



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS**

**EVALUACIÓN DE FACTORES QUE AFECTAN EL VALOR DE
CAPTACIÓN ESTANDARIZADO (SUV) EN ESTUDIOS PET CON FDG.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS
(FÍSICA MÉDICA)**

P R E S E N T A:

LUCERO ZÚÑIGA MENESES

**DIRECTOR DE LA TESIS
DR. MIGUEL ÁNGEL ÁVILA RODRÍGUEZ
FACULTAD DE MEDICINA**

MÉXICO, D. F. MAYO DE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Resumen

En este trabajo se estudiaron los principales factores que afectan la cuantificación del Valor de Captación Estandarizado (SUV por sus siglas en inglés) en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) realizados en la Unidad PET/CT-Ciclotrón de la Facultad de Medicina de la UNAM.

El estudio inició con pruebas de verificación al equipo para asegurar que las mediciones fueran confiables. Se obtuvo una base de datos de 689 pacientes, para analizar la influencia de factores técnicos como son: medición de la actividad inyectada neta, parámetros de adquisición y reconstrucción de la imagen, uso de diferentes factores de normalización. Asimismo se eligió como órgano de interés el hígado para hacer las mediciones del SUV y se estudiaron los siguientes factores biológicos: peso del paciente, niveles de glucosa en sangre, periodo de captación y edad. Se hicieron mediciones del SUV usando como órgano de referencia el hígado, y dentro de los factores biológicos también se incluyó el estudio de la presencia de hígado graso en los pacientes.

Se encontró que el factor técnico pre-adquisición que más afecta la medición del SUV se presenta al momento de administración del FDG, y no contemplar la actividad residual de la jeringa, y esta omisión puede llevar a errores hasta del 15% en la medición del SUV.

Se encontró que la edad es un factor importante para los pacientes pediátricos, pues son los que se encuentran en pleno desarrollo y al ser el SUV altamente dependiente del peso corporal, se tienen valores diferentes del SUV para los pacientes con peso menor a 40 kg, a los encontrados en los adultos. Este factor se puede compensar un poco cambiando el factor de normalización, en vez de usar el peso, usando el área superficial del cuerpo.

También se observó un cambio importante en la medición del SUV_{max} al cambiar los parámetros de reconstrucción, por lo que se recomienda tener un protocolo bien establecido (de acuerdo a las necesidades de los médicos) de tal forma que no se cambien arbitrariamente los parámetros de reconstrucción de las imágenes.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Objetivo general	1
1.2. Organización de la tesis.	2
2. Tomografía por emisión de positrones	3
2.1. Radionúclidos emisores de positrones.	3
2.1.1. Interacción de positrones con la materia	5
2.1.2. Ruta metabólica de ^{18}F -FDG.	5
2.2. Instrumentación	8
2.2.1. Detectores centelleadores	8
2.2.2. Tubos fotomultiplicadores	9
2.2.3. Bloque de detectores	10
2.2.4. Cámaras PET	11
2.3. Adquisición de datos y reconstrucción de imagen	12
2.3.1. Detección en coincidencia.	12
2.3.2. Reconstrucción de imagen.	14
3. Métodos de cuantificación de imágenes PET	17
3.1. Análisis cuantitativo absoluto	18
3.2. Métodos gráficos	20
3.2.1. Gráficas de Patlak	20
3.2.2. Gráficas de Logan	21
3.2.3. Método cinético simplificado	21
3.3. Valor de captación estandarizado (SUV)	21
3.3.1. Factores técnicos pre-adquisición.	23
3.3.2. Factores biológicos o fisiológicos.	24
3.3.3. Factores técnicos durante o post-adquisición.	26
3.4. Importancia clínica del SUV.	28
4. Método experimental.	29
4.1. Factores técnicos pre-adquisición	31
4.1.1. Verificación de la cámara PET	31
4.1.2. Factores al momento de administrar la ^{18}F -FDG	32
4.2. Factores biológicos	33
4.2.1. Peso del paciente	33
4.2.2. Niveles de glucosa en sangre	34

4.2.3.	Periodo de captación	34
4.2.4.	Edad	34
4.2.5.	Hígado graso	34
4.3.	Factores técnicos durante o post-adquisición.	35
4.3.1.	Región de Interés (ROI)	35
4.3.2.	Parámetros de adquisición	36
4.3.3.	Parámetros de reconstrucción de la imagen	36
4.3.4.	Factores de normalización del SUV	36
5.	Resultados y Discusión	37
5.1.	Factores técnicos pre-adquisición	37
5.1.1.	Verificación de la cámara PET	37
5.1.2.	Factores al momento de administrar la ^{18}F -FDG	40
5.2.	Factores biológicos	41
5.2.1.	Peso del paciente	41
5.2.2.	Niveles de glucosa en sangre	44
5.2.3.	Periodo de captación	46
5.2.4.	Edad	48
5.2.5.	Hígado graso	49
5.3.	Factores técnicos durante o post-adquisición.	49
5.3.1.	Parámetros de adquisición	49
5.3.2.	Región de Interés	50
5.3.3.	Parámetros de reconstrucción de la imagen	51
5.3.4.	Factores de normalización del SUV	51
6.	Conclusiones	55
A.	Preparación del paciente.	57
B.	Preparación de los maniqués para realizar la calibración cruzada	59
	Bibliografía	61

Capítulo 1

Introducción

La imagen molecular es un área de investigación en rápido desarrollo que permite visualizar procesos moleculares o celulares *in vivo* de manera no invasiva por medio del registro de la distribución espacio-temporal de radiofármacos específicos. A nivel mundial, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET por sus siglas en inglés) ha demostrado ser de gran utilidad en la detección y el seguimiento de un gran número de patologías oncológicas, neurológicas y cardológicas, utilizando para ello herramientas desarrolladas por la biología molecular con métodos aplicables *in vivo*.

La [^{18}F]fluor-2-desoxi-D-glucosa (^{18}F -FDG) es un análogo de glucosa marcado radiactivamente, que se inyecta al paciente en el estudio para que sea retenido en el interior de las células que presenten patología principalmente maligna, pero que muestra captación fisiológica normal y variable en distintos tejidos. Su utilidad está derivada de su elevada actividad en múltiples procesos oncológicos, por lo que la PET con ^{18}F -FDG es un método con gran sensibilidad en la detección, estadificación y seguimiento de los efectos terapéuticos de los procesos neoplásicos. Para lograr un alto nivel de precisión anatómica, se combina la tomografía computada (CT por sus siglas en inglés) y el estudio de PET en un solo equipo híbrido; el PET/CT [Altamirano et al., 2007].

Una de las herramientas más utilizadas para el análisis semicuantitativo de imágenes PET es el “valor estandarizado de captación” (SUV por sus iniciales en inglés “Standardized Uptake Value”), que ha mostrado ser un valor dependiente de muchos factores, que pueden ser fisiológicos, biológicos, físicos y técnicos. Este trabajo se enfoca principalmente al estudio de esta cantidad, debido a que es el valor más utilizado en el ámbito clínico, y porque es importante hacer una cuantificación de los factores que afectan su variabilidad así como el estudio de una posible estandarización.

1.1. Objetivo general

Evaluar los factores que afectan el valor de captación estandarizado en estudios de tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -FDG realizados en la Unidad PET/CT

de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Objetivos específicos

- Identificar los factores físicos, técnicos y biológicos que afectan el SUV.
- Hacer un estudio retrospectivo utilizando la información contenida en el expediente médico y las imágenes adquiridas de los pacientes.
- Determinar cómo y en qué medida los factores estudiados afectan el SUV.
- Determinar el impacto que un valor SUV erróneo podría tener en el ámbito clínico.

1.2. Organización de la tesis.

En el segundo capítulo se definen algunos conceptos fundamentales sobre la tomografía por emisión de positrones. Se incluye una breve introducción sobre los radionúclidos emisores de positrones, la interacción positrón materia y la ruta metabólica del ^{18}F -FDG, la instrumentación necesaria para llevar a cabo los estudios PET, así como los procesos físicos relacionados y por último la formación de imágenes a partir de los datos adquiridos.

En el capítulo tres, se describen los principales métodos de cuantificación de imágenes en PET, tales como los modelos compartimentales, modelos gráficos y métodos semicuantitativos como el SUV y los principales factores que afectan la cuantificación de acuerdo a lo encontrado en la revisión bibliográfica.

En el cuarto capítulo se describen los métodos experimentales utilizados en este trabajo, que van desde la elección de los factores a estudiar hasta el procedimiento que se siguió para estudiarlos.

En el quinto capítulo se muestran los resultados y discusión de los resultados encontrados y por último, en el sexto capítulo se presentan las conclusiones de este trabajo.

Capítulo 2

Tomografía por emisión de positrones

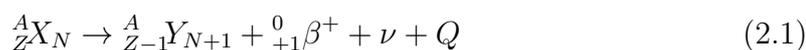
La tomografía por emisión de positrones es una técnica no invasiva de diagnóstico por imagen, en la que se obtienen imágenes de la distribución de un radiofármaco en los tejidos [García et al., 2009]. La PET se basa en la utilización de radiofármacos marcados con radionúclidos emisores de positrones que permiten visualizar *in vivo* diversos procesos biológicos o fisiopatológicos [Peñuelas, 2001]. La imagen es generada por la detección de fotones de aniquilación tras la introducción corporal de un radiofármaco que decae y emite positrones.

La mayoría de los emisores de positrones usados para aplicaciones en imágenes biomédicas, tienen tiempos de vida media ($\tau_{1/2}$) relativamente cortos, que van desde algunos segundos hasta varios minutos. Los ejemplos de radionúclidos emisores de positrones más comunes incluyen el ^{18}F ($\tau_{1/2}=110$ min), ^{11}C ($\tau_{1/2}=20$ min), ^{13}N ($\tau_{1/2}=10$ min), ^{15}O ($\tau_{1/2}=122$ s). Algunos de estos emisores de positrones (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O) son isótopos de elementos que están presentes en todos los sistemas biológicos, lo que permite marcar diversas moléculas sustituyendo algún elemento estable con su correspondiente isótopo radiactivo [Gerbaudo, 2012].

Actualmente se utilizan muchos radiofármacos para PET, sin embargo solo algunos como la ^{18}F -FDG, ^{11}C -metionina, ^{13}N -amoníaco, entre otros, han logrado introducirse en la práctica clínica habitual [Peñuelas, 2001]. El radiofármaco más usado es la ^{18}F -FDG, útil para cuantificar el consumo o metabolismo de glucosa [Ávila-Rodríguez y Alva-Sánchez, 2010].

2.1. Radionúclidos emisores de positrones.

Los núcleos emisores de positrones tienen un déficit de neutrones y su cociente neutrones/protones es menor que el de los núclidos estables del mismo número atómico o que tienen el mismo número de protones. La ecuación de decaimiento β^+ se presenta a continuación:



El **positrón** no es una partícula que se encuentre dentro del núcleo atómico, se forma en el proceso de decaimiento beta, cuando un protón se transforma en un neutrón más un positron β^+ y un neutrino ν . La energía neta liberada durante la emisión de positrones es compartida entre el núcleo hija, el positrón y el neutrino. De esta forma, los positrones son emitidos con un intervalo de energía de cero hasta un punto máximo de energía E_{max} . Este punto máximo está determinado por la diferencia de las masas atómicas entre el núcleo padre y el núcleo hija, tomando en cuenta la emisión gamma de los estados excitados, que puede ocurrir si la transición no se lleva a cabo entre los estados base de los dos núcleos. La energía cinética promedio de los positrones emitidos es aproximadamente $0.33 \times E_{max}$ [Phelps, 2006].

En la figura 2.1 se encuentra el espectro normalizado para los radionúclidos más usados en PET [Eckerman et al., 1994].

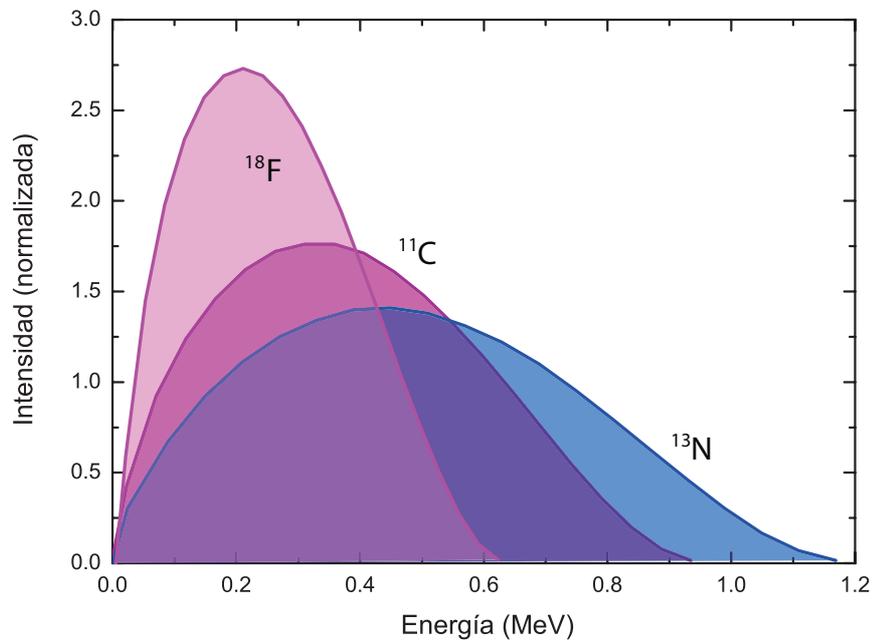
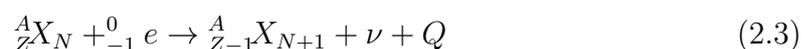


Figura 2.1: Espectros de los positrones de ^{18}F , ^{11}C y ^{13}N normalizados; el área bajo cada curva es igual a 1.

La **captura electrónica** es otro tipo de decaimiento que compite con la desintegración β^+ . Es un fenómeno en el que el núcleo captura un electrón de alguno de los orbitales para transformar a un protón en un neutrón, con la emisión de un neutrino únicamente como se presenta en la siguiente ecuación:



de tal forma que la ecuación del decaimiento nuclear es:



2.1.1. Interacción de positrones con la materia

Al interactuar con la materia, los positrones experimentan colisiones y pérdidas radiativas de su energía cinética mediante interacciones de Coulomb con electrones orbitales y núcleos respectivamente. Finalmente un positrón choca con un electrón y se aniquilan en vuelo, o se aniquilan pasando por un estado intermedio, llamado positronio, que es la forma más común de electrón-positrón.

El **positronio** es una estructura metaestable, tipo átomo de hidrógeno, en la que el positrón y un electrón “libre y estacionario” del medio giran alrededor de su centro de masa en órbitas discretas que siguen las reglas de cuantización, con la masa reducida igual a la mitad de la masa en reposo del electrón y el estado más bajo con una energía de enlace de $(1/2)E_r = 6.8$ eV. La aniquilación tiene como resultado dos fotones (cuantos de aniquilación) de energía $m_e c^2 = 0.511$ MeV cada uno y se mueven en direcciones opuestas (cerca de 180° uno respecto al otro) garantizando la conservación de la carga total (cero), la energía total ($2m_e c^2 = 1.022$ MeV) y el momento total (cero) [Podgorsak, 2006].

En aproximadamente 2% de todas las interacciones de aniquilación, se presenta la aniquilación en vuelo entre un positrón con energía cinética (T) distinta de cero ya sea con un electrón fuertemente ligado o un electrón “libre”. Cuando el electrón está fuertemente unido al núcleo, el núcleo puede recoger impulso del retroceso y la aniquilación en vuelo produce solo un fotón con la energía de la suma de las energías de la masa en reposo y la energía cinética [Podgorsak, 2006].

2.1.2. Ruta metabólica de ^{18}F -FDG.

La ^{18}F -FDG (Figura 2.2) es una molécula análoga de glucosa, pero en vez de tener un grupo OH en el carbono 2 (C_2), está unido al ^{18}F ; es el radiofármaco más utilizado en oncología.

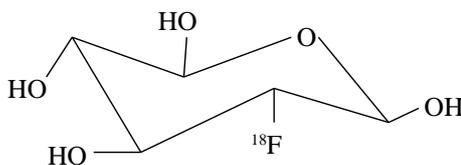


Figura 2.2: Estructura química de ^{18}F -FDG.

Tras su administración por vía intravenosa, la ^{18}F -FDG se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa no marcada: los transportadores sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana (*glucose transporter*, GLUT), que permiten el paso de glucosa mediante transferencia pasiva y difusión facilitada.

En el interior de la célula, mediante la acción de la hexoquinasa, la ^{18}F -FDG se fosforila a ^{18}F -FDG-6-fosfato, que a diferencia de su análogo no marcado, no puede

ser metabolizada por las vías de la glicólisis o de la síntesis de glucógeno [Gámez et al., 2002]. Debido a que la intervención del grupo hidroxilo de C₂ es fundamental para que pueda llevarse a cabo la isomerización y como la 2-¹⁸F-DG-6P, carece de dicho grupo funcional, no es un sustrato adecuado para la fosfoglucosa isomerasa (Figura 2.3) [Peñuelas, 2001]. Además, la enzima que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa, la glucosa-6-fosfatasa, se encuentra en muy baja concentración en la mayoría de los tejidos, en especial en los neoplásicos. Por estas razones, se puede afirmar que la ¹⁸F-FDG sufre un “atrapamiento metabólico en la célula” y éste es el fundamento que posibilita su detección.

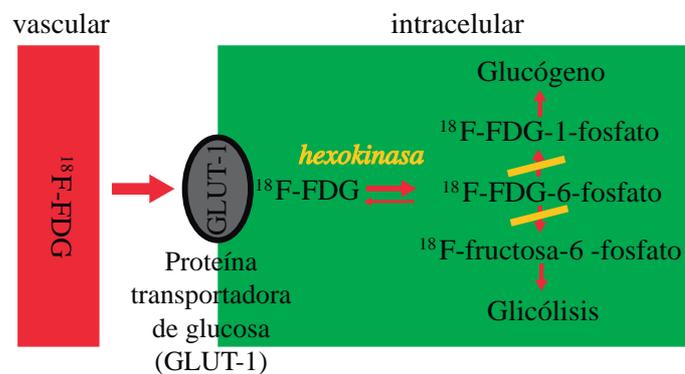


Figura 2.3: Mecanismo de la incorporación celular de la ¹⁸F-FDG.

La reacción de la desfosforilación de los derivados fosforilados (glucosa-6-P y ¹⁸F-FDG-6-P) es catalizada por la enzima glucosa-6-fosfatasa, cuya actividad solo es significativa en el **hígado**, porque este órgano no emplea glucosa como fuente principal de energía y es además el encargado de regular la concentración de glucosa en sangre liberando la glucosa obtenida en la reacción de desfosforilación referida. Por otra parte, la glucocinasa normal prácticamente no se expresa en los hepatocitos, y la enzima encargada de la desfosforilación es la glucocinasa hepática que es diferente de la hexoquinasa.

La **glucocinasa hepática** tiene una afinidad mucho menor por la glucosa que la hexoquinasa normal, de tal modo que su actividad es proporcional a la concentración de glucosa en sangre. Además, la glucocinasa hepática no es inhibida por la glucosa-6-P. Con todo esto, no puede decirse que en el hígado la ¹⁸F-FDG sufra atrapamiento metabólico, ya que las tasas de fijación en forma de ¹⁸F-FDG-6-P e hidrólisis a ¹⁸F-FDG son significativamente diferentes a las de otros tejidos.

Sin embargo, en el resto de los tejidos, se puede suponer que toda la ¹⁸F-FDG que entra en la célula, queda fijada en su interior por sufrir un atrapamiento metabólico por lo que el resultado final del proceso es la acumulación progresiva del derivado fosforilado en el interior de la célula. La concentración de ¹⁸F-FDG en las células tumorales es un reflejo del aumento de su metabolismo glicídico para poder mantener una elevada tasa de crecimiento y/o proliferación. La necesidad de ATP para los procesos anabólicos referidos se traduce en un incremento de la captación

de glucosa. Por lo tanto, la utilización de la ^{18}F -FDG en oncología se fundamenta en la observación de que las células tumorales muestran una glicólisis aumentada, debido a 3 factores:

1. El incremento en el número de transportadores de membrana para la glucosa (los denominados GLUT-1 a GLUT-9), originado por un incremento de la expresión de sus genes (para algunos autores [Zierler, 1999], [Aloj et al., 1999] el incremento de la expresión del gen GLUT-1 es uno de los marcadores más tempranos de transformación tumoral).
2. El aumento de la actividad de varias enzimas de la vía glicolítica (entre ellas la hexokinasa, fosfofructokinasa y piruvato deshidrogenasa) tanto por modificaciones alostéricas, como por un incremento de la expresión de sus genes.
3. A todo esto se une el hecho de que la degradación de la glucosa en las células tumorales tiene lugar mediante una vía anaeróbica, en la que el rendimiento energético es menor que mediante la oxidación aeróbica de la glucosa, debido a que se obtiene la energía más rápido mediante la fermentación que con el metabolismo oxidativo.

