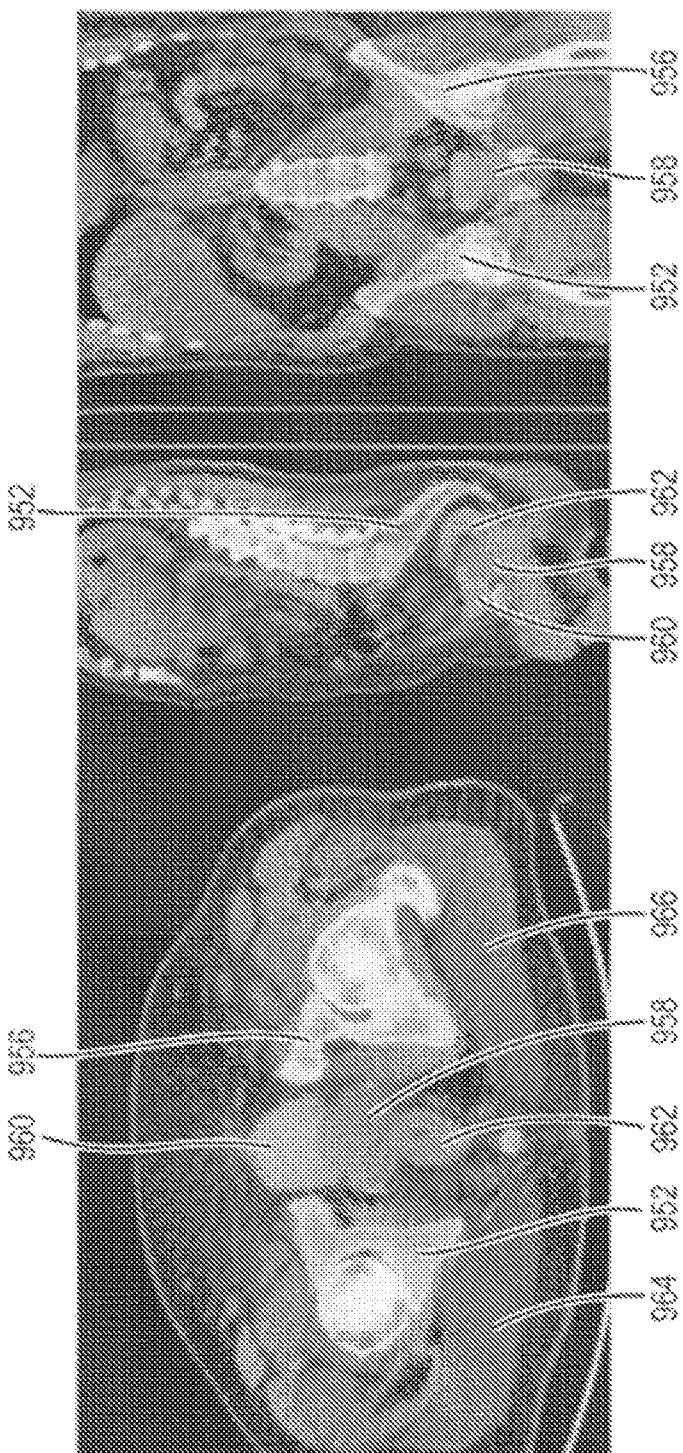


FIG. 9B



FIG. 10

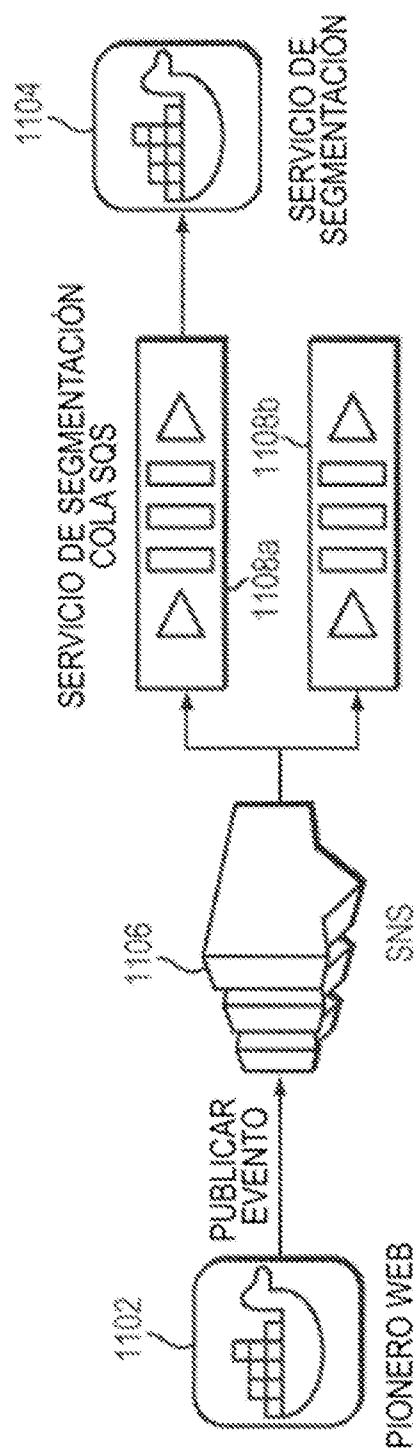
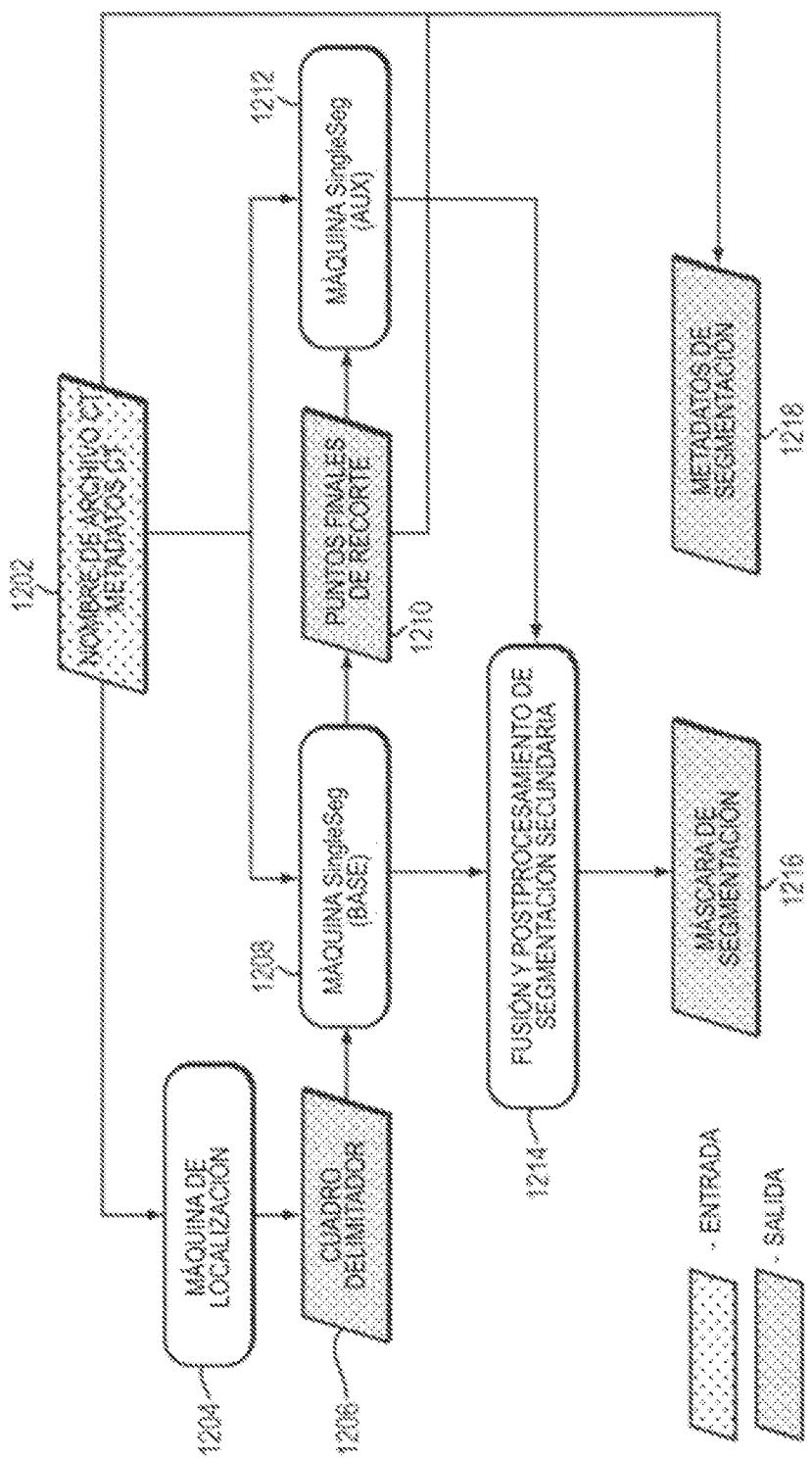
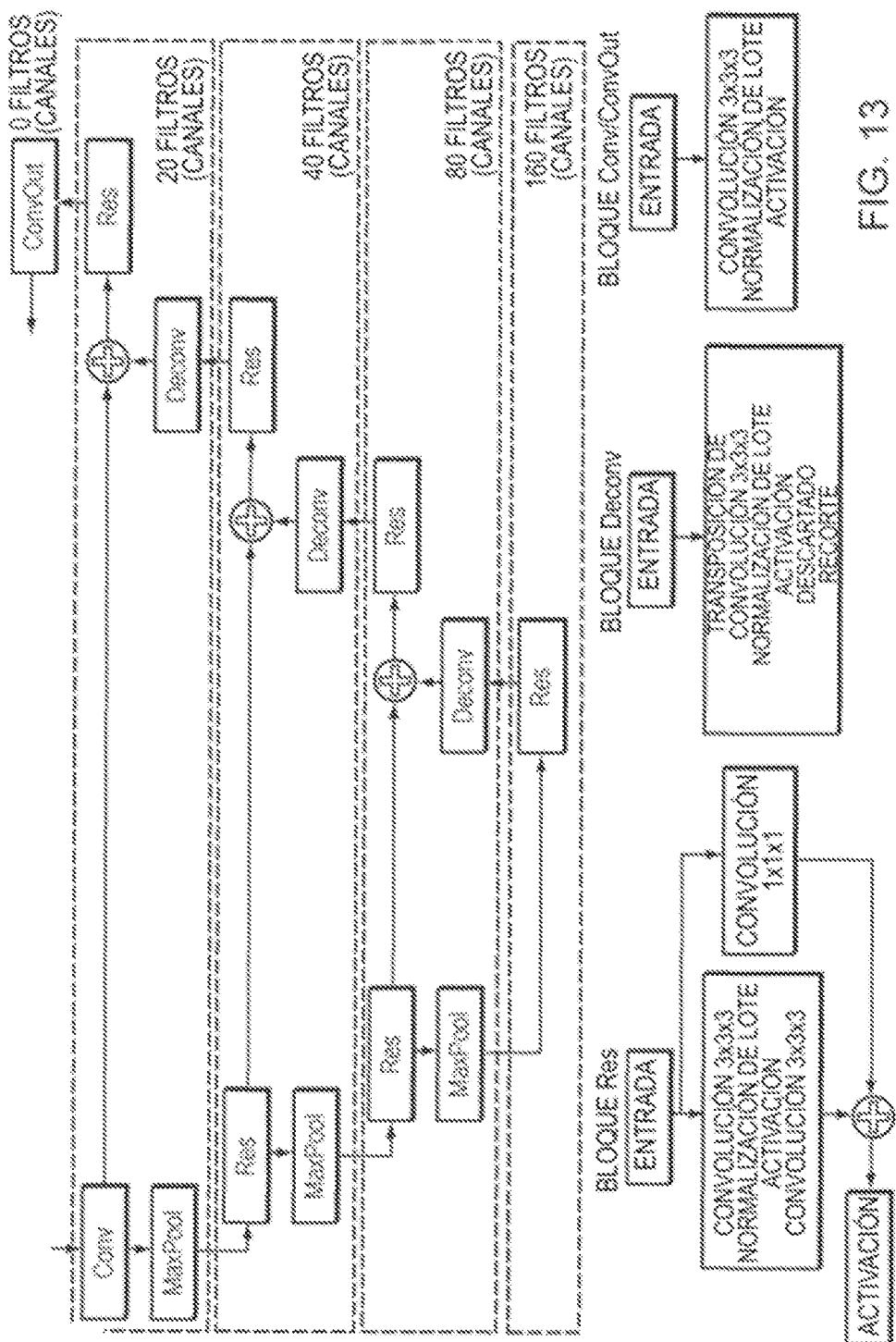


