

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 395**

51 Int. Cl.:

**G06T 7/00** (2007.01)

**G06T 7/11** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2014 PCT/GB2014/051305**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO14174317**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2014 E 14719846 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 2989609**

54 Título: **Procesamiento de los datos de obtención de imágenes para obtener información del tipo de tejido**

30 Prioridad:

**26.04.2013 GB 201307590**

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

**03.06.2020**

73 Titular/es:

**ST. GEORGE'S HOSPITAL MEDICAL SCHOOL  
(100.0%)  
Cranmer Terrace Tooting  
London SW17 0RE, GB**

72 Inventor/es:

**RASCHKE, FELIX;  
HOWE, FRANKLYN ARRON y  
BARRICK, THOMAS RICHARD**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 764 395 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

Procesamiento de los datos de obtención de imágenes para obtener información del tipo de tejido

5 La presente invención se refiere a un método de procesamiento de datos para obtener información del tipo de tejido a partir de datos de obtención de imágenes. La invención se puede aplicar, en particular, al procesamiento de datos de RM. La invención es particularmente útil para el diagnóstico y el tratamiento de tumores, por ejemplo, en el cerebro.

10 En el Reino Unido se diagnostican anualmente alrededor de 4800 casos de tumores cerebrales. En niños y adolescentes, los tumores cerebrales son el segundo cáncer más común después de la leucemia, con un índice de supervivencia promedio de 5 años del 71 %. Hay más de 120 tipos diferentes de tumores cerebrales que se dividen en tumores de grado I, grado II (GII), grado III (GIII) y grado IV (GIV) [1]. Según avanza el grado, aumenta la agresividad del tumor y la supervivencia del paciente disminuye. La resonancia magnética (RM) es la herramienta más importante para el diagnóstico y tratamiento de tumores cerebrales. Hay muchas modalidades diferentes de RM disponibles. La figura 3 muestra imágenes de ejemplo de un paciente con un tumor cerebral (glioblastoma EIV). Las secuencias de obtención de imágenes ponderadas en T2 (T2w) y FLAIR (recuperación de inversión atenuada de fluidos) muestran componentes de fluido hiperintensos, las imágenes ponderadas en T1 (T1w) muestran componentes sólidos hiperintensos, la obtención de imágenes de densidad de protones (DP) muestran las intensidades totales de señal correspondientes a toda el agua (tejido cerebral) y grasa (cráneo, necrosis), las modalidades de obtención de imágenes por tensor de difusión (DTI), p (difusión de agua isotrópica) y q (difusión de agua anisotrópica), brindan información microestructural del tejido, y la espectroscopía por RM (ERM) muestra información metabólica con un tamaño de vóxel mucho mayor. La clasificación de los tumores cerebrales es muy importante ya que las estrategias de tratamiento varían enormemente para los diferentes tipos de tumores. Por ejemplo, los gliomas GII no suelen tratarse de inmediato y, en cambio, se observan bajo un protocolo de vigilancia y espera, mientras que los gliomas GIV se someterán a cirugía y/o radioterapia de inmediato.

25 Existen muchos estudios de investigación que utilizan modalidades de una sola RM o una combinación de modalidades de RM para clasificar los diferentes tipos de tumores cerebrales. Aunque la diferenciación entre los tumores GII y GIV es relativamente precisa mediante la aplicación de ERM, la diferenciación entre GII y GIII es más difícil [2, 4]. En consecuencia, la regla de oro para clasificar los tumores cerebrales es una biopsia y un análisis histopatológico. La clasificación histopatológica se realiza de acuerdo con las propiedades más malignas halladas en la muestra de tejido. Sin embargo, la biopsia tiene varias limitaciones:

- 35 1. Comporta riesgos; índice de morbilidad y mortalidad ~2,4 % y 0,8 %, respectivamente. [5, 6]
2. Como los gliomas muestran un crecimiento muy heterogéneo, una biopsia de un solo punto podría no detectar el mayor grado de tumor presente.
3. El rendimiento diagnóstico informado varía entre el 96 % [6] y el 53 % [7]
4. La biopsia no proporciona información acerca de la extensión del tumor.

40 Debido a las características infiltrantes de los gliomas, es difícil determinar los límites exactos del tumor. Sin embargo, la información espacial sobre el núcleo del tumor y sus regiones infiltrantes circundantes es absolutamente crucial para planificar de forma precisa la cirugía y la radioterapia. La cirugía generalmente se planifica con la obtención de imágenes T1w poscontraste que resaltan los componentes tumorales sólidos como hiperintensidades. Para aprovechar al máximo esta información, los cirujanos pueden utilizar un sistema que combine el uso de los datos de RM en 3D con los datos de dos cámaras, para así alinear la imagen de RM en 3D con la cabeza de los pacientes en el quirófano. Después, los cirujanos podrán identificar cualquier ubicación anatómica en la cabeza del paciente gracias a la RM para identificar dónde se encuentra el tumor. Sin embargo, dichos sistemas están limitados por la precisión de la información de la RM proporcionada. Si bien la obtención de imágenes por RM generalmente muestra claras anomalías anatómicas que indican un tumor cerebral y sus límites, se ha demostrado que el tumor infiltrante se puede hallar más allá de los límites observados en la obtención de imágenes T1w y T2w. Los estudios (por ejemplo, [8]) han demostrado que la DTI puede identificar anomalías en regiones que parecen normales en las imágenes T1w y T2w. Sin embargo, es importante tener en cuenta que una muestra de biopsia solo puede confirmar unos pocos puntos en la distribución p, q. Estudios similares han hallado tejido tumoral más allá de los límites observados durante la obtención de imágenes estándar utilizando la información metabólica proporcionada mediante ERM [9, 10]. Sin embargo, la ERM tiene una resolución espacial muy baja en comparación con la RM. Como resultado, el uso de ERM como herramienta de delineación para tumores cerebrales requiere una fuerte interpolación de imágenes, lo que reduce la precisión de los límites identificados.

50 El hecho de haber encontrado tejido tumoral más allá de los límites estándar de la RM cambió la planificación de la radioterapia. En particular, la radioterapia puede usarse como tratamiento principal para eliminar el tejido tumoral o como tratamiento adicional después de la cirugía para combatir las células tumorales residuales. La planificación del volumen de radiación aún se realiza de acuerdo con la obtención de imágenes estándar, normalmente con la obtención de imágenes T1w, pero para tener en cuenta la infiltración tumoral se agrega un margen de 1-4 cm que será irradiado a una dosis más baja [11]. Como se muestra en el ejemplo de un glioblastoma en la figura 3, dibujar una región que abarque un margen alrededor del tumor en la imagen T1w es muy subjetivo (como cualquier región de interés dibujada a mano) y depende de la experiencia del radiólogo. Especialmente, este es el caso si se trata de una lesión que no

mejora.

El éxito del tratamiento de radioterapia o cirugía se puede determinar observando al paciente con el paso del tiempo. Se descubre que, en casi todos los pacientes con glioblastoma GIV se produce una recidiva del tumor dentro del volumen de radiación de dosis alta [11, 12]. Esto sugiere la necesidad de una dosis más alta en la parte central del tumor. Sin embargo, estos aumentos hasta la dosis máxima de radiación requieren que el tumor sea localizado con mayor precisión y supone definir el núcleo del tumor viable (para una dosis muy alta) y los patrones tumorales infiltrantes heterogéneos circundantes (para una dosis de radiación más baja para no dañar tanto el tejido funcional). Como se ha comentado anteriormente, la DTI y ERM tienen el potencial de proporcionar esta información. Sin embargo, los métodos de difusión publicados anteriormente [13] se basan en regiones de interés (ROI) dibujadas a mano en torno a la lesión y no han sido capaces de diferenciar entre los distintos grados tumorales o de identificar regiones de infiltración tumoral. Es importante darse cuenta de que un tumor GIV heterogéneo podría incluir un pequeño núcleo tumoral de alta densidad rodeado por una región infiltrante. La ERM puede realizar esta diferenciación entre los grados tumorales, pero no es posible llevar a cabo la localización precisa debido a su resolución tan baja.

Ha habido intentos de aplicar métodos de segmentación basados en atlas en las técnicas de obtención de imágenes estándar, para así segmentar automáticamente las RM en tejido normal y tumoral. En [14] se presenta un método de análisis caso por caso. En primer lugar, una imagen T2w se registra conjuntamente en un atlas cerebral estándar y los píxeles de la imagen que tienen intensidades de imagen por encima de las del cerebro normal se consideran anómalos. Se podrían agregar modalidades de RM adicionales a dicha técnica para mejorar la calidad de la segmentación. Prastawa *et al.* realizó después una división adicional de esas regiones anómalas, en tumor y edema, usando un análisis de agrupaciones, ya que se espera que el edema y el tumor tengan diferentes intensidades de imagen. Sin embargo, este enfoque no cuenta con información previa en forma de atlas cerebral estándar y supuestos estadísticos, como los datos distribuidos normalmente. Además, no pudo realizar una clasificación del tumor.

Los resultados de estudios anteriores con DTI y ERM suponen que la combinación de ERM, DTI y, posiblemente, la RM estándar podría ayudar a clasificar tumores y a ubicarlos espacialmente de forma precisa. La principal dificultad para combinar estos tipos de datos son las grandes diferencias en la resolución espacial obtenida. Mientras que la obtención de imágenes de difusión y la RM estándar tienen un volumen de vóxel del orden de 1-10 mm<sup>3</sup>, los vóxeles de la ERM son un factor de 1000 más grandes aproximadamente en 4000-8000 mm<sup>3</sup>. Por lo tanto, proporcionar un método riguroso y preciso para combinar estos tipos de datos es crucial para maximizar la utilidad de la información disponible.

Hay muchas publicaciones que combinan datos de RM/DTI y ERM para mejorar la delineación y clasificación de los tumores cerebrales. Sin embargo, todos ellos i) interpolan los datos de ERM para que coincidan con los datos de RM [15, 16] o ii) reducen la resolución de la RM para que coincida con la de los datos de la obtención de imágenes por ERM [17, 18, 19, 20]. La interpolación de los datos de ERM para que coincida con la resolución de RM no proporcionará información adicional y, lo que es más importante, no aumentará la resolución espacial de las imágenes. En cambio, se producirá un fuerte sesgo de la distribución metabólica en el cerebro hacia el método de interpolación y no se podrán detectar cambios localizados más pequeños. El segundo enfoque reduce la resolución de RM y, por lo tanto, elimina cualquier ventaja para obtener imágenes de RM multimodales de alta resolución. Si bien se ha demostrado que aumenta ligeramente la precisión para diferenciar entre algunos tipos de tumores [21, 19], este método no es el apropiado para delinear tumores debido a la baja resolución.

Los desafíos anteriores se aplican también a la combinación de datos de otras modalidades de obtención de imágenes (por ejemplo, de RM, TC y/o TEP) que tienen diferentes resoluciones espaciales, y/o al problema de diagnosticar y/o tratar otras patologías, incluyendo, por ejemplo, apoplejía y demencia.

El documento US 2013/039558 A1 divulga un método implementado por ordenador para generar modelos de pacientes a partir de varias fuentes de contraste de imágenes que pueden ser, por ejemplo, la obtención de imágenes resonancia magnética sin tomografía computarizada. El método incluye: obtener varios conjuntos de datos de obtención de imágenes que representen un volumen de un paciente utilizando obtención de imágenes por resonancia magnética, en donde cada conjunto de datos de obtención de imágenes se obtiene de manera diferente para así crear contraste entre los tipos de tejido del paciente; clasificar el tejido en cada vóxel del volumen usando los diversos conjuntos de datos de obtención de imágenes como entradas para un algoritmo de clasificación; y generar un modelo de paciente del volumen a partir de distribuciones de probabilidad de las clases de tejido obtenidas a partir del algoritmo de clasificación.

El documento US 2007/036402 A1 divulga un sistema para la detección de anomalías en una imagen médica de un sujeto. El sistema incluye un paquete de reconocimiento, un motor de aprendizaje y un motor de detección. El paquete de reconocimiento incluye, al menos, una imagen médica del sujeto de la primera modalidad y, al menos, una imagen médica del sujeto de una segunda modalidad. El motor de aprendizaje se emplea para determinar las características de las anomalías en dicha al menos una imagen médica de la primera modalidad y dicha al menos una imagen médica de la segunda modalidad. El motor de detección se emplea para detectar las anomalías en al menos una de las imágenes médicas que comprende el paquete de reconocimiento.

5 El documento US 2009/226060 A1 divulga un sistema y un método para identificar las estructuras anatómicas de un paciente. El método incluye obtener una imagen que incluye un conjunto de elementos de imagen, segmentar la imagen para clasificar cada elemento de la imagen según su contenido; calcular la probabilidad de que la caracterización de cada elemento de imagen sea correcta; volver a segmentar la imagen comenzando con elementos de imagen que son de alta probabilidad y continuando con los elementos de imagen con probabilidades más bajas; alinear al menos uno de los elementos de la imagen con un atlas anatómico; y adaptar el atlas anatómico a la imagen segmentada.

10 El documento WO 2012/151579 A2 divulga los métodos y sistemas asistidos por ordenador para obtener información a partir de datos de obtención de imágenes de un volumen de tejido *in vivo* para facilitar la determinación clínica y/o la evaluación patológica. Los datos de obtención de imágenes pueden ser multivariados en función de los datos de una gama de distintos sistemas de obtención de imágenes médicas, como los sistemas de obtención de imágenes por resonancia magnética, sistemas de tomografía computarizada, sistemas de tomografía por emisión de positrones, sistemas de tomografía computarizada por emisión de fotón único, y muchos otros sistemas.

15 Un objeto de la presente invención es proporcionar una forma mejorada de combinar datos de obtención de imágenes adquiridos usando diferentes modalidades de obtención de imágenes que no requieren interpolación o haciendo suposiciones estadísticas sobre los datos.

20 Según un aspecto, se proporciona un método implementado por ordenador para obtener una o más funciones de densidad de probabilidad, representando cada una, para un tipo de tejido diferente de una pluralidad de posibles tipos de tejido de un esquema de clasificación predeterminado, una variación en la probabilidad de obtener un valor de un primer parámetro asociado con una primera modalidad de obtención de imágenes en un rango de posibles valores, utilizándose la función de densidad de probabilidad para procesar los primeros datos de obtención de imágenes adquiridos usando la primera modalidad de obtención de imágenes de un volumen de tejido de un paciente, para así asignar cada uno de los primeros vóxeles de obtención de imágenes de los primeros datos de obtención de imágenes a uno de los tipos de tejido del esquema de clasificación, comprendiendo el método: acceder a una base de datos de referencia que comprende segundos datos de obtención de imágenes de al menos un volumen de tejido de referencia usando una segunda modalidad de obtención de imágenes, comprendiendo los segundos datos de obtención de imágenes un valor de un segundo parámetro asociado con la segunda modalidad de obtención de imágenes para cada uno de una pluralidad de vóxeles de los segundos datos de obtención de imágenes, y adquiriéndose los terceros datos de obtención de imágenes del mismo, al menos un, volumen de tejido de referencia, usando la primera modalidad de obtención de imágenes, comprendiendo los terceros datos de obtención de imágenes un valor del primer parámetro para cada uno de una pluralidad de vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes; utilizando los segundos datos de obtención de imágenes para identificar el tipo de tejido, según el esquema de clasificación predeterminado, de una pluralidad de los vóxeles de los segundos datos de obtención de imágenes en el volumen del tejido de referencia; para cada tipo de tejido, identificar qué vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes corresponden a los vóxeles de los segundos datos de obtención de imágenes del tipo de tejido, para así identificar un conjunto de vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes correspondientes a cada tipo de tejido; y analizar la distribución de valores del primer parámetro para el conjunto de vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes de cada tipo de tejido con el fin de determinar la función de densidad de probabilidad del primer valor de parámetro para cada uno de los tipos de tejido.

45 Según un aspecto, se proporciona un método, para procesar los primeros datos de obtención de imágenes adquiridos a partir de un volumen de tejido de un paciente usando las funciones de densidad de probabilidad obtenidas, que incluye comparar el valor del primer parámetro en cada uno de los primeros vóxeles de modalidad de los primeros datos de obtención de imágenes del paciente con las funciones de densidad de probabilidad, y asignar cada uno de los primeros vóxeles de modalidad a una clase de tipo de tejido en base a la comparación. El método también comprende llevar a cabo las etapas para obtener las funciones de densidad de probabilidad.

50 Por lo tanto, se proporciona un método que permite que la información de referencia, obtenida usando una modalidad de obtención de imágenes (la "segunda modalidad de obtención de imágenes") que sea diferente de la utilizada para obtener los datos del paciente (la "primera modalidad de obtención de imágenes"), pueda combinarse de manera más efectiva (que con los enfoques de la técnica anterior) con los datos obtenidos del paciente. En una realización, la segunda modalidad de obtención de imágenes puede ser más efectiva que la primera modalidad de obtención de imágenes en determinar una propiedad del tejido en cada uno de sus vóxeles. Los segundos datos de obtención de imágenes pueden combinarse opcionalmente con otros datos de referencia, por ejemplo, datos obtenidos por biopsia y análisis histopatológico. Se puede usar una pluralidad de diferentes modalidades de obtención de imágenes secundarias.

60 En una realización, la segunda modalidad de obtención de imágenes tiene una resolución más baja que la primera modalidad de obtención de imágenes. En este caso, el método puede permitir convenientemente que la clasificación del tipo de tejido se realice a una resolución que sea más alta de lo que sería posible basándose solo en la segunda modalidad de obtención de imágenes. En otras realizaciones, la segunda modalidad de obtención de imágenes tiene la misma resolución o una resolución más alta que la primera modalidad de obtención de imágenes. En una realización, la segunda modalidad de obtención de imágenes puede ser una modalidad de obtención de imágenes costosa o de

disponibilidad limitada (por ejemplo, PET). Dicha realización, por lo tanto, puede permitir convenientemente que los beneficios de dicha segunda modalidad de obtención de imágenes se apliquen a un paciente con el que no se ha usado la segunda modalidad de obtención de imágenes.

5 En el caso de que la segunda modalidad de obtención de imágenes sea una modalidad de ERM y la primera modalidad de obtención de imágenes sea una modalidad de RM (por ejemplo, T1w, T2w, FLAIR, PD, DTI-p, DTI-q), la segunda modalidad de obtención de imágenes puede determinar, de manera particularmente efectiva, si cada uno de sus vóxeles pertenece al tejido cerebral, a un tumor GII puro, a un tumor GIII puro o a un GIV puro, en particular, cuando se combina con otros datos de referencia, por ejemplo, de una biopsia y análisis histopatológico.

10 La segunda modalidad de formación de imágenes también puede determinar qué vóxeles comprenden una mezcla predeterminada de cualquiera de estos tipos de tejidos. La identificación de tales mezclas puede ser útil para identificar regiones de infiltración del tumor en tejido normal. El mapeo efectivo de esta información (opcionalmente, a baja resolución) en un conjunto de vóxeles (opcionalmente, de mayor resolución), asociados a una modalidad de obtención de imágenes que se esté utilizando en el paciente, puede ser muy beneficioso para el diagnóstico, abordaje y tratamiento (por ejemplo, mediante cirugía o radioterapia) de la enfermedad.

15 De acuerdo con una realización, la segunda modalidad de obtención de imágenes es una modalidad de obtención de imágenes que no puede obtener imágenes de una proporción tan grande de volumen de interés como la primera modalidad de obtención de imágenes. Este es el caso, por ejemplo, en el que el volumen de interés es el cerebro humano, la primera modalidad de obtención de imágenes es una modalidad de RM y la segunda modalidad de obtención de imágenes es ERM. La ERM normalmente solo puede obtener información de una parte relativamente central del cerebro y no puede acceder a las regiones periféricas en la misma medida que la RM. Para los enfoques de la técnica anterior que usan interpolación o reducción de resolución, esto limita en gran medida el grado en que pueden usarse los datos de ERM para deducir el tejido de los vóxeles de RM en las regiones periféricas. De acuerdo con las realizaciones divulgadas en el presente documento, no se aplica la misma limitación. Las funciones de densidad de probabilidad se pueden obtener en función de la información de ERM desde cualquier parte del cerebro (por ejemplo, desde las regiones centrales donde los datos de ERM se pueden extraer de forma rutinaria) y se pueden aplicar en cualquier parte del cerebro (por ejemplo, en regiones periféricas donde no se pueden extraer datos de ERM, así como en otras regiones).

20 A diferencia de los enfoques de la técnica anterior que usan segmentación basada en atlas, el presente método no necesita aproximar la función de densidad de probabilidad, por ejemplo, mediante distribuciones gaussianas, por lo tanto, no impone suposiciones previas sobre la distribución de datos.

35 En una realización, la segunda modalidad de obtención de imágenes comprende obtención de imágenes de perfusión, que también es eficaz para identificar el tipo de tejido de los tumores.

40 En otras realizaciones, la segunda modalidad de obtención de imágenes comprende otras técnicas de obtención de imágenes o combinaciones de técnicas.

45 El método se puede aplicar de manera particularmente efectiva para evaluar los tumores cerebrales de acuerdo con su grado y extensión espacial en el cerebro humano a alta resolución. El método también se puede aplicar de forma eficaz en otras partes del cuerpo, por ejemplo, para evaluar el cáncer de próstata y/u otros tipos de enfermedades.

50 Una ventaja adicional es que una vez que los datos de obtención de imágenes secundarias son adecuados (y, opcionalmente, otros datos de referencia correspondientes, por ejemplo, los datos obtenidos por biopsia y análisis histopatológico) se acumulan en la base de datos de referencia, no es necesario obtener más datos utilizando la segunda modalidad de obtención de imágenes. Por lo tanto, el método puede usarse para extraer los datos del tipo de tejido de alta resolución acerca de un paciente que se ha sometido a la primera modalidad de obtención de imágenes, pero no necesariamente a la segunda (o biopsia). Esto puede ser particularmente útil cuando la segunda modalidad de obtención de imágenes no está disponible y/o es muy costosa o lleva mucho tiempo realizarla.

