



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MÉXICO**
CENTRO MÉDICO ABC



FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN FÍSICA MÉDICA

**Evaluación de la Evolución Temporal en
Tumores Pulmonares Tratados con
Radioterapia Estereotáctica Corporal a partir
de Rasgos Extraídos de las Imágenes de
Tomografía Computarizada con Haz Cónico**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN FÍSICA MÉDICA

P R E S E N T A

Alejandro Zepeda Barrios

Comité de Tutores: M. en C. Eleni Mitsoura
M. en C. Mariana Hernández Bojórquez
Dr. en C. Keila Isaac Olivé



TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO

2021

Índice

Resumen	1
Summary.....	2
Abreviaturas	3
Índice de figuras	4
Índice de tablas.....	6
1. Introducción	7
1.1. Cáncer de pulmón y su tratamiento mediante SBRT.....	7
1.2. Imagen médica en la SBRT	7
1.3. Uso de las imágenes tomográficas para la extracción de rasgos cuantitativos	8
1.4. Planteamiento del problema	8
2. Estado del arte.....	10
2.1. Pregunta de investigación.....	11
2.2. Hipótesis	11
2.3. Objetivos	11
2.3.1. Objetivo general	11
2.3.2. Objetivos específicos	11
2.4. Justificación.....	12
3. Marco teórico	13
3.1. Principios de la tomografía computarizada (CT) y tomografía computarizada por haz cónico (CBCT)	13
3.1.1. Tomografía computarizada (CT).....	13
3.1.2. Tomografía computarizada por haz cónico (CBCT)	14
3.1.3. Calidad de imagen en tomografía computarizada	15
3.2. Radioterapia.....	16
3.2.1. Principios de la radioterapia.....	17
3.2.2. Aceleradores lineales para radioterapia	17
3.2.3. Radioterapia estereotáctica corporal.....	19
3.2.4. Aplicación en cáncer de pulmón	20

3.3.	Uso del CBCT para radiocirugía estereotáctica corporal	21
3.3.1.	Calidad de imagen en CBCT para su uso en SBRT	21
3.4.	Homogeneidad del tumor y su medida por imagen	22
3.5.	Rasgos cuantitativos obtenidos por imagen.....	23
3.5.1.	Segmentación de imágenes médicas	23
3.5.2.	Tipos de rasgos cuantitativos	24
3.5.3.	Estudios de rasgos cuantitativos para cáncer de pulmón	25
4.	Metodología	27
4.1.	Tipo de estudio	27
4.2.	Materiales e infraestructura disponible	27
4.3.	Adquisición de las imágenes tomográficas para el maniquí.....	28
4.4.	Adquisición de las imágenes de CBCT de cada paciente al inicio, en el medio y al final del tratamiento.....	29
4.5.	Metodología aplicada al maniquí de tórax	29
4.5.1.	Segmentación en las imágenes de CBCT	29
4.5.2.	Extracción de los rasgos cuantitativos	30
4.5.3.	Evaluación de la reproducibilidad de la segmentación usando el CV	32
4.6.	Metodología en pacientes	32
4.6.1.	Segmentación del tejido control para cada paciente.....	33
4.6.2.	Segmentación del tejido tumoral	35
4.6.3.	Selección de rasgos mediante el tejido control	37
4.6.4.	Selección de rasgos a partir del tejido tumoral.....	37
4.7.	Pruebas estadísticas para los rasgos seleccionados	38
4.7.1.	Prueba de normalidad de los rasgos cuantitativos	38
4.7.2.	Evaluación de los rasgos a lo largo del tratamiento mediante pruebas estadísticas	39
5.	Resultados y discusión.....	40
5.1.	Segmentación y extracción de rasgos en el maniquí de tórax	40
5.1.1.	Coeficiente de variación CV para el maniquí de tórax	41
5.1.2.	Prueba estadística para el análisis de datos en el maniquí.....	45

5.2.	Segmentación del tejido control en los pacientes.....	46
5.3.	Segmentación en el tejido tumoral	50
5.4.	Análisis longitudinal para el grupo de rasgos de entropía	54
5.4.1.	Dependencia de la entropía con el volumen segmentado	55
5.4.2.	Pruebas estadísticas para la evaluación de la evolución tumoral.....	57
6.	Conclusiones.....	61
7.	Referencias bibliográficas.....	64
8.	Anexos	68

Resumen

En los tratamientos de radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) es cada vez más común el uso de sistemas de tomografía computarizada por haz cónico (CBCT) montados en los aceleradores lineales, para la adquisición de imágenes tomográficas que son utilizadas para la verificación y corrección -si es el caso- del posicionamiento del paciente durante el tratamiento. En radioterapia es de importancia mayúscula asegurar que la posición del paciente sea la deseada y en SBRT esto adquiere aún mayor importancia ya que la dosis absorbida utilizada en estos procedimientos es mayor que en los casos de radioterapia de fraccionamientos convencionales (típicamente entre 10 Gy y 20 Gy por sesión de tratamiento, mientras que en otros tratamientos puede estar entre 2 Gy y 3 Gy).

En el curso de SBRT, se obtiene un conjunto de imágenes de CBCT por cada sesión de tratamiento, que se compara con la tomografía de planeación para verificar que la colocación del paciente sea la indicada, regularmente las series de CBCT ya no son utilizadas para otro fin. Sin embargo, hay estudios que han demostrado que estas imágenes pueden ser utilizadas para obtener información cuantitativa de los efectos del tratamiento durante su administración, particularmente cuando se otorga en lesiones pulmonares usando SBRT.

En este trabajo se buscó utilizar las imágenes de pacientes, obtenidas mediante CBCT, durante el curso de un tratamiento de SBRT de pulmón (específicamente al inicio, en una etapa intermedia y al final), para obtener rasgos cuantitativos que puedan brindar información acerca del tejido tumoral, ya sea debido a cambios en su morfología, en su intensidad de píxeles o en su textura, asociados a los efectos del tratamiento, destacando que esta evaluación se llevó a cabo solamente durante el tratamiento.. Los rasgos cuantitativos utilizados en el estudio se seleccionaron basándose en su coeficiente de variación, que nos proporciona información de su confiabilidad. A partir de las imágenes de CBCT, una vez seleccionados los rasgos, se estudió su evolución temporal del tejido tumoral a lo largo del tratamiento.

Summary

In stereotactic body radiation therapy (SBRT) treatments, the use of cone beam computed tomography (CBCT) systems mounted on linear accelerators is increasingly common for the acquisition of tomographic images that are used for verification and correction - if any - of patient positioning during treatment. In radiotherapy it is of uppercase importance to ensure that the patient's position is as desired and in SBRT this becomes even more important since the absorbed dose used in these procedures is higher than in cases of conventional fractionated radiotherapy (typically between 10 Gy and 20 Gy per treatment session, while other treatments can be between 2 Gy and 3 Gy).

During SBRT, a set of CBCT images is obtained for each treatment session, that are compared to the planning tomography to verify that the patient's placement is as indicated, regularly CBCT series are no further used for another purpose. However, there are studies that have shown that these images can be used to obtain quantitative information on the effects of treatment during his administration, particularly when given in lung lesions using SBRT.

This work sought to use images for patients, obtained by CBCT during the course of a lung SBRT treatment (specifically at the beginning, at an intermediate stage and at the end), to obtain quantitative features that could provide information about tumor tissue, either due to changes in its morphology, pixel intensity or texture, associated with the effects of treatment, highlighting that this evaluation was carried out only during treatment. The quantitative features used in the study were selected based on their coefficient of variation, which provides us with information about their reliability. From CBCT images, once the features to be used were selected, the temporal evolution of tumor tissue throughout treatment was studied.

Abreviaturas

CBCT: Cone Beam Computed Tomography

CT: Computed Tomography

CV: Coeficiente de variación

GLCM: Gray Level Co-occurrence Matrix

GLDM: Gray Level Dependence Matrix

HU: Hounsfield Units

kV: Kilovoltaje

kVp: Kilovoltaje pico

MeV: Mega electron-volt

MRI: Magnetic Resonance Imaging

NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer

OAR: Organs at Risk

pCT: Planning Computed Tomography

PET: Positron Emission Tomography

SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy

SCLC: Small Cell Lung Cancer

VOI: Volume of Interest

Índice de figuras

Figura 3.1. Esquema de un sistema básico de adquisición de cortes en tomografía computarizada (11).	14
Figura 3.2. Esquema de la geometría de adquisición del CBCT donde se ilustra el campo de visión que cubre por completo el área del blanco (3).....	15
Figura 3.3. Esquema de los componentes básicos de un acelerador lineal.....	18
Figura 3.4. Sistemas de haz cónico montados en aceleradores lineales. (A) Sistema de imagen Varian OBI. (B) Sistema Elekta XVI (24).	19
Figura 3.5. Ejemplo de la administración de dosis en un procedimiento de SBRT.	20
Figura 4.1. Fotografía del acelerador lineal Novalis Tx instalado en el Centro Médico ABC campus Observatorio.	28
Figura 4.2. Fotografía del maniquí de tórax.	28
Figura 4.3. A) Aplicación de la primera máscara, marcando los puntos semilla dentro del tejido de interés. B) Aplicación de la segunda máscara, marcando puntos externos al tejido de interés para generar el fondo. C) Resultado del algoritmo de segmentación semiautomático GrowCut.	30
Figura 4.4. Segmentación de una porción de la médula espinal para el estudio del tejido control.	33
Figura 4.5. Flujo de trabajo para el tejido control en cada paciente.	34
Figura 4.6. Corrección del Window/Level para la segmentación del tejido control. A) CBCT sin corregir y B) CBCT corregidos.....	34
Figura 4.7. Vista axial de los 18 tumores a emplear, usando el primer CBCT.....	36
Figura 5.1. Segmentación del objeto que simula un tumor en pulmón. A) Uso de las dos máscaras para delimitar el volumen de interés y el fondo. B) Finalización del algoritmo de segmentación.	41
Figura 5.2. Porcentaje de rasgos que obtuvieron un valor del CV <10% para los cuatro puntos temporales.....	45
Figura 5.3. Número de rasgos que cumplen el criterio del CV para los 18 tejidos tumorales trabajados para los grupos de forma, entropía y homogeneidad.	51
Figura 5.4. Número de rasgos del grupo de entropía que presentan poca variabilidad (CV<10%) en función del volumen inicial del tejido tumoral segmentado.....	52
Figura 5.5. Número de rasgos del grupo de homogeneidad que presentan poca variabilidad (CV<10%) en función del volumen inicial del tejido tumoral segmentado.....	52
Figura 5.6. Número de rasgos del grupo de forma que presentan poca variabilidad (CV<10%) en función del volumen inicial del tejido tumoral segmentado.	53

Figura 5.7. Valores del rasgo de la entropía en el primer CBCT para los 18 tejidos tumorales.	55
Figura 5.8. Valores del rasgo de la entropía conjunta en el primer CBCT para los 18 tejidos tumorales.....	56
Figura 5.9. Valores de entropía en función del volumen en Log10, mostrando el valor obtenido de la prueba correlación de Spearman ($\rho=0.85$).....	56
Figura 5.10. Valores de entropía conjunta en función del volumen en Log10, mostrando el valor obtenido de la prueba de correlación de Spearman ($\rho=0.84$).....	57

Índice de tablas

Tabla 4.1. Listado de todos los rasgos extraídos para el estudio.....	31
Tabla 4.2. Control de los tejidos tumorales.....	35
Tabla 5.1. Resultados del CV para los rasgos de forma.....	42
Tabla 5.2. Resultados del CV para los rasgos de primer orden.	42
Tabla 5.3. Resultados del CV para los rasgos de glcm.....	43
Tabla 5.4. Resultados del CV para los rasgos de gldm.	44
Tabla 5.5. Resultados de la prueba de K-S para los rasgos extraídos en los cuatro puntos del tratamiento.....	46
Tabla 5.6. Cálculo de la desviación respecto a la media general de los valores obtenidos en las 30 repeticiones para el rasgo de VoxelVolume.	47
Tabla 5.7. Cálculo de la desviación respecto a la media general de los valores obtenidos en las repeticiones para el rasgo de Range.	47
Tabla 5.8. Rasgos que cumplen el criterio de estabilidad en el tejido control para todos los pacientes.....	48
Tabla 5.9. Grupo de rasgos de forma.	49
Tabla 5.10. Grupo de rasgos de entropía.	49
Tabla 5.11. Grupo de rasgos de homogeneidad.	49
Tabla 5.12. Resultados de la prueba de Friedman para el rasgo de entropía.	58
Tabla 5.13. Resultado de la prueba de Friedman para el rasgo de entropía conjunta 59	59
Tabla 5.14. Resultados de la prueba de Wilcoxon para los tejidos tumorales que presentaron cambios significativos en la prueba de Friedman para el rasgo de entropía.....	60
Tabla 5.15. Resultados de la prueba de Wilcoxon para los tejidos tumorales que presentaron cambios significativos en la prueba de Friedman para el rasgo de entropía conjunta.	60

1. Introducción

1.1. Cáncer de pulmón y su tratamiento mediante SBRT

El cáncer de pulmón es un padecimiento con un alto índice de presencia en la población mexicana, ocupando el primer lugar en causas de muerte por tumores malignos (1). Existen dos principales tipos de cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas, los cuales representan el 15% y el 85% del total respectivamente.