FIG. 11



12



13

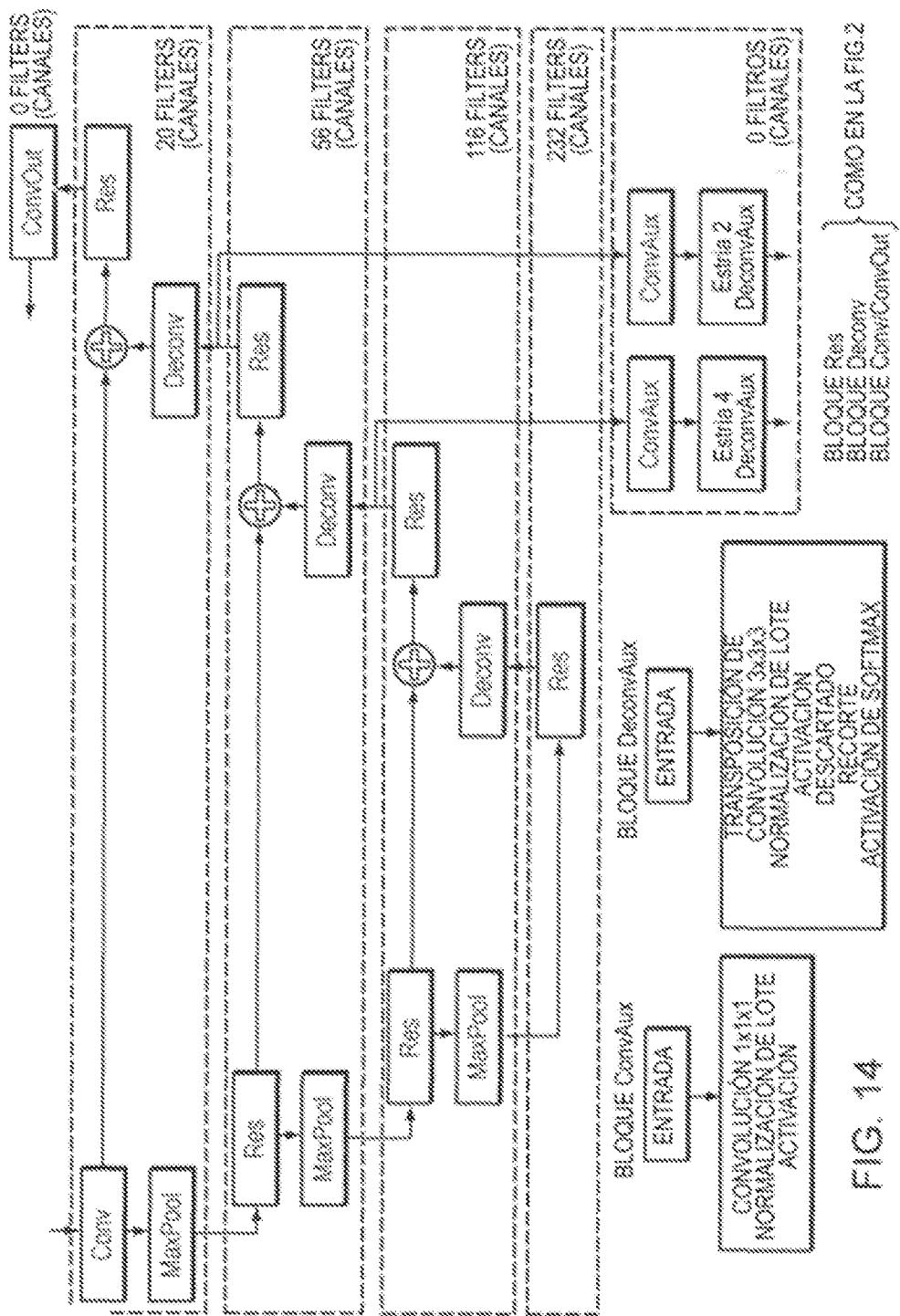


FIG. 14

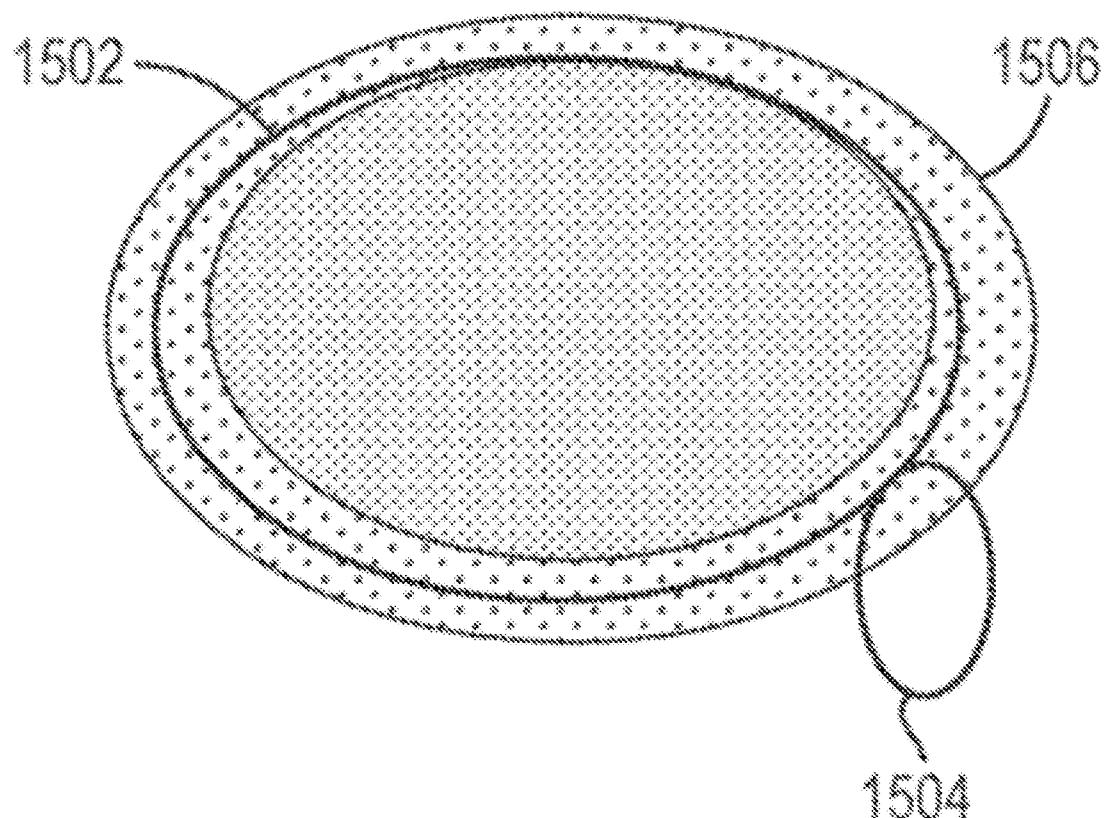


FIG. 15

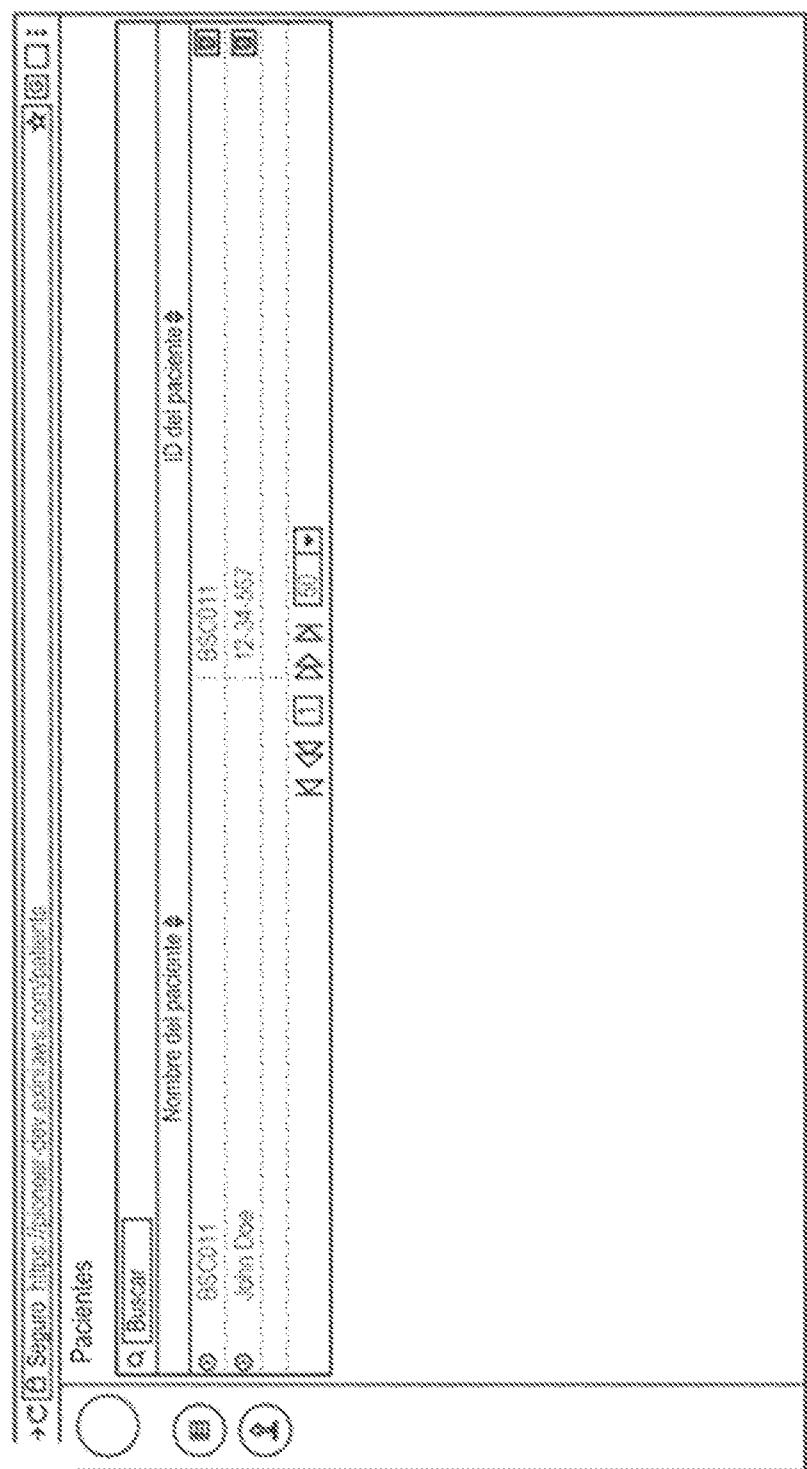


FIG. 164

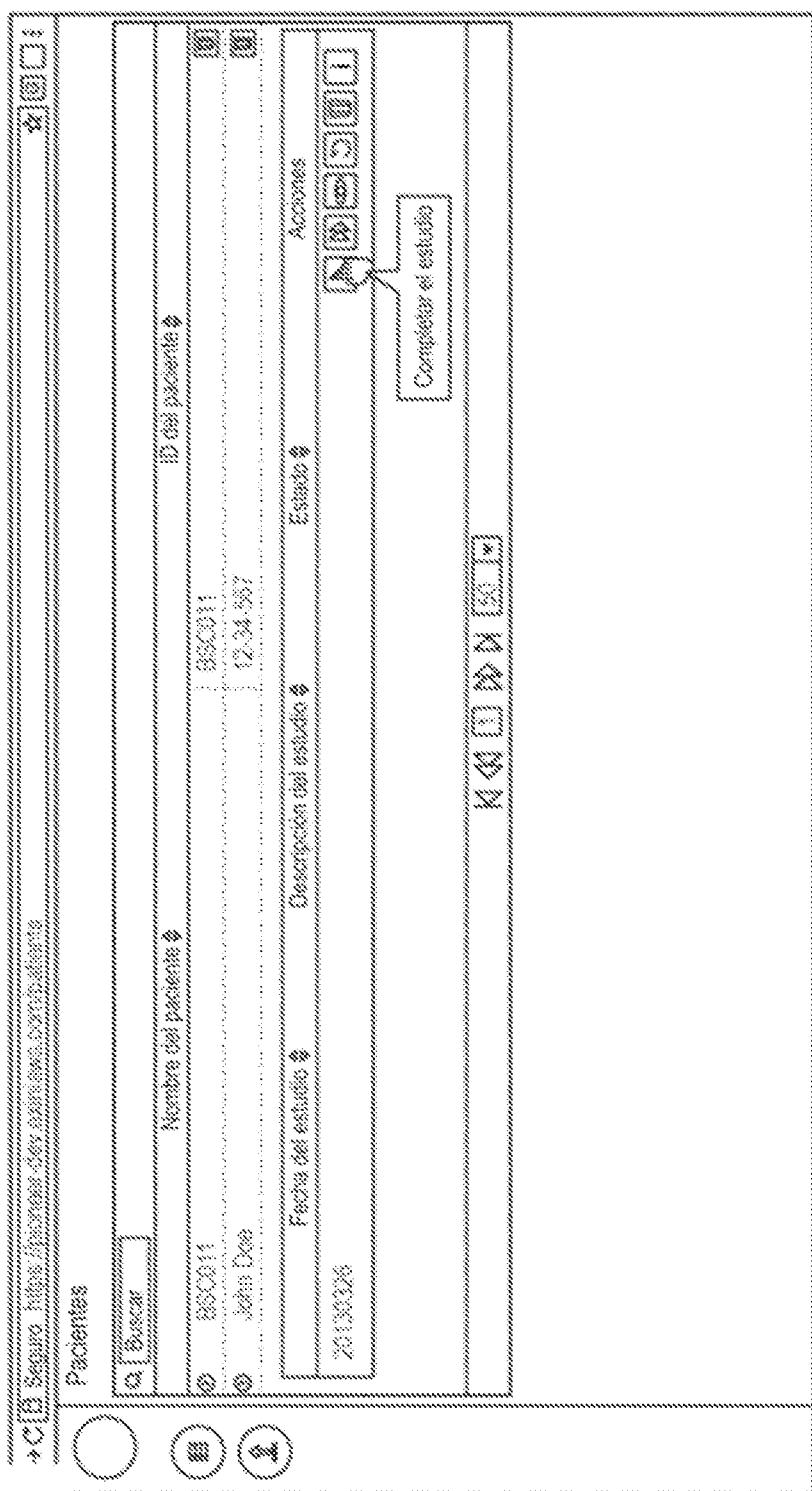


FIG. 16B

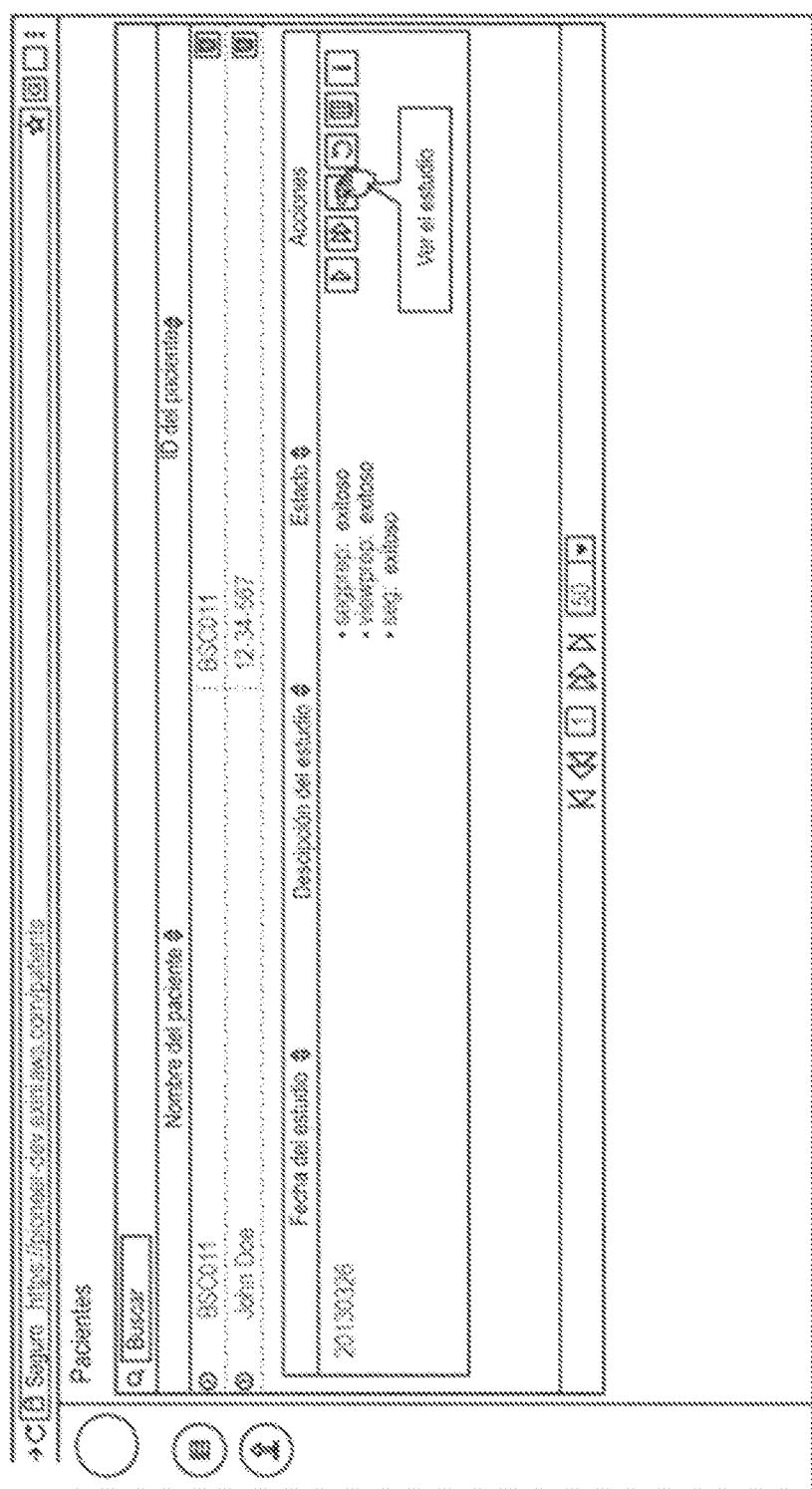


FIG. 16C

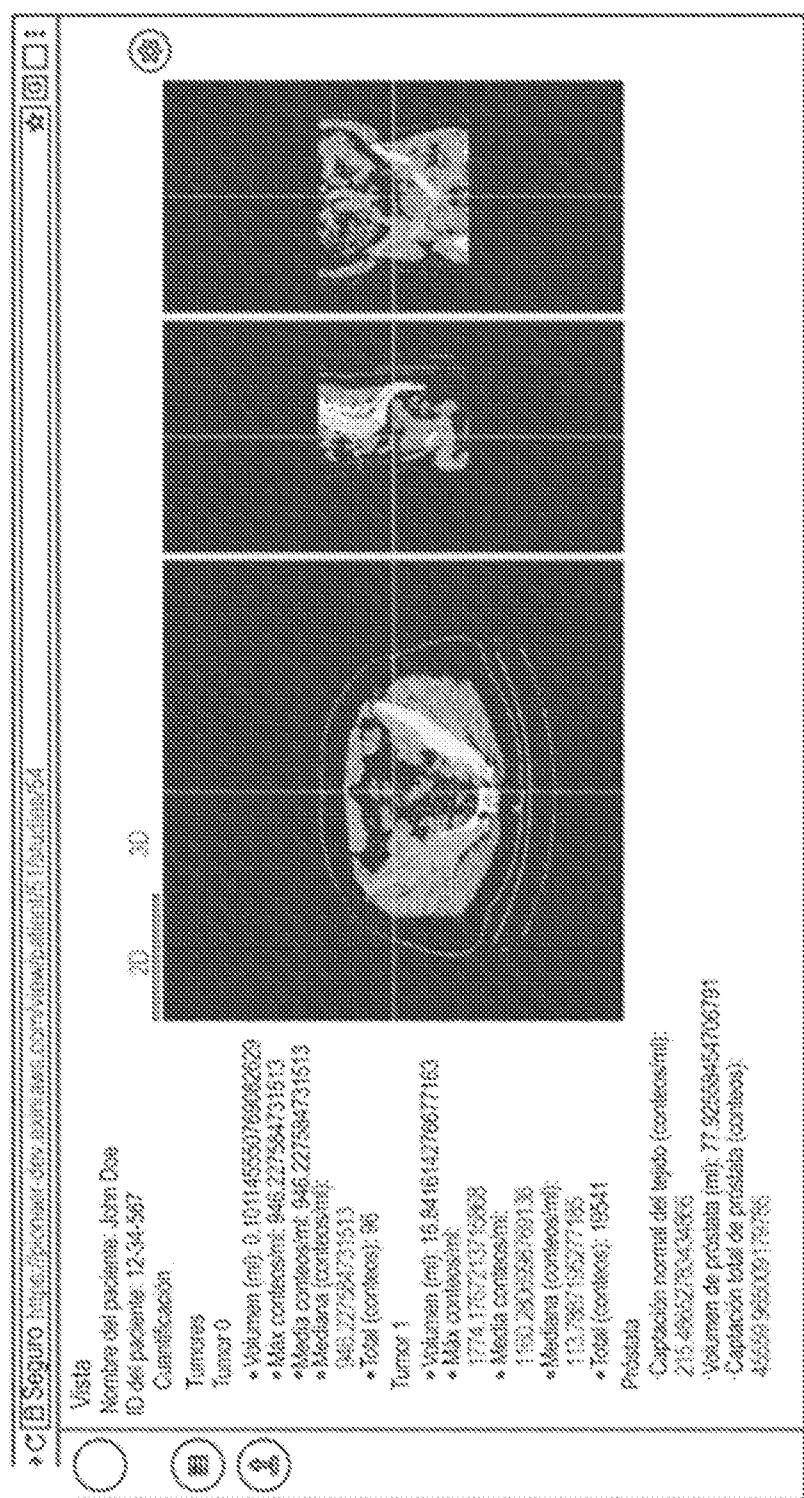
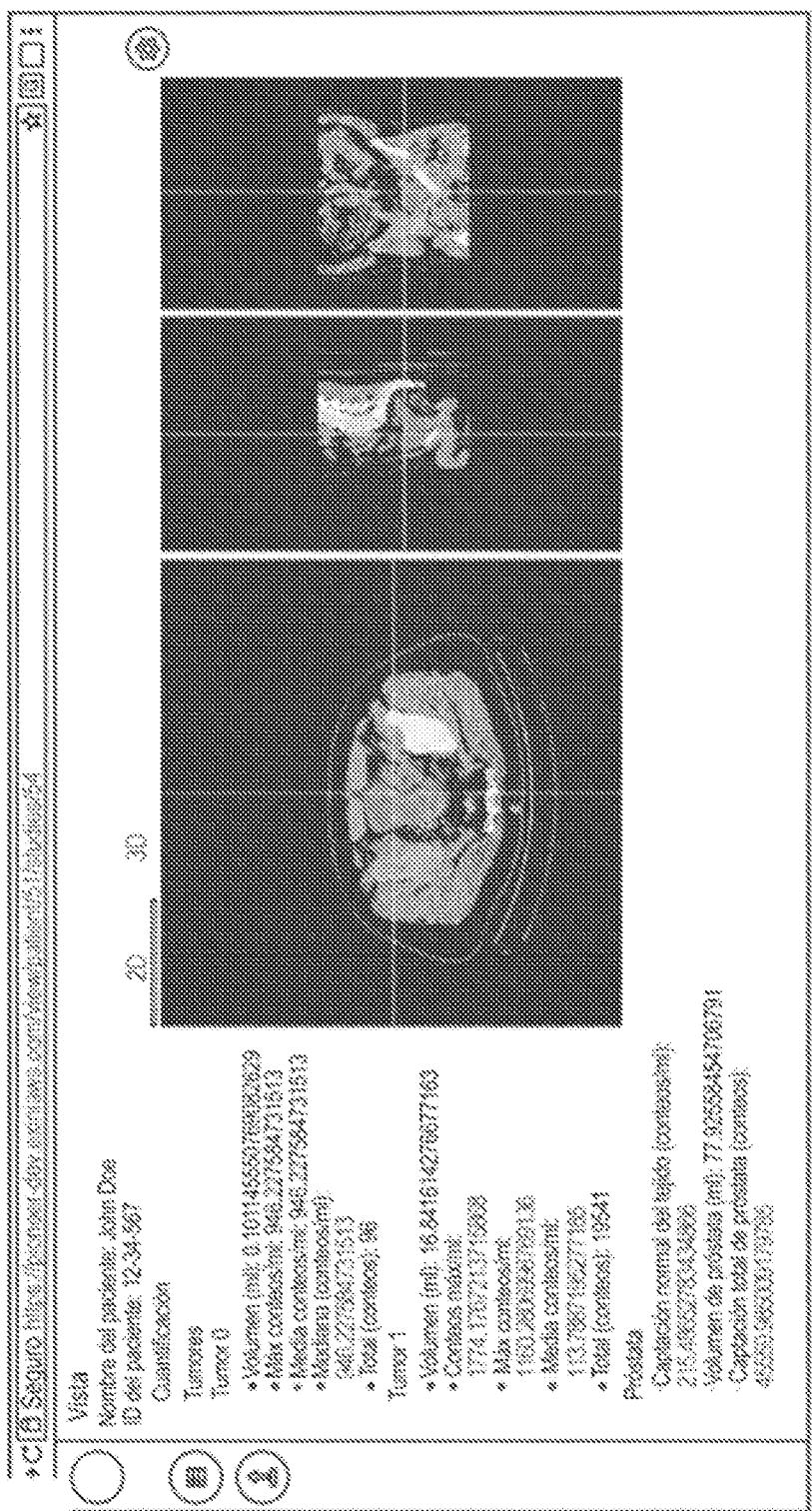
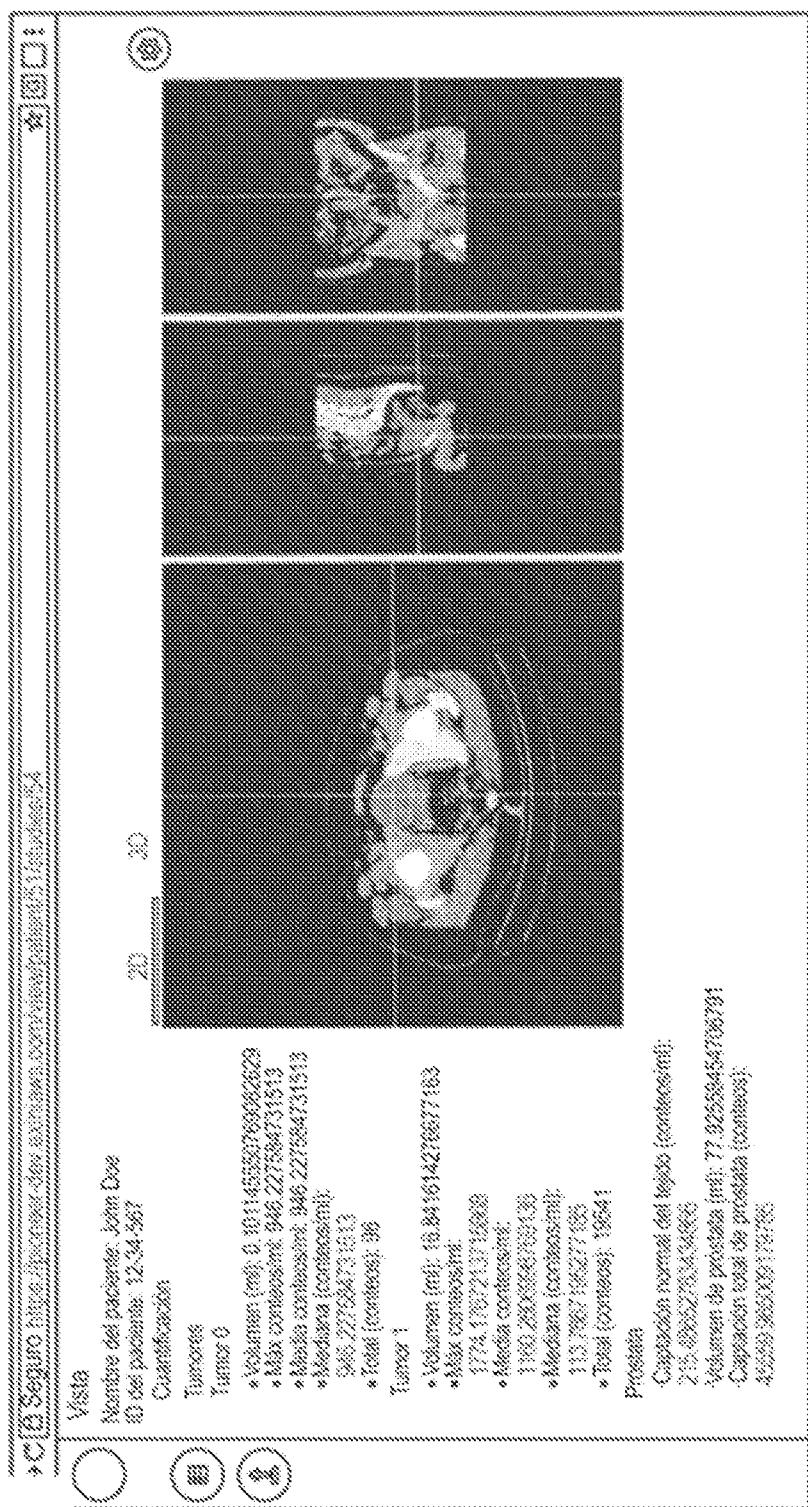


FIG. 17A



EIG. 178



EIG. 17C

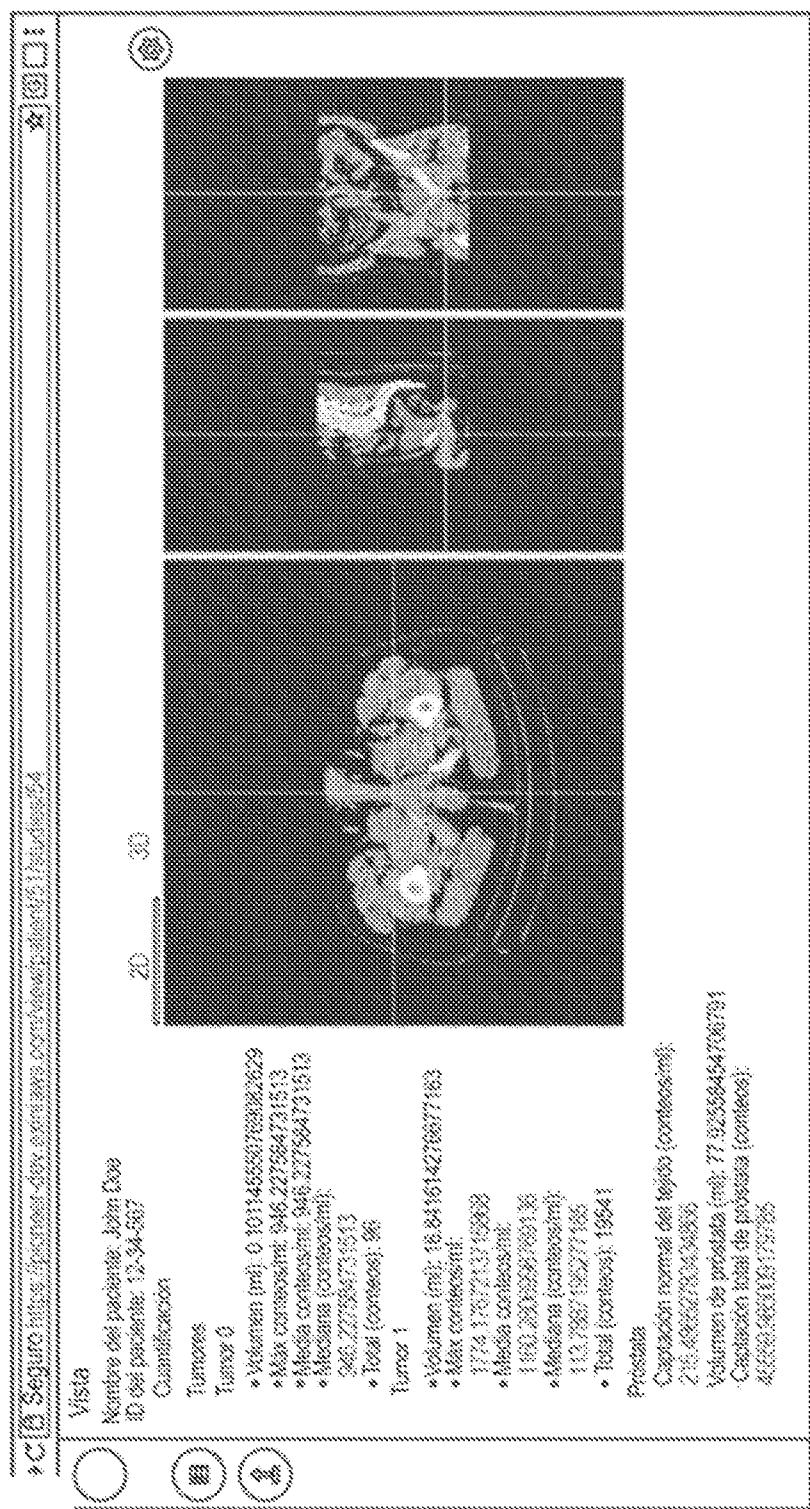


FIG. 17D

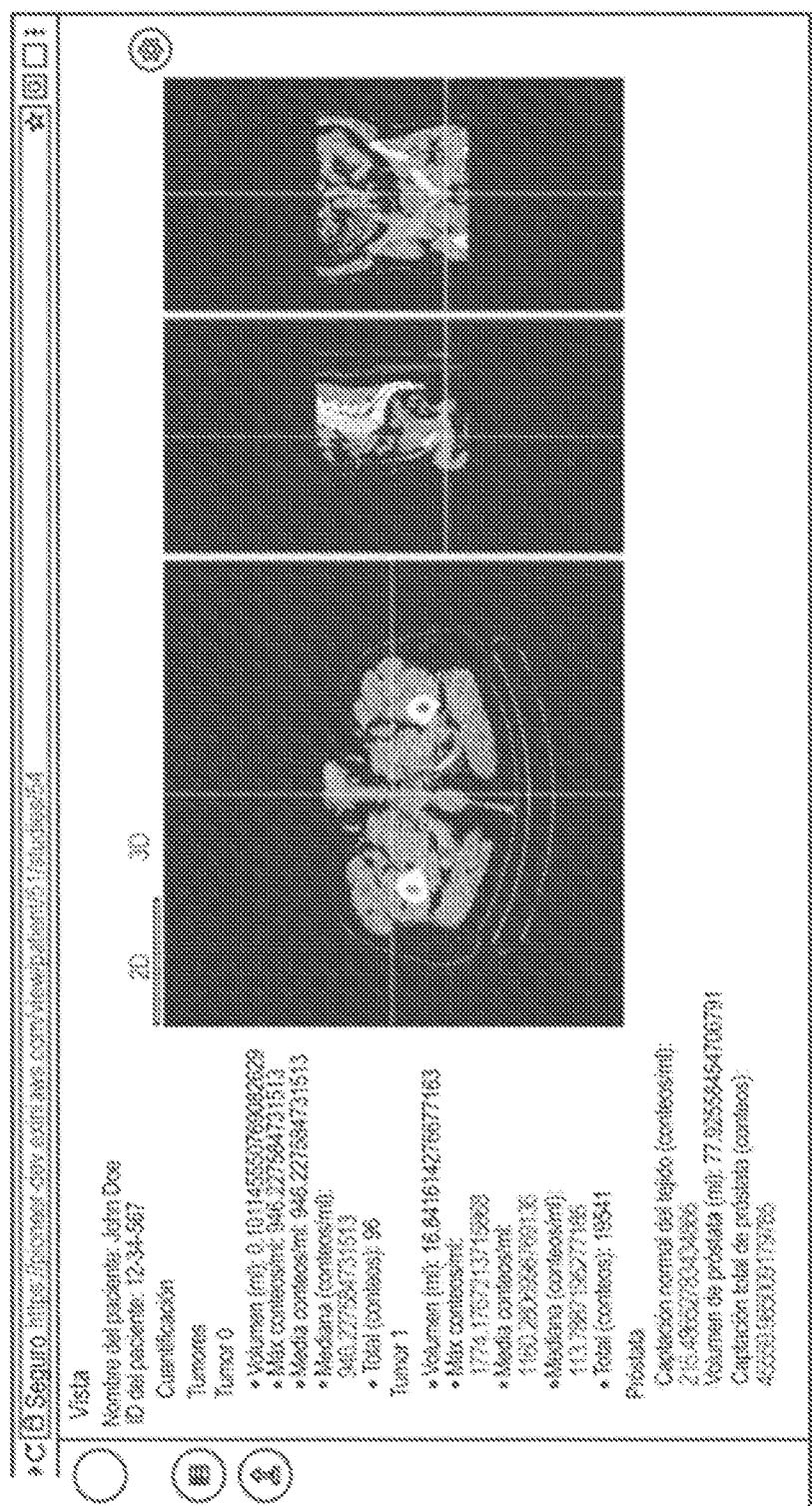


FIG. 17E

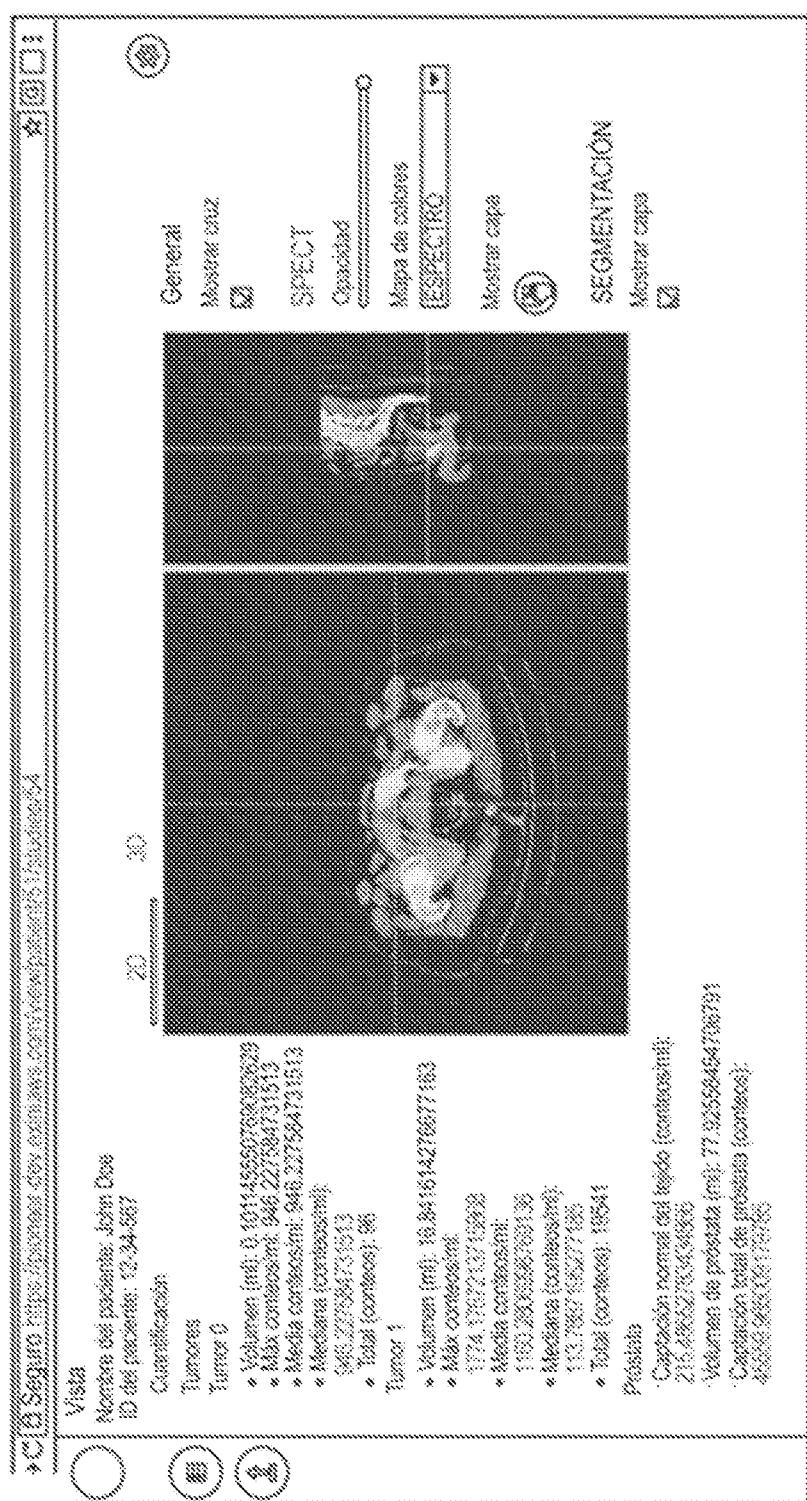
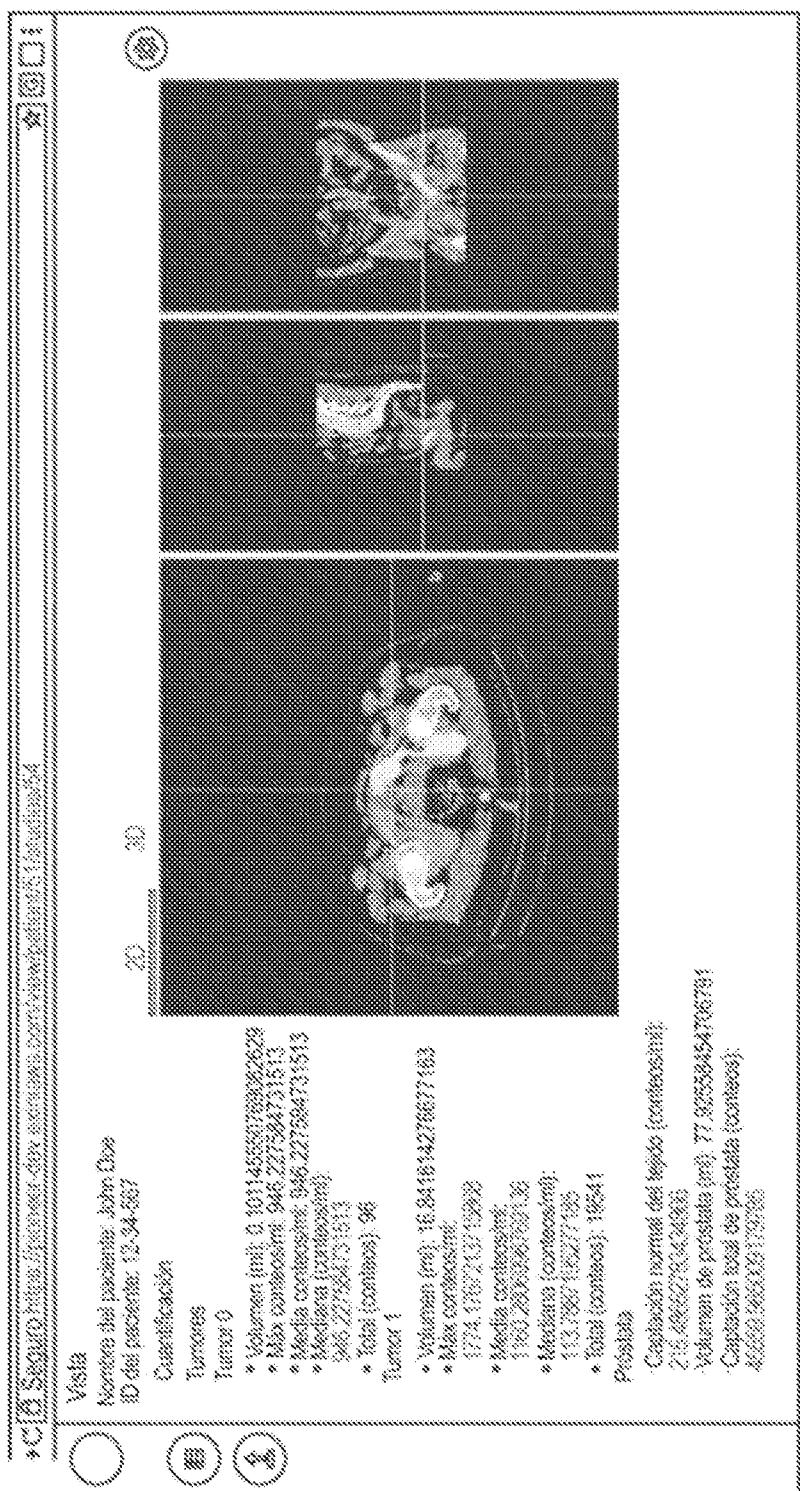


