



UNSAM

UNIVERSIDAD
NACIONAL DE
SAN MARTÍN

**Desarrollo de dos herramientas en entorno Matlab para sustracción
y cuantificación en SPECT/CT de paratiroides**

por

Nicolás E. Virzi Mirabelli.

Tesis de Licenciatura en Diagnóstico por Imágenes

**Escuela de Ciencia y Tecnología
Universidad Nacional De San Martín**

Julio de 2024

Tema: Desarrollo de dos herramientas en entorno Matlab para sustracción y cuantificación en SPECT/CT de paratiroides.

Alumno: Téc. Nicolás E. Virzi Mirabelli

Lugares de trabajo: Instituto de Oncología Dr. Ángel Roffo; Fundación centro diagnóstico nuclear.

Director del trabajo: Mg. Pablo J. Sanabria

Fecha de iniciación: 1 de noviembre del 2021

Fecha de finalización: 26 de Julio de 2024

Fecha de examen:

Jurado:

Trabajo final de Tesis aprobado por:

.....

Autor



Pablo Javier Sanabria

.....

Director

.....

Comisión de Tesis de Licenciatura

Agradecimientos.

Gracias a dios por el regalo de la vida.

Gracias a mi familia por el apoyo incondicional a lo largo de todos estos años.

Gracias UNSAM por tu gran calidad académica y tus grandiosos profesores.

Gracias Pablo, mi hermano mayor, por el apoyo, la vocación de servicio, transmitirme tu enorme conocimiento y todo lo que ya sabes, sin vos nada de esto hubiera sido posible.

Gracias a mí, por poner alma, corazón a este trabajo y por nunca rendirme.

Gracias.

Índice.

1. Resumen	7
2. Introducción	9
3. Desarrollo	10
3.1. Anatomía y fisiología de la Paratiroides	10
3.2. Fisiopatología	11
3.3. Localización por métodos de diagnóstico por imágenes	12
3.3.1. Ecografía, Tomografía computada (CT) y Resonancia magnética (RM)	12
3.3.2. Medicina nuclear	13
3.3.2.1. Radiofármacos	13
3.3.2.2. Técnicas planares	14
3.3.2.2.1. Técnica planar de doble fase con ^{99m}Tc -sestamibi	14
3.3.2.2.2. Técnicas de doble trazador	14
3.3.2.2.3. Técnica de sustracción digital	15
3.3.2.3. Tomografía por emisión de positrones (PET)	18
3.3.2.4. Tomografía por emisión de fotón único (SPECT)	19
3.3.2.4.1. Sustracción SPECT/CT con técnica doble trazador	19
3.3.2.4.2. Esquema de sustracción en SPECT/CT	25
3.3.2.5. Cuantificación	26
3.3.2.5.1. Valor de captación estándar (SUV)	27
3.3.2.5.2. Factores físicos de degradación de la imagen que influyen en la cuantificación	29
3.3.2.5.3. Factor de calibración (FC)	37
3.3.2.5.4. Cuantificación en paratiroides	38
4. Objetivo	39
5. Materiales y métodos	40
5.1. GUIDE	40
5.1.1. GUIDE de sustracción	40
5.1.2. GUIDE de cuantificación	41
5.2. Fantoma de cuello	42
5.3. Fantoma de calibración	42
5.4. Equipo	43
5.5. Pacientes	43
5.6. Adquisición y procesamiento	44
5.7. Análisis de imágenes	44
5.8. Experimentos de sustracción	44
5.8.1. Sustracción doble isótopo $^{131}\text{I}/^{99m}\text{TcO}_4^-$	44
5.8.2. Sustracción $^{99m}\text{TcO}_4^-/^{99m}\text{TcO}_4^-$	45
5.8.3. Aplicación de la metodología en las imágenes del fantoma	46
5.8.3.1. Casos $^{131}\text{I}/^{99m}\text{TcO}_4^-$	46
5.8.3.2. Casos $^{99m}\text{TcO}_4^- / ^{99m}\text{TcO}_4^-$	47
5.8.4. Puesta a prueba en pacientes	50

5.8.4.1. Aplicación de la metodología en las imágenes de los pacientes.....	50
5.8.4.1.1. Paciente 1.....	51
5.8.4.1.2. Paciente 2.....	53
5.9. Experimentos de cuantificación.....	55
5.9.1. Comparación Matlab vs xeleris.....	55
5.9.2. Comprobación de varias lesiones en nuestra GUI de Matlab.	56
5.9.3. Caracterización del sistema SPECT.....	56
5.9.3.1. Calibración.....	56
5.9.3.2. Factor de calibración.....	56
5.9.3.3. Estimación del efecto del volumen parcial (evp).....	57
5.9.3.4. Experimento de exactitud.....	59
5.9.4. Aplicación de la metodología en las imágenes del fantoma.....	60
5.9.4.1. Comparación Xeleris Vs Matlab.....	60
5.9.4.2. Comprobación del funcionamiento del código de la GUI	60
5.9.4.3. Cálculo del SUV_{max} sobre el fantoma.....	61
5.9.5. Cuantificación en pacientes.....	61
5.9.5.1. Aplicación de la metodología en las imágenes de los pacientes....	62
6.Resultados.....	64
6.1. Sustracción.....	64
6.1.1. Caso: fantoma con $^{131}I/^{99m}TCO_4^-$ (Simulación de lesiones paratiroides inferiores en lóbulos derecho e izquierdo en SPECT).....	64
6.1.2. Caso: fantoma con $^{99m}TCO_4^-$ y $^{99m}TCO_4^-$	65
6.1.2.1. Resultado 1º. Simulación de lesiones paratiroides en lóbulo superior derecho (LSD) y lóbulo inferior izquierdo (LII) en SPECT con $^{99m}TCO_4^-$ (fantoma sin rotar).....	65
6.1.2.2. Resultado 2º Simulación de lesiones paratiroides en LSD y LII en SPECT con $^{99m}TCO_4^-$ (fantoma rotado).....	66
6.1.2.3. Resultado 3º Simulación de lesiones paratiroides inferiores en lóbulos derecho e izquierdo en SPECT con $^{99m}TCO_4^-$ (fantoma sin rotar).....	66
6.1.2.4. Resultado 4º Simulación de lesiones paratiroides inferiores en lóbulos derecho e izquierdo en SPECT con $^{99m}TCO_4^-$ (fantoma rotado).....	67
6.1.3. Resultados sobre los pacientes sustracción.....	67
6.1.3.1. Paciente 1.....	67
6.1.3.2. Paciente 2.....	67
6.2. Cuantificación.....	68
6.2.1. Resultados obtenidos de comparar Matlab vs xeleris.....	68
6.2.2. Resultados obtenidos de la comprobación de varias lesiones en nuestra GUI de Matlab.....	70
6.2.3. Resultados del factor de calibración.....	70
6.2.4. Resultados a partir del experimento de estimación del evp.....	71
6.2.5. Resultados obtenidos a partir del experimento de exactitud.....	72
6.2.6. Comprobación “a mano” de los valores obtenidos por nuestra GUI sobre el inserto paratiroideo derecho del fantoma:.....	73
6.2.7. Resultados obtenidos sobre los pacientes.....	75
7. Discusión.....	79

8. Conclusión	83
9. Bibliografía	84
10. Anexos	93
10.1. Aplicación de la metodología de la GUI de sustracción.....	93
10.2. Aplicación de la metodología de la GUI de cuantificación.....	102
10.3. Tiempos de estudios, dosis administradas y pesos de los pacientes utilizados.....	107

1. Resumen

El centelleograma y el SPECT de paratiroides con ^{99m}Tc -sestamibi son estudios de medicina nuclear que se realizan para la localización preoperatoria de adenomas paratiroides. A fin de aumentar la sensibilidad y especificidad del estudio planar se complementa con la sustracción que clásicamente es planar, pero adolece de los siguientes problemas: cuando el adenoma o hiperplasia se superpone con la tiroides, cuando las tiroides tienen un lavado muy lento o bien cuando hay nódulos tiroideos que captan ^{99m}Tc -sestamibi. Ante estas limitantes algunos autores han planteado el uso de la sustracción en SPECT/CT como variante, mejorando la precisión en la localización de estas lesiones. El gran problema es que no abundan en el mercado softwares dedicados que puedan realizar de forma rutinaria la sustracción digital sobre imágenes de SPECT de paratiroides. Por otra parte, el empleo de sistemas SPECT/CT, facilitan la corrección de atenuación, scatter y la respuesta colimador detector, permitiendo implementar índices como ser el valor de captación estándar (SUV). Los softwares utilizados para esta operación son pagos cuyo costo ronda decenas de miles de euros o dólares. Por lo tanto, en esta tesis nos propusimos elaborar dos algoritmos en entorno Matlab uno para sustracción y otro para cuantificación en SPECT/SPECT-CT. **Objetivo:** desarrollar dos programas en lenguaje Matlab que permitan realizar sustracción y cuantificación respectivamente en estudios de SPECT/CT paratiroideo. **Materiales y métodos.** Se desarrollaron 2 GUI; una permitió realizar sustracción y otra permitió realizar cuantificación en SPECT/CT. Para demostrar que los resultados que arrojó la guía de cuantificación, comparado con un software validado como Xeleris, son similares, se probó con un fantoma con insertos tiroideos y paratiroides. Luego caracterizamos nuestro sistema SPECT para poder medir el $\text{SUV}_{\text{máx}}$ en nuestra guía de Matlab. Se utilizó el mismo fantoma con insertos tiroideos y paratiroides para simular una sustracción en nuestra guía de Matlab para el caso de un protocolo doble fase $^{99m}\text{TcO}_4^- / ^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, donde se colocó $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en el compartimento tiroideo y en el compartimento paratiroideo. También se hizo una prueba con protocolo de doble radionucleido donde se colocó ^{131}I y $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en el compartimento tiroideo y $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en el compartimento de la paratiroides. Finalmente se probaron las guías de cuantificación en imágenes provenientes de 25 pacientes y la guía de sustracción en imágenes provenientes de 2 pacientes. **Resultados.** La GUI de sustracción generó resultados similares, tanto para el caso del fantoma como de los pacientes, a los obtenidos con las imágenes planares. Por su parte, la guía de cuantificación generó, sobre los fantasmas, resultados idénticos respecto de la Xeleris. Sobre los gráficos obtenidos de los pacientes para el caso de las cuentas máximas, para el caso de la tiroides temprana y tiroides tardía se encontraron diferencias estadísticamente significativas, mientras que al comparar las paratiroides tempranas y tardías no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, tanto para el caso de la tiroides temprana versus la paratiroides temprana, como en el caso de la tiroides tardía y la paratiroides tardía no se encontraron en ambos casos diferencias estadísticamente significativas. En los washout de la tiroides y las paratiroides para el caso de las cuentas máximas como en el caso del $\text{SUV}_{\text{máx}}$ tardío si se encontraron diferencias estadísticamente significativas. **Conclusión.** Los programas desarrollados permitieron implementar parámetros cuantitativos y realizar sustracción en SPECT/CT paratiroideo contando de esta forma con dos herramientas de trabajo no solo a un costo razonable y con un acceso amplio, sino que también permiten agilizar la dinámica de trabajo.

Palabras claves: SPECT/CT, centellografía planar, sustracción, cuantificación SUV, washout.

2. Introducción

Los estudios de medicina nuclear como la centellografía planar y el SPECT de glándulas paratiroides están indicados en pacientes con sospecha de hiperparatiroidismo, en donde, si bien el diagnóstico es clínico estas exploraciones son de gran utilidad en la localización de adenomas o hiperplasia paratiroidea (Redmann, A.J & Steward, D.L. 2016). El aporte de la técnica de sustracción en la centellografía planar permite obtener una mayor sensibilidad (del 88%) en la localización de adenomas paratiroides (Nichols, K.J. et al. 2008). Respecto del radiofármaco más utilizado para esta técnica, ^{99m}Tc -sestamibi, presenta como desventaja una elevada captación tiroidea fundamentalmente en la primera hora tras la administración del radiofármaco. Una alternativa es emplear otro radiofármaco que tenga captación específica por la glándula tiroides, como por ejemplo el ^{123}I ; que no se produce en nuestro país, se importa por lo que es más limitado su uso. Otra elección podría ser el ^{131}I , el cual, posee períodos de semidesintegración altos al igual que emisión de energías altas, limitando la dosis a administrar (7.4 MBq) y además se debe utilizar un colimador de alta energía, disminuyendo la resolución espacial del estudio. Otra opción, podría ser la utilización del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ pero se requieren dos inyecciones generando frecuentemente problemas de corrección. Además, la técnica de sustracción planar resulta poco eficaz cuando el tejido paratiroideo hiperfuncionante se localiza por detrás de la glándula tiroides, cuando las tiroides presentan un lavado del radiofármaco muy lento o bien cuando hay nódulos tiroideos que captan ^{99m}Tc -sestamibi. (Christensen J.W, & Krakauer M., 2020). Debido a esto, se ha propuesto combinar el SPECT/CT con la sustracción digital empleando ^{123}I o $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (Neumann et. al. 2008; Woods, A.M. et. al. 2017). Asimismo, no abundan en el mercado softwares dedicados a la sustracción en SPECT, por lo que se hace necesario el desarrollo de un programa dedicado de fácil acceso y uso que permita realizar este tipo de operaciones y posibilite la localización del tejido patológico. Otra ventaja de los sistemas SPECT/CT radica en la posibilidad de implementar parámetros cuantitativos como el valor de captación estándar (SUV), el cual, permite diferenciar entre el tejido tiroideo y adenomas e hiperplasias paratiroides (Suh, Y. H. et al 2020). Si bien existen softwares para cuantificar en SPECT (como ser el Hermes® híbrido viewer), son costosos y de acceso limitado. Por lo que en este trabajo se propone el desarrollo de una herramienta en entorno Matlab que permite obtener medidas cuantitativas y realizar sustracción digital en imágenes SPECT de paratiroides.

3. DESARROLLO

3.1. Anatomía y fisiología de las Paratiroides.

Las paratiroides son glándulas endócrinas que, frecuentemente, se encuentran situadas a lo largo de la parte posterior de los lóbulos tiroideos, cada una con un peso aproximado de 35 a 40 mg y con dimensiones de 6 milímetros de longitud, 3 mm de anchura y 2 mm de espesor. Akerstrom, Malmaeus & Bergström (1984) demostraron a partir de una autopsia de 503 pacientes que el 84% de las personas contaban con cuatro glándulas paratiroides, 13% de las de las mismas contaban con glándulas supernumerarias y 3% poseían tres glándulas.

Su ubicación es algo variable con el 60% ubicado justo posterior a los polos tiroideos inferiores, el 25% en la porción cervical de la glándula timo y una minoría dentro de la glándula tiroides o en varias posiciones desde el ángulo de la mandíbula hasta el arco de la aorta (figura 1). Las glándulas superiores surgen de la cuarta bolsa branquial y migran con la tiroides, suelen ser posteriores a los lóbulos tiroideos superiores. Solo el 1% son ectópicos, localizados entre la tiroides y el esófago, dentro de la vaina carotídea, detrás de la vena innominada o en el mediastino posterior (figura1), (Ziessman, H. et. al. 2006).

Su principal función es la de producir la parathormona (PTH), la cual está formada por diversos péptidos que a su vez actúan mediante diversos receptores, siendo los más importantes: (a) la PTH (1-84 aminoácidos) cuya función principal es elevar el calcio plasmático, regulado por el receptor sensor del calcio (RSCa). Este último modula en función del nivel de calcio extracelular la liberación de la PTH (De la piedra, C et. al. 2008), (b) los fragmentos C-terminales llamados PTH no 1-84 (como son los fragmentos 7-84) los cuales disminuyen el calcio y fosfato sérico e inhiben la fosfaturia inducida por la PTH 1-84, favoreciendo la entrada de calcio y fosfato dentro del hueso (Divieti, P. et. al 2002). La función principal de PTH es mantener la homeostasis del calcio en la sangre: una disminución del nivel de calcio en la sangre, en particular la forma ionizada, estimula la producción y secreción de PTH (Grassetto, G. et. al. 2008). Además de lo mencionado anteriormente, PTH se encarga de regular el fosfato y la vitamina D a través de varias acciones principales: (a) estimula la reabsorción tubular renal de calcio, (b) estimulación de excreción urinaria de fosfato a través de la inhibición del cotransportador de fosfato de sodio (NPT2a), (c) estimulando la actividad de las 1α -hidroxilasas y la síntesis de calcitriol, (d) aumentando la absorción de calcio del tracto gastrointestinal a través de la estimulación de la producción de calcitriol y (e) estimulando la remodelación ósea que resulta en la liberación de calcio y fosfato del hueso (Naveh-Many, T. et. al. 2005).

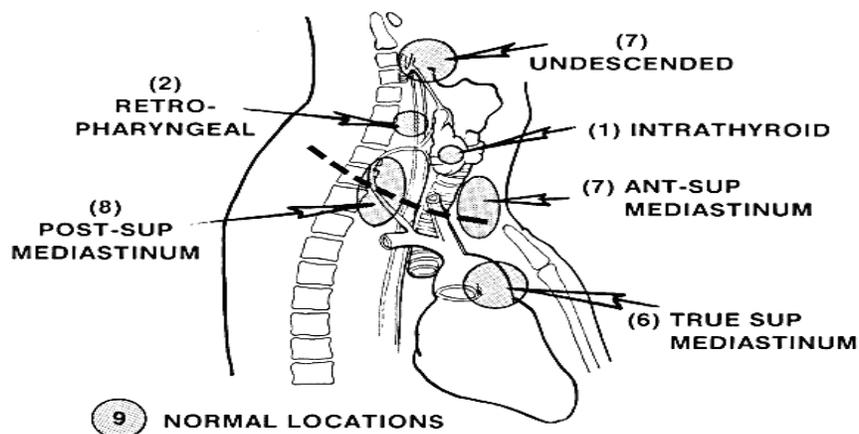


Figura 1. Localizaciones normales y ectópicas más frecuentes de las glándulas paratiroides.

Fuente: Maceri, R. D, et. Al. 2019. Parathyroid Disease: A Paradigm for Disease Management. *Clin Surg.* 2019; 4: 2385.

3.2. Fisiopatología.

El trastorno endocrino más frecuente de las glándulas paratiroides es el hiperparatiroidismo el cual se caracteriza por un aumento de la producción y la secreción de la parathormona, siendo los valores normales de producción de 10 a 69 picogramos/mililitro. Existen tres tipos de hiperparatiroidismo a saber: hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario.

El Hiperparatiroidismo primario (HPP) puede ser ocasionado por una enfermedad neoplásica o hiperplásica de la glándulas paratiroides, con más frecuencia adenomas, más raramente carcinomas. DeLellis, Mazzaglia y Mangray (2008) se refiere a que alrededor del 85% de hiperparatiroidismo primario es causado por un adenoma solitario de las glándulas paratiroides siendo este un tumor benigno que puede variar en peso de menos de 100 mg a más de 100 gr., mientras que el 15-20% de los casos de hiperparatiroidismo primario es debido a hiperplasias (Mariani, G. et. al. 2003). Clínicamente esta condición causará aumento de la PTH produciendo en el paciente un aumento del calcio en sangre generando en casos extremos: nefrocalcinosis, urolitiasis, enfermedad ósea, trastornos neuropsiquiátricos, trastornos gastrointestinales (de dolor abdominal leve a pancreatitis aguda) y la manifestación neuromuscular (debilidad, calambres y dolor muscular). (Grassetto, G. et. al. 2008).

La causa más común de hiperparatiroidismo secundario es la insuficiencia renal. Este deterioro renal genera como resultado la retención de fósforo, en donde el estricto equilibrio inverso existente entre los niveles séricos del mismo y el calcio induce hipocalcemia, que a su vez estimula continuamente la producción y secreción de PTH dando como resultado hiperplasia de la glándula paratiroidea.

El hiperparatiroidismo terciario es una condición en la hiperplasia paratiroidea, secundaria a la hipocalcemia crónica, se vuelve autónomo con el desarrollo de la hipercalcemia. Esta condición generalmente no retrocede después de la corrección de la causa subyacente que genera hipocalcemia crónica. (Arora, A et. al. 2010).

3.3. Localización por métodos de diagnóstico por imágenes.

Las técnicas de diagnóstico por imágenes son de gran ayuda para localizar adenomas o hiperplasias paratiroides, en donde, si bien el diagnóstico es clínico por dosaje de PTH (Irvin, G.L & Deriso, G.T 1994) estos facilitan la localización preoperatoria precisa, posibilitando que la cirugía sea mínimamente invasiva (Ovčariček, P.P. et al. 2021). Por ejemplo, un estudio realizado por Sofferan, R.A. et al. (1996), comparó una población retrospectiva de 142 pacientes sin estudios de localización previa entre 1985 y 1995 (de los cuales 125 debían someterse a revisión) versus una nómina de 43 pacientes, de los cuales 33 fueron sometidos a una gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi y 10 a ultrasonido de alta resolución obteniendo una detección de adenomas del 90%, permitiendo realizar una intervención quirúrgica más eficiente. Las técnicas utilizadas son variadas como ser: resonancia magnética (RM), ecografía, tomografía computada (CT) y los estudios de medicina nuclear (MN). A continuación, se resumen las principales contribuciones de estas técnicas en la localización de los adenomas.

3.3.1. Ecografía, Tomografía computada (CT) y Resonancia magnética (RM).

La ecografía es una técnica no invasiva y relativamente poco costosa, en la cual la precisión de la localización del adenoma dependerá del operador y su experiencia en la interpretación ya que es una modalidad de imagen en tiempo real, también dependerá de la ubicación del adenoma. Si el mismo, se ubica en los espacios retroesternal, retrotraqueal y retroesofágico implicará una baja sensibilidad debido a la sombra acústica del hueso o el aire que los recubre. (Mariani, G. et al. 2003). Por su parte, la CT y la RM son modalidades útiles en caso de adenomas paratiroides ectópicos del mediastino (Levin, K.E. & Clarck, O. H. 1988). En caso de la RM, posee gran contraste de tejidos blandos (Kang, Y.S. et al. 1993), los adenomas de paratiroides que suelen aparecer hipointensos en las imágenes ponderadas en T1 mejoran con avidéz postcontraste y aparecen hiperintensas en imágenes ponderadas en T2, particularmente después de la supresión de grasa (Sacconi, B. et al. 2015), hay ausencia de exposición a radiación ionizante, aunque presenta como desventaja los tiempos largos de adquisición de las secuencias, resolución espacial limitada, susceptibilidad a artefactos de movimiento y mayor costo de la RM en comparación con la CT (Kluijfhout, W.P. et al. 2016). Para el caso de la CT, la administración de contraste en bolo permite obtener una mejor resolución permitiendo aumentar la sensibilidad de detección ya que los adenomas son hipervasculares. (Mariani, G. et al. 2003). Por otra parte, si bien, la dosis impartida al paciente aumenta, los tiempos de estudio son mucho menores comparados con la RM disminuyendo los artefactos por movimiento. Sin embargo, todavía no se puede distinguir adecuadamente entre los adenomas paratiroides y los ganglios linfáticos cervicales, que pueden parecerse mucho a los adenomas en tamaño y forma (Liddy, S. et al. 2016).

3.3.2. Medicina nuclear.

Los estudios de medicina nuclear consisten en administrar un radiofármaco, el cual, permite explorar procesos bioquímicos y funciones biológicas, *in vivo*, a nivel celular y molecular. Por lo cual, a diferencia de las otras modalidades mencionadas, nos proporcionan una información metabólica o funcional en rangos de concentraciones nanomolares o picomolares (Cherry, S.R. 2012).

3.3.2.1. Radiofármacos.

Históricamente en medicina nuclear se han realizado estudios para localizar las paratiroides utilizando radionucleídos como el ^{201}Tl (^{201}Tl Talio) el cual presenta como desventaja su período de semidesintegración prolongado de 73 horas, emisión de fotones gamma de baja energía, 70 KeV, se administra en bajas dosis (89 MBq) (McBiles, M. et. al.1995) generando imágenes ruidosas, debido a esto, actualmente se usa el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi; el cual, posee mayor disponibilidad, presenta un período de semidesintegración de 6 horas y emisión de rayos gamma de 140 keV. Es captado y retenido en las células de los tejidos tiroideos y paratiroides minutos después de la administración intravenosa, con tasas de lavado diferentes (figura 2). Presentando una depuración más lenta en los adenomas paratiroides producto de la alta densidad mitocondrial y por una subexpresión de la glicoproteína P en estas células. Esta última es una proteína de membrana plasmática codificada por el gen de resistencia a múltiples fármacos (MDR) que funciona como un transportador de salida capaz de expulsar el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi hacia las membranas extracelulares, (Piwnica-Worms D, et. al. 1993; Rao, V.V. et. al. 1994). Mientras que, en la tiroides, el lavado del sestamibi suele ser más rápido (figura 2) teniendo en cuenta estas características se han desarrollado varios protocolos de adquisición en medicina nuclear con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi a saber:

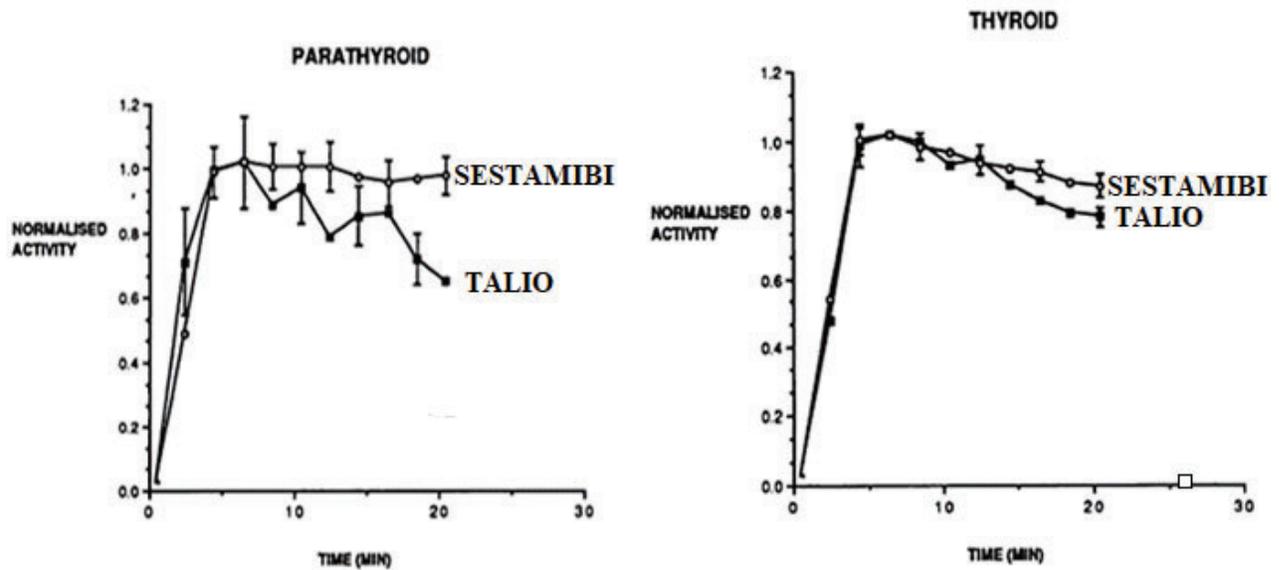


Figura 2. Distribución del ^{201}Tl y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi en los tejidos tiroideo y paratiroides.

Fuente: Adaptado de O'Doherty, M.J. et. Al.1992.Parathyroid Imaging with Technetium-99m-Sestamibi: Preoperative Localization and Tissue Uptake Studies.J Nuc. Med 1992;33:313-318

3.3.2.2. Técnicas planares:

3.3.2.2.1. Técnica planar de doble fase con ^{99m}Tc -Sestamibi.

Se administran 500 MBq (aproximadamente) de ^{99m}Tc -sestamibi vía intravenosa, la técnica consiste en la adquisición de dos imágenes planares, precoz (a los 15 minutos) y tardía (a los 120 -180 minutos), después de la administración del radiofármaco. Las mismas se obtienen centradas en regiones cervical y mediastínica con y sin zoom. Mientras que la ventana de energía centrada en 140 KeV (+/-10 %), se utiliza colimador de baja energía y alta resolución. (Taillefer, R. et. al. 1992).

3.3.2.2.2. Técnicas de doble trazador.

Esta técnica consiste en administrar dos radiofármacos: uno que posee afinidad para la tiroides (^{123}INa , ^{131}INa o $^{99m}\text{TcO}_4^-$) y otro que puede ser tanto ^{99m}Tc -sestamibi o ^{201}Tl que permiten detectar la presencia del tejido paratiroideo hiperfuncionante (O'doherty, M.J. et.al. 1991). Debido a que estos dos últimos también presentan alta captación tiroidea la administración de un radiofármaco con afinidad por la tiroides permite realizar una sustracción digital de esta glándula sobre la imagen del centelleograma paratiroideo. A continuación, se describirán los protocolos de adquisición con esta modalidad:

$^{123}\text{I}/^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi.

En este protocolo a los pacientes se les administran (aproximadamente) 10 MBq de ^{123}I , 2-4 horas antes de la inyección de ^{99m}Tc -sestamibi. La obtención de imágenes se puede realizar con doble ventana (140 KeV para el ^{99m}Tc -Sestamibi y 159 KeV para el ^{123}I) de manera simultánea. Con un colimador de mediana energía o un colimador Pin-hole. Posteriormente además de la interpretación cualitativa, la imagen de tiroides con ^{123}I se sustrae digitalmente de la imagen combinada de tiroides y paratiroides con ^{99m}Tc -sestamibi (Weber, C.J. et. al. 1993) mediante un software de sustracción digital planar que suele estar presente en la mayoría de los equipos comerciales. Este procedimiento tiene por ventaja la posibilidad de adquirir simultáneamente ambas imágenes preparando la cámara gamma con dos fotópicos, permitiendo que se corrijan píxel a píxel automáticamente y que no haya artefactos de registro en la imagen de sustracción (Hindié, E. et. al. 1998). Este artefacto puede ocasionar falsos positivos o negativos por sobresustracción o por sustracción insuficiente. La principal desventaja de este procedimiento es que, en nuestro país el ^{123}I no se produce, se debe importar lo que lo hace de baja disponibilidad. En su lugar se puede utilizar el ^{131}I , disponible en nuestro país.

$^{131}\text{I}/^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi.

Una variante es utilizar ^{131}I el cual tiene la desventaja (para esta aplicación clínica) de poseer emisión β^- de (606 KeV), gamma de (364 KeV) y un periodo de semidesintegración de 8 días. Lo que a su vez limita la dosis a administrar (7 MBq aproximadamente) y además debe ser

administrado un día antes (Ziessman, H.A. et. al. 2006). Por otro lado, se debe utilizar un colimador de alta energía, si bien se puede también adquirir con doble ventana en simultáneo luego de la administración del ^{99m}Tc -sestamibi la utilización de este colimador disminuye la resolución espacial del estudio. La ventana de adquisición debe ser de 140 +/- 10 % para el ^{99m}Tc -sestamibi y de 364 KeV +/- 10% para el ^{131}I . También se pueden adquirir en días separados, pero para realizar la sustracción digital se requiere de una operación previa de corrección de ambas adquisiciones debido al muy probable cambio de posición del cuello del paciente. Otra desventaja es el alto nivel de ruido de las imágenes con ^{131}I que dificultan la delimitación de los bordes de la tiroides a sustraer.

Tecnecio pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) / ^{99m}Tc -sestamibi.

En este caso al paciente se le inyectan 40 MBq de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ y se obtienen imágenes 10 minutos después de la inyección. Inmediatamente después de completar las imágenes, se inyecta a los pacientes 400 MBq de ^{99m}Tc -sestamibi sin cambiar la posición del paciente y se realiza protocolo de doble fase. También se puede adquirir en días separados o el centelleograma de paratiroides primero con doble fase y al final de este protocolo se administra el $^{99m}\text{TcO}_4^-$ tratando de no mover al paciente, (Hindié, E, et. al. 2009). Este protocolo también puede complementarse con sustracción digital. La gran desventaja de esta técnica es que es muy susceptible a los artefactos de corrección espacial.

3.3.2.2.3. Técnica de sustracción digital.

En las técnicas de doble trazador mencionadas anteriormente con frecuencia se realiza una sustracción digital la cual consiste matemáticamente en una resta entre dos matrices, es decir entre una imagen tiroidea y una imagen tiroidea-paratiroidea. Para explicar el procedimiento se graficará con un ejemplo; se parte de dos matrices cuadradas de igual tamaño (figura 3 y figura 4), estas representan las imágenes obtenidas con ^{99m}Tc -sestamibi y las obtenidas con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (con corrección perfecta), respectivamente. En particular se retratará el caso clínico más sencillo en el que tanto el tejido paratiroideo como el tiroideo se encuentran bien diferenciados, se encuentran ambas matrices bien corregidas, es decir, que tienen una correspondencia espacial pixel a pixel, se simula el caso de un paciente con un adenoma paratiroideo derecho inferior y además se supone que la intensidad de la captación tiroidea es homogénea. Es importante recordar que, para poder multiplicar dos matrices, la primera matriz debe tener el mismo número de columnas que filas de la segunda matriz, por contraparte, para poder restar las matrices si o si deben tener mismo número de filas que de columnas.

40	5	40
40	5	40
40	5	40
60	5	5

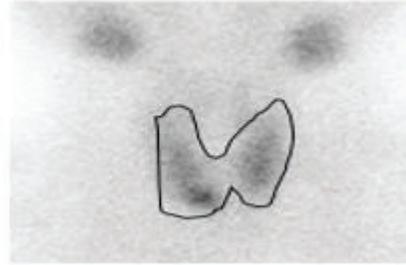


Figura 3. Matriz tiroideo-paratiroidea, representa la imagen original obtenida con ^{99m}Tc - sestamibi.
Fuente: Imagen obtenida y adaptada de: Chehade, F. et. al.2021.Tc-99m-sestamibi/Tc-99m- pertechnetate dual-tracer scintigraphy of parathyroid glands with double image subtraction: A dedicated short execution time protocol.

20	2	20
20	2	20
20	2	20
2	2	2

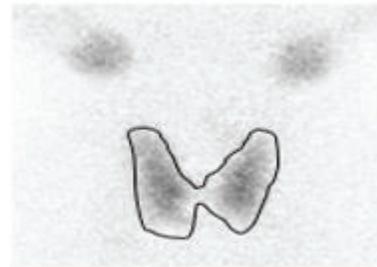


Figura 4. Matriz tiroidea, representa la imagen original obtenida con $^{99m}\text{TcO}_4^-$
Fuente: Imagen obtenida y adaptada de: Chehade, F. et. al.2021.Tc-99m-sestamibi/Tc-99m- pertechnetate dual-tracer scintigraphy of parathyroid glands with double image subtraction: A dedicated short execution time protocol.

El primer paso es segmentar la tiroides de la segunda imagen utilizando, por ejemplo, un umbral esto es todos los valores mayores a 5. Es decir, se genera una imagen binaria o máscara (ver en las imágenes la línea de negro que forma el contorno de la tiroides, la matriz binaria se representa en la figura 5).

1	0	1
1	0	1
1	0	1
0	0	0

Figura 5. Máscara.

Tanto la matriz tiroidea como la paratiroidea, se las multiplica por esta máscara (figura 5),

esto permitirá separar el tejido de interés del fondo (figura 6).

Matriz Tiroidea				Máscara				Resultado 1		
20	2	20		1	0	1		20	0	20
20	2	20	X	1	0	1	=	20	0	20
20	2	20		1	0	1		20	0	20
2	2	2		0	0	0		0	0	0
Matriz Paratiroidea				Máscara				Resultado 2		
40	5	40		1	0	1		40	0	40
40	5	40	X	1	0	1	=	40	0	40
40	5	40		1	0	1		40	0	40
60	5	5		0	0	0		0	0	0

Figura 6. Matrices despejadas del fondo.

De esta forma podremos obtener el factor de normalización (FN) (Ec1), el cual, resulta del cociente de los pixeles de mayor valor de cuentas por segundo (cps) que fueron obtenidos de los resultados 1 y 2 respectivamente.

$$FN = \frac{\text{pixel de mayor valor de cps de (la matriz paratiroidea x máscara)}}{\text{pixel de mayor valor de cps (de la matriz tiroidea x máscara)}} \quad (\text{Ec1})$$

En este ejemplo, $FN = 40/20 = 2$. El mismo, también, se puede calcular de forma inversa, es decir, hacer el cociente entre el pixel del mayor cps de la matriz tiroidea dividido el pixel de mayor cps de la matriz paratiroidea. Asimismo, es importante destacar que se podría calcular el FN a partir de las cuentas medias (FN_{cm}) (Ec2). En este caso sería el cociente entre las cps promedio.

$$FN_{cm} = \frac{\text{cps promedio de (la matriz paratiroidea x mascara)}}{\text{cps promedio de (la matriz tiroidea x máscara)}} \quad (\text{Ec2})$$

Finalmente, la sustracción (Ec3) se obtendrá de realizar la resta entre la matriz paratiroidea y el producto entre el factor de normalización (en este caso, 2) por la matriz tiroidea (figura 7).

$$S = \text{matriz paratiroidea} - FN * (\text{matriz tiroidea}) \quad (\text{Ec3})$$

Matriz Paratiroidea				Matriz Tiroidea		
40	5	40	-FN	20	2	20
40	5	40		20	2	20
40	5	40		20	2	20
60	5	5		2	2	2

Figura 7. Operaciones realizadas para obtener la sustracción.

Se obtiene por resultado una matriz donde la paratiroides queda totalmente despejada de la tiroides (figura 8).