Para este tipo de padecimientos, la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) es una modalidad de radioterapia utilizada para su tratamiento, principalmente en pacientes medicamente inoperables. Esta modalidad utiliza múltiples haces de fotones de varias intensidades dirigidos desde diferentes direcciones de incidencia hacia el paciente, generando una entrega de dosis alta en dicho volumen mientras que se minimiza la dosis en los órganos de riesgo (OAR) (2). Los tratamientos por radioterapia estereotáctica corporal suelen ser en muy pocas sesiones (de 1 a 5 sesiones), comparadas con la radioterapia convencional.

1.2. Imagen médica en la SBRT

La SBRT utiliza diferentes sistemas de imagen, tales como la tomografía computarizada o la resonancia magnética, para mapear la posición del tumor y crear el plan de tratamiento.

Una vez finalizado el mapeo o localización del tumor y determinada la intensidad de los haces de radiación mediante un proceso de planeación del tratamiento con sistemas computarizados, para la ejecución del tratamiento, se requiere la verificación del correcto posicionamiento del paciente antes del inicio de cada sesión, por lo que se utilizan sistemas de imagen para contrastar y comparar dicho posicionamiento con el definido durante el proceso de planeación del tratamiento. Uno de estos sistemas utilizado para obtener las imágenes de verificación, es la tomografía computarizada por haz cónico (CBCT) el cual se encuentra acoplado en el cabezal del acelerador lineal, por lo que se puede realizar el escaneo y generar las imágenes tomográficas sin apenas alterar la posición del paciente para su tratamiento por SBRT (3).

1.3. Uso de las imágenes tomográficas para la extracción de rasgos cuantitativos

Gracias a los sistemas digitales en las imágenes médicas, es posible almacenar las series de imágenes de los pacientes para un análisis posterior. Un ejemplo de los posibles análisis es la obtención, mediante la segmentación de la región de interés, de diversos datos cuantitativos que están relacionados con diferentes propiedades del tejido segmentado, como lo es la forma, la intensidad de píxeles y su relación con los píxeles próximos. Estos datos se les conoce como rasgos cuantitativos y han sido utilizados en estudios a nivel de investigación para encontrar una correlación entre dichos rasgos y ciertas características fenotípicas del tumor a estudiar.

En este trabajo se pretendió utilizar conjuntos de imágenes de CBCT de casos que han recibido SBRT de pulmón, y analizar el uso potencial de estas imágenes para evaluar efectos del tratamiento durante el período en el que se entrega este tipo de terapias. Para ello, se definió un conjunto de rasgos que presentan una alta reproducibilidad y repetibilidad que puedan, de manera confiable, aportar información cuantitativa del efecto o evolución del tratamiento en los tumores que se presente durante el curso de una SBRT, detectando y monitoreando cambios que en el mejor de los casos se pueden percibir cualitativamente por parte del grupo de especialistas involucrados en el tratamiento pero sin posibilidad alguna de que esa apreciación represente una característica que podamos analizar y usar en beneficio de nuestros pacientes.

1.4. Planteamiento del problema

El cáncer de pulmón es un padecimiento con un alto índice de presencia en la población mexicana, ocupando el primer lugar en causas de muerte por tumores malignos (1). Para este tipo de padecimientos, la radioterapia estereotáctica corporal es una modalidad de radioterapia utilizada para su tratamiento, debido a las ventajas que produce el uso de múltiples haces de radiación, así como su alta dosis biológica efectiva (2). Para el posicionamiento correcto del paciente antes de la entrega del tratamiento, se adquieren imágenes para contrastar la posición con la definida durante el proceso de planeación del tratamiento. Uno de estos sistemas es la tomografía computarizada por haz cónico (CBCT) mediante el que se obtienen las imágenes tomográficas en una sola rotación del acelerador lineal y se adquiere inmediatamente antes de que el paciente reciba su tratamiento (3).

En un curso completo de SBRT, se obtiene un conjunto de imágenes mediante CBCT por cada sesión de tratamiento, una vez que las imágenes obtenidas por CBCT son comparadas con la tomografía de planeación para verificar que la colocación del paciente sea la indicada, regularmente ya no son utilizadas para otro fin. Sin embargo, hay estudios que han demostrado que estas imágenes pueden ser utilizadas para obtener información cuantitativa de los efectos del tratamiento mediante la extracción de rasgos, particularmente cuando se otorga en lesiones pulmonares usando SBRT.

2. Estado del arte

Con el avance en las técnicas de imagen médica, se ha podido extraer información a partir de la segmentación del volumen tumoral, gracias a diversos algoritmos de caracterización de datos que permiten obtener rasgos cuantitativos. Estos están relacionados con la geometría del volumen, la distribución espacial de las intensidades y de las interrelaciones entre píxeles. Existen múltiples estudios en torno al aprovechamiento de las imágenes tomográficas para la obtención de rasgos relacionados con el tejido tumoral (4–7). Principalmente los estudios de reproducibilidad y repetibilidad en humanos más recientes se han enfocado en su mayoría en los tumores sólidos, debido a la facilidad de extracción de rasgos comparada con los demás tipos de tumores. Dentro de estos tumores sólidos los más estudiados son los del cáncer de pulmón de células no pequeñas ya sea por la técnica de CT o CBCT (8). Algunos de estos se han enfocado en estudiar la variabilidad que se presenta al utilizar diferentes herramientas de segmentado para la extracción de rasgos, como lo son entre las segmentaciones manuales realizadas por expertos radiólogos y las segmentaciones realizadas por diferentes algoritmos semiautomáticos.

También se ha revisado la metodología a seguir para seleccionar cuáles rasgos muestran información útil acerca del tejido tumoral para un análisis pronóstico y así crear modelos predictivos (4), para ello se han utilizado distintas metodologías para estudiar la estabilidad de los rasgos independientemente del usuario y de las segmentaciones en diferentes puntos temporales. Una de ellas es el coeficiente de variabilidad, el cual muestra qué tanto varían los valores obtenidos en diferentes secuencias de segmentación respecto a su media. Una vez calculado el coeficiente de variabilidad para todos los rasgos, es posible discretizar cuáles pueden ser utilizados en un análisis temporal, definiendo un valor de corte para el cual los rasgos por encima de este valor sean de interés para el estudio. Existen estudios donde se han analizado rasgos en un punto específico del tratamiento, principalmente al inicio del tratamiento (10), o donde el punto del tratamiento es después de concluido el tratamiento por SBRT y se comparan los rasgos a diferentes tiempos de concluida la irradiación (11). Sin embargo, muy pocos estudios se han enfocado en el análisis longitudinal de los rasgos durante todo el curso de tratamiento con SBRT estudiando su evolución temporal.

Otros estudios ya más enfocados a los rasgos cuantitativos extraídos de imágenes de CBCT de pacientes de SBRT han estudiado la correlación que existe entre dichos rasgos con el estadio del tumor (5) o la recurrencia del tumor después del tratamiento (6). En este trabajo se estudiaron los cambios de los rasgos cuantitativos durante el tratamiento de SBRT en

pacientes con cáncer en pulmón, donde se buscó analizar su evolución temporal desde el inicio hasta el final del tratamiento.

2.1. Pregunta de investigación

¿Es posible evaluar la evolución temporal del tumor de pacientes con cáncer de pulmón tratados con SBRT mediante rasgos cuantitativos obtenidos a partir de las imágenes de CBCT?

2.2. Hipótesis

La evolución temporal de los tumores de pacientes con cáncer de pulmón tratados con SBRT puede evaluarse mediante rasgos cuantitativos obtenidos a partir de las imágenes de CBCT.

2.3. Objetivos

2.3.1. Objetivo general

Evaluar la evolución tumoral en función del tiempo durante el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón sometidos a radioterapia estereotáctica corporal, a partir de rasgos extraídos de las imágenes de tomografía computarizada con haz cónico.

2.3.2. Objetivos específicos

- Obtener las imágenes de referencia de alta resolución para planeación (pCT) de un maniquí de tórax con el objeto insertado imitando el tumor de un paciente en la etapa de inicio de tratamiento, así como obtener las imágenes de CBCT para cada una de las tres etapas.
- Implementar la metodología propuesta para el análisis usando las imágenes del maniquí.
- Realizar la segmentación del tejido control (tejido sano) para determinar el grupo de rasgos que no varían a lo largo del tratamiento, los cuales fueron utilizados en el posterior análisis.
- Realizar la segmentación del tejido tumoral y clasificar los rasgos dependiendo de la variabilidad que muestran en los diferentes puntos temporales respecto a múltiples inicios del algoritmo de segmentación.

- Comparar los valores de los rasgos normalizados en los tres conjuntos de imágenes de CBCT obtenidas correspondientes a cada etapa del tratamiento por SBRT.

2.4. Justificación

Cada vez son más las modalidades avanzadas de radioterapia para el tratamiento del cáncer, debido al gran reto que presenta la entrega de dosis radiobiológicamente efectivas a los sitios tumorales, y a la protección a los órganos de riesgo que es imperante privilegiar. Por ello, el número de equipos utilizados para ello ha ido incrementándose en el país, siendo más el número de hospitales que ofrecen dichos servicios (7).

En el caso de la SBRT o radioterapia estereotáctica corporal, se utilizan sistemas de imagen por tomografía durante cada sesión de tratamiento para tener un mejor posicionamiento y definición del volumen blanco, principalmente usando la técnica de CBCT. La función principal de las imágenes obtenidas antes del tratamiento es la comprobación de que la posición del paciente es la requerida, sin embargo, sería de gran utilidad poder determinar si es posible agregar a la lista de funciones de estas imágenes la de descripción de los efectos del tratamiento a corto plazo.

En este trabajo se utilizaron conjuntos de imágenes de CBCT de casos que han recibido SBRT de pulmón, y se analizó el uso potencial de estas imágenes para evaluar efectos del tratamiento durante el período en el que se entrega este tipo de terapias. Para ello, se definió un conjunto de rasgos que presentan una alta reproducibilidad y repetibilidad que puedan de manera confiable aportar información cuantitativa del efecto o evolución del tratamiento en los tumores que se presente durante el curso de una SBRT, detectando y monitoreando cambios que en el mejor de los casos se pueden percibir cualitativamente por parte del grupo de especialistas involucrados en el tratamiento pero sin posibilidad alguna de que esa apreciación represente una característica que podamos analizar y usar en beneficio de nuestros pacientes.

3. Marco teórico

3.1. Principios de la tomografía computarizada (CT) y tomografía computarizada por haz cónico (CBCT)

La tomografía computarizada (CT, por sus siglas en inglés) es una herramienta de diagnóstico médico que ha tenido un impacto significativo en la formación de imágenes mediante rayos X desde su primera introducción hace más de cuarenta años (8). Incluso los avances tecnológicos han ido acompañando a los estudios tomográficos, mejorando los tiempos de adquisición, calidad de imagen y exposición al paciente. La importancia del uso de estos sistemas para el diagnóstico y localización anatómica ha llegado al grado de ser una parte fundamental de los sistemas de planificación del tratamiento para radioterapia, donde son usados para realizar el contorneado de las diferentes estructuras de interés y determinar la geometría a usar para brindar el tratamiento. Además de esta función, existen otros tipos de escáneres tomográficos que han sido creados para poder ser incorporados dentro de la estructura de los aceleradores lineales, con el fin de verificar la posición correcta del paciente antes de las sesiones de tratamiento, como lo son los tomógrafos computarizados por haz cónico (CBCT).

3.1.1. Tomografía computarizada (CT)

La tomografía computarizada es una técnica de imagen en la cual se utiliza el mismo principio físico que en una radiografía convencional, donde la imagen nos proyecta las variaciones en la atenuación de los rayos X al atravesar una determinada estructura. La diferencia radica en la forma de obtener la imagen. En este caso no se utiliza un tubo de rayos X fijo, sino que ahora éste rotará rápidamente alrededor del cabezal. Mientras, el paciente se encuentra en una camilla que irá moviéndose lentamente a través del cabezal para realizar el escaneo en todo el cuerpo o del área de interés previamente establecida (Figura 1). El tubo giratorio irá realizando disparos de haces estrechos de rayos X que atravesarán el cuerpo del paciente, generando una señal obtenida por el anillo de detectores que se encuentran dentro del cabezal (9). Estas señales serán procesadas por la computadora para generar imágenes transversales o cortes del cuerpo. Estos cortes se denominan imágenes tomográficas, y una vez que se tienen todos los cortes se puede construir digitalmente la imagen tridimensional del paciente, permitiendo una identificación y ubicación más precisa de las estructuras de interés (10).

