



---

Universidad Autónoma del Estado de México  
Facultad de Ciencias de la Conducta

**Radiómica por SPECT, SPECT/CT de  
radiofármacos de Tc-99m**

**TESIS**

Para Obtener el Grado de:  
Doctor en Ciencias de la Salud

Presenta:

M. en C. Rafael Popoca Flores

No. de cuenta: 9413417

Comité Tutorial:

Tutor Académico

Dra. En C.S. Liliana Aranda Lara

Tutor Interno

Dra. Keila Isaac Olivé

Tutor Externo

Dra. En C.S. Clara Leticia Santos Cuevas



Toluca, Estado de México, febrero de 2022

# ÍNDICE

	Pág.
<b>Resumen</b>	<b>i</b>
<b>Summary</b>	<b>ii</b>
<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>1. Antecedentes</b>	<b>3</b>
<b>2. Planteamiento del problema</b>	<b>13</b>
<b>3. Justificación</b>	<b>14</b>
<b>4. Hipótesis</b>	<b>15</b>
<b>5. Objetivos: General y específicos</b>	<b>15</b>
<b>6. Diseño metodológico</b>	
6.1 Diseño del estudio	17
6.2 Universo y muestra	20
6.3 Criterios de inclusión y exclusión	20
6.4 Criterios de exclusión	21
6.5 Variables	21
6.6 Instrumentos	22
6.7 Procedimientos	22
6.8 Análisis de datos	28
6.9 Aspectos éticos	29
<b>7. Resultados</b>	
7.1 Artículo y/o capítulo de libro aceptado	
7.1.1 Título del artículo y/o capítulo de libro aceptado	30
7.1.2 Página frontal del manuscrito	30
7.1.3 Carta de aceptación	31
7.1.4 Resumen	31
7.2 Artículo y/o capítulo de libro enviado	
7.2.1 Título del artículo y/o capítulo de libro enviado	33
7.2.2 Carta de envío y/o recepción del capítulo	33

7.2.3	Resumen	34
<b>8.</b>	<b>Discusión general</b>	<b>35</b>
<b>9.</b>	<b>Conclusiones generales</b>	<b>38</b>
<b>10.</b>	<b>Bibliohemerografía</b>	<b>39</b>

## Resumen

La radiómica es una ciencia mediante la cual el análisis y estudio de las imágenes médicas va más allá de los aspectos percibidos mediante la apreciación visual, lo cual ha contribuido a revolucionar las aplicaciones y los alcances en el uso de dichas imágenes. Su premisa es la concepción de las imágenes como un cúmulo de datos numéricos que pueden ser extraídos, caracterizados, y relacionados con alguna característica propia del comportamiento biológico o fisiológico del paciente en estudio, para de esta manera desempeñar un enfoque predictivo.

El principal reto en el desarrollo de un método radiómico es el detectar aquellas propiedades radiómicas que pueden ser clínicamente relevantes, lo cual se logra demostrando una relación adecuada entre la propiedad radiómica en estudio y la característica clínica en estudio.

El objetivo de este trabajo es el desarrollo métodos radiómicos basados en la generación de un algoritmo de segmentación semiautomática mediante el cual sea posible calcular el valor estándar de Captación ( $SUV_{mean}$ , por sus siglas en inglés), en volúmenes de interés en imágenes de SPECT-CT con Tc-99m, y el desarrollo de un método radiómico para la obtención, análisis y clasificación de las propiedades radiómicas en imágenes de esfuerzo y reposo de SPECT para el estudio y la caracterización del estado de salud cardiaco. La propuesta desarrollada implica el uso de dos programas de acceso libre para la obtención del  $SUV_{mean}$  y la predicción del estado de salud cardiaco, respectivamente.

El algoritmo diseñado permite cuantificar el  $SUV_{mean}$  en maniqués de manera satisfactoria, y las pruebas piloto demuestran la viabilidad de su uso en imágenes clínicas, aunque se requiere profundizar en este tema. El estudio radiómico desarrollado con imágenes de perfusión miocárdica permite demostrar la viabilidad de contar con un método radiómico como medio de soporte para estudiar y predecir el estado de salud cardiaco.

## Summary

Radiomics is a science through which the analysis and study of medical images goes beyond the aspects perceived through visual appreciation, which has contributed to revolutionizing the applications and scope in the use of this type of images. Its premise is the conception of images as an accumulation of numerical data that can be extracted, characterized, and related to some characteristic of the biological or physiological behavior of the patient under study, in order to carry out a predictive approach.

The main challenge in the development of a radiomic method is to detect those radiomic properties that may be clinically relevant, which is achieved by demonstrating an adequate relationship between the radiomic property under study and the clinical characteristic under study.

The objective of this work is the development of radiomic methods based on the generation of a semi-automatic segmentation algorithm through which it is possible to calculate the standard Uptake value (SUV<sub>mean</sub>) in volumes of interest in SPECT- CT with Tc-99m, and the development of a radiomic method for obtaining, analyzing and classifying the radiomic properties in stress and rest SPECT images for the study and characterization of cardiac health status.

The developed proposal involves the use of two free access programs to obtain the SUV<sub>mean</sub> and the prediction of the cardiac health status, respectively. The designed algorithm allows to quantify the SUV<sub>mean</sub> in phantoms in a satisfactory way, and the pilot tests demonstrate the viability of its use in clinical images, although it is necessary to go deeper into this subject. The radiomic study developed with myocardial perfusion images allows demonstrating the feasibility of having a radiomic method as a means of support to study and predict the condition of cardiac health.

## **Introducción**

La radiómica es un área de estudio que consiste en investigar imágenes médicas mediante el análisis matemático de las propiedades numéricas contenidas en los píxeles o voxeles que las forman. La misma, permite establecer modelos mediante los cuales es factible relacionar algunas características propias de las imágenes con variables bioquímicas de ciertos procesos de enfermedad. A través de ella es posible obtener información detallada para la caracterización de un tumor o enfermedad, y de esta manera contar con un medio para predecir los resultados de algún tratamiento, y personalizar el seguimiento para cada paciente, así como predecir o evaluar la eficacia terapéutica, o seleccionar de las distintas opciones de tratamiento la que mejor pronóstico tenga para cada caso en particular.

Los desarrollos en esta rama han incluido principalmente aplicaciones en las técnicas de tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computarizada (CT), resonancia magnética (MRI) y ultrasonido. A partir de las imágenes se obtiene información de características cuantitativas como el valor estándar de captación (SUV) en PET, el cual se emplea para cuantificar los niveles de captación de radiofármaco en el área o volumen en estudio. Para las técnicas mencionadas se obtienen además valores cuantitativos que corresponden principalmente a características de textura, tamaño, forma, y homogeneidad. Todas estas propiedades proveen una gran cantidad de información, la cual puede servir para diferenciar tejido canceroso de tejido no canceroso, o condiciones de salud normales de anormales en imágenes de distintas especialidades médicas: neurología, cardiología, urología, nefrología, etc.

Es de llamar la atención que a pesar de la importancia y el auge en el desarrollo y aplicación de modelos radiómicos, existan pocos reportes sobre aplicaciones para imágenes obtenidas mediante la técnica de tomografía por emisión de fotón único (SPECT), la cual, en contraste, es la modalidad de imagen más empleada en la medicina nuclear.

El objetivo de este estudio fue establecer métodos radiómicos a partir de imágenes obtenidas por técnicas de medicina nuclear (SPECT, SPECT/CT). Los métodos en cuestión se enfocaron en desarrollar un algoritmo para el cálculo semiautomático del valor estándar de captación (SUV), y en establecer un método que permitió la diferenciación del estado de salud cardíaco normal y anormal a partir de las propiedades radiómicas extraídas de las imágenes de SPECT de perfusión miocárdica.

## 1. Antecedentes

La radiómica es un área de estudio formalizada en el año 2010 que consiste en el análisis de imágenes médicas a fin de establecer modelos que relacionen características imagenológicas con variables bioquímicas de determinados procesos de enfermedad, entre sus aplicaciones se encuentra el análisis de marcadores biológicos y la evaluación de la eficiencia terapéutica. El término “característica” se refiere al descriptor de una imagen (por ejemplo, regiones de tumor o de tejido normal) así como parámetros derivados de la intensidad de la imagen, textura, forma, etc. <sup>1,2</sup>

La obtención de ciertas características en la imagen nos permite identificar al tumor como individual pudiendo diferenciarlo entre tumores del mismo tipo y tejido sano, esta información es de gran valor pues se puede utilizar para predecir la evolución del cáncer. Actualmente es sabido que los tumores sólidos no consisten de una entidad homogénea, sino que están conformadas por múltiples subpoblaciones de células cancerosas, debido a lo cual presentan altas variabilidades temporales y espaciales, las cuales pueden proporcionar información importante acerca de la agresividad de la enfermedad. <sup>1,3</sup>

A través de la radiómica es posible obtener información detallada acerca de un tumor antes de comenzar el tratamiento y de esta manera personalizarlo para cada paciente. Este enfoque de medicina personalizada puede conducir a un tratamiento más efectivo. Es por eso que la radiómica podría tener una gran influencia en el desarrollo de tratamientos adecuados a las necesidades de cada paciente. <sup>1,4</sup>