0	1	0
0	1	0
0	1	0
56	1	1



Figura 8. Matriz sustracción, representa la imagen original sustraída.

Fuente: Imagen obtenida de: Chehade, F. et. al. 2021. Tc-99m-sestamibi/Tc-99m- pertechnetate dual-tracer scintigraphy of parathyroid glands with double image subtraction: A dedicated short execution time protocol.

3.3.2.3. Tomografía por emisión de positrones (PET).

Otro método dentro de los estudios de medicina nuclear es el PET-CT, el cual posee una resolución espacial superior a SPECT, (de alrededor de 8 mm vs los 12 mm que ofrece el SPECT) (Cherry, S. R. et. al. 2012). El rendimiento del mismo depende principalmente de la capacidad del trazador para mostrar una captación específica en el órgano de interés (Kluijfhout, W.P. et. al. 2016); Los radiofármacos más utilizados para exploraciones de paratiroides son ^{11}C -methionine o ^{18}F -colina (fluorocolina). Para el caso de la ^{11}C -methionine, se debe tener en cuenta que su periodo de semidesintegración de 20 minutos requiere de un centro que posea un ciclotrón in situ, haciendo que sea de uso limitado (Treglia, G. et. al. 2018), es por ello que otra opción más viable es el ^{18}F -colina ya que el periodo de semidesintegración del ^{18}F permite tener no solo una mayor flexibilidad para el manejo del paciente (Liddy, S. et. al. 2016), sino que también se muestra prometedor como modalidad de imagen funcional, siendo superior a la SPECT/CT con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, especialmente en la detección y localización de pequeños adenomas paratiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario (Beheshti, M et. al. 2017); la posibilidad de PET con ^{18}F -colina de fusionarse con la CT proporciona una mejor precisión en la detección, generando una

menor morbilidad en los pacientes candidatos a cirugía (Ballester, V.E., et al. 2020). Al respecto, Thanseer et al. 2017 concluyen que, PET/CT con ^{18}F -fluorocolina es una modalidad prometedora para la localización preoperatoria de los adenomas paratiroideos pequeños o ectópicos con mayor sensibilidad y precisión en comparación con la ecografía y los estudios con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi. Sin embargo, los equipos PET, tienen una base instalada mucho menor a nivel mundial debido a su elevado costo en comparación con SPECT (Bailey, D.L. et al. 2013). Este último posee radiotrazadores que están fácilmente disponibles y no requieren una proximidad relativamente cercana a un ciclotrón médico generando una red de distribución más rápida.

3.3.2.4. Tomografía por emisión de fotón único (SPECT)

El uso de la técnica SPECT posee como ventaja respecto de las técnicas planares mencionadas anteriormente la posibilidad de brindar información de los tres planos del espacio (Lavelly, W. C. 2007), lo que ayuda en la identificación de tejido paratiroideo patológico dentro de las estructuras corporales profundas o detrás de la tiroides (Lorberboym, M. et al. 2002); Además al combinar esta técnica con la CT proporciona no sólo, información funcional producto del SPECT, sino que también brinda información anatómica de la CT, permitiendo caracterizar la lesión, excluir la captación fisiológica, localizar y delimitar la captación tiroidea normal y detectar lesiones ectópicas. (Kim, Y-i, et al. 2012). Como la exposición a la radiación del paciente aumenta producto de la CT, en un principio (entre los años 2000 a 2010) se desarrollaron los denominados SPECT-CT con tomógrafos “Low dose” o baja dosis, como son el Millennium MG[®] (GE Healthcare, 2003), Infinia[®] Hawkeye[®] 4 (GE Healthcare, 2006) y Symbia[®] T6 System (Siemens Medical Solutions, 2007). Si bien permiten utilizar una dosis efectiva más baja, de aproximadamente 0,1 mSv (Patel, C.N. et al. 2009), traen parámetros fijos de fábrica que no se pueden ajustar (130 kVp, 16 mAs), (Montes, C et al. 2013). Por lo tanto, la principal función de estos tomógrafos es la de corregir la atenuación de los estudios SPECT y localización topográfica regional pero la resolución espacial es del orden de los 3 a 5 mm en el plano axial limitando la visualización de las paratiroides sólo con CT (Bateman, T.M. 2012). Esta clase de equipos SPECT-CT son los que predominan en nuestro país actualmente.

3.3.2.4.1. Sustracción SPECT/CT con técnica doble trazador.

Si bien, la sustracción planar es una técnica de primera línea en la detección de adenomas paratiroideos (Mariani, G. et al. 2003) adolece de los siguientes problemas: cuando el adenoma paratiroideo se encuentra superpuesto a las tiroides, cuando las tiroides tienen un lavado muy lento o bien cuando hay nódulos tiroideos que captan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (figura 9) (Tunninen, V. et al. 2017).

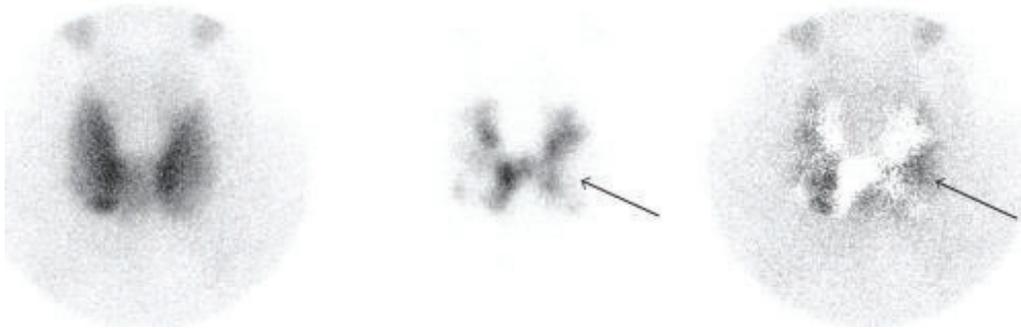


Figura 9. Falso positivo en gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi/ ^{123}I producto de nódulo tiroideo izquierdo inferior
 Fuente: Tunninen, V. et. al. 2017. ^{99m}Tc -Sestamibi/ ^{123}I Subtraction SPECT/CT in Parathyroid Scintigraphy: Is Additional Pinhole Imaging Useful. International Journal of Molecular Imaging.

Para esos casos Woods, A.M. et. al. (2017), utilizaron sustracción de doble trazador, en SPECT/CT (figura 10), ya que tiene una gran precisión reportada por la autora del 94%, para encontrar y localizar adenomas paratiroideos, demostrando ser una técnica preoperatoria confiable permitiendo diferenciar ambos tejidos, siendo necesario para obtener una cirugía precisa.

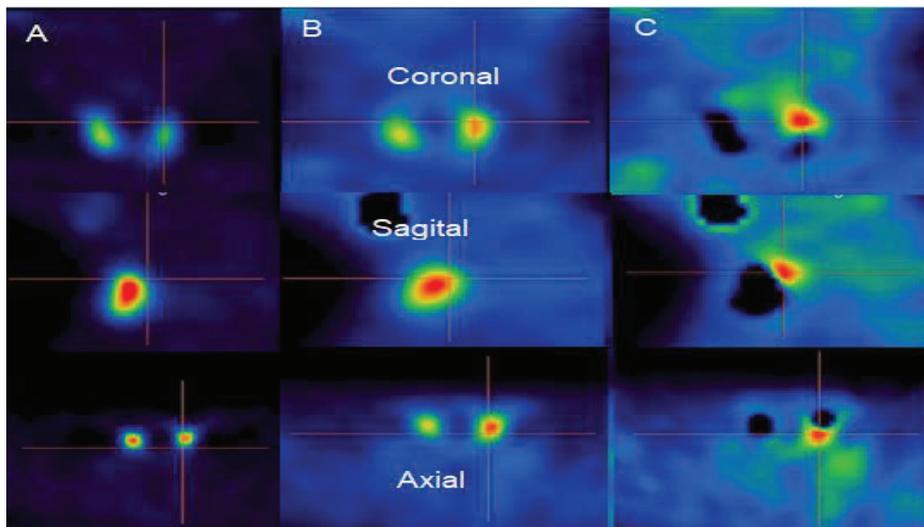


Figura 10. De arriba hacia abajo, filas correspondientes a imágenes coronales, imágenes sagitales e imágenes axiales. A. columna correspondiente a imágenes obtenidas con ^{131}I , B. columna correspondiente a imágenes obtenidas con ^{99m}Tc -sestamibi. C. columna correspondiente a sustracción donde se ve adenoma paratiroideo encima del lóbulo superior izquierdo tiroideo.

Fuente: Adaptado de: Woods, A. M, et. Al. 2017. Dual-isotope subtraction SPECT-CT in parathyroid localization. 2017. Wolters Kluwer Health, Inc.

Es importante remarcar que los autores mencionados anteriormente utilizan para la técnica de

doble trazador el radionucleido ^{123}I el cual, como se mencionó anteriormente en este trabajo, posee una ventana de energía diferente a la del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi por lo que la adquisición del estudio se puede realizar en simultaneo sin movilizar al paciente, obteniendo un buen corregistro de matrices (figura 11), por ende, una correcta sustracción digital.

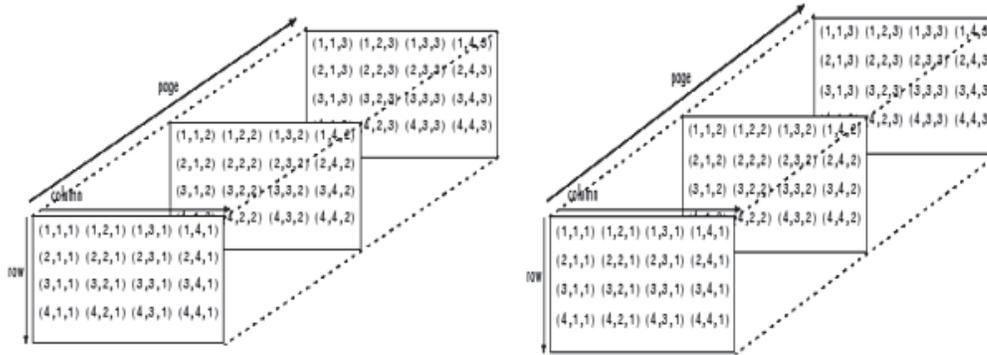


Figura 11. Array de matrices las cuales representan un SPECT con ^{123}I (matriz de la izquierda) y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (matriz de la derecha).

Fuente: Adaptado de: The Math Works, Inc. 2021. Disponible en: <https://www.mathworks.com/help/matlab/math/multidimensional-arrays.html>.

A continuación, se explica la sustracción con ^{123}I o ^{131}I / $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi con matrices: Sobre la matriz que representa el SPECT con ^{131}I , se seleccionará un corte de muestra que nos servirá para seleccionar un umbral general para generar la máscara, para eso se seleccionará un corte medial en el que se vean las tiroides (figura 12). En el ejemplo de la figura 13 se aplica un umbral mayor a 5.

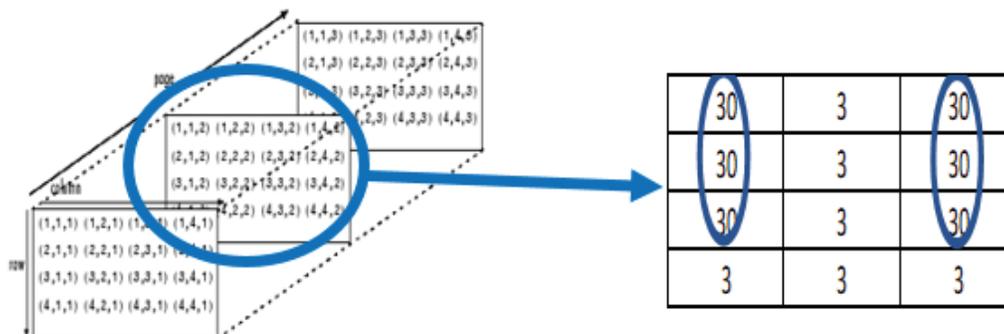


Figura 12. Sobre la matriz que representa el SPECT con ^{131}I , se selecciona un corte medial en el que se vean bien las tiroides.

Fuente matriz Adaptada de: The Math Works, Inc. 2021. Disponible en: <https://www.mathworks.com/help/matlab/math/multidimensional-arrays.html>

Esa máscara servirá de contorno permitiéndonos en cada frame de la matriz del SPECT con ^{131}I delimitar las regiones de interés. (figura 13).

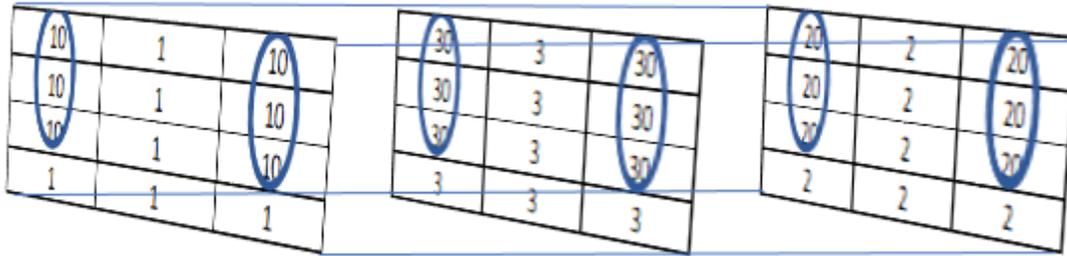


Figura 13. Representación matricial de una imagen multiframe obtenida con un SPECT con ^{131}I ; las mismas se encuentran separadas de las glándulas salivales.

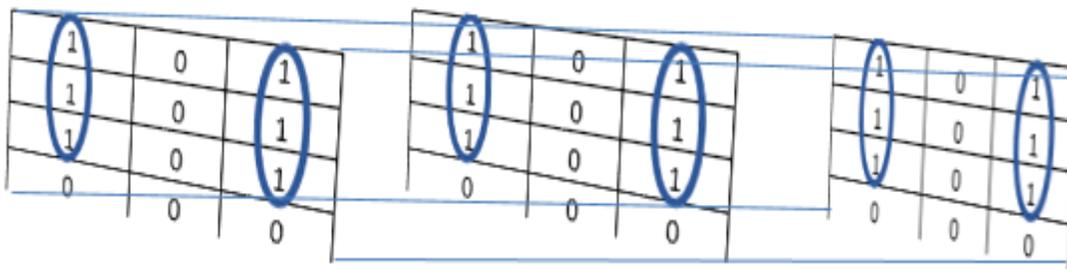


Figura 14. Matriz multiarray binaria.

Luego se tendrán tres matrices, una representando el SPECT con ^{131}I (figura 13), otra representando el SPECT con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (figura 15) y otra que es la matriz binaria anteriormente descrita (figura 14).

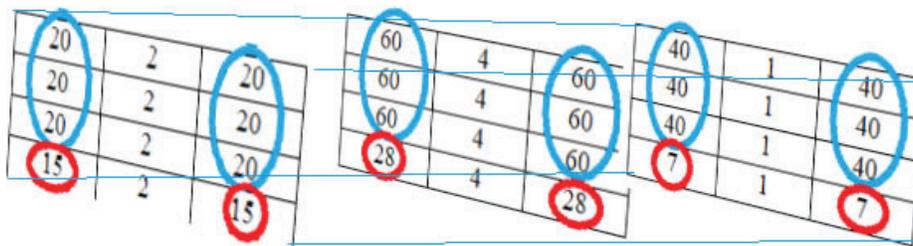


Figura 15. Representación matricial de una imagen multiframe obtenida con un SPECT con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi

El paso siguiente es multiplicar la matriz binaria (figura 14) por las matrices que representan el SPECT con ^{131}I y el SPECT con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi dándonos como resultado la segmentación

de la tiroides (figura 16).

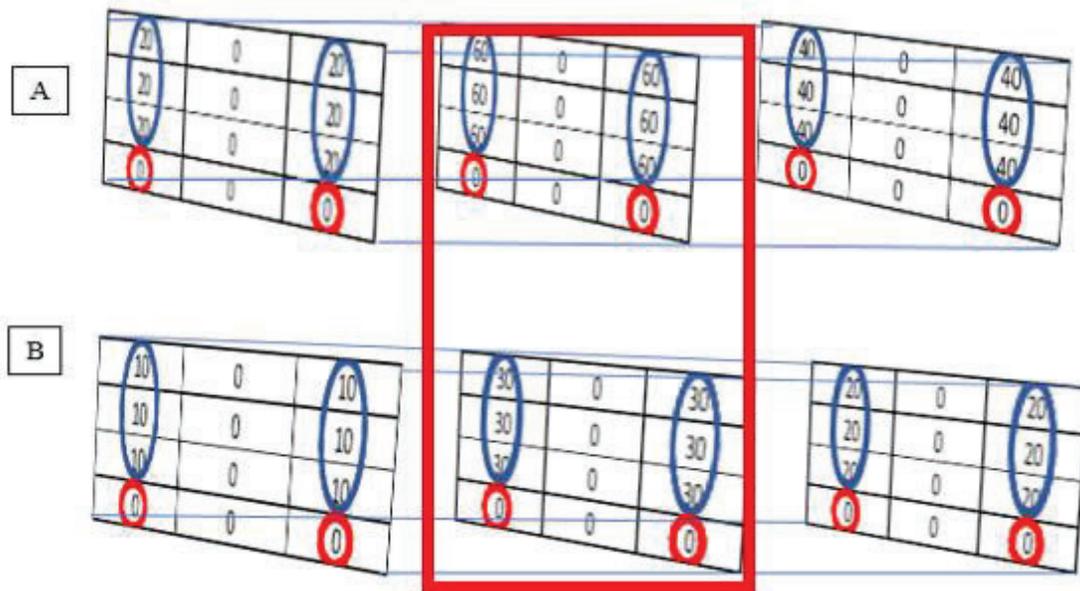


Figura 16. Resultados provenientes del producto de la matriz binaria por las matrices tanto del A. SPECT con ^{99m}Tc -sestamibi como B. del SPECT con ^{131}I . En rojo. El rectángulo rojo representa las dos matrices seleccionadas para obtener el FN.

Se obtendrán los pixeles de mayor valor tanto de la matriz del SPECT con ^{131}I como del SPECT con ^{99m}Tc -sestamibi. Esto nos permitirá obtener el valor del factor de normalización (ver Ec1), el cual es global, quiere decir que se multiplicará el mismo por todos los cortes de la matriz multiframe. En este caso el $\text{FN} = 60/30 = 2$.

Finalmente, la sustracción global (Ec4) saldrá de la resta entre la matriz del SPECT con ^{99m}Tc -sestamibi (figura 15) y el producto del factor de normalización global por el resultado de multiplicar la matriz del SPECT con ^{131}I por la máscara (figura 16.B) brindando una sustracción de todo el SPECT (figura 17).

$$\text{Sustr. global} = \text{matriz del SPECT}_{\text{mibi}} - (\text{FN} * (\text{máscara} * \text{matriz del SPECT}_{131\text{I}})) \quad (\text{Ec4})$$

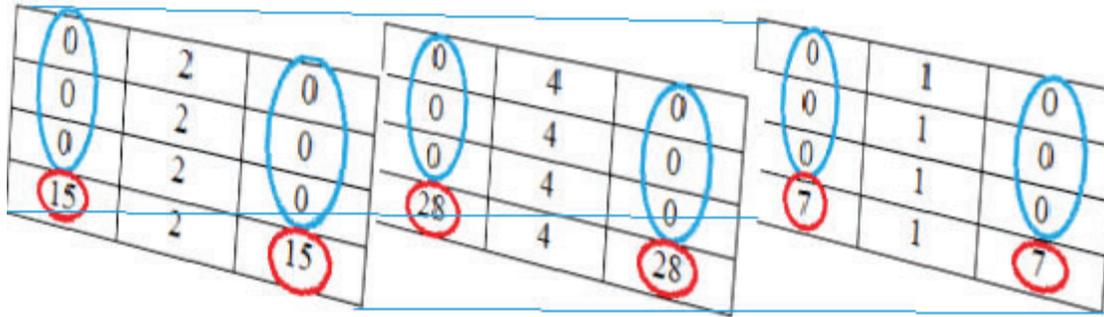


Figura 17. Sustracción global de todo el SPECT.

Ahora bien, para el caso de querer realizar sustracción en SPECT con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ y ^{99m}Tc -sestamibi, en donde se deben aplicar dos inyecciones, aumentan las probabilidades de que el paciente cambie la posición del cuello en la camilla; es necesario una operación previa de corregistro y normalización de ambos SPECT antes de realizar la sustracción.

A continuación, se explica la sustracción con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ / ^{99m}Tc -sestamibi con matrices: Como operamos con matrices en los tres planos (figura 18), esto dificulta aún más el corregistro.

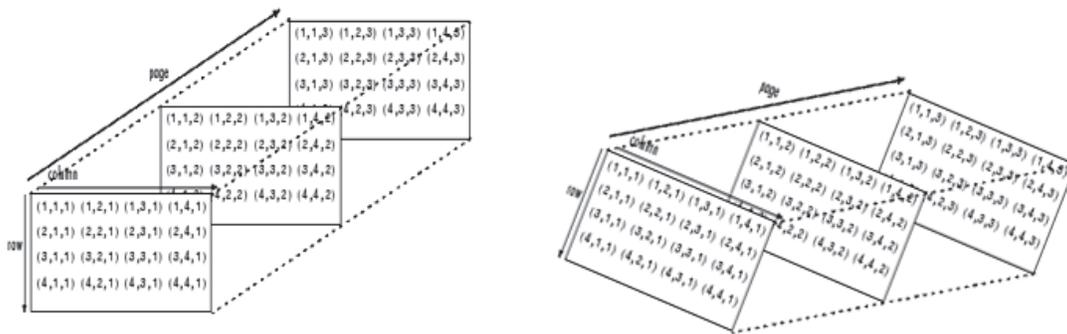


Figura 18. Ejemplo de dos matrices una se encuentra recta y la otra que esta rotada.

Fuente Adaptada de: The Math Works, Inc. 2021. Disponible en: <https://www.mathworks.com/help/matlab/math/multidimensional-arrays.html>

La matriz que se encuentra recta representa el SPECT con $^{99m}\text{TcO}_4^-$, en el cual se inyectó en primer orden, y la matriz rotada representa el SPECT con ^{99m}Tc -sestamibi, el cual se inyectó en segundo orden y el paciente cambió de posición. La diferencia con el caso de ^{131}I es que ahora se requiere de un paso de corregistro previo que debe hacerse cuidadosamente.

A la matriz del SPECT con ^{99m}Tc -sestamibi que está rotada se le seleccionará un corte (figura 19).

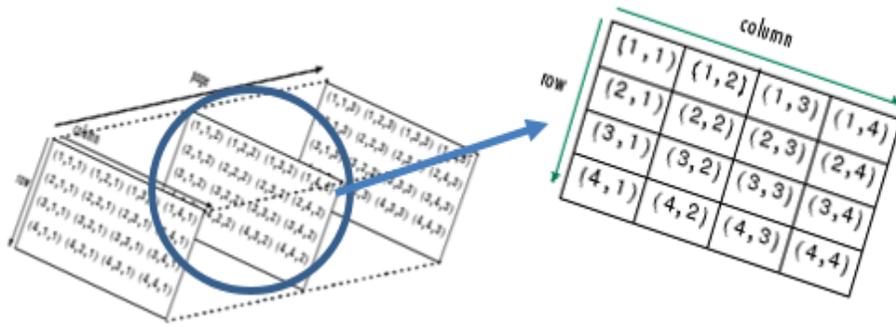


Figura 19. Selección del corte sobre el cual se le aplicaran las transformaciones rígidas pertinentes.
 Fuente Adaptada de: The Math Works, Inc. 2021. Disponible en: <https://www.mathworks.com/help/matlab/math/multidimensional-arrays.html>

Sobre ese corte y teniendo como referencia un corte de la matriz de SPECT con $^{99m}\text{TcO}_4^-$, el cual no está rotado, se le aplicarán transformaciones rígidas (figura 20); esto es para que los pixeles de las matrices coincidan espacialmente y se pueda de esta forma proceder a realizar la sustracción. La transformación puede propagarse a todo el volumen del SPECT paratiroideo.

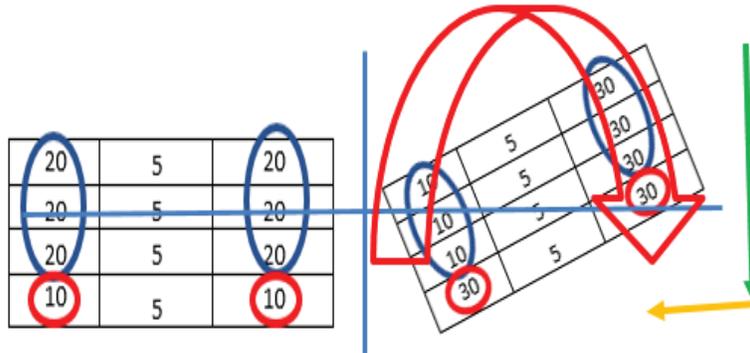


Figura 20. Transformaciones rígidas aplicadas sobre el corte proveniente de la matriz que representa el SPECT con ^{99m}Tc -sestamibi. (flecha roja) Rotación antihoraria, (flecha verde) traslación vertical hacia el eje y^+ y (flecha naranja) traslación horizontal hacia el eje x^+ , permitiendo alinear las matrices a fin de obtener un correregistro adecuado.

Finalmente se realiza la sustracción corte a corte o sólo los cortes de interés ya que a diferencia de la imagen planar donde toda la imagen tanto de la paratiroides como de la tiroides interviene en la sustracción, en este caso se busca sustraer sólo la tiroides y localizar lo más exactamente posible el tejido paratiroideo.

3.3.2.4.2. Esquema de sustracción en SPECT/CT.

A continuación, se muestra una figura la cual representa un esquema explicativo sobre la sustracción tanto planar como en SPECT/CT (figura 21).

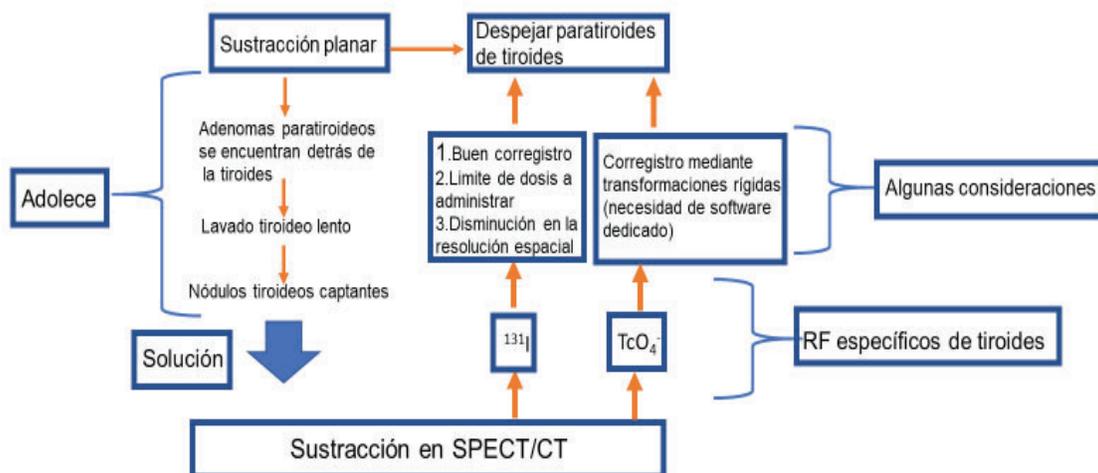


Figura 21. Esquema explicativo sobre sustracción planar y en SPECT/CT.

La sustracción utilizando SPECT puede brindar resultados prometedores dado que a diferencia de la sustracción planar brinda información sobre la profundidad (Christensen, W.J. et.al. 2020). Sin embargo, no abundan en el mercado softwares dedicados que puedan realizar de forma rutinaria la sustracción digital sobre imágenes de SPECT de paratiroides. Por lo que se hace necesario el desarrollo de un programa dedicado de fácil acceso y uso que permita realizar este tipo de operaciones y posibilite la localización del tejido paratiroideo hiperfuncionante.

Además de la sustracción, la posibilidad de cuantificar en SPECT, se está aplicando a diversos estudios de Medicina Nuclear entre los cuales destacan los estudios de paratiroides siendo el parámetro más utilizado el valor de captación estándar (SUV) (Suh, Y. H. et al 2020). A continuación, se realizará una breve revisión de las definiciones de fondo acerca de este parámetro, los requerimientos para su cálculo y su aplicación clínica.

3.3.2.5. Cuantificación.

El objetivo máximo de la cuantificación en medicina nuclear es obtener la concentración de radioactividad en un órgano o región a partir de las cuentas de las imágenes (Lee, W. W. et. al. 2019) (figura 22). Pero ello sólo es posible si se corrigen de manera satisfactoria los factores de degradación de la imagen (scatter, atenuación, volumen parcial y respuesta colimador detector). En los sistemas PET/CT se logra estimar la actividad por volumen gracias a detectores de alta sensibilidad, alta resolución espacial, temporal y un buen sistema de corrección de los factores anteriormente mencionados (Boellaard, R. 2008). En SPECT, en el pasado, esto era muy difícil dada la baja resolución espacial de estos sistemas y debido a que no se contaba con métodos de correcciones adecuados. Con el advenimiento del

SPECT/CT este punto mejoró ya que se puede corregir el scatter con sistemas de varias ventanas de adquisición, la atenuación con tomografía de rayos x y los softwares iterativos de reconstrucción incorporan la corrección de la respuesta colimador detector (Ritt, P, et. al. 2011).

En general se definen dos grandes métodos de cuantificación: uno relativo y otro absoluto. El relativo es aquel en el cual se emplean cuentas promedio o máximas de una región y se normalizan con respecto a una región de referencia u homóloga (riñón, por ejemplo) este método llamado semicuantificación permite compensar en parte los efectos de degradación. Mientras que el método absoluto consiste en obtener la concentración de actividad en un vóxel o volumen de interés (VOI). Para ello es necesario corregir esos efectos físicos – técnicos previamente. Una vez corregidos se puede obtener un factor de conversión de las cuentas a actividad mediante una calibración de la cámara gamma y expresar las imágenes en concentración de actividad (IAEA, 2014).

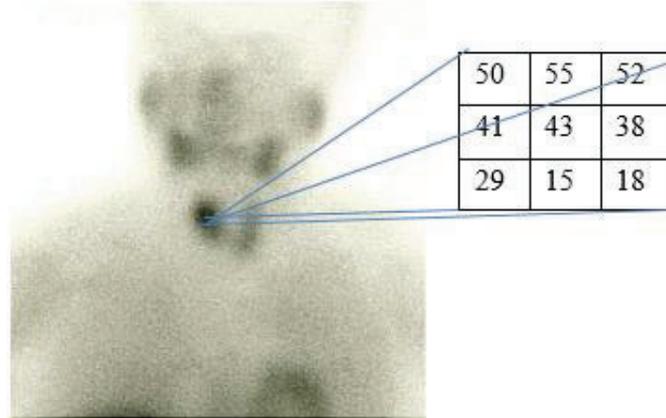


Figura 22. La cuantificación requiere una correcta relación entre el valor del voxel y la concentración del radiofármaco.

Fuente: Imagen extraída de Diaz, E.R. et.al. Aportación de la gammagrafía intraoperatoria en la detección del adenoma paratiroideo intratiroideo.2013. Elsevier España, S.L. and SEMNIM.

La posibilidad de implementar parámetros cuantitativos en SPECT/CT, como el valor de captación estándar (SUV) o índices de lavado sobre la tiroides y la paratiroides puede contribuir a la diferenciación entre tejido tiroideo y adenomas e hiperplasias paratiroides (Suh, Y. H. et al 2020). Por lo tanto, se definirá y describirá cómo se obtiene este parámetro.

3.3.2.5.1. SUV.

El SUV es un índice que indica una relación entre la concentración de la actividad del radiofármaco y la actividad que se administró decaída entre el momento de adquisición y administración de acuerdo al peso, altura o masa corporal del paciente (Ec5). Este índice que

es muy utilizado en PET, actualmente se está aplicando en SPECT, como ser en estudios de paratiroides y óseos, con el objetivo de diferenciar entre tejido patológico y el tejido sano (Tzortzakakis, A. et. al. 2018). El mismo se define como:

$$SUV = \frac{\text{Concentración de actividad en voi o vóxel [MBq/ml]}}{\frac{\text{Actividad inyectada [MBq]}}{\text{Peso del paciente [g]}}} \quad (\text{Ec5})$$

En la Ec5 se observa que el SUV contiene unidades de g/ml, como el cuerpo humano tiene un contenido mayoritariamente de agua, la densidad de esta es de 1 g/ml por lo que equivale a dejar a la magnitud sin unidades.

Existen distintos variantes del índice SUV para calcular en una región de la imagen, como, por ejemplo, a partir del vóxel de máxima actividad en dicha región ($SUV_{\text{máx}}$) (Ec7), a partir del promedio de actividad en un volumen determinado (SUV_{mean}) (Ec6), o también se encuentra la posibilidad de calcular un valor SUV promedio local en un grupo de vóxeles que rodean al vóxel de mayor actividad (SUV_{peak}); este último se está estudiando actualmente (Sher, A. et. al. 2016).

El SUV_{mean} es la actividad promedio, para ello, incorpora información de múltiples vóxeles, lo que lo hace menos sensible al ruido de la imagen, sin embargo, el SUV_{mean} medido variará dependiendo de qué vóxeles se incluyan en el promedio, por lo que es sensible a la definición del ROI y está sujeto a la variabilidad intra e interobservador (Lucignani, G. et. al. 2004).

$$SUV_{\text{mean}} = \frac{\text{Concentración de actividad media en el tejido [MBq/ml]}}{\frac{\text{Actividad inyectada [MBq]}}{\text{Peso del paciente [g]}}} \quad (\text{Ec6})$$

El $SUV_{\text{máx}}$ corresponde al vóxel de máxima actividad dentro del ROI, por lo que es independiente del tamaño de este (asumiendo que se incluye el vóxel con la mayor concentración de actividad) pero es más susceptible al ruido (Benz, R. M. et. al. 2008), teniendo cuidado de evitar incluir regiones extra de alta actividad.

$$SUV_{\text{máx}} = \frac{\text{Concentración de actividad máxima en el vóxel [MBq/ml]}}{\frac{\text{Actividad inyectada [MBq]}}{\text{Peso del paciente [g]}}} \quad (\text{Ec7})$$

La exactitud en la determinación de la captación depende de la calidad de la medición en SUV hay que tener en cuenta algunos factores físicos (atenuación y scatter), técnicos (efecto del volumen parcial (EVP)), biológicos (peso del paciente) o metodológicos (Calibración entre en equipo y el activímetro y sincronización del reloj del activímetro y de la consola de adquisición.) (Adams, C.M. et al. 2010).

3.3.2.5.2. Factores físicos de degradación de la imagen que influyen en la cuantificación:

Atenuación.

Es la pérdida de fotones directos en comparación a los que se detectarían si la fuente emisora estuviera inmersa en aire, es decir, sin medio atenuador.

Para el caso de SPECT, la atenuación del detector varía con la profundidad en el objeto (a) ya que los fotones sólo se registran en una dirección (Cherry, et. al. 2012). Para una fuente distribuida, con múltiples puntos de emisión a lo largo de cualquier proyección, la tasa de conteo de emisiones registrada es:

$$I=I_0 * e^{-\mu a}. \text{ (Ec8) (figura 23)}$$

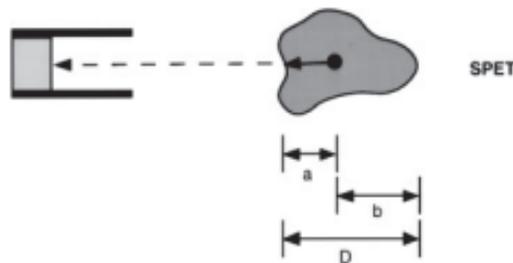


Figura 23. En SPECT la atenuación varía con la posición de la fuente puntual ya que normalmente no se sabe.
Fuente: Bailey, D.L. Transmission scanning in emission tomography.1998. Eur J Nucl Med 74–787.

Los artefactos que produce la atenuación son diversos y depende de la inhomogeneidad del medio en el que se encuentra la fuente emisora, hay un patrón que es representativo y es la baja intensidad de las cuentas en el centro de un objeto de distribución homogénea de actividad que estamos estudiando (figura 24).

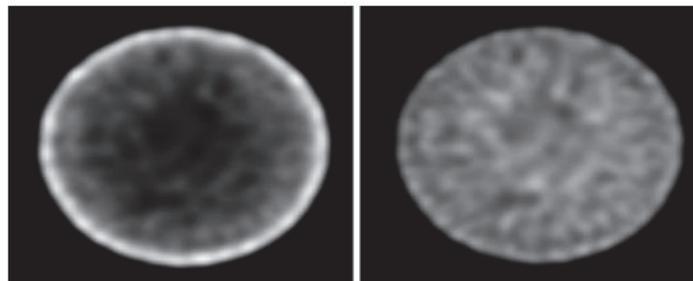


Figura 24. Fantoma homogéneo lleno con ^{99m}Tc. La imagen sin corregir (lado izquierdo) muestra una subestimación en el centro del fantoma. La imagen corregida por atenuación (lado derecho) restaura la distribución homogénea.

Fuente: Ritt,P. et. al. Quantitative SPECT/CT .2013. Molecular Imaging in Oncology, 187.