55 En una realización, las funciones de densidad de probabilidad son multidimensionales, de modo que la información obtenida utilizando una pluralidad de primeras modalidades de obtención de imágenes, que pueden tener la misma resolución entre sí o distintas resoluciones, pueden usarse para obtener información aún más precisa sobre la clasificación del tipo de tejido. Por ejemplo, la información sobre un vóxel obtenida utilizando una o más de las siguientes modalidades se puede utilizar para indexar una función de densidad de probabilidad multidimensional con el fin de obtener una predicción más precisa del tipo de tejido: ponderada en T1, ponderada en T2, recuperación de inversión atenuada de fluidos, obtención de imágenes de densidad de protones, modalidad p de obtención de imágenes por tensor de difusión, modalidad q de obtención de imágenes por tensor de difusión, modalidad MD de obtención de imágenes por tensor de difusión, modalidad FA de obtención de imágenes por tensor de difusión. Los inventores han descubierto que una combinación particularmente eficaz de modalidades es la de obtención de imágenes por tensor de difusión p, obtención de imágenes por tensor de difusión q, RM ponderada en T2 y obtención de imágenes de densidad de protones.

En una realización, el método lo realiza total o parcialmente un ordenador. El ordenador puede comprender *hardware* habitual ya conocido que permite llevar a cabo las operaciones informáticas necesarias, por ejemplo, una CPU, RAM, placa base, dispositivos de memoria, etc. La base de datos de referencia puede almacenarse localmente en el ordenador o en un servidor remoto conectado al ordenador a través de una red como Internet, por ejemplo.

5 De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención, se proporciona un aparato de obtención de imágenes, que comprende: un dispositivo de obtención de imágenes, configurado para usar una primera modalidad de obtención de imágenes para obtener los primeros datos de obtención de imágenes de un volumen de tejido de un paciente, comprendiendo los primeros datos de obtención de imágenes un valor de un primer parámetro, asociado con la primera  
10 modalidad de obtención de imágenes, para cada uno de una pluralidad de vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes; un dispositivo de almacenamiento que almacena una o más funciones de densidad de probabilidad, representando cada una, para un tipo de tejido de una pluralidad de posibles tipos de tejido de un esquema de clasificación predeterminado, una variación en la probabilidad de obtener un valor del primer parámetro en un rango de valores posibles; y un dispositivo de procesamiento de datos, configurado para comparar el valor del primer  
15 parámetro en cada uno de los vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes de los primeros datos de obtención de imágenes del paciente con las funciones de densidad de probabilidad almacenadas, para así asignar cada uno de los vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes a una de las clases de tipo de tejido, en donde, el aparato de obtención de imágenes está configurado para realizar las etapas del método necesarias para obtener las funciones de densidad de probabilidad.

20 A continuación, se describirán las realizaciones de la invención, únicamente a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos esquemáticos adjuntos, en los que los símbolos de referencia correspondientes indican las partes correspondientes, y en los que:

25 La figura 1 muestra un diagrama de flujo que ilustra un método de procesamiento de los primeros datos de obtención de imágenes adquiridos usando una primera modalidad de obtención de imágenes, usando los datos obtenidos utilizando una segunda modalidad de obtención de imágenes, con el fin de asignar tipos de tejidos a los vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes.

30 La figura 2 representa un aparato de obtención de imágenes, configurado para obtener datos de un paciente usando una primera modalidad de obtención de imágenes y para usar los datos obtenidos usando una segunda modalidad de obtención de imágenes para asignar tipos de tejido a los vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes.

35 La figura 3 muestra un ejemplo de diferentes modalidades de RM que se muestran para un paciente con tumor con un glioblastoma de grado IV. La fila superior (a) muestra las modalidades de RM estándar que destacan la información anatómica con diferentes contrastes. La obtención de imágenes de difusión (b) proporciona información estructural en forma de propiedades de difusión p y q. En (c) se muestra una rejilla de espectroscopía por RM en la parte superior de una imagen FLAIR. Los vóxeles de espectroscopía por RM son relativamente grandes y contienen información metabólica. Los espectros de RM dentro del volumen de excitación rectangular se amplían para una mejor visualización.

40 La figura 4 representa los espectros promedio (línea negra) y la desviación típica (área sombreada) de los gliomas GII (arriba a la izquierda), GIII (arriba a la derecha) y GIV (abajo a la izquierda) respectivamente [4]. En comparación, en la parte inferior derecha se muestra un espectro habitual de una RM cerebral normal [23]. El espectro normal muestra un pico habitual a 2 ppm (línea discontinua) correspondiente al NAA, que es un marcador neuronal especial.

45 La figura 5 representa la extracción de la información de RM de una región de vóxel de ERM correspondiente al tejido de GIV puro.

La figura 6 representa la FDP en 2D de T2w, DP de un cerebro normal (N), arriba a la izquierda, seleccionada usando ERM y de los tumores GII (arriba a la derecha), GIII (abajo a la izquierda), GIV (abajo a la derecha).

50 La figura 7 representa la FDP en 2D de p, q de los tumores GII, GIII y GIV.

La figura 8 representa la FDP en 2D de p, q de un cerebro normal seleccionado usando ERM.

La figura 9 representa la FDP en 2D de p, q de un cerebro normal seleccionado usando la segmentación SPM en materia gris (MG), sustancia blanca (SB) y líquido cefalorraquídeo (LCR).

La figura 10 representa mapas de probabilidad de un glioblastoma GIV usando distribuciones cerebrales normales seleccionadas con ERM y DTI p y q.

55 La figura 11 representa mapas de probabilidad de un glioblastoma GIV usando distribuciones cerebrales normales seleccionadas con segmentación SPM y DTI p y q.

La figura 12 representa mapas de probabilidad de un glioblastoma GIV usando distribuciones cerebrales normales seleccionadas con ERM y T2w y DP.

La figura 13 representa los mapas de probabilidad de la figura 10 en el caso de un astrocitoma anaplásico GIII.

60 La figura 14 representa los mapas de probabilidad de la figura 11 en el caso de un astrocitoma anaplásico GIII.

La figura 15 representa los mapas de probabilidad de la figura 12 en el caso de un astrocitoma anaplásico GIII.

La figura 16 representa los mapas de probabilidad de la figura 10 en el caso de un astrocitoma GII.

La figura 17 representa los mapas de probabilidad de la figura 11 en el caso de un astrocitoma GII.

La figura 18 representa los mapas de probabilidad de la figura 12 en el caso de un astrocitoma GII.

65 La figura 19 representa una captura de pantalla de una GUI de MATLAB en una fase inicial, configurada para permitir la selección de regiones personalizadas en las distribuciones p, q en 2D. Los controles deslizantes en la

parte superior permiten seleccionar cuánto tejido tumoral se permite dentro de un vóxel de ERM utilizando una metodología publicada previamente [29]; en este caso, 20 %-40 %, y más abajo se muestran las distribuciones correspondientes de GII, GIII y GIV. En particular, la distribución GIV muestra dos agrupaciones distintas, una de los cuales probablemente corresponde al cerebro normal (región elíptica) y el otro a la infiltración tumoral (región circular). La posible infiltración tumoral se selecciona como una distribución separada (abajo a la izquierda) y se mapea de nuevo en ejemplo de GIV de las figuras 10-12. El resultado es un mapa de probabilidad adicional que indica la infiltración tumoral, como se muestra en la figura 20.

La figura 20 representa un mapa de probabilidad adicional que indica la infiltración tumoral.

La figura 21 representa la selección ("Selección 2") de necrosis o regiones quísticas en las funciones de densidad de probabilidad  $p$ ,  $q$ , indicada con valores  $p$  y  $q$  más altos (diagrama de la izquierda), y la selección ("Selección 1") del núcleo tumoral denso indicada con valores  $p$  y  $q$  muy bajos.

La figura 22 muestra el resultado del mapeo de la selección de la figura 21 en el mismo paciente con glioblastoma GIV que se muestra en las figuras 10-12: se obtiene un nuevo mapa de probabilidad que indica necrosis o regiones quísticas usando la Selección 2 (abajo a la derecha) y se obtiene un nuevo mapa de probabilidad que indica el núcleo tumoral denso utilizando la Selección 1 (arriba a la derecha).

La figura 23 representa un gráfico de [Cho] frente a [NAA] para ilustrar un método ICN de la técnica anterior de procesamiento de datos de ERM para identificar el tipo de tejido de los vóxeles en un volumen de tejido.

Las figuras 24 (a-g) representan las FDP en 2D perfeccionadas en el espacio  $p$ ,  $q$ . Las figuras 24 (h-j) representan los espectros de obtención de imágenes por ERM y su media correspondiente seleccionada para representar el tejido tumoral de glioma.

La figura 25 representa la segmentación de un ejemplo de un caso de GIV usando cuatro modalidades de obtención de imágenes.

La figura 26 representa un diagrama de flujo para ilustrar un método ICNr de procesamiento de datos ERM para identificar el tipo de tejido de vóxeles en un volumen de tejido.

La figura 27 representa un gráfico de [Cho-escalada] frente a [NAA-escalada] para ilustrar la aplicación del método ICNr de la figura 26.

La figura 28 muestra cómo el método ICNr reduce la sobreestimación de tejido anormal.

La figura 29 es una representación adicional de cómo el método ICNr reduce la sobreestimación de tejido anómalo basado en contornos.

A continuación, se describe un método de acuerdo con una realización con referencia a la figura 1. El método permite que la clasificación del tipo de tejido se realice de manera más efectiva que los métodos de la técnica anterior mediante un enfoque novedoso con el que se combina la información obtenida de diferentes modalidades de obtención de imágenes. En una realización, el método permite lograr una clasificación de resolución relativamente alta combinando los datos de obtención de imágenes de resolución más baja que son muy eficaces en determinar el tipo de tejido con datos de obtención de imágenes de mayor resolución.

En una primera etapa S101, los primeros datos de obtención de imágenes se obtienen de un paciente. Los primeros datos de obtención de imágenes se obtienen utilizando una primera modalidad de obtención de imágenes. En una realización, los primeros datos de obtención de imágenes comprenden datos de una pluralidad de distintas primeras modalidades de obtención de imágenes. Cada primera modalidad de obtención de imágenes es capaz de obtener datos con una resolución espacial característica, que se denomina a continuación como "primera resolución espacial". Puede haber varias "primeras resoluciones espaciales" diferentes donde se utiliza una pluralidad de distintas primeras modalidades de obtención de imágenes. Los primeros datos de obtención de imágenes se obtienen a partir de un volumen de interés que hay dentro del paciente. El volumen de interés puede ser una porción del cerebro del paciente, por ejemplo.

En una realización, una o más de las primeras modalidades de obtención de imágenes se basan en la resonancia magnética (RM), tomografía computarizada (TC) o tomografía por emisión de positrones (TEP). La una o más primeras modalidades de obtención de imágenes pueden comprender una modalidad de obtención de imágenes por resonancia magnética (RM)/obtención de imágenes por tensor de difusión (DTI), por ejemplo.

Cada una de las primeras modalidades de obtención de imágenes comprende un valor de un primer parámetro asociado con la primera modalidad de obtención de imágenes para cada uno de una pluralidad de vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes. El objetivo general del método es asignar cada uno de los vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes a un tipo de tejido a partir de una pluralidad de posibles tipos de tejido en un esquema de clasificación predeterminado.

En una realización, el esquema de clasificación predeterminado comprende uno o más tipos de tejido correspondientes a tipos de tejido normal y a uno o más tipos de tejido correspondientes a tejido tumoral. En una realización, dicho uno o más tipos de tejido normal comprenden uno o más de los siguientes: tejido cerebral normal (independientemente de si el tejido cerebral normal es materia blanca, materia gris o líquido cefalorraquídeo), materia blanca normal, materia gris normal, líquido cefalorraquídeo normal. En una realización, dicho uno o más tipos de tejido correspondientes al tejido tumoral comprenden uno o más de los siguientes: tipo de tumor GII, tipo de tumor GIII, tipo de tumor GIV. En una realización, los tipos de tejido son todos tipos de tejido puro, pero no es imprescindible que sea así. En otras realizaciones, el esquema de clasificación predeterminado puede comprender uno o más tipos de tejido que consisten

en tejido que comprende proporciones predeterminadas de uno de más tipos de tejido puro, por ejemplo, uno o más tipos de tejido normal puro y/o uno o más tipos de tejido tumoral.

5 En una etapa posterior S102, se accede a una base de datos de referencia de los segundos y terceros datos de obtención de imágenes. Los segundos datos de obtención de imágenes se obtienen de al menos un volumen o volúmenes de tejido de referencia usando una segunda modalidad de obtención de imágenes. La segunda modalidad de obtención de imágenes tiene una resolución espacial característica, que se denomina a continuación como "segunda resolución espacial". La segunda resolución espacial puede ser igual a, menor o mayor que cada una de las primeras resoluciones espaciales de cada una de las primeras modalidades de obtención de imágenes. En una  
10 realización, la segunda resolución espacial es menor que, al menos, una de las primeras resoluciones espaciales. Sin embargo, en una realización, la segunda modalidad de obtención de imágenes es más efectiva que al menos una de las primeras modalidades de obtención de imágenes en determinar el tipo de tejido de sus vóxeles, al menos para ciertos tipos de tejido. Los segundos datos de obtención de imágenes comprenden un valor de un segundo parámetro asociado con la segunda modalidad de obtención de imágenes para cada uno de una pluralidad de vóxeles de los  
15 segundos datos de obtención de imágenes. Los vóxeles de los segundos datos de obtención de imágenes serán más grandes que los vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes, donde la resolución de la segunda modalidad de obtención de imágenes es menor que la primera modalidad de obtención de imágenes.

20 En una realización, cada una de las primeras modalidades de obtención de imágenes y/o de la segunda modalidad de obtención de imágenes comprende una modalidad diferente que se basa en una de las siguientes: resonancia magnética (RM), tomografía computarizada (TC), tomografía por emisión de positrones (TEP). En una realización, la segunda modalidad de obtención de imágenes es una modalidad de espectroscopía de resonancia magnética (ERM). En una realización alternativa, la segunda modalidad de obtención de imágenes comprende imágenes de perfusión. En una realización, se utiliza una pluralidad de distintas segundas modalidades de obtención de imágenes.

25 En una realización, los terceros datos de obtención de imágenes son datos tomados del mismo volumen o volúmenes de tejido de referencia que los segundos datos de obtención de imágenes, pero usan la primera modalidad (o modalidades) de obtención de imágenes para obtener los datos. Los terceros datos de obtención de imágenes se definen con respecto a una pluralidad de vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes. En una realización,  
30 los vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes son del mismo tamaño que los vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes, pero esto no es imprescindible que sea así. Cuando se usa una pluralidad de primeras modalidades de obtención de imágenes, habrá una pluralidad correspondiente de terceros conjuntos de datos de obtención de imágenes, junto con los conjuntos correspondientes de vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes (que pueden ser del mismo tamaño o de diferentes tamaños). Los terceros datos de obtención de imágenes  
35 comprenden un valor del primer parámetro para cada uno de la pluralidad de vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes (donde hay una pluralidad de primeras modalidades de obtención de imágenes habrá una pluralidad correspondiente de valores para cada vóxel). Los vóxeles de los segundos y terceros datos de obtención de imágenes se superponen en el volumen o volúmenes de tejido de referencia, de modo que un volumen determinado puede definirse por referencia tanto a una pluralidad de vóxeles de los segundos datos de obtención de imágenes y  
40 (opcionalmente, a un número distinto, por ejemplo, mayor de) vóxeles de terceros datos de obtención de imágenes.

45 En una etapa posterior S103, los segundos datos de obtención de imágenes se usan para identificar el tipo de tejido de acuerdo con el esquema de clasificación predeterminado en una pluralidad de vóxeles de los segundos datos de obtención de imágenes en el volumen o volúmenes de tejido de referencia. Esto se puede lograr de varias maneras dependiendo de la segunda modalidad de obtención de imágenes utilizada. A continuación, se proporcionan ejemplos detallados del caso en el que la segunda modalidad de obtención de imágenes es una modalidad ERM. Los segundos  
50 datos de obtención de imágenes pueden usarse, por su cuenta, para determinar el tipo de tejido o en combinación con otros datos de referencia. Por ejemplo, en el caso en el que el esquema de clasificación comprende una pluralidad de distintos tipos de tejido tumoral, los datos de ERM pueden combinarse con otros datos de referencia, por ejemplo, datos obtenidos por biopsia y análisis histopatológico. Así, los datos de ERM pueden determinar con precisión una pluralidad de vóxeles que corresponden al tumor o un rango limitado de grados tumorales y los datos histológicos pueden proporcionar información adicional o confirmación sobre qué grado de tumor comporta.

55 En la etapa siguiente S104, se realiza un mapeo para identificar, para cada tipo de tejido, qué vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes corresponden a uno o más vóxeles de los segundos datos de obtención de imágenes de ese tipo de tejido. De esta manera, se identifica un conjunto de vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes para cada uno de los tipos de tejido. Cada uno de los conjuntos se usa después para determinar una función de densidad de probabilidad (FDP) para cada uno de los tipos de tejido. La FDP representa la distribución esperada de los valores del primer parámetro para cada uno de los tipos de tejido.

60 En la descripción que se detalla a continuación, la FDP se denomina  $p(X|\omega_i)$ , donde  $X$  es el valor de vóxel y  $\omega_i, i=1 \dots L$  es el tipo de tejido n.º  $i$ . Si hay pluralidad  $n$  de las primeras modalidades de obtención de imágenes, entonces  $X$  será un vector  $X=(x_1, x_2, \dots, x_n)$ . La FDP corresponde al histograma que se obtendría realizando un recuento del número de vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes en cada uno de un número finito de rangos del valor del  
65 primer parámetro, en el límite en el que la extensión de cada rango tiende a cero. Por ejemplo, una FDP en 1D podría representarse en un gráfico en el que el eje y muestre la probabilidad y el eje x muestre los valores de intensidad  $X$

de un tipo de tejido conocido. Por tanto, la expresión  $p(X|w_i)$  da la probabilidad  $p$  de que un tipo de tejido  $w_i$  contenga el valor de vóxel  $X$ . En una realización, luego se utiliza un análisis del teorema de Bayes (descrito a más adelante) para calcular la probabilidad posterior final  $P(w_i|X)$  de un vóxel que tiene un valor de vóxel  $X$  perteneciente a la clase de tejido  $w_i$ .

5 Cada una de los FDP se extenderá en general en un rango de valores. Una o más de estas pueden parecerse a una distribución gaussiana, pero, en general, no lo harán. De hecho, una de las ideas importantes de los inventores es que los valores no serán necesaria y simplemente gaussianos (que tienden a representar meras distribuciones aleatorias de valores, lo que podría ocurrir debido al ruido de la señal, por ejemplo). En su lugar, la distribución de valores tenderá a ser característica del tipo de tejido en particular, debido a la complejidad y heterogeneidad del tejido. La transformación de esta información en las FDP contribuye a que las FDP proporcionen una forma mejorada de mapear los valores de los primeros parámetros con respecto al tipo de tejido.

15 Los archivos FDP para diferentes tipos de tejido tenderán a tener picos separados entre sí, pero pueden superponerse en rangos particulares de los valores de los primeros parámetros. Sin embargo, no es imprescindible que sea así. En otras realizaciones, puede haber poca o ninguna superposición entre las FDP o solo un tipo de tejido.

20 En el ejemplo detallado que se comenta más adelante, se describe cómo, por ejemplo, el teorema de Bayes puede usarse para determinar la probabilidad de que un vóxel pertenezca a una de las clases de tejido.

25 En la etapa S105, las FDP se utilizan para asignar las probabilidades de todos los tipos de tejido a los vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes de los primeros datos de obtención de imágenes obtenidos del paciente, por ejemplo, utilizando el teorema de Bayes. Por lo tanto, las etapas S102, S103 y S104 operan con datos obtenidos de un volumen o volúmenes de tejido de referencia (es decir, del tejido que no necesariamente pertenece al paciente en estudio), mientras que la etapa S105 usa los resultados de las etapas S102, S103 y S104 para proporcionar un análisis mejorado de los datos obtenidos del paciente. El resultado es que los primeros datos de obtención de imágenes obtenidos usando la primera modalidad de obtención de imágenes pueden usarse para obtener mapas de probabilidad (MP) de los datos del tipo de tejido, a la resolución de la primera modalidad de obtención de imágenes, aunque la primera modalidad de obtención de imágenes por sí sola puede que no sea intrínsecamente adecuada para determinar el tipo de tejido. El número de MP que se pueden obtener es igual al número de tipos de tejido. Un MP da una probabilidad relativa en forma de vóxel de un vóxel que pertenece a cada una de las clases de tejido. La suma normalizada de todas las probabilidades de todos los tipos de tejido para cada vóxel puede ser de 1 o, alternativamente, de 0 si todas las FDP en ese valor de vóxel  $X$  son cero. Además, aunque el análisis de las etapas S102, S103 y S104 deben realizarse en algún punto y este análisis inevitablemente implicará el uso de una segunda modalidad de obtención de imágenes que no sea la misma que la primera modalidad de obtención de imágenes, no es necesario repetir el análisis cada vez que se estudia un nuevo paciente. Así, se obtienen los beneficios de la segunda modalidad de obtención de imágenes (y de cualquier biopsia y análisis histopatológico asociados) sin tener que utilizar la segunda modalidad de obtención de imágenes (y biopsia) en el paciente concreto en cuestión. El paciente puede beneficiarse de la correlación que se ha determinado que existe gracias a las etapas S102, S103 y S104 entre los segundos y terceros datos de obtención de imágenes obtenidos de otros pacientes/sujetos.