En conjunto, estos tres factores conllevan la sustancial diferencia entre la acumulación de FDG entre las células tumorales y las que no lo son, y posibilita la utilización de este radiofármaco como indicador indirecto de la proliferación celular [Peñuelas, 2001].

El grado de acumulación de ^{18}F -FDG está relacionado con la tasa metabólica celular y el número de transportadores de glucosa. La acumulación de ^{18}F -FDG en tumores es debida, en parte, a un número de transportadores de glucosa aumentado en células malignas. Sin embargo, ^{18}F -FDG no es específico para neoplasia, una situación similar sucede en inflamación; las células inflamatorias activadas demuestran una expresión de transportadores de glucosa incrementados. Sin embargo, hay un interés creciente en mejorar la especificidad del estudio PET con ^{18}F -FDG en pacientes con cáncer.

En condiciones inflamatorias, la afinidad de los transportadores de glucosa están aparentemente incrementados por algunas citocinas y factores de crecimiento. La captación de ^{18}F -FDG en infecciones, está relacionada con los granulocitos y células mononucleares que usan una gran cantidad de glucosa [Schillaci, 2012].

Estudios clínicos y experimentales en animales e *in vitro* han demostrado cambios y diferencias en el periodo de captación y eliminación de la ^{18}F -FDG. En las células inflamatorias el pico máximo de concentración de la ^{18}F -FDG ocurre a los 60 min después de inyectado el radiofármaco, a partir de los cuales se comienza a eliminar [Rivera, 2007]. Mientras que estudios preliminares muestran que en muchas neoplasias, la captación de ^{18}F -FDG continúa incrementando después de varias horas de la inyección del radiofármaco. En particular, sarcomas de alto grado alcanzan un pico en la concentración de actividad aproximadamente 4 horas después de la

inyección de ^{18}F -FDG, mientras que lesiones benignas alcanzan el máximo en 30 minutos. Por lo tanto, la medición del SUV en imágenes adquiridas a mayores tiempos después de la inyección, han mejorado la diferenciación entre 2 tipos de masas de tejido blando. Sin embargo sólo se pueden distinguir lesiones benignas de lesiones de alto grado, pero no tumores de bajo grado [Schillaci, 2012].

2.2. Instrumentación

Un tomógrafo para PET está diseñado para registrar la radiación electromagnética procedente de la aniquilación de los positrones con los electrones de la materia [Ruiz et al., 2001]. Está basado en la detección en coincidencia de los fotones de aniquilación, y a través de esta detección se traza una **línea de respuesta** (LOR por sus siglas en inglés). El sistema de detección de un tomógrafo PET consiste de un acoplamiento óptico entre un cristal de centelleo y un tubo fotomultiplicador para transformar la energía electromagnética en impulsos eléctricos. A continuación se explican brevemente los principios físicos del funcionamiento de cada uno de los elementos necesarios para la detección de los fotones de aniquilación.

2.2.1. Detectores centelleadores

Se llaman **centelleadores** a los materiales que emiten luz visible o ultravioleta después de la interacción de radiación ionizante con el material, y son los detectores de radiación más antiguos. A pesar de que la luz emitida por una simple interacción puede ser vista si los ojos están adaptados a la oscuridad, la mayoría de los detectores centelleadores necesitan una amplificación de señales.

Existen varias categorías de materiales centelleadores. Algunos componentes orgánicos centellean debido a su estructura molecular, pero no son usados para la formación de imágenes porque sus bajas densidades los hacen poco sensibles a emisiones de rayos-x y gamma. También hay cristales **centelleadores inorgánicos** [Bushberg et al., 2002], que tienen pequeñas cantidades de impurezas activadoras que incrementan la eficiencia de fluorescencia y producen fotones en la región visible. Dichos cristales, centellean por su estructura cristalina, pues si se disuelve el cristal, el centelleo se detiene. Muchos de estos materiales tienen números atómicos promedio mayores y también mayor densidad que los centelleadores orgánicos, haciéndolos excelentes detectores de fotones.

El cristal centelleador está caracterizado por bandas de valencia y de conducción, pero generalmente tiene un material activador, que provee niveles de energía electrónicos en la banda prohibida del cristal puro. Cuando una partícula interactúa con el cristal, excita a los electrones de la banda de valencia en la banda de conducción, dejando “hoyos” positivamente cargados. Un hoyo se puede desplazar hacia un sitio de activación para ionizarlo. Un electrón entonces cae en un estado ionizado y forma una impureza neutra ionizada que decae con la emisión de un

fotón visible (figura 2.4). Como las energías son menores que la anchura de la banda prohibida el cristal no las reabsorbe [Turner, 2007].

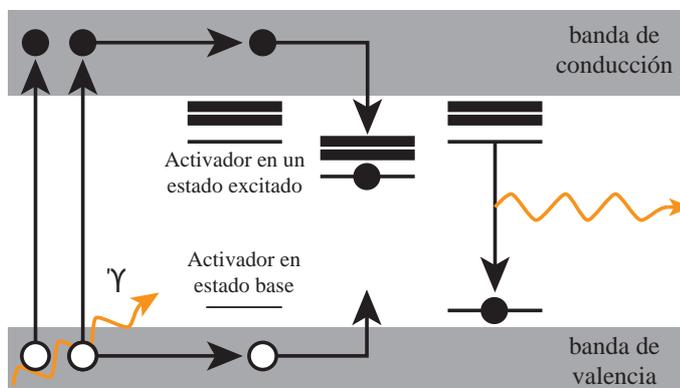


Figura 2.4: Esquematación del proceso de centelleo según teoría de bandas.

Cuando un fotón proveniente de una aniquilación electrón-positrón interactúa en el cristal de centelleo, se crea un destello de fotones de luz visible dentro de una región muy pequeña que rodea el punto de interacción. La intensidad o el brillo de este destello, es decir, el número de fotones de luz generados, es directamente proporcional a la energía total depositada en el cristal durante la interacción del fotón de aniquilación.

La mayoría de las veces, se produce alguno de dos tipos de interacción con el cristal: ya sea absorción por **efecto fotoeléctrico** o dispersión compton del fotón incidente. Si un fotón de 511 keV es completamente absorbido (ej. mediante una interacción fotoeléctrica con el cristal centelleador), entonces el número de fotones de luz visible creados en el cristal será mayor que el número de fotones de luz generados por un fotón de aniquilación que tuvo una **interacción compton** en el cristal, ya que el fotón compton dispersado se lleva una parte de la energía lejos del punto de interacción inicial [Turner, 2007].

2.2.2. Tubos fotomultiplicadores

Los tubos fotomultiplicadores (PMT por sus iniciales en inglés) llevan a cabo dos funciones: conversión de luz ultravioleta y fotones de luz visible en señales eléctricas y amplificación de señales. Un PMT consiste de un tubo de vidrio que contiene un fotocátodo, entre 10 y 12 electrodos llamados dínodos y un ánodo.

El **fotocátodo** es un electrodo muy delgado, ubicado justo después de la ventana de entrada del tubo fotomultiplicador, que emite electrones cuando es golpeada por luz visible. Una **fuentes de alto voltaje** provee una diferencia de potencial que después es dividida en incrementos aproximadamente de igual magnitud por una serie de resistencias. A continuación después del fotocátodo se encuentran una serie de **dínodos** con una diferencia de potencial que se va incrementando, de tal forma que los electrones emitidos por el fotocátodo son atraídos al primer dínodo y acelerados de acuerdo a la diferencia de potencial. Cada golpe de los electrones en los

dínodos, provocan el desprendimiento de aproximadamente cinco electrones por cada electrón incidente, lo que se traduce en una amplificación equivalente al producto individual de la amplificación en cada dínodo, resultando en una amplificación total de $5^{10} \approx 10,000,000$ (Ver figura 2.5).

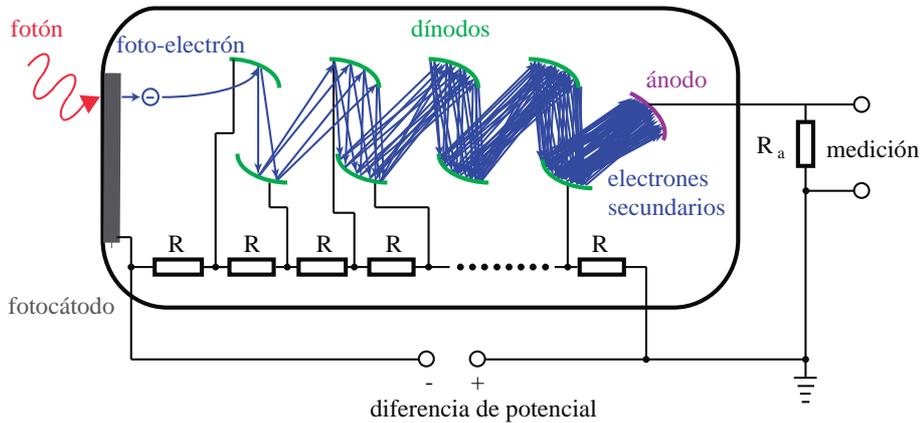


Figura 2.5: Diagrama de funcionamiento de un fotomultiplicador.

Cuando un centellador es acoplado con un PMT, se coloca un material óptico acoplador entre los dos componentes para minimizar pérdidas por reflexión. El centelleador usualmente está rodeado en sus otros lados por un material altamente reflector, comúnmente polvo de óxido de magnesio [Bushberg et al., 2002].

2.2.3. Bloque de detectores

El bloque de detectores fue diseñado a mediados de los años 1980s por Casey y Nutt, permite el uso de pequeños elementos detectores (mejorando la resolución espacial) y reduce el número de tubos fotomultiplicadores requeridos para leerlos (controlando el costo).

Los bloques comúnmente están fabricados de un solo cristal rectangular largo, en que se hacen ranuras relativamente profundas para segmentar el bloque en elementos de cristal individuales. Independientemente de si se utilizan bloques ranurados o elementos discretos individuales, cada elemento debe ser aislado ópticamente de sus vecinos para reducir la transmisión de la luz de un elemento de cristal a otro dentro del bloque. Esto a menudo se logra mediante el recubrimiento de las superficies de cada elemento con una capa reflectora opaca. El arreglo de cristales es leído por cuatro tubos fotomultiplicadores individuales.

La profundidad del corte es determinada empíricamente para controlar la distribución de luz en los cuatro tubos fotomultiplicadores. Debido a que las ranuras en el bloque de cristal se cortan menos profundo en el centro del bloque que cerca de los bordes, la luz de una interacción en los elementos del cristal centrales se extiende más sobre los cuatro tubos fotomultiplicadores, en contraste con la luz de una

interacción en uno de los cristales de la esquina.

En la figura 2.6 se muestra un bloque detector típico, formado por un arreglo de 2×2 tubos fotomultiplicadores [Cherry et al., 1982].

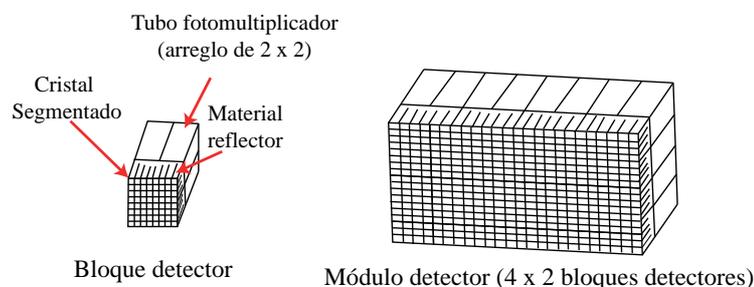


Figura 2.6: Bloque de detectores [Gerbaudo, 2012].

La mayor ventaja del bloque detector, es que permite tener muchos elementos detectores para decodificar la posición de interacción usando solo cuatro tubos fotomultiplicadores.

2.2.4. Cámaras PET

Los sistemas que usan un anillo estacionario o poligonal con los detectores operando en modo de coincidencia múltiple, pueden adquirir datos para las proyecciones de todos los ángulos simultáneamente. La mayoría de los escáneres PET usan un anillo con diámetro de 80 a 90 cm. Después de insertar un blindaje y dispersor y una envoltura para cubrir el detector y otros componentes, el diámetro interior libre es típicamente de 55 a 60 cm, que es suficientemente cómodo para acomodar a la mayoría de los pacientes. El campo de visión en la dirección axial es determinada por la medida axial de los detectores y tiene un intervalo típico de 15 a 40 cm. La figura 2.7 ilustra algunos modelos de cámaras PET usando bloques detectores [Cherry et al., 1982].

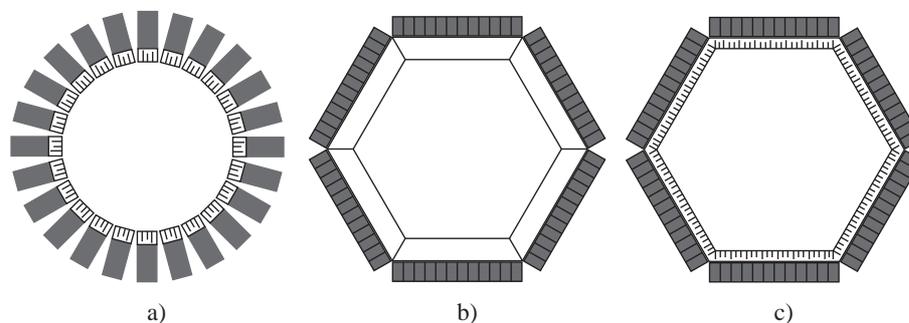


Figura 2.7: Geometrías de los escáneres PET basados en elementos centelleadores discretos (las de los extremos) o placas centelleadores continuos (en el centro). a) Anillo completo de detectores modulares. b) Arreglo de detectores de cámaras gamma hexagonales, c) Arreglo hexagonal de paneles detectores de sector compartido [Cherry et al., 1982].

2.3. Adquisición de datos y reconstrucción de imagen

Las cámaras PET tienen detectores que rodean al paciente y pueden adquirir perfiles simultáneamente para todos los ángulos de proyección requeridos para la reconstrucción de las imágenes. Los estudios de cuerpo completo se realizan trasladando al paciente a través de la cámara y adquiriendo datos en múltiples posiciones axiales. Para esto se usa una cama controlada por computadora. Los datos para diferentes posiciones de camas se juntan formando una sola imagen de cuerpo completo.

La disposición más empleada para construir la zona de detección de un tomógrafo PET es tal que tres de estos bloques conforman el campo de visión axial del tomógrafo (anchura del campo de visión) con una longitud aproximada de 15 cm [Ruiz et al., 2001].

2.3.1. Detección en coincidencia.

El proceso de **detección en coincidencia** consiste en la identificación de dos interacciones que ocurren casi simultáneamente en diferentes detectores, lo que permite localizar su origen sobre una línea entre ambos detectores sin el uso de colimadores [Cherry et al., 1982].

Para que una coincidencia sea considerada como válida, los dos fotones deben alcanzar los respectivos detectores en un intervalo de tiempo establecido (**ventana de coincidencia**) del orden de nanosegundos y con una energía (**ventana de energía**) determinada principalmente por la resolución energética del cristal, y la capacidad del cristal de centelleo para producir luz [Ruiz et al., 2001]. En la figura 2.8 se ilustran esquemáticamente las ventanas de tiempo y energía para la detección en coincidencia.

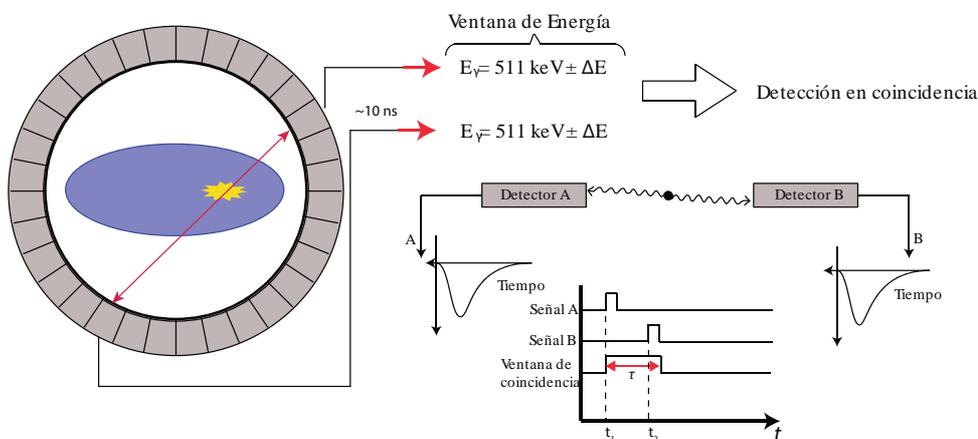


Figura 2.8: Elementos más importantes para la detección en coincidencia.

Tipos de eventos de coincidencias

Los escáneres PET registran cuatro **tipos de eventos de coincidencia** (figura 2.9):

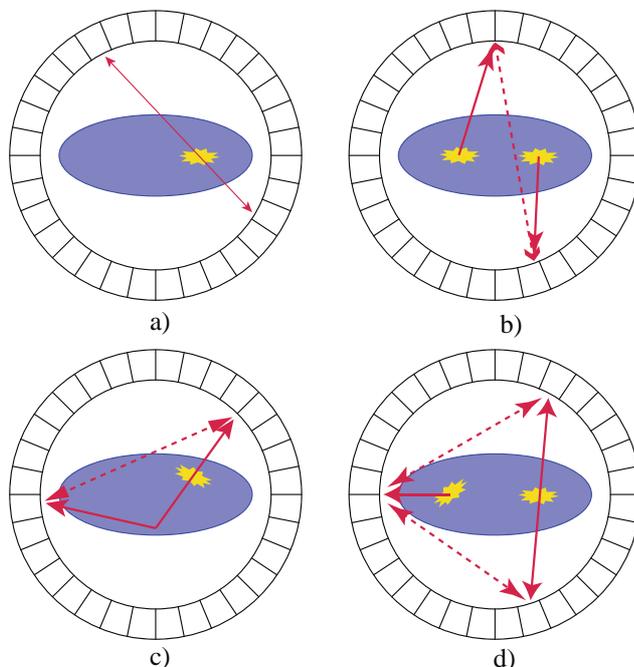


Figura 2.9: Tipos de coincidencias detectadas por un escáner PET. a) Verdadera, b) Aleatoria, c) Dispersada, y d) Múltiple.

- La más deseable es el registro de una **coincidencia verdadera**, en que ambos fotones de una aniquilación electrón-positrón son detectados en la línea de respuesta correcta. Idealmente, solo se debería detectar cuentas verdaderas, pero una gran fracción de los fotones emitidos (hasta 50%) son dispersados antes de salir del paciente.
- Cuando uno de los fotones es dispersado, resulta en un cambio en la detección verdadera; a este evento se le llama **coincidencia dispersada** que origina una línea de respuesta incorrecta.
- Finalmente, a veces es posible que dos fotones de aniquilación de decaimientos nucleares diferentes se detecten en la misma ventana de tiempo de coincidencia, que también es incorrecta, este tipo de evento es llamado **coincidencia aleatoria**. Es claro que estas coincidencias aleatorias resultan en una distorsión (que aparecen en la imagen como la adición de un fondo mayor).

La tasa de cuentas de coincidencias aleatorias en un par de detectores está dada por:

$$R_{aleatoria} = CTW \times R_{canal,1} \times R_{canal,2} \quad (2.4)$$

donde CTW es la ventana de tiempo de coincidencia usada por la computadora; $R_{canal,1}$ y $R_{canal,2}$ son las tasas de cuentas en los canales individuales en cada uno de los detectores del par [Cherry et al., 1982].

- Por último las **coincidencias múltiples** se presentan cuando se detectan tres o más fotones al mismo tiempo. Estas coincidencias frecuentemente son descartadas, por lo que no contribuyen a la imagen, sino que únicamente restan eventos detectados.

2.3.2. Reconstrucción de imagen.

Para hacer la reconstrucción de un estudio PET se necesita medir las coincidencias, las que usualmente son almacenadas en sinogramas. Un **sinograma** contiene las proyecciones sobre todos los ángulos de distribución de actividad en el paciente. El proceso de cálculo de la distribución de actividad en el paciente a partir de los sinogramas medidos incluye la corrección por detección de coincidencias aleatorias, atenuación, tiempo muerto y normalización. Los algoritmos de reconstrucción se pueden clasificar en **métodos analíticos** e **iterativos**.

Métodos de reconstrucción analíticos.

El método de reconstrucción analítico más usado es el de **retroproyección filtrada** (FBP por sus siglas en inglés). Este método es lineal y cuantitativamente robusto. Sin embargo, es sensible al ruido y las imágenes reconstruidas pueden contener artefactos de raya graves.