La corrección de atenuación consiste en compensar la actividad de los fotones atenuados, restableciendo las cuentas en la imagen y reduciendo el ruido de fondo. Es un proceso obligatorio para una cuantificación precisa en SPECT (Lee, W. W. 2019).

Si bien existen diversos métodos para la corrección de la atenuación los modernos sistemas SPECT CT utilizan la corrección basada en la adquisición de la transmisión incluyendo una fuente externa, la CT, permitiéndonos obtener no sólo el mapa de atenuación, sino que también permite fusionar las imágenes de la CT con el SPECT brindándonos información anatómica y funcional (Fleming, J.S. 1989).

Para que la corrección de atenuación sea precisa se debe tener en cuenta un aspecto importante y es que el tubo de Rx en muchos equipos utilizado en la CT proporciona un espectro de energías polienergéticas cambiando así su μ efectivo y produciendo una variedad de artefactos (efectos de endurecimiento del haz) en las imágenes (Zaidi, H. et. al. 2003), por lo que se requiere un filtrado del haz para eliminar los fotones de baja energía (figura 25).

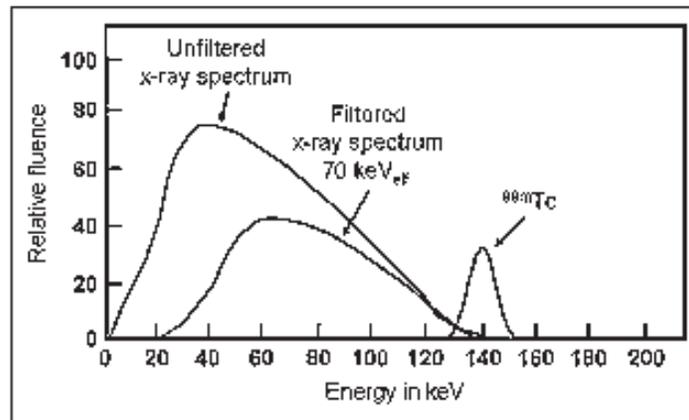


Figura 25. Espectro de energía típico del tubo de rayos X. La curva filtrada muestra los efectos de la filtración (endurecimiento del haz), que se utiliza para CT.
Fuente: Patton, J.A. et al. SPECT/CT Physical Principles and Attenuation Correction.2008. Society of Nuclear Medicine, Inc.

Ahora bien, para poder pasar de números de Hounsfield de las imágenes de la TC (Ec9) a un mapa de coeficientes de atenuación, esto es logrado mediante un modelo bilineal (Blankespoor, S. C. et.al. 1996) (figura 26)

$$N^{\circ} \text{ CT (HU)} = [(\mu_{\text{tejido}} - \mu_{\text{agua}}) / \mu_{\text{agua}}] * 1000 \text{ (Ec9)}$$

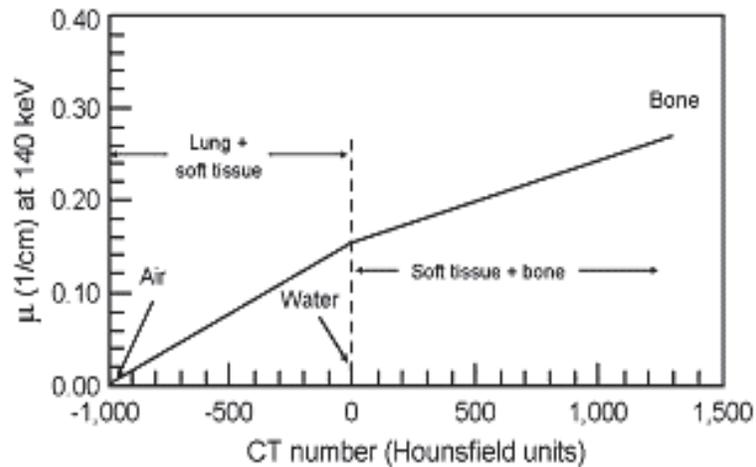


Figura 26. Conversión de números CT (eje x) a coeficiente de atenuación lineal (eje y) para el radionúclido ^{99m}Tc .

Fuente: Patton, J.A. et al. SPECT/CT Physical Principles and Attenuation Correction.2008. Society of Nuclear Medicine, Inc.

En donde, para valores inferiores a 0 HU se supone que el tejido medido es una combinación de aire y agua y los coeficientes de atenuación (μ) se pueden calcular de la siguiente, manera:

$$\mu_{\text{tejido } 140\text{KeV}} = \frac{CT * \mu_{\text{agua } 140\text{KeV}} - \mu_{\text{aire } 140\text{KeV}}}{1000} \quad (\text{Ec10})$$

Para valores superiores a 0 HU la conversión es más compleja ya que el tejido medido es una combinación de agua y hueso calculándose de la siguiente forma:

$$\mu_{\text{tejido } 140\text{KeV}} = \mu_{\text{agua } 140\text{KeV}} + \frac{CT * \mu_{\text{agua}} * (\mu_{\text{hueso } 140\text{KeV}} - \mu_{\text{agua } 140\text{KeV}})}{1000 * (\mu_{\text{hueso}} - \mu_{\text{agua}})} \quad (\text{Ec11})$$

CT representa en ambas fórmulas la matriz de números CT y los μ corresponden a los coeficientes de atenuación del agua, del aire y el hueso.

Una vez obtenido el mapa de atenuación se utilizan los coeficientes de atenuación calculados para compensar vóxel a vóxel las cuentas que se perdieron en el SPECT. Esta corrección puede utilizarse en el proceso de reconstrucción de la imagen.

Dispersión.

La corrección de dispersión es otro requisito importante para obtener una cuantificación precisa en SPECT y es producida por el efecto Compton; estos fotones dispersos pueden ocasionar que la cámara gamma determine erróneamente la posición de los eventos generando una pérdida de contraste en la imagen (Bailey, D. L & Willowson, K. P. 2013) por lo que

deben eliminarse mediante técnicas de compensación de dispersión (Passeri, et. al. 1992).

El método de ventana de energía dual (figura 27) asume que la distribución espacial de los fotones dispersos detectados en la ventana del fotopico puede ser estimada por la distribución espacial de los fotones detectados en una ventana secundaria, y que estas dos distribuciones espaciales solo difieren cuantitativamente en una relación k . Siendo k un cociente entre la cantidad total de dispersión en la segunda ventana sobre la cantidad total de dispersión en la ventana de fotopico. Este factor se calculó experimentalmente por Jaszczak, R. J. et. al. (1984), donde utilizaron dos enfoques para determinar el valor de k . El primero consistió en comparar cuantitativamente los perfiles de las imágenes de la fuente lineal captada en el aire utilizando imágenes planares y en un cilindro lleno de agua utilizando SPECT, dando como resultado un valor de 0,5. El segundo enfoque utilizó el programa Monte Carlo para simular la fuente de línea colocada dentro del cilindro lleno de agua. Esta simulación resultó en un valor de 0,57 para el parámetro k .

Una vez que los datos fueron adquiridos y las imágenes fueron reconstruidas, la corrección del scatter es aplicada como:

$$I_{cor} = I_{pp} - k I_{scat}. \quad (Ec12)$$

Donde: I_{scat} corresponde a la imagen reconstruida usando la ventana inferior, I_{pp} , corresponde a la imagen reconstruida usando eventos registrados en la ventana de altura de pulso de fotopico, para producir la imagen compensada I_{cor} (figura 27).

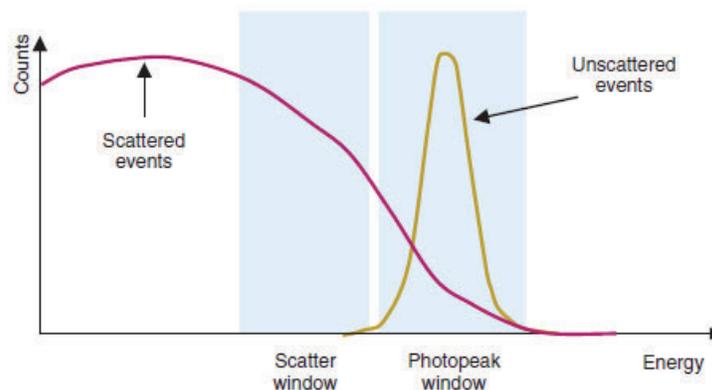


Figura 27. Ventanas de energía dual superpuestas a la distribución espectral de eventos dispersos y no dispersos para un fantoma con ^{99m}Tc .

Fuente: Cherry, S. et. al. Physics in nuclear medicine. 2012.Elsevier.

Otro método es el de triple ventana de energía (figura 28), mediante el cual se establece una ventana principal centrada en la energía del fotopico y dos subventanas a ambos lados de la ventana principal para cada fotopico, la idea es que, el recuento de los fotones dispersos

incluidos en cada ventana principal se estima a partir de los recuentos de las subventanas y se resta del de la ventana principal (Ogawa, K. 1991). La fórmula para corregir el scatter es:

$$I_e(x,y) = fp - \left(\frac{I_b(x,y)}{W_b} + \frac{I_a(x,y)}{W_a} \right) * \frac{W_f}{2} \quad (Ec13)$$

En donde I_e corresponde la imagen sustraída al scatter estimado, fp corresponde al fotopico, I_b y I_a son las imágenes de scatter obtenidas de las ventanas de baja y alta energías respectivamente mientras que W_b , W_a y W_f corresponden a los anchos de energía ventanas de scatter inferior, superior y de fotopico respectivamente.

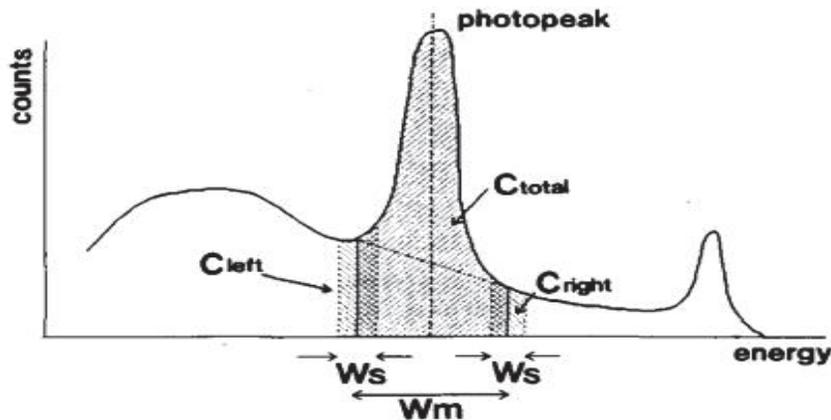


Figura 28. Colocación de ventana principal y dos subventanas.

Fuente: Ogawa, K. et. Al. A Practical Method for Position-Dependent Compton-Scatter Correction in Single Photon Emission CT. (1991). IEEE transactions of medical imaging.

Respuesta colimador-detector (CDR)

La CDR es la causa principal del efecto de borrosidad o blurring de las imágenes de SPECT (Shaoying, L & Farncombe, H. T. 2007). Si no se compensa, afecta la calidad y la precisión en la cuantificación. Para ello, se deben tener en cuenta sus componentes, los cuales son: la respuesta intrínseca del detector (RID) que está dada por la incerteza del sistema de detección, la respuesta geométrica del colimador (RG) que está dado por las características y el patrón de los agujeros del colimador (figura 29), la penetración septal del colimador (PS) y la dispersión del colimador (DC) que dependen de las características del colimador y del radionucleido. (Chum, Y. S. et. al. 2010).

La compensación de la PSF se puede modelar de forma analítica (utilizando un filtro de Metz) o iterativa. Algunos equipos poseen en el software comercial de reconstrucción una compensación iterativa utilizando el algoritmo OSEM ya que no solo converge rápidamente, sino que también proporciona imágenes compensadas de mayor calidad (Mahani, H. et. al. 2016). La compensación consiste en este último caso en incluir los efectos de respuesta colimador-detector (RID, RG, DC y PS) en una función de densidad que asume que estos efectos son espacialmente invariantes en los planos paralelos al detector pero que dependen de

la distancia fuente colimador y del radionucleido, se realiza una convolución con las proyecciones y se reconstruye con el método iterativo (Zaidi, H. 2006). La implementación de esta compensación sobre las imágenes SPECT mejora el contraste, el ruido (figura 29) y la cuantificación.

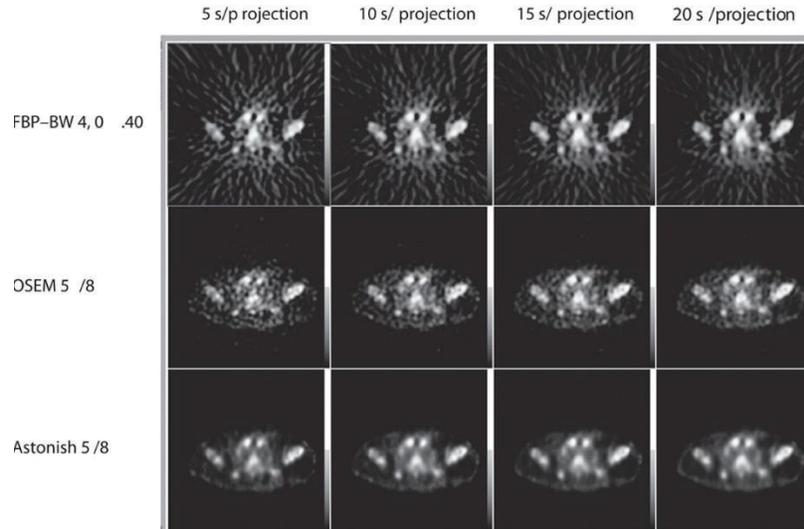


Figura 29. Se observa la mejora del contraste, ruido y resolución espacial sobre un estudio SPECT óseo adquirido a distintos tiempos. La fila de arriba representa imágenes obtenidas con retroproyección filtrada. La fila media representa imágenes obtenidas con algoritmo OSEM convencional y la fila inferior representa imágenes obtenidas con método iterativo OSEM con algoritmo de compensación respuesta fuente colimador. Fuente: Livieratos, L. et. al. Comparison of 10 min versus 20 min SPECT ^{99m}Tc-MDP bone scans: use of 3D-OSEM image reconstruction with distance-dependent resolution modelling. (2010). Nuclear Medicine Communications 31(12): p 1045-1053.

Efecto de volumen parcial (EVP)

Este efecto se produce cuando el sistema representa un objeto de menor dimensión que la resolución espacial del SPECT, por ejemplo, si la resolución de un sistema SPECT es de 12 mm y el objeto mide 5 mm de diámetro entonces la imagen del mismo sufrirá una expansión con pérdida del brillo y del contraste aparente. Esto trae aparejado una subestimación de las cuentas y por lo tanto de la actividad cuantificada ya que la expansión que la estructura sufre por el sistema se produce con la misma concentración de cuentas.

Uno de los métodos más utilizados para estimar y corregir este efecto es mediante la construcción de una curva de recuperación de contraste (RC) (figura 30.b) introducido por Hoffman, J.E. et. al. 1979, en donde, teniendo en cuenta la resolución espacial del sistema, si se conoce el tamaño del objeto, se puede aplicar un factor de corrección para recuperar la pérdida de contraste que se genera y también puede corregirse la actividad estimada sobre una lesión.

Esta curva se obtiene adquiriendo fuentes de distintos volúmenes y diámetros, pero de igual concentración de actividad, se debe graficar la concentración de actividad medida sobre la

actividad real versus el tamaño de la lesión que puede ser expresado como el diámetro, el cual, es normalizado sobre la resolución espacial del SPECT o el volumen total de la misma (figura 30.b).

En el eje y se computa lo siguiente:

$$RC_y = \frac{\text{concentración de actividad medida}}{\text{concentración de actividad real}} \quad (\text{Ec14})$$

Mientras que en el eje X se computa:

$$X = \frac{D(\text{diámetro de la lesión})}{FWHM} \quad (\text{Ec15})$$

Siendo FWHM el ancho del pico a la mitad de altura como medida de la resolución espacial del sistema SPECT y D, el diámetro de la lesión en mm (Figura 30b). Por lo tanto, se observa que en general para lesiones cuyo tamaño es menor que dos veces el FWHM la pérdida de contraste y la subestimación de actividad es muy grande.

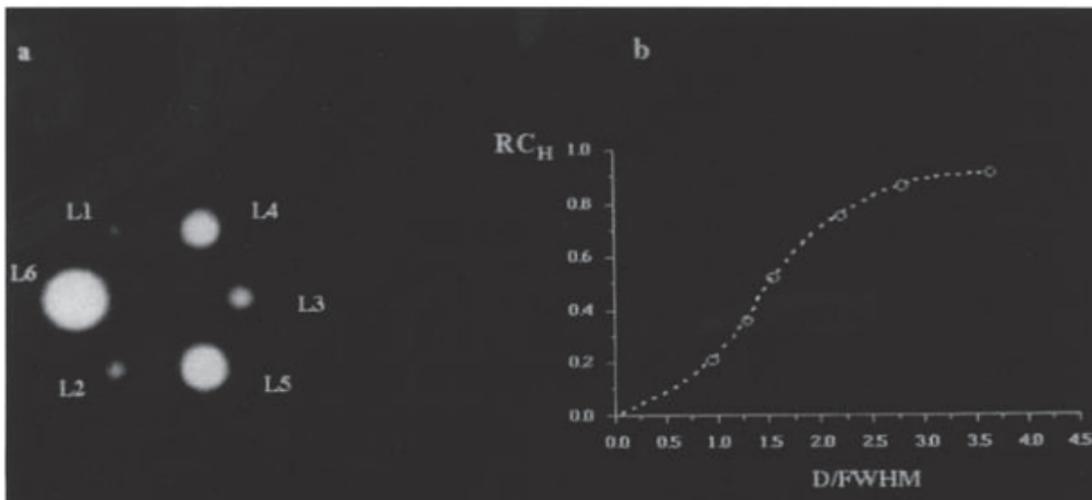


Figura 30. A. Simulación de lesiones calientes en un experimento de fondo frío (spill-out). B. Curva de recuperación de contraste.

Fuente: Zito, F. et. al. Single-photon emission tomographic quantification in spherical objects: effects of object size and background. 1995. Eur J Nucl Med 263-271.

La corrección del EVP puede realizarse también para corregir las cuentas máximas en un volumen según Cherry, S. et.al.2013 (figura 31).

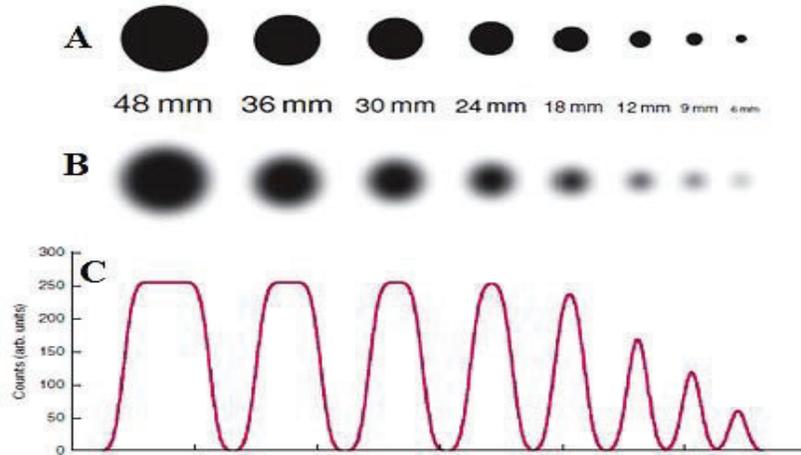


Figura 31. Ilustración del efecto de volumen parcial. Los cilindros que se muestran en A, tienen diámetros que van desde 48 mm hasta 6 mm, y cada uno contiene la misma concentración de radionúclido. En B. Muestra una simulación de las imágenes que resultarían de escanear estos cilindros en un sistema SPECT con una resolución espacial de 12 mm. C. Perfiles de conteo de cada cilindro.

Fuente: Cherry, S.R. et. al. The Gamma Camera: Basic Principles. En *Physics in nuclear medicine*. 2012. (págs. 195-208). e-Book. Elsevier Health Sciences.

En donde de la figura 31.A se muestran los cilindros con sus respectivos diámetros, los cuales al realizarles un SPECT se obtienen los resultados mostrados en la figura 31.B, en donde se observa que, a pesar de tener concentraciones de actividad idénticas, a medida que los cilindros disminuyen de tamaño también lo hacen en intensidad de brillo, siendo los casos con más degradación donde el diámetro del cilindro sea inferior a 2 veces el FWHM. Se observa que el valor máximo de los perfiles de las imágenes de los cilindros disminuye su altura conforme disminuye el diámetro de los mismos. Para compensar este efecto se grafica el cociente de las cuentas máximas de cada cilindro sobre las cuentas máximas del cilindro de mayor captación y diámetro versus el diámetro de cada cilindro normalizado por el FWHM. (figura 32).

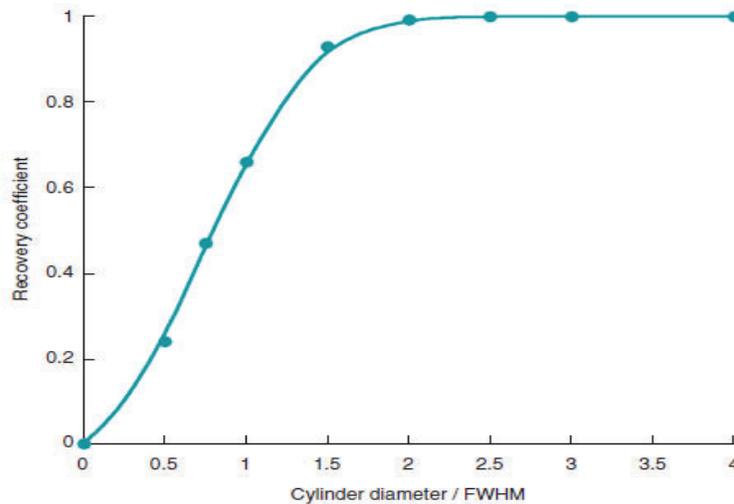


Figura 32. Curva de recuperación de contraste.

Fuente: Cherry, S.R. et. al. *The Gamma Camera: Basic Principles*. En *Physics in nuclear medicine*. 2012. (págs. 195-208). e-Book. Elsevier Health Sciences.

En donde, la fórmula para obtener el gráfico de la figura 32 para el eje y viene dada por:

$$RC_{y\text{ máx}} = \frac{\text{Cuentas máximas del cilindro } n}{\text{Cuentas máximas del cilindro de mayor diámetro}} \quad (\text{Ec16})$$

Mientras que para el eje X la fórmula será:

$$X_{\text{máx}} = \frac{D \text{ (diámetro de la lesión)}}{\text{FWHM}} \quad (\text{Ec17})$$

Siendo FWHM el ancho del pico a la mitad de altura y D, el diámetro de la lesión. De nuevo se observa que la pérdida de brillo y la subestimación de las cuentas máximas es importante por debajo de dos veces el FWHM.

3.3.2.5.3. Factor de calibración (FC)

Para cuantificar la captación del radiofármaco en un tumor, en SPECT, primero se define un volumen de interés (VOI) alrededor de la región a estudiar para integrar el número de cuentas que se supone son proporcionales a la actividad en el volumen así definido. A continuación, la actividad (en MBq) se calcula utilizando un FC (Ec18) obtenido mediante imágenes adquiridas de un fantoma que contiene una concentración conocida del mismo radioisótopo utilizado para obtener imágenes del paciente, cabe destacar que el FC contempla en su fórmula la recuperación de contraste debido al evp.

$$FC = \left(\text{Actividad (MBq)} / \frac{\text{cuentas totales fantoma (cuentas)}}{\text{Nº de vistas X Tiempo por vista (segundos)}} \right) * 1/RC \quad (\text{Ec18})$$

Las cuentas obtenidas del fantoma dependerán no sólo de los parámetros de la adquisición del SPECT sino también del procesamiento. Es decir, además de corregir las imágenes del fantoma por atenuación, dispersión, EVP y de la respuesta colimador detector se deberá tener en cuenta el número de iteraciones, subsets y el filtro empleado.

3.3.2.5.4. Cuantificación en paratiroides

Aunque PET tiene una enorme ventaja de sensibilidad y una resolución espacial más alta que la SPECT convencional, se puede decir que el SPECT tiene algunas ventajas sobre PET; los radiotrazadores poseen una mayor disponibilidad y no requieren una proximidad relativamente cercana a un ciclotrón médico; además, los sistemas son de menor costo y más accesibles a nivel mundial (Dickson, J. et. al. 2019). Es por ello que los avances en la cuantificación en SPECT/CT es un tema de estudio (Bailey, D.L. & Willowson, K.P. 2013). Puntualmente, en SPECT/CT de paratiroides con ^{99m}Tc -sestamibi, Suh, Y. H et. al. (2020), establecieron criterios objetivos para diferenciar los adenomas de las hiperplasias comprobados patológicamente mediante el valor de captación estandarizado (SUV) en pacientes con hiperparatiroidismo, utilizando el tejido tiroideo como referencia concluyendo que los adenomas mostraron correlaciones entre su SUV_{max} y las proporciones celulares, pero la hiperplasia no. Ahora bien, para poder cuantificar en SPECT, se encuentran en el mercado disponibles software que permiten la implementación de parámetros como el SUV; algunos de estos son: el Hermes® HybridViewer® (HERMES Medical Solutions, 2022), el cual permite tener una SPECT cuantitativa reproducible en un entorno multicéntrico (Kangasmaa, S.T., et. al. 2016) y el xSPECT quant® (Siemens healthineers, 2022), el cual, a diferencia de la reconstrucción SPECT clásica, utiliza el algoritmo de minimización de gradiente conjugado de subconjuntos ordenados (OSCGM), el cual permite, utilizar un número bajo de actualizaciones mejorando la calidad de la imagen, además de que permite calcular el SUV (Formánek, M.et.al. 2021). El inconveniente que presentan es su elevado costo y acceso limitado. Si bien los fabricantes de equipos SPECT también desarrollaron softwares cuantitativos estos poseen la limitación de que no son compatibles con equipos antiguos como los que pertenecen a la primera generación de SPECT-CT. Por lo tanto, se requiere de una herramienta accesible de bajo coste y de uso intuitivo que permita implementar el SPECT cuantitativo de manera reproducible.

4. OBJETIVO

Desarrollar dos programas en lenguaje Matlab que permitan realizar sustracción y cuantificación respectivamente en estudios de SPECT/CT paratiroideo.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. GUIDE.

Diseñamos dos GUI (abreviatura en inglés por Graphical User Interface) las cuales son aplicaciones diseñadas bajo entorno MATLAB, en donde, mediante el editor de diseño de GUIDE (entorno de desarrollo GUI) se genera de manera automática el código de MATLAB para construir la interfaz pudiendo añadir controles tales como menús, barras de herramientas, botones, entre otros. (MathWorks, 2020).

5.1.1. GUIDE de sustracción.

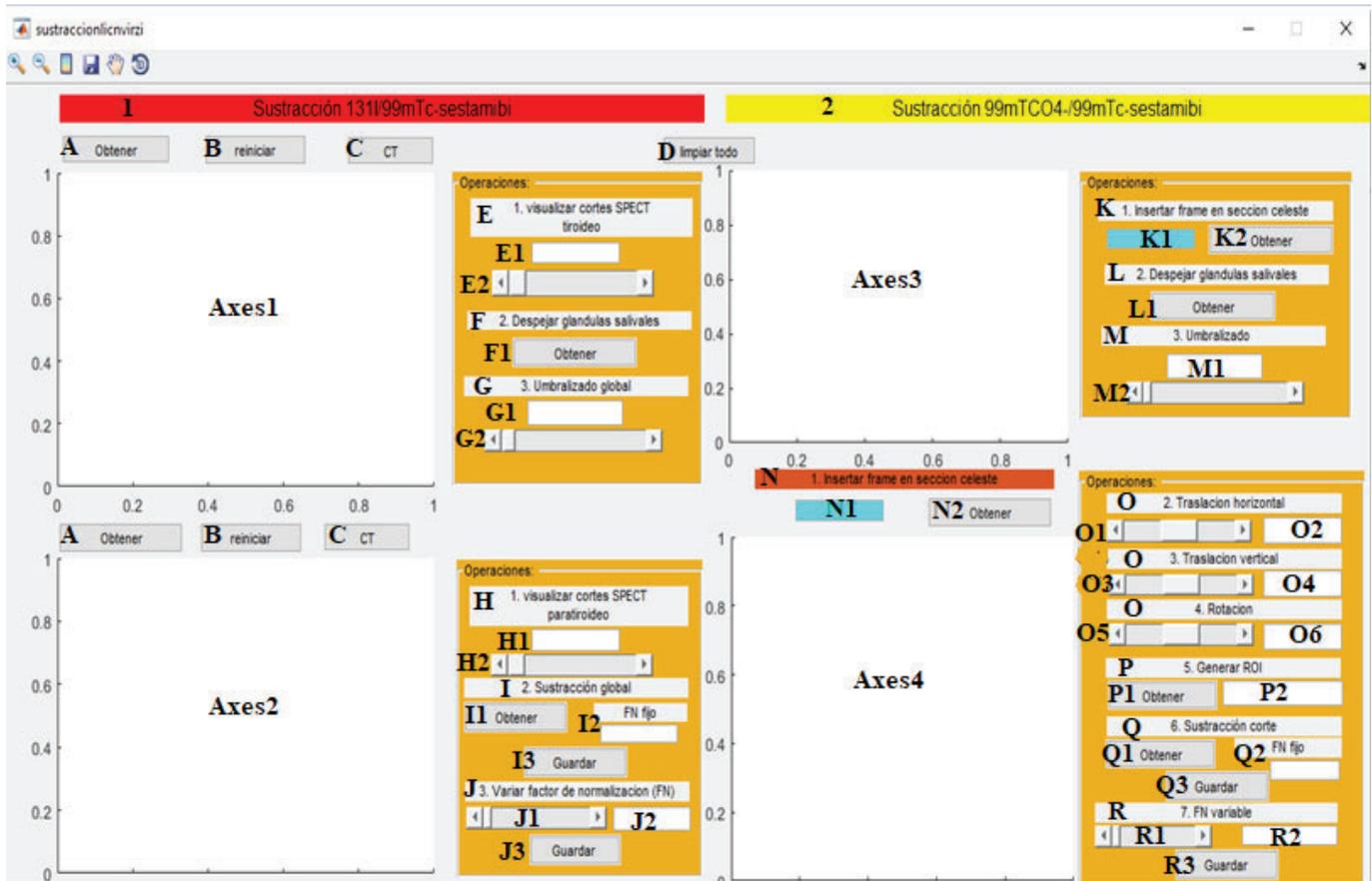


Figura 33. Diseño de GUI de sustracción

La GUI de sustracción consta de 2 grandes partes: en rojo se visualiza la leyenda sustracción $^{131}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc-sestamibi}$ (1) para el caso de querer realizar una sustracción de todo el SPECT con dos radionucleídos y otra parte sustracción $^{99\text{m}}\text{TcO}_4-/^{99\text{m}}\text{Tc-sestamibi}$ (2) para el caso de querer realizar una sustracción corte a corte simulando el caso donde se deben inyectar dos veces al paciente y este varió su posición generando un corregistro deficiente.

Para el primer caso (1) de sustracción se tienen 6 push button que poseen las mismas

características (A, B y C), además de 2 apartados que funcionan de igual manera (E y H) y luego se tendrán apartados específicos como son F, G, I y J. Las operaciones de la primera parte son mostradas en los paneles de soporte AXES 1 y AXES 2.

Para la segunda parte (2) de sustracción se tienen 2 edit text en celeste (K1 y N1) con sus respectivos push button (K2 y N2) los cuales cumplen la misma función, luego el resto de los apartados (L, M, O, P, Q y R) son específicos y son operaciones que irán realizándose sobre los paneles de soporte AXES 3 y AXES 4.

5.1.2. GUIDE de cuantificación.

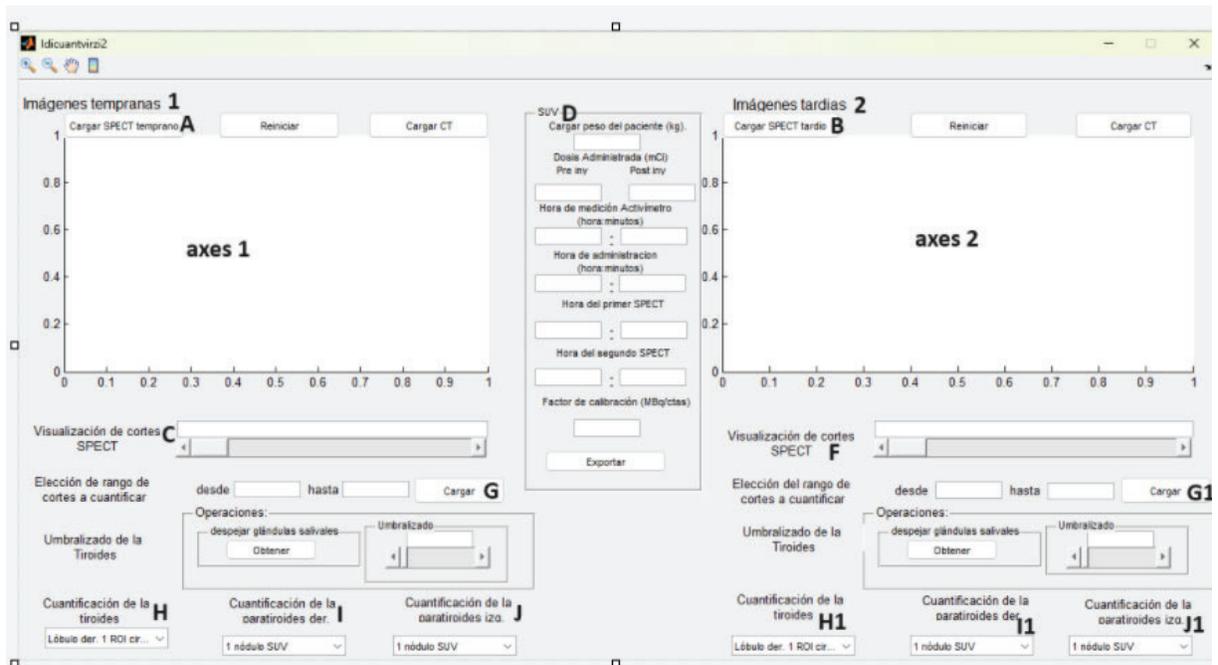


Figura 34. Diseño de GUI de cuantificación

La GUI de cuantificación por su parte también consta de 2 grandes partes: Una es la referida a imágenes tempranas (1) referidas a las obtenidas con el SPECT temprano y la segunda parte referida a las imágenes tardías (2) obtenidas con el SPECT tardío.

Tanto para el primer caso (1) como para la segunda parte (2) los botones (A, B, C y F) y los sliders (G y G1) realizan las mismas funciones con la salvedad que en el caso (1) se trabaja sobre el AXES 1 correspondiente a las imágenes tempranas mientras que para las imágenes tardías se trabaja sobre el AXES 2. Es importante mencionar que hay un apartado que es el del SUV (D), el cual contiene espacios en blanco a fin de completarlo con todos los parámetros para poder obtenerlo.

Finalmente, el pop up menú de la imagen temprana (H, I y J) son los que utilizaremos para trazar el ROI sobre la región de interés para obtener la estadística y estos ROIS serán

replicados en las imágenes tardías cuando seleccionemos el mismo parámetro dentro del pop up menú, pero en este caso de las imágenes tardías (H1, I1 y J1).

5.2. Fantoma de cuello

Se utilizó un fantoma diseñado e impreso mediante tecnología 3D por personal de la Universidad de General Sarmiento. El mismo está compuesto de ácido poliláctico (PLA), con forma de cilindro de 8.5 cm de diámetro semejante a un cuello humano, conteniendo en su interior dos insertos rectangulares, los cuales simularon las tiroides de 5,5 cm de altura y 2,5 cm de base, además se agregaron dos insertos paratiroides del mismo material anteriormente mencionado, de 1 cm de diámetro (figura 35.b). Todos los insertos, fueron rellenos con distintas concentraciones de actividad y con distintos radionucleídos y se colocaron en distintas ubicaciones dependiendo de los experimentos que se realizaron; el fantoma se dispuso en el SPECT como se muestra en la figura 35.A.

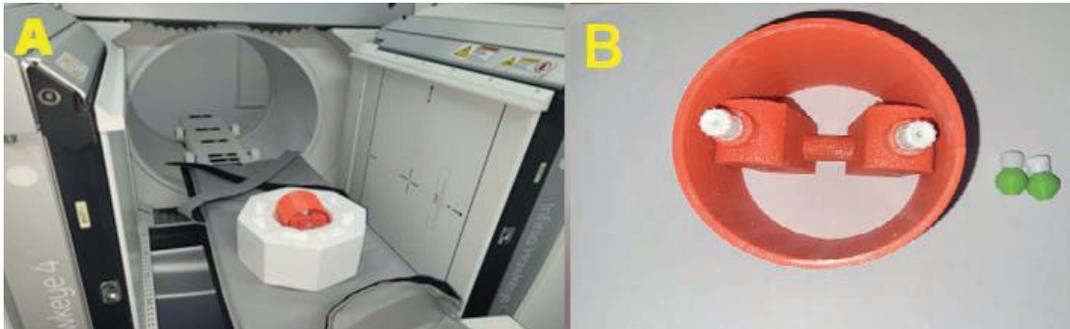


Figura 35. A. Ubicación del fantoma de cuello en el equipo SPECT/CT Infinia. B. Fantoma de cuello que contiene dos insertos rectangulares que simulan las tiroides; los dos insertos en verde representan las paratiroides.