45 En la etapa S106, los PM calculados en la etapa S105 se pueden usar para asignar cada vóxel de los primeros datos de obtención de imágenes, obtenidos del paciente, a una clase de tejido. Esto se puede hacer, por ejemplo, asignando cada vóxel a la clase de tejido más probable o utilizando algoritmos de clasificación, como un análisis discriminante lineal (ADL) o máquinas de soporte vectorial (MSV). En una realización, se pueden agregar un MP de diferentes clases de tejido (por ejemplo, agregar un MP de todos los tipos de tumor para obtener un mapa de probabilidad de tumor y/o agregar un MP de todos los tipos de tejido normales, por ejemplo SB y MG, para obtener un mapa de probabilidad del tejido normal) antes de la clasificación.

50 En una realización, al menos una de las primeras modalidades de obtención de imágenes puede obtener información de una mayor proporción del volumen de tejido del paciente que la segunda modalidad de obtención de imágenes. Este es el caso, por ejemplo, en el que la primera modalidad de obtención de imágenes es una modalidad RM/DTI y la segunda modalidad de obtención de imágenes es una modalidad ERM. En tal situación, el método es capaz de obtener información sobre el tipo de tejido en regiones de tejido a las que la segunda modalidad de obtención de imágenes no puede acceder normalmente (por ejemplo, en el caso de ERM, las regiones periféricas del cerebro).

60 En realizaciones que usan varias primeras modalidades distintas de obtención de imágenes diferentes, se puede crear una FDP multidimensional de cada tipo de tejido, con una dimensión para cada una de las primeras modalidades de obtención de imágenes. Por ejemplo, si la FDP se ha creado en base a los terceros datos de obtención de imágenes, que corresponden a una primera modalidad de obtención de imágenes y a otras dos primeras modalidades de obtención de imágenes, la FDP tendrá tres dimensiones. De esta manera, se puede obtener una densidad de probabilidad de un vóxel determinado introduciendo el primer valor del parámetro del vóxel para cada una de las tres primeras modalidades de obtención de imágenes admitidas.

65 En una realización, la primera o más modalidades de obtención de imágenes pueden ser una de las siguientes: ponderada en T1 (T1w), ponderada en T2 (T2w), recuperación de inversión atenuada de fluidos (FLAIR), obtención

de imágenes de densidad de protones (DP), modalidad de obtención de imágenes por tensor de difusión p (DTI p) o modalidad de obtención de imágenes por tensor de difusión q (DTI q), modalidad MD de obtención de imágenes por tensor de difusión, modalidad FA de obtención de imágenes por tensor de difusión. Las figuras 6-9 ilustran ejemplos de FDP bidimensionales (2D) en los que los ejes horizontal y vertical representan la primera y otras primeras modalidades de obtención de imágenes, respectivamente, y la intensidad indica la probabilidad. Los datos se obtuvieron de 26 pacientes con glioma, como se describe a continuación en el ejemplo detallado. La figura 6 muestra FDP en 2D en las que la primera modalidad es RM DP y otra primera modalidad es RM T2w (para cada uno de los tres pacientes con diferentes tipos de tejido: GII, GIII y GIV). La figura 7 ilustra ejemplos de FDP en 2D alternativas en las que la primera modalidad es DTI p y otra primera modalidad es DTI q (para cada uno de GII, GIII y GIV). La figura 8 muestra una FDP en 2D del tipo que se muestra en la Figura 7 para el tejido normal (independientemente de qué tipo particular de tejido cerebral normal). La figura 9 muestra FDP en 2D del tipo que se muestra en la figura 7 para los tipos de tejido cerebral normal SB, MG y LCR.

Los datos de la base de datos de referencia pueden obtenerse de un sujeto o de una pluralidad de sujetos diferentes. En el caso en que los datos se obtengan de diferentes sujetos, se puede llevar a cabo una transformación en los datos para maximizar una correlación entre los datos de diferentes sujetos. Esta transformación hace posible que los datos obtenidos de diferentes sujetos se comparen de manera efectiva, lo que de otro modo no sería posible para muchos tipos diferentes de modalidades de obtención de imágenes. Por ejemplo, aunque la DTI produjo mapas p y q que proporcionaban magnitudes de difusión cuantitativas isotrópica y anisotrópica (en  $\text{mm}^2\text{s}^{-1}$ ) en cada píxel, la mayoría de las modalidades de resonancia magnética estándar (por ejemplo, T1w, T2w, DP y FLAIR) solo proporcionan intensidades de píxeles cualitativas, que no se pueden comparar directamente entre pacientes. En una realización, cada conjunto de terceros datos de obtención de imágenes, obtenido de un sujeto determinado de una pluralidad de sujetos diferentes, se somete a una transformación lineal que maximiza una correlación entre una función de densidad de probabilidad, obtenida del conjunto de terceros datos de obtención de imágenes de ese sujeto, y una función de densidad de probabilidad del mismo tipo, obtenida de un conjunto de terceros datos de obtención de imágenes de un sujeto de referencia. El proceso de transformación puede denominarse ecuilibración de FDP/histograma.

En un ejemplo en particular, la siguiente transformación se aplica a todos los datos de RM multicorte  $S_i$ :

$$(1) \quad S'_i = aS_i + b, a \in \mathfrak{R}, b \in \mathbf{N},$$

determinándose  $a$  y  $b$  de tal manera que se maximiza el coeficiente de correlación entre la FDP/histograma de los datos de RM transformados y un conjunto de datos de pacientes de RM de referencia elegido al azar. En una realización, los datos de RM pueden dividirse de los del cráneo (por ejemplo, para eliminar la influencia del tejido no cerebral como el del cráneo) antes de la transformación. Cuando se aplica al estudio del tejido tumoral en el cerebro, el método es particularmente efectivo cuando las variaciones de intensidad provocadas por el tumor cerebral son pequeñas en comparación con las intensidades aportadas por el tejido normal en todo el cerebro. Este será normalmente el caso, pues el volumen de la lesión cerebral generalmente representa una proporción relativamente pequeña de todo el cerebro.

La ecuilibración del histograma no es, en principio, una técnica nueva. Sin embargo, las publicaciones anteriores han utilizado diferentes técnicas de normalización para utilizar datos cualitativos de RM de forma cuantitativa. En [21], las imágenes de RM fueron evaluadas individualmente por dos neurorradiólogos y se les dio una puntuación diferente. En [16], las regiones de interés (ROI) se dibujaron en la RM en el tumor y en el lado contralateral del cerebro. Los valores de RM del tumor se normalizaron con los valores medios de RM de las ROI cerebrales normales.

El método presentado aquí es más estable frente a los valores atípicos de intensidad y podría tener el potencial de obtener datos de RM cuantificables de otros escáneres y fuerzas de campo para aplicar la metodología de mapeo de probabilidad propuesta u otros métodos de análisis comunes.

En una realización, cada vóxel se asigna a un tipo de tejido que tiene la mayor probabilidad posterior (este es un posible ejemplo para la clasificación mencionada anteriormente con referencia a S106),  $P(\omega_i|X)$ ,  $P(\omega_i|X)$  dado por:

$$P(\omega_i|X) = \frac{P_i p(X|\omega_i)}{\sum_{i=1}^L P_i p(X|\omega_i)},$$

en donde  $\omega_i$ ,  $i=1$  a  $L$  identifica el tipo de tejido  $n.^\circ$   $i$  entre  $L$  posibles tipos de tejido en el esquema de clasificación,  $X$  representa las intensidades de los vóxeles,  $p(X|\omega_i)$  representa la función de densidad de probabilidad para el tipo de tejido  $\omega_i$ , y  $P_i$  representa la probabilidad *a priori*. Como se ha explicado anteriormente, si hay múltiples modalidades de obtención de imágenes  $n$ ,  $X$  será un vector  $X=(x_1, x_2, \dots, x_n)$ .

En una realización, la siguiente expresión se utiliza para obtener la probabilidad *a priori*:

$$P_i = \frac{p(X|\omega_i)}{\sum_{i=1}^L p(X|\omega_i)},$$

$P(\omega_j|X)$  se puede determinar reiterativamente utilizando las probabilidades posteriores de una primera reiteración para perfeccionar las probabilidades *a priori* de la siguiente reiteración. Adicionalmente o como alternativa,  $P(\omega_j|X)$  se puede determinar reiterativamente utilizando las probabilidades posteriores de una primera reiteración para perfeccionar las funciones de densidad de probabilidad  $p(X|\omega_j)$  de la siguiente reiteración. A continuación, se muestra un ejemplo detallado que ilustra el uso de estas expresiones.

La figura 2 ilustra una realización en la que un aparato de formación de imágenes 1 está configurado para aplicar las FDP en los primeros datos de formación de imágenes obtenidos de un paciente. El aparato de formación de imágenes comprende: un dispositivo de obtención de imágenes 2, configurado para usar una primera modalidad de obtención de imágenes para obtener los primeros datos de obtención de imágenes a la primera resolución espacial a partir de un volumen de tejido 4 de un paciente. El aparato de formación de imágenes 1 comprende un dispositivo de procesamiento de datos 8 que comprende un dispositivo de almacenamiento 12 y un *hardware* de procesamiento de datos 10. El dispositivo de almacenamiento 12 almacena las FDP obtenidas de acuerdo con uno cualquiera o más de los métodos comentados anteriormente. Por lo tanto, las FDP representan la densidad de probabilidad de un primer valor de parámetro (y, opcionalmente, uno o más valores adicionales del primer parámetro) de cada uno de una pluralidad de tipos de tejidos definidos por un esquema de clasificación predeterminado. Así, el dispositivo de procesamiento de datos 8 se configura para comparar el valor del primer parámetro (y, opcionalmente, uno o más valores de primer parámetro adicionales) en cada uno de los vóxeles de los primeros de datos de obtención de imágenes de los primeros datos de obtención de imágenes del paciente con las DP almacenadas, para así asignar cada uno de los vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes a una de las clases de tipos de tejido. Como se ha explicado anteriormente, esto se puede lograr, por ejemplo, utilizando una o más FDP para obtener uno o más mapas de probabilidad (cada uno de un tipo de tejido particular, por ejemplo) y utilizando los mapas de probabilidad para asignar los vóxeles a las clases de tipos de tejido.

### Ejemplo detallado

En lo sucesivo, se describe cómo los métodos y aparatos de acuerdo con las realizaciones de la invención pueden usarse para (I) clasificar áreas tumorales; y (II) visualizar las características espaciales del tumor (por ejemplo, identificar los límites del tumor). En las realizaciones detalladas descritas, los datos de ERM y RM se aplican a tumores cerebrales. Sin embargo, los métodos y aparatos se pueden aplicar a otras técnicas de obtención de imágenes, por ejemplo, a otras modalidades de RM/TC/TEP, y/o a diferentes patologías.

### Métodos

#### Datos

Se obtuvieron los datos de 26 pacientes con glioma (tumor cerebral) de acuerdo con los procedimientos éticos locales. El diagnóstico del tumor se confirmó histológicamente a excepción de un astrocitoma difuso para el que solo hubo un diagnóstico clínico y radiológico. Los tumores se agruparon según su clasificación de la OMS:

- 10 grado II: 6 astrocitomas difusos, 3 astrocitomas gemistocíticos, 2 oligoastrocitomas de grado II.
- 4 grado III: 3 astrocitomas anaplásicos, 1 oligoastrocitoma anaplásico.
- 12 grado IV: 11 glioblastomas, un gliosarcoma.

La información metabólica se adquirió mediante ERM [18]. La DTI se obtuvo para todas las exploraciones clínicas de los pacientes y se utilizó para calcular los mapas de las dos propiedades obtenidas  $p$  y  $q$  correspondientes a la difusión isotrópica y anisotrópica, como se describe en [22]. La información anatómica estuvo disponible en forma de resonancia magnética clínica estándar que incluía T1w, T2w y DP. La obtención de imágenes FLAIR también estuvo disponible para un subconjunto de exploración de pacientes. También se obtuvieron los datos de DTI para 13 controles y se computaron los mapas  $p$  y  $q$ .

Los datos adquiridos de los 26 pacientes con tumor cerebral y de los 13 controles, por lo tanto, son ejemplos de datos utilizados para formar la base de datos de referencia.

En una realización, los datos de obtención de imágenes de los distintos pacientes se igualan como se describe anteriormente, por ejemplo, usando la transformación lineal descrita con referencia a la expresión (1).

#### Combinación de RM/DTI y ERM - tumor puro

A continuación, se describe un ejemplo específico en el que los datos de RM/DTI se usan como los primeros y terceros datos de obtención de imágenes (es decir, datos obtenidos usando una primera modalidad de obtención de imágenes y una o más primeras modalidades de obtención de imágenes adicionales) y los datos de ERM se usan como segundos datos de obtención de imágenes (es decir, datos obtenido utilizando una segunda modalidad de obtención de imágenes).

Las FDP se obtienen como se ha descrito anteriormente. Después, se usa el teorema de Bayes para calcular la probabilidad posterior  $P(\omega_i|X)$  de un vóxel  $X$  en el espacio RM/DTI (es decir, un vóxel de primeros datos de obtención de imágenes) perteneciente a la clase de tejido  $\omega_i$ ,  $i=1, \dots, L$  (es decir, los posibles tipos de tejido de un esquema de clasificación predeterminado) utilizando la probabilidad *a priori*  $P_i$  y la función de densidad de probabilidad (FDP)  $p(X|\omega_i)$  de la clase  $i$ :

$$(2) P(\omega_i|X) = \frac{P_i p(X|\omega_i)}{\sum_{i=1}^L P_i p(X|\omega_i)}$$

Los enfoques de la técnica anterior para realizar la segmentación y clasificación de datos de RM utilizan atlas basados en probabilidades *a priori*  $P_i$  y adoptan FDP gaussianas  $p(X|\omega_i)$ .

A diferencia de esto, de acuerdo con las realizaciones divulgadas en este documento, la ERM se usa con mayor precisión (y/o menos subjetivamente) para definir las FDP  $p(X|\omega_i)$  y las probabilidades *a priori*  $P_i$  sin imponer ninguna suposición acerca de la distribución de datos (es decir, sobre la forma de las FDP; la forma en que se distribuyen las densidades de probabilidad del primer y de cualquier otro primer valor de parámetro).

Como se describió anteriormente con referencia a la figura 1, los datos de la base de datos de referencia se analizan de acuerdo con las etapas S103-S104 y las FDP resultantes se utilizan para asignar los tipos de tejido a los vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes. Para el presente ejemplo específico, las etapas seguidas pueden resumirse de la siguiente manera:

1. Seleccionar los vóxeles de ERM (es decir, los vóxeles de los segundos datos de obtención de imágenes) que se corresponden con los tumores GII, GIII y GIV puros (es decir, los tipos de tejido del esquema de clasificación predeterminado) del conjunto de datos de pacientes con tumor (es decir, de una pluralidad de volúmenes de tejido de referencia).
2. Extraer la información espacial correspondiente de RM/DTI (es decir, los primeros valores y cualesquiera otros primeros valores de parámetros de los vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes) de esos vóxeles de ERM de los tumores GII puros, GIII y GIV puros y crear las FDP (por ejemplo, FDP/histogramas multidimensionales) para cada grado tumoral.
3. Extraer la información de RM/DTI del tejido cerebral normal para crear las FDP correspondientes, ya sea utilizando las etapas (1) y (2) o mediante la aplicación de métodos habituales de segmentación de imágenes en la RM convencional.
4. Usar el teorema de Bayes en la ecuación 2 para calcular las probabilidades posteriores  $P(\omega_i|X)$  para cada clase de tejido en el vóxel  $X$ . La probabilidad *a priori*  $P_i$  se establece en

$$(3) P_i = \frac{p(X|\omega_i)}{\sum_{i=1}^L p(X|\omega_i)}$$

Las probabilidades posteriores se pueden calcular en la etapa (4) caso por caso y se da la probabilidad de cada vóxel  $X$  perteneciente a la clase de tejido  $\omega_i$  en forma de mapas de probabilidad. Opcionalmente, se pueden realizar cálculos reiterativos de las probabilidades posteriores utilizando la  $P(\omega_i|X)$  de la reiteración anterior como probabilidades *a priori*  $P_i$  de la siguiente reiteración o, además, también se pueden cambiar las FDP  $p(X|\omega_i)$  con cada reiteración, por ejemplo, creando nuevas FDP de acuerdo con todos los vóxeles  $X$  con las mayores probabilidades posteriores en el caso investigado. Se podrían aplicar limitaciones morfológicas adicionales a los mapas de probabilidad para tener en cuenta la distribución espacial del tejido.

Las etapas (1) a (4) se explicarán con más detalle en los siguientes párrafos.

(1) Selección de los vóxeles de ERM de tumor puro

La ERM proporciona la información metabólica de dentro del cerebro que distingue significativamente entre el cerebro normal y el tumor. La figura 4 muestra los espectros de RM típicos del cerebro normal (Materia blanca normal, abajo a la derecha) y la desviación típica más/menos media del tumor cerebral GII (arriba a la izquierda), del tumor cerebral GIII (arriba a la derecha) y del tumor cerebral GIV (abajo a la izquierda). Para seleccionar los vóxeles de la ERM de tumor puro, se provecha el hecho de que el pico observado a 2 ppm (línea vertical discontinua) en la parte inferior derecha de la figura 4, correspondiente al metabolito N-acetil-aspartato (o NAA) es un marcador exclusivo de un cerebro normal y no está presente en las células tumorales. La reducción de NAA en el espectro de la RM es, por lo tanto, un indicador de tejido anormal, mientras que la ausencia de NAA indicaría tejido anómalo puro (por ejemplo, un tumor, necrosis, quistes, etc.). De acuerdo con una realización, los vóxeles de ERM se seleccionan de acuerdo con una o más de las siguientes técnicas:

1. Cuantificación de metabolitos.
2. Análisis del tipo de tejido LCModel [29].
3. Índice radial de colina y NAA (ICNr).

El resto de detalles sobre cada una de estas técnicas se proporcionan a continuación en la sección titulada "Técnicas para identificar el tipo de tejido utilizando ERM".

5 En este ejemplo, el análisis de tipo de tejido LCMoel se utiliza para seleccionar vóxeles de tumores puros en las 26 exploraciones de los pacientes [29]. Para una selección más precisa, los vóxeles de los tumores GII, GIII y GIV puros solo se seleccionan a partir de las exploraciones con las patologías confirmadas de GII, GIII y GIV, respectivamente.

(2) *Extraer la información de RM/DTI correspondiente y crear las FDP*

10 Los datos de ERM y RM/DTI (por ejemplo, los vóxeles de los segundos datos de obtención de imágenes y de los terceros datos de obtención de imágenes, respectivamente) se pueden alinear utilizando la información de posición guardada por el escáner de RM en los ficheros de cabecera de los datos correspondientes. Una vez que se seleccionan los espectros de ERM de tumor puro en la etapa (1), simplemente se puede extraer la correspondiente información de vóxeles RM/DTI espacial como se ilustra en la figura 5. En este ejemplo, cada cuadrado más grande 12 en el diagrama de la izquierda de la figura 5 corresponde a un vóxel de segundos datos de obtención de imágenes (ERM, en este ejemplo). Los vóxeles 14 de los primeros datos de obtención de imágenes (RM/DTI) para un vóxel 12 de los segundos datos de obtención de imágenes de ejemplo se ilustran en el diagrama inferior derecho de la figura 5. En este ejemplo, toda la información de RM/DTI del tumor puro se extrae en la exploración de los 26 pacientes. Las distribuciones resultantes en el espacio de RM/DTI se pueden considerar FDP y se pueden representar en forma de histogramas multidimensionales.

(3) *FDP - cerebro normal*

25 Para crear las FDP de un cerebro normal, es necesario extraer la información de RM/DTI de regiones cerebrales normales (es decir, identificar cuáles de los vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes corresponden a regiones cerebrales normales). Se pueden usar al menos dos enfoques posibles. En primer lugar, puede usarse el mismo método para extraer las regiones tumorales usando ERM, como se explica en las etapas (1) y (2). Como alternativa o adicionalmente, se puede utilizar una segmentación automática de tejido sano (por ejemplo, la técnica de segmentación basada en atlas de mapeo estadístico paramétrico (SPM, por sus siglas en inglés)), basada, por ejemplo, en los datos obtenidos en voluntarios sanos. La técnica de segmentación tiene la ventaja de proporcionar por separado las intensidades normales de una RM cerebral de la sustancia blanca (SB), materia gris (GM) y líquido cefalorraquídeo (LCR). En el presente ejemplo, se utiliza la técnica SPM y solo se aplica a los datos DTI.

(4) *Probabilidades posteriores y mapas de probabilidad*

35 El teorema de Bayes en la ecuación 2 se utiliza para calcular las probabilidades posteriores de un vóxel X que pertenece a cualquiera de las clases de tejidos  $\omega = N, SB, MG, LCR, GII, GIII, GIV$ . La probabilidad *a priori*  $P_i$  se define como en la ecuación 3 y las FDP se obtienen en las etapas (1)-(3).

40 *Combinar RM/DTI y ERM - infiltración tumoral, subtipos de tumor*

La metodología descrita anteriormente se aplica para identificar regiones de tumor puro. Sin embargo, la metodología también se puede aplicar a otras características del tejido, por ejemplo, a otras características de ERM. Eso significa que se pueden definir las nuevas clases de tejido  $\omega_i$  y las correspondientes FDP. Por ejemplo, mediante la selección de vóxeles de ERM que corresponden a una mezcla de cerebro normal y tumor [29], se pueden crear las FDP correspondientes a la infiltración tumoral. Para poder investigar de manera flexible esta posibilidad, los inventores han desarrollado una herramienta escrita en MATLAB, que permite seleccionar regiones específicas en las distintas FDP. Después, estas regiones se mapean con las exploraciones individuales de los pacientes para que se pueda examinar su ubicación anatómica. Este *software* también se puede utilizar para investigar la anatomía de las agrupaciones de los datos de interés en las FDP.

Resultados

*Ecuación de las FDP/histograma*

55 Las FDP/histogramas de los datos de T1w de los distintos pacientes se ecualizaron como se describió anteriormente. Los coeficientes de correlación promedio entre los histogramas de las diferentes modalidades de RM fueron todos mayores que 0,97, lo que indicó una alineación precisa.