Cada vez que el tubo de rayos X completa una rotación, se reconstruirá la imagen a partir de algoritmos computacionales para formar una en dos dimensiones del paciente. El grosor del tejido representado en cada corte de la imagen reconstruida puede variar según el equipo que se esté utilizando, generalmente varía de 1 a 10 milímetros. Los cortes pueden mostrarse individualmente o apilarse para generar una imagen tridimensional (3D). Este método tiene muchas ventajas, como la capacidad de rotar la imagen 3D, o ver cortes sucesivamente, lo que facilita encontrar el lugar exacto de la anomalía o el tejido a estudiar (11).

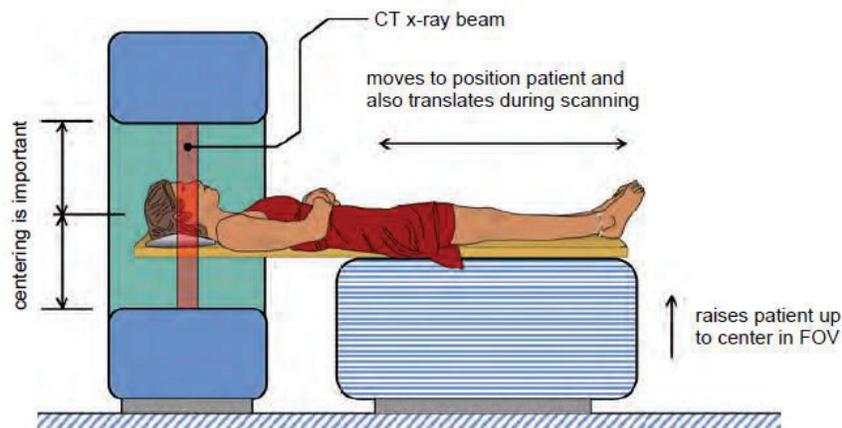


Figura 3.1. Esquema de un sistema básico de adquisición de cortes en tomografía computarizada (11).

3.1.2. Tomografía computarizada por haz cónico (CBCT)

El principio de funcionamiento de un tomógrafo computarizado por haz cónico es el mismo que el de un tomógrafo convencional utilizando un tubo de rayos de kilovoltaje. La principal diferencia que existe entre el CBCT y un tomógrafo normal es que en el primero se utiliza un haz en forma de cono que, sumado a una colimación especial, produce un haz rectangular (Figura 2). Debido a esta forma del haz, se obtiene un campo de visión completo a diferencia de los cortes individuales obtenidos en una tomografía convencional. Gracias a esto se pueden obtener datos suficientes para la reconstrucción de imágenes en una sola secuencia de rotación (3). Los valores típicos de kilovoltaje utilizados para los sistemas de CBCT son de 30-140 kV, obteniendo una alta resolución espacial.

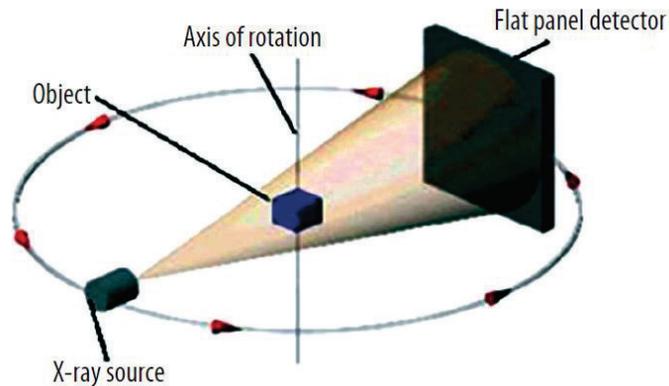


Figura 3.2. Esquema de la geometría de adquisición del CBCT donde se ilustra el campo de visión que cubre por completo el área del blanco (3).

3.1.3. Calidad de imagen en tomografía computarizada

La tomografía computarizada supuso una mejora significativa respecto a la técnica de radiografía convencional, ya que, aunque están basadas en el mismo principio de producción y detección de rayos X que atraviesan la estructura anatómica del objeto a estudiar, la forma en que se detectan los rayos X y se reconstruye la imagen supuso una mejora en cuanto a la calidad de imagen se refiere. Ya que, en la radiografía, al ser una imagen planar, existe el problema del traslape de estructuras, teniendo como efecto una pérdida de contraste, pérdida de información en profundidad e incluso una mala interpretación de los tamaños de los objetos. Sin embargo, en la tomografía computarizada al obtenerse imágenes por cortes o secciones se eliminó el problema de las imágenes proyectadas que conducían a un traslape de información (12).

La calidad de imagen en tomografía computarizada está directamente relacionada con la utilidad de proveer un diagnóstico preciso mediante una imagen que represente lo mejor posible los objetos escaneados (13). Para ello existen parámetros empleados para definir la calidad de imagen obtenida en un estudio de tomografía, los principales son el contraste, la resolución espacial, el ruido en la imagen y la uniformidad.

El contraste en una imagen tomográfica se define como el brillo de un objeto comparado con su fondo (14). Este a su vez se relaciona con las diferencias en las intensidades de los rayos X que llegan al detector, resultado de los procesos de absorción y dispersión ocurridos dentro de los diferentes tejidos que atraviesan.

La resolución espacial se refiere como al tamaño del objeto más pequeño que se puede resolver de la imagen adquirida de tomografía. A su vez se tiene el parámetro de la resolución de bajo contraste, el cual nos hace referencia a que tan distinguible es un objeto comparándolo con el fondo, cuando ambas señales son muy similares.

El ruido que se presenta en la imagen por CT está relacionado con las fluctuaciones en los valores de los pixeles individuales dentro de una región que se presupone sea totalmente homogénea. Usualmente este parámetro es influenciado por factores de adquisición en el escaneo tomográfico, tales como el tamaño de corte, la corriente empleada o el algoritmo de reconstrucción. Por último, el parámetro de uniformidad en CT describe que tan uniforme es la imagen de un material homogéneo (15).

3.2. Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento para el cáncer el cual emplea radiación para eliminar células cancerosas. La unidad de medida de la radiación utilizada en la radioterapia es la dosis absorbida, la cual se define como la cantidad de energía depositada por unidad de masa en la materia. Dicha dosis daña el material genético de las células, bloqueando su habilidad de proliferación. Otras aplicaciones pueden ser la combinación con otros tratamientos para aumentar la efectividad, reducir el riesgo de recurrencia del cáncer después de una cirugía, o para un tratamiento paliativo (16). Existen diferentes tipos de modalidades de radioterapia que se pueden englobar en dos clasificaciones principales, haz externo o haz interno; dependiendo de la forma en que la radiación llega a la ubicación del tumor. La elección del tipo de haz depende de varios factores, como lo es el tipo de cáncer, tamaño del tumor, localización en el cuerpo, la radiosensibilidad de los tejidos circundantes, entre otros (17). La radiación por haz externo se administra desde el exterior al cuerpo del paciente usando haces de rayos (fotones, electrones o protones) de alta energía. Esta es la forma más convencional utilizada en aplicaciones clínicas ya que permite maximizar la dosis de radiación en células cancerosas, mientras que se minimiza la dosis en células normales que se encuentran adyacentes en el tejido sano del paciente. La eliminación de las células cancerosas se logra debido a que este tipo de células no son tan eficientes como las células normales en reparar el daño causado por la radiación (18).

3.2.1. Principios de la radioterapia

Las primeras unidades de radioterapia que fueron empleadas para dar servicio a pacientes fueron máquinas de ortovoltaje y rayos X superficiales (arriba de 300 kVp). Estos equipos entregan una alta dosis en la superficie mientras que continúan contribuyendo a la dosis en profundidad, pero bajando rápidamente. Estos eran utilizados para tratamientos en lesiones superficiales, principalmente en la región de cabeza y cuello. Después se introdujeron las máquinas de Cobalto 60, entregando altas dosis en profundidad debido a la energía de sus fotones emitidos (1.17 MeV y 1.33 MeV). Estas máquinas aún son utilizadas en algunas instalaciones médicas para tratamientos sencillos donde no se necesita una alta precisión (19). La desventaja de estas unidades depende de la fuente radioactiva de Cobalto 60 que decae con el tiempo y es necesario cambiarla aproximadamente cada 5 años para evitar que los tiempos de tratamiento sean muy largos. En la actualidad, los aceleradores lineales modernos son ampliamente utilizados en los departamentos de radioterapia de hospitales, debido a la posibilidad que brindan de utilizar haces de electrones y fotones con energías de 4, 6, 15 y 18 MeV en la mayoría de las unidades (20), que amplían la gama de posibilidades de tratamiento del paciente.

3.2.2. Aceleradores lineales para radioterapia

Un acelerador lineal o también llamado LINAC (Linear Accelerator, por sus siglas en inglés) es la máquina encargada de producir el haz de fotones o electrones usados en radioterapia externa. La producción de fotones de alta energía puede ser descrita de la siguiente manera. Los electrones son emitidos desde el filamento del inyector, y su energía irá aumentando gradualmente conforme se muevan a través de la guía de ondas, que son las encargadas de transmitir la alta potencia de las ondas de radio (21). El haz de electrones es focalizado y dirigido a través de un ángulo de 90° o 270° (dependiendo del fabricante) para incidir en un blanco con un número atómico alto para que, por medio de efecto bremsstrahlung se produzcan fotones de alta energía. Los fotones tendrán un espectro de energías con la máxima energía posible siendo la del potencial utilizado en el acelerador, pero la energía promedio será mucho menor, usualmente de $1/4$ a $1/3$ de la energía máxima. El haz resultante de rayos X es colimado y la intensidad de la radiación modulada usando un cono metálico, llamado filtro aplanador, el cual es más grueso en el centro para producir un haz más uniforme en todo el campo de irradiación. El haz es colimado usando dos pares de diafragmas o un par de diafragmas junto con un colimador multihojas. Los componentes de un acelerador lineal convencional son mostrados en la Figura 3.3.

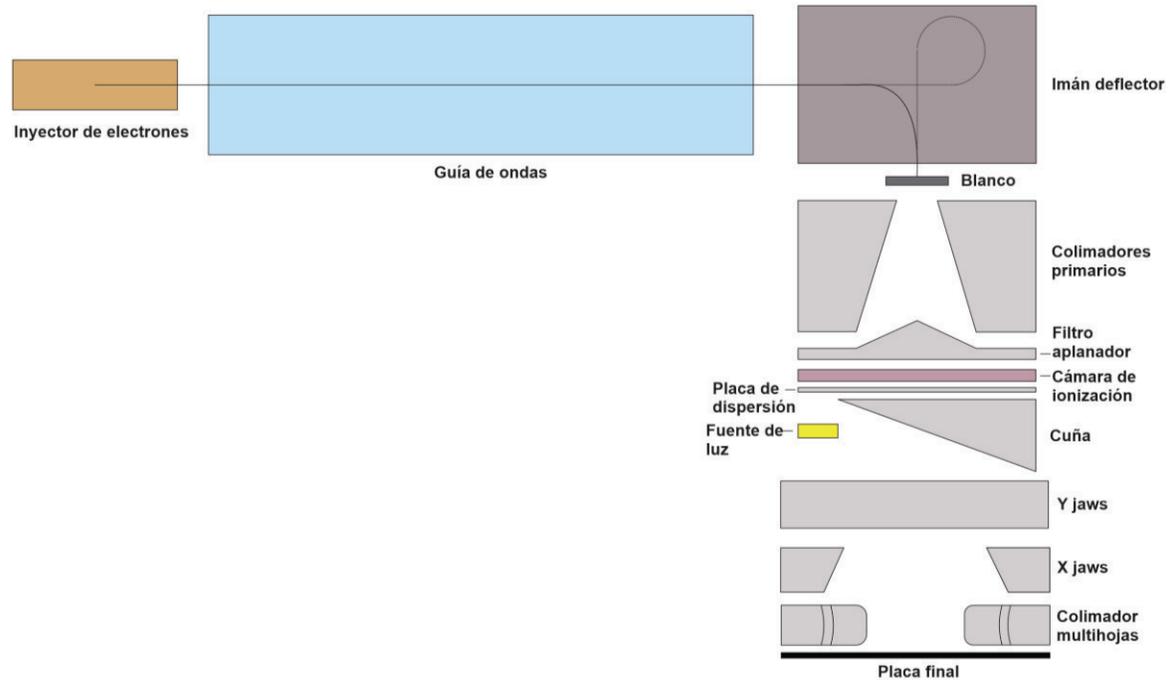


Figura 3.3. Esquema de los componentes básicos de un acelerador lineal.