La medicina de precisión se ha convertido en un punto clave de las ciencias biológicas y medicina moderna, e involucra a las estrategias de prevención y tratamiento que toman en cuenta la variabilidad individual a través del uso de bases de datos biológicas a gran escala, métodos adecuados para caracterizar a los pacientes, y herramientas computacionales para analizar grandes grupos de datos. La variación dentro de los individuos que habilita la identificación de subgrupos de pacientes para las estrategias de la medicina de precisión es



denominada fenotipo, el cual refleja tanto la variación genómica como las exposiciones ambientales y el estilo de vida acumulado que impactan a la función biológica: el exposoma.<sup>1,2</sup>

En la radiómica suele aplicarse el protocolo estándar que se encuentra en el hospital para la obtención de imágenes, y posteriormente se extrae y analiza la información cuantitativa que contienen con el fin de construir modelos predictivos y descriptivos que permitan relacionar las características de la imagen con fenotipos o expresión de los genes y las proteínas.<sup>1,5,6</sup>

A día de hoy el mayor ámbito de aplicaciones de la radiómica se encuentra en la tomografía computarizada y la tomografía por emisión de positrones, no obstante, la incursión en el resto de las técnicas de imagen va adquiriendo más interés debido a la importancia de la información que se puede obtener, a continuación se ejemplifican algunos de los estudios que se han publicado con las distintas modalidades de imagen:<sup>1,4</sup>

#### 1.1 Tomografía computarizada (CT):

En esta modalidad de imágenes médicas, la radiómica ha estudiado a pacientes con cáncer de pulmón. Estos estudios lograron caracterizar los tumores, clasificando los datos radiómicos en 89 distintas variantes.<sup>2</sup>

En otro estudio se obtuvieron 219 características cuantitativas en 3D para cáncer de pulmón, en el cual describieron forma, textura, tamaño, histogramas de píxeles de intensidades, etc., tales características deben ser reproducibles, no redundantes y tener un amplio intervalo dinámico.<sup>3</sup>

Como ya se mencionó las características radiómicas deben ser reproducibles, aunque se sabe poco de las técnicas y/o parámetros de adquisición de imágenes que afectan esta reproducibilidad. Para ello el trabajo que realizaron Zhao B. *et al.* (2016) sobre cáncer de pulmón fue elaborado a partir de tomar dos tomografías el mismo día, cada exploración se reconstruyó a seis configuraciones de imagen, diferente grosor y diferentes algoritmos de reconstrucción. Evaluaron la concordancia de las características de la imagen con el mismo

grosor pero diferente algoritmo, y concluyeron que no se debe utilizar el algoritmo de reconstrucción indistintamente, sin embargo, se puede tener una reproducibilidad de las características radiómicas sobre cada ajuste de la proyección de imagen.<sup>4</sup>

Otra de las variables para obtener las características radiómicas en CT es el equipo utilizado, ya que entre distintos equipos se tiene una variabilidad, para ello hay un estudio que comparó las características radiómicas obtenidas para pulmón y para un maniquí diseñado con diferentes materiales, existen diferencias de sensibilidad y de resolución entre cada equipo y estas diferencias deben ser consideradas y minimizadas.<sup>5</sup>

## 1.2 Tomografía por emisión de positrones (PET).

Para esta técnica las características radiómicas tienen una gran variabilidad a causa de los filtros post-reconstrucción y por supuesto de la técnica o algoritmo de reconstrucción empleados. Por el contrario, esta técnica muestra reproducibilidad en la cuantificación de los parámetros de heterogeneidad, así como del tamaño y la intensidad de las áreas tumorales. El análisis cuantitativo de estas imágenes se basa en la obtención del valor de captación estándar (SUV), el cual otorga un valor clínico de diagnóstico al tejido captante. El SUV se calcula a partir de una caracterización estándar de una cantidad de actividad conocida, colocada en una geometría característica, de tal manera que los valores de captación en el tejido se comparan con el valor estándar utilizado para la calibración.<sup>1</sup>

Las características radiómicas de textura que describen la heterogeneidad se obtienen a partir del SUV que depende a su vez de los bins (conjunto de píxeles, compartimientos). Un estudio realizado comparó dos métodos de discretización del SUV, 1) dividiendo el intervalo de SUV en compartimientos igualmente espaciados, donde la intensidad varía en cada compartimiento y 2) manteniendo una resolución de intensidades constante, este estudio se realizó en imágenes de pacientes con cáncer de pulmón, antes de la radioterapia y dos semanas después de la radioterapia. Se observó que las características dependen de la resolución de intensidades y de los métodos.<sup>6</sup>

La caracterización de las texturas es una herramienta de la segmentación de la lesión. La variabilidad de las características de la textura depende de los modos de adquisición (2D y 3D) y de los parámetros de reconstrucción. Para imágenes obtenidas durante 45 a 60 min después de la inyección de 10 mCi de  $FDG^{18F}$ , las lesiones se segmentaron utilizando un umbral del 40% del SUV máximo, obteniendo 50 características de textura, las cuales se clasificaron basándose en el intervalo de variación, teniendo tres clasificaciones de variabilidad baja (5%), variabilidad intermedia ( $10\% \geq 25\%$ ) y variabilidad grande (30%). De manera que las variaciones bajas son mejores para obtener una segmentación reproducible del tumor.<sup>6,7</sup>

La reproducibilidad, el impacto de los métodos de reconstrucción y la delineación para PET/CT muestran un coeficiente de correlación interclase, es decir, entre dos tomografías del mismo paciente, mayor a 0.9 independiente de la delineación o del método de reconstrucción, las características que no muestran un buen coeficiente de correlación es por la delineación de la lesión y no del método de reconstrucción. Cabe mencionar que las imágenes son de cuerpo entero en pacientes con cáncer de pulmón.<sup>8</sup>

La importancia para características en PET proviene de la obtención del SUV que se calcula de la siguiente manera:<sup>6-8</sup>

$$SUV = \frac{\text{Actividad en ROI}}{\text{Dosis} \times \text{Peso}}$$

En donde:

SUV: Corresponde al valor estándar de captación

Actividad en ROI: Corresponde a la actividad medida en la región de interés/mL

Dosis inyectada: Corresponde a la actividad inyectada al paciente

Peso: Corresponde al peso del paciente.

### 1.3 Resonancia magnética (MRI).

Para esta técnica no se han investigado tan exhaustivamente las características radiómicas, como para CT y PET, sin embargo, se tienen registros de cuantificaciones radiómicas en

algunos tipos de cáncer, que han permitido a través del análisis de la textura del tejido en la imagen, distinguir entre tejido maligno y benigno.<sup>9</sup>

Tong Y. et. al. desarrollaron un algoritmo radiómico con el cual demuestran mediante un estudio retrospectivo que es viable relacionar el estadio del cáncer de vejiga con las características de intensidad y textura de las imágenes pélvicas axiales de pacientes a los que se les había diagnosticado esta enfermedad, para este estudio dividieron a los pacientes en dos grupos: los que tenían cáncer localizado en la vejiga, y aquellos para los que la enfermedad se había extendido más allá de este órgano. Una vez que es factible definir si la enfermedad está localizada en vejiga o se ha extendido más allá de ella, es posible diseñar estrategias de tratamiento apropiadas, que eviten el riesgo de proporcionar tratamientos excesivos o insuficientes para algunos pacientes en particular.<sup>10</sup>

Otro estudio que demuestra el potencial predictivo de la radiómica en resonancia magnética fue desarrollado por Liu J. et. al., en él se desarrolla un estudio de las características de textura de las imágenes de pacientes que padecían carcinoma nasofaríngeo, para estos pacientes, antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia habían sido adquiridas imágenes de resonancia magnética nuclear con realce de contraste, posteriormente ellos desarrollaron un algoritmo mediante el que es factible relacionar las características de la imagen con la probabilidad de respuesta al tratamiento, mediante este desarrollo es viable predecir si el paciente es o no candidato al tratamiento con quimioterapia.<sup>11</sup>

#### 1.4 Ultrasonido

El ultrasonido constituye una de las técnicas de mayor interés en radiómica, lo anterior debido a su bajo costo y a que es una técnica imagenológica que no requiere del uso de radiación. Las características cuantitativas han demostrado ser útiles para discriminar entre tejidos normales, malignos y benignos. De manera que se han desarrollado diversos métodos de procesamiento para extraer las características acústicas, de textura y de esta manera se han reportado técnicas que hacen posible diferenciar tumores malignos de tumores benignos en próstata, tiroides y mama.<sup>12,13</sup>

Guo Y. et. al. por ejemplo, desarrollaron un estudio en el cual demuestran que es posible correlacionar las características radiómicas de las imágenes de carcinoma ductal invasivo con la predicción del comportamiento biológico de la enfermedad, con este estudio demuestran que es factible relacionar los resultados inmunohistoquímicos del carcinoma con las características radiómicas del modelo, con ello se agiliza la toma de decisión respecto del tratamiento, e igualmente se fortalece el pronóstico respecto de la viabilidad o efectividad del tratamiento.<sup>14</sup>

### 1.5 Mastografía

La mastografía es una modalidad de imagen cuya importancia principal radica en que es a nivel mundial la técnica utilizada para la detección oportuna del cáncer de mama, es decir, la detección de algún problema de mama antes de que este se manifieste o sea perceptible a la vista o detectable a la palpación.<sup>15,16</sup>