FIG. 13A

ES 3 026 214 T3



100

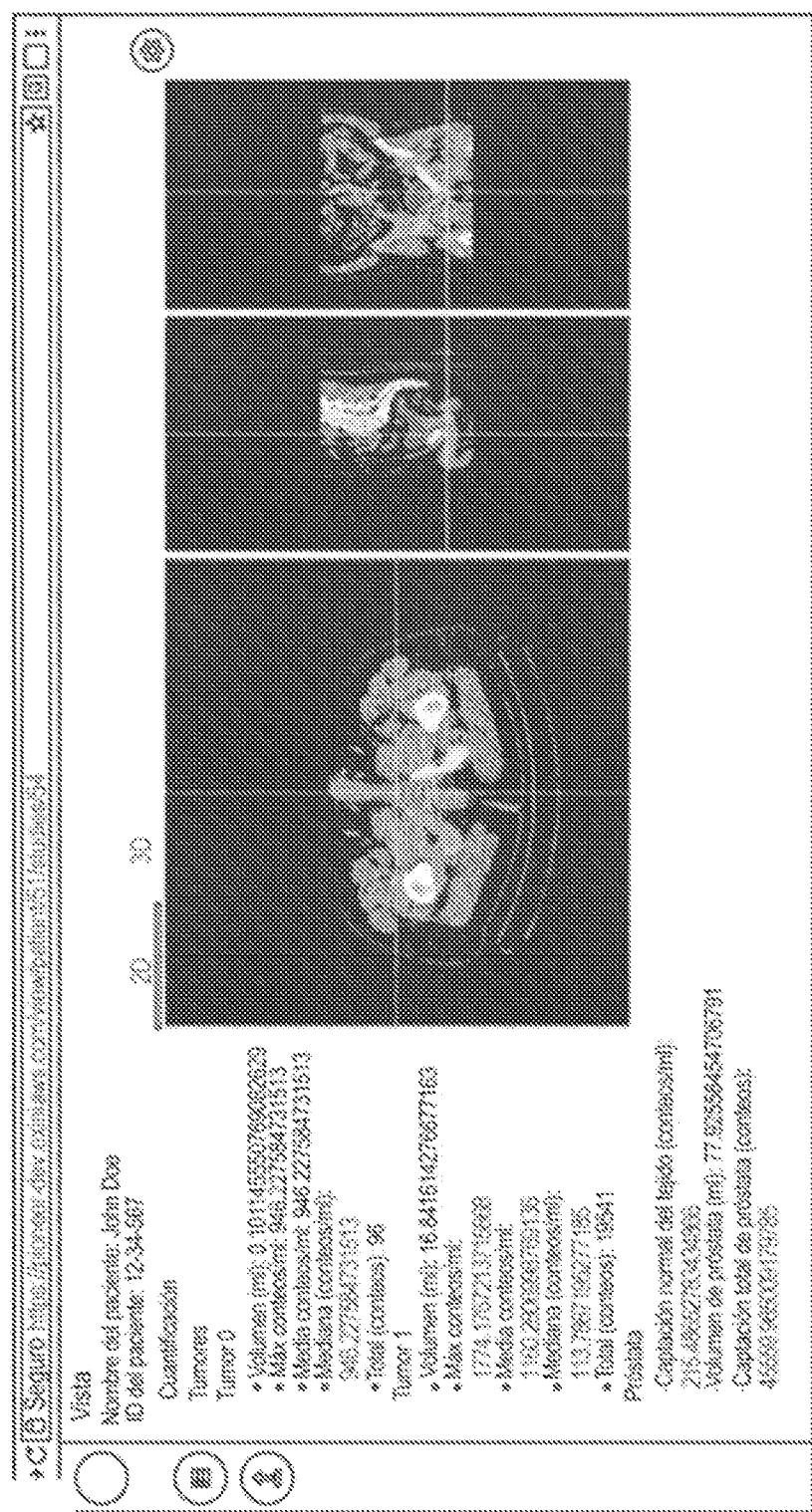


FIG. 18C

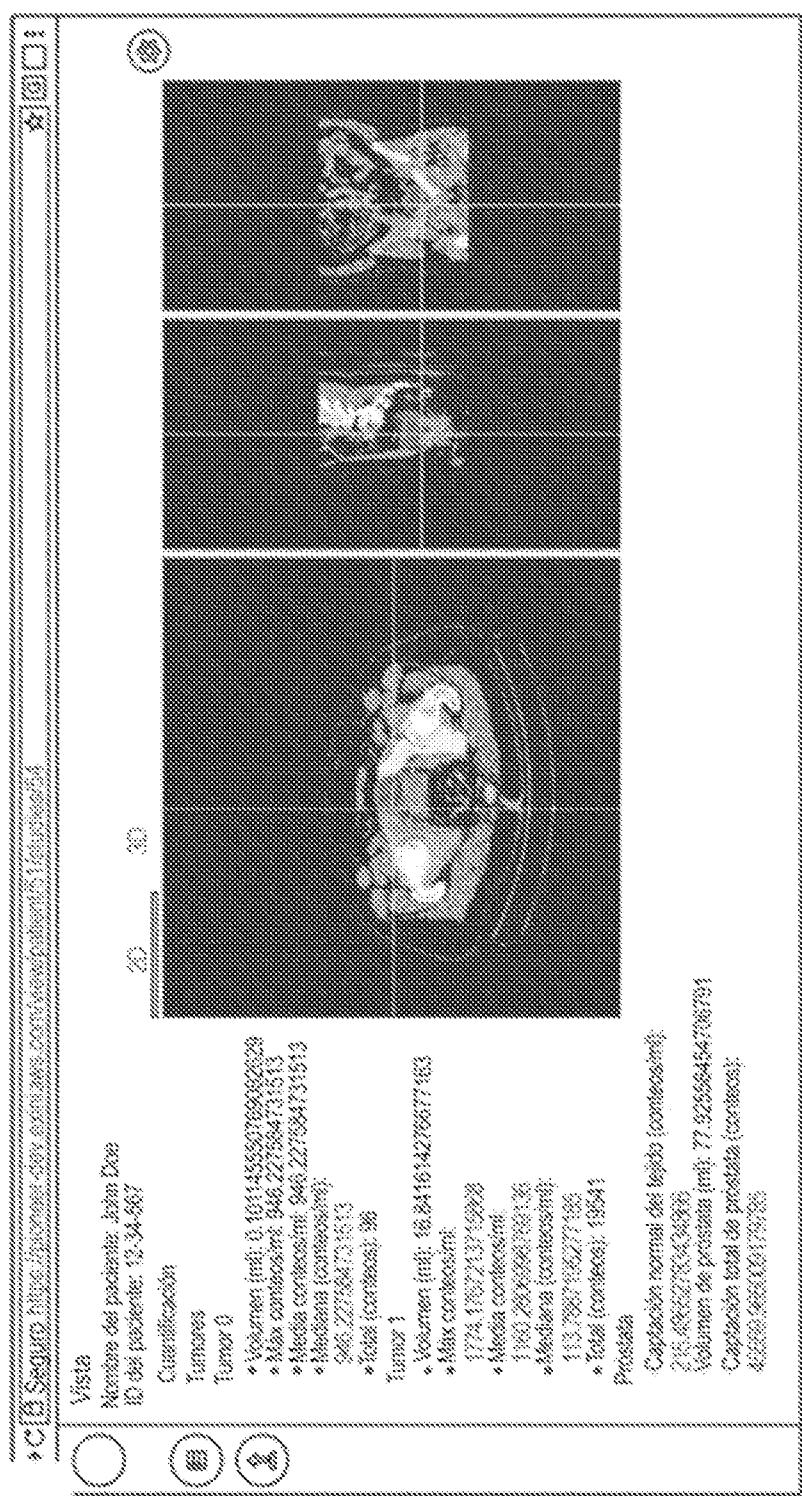


Fig. 180

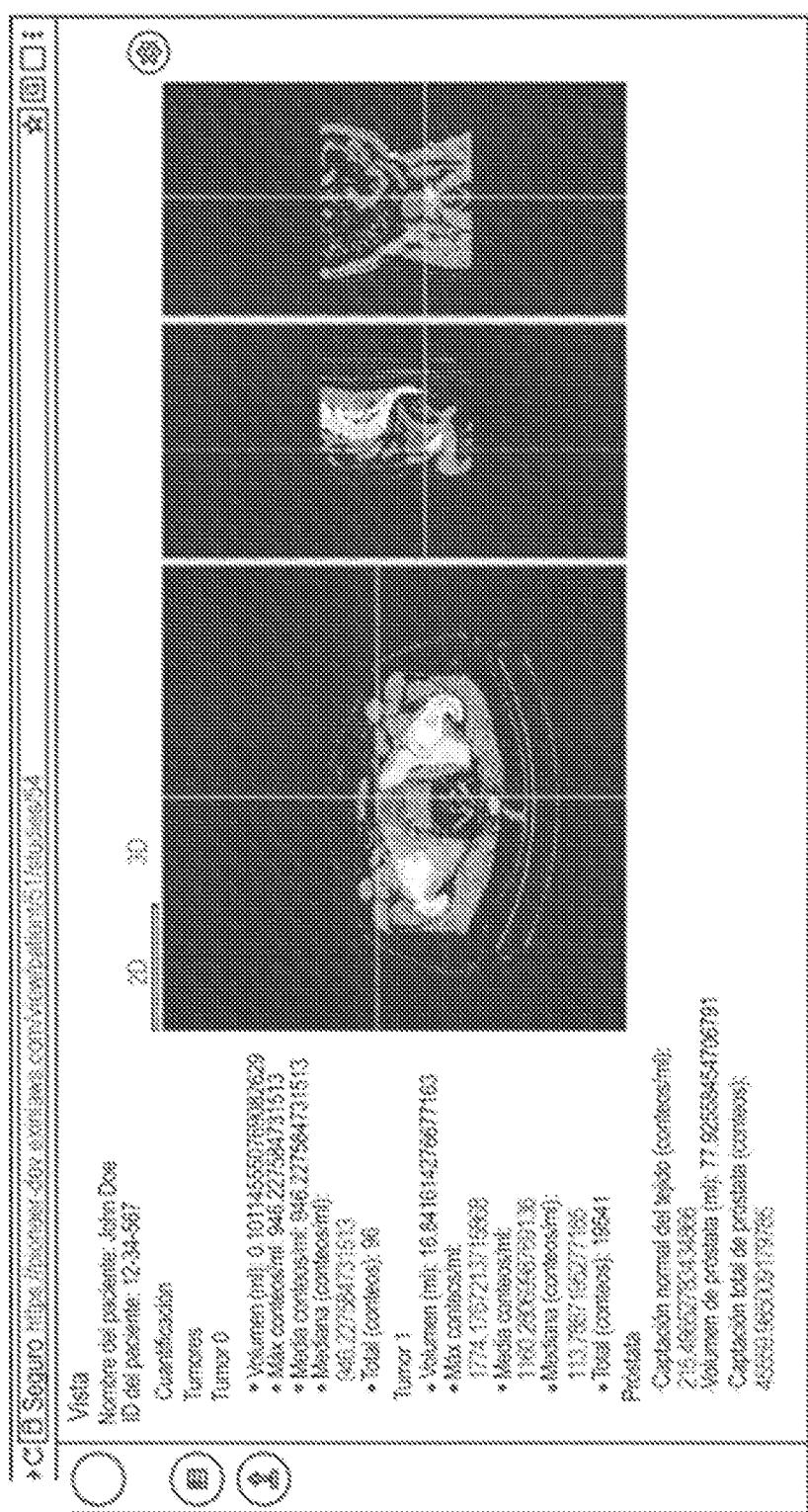


FIG. 18E

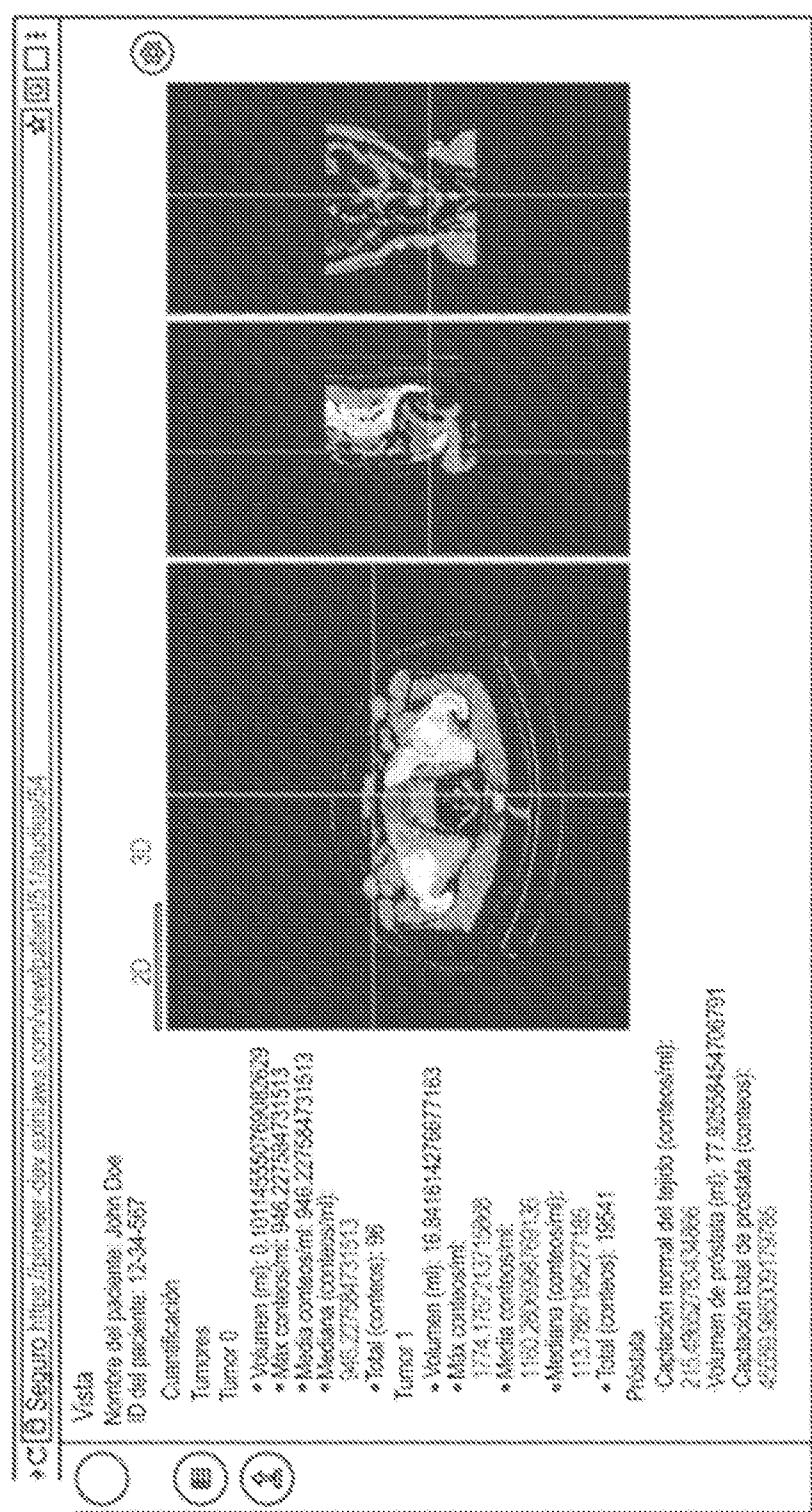


FIG. 18F

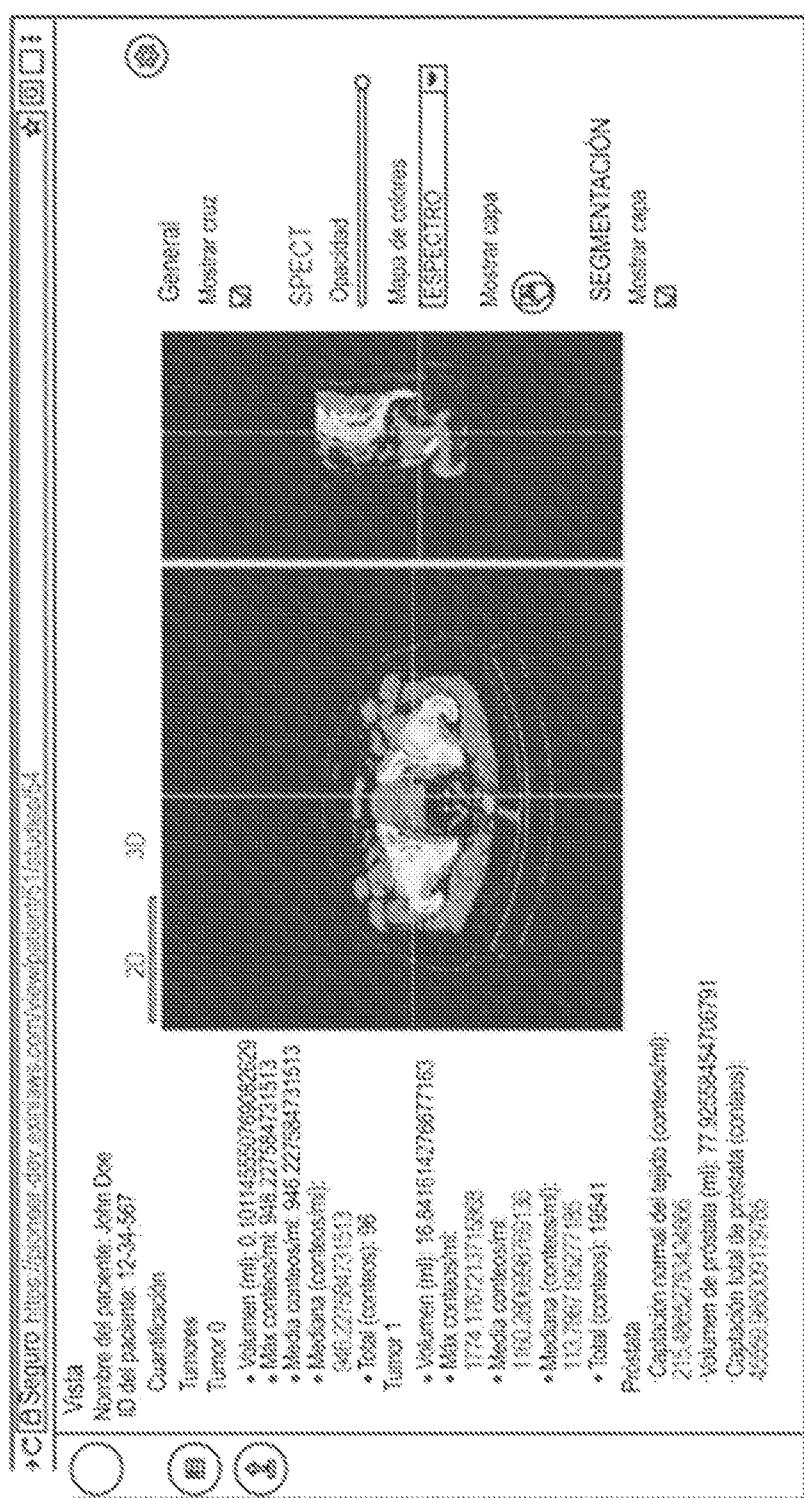
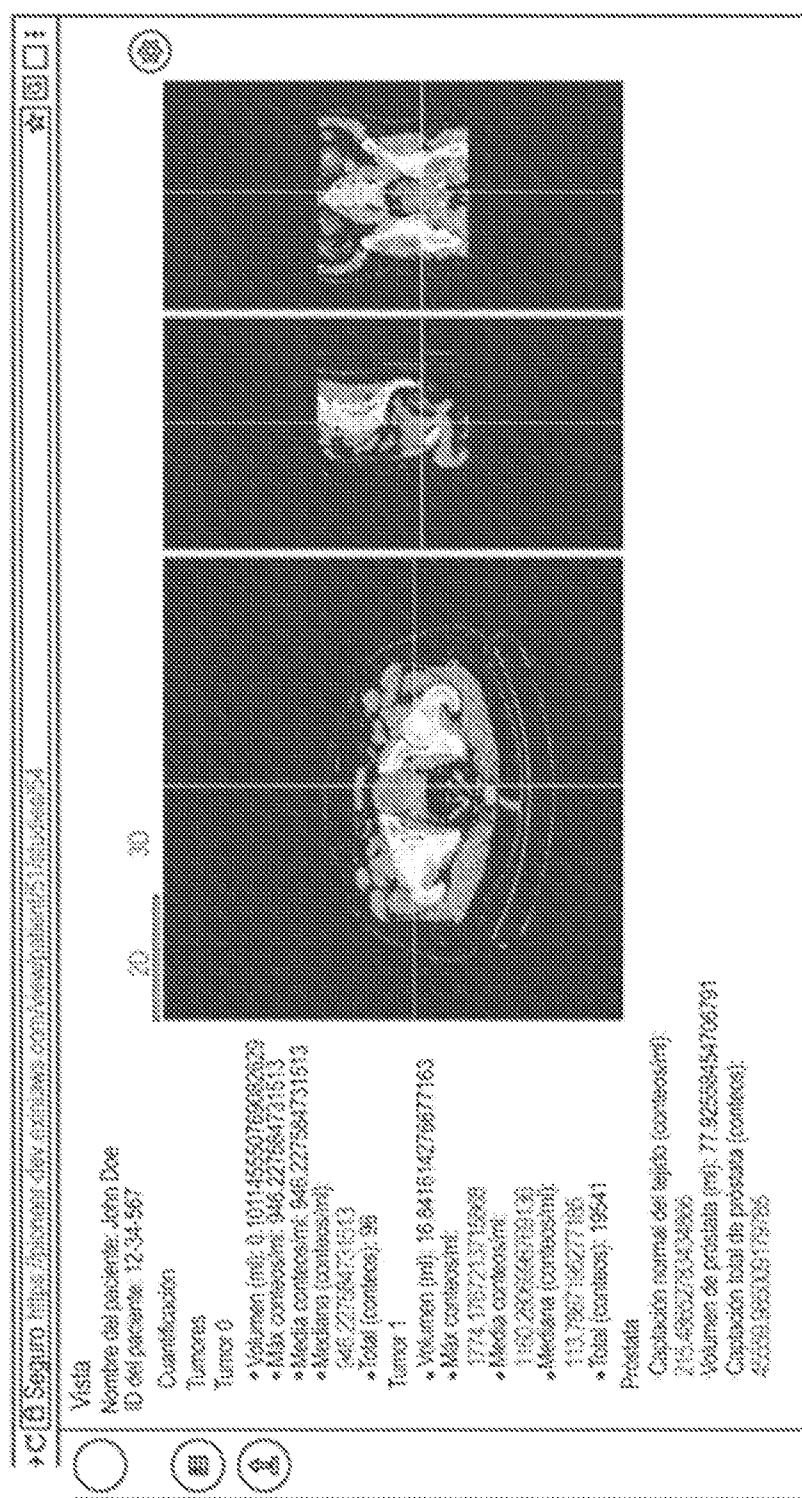