Conforme avanzó el uso de la radioterapia y se empezaron a tratar afecciones que requerían una reducción de los márgenes de seguridad empleados para proteger tejidos sanos circundantes, así como optimizar los planes de tratamiento, surgió la técnica de la radioterapia guiada por imagen (IGRT, por sus siglas en inglés). Esta técnica consiste en emplear imágenes diagnósticas durante la radioterapia, optimizando la entrega de dosis al paciente (22).

Una de las formas más empleadas de llevar a cabo esta técnica de IGRT es utilizar una fuente de rayos X de kilovoltaje adicional, el cual se encuentra montada directamente en el cabezal del acelerador (Figura 3.4). Este tipo de dispositivos de kilovoltaje proveen imágenes con un buen contraste de tejido blando, las cuales son de utilidad para rectificar la posición del paciente antes de la entrega de éste (23).

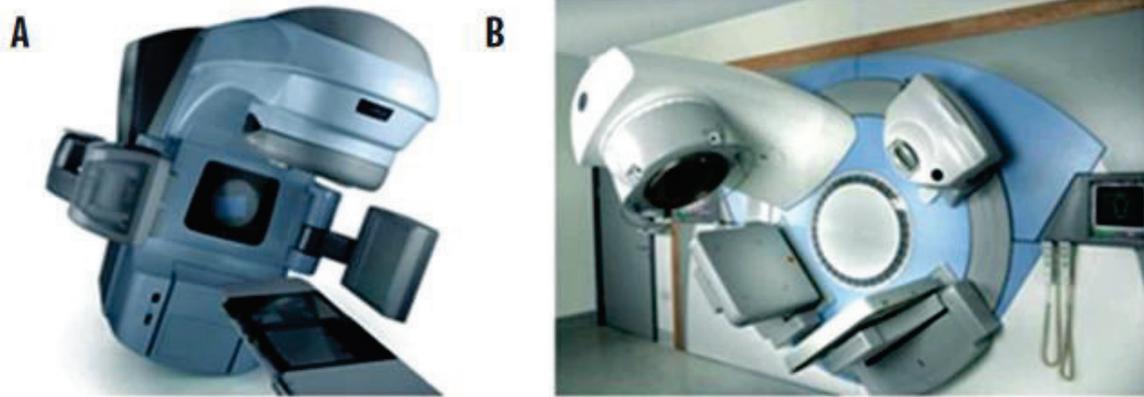


Figura 3.4. Sistemas de haz cónico montados en aceleradores lineales. **(A)** Sistema de imagen Varian OBI. **(B)** Sistema Elekta XVI (24).

3.2.3. Radioterapia estereotáctica corporal

En la modalidad de radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) se conforma la entrega de tratamientos a altas dosis por fracción en volúmenes blanco relativamente pequeños. Mientras que para la radioterapia convencional se utilizan alrededor de 20-45 fracciones para la mayoría de los tumores, con una entrega de dosis por fracción de 1.8-2 Gy, en radioterapia estereotáctica se utilizan de 1-6 fracciones por tratamiento con una dosis por fracción mayor a 2 Gy (25). Esta utiliza equipamiento especializado para focalizar los haces de radiación en el blanco tumoral. Cada haz tiene un efecto en el tejido por el que atraviesa, pero la dosis prescrita se deposita en el sitio donde todos los haces se interceptan (Figura 3.5). La dosis alta suministrada, entre otros efectos favorece la contracción y consiguiente cierre de los vasos sanguíneos que suplen al tumor, quitándole el suministro sanguíneo y provocando la muerte de las células cancerosas (26).

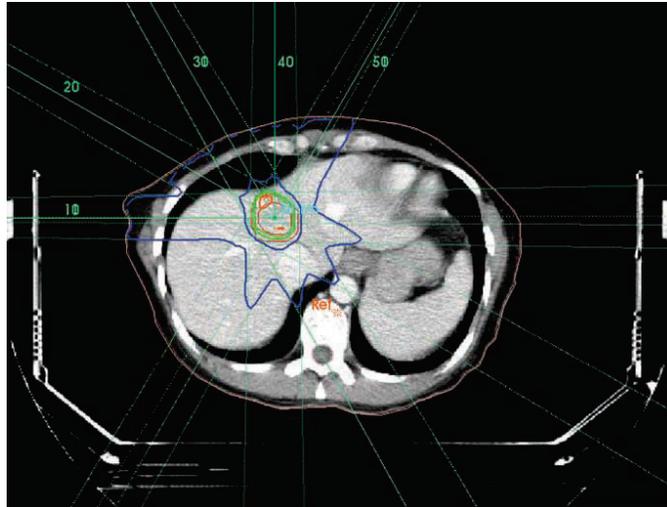


Figura 3.5. Ejemplo de la administración de dosis en un procedimiento de SBRT.

3.2.4. Aplicación en cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es uno de los tumores malignos más comunes. Como con todos los tipos de cánceres, la mayor esperanza para curarlo es detectando la enfermedad en una etapa muy temprana. Sin embargo, esto raramente ocurre y el cáncer es detectado en etapas avanzadas e incluso incurables (27). Existen dos subtipos principales de cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón de células pequeñas (Small Cell Lung Cancer, SCLC) y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC), teniendo un porcentaje de incidencia del 20% y 80% respectivamente (28). Sin embargo, el manejo de ambos es similar. Cuando el tumor se encuentra en una etapa avanzada, el método más utilizado para su tratamiento es la radioterapia y quimioterapia. La SBRT como una modalidad de radioterapia, ha mostrado excelentes resultados en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en estadios tempranos localizados en el pecho, y que no son candidatos a resección quirúrgica. En comparación con la radioterapia de fraccionamientos estándar de 30 sesiones en promedio y dosis de entre 1.8 Gy y 2 Gy; la SBRT ofrece una tasa de supervivencia general mayor a dos años y mayor comodidad al paciente al ser esquemas de períodos cortos de tiempo (máximo de 2 semanas naturales y que las sesiones de tratamiento se administran en días alternados y descansando fines de semana para completar de 3 a 8 sesiones de tratamientos aproximadamente) (29).

3.3. Uso del CBCT para radiocirugía estereotáctica corporal

Para lesiones localizadas en el tórax, como lo es el cáncer de pulmón, se presenta un desafío adicional debido a los problemas que conlleva el movimiento del objetivo a tratar debido a la respiración. Frecuentemente, para su tratamiento se usan aceleradores lineales y en el proceso es necesario contar con inmovilizadores corporales cuyo objetivo es limitar la movilidad del paciente y además se puede aplicar presión diafragmática para reducir por una ventana de tiempo corta, la capacidad respiratoria. Algunas técnicas utilizadas para corregir este factor, como lo es la tomografía computarizada 4D, permite la construcción de un volumen que toma en cuenta los desplazamientos discretizando el ciclo respiratorio en varias fases (de 3 a 10 dependiendo de la marca del sistema de tomografía utilizado), este volumen reconstruido mediante la consideración del movimiento por respiración, es utilizado para generar el plan de tratamiento (30).

Para la parte de la verificación de la posición del paciente durante el tratamiento se emplean los sistemas de kilovoltaje montados directamente en el cabezal de los aceleradores lineales, principalmente se utiliza el tomógrafo por haz cónico (CBCT). En este caso se utiliza el sistema de CBCT para obtener imágenes volumétricas del paciente durante el tratamiento y comparar la posición deseada y determinada utilizando la tomografía de alta resolución de referencia o también conocida como tomografía de planeación (31).

3.3.1. Calidad de imagen en CBCT para su uso en SBRT

Como se mencionó anteriormente, el objetivo del conjunto de imágenes obtenidas mediante CBCT es el de verificar y en su caso corregir el posicionamiento del paciente previo a recibir su tratamiento, por lo que los parámetros de calidad de imagen son diferentes a los de las imágenes de CT utilizadas para el diagnóstico o para planeación en radioterapia. Estas diferencias en la calidad de imagen se generan principalmente debido a que las técnicas que emplean estos sistemas de CT son mediante haces de radiación axiales o helicoidales, mientras que el CBCT es una tomografía que se obtiene mediante un haz de radiación cónico, esto también influye de manera intrínseca que los parámetros de operación del tubo de rayos X, como son el voltaje y corriente, sean distintos.

Las ventajas que tiene el empleo del CBCT, comparado con la tomografía computarizada convencional, es que es más económica, más rápida y en ocasiones usa mucha menor radiación. Sin embargo, esta técnica presenta un decremento en cuanto a la calidad de

imagen se refiere, obteniendo que los parámetros de uniformidad, ruido y resolución de bajo contraste son menores en una imagen de CBCT que en una obtenida por una tomografía helicoidal, debido principalmente a la geometría que emplea el CBCT (32). Esto indica que, aunque para el propósito de verificación del posicionamiento del paciente durante su curso de tratamiento sea correcta y suficiente la calidad de imagen obtenida, para otros fines donde se requiera una mejor definición de estructuras, esta técnica podría no proporcionar el resultado en cuanto a calidad de imagen deseado.

3.4. Homogeneidad del tumor y su medida por imagen

La heterogeneidad tumoral describe diferencias entre tumores del mismo tipo en diferentes pacientes (heterogeneidad inter-tumoral) y entre células cancerosas dentro de un tumor (heterogeneidad intra-tumoral) (33). Ambas pueden conducir a diferentes respuestas a la terapia. La heterogeneidad puede ser estudiada usando datos, ya sea histológicos o mediante imágenes. Hasta hace poco, la evaluación de la heterogeneidad se había limitado a evaluaciones meramente cualitativas más que cuantitativas, esto debido a la falta de una metodología cuantitativa probada, además de los retos asociados a las diferentes mutaciones que se pueden presentar en estos tejidos.

El estudio histológico ofrece una evaluación directa y una alta resolución espacial de la muestra de tejido, pero presenta ciertas desventajas, como el hecho de que sea una técnica invasiva, difícil de obtener en algunas situaciones y además está sujeta a errores de muestreo. Por otro lado, las imágenes pueden proporcionar también una buena resolución espacial y capturar la información que evalúa la heterogeneidad del tumor completo. La obtención de imágenes también es un método no invasivo, que puede repetirse y cubrir las zonas donde se encuentra el tejido tumoral. El método más utilizado para obtener estas imágenes es por tomografía computarizada (CT), debido a que existen protocolos ya estandarizados sobre la adquisición de imágenes. La tomografía nos ofrece una buena resolución espacial, además de que los valores de intensidad en la matriz de píxeles reflejan directamente la propiedad física (densidad) de los órganos que atenúan el haz de rayos X. La heterogeneidad espacial en un escaneo por tomografía puede ser cuantificada usando un análisis de textura, extrayendo datos de las variaciones de intensidad espacial en los píxeles en el tejido de interés, dichos datos son conocidos como rasgos cuantitativos basados en la textura (34).

3.5. Rasgos cuantitativos obtenidos por imagen

En los años recientes se ha desarrollado toda una nueva línea de investigación basada en la cuantificación de imágenes obtenidas por las diferentes técnicas que existen para diagnóstico, como tomografía computarizada (CT), resonancia magnética (MR) o tomografía por emisión de positrones (PET). El paso de utilizar sistemas digitales en las imágenes facilitó la forma en que se puede almacenar y, por tanto, utilizar la información obtenida de los distintos estudios realizados (35). La cuantificación de imágenes requiere de tecnologías computacionales que sean capaces de obtener datos extraíbles, también llamados rasgos cuantitativos, los cuales muestran el hecho de que cada paciente exhibe diferencias en la forma y textura del tumor medible, que se correlacionan con las propiedades moleculares, celulares y morfológicas particulares de cada uno (36). Esto último sustenta la hipótesis en la que se basa el análisis cuantitativo de los datos de las imágenes médicas, la cual plantea que: se puede obtener más y mejor información de un análisis cuantitativo complementando así la información que proviene de un médico (37). Recientemente se han realizado estudios de extracción de rasgos cuantitativos mediante CBCT ya que, a pesar de que las imágenes presentan una mayor dispersión que en CT o PET debido al diseño del detector de panel plano, se adquieren antes de cada fracción del tratamiento proporcionando una fuente para rastrear los cambios en las características de las imágenes de los casos durante el curso del tratamiento (38).