60 *Combinación RM/DTI y ERM - tumor puro*

(1) *Selección de los vóxeles de ERM de tumor puro*

65 De los 10 pacientes con GII, 5 pacientes con GIII y 12 pacientes con GIV, se seleccionaron los vóxeles 39, 64 y 150 de ERM (vóxeles de los segundos datos de obtención de imágenes) para representar los tumores GII, GIII y GIV puros, respectivamente, utilizando el análisis de tipo de tejido LCMoel descrito más adelante. Después, esta información se

utilizó para extraer la información espacial correspondiente de DTI/RM, por ejemplo, los primeros valores y otros primeros valores de parámetros para los vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes correspondientes a los vóxeles de los segundos datos de obtención de imágenes (véase la figura 5) y para crear las FDP según se describe en la sección de métodos anterior. Aquí se presenta un ejemplo de la metodología propuesta utilizando los mapas p, q obtenidos de la DTI y, por otro lado, la RM convencional de T2w, PD (como ejemplos de las distintas modalidades de obtención de imágenes).

#### (2)-(3) Las FDP

La figura 7 muestra las FDP en 2D para los parámetros p y q (véanse los mapas de ejemplo p y q de la figura 3 (b)) para las clases de tejido  $\omega_i$ =GII, GIII, GIV. La figura 8 muestra las FDP en 2D p, q FDP de un cerebro normal extraídas usando el método de ERM, mientras que la figura 9 ilustra lo mismo, obtenido usando el método de segmentación SPM usando los datos de control sanos (es decir, los obtenidos a partir de los volúmenes de tejido de referencia de voluntarios sanos). Las técnicas de segmentación de SPM calculan los mapas de SB, MG y LCR de sujetos sanos, de los cuales se obtienen las distintas FDP de cada tipo de tejido sano. Por otro lado, los datos normales obtenidos de la ERM contienen una mezcla de SB y MG, pero no de LCR, de modo que solo se obtiene un mapa de probabilidad normal en este caso. La figura 6 muestra las FDP en 2D de los parámetros de obtención de imágenes T2w, DP.

#### (4) Probabilidades posteriores y mapas de probabilidad

Las probabilidades posteriores se calculan utilizando el teorema de Bayes como se describió anteriormente. Se tuvieron en cuenta dos conjuntos de clases de tejido (es decir, dos esquemas de clasificación predeterminados diferentes). El primer conjunto comprende cuatro tipos de tejido y las FDP correspondientes: una FDP de cerebro normal, extraída mediante ERM, más tres FDP de los tres tipos de tumor ( $\omega_i^1$ =N, GII, GIII y GIV). El segundo conjunto comprende seis tipos de tejido y las FDP correspondientes: tres FDP de los tipos de tejido normales SB, MG y LCR, tal como se extrajo con el método de segmentación SPM, y tres FDP de los tres tipos de tumor ( $\omega_i^2$ = SB, MG, LCR, GII, GIII y GIV).

Las figuras 10-12, 13-15 y 16-18 muestran los mapas de probabilidad de un glioblastoma GIV, un astrocitoma anaplásico GIII y un astrocitoma GIII, respectivamente. Los mapas de probabilidad se crean usando los parámetros p, q con las clases de tejido  $\omega_i^1$  (figuras 10, 13 y 16) y  $\omega_i^2$  (figuras 11, 14 y 17) y los parámetros T2w, DP solo con las clases de tejido  $\omega_i^1$  (figuras 12, 15 y 18). Los mapas de probabilidad contienen valores entre 0 y 1, correspondiéndose este último con una probabilidad del 100 % de un vóxel perteneciente a la clase de tejido apropiada y el primero a una probabilidad del 0 %. Se pueden crear imágenes RVA (no mostradas) para cada caso, para así mostrar las probabilidades de GII, GIII y GIV de cada vóxel superpuestas en la misma imagen. Las imágenes RVA muestran las probabilidades superpuestas en colores mezclados. También se pueden crear imágenes de segmentación que asignen cada vóxel a la clase de tejido con la mayor probabilidad posterior. Por lo tanto, las imágenes de segmentación proporcionan un corte nítido pero, al mismo tiempo, permiten visualizar la clasificación de cada vóxel en todas las clases de tejidos en una imagen.

Para los mapas de probabilidad basados en p, q hay una superposición visible de la MG y el tejido tumoral. La superposición se reduce cuando se usan distribuciones separadas de MG y SB en las figuras 11, 14 y 17. Los mapas de probabilidad calculados solo a partir de los datos de obtención de imágenes T2w y DP (figuras 12, 15 y 18) muestran una región tumoral que tiene una forma y tamaño similares a los definidos por los mapas p y q. La separación entre el cerebro normal y el tumor es más clara que en los mapas obtenidos a partir de los datos p y q, sin embargo, la identificación de la heterogeneidad tumoral no es tan detallada.

Para el caso del GIV en las figuras 10 y 11, se ve claramente que hay dos regiones principales de GIV. Un borde alrededor de la región más grande muestra las características de GIII, y las regiones de edema parecen corresponder al GII. Las dos regiones distintas de GIV muestran características diferentes. La mayor de las dos regiones de GIV parece contener más componentes fluidos, como se puede ver en el mapa de probabilidad de LCR, lo que sugiere una región de necrosis o quiste. La región de GIV más pequeña parece tener características sólidas y posiblemente corresponde al núcleo tumoral viable. A pesar de que hay cierta superposición en las distribuciones entre el tumor y el cerebro normal (particularmente para la distribución de MG), la extensión de todas las lesiones mostradas es bastante clara. Los casos de GIII y GII presentados en las figuras 13-18 muestran una clasificación correcta.

#### Combinación RM/DTI y ERM - infiltración tumoral, subtipos de tumor

A partir de la investigación de tumores puros comentada anteriormente y el ejemplo que se muestra en las figuras 10-12, es evidente que existen características subyacentes separadas para los tumores que se identifican mediante esta nueva técnica. Por ejemplo, las FDP en 2D del tumor GIV muestran una agrupación con unos valores p y q altos, lo que posiblemente corresponde a necrosis y/o quiste (véase la flecha en la figura 21, diagrama de la izquierda) pero también una agrupación con unos p y q muy bajos, lo que posiblemente corresponde al núcleo del tumor (véase la flecha en la figura 21, diagrama de la derecha). Se podría hacer una observación similar de una agrupación p, q de las FDP en 2D a partir de los vóxeles de ERM que contienen parcialmente tumor y cerebro normal (véanse las flechas de la figura 19). Para una mayor investigación, los inventores desarrollaron una GUI de etapa inicial en MATLAB para

seleccionar manualmente las regiones de interés en las FDP en 2D p, q y para volver a mapearlas en las exploraciones individuales de los pacientes para investigar su ubicación anatómica. La figura 19 muestra una captura de pantalla de la GUI y de las FDP en 2D p, q de un cerebro normal y de los vóxeles que contienen proporciones tumorales estimadas entre el 20 %-40 % de GII, GIII y GIV utilizando un método publicado previamente [29]. La región rodeada 100 dentro de la distribución GIV resalta claramente una agrupación de puntos de datos que está fuera de lo que se espera para el cerebro normal, mientras que la región 102 rodeada por una elipse corresponde al cerebro normal. Debido a que se sabe que los gliomas GIV son muy infiltrantes, se puede suponer, por tanto, que la región anómala dentro de la región 100 probablemente corresponde a la proporción estimada del tumor. Después, esta región 100 se selecciona para que sea una distribución separada adicionalmente de tumor puro y cerebro normal y se mapea de nuevo en el caso GIV de ejemplo comentado anteriormente con referencia a las figuras 10-12. El mapa de probabilidad adicional resultante correspondiente a esta región seleccionada 100 se muestra en la figura 20. Se cree que esta distribución identifica el tumor infiltrante y parece corresponder a las regiones de GII.

Usando la misma herramienta de *software*, es posible investigar las regiones necróticas/quísticas y de núcleo del tumor. La figura 21 muestra una selección manual de las agrupaciones necróticas/quísticas y de núcleo de tumor en el mapa p, q para generar DFP distintas para estas. La figura 22 muestra los resultados de mapear estas FDP en la imagen del cerebro del mismo paciente de GIV que se muestra en las figuras anteriores. Aquí, las dos regiones de GIV vistas anteriormente en las figuras 10 y 11 muestran propiedades diferentes. La región más grande contiene más fluido y parece corresponder a necrosis/quiste (véase la flecha de la figura 22, abajo a la derecha) mientras que la región de GIV más pequeña corresponde a un componente sólido del núcleo tumoral (véase la flecha de la figura 22, parte superior derecha). La capacidad de localizar el componente sólido del núcleo del tumor es de gran importancia para planificar el tratamiento.

#### *Segmentación utilizando cuatro modalidades de obtención de imágenes*

Además de los dos ejemplos de segmentación que utilizan los parámetros p y q de la DTI, o las intensidades de imagen T2w y DP de la RM estándar, se realizó una segmentación utilizando las cuatro modalidades de obtención de imágenes. Los resultados de esta segmentación se muestran en la figura 25.

De manera adicional, se realizaron mejoras para seleccionar las diferentes FDP de tejido. Esto se muestra en la figura 24. Se creó una FDP para el edema vasogénico a partir de las ROI extraídas de dentro del edema de 10 pacientes con metástasis cerebrales. Se creó, en general, una FDP del tejido tumoral de alto grado combinando GIII+GIV. Se separó manualmente una FDP de necrosis/quiste de la distribución GIII+GIV.

Haciendo referencia detallada a la figura 24, en las FDP en 2D perfeccionadas (a-g) en p, q se muestran espacios para los distintos tipos de tejidos utilizando un mapa de calor. Las FDP de tejido de la sustancia blanca (SB), materia gris (MG) y del líquido cefalorraquídeo (LCR) en (a-c) se extrajeron de controles sanos utilizando SPM (mapeo paramétrico estadístico). La FDP del edema vasogénico en (d) se extrajo de las ROI extraídas manualmente alrededor de la región del edema de 10 pacientes con metástasis cerebrales, áreas que no son tumorales pero que tienen edema asociado a un tumor cerebral. La FDP del tumor GII en (e) se seleccionó usando obtención de imágenes por ERM, como se describió anteriormente. De manera similar, la FDP de GIII y GIV se combinó en una sola FDP para representar tejido tumoral de alto grado (f). Una FDP correspondiente al tejido necrótico y quístico en (g) se separó manualmente de la FDP de GIII+GIV de acuerdo con su alto valor p, que indica los componentes del tejido fluido. Los espectros de obtención de imágenes por ERM (las líneas grises más delgadas) y su media correspondiente (línea negra gruesa) seleccionados para representar el tejido tumoral de glioma se muestran en (h-j).

La figura 25 representa la segmentación de un ejemplo de un caso de GIV usando cuatro modalidades de obtención de imágenes. La fila superior muestra las cuatro modalidades de RM utilizadas para la segmentación (p, q, T2w, DP). Las dos filas inferiores muestran los mapas de probabilidad de los diferentes tipos de tejido en una escala de intensidad equivalente del 0 al 1. La imagen de segmentación de la parte inferior derecha resume los mapas de probabilidad asignando cada vóxel a su mayor probabilidad de tejido. Obsérvese una separación mejorada de los componentes del tejido normal y anómalo y una superposición reducida en comparación con la segmentación que usa solo DTI o RM.

#### **Técnicas para identificar el tipo de tejido mediante ERM**

La siguiente descripción, que se hace referencia a las figuras 26-29, se refiere a las disposiciones que no forman parte de la invención pero que representan la técnica anterior útil para comprender la invención.

#### *Cuantificación de metabolitos*

Hay varios programas disponibles para cuantificar automáticamente los metabolitos individuales dentro de un espectro de RM. Dos ejemplos populares son LCMoDel™ disponible en el mercado [24, 25] y TARQUIN [26] disponible gratuitamente. Como se ha explicado anteriormente, la casi ausencia de NAA dentro de un vóxel de ERM indica tejido puramente anómalo. Por lo tanto, la solución más simple para seleccionar espectros de tumor puro es seleccionar los vóxeles de ERM que no tienen NAA cuantificado, por ejemplo, utilizando herramientas de ajuste como LCMoDel™ o TARQUIN, pero también mediciones estándar, como la altura del pico o la integración del pico.

*Índice colina-NAA radial (ICNr)*

5 El índice colina-NAA (ICN) es elevado en el tejido tumoral en comparación con el cerebro normal, pero el método publicado [28, 9] para determinar el INC supone la distribución de datos rectilíneos en torno a la media. Los inventores han reconocido que el uso de un sistema de coordenadas radiales proporciona mejores resultados. El enfoque de los inventores puede denominarse índice colina-NAA radial (ICNr).

10 Haciendo referencia a la figura 23, se analiza a continuación el enfoque INC de la técnica anterior. Las proporciones de colina y NAA se estiman para una pluralidad de vóxeles de un conjunto de datos de obtención de imágenes ERM multivóxel (obtención de imágenes por ERM). Los puntos de datos 120 resultantes están dispersos debido a factores como los efectos de volumen parcial con LCR, la sensibilidad de la bobina y el perfil de selección de volumen, pero también la densidad celular, pero se puede identificar una dirección de varianza principal (correlación) indicada con la línea de regresión 108. Después, un análisis de regresión recursiva calcula la distancia perpendicular 114 desde cada punto de datos hasta la línea de regresión 108 (la distancia marcada 114 de ejemplo se muestra con respecto a un punto de datos 116 seleccionado aleatoriamente). Las líneas 110 representan una distancia media desde la línea de regresión 108. Las líneas 112 representan una distancia que es dos desviaciones típicas de la distancia media. Según el método ICN, los datos que estén fuera del doble de la desviación típica (intervalo de confianza del 95 %) (es decir, más allá de la línea 112) se excluirán de la próxima reiteración, en donde la línea de regresión se recalcula con los puntos de datos restantes. El proceso recursivo se repite hasta que no se encuentren más puntos de datos más allá de la línea 112. La línea de regresión final y el intervalo de confianza (por ejemplo, la región entre las líneas 112) indican qué puntos de datos corresponden al cerebro normal. Los puntos de datos fuera de las líneas 112 se identifican como anómalos.

25 Un problema con el enfoque ICN es que la influencia de la intensidad de la señal no se tiene en cuenta de forma correcta. Esto se ilustra para dos ejemplos de vóxeles 104 y 106 en la figura 23. La línea 115 corresponde a una línea de relación constante de colina y NAA ( $[Cho]/[NAA]=\text{constante}$ ) y pasa a través de los dos vóxeles de ejemplo 104 y 106. Sin embargo, el vóxel 104 se encuentra dentro del intervalo de confianza delimitado por las líneas 110, mientras que vóxel 106 se encuentra fuera del intervalo de confianza. Por lo tanto, de acuerdo con el método ICN, el vóxel 104 se identificará como perteneciente al tejido cerebral normal, mientras que el vóxel 106 se identificará como perteneciente al tejido cerebral anómalo, aunque ambos vóxeles tengan la misma relación de colina y NAA. Esta conclusión no está justificada, incluso cuando se tienen en cuenta las incertidumbres que pueden surgir debido a la disminución de la señal del ruido para proporciones de metabolitos de menor intensidad. De hecho, la única diferencia entre los dos vóxeles es que la intensidad de la señal del vóxel 104 es menor que la intensidad de la señal del vóxel 30 35 106.

El enfoque de ICNr divulgado en este documento proporciona un esquema mejorado para seleccionar los vóxeles de tipo de tejido anómalo, que evita o reduce los problemas con el ICN comentado anteriormente.

40 En una disposición divulgada, que no forma parte de la invención pero representa la técnica de antecedente útil para comprender la invención, se proporciona un método más generalmente aplicable para procesar datos de obtención de imágenes (por ejemplo, de ERM) con el fin de identificar vóxeles anómalos en un volumen de interés. Los datos comprenden para cada vóxel un primer valor, que indica una cantidad de un primer metabolito en el vóxel, y un segundo valor, que indica una cantidad de un segundo metabolito en el vóxel. En el caso en que el primer metabolito sea colina (o NAA) y el segundo metabolito sea NAA (o colina), el método corresponde a un ejemplo del enfoque ICNr comentado anteriormente.

50 En una disposición, el método comprende: obtener la media de la arcotangente de la relación entre el primer y segundo valor de todos los vóxeles. Los vóxeles que se encuentran dentro de una desviación típica de la arcotangente de la relación del primer y segundo valores, multiplicada por un factor predeterminado de la media, se identifican como vóxeles que pertenecen a un primer tipo de tejido (por ejemplo, tejido normal) y los vóxeles que se encuentran fuera de una desviación típica de la arcotangente de la relación del primer y segundo valores, multiplicada por un factor predeterminado de la media, se identifican como vóxeles que pertenecen a un segundo tipo de tejido (por ejemplo, tejido tumoral). El uso de la arcotangente evita problemas numéricos asociados con la división por números muy pequeños en el caso de que la cantidad del segundo metabolito sea muy pequeña.

En una disposición, el factor predeterminado es mayor que 1, por ejemplo, 1,95.

60 En una disposición, el primer y segundo valores se escalan de tal manera que la media del primer valor es aproximadamente igual a la media del segundo valor. Esto da como resultado una distribución aproximadamente simétrica de los valores de la arcotangente.

65 En una disposición, las etapas de obtención e identificación se realizan de forma reiterativa, identificándose los vóxeles como pertenecientes al segundo tipo de tejido en una reiteración que se excluye de la siguiente reiteración, hasta que no se identifiquen los vóxeles no excluidos como pertenecientes al segundo tipo de tejido. En una disposición, el primer y segundo valores se escalan de tal manera que la media del primer valor es aproximadamente igual a la media del

segundo valor. En una disposición, la escala también se repite en cada reiteración. En otras disposiciones, la escala no se repite.

5 Por lo tanto, cuando el método anterior se aplica en ICN<sub>r</sub>, la relación colina/ AA se usa directamente como una medida de anomalía (a través de su arcotangente) en lugar de la distancia perpendicular desde una línea de regresión, como en el método ICN.

10 Según un ejemplo del enfoque de ICN<sub>r</sub>, se realiza el siguiente método, que se ilustra esquemáticamente en el diagrama de flujo de la figura 26 y se describe con referencia a la figura 27. El mismo método puede realizarse para otras combinaciones de metabolitos mediante el intercambio adecuado de dichos metabolitos en "colina" y "NAA" en la descripción de a continuación.

15 1) En la etapa S201: los valores que representan la cantidad de colina en cada vóxel, [Cho], y/o los valores que representan la cantidad de NAA en cada vóxel, [NAA], se escalan con respecto al conjunto de datos de vóxel para obtener [Cho-escalada] y [NAA-escalada]. En una disposición, la escala es tal que la media de los valores de Cho con respecto al conjunto de datos es igual o aproximadamente igual a la media de los valores de NAA con respecto al conjunto de datos. Esto se puede lograr dividiendo los valores de Cho por su valor medio y los valores de NAA por su valor medio, por ejemplo. La figura 27 es un gráfico esquemático de [Cho-escalada] frente a [NAA-escalada]. La línea 118 de [Cho-escalada]=[NAA-escalada] está orientada a 45 grados para la primera reiteración (si la escala no se repite con cada reiteración, este ángulo puede cambiar ligeramente para las reiteraciones posteriores). Esto da como resultado una distribución aproximadamente simétrica de los valores de  $\arctan([Cho-escalada]/[NAA-escalada])$  cerca de la línea 118 debido a la forma de la función  $\arctan$  en la región de 45 grados, lo que ayuda a garantizar una selección imparcial de los vóxeles que se excluirán en la etapa S204 (descrita a continuación).

25 2) En la etapa S202, la media y la desviación típica de la distribución de valores de  $\arctan([Cho-escalada]/[NAA-escalada])$  se calculan con respecto al conjunto de datos de vóxel. Como se ha mencionado anteriormente, el uso de la arcotangente evita los problemas numéricos asociados con la división por números muy pequeños, que en la presente disposición podría surgir de otra forma donde las proporciones de NAA son muy bajas, por ejemplo, en tumores. Si el denominador es cero, la  $\arctan([Cho-escalada]/[NAA-escalada])$  se establece en  $\pi/2$  o 90 grados.

30 3) En la etapa S203, se determina si hay vóxeles que se encuentran fuera de un factor umbral predeterminado, k, multiplicado por la desviación típica de la media. En una disposición,  $k=1.95$ . En la figura 27, los vóxeles de dentro de la zona delimitada por las líneas 120 se encuentran dentro de una desviación típica de la media. Los vóxeles dentro de la zona delimitada por las líneas 122 se encuentran dentro de  $k \cdot$  (desviación típica) de la media. Por lo tanto, en la situación particular ilustrada en la figura 27, los vóxeles 124, por ejemplo, se identificarían como por fuera de  $k \cdot$  (desviación típica). Si hay uno o más vóxeles identificados de esa manera, el proceso continúa con la etapa S204. Si no hay vóxeles identificados de esa manera, el proceso pasa a la etapa S205.

35 4) En la etapa S204, se excluyen los vóxeles periféricos identificados y se repiten las etapas S202-S203. En una disposición, se repiten las etapas S201-S203 (indicadas por la trayectoria con línea discontinua). El proceso continúa así de forma repetitiva hasta que no hay vóxeles fuera de las líneas 122 (como se vuelve a calcular cada vez de acuerdo con el conjunto reducido de vóxeles contribuyentes).

40 5) En la etapa S205, después de haber perfeccionado los factores de escala de los ejes [Cho] y [NAA] y las líneas 122 para indicar de mejor manera qué vóxeles corresponden al tejido normal (los que se encuentran dentro de las líneas perfeccionadas 122, por ejemplo) y cuáles corresponden a tejido anómalo (aquellos que se encuentran fuera de las líneas perfeccionadas 122, por ejemplo), se puede emitir una clasificación de los vóxeles.