5.3. Fantoma de calibración

Se utilizó un fantoma de 10 litros de volumen y 20 cm de diámetro (figura 36) de acrílico. El mismo se relleno con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ diluido en 10 litros de agua.

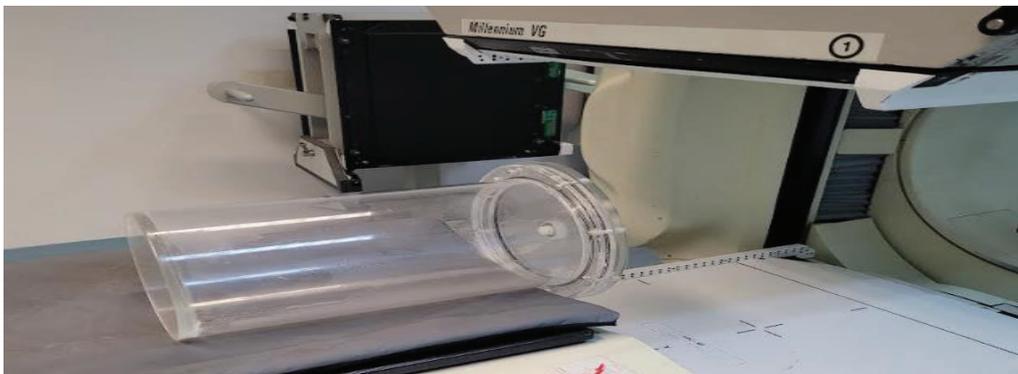


Figura 36. Fantoma de calibración utilizado para el cálculo del factor de calibración.

5.4. Equipos

Se utilizó un equipo doble cabezal, GE modelo Infinia Hawkeye 4 SPECT/CT montado con colimadores de alta energía (para el caso que se utilizó ^{131}I) y baja energía y alta resolución (para el caso que se utilizó sólo $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) para la sustracción. Mientras que para la cuantificación se utilizó un modelo Millenium Hawkeye montado con colimadores de baja energía y alta resolución.

5.5. Pacientes

Se estudiaron 25 pacientes que concurren al servicio de medicina nuclear de Fundación Centro Diagnóstico Nuclear y 2 del Instituto Roffó con diagnóstico presuntivo de adenoma o hiperplasia de paratiroides. Ambas instituciones brindaron su autorización para la utilización de las imágenes. Siendo los criterios de inclusión pacientes con PTH elevada (tabla 1) y los criterios de exclusión fueron: pacientes con extravasación del radiofármaco, pacientes cuyas imágenes tuvieron baja relación señal ruido, pacientes que se movieron durante el estudio y pacientes que no pudieron completar el estudio; asimismo, la muestra estuvo integrada por 9 hombres de edad promedio 61 años (entre 46- 79 años) y 18 mujeres de edad promedio 62 años (entre 33- 76 años). Se administraron 20 -25 mCi (740-900 MBq) de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, pureza radioquímica >95% (método partición), obteniéndose imágenes estáticas a los 5-10 minutos, el primer SPECT se realizó a los 10-15 minutos y el segundo SPECT a las 2-3 horas de la inyección del radiotrazador. Para las imágenes de sustracción los dos SPECT fueron SPECT- CT mientras que para cuantificación sólo el segundo SPECT fue SPECT-CT, se adquirió de esta manera en fase tardía para no irradiar excesivamente a los pacientes. Además, las imágenes de sustracción fueron realizadas 48 hs después con alrededor de 370 MBq de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ con los mismos parámetros de adquisición y procesamiento que los SPECT-CT paratiroides

Tabla 1

Características de los pacientes (n=27).

	Género	
	Femenino (n=18)	Masculino (n=9)
Valores anormales de PTH (pg/ml)	> 68.3	
Promedio de edades	62	61

Nota. Criterios de inclusión de los pacientes.

5.6. Adquisición y procesamiento

Los siguientes parámetros de adquisición y procesamiento fueron iguales para todos los protocolos: 60 vistas, 15 segundos por cada una, rango de 360 °, matriz de 128 x 128, zoom de 1,5, ventana de fotopico centrada en 140 keV +/- 10% y scatter en 120 keV +/-7,5% para

los casos que se utilizó ^{99m}Tc . El CT se adquirió a continuación del SPECT utilizando 2.5 mA y 140 keV con un pitch de 1.9. Luego se procesó en una terminal XELERIS 4 con algoritmo OSEM de 20 iteraciones y 4 subsets, se utilizó filtro butterworth de 0,45 ciclos/centímetros y orden 10. Se empleó corrección de scatter de doble ventana con factor de 0,5 (Jaszczak, 1984). La corrección de la atenuación fue mediante CT y el efecto distancia colimador mediante algoritmo OSEM Evolution, para los casos de sustracción con $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Para los casos de cuantificación con SUV tanto para los fantasmas en todas las fases como para los pacientes en fase tardía se corrigieron la atenuación y el scatter.

5.7. Análisis de imágenes

Las imágenes adquiridas fueron exportadas en formato DICOM para procesarse en una computadora personal (de escritorio), con sistema operativo Microsoft Windows 10 Pro N. El análisis de las mismas fue realizado utilizando las GUIDE (generadas en MATLAB versión 2018 b) y los resultados se compararon con ayuda de la Xeleris (versión IV). El análisis estadístico se hizo con ayuda de un software InfoStat (versión 2022) y Microsoft Excel (versión 2019).

5.8. Experimentos de sustracción

5.8.1. Sustracción doble isótopo $^{131}\text{I}/^{99m}\text{TcO}_4^-$

Utilizando el fantoma de cuello se simuló un protocolo de doble isótopo, se adquirió un SPECT sobre el fantoma tiroideo con los insertos paratiroides dispuestas debajo del extremo inferior de los insertos tiroideos (figura 37. b); luego se retiraron los insertos paratiroides y se realizó un SPECT con los insertos tiroideos. Se colocó ^{131}I y $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en el compartimento tiroideo y $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en el compartimento de las paratiroides (tabla 2). Las imágenes SPECT se procesaron siguiendo los parámetros anteriormente descriptos sin corrección de scatter ni de distancia fuente colimador. Además, se obtuvieron con colimador de alta energía y ventana simultánea centrada en fotopico de 140 keV +/- 10% para el $^{99m}\text{TcO}_4^-$ y de 364 keV +/-10 % para el ^{131}I .

Tabla 2

Actividades y volúmenes de los insertos para realizar el experimento de doble isótopo

Insertos	Actividad ^{131}I (μCi)	Actividad $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (μCi)	Volúmenes (ml)
Tiroides der.	40	123	16
Tiroides izq.	38	125	16
Paratir. Der.	-	51	0,3
Paratir. Izq.	-	65	0,3

Nota. se enumeran las actividades de los compartimentos de los insertos del fantoma paratiroideo.

5.8.2. Sustracción $^{99m}\text{TcO}_4^-/^{99m}\text{TcO}_4^-$

Utilizando el mismo fantoma, en otra jornada, se simuló un protocolo de sustracción del mismo radionucleído. Se colocó $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en el compartimento tiroideo y $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en el compartimento de las paratiroides (tabla 3). Se adquirieron y procesaron las imágenes según protocolo descrito en sección 5.6.

Se adquirieron cuatro SPECT sobre el fantoma tiroideo con los insertos paratiroides a saber (a) un inserto paratiroideo fue colocado en el extremo superior del inserto que simula la tiroides derecha y el otro inserto fue colocado en el extremo inferior del inserto que simula la tiroides izquierda (figura 37.a) ; el fantoma se posicionó siguiendo la línea media de la mesa, (b) una vez realizado el SPECT anterior, el mismo fantoma se rotó respecto de la línea media de la mesa y se realizó el segundo SPECT (c) posteriormente ambos insertos paratiroides fueron dispuestos debajo del extremo inferior de los insertos tiroideos (figura 37.b) y se realizó el tercer SPECT con el fantoma siguiendo la línea media de la mesa; una vez finalizado el tercer SPECT (d) se realizó el cuarto SPECT en donde al mismo fantoma se lo rotó respecto de la línea media de la mesa. Finalmente se retiraron los insertos paratiroides y se realizó un SPECT al fantoma con los insertos tiroideos (para simular SPECT tiroideo) el cual nunca se rotó, sino que, se adquirieron las imágenes con el fantoma siguiendo la línea media de la mesa. Las rotaciones se hicieron para probar la capacidad de la GUI para registrar y sustraer en distintas condiciones.

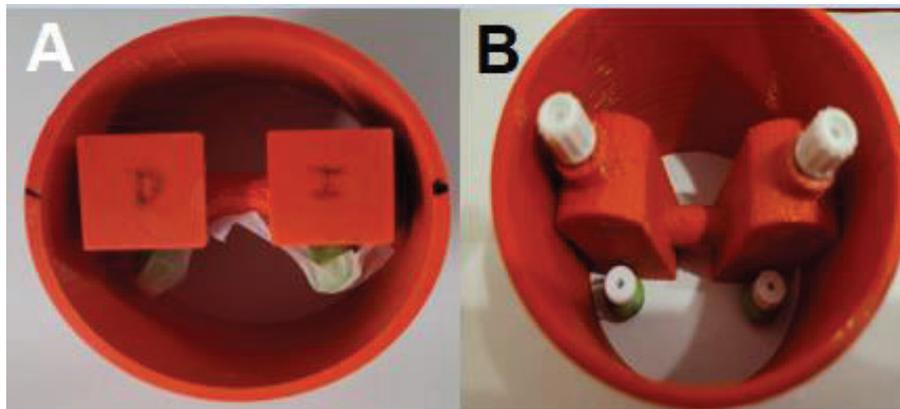


Figura 37. Fantoma de cuello. A. un inserto que simula la paratiroides fue colocado en el extremo superior del inserto que simula la tiroides derecha y el otro inserto fue colocado en el extremo inferior del inserto que simula la tiroides izquierda; Nótese que las marcas D e I hacen referencia a derecha e izquierda. B. ambos insertos paratiroides fueron dispuestas debajo del extremo inferior de los insertos tiroideos

Tabla 3

Actividades y volúmenes de los insertos para realizar el experimento de sustracción para el mismo radionucleído.

Inserto	Actividades (μCi)	Volumen (ml)
---------	--------------------------------	--------------

Tiroides der.	157	16
Tiroides izq.	158	16
Paratir. Der.	55	0,3
Paratir. Izq.	61	0,3

Nota. Actividades de los insertos del fantoma de paratiroides para el experimento de sustracción de igual radionucleído.

5.8.3. Aplicación de la metodología en las imágenes del fantoma

5.8.3.1. Casos ^{131}I / $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$

Se cargó el SPECT tiroideo realizado al fantoma con ^{131}I y $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$. Es importante remarcar que se trabajó con cada plano por separado ya que no se puede trabajar con los mismos de forma consecutiva. Por esto, primero se operó sobre el plano coronal, luego para el caso del plano sagital y finalmente para el caso del plano axial (figura 38).

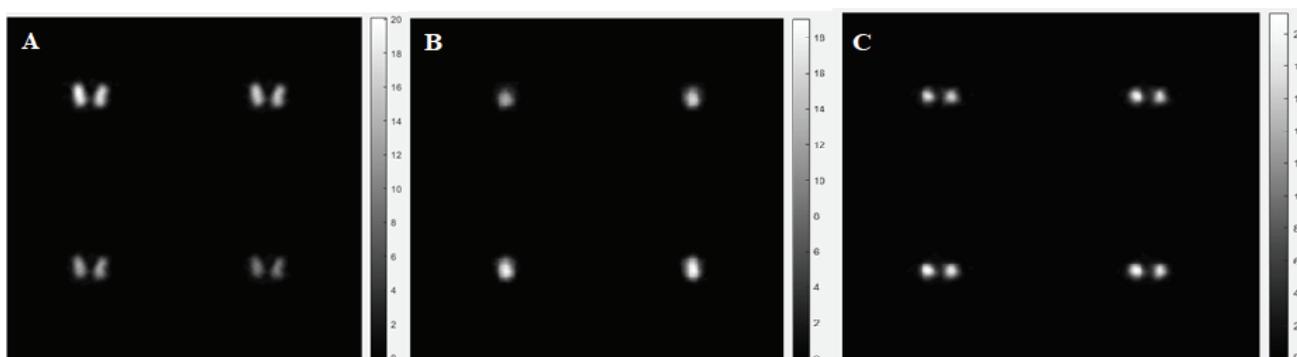


Figura 38. Vista ampliada de SPECT tiroideo realizado a un fantoma con ^{131}I . A. En el plano coronal. B. Plano sagital. C. Plano axial de SPECT.

Sobre un corte medial de muestra, delimitamos la región de interés (figura 39):

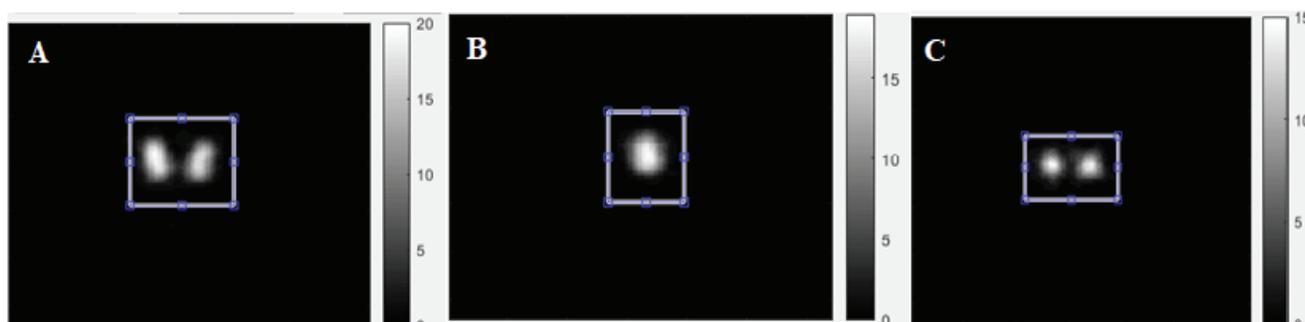


Figura 39. Trazado de ROI sobre A. corte 30 del plano coronal. B: corte 36 del plano sagital. C. corte 32 del plano axial. A fin de despejar el tejido de interés del fondo, como es un fantoma en este caso se ajustó al contorno de los insertos que simulan las tiroides.

Se generó la máscara (figura 40), para poder segmentar la tiroides:

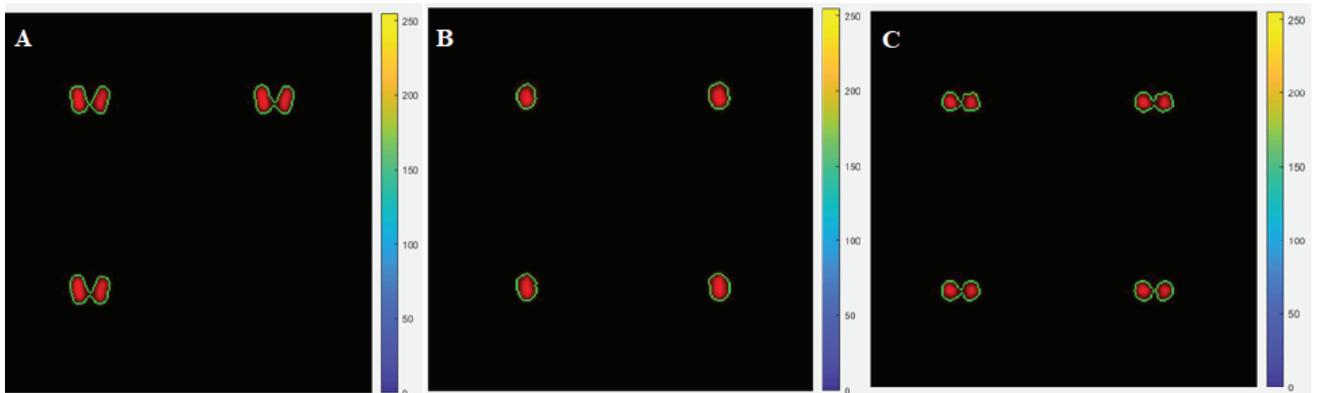


Figura 40. Vista ampliada de la máscara con un valor umbral arrojado por la GUI de 3.27869 (16,39 % del máximo) aplicada sobre A. Plano coronal. B. Plano sagital. C. Plano axial. Las imágenes de fusión están en escala de colores.

Luego se cargó el SPECT realizado al fantoma tiroideo con los insertos paratiroideos con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (figura 41):

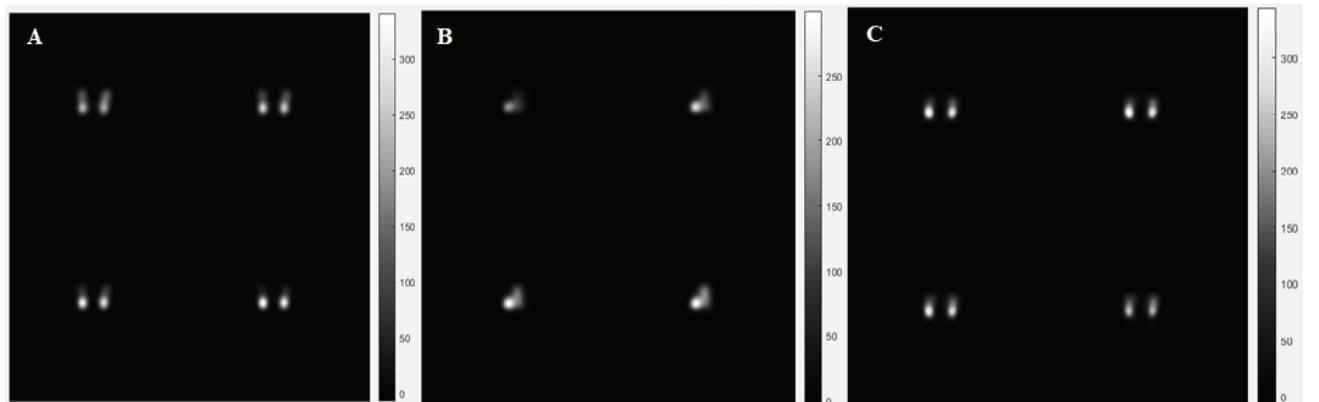


Figura 41. Vista ampliada del SPECT realizado al fantoma tiroideo con los insertos paratiroideos llenados de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en A. Plano coronal. B. Plano sagital. C. Plano axial

Se obtuvo como resultado la sustracción de todo el SPECT con un factor de normalización fijo, el cual se fue ajustando. Además, se comparó el resultado de la sustracción obtenido en el plano coronal con el resultado obtenido mediante la gammagrafía planar.

5.8.3.2. Casos $^{99m}\text{TcO}_4^- / ^{99m}\text{TcO}_4^-$.

Para cada caso el procedimiento es el mismo con la salvedad que en cada caso particular se realizarán distintas transformaciones rígidas. Primero se cargó el SPECT realizado al fantoma

tiroideo sin los insertos paratiroides el cual es el mismo para todos los casos que se describen a continuación:



Figura 42. Fantoma tiroideo utilizado en todos los casos.

Siguiente paso, se fueron cargando de forma individual los SPECT del fantoma tiroideo con los insertos paratiroides ubicados en distintas posiciones y en diversas situaciones.

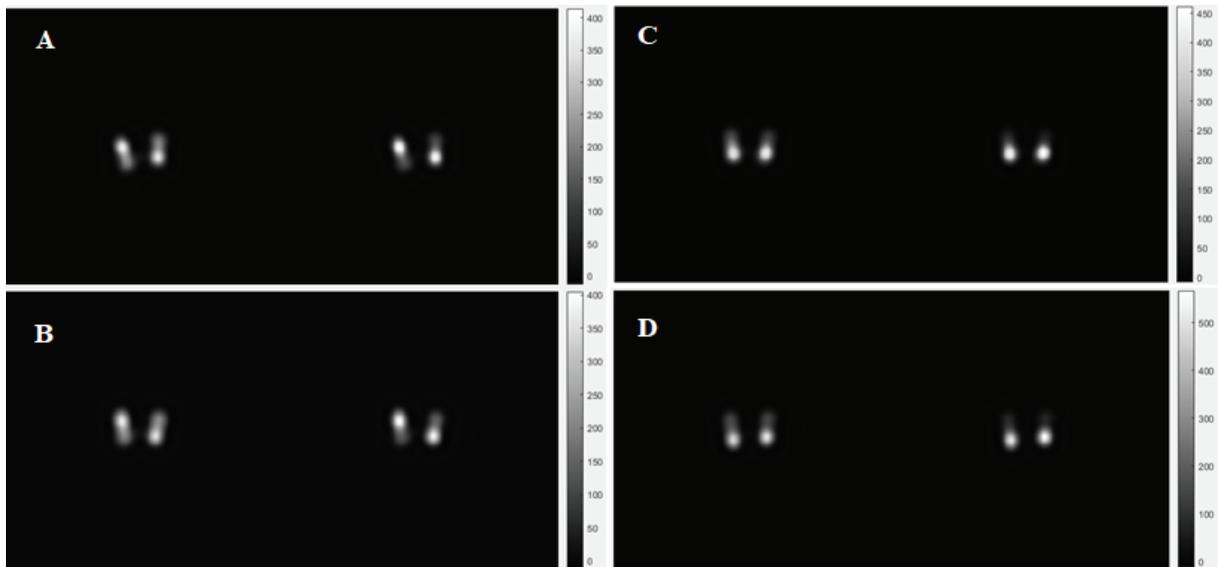


Figura 43. Visualización ampliada de la ubicación de los insertos paratiroides. A. los insertos paratiroides fueron ubicados en el extremo superior derecho y extremo inferior izquierdo del fantoma tiroideo; el fantoma fue rotado respecto de la línea media de la mesa y se realizó el SPECT. B. los insertos paratiroides fueron ubicados igual que en el caso A pero el fantoma se colocó siguiendo la línea media de la mesa y se realizó el SPECT. C. ambos insertos paratiroides fueron ubicados en el extremo inferior derecho y extremo inferior izquierdo del fantoma tiroideo; el fantoma se colocó siguiendo la línea media de la mesa y se realizó el SPECT. D. ambos insertos paratiroides fueron ubicados de igual manera que el caso C, pero el fantoma fue rotado respecto de la línea media de la mesa y se realizó el SPECT.

Del SPECT realizado al fantoma tiroideo se seleccionó un corte medial, (en este caso el 38), se realizó la primer segmentación para separar la tiroides respecto de las glándulas salivales,

como es un fantoma se trazó un ROI que ajustó bien los límites de los insertos tiroideos (figura 44):

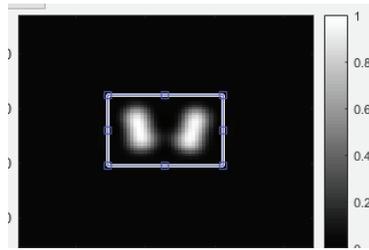


Figura 44. Segmentación de insertos tiroideos respecto del fondo sobre el corte representativo.

Luego se aplicó un umbral sobre ese corte (figura 45):

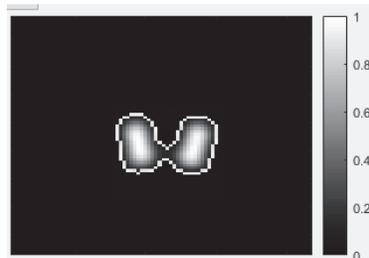


Figura 45. Umbral aplicado sobre el corte 38 (valor del umbral: 0.0555556 en niveles de grises)

Posteriormente se fue seleccionando, para cada caso de los SPECT del fantoma tiroideo con los insertos paratiroideos en las distintas ubicaciones, un corte medial donde se observaron las lesiones; estos cortes estaban sin corregistrar (figura 46).

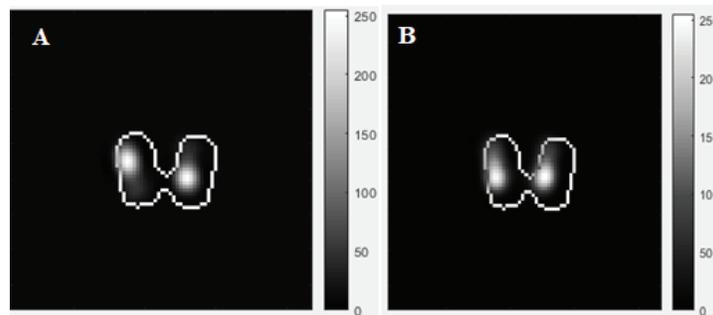


Figura 46. Una vez que se cargan los cortes aparecerán en la GUI sin corregistrar teniendo como referencia el contorno del inserto tiroideo (en gris) en A. se muestra el caso donde se colocó un inserto paratiroideo en el extremo superior del inserto tiroideo derecho y un inserto paratiroideo en el extremo inferior izquierdo del fantoma tiroideo y en B. se muestra el caso donde se colocaron los insertos paratiroideos debajo de los extremos inferiores del fantoma tiroideo.

Para obtener una sustracción exitosa se corregistaron ambos cortes, para ello, se realizaron transformaciones rígidas siendo los valores de la traslación horizontal, traslación vertical y rotación los mostrados en la tabla 4.

Tabla 4:
Transformaciones rígidas

Insertos paratiroideos ubicados	Rotado	traslación horizontal (píxeles)	traslación vertical (píxeles)	Rotación (grados)
Extremo superior derecho y extremo inferior izquierdo	no	2	4	4°
Extremo superior derecho y extremo inferior izquierdo	si	3	1	12°
Ambos ubicados en la región inferior	no	2	3	6°
Ambos ubicados en la región inferior	si	3	3	6°

Nota. Transformaciones rígidas aplicadas al fantoma dependiendo de los casos que se realizaron.

Una vez corregistradas las imágenes se genera un ROI (de color azul) sobre el cual se calculará la sustracción (figura 47).

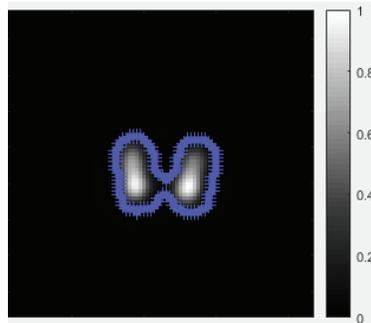


Figura 47: ROI generado (en azul), sobre la matriz corregistrada, sobre el cual se calculará la sustracción.

Al hacer doble click sobre el ROI se obtuvo la sustracción de un corte con un factor de normalización fijo, el cual se fue ajustando manualmente. Además, se comparó el resultado de la sustracción obtenida para el caso de los insertos paratiroideos ubicados en el extremo superior derecho y el extremo inferior izquierdo del fantoma tiroideo con el resultado obtenido mediante la utilización de la gammagrafía planar.

5.8.4. Puesta a prueba en pacientes.

Finalmente se probó la guide de sustracción en imágenes clínicas obtenidas en 2 pacientes.

5.8.4.1. Aplicación de la metodología en las imágenes de los pacientes.

5.8.4.1.1. Paciente 1

Se cargaron las imágenes obtenidas a partir del SPECT realizado con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (figura 48.A) y posteriormente el SPECT de fase temprana realizado con ^{99m}Tc -sestamibi. (figura 48.B).

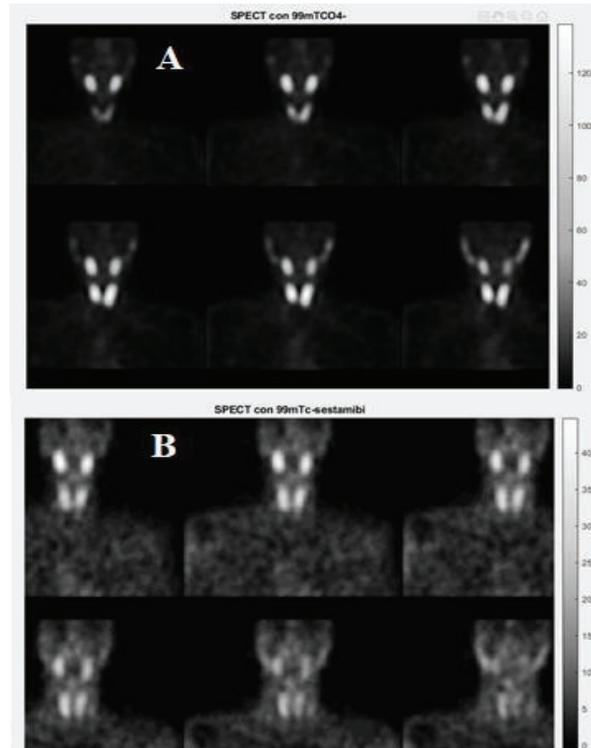


Figura 48. Imágenes SPECT tempranas donde se visualizan en A. las tiroides y B. tanto las tiroides como las paratiroides.

Como se le administraron dos inyecciones al paciente, al realizar una sustracción total del SPECT se ve que hay un desplazamiento de las imágenes obtenidas con ^{99m}Tc -sestamibi (figura 49), por lo que la sustracción es errónea.

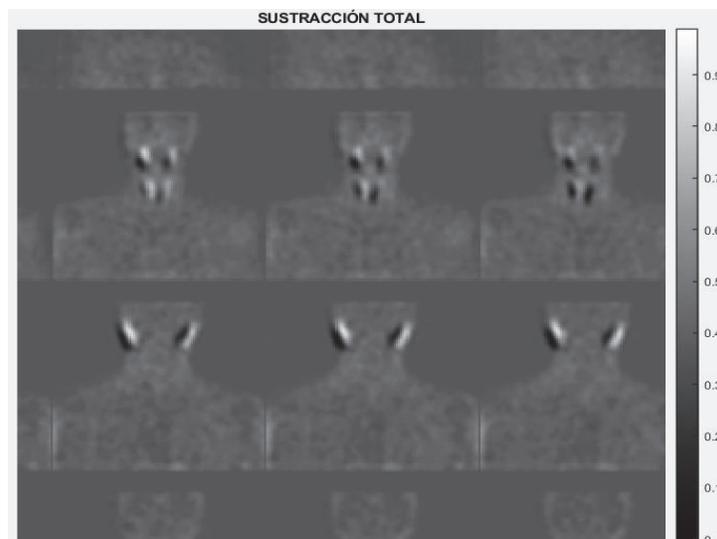


Figura 49. Sustracción total errónea ya que las imágenes se encuentran mal corregistradas.

Debido a esto se hizo una sustracción más fina corte a corte, en este caso seleccionamos los cortes para el caso del SPECT con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ y el corte para el caso del SPECT realizado con ^{99m}Tc -sestamibi. Sobre el corte tiroideo se realizó una segmentación para despejar la tiroides de las glándulas salivales (figura 50.A), luego una vez segmentada la tiroides se le aplicó un umbralizado (figura 50.B).

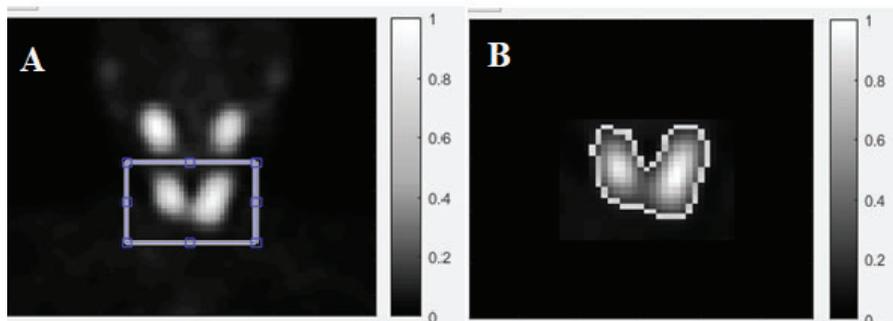


Figura 50. Operaciones realizadas sobre el corte 24. A. Segmentación del tejido de interés (tiroides) respecto del fondo. B Umbralizado (valor umbral: 0.126984).

Sobre el corte del SPECT realizado con ^{99m}Tc -sestamibi y con ayuda del contorno generado del umbralizado anterior se realizaron las transformaciones rígidas para obtener un correcto corregistro (figura 51. A), luego se generó el ROI sobre el cual se obtuvo la sustracción (figura 51.B).

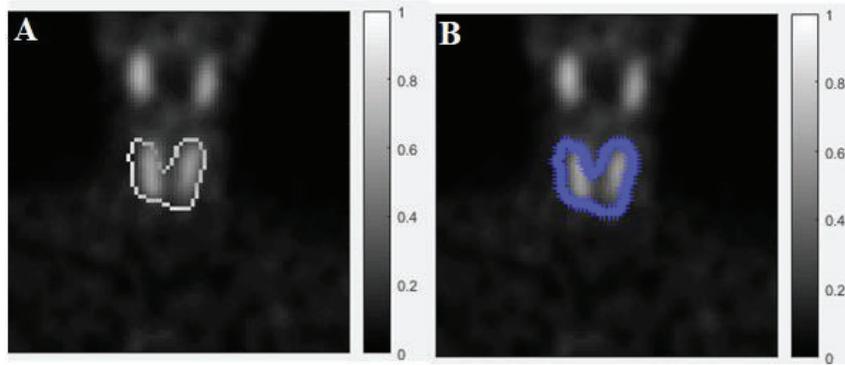


Figura 51. Operaciones realizadas sobre el corte 23. A. Se realizaron transformaciones rígidas (traslación horizontal: -2; traslación vertical: 2; rotación: 0°) para tener un correcto corregistro. B. ROI generado para poder obtener la sustracción.

Una vez que se hizo doble clic sobre el ROI de la figura 51.B, se obtuvo la sustracción con un FN fijo el cual se fue ajustando. A modo de comparativa se mostró también el resultado obtenido en el centellograma planar.

5.8.4.1.2. Paciente 2

Se cargaron las imágenes obtenidas a partir del SPECT realizado con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (figura 52.A) y posteriormente el SPECT de fase temprana realizado con ^{99m}Tc -sestamibi. (figura 52.B).

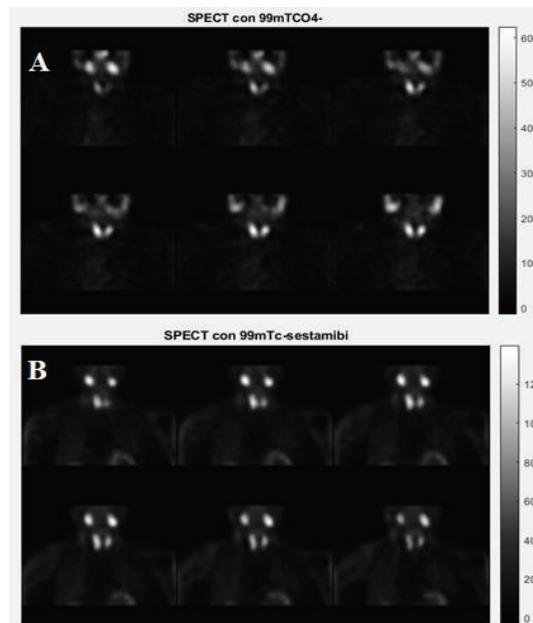


Figura 52. Imágenes SPECT tempranas donde se visualizan en A. las tiroides y B. tanto las tiroides como las paratiroides.

Como se le administraron dos inyecciones al paciente, al realizar una sustracción total, ocurre lo mismo que el caso anterior por lo que se hizo una sustracción más fina corte a corte, para ello, seleccionamos los cortes homólogos para el caso del SPECT con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ y el corte para el caso del SPECT realizado con ^{99m}Tc -sestamibi. Sobre el corte tiroideo se realizó una segmentación para despejar la tiroides de las glándulas salivales (figura 53.A), luego una vez segmentada la tiroides se le aplicó un umbralizado (figura 53.B).

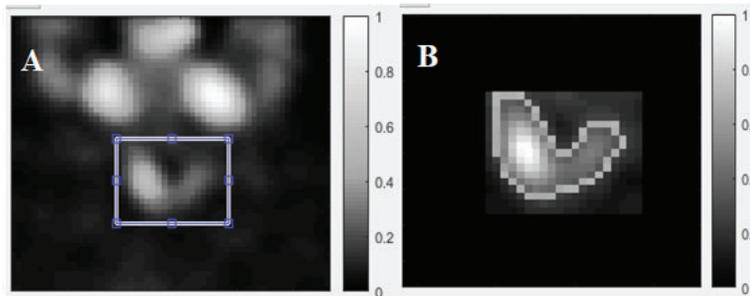


Figura 53. Operaciones realizadas sobre el corte 19. A. Segmentación del tejido de interés (tiroides) respecto del fondo. B Umbralizado (valor umbral: 0.174603).

Sobre el corte del SPECT realizado con ^{99m}Tc -sestamibi y con ayuda del contorno generado del umbralizado anterior se realizaron las transformaciones rígidas para tener un correcto corregistro (figura 54. A), luego se generó el ROI sobre el cual se obtuvo la sustracción (figura 54. B). Con ese ROI se ajustó manualmente a la región de interés (figura 54.C).