FIG. 19A

FIG. 19B



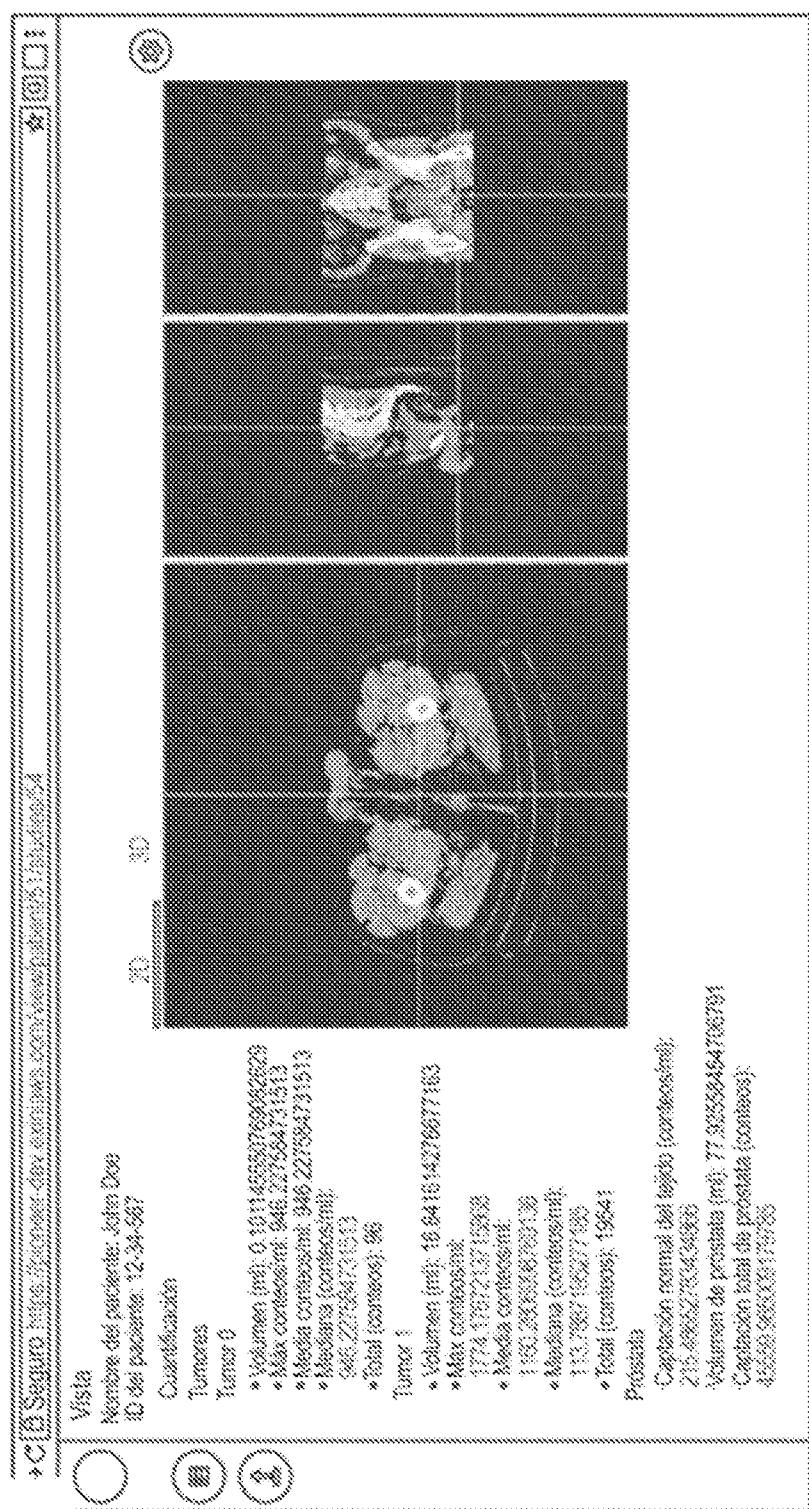


FIG. 18C

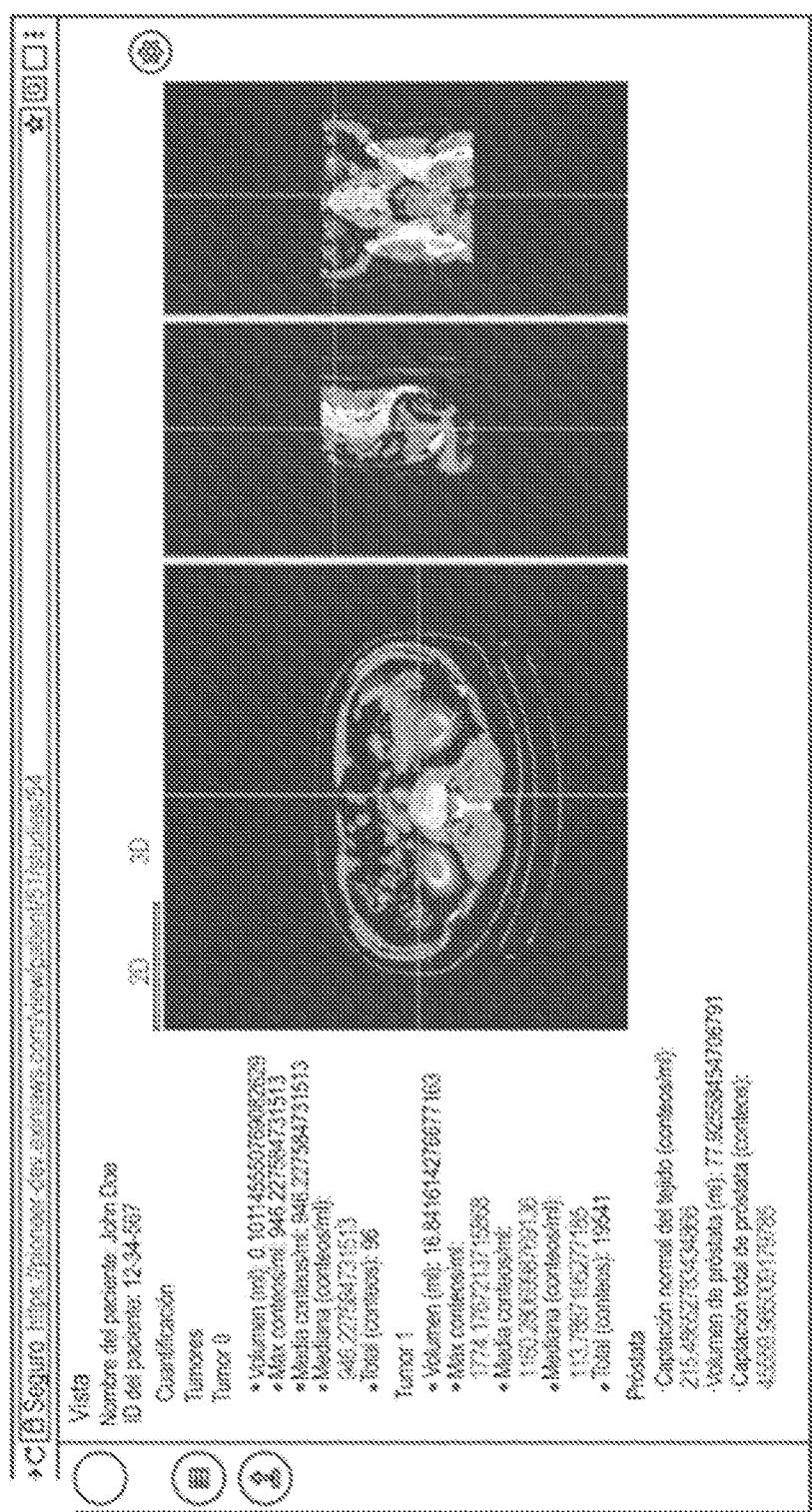


FIG. 19D



FIG. 20A

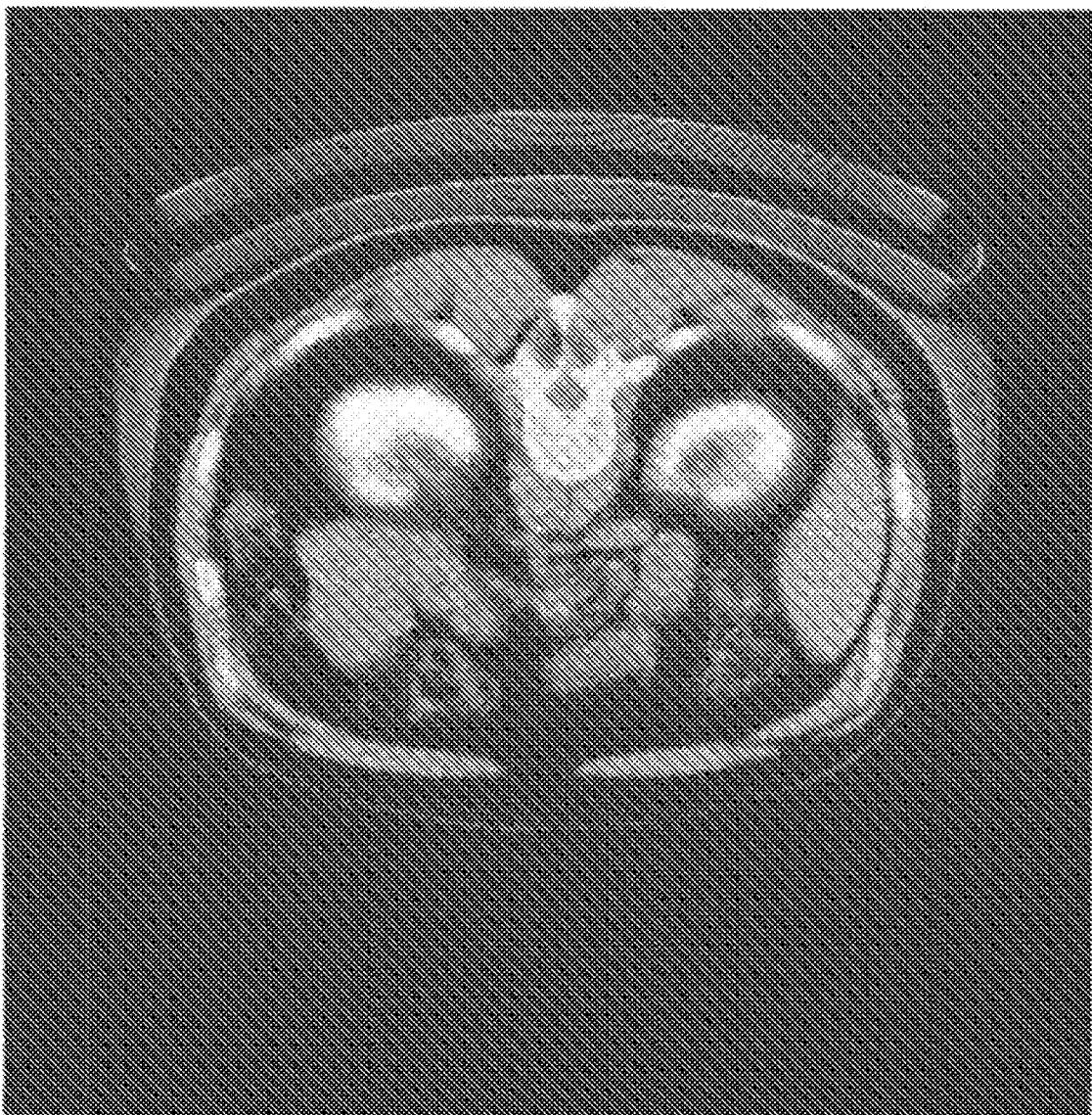


FIG. 20B

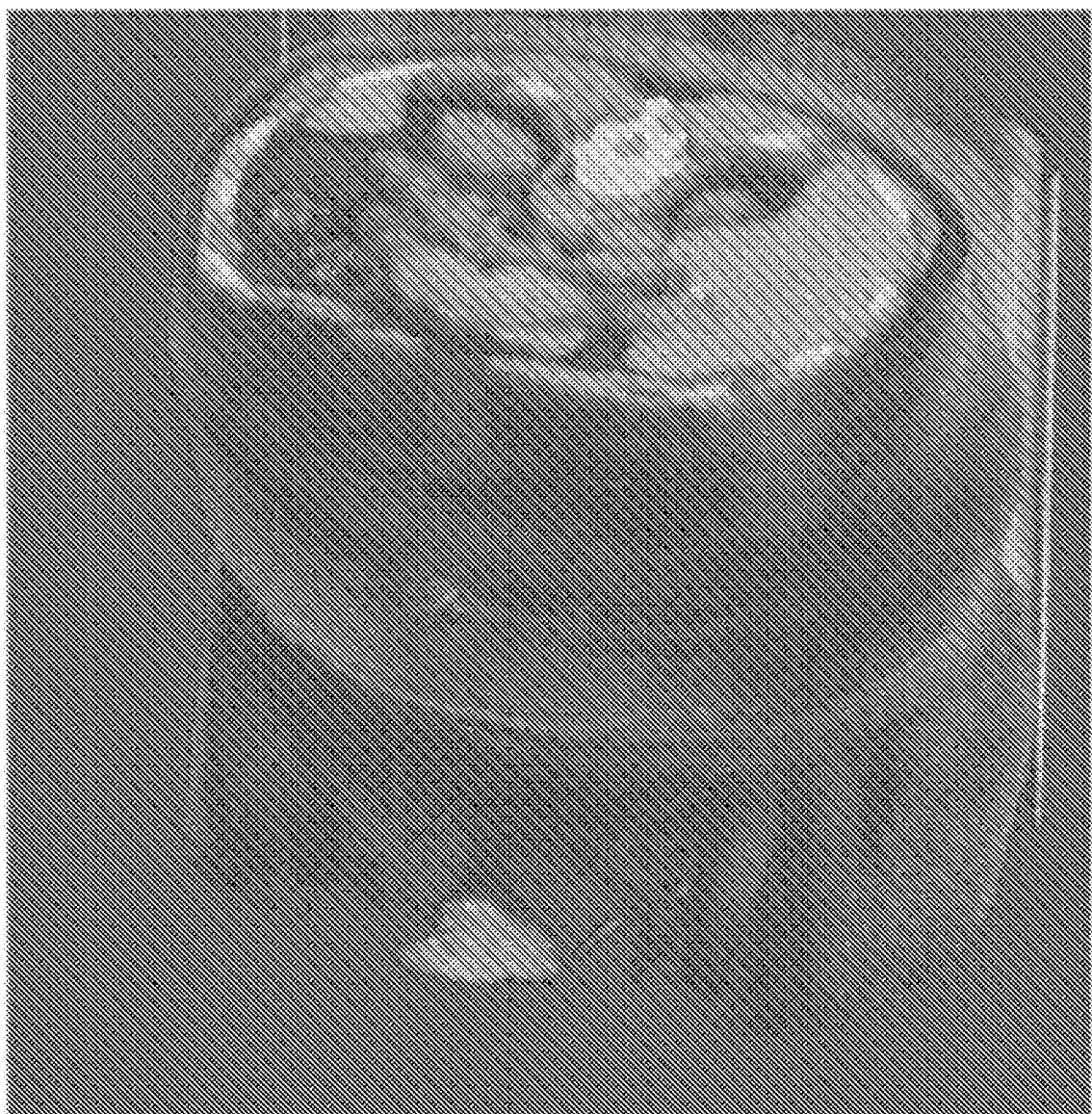


FIG. 20C

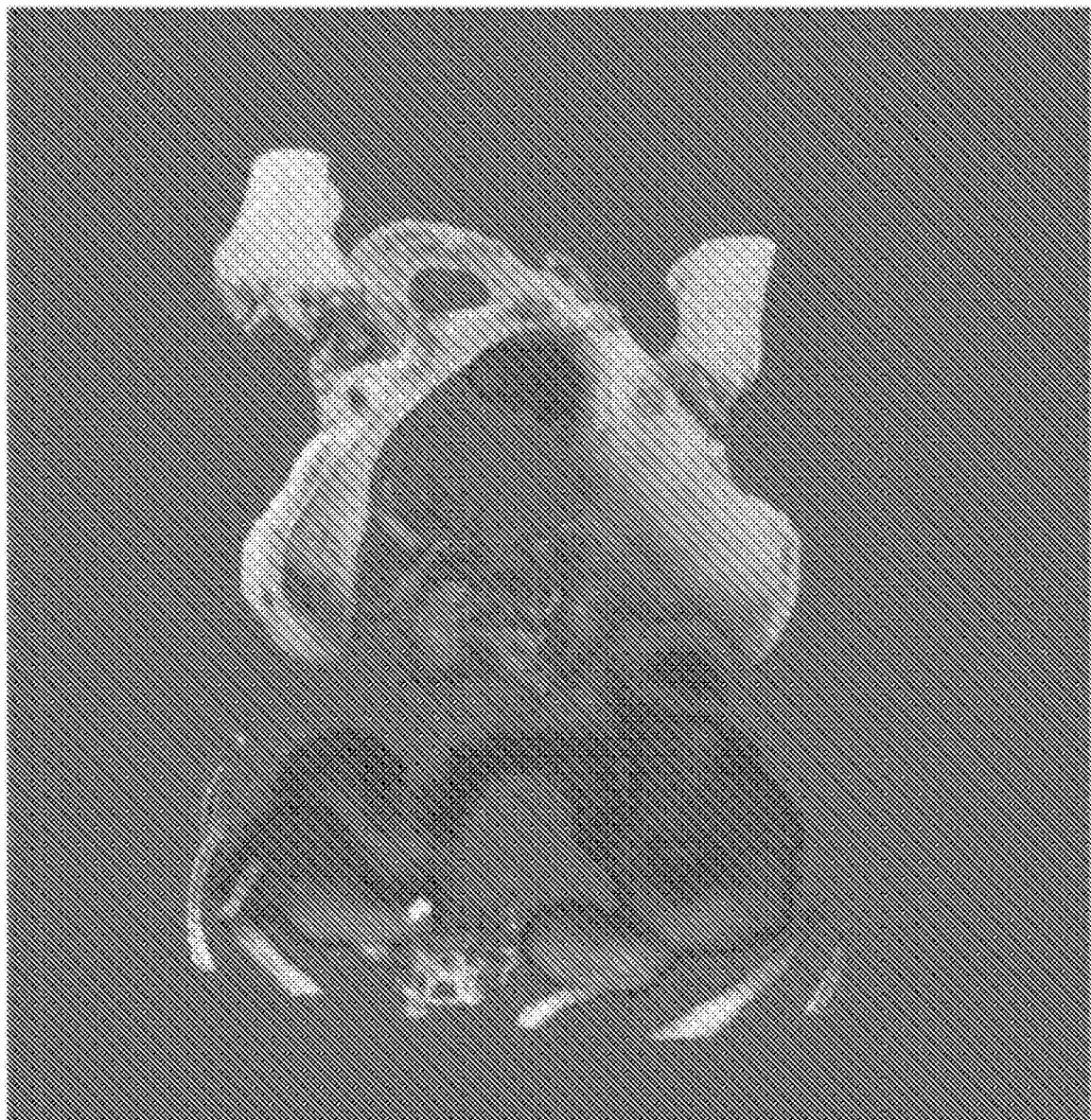


FIG. 21A

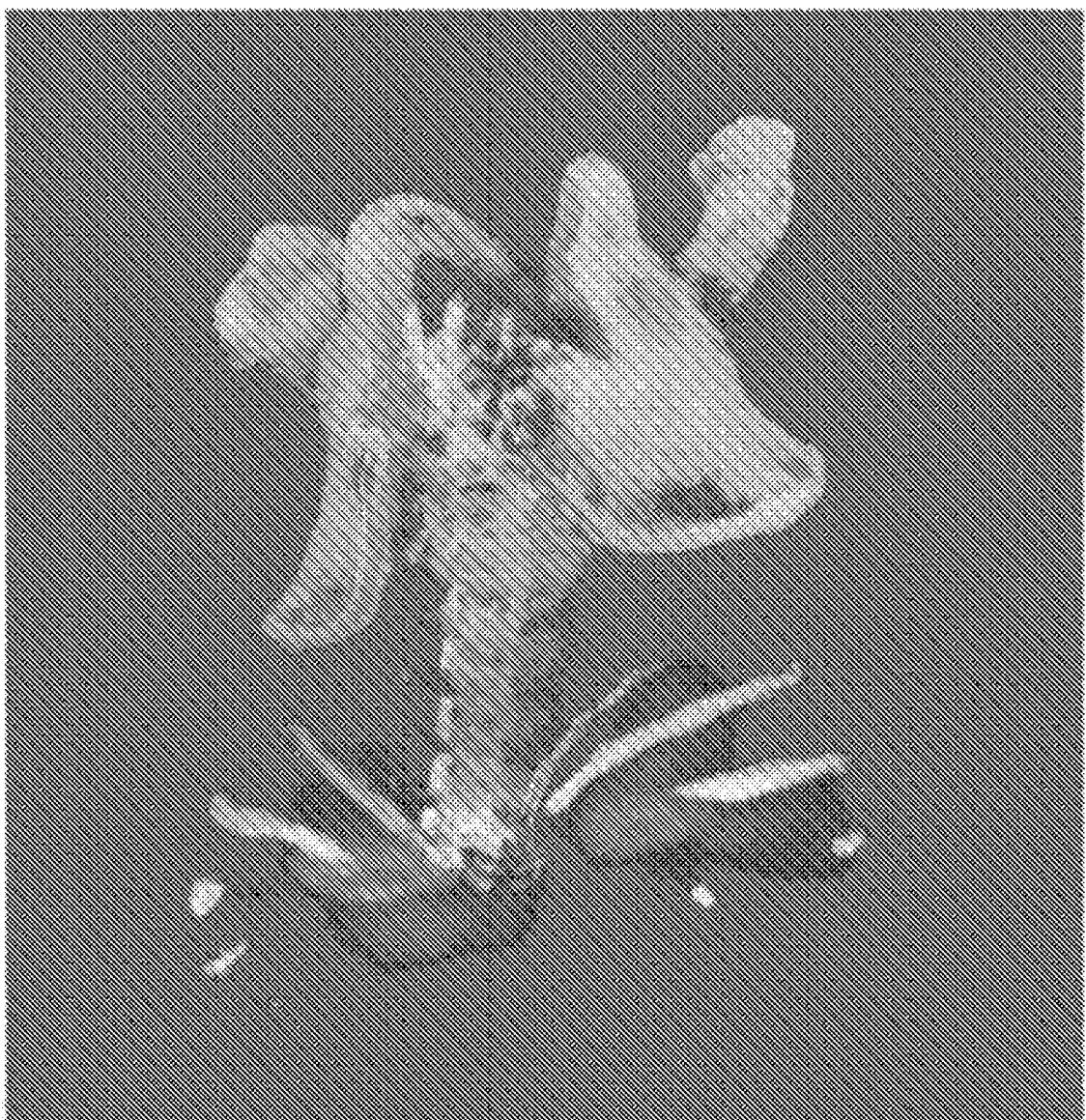


FIG. 21B

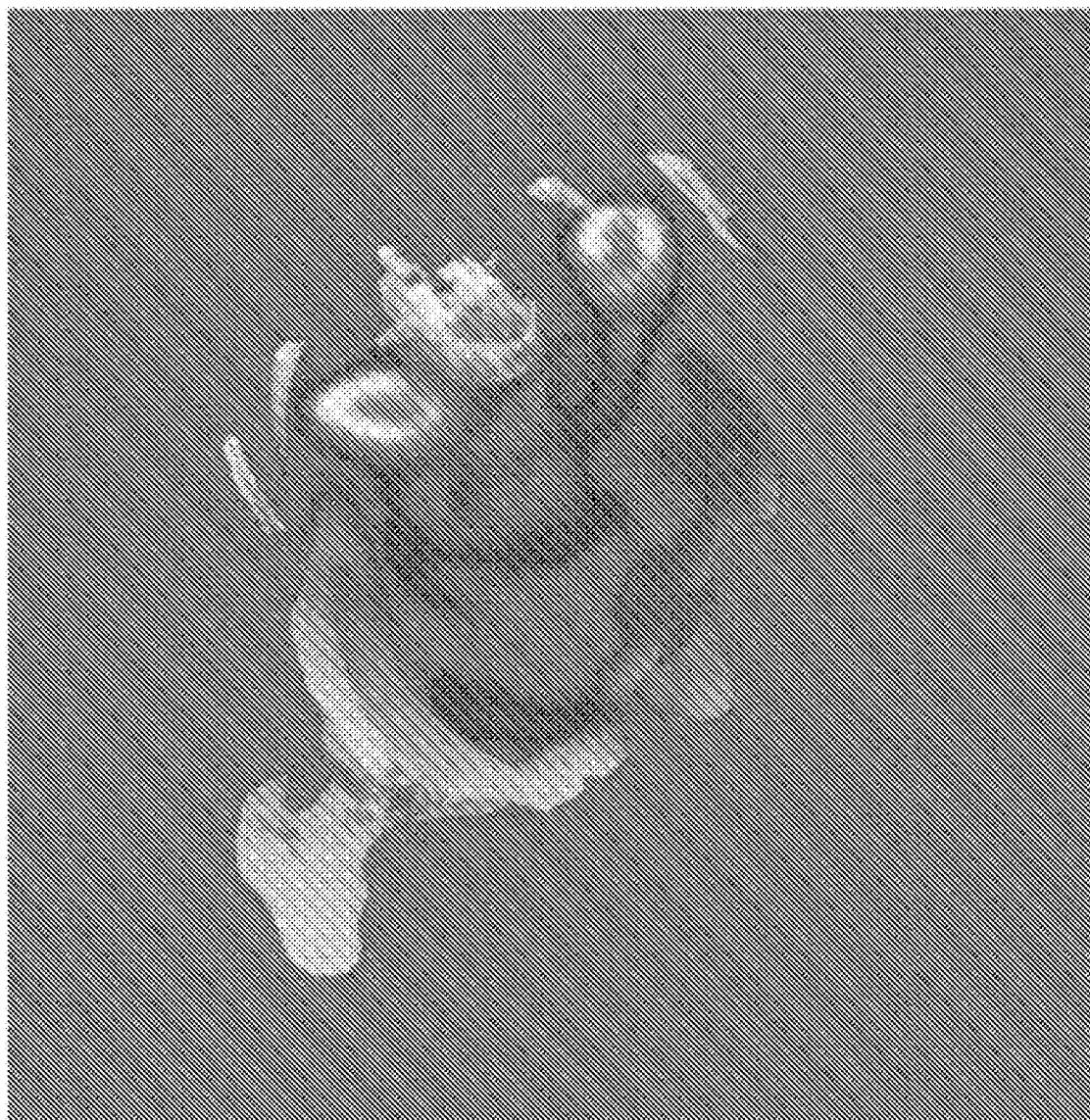


FIG. 22A

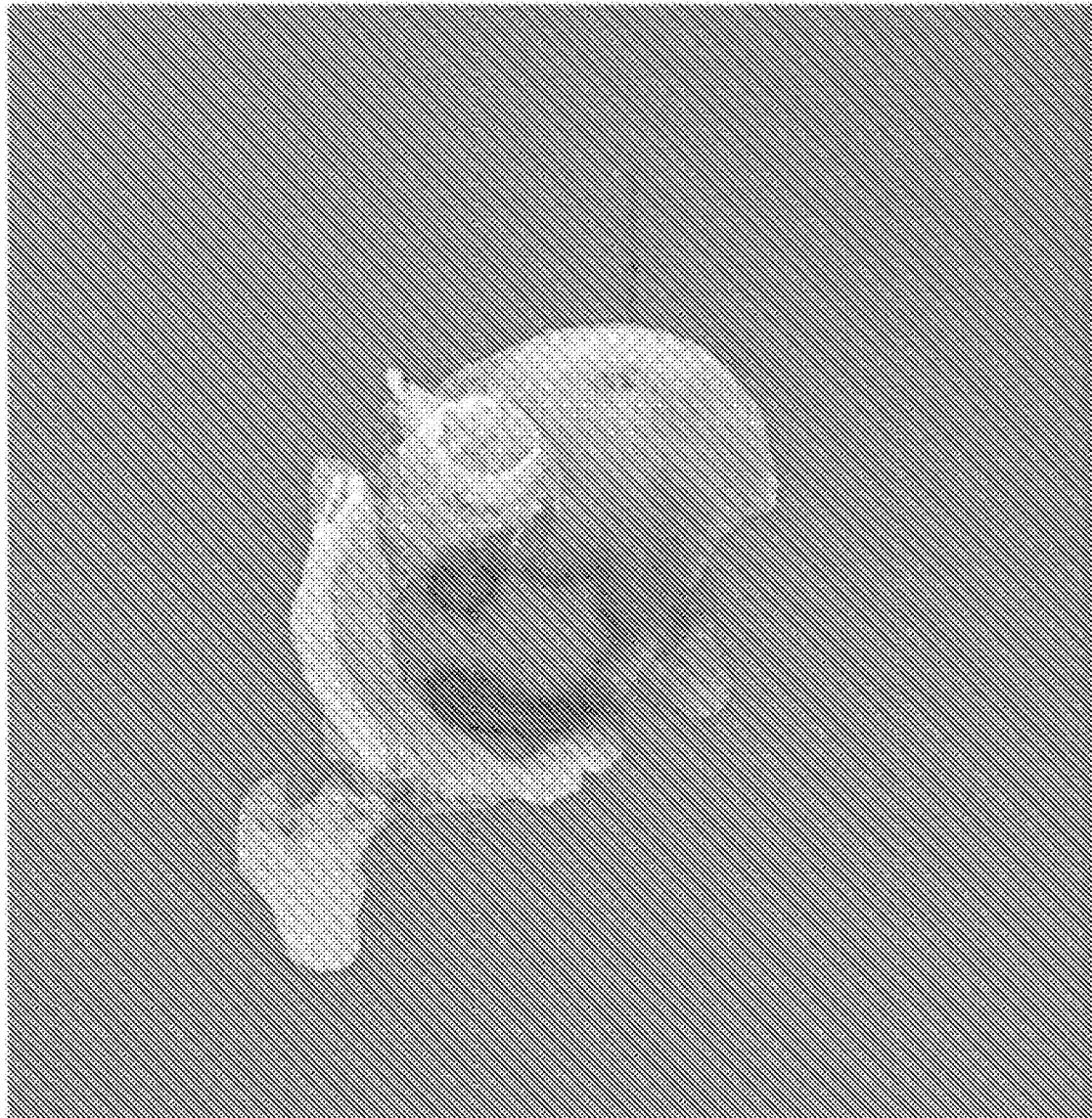


FIG. 22B

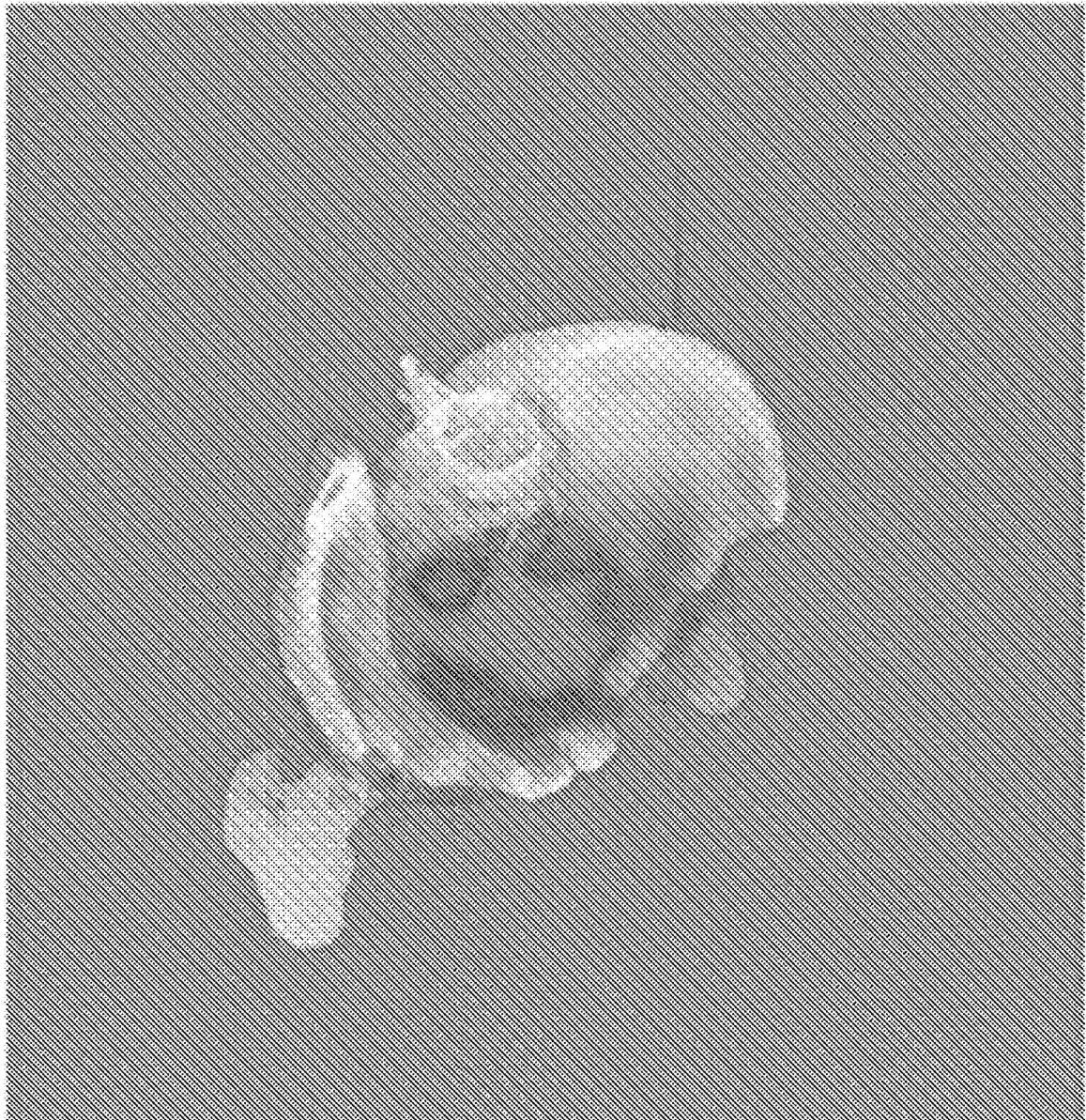


FIG. 22C

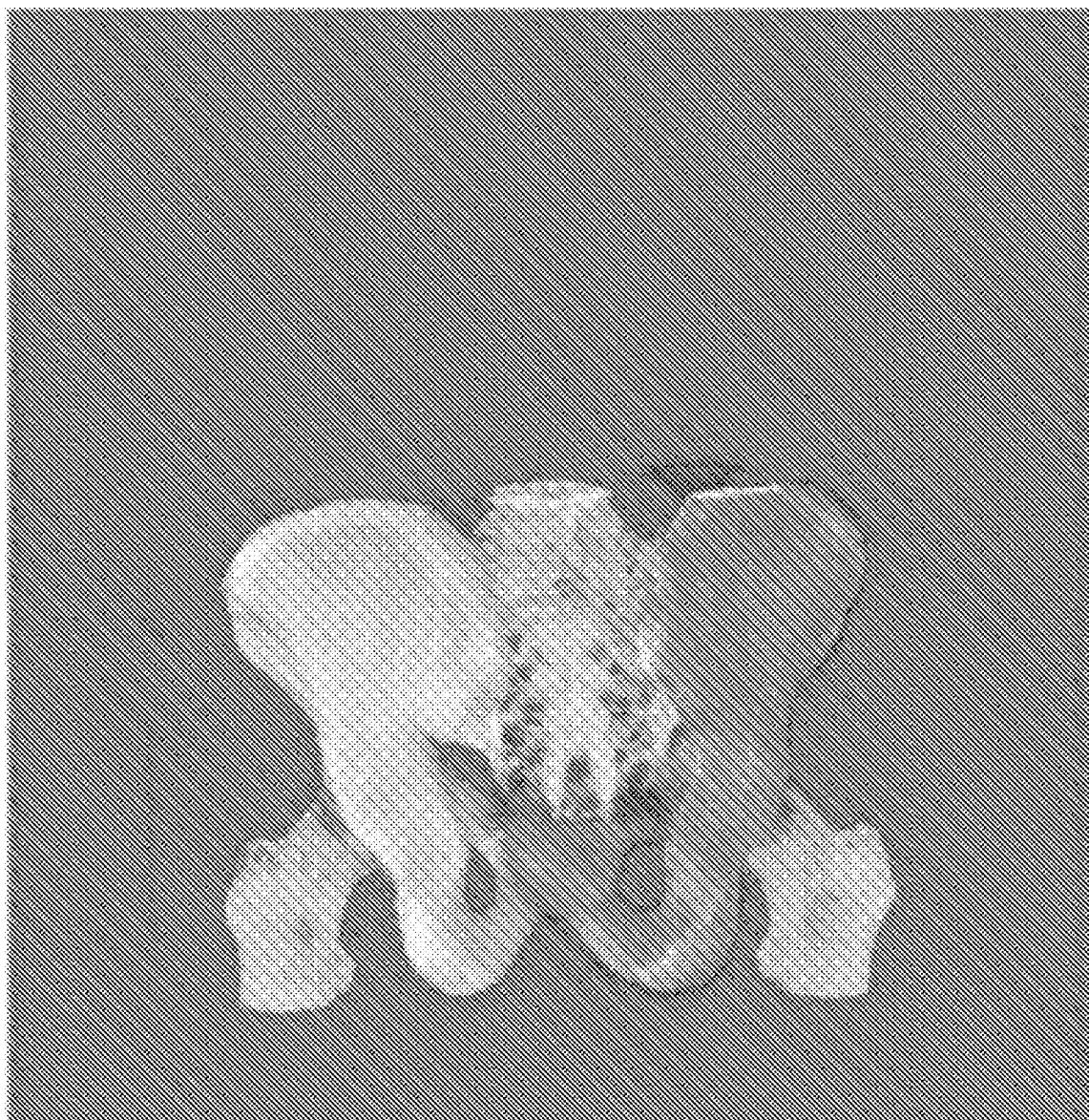


FIG. 22D

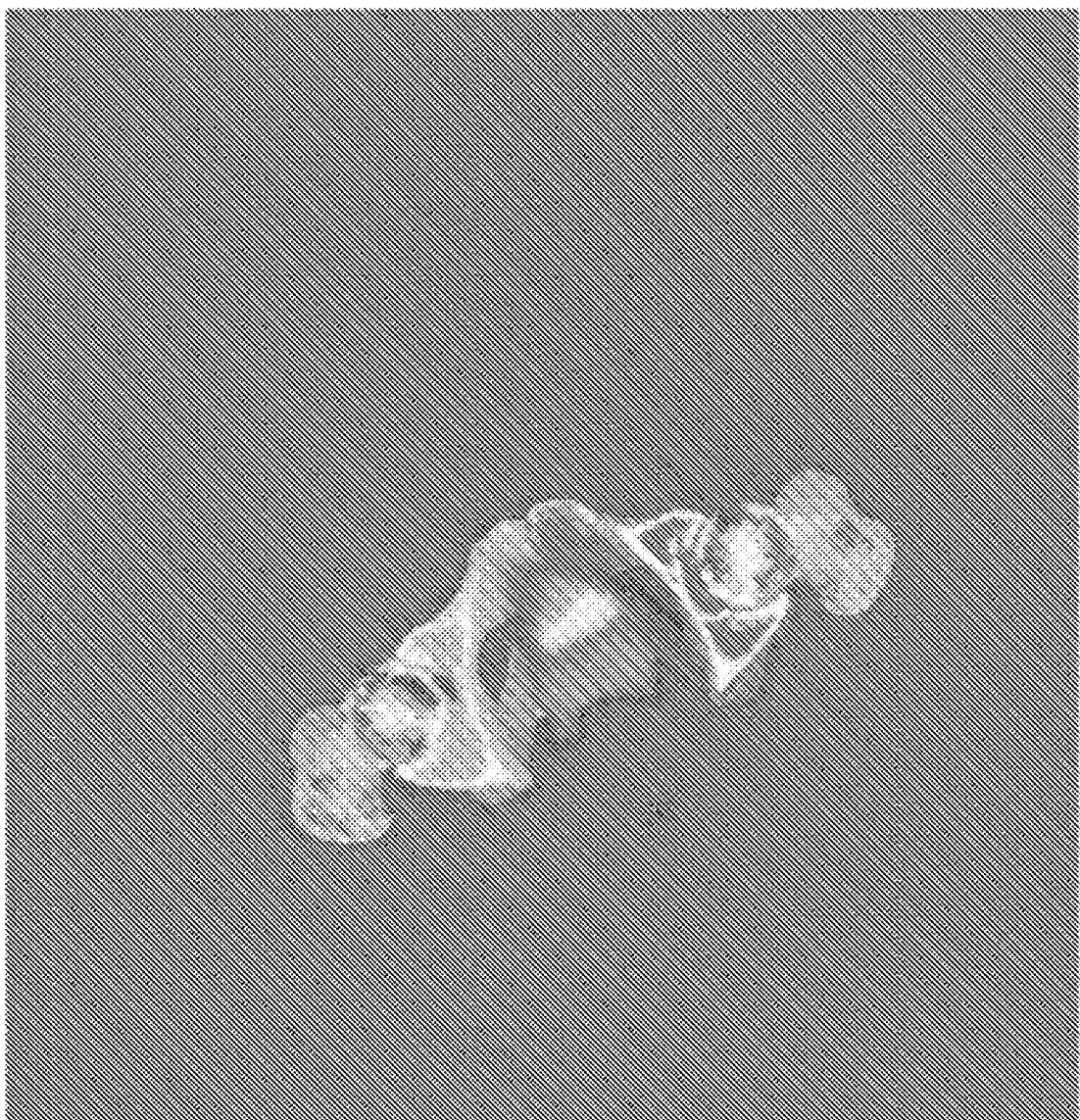


FIG. 22E

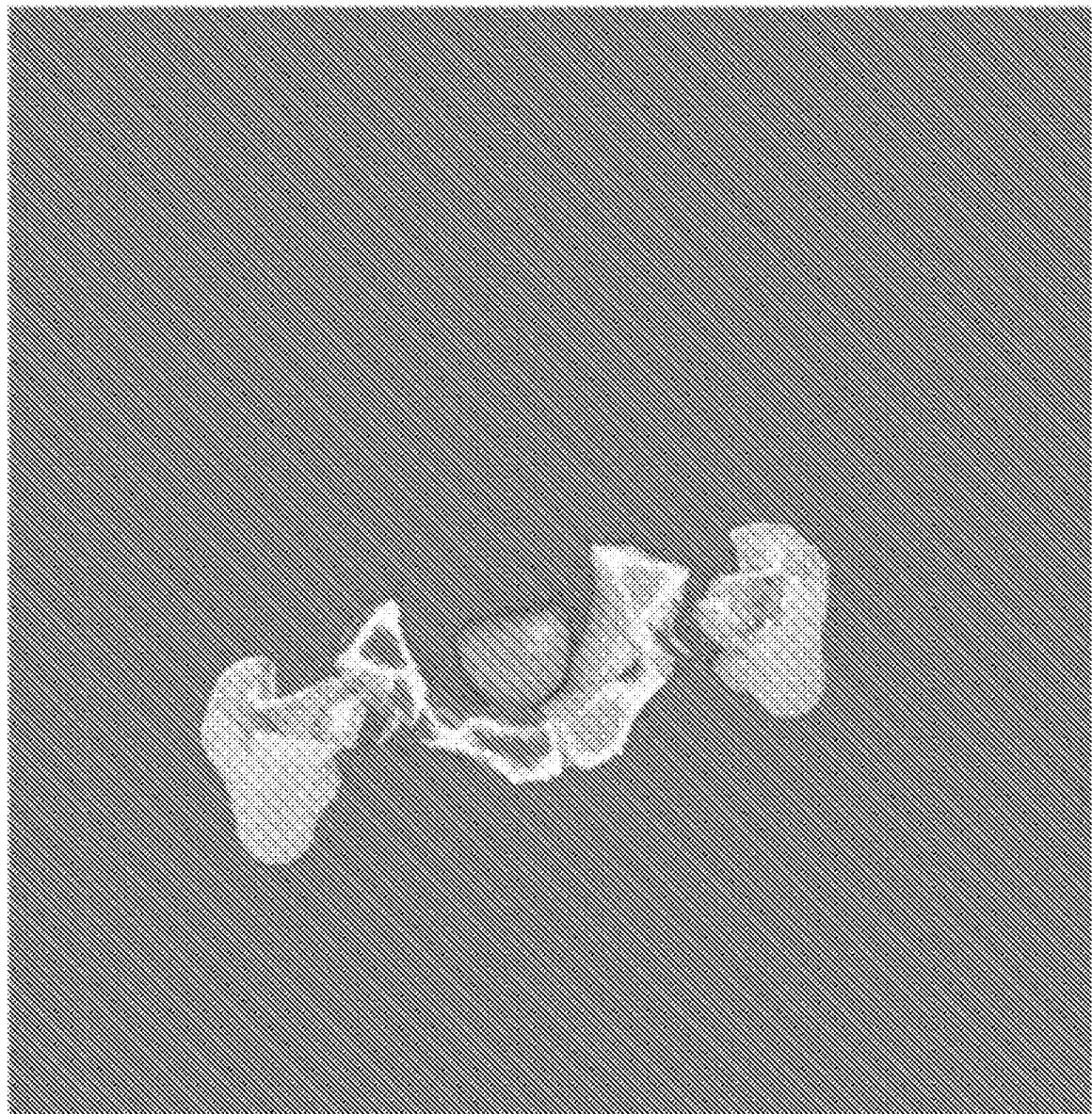


FIG. 22F

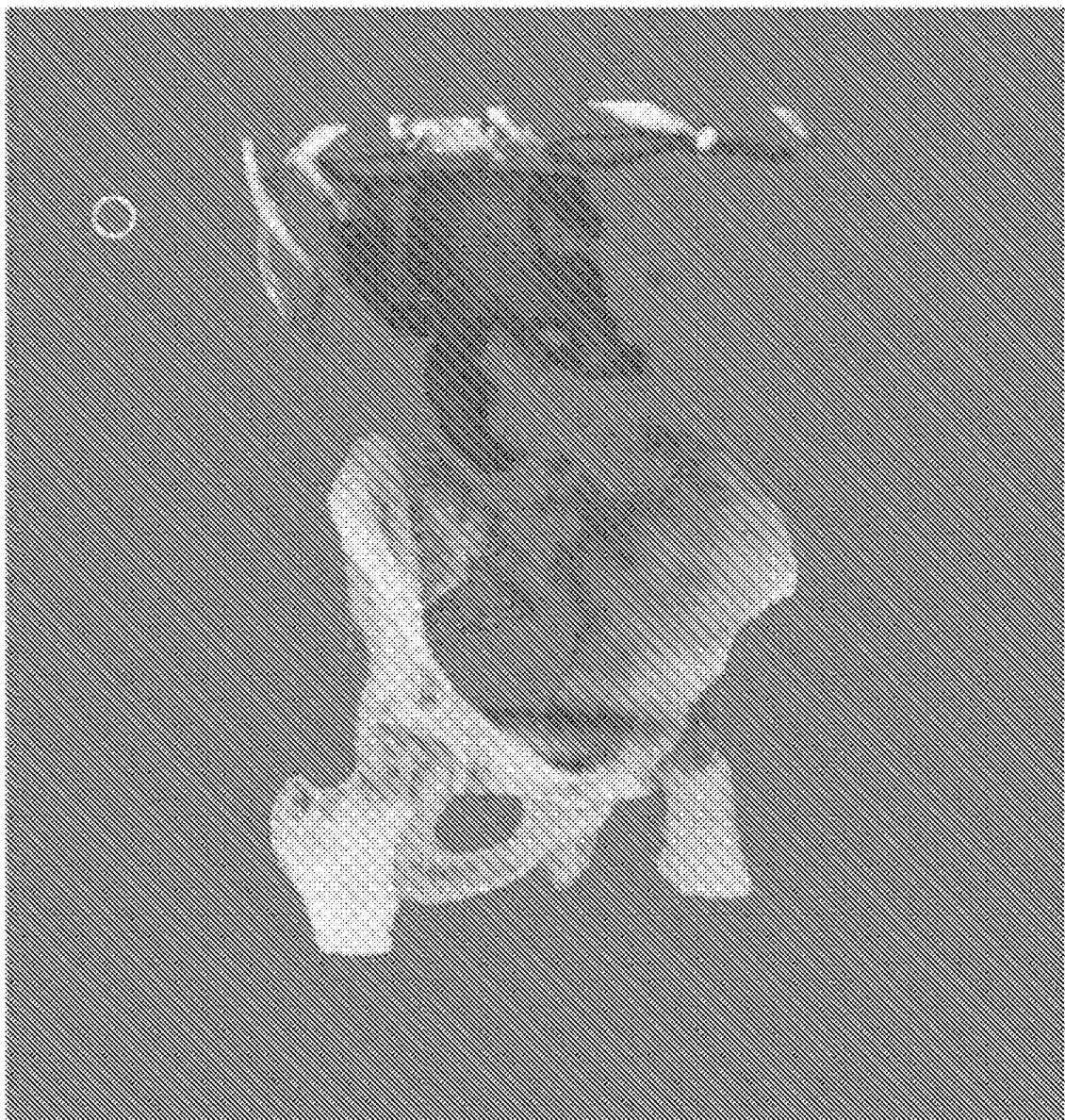


FIG. 23A

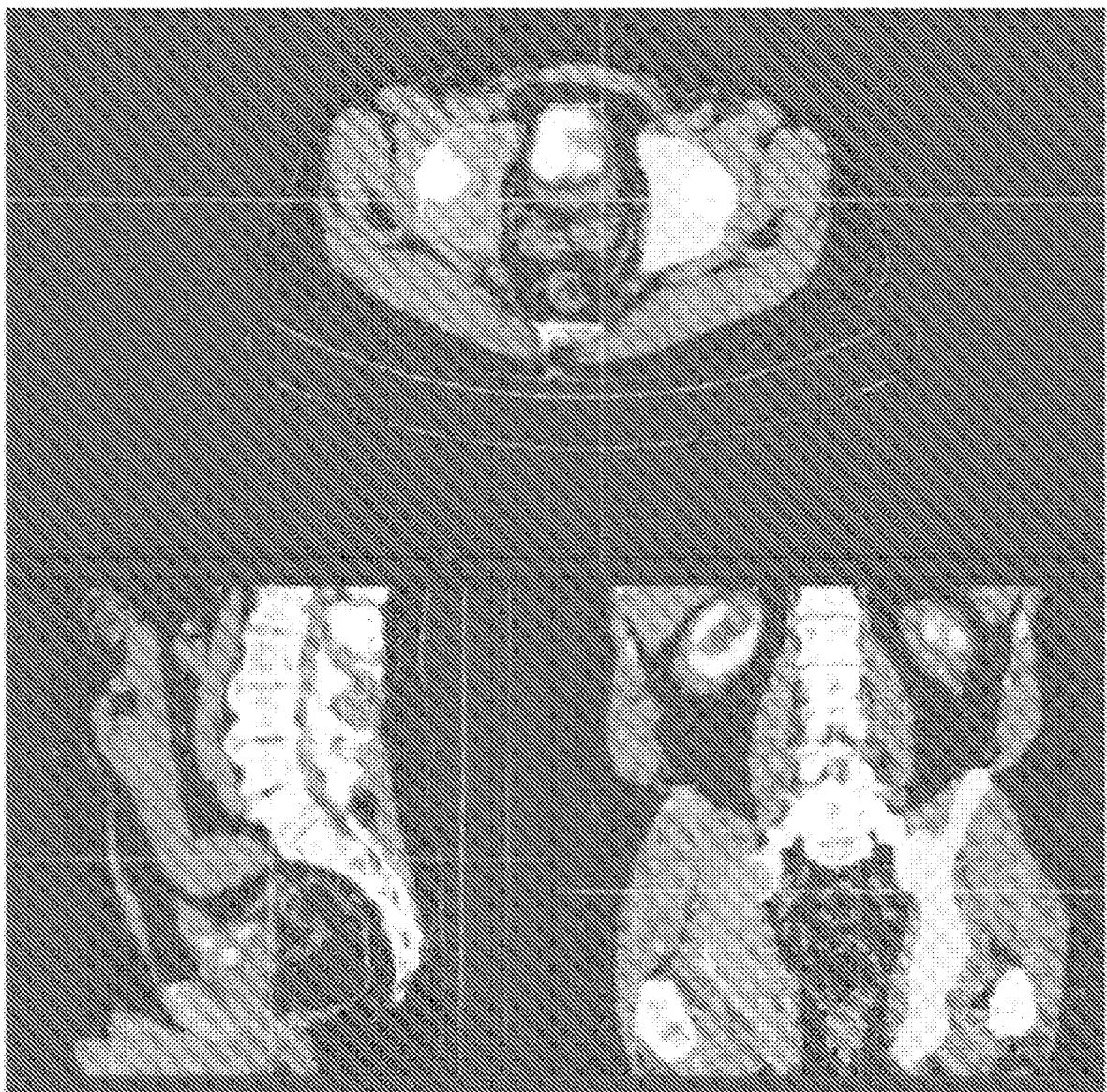


FIG. 23B

Informe		FECHA DEL MÉDICO		DISPOSITIVO DE DIAGNÓSTICO	
Paciente	NOMBRE DEL PACIENTE	Datos del estudio	FECHA DEL ESTUDIO	Primer uso para cada	
ID DEL PACIENTE	ÍNDICE DE FECHA DE NACIMIENTO			Volumen (ml)	TUMOR (ml)
1.24	1.24			Max (contención)	7.7
TECNICO	INDICE DEL ESTUDIO ANTERIOR			Média (contención)	29.312
2.62	2.62			Mediana (contención)	17.336
	TECNICO			Extremad. de volumen max.	16.402
				Total (contención)	3.232
					133.668
MÉDICO		Datos del paciente		CAPACIDAD DE VENEDO	