La radiómica se ha centrado entonces en establecer algoritmos mediante los cuales sea posible aprovechar características geométricas, de intensidad y/o de textura a fin de detectar de manera automática alguna anomalía tal como masas o calcificaciones.<sup>15,17</sup>

Sapate S. et al. por ejemplo, publicaron un estudio en el que demuestran que un algoritmo es capaz de realizar una combinación lineal de las diferencias de textura e intensidad de anomalías en la imagen para establecer de manera automática y con un alto grado de exactitud la clasificación de los diferentes tipos de lesiones.<sup>18</sup>

En otro estudio, Ma W. et. al. desarrollan un método para la predicción automática de los distintos subtipos moleculares del cáncer de mama, es decir, con este método es posible realizar de manera automática la diferenciación de cáncer triple negativo con cáncer que no es triple negativo, de cáncer enriquecido con HER-2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico, el cual favorece el crecimiento de las células cancerosas) con cáncer no enriquecido con HER-2, y de cáncer de tipo luminal (cáncer que generalmente tiene mejor

pronóstico por ser sensible al tratamiento hormonal, y por ende reaccionar de manera favorable a la quimioterapia) contra cáncer de tipo no luminal.<sup>19</sup>

## 1.6 SPECT/CT

La aplicación de la radiómica en tomografía por emisión de fotón único /tomografía computarizada (SPECT/CT) cuenta con pocos reportes a la fecha. Algunas de las limitantes más importantes que se han encontrado son la baja resolución de esta técnica de imagen y la dificultad para realizar la corrección por dispersión, no obstante, se han reportado algunos estudios que ponen de manifiesto el beneficio potencial de su aplicación; existe por ejemplo un estudio en el que se correlaciona la acumulación del trazador (mediante la comparación de los valores estándar de captación (SUV's) con la gravedad de la disfunción de la articulación sacro iliaca, en este estudio se concluye que la de SPECT/CT puede ser adecuada como modalidad diagnóstica suplementaria, además como una técnica útil para apoyar en el pronóstico de este padecimiento; en otro estudio semejante se demostró la utilidad del valor estándar máximo de captación en la evaluación de desórdenes de la articulación temporomandibular.<sup>20,21</sup>

Se publicó también un estudio piloto en el que para pacientes con tumor en el cerebro se demuestra la posibilidad de asistirse de los valores estándar de captación para monitorear la respuesta al tratamiento e incluso predecir la tasa de sobrevivencia.<sup>22</sup>

Aun con todo el desarrollo de software y los algoritmos de reconstrucción, las características radiómicas para la evaluación diagnóstica personalizada en imágenes SPECT/CT no se han establecido para los radiofármacos de Tc-99m en pacientes con cánceres de próstata o mama, que son ampliamente utilizados en esta modalidad de imagen.<sup>23,24</sup>

Los radiofármacos de Tc-99m son utilizados en todo el mundo para el diagnóstico de una amplia gama de enfermedades, tales como perfusión miocárdica, estudios neurológicos, análisis de procesos infecciosos, diagnóstico de distintos tipos de cáncer, estudio de resistencia a distintos medicamentos, estudios de muerte celular, etc.<sup>24,25</sup>

La principal ventaja de estos radiofármacos es la facilidad con que el Tc-99m es obtenido a partir de generadores portátiles de  $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}$ , lo cual constituye una fuente sencilla para la obtención de actividad específica aprovechable para fines imagenológicos, lo anterior se complementa además con la factibilidad de generar moléculas radio marcadas cuyas propiedades de biodistribución hacen que sea factible su utilización con fines diagnósticos. La forma más estable de este isótopo en agua es el anión tetraoxo pertechnetato [ $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ], el cual es bien sabido que se acumula en la glándula tiroides e impide la acción del ion yoduro.<sup>24</sup>

Muchas moléculas biológicas han sido marcadas de manera exitosa con Tc-99m sin perder su actividad biológica, entre ellos se ha utilizado como material inicial a varios péptidos y proteínas. Para lo anterior han sido muy importantes los avances en el conocimiento de la química del tecnecio, lo que ha permitido el desarrollo de nuevos núcleos, tales como  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hynic y fragmentos metálicos reactivos, como el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tricarbonil, mediante los cuales ha sido factible el radio marcado de diversas sustancias para su aprovechamiento en medicina nuclear.<sup>24</sup>

A pesar del avance de la tomografía por emisión de positrones, se estima que alrededor del 70 % de los procedimientos de medicina nuclear en el mundo hacen uso de sustancias marcadas con Tc-99m, y por ende del sistema SPECT/CT, es por ello que es importante continuar ahondando en la incursión de los estudios radiómicos en esta área.<sup>23,24</sup>

Una de las aplicaciones más importantes de los radiofármacos de tecnecio es en el caso del cáncer de próstata; se sabe que a inicios de esta enfermedad se presenta un aumento en la cantidad detectada de antígeno prostático, no obstante, el diagnóstico de la enfermedad conlleva la dificultad para la localización del tumor, para ello, es sabido que la enzima glutamato carboxipeptidasa II es expresada en este tipo de enfermedad, esta enzima es conocida también como antígeno prostático específico de membrana (PSMA), y para la localización de la enfermedad se suele utilizar a un inhibidor de dicha enzima, el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -iPSMA, con el cual es factible la detección de la anormalidad y sus metástasis, de la misma manera, en el curso del estudio de esta enfermedad es muy importante el diagnóstico de metástasis ósea desde los estadios tempranos hasta la etapa avanzada, para ello se suele hacer uso del metilen

difosfonato marcado con tecnecio ( $^{99m}\text{Tc-MDP}$ ), el cual es afín a la hidroxiapatita de calcio.<sup>25,26</sup>

Se ha demostrado también la expresión del PSMA en pacientes con cáncer de mama y en sus metástasis, y se sabe que la neovascularización de tumores distantes originados por esta enfermedad (cerebrales, por ejemplo) está caracterizada por una alta expresión de este antígeno, de ahí que el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc-PSMA}$  sea utilizado también para el diagnóstico y evaluación del estudio de esta enfermedad.<sup>27,28</sup>

El avance de la radiómica ha generado el interés por desarrollar algoritmos que faciliten el análisis de las imágenes clínicas y generen información a partir de la cual sea factible tomar decisiones respecto del tratamiento de la enfermedad y su pronóstico.<sup>29</sup>

De manera general, el diseño de un algoritmo está basado en 4 etapas: Establecimiento de la pregunta de investigación y definición de la muestra a utilizar, segmentación de las regiones de interés a utilizar, extracción de las características de la imagen, y análisis estadístico y modelado del sistema.<sup>29,30</sup>

En general, el manejo de los datos radiómicos suele ser intuitivo, no obstante, es fundamental entender sus principios generales a fin de lograr una interpretación adecuada de los resultados obtenidos, y para que en cualquier tipo de conclusiones o relaciones que se deriven, se tengan en cuenta los conceptos fundamentales mediante los cuales se están obteniendo. En general las propiedades radiómicas se pueden clasificar en dos tipos: semánticas y agnósticas.<sup>31,32</sup>

Las propiedades semánticas son de tipo cualitativo, y tienen que ver con los datos o características que el observador obtiene al realizar la interpretación de una imagen, entre dichas características encontramos: forma e intensidad de la lesión, número de lesiones, etc.<sup>33</sup>



Las propiedades agnósticas, también conocidas como cuantitativas, se basan en la aplicación de algoritmos sofisticados para la extracción matemática de la información, y se emplean para el análisis de la homogeneidad y heterogeneidad existente en la región de interés, esto se realiza con base en un análisis de las intensidades existentes en dicha región.<sup>34</sup>

Si bien existe una variedad de programas para el procesamiento de imágenes y el desarrollo y uso de algoritmos para su análisis, ImageJ® y Life-X® han demostrado ser programas adecuados para estos fines, un alto porcentaje de las aplicaciones desarrolladas hacen uso de estos programas o de aplicaciones basadas en los mismos, de ahí que el presente estudio proponga el uso de ambos programas para el desarrollo de un método semiautomático para el cálculo del valor estándar de captación, y para el desarrollo de métodos radiómicos a partir de imágenes de SPECT.

## **2. Planteamiento del problema**

La radiómica desempeña hoy en día un papel trascendental para la caracterización de distintos tipos de enfermedades a partir de imágenes tomadas de los pacientes, y para la toma de decisiones respecto del tratamiento a seguir e incluso del pronóstico de éxito del mismo.

A la fecha no se encuentran reportados métodos de análisis cuantitativo de imágenes SPECT de Tc-99m con radiómica para estadificar y evaluar la eficacia terapéutica en ningún tipo de enfermedad, a pesar de que se estima que alrededor del 70 % de los procedimientos de medicina nuclear en el mundo hacen uso de radiofármacos de Tc-99m.

No se ha reportado ningún método de segmentación semiautomático para el cálculo del valor estándar de captación promedio, y no existe ningún estudio que demuestre la factibilidad de utilizar las propiedades radiómicas para la predicción del estado de salud cardíaco.