45 Mediante el uso de datos simulados, los inventores han demostrado que hay una reducción de la sobreestimación de tejido anómalo a bajos niveles de metabolitos con el método ICN<sub>r</sub> en comparación con el ICN convencional. Esto debería mejorar la precisión de la delineación del tumor mediante este método, como se muestra para un caso de ejemplo de la figura 28.

50 Las puntuaciones z de anomalía dadas para cada vóxel del análisis ICN o ICN<sub>r</sub> pueden usarse para crear gráficos de contorno interpolados para visualizar más fácilmente la extensión de las anomalías estimadas. Para ICN (izquierda) e ICN<sub>r</sub> (derecha) se muestran gráficos de ejemplo en la figura 29. Los contornos negros que se muestran en las imágenes T1w corresponden a una puntuación z de 2, 2,5, 3, 5 y 10 desde afuera hacia adentro, respectivamente. Los contornos de ICN<sub>r</sub> coinciden más con la forma de la lesión, mientras que los contornos de ICN se extienden hasta el cerebro de apariencia normal.

60 Cualquiera o todas las etapas de los métodos descritos anteriormente se pueden realizar en un dispositivo de procesamiento de datos (por ejemplo, un ordenador). Se puede proporcionar un *software* que comprenda instrucciones para que el dispositivo de procesamiento de datos lleve a cabo cualquiera o todas las etapas. El *software* se puede proporcionar en un soporte adecuado (por ejemplo, disco óptico, memoria flash) o el *software* se puede proporcionar mediante descarga y/o puede estar disponible desde un servicio en la nube o servidor remoto, por ejemplo. El dispositivo de procesamiento de datos puede comprender los elementos necesarios para realizar el procesamiento de datos relevante (por ejemplo, una CPU, RAM, memoria, disco duro, medio lector de datos, etc.).

65 Referencias

- [1] Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W, Burger P, Jouvet A, *et al.*, *The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Acta Neuropathologica. 2007;114:97-109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4.
- [2] Tate AR, Underwood J, Acosta DM, Julià-Sapé M, Majós C, Moreno-Torres n, *et al.*, *Development of a decision support system for diagnosis and grading of brain tumours using in vivo magnetic resonance single voxel spectra*. NMR in Biomedicine. 2006;19(4):411-434.
- [3] Raschke F, Fuster-Garcia E, Opstad KS, Howe FA, *Classification of single-voxel 1H spectra of brain tumours using LCMoDel*. NMR in Biomedicine. 2012;25(2):322-331.
- [4] Opstad KS, Ladrone C, Bell BA, Gri-ths JR, Howe FA, *Linear discriminant analysis of brain tumour 1H MR spectra: a comparison of classification using whole spectra versus metabolite quantification*. NMR in Biomedicine. 2007;20(8):763-770.
- [5] Favre J, Taha JM, Burchiel KJ, *An Analysis of the Respective Risks of Hematoma Formation in 361 Consecutive Morphological and Functional Stereotactic Procedures*. Neurosurgery. 2002;50(1):48-57.
- [6] Hall WA, *The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions*. Cancer. 1998;82(9):1749-1755.
- [7] Jackson RJ, Fuller GN, Abi-Said D, Lang FF, Gokaslan ZL, Shi WM, *et al.*, *Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas*. Neuro-oncology. 2001 Jul;3(3):193-200.
- [8] Price SJ, Jena R, Burnet NG, Hutchinson PJ, Dean AF, Pena A, *et al.*, *Improved Delineation of Glioma Margins and Regions of Infiltration with the Use of Diffusion Tensor Imaging: An Image-Guided Biopsy Study*. AJNR Am J Neuroradiol. 2006; 27(9):1969-1974.
- [9] McKnight TR, von dem Bussche MH, Vigneron DB, Lu Y, Berger MS, McDermott MW, *et al.*, *Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence*. Journal of Neurosurgery. 2002 October; 97(4):794-802.
- [10] Pirzkall A, Li X, Oh J, Chang S, Berger MS, Larson DA, *et al.*, *3D MRSI for resected high-grade gliomas before RT: tumor extent according to metabolic activity in relation to MRI*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics. 2004;59(1):126-137.
- [11] Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, Herbort K, Gebarski SS, Martel MK, *et al.*, *Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics. 1999;43(1):79-88.
- [12] Oppitz U, Maessen D, Zunterer H, Richter S, Flentje M, *3D-recurrence-patterns of glioblastomas after CT-planned postoperative irradiation*. Radiotherapy and Oncology. 1999;53(1):53-57.
- [13] Price S, Jena R, Burnet N, Carpenter T, Pickard J, Gillard J, *Predicting patterns of glioma recurrence using diffusion tensor imaging*. European Radiology. 2007 Jul;17(7):1675-1684.
- [14] Prastawa M, Bullitt E, Ho S, Gerig G, *A brain tumor segmentation framework based on outlier detection*. Medical Image Analysis. 2004;8(3):275-283. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2003.
- [15] Luts J, Laudadio T, Idema AJ, Simonetti AW, Heerschap A, Vandermeulen D, *et al.*, *Nosologic imaging of the brain: segmentation and classification using MRI and MRSI*. NMR in Biomedicine. 2009;22(4):374-390.
- [16] De Edelenyi FS, Rubin C, Esteve F, Grand S, Decors M, Lefournier V, *et al.*, *A new approach for analyzing proton magnetic resonance spectroscopic images of brain tumors: nosologic images*. Nat Med. 2000 Nov; 6(11):1287-1289.
- [17] Postma GJ, Luts J, Idema AJ, Julia-Sape M, Angel Moreno-Torres, Gajewicz W, *et al.*, *On the relevance of automatically selected single-voxel MRS and multimodal MRI and MRSI features for brain tumour differentiation*. Computers in Biology and Medicine. 2011;41(2):87-97.
- [18] Wright AJ, Fellows G, Byrnes TJ, Opstad KS, McIntyre DJO, Griffiths JR, *et al.*, *Pattern recognition of MRSI data shows regions of glioma growth that agree with DTI markers of brain tumor infiltration*. Magnetic Resonance in Medicine. 2009;62(6):1646-1651.
- [19] Simonetti AW, Melssen WJ, de Edelenyi FS, van Asten JJA, Heerschap A, Buydens LMC., *Combination of feature-reduced MR spectroscopic and MR imaging data for improved brain tumor classification*. NMR in Biomedicine. 2005;18(1):34-43.
- [20] Devos A, Simonetti AW, van der Graaf M, Lukas L, Suykens JAK, Vanhamme L, *et al.*, *The use of multivariate MR imaging intensities versus metabolic data from MR spectroscopic imaging for brain tumour classification*. Journal of Magnetic Resonance. 2005;173(2):218-228.
- [21] Galanaud D, Nicoli F, Chinot O, Confort-Gouny S, Figarella-Branger D, Roche P, *et al.*, *Noninvasive diagnostic assessment of brain tumors using combined in vivo MR imaging and spectroscopy*. Magn Reson Med. 2006;55(6):1236-1245.
- [22] Pena A, Green HAL, Carpenter TA, Price SJ, Pickard JD, Gillard JH, *Enhanced visualization and quantification of magnetic resonance diffusion tensor imaging using the p: q tensor decomposition*. British Journal of Radiology. 2006;79(938):101-109.
- [23] Sibtain NA, Howe FA, Saunders DE, *The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumours*. Clinical Radiology. 2007;62(2):109-119.
- [24] Provencher SW, *Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra*. Magnetic Resonance in Medicine. 1993;30(6):672-679.
- [25] Provencher SW, *Automatic quantitation of localized in vivo 1H spectra with LCMoDel*. NMR in Biomedicine. 2001;14(4):260-264. [26] Wilson M, Reynolds G, Kauppinen RA, Arvanitis TN, Peet AC, *A constrained least-squares approach to the automated quantification of in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy data*. Magnetic Resonance in Medicine. 2011;65(1):1-12.
- [27] Raschke F, Davies NP, Wilson M, Peet AC, Howe FA, *Classification of single-voxel 1H spectra of childhood*

*cerebellar tumors using lmodel and whole tissue representations*. Magnetic Resonance in Medicine. 2012.

[28] McKnight TR, Noworolski SM, Vigneron DB, Nelson SJ, *An automated technique for the quantitative assessment of 3D-MRSI data from patients with glioma*. J Magn Reson Imaging. 2001;13(2):167-177.

[29] Raschke and Howe, *Analysis of 1H MRSI data of brain tumours using LCMoDel and whole tissue representations*. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 20 (2012)

5

**REIVINDICACIONES**

1. Un método implementado por ordenador para obtener una o más funciones de densidad de probabilidad, representando cada una, para un tipo de tejido diferente de una pluralidad de posibles tipos de tejido de un esquema de clasificación predeterminado, una variación en la probabilidad de obtener un valor de un primer parámetro asociado con una primera modalidad de obtención de imágenes en un rango de posibles valores, utilizándose la función de densidad de probabilidad para procesar los primeros datos de obtención de imágenes adquiridos usando la primera modalidad de obtención de imágenes de un volumen de tejido de un paciente, para así asignar cada uno de los primeros vóxeles de obtención de imágenes de los primeros datos de obtención de imágenes a uno de los tipos de tejido del esquema de clasificación, comprendiendo el método:
- 5 acceder a una base de datos de referencia que comprende los segundos datos de obtención de imágenes adquiridos a partir de, al menos, un volumen de tejido de referencia usando una segunda modalidad de obtención de imágenes, comprendiendo los segundos datos de obtención de imágenes un valor de un segundo parámetro asociado con la segunda modalidad de obtención de imágenes para cada uno de una pluralidad de vóxeles de los segundos datos de obtención de imágenes, y adquiriéndose los terceros datos de obtención de imágenes del mismo, al menos un, volumen de tejido de referencia, usando la primera modalidad de obtención de imágenes, comprendiendo los terceros datos de obtención de imágenes un valor del primer parámetro para cada uno de una pluralidad de vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes;
- 15 utilizando los segundos datos de obtención de imágenes para identificar el tipo de tejido, de acuerdo con el esquema de clasificación predeterminado, de una pluralidad de los vóxeles de los segundos datos de obtención de imágenes en el volumen del tejido de referencia;
- 20 para cada tipo de tejido, identificar qué vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes corresponden a los vóxeles de los segundos datos de obtención de imágenes del tipo de tejido, para así identificar un conjunto de vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes correspondientes a cada tipo de tejido; y
- 25 analizar la distribución de valores del primer parámetro para el conjunto de vóxeles de los terceros datos de obtención de imágenes de cada tipo de tejido con el fin de determinar la función de densidad de probabilidad para el primer valor de parámetro para cada uno de los tipos de tejido.
- 30 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
- al menos una de las funciones de densidad de probabilidad es multidimensional, representando cada dimensión de la función de densidad de probabilidad multidimensional, para uno de los tipos de tejido, una variación en la probabilidad de obtener un valor de uno distinto de una pluralidad de primeros parámetros diferentes en un rango de valores posibles, estando asociado cada primer parámetro diferente a uno distinto de una pluralidad de primeras modalidades de obtención de imágenes;
- 35 la base de datos de referencia comprende una pluralidad de conjuntos de terceros datos de obtención de imágenes, uno para cada una de la pluralidad de primeras modalidades de obtención de imágenes; y
- 40 en la etapa de análisis, se analiza la distribución de los valores de cada uno de la pluralidad de primeros parámetros para determinar la función de densidad de probabilidad multidimensional.
3. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la resolución espacial de la segunda modalidad de obtención de imágenes es menor que la resolución espacial de la primera modalidad de obtención de imágenes o, donde hay una pluralidad de primeras modalidades de obtención de imágenes, que la resolución espacial de al menos una de las primeras modalidades de obtención de imágenes.
- 45 4. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la primera modalidad de obtención de imágenes, o donde hay una pluralidad de primeras modalidades de obtención de imágenes, al menos una de las primeras modalidades de obtención de imágenes puede obtener información de una mayor proporción del volumen de tejido del paciente que la segunda modalidad de obtención de imágenes.
- 50 5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el volumen de tejido del paciente comprende una porción del cerebro o próstata.
- 55 6. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el esquema de clasificación predeterminado comprende uno o más tipos de tejido correspondientes a tipos de tejido normales y uno o más tipos de tejido correspondientes a tejido tumoral.
- 60 7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el esquema de clasificación predeterminado comprende uno o más tipos de tejido que consisten en tejido que comprende proporciones predeterminadas de uno de más tipos de tejido normal y uno o más tipos de tejido tumoral.
8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:
- 65 los datos en la base de datos de referencia se obtienen de una pluralidad de volúmenes de tejido de referencia de diferentes sujetos; y

cada conjunto de datos de tercera modalidad obtenidos de uno de los diferentes sujetos se somete a una transformación lineal que maximiza una correlación entre una función de densidad probablemente obtenida del conjunto de datos de tercera modalidad de ese sujeto, y una función de densidad probablemente del mismo tipo obtenida de un conjunto de datos de tercera modalidad de un sujeto de referencia.

5 9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los segundos datos de obtención de imágenes se usan en combinación con otros datos de referencia que incluyen información de biopsia y análisis histopatológico para determinar el tipo de tejido.

10 10. Un método para procesar los primeros datos de obtención de imágenes obtenidos de un volumen de tejido de un paciente usando una o más funciones de densidad de probabilidad obtenidas de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende: comparar el valor del primer parámetro, o los valores de los primeros parámetros donde hay una pluralidad de primeras modalidades de obtención de imágenes, en cada uno de los primeros vóxeles de modalidad de los primeros datos de obtención de imágenes del paciente, con las funciones de densidad de probabilidad, y asignar cada uno de los primeros vóxeles de modalidad a una clase de tipo de tejido en función de la comparación.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la etapa de comparación comprende:

20 usar las funciones de densidad de probabilidad para determinar un mapa de probabilidad para cada uno de una pluralidad de tipos de tejido, representando cada mapa de probabilidad una distribución espacial de probabilidades para la aparición del tipo de tejido sobre el volumen de tejido; y  
usar uno o más de los mapas de probabilidad para asignar cada uno de los primeros vóxeles de modalidad a una clase de tipo de tejido.

25 12. Un método de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde:  
en la etapa de comparación, el valor del primer parámetro en cada uno de los vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes y, si se usa una pluralidad de primeras modalidades de obtención de imágenes, el valor de cada primer parámetro adicional se utiliza(n) para indexar un valor de probabilidad en la función de densidad de probabilidad para cada uno de los tipos de tejido, y el tipo de tejido que presenta el mayor valor de probabilidad así obtenido se asigna como el tipo de tejido del vóxel.

30 13. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en donde cada vóxel se asigna a un tipo de tejido que tiene la mayor probabilidad posterior,  $P(\omega_i|X)$ ,  $P(\omega_i|X)$  dado por:

$$P(\omega_i|X) = \frac{P_i p(X|\omega_i)}{\sum_{i=1}^L P_i p(X|\omega_i)},$$

35 en donde  $\omega_i$ ,  $i=1, \dots, L$  identifica el tipo de tejido n.º  $i$  entre  $L$  posibles tipos de tejido en el esquema de clasificación,  $X$  representa los valores de vóxel y puede ser un vector donde hay más de una primera modalidad de obtención de imágenes,  $p(X|\omega_i)$  representa la función de densidad de probabilidad para el tipo de tejido  $\omega_i$ , y  $P_i$  representa la probabilidad *a priori*, en donde:  
la probabilidad *a priori* viene dada por:

$$P_i = \frac{p(X|\omega_i)}{\sum_{i=1}^L p(X|\omega_i)};$$

40  $P(\omega_i|X)$  se determina reiterativamente utilizando las probabilidades posteriores de una primera reiteración, para así calcular las probabilidades *a priori* para la siguiente reiteración; y/o  
 $P(\omega_i|X)$  se determina reiterativamente utilizando las probabilidades posteriores de una primera reiteración para perfeccionar las funciones de densidad de probabilidad  $p(X|\omega_i)$  de la siguiente reiteración.

50 14. Un programa informático que comprende instrucciones que, cuando el programa es ejecutado por un ordenador, hacen que el ordenador lleve a cabo el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o un dispositivo de procesamiento de datos configurado para realizar el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

55 15. Un aparato de obtención de imágenes (1), que comprende:

un dispositivo de obtención de imágenes (2), configurado para usar una primera modalidad de obtención de imágenes para obtener los primeros datos de obtención de imágenes de un volumen de tejido (4) de un paciente, comprendiendo los primeros datos de obtención de imágenes un valor de un primer parámetro, asociado con la primera modalidad de obtención de imágenes, para cada uno de una pluralidad de vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes;  
un dispositivo de almacenamiento (12) que almacena una o más funciones de densidad de probabilidad, representando cada una, para un tipo de tejido de una pluralidad de posibles tipos de tejido de un esquema de clasificación predeterminado, una variación en la probabilidad de obtener un valor del primer parámetro en un

- rango de valores posibles; y
- un dispositivo de procesamiento de datos (10), configurado para comparar el valor del primer parámetro en cada uno de los vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes de los primeros datos de obtención de imágenes del paciente con las funciones de densidad de probabilidad almacenadas, para asignar cada uno de los vóxeles de los primeros datos de obtención de imágenes a una de las clases de tipo de tejido, en donde:
- 5 el aparato de obtención de imágenes (1) está configurado para obtener las funciones de densidad de probabilidad llevando a cabo cualquiera de los métodos de las reivindicaciones 1-9.