3.5.1. Segmentación de imágenes médicas

La segmentación de una imagen es definida como la división de una imagen en regiones que no se superponen y que son constituyentes, y que son homogéneas con respecto a alguna característica o parámetro, como puede ser la intensidad o niveles de grises (39). La segmentación del volumen de interés (VOI) del tejido tumoral en las imágenes médicas es un paso crucial para el análisis subsecuente de los rasgos cuantitativos (35). Existen principalmente tres métodos para realizar la segmentación, de forma manual, semiautomática y automática. Sin embargo, existen desafíos sin importar cual método se utilice. Durante el proceso de segmentado, existen variables morfológicas en los tumores que dificultan realizar este proceso de manera sencilla (40). En el caso de la segmentación manual, es necesario que se realice por un radiólogo especializado o una persona con un entrenamiento específico para poder distinguir los límites entre tejido sano y el tumoral. Además de esto, el tiempo para realizar la segmentación total del tumor puede ser considerable dependiendo del tamaño y del número de cortes con el que se realizó el estudio. Para la segmentación semiautomática y automática se utilizan mayormente

algoritmos relacionados con el crecimiento regional, estos requieren que el observador seleccione un punto semilla dentro del volumen de interés y que seleccione una región fuera del tumor, así el algoritmo iniciará la segmentación. La ventaja de estos métodos es que se reduce la interacción del observador con el procedimiento, reduciendo la variabilidad de los resultados debido a la apreciación del usuario, además de que se reduce significativamente el tiempo de ejecución (41).

3.5.2. Tipos de rasgos cuantitativos

Los rasgos describen características propias de la imagen relacionadas con la intensidad, la forma del tumor o patrones de textura, que a simple vista no es posible detectarlas. Estos rasgos pueden calcularse de la imagen original o de imágenes modificadas para enfatizar los tejidos de interés. Para este trabajo se utilizó la clasificación de los rasgos cuantitativos proporcionada por la librería PyRadiomics, la cual se basa en las definiciones de dichos rasgos descritos por la Imaging Biomarker Standardization Initiative (IBSI) (42), la cual es la siguiente:

- **Rasgos de primer orden o de intensidad** donde la intensidad refleja el valor del voxel de la lesión para el volumen fraccional delimitado, que a menudo se muestra como el histograma de intensidad. Para las imágenes de CT, la intensidad es representada por unidades Hounsfield (HU). Los rasgos dentro de esta categoría son el rango, media, mediana, máximo, mínimo, curtosis, entre otros, los cuales se calculan a partir del histograma de intensidad (43).
- **Rasgos basados en la forma** que describen la forma geométrica del tumor extraída de la segmentación del volumen tumoral, aquí se encuentran rasgos relacionados tanto por la forma y tamaño bidimensional (de la región de interés de la circunferencia de la segmentación) y tridimensional del volumen. Los diámetros tridimensionales máximo y mínimo y el volumen total son los parámetros más utilizados. De igual forma, la relación superficie/volumen se utiliza para determinar si la lesión tiene una forma redonda o espiculada (44).
- **Rasgos basados en la textura** los cuales describen las relaciones entre los vóxeles de la imagen. Dentro de esta categoría se encuentran varios subgrupos, los utilizados en este trabajo son los de la matriz de coocurrencia de nivel de grises (GLCM), que describen la relación espacial entre píxeles y define la frecuencia con la que una combinación de píxeles está presente en una imagen en una dirección y distancia determinadas, y el de la matriz de dependencia de nivel de grises (GLDM) la cual cuantifica las dependencias del nivel de gris en una imagen.

3.5.3. Estudios de rasgos cuantitativos para cáncer de pulmón

El estudio de los rasgos cuantitativos ha tenido un enorme impacto en el ámbito clínico, al ofrecer una mayor información para el médico que la obtenida de manera tradicional por el ojo humano, detectando patrones y características que de otra forma serían imperceptibles (44). De igual manera ofrece una ventaja respecto a una biopsia estándar, o incluso quirúrgica, ya que al estudiar la heterogeneidad a partir de la biopsia, solo se toma en cuenta una fracción del tumor, por lo que los resultados pueden no reflejar de manera integral las características de todo el tumor (43). Estos rasgos han sido utilizados en diferentes tipos de cáncer, siendo principalmente tumores cerebrales, de cabeza y cuello, mamarios, de próstata, y para la región del tórax, se ha enfocado casi exclusivamente en el cáncer de pulmón (45). La utilidad del uso de los rasgos cuantitativos en el cáncer de pulmón se ve reflejada en el diagnóstico, evaluación del tratamiento y en el pronóstico (40). Los estudios enfocados en la extracción de rasgos para pacientes con cáncer de pulmón son principalmente obtenidos mediante imágenes por tomografía computarizada (CT) convencional como parte del sistema de planeamiento y simulación, o bien utilizando las imágenes obtenidas por el CBCT cuando se realizan las pruebas de posicionamiento antes del tratamiento de radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) (31).

La mayoría de los estudios son en pacientes de NSCLC, los cuales ya han sido previamente diagnosticados y estadificados para su tratamiento. Estudios acerca de la reproducibilidad de los rasgos, han encontrado que, dependiendo del software de segmentación, existen ciertos problemas cuando el tumor se encuentra cerca de la pared pleural o el mediastino, ya que el algoritmo automático no delimita de forma correcta los márgenes entre tejido sano y tumoral (41). Ellos recomiendan que se utilice un algoritmo semiautomático donde se pueda delimitar manualmente los límites del tejido tumoral y así iniciar la segmentación por software. Otros estudios se han enfocado en encontrar los rasgos que tengan una reproducibilidad que permita utilizarlos en estudios pronósticos, realizando pruebas estadísticas para seleccionar los rasgos que tengan información útil para apoyar en el diagnóstico médico (5). Las principales aplicaciones de utilizar rasgos cuantitativos en este tipo de cáncer son la clasificación del tipo de nódulos pulmonares en su diagnóstico y el de aportar más información sobre el pronóstico del tumor, usando las imágenes tanto de planeación como de diagnóstico para dar una orientación más personalizada al tratamiento subsecuente (46). Sin embargo, los principales enfoques en todos estos estudios mencionados van encaminados hacia el estudio ya sea antes de iniciar el tratamiento, para poder encaminar de una forma más precisa este, o a un determinado tiempo posterior de la conclusión de este para estudiar la toxicidad generada en el tejido circundante o la

recurrencia del tumor. No se han reportado estudios en los que el principal enfoque sea la evolución de los rasgos del tumor durante el tratamiento.

4. Metodología

4.1. Tipo de estudio

Este trabajo es un estudio no probabilístico, de conveniencia, cuantitativo y de carácter longitudinal, donde las mediciones se realizaron a lo largo de las diferentes etapas del tratamiento de nueve casos tratados con SBRT por cáncer de pulmón, recibiendo tratamiento para uno o varios volúmenes tumorales.

Los criterios para seleccionar los casos son:

1. Que hayan recibido SBRT en pulmón.
2. Tener de 3 a 5 sesiones de tratamiento.
3. Dosis totales de 45-60 Gy (12-15 Gy/sesión).
4. Que se haya adquirido al menos una serie de CBCT por cada sesión.

Con base en los criterios anteriores se seleccionaron los conjuntos de CBCT para su correspondiente segmentación y obtención de rasgos de imagen. Mediante un análisis descriptivo de los diferentes rasgos conforme a la evolución del tratamiento se definió en cuáles de dichos rasgos se presentó una variación significativa.

4.2. Materiales e infraestructura disponible

El tratamiento de todos los pacientes en este estudio se realizó en el Centro Médico ABC campus Observatorio de la Ciudad de México. Los conjuntos de CBCT se adquirieron con un sistema basado en imagen generada con un haz de radiación de kV que está disponible en el acelerador lineal Novalis Tx (BrainLAB, Feldkirchen, Alemania) en la presentación del On Board Imager (OBI) de Varian (Varian Medical System, Palo Alto, California). El tomógrafo simulador con el que se obtuvieron las imágenes de planeación es un General Electric Healthcare, LightSpeed de 64 cortes.



Figura 4.1. Fotografía del acelerador lineal Novalis Tx instalado en el Centro Médico ABC campus Observatorio.

4.3. Adquisición de las imágenes tomográficas para el maniquí

Para el maniquí de tórax que contiene un objeto insertado que simula un tumor en pulmón (Figura 4.2) se obtuvo el conjunto de imágenes de CBCT empleando el sistema On Board Imaging (OBI) del acelerador lineal Novalis Tx. El objeto que simula el tejido tumoral se modificó para representar los tres puntos temporales a estudiar (inicio, medio y final), correspondientes a las tres etapas del tratamiento por SBRT. Para cada uno de estos puntos temporales se obtuvo el conjunto de imágenes de CBCT correspondiente, utilizando el mismo protocolo de adquisición empleado para los pacientes por SBRT.

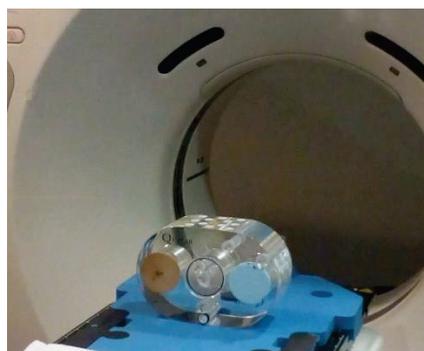


Figura 4.2. Fotografía del maniquí de tórax.

4.4. Adquisición de las imágenes de CBCT de cada paciente al inicio, en el medio y al final del tratamiento

Cada uno de los casos que se analizaron cuentan con tres conjuntos de imágenes de CBCT adquiridos antes de cada una de las sesiones de tratamiento que corresponden al inicio, a la mitad y al final del curso completo de SBRT.

Todos los conjuntos de CBCT se adquirieron con el sistema OBI del acelerador lineal Novalis Tx mediante el protocolo de adquisición establecido para tórax con los parámetros de operación de 110 kVp, 20 mA, 2.5 mm grosor de corte, un minuto por adquisición y 80 imágenes por CBCT.

4.5. Metodología aplicada al maniquí de tórax

Para definir la metodología a emplear en los pacientes de cáncer de pulmón, se trabajó primeramente con el maniquí de tórax, evaluando la reproducibilidad de los rasgos cuantitativos extraídos de las segmentaciones subsiguientes.

4.5.1. Segmentación en las imágenes de CBCT

Para la segmentación del volumen tumoral se utilizó la plataforma de software libre 3D-Slicer en su versión 4.10.2. Se empleó el algoritmo semiautomático de crecimiento por semilla o GrowCut (Figura 4.3), disponible en el programa por defecto. El procedimiento para realizar la segmentación tuvo el siguiente orden:

1. En el software de 3D-Slicer, se importó el conjunto de archivos DICOM de interés, desplegando las imágenes tomográficas en los cortes coronal, sagital y axial.
2. Se abrió el menú de módulos y se eligió el editor de segmentación, donde se seleccionó una nueva segmentación y el volumen principal donde se aplicó la segmentación, que corresponde al conjunto DICOM que se exportó.
3. Se creó una primera máscara donde el usuario seleccionó un conjunto de puntos (semillas) dentro del volumen a segmentar.
4. Se creó una segunda máscara donde el usuario seleccionó un conjunto de puntos externos y alrededor del tejido de interés, los cuales actuaron como el fondo.
5. Se seleccionó la opción de "*Grow from seeds*" para iniciar el algoritmo, donde los píxeles marcados compararon sus valores de intensidad con los subyacentes, y si existe una

métrica similar entre los puntos semilla y los de su alrededor, fueron parte de la segmentación, completando la delimitación automáticamente del tejido de interés.

6. Se obtuvo la segmentación del volumen de interés, la cual ahora es posible aislarla de los demás tejidos.

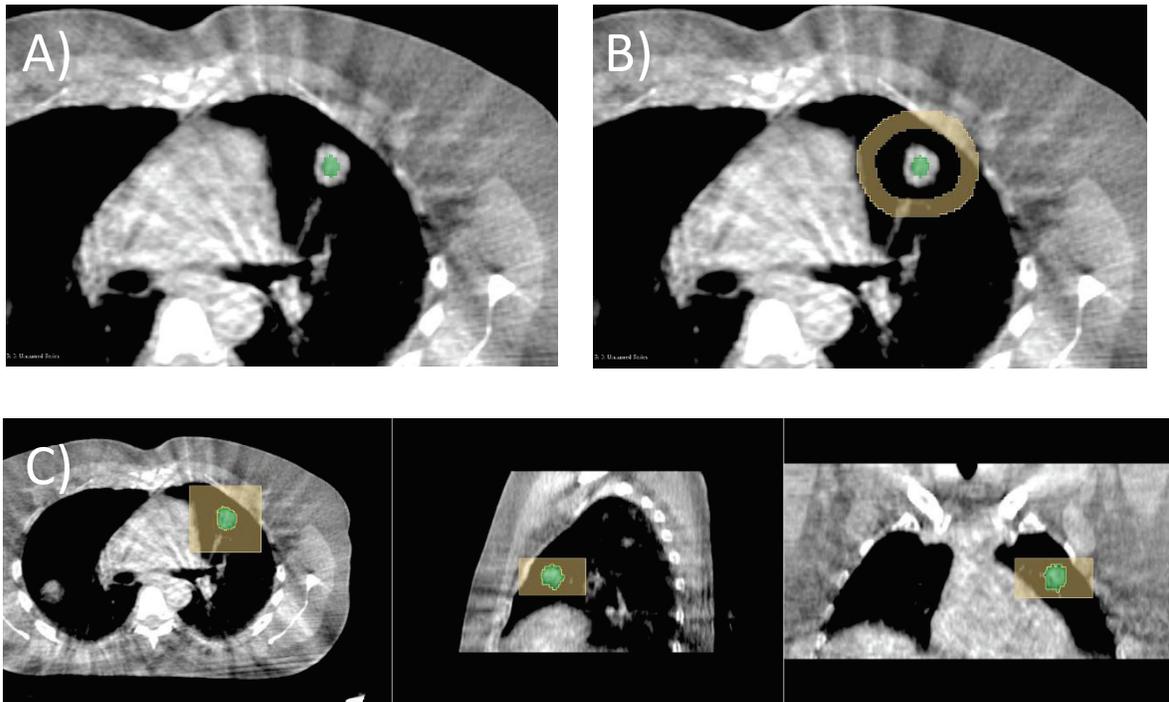


Figura 4.3. A) Aplicación de la primera máscara, marcando los puntos semilla dentro del tejido de interés. B) Aplicación de la segunda máscara, marcando puntos externos al tejido de interés para generar el fondo. C) Resultado del algoritmo de segmentación semiautomático GrowCut.