### **3. Justificación**

La radiómica desempeña actualmente un papel muy importante en los procesos de automatización de los diagnósticos de enfermedades a partir de imágenes clínicas, a fin de llevar a cabo una mejora sustancial en los procesos de adquisición de imágenes y diagnóstico se han formado múltiples grupos de investigación en los cuales se busca relacionar las características físicas de la imagen con las características bioquímicas de los pacientes. Actualmente no existe ningún método reportado para la caracterización del estado de salud cardiaco a partir de las propiedades radiómicas.

Por otro lado, a la fecha existen pocos reportes sobre aplicaciones de la radiómica en el procesamiento de imágenes SPECT-CT de radiofármacos de Tc-99m, los estudios reportados no han abordado temas como la variabilidad propia de los parámetros seleccionados para el desarrollo del método radiómico, o su uso para diferenciar entre el estado de salud cardiaco normal y anormal a partir de imágenes de perfusión miocárdica.

El desarrollo de métodos radiómicos para los temas mencionados implicaría una mejora sustancial para su seguimiento, ya que se contaría con un acercamiento cuantitativo para cada caso en particular, basado principalmente en la captación del radiofármaco en las estructuras anatómicas de interés, lo anterior conlleva además el beneficio de disminuir la variabilidad en la interpretación de las imágenes, y la disminución de criterios subjetivos en la toma de decisión respecto del curso a seguir.

#### **4. Hipótesis**

- Es posible crear un método de segmentación semiautomática para la cuantificación del valor estándar de captación en imágenes de SPECT-CT que permita realizar la cuantificación del valor estándar de captación en imágenes de maniquí de manera fiable.
- Es posible realizar la extracción de propiedades radiómicas en imágenes de perfusión miocárdica de SPECT, y encontrar una relación con el estado de salud cardiaco normal o anormal de los pacientes.

Las hipótesis nulas son las siguientes:

- No es posible calcular de manera fiable el valor estándar de captación en imágenes de SPECT-CT con Tc-99m.
- No existe una relación entre las propiedades radiómicas de imágenes de perfusión miocárdica de SPECT y el estado de salud cardiaco de los pacientes.

#### **5. Objetivo general**

Establecer métodos radiómicos de la captación de radiofármacos de Tc-99m en regiones de interés de mediante imágenes de SPECT o SPECT/CT a partir del desarrollo de un algoritmo de segmentación semiautomática y de cuantificación de intensidades, formas y texturas.

##### **5.1 Objetivos específicos**

- Calibrar el método de cuantificación de la actividad en imágenes de SPECT-CT a partir de las imágenes de maniqués estándar que permitan la realización del cálculo en distintos volúmenes.
- Desarrollar un algoritmo de segmentación semiautomática de las imágenes SPECT/CT para el cálculo de SUV.
- Desarrollar el método de cuantificación de valores estándar de captación en imágenes de SPECT.
- Aplicar el método de segmentación semiautomática y de cálculo del SUV en imágenes clínicas.

- Realizar un estudio radiómico para imágenes de perfusión miocárdica por SPECT o SPECT/CT y determinar las propiedades radiómicas que se puedan relacionar con el estado de salud cardiaco de los pacientes.

## 6. Diseño metodológico

### 6.1 Diseño del estudio

El estudio de investigación consta de dos etapas:

- La primera etapa consiste en el desarrollo del algoritmo, para este propósito es necesario contar con un patrón o referencia de características conocidas, para lo cual convencionalmente se utilizaría al maniquí Jaczszak, por ser este el maniquí con el que generalmente se cuenta en las unidades de medicina nuclear para la realización de las pruebas de Control de Calidad de los equipos SPECT/CT y para la caracterización de la respuesta del equipo, esta herramienta consiste en un contenedor cilíndrico construido de polimetacrilato de metilo (PMMA), el cual es un material ampliamente utilizado en aplicaciones de física médica y considerado como equivalente a tejido<sup>32</sup>, en su interior se encuentra un espacio para la adición de solvente (a fin de modelar la señal de fondo del sistema, que consiste básicamente en agregar agua y colocar una cantidad mínima de actividad, que representa la radiación de fondo en el medio en el que se encuentran confinadas las estructuras de interés, en las cuales se puede simular la captación o la no captación, el maniquí contiene algunas esferas huecas rellenas y otras esferas no huecas, las esferas huecas cuando contienen material radiactivo son conocidas como “puntos calientes”, las esferas no huecas son conocidas como “puntos fríos”, y sirven para demostrar que no se obtiene señal en las imágenes de SPECT en estructuras que no contengan actividad.

Además del maniquí estándar mencionado se emplea una variante del mismo del mismo, en la cual las esferas se reemplazan por otras, elaboradas e impresas con PLA (ácido poliláctico, por sus siglas en inglés) de 198 mL de volumen (figura 1), y colocando en cada una una actividad distinta, la finalidad de ello es estudiar el desempeño del algoritmo cuando se mantiene constante el volumen y se modifica la actividad.



Figura 1. Segundo maniquí en proceso de preparación, se aprecia una de las esferas de 198 ya rellena y fijada en el soporte

Los dos modelos anteriores consisten de estructuras con contorno definido y uniforme, y en las cuales se simula una distribución homogénea del radiofármaco, en el desarrollo del experimento se ha planteado otro modelo en el cual los bordes de los sitios de captación no sean uniformes, y la distribución del radiofármaco es aleatoria, para ello se ha planteado el diseño de un maniquí en forma de gel a base de grenetina, en el cual se realizan tres inyecciones, cada una con distintas cantidades de solución de Tc-99m con actividad 4.7 mCi/mL (173.9 MBq/mL), esta solución ha sido

previamente teñida de color verde, para poder apreciar su distribución de manera visual.

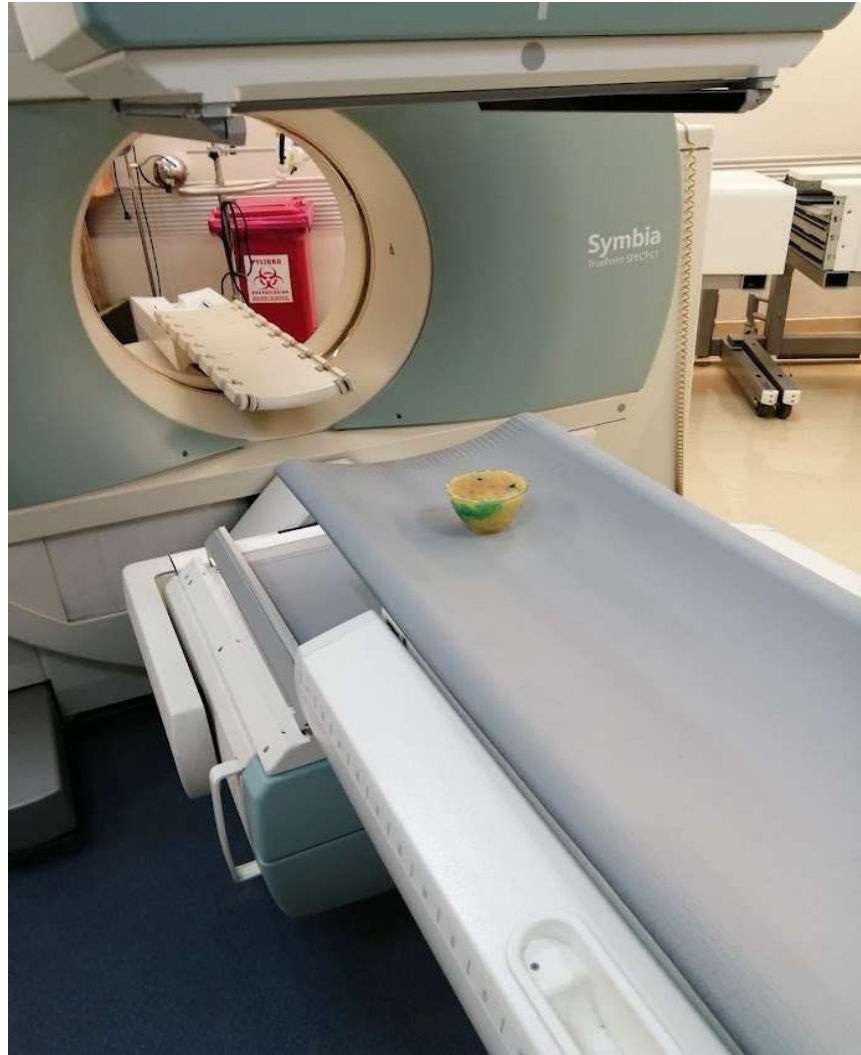


Figura 2. Imagen del maniquí de grenetina colocado en la mesa de exploración.

En los tres modelos descritos se colocaron distintas cantidades de radiofármaco y se procedió a la adquisición de las imágenes en el sistema SPECT/CT, posteriormente a su procesamiento y extracción para ser utilizadas durante el desarrollo del algoritmo. Las condiciones y parámetros de adquisición de las imágenes fueron semejantes a las que se usan en la práctica clínica para la adquisición de imágenes de pacientes.



Mediante el uso de las imágenes Se generó un algoritmo para el cálculo de los valores estándar de captación de radiofármacos de Tc-99m, este algoritmo consistió básicamente en la delimitación del contorno de los volúmenes de interés, en cada corte de la imagen, y posteriormente realizar el cálculo de su valor estándar de captación, el cual se relaciona con la cantidad normalizada existente o “captada” de radiofármaco, en la región o estructura en estudio.