COMENTARIO				Normal (cometosanal)	
Lorenzusman díaz el año 1993 consistió en la operación de la cavidad rectal, se trajo un extensor rectal. Quedó una cavidad rectal en la que se puso un estómago. Se coloca a los pacientes a través de la cavidad rectal, se coloca a los pacientes a través de la	751.3	VOLUMEN DE PRÓSTATA (ml)	80.7		
				CAPACIDAD DE PRÓSTATA	10 ml (ml)
					386.933
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO					
Lorenzusman díaz el año 1993					

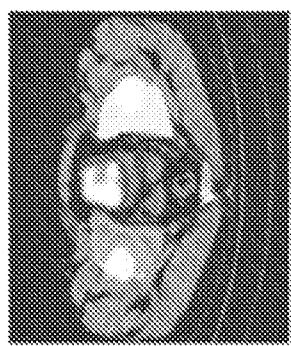


FIG. 24

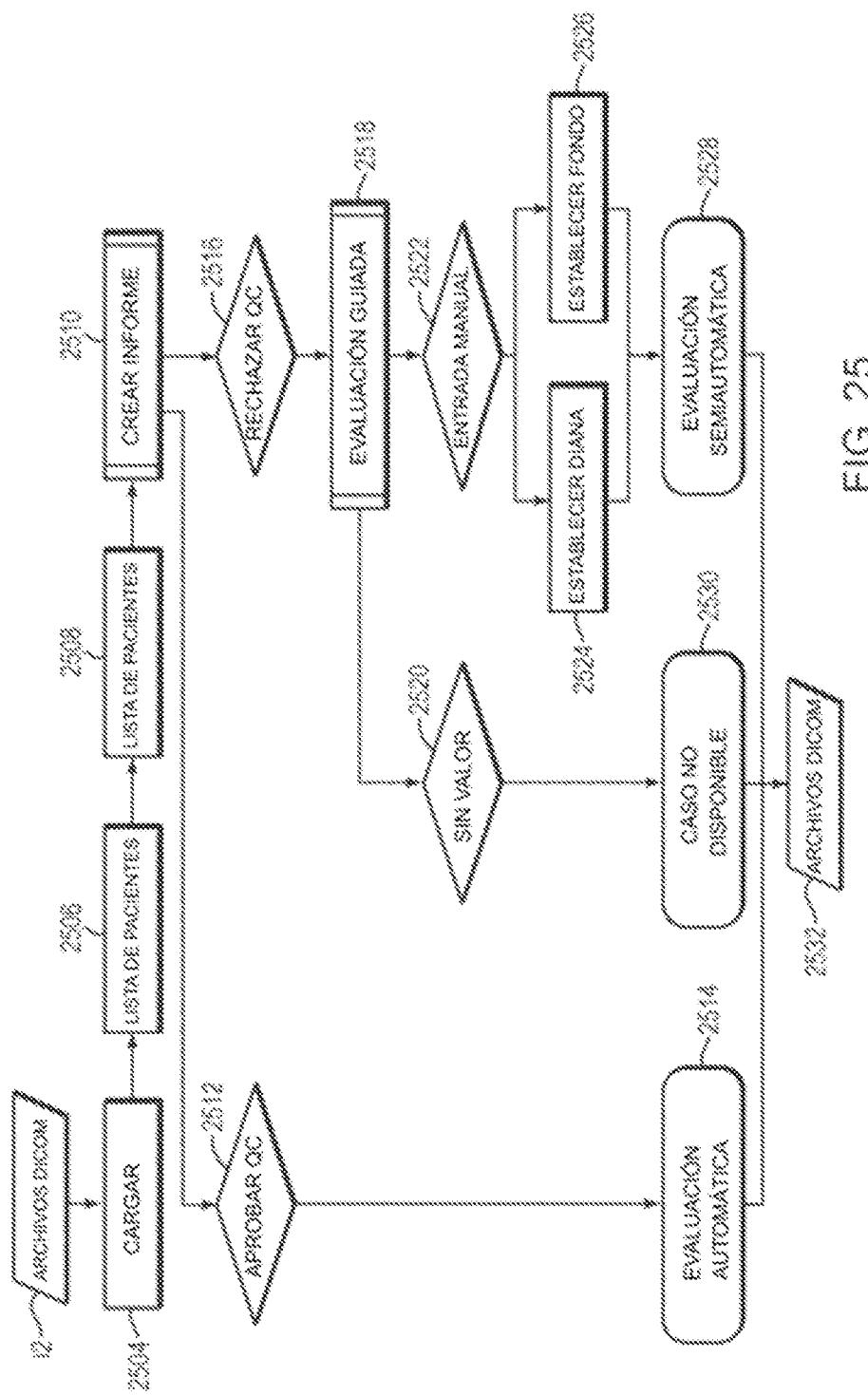


FIG. 25

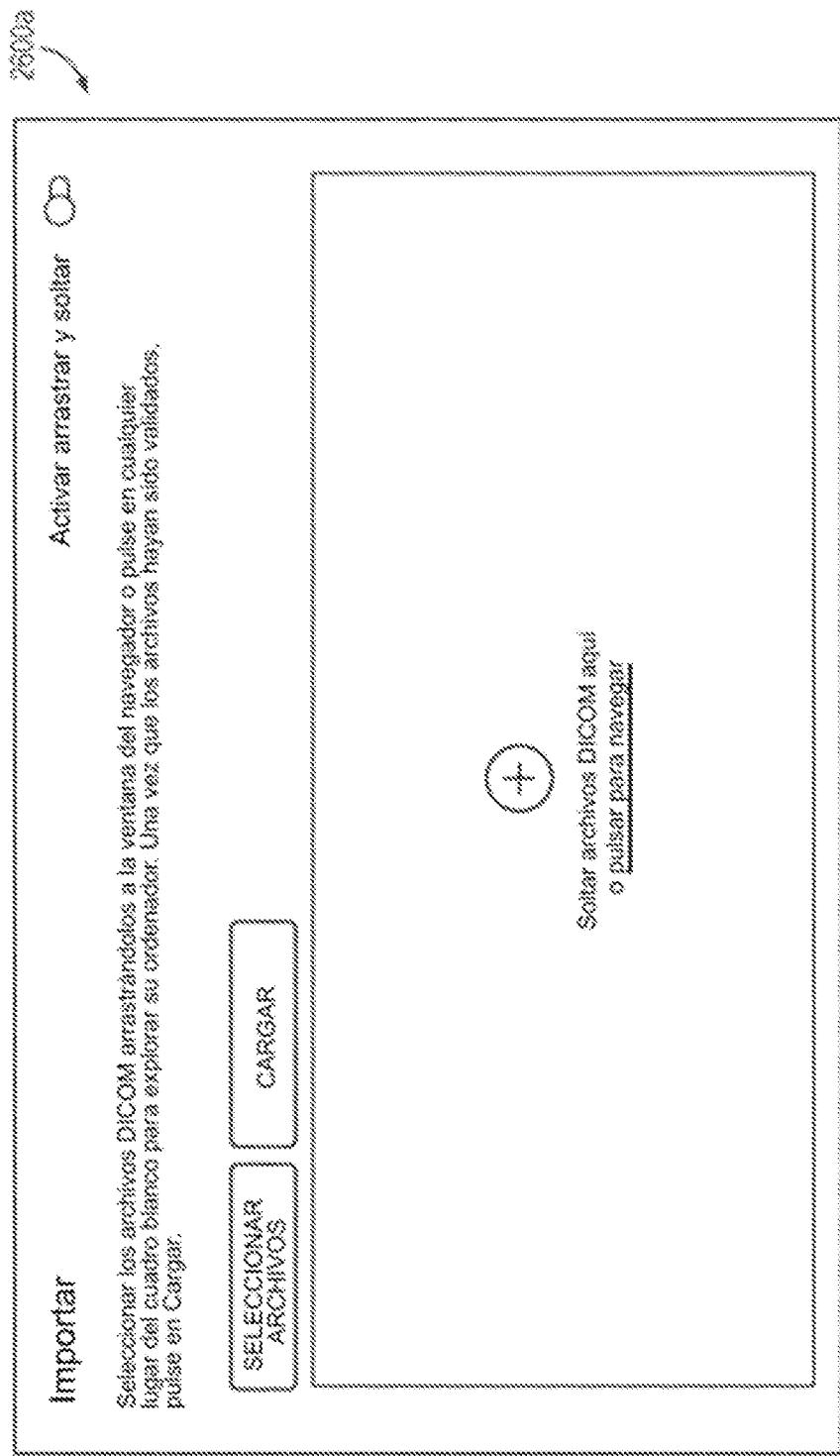


FIG. 26A

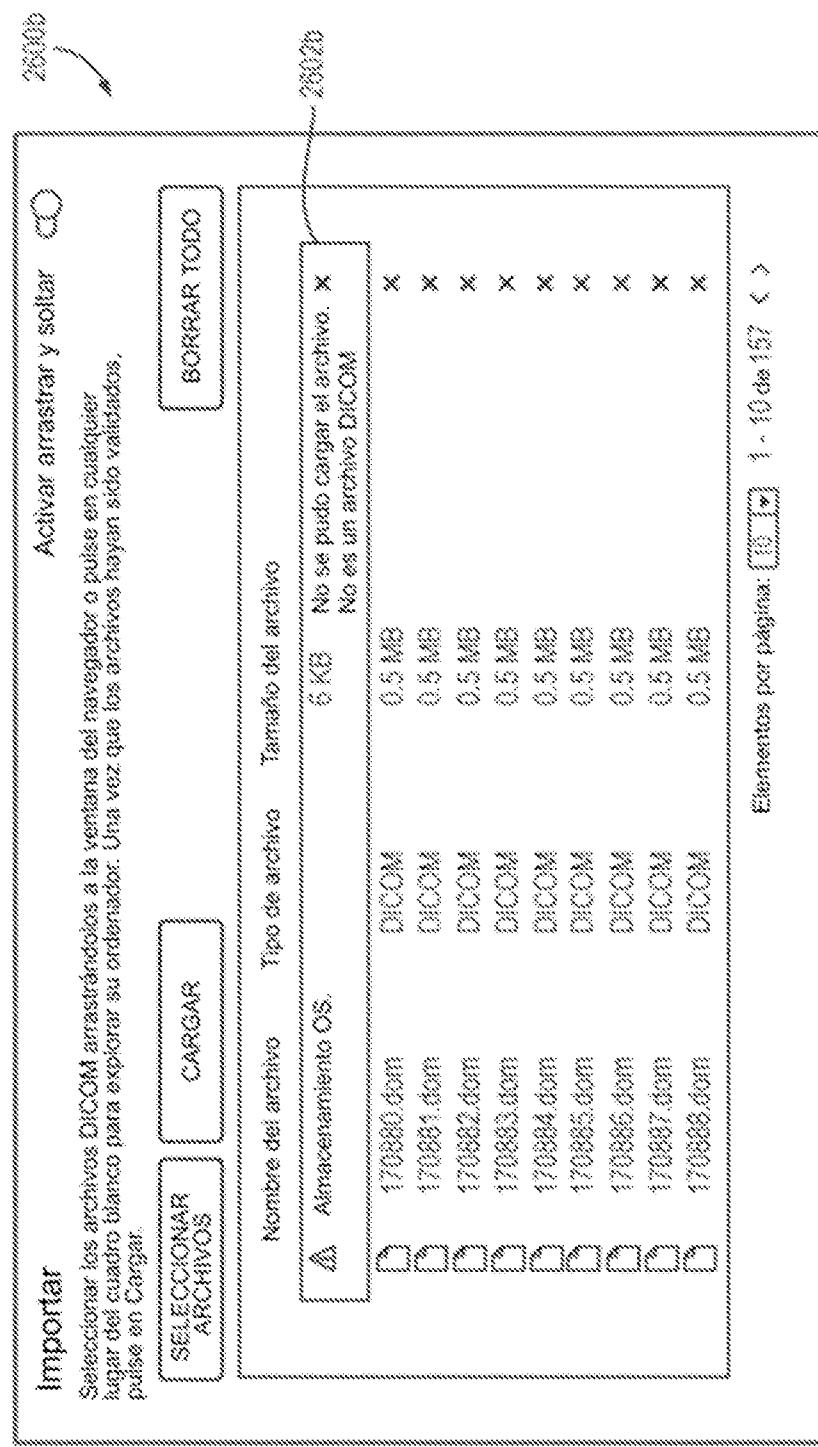


FIG. 26B

2700a

Resultados del buscador >

	id del paciente
>	28802
>	28216
>	35980
>	41198
>	57060

Resultados por página [1 - 500] < >

FIG. 27A

2700b

	id del paciente
>	28802
>	28216
>	35980

Resultados por página [1 - 500] < >

FIG. 27B

Zona de datos

✓	23216	23216
Fecha de estudio		Descripción del estudio
		<input type="checkbox"/> Revisar <input checked="" type="checkbox"/> Informe <input type="checkbox"/>

FIG. 27C

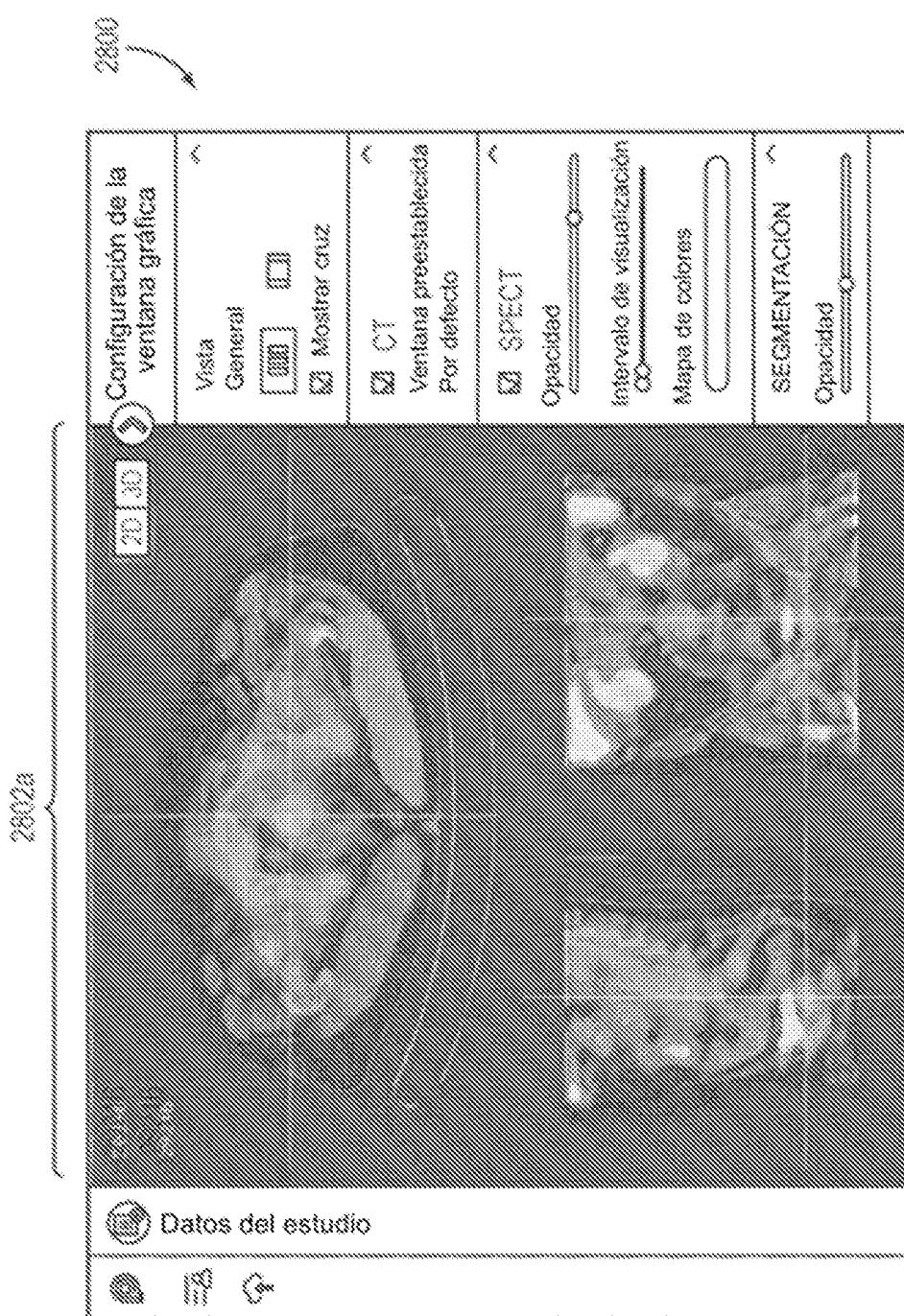


FIG. 28A

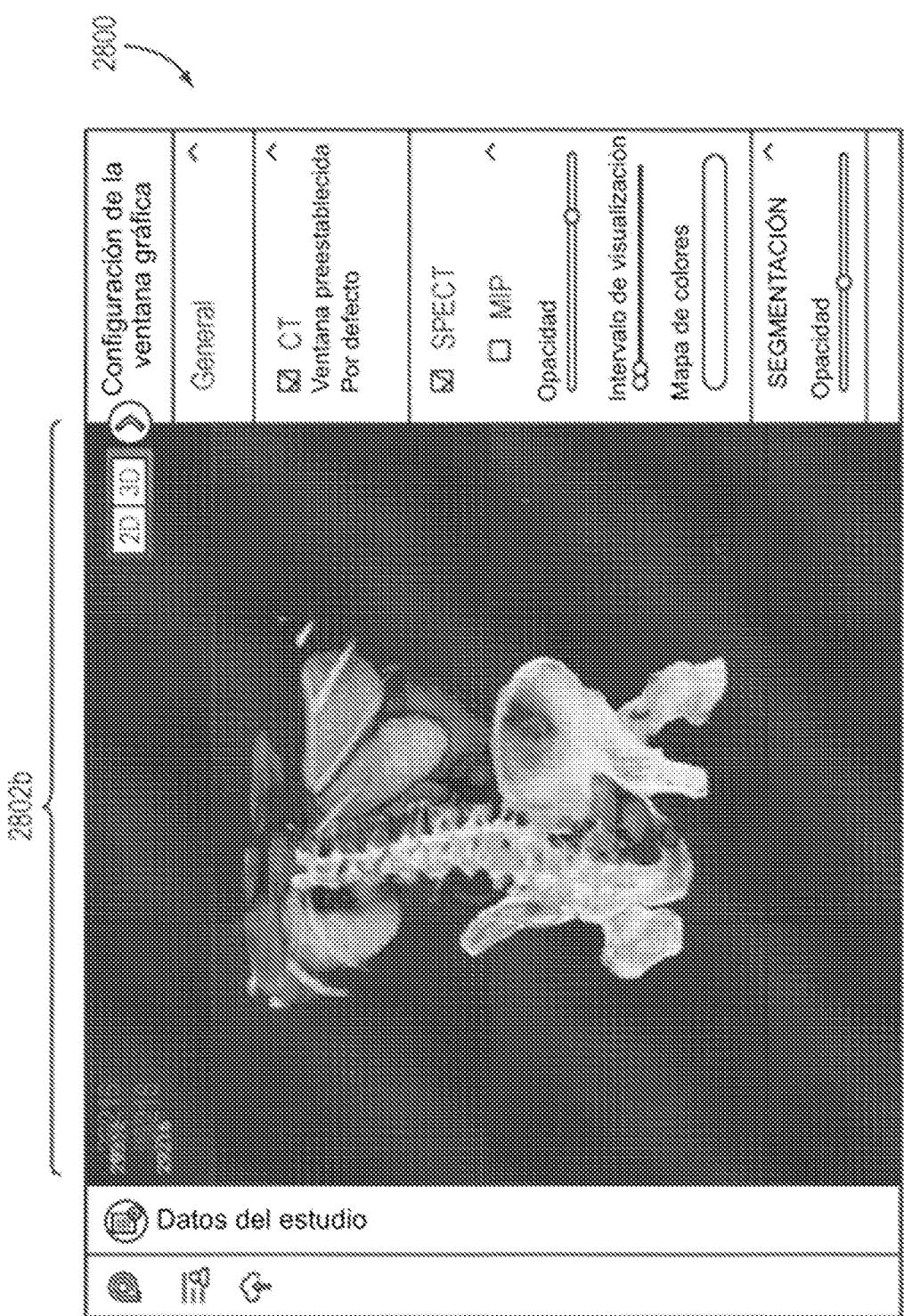
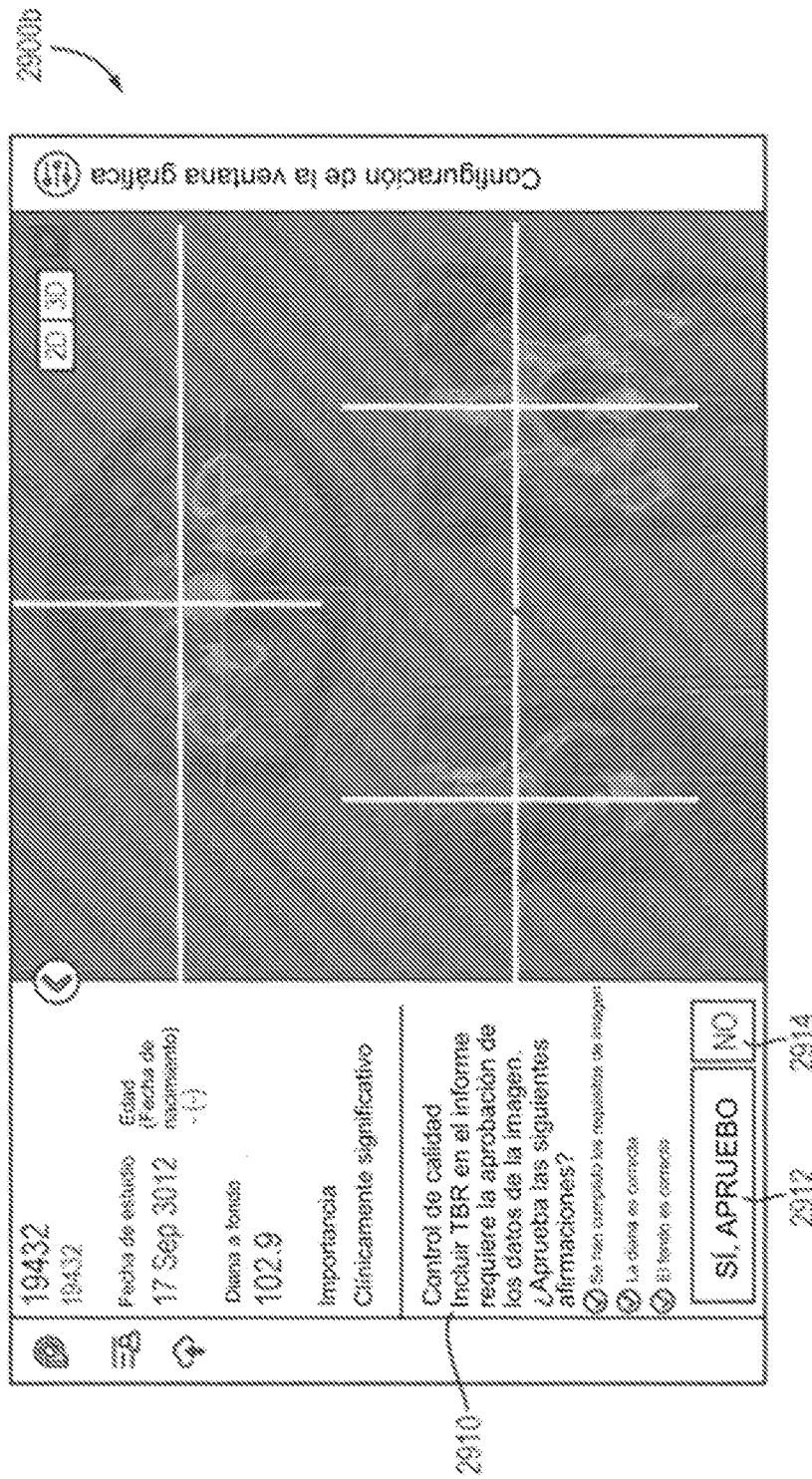