Este procedimiento, al ser simple, puede ser realizado por usuarios con poca o nula experiencia en imágenes radiológicas, siempre y cuando se conozca la localización de los volúmenes de tratamiento. Este procedimiento se realizó para segmentar las imágenes de CBCT en cada una de las tres etapas del tratamiento para los diferentes volúmenes de interés empleados en el estudio.

4.5.2. Extracción de los rasgos cuantitativos

Una vez obtenida la segmentación del volumen de interés en las imágenes de CBCT, se utilizó la extensión de código abierto PyRadiomics (47) para la extracción de rasgos cuantitativos. Se obtuvieron un total de 70 rasgos cuantitativos divididos en 18 de primer orden, 14 basados en la forma y 38 basados en la textura, de estos 24 son derivados de la

matriz de coocurrencia de nivel de grises (GLCM) y 14 son derivados de la matriz de dependencia de nivel de grises (GLDM), el nombre de los rasgos para cada categoría se muestra en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Listado de todos los rasgos extraídos para el estudio.

Nombre de los rasgos extraídos para cada segmentación mediante PyRadiomics			
Rasgos de forma	Rasgos de primer orden	Rasgos de textura	
		GLCM	GLDM
VoxelVolume	InterquartileRange	JointAverage	GrayLevelVariance
Maximum3DDiameter	Skewness	SumAverage	HighGrayLevelEmphasis
MeshVolume	Uniformity	JointEntropy	DependenceEntropy
MajorAxisLength	Median	ClusterShade	DependenceNonUniformity
Sphericity	Energy	MaximumProbability	GrayLevelNonUniformity
LeastAxisLength	RobustMeanAbsoluteDeviation	Idmn	SmallDependenceEmphasis
Elongation	MeanAbsoluteDeviation	JointEnergy	SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis
SurfaceVolumeRatio	TotalEnergy	Contrast	DependenceNonUniformityNormalized
Maximum2DDiameterSlice	Maximum	DifferenceEntropy	LargeDependenceEmphasis
Flatness	RootMeanSquared	InverseVariance	LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis
SurfaceArea	90Percentile	DifferenceVariance	DependenceVariance
MinorAxisLength	Minimum	Idn	LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis
Maximum2DDiameterColumn	Entropy	Idm	SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis
Maximum2DDiameterRow	Range	Correlation	LowGrayLevelEmphasis
	Variance	Autocorrelation	
	10Percentile	SumEntropy	
	Kurtosis	MCC	
	Mean	SumSquares	
		ClusterProminence	
		Imc2	
		Imc1	
		DifferenceAverage	
		Id	
		ClusterTendency	

4.5.3. Evaluación de la reproducibilidad de la segmentación usando el CV

Debido al uso de algoritmos semiautomáticos para realizar las segmentaciones del tejido de interés, es necesario evaluar la reproducibilidad de los valores obtenidos de las múltiples segmentaciones para así descartar los rasgos que presenten una variabilidad significativa entre diferentes segmentaciones de un mismo volumen.

Para ello se realizaron 10 repeticiones de la segmentación del tejido que simula el tumor dentro del maniquí de tórax, extrayendo los 70 rasgos cuantitativos en cada repetición, de dichas repeticiones se calcularon la media y la desviación estándar de cada rasgo y posteriormente se calculó un coeficiente de variación (CV) según la ecuación:

$$CV = \frac{s}{\bar{x}} (\%) \quad \text{Ec. 4.1}$$

Donde s es la desviación estándar y \bar{x} la media de los valores de las 10 repeticiones. Para cada rasgo se obtuvieron tres valores del CV correspondientes a los tres CBCT.

El coeficiente de variación es un método estadístico ampliamente utilizado en la extracción de rasgos cuantitativos para estudiar la robustez de los datos obtenidos (48,49) donde dependiendo del valor del CV obtenido se clasifican en diversos grupos de variabilidad (50). Para este trabajo se clasificaron en cuatro grupos, un grupo con una alta variabilidad ($CV > 30\%$), otro de variabilidad media ($CV 20-30\%$), el siguiente de baja variabilidad ($CV 10-20\%$) y el último de muy baja variabilidad ($CV < 10\%$). Esta metodología fue empleada tanto para el maniquí de tórax como para el análisis en tejido tumoral, y así se evaluó la reproducibilidad de los rasgos cuantitativos empleados en el análisis longitudinal.

4.6. Metodología en pacientes

Una vez evaluada la metodología de segmentación en las imágenes de CBCT utilizando el algoritmo semiautomático, así como la implementación el coeficiente de variación en los valores de los rasgos para el objeto que simula un tumor en el maniquí de tórax, se trabajó con las imágenes de CBCT de los pacientes con cáncer de pulmón tratados por SBRT.

4.6.1. Segmentación del tejido control para cada paciente

En este trabajo se buscó evaluar la evolución temporal de rasgos cuantitativos extraídos de la segmentación del tejido tumoral debido al tratamiento por SBRT, por lo que es necesario descartar los rasgos que muestren variación entre diferentes puntos temporales del tratamiento en regiones donde no se está recibiendo radiación por parte del tratamiento prescrito al paciente. Para ello se utilizó la médula espinal como nuestro tejido control (Figura 4.4) ya que, al ser un órgano de riesgo debido a su alta radiosensibilidad, los planes de tratamiento en radioterapia están acondicionados para evitar, en la medida de lo posible, entregas de tasas de dosis significativas.

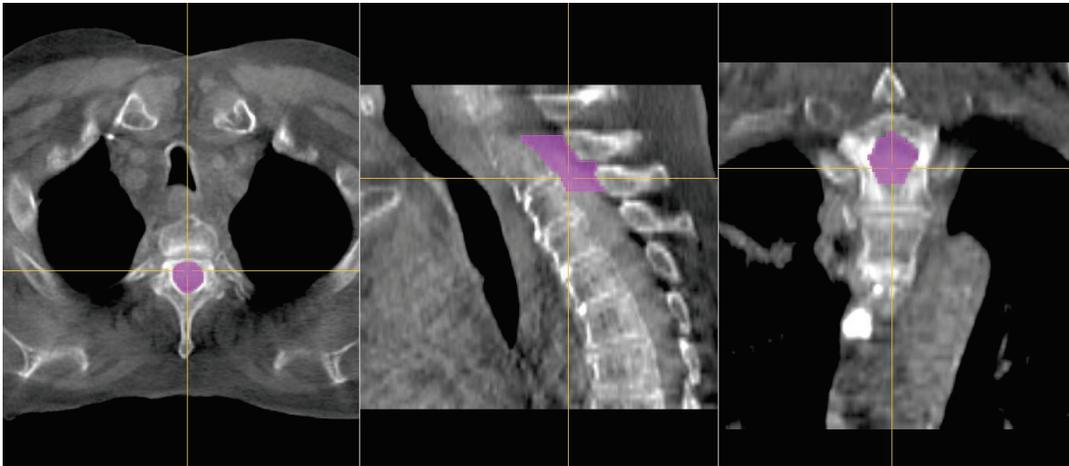


Figura 4.4. Segmentación de una porción de la médula espinal para el estudio del tejido control.

Se realizó la segmentación de una porción de la médula espinal para cada uno de los nueve pacientes estudiados, el volumen total a segmentar fue de 10 cortes respecto al plano axial para todos los pacientes, esto con el fin de disminuir el tiempo de cómputo requerido para que el algoritmo de segmentación finalice el segmentado y el tiempo que toma la librería PyRadiomics en calcular los rasgos cuantitativos. Este procedimiento se repitió 10 veces para cada conjunto de imágenes de CBCT, como se muestra en la Figura 4.5, con el fin de generar la estadística suficiente para determinar si existe una variación significativa de los datos a lo largo del tratamiento.

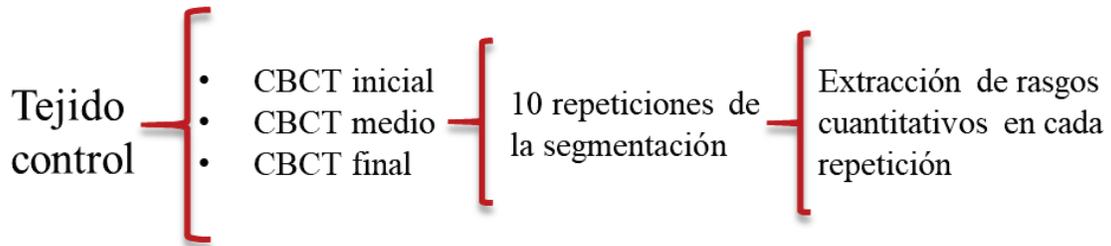


Figura 4.5. Flujo de trabajo para el tejido control en cada paciente.

Antes de realizar las segmentaciones del tejido control, se realizó una corrección del parámetro del Window/Level (Figura 4.6) ya que el nivel por defecto muestra una saturación en la región de la médula espinal, por lo que no hay un buen contraste entre este tejido y el hueso de la espina dorsal, lo que dificulta la segmentación. Para todos los pacientes se modificó el parámetro W/L por defecto al valor de W:1092 y L:100.

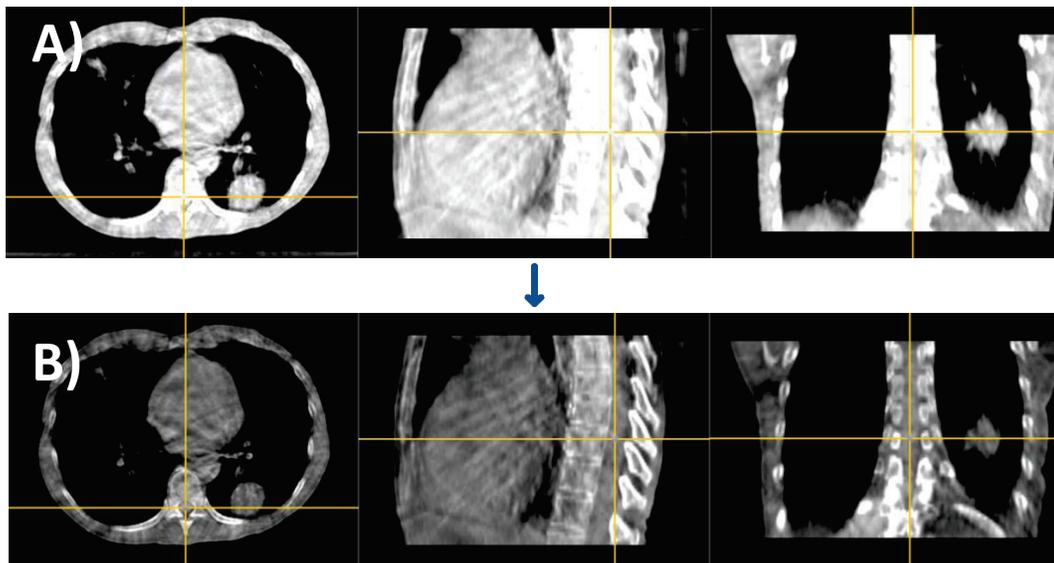


Figura 4.6. Corrección del Window/Level para la segmentación del tejido control. **A)** CBCT sin corregir y **B)** CBCT corregidos.

4.6.2. Segmentación del tejido tumoral

Se trabajó con nueve pacientes tratados mediante SBRT de pulmón, de los cuales se derivan 18 volúmenes tumorales en total (Tabla 4.2).

Tabla 4.2. Control de los tejidos tumorales.