Métodos de reconstrucción iterativos.

En general, durante la reconstrucción iterativa una imagen es generada repetidamente (en iteraciones) estimando una imagen y su correspondiente sinograma. Las iteraciones continúan hasta que haya un encuentro óptimo entre la imagen estimada y el sinograma medido. Algunos de los algoritmos de reconstrucción iterativos son **OSEM** (ordered-subsets expectation maximization algorithm) y **RAMLA** (row-action maximum-likelihood algorithm).

El inconveniente de estos métodos es que tanto la precisión cuantitativa y el cociente señal a ruido (SNR) dependen del número de iteraciones. Muy pocas iteraciones resultan en una inexactitud cuantitativa (sin convergencia), mientras que demasiadas iteraciones amplifican el ruido a niveles inaceptables. Por otra parte, la convergencia (es decir, la imagen que llega a la “verdadera” distribución de actividad) depende de la distribución de código fuente subyacente y los valores óptimos de reconstrucción, por lo que puede ser diferente para diferentes tipos de estudios PET y se debe encontrar un equilibrio para cada aplicación específica [SIE, 2010].

Métodos de corrección de imagen.

- **Corrección por coincidencias aleatorias:** Puede ocurrir que detectores opuestos registren la llegada de su correspondiente fotón, de energía apropiada y en la ventana temporal establecida para cada coincidencia (unos 12 ns para el BGO) pero que cada uno de ellos proceda de un proceso de aniquilación distinto. Como para este fenómeno no hay direcciones ni zonas privilegiadas, es de esperar que su contribución sea un ruido homogéneo al fondo de la imagen.

Existen dos métodos para corregirlo. El primero se basa en el uso de una segunda ventana de coincidencia posterior en el tiempo a la que registra las coincidencias reales y aleatorias con cuyos datos se crea la imagen. En esta segunda ventana no aparece contribución de las coincidencias reales, cuyo pico es anterior en el tiempo al de las coincidencias aleatorias, pero se mantiene constante la tasa de coincidencias aleatorias. Restando a la primera ventana (coincidencias reales más aleatorias) la contribución de la segunda (aleatorias) queda corregido este efecto. El segundo método de corrección se hace con base en la tasa de eventos individuales registrados por cada detector y a la ventana de coincidencia.

- **Corrección por atenuación:** Es la más significativa de las correcciones que se realiza en una imagen de PET, porque entre un 60 y 80% de los fotones sufren algún tipo de atenuación en su camino por alcanzar los detectores. Una imagen no corregida por atenuación presenta, entre otros problemas, una pérdida de captación en estructuras mediales y un realzamiento de las más periféricas, además que no puede ser cuantificada casi en ningún caso. En la práctica clínica la corrección por atenuación se realiza mediante la imagen de transmisión. La idea es obtener una imagen en la que cada punto contiene información sobre su capacidad para atenuar la radiación en cuestión, es decir, su coeficiente de atenuación lineal (μ). De esta forma cada punto de la imagen de emisión es corregido por un factor que pondera la probabilidad de que los fotones procedentes de una aniquilación en ese punto, en función de su posición y densidad del tejido a atravesar.
- **Pérdidas por tiempo muerto:** El tiempo muerto de un detector se hace mayor a medida que aumenta la tasa de conteo. Para concentraciones elevadas del radionúclido, la electrónica de los detectores es incapaz de generar un pulso eléctrico para cada fotón que alcanza el detector, produciéndose una pérdida considerable de cuentas asociadas a ese punto que puede acabar incluso en un fenómeno de saturación del detector por apilamiento de impulsos. De no ser caracterizado este fenómeno, la captación en cuestión presentaría una concentración de actividad inferior a la real [Ruiz et al., 2001].

Normalización y calibración

Todas las correcciones antes descritas son aplicadas a las proyecciones o a los datos del sinograma antes de la reconstrucción de la imagen. Si son aplicadas ade-

cuadramente, después de la reconstrucción, la intensidad del voxel en la imagen es directamente proporcional a la concentración de actividad en ese voxel. Un objetivo de la imagen tomográfica es que la intensidad de la imagen reconstruida debe ser proporcional a la concentración de actividad en la ubicación correspondiente al objeto. Esto es deseable para hacer comparaciones correctas de los niveles de actividad en los diferentes órganos o al comparar tejido enfermo con tejido sano.

Un escáner PET típico tiene entre 10 y 20 mil detectores individuales, que tienen pequeñas variaciones en dimensiones o en la fracción de luz centelleante que es acoplada con los PMT. Hay también muchas diferencias en el espesor efectivo del cristal que ven los fotones que viajan formando diferentes ángulos de incidencia para diferentes planos transversales. La corrección de estas variaciones se conoce como **normalización**.

La **calibración** es el proceso de establecer la relación entre la tasa de cuentas por volumen medida y la verdadera concentración de actividad. La calibración a concentración absoluta de actividad, usualmente se realiza adquiriendo la imagen de un cilindro que contiene una solución uniforme de una concentración de actividad conocida. El factor de calibración CAL se define como:

$$CAL = \text{cuentas por pixel} / \text{concentración de actividad en el cilindro} (kBq/cm^3) \quad (2.5)$$

Capítulo 3

Métodos de cuantificación de imágenes PET

Las aplicaciones del PET en oncología pueden ser subdivididas en cuatro categorías: (a) diagnóstico inicial y estadificación, (b) evaluación de la respuesta al tratamiento, (c) evaluación preeliminar de las propiedades farmacocinéticas de nuevos radiofármacos y (d) evaluación de la eficacia de los radiofármacos (en relación con la habilidad de estimar la respuesta al tratamiento). La posibilidad de evaluar la eficacia de un tratamiento es más explotada en aplicaciones clínicas del PET en oncología, en parte porque permite cambiar el curso de la terapia [Tomasi et al., 2012].

Existen varios métodos para hacer el análisis de las imágenes PET, que pueden ser clasificados principalmente en tres categorías, que se enumeran a continuación:

1. **Análisis cualitativo o valoración visual**
2. **Análisis semicuantitativo:**
 - a) Valor de Captación Estandarizado (SUV)
 - b) Cociente lesión a fondo (cociente L:B) y
3. **Análisis cuantitativo absoluto:**
 - a) Modelos compartimentales,
 - b) Análisis gráfico de Patlak y métodos derivados, y
 - c) Métodos cuantitativos simplificados [Basu et al., 2007].

En la práctica clínica las imágenes de PET obtenidas con ^{18}F -FDG se evalúan visualmente y/o usando una magnitud simple, pero las razones de tener métodos de cuantificación en oncología son las siguientes:

1. La **evaluación cuantitativa** es mejor que la inspección visual porque es menos dependiente del usuario, puede ser completamente automatizada y permite hacer comparaciones entre diferentes centros más fácilmente. La **evaluación visual** normalmente es considerada adecuada para diagnóstico inicial y estadificación, mientras que la comparación de valores (semi)cuantitativos antes y después del tratamiento puede ser aplicada al evaluar la respuesta temprana o la evaluación provisional de la eficacia terapéutica.
2. Muchos radiofármacos han sido (o están a punto de ser) introducidos en la práctica clínica para complementar o sustituir la ^{18}F -FDG. Para analizar correctamente los datos procedentes de una variedad de marcadores que tienen diferentes propiedades cinéticas, la inspección visual y el SUV no es suficiente. Por ejemplo para el ^{18}F -FLT la captación en tumores es solo un poco mayor que en tejido sanos. Por lo que, es posible que la selección del enfoque de cuantificación óptima será una parte importante del desarrollo de los radiofármacos, antes de transferirse a la clínica [Tomasi et al., 2012].

A continuación se explican con más detalle algunos métodos de cuantificación de imágenes mencionados anteriormente.

3.1. Análisis cuantitativo absoluto

La evaluación de la tasa metabólica cuantitativa por modelación cinética puede medir el metabolismo de ^{18}F -FDG y también calcula constantes de transferencia individuales para obtener información de los diversos componentes del metabolismo de la glucosa, tales como el transporte y la fosforilación [Basu et al., 2007].

Los **modelos compartimentales** (CM por sus siglas en inglés), también conocidos como modelos cinéticos, son el método más adecuado para analizar los datos PET. En los CM se supone que el radiofármaco es intercambiado entre compartimentos. Cada compartimento representa una entidad bioquímica o fisiológica homogénea, y las tasas en las que se transfiere el trazador entre compartimientos se describen por ecuaciones diferenciales de primer orden.

Los CM requieren una adquisición de imágenes dinámica desde el tiempo de inyección y generalmente, un muestreo de sangre arterial para medir la concentración del trazador en el plasma como función del tiempo (curva tiempo actividad TAC), usada como función de entrada.

Análisis por regresión no lineal

Con un modelo compartimental estándar de 2 tejidos y con un análisis de regresión no lineal, se puede calcular la tasa de fosforilación de ^{18}F -FDG, a través de un estudio PET dinámico, que mide la captación de ^{18}F -FDG del tumor a través

del tiempo y la eliminación de ^{18}F -FDG del plasma durante un periodo de 1 hora. A pesar de que esta aproximación puede proveer las estimaciones más precisas del uso de glucosa en tumores, tiene dos limitaciones importantes: Primera, el campo de vista del estudio está limitado a una posición de cama, por lo que, solo se puede estudiar una lesión tumoral y se necesitan imágenes adicionales para otras lesiones. Segundo, se requieren adquisiciones dinámicas muy rápidas y muestras de sangre arterial [Weber, 2005].

A través de un procedimiento numérico conocido como mínimos cuadrados no lineales (NLLS por sus iniciales en inglés), se puede estimar las llamadas constantes de proporcionalidad (parámetros cinéticos, o microparámetros). Estos parámetros pueden usarse para obtener medidas fisiológicas de interés, como el flujo sanguíneo, la tasa de metabolismo de glucosa, y la unión receptor-ligando.

Las ventajas de este método son la confiabilidad (por lo que se considera el “estándar de oro” en PET [Tomasi et al., 2012]) y su independencia del tiempo de adquisición o la eliminación de actividad del plasma, en contraste con el SUV.

En la figura 3.1 se esquematizan algunos ejemplos sencillos de modelos usados para describir la dinámica del radiofármaco entre diferentes tejidos en estudios PET.

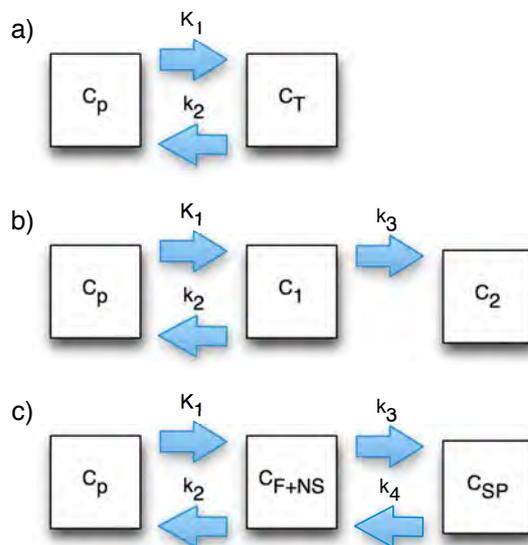


Figura 3.1: Los modelos compartimentales más usados en PET dinámico. C_p denota la concentración del radiofármaco en el plasma de sangre arterial, las flechas indican el intercambio del radiofármaco entre los diferentes tejidos involucrados y las constantes k_i con $i = 1, 2, 3, 4$, indican las tasas de transferencia entre ellos: a) Modelo compartimental de un tejido. C_T la concentración total en el tejido. b) El modelo compartimental irreversible de dos tejidos (empleado, por ejemplo, para modelar la cinética del ^{18}F -FDG y de ^{18}F -FLT). k_3 (1/min) indica la tasa a la cual el radiofármaco es atrapado irreversiblemente en el tejido. c) El modelo compartimental reversible de dos tejidos. En la interpretación estándar C_{F+NS} denota la concentración del trazador (ligado no específico + libre) y C_{SP} la concentración del trazador ligado específicamente [Tomasi et al., 2012].

3.2. Métodos gráficos

Los modelos gráficos permiten estimar ciertas combinaciones de microparámetros, al transformar apropiadamente las ecuaciones de estimación en que se basan los modelos compartimentales. Hay dos tipos de métodos gráficos: las gráficas de Logan y las gráficas de Patlak, que pueden ser aplicadas a radiofármacos atrapados de manera reversible e irreversible, respectivamente [Tomasi et al., 2012].

3.2.1. Gráficas de Patlak

La gráfica de Patlak o Patlak/Gjedde es una linealización de las ecuaciones compartimentales para radiofármacos atrapados irreversiblemente. Se puede mostrar que después de algún tiempo t^* , que depende del radiofármaco, sujeto a una ROI, la relación entre el cociente de la TAC del tejido ($C_T(t)$) y la TAC del plasma ($C_P(t)$) (eje-y) y el cociente entre la integral y el valor instantáneo de ($C_P(t)$) (eje-x) se vuelve lineal como se expresa por:

$$\frac{C_T(t)}{C_P(t)} = K_i \frac{\int_0^t C_P(\tau) d\tau}{C_P(t)} + \lambda \quad t > t^* \quad (3.1)$$

K_i denota la llamada tasa constante de captación irreversible, el parámetro de interés que cuantifica la tasa a la que el radiofármaco es irreversiblemente atrapado y λ es una constante de integración. K_i puede ser calculado a partir de la ecuación 3.1 usando un procedimiento de estimación lineal simple.

Al despejar $C_T(t)$ se obtiene:

$$C_T(t) = K_i \int_0^t C_P(\tau) d\tau + \lambda C_P(t) \quad t > t^* \quad (3.2)$$

Este método también requiere estudios dinámicos, pero sólo pocas imágenes, empezando a partir de 15 a 30 minutos después de la inyección (se necesita el intervalo típico de t^*). Asimismo, también se requiere un muestreo arterial. Debido a la linealidad de la ecuación 3.1, el método es más rápido y menos sensible al ruido que el NLLS y es apropiado para aplicaciones a nivel de voxel. El consumo de la tasa metabólica de la glucosa MRglu, se puede calcular a partir de K_i mediante la siguiente ecuación

$$MRglu = K_i/LC \times C_{p,glucosa} \quad (3.3)$$

En la ecuación 3.3, LC denota la constante agregada (un parámetro que contabiliza las diferencias cinéticas entre la glucosa y la ^{18}F -FDG, suponiendo que a través de las regiones y personas es constante; y $C_{p,glucosa}$ indica la concentración de glucosa en plasma medida (constante para un sujeto dado), mientras que K_i es dependiente de la ROI.

3.2.2. Gráficas de Logan

Las gráficas de Logan son la contra parte de las gráficas de Patlak para radiofármacos atrapados de forma reversible. Se puede mostrar que después de un cierto tiempo t^* el cociente entre la integral de $C_P(t)$ y el valor instantáneo de $C_T(t)$, y el cociente entre la integral y el valor instantáneo de $C_T(t)$ se relacionan linealmente de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\frac{\int_0^t C_T(\tau)d\tau}{C_T(t)} = V_T \frac{\int_0^t C_P(\tau)d\tau}{C_T(t)} + \text{const} \quad t > t^* \quad (3.4)$$

donde V_T (ml/cm⁻³) denota el volumen de distribución del trazador, fácilmente calculable de la ecuación 3.4, con un procedimiento de estimación lineal. V_T es el cociente en equilibrio entre la concentración del trazador en la ROI de interés y en la del plasma; es una medida de la captación total del trazador relativo al compartimento de plasma.

Se siguen necesitando muestras arteriales y un estudio dinámico para las gráficas de Logan y Análisis Multilineal (MA1). Una reformulación que hace uso de una región de referencia también ha sido propuesta por Logan, proporcionando la posibilidad de evitar las muestras arteriales cuando es aplicable la aproximación (los métodos de región de referencia sólo han sido desarrollados y validados para estudios cerebrales) [Tomasi et al., 2012].

3.2.3. Método cinético simplificado

Este método fue descrito por Hunter y sus colegas [Hunter et al., 1996] y sólo requiere un estudio estático y unas cuantas muestras de sangre (venosa) durante el mismo [Basu et al., 2007]. Estas muestras se usan para escalar una curva de plasma promedio obtenido de las muestras. Este método es capaz de estimar el metabolismo de glucosa sin la necesidad de un estudio dinámico con un protocolo de tomas de muestra substancialmente reducido. Toma en cuenta cambios en la eliminación del ¹⁸F-FDG en el plasma. Un posible inconveniente de este método es que sólo se hace una corrección de primer orden de dicha eliminación del plasma (se supone un pico constante). Este método necesita ser validado en una población de muchos pacientes [Tomasi et al., 2012].

3.3. Valor de captación estandarizado (SUV)

Por mucho, el parámetro más usado para evaluar el uso de glucosa en los tumores en estudios clínicos es el SUV. El principal concepto detrás del SUV es que la concentración de actividad a un tiempo suficientemente largo después de la inyección, está relacionado linealmente con la tasa de fosforilación neta de ¹⁸F-FDG si la concentración de actividad esta estandarizada apropiadamente. A este tiempo, la concentración de actividad en el plasma, será baja comparada con la concentración de actividad en el tejido. Entonces el segundo término de la Ecuación 3.2 puede ser despreciado. Por lo tanto, la tasa neta de fosforilación de ¹⁸F-FDG (K_i), como

medida de uso de glucosa tumoral, puede ser calculada dividiendo la concentración de actividad en tejido por el área debajo de la curva tiempo-actividad en el plasma como sigue:

$$K_i = \frac{C_T(t)}{\int_0^t C_P(\tau) d\tau} \quad (3.5)$$

El cálculo puede ser simplificado un poco más suponiendo que el área debajo de la curva tiempo-actividad en el plasma es proporcional a la dosis inyectada dividida por el peso del paciente. El razonamiento para esta suposición es que el área debajo de la curva tiempo-actividad está relacionada linealmente con la actividad de ^{18}F -FDG inyectada. A mayor dosis de ^{18}F -FDG, mayor será el área debajo de la curva de tiempo actividad del plasma. En pacientes con mayor peso corporal, los volúmenes extracelulares y de plasma serán mayores y por lo tanto la ^{18}F -FDG estará diluida en un volumen mayor. De acuerdo a esto, la concentración en el plasma será menor y el área debajo de la curva de tiempo actividad será menor. Por lo tanto, el cociente de la actividad inyectada al peso del paciente puede ser usado como una aproximación del área debajo la curva de tiempo-actividad en el plasma.

Cuando esta aproximación es aplicada, K_i se vuelve proporcional a la concentración de actividad en el tejido dividida por el cociente de la actividad inyectada (A_i) entre el peso del paciente, que es la definición del SUV.

$$K_i = \frac{\text{Concentración de actividad en tejido}}{\text{Actividad inyectada/peso del paciente.}} = SUV \quad (3.6)$$

El supuesto que el área debajo de la curva tiempo-actividad del plasma es proporcional a la dosis inyectada dividida por el peso del paciente implica que el volumen de distribución de ^{18}F -FDG solamente depende del peso del paciente y que las tasas de eliminación del ^{18}F -FDG del plasma son idénticas en todos los pacientes. Estas son suposiciones muy crudas, y se ha mostrado que son incorrectas en muchas situaciones. Por ejemplo, el volumen de distribución de ^{18}F -FDG no solo depende del peso del paciente, sino también de su composición (en la sección 3.3.3 se abordará con más detalle) [Weber, 2005].

Hay dos formas usuales de reportar el SUV: el promedio o máximo del SUV de todos los voxeles en la región de interés (SUV_{mean} y SUV_{max} respectivamente). SUV_{mean} incorpora información de muchos voxeles, haciéndolo menos sensible al ruido de la imagen; sin embargo, el SUV_{mean} varía dependiendo la región de interés seleccionada y está sujeto a la variabilidad del observador. SUV_{max} es el valor mayor de todos los voxeles en la ROI, entonces es independiente de la selección de la ROI (suponiendo que el voxel con la mayor concentración de actividad esté incluido en la ROI), pero es más susceptible al ruido.

Se han encontrado diferentes clasificaciones de los factores que afectan la cuantificación del SUV [Boellaard, 2009], y debido a los escasos fundamentos de dichas clasificaciones, se decidió hacer una nueva clasificación como se muestra a continuación:

1. Factores técnicos pre-adquisición
2. Factores biológicos o fisiológicos
3. Factores técnicos durante o post-adquisición

3.3.1. Factores técnicos pre-adquisición.

Verificación de la cámara PET

- La **normalización** consiste en una verificación de la uniformidad de la respuesta de los detectores del equipo PET ante la presencia de una fuente uniforme. Es un procedimiento realizado periódicamente para normalizar las variaciones en las respuestas de los detectores PET [Ope, 2007].
- La **calibración** es el proceso de establecer la relación entre la tasa de cuentas medida por volumen y la concentración de actividad verdadera. Idealmente, consiste en verificar que el valor del SUV para un maniquí que contiene una concentración de actividad homogénea de $^{18}\text{F-FDG}$, sea de 1.0 ± 0.1 , la concentración de actividad, de preferencia, debe ser medida en el activímetro del centro donde se hace la tomografía [Geworski et al., 2002].