FIG. 28B

FIG. 2a



16,298

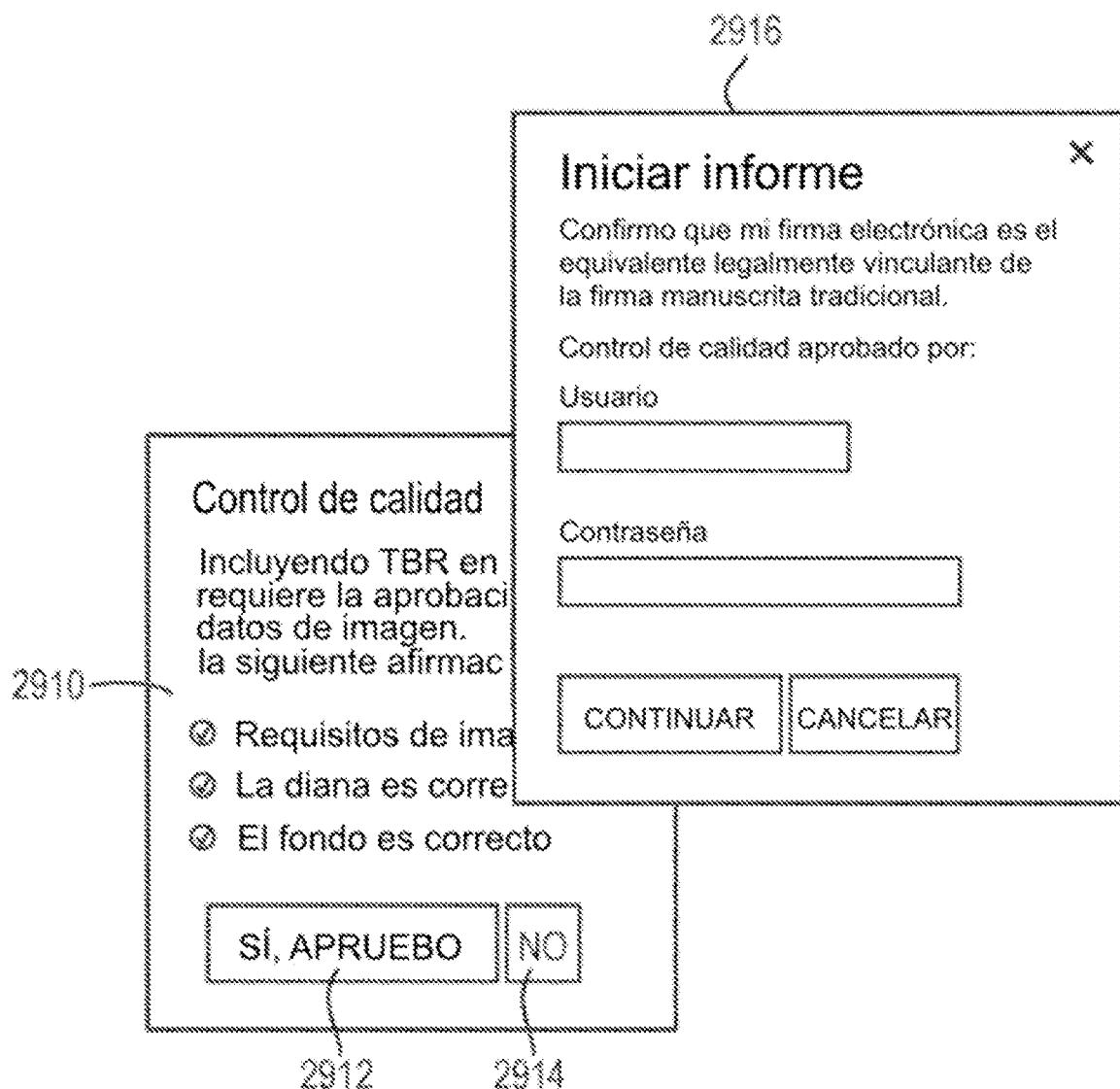


FIG. 29C

		<input checked="" type="checkbox"/> Exportar PDF	<input checked="" type="checkbox"/> Exportar Dicom X
Informe	ID del Informe	Dispositivo de diagnóstico Pionero 1.0.0	
PRECAUCIÓN: Dispositivo de Investigación. Limitado por la ley Federal (o de los Estados Unidos) a uso de investigación.			
paciente	Datos del estudio	Control de Calidad	
	Nombre del paciente 23216 ID del paciente 23216 Estado (fecha de nacimiento) 4)	Control de Calidad Fecha de estudio <input type="text"/> 10/02 100.0 Importancia Clínicamente significativo	
	Nombre del paciente 23216 ID del paciente 23216 Estado (fecha de nacimiento) 4)	Control de Calidad Control de Calidad <input checked="" type="checkbox"/> Se han cumplido las condiciones de imagen <input checked="" type="checkbox"/> La imagen es nítida <input checked="" type="checkbox"/> Es nítida en tamaño Categoría de calidad Automática	
		Pionero 1.0.0 NO proporciona ni sustituye los servicios o consejos médicos. EXISTE PROBABILIDAD AL 100% DE QUE ESTE PRODUCTO NO CONTIENE NI CONSTITUYE UNA OPINIÓN MÉDICA. USTED ES EL ÚNICO RESPONSABLE DE TOMAR LAS DECISIONES O ACCIONES. DEBE RESEÑAR EN EL USO DE PIONERO 1.0.0, INCLUIDAS, PERO NO SE LIMITAN A, CLAUSURAR LA SESIÓN DE PIONERO 1.0.0, DESCONEXIONAR O BLOQUEAR, O ABANDONAR. DEBE PROPORCIONAR LOS DATOS CORRECTOS PARA EL PROCESAMIENTO. PIONERO 1.0.0 NO DEBE SER USADO PARA LA DIAGNÓSTICO, PREGUNTAS FRECUENTES Y OTROS USOS DIFERENTES CONSIDERANDO LOS RIESGOS Y DAÑOS ASOCIADOS CON SU USO. PIONERO 1.0.0 NO DEBE SER USADO PARA PROPORCIONAR A VALORES CLÍNICOS O DE REFERENCIA. SUS RESULTADOS SON DESTINADOS A SER USADOS COMO UNA CONSULTA MÉDICA SOLAMENTE ENTRE USTED Y SU MEDICO.	
		Control de Calidad, actualizado el <input type="text"/>	