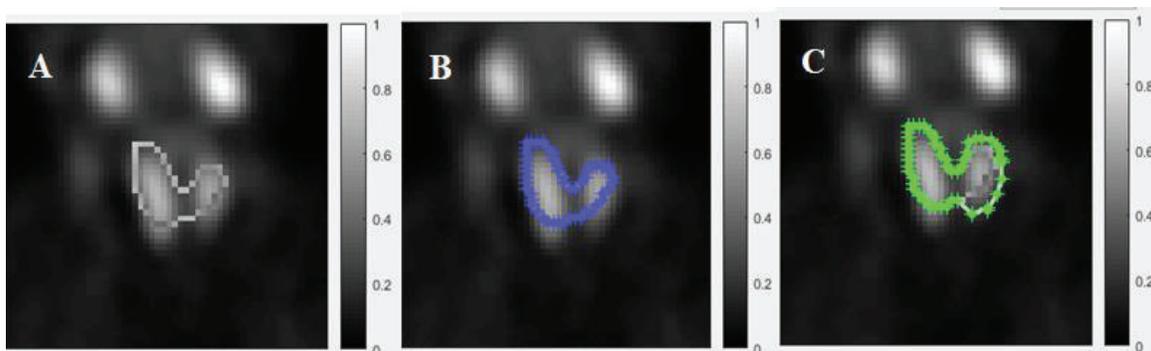


Figura 54. Operaciones realizadas sobre el corte tiroideo. A. Se realizaron transformaciones rígidas (traslación horizontal: 2; traslación vertical: 4; rotación: -4°) para tener un correcto corregistro. B. ROI generado para poder obtener la sustracción. C. Ajuste manual del ROI sobre el cual se calculó la sustracción.

Una vez que se hizo doble clic sobre el ROI ajustado de la figura 54.C, se obtuvo la sustracción con un FN fijo el cual se fue variando. A modo de comparativa se mostró también el resultado obtenido en el centelleograma planar.

5.9. Experimentos de cuantificación.

5.9.1. Comparación Matlab vs xeleris

El primer experimento se realizó para comprobar si la guía diseñada en Matlab leía correctamente los archivos DICOM importados y que el código de la misma estaba bien programado para obtener resultados idénticos de cuentas máximas en comparación con un software comercial aprobado para uso clínico, Xeleris. Para ambos softwares se midieron mediante regiones de interés (Rois circulares) corte a corte las cuentas máximas del inserto paratiroideo como medida objetiva para comparar ambos softwares, ya que el valor de estas no depende del tamaño del Roi. Las cuentas máximas de una región pertenecen al vóxel con el mayor número de cuentas, por lo tanto, si en ambos softwares se mide la misma región con un Roi. aproximadamente del mismo tamaño, las cuentas máximas se espera que sean las mismas. Los insertos paratiroideos fueron dispuestos en el fantoma de cuello como se muestra en la figura 55, los mismos fueron rellenados con las siguientes actividades (tabla 5) y se adquirieron dos SPECT-CT a la hora y a las dos horas post llenado.



Figura 55. Fantoma de cuello con insertos paratiroideos ubicados en ambos extremos inferiores de los insertos rectangulares (tiroideos).

Tabla 5.

Actividades y volúmenes de los insertos.

Inserto	Actividades (μCi)	Volumen (ml)
Tiroides der.	146	16
Tiroides izq.	145	16
Paratir der.	46	0,3
Paratir izq.	45	0,3

Nota. Actividades y volúmenes utilizados para realizar el experimento de validación

5.9.2. Comprobación de varias lesiones en nuestra GUI de Matlab.

Se llevó a cabo un experimento para comprobar que las opciones programadas en nuestro pop up menú funcionan, para este caso se colocaron 2 insertos más teniendo un total de 4 insertos paratiroideos (rellenados con las actividades mostradas en la tabla 6) y se probaron las opciones de cuantificar “2 nódulos”. También se adquirieron dos SPECT-CT a la hora y a las dos horas post llenado. Además se calcularon los washouts de cuentas máximas como la diferencias entre las cuentas máximas tempranas y tardías normalizadas sobre las tempranas.

Tabla 6.

Actividades y volúmenes de los insertos para realizar el experimento de comprobación.

Inserto	Actividades (μCi)	Volumen (ml)
Tiroides derecha	146	16
Tiroides izquierda	145	16
Paratir. derecha superior	59	0,3
Paratir. izquierda superior	54	0,3
Paratir. derecha inferior	46	0,3
Paratir. izquierda inferior	45	0,3

Nota. Actividades y volúmenes utilizados para el experimento de comprobación de 4 lesiones.

5.9.3. Caracterización del sistema SPECT

Se llevaron a cabo varios experimentos para poner a prueba la capacidad que posee la GUIDE de cuantificar en actividad y para la obtención del SUV. Lo primero fue caracterizar el sistema SPECT y luego se hizo un experimento de exactitud, a continuación, se detallan las experiencias:

5.9.3.1. Calibración

Para evaluar el desempeño de la guide de cuantificación se obtuvo la sensibilidad tomográfica de nuestro sistema SPECT/CT. Para estos experimentos se utilizó un equipo General Electric Millenium.

5.9.3.2. Factor de calibración

El fantoma de calibración se relleno con 25,54 mCis de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ diluido en 10 litros de agua a las 9:23 AM, se homogenizó y se adquirió un SPECT-CT a las 11:28 AM. Se adquirió según protocolo descrito anteriormente, se obtuvieron cortes axiales, sagitales y coronales del fantoma. Sobre los cortes axiales se delimitó con ayuda de las imágenes de fusión con TC los límites de cada corte axial con un ROI circular hasta completar el volumen (figura 56).

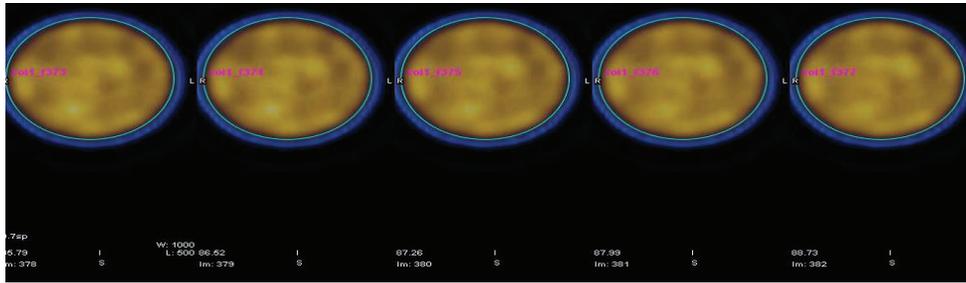


Figura 56. Rois trazados sobre la totalidad del volumen del fantoma de calibración a fin de computar las cuentas totales que serán utilizadas para el cálculo del factor de calibración.

Se computaron las cuentas totales sobre la totalidad del volumen del fantoma a la hora de adquisición. A las cuentas totales se las dividió sobre el tiempo total de adquisición, obteniendo una relación entre cuentas por segundos (cps) y MBq que se utilizó para convertir los valores de cps de las lesiones de los estudios con fantomas y pacientes a unidades de actividad.

Para facilitar los cálculos todas las cuantificaciones se realizaron con el factor de calibración en MBq/ctas ya que todas las imágenes de fantomas y pacientes se adquirieron con la misma duración de las exploraciones. Además, el factor de calibración se aplicó sobre los datos procesados de manera de contar tanto con las cuentas máximas originales como los SUVs disponibles para el análisis de ambos.

Tabla 7

Parámetros parciales para el cálculo del factor de calibración para el fantoma.

Actividad Total		Tiempo por vista	Volumen del fantoma
(MBq)	(mCis)	(seg.)	(ml.)
743,33	20,09	15	10000

Nota. Actividad total decaída a las 11:28 AM

5.9.3.3. Estimación del efecto de volumen parcial

Al no poseer un fantoma de Jaszczak, se utilizaron jeringas rellenas partir de una solución homogénea de 7 mCi-259 MBq $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en 150 ml de agua con distintos volúmenes, diámetros (figura 57.a) y actividades, las cuales fueron medidas a las 9:50 AM .

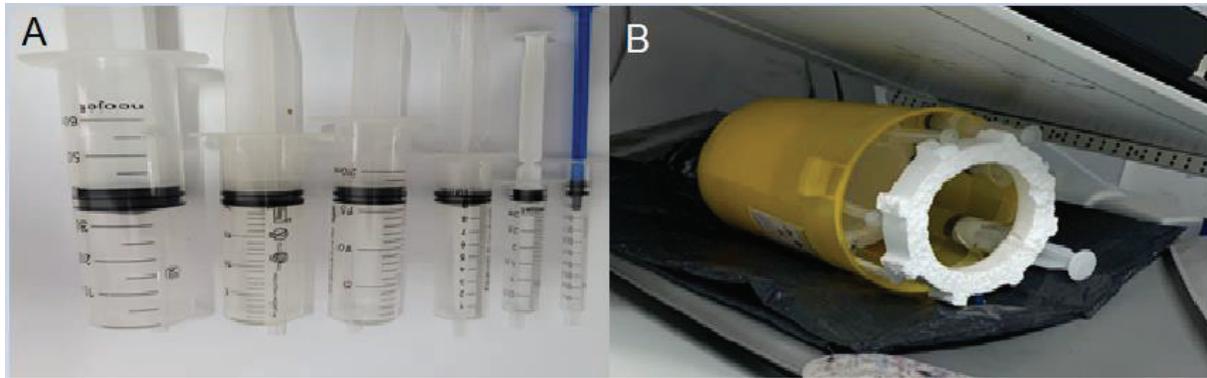


Figura 57. A. Jeringas de distintos volúmenes y diámetros utilizadas para simular lesiones de distintos tamaños. B Tacho de plástico PLA dentro del cual se dispusieron de forma radial seis jeringas.

Tabla 8.
Actividades, volúmenes y diámetros de las jeringas

Volumen de los insertos (ml)	Diámetros (mm)	Actividad neta al momento de adquisición MBq (11:02 AM)
30 ml	30	39,59
18 ml	22	20,46
15 ml	18	18,65
8 ml	15	10,32
5 ml	12	6,77
0,8ml	5	1,11

Nota. Insertos (jeringas) de distintos diámetros y volúmenes utilizados para el experimento de estimación del efecto de volumen parcial

La disposición de las jeringas fue radial en un tacho de plástico de 20 cm de diámetro aproximadamente (figura 57.b). Utilizando este dispositivo se adquirió y se procesó un SPECT-CT a las 11:02 AM (tabla 8) con los mismos parámetros de adquisición y procesamiento mencionados anteriormente (figura 58). La segmentación y la cuantificación se realizaron en el software Xeleris utilizando las imágenes TC para dibujar los rois y obtener lo más aproximadamente posible los volúmenes reales.

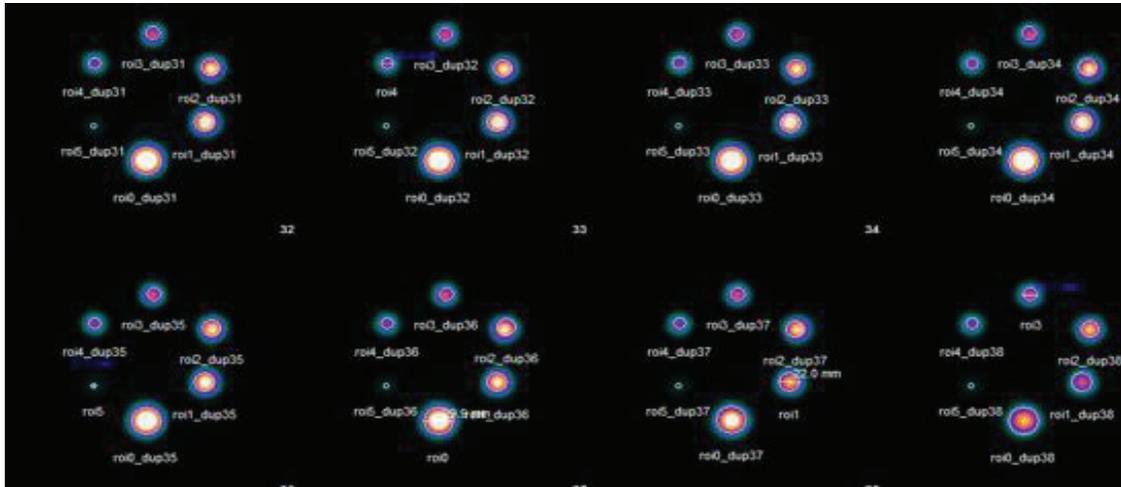


Figura 58. SPECT realizado a las jeringas dispuestas en el tacho PLA de forma radial.

Utilizando el factor de conversión obtenido se calcularon las actividades de cada jeringa, las actividades calculadas se dividieron sobre las actividades teóricas o esperadas a la hora de la adquisición para obtener una curva de recuperación del contraste ($RC_{ctas\ totales}$) en función del tamaño de la lesión para el caso de las cuentas totales.

$$RC_{ctas\ totales} = \frac{\text{Actividad total calculada}}{\text{Actividad real al momento de la adquisición}} \quad (\text{Ec19})$$

5.9.3.4. Experimento de exactitud

Se realizó un experimento para calcular el grado de certeza del sistema SPECT-CT para cuantificar actividades sobre objetos de volúmenes comparables a esta aplicación clínica. Para ello se rellenaron los insertos tiroideos y paratiroideos del fantoma de cuello con ^{99m}Tc y se adquirió un SPECT a la hora. (tabla 9). Luego se procesaron y cuantificaron las imágenes obtenidas de los insertos, la actividad calculada se comparó con la real. La segmentación se realizó en la terminal Xeleris utilizando el CT para obtener los volúmenes reales.

Tabla 9.
Actividades reales de los insertos.

Insertos	Actividad real (MBq)	Volumen (ml)
Tiroides derecha	4,72	16
Tiroides izquierda	4,79	16
Paratir derecha	2,15	0,3
Paratir izquierda	2,12	0,3

Nota. Actividades de los insertos utilizados para el experimento de exactitud

Finalmente se calculó sobre el fantoma el $SUV_{m\acute{a}x}$, el Washout del $SUV_{m\acute{a}x}$ y de cuentas máximas para ello, se utilizaron los siguientes parámetros:

Tabla 10

Parámetros para calcular el $SUV_{m\acute{a}x}$ sobre el fantoma.

	Actividades iniciales	Hora de llenado	Hora del primer SPECT	Hora del segundo SPECT
Paratiroides derecha	2,66 MBq-71,89 uCi	08:43	09:50	10:33
Paratiroides izquierda	2,63 MBq-71,08 uCi	08:45		

Nota. Actividades y horas utilizadas para el cálculo del $SUV_{m\acute{a}x}$ sobre el fantoma

Posteriormente se hizo una **comprobación “manual”** del cálculo del SUV para comprobar si los códigos ejecutados por la GUI fueron correctos.

5.9.4. Aplicación de la metodología en las imágenes del fantoma.

5.9.4.1. Comparación Xeleris Vs Matlab.

Para comparar nuestra GUI de cuantificación se trazaron ROIs a lo largo de los cortes hasta cubrir el volumen, lo mismo se hizo en Xeleris (figura 59); el resultado obtenido en nuestra GUI se exportó a Excel y se comparó con el resultado obtenido en Xeleris

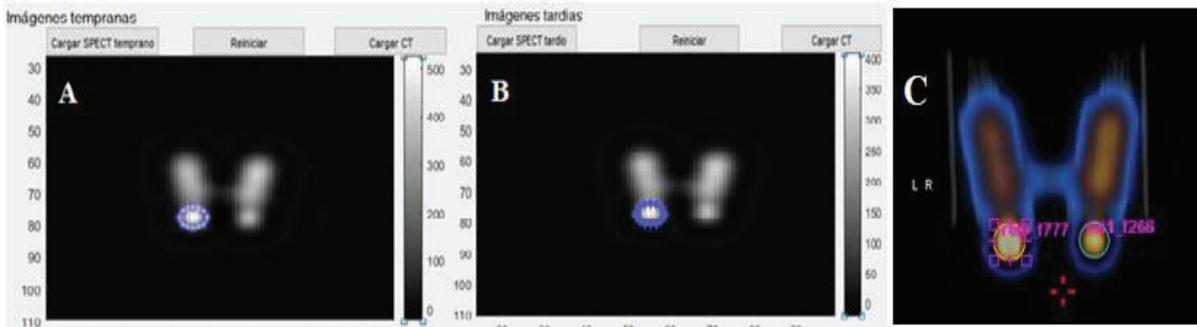


Figura 59. ROI trazado en A y B. nuestra GUI de cuantificación sobre el inserto paratiroideo derecho del A. SPECT temprano y B. replicado automáticamente sobre el SPECT tardío. C. ROI trazado en XELERIS, sobre el inserto paratiroideo derecho.

5.9.4.2. Comprobación del funcionamiento del código de la GUI

Luego se trazaron, sobre el fantoma que contenía 4 insertos paratiroideos, Rois (figura 60); la estadística obtenida se exporto a Excel y se calcularon los Washout de las cuentas máximas.

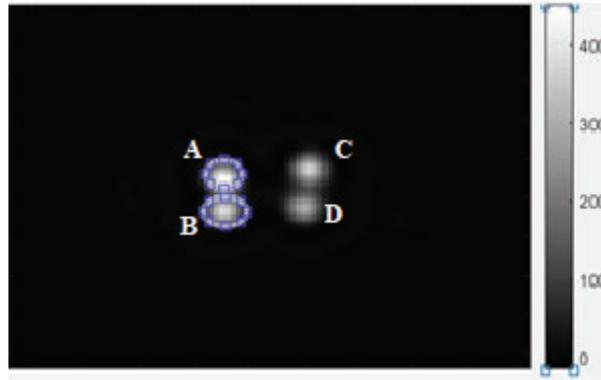


Figura 60. Imagen de insertos paratiroideos ubicados en distintas posiciones. A. en el extremo superior derecho del inserto tiroideo. B en el extremo inferior derecho del inserto tiroideo. En A y B se trazaron ROIs de forma consecutiva. C. en el extremo superior izquierdo del inserto tiroideo. D. en el extremo inferior izquierdo del inserto tiroideo.

5.9.4.3. Cálculo del $SUV_{m\acute{a}x}$ sobre el fantoma

Sobre el fantoma se calculó el $SUV_{m\acute{a}x}$ y las cuentas máximas (figura 61); los resultados fueron exportados a excel y se calcularon los washout de cuentas máximas y de $SUV_{m\acute{a}x}$ en nuestra GUI se utilizaron los parámetros de la tabla 10 y fueron colocados en el panel “SUV” de la misma (ver anexo 10.2).

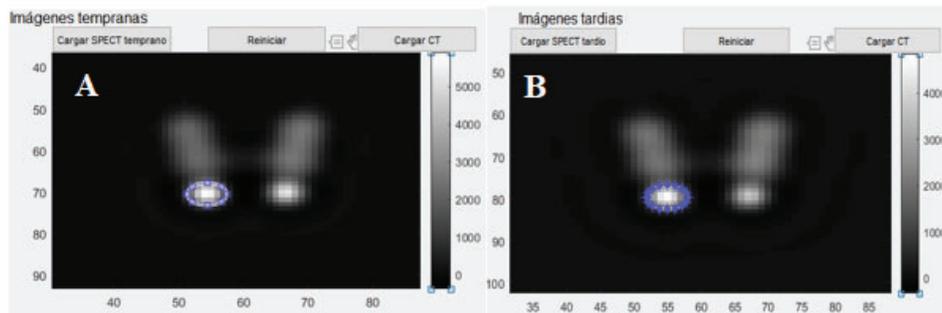


Figura 61. Rois trazado sobre el corte 35 de la A. imagen temprana del inserto derecho y Replicado en el corte 35 tardío del mismo.

5.9.5. Cuantificación en pacientes.

Para el protocolo de adquisición en pacientes se realizó un SPECT sin CT en la fase temprana y SPECT CT en la fase tardía. Ello nos permitió disminuir la dosis sobre el paciente y realizar el CT en la fase de mayor utilidad clínica.

Se calculó en imágenes clínicas a partir de una muestra de 25 pacientes: cuentas máximas tempranas y tardías, el $SUV_{m\acute{a}x}$ tardío, y el washout de cuentas máximas. Una vez obtenidas las cuentas máximas el washout consistió en hacer una resta de los valores obtenidos en la

imagen del SPECT temprano y la imagen del SPECT tardío y dividirlos por los valores obtenidos en la imagen del SPECT temprano. Para que las cuantificaciones de cuentas máximas sean comparables en ambas etapas no se realizaron correcciones de atenuación y scatter en el cálculo del washout.

$$\text{Washout ctas. máx} = \frac{\text{Ctas. máx. SPECT temp} - \text{Ctas. máx. SPECT tardía}}{\text{Ctas. máx. SPECT temprano}} \quad (\text{Ec20})$$

Es importante remarcar que para el caso del cálculo del $\text{SUV}_{\text{máx}}$ (Ec21):

$$\text{SUV}_{\text{máx}} = \frac{\frac{\text{Actividad máxima en un voxel (MBq)}}{\text{volumen de un voxel (ml)}}}{\text{Actividad inyectada decaída (MBq)}} * \text{peso del paciente (g)} \quad (\text{Ec21})$$

La fórmula se expresa en concentración de actividad, entonces se utiliza la expresión: cuentas máximas/ml * FC, por lo que el tamaño del vóxel utilizado en esta tesis fue:

$$\text{Volumen del vóxel} = (2.945 \text{ mm})^3 = 25.54 \text{ mm}^3 (0,0255 \text{ ml}).$$

5.9.5.1. Aplicación de la metodología en las imágenes de los pacientes.

Sobre las imágenes de los pacientes se realizó la cuantificación de las mismas para ello se trazaron ROIs en las regiones donde los médicos informantes localizaron el potencial tejido paratiroideo hiperfuncionante (figura 62), también se trazaron ROIs sobre la tiroides contralateral, los resultados obtenidos se extrapolaron a Excel, en donde se calcularon los washout y se realizaron los gráficos.

Para cada imagen temprana y tardía de cada paciente se cuantificaron las cuentas máximas sobre los SPECT sin corrección de atenuación – scatter. Mientras que el $\text{SUV}_{\text{máx}}$ fue calculado sobre los SPECT/CT tardíos corregidos por atenuación – scatter.

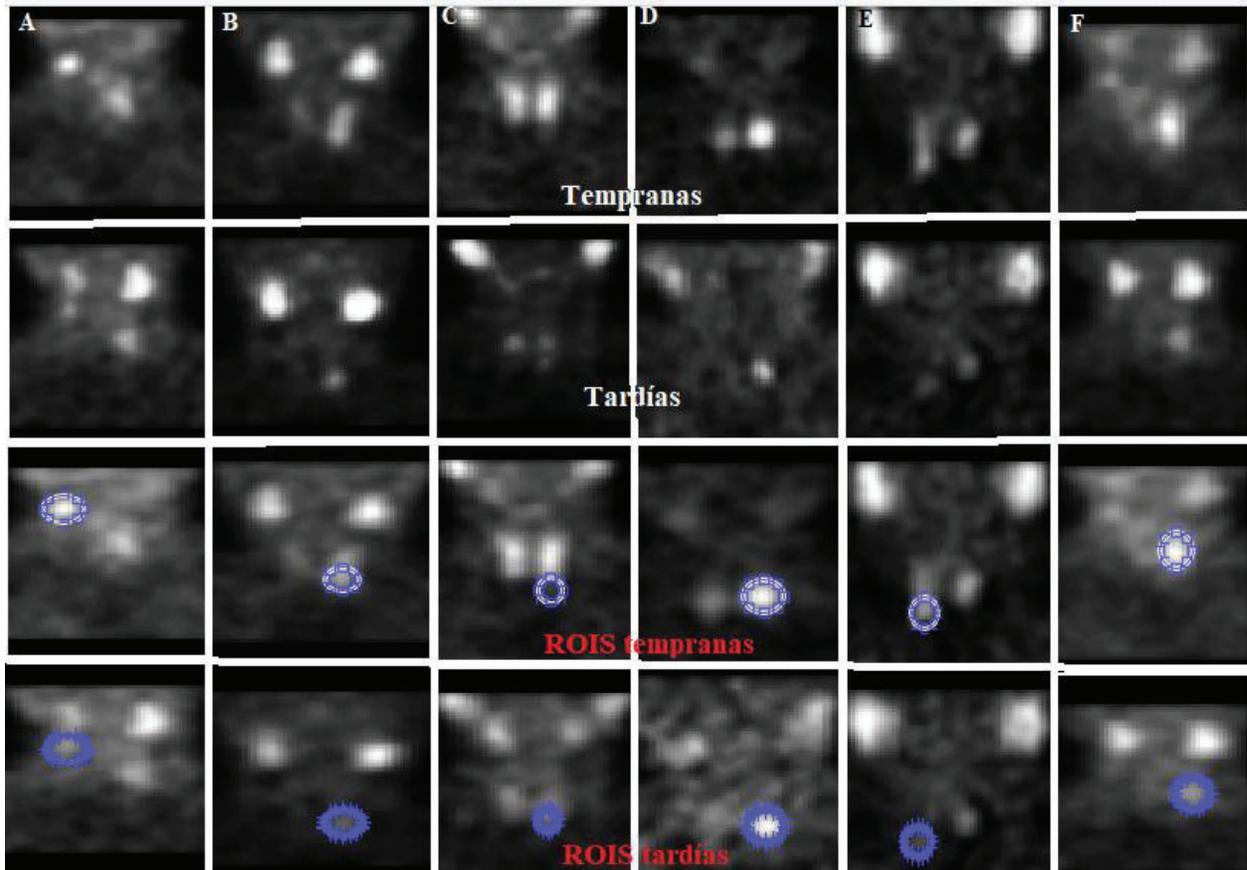


Figura 62. De arriba hacia abajo, filas correspondientes a las imágenes tempranas y tardías de los pacientes sobre las cuales se trazaron los ROIs para poder obtener la estadística. A-F. columnas correspondiente a cada paciente los cuales para cada caso particular se fueron trazando ROIs a fin de obtener el $SUV_{m\acute{a}x}$.

Se realizaron pruebas estadísticas (prueba de Kruskal Wallis) para comparar la captación medida en cuentas máximas de ambos tejidos con respecto a cada fase (temprana y tardía).

Para saber si las diferencias de los washout fueron o no estadísticamente significativas se realizó una prueba Wilcoxon pareada, en donde se consideraron como significativas aquellos valores de p inferiores a 0.05. Finalmente, también se realizó una prueba de Wilcoxon para analizar la captación medida en $SUV_{m\acute{a}x}$ en la fase tardía para ambos tejidos. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el software InfoStat (InfoStat, 2008).

6. RESULTADOS

6.1. Sustracción.

6.1.1. Caso: fantoma con $^{131}\text{I}/^{99\text{m}}\text{TCO}_4^-$ (Simulación de lesiones paratiroides inferiores en lóbulos derecho e izquierdo en SPECT)

Los resultados obtenidos al realizar una sustracción con $^{131}\text{I}/^{99\text{m}}\text{TCO}_4^-$, de forma individual en los planos coronal, sagital y axial fueron los siguientes:

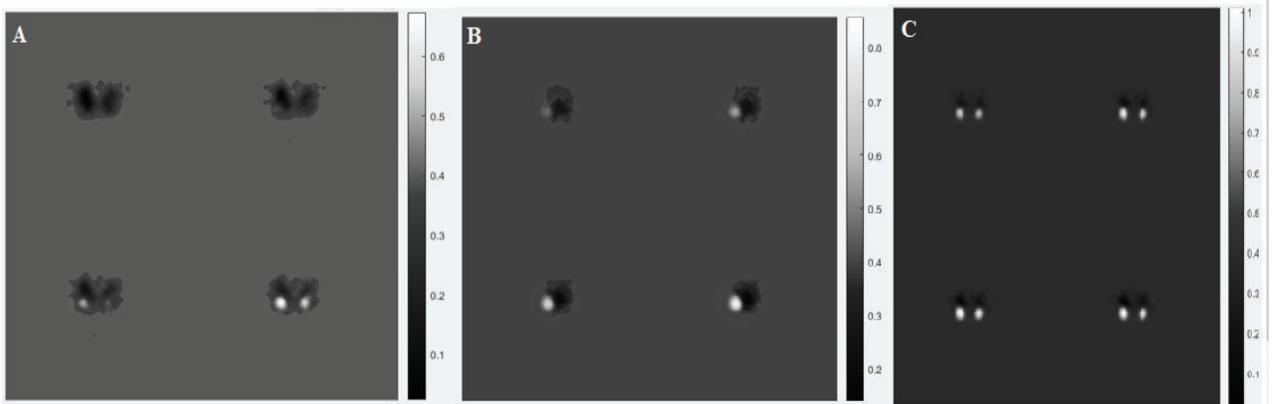


Figura 63. Vista ampliada (cortes 31 a 34) de la sustracción obtenida con un FN fijo de 15.8571 en A. Plano coronal. B. Plano sagital. C. Plano axial.

Al variar los factores de normalización fijos se obtuvieron los siguientes resultados:

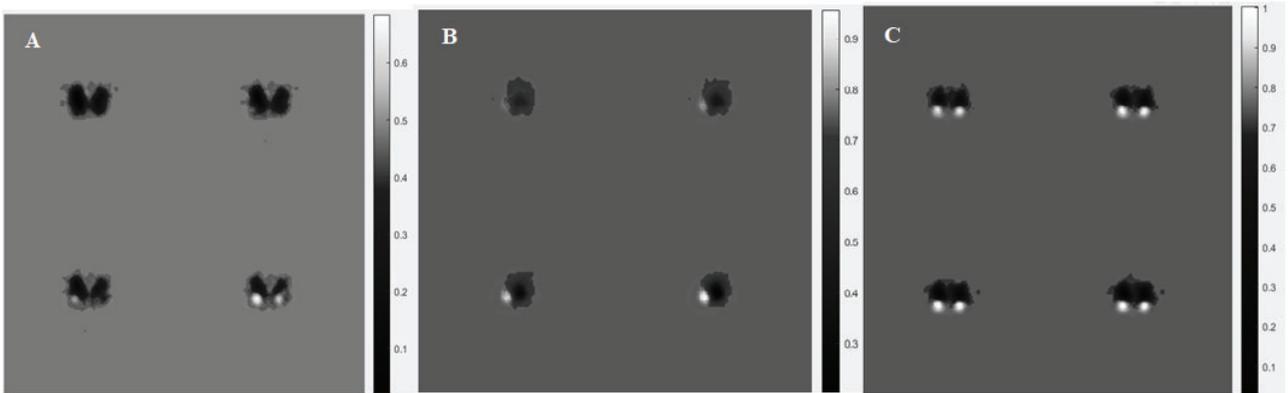


Figura 64. Vista ampliada (cortes 31 a 34) de la sustracción obtenida con un FN variable de 39.3846 en A. Plano coronal. B. Plano sagital. C. Plano axial.

Las imágenes obtenidas al realizar la gammagrafía planar con $^{131}\text{I}/^{99\text{m}}\text{TCO}_4^-$, fueron las siguientes:

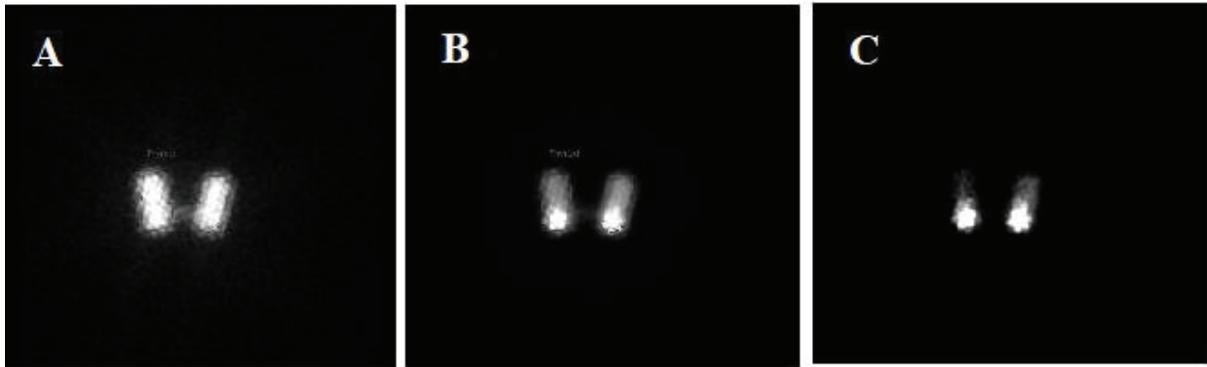


Figura 65. Imágenes del fantoma obtenidas a partir de gammagrafía planar A. Imagen planar del fantoma obtenido con $^{131}\text{I} / ^{99\text{m}}\text{TCO}_4^-$. B. Imagen planar del fantoma tiroideo con los insertos paratiroides llenados de $^{99\text{m}}\text{TCO}_4^-$. C. Sustracción con FN 1.75.

6.1.2. Caso: fantoma con $^{99\text{m}}\text{TCO}_4^-$ y $^{99\text{m}}\text{TCO}_4^-$

6.1.2.1. Resultado 1°. Simulación de lesiones paratiroides en lóbulo superior derecho (LSD) y lóbulo inferior izquierdo (LII) en SPECT con $^{99\text{m}}\text{TCO}_4^-$ (fantoma sin rotar).

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

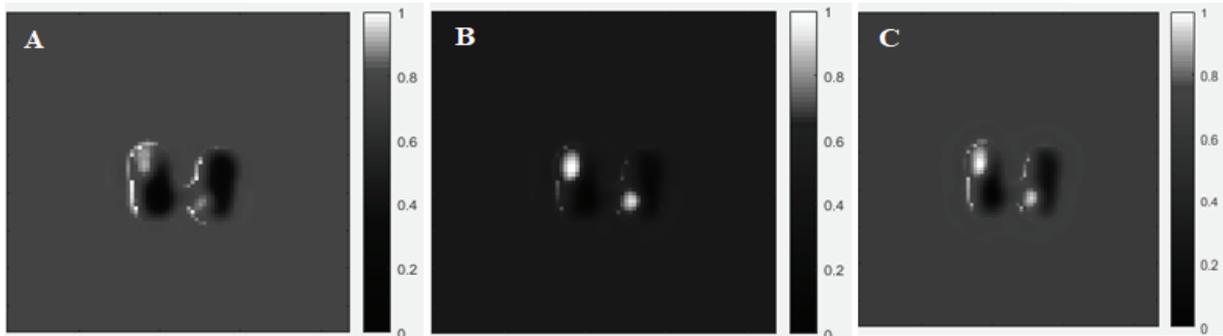


Figura 66. Sustracción obtenida con A. FN fijo de 1,53265. B. FN variable de 1,15942. C. FN variable de 1,30191.

Las imágenes obtenidas al realizar la gammagrafía planar con $^{99\text{m}}\text{TCO}_4^- / ^{99\text{m}}\text{TCO}_4^-$, fueron las siguientes:

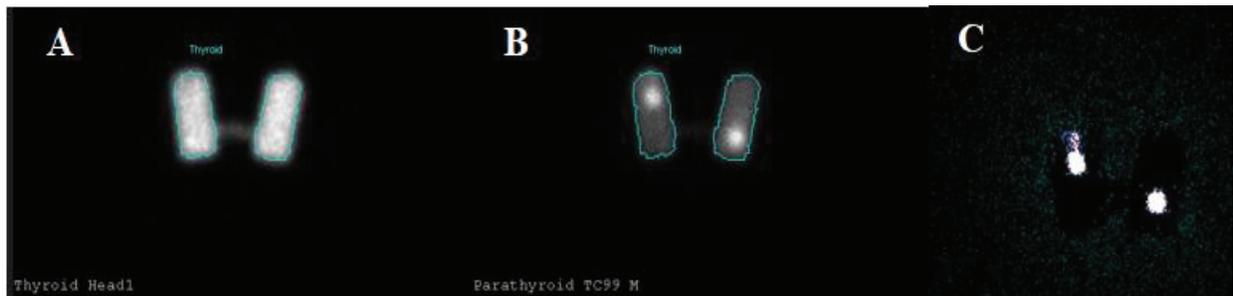


Figura 67. Imágenes del fantoma obtenidas a partir de gammagrafía planar A. Imagen planar del fantoma obtenido con $^{99m}\text{TcO}_4^-$. B. Imagen planar del fantoma con $^{99m}\text{TcO}_4^-$, simulando lesiones inferiores. C. Sustracción con FN 0.75 (o la inversa $1/0.75=1.33$).

6.1.2.2. Resultado 2º Simulación de lesiones paratiroides en LSD y LII en SPECT con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (fantoma rotado)

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:



Figura 68. Sustracción obtenida con A. FN fijo de 1,50318. B. FN variable de 1,15842. C. FN variable de 1,33348.

6.1.2.3. Resultado 3º Simulación de lesiones paratiroides inferiores en lóbulos derecho e izquierdo en SPECT con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (fantoma sin rotar)

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

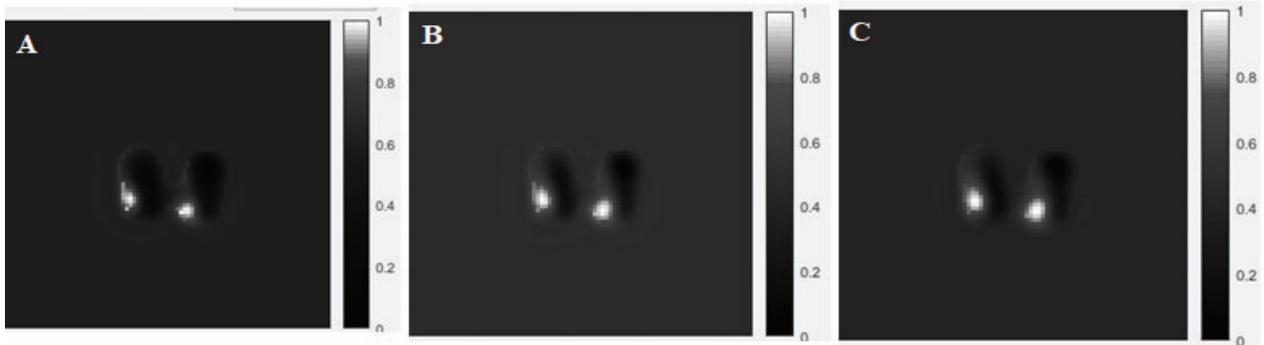


Figura 69. Sustracción obtenida con A. FN fijo de 1,62649. B. FN variable de 1,16506. C. FN variable de 1,3355.