La finalidad de la **calibración cruzada del escáner PET y el activímetro** es asegurar la correcta y directa calibración de la cámara PET/CT contra el activímetro (local) usado para la medición de la actividad de $^{18}\text{F-FDG}$ que se administra al paciente. Es importante, porque si no se tiene bien caracterizado, puede dar lugar a errores sistemáticos en el valor del SUV, con un error igual al error (relativo) en la calibración cruzada entre el PET y el activímetro [Boellaard et al., 2008].

Anteriormente, se usaba un maniquí de calibración comercial, que contiene una actividad certificada del emisor $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ en una matriz sólida, que impide la extracción de una muestra para revisar el activímetro. En este caso, se recomienda una calibración cruzada de la matriz sólida con otro maniquí cilíndrico que contenga una solución de un emisor de positrones, como el ^{18}F , con actividad y volumen conocidos. La actividad es determinada usando el activímetro del lugar, y el mismo activímetro debe ser revisado usando una muestra de este maniquí.

Factores al momento de administrar la FDG

- La **actividad residual en la jeringa** es un factor importante para conocer la actividad exacta administrada al paciente, pues una menor actividad administrada resulta en un SUV incorrecto. La actividad residual en la jeringa debe ser medida después de la administración y restada de la actividad total o alternativamente debe ser minimizada dentro del 1 % usando métodos apropiados [Boellaard et al., 2008]. Si hay múltiples activímetros en las instalaciones, deben estar bien calibrados [Adams et al., 2010].

- La **hora de referencia** a la cual se especifica la actividad, puede ser la hora de calibración de actividad de ^{18}F -FDG o la hora de inyección, que generalmente son diferentes. Es importante la distinción entre ambos eventos porque a partir de esta información el equipo hace una corrección por decaimiento al iniciar el estudio y la confusión de la hora de inyección y calibración, resulta en un error en el cálculo de la actividad al inicio del estudio [Boellaard et al., 2008].
- La **sincronización de los relojes de la cámara PET/CT y activímetro** es muy importante, pues es un problema muy frecuente cuando se tiene una mala sincronización de los relojes en el escáner PET con los que se usan para calibrar la actividad, o cuando se tienen relojes en varias habitaciones o lugares [Boellaard et al., 2008]. El error en el cálculo del tiempo de decaimiento entre la inyección y el tiempo de exploración afectará el SUV; para errores de tiempo pequeños en comparación con la vida media del ^{18}F , el error en el SUV es linealmente dependiente del error en el tiempo, mientras que a mayor tiempo de desajuste entre los relojes, resulta en errores del SUV considerables [Adams et al., 2010].
- La **infiltración al inyectar** es un factor importante al momento de hacer cuantificaciones, porque cuando hay una inyección paravenosa, la entrega de ^{18}F -FDG en el tumor es lenta y arroja valores de SUV incorrectos. Aunque se puede hacer una interpretación visual del estudio PET, no es posible cuantificar, pues para hacerlo se necesita una administración correcta y sobre todo reproducible [Boellaard et al., 2008].

3.3.2. Factores biológicos o fisiológicos.

- El **peso del paciente** es un factor importante, porque la distribución de ^{18}F -FDG no es uniforme, en particular el tejido adiposo tiene una menor captación que otros tejidos. El SUV de tumores malignos tiende a ser marcadamente mayor en pacientes obesos porque la concentración de ^{18}F -FDG en el tejido adiposo es significativamente menor que en el resto del cuerpo, lo que significa que en dichos pacientes hay relativamente más ^{18}F -FDG disponible para ser captado en los tumores [Graham, 2010]. Como el volumen de distribución del ^{18}F -FDG por kilogramo de peso corporal es menor, entonces al dividir la dosis inyectada por el peso corporal se tiene una subestimación del área debajo de la curva tiempo-actividad del plasma y esto lleva a SUVs incorrectamente altos. De la misma forma, un paciente delgado con más músculo, tendrá relativamente un SUV menor para una lesión dada, porque los músculos compiten en la captación de ^{18}F -FDG con la lesión [Adams et al., 2010].

Normalizar el SUV respecto a la masa magra corporal o al área de la superficie del cuerpo ha mostrado una estimación de las tasas metabólicas del ^{18}F -FDG más confiable en pacientes obesos [Kim et al., 1994]. Sin embargo, estas normalizaciones todavía son aproximaciones del área debajo de la curva tiempo actividad del plasma. Además, ninguno de los procedimientos de normalización toma en cuenta las diferencias en la eliminación del ^{18}F -FDG en el plasma, que también afectan el área debajo de la curva tiempo-actividad. Por ejemplo, el

área debajo de la curva tiempo actividad en el plasma será mayor en pacientes con función renal dañada [Weber, 2005].

- Los **niveles de glucosa en sangre** pueden afectar la medición del SUV, por la forma como el ^{18}F -FDG se procesa en la célula. La ^{18}F -FDG está en competencia con la glucosa, por lo que el nivel elevado de glucosa en la sangre de un paciente antes de la adquisición de la imagen puede disminuir cualquier medición del SUV. La captación de ^{18}F -FDG en pacientes diabéticos suele ser menor que en pacientes no diabéticos, ya que los niveles de glucosa están frecuentemente elevados en este grupo de pacientes al momento del estudio PET. Esta situación presenta un problema común en pacientes con pancreatitis crónica y sospecha de cáncer en páncreas [Weber, 2005].
- El **periodo de captación** (que es el tiempo que transcurre desde la inyección del marcador hasta el momento del estudio), tiene un efecto extremo en el SUV [Keyes, 1995]. En los primeros minutos después de la inyección de ^{18}F -FDG, la actividad es distribuida relativamente uniforme en el cuerpo y el SUV promedio en la mayoría de los tejidos es cercano a 1.0. El SUV del tumor inicialmente crece rápidamente y continúa aumentando por algunas horas. Esto significa que el SUV no es constante y hace difícil comparar el SUV de un estudio a otro si el tiempo de la imagen es diferente [Graham, 2010]. El periodo de captación para estudios con ^{18}F -FDG puede variar de un centro a otro aunque normalmente se encuentra acotado entre 45 y 90 minutos, siendo 60 minutos el tiempo más común. El conocimiento de los cambios dinámicos de la captación de ^{18}F -FDG en los diferentes tejidos es crítico para la interpretación de una imagen PET con ^{18}F -FDG, ya que, con frecuencia, una exploración PET puede realizarse en diferentes momentos después de la administración del trazador [Cheng et al., 2012].
- La consecuencia directa de que el SUV sea tan variable para personas con diferentes pesos se refleja directamente en los pacientes pediátricos, quienes tienen importantes variaciones de peso [Yeung et al., 2002]. También la **edad** ha sido estudiada como posible factor de influencia en el SUV, pero se ha descartado para edades a partir de 20 años [Kubota et al., 2011].
- El **movimiento de respiración** es una fuente de error en la cuantificación de la actividad de las lesiones al usar unidades PET/CT. La adquisición de la CT ocurre en segundos, mientras que al PET le toma de 4 a 6 minutos [Erdi et al., 2004]. Al utilizar la CT para corregir por atenuación durante la reconstrucción de la imagen PET, puede haber un corregistro incongruente durante ambos estudios, sobre todo en lesiones ubicadas en la base del pulmón y el abdomen alto. Si la posición del diafragma en la CT no coincide con la posición promedio durante el PET, la concentración de actividad puede ser sobre o sub estimada por la corrección por atenuación, que consecuentemente cambia la medición del SUV.

Otro efecto más sutil, se presenta porque la densidad del pulmón es un poco diferente en promedio (durante el PET) que durante una fase respiratoria

particular (al sostener la respiración durante la CT) por lo tanto la corrección por atenuación es inadecuada, y esto también puede cambiar los valores del SUV. Si se adquieren las imágenes PET con el paciente respirando tranquilamente, las imágenes de la CT son corregistradas con mayor precisión que cuando se toma pidiendo al paciente que sostenga la respiración y obteniendo las imágenes del paciente quieto en espiración [Adams et al., 2010].

Aparte de los errores en la corrección por atenuación, cualquier lesión que se esté moviendo será medida inadecuadamente porque se vuelve borrosa.

- Se debe evitar, durante las 24 horas previas al estudio, la realización de **ejercicio físico** para disminuir la captación muscular de ^{18}F -FDG [García et al., 2009]. De lo contrario se puede modificar la captación de ^{18}F -FDG, alterando la cuantificación del SUV.
- La **comodidad del paciente** en el tiempo de captación es un factor importante, pues el estrés del paciente o condiciones de espera pobres, pueden resultar en la captación de ^{18}F -FDG en músculos o grasa parda que afectan la cuantificación del SUV.
- Durante los **procesos inflamatorios** se activan diversas células que incrementan su metabolismo glicídico para responder a los requerimientos propios de dichos procesos. Los neutrófilos y macrófagos activados incrementan su metabolismo hasta un 20 a 30 % para iniciar la fagocitosis, por lo que estas células presentan mayor expresión de proteínas transportadoras GLUT-1 y en la activación de enzimas que promueven la glucólisis; esto se traduce en una captación importante de la ^{18}F -FDG en procesos inflamatorios agudos, enfermedades granulomatosas y autoinmunes [Rivera, 2007].

A pesar de que muchos de los factores biológicos no pueden ser controlados, es posible minimizar la variabilidad en las mediciones del SUV manteniendo la consistencia de los estudios PET para un mismo paciente, sobre todo cuando se hacen estudios PET de seguimiento, se debe usar el mismo tiempo de captación que en el estudio inicial. También cuando se siguen lesiones en la región del tórax bajo o abdomen alto, es particularmente importante que los estudios CT sean consistentemente obtenidos con el paciente quieto en espiración [Adams et al., 2010].

3.3.3. Factores técnicos durante o post-adquisición.

- Los **parámetros de adquisición**, como el tiempo por posición de la cama, la cantidad de superposición entre las subsiguientes posiciones de cama y el modo de adquisición (2D o 3D) afectan las estadísticas de exploración y/o el nivel de cuentas equivalentes a ruido en los estudios PET. Para adquisiciones con mala estadística y cociente de señal a ruido bajos se tiene un aumento del sesgo en el SUV, que es especialmente importante cuando se toma el SUV máximo como parámetro final [Boellaard et al., 2008].
- El **uso de medio de contraste durante la CT** puede afectar la precisión de convertir los números CT a factores de corrección de atenuación lineal para

fotones de 511 keV y por lo tanto la precisión del SUV. Con suerte, se introducirán algoritmos sofisticados para llevar a cabo esta conversión permitiendo el uso de agentes de contraste.

También la corrección de atenuación basada en la CT podría verse afectada por el **truncamiento de la imagen CT**. Es importante resaltar que el truncamiento de la CT no solo afecta la cuantificación del PET en la posición del CT que fue truncada, sino también puede afectar el SUV de tumores localizados en otra parte de los mismos planos axiales.

- Los **parámetros de reconstrucción de la imagen** determinan tanto la precisión cuantitativa y la resolución de la imagen final. Con los métodos de reconstrucción iterativos, se deben aplicar suficientes iteraciones para asegurar la convergencia del algoritmo (o el producto de número de iteraciones y subconjuntos). Una convergencia insuficiente resultará en una respuesta que afectará el SUV de un objeto (o sus alrededores). Además de que en estos ajustes, generalmente se lleva a cabo algún filtrado después de la reconstrucción. Por lo general, se aplican los filtros gaussianos de 5 a 10 mm de ancho a media altura (FWHM), resultando en una resolución de imagen clínica de 7 a 12 mm FWHM. El tamaño de la matriz de la imagen y factores de amplificación aplicados durante la reconstrucción determinan el tamaño final del voxel y puede conducir a pérdida adicional de resolución de la imagen cuando el tamaño del voxel es mayor que la mitad de la FWHM prevista (criterio de Nyquist).
- Otros ajustes de la adquisición de datos y parámetros de reconstrucción, tales como el uso de tiempo de vuelo y parámetros de relajación, afectan la calidad de imagen y la medición del SUV.
- La resolución de la imagen final tiene un gran efecto en los llamados **efectos parciales de volumen** (PVE) que resultan en una subestimación del SUV en objetos pequeños. El PVE aumenta cuando disminuye la resolución de la imagen y se vuelve principalmente importante para lesiones menores a tres veces el valor de FWHM. Hasta la fecha, no hay una corrección exacta y precisa de PVE para objetos más pequeños que aproximadamente 2 veces el FWHM (i.e. generalmente <15 a 20 mm de diámetro).
- Cuando se han obtenido las imágenes, una variabilidad adicional en el SUV se debe a diferentes estrategias de análisis de datos, especialmente la **elección de la Región de Interés (ROI)**. Tanto la elección del tamaño, forma y ubicación de la ROI son importantes, particularmente si se usa el SUV_{prom} [Keyes, 1995].
- Los **factores de normalización del SUV** son importantes porque los valores numéricos del SUV cambian al normalizar por los diferentes factores y siempre se debe tener claro qué normalización es la usada [Stahl et al., 2004].

En la mayoría de los casos el SUV es normalizado por el peso corporal. Sin embargo también se pueden usar otras normalizaciones como la *masa magra corporal* o *el área de la superficie del cuerpo*, aunque su uso todavía está en debate. A pesar de esto, es recomendado que además de pesar al paciente,

también sea medida su estatura, para permitir la aplicación de diferentes normalizaciones del SUV. A continuación se muestran las normalizaciones más comunes [Stahl et al., 2004]:

- Normalización por el peso corporal (SUV_{bw}) está definida por la ecuación 3.6.
- Normalización por el área superficial del cuerpo (SUV_{BSA})

$$SUV_{bsa} = \frac{\text{concentración de actividad en tejido} \times \text{área corporal}}{\text{actividad inyectada}}$$

Donde el área corporal (BSA por sus siglas en inglés “body surface area”) se calcula de acuerdo a la fórmula:

$$BSA(m^2) = \text{peso}[kg]^{0.425} \times \text{altura}[cm]^{0.725} \times 0.007184$$

- Normalización por la masa magra corporal (SUV_{LBM})

$$SUV_{lbm} = \frac{\text{concentración de actividad en tejido} \times \text{masa magra corporal}}{\text{actividad inyectada}}$$

Donde la masa magra corporal (LBM por sus siglas en inglés “lean body mass”) se calcula diferente para hombres y mujeres siendo:

$$LBM_H(kg) = (1.1 \times \text{peso}[kg]) - 128 \times \text{peso}[kg]^2 / \text{altura}[cm]^2 \text{ y}$$

$$LBM_M(kg) = (1.07 \times \text{peso}[kg]) - 148 \times \text{peso}[kg]^2 / \text{altura}[cm]^2 \text{ respectivamente.}$$

- Normalización por valor de glucosa en sangre (SUV_g) que se calcula [Boellaard et al., 2008]:

$$SUV_g = SUV_{bw} \times \frac{\text{Pglu [mmol/l]}}{5.0 \text{ mmol/l}}$$

donde Pglu es el nivel de glucosa en sangre, que debe ser medida inmediatamente antes de la inyección de ^{18}F -FDG con un glucómetro comercial. El 5.0 de la normalización representa aproximadamente el valor promedio de los valores de glucosa en sangre de la población.

3.4. Importancia clínica del SUV.

Como ya se mencionó, el estudio PET con ^{18}F -FDG es una modalidad de evaluación poderosa en medicina nuclear oncológica, no solo para la detección de tumores, sino también para estadificación y seguimiento de la respuesta terapéutica. Tradicionalmente se tenía un SUV umbral de 2.5 para un único estudio PET que se había propuesto como el valor óptimo para separar lesiones malignas y benignas de lesiones en pulmón. Subsecuentemente, este umbral ha sido usado por muchos grupos también para diagnosticar otros tumores malignos. Sin embargo, existe un traslape considerable entre los valores de captación de lesiones malignas y benignas, ya que existe un amplio rango de acumulación de ^{18}F -FDG en los procesos malignos y también en condiciones inflamatorias e infecciosa, en que se pueden observar altos valores de SUV [Schillaci, 2012].

Capítulo 4

Método experimental.

Se realizó un estudio retrospectivo en la Unidad PET/CT-Ciclotrón de la Facultad de Medicina de la UNAM, donde se cuenta con un equipo Siemens Biograph Truepoint 64 (Siemens Medical Systems, Knoxville, TN, USA), en el periodo comprendido de enero a julio de 2013. En la tabla 4.1 se describen las características del equipo. Debido a que fue un estudio retrospectivo, no se modificó el procedimiento de preparación normal de los pacientes, el cual se describe en el apéndice A.

Tabla 4.1: Características equipo Siemens Biograph Truepoint 64

Especificaciones del sistema	
Material detector	Ortosilicato de lutecio (LSO)
Dimensiones del cristal	$4.0 \times 4.0 \times 20$ mm
Cristales por bloque detector	169
Diámetro del anillo	842 mm
Número de anillos	39
Número de cristales	24,336
Detectores por anillo	624
Campo de visión axial	162 mm
Parámetros de adquisición y procesamiento	
Ventana de coincidencia	4.5 ns
Modo de adquisición	Estática, multicama (dinámica)
Fracción de dispersión	<36 % a 425 keV
Sensibilidad	4.5 cps/kBq
Corrección por dispersión	Simulación de dispersión simple TrueC
Especificaciones de resolución	
Resolución transaxial	FWHM a 1 cm: 5.9 mm
Resolución axial	FWHM a 1 cm: 5.5 mm

De los factores mencionados en el capítulo anterior no se pudieron cuantificar todos, debido a la complejidad al momento de hacer la evaluación. A continuación se enumeran los factores de influencia del valor de captación estandarizado que se estudiaron en este trabajo:

1. Factores técnicos pre-adquisición.

- Verificación de la cámara PET (normalización, calibración cruzada entre la cámara PET y el activímetro)
- Factores al momento de administrar la ^{18}F -FDG (actividad residual, hora de referencia a la que se especifica la actividad, etc).

2. Factores biológicos

- Peso del paciente
- Niveles de glucosa en sangre
- Periodo de captación
- Edad
- Hígado graso

3. Factores técnicos durante o post-adquisición.

- Parámetros de adquisición (tiempo de adquisición por posición de cama)
- Parámetros de reconstrucción de la imagen (protocolo de pacientes obesos, *i.e.* número de iteraciones y FWHM en filtro gaussiano)
- Región de interés (tamaño)
- Factores de normalización del SUV

Este estudio se dividió en dos fases: la primera incluyó únicamente la verificación de factores técnicos como la calibración del equipo y estudio de algunos parámetros de adquisición, la cual se llevó a cabo usando maniqués rellenos con emisores de positrones; la segunda, contempló la incorporación de los factores técnicos y biológicos, involucrados directamente con la información de pacientes, para la cual se hizo una base de datos donde se incluyeron 689 pacientes, que se realizaron un estudio PET/CT con ^{18}F -FDG, en un rango de edad de 1 a 88 años, con una mediana de 56 años. La distribución de acuerdo al sexo se muestra en la figura 4.1.

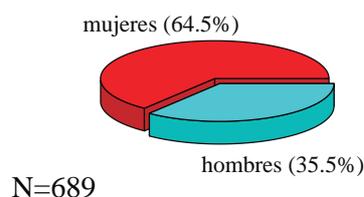


Figura 4.1: Distribución de sexos

4.1. Factores técnicos pre-adquisición

4.1.1. Verificación de la cámara PET

Como ya se mencionó en el capítulo anterior, es importante verificar la calibración de la cámara PET. Para dicha verificación se utilizaron dos maniqués cilíndricos de 20 cm de diámetro y 20 cm de largo que contenían una concentración de actividad homogénea conocida, con las características que se muestran en la tabla 4.2

Tabla 4.2: Características de los maniqués utilizados en la prueba de verificación de la calibración y uniformidad de la cámara PET.

Maniquí	Material	Densidad (g/cm ³)	Peso (kg)	Actividad (mCi)
⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga	Matriz sólida	1.13	6.189	2.23*
¹⁸ F	Agua destilada	1.0	6.312	Variable (entre 1 y 2 mCi)

*La actividad del maniquí de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga fue calibrada el 24 de septiembre de 2012.

En el Apéndice B se detalla la preparación del maniquí relleno de ¹⁸F y los procedimientos de adquisición de datos. Una vez que adquiridas las imágenes, se analizaron mediante el procedimiento descrito a continuación.

Análisis de imágenes PET obtenidas con los maniqués.