2321

FIG. 20D

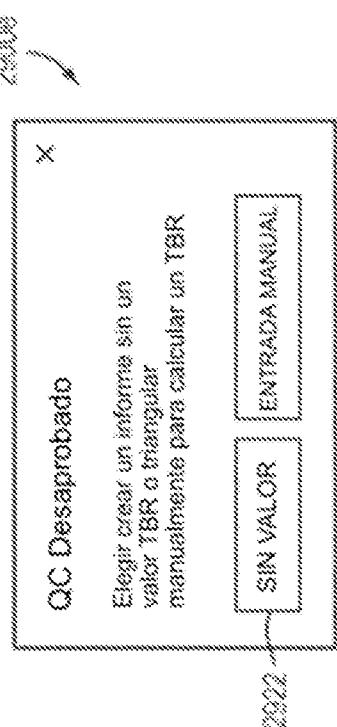


FIG. 29E

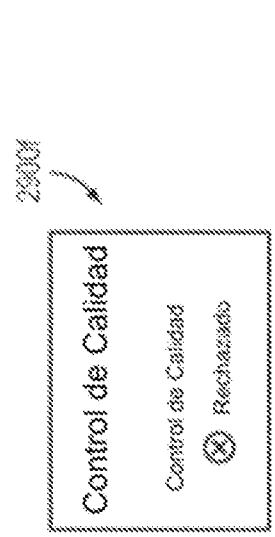


FIG. 29F

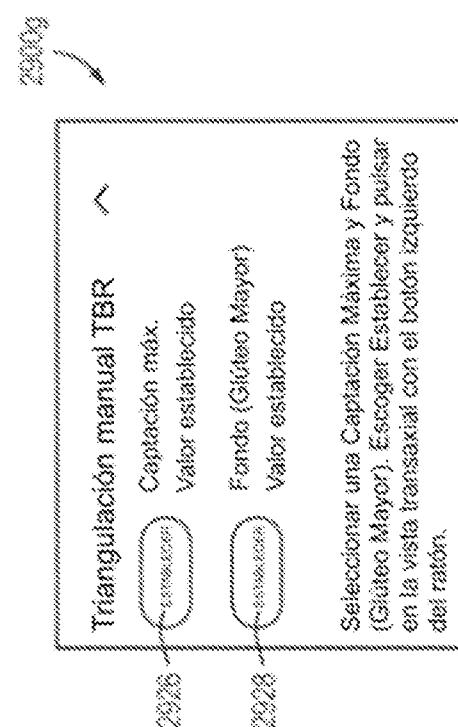


FIG. 29G

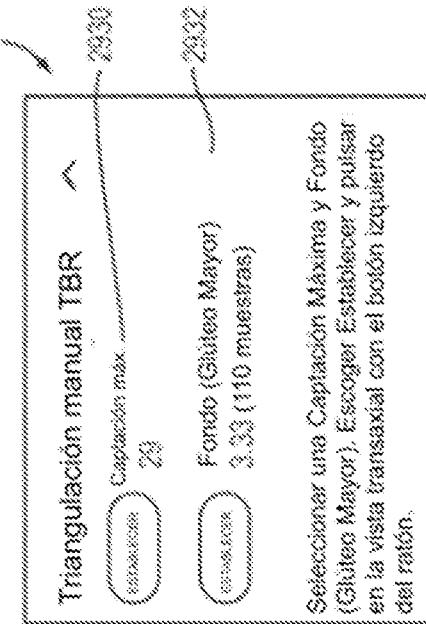


FIG. 29H

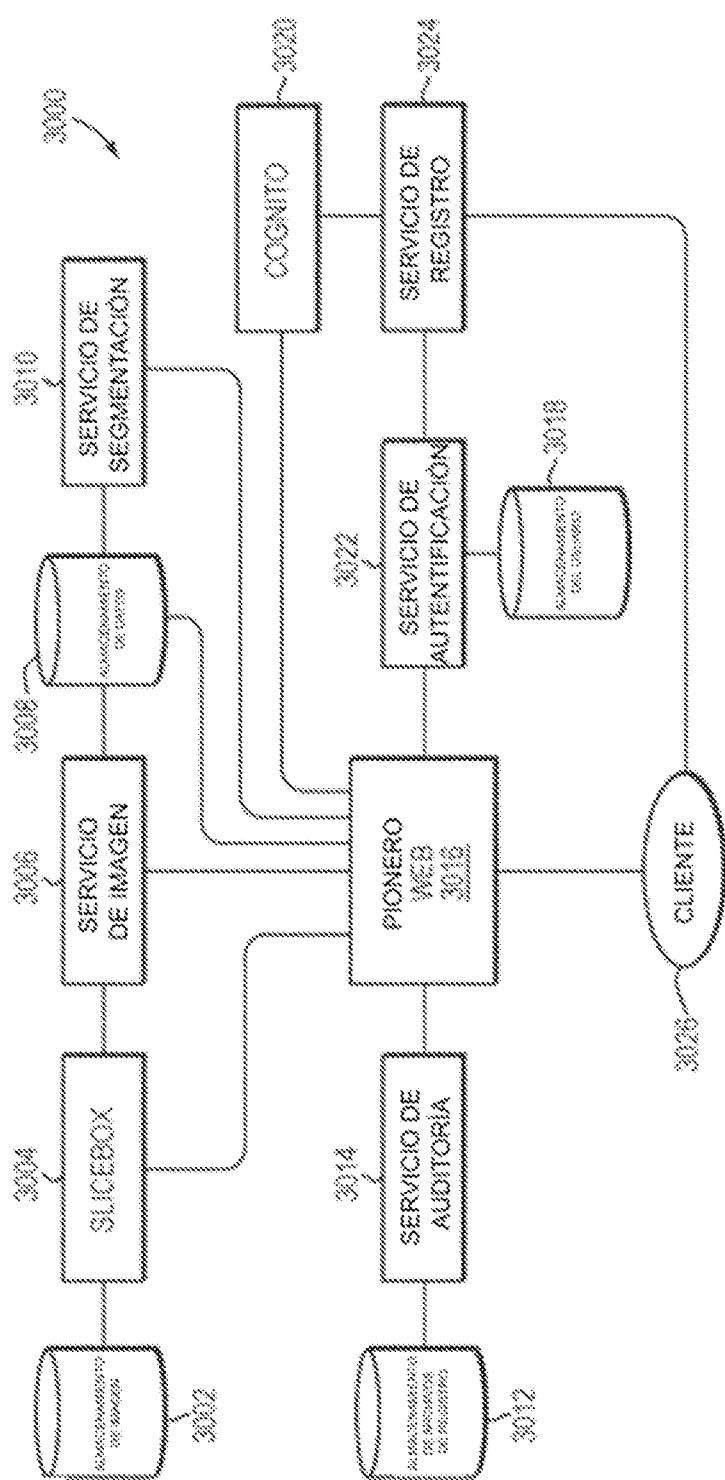


FIG. 30

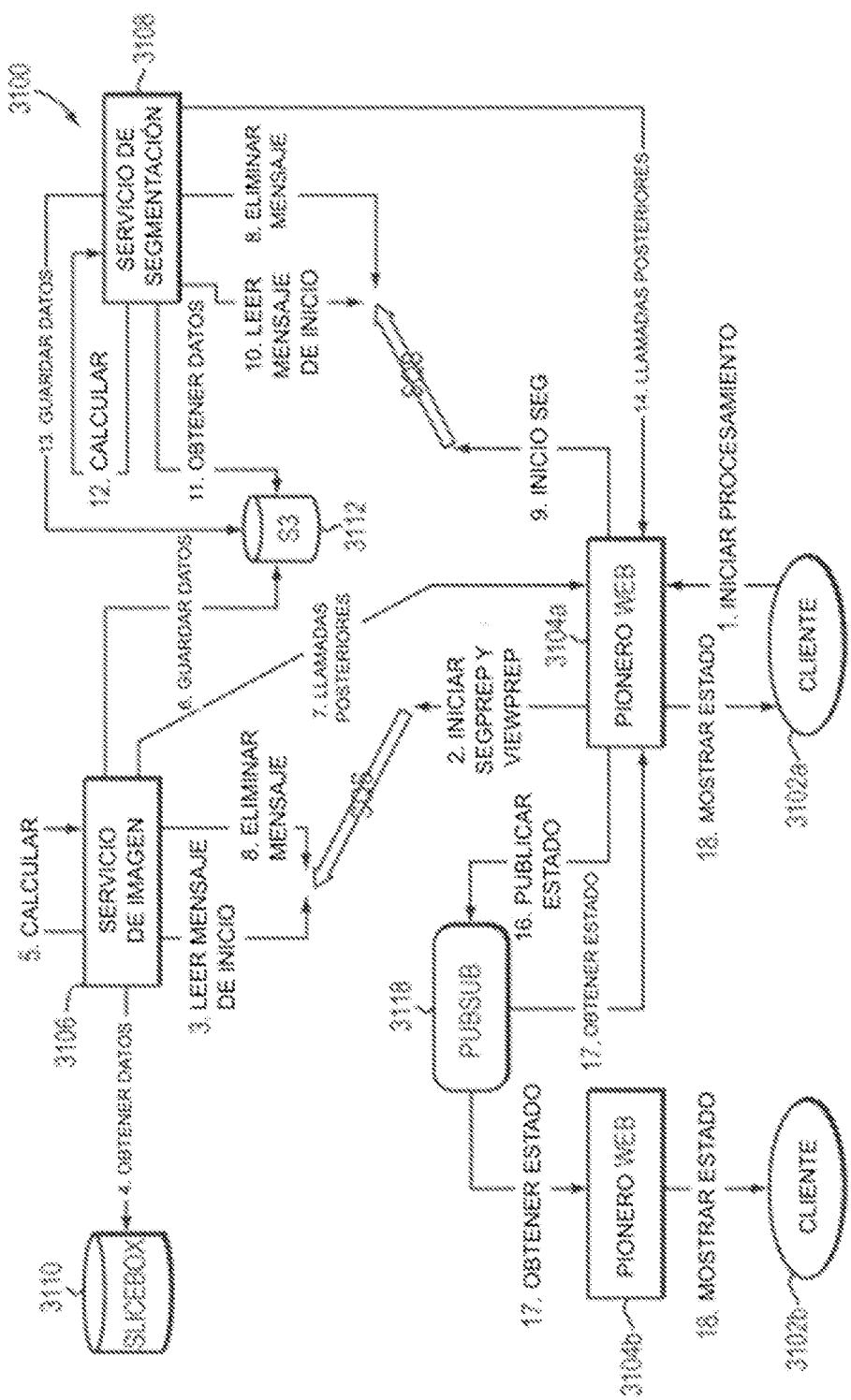


FIG. 31

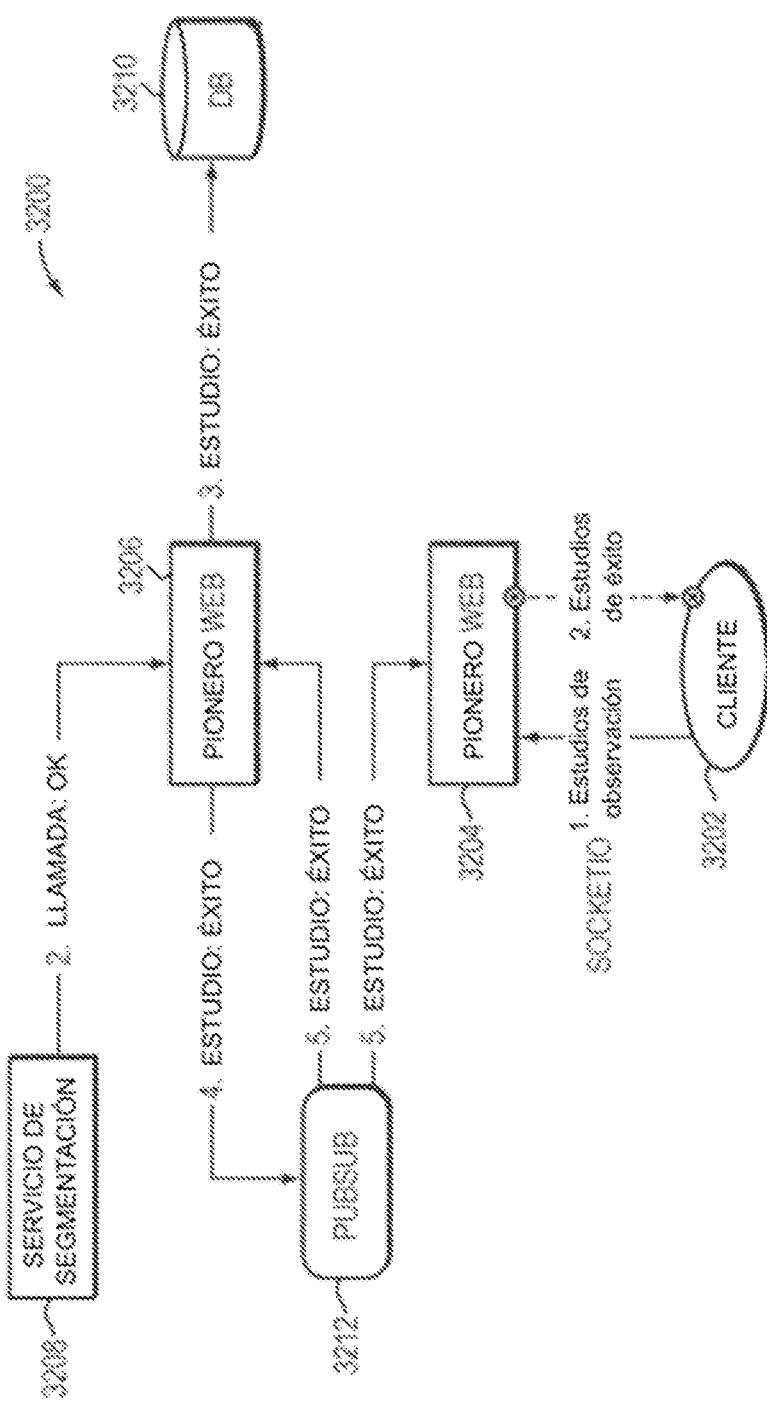


FIG. 32

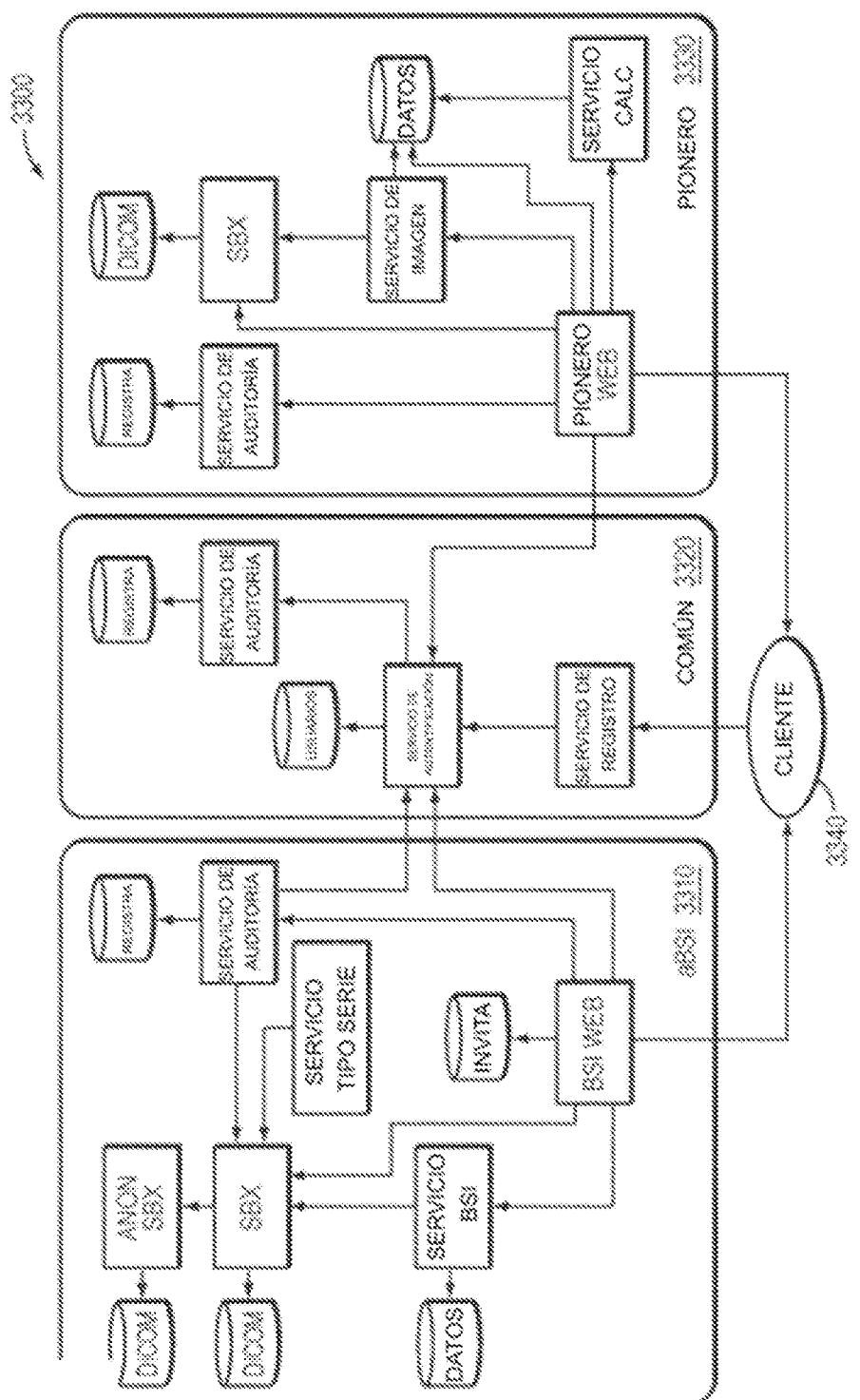


FIG. 33

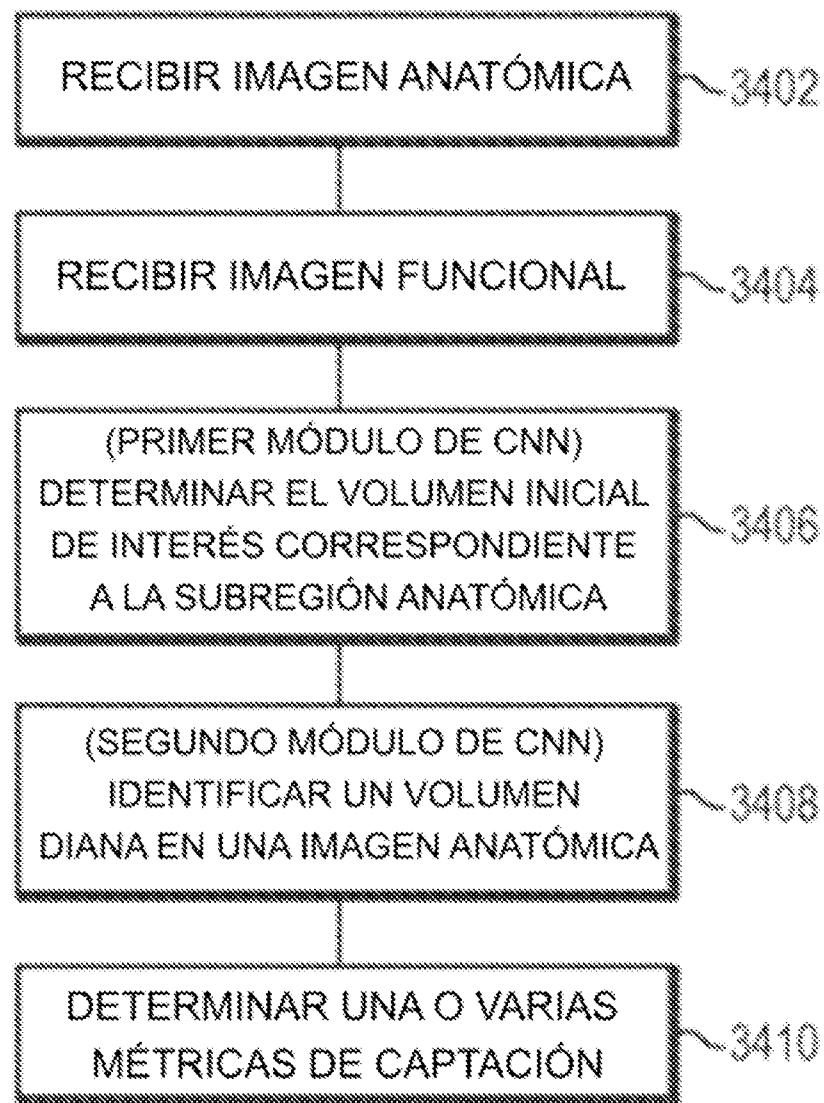


FIG. 34

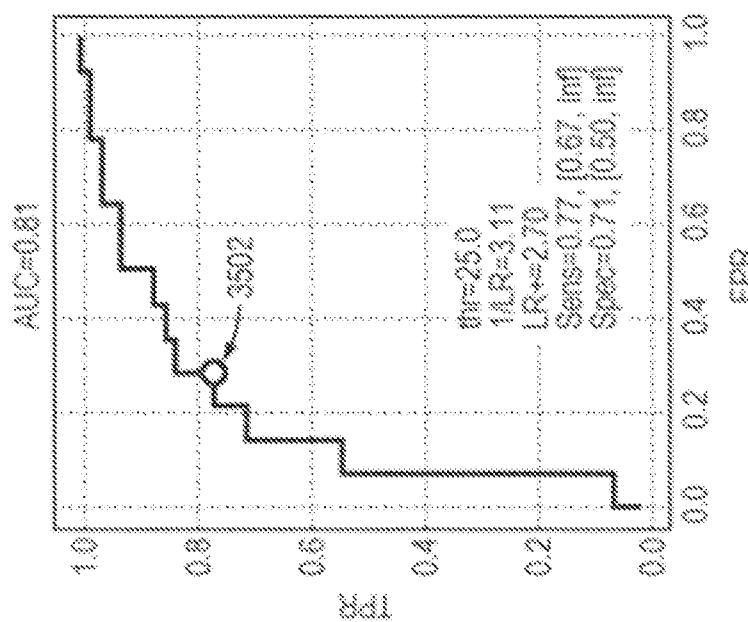


FIG. 35B

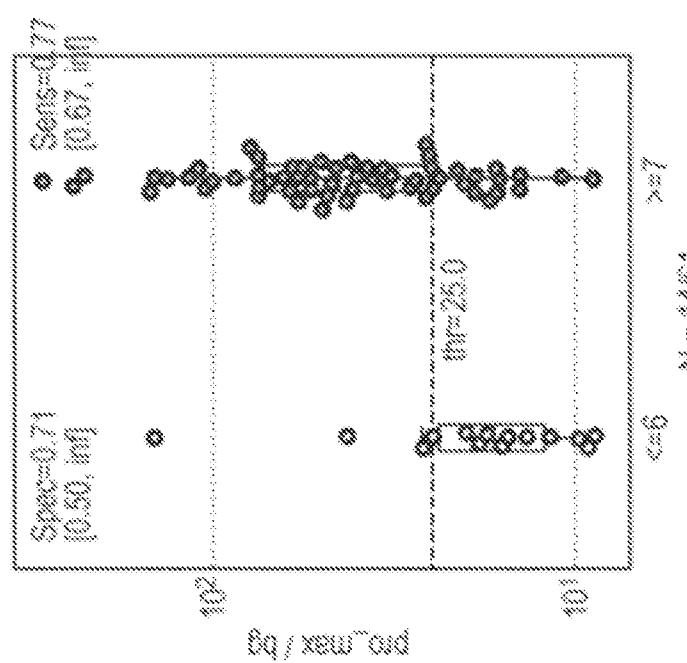


FIG. 35A

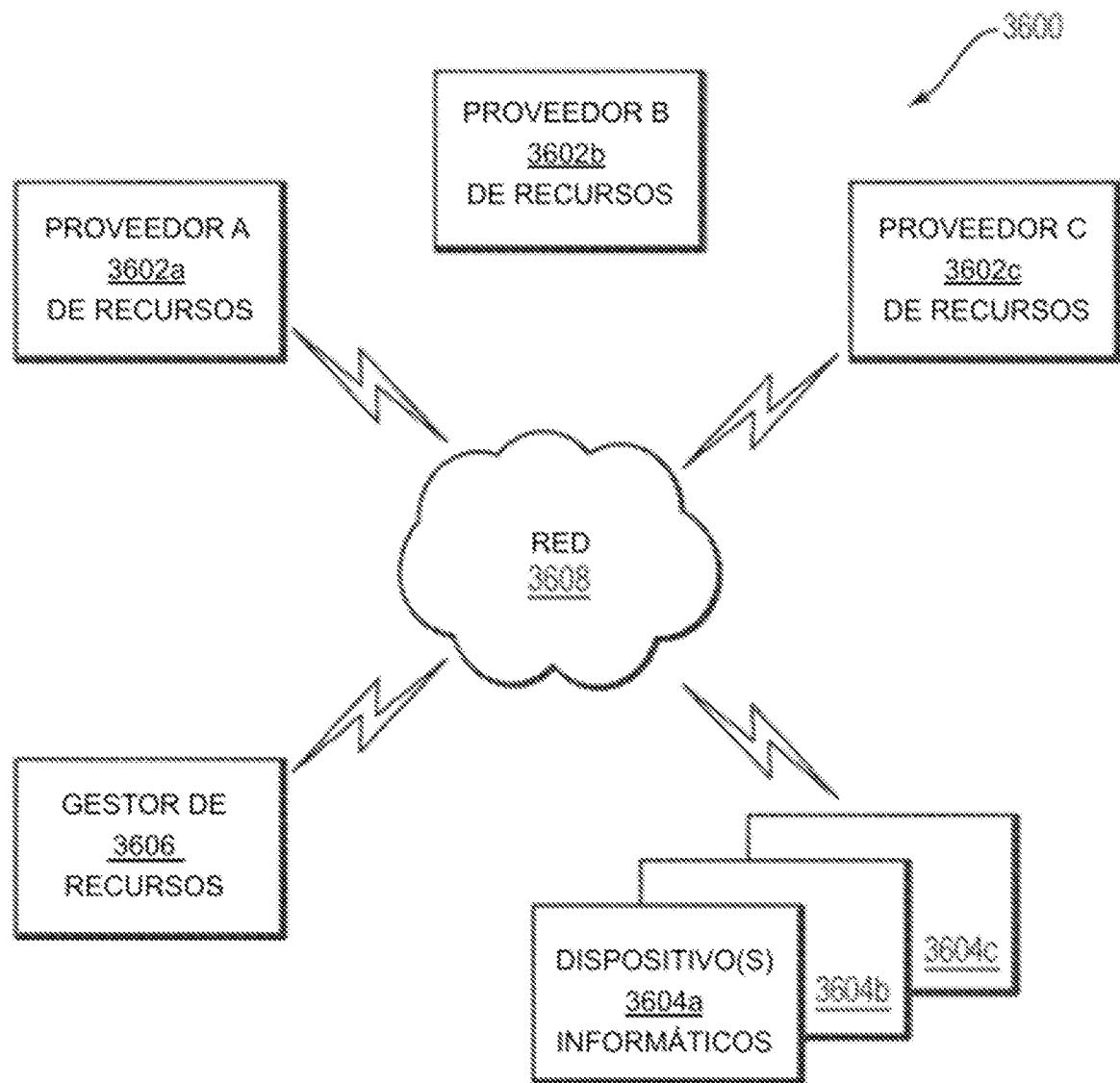
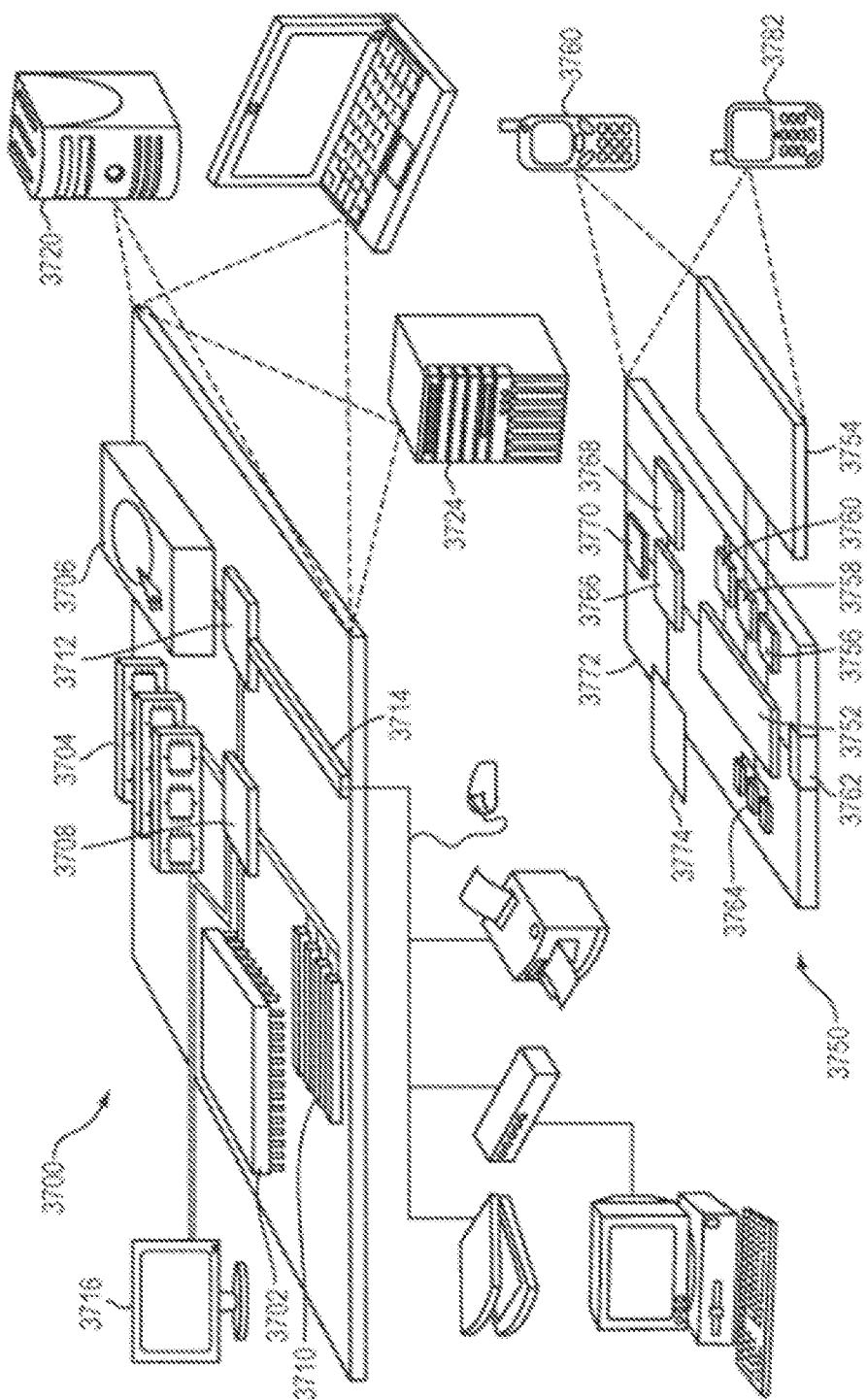