6.1.2.4. Resultado 4º Simulación de lesiones paratiroides inferiores en lóbulos derecho e izquierdo en SPECT con 99mTCO4- (fantoma rotado)

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

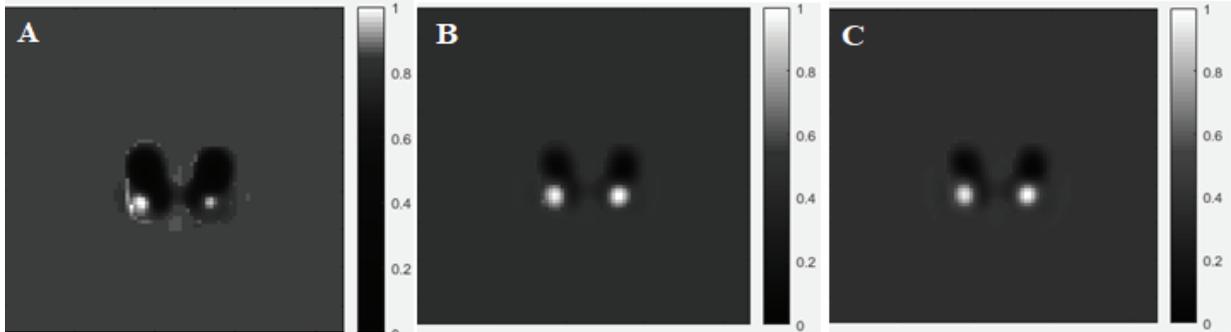


Figura 70. Sustracción obtenida con A. FN fijo de 2,25931. B. FN variable de 1,11167. C. FN variable de 1,30191.

6.1.3. Resultados sobre los pacientes sustracción

6.1.3.1. Paciente 1

Los resultados obtenidos al realizar la sustracción en el primer paciente fueron los siguientes:

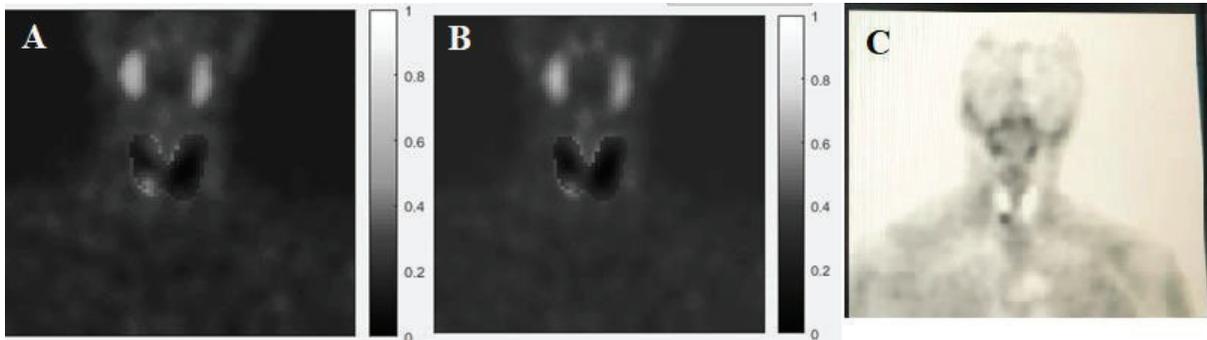


Figura 71. Sustracción en nuestra GUI de Matlab con FN puntual en A. de 0.217208. y B. ajustado a 0.306024. A modo de comparativa se mostró en C. la sustracción obtenida con el SPECT planar con FN de 1.25 (o a la inversa $1/1.25=0.8$).

6.1.3.2. Paciente 2

Los resultados obtenidos al realizar la sustracción en el segundo paciente fueron los siguientes:

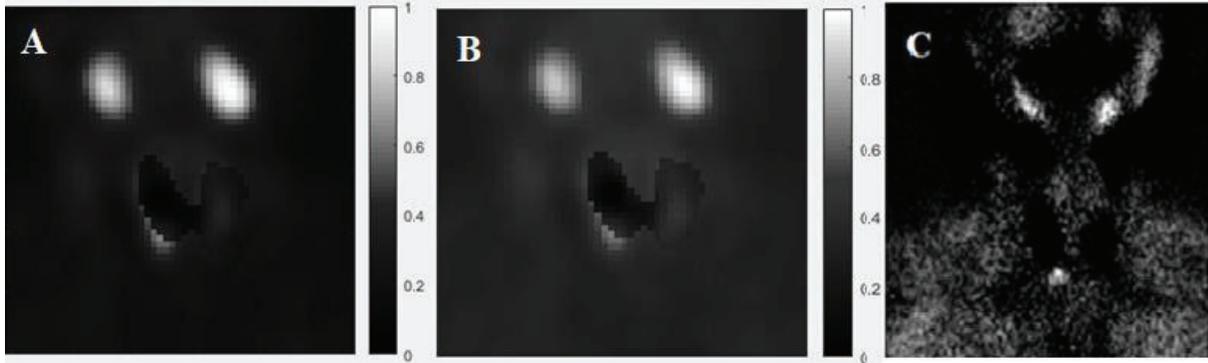


Figura 72. Sustracción en nuestra GUI de Matlab con FN puntual en A. de 1.20807. y B. ajustado a 1.3286. A modo de comparativa se mostró en C. la sustracción obtenida con el SPECT planar con FN de 0.75 (o la inversa $1/0.75=1.33$).

6.2. Cuantificación

6.2.1. Resultados obtenidos de comparar Matlab vs Xeleris

Al comparar nuestra GUI de cuantificación en entorno Matlab respecto de Xeleris (figura 73) arrojó los siguientes resultados:

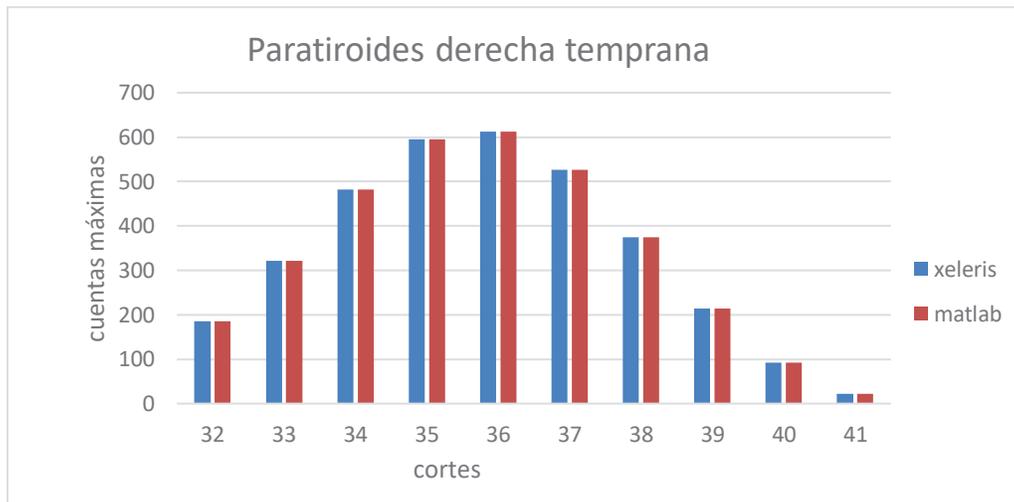


Figura 73. Gráfico correspondiente a las cuentas máximas obtenidas en Matlab (naranja) y Xeleris (azul) al cuantificar corte a corte las imágenes del SPECT temprano, para ello, se trazaron ROIS en el inserto paratiroideo derecho.

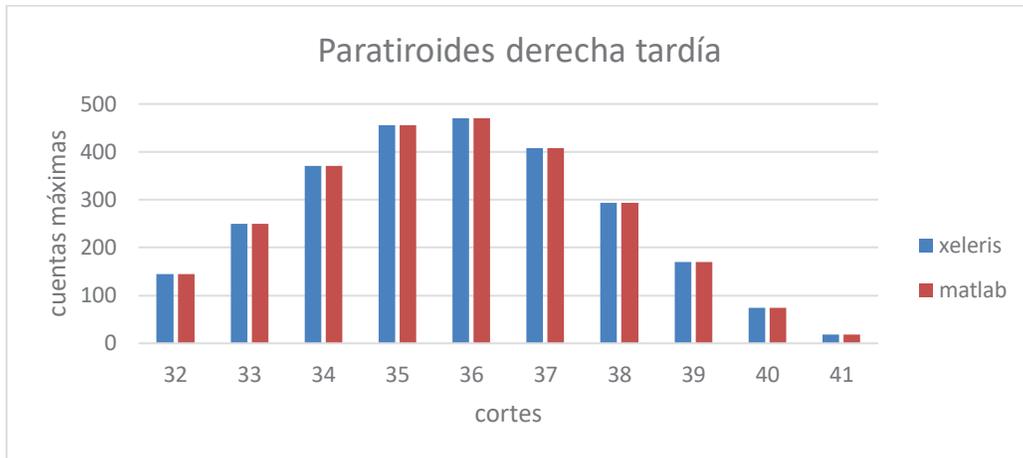


Figura 74. Gráfico correspondiente a las cuentas máximas obtenidas en Matlab (naranja) y Xeleris (azul) al cuantificar corte a corte las imágenes del SPECT tardío, para ello, se trazaron ROIS en el inserto paratiroideo derecho.

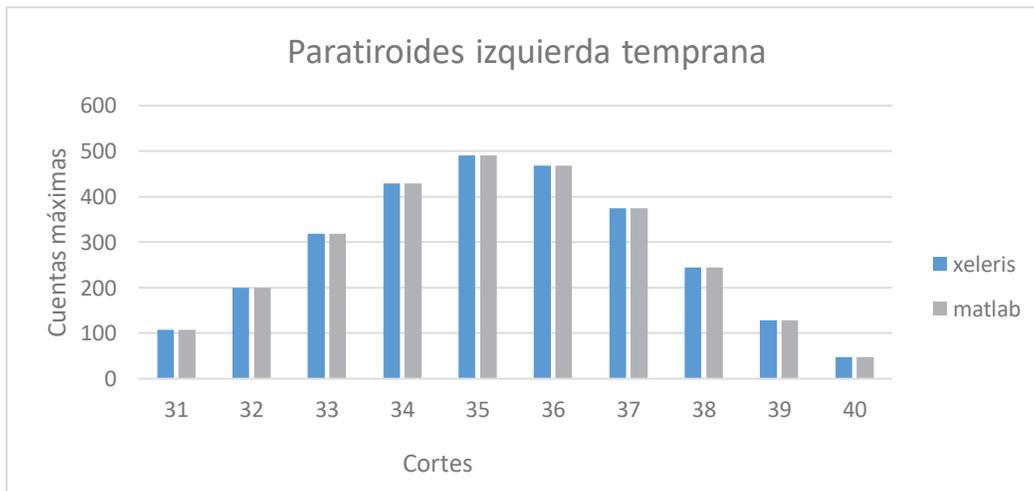


Figura 75. Gráfico correspondiente a las cuentas máximas obtenidas en Matlab (gris) y Xeleris (azul) al cuantificar corte a corte las imágenes del SPECT tardío, para ello, se trazaron ROIS en el inserto paratiroideo izquierdo.

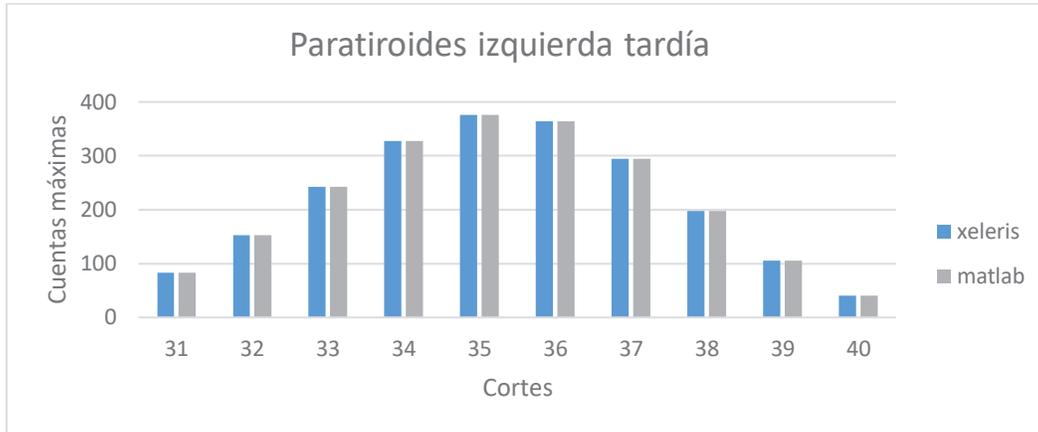


Figura 76. Gráfico correspondiente a las cuentas máximas obtenidas en Matlab (gris) y Xeleris (azul) al cuantificar corte a corte las imágenes del SPECT tardío, para ello, se trazaron ROIS en el inserto paratiroideo izquierdo.

6.2.2. Resultados obtenidos de la comprobación de varias lesiones en nuestra GUI de Matlab

Los resultados arrojados al comparar el Washout de cuentas máximas de todo el volumen entre Xeleris y Matlab fueron los siguientes (tabla 11):

Tabla 11

Washout de cuentas máximas Xeleris vs Matlab. Obtenido según fórmula de ecuación 20.

Inserto paratiroideo	Xeleris		Matlab		Washout de cuentas máximas	
	Cuentas máximas		Cuentas máximas		xeleris	Matlab
	temprana	tardía	temprana	tardía		
Der.Superior	722	497	722	497	31%	31%
Der. Inferior	619	429	619	429	31%	31%
Izq. Superior	678	479	678	479	29%	29%
Izq. Inferior	577	391	577	391	32%	32%

Nota. Resultados a partir del cálculo del washout de cuentas máximas en Xeleris y Matlab.

6.2.3. Resultados del experimento de calibración:

De la cuantificación de las imágenes del fantoma de calibración se obtuvieron 27892385 cuentas para una actividad de 743,33 MBq en un volumen de 10 litros y 900 segundos de tiempo total.

El cálculo del factor de calibración (MBq/cuentas) generó el siguiente resultado:

$$FC = \frac{Act. \text{ tot. del fantoma}}{Ctas. \text{ tot. del fantoma}} = \frac{743,33 \text{ MBq}}{27892385 \text{ ctas.}} = 2,66499 \cdot 10^{-5} \text{ MBq/ctas}$$

((Ec 22)

$$= 0,02398 \text{ MBq/cps}$$

6.2.4. Resultados a partir del experimento de estimación del efecto del volumen parcial.

Los resultados a partir del experimento de estimación del EVP fueron los siguientes:

Tabla 12

Cuentas totales, Actividad calculada y proporción entre la actividad calculada y actividad real decaída.

Volumen de los insertos (ml)	Diámetros (mm)	Actividad neta (Ar) al momento de adquisición en MBq (11:02 AM)	Cuentas totales	Cuentas por segundo(cps)	Actividad calculada (MBq)(Ac)	Ac/Ar
30 ml	30	39,59	1482010	1646,67	39,49	0,99747411
18 ml	22	20,46	727713	808,57	19,38	0,947214076
15 ml	18	18,65	600813	667,57	16,01	0,85844504
8 ml	15	10,32	229914	255,46	6,12	0,593023256
5 ml	12	6,77	117666	130,74	3,13	0,462333826
0,8ml	5	1,11	4860	5,4	0,13	0,117117117

Nota. Resultados a partir del experimento de estimación del EVP

El gráfico del experimento de la estimación del evp realizado al fantoma con jeringas se muestra a continuación:

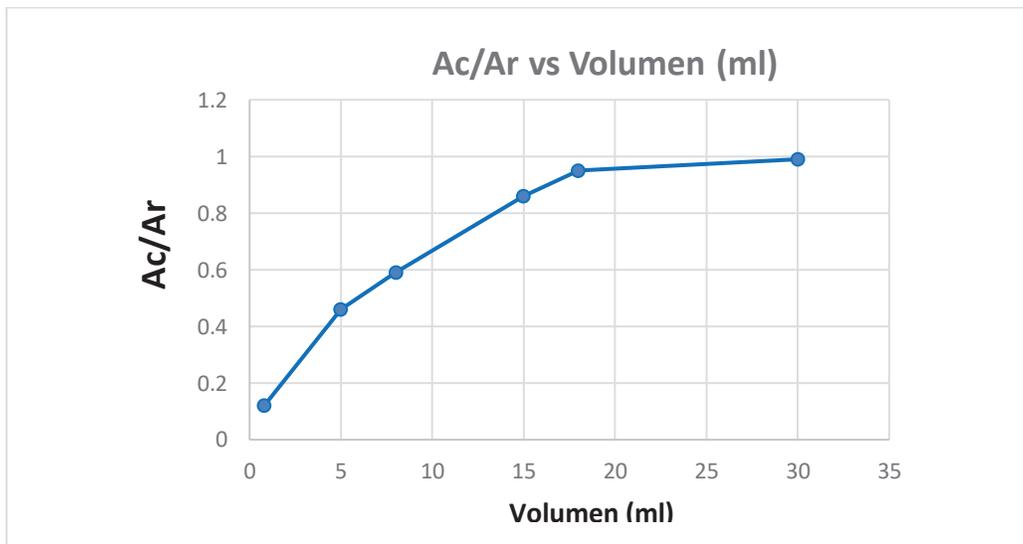


Figura 77. Curva de evp de cuentas totales.

6.2.5. Resultados obtenidos a partir del experimento de exactitud.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Tabla 13.

Actividades calculadas de los insertos a partir del FC.

Insertos	Actividad real (MBq)	Volumen (ml)	Cuentas totales	Cps	Actividad calculada MBq	Ac/Ar
Tiroides derecha	4,72	16	144572	160,63	3,85	0,81
Tiroides izquierda	4,79	16	143910	160	3,83	0,8
Paratir derecha	2,15	0,3	7001	8	0,19	0,09
Paratir izquierda	2,12	0,3	6555	7,28	0,17	0,08

Nota. Resultados obtenidos a partir del experimento de exactitud.

Asimismo, los resultados que se obtuvieron al calcular el $SUV_{m\acute{a}x}$ son los mostrados a continuación.

Tabla 14.

Cuentas máximas, $SUV_{m\acute{a}x}$ y Washout de $SUV_{m\acute{a}x}$.

Inserto paratiroideo	SPECT					
	Cuentas máximas temprano	Cuentas máximas tardío	Suv máx temprano	Suv máx tardío	Washout cuentas máximas	Washout suv máx
Derecho	715	591	63.56	57.06	17,34%	10.21%
Izquierdo	694	610	62.4	59.57	12,10%	4.52%

Nota. Resultados obtenidos sobre el fantoma de cuello.

6.2.6. Comprobación “manual” de los valores obtenidos por nuestra GUI sobre el inserto paratiroideo izquierdo del fantoma:

Tabla 15

Datos necesarios:

FC (MBq/ctas)	Peso (gr)	Dosis Admin. (MBq)	Ctas. Máx.		Vol. del vóxel (ml)	Admin. (hs)	Hora	
			1° SPECT	2° SPECT			1° SPECT (hs)	2° SPECT (hs)
2,66499E-05	200	2.63	694	610	0.02554	08:45	09:50	10:33

Nota. Datos necesarios para poder calcular el SUV_{máx} y el washout de SUV_{máx} y cuentas máximas

Cálculos

Dt1=tiempo transcurrido entre la hora de administración 8:45 hs y el primer SPECT (hs)

$$Dt1=50 \text{ min} = \left(\frac{65 \text{ min}}{60 \text{ min}}\right) = 1.0833 \text{ hs}$$

Dt2=tiempo transcurrido entre la hora de administración y el segundo SPECT (hs)

$$Dt2=1,8 \text{ horas}$$

Concentración de actividad máxima en el vóxel = $A = \frac{\text{Cuentas máximas} * FC}{\text{volumen del vóxel}}$ (Ec23)

$$A = \frac{694 * (0.0000266499)}{0.0255 \text{ ml}} = 0.7241 \frac{\text{MBq}}{\text{ml}} \frac{\text{cuentas}}{\text{cuentas}}$$

Fórmula de decaimiento para el SUV_{máx} temprano

$$A(t) = A(o) * e^{-\left(\frac{\ln 2}{\lambda} * Dt1\right)} \quad (\text{Ec24})$$

$$A(t) = 2.63 \text{ MBq} * e^{-\left(\frac{0.69315}{6.0067 \text{ hs}} * 1.0833 \text{ hs}\right)}$$

$$A(t) = 2.32 \text{ MBq}$$

SUV_{máx} temprano = $\frac{\text{cuentas máximas } 1^\circ \text{ SPECT} * FC}{\frac{\text{volumen del vóxel}}{\text{actividad decaída (1}^\circ \text{ SPECT)}}} * \text{Peso paciente}$ (Ec25)

$$\text{SUV}_{\text{máx}} \text{ temprano} = \frac{694 * 0.0000266499}{\frac{0.02554}{2.32}} * 200 = 62.40$$

Fórmula de decaimiento para el $\text{SUV}_{\text{máx}}$ tardío

$$A(t) = A(o) * e^{-\left(\frac{\ln 2}{\lambda} * Dt\right)} \quad (\text{Ec26})$$

$$A(t) = 2.63 \text{ MBq} * e^{-\left(\frac{0.69315}{6.0067 \text{ hs}} * 1.8 \text{ hs}\right)}$$

$$A(t) = 2.137 \text{ MBq}$$

$$\text{SUV}_{\text{máx}} \text{ tardío} = \frac{\text{cuentas máximas } 2^{\circ} \text{ SPECT} * FC}{\frac{\text{volumen del voxel}}{\text{actividad decaída (} 2^{\circ} \text{ SPECT)}}} * \text{Peso paciente} \quad (\text{Ec27})$$

$$\text{SUV}_{\text{máx}} \text{ tardío} = \frac{610 * 0.0000266499}{\frac{0.02554}{2.137}} * 200 = 59.57$$

Washout

$$\text{Washout}_{\text{Ctas. Max.}} = \frac{\text{Cuentas máximas } 1^{\circ} \text{ SPECT (temprano)} - \text{cuentas máximas del } 2^{\circ} \text{ SPECT (tardío)}}{\text{Cuentas máximas } 1^{\circ} \text{ SPECT (temprano)}} \quad (\text{Ec28})$$

$$\text{Washout}_{\text{Ctas. máx}} = \frac{694 - 610}{694} = 0.118 = 12.1\%$$

$$\text{Washout}_{\text{SUV máx}} = \frac{\text{SUV máx temprano} - \text{SUV máx tardío}}{\text{SUV máx temprano}} \quad (\text{Ec29})$$

$$\text{Washout}_{\text{SUV máx}} = \frac{62.4 - 59.57}{62.44} = 0.046 = 4.53\%$$

No se registraron diferencias entre el washout de cuentas máximas calculado manualmente y el calculado por la guía, mientras que el desvío del washout de $\text{SUV}_{\text{máx}}$ es del 1%.

6.2.7. Resultados obtenidos sobre los pacientes.

Los resultados obtenidos para todos los pacientes utilizando cuentas máximas fueron los siguientes:

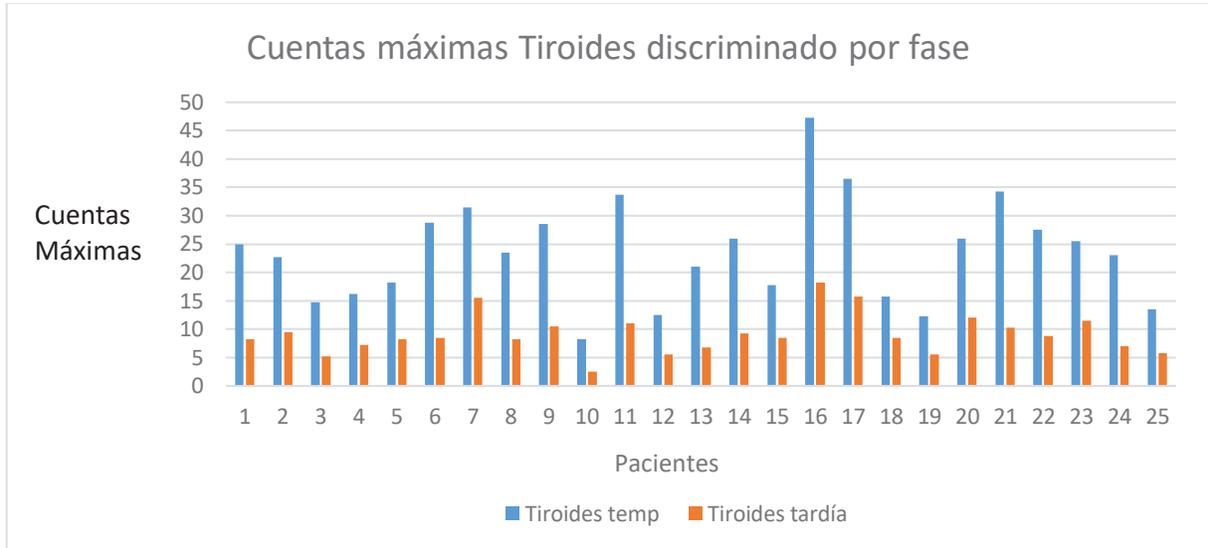


Figura 78. Gráfico pormenorizado de cuentas máximas de las tiroides para cada paciente.

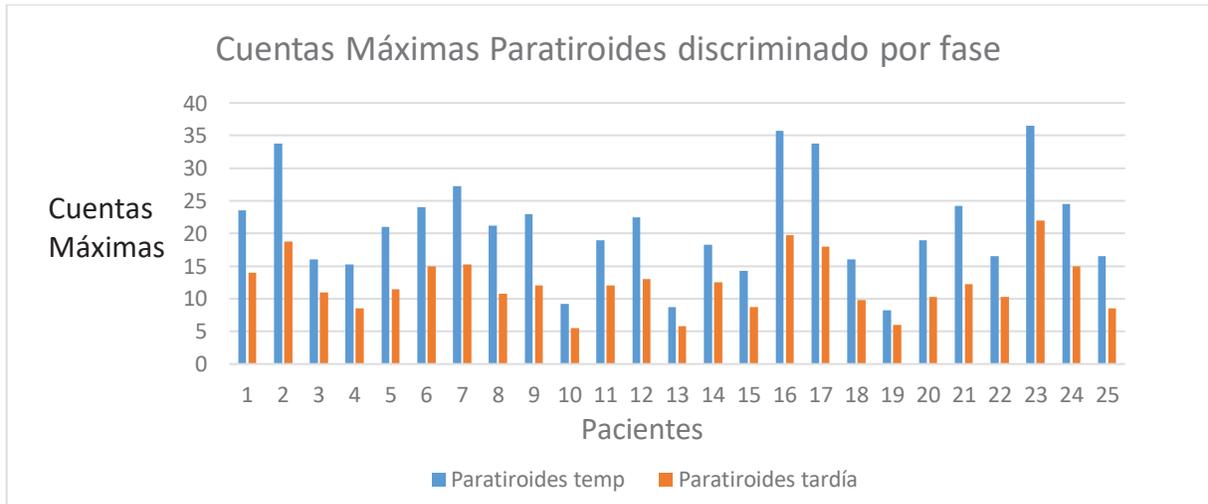


Figura 79. Gráfico pormenorizado de las cuentas máximas de las paratiroides para cada paciente.

Sobre esos gráficos pormenorizados se obtuvieron los promedios y desvíos estándares de las cuentas máximas (figura 80, tabla 16) y washout de cuentas máximas (figuras 81 y 82, tabla 17)

El análisis no paramétrico de la varianza empleando Kruskal Wallis reveló que las cuentas máximas difieren significativamente entre ambas fases, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tejidos dentro de cada fase. Además se encontró

que la captación de la tiroides temprana fue significativamente mayor que el tejido tiroideo tardío (H=53,30; p<0,0001).

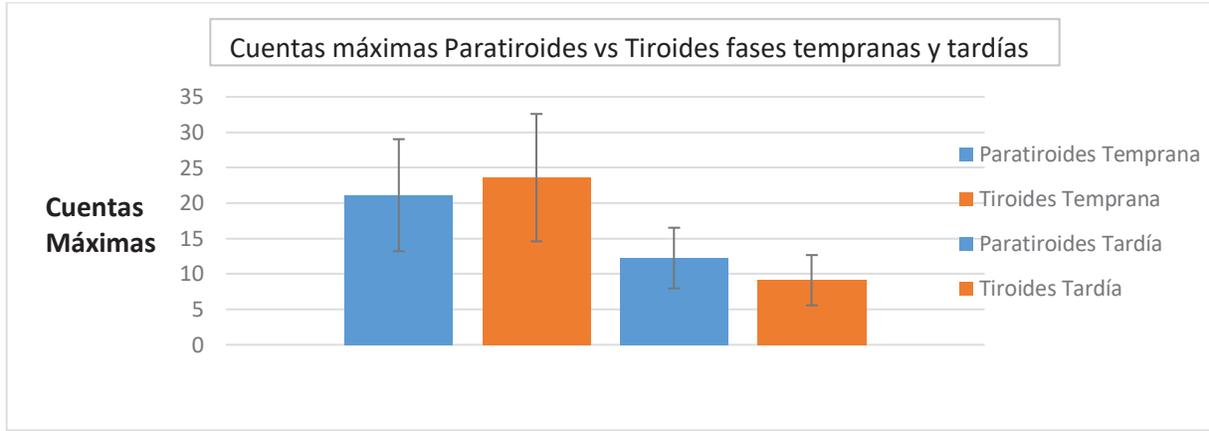


Figura 80. Promedios y desvíos estándares de las cuentas máximas de la tiroides y la paratiroides.

Tabla 16

Promedios y desvíos estándar de cuentas máximas.

Cuentas máximas							
Tiroides				Paratiroides			
Promedios		Desvíos estándares		Promedios		Desvíos estándares	
temprano	tardío	temprano	tardío	temprano	tardío	temprano	tardío
23,6	9,12	8,9	3,54	21,12	12,24	7,9	4,28

Nota. Resultados obtenidos a partir de las cuantas máximas.

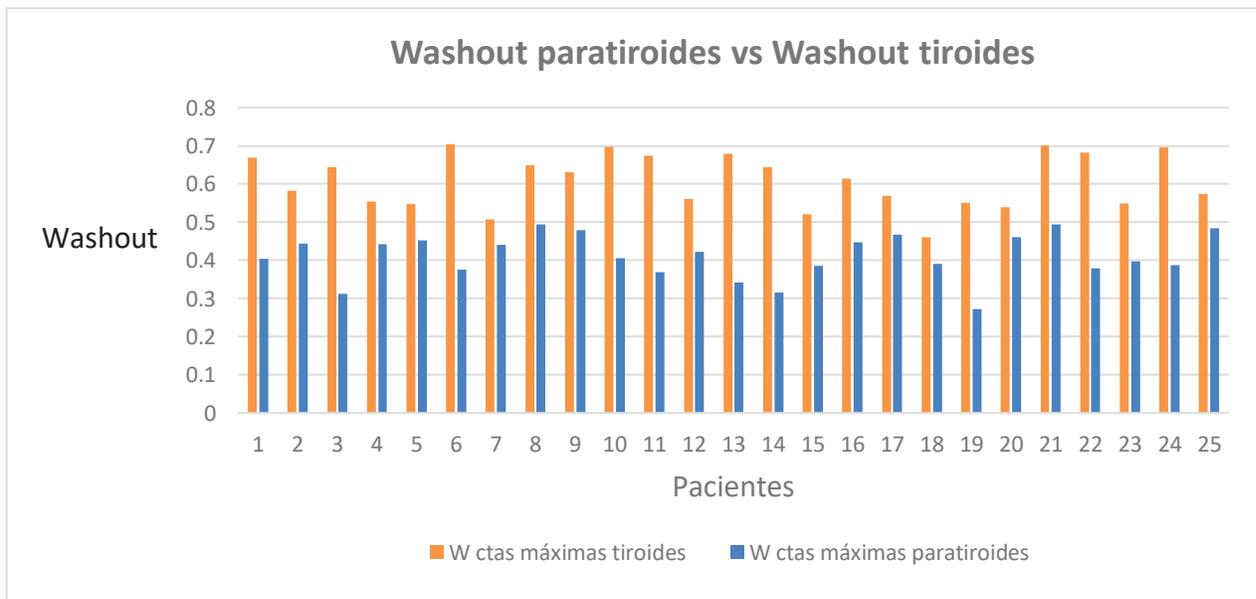


Figura 81. Washout de tiroides y paratiroides basado en cuentas máximas discriminado por paciente.

Tabla 17

Promedios, desvíos estándares y estadística del washout de cuentas máximas.

washout cuentas máximas				Infostat	
tiroides		paratiroides			
promedio	desvió estándar	promedio	desvió estándar	Z	p
0,61	0,07	0,41	0,05	4,37	<0,0001

Nota. Resultados obtenidos a partir del washout de cuentas máximas.

El análisis utilizando test de Wilcoxon arrojó diferencias estadísticamente significativas para ambos tejidos. Siendo significativamente mayor el washout tiroideo que el del tejido paratiroideo hiperfuncionante (figura 82).

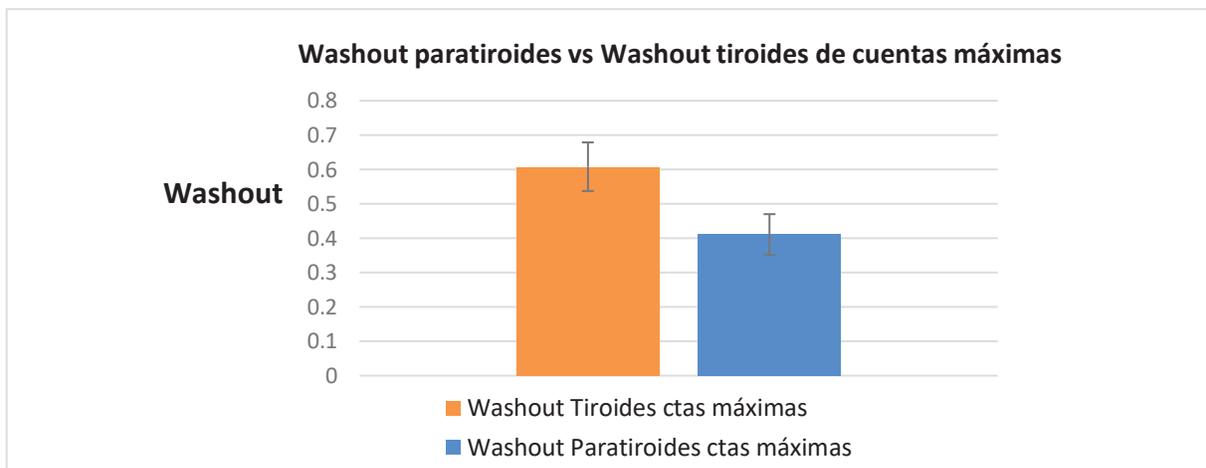


Figura 82. Promedios y desvíos estándares de las cuentas máximas de las tiroides y las paratiroides.

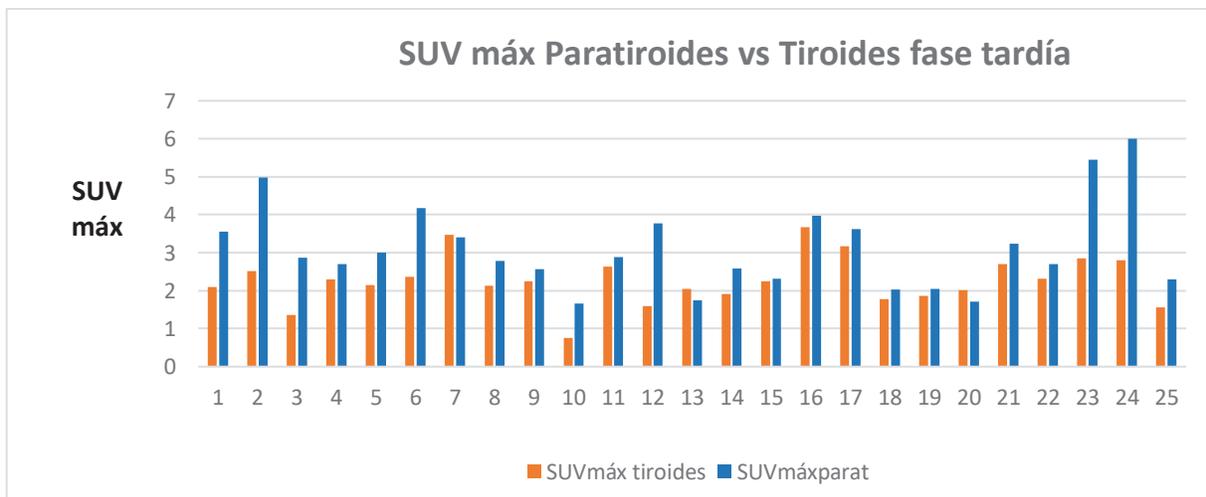


Figura 83. SUV_{máx} discriminado por tejido y por paciente en fase tardía

Promedios y desvíos estándares de SUV máximo fase tardía.