1. Se importaron las imágenes en formato DICOM a una computadora que contara con el programa Osirix (v.4.1.2 32-bit) u Osirix MD.
2. Se determinó el SUV en las imágenes PET corregidas por decaimiento en cada corte transversal del maniquí usando una región de interés establecida (círculo con un área de 250 cm²).
3. Se graficaron los valores obtenidos en los diferentes cortes, buscando que los resultados fueran uniformes y dentro de un intervalo de $1.0 \pm 10\%$.

Al tomar imágenes de dos maniqués rellenos con diferentes radionúclidos, se realizó la prueba de verificación de la calibración cruzada entre la cámara PET y el activímetro (usando la actividad de ¹⁸F medida con el activímetro antes de rellenar el maniquí), así como una verificación de la calibración (en concentración de actividad) de la cámara PET.

Esta prueba se realizó 15 veces durante los 6 meses que duró este estudio, teniendo especial cuidado en realizar las pruebas antes y después del servicio de mantenimiento preventivo del equipo realizado los días 11 y 12 de marzo de 2013. A partir del mes de abril, se realizó la prueba una vez a la semana para asegurar la constancia del equipo.

Administración de ^{18}F -FDG a los pacientes.

A continuación se describe el protocolo de inyección en la Unidad PET/CT de la FM-UNAM:

1. Una vez que el paciente está canalizado, se fracciona la actividad de ^{18}F en la radiofarmacia.
2. Se le entrega la unidosis al técnico radiólogo para que la administre al paciente.
3. Después de administrar el radiofármaco al paciente, se desecha la aguja y la jeringa en contenedores especiales localizados en los cuartos de espera de los pacientes.
4. Se anota la hora de inyección en la hoja de procedimientos tomando como referencia la hora de la computadora donde se adquieren los estudios.

Al momento de realizar este trabajo, se pidió a los técnicos que antes de que desecharan la jeringa y la aguja, la llevaran a un activímetro para realizar la medición de la actividad residual en la jeringa y sin modificar ningún otro paso del proceso. Durante el proceso de administración de ^{18}F -FDG puede haber varios errores, pero como están muy relacionados, se estudiaron en conjunto como se describe a continuación.

4.1.2. Factores al momento de administrar la ^{18}F -FDG

Actividad residual en la jeringa

Únicamente se registraron los valores de la actividad residual medidos en presencia de quien realizó esta tesis (con su hora correspondiente) para su análisis posterior.

Sincronización de los relojes de la cámara PET/CT y activímetro

La hora de referencia siempre se toma a partir del reloj de la computadora que controla el equipo PET. Por lo que para medir todos los tiempos (calibración de actividad, hora de inyección y medición de la actividad residual) se utilizó un reloj sincronizado con dicha computadora.

Hora de referencia en que se establece la actividad inyectada

El equipo para adquisición del estudio PET pide como hora de referencia, el momento de la inyección del radiofármaco; pero como en el protocolo de la Unidad, el tiempo transcurrido entre la calibración de la actividad y la inyección es menor a 10 minutos, no se hace referencia a algún momento específico (la calibración, o la inyección). Se toma una hora determinada por la persona que inyectó, de acuerdo al tiempo que calculó haber tardado en el recorrido, desde el momento que le dicen la actividad que calibraron, hasta el momento que llega a la computadora que controla el equipo PET. Debido al posible error de cálculo, el tiempo puede ir desde

minutos antes de la calibración, hasta minutos después de su llegada a la computadora, pero estando siempre acotado por un error menor a 10 minutos en el tiempo.

Al momento de registrar la actividad calibrada, que es medida con una precisión de 2 cifras decimales, los técnicos únicamente anotan una, que no lleva la corrección por actividad residual. Por lo que se incluyó un nuevo factor de estudio que se nombró como **error de truncamiento**, debido a que no se hace como tal un redondeo, sino únicamente se trunca la actividad a una cifra decimal. Aunque este error es equivalente a anotar mal la hora de actividad, se tomó como un factor por separado.

Se realizó una base de datos con la siguiente información:

- Nombre del paciente
- Actividad de calibración*
- Actividad residual en la jeringa*
- Actividad registrada por los técnicos.*
- Peso, estatura, glucosa, edad del paciente y posible diagnóstico del paciente

* Las actividades se registraron con su hora respectiva, medida con un reloj sincronizado con la computadora encargada del control del equipo PET.

4.2. Factores biológicos

Para el estudio de los factores biológicos, fue necesario seleccionar un órgano de referencia para estudiar imágenes de los pacientes. Se seleccionó al hígado, por las propiedades mencionadas cuando se habló de la ruta metabólica del ^{18}F -FDG. Un médico nuclear recomendó más específicamente el lóbulo derecho del hígado, por considerarlo una región con menos probabilidad de afección que el lóbulo izquierdo. Se seleccionó un tamaño de región de interés circular con un área de 3 cm^2 (equivalente a un radio de 9.8 mm), basados en lo reportado en la literatura.

A continuación se detalla el procedimiento seguido para estudiar los factores de influencia biológicos enumerados al inicio del capítulo.

4.2.1. Peso del paciente

En la bibliografía [Altamirano et al., 2007] se recomienda que para el cálculo de la actividad inyectada se utilice una fórmula basada en el peso de cada paciente, pero en la Unidad a todos los pacientes adultos con peso menor de 100 kg se les administra entre 10 y 12 mCi, mientras que a los pacientes con peso mayor de 100 kg se les administran 15 mCi y para los niños y si se hace un cálculo especial.

4.2.2. Niveles de glucosa en sangre

Aunque en el protocolo de la Unidad se pide que los pacientes no rebasen los 150 mg/dL para poder realizar un estudio, en algunas ocasiones hubo excepciones por razones médicas, y en este trabajo se tomaron en cuenta a todos los pacientes, incluyendo aquéllos con niveles de glucosa mayores a 150 mg/dL.

Para el estudio de la influencia de los niveles de glucosa en sangre, se siguió un método análogo al usado por Kubota et al [Kubota et al., 2011] donde se separan los estudios en dos grupos definidos por el tiempo de captación. En el primer grupo se encuentran las imágenes obtenidas con un tiempo de captación de 60 ± 10 min (llamadas tempranas), y en el segundo grupo están las obtenidas con un tiempo de captación de 90 ± 10 min (llamadas tardías); en este trabajo se decidió incluir un tercer intervalo con las imágenes que se encuentran entre esos dos periodos. Para hacerlo más comparable, en el análisis de la glucosa como factor de influencia, se excluyeron los pacientes con glicemia > 125 mg/dl. En total se tuvieron 349 pacientes para los estudios tempranos, 105 pacientes en periodo intermedio y 130 pacientes para las imágenes tardías.

4.2.3. Periodo de captación

El tiempo de captación establecido en la Unidad PET de la Facultad de Medicina de la UNAM para estudios realizados con ^{18}F -FDG es de 60 minutos, sin embargo, por distintas razones, este tiempo puede variar para algunos estudios, lo que nos dio la posibilidad de estudiar el impacto que el periodo de captación pudiera tener en el SUV en hígado. Para realizar este análisis los periodos de captación se clasificaron como tempranos ($t < 70$ min), intermedios ($70 \text{ min} \leq t \leq 80 \text{ min}$) y tardíos ($t > 80 \text{ min}$).

Se estudió la influencia del periodo de captación en el hígado así como en algunas lesiones de los pacientes a los que un médico hubiera prescrito una imagen tardía, la cual es adquirida únicamente de la región de interés (donde generalmente cuentan con una lesión) con un tiempo de captación de dos horas, medidas a partir de la inyección de la ^{18}F -FDG en el paciente. Para el análisis de las imágenes tardías se pidió a un médico nuclear que hiciera las mediciones en la lesión en ambas imágenes de cada paciente. Asimismo, se les dio seguimiento, para saber qué tan confiable fue el diagnóstico y determinar si se trató de una enfermedad benigna o maligna.

4.2.4. Edad

Nuevamente, siguiendo la metodología de Kubota [Kubota et al., 2011] y debido al amplio intervalo de edades de la muestra de pacientes, se decidió estudiar la edad como factor biológico de influencia del SUV.

4.2.5. Hígado graso

Una patología muy frecuente del hígado es la esteatosis (o infiltración de grasa en el hígado). Este padecimiento se puede detectar a partir de la comparación de las mediciones de unidades Hounsfield del hígado y el bazo en las imágenes de CT.

Cuando se tiene un valor de los números CT en el hígado mayor o igual que en el bazo el paciente se considera sano, mientras que cuando los valores son menores en el hígado se considera que tiene infiltración grasa o esteatosis. En algunos artículos se establece una segunda clasificación del grado de infiltración grasa [Abele y Fung, 2010], donde se clasifica en hígado sano, ligeramente y estrictamente grasa.

Para el estudio de este factor, se tomaron las mediciones de las unidades Hounsfield del hígado y el bazo para 118 pacientes, con el fin de establecer la influencia del hígado grasa en el SUV.

4.3. Factores técnicos durante o post-adquisición.

Los parámetros de adquisición y reconstrucción de imágenes modificados, fueron únicamente los que involucraban la comparación de los protocolos especiales para pacientes de más de 90 kg que se describen en la tabla 4.3.

Tabla 4.3: Protocolo de adquisición y reconstrucción de imágenes en la Unidad PET/CT de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Protocolo de cuerpo entero	
Tipo de unidad PET (CT):	Siemens Biograph Truepoint
Tiempo por posición de cama:	2 min
Exploración por:	Transmisión
Tamaño de matriz:	336 × 336
Para CT:	
Topograma:	<u>35</u> mAs, <u>120</u> kV
CareDose 4D:	<u>120</u> kV, Grueso <u>3</u> mm,
Parámetros de reconstrucción para PET (normal/> 90 kg):	
Tipo de reconstrucción (OSEM, FBP, etc):	<u>OSEM 2D</u>
OSEM:	<u>3 / 4</u> iteraciones, <u>14</u> subconjuntos
Procesamiento del filtro:	<u>Gaussiano</u> , FWHM: <u>8 / 10</u> mm
Espesor del corte:	<u>0.3</u> cm.

4.3.1. Región de Interés (ROI)

Como se mencionó previamente en la sección 4.2, la ROI utilizada para determinar el SUV en el hígado en las imágenes de todos los pacientes fue circular con un área de 3 cm². Para estudiar la influencia del tamaño de la ROI en la medición del SUV, se analizaron las imágenes de 3 pacientes utilizando tamaños de ROI diferentes, a fin de determinar alguna tendencia de cambio en el SUV en función del tamaño de la ROI. Por otra parte, para los pacientes de enero (n=81) se utilizó un tamaño de ROI adicional denominado ROI_B, para diferenciarlo del tamaño de ROI estándar denominado ROI_A. La ROI_A tiene un área de 300 mm² con un radio aprox.

de 9.8 mm, mientras que la ROI_B tiene un área de 30 cm², con un radio aprox. de 31 mm.

4.3.2. Parámetros de adquisición

En ocasiones, para pacientes que pesan más de 90 kg, se aumenta el tiempo de cama de 2 a 3 minutos, por lo que se hicieron estudios con los maniqués antes mencionados incrementando el tiempo de cama en un intervalo de 1 a 5 minutos, a fin de evaluar el impacto que este parámetro tiene en la determinación del SUV.

4.3.3. Parámetros de reconstrucción de la imagen

Como se puede ver en la tabla 4.3, los únicos parámetros de reconstrucción que se modifican para los pacientes de más de 90 kg son el FWHM (mm) y el número de iteraciones. Para estudiar el cambio en los parámetros de reconstrucción se pidió a los técnicos que hicieran ambas reconstrucciones para 7 pacientes con peso mayor a 78 kg. Se midió el SUV en la misma región de interés para hacer comparaciones. Se midió el SUV en el hígado en ambas imágenes utilizando la misma ROI y se compararon.

4.3.4. Factores de normalización del SUV

En este trabajo se estudiaron únicamente los factores de normalización más mencionados en la literatura, los cuales son:

- Masa magra (lbm por sus siglas en inglés)
- Superficie corporal (bsa por sus siglas en inglés).
- Corrección por niveles de glucosa

a pesar que en algunas referencias también se incluye como posible factor de normalización el peso ideal del paciente [Sugawara et al., 1999].

Capítulo 5

Resultados y Discusión

5.1. Factores técnicos pre-adquisición

A partir del análisis de las imágenes de los maniqués rellenos con ^{18}F y $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ se encontró que es indiferente hacer las mediciones con el programa Osirix (v.4.1.2 32-bit) u Osirix MD, a diferencia de lo reportado por [Rodríguez, 2012].

5.1.1. Verificación de la cámara PET

En la figura 5.1 se graficaron los promedios del valor SUV obtenidos en todos los cortes axiales de los maniqués cilíndricos rellenos de ^{18}F y $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ en el transcurso de tres meses. Se puede apreciar que el SUV promedio para el maniqué relleno de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ es mayor que el SUV promedio para el maniqué relleno de ^{18}F , que es similar a lo reportado en [Rodríguez, 2012]. De esta gráfica se puede observar que los valores de SUV obtenidos con el maniqué de ^{18}F siempre estuvieron dentro del intervalo aceptable de $1 \pm 10\%$.

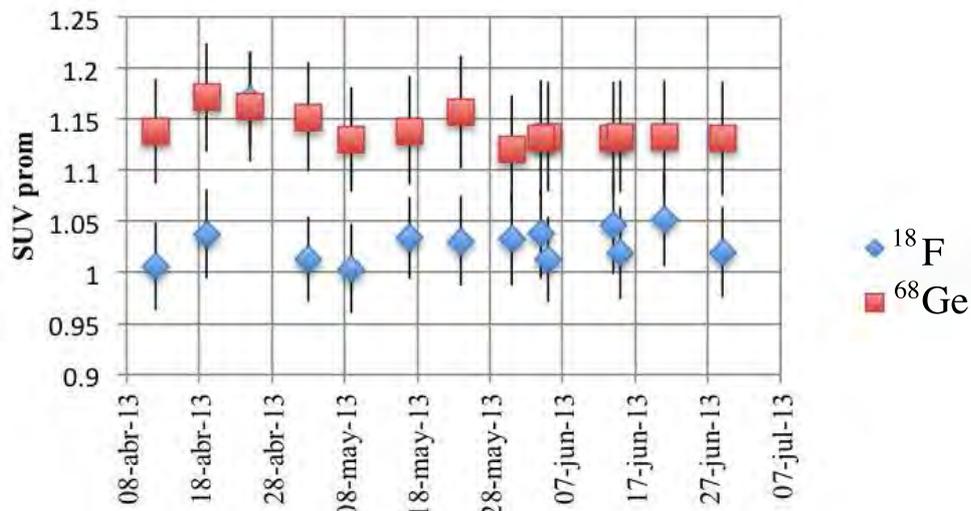


Figura 5.1: SUV promedio para las diferentes imágenes de calibración de la cámara PET.

Para analizar la normalización de la cámara PET se hicieron gráficas del SUV promedio en cada corte axial en función del número de corte como la que se muestra en la figura 5.2.

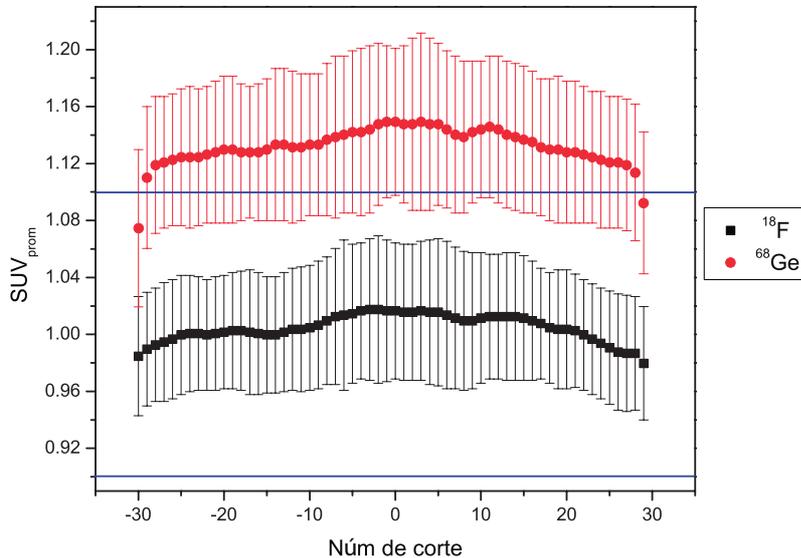


Figura 5.2: Perfiles para el análisis de normalización y calibración de la cámara PET.

Se encontraron diferencias en el valor SUV para ambos maniqués, siendo mayor el valor SUV para el maniquí relleno de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ que para el que tenía ^{18}F , igual a lo encontrado en la tesis de Ivan Rodríguez [Rodríguez, 2012]. La gran mayoría de los resultados fueron normales (similares a la gráfica 5.2), obteniendo un SUV para el maniquí de ^{18}F centrado en la unidad, con un margen de $\pm 10\%$ delimitado por las líneas azules en la gráfica. Este resultado era de esperarse ya que la calibración cruzada entre la cámara PET y el activímetro se realiza con este maniquí.

Administración de ^{18}F -FDG a los pacientes.

Este estudio se llevó a cabo con la información de 689 pacientes (64.5% mujeres y 35.5% hombres). En la tabla 5.1 se muestra el número de pacientes estudiados por mes durante el tiempo de adquisición de datos y posteriormente se encuentran los histogramas que ilustran cómo fue la muestra de los pacientes con los que se realizó el estudio en este trabajo.

Tabla 5.1: Tabla con el número de pacientes estudiados por mes.

mes	ene	feb	mar	abr	may	jun	jul	jul*
No. de pacientes	81	113	89	100	119	116	37	34

*Julio se dividió en dos partes porque en la segunda parte se incluyeron pacientes especiales.

En la figura 5.3 se muestran los histograma distribución de peso, estatura, niveles de glucosa en sangre y edad.

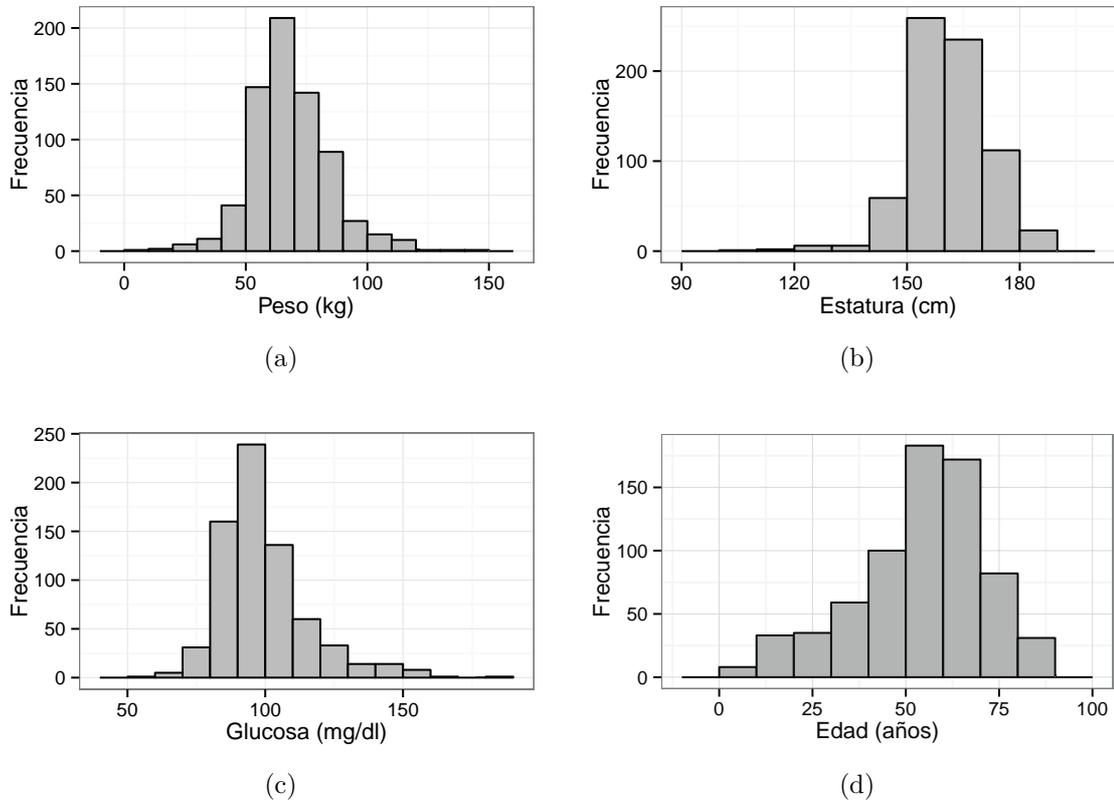


Figura 5.3: Histograma de los factores más importantes.

En la figura 5.4 se muestran los histogramas de tiempo de captación y actividad inyectada de los pacientes estudiados.