Fig.1

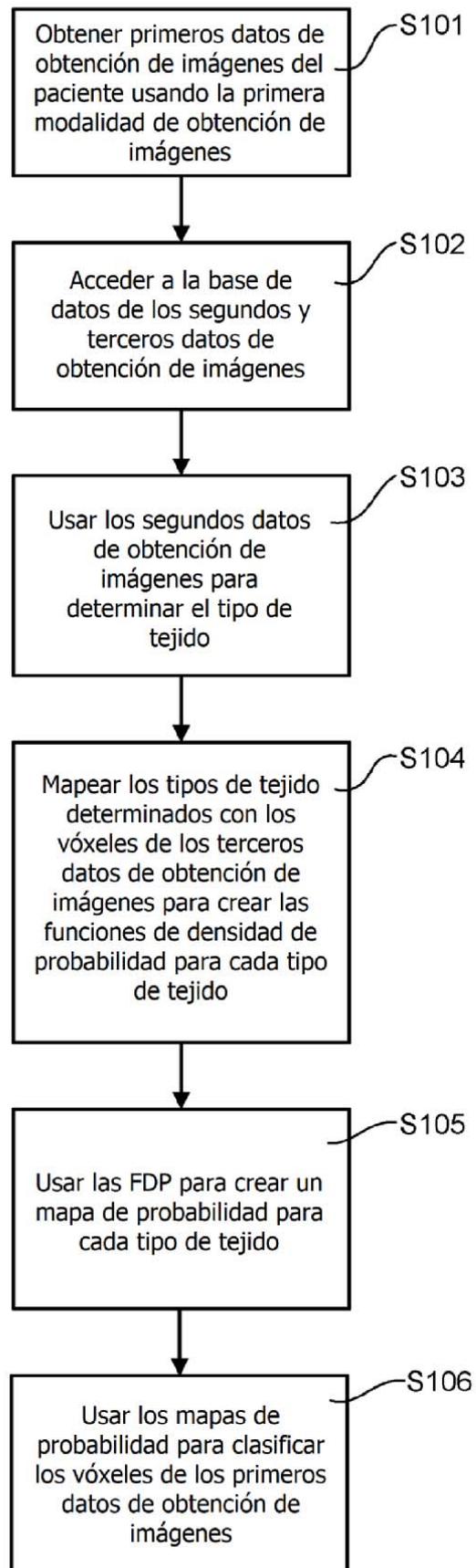


Fig.2

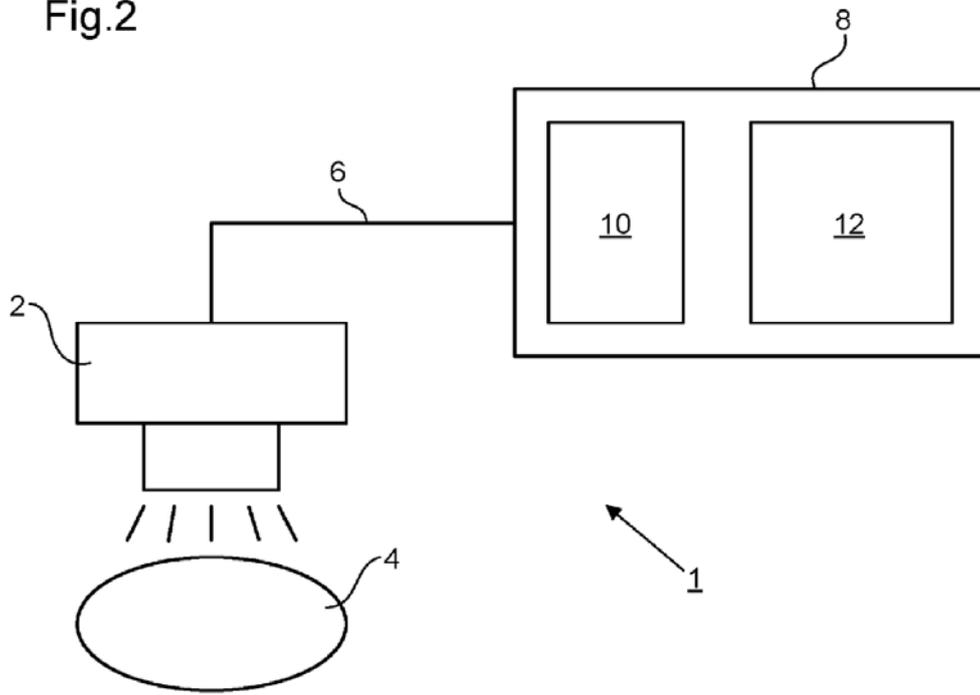


Fig.3

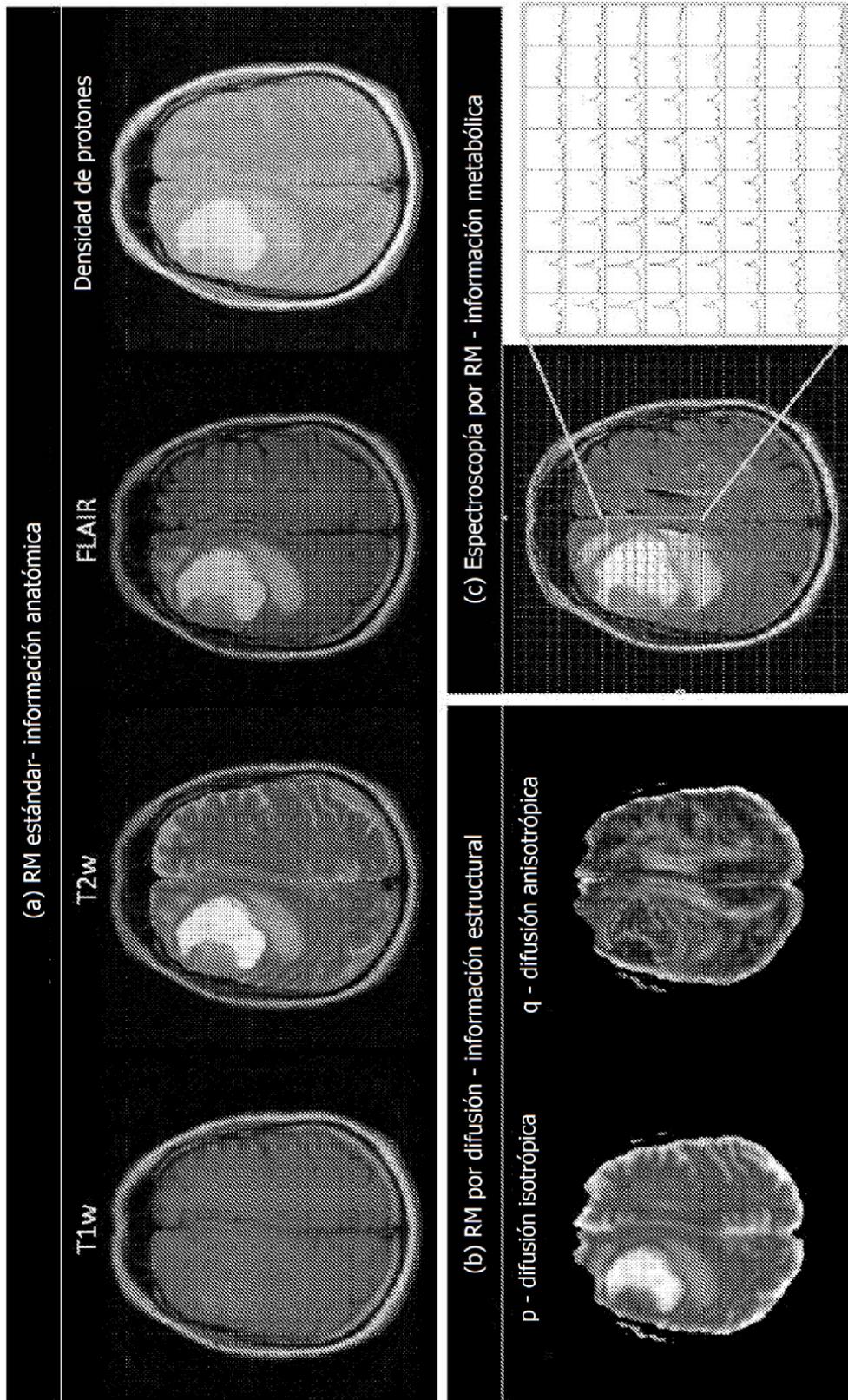


Fig.4

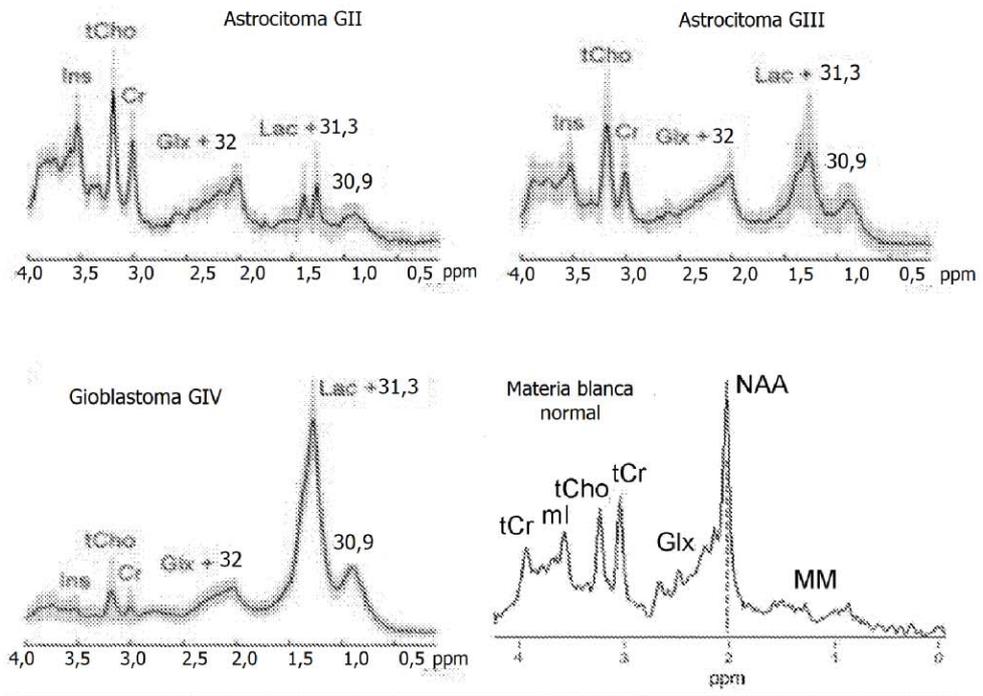


Fig.5

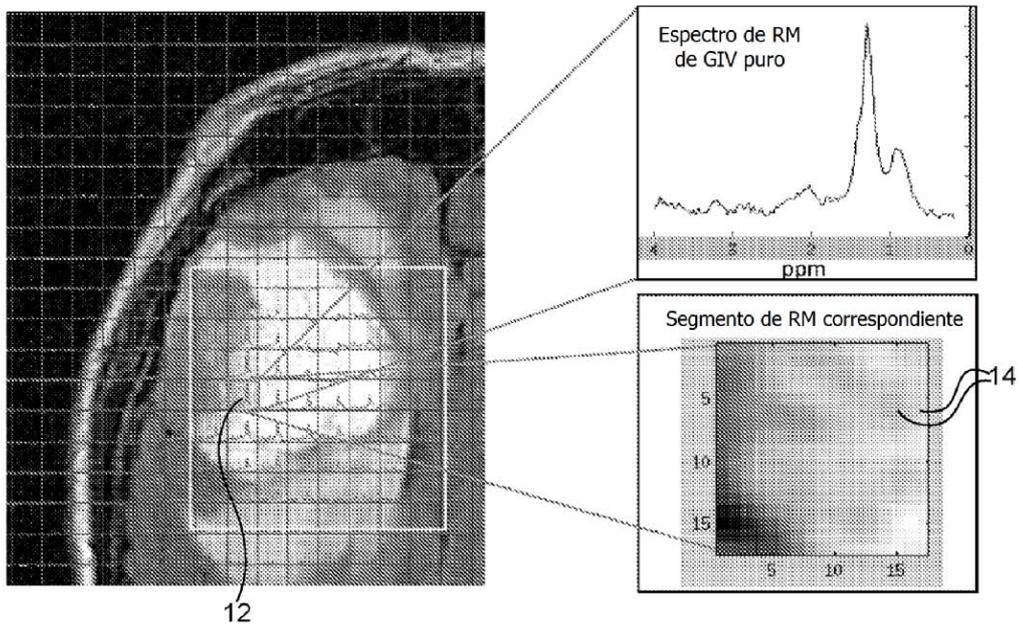


Fig.6

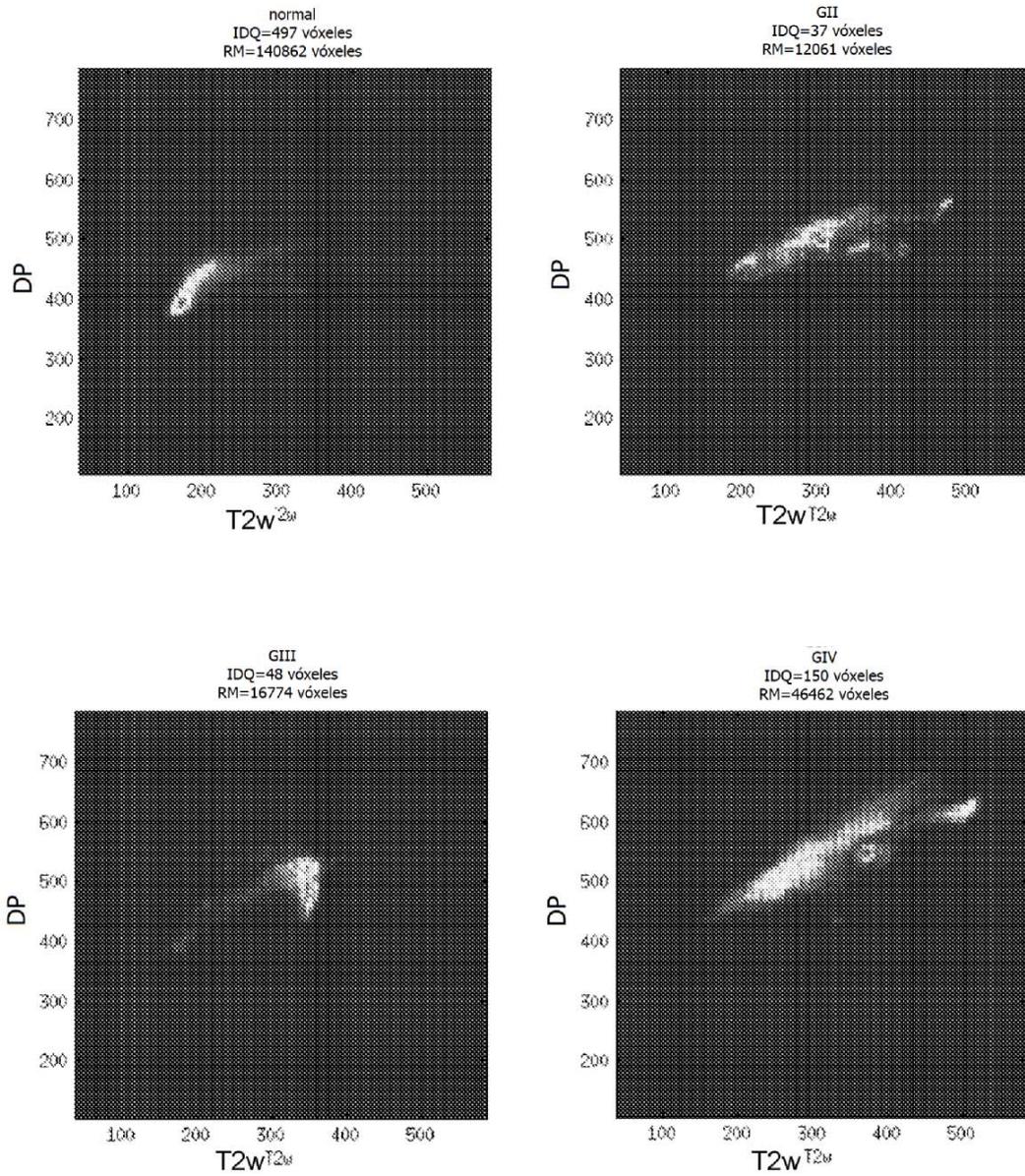
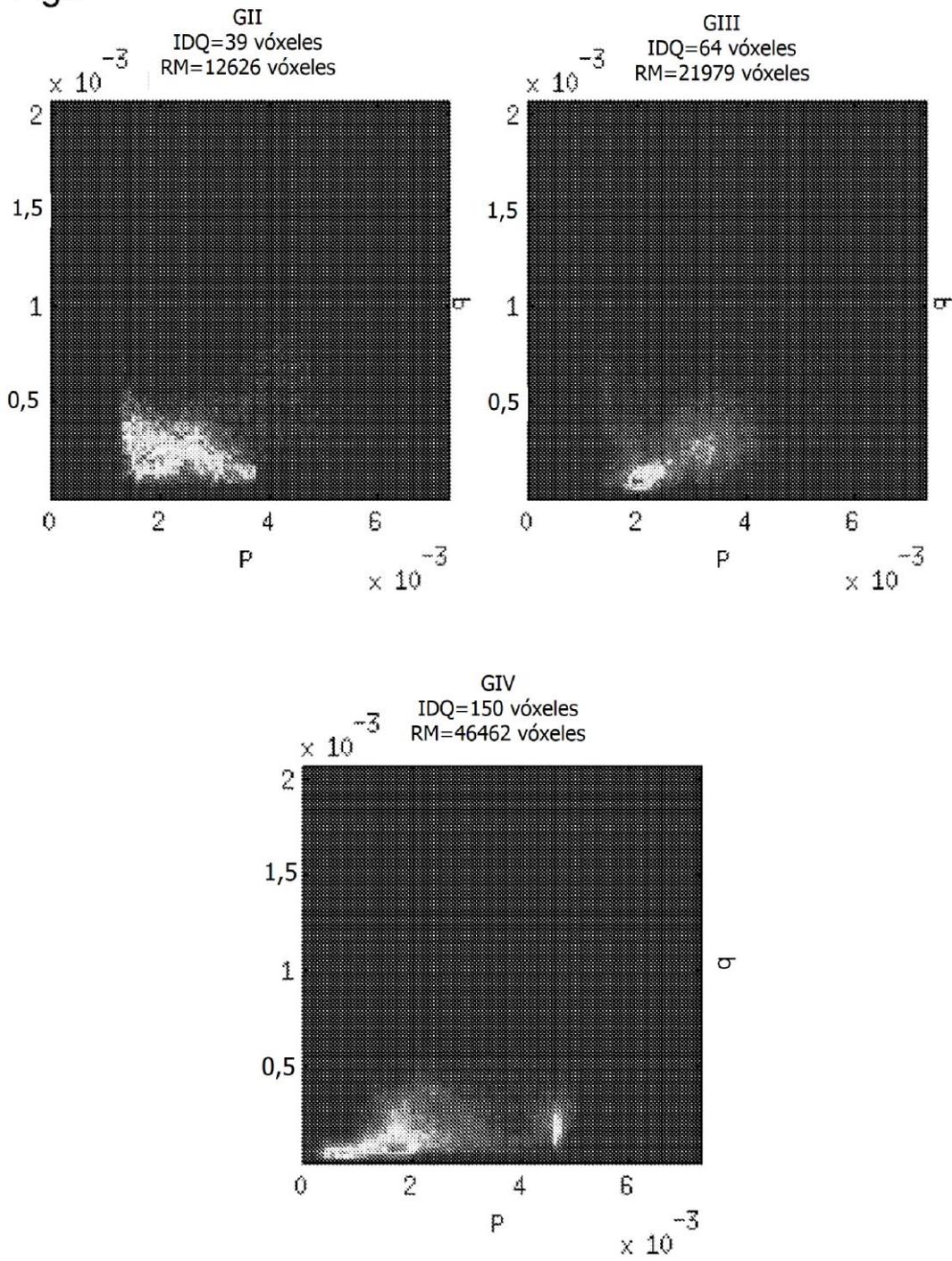
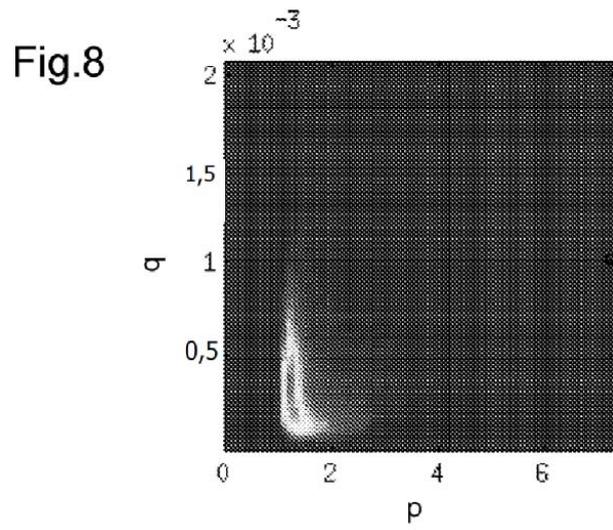