➤ La segunda etapa del proyecto consiste en la evaluación de imágenes de perfusión miocárdica de una base de datos de acceso público, para estudiar, seleccionar y validar las propiedades radiómicas cuyos resultados pueden relacionarse con los estados de salud cardíaca normales y anormales.

## 6.2 Universo y muestra.

Para la primera etapa del proyecto se emplearon imágenes SPECT/CT del maniquí Jaczszak y su variante, en las cuales se emplearon distintas actividades de Tc-99m en los puntos calientes y en el fondo.

Para la segunda etapa del proyecto se emplearon imágenes de perfusión miocárdica de la base de datos publicada por la Universidad de California para su uso con fines de investigación, se empleó el total de imágenes disponibles, las cuales corresponden a estudios de pacientes con estados de salud cardíacos normales y anormales.

## 6.3 Criterios de inclusión

- Se incluyen las imágenes de SPECT-CT de los maniqués Jaczszak y su variante siempre que visualmente se diferenciaron en ellas los “puntos o volúmenes de captación”, y se apreciara igualmente de manera visual una diferencia en la intensidad de los puntos calientes contra el fondo y contra otros puntos calientes de distinta concentración.
- El maniquí de grenetina se incluye si al momento de realizar la inyección del radiofármaco visualmente se aprecia la coloración roja en los puntos de aplicación, y si dichos puntos no se superponen entre sí.

- La imagen del maniquí de grenetina se utiliza si visualmente la cantidad de puntos calientes detectados corresponde con la cantidad de puntos aplicados.
- Para el estudio de las imágenes de perfusión miocárdica se emplean las 192 series de imágenes contenidas en la base de datos.

#### 6.4 Criterios de exclusión

- Las imágenes de los maniqués Jaczszak se excluyen si visualmente no se diferencian en ellas los “puntos de captación”, o no se aprecia de manera visual una diferencia en la intensidad de los puntos calientes contra el fondo y contra otros puntos calientes de distinta concentración.
- El maniquí de grenetina se excluye si al momento de realizar la inyección del radiofármaco visualmente no se aprecia la coloración roja en los puntos de aplicación, o si dichos puntos se sobreponen entre sí.
- Las imágenes de maniquí se excluyen si visualmente la cantidad de puntos calientes detectados no corresponde con la cantidad de puntos aplicados.
- En el caso de las imágenes de perfusión miocárdica, para la etapa de validación se excluyen las propiedades radiómicas cuyo resultados de variación sean mayores que 10 %.

#### 6.5 Variables

Las imágenes de maniquí se extrajeron en formato DICOM, y a partir de ellas se realizó el desarrollo del algoritmo de segmentación, para lo cual se desarrolló una macro en el software Imagej®. La primera variable en estudio fue el tiempo que se requiere para la segmentación del volumen de interés en la modalidad manual y en la modalidad semiautomática (empleando el algoritmo desarrollado).

Otras variables en estudio fueron la actividad calculada en el volumen de interés, y el valor estándar de captación, obtenido a partir de dicha actividad.

Para el caso de las imágenes de perfusión miocárdica, el estudio se realizó empleando el software Life-X®, y las variables de estudio fueron las 62 propiedades radiómicas obtenidas.

## 6.7 Instrumentos

Los materiales, equipos e instrumentos empleados para la realización del estudio son:

- Maniquí Jaszczak para el llenado con distintas actividades de tecnecio.
- Tc-99m
- Activímetro para la medición de actividad en el radiofármaco y sus diluciones
- SPECT-CT para la adquisición de las imágenes del maniquí (SYMBIA, facilitado por el Hospital de Nutrición)
- Laptop con procesador Core i7 y tarjeta de video Radeon
- Software Image J®
- Software Lifex ®
- Micropipetas de distintos volúmenes
- Jeringas de 3 mL y 5 mL
- Vasos de precipitado de 100 mL, 250 mL, 500 mL y 1000 mL
- Piseta
- Agua potable
- Microtubos de 1.5 mL
- Tubos eppendorf de 15 mL y 50 mL.
- Parafilm
- Imágenes de perfusión miocárdica de la base de datos publicada por la Universidad de California.
- Grenetina grado alimenticio

## 6.8 Procedimientos.

6.8.1 A continuación se describe el procedimiento empleado para el desarrollo del algoritmo semiautomático para la determinación del SUVmean.

Para la adquisición de las imágenes se utilizaron las actividades de Tc-99m indicadas en las tablas 1 a 3.

Tabla 1. Actividades empleadas para el maniquí Jaczszak

Esfera	Volumen (mL)	Actividad (MBq)	Peso del maniquí lleno (g)	SUV <sub>mean</sub> teórico
Esfera 1	16	49.42	8400	23.3
Esfera 2	8	24.51		24.0
Esfera 3	4	16.62		31.4
Esfera 4	2	10.43		39.4
Esfera 5	1	5.21		39.3

Tabla 2. Actividades empleadas en el segundo maniquí Jaczszak

Esfera	Volumen (mL)	Actividad (MBq)	Peso del maniquí lleno (g)	SUV <sub>mean</sub> teórico
Esfera 1	198	66.6	9,230	4.59
Esfera 2	198	125.8		8.66
Esfera 3	198	192.4		13.25
Esfera 4	198	255.3		17.58

Tabla 3. Actividades empleadas en el maniquí de grenetina

Esfera	Actividad (MBq)	Peso del maniquí lleno con agua (g)	SUV <sub>mean</sub> teórico
Inyección 1	74.95	850	642.83
Inyección 2	46.51		556.65
Inyección 3	28.37		549.30

Para la adquisición y procesamiento de las imágenes se programaron los parámetros indicados en la tabla 4.

Tabla 4. Parámetros de adquisición y procesamiento de las imágenes de SPECT/CT

Parámetro	Selección
Número de proyecciones SPECT	120
Ventana del fotopico	140 keV
Ancho de ventana del fotopico	15 % (129.5 – 150.5 keV)
Ventana baja	119 keV
Ancho de ventana baja	15 % (108.5 – 129.5 keV)
Tiempo de adquisición	15 segundos/proyección
Tamaño de matriz	128 x 128 píxeles
Algoritmo de reconstrucción	Iterativo, flash-3D
Parámetros de adquisición de CT	130 kV, 30 mAs
Tamaño de pixel CT	4.8 mm

Una vez procesadas las imágenes, los archivos DICOM se exportaron y se trabajó con ellos en el software Image J® para la generación del algoritmo de segmentación semiautomática y el cálculo del SUV.

Se realizó una comparación de los tiempos de segmentación con el algoritmo desarrollado, comparándolos con los tiempos de segmentación involucrados al realizar el proceso de manera manual, para ello, tres médicos nucleares realizaron la segmentación de las imágenes, los tiempos se contabilizaron desde el momento de abrir cada imagen hasta que se concluyó la segmentación.

Para la estimación de la actividad se realizó la segmentación en cada uno de los cortes de la imagen reconstruida, y se sumaron las cuentas obtenidas, a continuación, el algoritmo aplicó la ecuación 2.

$$A = \frac{C_T}{FC \times t} \quad (2)$$

Donde

A = Actividad en el volumen de interés (MBq)

C<sub>T</sub> = Suma de las cuentas detectadas en el volumen de interés (cps)

FC = Factor de calibración del SPECT-CT, el cual es característico de cada equipo (116.08 MBq/cps)

t = tiempo requerido para la adquisición de la imagen (s)

El algoritmo realiza a continuación el cálculo del SUV mediante la ecuación 3.

$$SUV_{\text{mean}} = \frac{A/v}{A_i/p} \quad (3)$$

Donde

$SUV_{\text{mean}}$  = Valor estándar de captación promedio

A = Actividad en el volumen de interés (MBq)

v = Volumen de interés (mL)

El método desarrollado se empleó para calcular el  $SUV_{\text{mean}}$  en imágenes de pacientes con tumores de origen neuroendócrino a quienes se les administraron 20 mCi de Tc 99m-octreótido. Se seleccionó también un volumen de interés en una región cercana a los volúmenes tumorales para comparar los valores de SUV.

6.8.2 A continuación se describe el procedimiento utilizado para el desarrollo del método radiómico aplicado a las imágenes de perfusión miocárdica por SPECT-CT.

Las imágenes de perfusión miocárdica se adquieren en tres ejes principales, los cuales son realizados tomando como referencia al eje en que se realizan con respecto al ventrículo izquierdo, y son:

- Eje corto (SA, por sus siglas en inglés), va desde la base hasta el ápex;
- Eje horizontal largo (HLA, por sus siglas en inglés), comienza en la cara inferior y culmina en la cara anterior, sobre el eje X;
- Eje vertical largo (VLA, por sus siglas en inglés) abarca del séptum hasta la cara lateral.<sup>34,35</sup>

La figura 3 muestra un ejemplo de la distribución típica en que es presentada la serie de imágenes de un estudio de este tipo, se indica el eje al que corresponde (SA, HLA o VLA) y la condición en que se realiza la adquisición: estrés, para los casos en que el paciente ha realizado ejercicio previamente (Str) y reposo, para los casos en que el paciente no se ha ejercitado de manera previa al estudio.