Paciente 1	Tejido tumoral 1
	Tejido tumoral 2
Paciente 2	Tejido tumoral 3
Paciente 3	Tejido tumoral 4
	Tejido tumoral 5
Paciente 4	Tejido tumoral 6
Paciente 5	Tejido tumoral 7
	Tejido tumoral 8
Paciente 6	Tejido tumoral 9
	Tejido tumoral 10
Paciente 7	Tejido tumoral 11
	Tejido tumoral 12
	Tejido tumoral 13
	Tejido tumoral 14
Paciente 8	Tejido tumoral 15
	Tejido tumoral 16
Paciente 9	Tejido tumoral 17
	Tejido tumoral 18

Los 18 tumores se muestran en un corte axial del primer CBCT en la Figura 4.7, donde para cada uno de estos tejidos se trabajó con la tomografía de alta resolución y con los tres CBCT, realizando la segmentación del tejido tumoral y extrayendo los rasgos cuantitativos en cada una de las 10 repeticiones del algoritmo de segmentado.

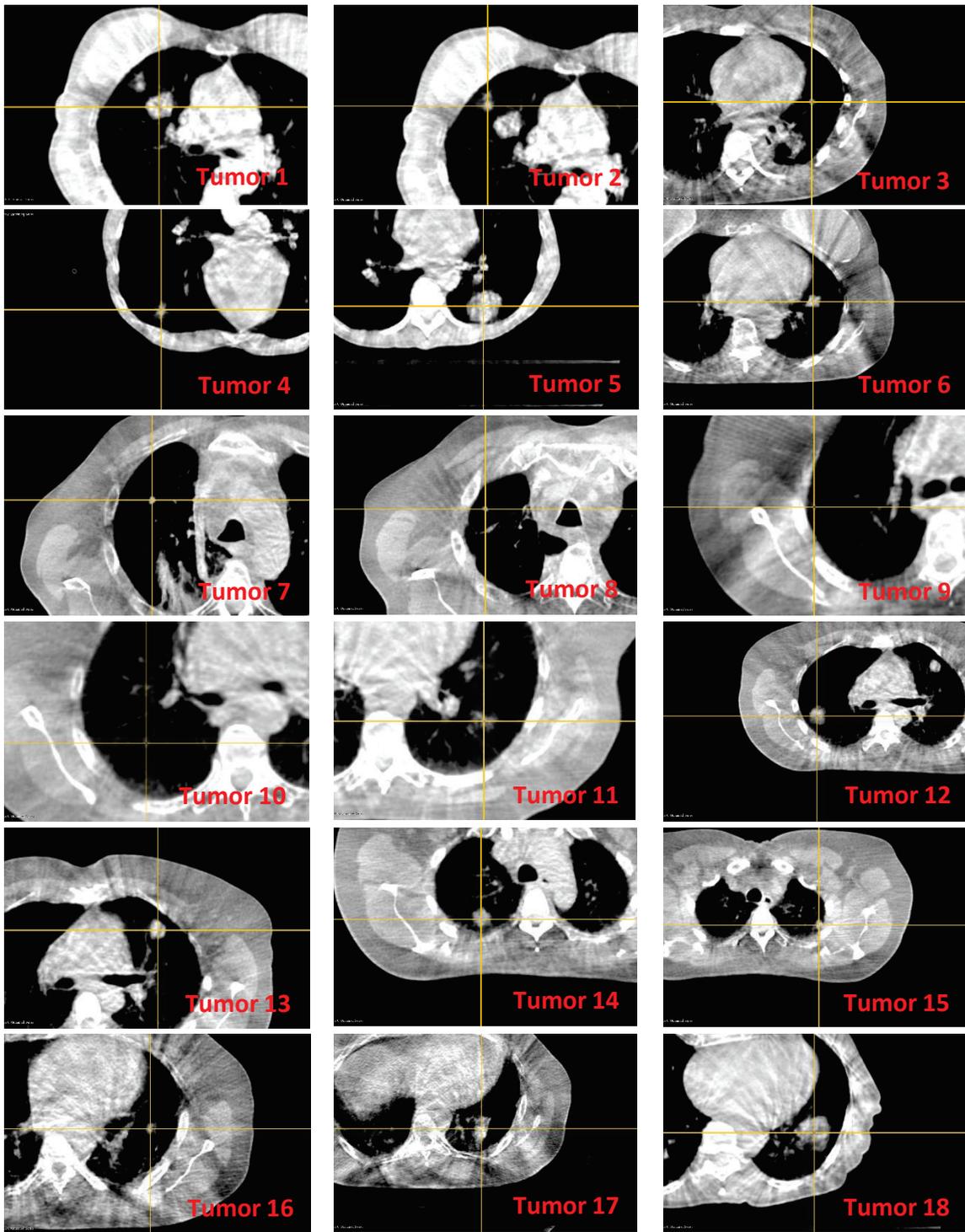


Figura 4.7. Vista axial de los 18 tumores a emplear, usando el primer CBCT.

4.6.3. Selección de rasgos mediante el tejido control

Para estudiar la evolución temporal de los rasgos extraídos es necesario asegurarse que sí se presenta variación a lo largo del tratamiento debido al tratamiento por SBRT y no por cambios ajenos a este. Por lo tanto, se descartaron los rasgos que presenten variación significativa en las segmentaciones del tejido control ya que, al ser un tejido que no ha sido siendo irradiado, se supone que no debe presentar variación a lo largo del tratamiento.

Para determinar los rasgos que se mantienen estables durante todo el tratamiento en el tejido control, se realizaron 10 segmentaciones para los tres CBCT, obteniendo los rasgos cuantitativos para cada una de las segmentaciones. Se calculó la media general de los 30 datos obtenidos para cada rasgo usando la siguiente fórmula:

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^{30} x_i / 30 \quad \text{Ec. 4.2}$$

Donde x_i es el valor obtenido para un determinado rasgo en la i ésima segmentación. Después se utilizó un criterio de error de +/- 5% respecto al valor de \bar{x} (Ec. 4.3), si el 95% de los valores están dentro de dicho rango de error, es decir, 29 de los 30 valores totales, dicho rasgo fue utilizado en el posterior análisis ya en tejido tumoral.

$$\text{Error}(\%) = \left(1 - \frac{x_i}{|\bar{x}|} \right) \times 100 \quad \text{Ec. 4.3}$$

Los rasgos que no cumplieron este criterio no se consideraron estables y consecuentemente fueron descartados. Este procedimiento se realizó para los 70 rasgos extraídos.

4.6.4. Selección de rasgos a partir del tejido tumoral

Se realizó la segmentación del tejido tumoral para los tres conjuntos de imágenes seleccionados para el trabajo en este tejido. A partir de las segmentaciones para cada conjunto de imágenes se extrajeron 70 rasgos para cada una de las 10 repeticiones, y de los 70 rasgos totales se trabajó únicamente con los rasgos definidos de los resultados encontrados en el tejido control. Utilizando los valores de las 10 repeticiones realizadas a cada tejido tumoral, se calculó el coeficiente de variación definido previamente en la metodología del maniquí (Ec. 4.1) para los tres CBCT correspondientes a los tres puntos

temporales del tratamiento. De igual manera que con el trabajo realizado en el maniquí de tórax, se emplearon solamente los rasgos que estén dentro del grupo de muy baja variabilidad ($CV < 10\%$) en los tres conjuntos de imágenes.

4.7. Pruebas estadísticas para los rasgos seleccionados

Para determinar la naturaleza de los valores de los rasgos cuantitativos seleccionados a partir del estudio del tejido control y del tejido tumoral, se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de los datos. Después para comparar los valores a lo largo del tiempo se realizó una prueba de Friedman o ANOVA, y una subsecuente prueba de Tukey de pares o la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, dependiendo de los resultados de normalidad.

4.7.1. Prueba de normalidad de los rasgos cuantitativos

Una vez obtenidos los rasgos que presentan estabilidad a lo largo del tratamiento por SBRT para el tejido control y a su vez, muy poca variabilidad en el tejido tumoral respecto a múltiples inicios del algoritmo de segmentación, se realizó la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov para una muestra, la cual es una prueba de bondad de ajuste, que sirve para verificar si las puntuaciones que se obtienen de la muestra siguen o no una distribución normal mediante el grado de concordancia existente entre la distribución del conjunto de datos y una distribución teórica específica. La hipótesis nula (H_0) establece que la distribución de frecuencias observada es consistente con la distribución teórica normal estándar (y que se da por lo tanto un buen ajuste), o en contraste, la hipótesis alternativa (H_1) establece que la distribución de frecuencias observada no es consistente con dicha distribución teórica.

La prueba estadística se llevó a cabo en el software MATLAB R2019a y se realizó para cada conjunto de imágenes, con el fin de definir qué pruebas estadísticas se debieron de emplear para el estudio de la evolución temporal.

4.7.2. Evaluación de los rasgos a lo largo del tratamiento mediante pruebas estadísticas

Una vez realizada la prueba de normalidad, se determinaron las pruebas a realizar para la comparación de los valores de los rasgos que mostraron estabilidad en el tejido control, además de una alta robustez a lo largo del tratamiento, para ello, primero se realizó una prueba estadística aplicada a los tres grupos (los tres puntos temporales) para evaluar si existen cambios a lo largo del tratamiento para los 18 tejidos tumorales estudiados, y para los casos donde si existan diferencias significativas, se realizó una prueba de pares comparando los distintos tiempos del tratamiento para encontrar donde se están produciendo los cambios.

5. Resultados y discusión

5.1. Segmentación y extracción de rasgos en el maniquí de tórax

Se obtuvieron las tres series de imágenes de CBCT correspondientes al maniquí de tórax; al cual se le insertó un objeto representando un tumor dentro del pulmón, simulando las tres etapas de tratamiento de SBRT de un paciente (al inicio, a la mitad y al final del tratamiento). Todos los conjuntos de CBCT se adquirieron con el sistema OBI del acelerador lineal Novalis Tx.

Se utilizó la herramienta *segmentation editor* del software 3D Slicer para realizar la segmentación del objeto que representa el tumor en tórax del maniquí para todos los conjuntos de imágenes. Como se mencionó en la metodología, una primera máscara se utilizó para seleccionar píxeles dentro del tejido de interés, mientras que se utilizó una segunda máscara para seleccionar píxeles fuera de esta, siguiendo las recomendaciones de la documentación del software, se realizó este proceso para los tres planos anatómicos (coronal, sagital y transversal), como se puede ver en la Figura 5.1.

Una vez definidas las máscaras, se inicia el algoritmo semiautomático para completar la segmentación en todo el volumen de interés. Después se utilizó el módulo *Radiomics* ya previamente instalado mediante la paquetería PyRadiomics, seleccionando el volumen segmentado como la región de entrada para la extracción de los rasgos, para los cuales se seleccionaron las categorías de forma, primer orden, glcm y gldm, el ancho de bin se mantuvo fijo para todo el estudio con el valor predeterminado de 25. Una vez definidas todas estas características dentro del módulo, se obtuvieron los 70 rasgos cuantitativos. Este mismo proceso se repitió 10 veces para los tres conjuntos de imágenes en el maniquí de tórax.

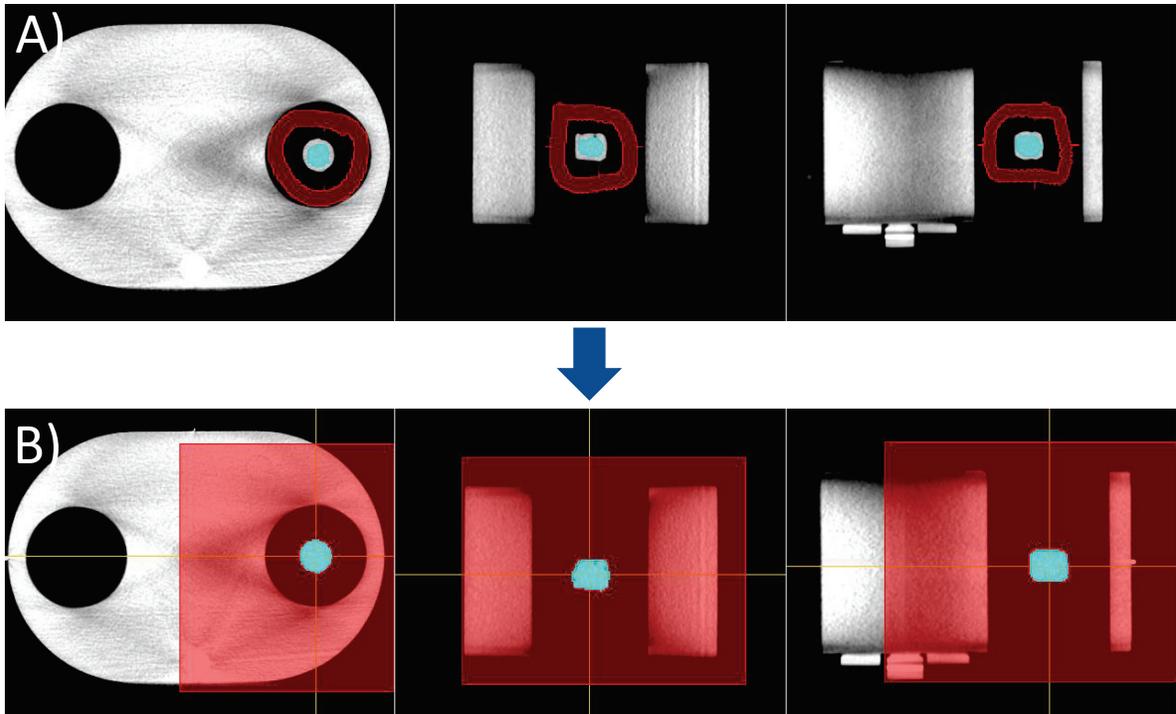


Figura 5.1. Segmentación del objeto que simula un tumor en pulmón. **A)** Uso de las dos máscaras para delimitar el volumen de interés y el fondo. **B)** Finalización del algoritmo de segmentación.