FIG. 36

三〇



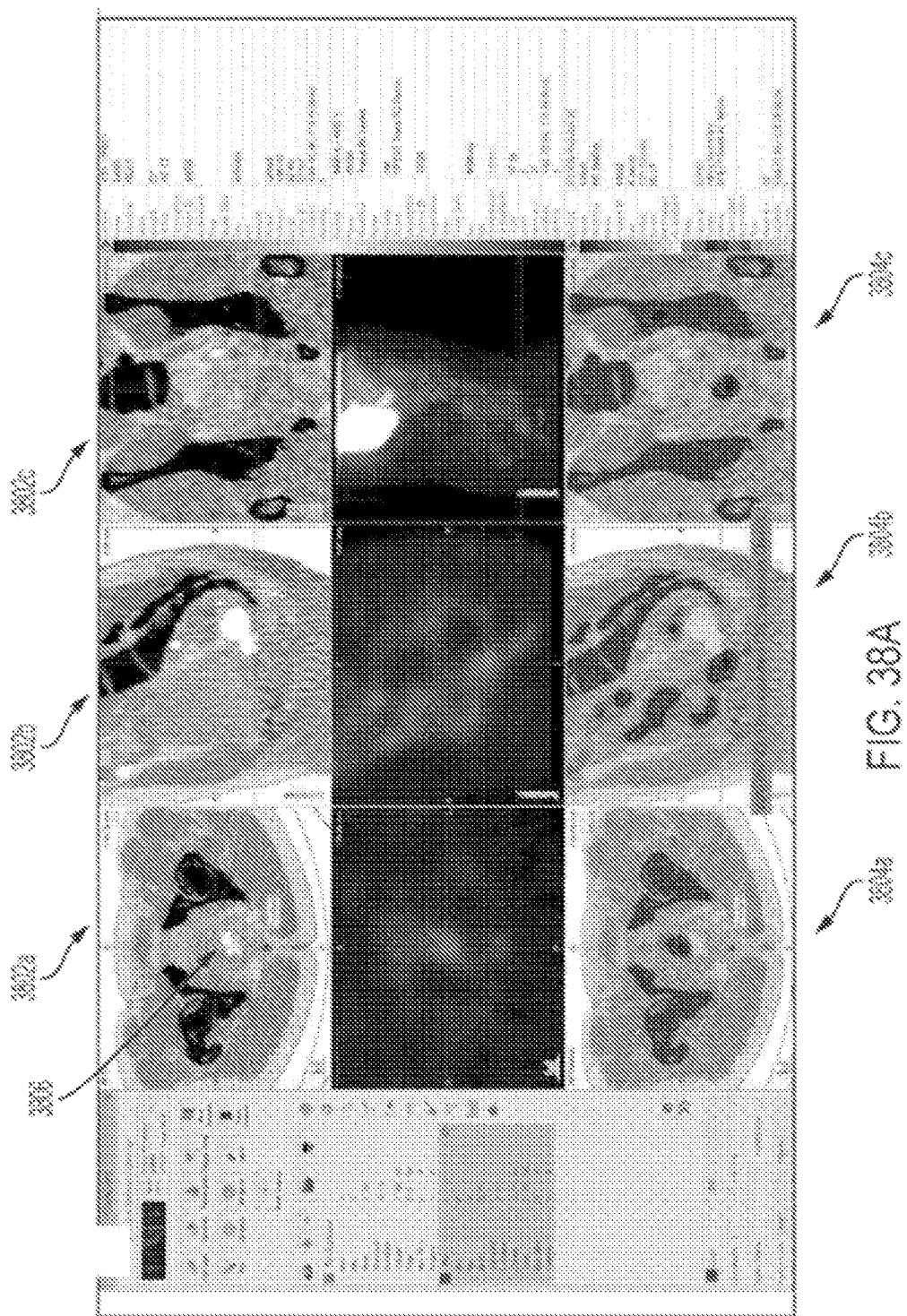


FIG. 38A

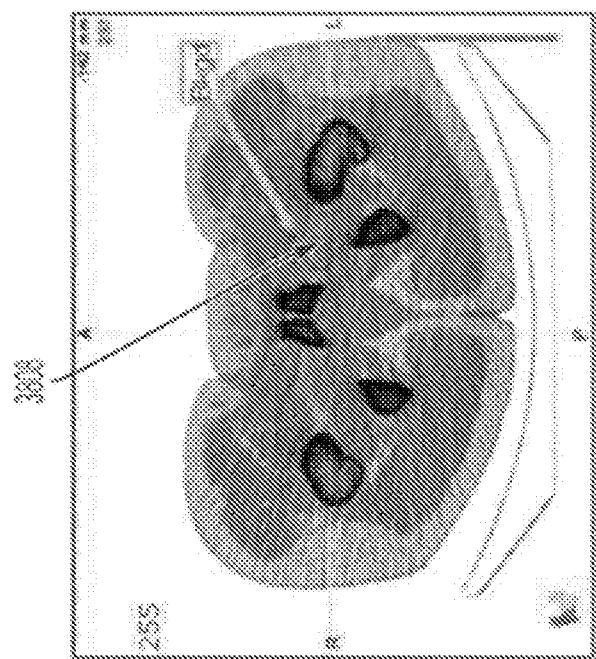


FIG. 38C

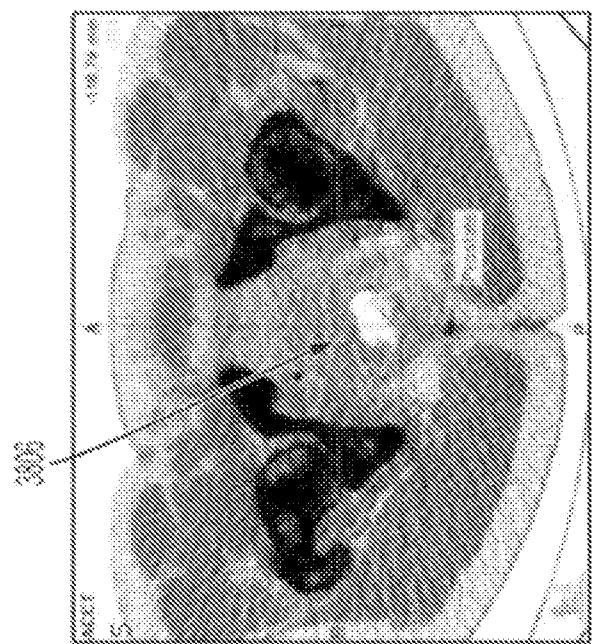


FIG. 38B

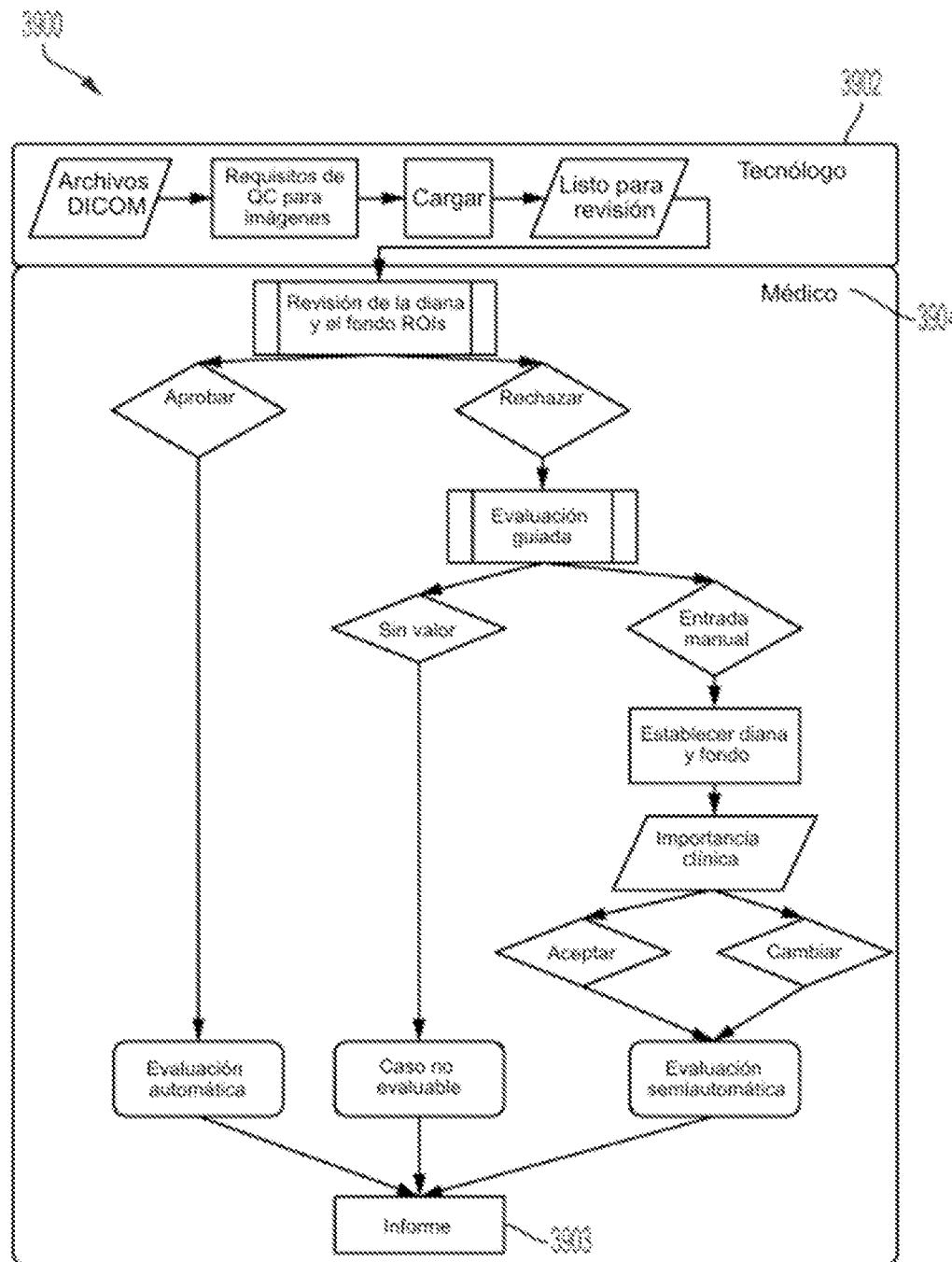


FIG. 39

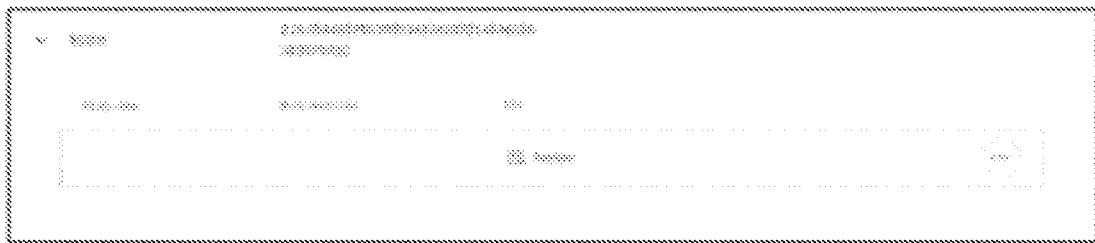


FIG. 40A

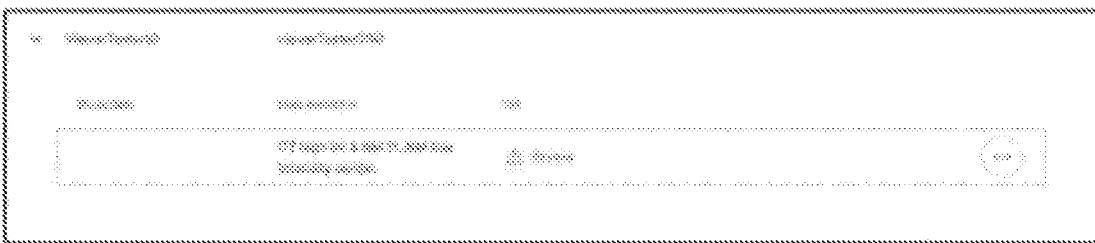


FIG. 40B

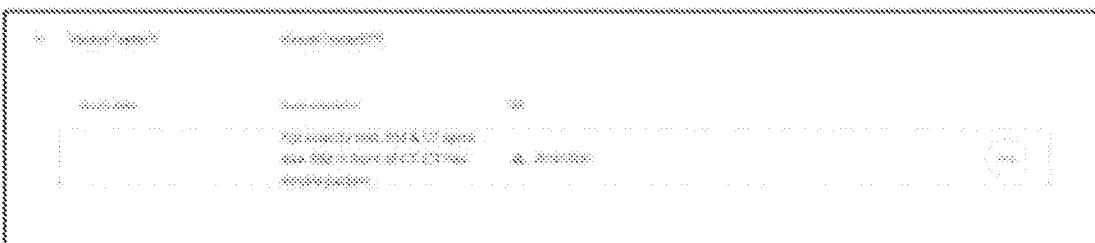


FIG. 40C



FIG. 41

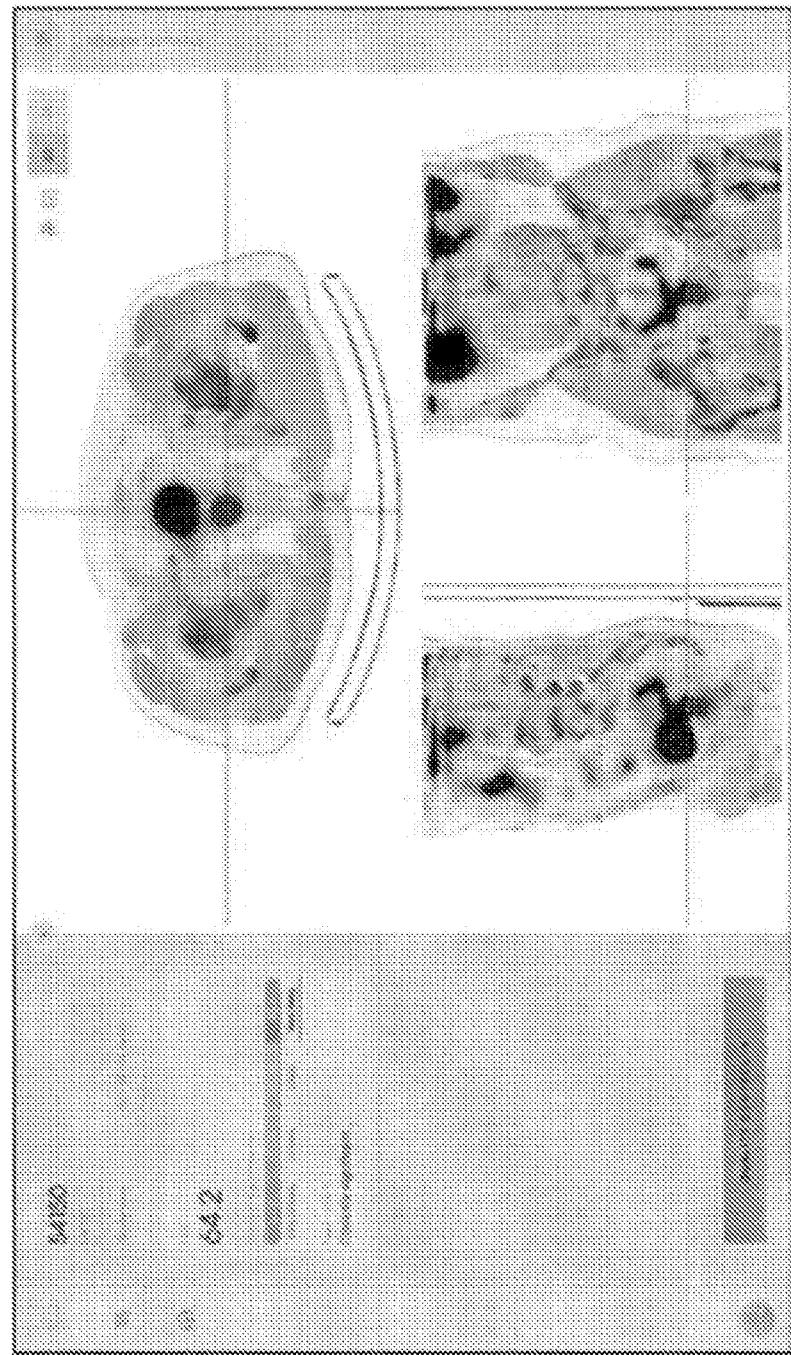


FIG. 42A

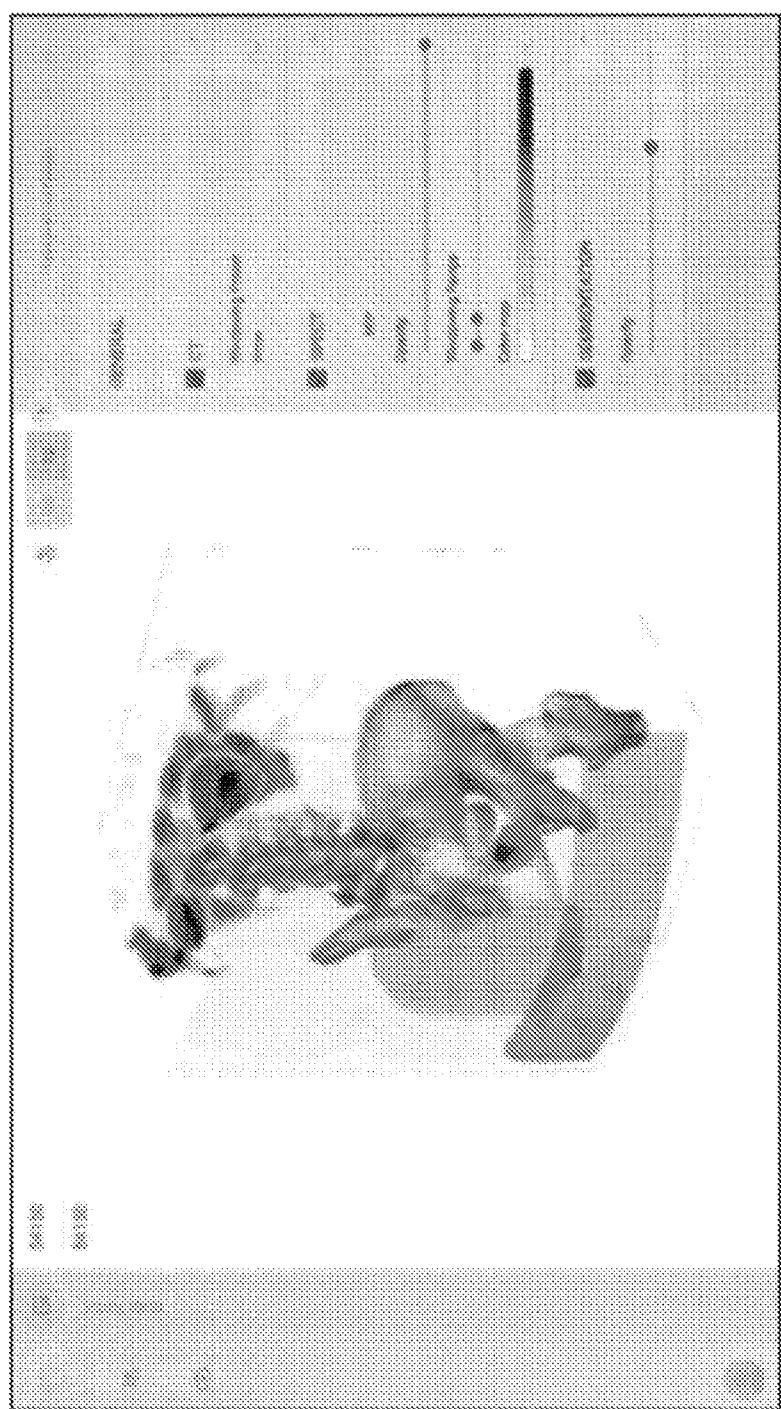


FIG. 42B

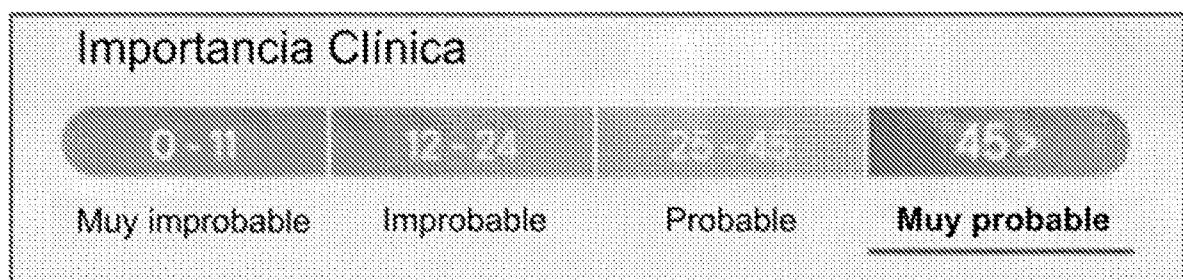


FIG. 42C

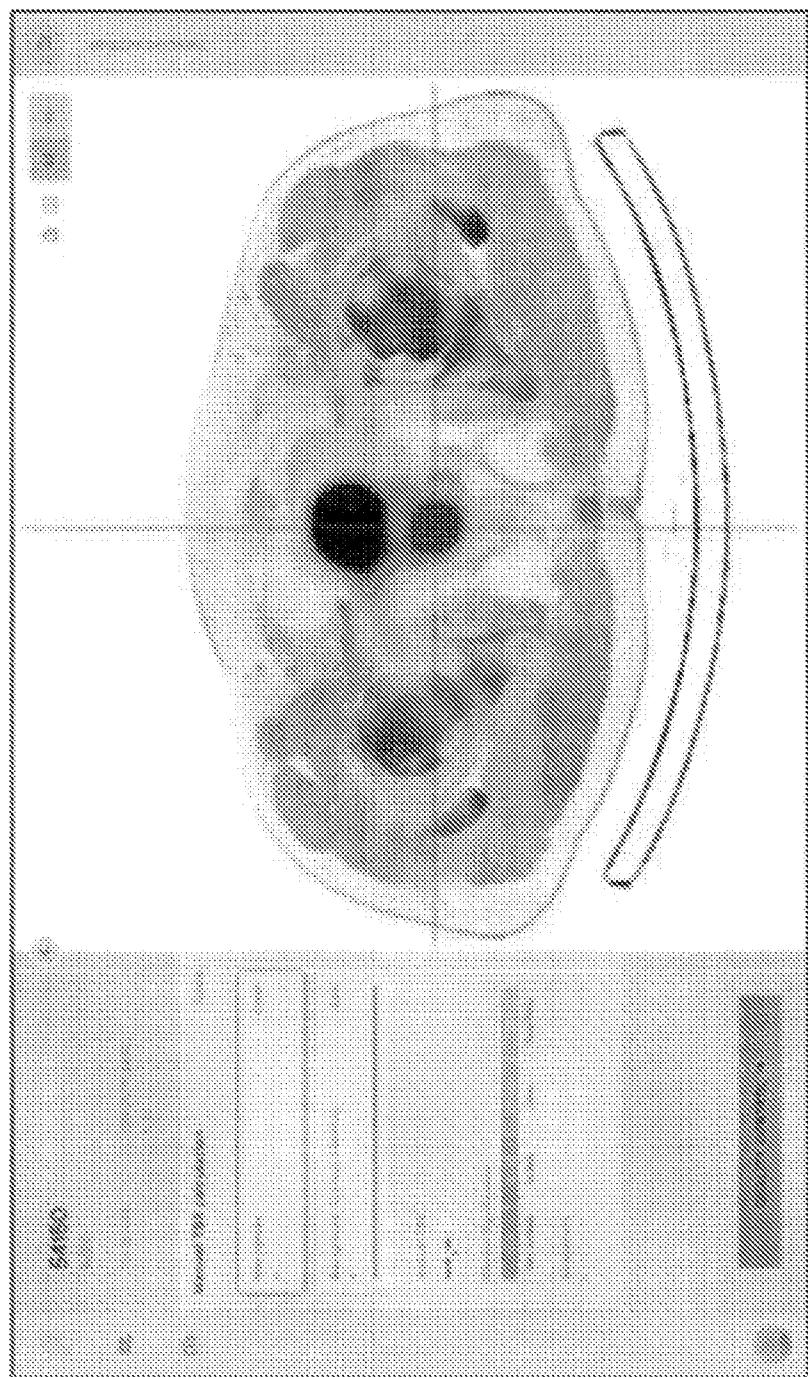


FIG. 42D

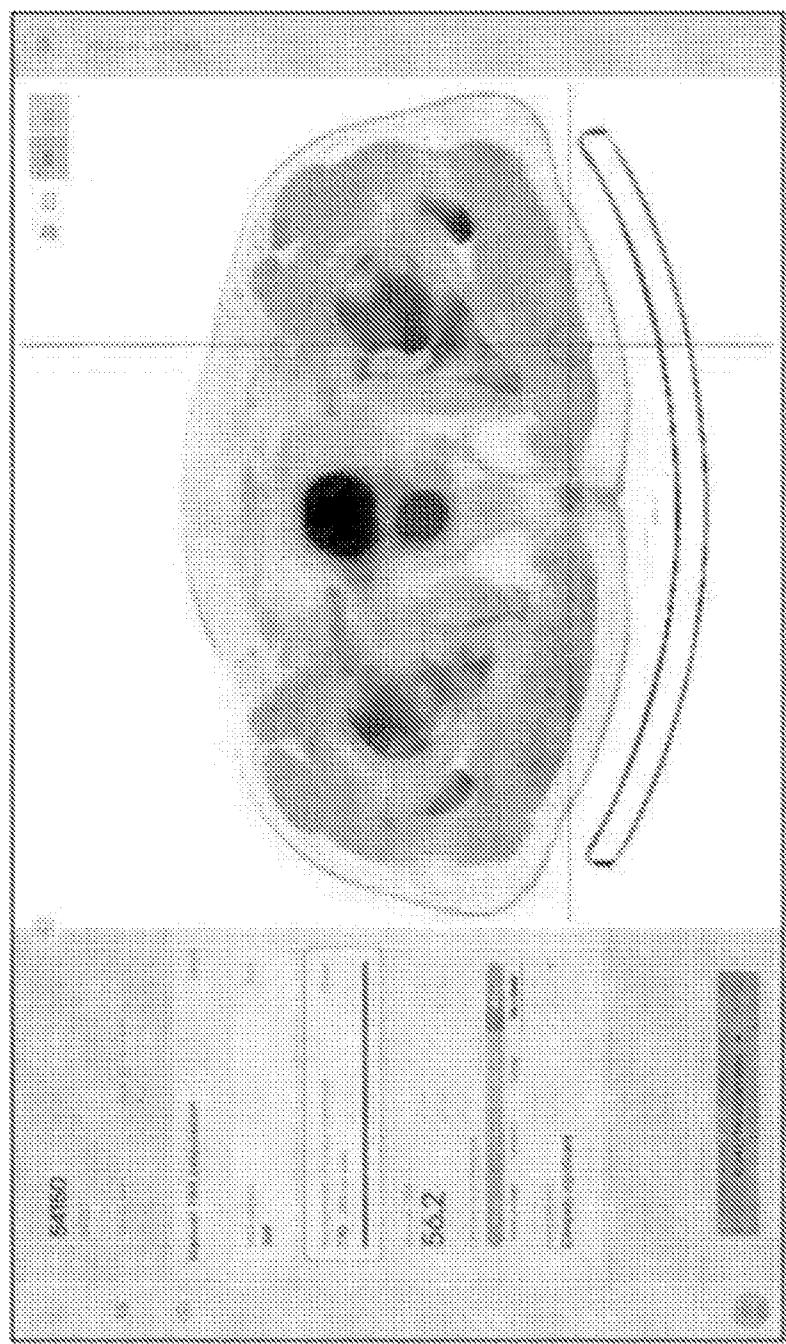


FIG. 42E

FIG. 43A

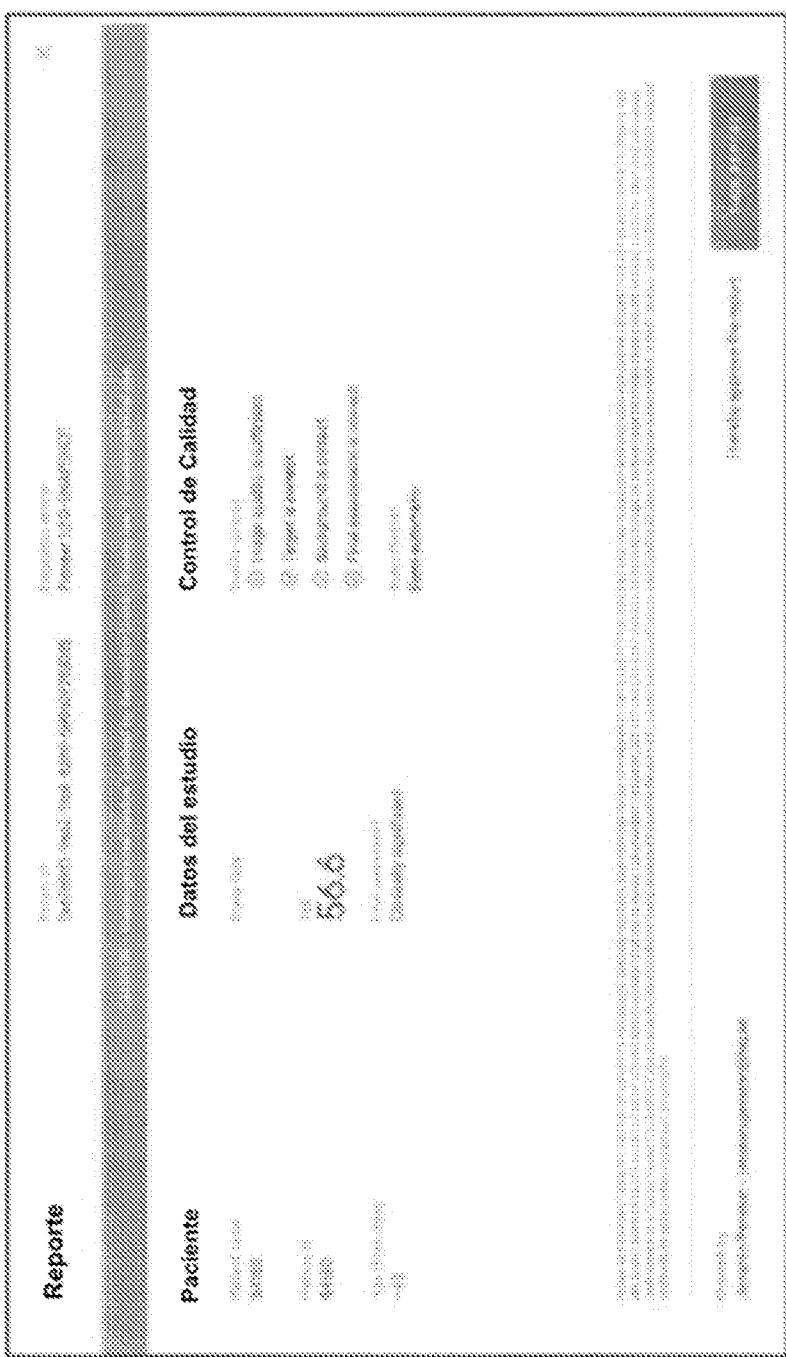


FIG. 438

FIG. 44

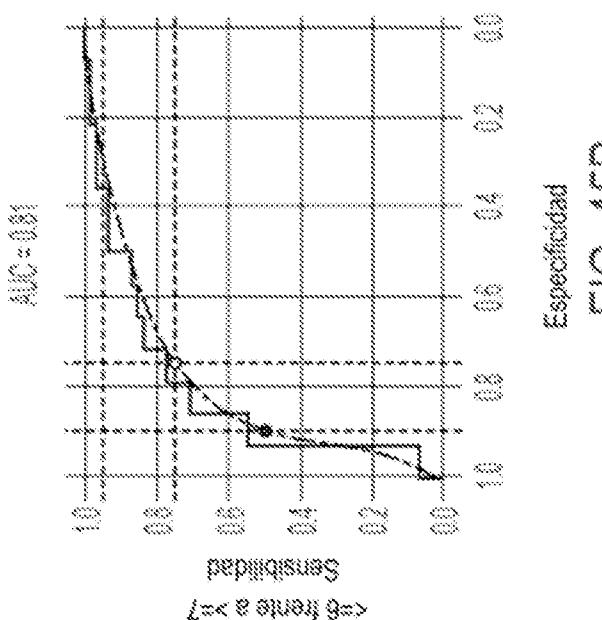


FIG. 45D

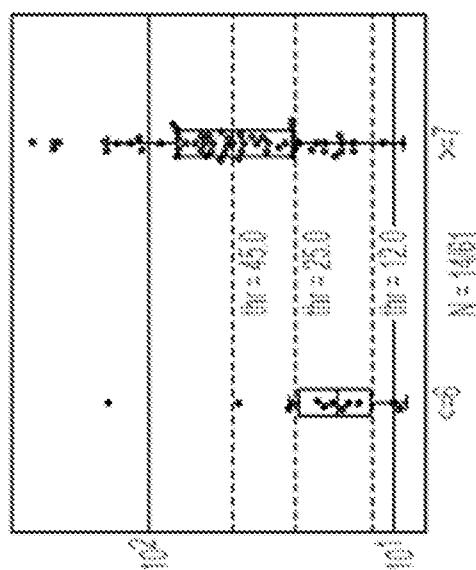


FIG. 45A

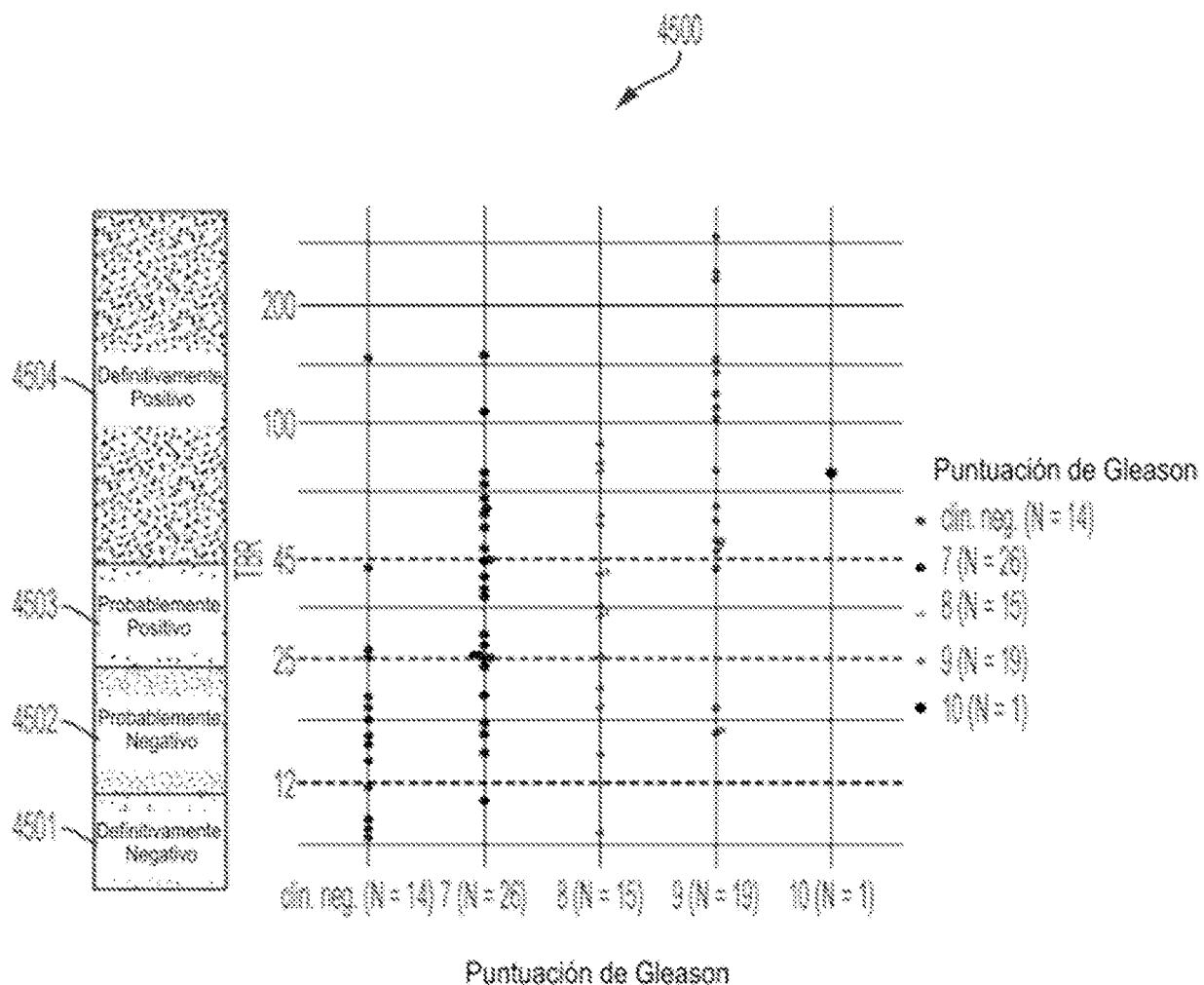
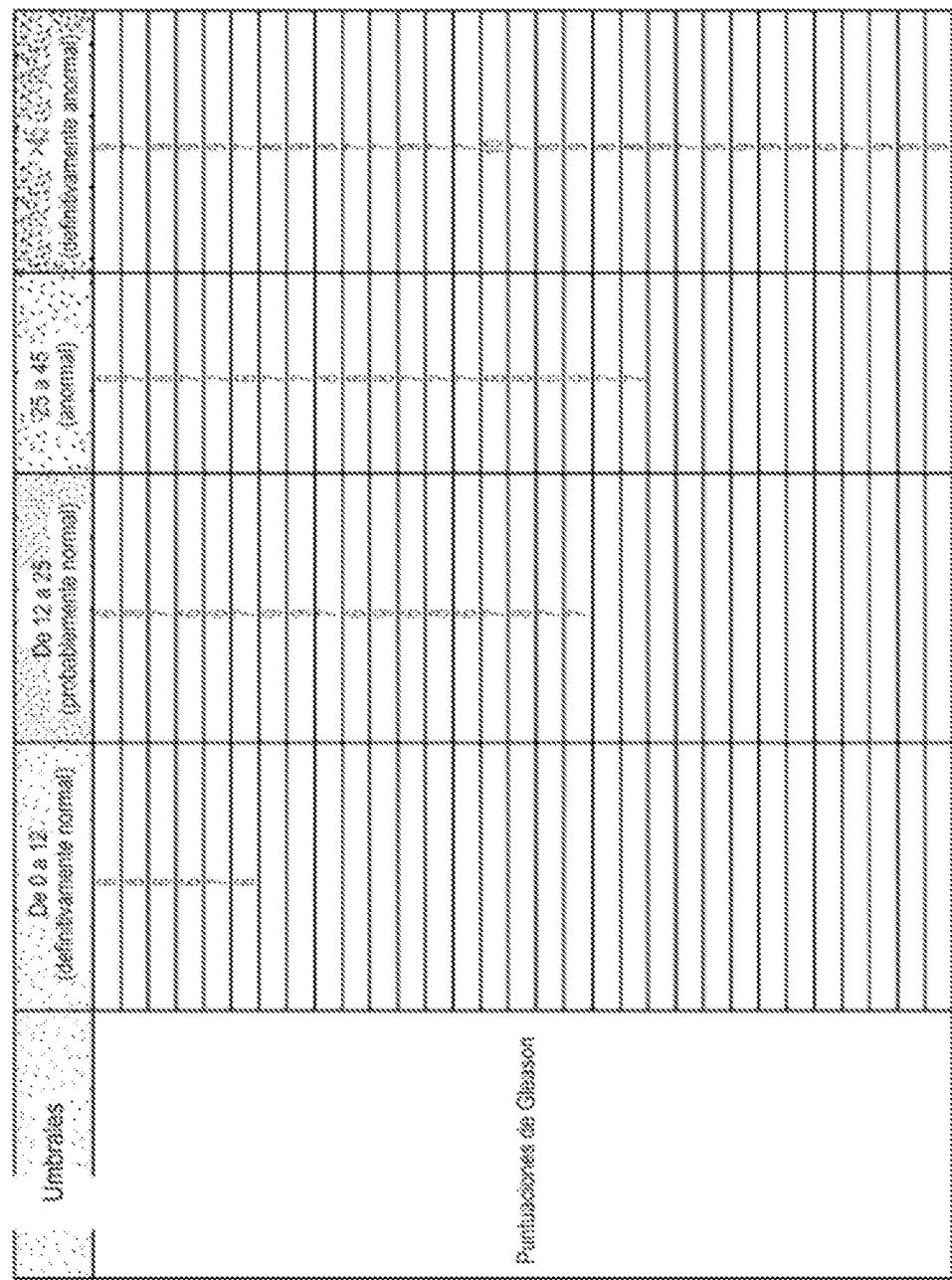


FIG. 45C

FIG. 45D



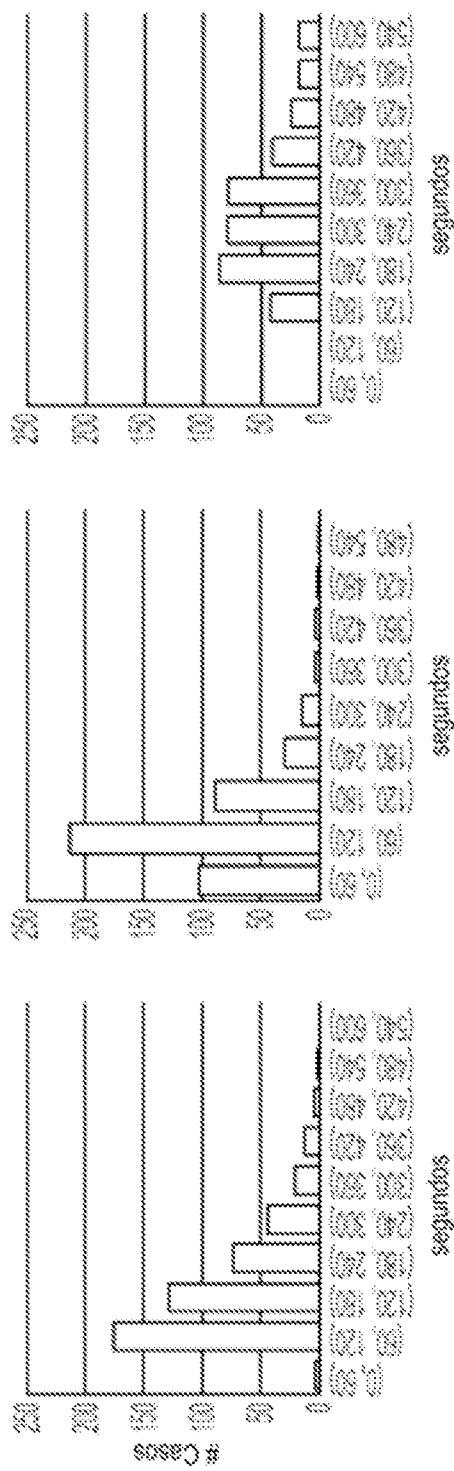


FIG. 46

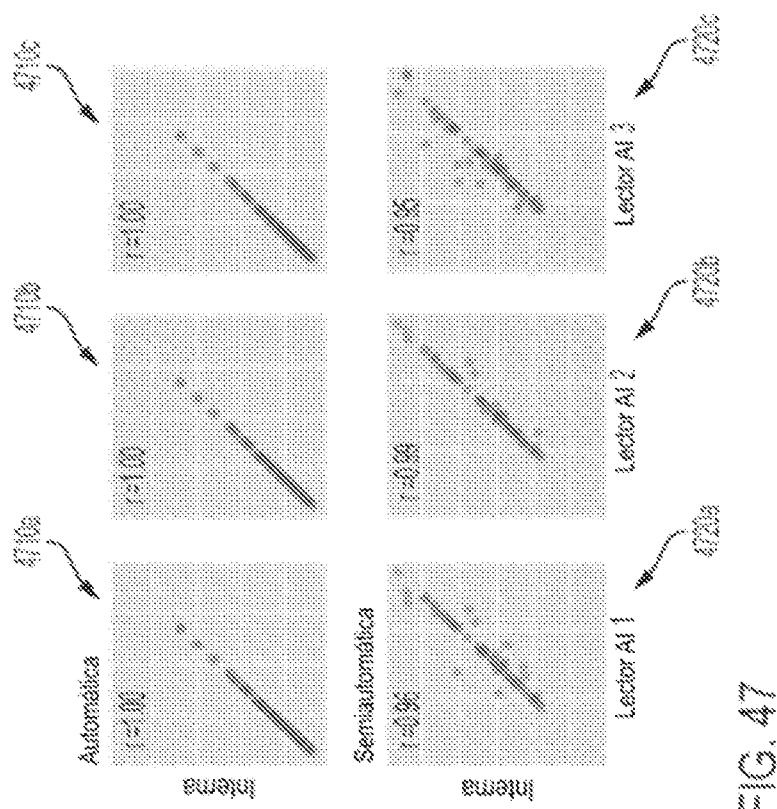
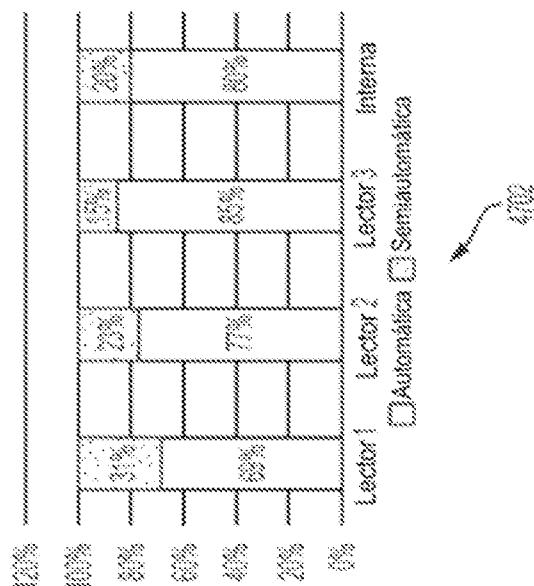


FIG. 47



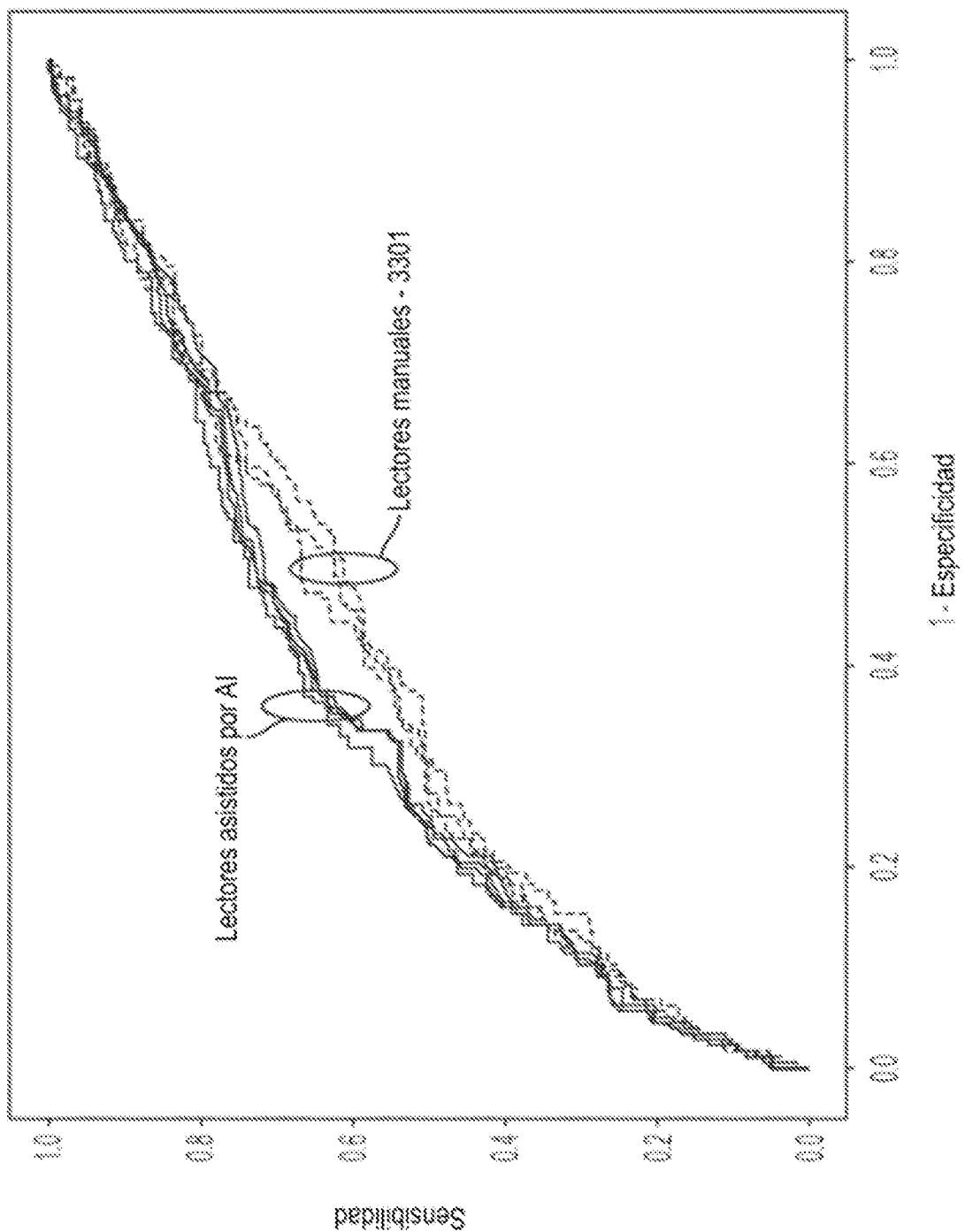


FIG. 48A

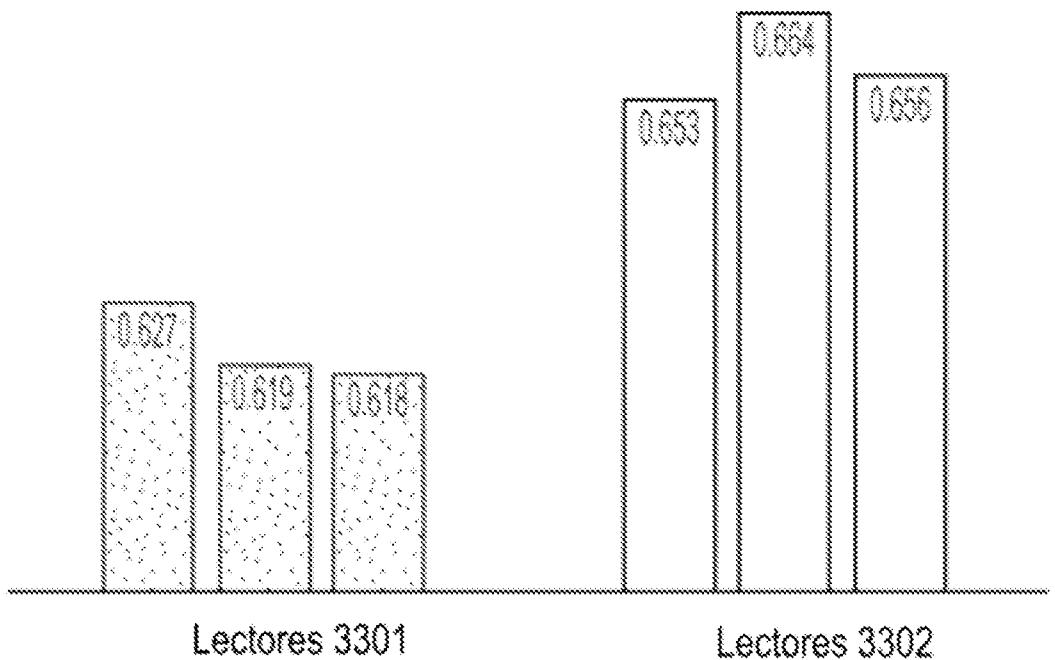


FIG. 48B

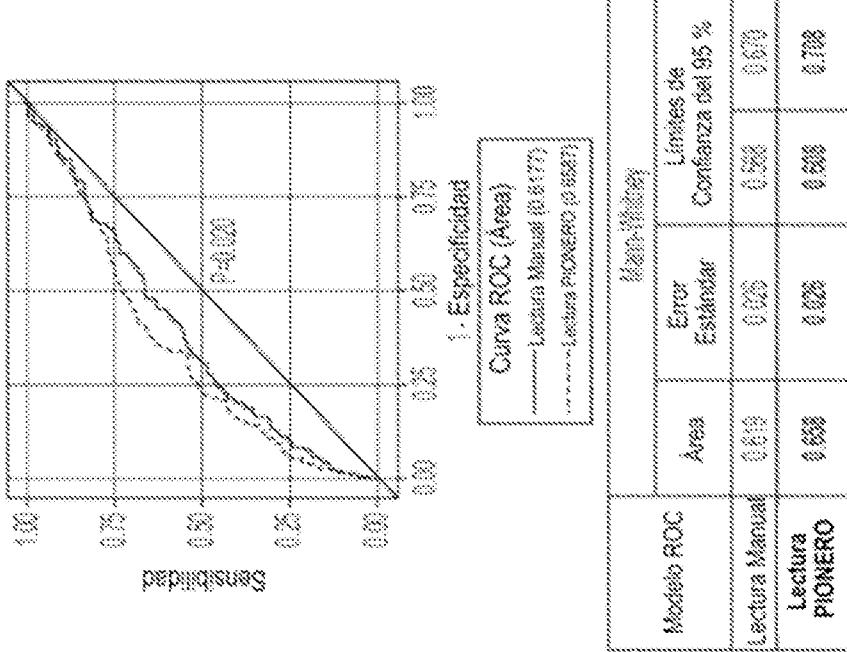


FIG. 4.9B

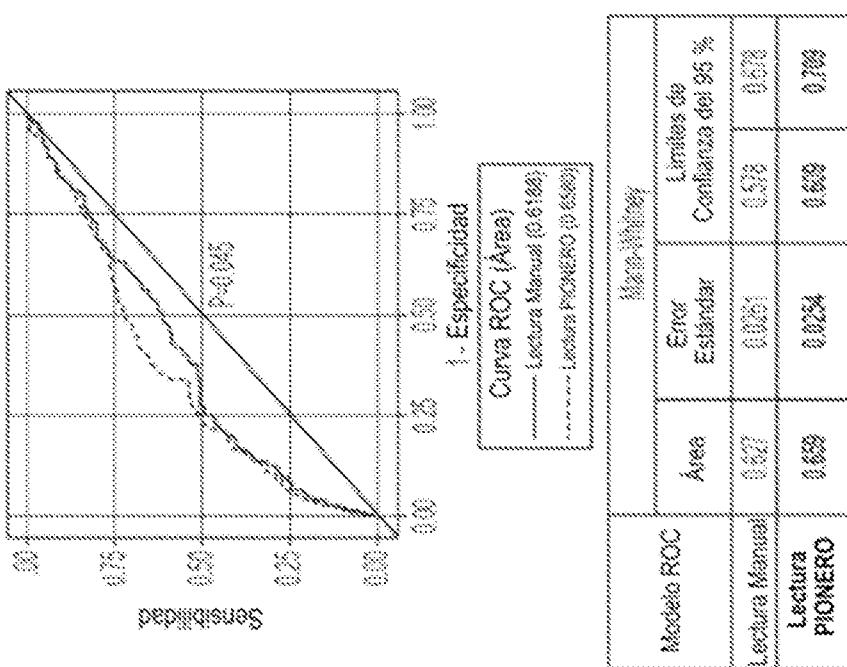


FIG. 4.9A

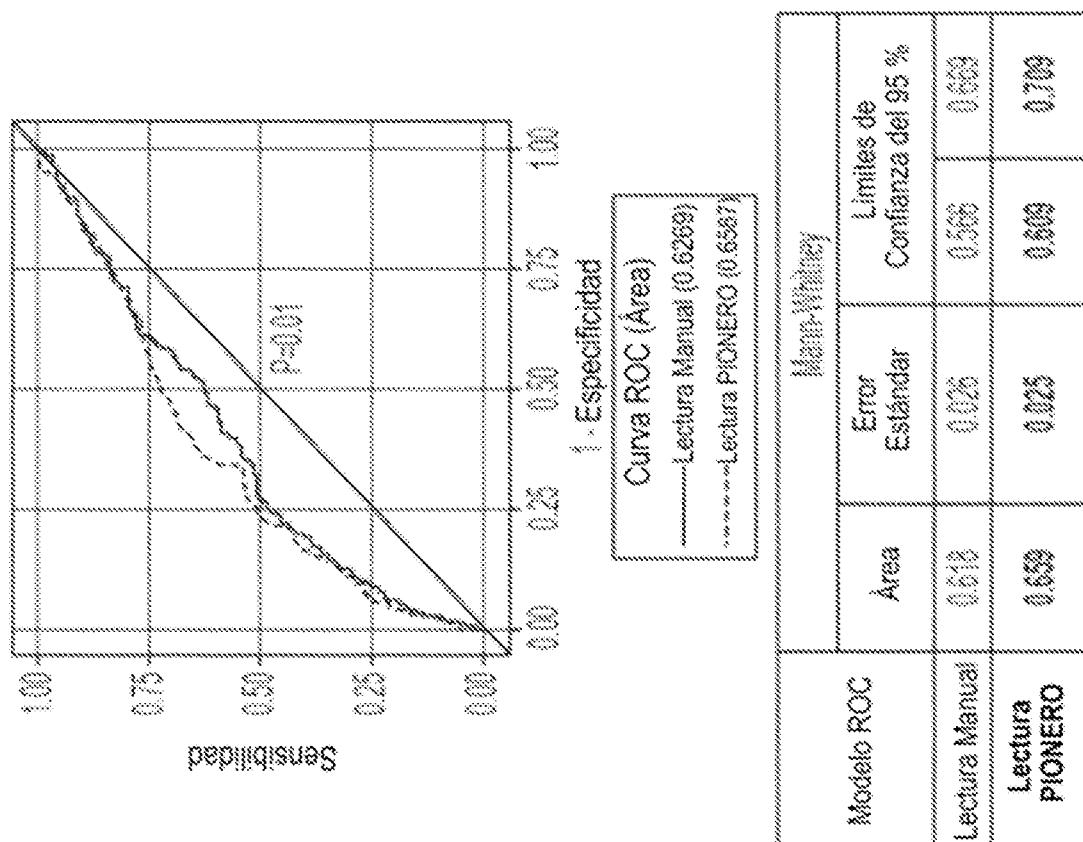


FIG. 49C