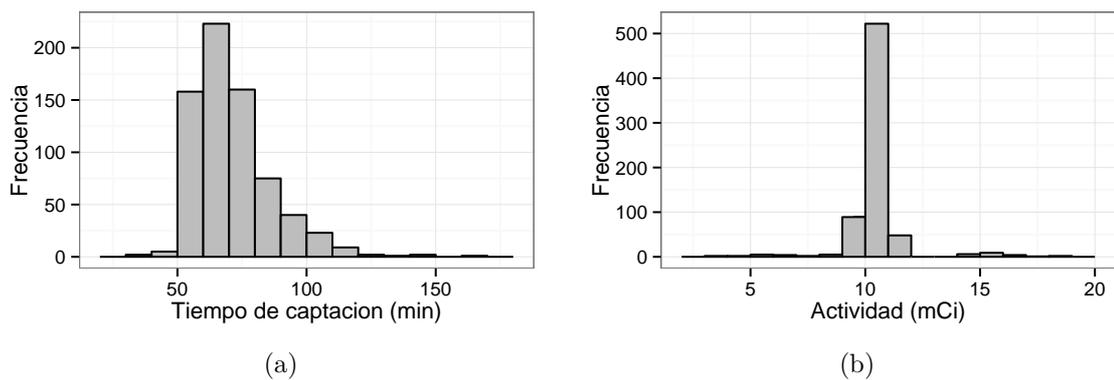


Figura 5.4: Histograma de los factores más importantes.

En la figura 5.5 se muestran las densidades de distribución del peso, estatura, glucosa y edad de los pacientes separados por sexo, donde se aprecia una diferencia en la distribución del peso y la estatura entre hombres y mujeres, pero no hay diferencia en la distribución de los niveles de glucosa ni una variación tan marcada en los grupos de edad.

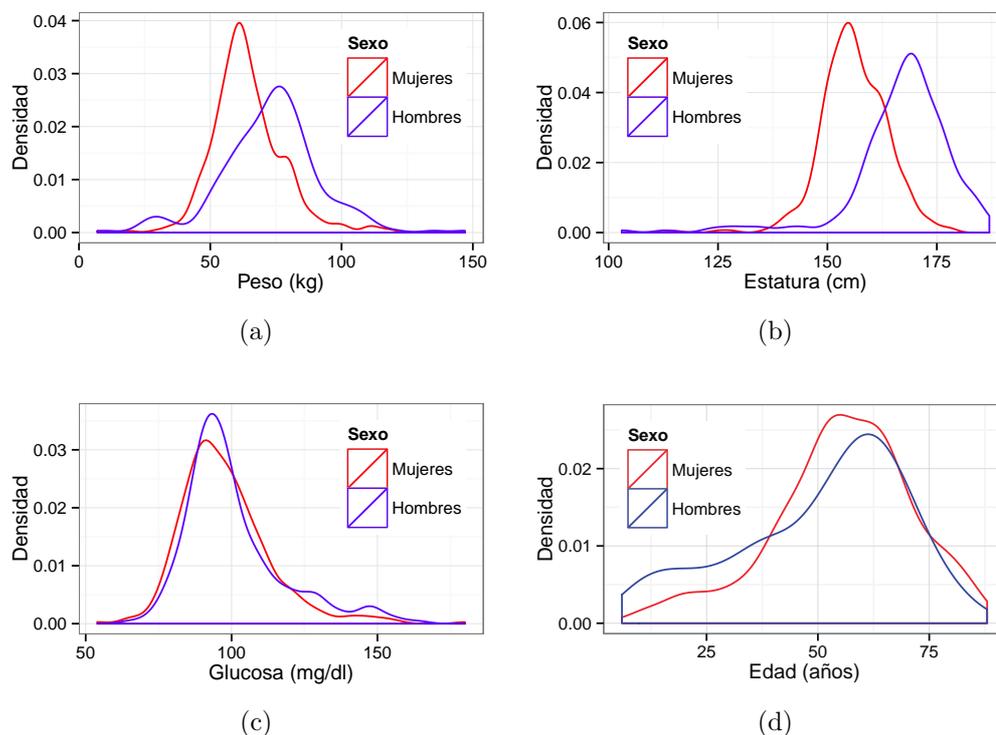


Figura 5.5: Comparación de las densidades separados por sexo.

5.1.2. Factores al momento de administrar la ^{18}F -FDG

A partir de los valores registrados antes de la inyección de ^{18}F -FDG se calcularon los errores porcentuales debidos a:

- El registro incorrecto de la hora de referencia.
- Error de truncamiento.
- Falta de corrección por actividad residual.

Hora de referencia en que se establece la actividad inyectada

Se encontró que este error en realidad es muy pequeño y prácticamente insignificante debido a que el tiempo transcurrido entre la calibración y la inyección es mucho menor que el tiempo de vida media del ^{18}F por lo que su influencia es prácticamente nula y no se requiere una medida correctiva al respecto.

Error de truncamiento

Se encontró que este error está bastante acotado por lo que a pesar de ser mayor al error por no llevar un buen registro de la hora, sigue siendo mucho menor que el error por actividad residual.

Actividad residual en la jeringa

Se encontró que la cantidad de actividad residual en la jeringa depende de las técnicas para enjuagar la jeringa, por lo que este parámetro depende principalmente de la persona que inyecta el radiofármaco.

En la gráfica de la figura 5.6a se aprecia que el error por actividad residual fue disminuyendo con el paso de los meses; esto se debe a que los técnicos, al ser observados, intentaban enjuagar la aguja de una manera adecuada, de tal forma que se fue disminuyendo el error por actividad residual.

El mes de julio se separó en dos partes porque en la segunda mitad de julio se trabajó diferente a como se trabajó los otros meses, pues se incluyeron pacientes de ambos turnos, y al haber cambio de técnicos, se puede ver que otra vez se encontraron puntos fuera de lo normal (outlayers). En la figura 5.6 se muestran gráficas de caja con los errores porcentuales obtenidos por actividad residual y totales (que incluye la actividad residual, hora de referencia y truncamiento de actividad), correspondiente a cada mes. Es evidente que ambas gráficas son muy parecidas, lo que significa que la mayor contribución al error total, se debe al error por actividad residual. A continuación se explica en detalle la contribución independiente de cada factor estudiado.

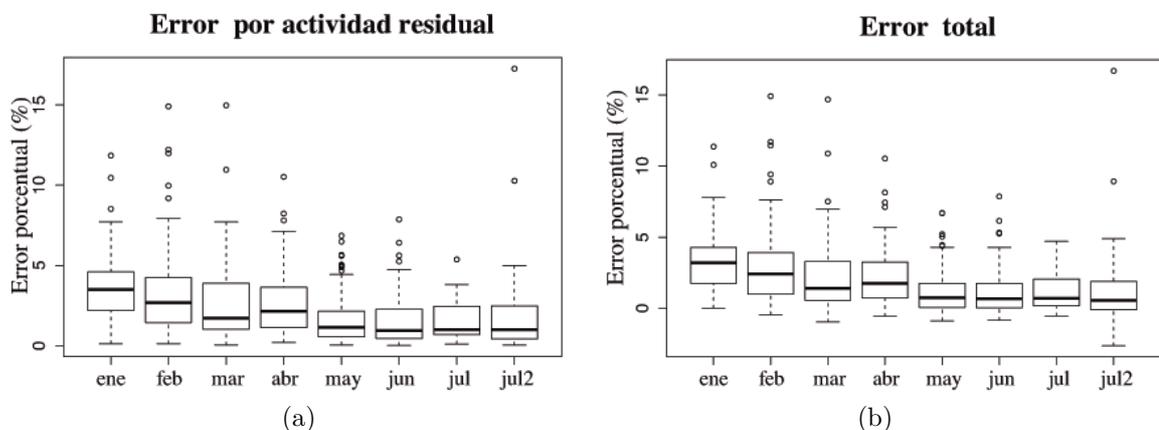


Figura 5.6: Gráficas de caja de los errores porcentuales debidos a la actividad residual y totales al momento de administrar la ^{18}F -FDG.

5.2. Factores biológicos

5.2.1. Peso del paciente

En la figura 5.7 se graficó el SUV_{prom} en función del peso del paciente y se encontró que el coeficiente de regresión lineal es 0.014 y con un intervalo de confianza del 95 % definido en el intervalo (0.012, 0.016) lo que indica que hay una tendencia

de que el SUV aumente con el aumento de peso de los pacientes, por lo cual no es directamente comparable el SUV para personas de diferente peso.

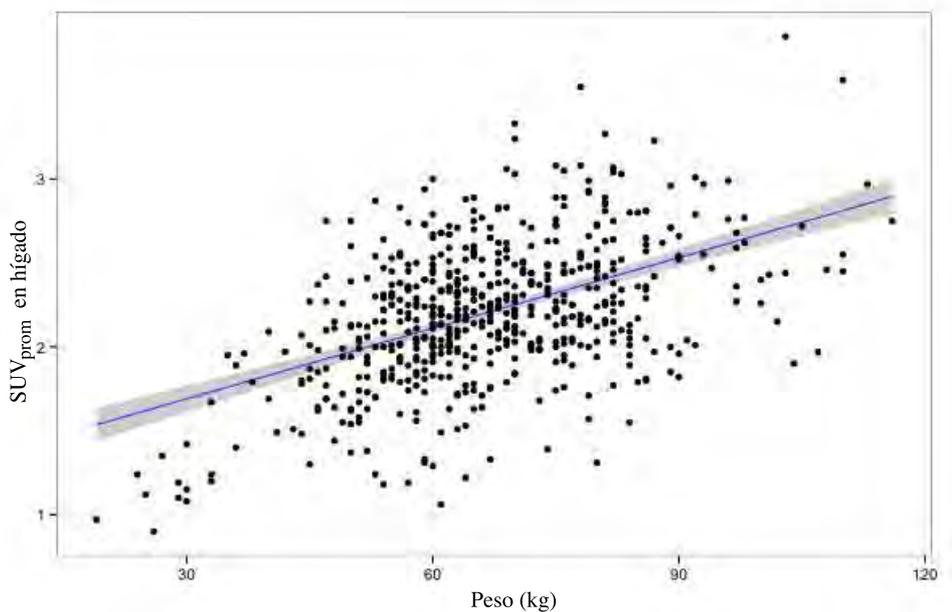


Figura 5.7: Gráfica de SUV_{prom} en hígado en función del peso del paciente con una línea de ajuste y un intervalo de confianza del 95 %.

En la figura 5.8 se volvió a graficar el SUV_{prom} en hígado en función del peso del paciente, pero esta vez con gráficas de caja que representan grupos de edades en intervalos de 10 años. Aquí es más evidente la tendencia creciente del SUV para pacientes con mayor peso.

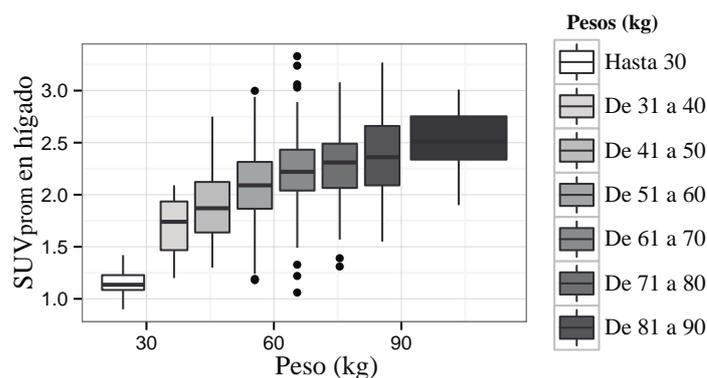


Figura 5.8: Gráfica de caja de SUV_{prom} en hígado en función del peso del paciente.

El índice de masa corporal, es un factor que también está relacionado con el peso del paciente. Está índice de masa corporal se define mediante la siguiente fórmula:

$$IMC = \frac{peso(kg)}{(estatura(m))^2}$$

En la figura 5.9 se muestra una gráfica de caja con los valores de SUV_{prom} en hígado agrupados de acuerdo a la clasificación del IMC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [OMS, 2014] en pacientes con bajo peso ($IMC < 18.5$), peso normal ($18.5 \leq IMC < 24.99$), sobrepeso ($IMC \geq 25$) y obesidad ($IMC \geq 30$). De esta gráfica es evidente que los pacientes con IMC baja tienen SUV menores, que se puede explicar debido a que el cuerpo necesita toda la glucosa disponible, teniendo una acumulación baja en el hígado, mientras que los pacientes que tienen IMC mayor no tienen una necesidad energética tan alta y el hígado acumula más glucosa.

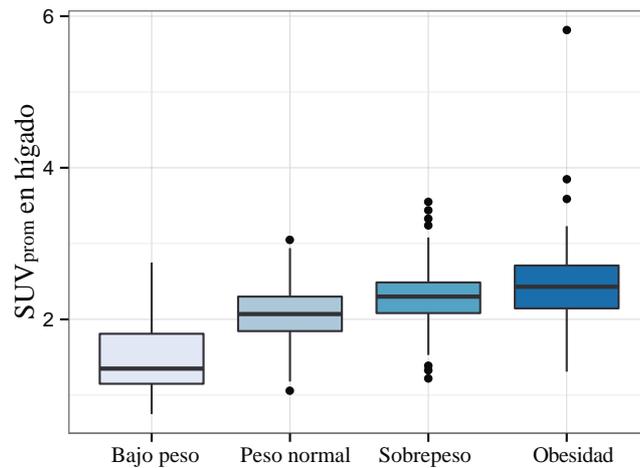


Figura 5.9: Gráfica de caja de SUV_{prom} en hígado de pacientes agrupados de acuerdo a la clasificación de la OMS.

5.2.2. Niveles de glucosa en sangre

En la figura 5.10 se muestran las gráficas de SUV en función de los niveles de glucosa en sangre para los tres tiempos de captación previamente establecidos. De estas gráficas se puede ver que el nivel de glucosa en sangre no afecta el SUV_{prom} en hígado en ninguno de los periodos de captación, lo cual está en acuerdo a lo reportado por Kubota et al. [Kubota et al., 2011] para imágenes tempranas, pero en desacuerdo para imágenes tardías en donde Kubota et al. encontraron una correlación positiva entre el SUV_{prom} en hígado y los niveles de glucosa en sangre. Sin embargo, debe resaltarse que los resultados entre ambos trabajos no son del todo comparables ya que Kubota y colaboradores realizaron pruebas de función hepática y para el análisis incluyeron solo pacientes con función hepática normal, mientras que en el presente trabajo se incluyeron a todos los pacientes.

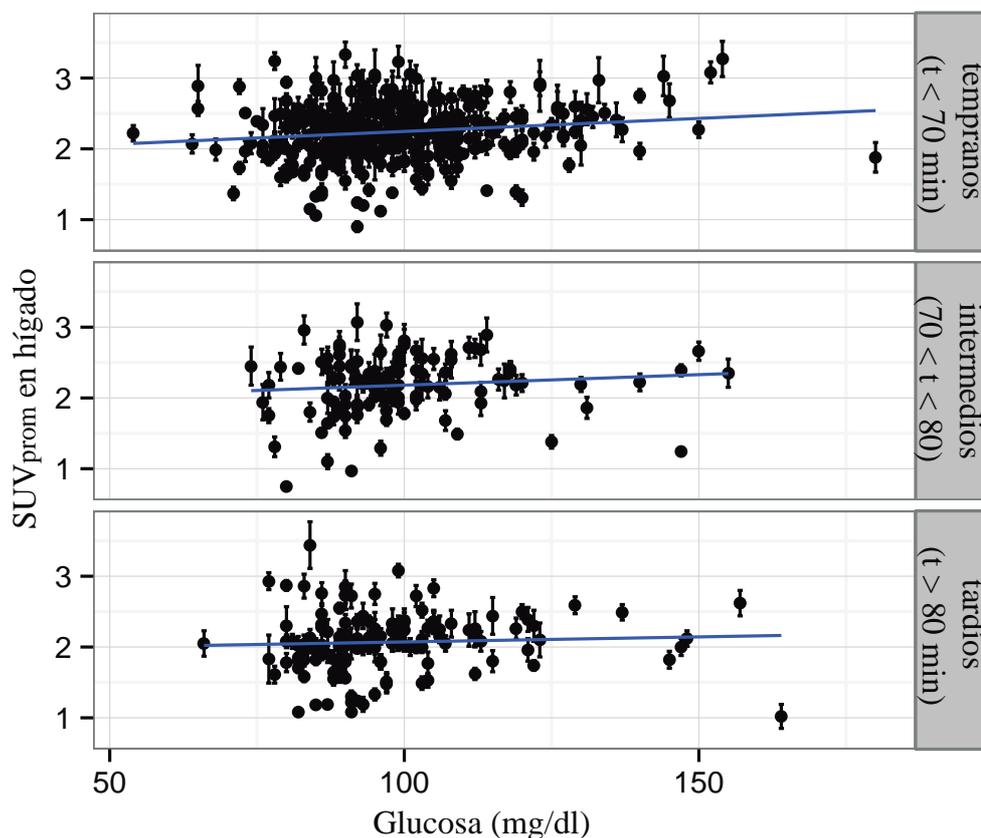


Figura 5.10: Gráfica de SUV_{prom} en hígado en función de los niveles de glucosa para los tres tiempos.

En la figura 5.11 se muestra una gráfica de SUV_{prom} en hígado en función del peso de los pacientes y clasificados de acuerdo a los niveles de glucosa en sangre. Note que el patrón de dispersión es similar en las tres gráficas por lo que se puede inferir que el nivel de glucosa en sangre no afecta el SUV_{prom} en hígado. Algo interesante que se observa en la gráfica superior es que la mayoría de los pacientes con peso menor a 40 kg, tiene niveles de glucosa en sangre por debajo de 100 mg/dl.

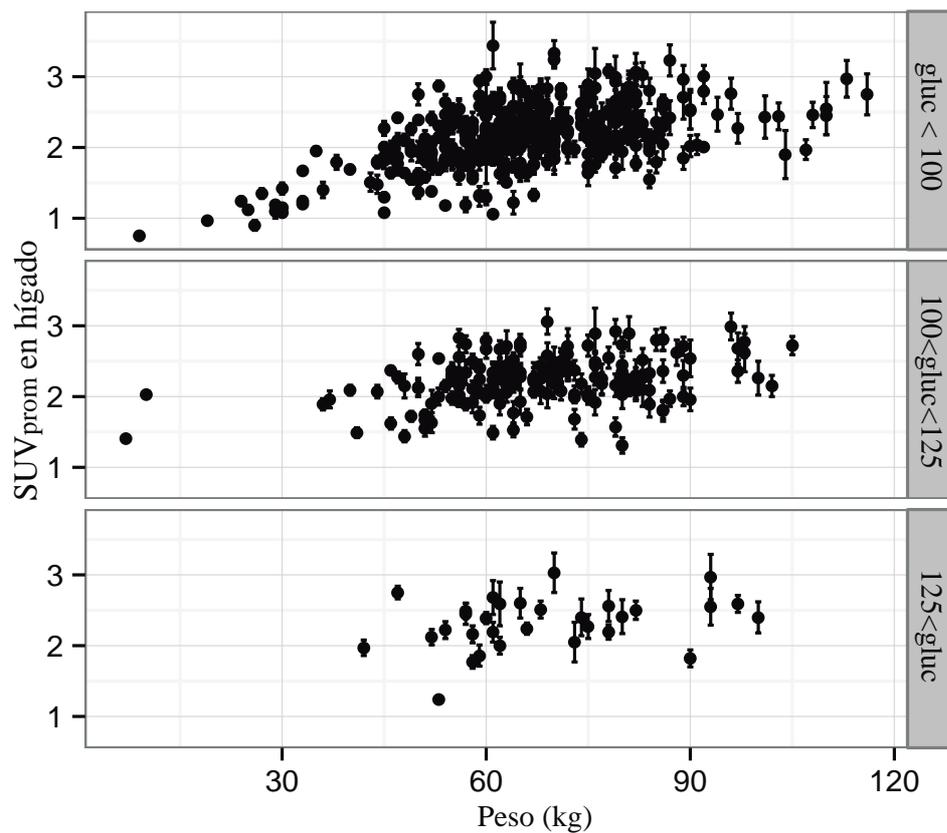


Figura 5.11: SUV_{prom} en hígado en función del peso separados por niveles de glucosa (la glucosa medida en mg/dl).

5.2.3. Periodo de captación

Para estudiar la influencia del periodo de captación sobre el SUV en el hígado, se dividió el tiempo de captación en los tiempos antes mencionados y se graficó el SUV_{prom} en función del peso como se muestra en la gráfica 5.12. Se encontró que los patrones de dispersión vuelven a ser similares, es decir que el tiempo de captación no influye significativamente sobre el SUV_{prom} . Esto se puede explicar con una curva de actividad tiempo mostrada en la figura 5.13 en que se muestra que el SUV en el hígado en un periodo de 50 a 110 minutos, tiene variaciones dentro del 5% del valor máximo que se alcanza en un tiempo entre 75 y 80 minutos después de la inyección.