Fig.7





**Fig.9**

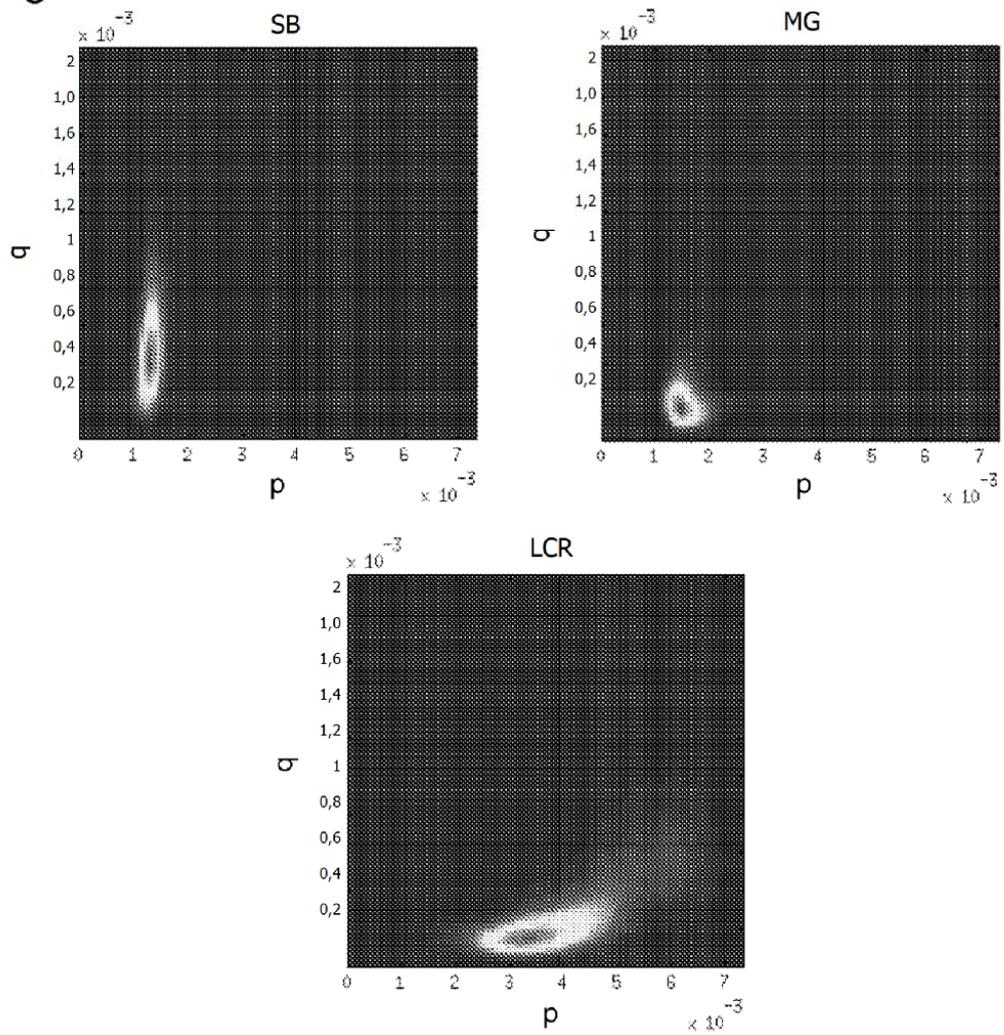


Fig.10

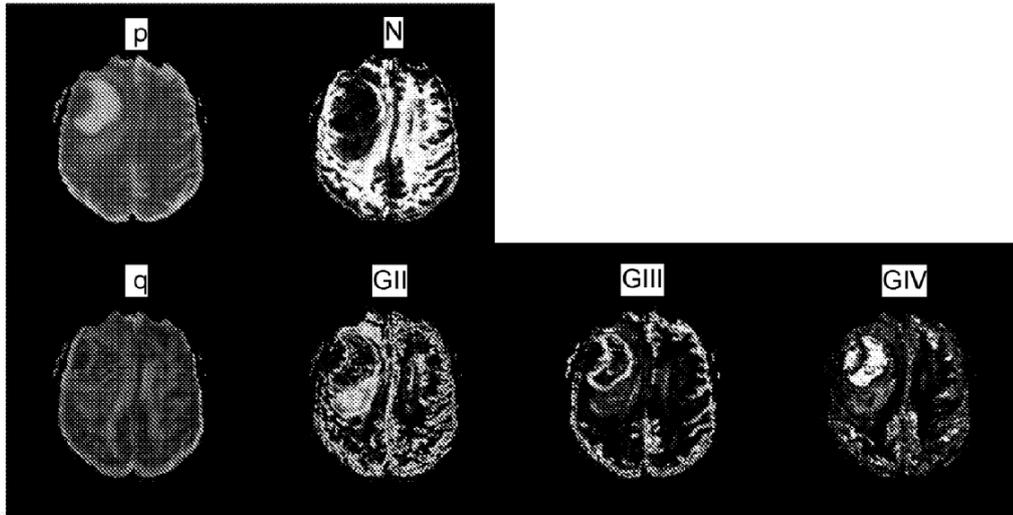


Fig.11

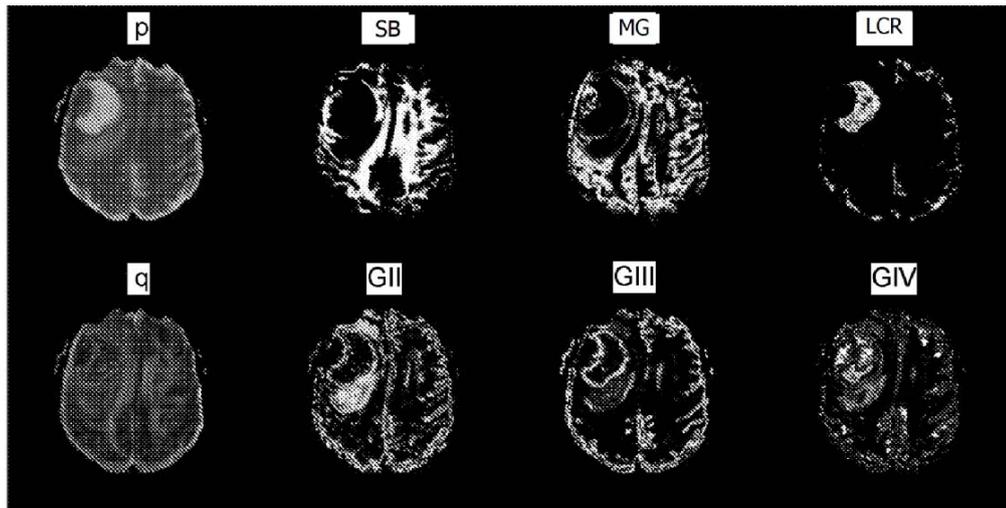


Fig.12

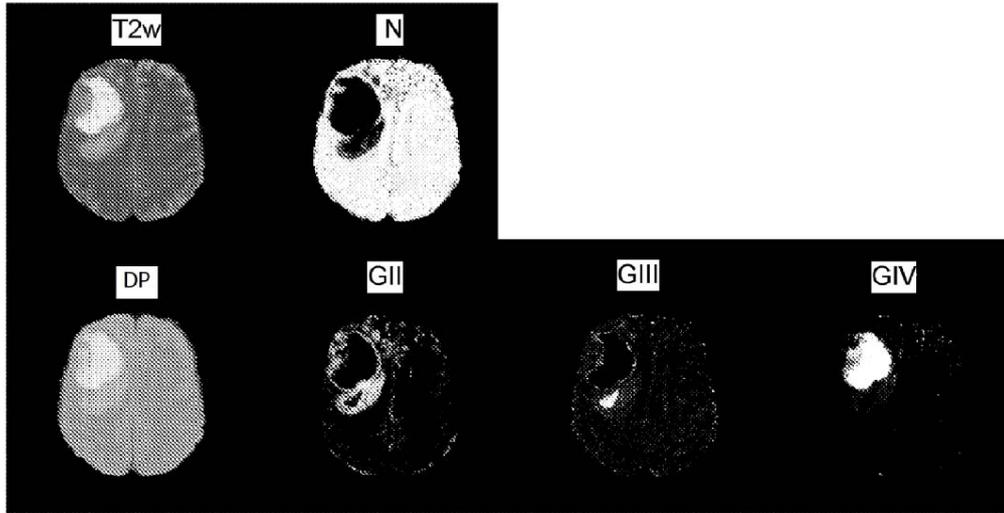


Fig.13

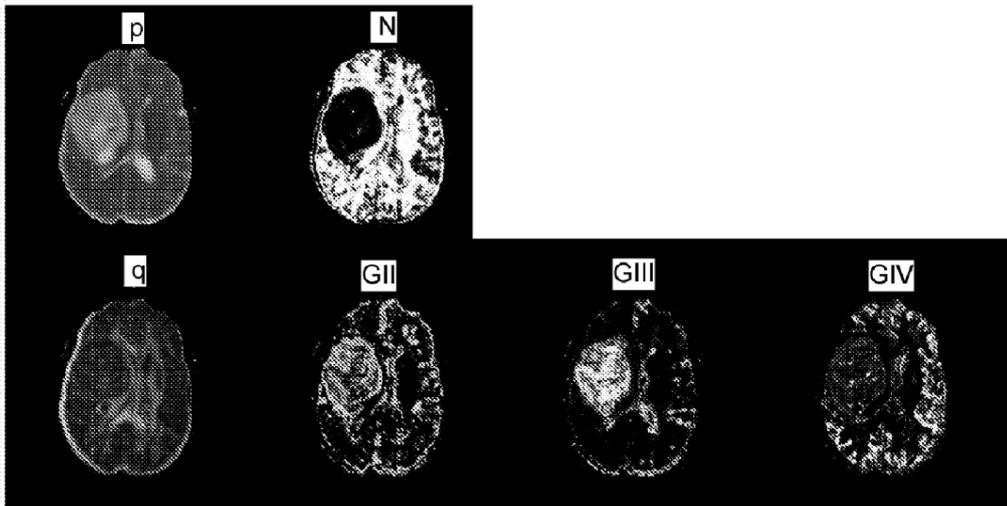


Fig.14

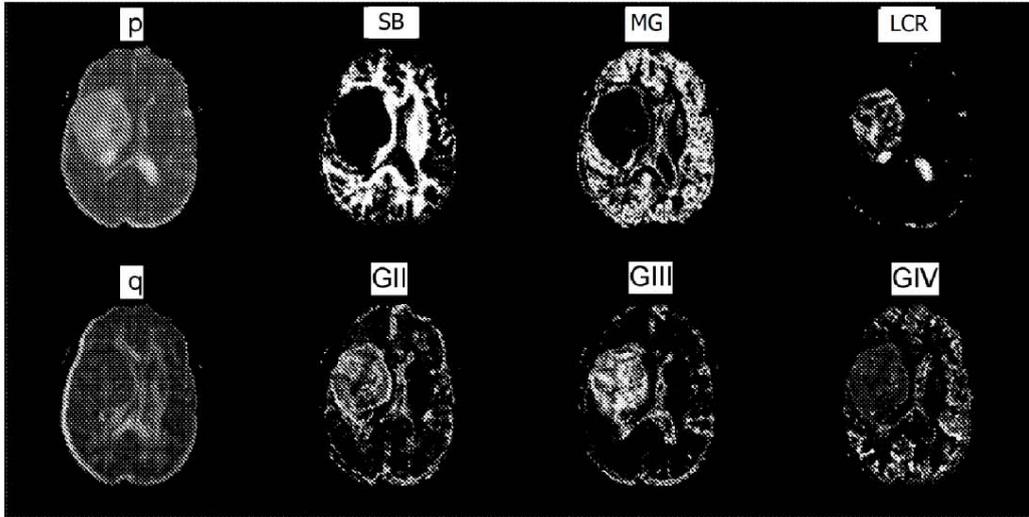


Fig.15

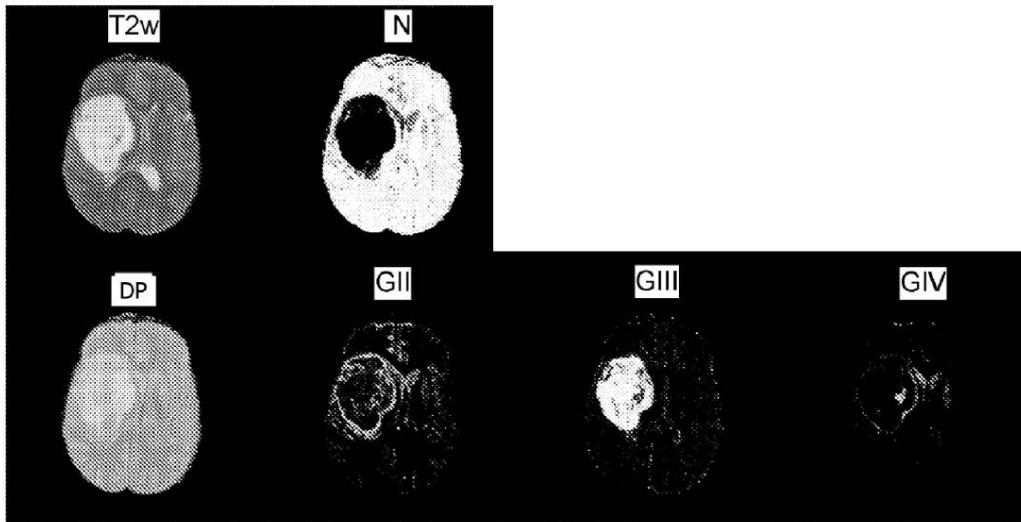


Fig.16

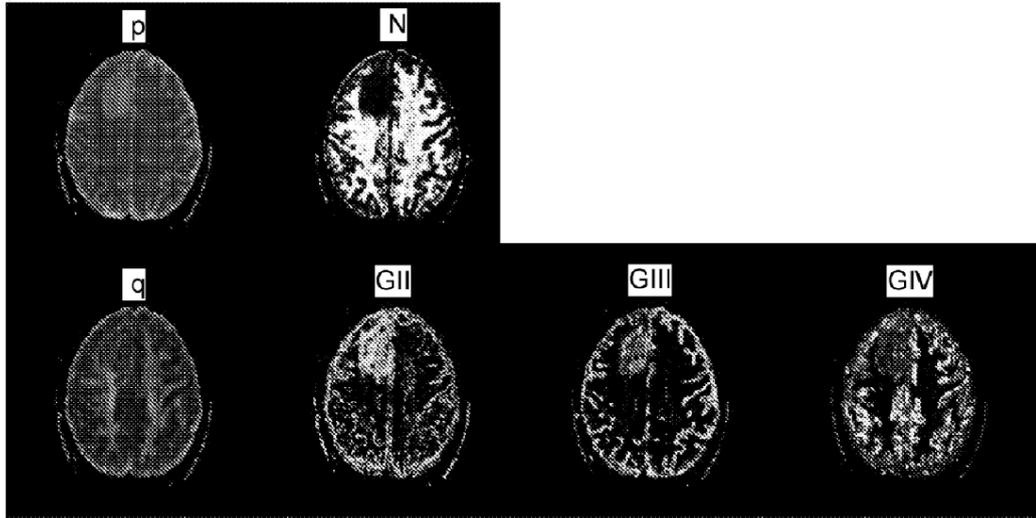


Fig.17

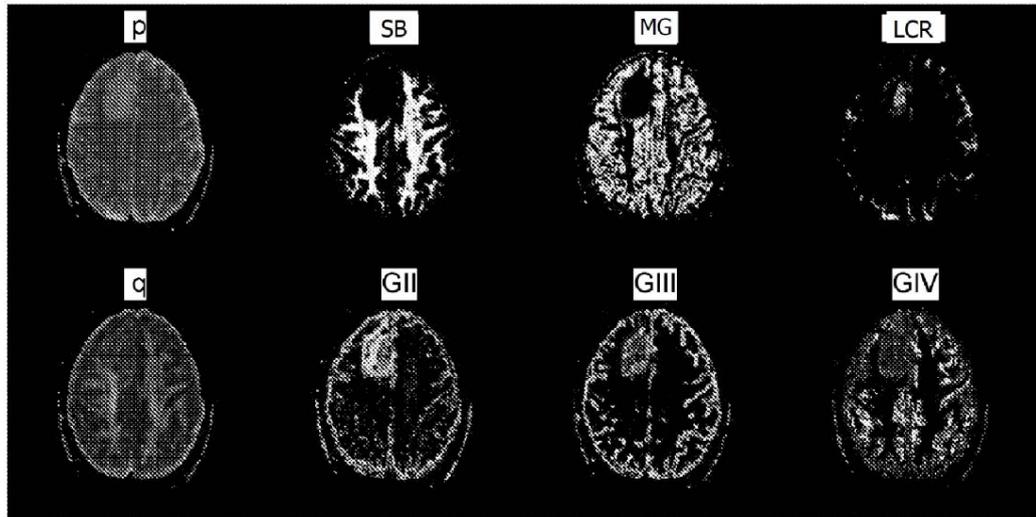


Fig.18

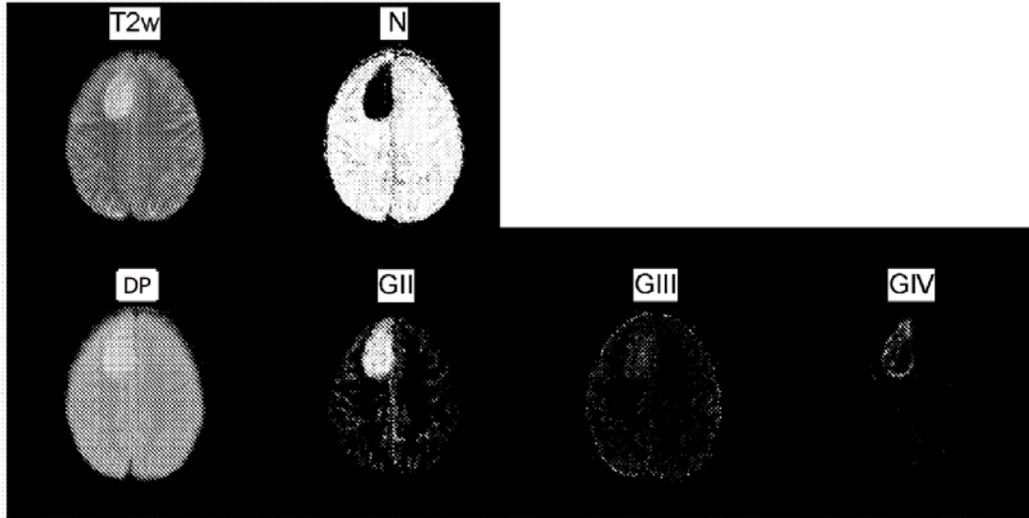


Fig.19

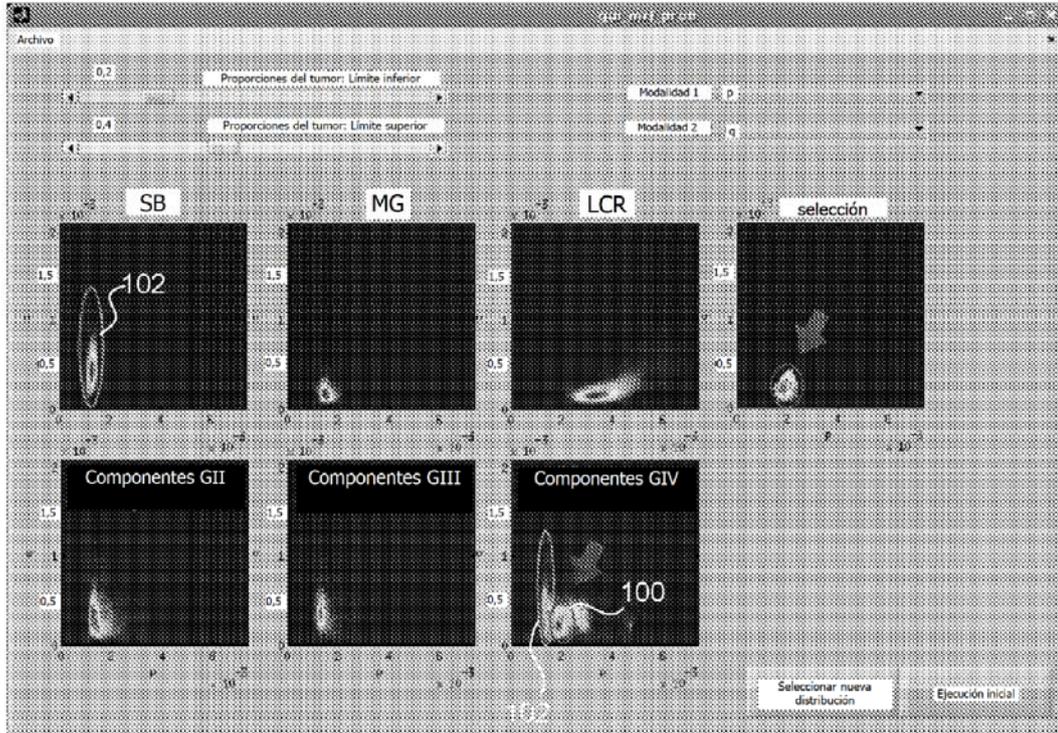


Fig.20

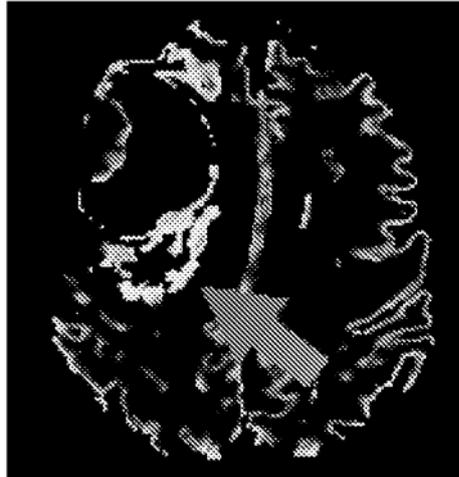


Fig.21

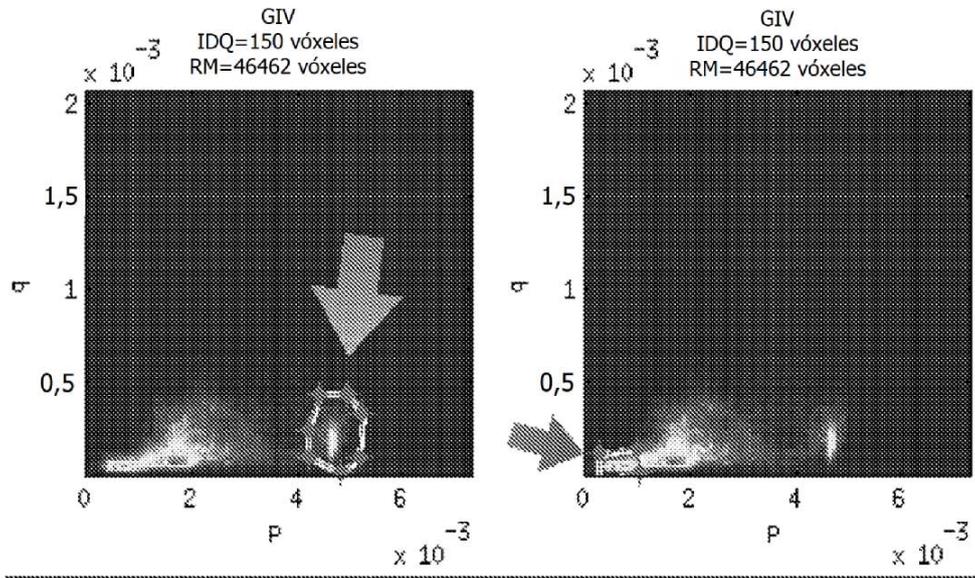


Fig.22

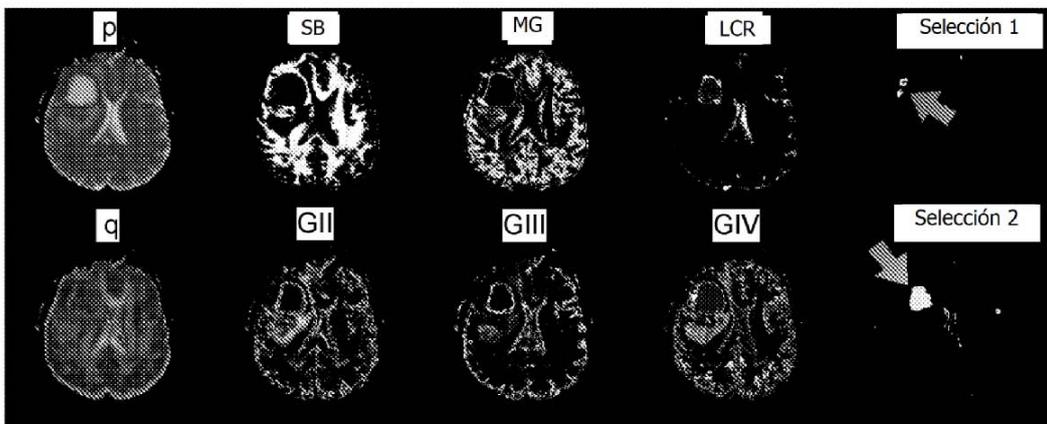


Fig.23