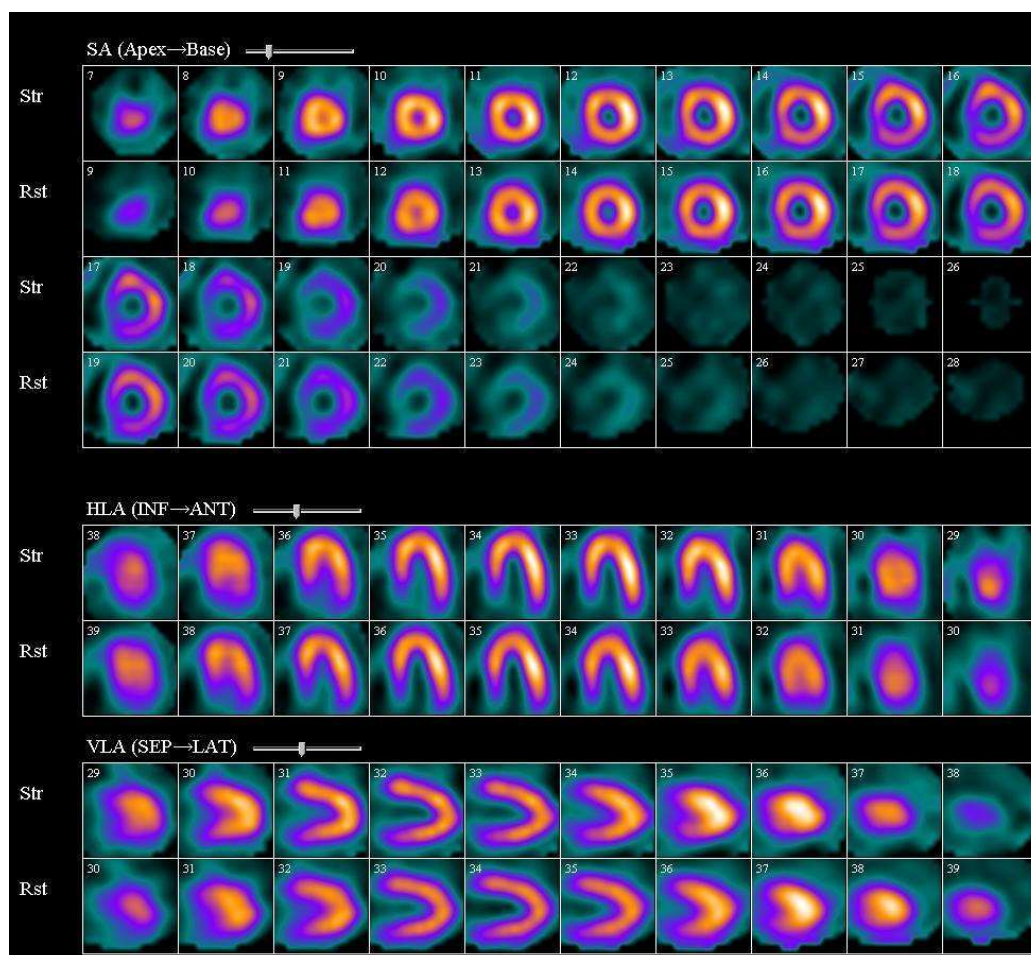


Figura 3. Representación típica de una serie de imágenes de perfusión miocárdica, se muestran los tres ejes, y en cada uno la adquisición en condiciones de estrés y de reposo

Para el análisis de las imágenes de perfusión miocárdica se empleó el software Life-X®, se aplicó al músculo cardíaco la técnica de segmentación manual contenida en el programa, y

se obtuvieron las 62 propiedades radiómicas mostradas en la tabla 5, para las imágenes de cada paciente las cuales fueron agrupadas, de acuerdo con su coeficiente de variación (CV) en los 4 grupos convencionalmente usados para estudios radiómicos: variación muy pequeña ( $CV < 5\%$ ), variación pequeña ( $5\% < CV < 10\%$ ), variación intermedia ( $10\% < CV < 20\%$ ) y variación alta ( $CV > 20\%$ ).

Tabla 5. Propiedades radiómicas obtenidas con el software Life-X®

(CONVENTIONAL\_min, CONVENTIONAL\_mean, CONVENTIONAL\_std,  
 CONVENTIONAL\_max, CONVENTIONAL\_Q1, CONVENTIONAL\_Q2,  
 CONVENTIONAL\_Q3, CONVENTIONAL\_Skewness, CONVENTIONAL\_Kurtosis,  
 CONVENTIONAL\_ExcessKurtosis, CONVENTIONAL\_calciumAgatstonScore,  
 CONVENTIONAL\_TLG(mL), DISCRETIZED\_mean, DISCRETIZED\_std, DISCRETIZED\_Q1,  
 DISCRETIZED\_Q2, DISCRETIZED\_Q3, DISCRETIZED\_Skewness, DISCRETIZED\_Kurtosis,  
 DISCRETIZED\_ExcessKurtosis, DISCRETIZED\_TLG(mL), DISCRETIZED\_HISTO\_Skewness,  
 DISCRETIZED\_HISTO\_Kurtosis, DISCRETIZED\_HISTO\_ExcessKurtosis,  
 DISCRETIZED\_HISTO\_Entropy\_log10, DISCRETIZED\_HISTO\_Entropy\_log2,  
 DISCRETIZED\_HISTO\_Energy, SHAPE\_Volume(mL), SHAPE\_Volume(vx),  
 PARAMS\_BinSize, GLCM\_Homogeneity, GLCM\_Energy, GLCM\_Contrast, GLCM\_Correlation,  
 GLCM\_Entropy\_log10, GLCM\_Entropy\_log2, GLCM\_Dissimilarity, GLRLM\_SRE,  
 GLRLM\_LRE, GLRLM\_LGRE, GLRLM\_HGRE, GLRLM\_SRLGE, GLRLM\_SRHGE,  
 GLRLM\_LRLGE, GLRLM\_LRHGE, GLRLM\_GLNU, GLRLM\_RLNU, GLRLM\_RP,  
 NGLDM\_Coarseness, NGLDM\_Contrast, NGLDM\_Busyness, GLZLM\_SZE, GLZLM\_LZE,  
 GLZLM\_LGZE, GLZLM\_HGZE, GLZLM\_SZLGE, GLZLM\_SZHGE, GLZLM\_LZLGE,  
 GLZLM\_LZHGE, GLZLM\_GLNU, GLZLM\_ZLNU, GLZLM\_ZP



El estudio se dividió en las tres etapas siguientes:

- a) Etapa de entrenamiento: Se realizó la evaluación inicial de las series de imágenes con el fin de establecer los criterios para la segmentación del corazón, obtener las propiedades radiómicas y seleccionar aquellas cuyo coeficiente de variación se encontraba entre 0 y 10 %, en esta etapa se emplearon 128 series de imágenes.
- b) Etapa de validación: Se emplearon los criterios de procesamiento establecidos en la primera etapa, se obtuvieron nuevamente los resultados de variabilidad obtenidos en el grupo de entrenamiento y se realizó la validación estadística del método, con base en los resultados obtenidos se definieron las propiedades radiómicas que podrían emplearse como descriptores del estado de salud del paciente, en esta etapa se emplearon 32 series de imágenes.
- c) Etapa de prueba: Se evaluaron las propiedades radiómicas validadas en la etapa previa, y con ellas se predijo el estado de salud cardiaco (normal o anormal) en 32 series de imágenes, distintas de las que se utilizaron en las etapas de entrenamiento y validación.

## 6.9 Análisis de datos

Para evaluar la exactitud de los resultados de SUVmean obtenidos con la aplicación de la macro desarrollada, se calculó el porcentaje de diferencia con respecto a los valores teóricos, para ello se empleó la ecuación 4.

$$\% \text{ Diferencia} = 100 \times \frac{(\text{SUV}_{\text{teórico}} - \text{SUV}_{\text{calculado}})}{\text{SUV}_{\text{teórico}}} \quad (4)$$

Para realizar el análisis de especificidad y selectividad en el desarrollo del método radiómico se emplearon las ecuaciones 5 y 6.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP+FN} \quad (5)$$

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN+F} \quad (6)$$

#### 6.10 Aspectos éticos

La mayor parte del desarrollo del método para el cálculo del valor estándar de captación hace uso de maniqués, las dos imágenes clínicas empleadas provienen de pacientes que firmaron un consentimiento informado para la realización del estudio, y sus imágenes fueron extraídas de manera anonimizada, es decir, sin que el software copiara los datos personales de dichos pacientes.

Para el desarrollo del método radiómico en imágenes de perfusión miocárdica se hizo uso de una base de datos de acceso público, la cual tampoco muestra los datos personales de los pacientes.

Los dos trabajos preparados para publicación han sido sometidos a un proceso de revisión por pares, lo cual es un filtro para garantizar la veracidad y autenticidad de los resultados presentados.

Este trabajo de tesis fue sometido a la revisión en un software antiplagio, para garantizar su autenticidad.

## 7 Resultados

El presente trabajo de investigación cuenta con un capítulo aceptado de libro para su publicación y un artículo enviado para su revisión.

### 7.1 Capítulo aceptado de libro.

El título de este trabajo es: “Desarrollo de un método radiómico para el diagnóstico del estado de salud del corazón a partir de imágenes de perfusión miocárdica”, y será publicado en el libro “Enfoque multidisciplinario de la investigación en salud”, el cual será editado por la Universidad Autónoma del Estado de México.