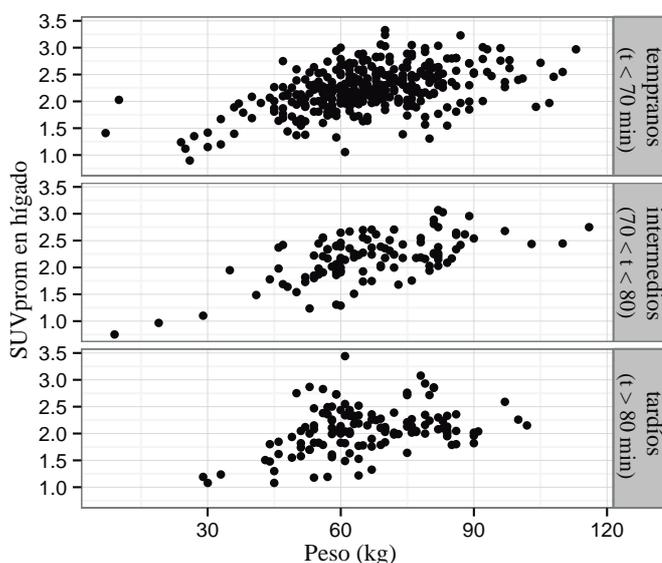


Figura 5.12: SUV_{prom} en hígado en función del peso separado por los tres tiempos de adquisición de imágenes.

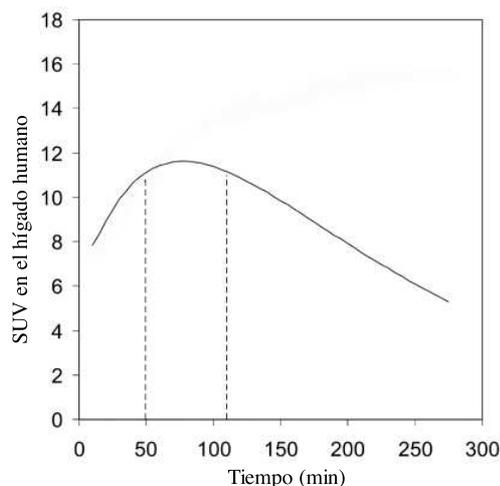


Figura 5.13: Simulación de la curva de actividad contra tiempo (u. a.) de ^{18}F -FDG promedio, que es proporcional al $SUV(t)$ corregido por decaimiento. Gráfica adaptada de [Laffon et al., 2011].

En la tabla 5.2 se muestran los resultados de las mediciones del SUV_{max} de la lesión de los pacientes a los que se les realizó un estudio tardío. Se puede observar que en la mayoría de los casos el SUV aumentó, excepto para dos, en los que se sugiere un padecimiento del tipo inflamatorio.

Tabla 5.2: Tabla con los resultados más significativos de los pacientes con estudios tardíos. t^* es el tiempo que transcurrió entre el estudio temprano y tardío

	t^* (min)	SUV_{max}^{TEMP}	SUV_{max}^{TARD}	ΔSUV	% cambio	Padecimiento	Diagnóstico
P1	100	2.65	2.80	0.15	5.66	ca colon	Actividad metabólica tumoral residual
P2	48	3.12	3.22	0.10	3.21	ca recto	AT región pre-sacra e implante mesentérico
P3	44	1.53	1.61	0.08	5.23	ca tiroides	INDIFERENCIADO: mínima presencia de tejido metabólicamente activo
P4	64	4.72	6.57	1.85	39.19	ca tiroides	incremento actividad metabólica compatible con enf. residual
P5	73	3.01	3.75	0.74	24.58	tumor facial	AT en cavidad nasal senos paranasales con infiltraciones
P6	37	1.31	1.12	-0.19	-14.50	nódulo pulmonar solitario	sugiere etiología benigna
P7	64	3.55	3.33	-0.22	-6.20	Arteritis TAKAYASU	actividad inflamatoria

5.2.4. Edad

Para estudiar la influencia de la edad en el SUV medido en el hígado, se hizo una gráfica de SUV en función de la edad, como se muestra en la figura 5.15. Se encontró que para pacientes pediátricos (considerando hasta 20 años) hay una correlación 0.75 entre el SUV y la edad, la cual es bastante importante, comparada con la de los pacientes adultos que es 0.19. En el artículo publicado por Kubota [Kubota et al., 2011] concluyen que no hay correlación entre el SUV en el hígado y la edad, sin embargo, ellos no incluyeron pacientes menores de 20 años. Una mayor discusión de estos resultados se dará más adelante, cuando se utilicen diferentes parámetros de normalización.

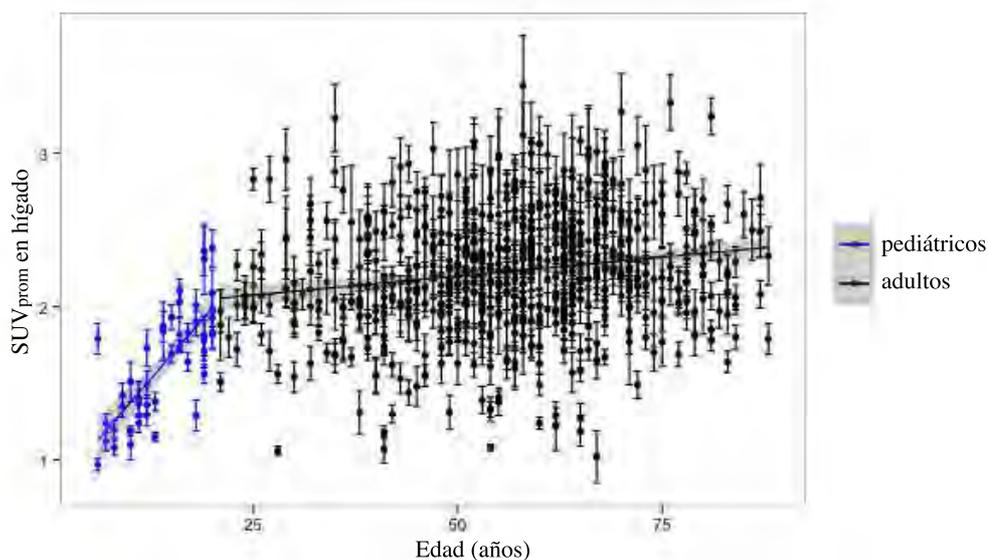


Figura 5.14: Gráfica de los valores SUV promedio en función de la edad, separando en dos grupos: los pacientes pediátricos (considerados hasta los 20 años) y los pacientes adultos.

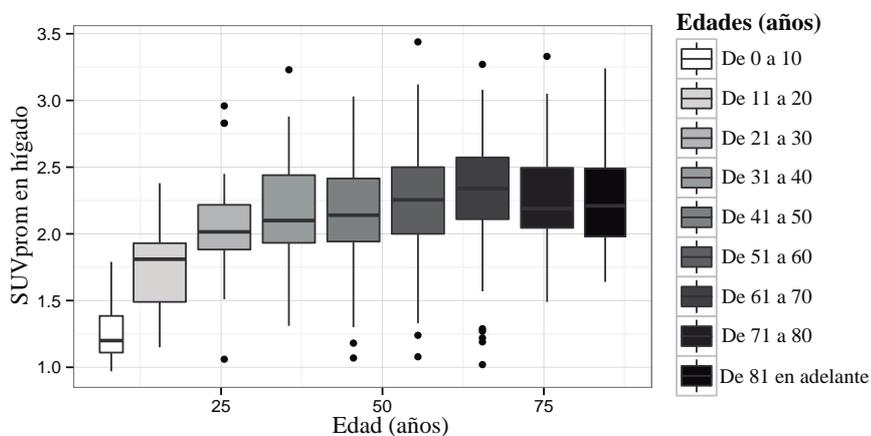


Figura 5.15: Gráfica de caja con los valores SUV promedio en función de la edad.

5.2.5. Hígado graso

En la figura 5.16 se muestra una gráfica de los valores SUV medidos en el hígado, en función de la diferencia de las unidades Hounsfield del hígado y el bazo, con colores que indican las tres categorías de estado de salud del hígado, a saber normal (n= 27), ligeramente graso (n= 17) y graso (n= 70). Se puede observar que el padecimiento es muy común, siendo la mayoría de los casos los que presentan hígado graso. No se encontró influencia en el SUV, lo cual concuerda con los resultados presentados por Abele [Abele y Fung, 2010].

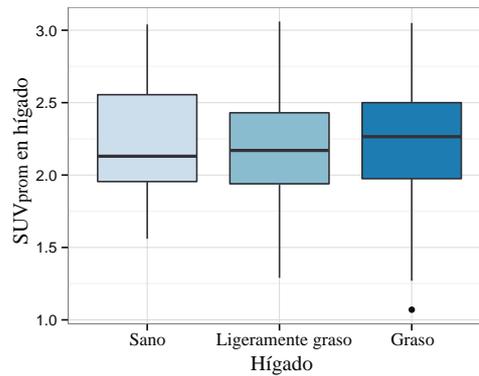


Figura 5.16: Gráfica de caja con los valores SUV promedio agrupados por grado de esteatosis hepática.

5.3. Factores técnicos durante o post-adquisición.

5.3.1. Parámetros de adquisición

Al aumentar el tiempo de adquisición de imagen por posición de cama de 1 a 3 y 5 minutos, el SUV promedio se mantuvo estable, sin embargo la desviación estándar disminuye conforme aumenta el tiempo de adquisición al tener una mejor estadística que contribuye a una imagen más homogénea. Por otra parte, el SUV_{max} disminuye conforme aumenta el tiempo de adquisición.

En la tabla 5.3 se muestran los valores promedio del SUV promedio para once cortes centrales de la imagen, así como los promedios de los máximos y la desviación estándar.

Tabla 5.3: Tabla con el SUV_{prom} y SUV_{max} para las imágenes de los dos maniqués.

Tiempo/cama	Maniquí relleno de ^{18}F		Maniquí relleno de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	
	SUV_{prom}	SUV_{max}	SUV_{prom}	SUV_{max}
1 min	1.01 ± 0.09	1.35 ± 0.04	1.13 ± 0.10	1.47 ± 0.039
3 min	1.01 ± 0.05	1.21 ± 0.02	1.14 ± 0.06	1.38 ± 0.05
5 min	1.01 ± 0.04	1.17 ± 0.02	1.14 ± 0.05	1.33 ± 0.10

5.3.2. Región de Interés

En la figura 5.17 se muestra la gráfica del SUV en el hígado en función del radio de la región de interés para cinco pacientes. De la primer gráfica es evidente que el comportamiento del SUV_{prom} es diferente para cada uno de los pacientes, pero al calcular el porcentaje de cambio del SUV_{prom} con los dos tamaños de ROI usados se encontró que está acotado entre $\pm 8\%$, mientras que dicho porcentaje de cambio del SUV_{max} fueron de mayor a 2% . A partir de 17.8 mm de radio, el valor del SUV se mantiene prácticamente constante.

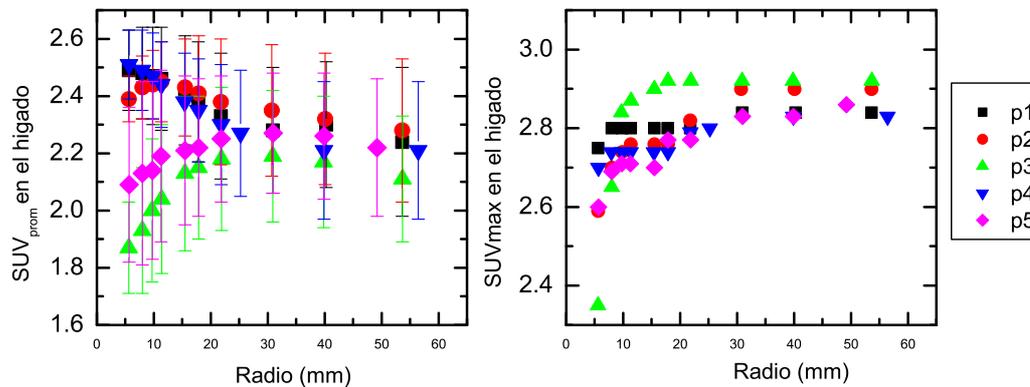


Figura 5.17: Gráficas de SUV_{prom} y SUV_{max} en hígado en función del radio de la región de interés.

Para el mes de enero se tomaron dos mediciones en cada paciente ($n=81$), utilizando dos tamaños de ROI (10 mm y 30 mm de diámetro) y se obtuvieron las diferencias porcentuales de los SUV en el hígado, tomando como referencia el valor obtenido con la ROI de mayor tamaño. La figura 5.18 muestra en gráficas de caja la diferencia porcentual para los SUV_{prom} y SUV_{max} y el porcentaje de variación en valor absoluto. Para el SUV_{prom} la diferencia porcentual puede ser positiva o negativa por lo que en promedio da cero, pero para el SUV_{max} la diferencia porcentual es mayor y se encuentra acotada entre un 5% y 10% en la gráfica de caja.

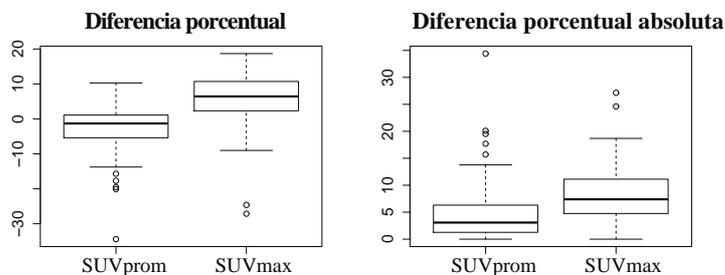


Figura 5.18: Diferencias porcentuales del SUV_{prom} y SUV_{max} en el hígado obtenidos con tamaños de ROI de 10 mm y 30 mm de diámetro.

5.3.3. Parámetros de reconstrucción de la imagen

Al comparar los dos métodos de reconstrucción usados (OSEM 2D, 3 iteraciones, filtro Gaussiano, FWHM 8 mm) y el utilizado para pacientes con peso mayor a 90 kg (OSEM 2D, 4 iteraciones, filtro Gaussiano, FWHM 10 mm), se encontró que el SUV_{prom} se mantiene prácticamente sin cambio, mientras que el SUV_{max} tiende a disminuir ligeramente cuando se utiliza el protocolo modificado para pacientes con sobrepeso. La figura 5.19 muestra los valores SUV en función del índice de masa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{estatura}^2$, kg/m^2) donde puede observarse que el SUV es mayor para pacientes obesos ($IMC > 30$).

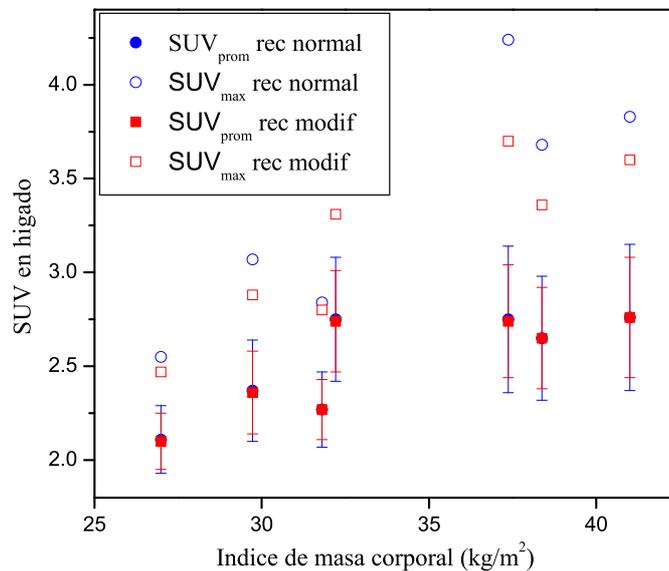


Figura 5.19: Gráfica de SUV en hígado en función del índice de masa corporal obtenido con diferentes parámetros de reconstrucción.

5.3.4. Factores de normalización del SUV

Se utilizaron diferentes factores de normalización con el fin de encontrar aquel factor para el cual el SUV tuviera menos variación en función del peso de todos los pacientes incluidos en este trabajo. Los factores de normalización analizados fueron la masa magra (l_{bm}), la superficie corporal (b_{sa}) y normalización por niveles de glucosa en sangre (gluc). Para evitar confusiones, a partir de aquí se llamará SUV_{bw} al SUV normalizado por el peso del paciente. A continuación se presentan los resultados encontrados al realizar las normalizaciones del SUV más comunes.

Masa magra

Al graficar el SUV_{lbm} en función del peso (figura 5.20) se encontró un coeficiente de correlación lineal de 0.004 dentro de un intervalo de confianza del 95 % en (0.0027, 0.0057), que es menor que el encontrado para el SUV_{bw} (figura 5.7). Es evidente que el SUV_{lbm} tiene menos variaciones que el SUV_{bw} por lo que permite hacer mejores comparaciones entre pacientes de diferente peso, especialmente para pacientes con un peso > 30 kg. En la figura 5.21 se muestra una gráfica de caja con la misma información que la figura 5.20, pero es más evidente la tendencia constante del SUV_{lbm} en función del peso.

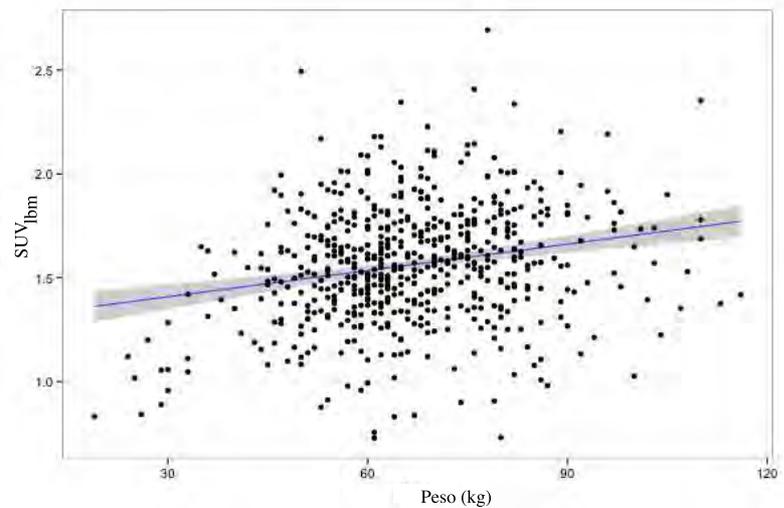


Figura 5.20: Gráfica de SUV_{lbm} en hígado en función del peso del paciente.

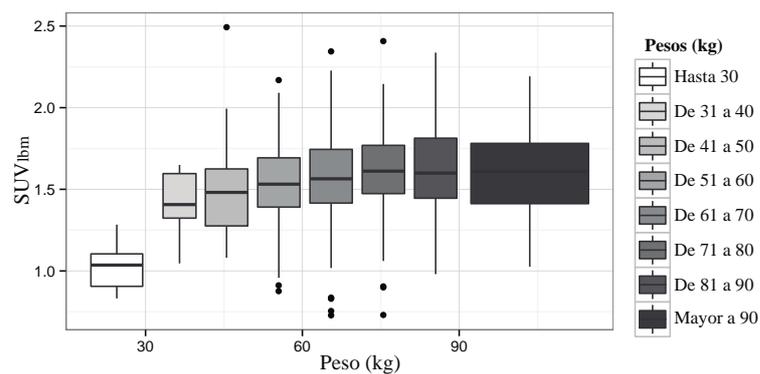


Figura 5.21: Gráfica de caja del SUV_{lbm} en hígado en función del peso del paciente.

Superficie corporal

En la figura 5.22 se muestra una gráfica del SUV_{bsa} en función del peso, se encontró que el coeficiente de correlación lineal es de -1.717×10^{-5} que se encuentra en un intervalo de confianza del 95 %, con valores entre $(-6.48 \times 10^{-5}, 3.67 \times 10^{-5})$ de lo que se concluye que no hay correlación con el peso, lo cual es idóneo, porque permite hacer comparaciones de valores SUV para personas con diferentes pesos. Otra vez se presenta su complemento en gráfica de caja, donde se aprecia que únicamente para los pacientes con peso menor a 30 kg se tiene un comportamiento del SUV_{bsa} diferente.