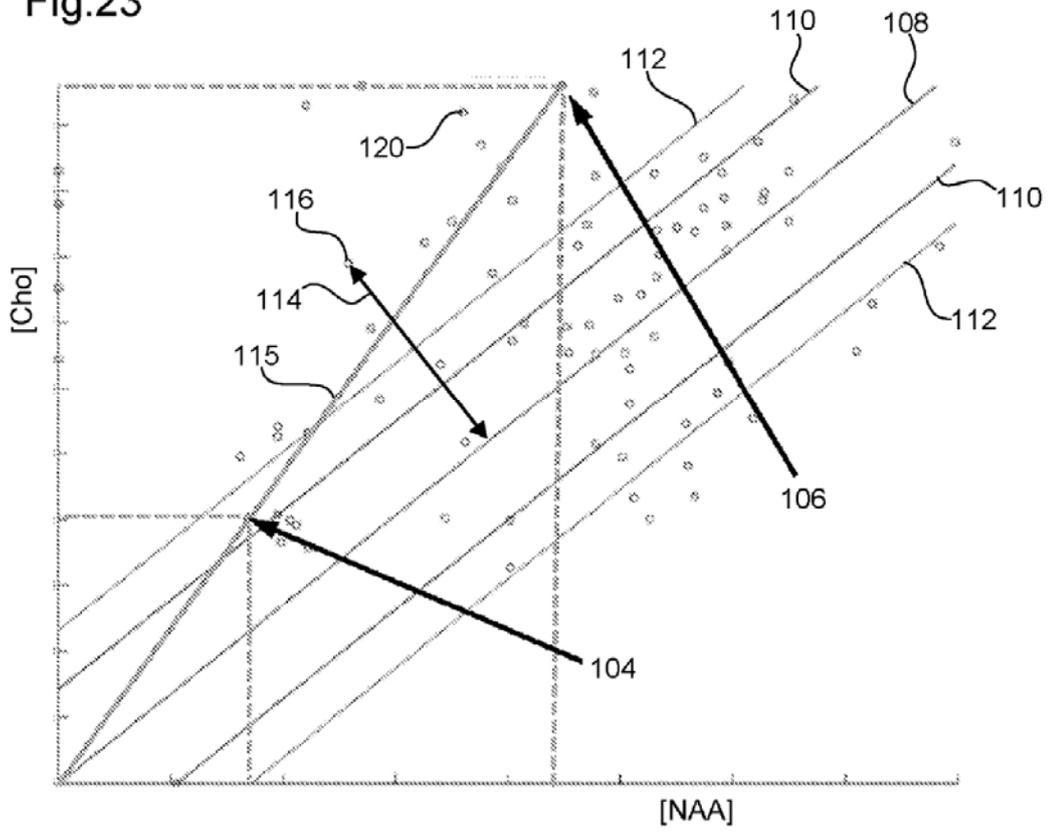


Fig.24a

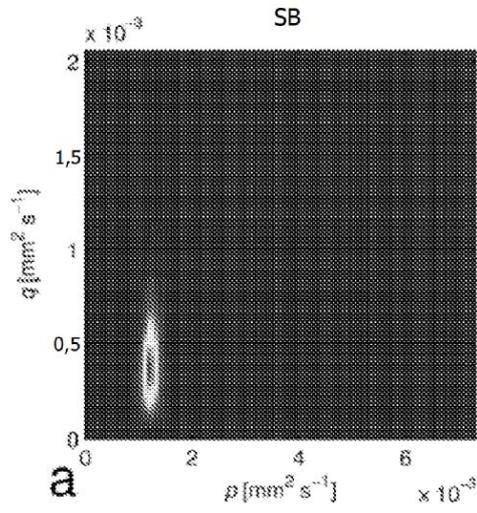


Fig.24b

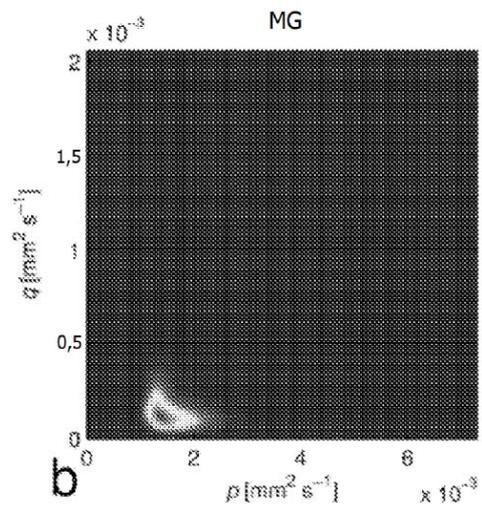


Fig.24c

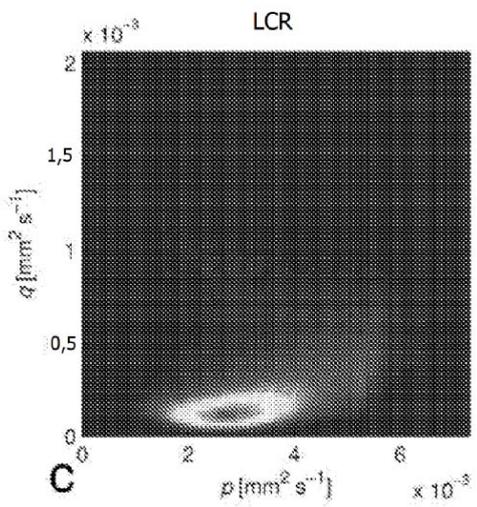


Fig.24d

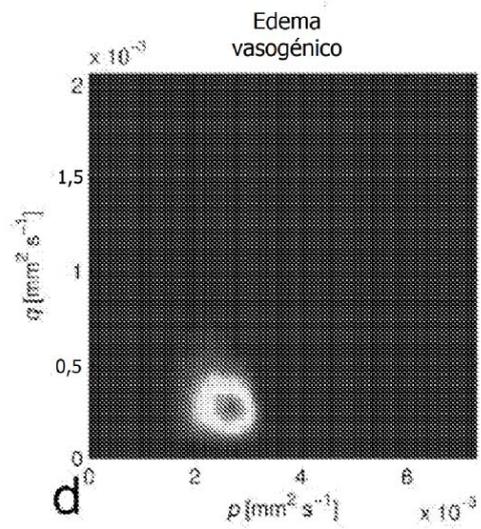


Fig.24e

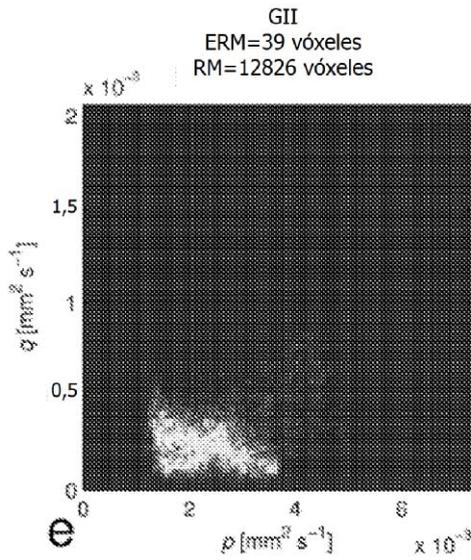


Fig.24f

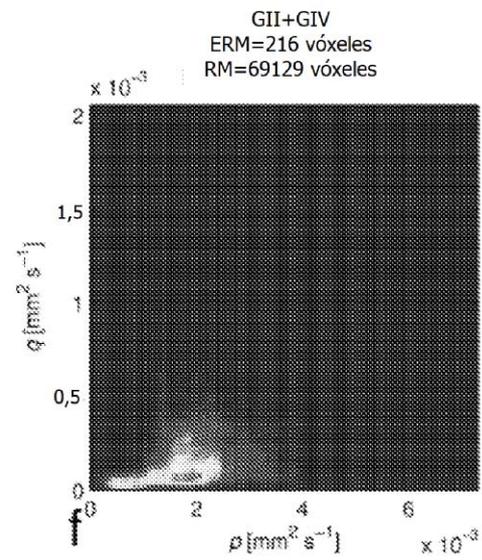


Fig.24g

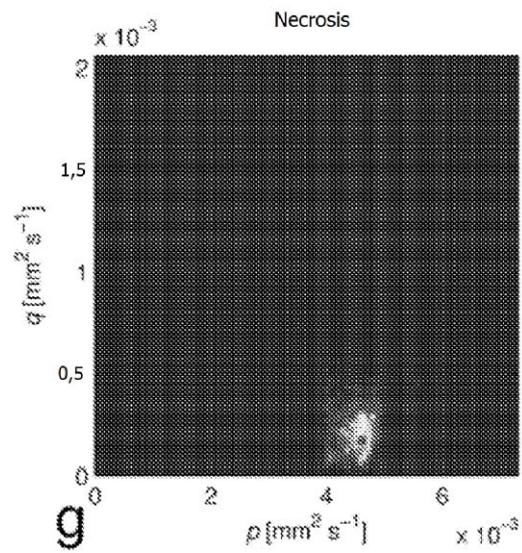


Fig.24h

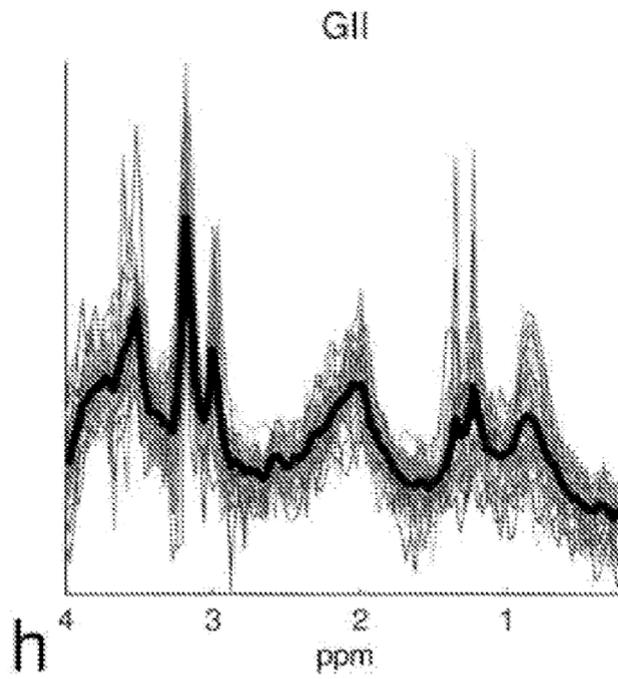


Fig.24i

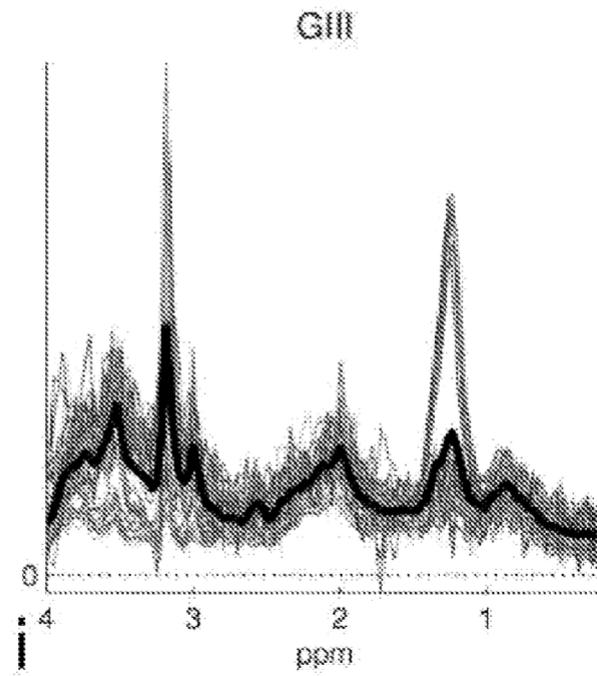


Fig.24j

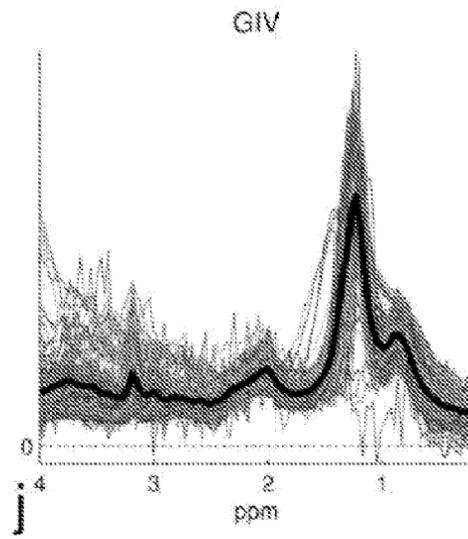


Fig.25

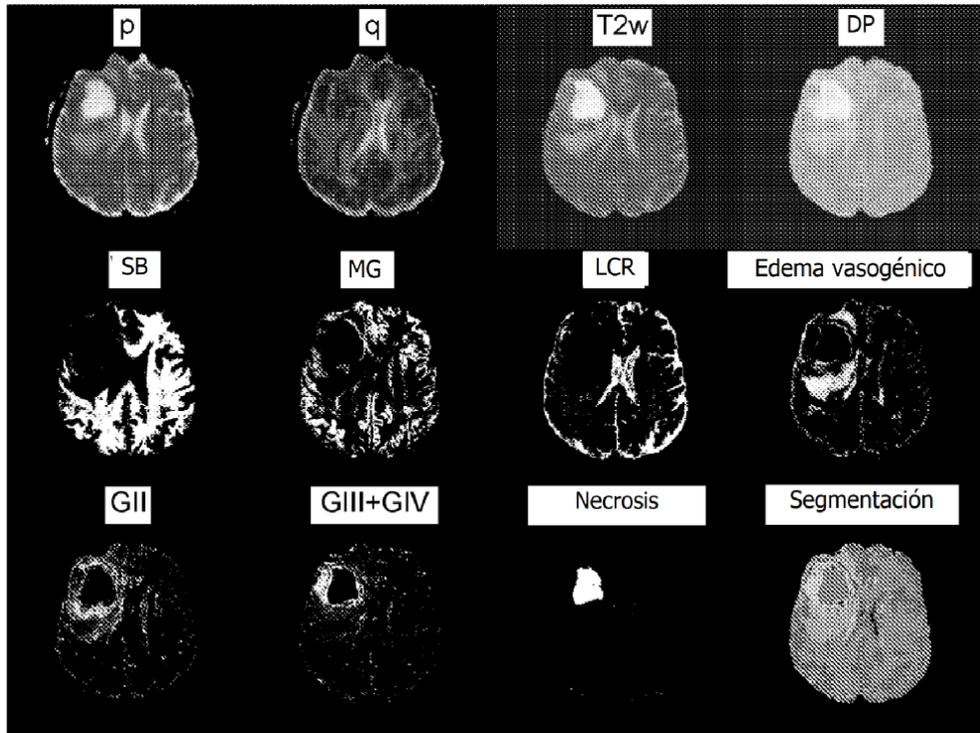


Fig.26

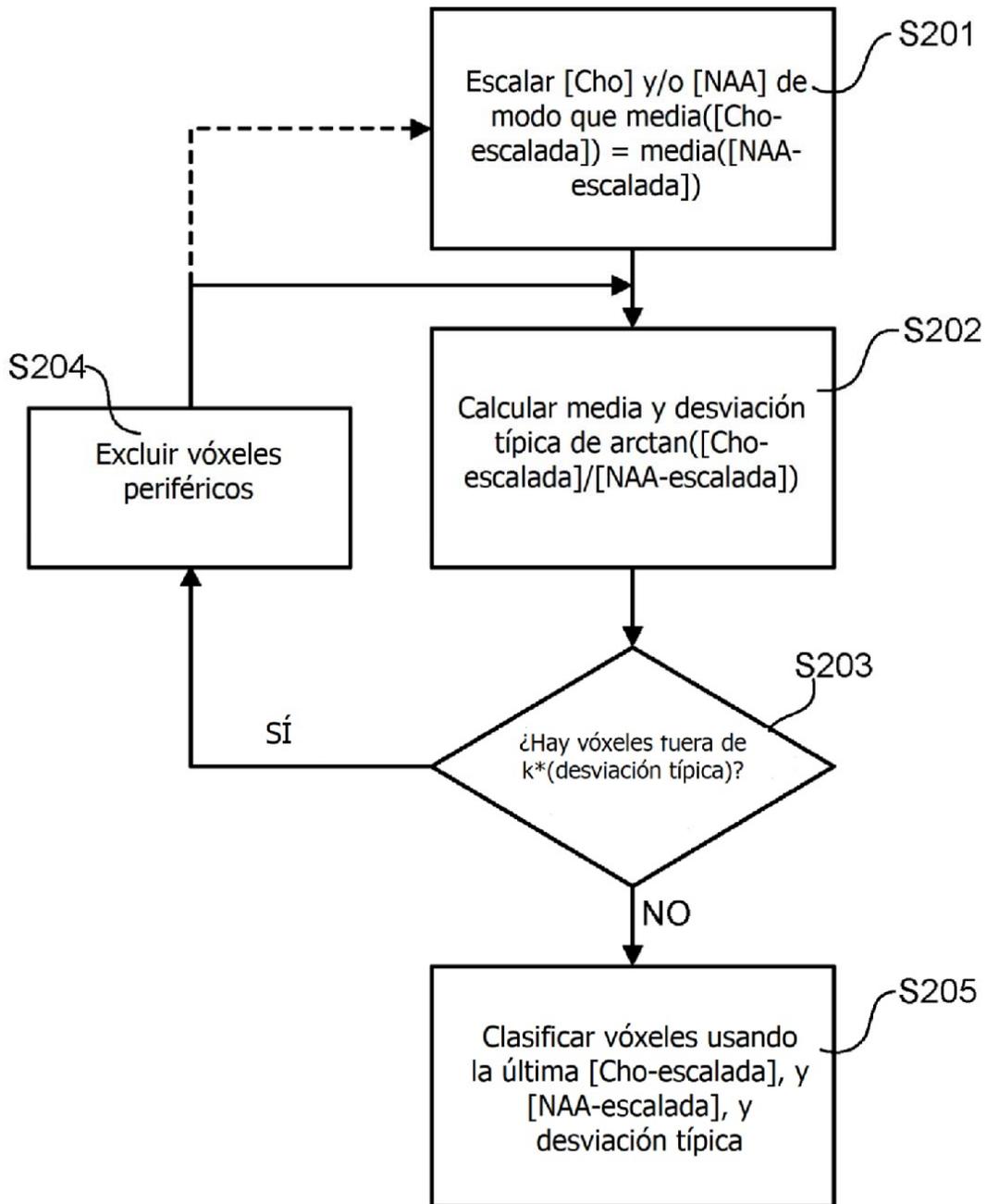


Fig.27

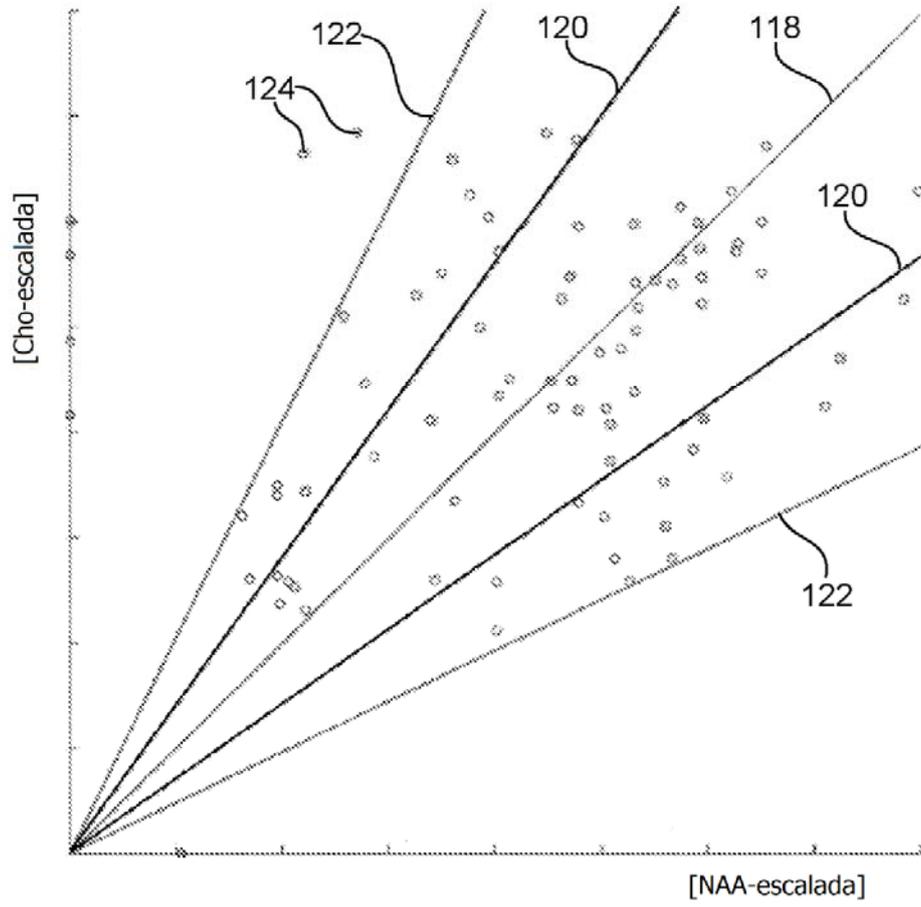


Fig.28

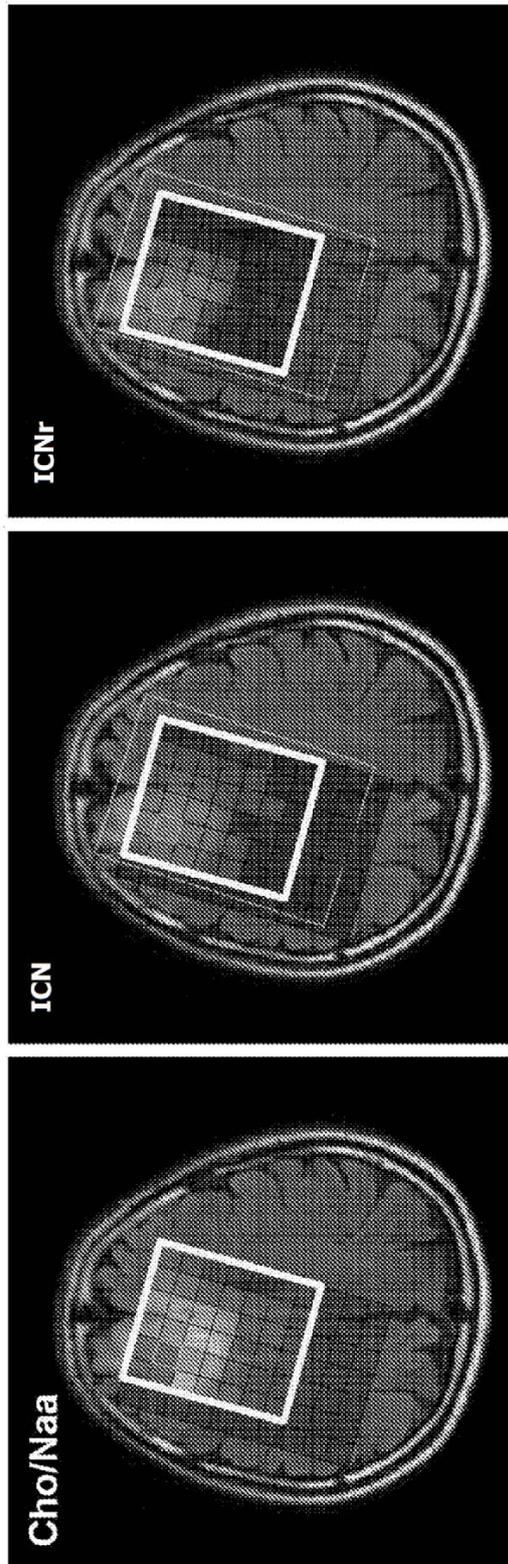


Fig.29