#### 7.1.1 Página frontal del manuscrito

**Desarrollo de un método radiómico para el diagnóstico del estado de salud del corazón a partir de imágenes de perfusión miocárdica**

Rafael Popoca-Flores<sup>1</sup>, Clara Leticia Santos-Cuevas<sup>2</sup>, Liliana Aranda-Lara<sup>1</sup>, Keila Isaac-Olive<sup>1</sup>, Gerardo Julián Ramirez-Nava<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de investigación en teranóstica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México.

<sup>2</sup>Departamento de Materiales Radiactivos, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ), Ocoyoacac, Estado de México, México.

Correspondencia a:

Clara L. Santos-Cuevas, Ph.D.

Departamento de Materiales Radiactivos

Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares

Carretera México-Toluca S/N.

La Marquesa, Ocoyoacac, Estado de México.

C.P. 52750, México.

Tel. + (52) (55)-53297200 ext. 13871

Fax. + (52) (55)-53297306

e-mail: clara\_letici@yahoo.com.mx

## 7.1.2 Carta de aceptación



Universidad Autónoma del Estado de México  
Facultad de Ciencias de la Conducta

# Carta de aceptación

**Autores del Capítulo de Libro:**

**Rafael Popoca Flores, Clara Leticia Santos Cuevas, Liliana Aranda Lara, Keila Isaac-Olive y Gerardo Julián Ramirez Nava**

**Presentes**

A través de este medio reciban un cordial saludo, al mismo tiempo se les informa que ha sido aceptado el capítulo de libro *Desarrollo de un método radiómico para el diagnóstico del estado de salud del corazón a partir de imágenes de perfusión miocárdica*, del cual ustedes son autores, mismo que fue dictaminado por pares académicos que revisaron la pertinencia, congruencia metodológica y aportaciones a la disciplina correspondiente. En este sentido, el capítulo descrito se integrará al libro titulado "Enfoque Multidisciplinario de la Investigación en Salud. Serie: Doctorado en Ciencias de la Salud".

DCS/115/2021

Toluca de Lerdo, 13 de octubre de 2021

**Patria, Ciencia y Trabajo**

"2021, Celebración de los 65 años de la Universidad Autónoma del Estado de México"



**Dr. Johannes Oudhof Van Barneveld**  
Coordinador del Doctorado en Ciencias de la Salud

**Dra. en C.S. María Dolores Martínez  
Garduño**

**Dra. en C.S. Jessica Belén Rojas  
Espinoza**

Compiladoras

Filberto Gómez s/n Barrio de Tlacopa, Col. Guadalupe  
C.P. 50010, Toluca, Estado de México. Tel. (722) 2720078  
[www.uaemex.mx](http://www.uaemex.mx) [www.facico-uaemex.mx](http://www.facico-uaemex.mx)



## 7.1.3 Resumen

En esta investigación se realizó un análisis de las propiedades radiómicas de imágenes de perfusión miocárdica, las imágenes fueron tomadas de una base de datos pública del repositorio de aprendizaje automático de la Universidad de California, la cual se encuentra disponible para fines de investigación<sup>36</sup>. Esta base de datos contiene 192 archivos de perfusión miocárdica, de los cuales 42 corresponden a pacientes cuyo diagnóstico fue normal, y 150 a pacientes con diagnóstico anormal.

Se realizó un entrenamiento inicial en el cual se clasificaron las propiedades radiómicas en distintos intervalos de variación, y se seleccionaron las 18 con menor variación para la etapa siguiente.

A continuación, se realizó un proceso de validación, en el cual se aplicó la prueba de normalidad a los resultados de las propiedades radiómicas seleccionadas en la etapa anterior.

Por último, se realizó la etapa de prueba, en la cual se evaluó la capacidad del método para, con base en el resultado de las propiedades radiómicas validadas, diferenciar el estado de salud cardíaco normal y anormal de los pacientes.

Para todas las propiedades radiómicas se obtuvieron resultados de selectividad mayores que 80 %, y solamente en el 22 % se obtuvieron resultados de especificidad por debajo del 22 %. De acuerdo con estos resultados, existen propiedades radiómicas que pueden ser empleadas como auxiliares de diagnóstico para diferenciar el estado de salud cardíaco normal y anormal de manera fiable.



## 7.2 Artículo sometido a revisión

El título de este trabajo es: “Development of a macro for the semiautomatic standard uptake value (SUV) of  $^{99m}\text{Tc}$  in SPECT/CT images”, y fue sometido a revisión en el Journal BMC Medical Imaging.

### 7.2.1 Carta de recepción del manuscrito

BMC Medical Imaging - Receipt of Manuscript 'Development of a...' 2 Yahoo/Buzón 1

---

 **BMC Medical Imaging** <bmcmedicalimaging@biomedcentral.com>  mar 1 de feb a las 05:05 1  
Para: rapoflo@yahoo.com.mx

Ref: Submission ID 0ccfe440-f510-4b8d-b8d4-f5aca65a3097

Dear Dr Popoca Flores,

Thank you for submitting your manuscript to BMC Medical Imaging.

Development of a macro for the semiautomatic standard uptake value calculation of  $^{99m}\text{Tc}$  in SPECT/CT images

Your manuscript is now at our initial Quality Check stage, where we look for adherence to the journal's submission guidelines, including any relevant editorial and publishing policies. If there are any points that need to be addressed prior to progressing we will send you a detailed email. Otherwise, your manuscript will proceed into peer review.

You can check on the status of your submission at any time by using the link below and logging in with the account you created for this submission:

[https://researcher.nature.com/your-submissions?utm\\_source=submissions&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=confirmation-email&journal\\_id=12880](https://researcher.nature.com/your-submissions?utm_source=submissions&utm_medium=email&utm_campaign=confirmation-email&journal_id=12880)

Kind regards,

Peer Review Advisors  
BMC Medical Imaging  
---

Springer Nature offers an open access support service to make it easier for our authors to discover and apply for APC funding. For further information please visit <http://www.springernature.com/gp/open-research/funding>

---

### 7.2.2 Resumen

En este trabajo se realizó el desarrollo de un algoritmo para la cuantificación del  $SUV_{mean}$  en imágenes de maniquíes que contenían distintas actividades de Tc-99m, así como regiones de captación con contornos regulares e irregulares, adquiridas por SPECT/CT. El algoritmo consiste de una macro en el software Image J® y hace uso de un esquema de segmentación semiautomática.

Los valores obtenidos de  $SUV_{mean}$  corresponden con los valores teóricos dentro de un 90 +/- 10 %. La macro fue probada también con un par de imágenes clínicas de pacientes con tumores de origen neuroendócrino a quienes se les administró Tc-99m octreótido, la segmentación y el cálculo del  $SUV_{mean}$  fueron realizados de manera satisfactoria.

## 8 Discusión general

Durante el desarrollo del presente trabajo se ha creado una macro para la segmentación semiautomática de las regiones de interés de los distintos cortes de volúmenes de interés en imágenes de SPECT/CT, y el cálculo del  $SUV_{mean}$  mediante la suma de las intensidades de todas las áreas seleccionadas. El método semiautomático permite una delimitación objetiva del contorno de la región de interés en comparación con el método manual, el cual es más propenso al uso de criterios subjetivos. Con este método también se obtiene una disminución en los tiempos de procesamiento de entre 21 y 36 % con respecto al método de segmentación manual, el cual fue utilizado como método de referencia por ser el método empleado de manera rutinaria para el procesamiento de este tipo de imágenes.

Se han obtenido valores de  $SUV_{mean}$  con diferencias menores al 10 % con respecto al valor teórico para un intervalo de valores de actividad desde 5 MBq hasta 255 MBq, en volúmenes que van desde 1 mL hasta 198 mL, con lo cual el método desarrollado puede ser adecuado para el procesamiento de distintas imágenes de Tc-99m adquiridas con SPECT-CT en un intervalo amplio de actividades y volúmenes de interés.

La macro desarrollada constituye una herramienta adecuada para el cálculo del  $SUV_{mean}$  en imágenes de maniqués con contornos irregulares e irregulares, y los resultados de las imágenes clínicas son satisfactorios en términos de la factibilidad de realizar la segmentación en los distintos cortes que conforman al volumen captante. Además, la comparación de los resultados obtenidos para un volumen de interés contra aquellos obtenidos para un volumen inmerso en el medio circundante en el que visualmente se aprecia la presencia de radiación de fondo permite apreciar una diferenciación en términos del valor de  $SUV_{mean}$ . En las



imágenes clínicas procesadas se obtuvieron relaciones de 1:16 y 1:19 entre el volumen de interés correspondiente al fondo y el volumen tumoral.

Se ha demostrado la factibilidad de la aplicación del método desarrollado para la cuantificación del  $SUV_{mean}$  en imágenes clínicas, no obstante, es necesario profundizar en este tipo de aplicaciones con un set más amplio de imágenes, lo cual representa una oportunidad para la continuación de esta investigación.