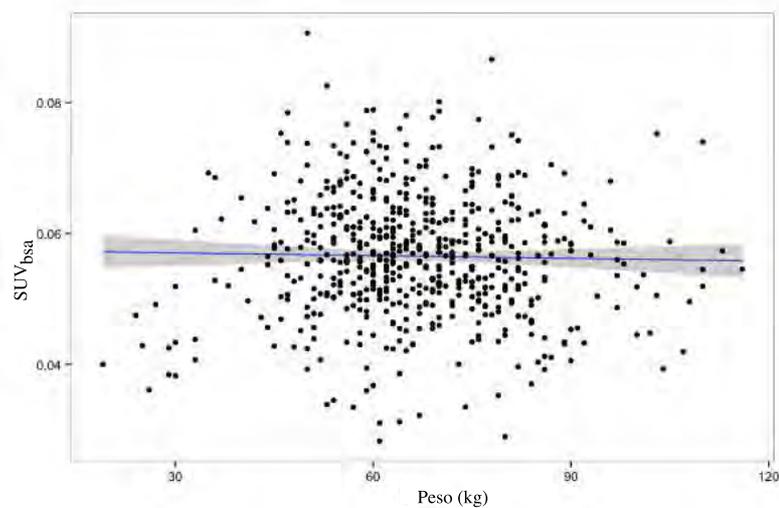


Figura 5.22: Gráfica de SUV_{bsa} en hígado en función del peso del paciente.

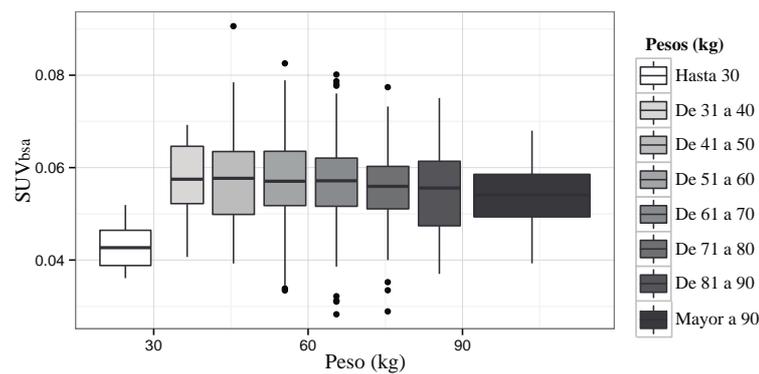


Figura 5.23: Gráfica de caja del SUV_{bsa} en hígado en función del peso del paciente.

Normalización por niveles de glucosa en sangre

Se encontró que un coeficiente de correlación lineal entre el SUV_{gluc} y el peso de 0.017 (figura 5.24) que es prácticamente el mismo que el encontrado entre el SUV_{bw} y el peso, por lo que la corrección por niveles de glucosa no afecta en realidad la relación del SUV con el peso. Otra vez se muestra la gráfica de caja con la misma información para poder apreciar los resultados con mayor claridad.

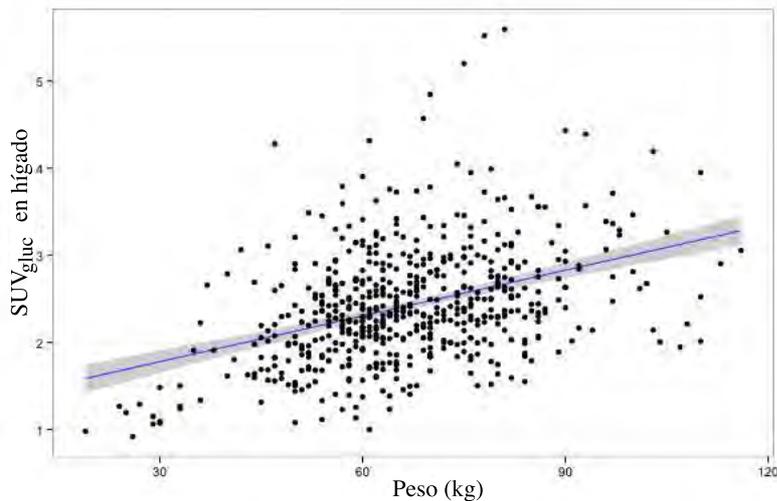


Figura 5.24: Gráfica de SUV_{gluc} en hígado en función del peso del paciente.

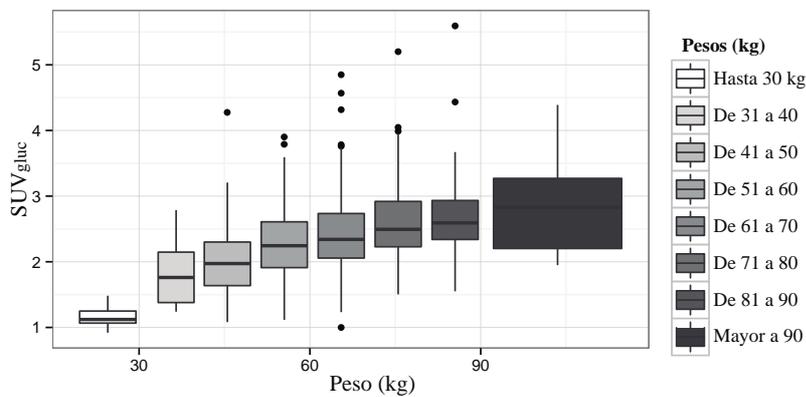


Figura 5.25: Gráfica de caja del SUV_{gluc} en hígado en función del peso del paciente.

Capítulo 6

Conclusiones

En este trabajo se realizó un estudio retrospectivo de los factores físicos, técnicos y biológicos que pueden impactar en el valor de captación estandarizado (SUV) en estudios PET realizados con el radiofármaco ^{18}F -FDG en la Unidad PET de la Facultad de Medicina de la UNAM. Se incluyeron 689 pacientes y se tomó al hígado como órgano de referencia.

Mediante las imágenes obtenidas con los maniqués rellenos con ^{18}F y $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ se verificó que el equipo estuviera bien calibrado, a partir de lo cual, se pudo hacer un estudio confiable de los factores de variabilidad del SUV.

El factor técnico pre-adquisición que más afecta la medición del SUV es la actividad residual en la jeringa, que puede generar errores de hasta 15 %. Este error se disminuye de manera considerable al enjuagar la jeringa con solución salina de manera adecuada después de administrar el radiofármaco al paciente y se puede eliminar por completo al corregir la actividad inyectada considerando la actividad residual en la jeringa.

EL SUV promedio en un maniqué con una concentración homogénea de ^{18}F se mantuvo constante para tiempos de adquisición en el intervalo de 1 a 5 minutos. Sin embargo, para estudios de cuerpo completo con ^{18}F -FDG se recomienda que los tiempos de adquisición por cama sean ≤ 3 min de tal manera que las desviaciones estándares del SUV se mantengan por debajo del 5 %. En cuanto al tamaño de la ROI para evaluar el SUV se recomienda que el diámetro de ésta sea de 2 a 3 veces la resolución espacial del equipo para evitar problemas de efecto parcial de volumen.

El nivel de glucosa en sangre no afectó de manera considerable el SUV en hígado, por lo que se concluye que es un factor de poco impacto. El periodo de captación en el intervalo de 50 a 110 minutos tampoco parece afectar de manera considerable las mediciones de SUV en el hígado. Además, se encontró que la presencia de hígado graso no afecta el SUV, por lo cual se considera que es un buen órgano de referencia. Por otra parte, el SUV en el hígado tiende a incrementar con el peso del paciente, por lo que no es un valor comparable para pacientes de peso diferente, especialmente en pacientes pediátricos (menores de 20 años), donde se encontró una correlación

significativa entre la edad y el SUV_{bw} .

La modificación de los parámetros de reconstrucción de imagen (número de iteraciones y FWHM del filtro) utilizados en pacientes con sobrepeso solo afecta el SUV_{max} que tiende a disminuir comparado con el SUV_{max} obtenido con los parámetros de reconstrucción normalmente utilizados. El SUV_{prom} se mantuvo sin cambio al modificar los parámetros de reconstrucción; lo que sí se pudo observar es que el SUV es mayor para pacientes obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$).

Se encontró que la superficie corporal y la masa magra son mejores factores de normalización que el peso del paciente ya que existe menos variación intrapaciente para el SUV_{bsa} y SUV_{lbm} comparado con el SUV_{bw} , sobre todo para pacientes con pesos mayores a 30 kg. El mejor factor de normalización resultó ser la superficie corporal, por lo que el SUV_{bsa} en el hígado permitiría hacer mejores comparaciones intrapaciente.

Finalmente, no es recomendable hacer corrección por niveles de glucosa en sangre ya que el SUV_{gluc} tiene prácticamente la misma correlación que el SUV_{bw} con el peso del paciente.

Apéndice A

Preparación del paciente.

Recomendaciones a los pacientes antes del estudio

En el momento que el paciente solicita la cita se le dan las siguientes indicaciones:

- Tener un ayuno mínimo de 6 horas antes de la administración de ^{18}F fluor-2-desoxi-D-glucosa.
- Tomar abundante agua en el periodo anterior a la inyección de ^{18}F -FDG.
- Hacer ejercicio mínimo o no hacer ejercicio 4 horas antes de la administración de ^{18}F -FDG.

Preparación del paciente

Cuando el paciente llega a la unidad PET/CT.

- El paciente se pesa, se mide y se le toman los signos vitales.
- Se hace una medición de los niveles de glucosa en sangre antes de la administración de FDG. Si presenta niveles de glucosa mayores a 150 mg/dl el paciente debe ser reprogramado.
- El paciente es canalizado y posteriormente se administra la ^{18}F -FDG vía intravenosa. Después de la inyección, se administra solución salina para minimizar la cantidad de actividad residual en el catéter.
- Se mide la actividad residual en la jeringa.
- Después de la administración de ^{18}F -FDG, los pacientes toman un litro de agua antes de la examinación PET. Cuando es indicado por los médicos se debe administrar medio de contraste vía oral.
- Los pacientes deben estar cómodos y de preferencias acostados y relajados; pueden ir al baño las veces que lo requieran.
- Se solicita a los pacientes que vacíen su vejiga (de 5 a 10 min) antes de la examinación PET.

- Una vez inyectada la ^{18}F -FDG, el paciente permanece en silencio durante 60 minutos y se mantiene en reposo total previo al estudio.

Adquisición del estudio PET

La adquisición del estudio PET de cuerpo completo debe empezar de 55 a 65 min después de la administración de ^{18}F -FDG con el siguiente procedimiento:

- Se capturan los datos necesarios para adquisición de la imagen.
- Se hace pasar al paciente al equipo PET/CT, se acomoda acostado y preferentemente con los brazos elevados sobre la cabeza para minimizar artefactos por endurecimiento del haz en la CT.
- El paciente se tapa para evitar que pase frío.
- Se conecta el sistema de contraste en caso de requerir contraste vía intravenosa.
- Se hace la adquisición de un topograma
- Se realiza una tomografía computarizada de “cuerpo completo” (WB por sus siglas en inglés) que va de la base de cráneo al tercio proximal del muslo.
- Se adquiere la tomografía por emisión de positrones en la misma región en que se adquirió la CT.

Apéndice B

Preparación de los maniqués para realizar la calibración cruzada

Preparación del maniquí relleno de ^{18}F

1. Se añaden 6312 ml de agua destilada al contenedor cilíndrico de acrílico. Antes de realizar el estudio se retiran 60 ml del agua con una jeringa, con el fin de facilitar el mezclado del agua con el ^{18}F .
2. Se mide una actividad entre 1 y 2 mCi de ^{18}F con un activímetro (marca CAPINTEC modelo CRC-15) de la unidad PET/CT FMUNAM, registrando la hora con un reloj sincronizado con la computadora de adquisición de estudios PET/CT.
3. Se añade el ^{18}F en el contenedor cilíndrico de acrílico contenido en una jeringa de 2 ml.
4. Se mide y registra la actividad residual en la jeringa, registrando la hora con el mismo reloj mencionado antes.
5. Se agita el maniquí para homogeneizar la solución.
6. Se añaden los 60 ml de agua destilada que se habían retirado, teniendo cuidado para no derramar del maniquí la solución radiactiva. Y se vuelve a agitar el maniquí.

Adquisición de datos de los maniqués en el equipo PET/CT

1. Se coloca el maniquí que contiene la solución de material radiactivo (^{18}F o $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) en el soporte de maniquí del equipo PET/CT .
2. Se ingresan los datos de maniquí y el tipo de estudio al software del equipo PET/CT.
 - Peso de la solución que contiene el maniquí
 - Actividad neta del radionúclido contenido en la solución

APÉNDICE B. PREPARACIÓN DE LOS MANIQUÍES PARA REALIZAR LA CALIBRACIÓN CRUZADA

- Hora indicada en el activímetro en la que se realizó la medición de actividad (en el caso del ^{18}F) y fecha de calibración de la fuente de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
 - El estudio se realiza siguiendo el protocolo usado para estudios clínicos de cuerpo entero, con un tiempo de adquisición de 3 min por cama, sin cambiar el método de reconstrucción ni el filtrado.
3. Se inicia el estudio y se transfieren las imágenes del estudio a un disco de almacenamiento de información en formato DICOM.

Bibliografía

- [Ope, 2007] (2007). *Guía del operador Biograph TruePoint PET/CT*. SIEMENS Medical.
- [SIE, 2010] (2010). *Principles and Practice of PET/CT Part 1 A technologist's Guide*. European Association of Nuclear Medicine.
- [OMS, 2014] (2014). www.nist.gov/pml/data/xcom/index.cfm.
- [Abele y Fung, 2010] Abele, J. T. y Fung, C. I. (2010). Effect of hepatic steatosis on liver FDG uptake measured in mean standard uptake values. *Radiology*, 254(3):917–924.
- [Adams et al., 2010] Adams, M. C., Turkington, T. G., Wilson, J. M., y Wong, T. Z. (2010). A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 195(2):310–320.
- [Aloj et al., 1999] Aloj, L., Caraco, C., Jagoda, E., Eckleman, W., y Neumann, R. (1999). Glut-1 and hexokinase expression: relationship with 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in A431 and T47D cells in culture. *Cancer Res*, 59(18):4709–4714.
- [Altamirano et al., 2007] Altamirano, J., Acosta, G., Ochoa, F. J., Vásquez, R., Hernández, R., y Estrada, G. (2007). Valor estandarizado de captación máximo, determinado con tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada. “primera experiencia en México”. *Anales de Radiología México*, pages 113–119.
- [Ávila-Rodríguez y Alva-Sánchez, 2010] Ávila-Rodríguez, M. y Alva-Sánchez, H. (2010). Radiofármacos para PET, una nueva perspectiva de la medicina nuclear molecular en México. *El Residente*, V(3):103–110.
- [Basu et al., 2007] Basu, S., Zaidi, H., y Alavi, A. (2007). Clinical and research applications of quantitative pet imaging. *PET Clinics*, 2(2):161 – 172. PET Instrumentation and Quantification.
- [Boellaard, 2009] Boellaard, R. (2009). Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *The Journal of Nuclear Medicine*, 50(5):11S–20S.
- [Boellaard et al., 2008] Boellaard, R., Oyen, W. J. G., Hoekstra, C. J., Hoekstra, O. S., Visser, E. P., Willemsen, A. T., Arends, B., Verzijlbergen, F. J., Zijlstra,

- J., Paans, A. M., Comans, E. F. I., y Pruim, J. (2008). The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35(12):2320–2333.
- [Bushberg et al., 2002] Bushberg et al., J. (2002). *The essential physics of medical imaging*. Lippincott Williams & Wilkins, segunda edición.
- [Cheng et al., 2012] Cheng, G., Alavi, A., Lim, E., Werner, T. J., del Bello, C. V., y Akers, S. R. (2012). Dynamic changes of FDG uptake and clearance in normal tissues. *Molecular Imaging and Biology*, 15(3):345–352.
- [Cherry et al., 1982] Cherry, S., Sorenson, J., y Phelps, M. (1982). *Physics in Nuclear Medicine*. Elsevier Health Science Division.
- [Eckerman et al., 1994] Eckerman, K., Westfall, R., Ryman, J., y Cristy, M. (1994). Availability of nuclear decay data in electronic form, including beta spectra not previously published. *Health Physics*, 67(4):338–345.
- [Erdi et al., 2004] Erdi, Y. E., Nehmeh, S. A., Pan, T., Pevsner, A., Rosenzweig, K. E., Mageras, G., Yorke, E. D., Schoder, H., Hsiao, W., Squire, O. D., Vernon, P., Ashman, J. B., Mostafavi, H., Larson, S. M., y Humm, J. L. (2004). The CT motion quantitation of lung lesions and its impact on PET-measured SUVs. *The journal of Nuclear Medicine*, 45(8):1287–1292.
- [Gámez et al., 2002] Gámez, C., Cabrera, A., Sopena, R., y García, M. J. (2002). La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (Parte I). *Revista Española de Medicina Nuclear*, 21(1):41–60.
- [García et al., 2009] García, J. R., Rodríguez, A., y Cabrera, A. (2009). Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo (PET/TAC) con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 28(2):85–89.
- [Gerbaudo, 2012] Gerbaudo, V. (2012). *A case-based Approach to PET/CT in Oncology*. Cambridge University Press.
- [Geworski et al., 2002] Geworski, L., Knoop, B. O., de Wit, M., Ivancevic, V., Bares, R., y Munz, D. (2002). Multicenter comparison of calibration and cross calibration of PET scanners. *The journal of Nuclear Medicine*, 43(5):635–639.
- [Graham, 2010] Graham, M. M. (2010). *Clinical PET-CT in Radiology: Integrated Imaging in Oncology*, chapter 6. Springer.
- [Hunter et al., 1996] Hunter, G., Hamberg, L., Alpert, N., Choi, N., y Fischman, A. (1996). Simplified measurement of deoxyglucose utilization rate. *Journal of Medical Medicine*, (37):950–955.
- [Keyes, 1995] Keyes, J. W. (1995). SUV: standard uptake or silly useless value? *The Journal of Nuclear Medicine*, 36(10):1836–1839.

- [Kim et al., 1994] Kim, C. K., Gupta, N. C., Chandramouli, y Alavi, A. (1994). Standardized uptake values of FDG: Body surface area correction is preferable to body weight correction. *The Journal of Nuclear Medicine*, 35(1):164–167.
- [Kubota et al., 2011] Kubota, K., Watanabe, H., Murata, Y., Yukihiro, M., Ito, K., Morooka, M., Minamimoto, R., Hori, A., y Shibuya, H. (2011). Effects of blood glucose level on FDG uptake by liver: a FDG-PET/CT study. *Nuclear Medicine and Biology*, 38:347–351.
- [Laffon et al., 2011] Laffon, E., Adhoute, X., de Clermont, H., y Marthan, R. (2011). Is liver SUV stable over time in ^{18}F -FDG PET imaging? *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 39(4):258–256.
- [Peñuelas, 2001] Peñuelas, I. (2001). Radiofármacos PET. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 20(6):447–498.
- [Phelps, 2006] Phelps, M. (2006). *PET: Physics, instrumentation, and scanners*. Springer, first edition.
- [Podgorsak, 2006] Podgorsak, E. (2006). *Radiation Physics for Medical Physicists*. Springer.
- [Rivera, 2007] Rivera, B. (2007). Evaluación del protocolo de adquisición en dos tiempos el ^{18}F -FDG PET para identificar lesiones benignas de malignas.
- [Rodríguez, 2012] Rodríguez, I. (2012). Caracterización e implementación de un programa de control de calidad de una cámara PET. Tesis de maestría, Posgrado en Ciencias (Física Médica).
- [Ruiz et al., 2001] Ruiz, J. A., Melgarejo, M., Ossola, G., Martín, R., Ordovas, A., y Kostvintseva, O. (2001). Tomógrafos PET. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 20(7):561–574.
- [Schillaci, 2012] Schillaci, O. (2012). Use of dual-point fluorodeoxyglucose imaging to enhance sensitivity and specificity. *Seminars in Nuclear Medicine*, 42:267–280.
- [Stahl et al., 2004] Stahl, A., Ott, K., Schwaiger, M., y Weber, W. A. (2004). Comparison of different SUV-based methods for monitoring cytotoxic therapy with FDG PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31(11):1471–1479.
- [Sugawara et al., 1999] Sugawara, Y., Zasadny, K. R., Neuhoff, A. W., y Wahl, R. L. (1999). Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: Variations with body weight and methods for correction. *Radiology*, (213):521–525.
- [Tomasi et al., 2012] Tomasi, G., Turkheimer, F., y Aboagye, E. (2012). Importance of quantification for the analysis of PET data in oncology: Review of current methods and trends for the future. *Molecular Imaging Biology*, (14):131–146.
- [Turner, 2007] Turner, J. E. (2007). *Atoms, Radiation, and Radiation Protection*. Wiley-VCH.

BIBLIOGRAFÍA

- [Weber, 2005] Weber, W. A. (2005). Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *The Journal of Nuclear Medicine*, 46(6):983–995.
- [Yeung et al., 2002] Yeung, H., Sanches, A., Squire, O., Macapinlac, H., Larson, S., y Erdi, Y. (2002). Standardized uptake value in pediatric patients: an investigation to determine the optimum measurement parameter. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 29(1):61–66.
- [Zierler, 1999] Zierler, K. (1999). Whole body glucose metabolism. *American Journal of Physiology*, 276(E409-E426).