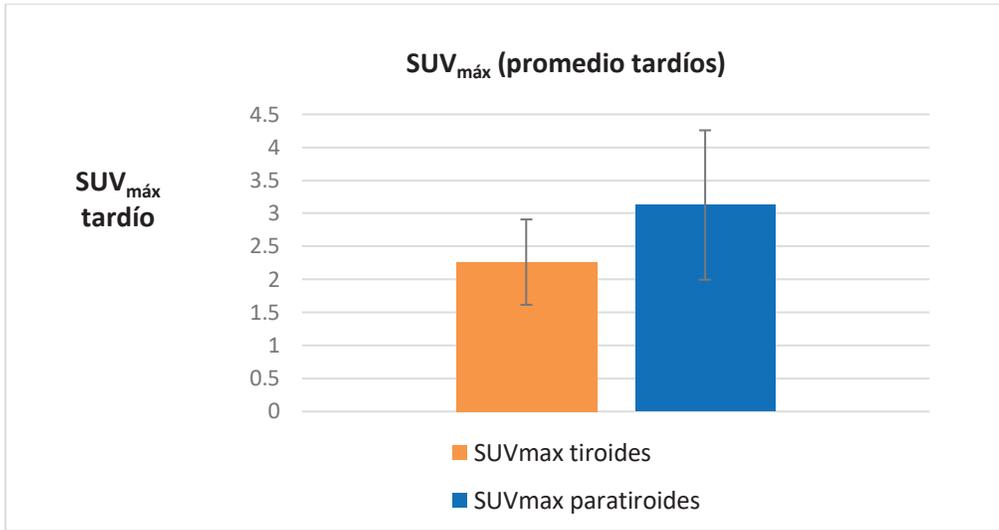


Figura 84. Promedios y desvíos estándares del SUVmáx de las tiroides y las paratiroides.

Tabla 18

Promedios, desvíos estándares y estadística del SUVmáx

SUVmáx				Infostat	
Tiroides		Paratiroides			
promedio	desvío estándar	promedio	desvío estándar	z	p
2.26	0,64	3,12	1,13	3,97	<0,0001

Nota. Resultados obtenidos a partir del SUV_{máx}

El análisis con test de Wilcoxon para ambos tejidos en fase tardía reveló que el SUV máximo tardío del tejido paratiroideo fue en promedio significativamente mayor que el SUV máximo promedio del tejido tiroideo contralateral.

7. DISCUSION

Como se ha mencionado en este trabajo la finalidad de las herramientas computacionales desarrolladas radica en la necesidad de disponer de programas dedicados a la sustracción y cuantificación en SPECT/CT. Se buscó que los programas fueran simples, accesibles y compatibles con cualquier sistema operativo, por este motivo, los códigos fueron generados en lenguaje Matlab. La elección de Matlab se basó en que, si bien es un programa pago, es relativamente poco costoso. Otra ventaja es su amplio acceso y la disponibilidad de un paquete de procesamiento digital de imágenes muy completo (The MathWorks, Inc. 2023).

De acuerdo con los resultados obtenidos respecto del experimento de sustracción doble isótopo sobre el fantoma ($^{131}\text{I}/^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$), al adquirir con doble ventana en simultáneo, las imágenes se encontraban correctamente corregistradas permitiendo realizar una sustracción global de todo el SPECT, tanto en el plano axial, como en el coronal y en el sagital. Asimismo, al comparar los resultados obtenidos con nuestra GUI respecto de las imágenes obtenidas con la centellografía planar, en el plano coronal, encontramos que en ambos casos los insertos que simulaban las paratiroides se sustrajeron correctamente de los insertos tiroideos. Sin embargo, valores del FN fueron diferentes (15.86 en nuestro caso vs 1.75 para el caso de la centellografía planar) esto es debido a que el cálculo del FN en nuestra tesis al realizarlo corte a corte las imágenes de SPECT individuales tienen menos cuentas y más ruido que las imágenes planares de ^{131}I .

Cabe destacar que la segmentación en este trabajo, tanto de la tiroides respecto a las glándulas salivales, como de las paratiroides respecto de la tiroides, son operadores dependientes ya que la automatización de la segmentación no fue un objetivo propuesto en este trabajo.

La técnica de sustracción de doble isótopo ($^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi) promete ser una herramienta muy valiosa para mejorar la sensibilidad de la prueba (May Woods, A. et. al. 2017). La adición de ^{123}I permite despejar el tejido tiroideo y por lo tanto localizar el tejido paratiroideo hiperfuncionante. La limitación como se comentó a lo largo de esta tesis es la escases y alto costo del ^{123}I , por lo que la variante a utilizar en nuestro país es el ^{131}I el cual, tiene emisión gamma de alta energía 364 keV y beta negativo (β^-), limitando fuertemente la dosis que se debe administrar al paciente, por lo tanto, las imágenes SPECT serán de bajo conteo y alto ruido, ya que debe utilizarse un colimador de alta energía. En esta tesis, no se hicieron pacientes con ^{131}I , pero se explorará a futuro la posibilidad de hacer SPECT en pacientes con ^{131}I en bajas dosis 100-200 μCi .

Existe en toda la bibliografía encontrada un solo caso de autores los cuales se propusieron implementar la técnica de sustracción con $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ en SPECT. Hara, N. et. al. (2007) concluyeron que la sensibilidad de esta técnica respecto de la ecografía era superior, estos autores utilizaron un software neurológico (NEUROSTAT) que procesa los datos en base a los mayores niveles de radioactividad. Por lo que debieron excluir las glándulas salivales para generar un correregistro automático. En nuestra guía si bien el correregistro es manual también podría automatizarse empleando estructuras como las glándulas salivales o el contorno

tiroideo como referencias o *landmarks*.

Respecto a los resultados obtenidos al realizar el experimento de sustracción con el mismo radionucleído ($^{99m}\text{TcO}_4^-/^{99m}\text{TcO}_4^-$) se comprobó que la sustracción con un FN inadecuado genera una sobresustracción o una sustracción insuficiente generando falsos negativos o positivos por lo que al ir ajustando el mismo se obtuvo una sustracción adecuada. Al comparar los resultados obtenidos en el caso de tener un inserto paratiroideo ubicado en el extremo superior derecho del inserto tiroideo y otro en el extremo inferior del inserto tiroideo izquierdo, la diferencia con respecto a la sustracción planar radicó en que en nuestra GUI la lesión ubicada en el extremo inferior izquierdo se encontró ligeramente desplazada, así como también la lesión superior derecha se encontró expandida, esto pudo deberse al corregistro y a que la imagen planar no muestra en profundidad la ubicación de la lesión.

Referido a la sustracción realizada en los pacientes con $^{99m}\text{TcO}_4^-/^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi (n=2) al administrar dos inyecciones, los pacientes modificaron su posición en la camilla, por lo tanto, las imágenes se encontraban originalmente mal corregistradas. Por lo que se realizó un corregistro previo en donde se observó que la segmentación del potencial tejido paratiroideo hiperfuncionante respecto de la tiroides fue correcta, los FN utilizados se fueron ajustando visualmente; de esta manera, al comparar los resultados obtenidos en el paciente con nuestra GUI respecto de los resultados obtenidos con la centellografía planar pudimos localizar en ambos casos el tejido paratiroideo hiperfuncionante. Además, en el segundo paciente se modificaron las coordenadas del ROI manualmente, siendo una ventaja que presenta nuestra GUI, para poder obtener una sustracción más ajustada, de esta forma se pudo evitar un falso positivo.

En síntesis, la GUI de sustracción presenta la posibilidad de realizar sustracción tanto en los casos donde se utilizan protocolos de único radionucleido ($^{99m}\text{TcO}_4^-/^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi.) donde se tiene que realizar una sustracción más fina corte a corte producto del corregistro deficiente; como en los casos donde se utilizan protocolos de doble isótopo ($^{131}\text{I}/^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi) donde se tiene un buen corregistro por ende se puede realizar una sustracción del SPECT completa.

La implementación de la GUI de sustracción en SPECT, si bien es más compleja ya que se trabaja con volúmenes, nos permite a diferencia de la sustracción planar no sólo obtener información de profundidad de donde se localiza la lesión, sino que también puede aumentar la sensibilidad respecto de la gammagrafía en los casos donde no hay una clara diferenciación de ambos tejidos (Kapitán, M. et. al. 2011).

Sobre los resultados de la cuantificación, en el primer caso propuesto se comprobó que los archivos no se alteraron al transferirse a la guide, así como también que las cuentas fueron bien ejecutadas en el programa permitiéndonos obtener resultados idénticos con un software validado como es Xeleris. Asimismo, los resultados obtenidos de la comprobación de 4 lesiones en nuestra GUI de Matlab fueron exportados a Excel donde se calculó el washout de cuentas máximas obteniendo idénticos resultados respecto de Xeleris.

Con respecto a la caracterización del sistema se realizó utilizando una metodología similar a la aplicada por Lassmann, M. et.al. (2019). Se logró caracterizar la cámara para poner a prueba la GUI, si bien no fue el objetivo del trabajo caracterizar el equipo fue un paso necesario para evaluar los programas. Con respecto a la caracterización del sistema se puede comentar que (a) la obtención del factor de calibración, el número de iteraciones utilizado, fueron los usados en la clínica, 20 subsets y 4 iteraciones (Puchal, A. R. 2008). Se eligió esta combinación a partir de una evaluación visual de las imágenes de los fantasmas y de los pacientes y dicha combinación permite la detección de lesiones muy pequeñas con un nivel de ruido razonable. (b) Del experimento de estimación del efecto del volumen parcial, se debe tener en cuenta que las lesiones simuladas están medidas en aire, también, además, las jeringas se asemejan a un tubo cilíndrico y no a una esfera, para una implementación clínica a futuro se debe tener en cuenta la forma del tumor del paciente, por ello, se deberá de trabajar también con fantasmas esféricos adecuados de calidad NEMA. (c) Del cuarto experimento de exactitud se observó que nuestro protocolo de adquisición y procesamiento produce estimaciones de la actividad de una exactitud aceptable para estructuras del tamaño de las glándulas tiroides o a nivel de órganos. Mientras que para insertos muy pequeños comparables a las paratiroides el error es muy grande. (d) Se constató que, el valor del $SUV_{máx}$ arrojado por nuestra GUI sobre el inserto paratiroideo derecho, es igual que el $SUV_{máx}$ obtenido al realizar los cálculos “manualmente”, demostrando el correcto funcionamiento del código elaborado.

Con respecto a los pacientes (n=25), se utilizó el $SUV_{máx}$ debido a que su trazado sufre una menor dependencia por parte del operador ya que corresponde al valor máximo de todos los vóxeles dentro de una región de interés. (Razavi, S. et. al. 2017). No obstante, la segmentación del tumor que comienza con la definición del ROI puede generar modificaciones en la cuantificación por ende en el resultado final del $SUV_{máx}$ (Boellaard, R. 2009), en nuestro trabajo se utilizó un ROI elipsoidal. Se deberá considerar que no en todos los casos las lesiones presentan esa forma por lo que a futuro se deberían implementar en nuestro código otras formas de trazado de los ROIs como por ejemplo umbral o manual utilizando imfreehand, comando proporcionado por Matlab.

Al analizar los valores obtenidos de los pacientes para el caso de las cuentas máximas podemos interpretar que, para el caso de la tiroides temprana y tiroides tardía se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo significativamente mayores las tempranas con respecto a las tardías. Mientras que al comparar las paratiroides tempranas y tardías no se encontraron diferencias estadísticamente significativas utilizando este índice.

Asimismo, tanto para el caso de analizar la tiroides temprana vs la paratiroides temprana, como en el caso de analizar la tiroides tardía y la paratiroides tardía no se encuentran en ambos casos diferencias estadísticamente significativas para la captación medida en cuentas máximas. En contraparte se encontraron que en los washout de la tiroides y las paratiroides para el caso de las cuentas máximas se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Siendo el washout de las tiroides significativamente mayor que el de las paratiroides; correlacionando con la evidencia celular de que el lavado de ^{99m}Tc -sestamibi es en general más lento en las lesiones paratiroides que en los lóbulos tiroideos (Wang, Y. et. al. 2023).

Este resultado es especialmente relevante ya que, permite diferenciar cuantitativamente la paratiroides con respecto a la tiroides. Esto puede significar que en equipos donde no es posible obtener el SUV el washout de cuentas máximas podría tener un valor clínico.

Al comparar nuestros resultados por los reportados en la bibliografía se advierte que los valores de $SUV_{máx}$ obtenidos en este trabajo son menores con respecto a Suh, H. Y. et. al. (2020) y las diferencias en los valores individuales de los $SUV_{máx}$ se pueden deber a factores tales como ser parámetros de adquisición (número de pasos, radio de rotación efectivo), algoritmo de procesamiento como los filtros, los tiempos de duración de la imagen, las dosis administradas a los pacientes, los tiempos entre SPECT y la calibración del equipo. Mientras que son semejante a los obtenidos por Wang Y., (2023), Robin P., et al (2018) y Razavi, S. et. al. (2017), el cual también encontró diferencias significativas para el washout calculado con el $SUV_{máx}$ siendo significativamente mayores para el tejido tiroideo versus el paratiroideo. Al igual que estos autores, en esta tesis no se hizo corrección de evp de $SUV_{máx}$, ya que no se tuvo conocimiento del tamaño de la lesión del paciente y eso debería estar en la fórmula del código cuando se implemente definitivamente.

Sintetizando, la GUI de cuantificación presenta la posibilidad de calcular las cuentas totales, cuentas máximas, superficie, volumen y $SUV_{máx}$, entre otros, obtenidos a partir de trazar un ROI, el cual puede ser replicado en la fase tardía agilizando la dinámica de trabajo; también permite, a esa estadística obtenida, exportarla a un Excel para no sólo guardar los resultados obtenidos sino que también se pueden realizar diversas operaciones (como gráficos, cálculos de promedios y desvíos estándares) a un conjunto de pacientes.

Se deben tener en cuenta algunas consideraciones a futuro en caso de querer implementar las GUI en la clínica como ser: (a) los valores de $SUV_{máx}$ se deberán corroborar con un software dedicado como ser Q Metrix, PMODE o el Hermes[®] (Hermes medical solutions, 2023) y (b) Emplear el mismo mapa de atenuación en ambas fases para obtener el delta SUV y c) La posibilidad de trabajar en los tres planos (tanto el sagital, axial y coronal) de forma consecutiva, en ambas GUIDES e incluir correregistro no rígido como opción.

8. CONCLUSIONES

Finalmente, la GUI de cuantificación ha permitido no solo implementar magnitudes de captación como es el $SUV_{\text{máx}}$ en SPECT, sino que también permitió replicar los ROIS generados en las imágenes tempranas, en las imágenes tardías acelerando la dinámica de trabajo.

Por su parte la GUI de sustracción, permitió realizar sustracciones tanto en el caso de tener un buen correregistro de imágenes como en los casos donde se requiere un procedimiento más fino corte a corte debido a un correregistro deficiente.

Desde un punto de vista general de ambas GUI resultaron ser funcionales, pudiendo leer correctamente archivos DICOM provenientes de los equipos SPECT/CT utilizados y realizando las operaciones correctamente. Tanto su diseño, como su código, pueden ser alterados por lo que permite generar cambios y mejoras futuras.

Los resultados (a) al comparar la sustracción en nuestra GUI, respecto de las imágenes planares han mostrado ser satisfactorios (b) de la cuantificación obtenidos fueron promisorios al compararlos con el programa comercial Xeleris. (c) en ambos casos las GUI, al utilizarse en pacientes generaron resultados fiables. Estas evaluaciones sirvieron de soporte a la confiabilidad de los códigos que se generaron.

Concluyendo, los programas desarrollados permitieron implementar parámetros cuantitativos y realizar sustracción en SPECT/CT paratiroideo contando de esta forma con una herramienta de trabajo no solo a un costo razonable y con un acceso amplio, sino que también permite agilizar la dinámica de trabajo.

9.BIBLIOGRAFÍA.

- Adams, M. C., Turkington, T. G., Wilson, J. M., & Wong, T. Z. (2010). A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR. American journal of roentgenology*, 195(2), 310–320. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4923>
- Akerström, G., Malmaeus, J., & Bergström, R. (1984). Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*, 95(1), 14–21.
- Arora, A., Tolley, N., Tuttle, R. M.(2010).A Practical Manual of Thyroid and Parathyroid Disease. Oxford:Wiley-Blackwell
- Bailey, D. L., & Willowson, K. P. (2013). An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 54(1), 83–89. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.111476>
- Ballester Vázquez, E., Pérez García, J. I., López Mora, D. A., Galán Martínez, C., Pareja Nieto, E., Clos Enríquez, M., González López, J. A., & Moral Duarte, A. (2020). Identification of Occult Adenomas in Primary Hyperparathyroidism With 18F-fluorocholine PET/CT. Identificación de adenomas ocultos en hiperparatiroidismo primario con PET-TC 18F-fluorocolina. *Cirugia española*, 98(7), 395–402. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.01.003>
- Bateman T. M. (2012). Advantages and disadvantages of PET and SPECT in a busy clinical practice. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 19 Suppl 1, S3–S11. <https://doi.org/10.1007/s12350-011-9490-9>
- Beheshti, M., Hehenwarter, L., Paymani, Z., Rendl, G., Imamovic, L., Rettenbacher, R., Tsybrovskyy, O., Langsteger, W., & Pirich, C. (2018). 18F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with 99mTc-MIBI or 99mTc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 45(10), 1762–1771. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3980-9>
- Benz, M. R., Evilevitch, V., Allen-Auerbach, M. S., Eilber, F. C., Phelps, M. E., Czernin, J., & Weber, W. A. (2008). Treatment monitoring by 18F-FDG PET/CT in patients with sarcomas: interobserver variability of quantitative parameters in treatment-induced changes in histopathologically responding and nonresponding tumors. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 49(7), 1038–1046. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.050187>
- Blankespoor, S.C., Wu, X., Kalki, K., Brown, J.K.,Tang, H.R., Cam, C.E., & Hasegawa, B.H. (1996).Attenuation Correction of SPECT Using X-Ray CT on an Emission- Transmission CT

System: Myocardial Perfusion Assessment. *IEEE TRANSACTIONS ON NUCLEAR SCIENCE*, vol. 43, n°. 4.

Boellaard R. (2009). Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 50 Suppl 1, 11S–20S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057182>

Cherry, S., Sorenson, J., & Phelps, M. (2012). The Gamma Camera: Basic Principles. En *Physics in nuclear medicine* .e-Book. Elsevier Health Sciences.

Christensen, J. W., & Krakauer, M. (2020). Added Value of Subtraction SPECT/CT in Dual-Isotope Parathyroid Scintigraphy. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 10(9), 639. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090639>

Chun, S. Y., Fessler, J. A., & Dewaraja, Y. K. (2013). Correction for collimator-detector response in SPECT using point spread function template. *IEEE transactions on medical imaging*, 32(2), 295–305. <https://doi.org/10.1109/TMI.2012.2225441>

De La Piedra, C., Fernández, E., González Casaus M. L., & E. González Parra, E. (2008). Diferencias en la función de los péptidos paratiroideos. ¿Qué estamos midiendo?. *Sociedad Española de Nefrología*, 28 (2) 123-128

DeLellis, R. A., Mazzaglia, P., & Mangray, S. (2008). Primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 132(8), 1251–1262. <https://doi.org/10.5858/2008-132-1251-PHACP>

Dickson, J., Ross, J., & Vöö, S. (2019). Quantitative SPECT: the time is now. *EJNMMI physics*, 6(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40658-019-0241-3>

Divieti, P., Geller, A. I., Suliman, G., Jüppner, H., & Bringhurst, F. R. (2005). Receptors specific for the carboxyl-terminal region of parathyroid hormone on bone-derived cells: determinants of ligand binding and bioactivity. *Endocrinology*, 146(4), 1863–1870. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1262>

Douthat, W. G., Castellano, M., Berenguer, L., Guzmán, M. A., De Arteaga, J., Chiurchiu, C. R., Massari, P. U., Garay, G., Capra, R., De La Fuente, J. L. (2013). Elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis en Argentina. *Sociedad Española de Nefrología* ;33(5):657-66
doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.May.12009

Fleming J. S. (1989). A technique for using CT images in attenuation correction and quantification in SPECT. *Nuclear medicine communications*, 10(2), 83–97. <https://doi.org/10.1097/00006231-198902000-00002>

- Formanek, M., Havel, M., Dedek, V. & Kolacek, M.(2022). Quantitative analysis in parathyroid adenoma scintigraphy. *Nuclear medicine communications*, 43(1), 1–7. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001474>.
- Gatidis, S., Bender, B., Reimold, M., & Schäfer, J. F. (2017). PET/MRI in children. *European journal of radiology*, 94, A64–A70. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.01.018>
- GE Healthcare.(2023).*Xeleris V, Transformación virtual de la forma de trabajar*. Obtenido de :<https://www.gehealthcare.es/products/molecular-imaging/xeleris-v>
- Grassetto, G., Alavi, A., & Rubello, D. (2007). PET and Parathyroid. *PET clinics*, 2(3), 385–393. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2008.04.005>
- Hara, N., Takayama, T., Onoguchi, M., Obane, N., Miyati, T., Yoshioka, T., Sakaguchi, K., & Honda, M. (2007). Subtraction SPECT for parathyroid scintigraphy based on maximization of mutual information. *Journal of nuclear medicine technology*, 35(2), 84–90. <https://doi.org/10.2967/jnmt.106.033480>
- Hermes Medical Solutions, Inc. (2023). *Módulo de software para imágenes médicas Hybrid Viewer™*. Obtenido de: https://www.medicalexpo.es/prod/hermes-medical-solutions-inc/product-100595_677504.html
- Hindié, E., Mellièrre, D., Jeanguillaume, C., Perlemuter, L., Chéhadé, F., & Galle, P. (1998). Parathyroid imaging using simultaneous double-window recording of technetium-99m-sestamibi and iodine-123. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 39(6), 1100–1105.
- Hindié, E., Ugur, O., Fuster, D., O'Doherty, M., Grassetto, G., Ureña, P., Kettle, A., Gulec, S. A., Pons, F., Rubello, D., & Parathyroid Task Group of the EANM (2009). 2009 EANM parathyroid guidelines. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 36(7), 1201–1216. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1131-z>
- Hoffman, E. J., Huang, S. C., & Phelps, M. E. (1979). Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size. *Journal of computer assisted tomography*, 3(3), 299–308. <https://doi.org/10.1097/00004728-197906000-00001>
- InfoStat (2008). *InfoStat versión 2008*. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
- INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. (2014). Quantitative Nuclear Medicine Imaging: Concepts, Requirements and Methods. *IAEA Human Health Reports No. 9*, IAEA, Vienna.
- Irvin, G. L. & Deriso, G. T. (1994). A new, practical intraoperative parathyroid hormone

assay. *American journal of surgery*, 168(5), 466–468. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80101-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80101-1)

Jaszczak, R. J., Greer, K. L., Floyd, C. E., Jr, Harris, C. C., & Coleman, R. E. (1984). Improved SPECT quantification using compensation for scattered photons. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 25(8), 893–900.

Kang, Y. S., Rosen, K., Clark, O. H., & Higgins, C. B. (1993). Localization of abnormal parathyroid glands of the mediastinum with MR imaging. *Radiology*, 189(1), 137–141. <https://doi.org/10.1148/radiology.189.1.8372183>

Kangasmaa, T. S., Constable, C., Hippeläinen, E., & Sohlberg, A. O. (2016). Multicenter evaluation of single-photon emission computed tomography quantification with third-party reconstruction software. *Nuclear medicine communications*, 37(9), 983–987. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000538>

Kapitán, M., Juri, C., González, M., Perrier, J. (2011). Valor adicional diagnóstico y terapéutico del co-registro SPECT-CT por software en el estudio de paratiroides: a propósito de un caso. *Alasbimn Journal*, 51.

Kim, Y. I., Jung, Y. H., Hwang, K. T., & Lee, H. Y. (2012). Efficacy of ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT for minimally invasive parathyroidectomy: comparative study with ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy, SPECT, US and CT. *Annals of nuclear medicine*, 26(10), 804–810. <https://doi.org/10.1007/s12149-012-0641-0>

Kluijfhout, W. P., Venkatesh, S., Beninato, T., Vriens, M. R., Duh, Q. Y., Wilson, D. M., Hope, T. A., & Suh, I. (2016). Performance of magnetic resonance imaging in the evaluation of first-time and reoperative primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 160(3), 747–754. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.05.003>

Lavelly, W.C., Goetzel, S., Friedman, K. P., Leal, J. P., Zhang, Z., Garret-Mayer, E., Dackiw, A.P., Tufano, R. P., Zeiger, M. A., & Ziessman, H.A. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and Planar Imaging with Single- and Dual-Phase ^{99m}Tc-Sestamibi Parathyroid Scintigraphy. *J Nucl Med* 2007; 48:1084–1089. DOI: 10.2967/jnumed.107.040428

Lee, W. W., & K-SPECT Group (2019). Clinical Applications of Technetium-99m Quantitative Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography. *Nuclear medicine and molecular imaging*, 53(3), 172–181. <https://doi.org/10.1007/s13139-019-00588-9>

Levin, K. E., & Clark, O. H. (1988). Localization of parathyroid glands. *Annual review of medicine*, 39, 29–40. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.39.020188.000333>

Liddy, S., Worsley, D., Torreggiani, W., & Feeney, J. (2017). Preoperative Imaging in Primary Hyperparathyroidism: Literature Review and Recommendations. *Canadian Association of*

Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes, 68(1), 47–55.
<https://doi.org/10.1016/j.carj.2016.07.004>

Livieratos, L., Mohan, H., Gnanasegaran, G., & Fogelman, I. (2010). Comparison of 10 versus 20 min SPECT 99mTc-MDP bone scans: use of 3D-OSEM image reconstruction with distance-dependent resolution modelling. *Nuclear medicine communications*, 31(12), 1045–1053. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32833fba6e>

Lorberboym, M., Minski, I., Macadziob, S., Nikolov, G., & Schachter, P. (2003). Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 44(6), 904–908.

Lucignani G. (2009). SUV and segmentation: pressing challenges in tumour assessment and treatment. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 36(4), 715–720.
<https://doi.org/10.1007/s00259-009-1085-1>

Maceri, R. D. & Tai, T.(2019). Parathyroid Disease: A Paradigm for Disease Management. *Clinics in Surgery* 2019; 4: 2385

Mahani, H., Raisali, G., Kamali-Asl, A& Reza Ay, M. (2006).Collimator-detector response compensation in molecular SPECT reconstruction using STIR framework. *Iran J Nucl Med* 25:26-34

Mariani, G., Gulec, S. A., Rubello, D., Boni, G., Puccini, M., Pelizzo, M. R., Manca, G., Casara, D., Sotti, G., Erba, P., Volterrani, D., & Giuliano, A. E. (2003). Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 44(9), 1443–1458.

MathWorks. (2023).*MATLAB GUI*. Obtenido de https://la.mathworks.com/discovery/matlab-gui.html?s_tid=srchtitle

McBiles, M., Lambert, A. T., Cote, M. G., & Kim, S. Y. (1995). Sestamibi parathyroid imaging. *Seminars in nuclear medicine*, 25(3), 221–234. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(95\)80012-3](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(95)80012-3)

Montes, C., Tamayo, P., Hernandez, J., Gomez-Caminero, F., García, S., Martín, C., & Rosero, A. (2013). Estimation of the total effective dose from low-dose CT scans and radiopharmaceutical administrations delivered to patients undergoing SPECT/CT explorations. *Annals of nuclear medicine*, 27(7), 610–617. <https://doi.org/10.1007/s12149-013-0724-6>

Naveh-Many,T. (2005).Molecular biology of the parathyroid.Jerusalem: Landes bioscience and

- Neumann, D. R., Esselstyn, C. B., Jr, Go, R. T., Wong, C. O., Rice, T. W., & Obuchowski, N. A. (1997). Comparison of double-phase ^{99m}Tc-sestamibi with ¹²³I-^{99m}Tc-sestamibi subtraction SPECT in hyperparathyroidism. *AJR. American journal of roentgenology*, *169*(6), 1671–1674. <https://doi.org/10.2214/ajr.169.6.9393188>
- Neumann, D. R., Obuchowski, N. A., & Difilippo, F. P. (2008). Preoperative ¹²³I/^{99m}Tc-sestamibi subtraction SPECT and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, *49*(12), 2012–2017. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.054858>
- Nichols, K. J., Tomas, M. B., Tronco, G. G., Rini, J. N., Kunjummen, B. D., Heller, K. S., Szynter, L. A., & Palestro, C. J. (2008). Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization: accuracy of various types of readings. *Radiology*, *248*(1), 221–232. <https://doi.org/10.1148/radiol.2481071066>
- O'Doherty, M. J., Kettle, A. G., Wells, P., Collins, R. E., & Coakley, A. J. (1992). Parathyroid imaging with technetium-^{99m}-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, *33*(3), 313–318.
- Ogawa K. (1994). Simulation study of triple-energy-window scatter correction in combined Tl-²⁰¹, Tc-^{99m} SPECT. *Annals of nuclear medicine*, *8*(4), 277–281. <https://doi.org/10.1007/BF03165031>
- Passeri, A., Formiconi, A. R & Meldolesi, U. (1993). Physical modelling (geometrical system response, Compton scattering and attenuation) in brain SPECT using the conjugate gradients reconstruction method. *Physics in Medicine and Biology*, *38*(12), 1727–1744. doi:10.1088/0031-9155/38/12/004
- Patel, C. N., Salahudeen, H. M., Lansdown, M., & Scarsbrook, A. F. (2010). Clinical utility of ultrasound and ^{99m}Tc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clinical radiology*, *65*(4), 278–287. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2009.12.005>
- Petranović Ovčariček, P., Deandreis, D., & Giovanella, L. (2021). Thyroid dysfunctions induced by molecular cancer therapies: a synopsis for nuclear medicine thyroidologists. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *48*(11), 3355–3360. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05394-0>
- Piwnica-Worms, D., Chiu, M. L., Budding, M., Kronauge, J. F., Kramer, R. A., & Croop, J. M. (1993). Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer research*, *53*(5), 977–984.

- Puchal Añe, R. (2008). Reconstrucción tomográfica por métodos iterativos. *Revista española de medicina nuclear*, 27(6):460-7
- Rao, V. V., Chiu, M. L., Kronauge, J. F., & Piwnica-Worms, D. (1994). Expression of recombinant human multidrug resistance P-glycoprotein in insect cells confers decreased accumulation of technetium-99m-sestamibi. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 35(3), 510–515.
- Razavi, S., Ziebarth, B., Klein, R., & Zeng, W. (2017). Dual time-point quantitative SPECT-CT parathyroid imaging using a single computed tomography: feasibility and operator variability. *Nuclear medicine communications*, 39(1), 3–9. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000761>
- Redmann, A.J. & Steward, D.L. (2016). Essentials of parathyroid imaging. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otot.2016.06.004> Elsevier Inc.
- Ritt, P., Vija, H., Hornegger, J., & Kuwert, T. (2011). Absolute quantification in SPECT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 38 Suppl 1, S69–S77. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1770-8>
- Sacconi, B., Argirò, R., Diacinti, D., Iannarelli, A., Bezzi, M., Cipriani, C., Pisani, D., Cipolla, V., De Felice, C., Minisola, S., & Catalano, C. (2016). MR appearance of parathyroid adenomas at 3 T in patients with primary hyperparathyroidism: what radiologists need to know for pre-operative localization. *European radiology*, 26(3), 664–673. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3854-5>
- Shaoying, L. & Farncombe, T. H. (2007). Collimator-detector response compensation in quantitative SPECT reconstruction. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, pp. 3955-3960, doi: 10.1109/NSSMIC.2007.4436983.
- SIEMENS Healthineers. (2023). *xSPECT Quant*. Obtenido de <https://www.siemens-healthineers.com/molecular-imaging/trends-innovations/xspect-quant>
- Sofferan, R. A., Nathan, M. H., Fairbank, J. T., Foster, R. S., Jr, & Krag, D. N. (1996). Preoperative technetium Tc 99m sestamibi imaging. Paving the way to minimal-access parathyroid surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 122(4), 369–374. <https://doi.org/10.1001/archotol.1996.01890160011002>
- Suh, H. Y., Na, H. Y., Park, S. Y., Choi, J. Y., So, Y., Lee, W. W., & K-SPECT Group (2020). The Usefulness of Maximum Standardized Uptake Value at the Delayed Phase of Tc-99m sestamibi single-photon emission computed tomography/computed tomography for

Identification of Parathyroid Adenoma and Hyperplasia. *Medicine*, 99(28), e21176.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021176>

Taillefer, R., Boucher, Y., Potvin, C., & Lambert, R. (1992). Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 33(10), 1801–1807.

Thanseer, N., Bhadada, S. K., Sood, A., Mittal, B. R., Behera, A., Gorla, A. K. R., Kalathoorakathu, R. R., Singh, P., Dahiya, D., Saikia, U. N., & Rao, S. D. (2017). Comparative Effectiveness of Ultrasonography, 99mTc-Sestamibi, and 18F-Fluorocholine PET/CT in Detecting Parathyroid Adenomas in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Clinical nuclear medicine*, 42(12), e491–e497.
<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001845>

Tran-Gia, L. J. & Lassmann, M. (2019, mayo). Calibration and Verification of Quantitative Imaging using SPECT/CT. Ponencia presentada en el taller de Dosimetría MRT Teddington en el hospital uniklinikum, würzburg, Alemania

Treglia, G., Sadeghi, R., Del Sole, A., & Giovanella, L. (2014). Diagnostic performance of PET/CT with tracers other than F-18-FDG in oncology: an evidence-based review. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 16(9), 770–775.
<https://doi.org/10.1007/s12094-014-1168-8>

Tunninen, V., Varjo, P., Kauppinen, T., Holm, A., Eskola, H., & Seppänen, M. (2017). ^{99m}Tc-Sestamibi/¹²³I Subtraction SPECT/CT in Parathyroid Scintigraphy: Is Additional Pinhole Imaging Useful?. *International journal of molecular imaging*, 2017, 2712018.
<https://doi.org/10.1155/2017/2712018>

Tzortzakakis, A., Holstenson, M., Hagel, E., Karlsson, M., & Axelsson, R. (2018). Intra- and Interobserver Agreement of SUV SPECT Quantitative SPECT/CT Processing Software, Applied in Clinical Settings for Patients with Solid Renal Tumors. *Journal of nuclear medicine technology*, 47(3), 258–262. <https://doi.org/10.2967/jnmt.118.223297>

Wang, Y., Liu, Y., Li, N., Xu, K., & Zhang, W. (2023). Quantitative application of dual-phase 99mTc-sestamibi SPECT/CT imaging of parathyroid lesions: identification of optimal timing in secondary hyperparathyroidism. *EJNMMI physics*, 10(1), 29.
<https://doi.org/10.1186/s40658-023-00548-5>

Weber, C. J., Vansant, J., Alazraki, N., Christy, J., Watts, N., Phillips, L. S., Mansour, K., Sewell, W., & McGarity, W. C. (1993). Value of technetium 99m sestamibi iodine 123 imaging in reoperative parathyroid surgery. *Surgery*, 114(6), 1011–1018.

Woods, A. M., Bolster, A. A., Han, S., Poon, F. W., Colville, D., Shand, J., & Neilly, J. B. (2017).

Dual-isotope subtraction SPECT-CT in parathyroid localization. *Nuclear medicine communications*, 38(12), 1047–1054. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000765>

Yuni, D. K., Ljungberg, M., & Koral, K. F. (2001). Monte Carlo evaluation of object shape effects in iodine-131 SPET tumor activity quantification. *European journal of nuclear medicine*, 28(7), 900–906. <https://doi.org/10.1007/s002590100551>

Zaidi, H. (2006). *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. Switzerland. *Springer Science+Business Media, Inc.*

10. ANEXOS.

10.1. Aplicación de la metodología de la GUI de sustracción.

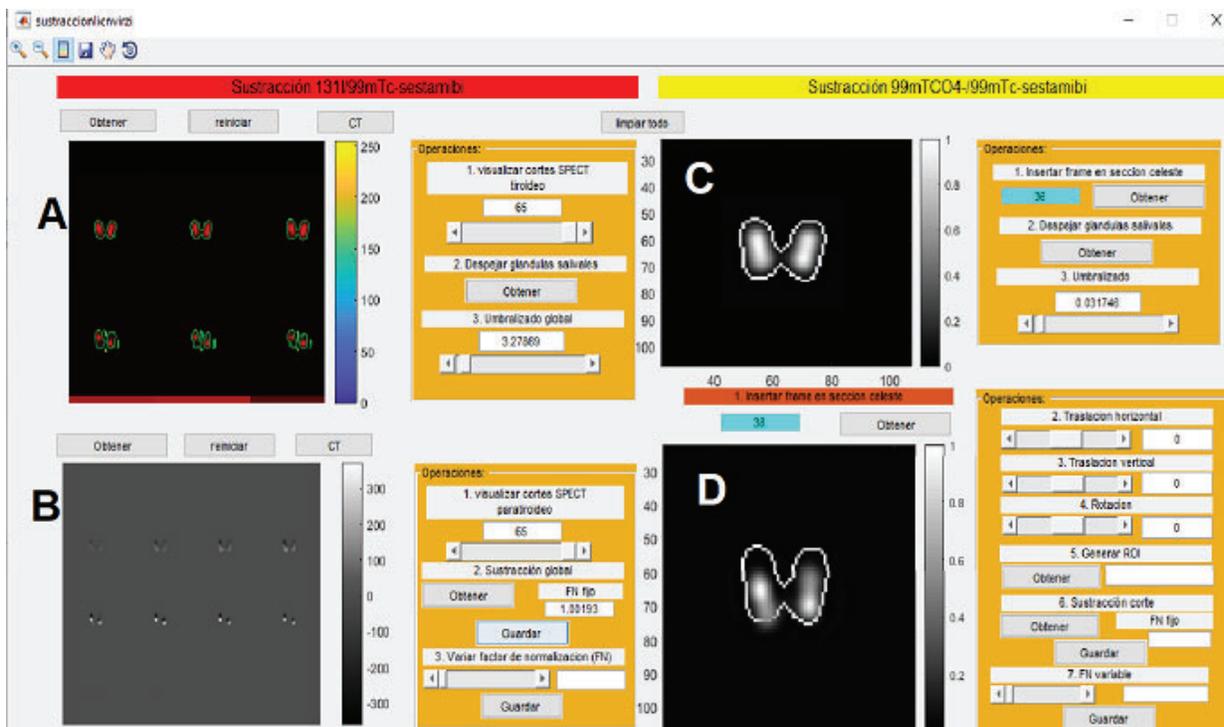


Figura 85. Puesta a prueba de la GUI de sustracción.