Con respecto al análisis de imágenes de perfusión miocárdica, se ha desarrollado un método para la extracción y análisis de las propiedades radiómicas de estudios de pacientes con diagnóstico normal y anormal para el estado de salud cardiaco. El estudio ha incluido las imágenes de estrés y reposo mostradas en los tres ejes característicos (SA, HLA y VLA), y ha involucrado las etapas de entrenamiento, validación y prueba, y para su desarrollo se ha empleado una base de datos de carácter público, perteneciente a la Universidad de California. La clasificación de la variación de los resultados de las propiedades radiómicas en cuatro grupos (variación muy pequeña, variación pequeña, variación intermedia y variación alta), ha permitido la selección de 18 de las 744 propiedades radiómicas iniciales (considerando los dos estados físicos, los 3 ejes, y los dos posibles estados de salud), lo cual representa una disminución del 97.6 % del total de datos posibles, con lo que los tiempos de procesamiento y análisis se reducen considerablemente.

En el método desarrollado, las propiedades utilizadas para las etapas de validación y prueba cumplen con un valor mayor o igual que 80 % para el parámetro de selectividad, y el 78 % de ellas tienen un resultado mayor o igual que 80 % en especificidad.

De acuerdo con lo anterior, se ha demostrado la factibilidad de emplear un estudio radiómico para la extracción y análisis de las propiedades radiómicas de imágenes de

perfusión miocárdica con SPECT-CT, que permita relacionar el estado de salud cardiaco de los pacientes con los resultados de las propiedades cuyos valores de especificidad y selectividad sean adecuados según los criterios establecidos en el estudio.

## 9 Conclusiones generales

La radiómica se ha constituido en una herramienta esencial para el procesamiento de las imágenes médicas, su uso ha revolucionado la manera de concebir la interpretación, y ha contribuido a la optimización de las etapas de procesamiento, interpretación y pronóstico del estado de salud de los pacientes.

La creación de un método radiómico tiene como uno de sus puntos críticos al proceso de segmentación, ya que los resultados obtenidos dependen directamente del volumen delimitado, por lo tanto, contar con un método semiautomático para la realización de este proceso y a partir del resultado obtenido calcular el valor de  $SUV_{mean}$  tiene distintas ventajas, de entre las cuales la más importante es el incremento de la objetividad al realizar esta actividad.

El desarrollo de un método radiómico requiere de contar con una base de datos fiable, en la cual las imágenes estén adecuadamente relacionadas con el diagnóstico de salud de los pacientes, en este trabajo se ha desarrollado un método radiómico para apoyar en el diagnóstico del estado de salud cardíaco, y se ha demostrado que es posible diferenciar entre el estado normal y anormal, lo cual representa una potencial herramienta de análisis que contribuya a dar soporte y optimizar el diagnóstico en este tipo de estudios.

En este trabajo se han desarrollado dos métodos radiómicos que demuestran el potencial de la radiómica como una ciencia cuantitativa que sirve para sistematizar los procesos de interpretación de las imágenes médicas, con lo cual se ha cumplido el objetivo del estudio.

## 10 Bibliohemerografia

1. Lambin P, Leijenaar R T H, Deist T M, Peerlings J, De Jong E E C , Van Timmeren J, Sanduleanu S, Walsh S. Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017;14(12):749-762.
2. Mackin D, Fave X, Zhang L, Fried D, Yang J, Taylor B, et al., «Measuring computed tomography scanner variability of radiomics feature,» *Invest Radiol*. 2015;50(11):757-765.
3. Yoganand B, et al. Test–Retest Reproducibility Analysis of Lung CT Image Features. *J Digit Imaging*, 2014; 27: 805–823.
4. Zhao B, Tan Y, Tsai WY, Qi J, Xie C, Lu L, et al., «Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging. *Sci Rep*, 2016;6: 23428.
5. Mackin D, et al. Measuring CT scanner variability of radiomics features. *HHS Public Access*, 2015;50(11):757-765.
6. Leijenaar RT, et al., The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Sci Rep*. 2015;5: 11075.
7. Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol*. 2010;49 (7):1012-1016.
8. Van Velden FH, et al., Repeatability of radiomic features in non-small-cell lung cancer [(18)F]FDG-PET/CT studies: impact of reconstruction and delineation. *Mol Imaging Biol*. 2016;18(5):788-795
9. Wibmer A, et al. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *Eur Radiol*. 2015;25(10): 2840-2850.
10. Yubing T, et al. Radiomics-guided therapy for bladder cancer: Using an optimal biomarker approach to determine extent of bladder cancer invasion from t2-weighted magnetic resonance images. *Advances in Radiation Oncology*. 2018;3(3): 331 – 338
11. Liu J, et al. Use of texture analysis base don contrast-enhanced MRI to predict treatment response to chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(2);445-55.
12. Andrekut K, Linkeviciut G, Raisutis R, Valiukevicien S, Makstien J., Automatic differential diagnosis of melanocytic skin tumors using ultrasound data.. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(12): 2834-2843.
13. Sudarshan VK, et al. Application of wavelet techniques for cancer diagnosis using ultrasound images: a review. *Comput Biol Med*. 2016;69: 97-111.
14. Guo Y, et al., Radiomics Analysis on Ultrasound for Prediction Biological Behavior in Breast Invasive Ductal Carcinoma, *Clinical Breast Cancer*. 2018;18(3): e335-e344.
15. Bickelhaupt S, et al. Prediction of malignancy by a radiomic signature from contrast agent-free diffusion MRI in suspicious breast lesions found on screening mammography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;46(2):604–616.
16. Wallis MG. How do we manage overdiagnosis/overtreatment in breast screening? *Clin Radiol* 2018; 73:372-80

17. Duffy SW, Tabar L, Olsen AH, Vitak B, Allgood PC, Chen TH, Yen AM, Smith RA. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen* 2010; 17:25-30.
18. Sapate S G, Mahajan A, Talbar, S N, Sable N, Desai S, & Thakur M. Radiomics based detection and characterization of suspicious lesions on full field digital mammograms. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2018; 163: 1–20.
19. Ma W, et al. Breast Cancer Molecular Subtype Prediction by Mammographic Radiomic Features. *Academic Radiology*,2018.
20. Tofuku K, Koga H, Komiya S. The diagnostic value of single-photon emission computed tomography for severe sacroiliac joint dysfunction. *Eur Spine J*. 2015;24: 859-863.
21. Suh M S, et al. Maximum standardized uptake value of (99m) Tc hydroxymethylene diphosphonate SPECT/CT for the evaluation of temporomandibular joint disorder. *Radiology*. 2016;280(3): 890-896.
22. Willowson K, et al. CT-Based Quantitative SPECT for the Radionuclide 201Tl: Experimental Validation and a Standardized Uptake Value for Brain Tumour Patients. *Cancer Imaging* 2012;12(1): 31–40.
23. Bailey D L. and Willowson K P. An Evidence-Based Review of Quantitative SPECT Imaging and Potential Clinical Applications. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2013;54(1): 83-89.
24. Technetium-99m radiopharmaceuticals: status and trends. — Vienna: International Atomic Energy Agency, 2009.
25. Manohar P R, Rather TA, Khan SH, Malik D. Skeletal metastases presenting as superscan on technetium 99m methylene diphosphonate whole body bone scintigraphy in different type of cancers: A 5-year retro-prospective study. *World J Nucl Med* 2017; 16:39-44.
26. Hengchuan S. PD29-01 The value of 99mTc-PSMA SPECT/CT guided surgery to identify and localize lymph node metastasis for prostate cancer patients. *The Journal of Urology*. 2018;199(4): e567-e568.
27. Kasoha M, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in breast cancer and its metastases. *Clinical & Experimental Metastasis*. 2017;34(8): 479–490.
28. Nomura N, et al. (2014). Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in primary gliomas and breast cancer brain metastases. *Cancer Cell International*. 2014; 14(1):26.
29. Court L, Fave X, Mackin D, Lee J, Yang J, Zhang L. Computational resources for radiomics. *Translational Cancer Research*. 2016; 5(4): August.
30. Kumar V, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging* 2012; 30:1234-48.a
31. Bodalal Z. et al. Radiomics in immuno-oncology. *Immuno-Onchology and Technology*. March 2021; 9: 100028.
32. Kirby J, et al. TU-AB-BRA-03: The Cancer Imaging Archive: Supporting Radiomic and Imaging Genomic Research with Open-Access Data Sets. *Med Phys* 2015;42(6):3587.
33. Sookpang S, Cheebsumon P, Pengpan T, Martin, C. Comparison of computed

- tomography dose index in polymethyl methacrylate and nylon dosimetry phantoms. *Journal of medical physics*. 2016; 41(1), 45–51.
- 34 Exequiel BI. SPECT/CT de perfusión miocárdica: evaluación de la corrección de atenuación mediante la obtención de mapas de CT. [Tesis de Maestría en Física Médica] Instituto Balseiro, Argentina: Universidad Nacional de Cuyo, Centro de Medicina Nuclear y Molecular entre Ríos; 2017.
  - 35 Einstein AJ., Pascual TN., Mercuri M., Karthikeyan G., Vitola JV., Mahmarian JJ. et al. Current worldwide nuclear cardiology practices and radiation exposure: Results from the 65 country IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study (INCAPS). *Eur Heart J*. 2015; 36:1689–96.
  - 36 Dua DG. UCI Machine Learning Repository Irvine, CA: University of California, School of Information and Computer Science. 2019 [descargado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://archive.ics.uci.edu/ml>.