En el primer caso al utilizar dos radiofármacos con ventanas de energía distintas los cuales se pueden administrar al paciente en simultáneo; primero se hizo un umbralizado global (figura 85.A), al tener un buen corregistro entre las imágenes no fue necesario realizar transformaciones rígidas por lo que la sustracción en este caso fue global (figura 85.B), es decir, es una sustracción de todo el SPECT.

Para ello, primero cargamos el SPECT con ^{131}I y se ubicó en el panel AXES 1 sobre el cual se recorrió toda la matriz buscando un corte que sea medial (por ejemplo el corte 30), es decir que se vean bien las tiroides, en caso del fantoma que se vean bien los insertos que representan las tiroides, trazándose un ROI mediante el comando `imrect` de Matlab generándose una máscara con el comando `createMask`. (figura 86)



Figura 86. Selección de corte (R=30)

```
Tiroides3=handles.Tiroides;
R=30; %Corte representativo el cual, cualquier usuario, puede modificar
cortemuestra=Tiroides3(:,:,R);
h=imrect; % Esta línea permite generar el ROI.
bw=createMask(h); % Esta línea permite generar la máscara.

```

(Ec30)

Esa máscara se multiplicó por cada frame de la matriz y se obtuvo una matriz global, no de un solo corte, delimitándose las regiones de interés (cuello):

```
for i=1:1:65; % Este es un loop que permite aplicar la máscara a todo el SPECT
    cuello(:,:,i)=(bw.*Tiroides3(:,:,i));
end

```

(Ec31)

Luego como se muestra en la figura 87 se realizó un umbralizado el cual es de todo el SPECT mediante un ciclo `for` en Matlab y se fue ajustando con un slider (figura 87.A):

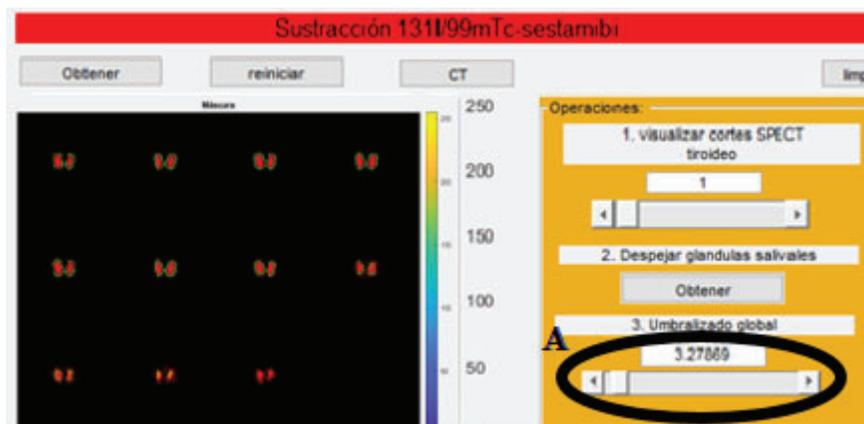


Figura 87. Umbralizado global. A. El umbral se fue ajustando mediante un slider.

```

val=get(handles.slider2,'Value'); % El slider permite obtener el número de umbral
set(handles.edit2,'string',val);
for i=1:1:65;
mascara=cuello1>val; se genera una máscara para cada umbral
contorno(:,:,i)=bwperim(mascara(:,:,i));
end

```

(Ec32)

Paso siguiente, se cargó el SPECT con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ y se hizo una visualización de los cortes (figura 88):

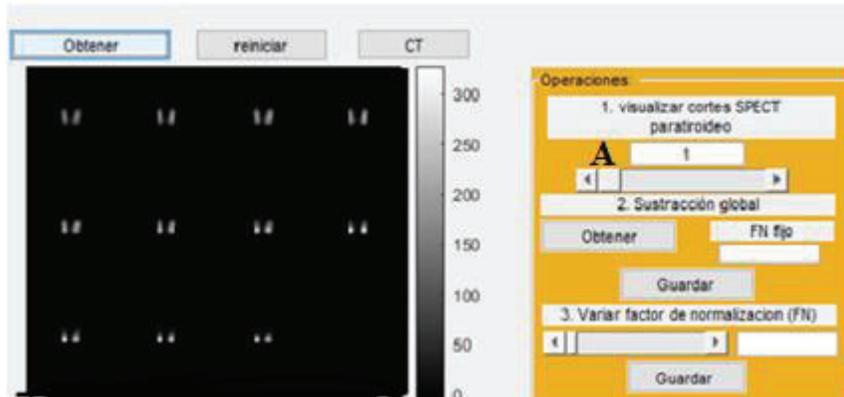


Figura 88. Visualización de cortes centrales en SPECT con $^{99m}\text{TcO}_4^-$. A se utilizó un slider para recorrer los frames de la imagen.

A la máscara anteriormente descrita (`máscara=cuello1>val;`), se multiplicó por las matrices tiroidea (`z`) y paratiroidea (`zz`) para separar el tejido de interés del fondo:

```

z=mascara1.*Tiroides5;

```

(Ec33)

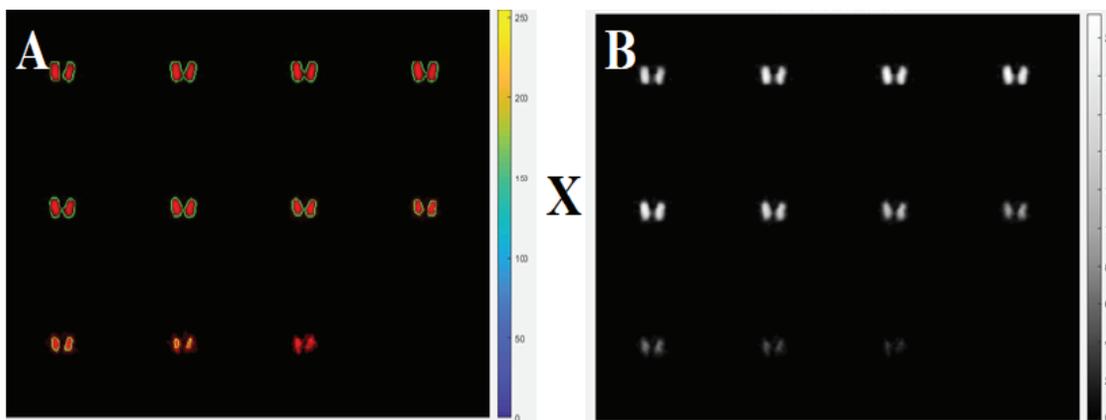


Figura 89. Multiplicación global de A. Máscara por B. SPECT con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ de los insertos que simulan la tiroides

```

zz=mascara1.*Paratiroides3;

```

(Ec34)

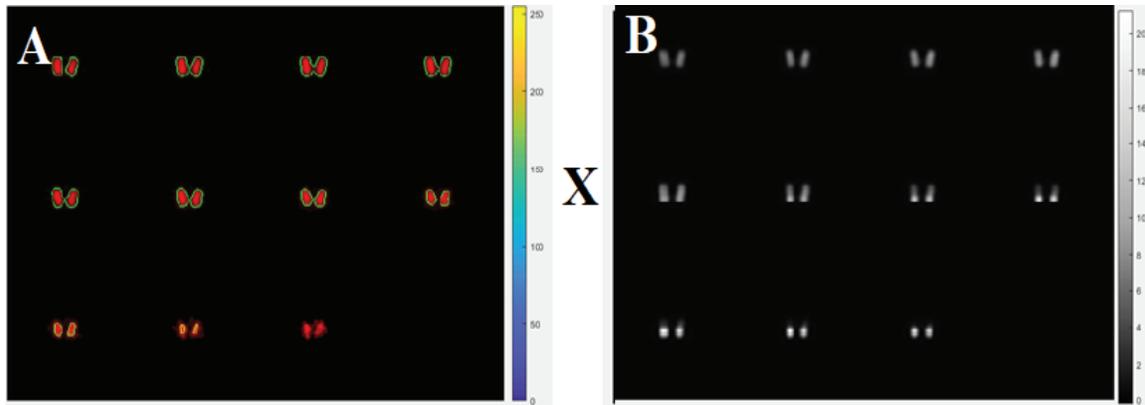


Figura 90. Multiplicación global de A. Máscara por B. SPECT con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ de los insertos tiroideos más los insertos que simulan las paratiroides.

De estos productos (figura 91 y figura 92) se obtuvieron los pixeles de mayor valor, mediante el comando `max` de Matlab, tanto de la matriz tiroidea (`maximotiroides`) como de la matriz paratiroidea (`maximoparatiroides`):

$$\begin{aligned}
 \text{maxtiroides} &= \max(z) \\
 \text{maxiparatir} &= \max(zz) \\
 \text{máximotiroides} &= \max(\max(\text{maxtiroides})) \\
 \text{máximoparatiroides} &= \max(\max(\text{maxiparatir}))
 \end{aligned}
 \tag{Ec35}$$

Esto nos permitió obtener el valor del factor de normalización (f) el cual es global, quiere decir que es el mismo para todos los cortes:

$$f = \text{maximoparatiroides} / \text{maximotiroides} \tag{Ec36}$$

Finalmente, la sustracción global (w) (figura 91) salió de la resta entre la matriz paratiroidea (`Paratiroides3`) y el producto del factor de normalización global (f) y la matriz tiroidea (`Tiroides5`), brindando una sustracción de todo el SPECT.

$$w = \text{Paratiroides3} - (f * \text{Tiroides5}); \tag{Ec37}$$



Figura 91. Sustracción global, con FN fijo. A. El cual se puede ir ajustando mediante la utilización de un slider.

En el segundo caso, cuando se trabajó con $^{99m}\text{TcO}_4^- / ^{99m}\text{TcO}_4^-$, la sustracción fue más fina, es decir, que fue corte a corte ya que habían frames que no estaban correctamente corregistrados (figura 85.D), pudiéndose encontrar rotados y trasladados, por ende, se seleccionaron dos cortes uno del primer SPECT con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ donde se veían mejor las tiroides (figura 85.C) y el corte homólogo del segundo SPECT donde se visualizaban los insertos paratiroideos también realizado con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (figura 85.D).

Sobre el primer SPECT se seleccionó un corte mediante el comando `str2double` en Matlab (figura 92):

```
valor=str2double (get(handles.edit6,'string'));
(cortetiroides=(img(:,:,valor)));
```

(Ec38)

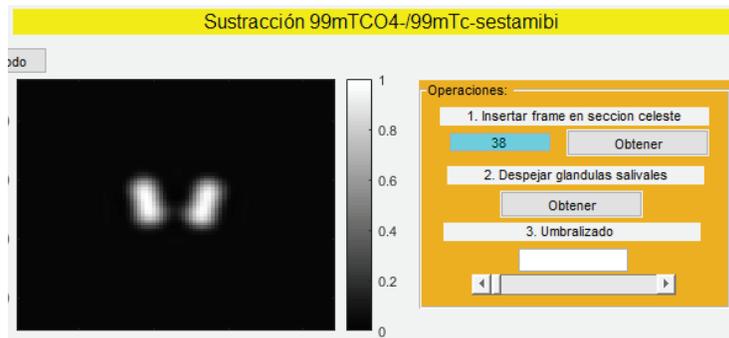


Figura 92. selección de corte

Luego se hizo una segmentación de la tiroides (figura 93) respecto de las glándulas salivales mediante el comando `imrect` (h) de Matlab se trazó un ROI creándose una máscara con el comando `createMask` y se multiplicó al corte (z), de esta forma se obtuvo el corte segmentado de las “glándulas salivales” (en el caso del fantoma se delimito siguiendo los bordes del fantoma)

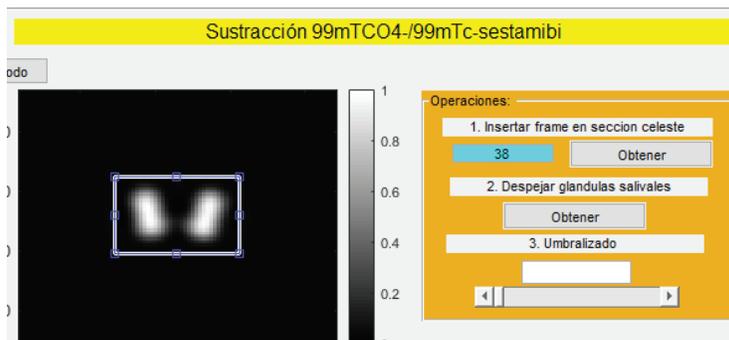


Figura 93. Segmentación

```
cortetiroides=(img(:,:,valor))
h = imrect;
pos = wait(h);
```

```
y=createMask(h);
z=cortetirgray1. * y;
```

(Ec39)

Seguido a esto, se realizó un umbralizado ya no global sino puntual de ese corte (Ctirsinsalivales) como se observa en la figura 94 y se fue ajustando con un slider en Matlab(figura 94.A).

```
val2=get(handles.slider5,'Value'); % Se ajustó el umbral
set(handles.edit7,'string',val2);
umbral=Ctirsinsalivales>val2; % se generó la imagen del umbral
Contorno=bwperim(umbral); % Se generó sobre la imagen del umbral un contorno gris
```

(Ec40)

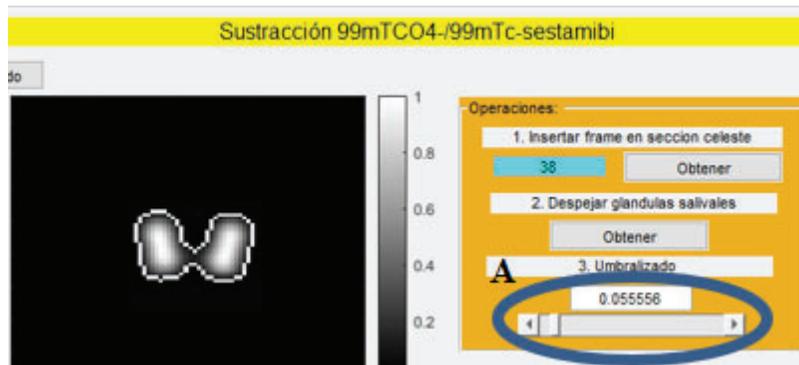


Figura 94. Umbralizado puntual .A. ese umbralizado se fue ajustando mediante un slider

```
%guardo contorno (Se ve el contorno en gris)
handles.contorno=contorno;
guidata(hObject,handles);
```

(Ec41)

Paso siguiente fue seleccionar un corte representativo del segundo SPECT con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ donde se veían las paratiroides para poder realizarle las transformaciones rígidas pertinentes como se muestra en la figura 85.D mediante los comandos `imtranslate` e `imrotate` de Matlab; en este caso mostramos una traslación horizontal en X para ello se definió un vector `a1` (figura 95):

```
I1=handles.corteparatiroides % ;
P1=handles.Contorno; % contorno de referencia generado anteriormente
x1=round(get(handles.slider7,'value'));
y1=0;
a1=[x1 y1];
J1 = imtranslate(I1,a1,'FillValues',50);
set(handles.edit8,'string',x1);
k=imfuse(J1, P1,'diff');
```

(Ec42)

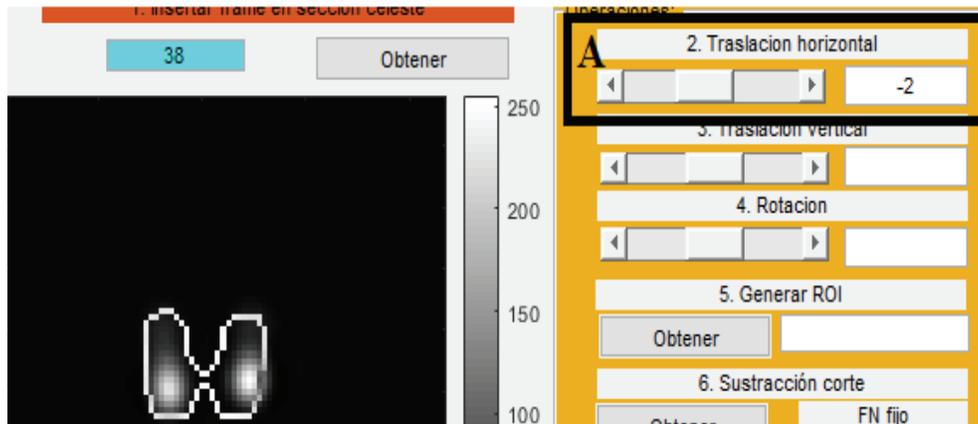


Figura 95. Traslación en -X (-2 pixeles en este caso) utilizando un slider (A). Observar que aún no hay un buen corregistro ya que faltan realizar transformación vertical y rotación.

Las traslaciones (en X e Y) y la rotación se fueron ajustando gracias al contorno (P1) de la tiroides (Ec45) permitiendo tener un corregistro exacto (figura 96).

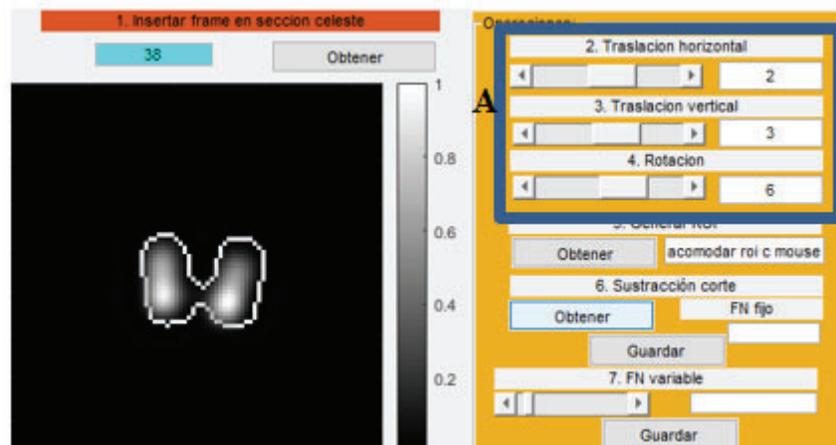


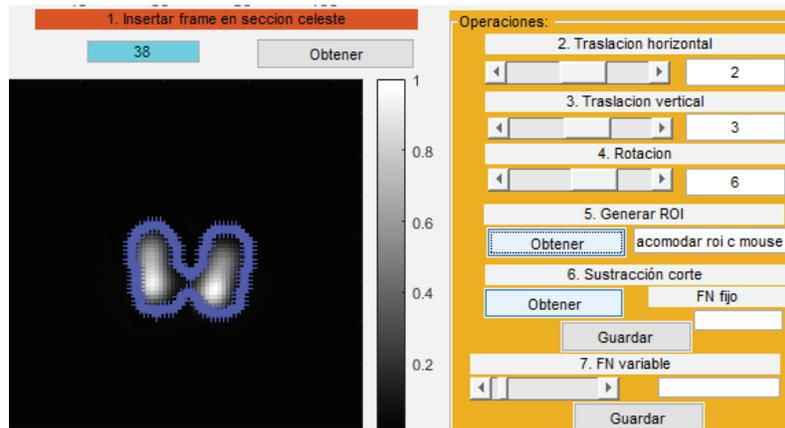
Figura 96. Corregistro. A se muestran los slider que permiten realizar las transformaciones rígidas pertinentes a fin de lograr un buen corregistro

Sobre el umbral obtenido anteriormente se obtiene una matriz binaria sobre la que calculamos las coordenadas con el comando `bwboundaries` de las cuales saldrá la región de interés a trabajar (BW en celeste): (figura 97)

```

blocations = bwboundaries(umbral);
pos = blocations {1}; % comando que brinda la localización de cada borde
pos1 = fliplr(pos); % se debe transponer la matriz de bordes
ROI=impoly(gca, pos1);% se aplica las coordenadas de borde como si fuera un ROI manual
pos=wait (ROI);
BW = createMask(ROI);
(Ec43)

```



97. ROI generado en celeste

La máscara (BW) se multiplicó por el corte tiroideo (tiroides3) y por el corte paratiroideo (paratiroides3) con todas las transformaciones rígidas pertinentes:

```
BW1=handles.BW;
tiroides3=handles.cortetiroides;
paratiroides3=handles.rot;
tiroides4=BW1. *(tiroides3);
paratiroides4=BW1. *(paratiroides3);
```

(Ec44)

Se calcularon los máximos de cada corte con el comando `max` de Matlab permitiéndonos obtener un factor de normalización puntual (f) para esos cortes y no global como en el caso anterior:

```
maxtiroides=max(tiroides4);
maxparatiroidesrot=max(paratiroides4);
f=maxparatiroidesrot/maxtiroides;
```

(Ec45)

Finalmente se obtuvo la sustracción puntual (figura 100) de esos cortes haciendo la resta del corte paratiroideo y el producto del factor de normalización puntual y el corte tiroideo seleccionado:

```
sustraccion=paratiroides3-f.*(tiroides4);
```

(Ec46)

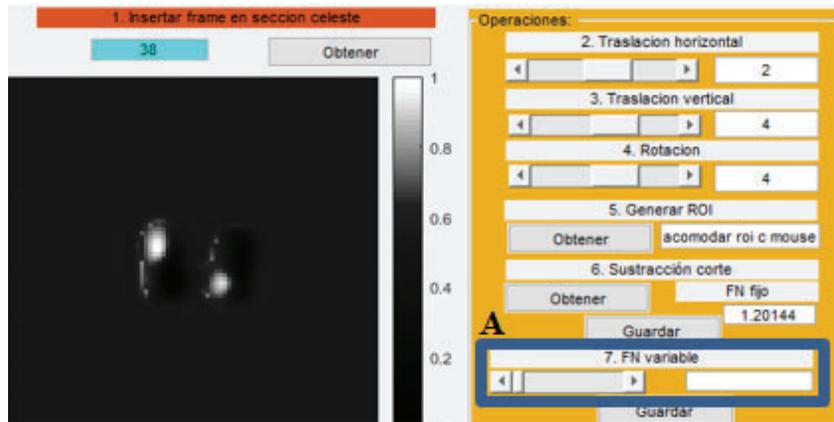


Figura 98. Sustracción con FN fijo. A. el cual se puede ir ajustando mediante un slider

En caso de querer variar el factor de normalización se utilizó un slider (figura 98.A) que permita ir ajustando ese valor:

```
f1=get(handles.slider9,'Value');
set(handles.edit14,'string',f1);
```

(Ec.47)

Al realizar las sustracciones en nuestra GUI, los valores de los FN fijos tanto para el caso de $^{131}\text{I}/^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ como el caso de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^- / ^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ se guardarán en un Excel, el cual posee ciertas particularidades a saber (a) la ruta donde se guardará el Excel en nuestra GUI es la siguiente:

```
filename0='C:\Users\VITO\Desktop\matlab\FNsustraccion.xlsx';
```

(Ec48)

pero esta ruta 'C:\Users\VITO\Desktop\matlab\' se debe variar dependiendo de cada PC de usuario, 'FNsustracción.xlsx' es el nombre asignado y no es necesario cambiarlo. (b) el Excel irá actualizándose es por ello que se debe tener siempre otro Excel abierto a fin de ir copiando y pegando los resultados para que no se pierdan y (c) el Excel 'FNsustraccion.xlsx' (figura 99), al momento de realizar cualquier operación en la GUI debe permanecer cerrado ya que si no generará un error.

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2							
3	maximo tiroides	maximo paratiroides	FN FIJO sustracción corte				
4	134	25	0,186567164				

Figura 99. FN fijo obtenido al realizar sustracción $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^- / ^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$.

10.2. Aplicación de la metodología de la GUI de cuantificación

Una vez que se a las imágenes a cuantificar puede ser, tanto de los fantasmas como de los pacientes, se seleccionó un rango de cortes a cuantificar, mediante la utilización de 2 edit text (ed2 y ed3), el cual pueden ser varios cortes o un solo corte (figura 100):

```
ed2=str2double(get(handles.edit2,'string'));  
ed3=str2double(get(handles.edit3,'string')); (Ec38)  
montage(cortestempranos,'Indices',ed2:ed3,'DisplayRange',[]); (Ec49)
```



Figura100. Elección de cortes a cuantificar. A corresponde a un rango de cortes.B. corresponde a un solo corte visualizándose de la siguiente forma (figura 101):

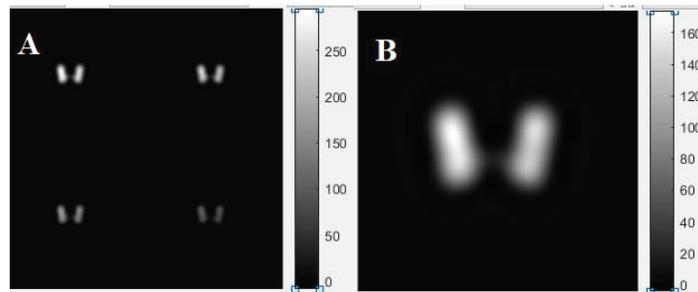


Figura 101. Se puede trabajar sobre A. un rango de cortes a cuantificar o sobre B. un solo corte a cuantificar, gracias a los índices ed2:ed3 se mostrarán en los paneles axes 1 y axes 2 solamente esos cortes seleccionados.

Como nuestra GUI tiene muchos pop up menú con varias opciones (figura 102) la más importante a destacar es la opción que permiten calcular el SUV.

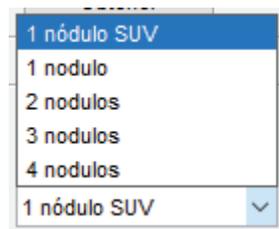


Figura 102. Opciones que presenta nuestra GUI de cuantificación.

Para poder realizar esa operación se debe completar el panel “SUV”, el cual está compuesto

por varios edit text que deben ser rellenos por el usuario para obtenerlo (estos datos se encontrarán en el anexo 10.3) (figura 103)

`ed9=str2double(get(handles.edit9,'string'));` (Ec50)

The image shows a MATLAB GUI window titled "SUV". It contains the following fields and labels:

- Cargar peso del paciente (kg):** A single text input field.
- Dosis Administrada (mCi):** Two text input fields labeled "Pre iny" and "Post iny".
- Hora de medición Activímetro (hora:minutos):** Two text input fields separated by a colon.
- Hora de administracion (hora:minutos):** Two text input fields separated by a colon.
- Hora del primer SPECT:** Two text input fields separated by a colon.
- Hora del segundo SPECT:** Two text input fields separated by a colon.
- Factor de calibración (MBq/ctas):** A single text input field.
- Exportar:** A button at the bottom of the window.

Figura 103. Static text “SUV” el cual contiene los edit text necesarios para la obtención del SUV.

Los mismos poseen leyendas donde dicen que parámetros cargar para poder obtener el SUV como son el peso del paciente (ed9), la dosis administrada (ed10), la hora de administración en horas (ed11) y minutos (ed12), las horas y minutos del primer SPECT (ed13 y 14) y horas y minutos del segundo SPECT (ed15 y ed16) y el valor del factor de calibración que calculamos (ed17).

Para obtener la dosis decaída se colocó en Matlab la fórmula de decaimiento de la siguiente forma:

```

pesogramos=ed9. *1000;
Alo=conversionmCisMbqs. *ed10; %%% dosis de activímetro
Al=conversionmCisMbqs. *ed20; %%% jeringa post inyección
MinutosdeActivímetro=ed19/60; %%%% pasar de minutos a horas %%%
Minutosdeiny=ed12/60; %%%% pasar de minutos a horas%%
Minutosdeadq=ed14/60 ;%%% pasar de minutos a horas%%

```

```
Tact=ed18+MinutosdeActivimetro;
Tiny=ed11+Minutosdeiny;
Tadq=ed13+Minutosdeadq;
(Ec51)
```

```
%%%%%%%%%SUV temprano (Ec 52)
```

```
DTact=Tiny-Tact;
l=log(2);
lambda=1/TmedioTc99m.
IDTact=lambda.*DTact;
All=Alo.*exp(-IDTact); %%% decaimiento de la dosis medida en el activimetro
Ao=All-Al; %%% actividad neta inyectada%%
DT=Tadq-Tiny;
```

```
l=log(2);
lambda=1/TmedioTc99m.
IDT=lambda.*DT;
At=Ao.*exp(-IDT);
```

```
%%%%%%%%%SUV tardio (Ec 53)
```

```
Minutosdeiny1=ed12/60;
Minutosdeadq1=ed16/60;
Tiny1=ed11+Minutosdeiny1;
Tadq1=ed15+Minutosdeadq1;
DT1=Tadq1-Tiny1;
IDT1=lambda.*DT1;
At1=Ao.*exp(-IDT1);
```

Una vez completados los datos se abrió el del pop up menú “cuantificación de la paratiroides der.” Y se seleccionó la opción “1 nódulo SUV” (figura 102), el cual permite trazar un ROI de forma de elipse (mediante el comando `imellipse` de Matlab) sobre la imagen.

```
ROI1SUV=imellipse; (Ec54)
```

Como se puede trabajar con uno o varios cortes se utilizó un ciclo `for` en Matlab que contemplaba los cortes utilizados y sobre los cuales se fueron trazando los ROIS mediante el comando `createMask`, siendo importante el parámetro `wait` que nos permite guardar las coordenadas del ROI de la imagen temprana (figura 104.A) para poder utilizarlas en la imagen tardía y de esta forma replicarlo (figura 104.B).

```
for i=ed2:1:ed3;
    cortei=Paratiroides3(:, :, i);
    ROI1SUV=imellipse;
    posSUV=wait(ROI1SUV);
    bw1SUV=createMask(ROI1SUV);
(Ec55)
```

```

polybw1SUV(:,:,i) =bw1SUV;
tirder1roiSUV(:,:,i) =double(polybw1SUV(:,:,i).*Paratiroides3(:,:,i));
end

```

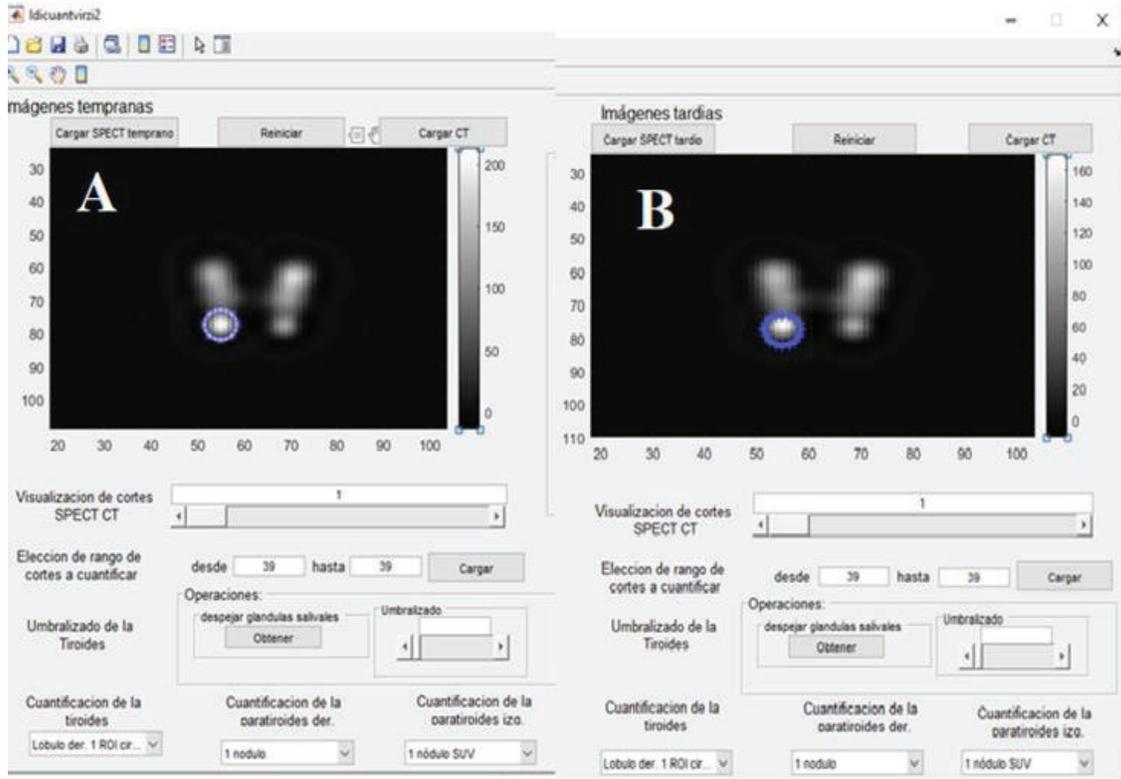


Figura 104. ROIS replicados en nuestra GUI de cuantificación sobre A. imagen temprana y replicado en B. Imagen tardía, notar que el roi no está en la misma posición porque los SPECT están en diferente altura, no obstante gracias al comando wait el usuario puede modificarlo manualmente.

Para la obtención del SUV se utilizó como espesor de corte (e) y tamaño de pixel (t) el valor de 2.945 (en mm), permitiéndonos calcular la superficie y el volumen del ROI trazado sobre la imagen. Con estos parámetros más los mencionados anteriormente, se calculó el SUV integrando la fórmula del mismo a nuestra GUI de la siguiente forma:

```

npixtot1roi00=sum( numeropixelestotales1roi00,4);
superficie1ROI00=npixtot1roi00.*e.*e;
volumen1ROI00=superficie1ROI00.*t;
cuentasmax1ROI4d00=max(max(cuentasmax1ROI00));
Vvoxel20=e.*e.*e;
Vvoxelml20=Vvoxel20/1000;
Ctasmaxml1ROItirder20=cuentasmax1ROI4d00/Vvoxelml20;
RoitirderSUVmax20=Ctasmaxml1ROItirder20.*FC2;
SUVmaxtirder20=RoitirderSUVmax20.*pesogramos2/At2;

```

(Ec56)

Una vez trazado el ROI, se obtuvo toda la estadística la cual fue exportada directamente a Excel, el cual posee ciertas particularidades a saber (a) la ruta donde se guardará el Excel en nuestra GUI es la siguiente:

```
filename0='C:\Users\VITO\Desktop\matlab\tablaestadistica.xlsx'; (Ec57)
```

pero esta ruta 'C:\Users\VITO\Desktop\matlab\' se debe variar dependiendo de cada PC de usuario, 'tablaestadistica.xlsx' es el nombre asignado y no es necesario cambiarlo. (b) el Excel irá actualizándose es por ello por lo que se debe tener siempre otro Excel abierto a fin de ir copiando y pegando los resultados para que no se pierdan y (c) el Excel 'tablaestadistica.xlsx' al momento de realizar cualquier operación en la GUI debe permanecer cerrado ya que si no generará un error.

Por otra parte, respecto de las cuentas máximas, si se trabaja con un rango de cortes y vamos trazando ROIs sobre los mismos, nuestra GUI buscará el máximo valor proveniente de un corte de ese rango mediante el comando `max` aplicado dos veces:

```
cuentasmax1ROI4d00=max(max(cuentasmax1ROI00)); (Ec58)
```

10.3. Tiempos de estudios, dosis administradas y pesos de los pacientes utilizados.

Los datos de la siguiente tabla fueron utilizados para el cálculo del $SUV_{\text{máx}}$ en los pacientes.

Tabla 19

Dosis administradas, tiempos de estudio y pesos de los pacientes.

Cuantificación					
Pacientes	Dosis neta (mCis)	Hora de admin.	Hora del 1° SPECT	Hora del 2° SPECT	Peso (kg)
paciente 1	20	14:58	15:10	17:15	79
paciente 2	22	14:41	14:50	17:03	101
paciente 3	25	14:40	14:56	17:14	68
paciente 4	20	15:40	15:55	18:04	70
paciente 5	19	14:44	14:54	16:40	75
paciente 6	21	15:30	15:55	17:55	73
paciente 7	20	14:33	14:46	17:06	71
paciente 8	20	15:24	15:38	17:58	67
paciente 9	21	14:15	14:32	16:34	87
paciente 10	23	16:09	16:25	19:47	94
paciente 11	19	14:52	15:08	17:05	69
paciente 12	19	15:13	15:20	17:31	79
paciente 13	20	15:13	15:34	17:59	52
paciente 14	20	14:48	15:03	16:50	76
paciente 15	24	14:28	14:52	17:15	82
paciente 16	24	15:48	15:57	18:11	85
paciente 17	22	14:55	15:08	17:15	64
paciente 18	24	15:27	15:45	18:09	74
paciente 19	25	16:28	16:47	19:09	85

paciente 20	20	15:20	15:40	17:46	85
paciente 21	20	14:50	14:59	17:13	56
paciente 22	20	14:38	14:55	17:02	57
paciente 23	24	15:40	15:50	17:47	56
paciente 24	20	14:29	14:45	17:31	100
paciente 25	23	14:29	14:41	17:08	54