5.1.1. Coeficiente de variación CV para el maniquí de tórax

Una vez obtenidos todos los rasgos cuantitativos correspondientes a la segmentación del maniquí, se buscaron los rasgos que presentan poca variabilidad respecto a diferentes inicios del algoritmo de segmentación, ya que con esto nos aseguramos la robustez de los rasgos a emplear en un análisis longitudinal. Se utilizaron los valores obtenidos de las 10 repeticiones de todos los conjuntos de imágenes del maniquí, obteniendo la media \bar{x} y la desviación estándar s en cada punto temporal para el cálculo del coeficiente de variación para cada rasgo (Ec. 4.1).

Los resultados del CV para los rasgos de forma, primer orden, y de textura (glcm y gldm) se muestran en las Tablas 5.1 a la 5.4 respectivamente.

Tabla 5.1. Resultados del CV para los rasgos de forma.

Rasgos de forma				
Nombre del rasgo	CBCT inicial (%)	CBCT medio (%)	CBCT final (%)	Criterio del (CV<10%)
<i>VoxelVolume</i>	1	1.3	2	<i>Aceptado</i>
<i>Maximum3DDiameter</i>	0.7	0.9	0.9	<i>Aceptado</i>
<i>MeshVolume</i>	1	1.3	2	<i>Aceptado</i>
<i>MajorAxisLength</i>	0.5	0.6	0.6	<i>Aceptado</i>
<i>Sphericity</i>	0.3	0.4	0.3	<i>Aceptado</i>
<i>LeastAxisLength</i>	0.6	0.6	1	<i>Aceptado</i>
<i>Elongation</i>	0.5	0.3	0.5	<i>Aceptado</i>
<i>SurfaceVolumeRatio</i>	0.4	0.7	0.9	<i>Aceptado</i>
<i>Maximum2DDiameterSlice</i>	0.6	0.8	0.7	<i>Aceptado</i>
<i>Flatness</i>	0.6	0.6	0.9	<i>Aceptado</i>
<i>SurfaceArea</i>	0.8	0.8	1.1	<i>Aceptado</i>
<i>MinorAxisLength</i>	0.4	0.4	0.6	<i>Aceptado</i>
<i>Maximum2DDiameterColumn</i>	0.7	0	1.3	<i>Aceptado</i>
<i>Maximum2DDiameterRow</i>	1	0.8	1	<i>Aceptado</i>

Tabla 5.2. Resultados del CV para los rasgos de primer orden.

Rasgos de primer orden				
Nombre del rasgo	CBCT inicial (%)	CBCT medio (%)	CBCT final (%)	Criterio del (CV<10%)
<i>InterquartileRange</i>	6.5	8.7	12.6	<i>No aceptado</i>
<i>Skewness</i>	2.1	1.5	3.1	<i>Aceptado</i>
<i>Uniformity</i>	2.1	2.5	3.7	<i>Aceptado</i>
<i>Median</i>	1.3	2.1	6	<i>Aceptado</i>
<i>Energy</i>	13.5	15.9	18.7	<i>No aceptado</i>
<i>RobustMeanAbsoluteDeviation</i>	8.2	8.8	10.6	<i>No aceptado</i>
<i>MeanAbsoluteDeviation</i>	6.8	7.3	8.5	<i>Aceptado</i>
<i>TotalEnergy</i>	13.5	15.9	18.7	<i>No aceptado</i>
<i>Maximum</i>	0	0	0	<i>Aceptado</i>
<i>RootMeanSquared</i>	6.4	7.2	8.5	<i>Aceptado</i>
<i>90Percentile</i>	0	0.5	0.4	<i>Aceptado</i>
<i>Minimum</i>	8.7	6.9	8.2	<i>Aceptado</i>
<i>Entropy</i>	1.4	1.5	1.9	<i>Aceptado</i>
<i>Range</i>	7.1	5.6	6.7	<i>Aceptado</i>
<i>Variance</i>	11.9	13.3	14.9	<i>No aceptado</i>
<i>10Percentile</i>	8.3	8.7	9.1	<i>Aceptado</i>
<i>Kurtosis</i>	4.4	2.6	4.9	<i>Aceptado</i>
<i>Mean</i>	28.1	18.6	17.4	<i>No aceptado</i>

Tabla 5.3. Resultados del CV para los rasgos de glcm.

Rasgos de glcm				
Nombre del rasgo	CBCT inicial (%)	CBCT medio (%)	CBCT final (%)	Criterio del (CV<10%)
<i>JointAverage</i>	7.6	6.6	6.8	<i>Aceptado</i>
<i>SumAverage</i>	7.6	6.6	6.8	<i>Aceptado</i>
<i>JointEntropy</i>	1.2	1.3	1.7	<i>Aceptado</i>
<i>ClusterShade</i>	19.1	23.8	23.5	<i>No aceptado</i>
<i>MaximumProbability</i>	1.1	1.3	2.1	<i>Aceptado</i>
<i>Idmn</i>	0.2	0.1	0.2	<i>Aceptado</i>
<i>JointEnergy</i>	2.2	2.6	4.1	<i>Aceptado</i>
<i>Contrast</i>	9.2	9.1	11.8	<i>No aceptado</i>
<i>DifferenceEntropy</i>	1.5	1.4	1.9	<i>Aceptado</i>
<i>InverseVariance</i>	0.9	1.1	1.7	<i>Aceptado</i>
<i>DifferenceVariance</i>	9.5	9.3	11.8	<i>No aceptado</i>
<i>Idn</i>	0.3	0.2	0.3	<i>Aceptado</i>
<i>Idm</i>	1	1.1	1.8	<i>Aceptado</i>
<i>Correlation</i>	3.4	4.4	4.1	<i>Aceptado</i>
<i>Autocorrelation</i>	14.8	13.3	13.6	<i>No aceptado</i>
<i>SumEntropy</i>	1.3	1.4	1.8	<i>Aceptado</i>
<i>MCC</i>	3.5	3.5	3.2	<i>Aceptado</i>
<i>SumSquares</i>	12.1	13.9	15.6	<i>No aceptado</i>
<i>ClusterProminence</i>	24.7	32.1	30.3	<i>No aceptado</i>
<i>Imc2</i>	2.5	3	2.9	<i>Aceptado</i>
<i>Imc1</i>	4.9	6.3	6.3	<i>Aceptado</i>
<i>DifferenceAverage</i>	4.4	4.3	5.9	<i>Aceptado</i>
<i>Id</i>	0.8	1	1.5	<i>Aceptado</i>
<i>ClusterTendency</i>	13.1	15.5	16.9	<i>No aceptado</i>

Tabla 5.4. Resultados del CV para los rasgos de gldm.

Rasgos de gldm				
Nombre del rasgo	CBCT inicial (%)	CBCT medio (%)	CBCT final (%)	Criterio del (CV<10%)
<i>GrayLevelVariance</i>	11.9	13.3	14.9	No aceptado
<i>HighGrayLevelEmphasis</i>	14.8	13.2	13.5	No aceptado
<i>DependenceEntropy</i>	0.5	0.6	0.7	Aceptado
<i>DependenceNonUniformity</i>	2.3	2.7	4.6	Aceptado
<i>GrayLevelNonUniformity</i>	1	1.2	1.7	Aceptado
<i>SmallDependenceEmphasis</i>	2.8	2.5	3.4	Aceptado
<i>SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis</i>	18.2	16.5	17	No aceptado
<i>DependenceNonUniformityNormalized</i>	1.3	1.5	2.7	Aceptado
<i>LargeDependenceEmphasis</i>	1	1.2	1.8	Aceptado
<i>LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis</i>	15.9	14.4	12.2	No aceptado
<i>DependenceVariance</i>	0.5	0.2	0.1	Aceptado
<i>LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis</i>	14	12.3	12.4	No aceptado
<i>SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis</i>	35.5	40	25	No aceptado
<i>LowGrayLevelEmphasis</i>	25	31.2	21.5	No aceptado

Donde los rasgos dentro del grupo de muy baja variabilidad ($CV < 10\%$) se muestran en color azul, en amarillo los que se encuentran el grupo de baja variabilidad ($10\% \leq CV < 20\%$), en naranja en el grupo de variabilidad media ($20\% \leq CV < 30\%$) y por último en rojo en el grupo de alta variabilidad ($CV > 30\%$).

El criterio para seleccionar los rasgos a emplear en un posterior análisis es que en los tres puntos temporales los rasgos estuvieran dentro del grupo de muy baja variabilidad. Para los rasgos de forma se tiene que el total de los rasgos cumplieron el criterio, para los de primer orden se tienen 11 de 18 rasgos, de glcm se tienen 17 de 24 rasgos y, por último, los de gldm se tienen 7 de 14 rasgos.

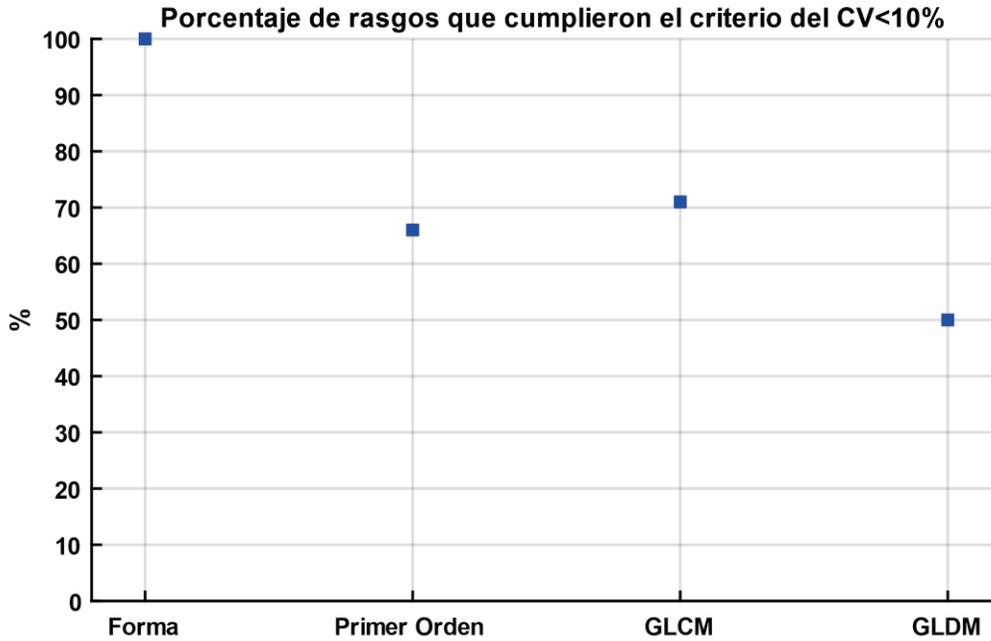


Figura 5.2. Porcentaje de rasgos que obtuvieron un valor del CV <10% para los cuatro puntos temporales.

De la Figura 5.2 se observa que para el maniquí los rasgos de forma y de textura (glcm) son los grupos que más rasgos cumplen el criterio de pertenecer al grupo de muy baja variabilidad para los tres puntos temporales con un 100% (14 de 14) y un 71% (17 de 24) respectivamente. Por otro lado, los rasgos de primer orden obtuvieron un porcentaje del 66% (12 de 18) y los de textura correspondientes a gldm fueron los que presentaron una mayor variabilidad respecto a los múltiples inicios del algoritmo de segmentado, con un 50% (7 de 14) de sus rasgos que no cumplieron el criterio.

El resultado de un coeficiente de variación menor al 10% en gran parte de los rasgos extraídos en el maniquí se debe principalmente a que el injerto que simula el tumor está en una zona donde no tiene tejido blando alrededor, facilitando la segmentación y, por tanto, presentando mínimas variaciones entre una repetición a otra. Este caso es el ideal, donde no se tiene tejido circundante que dificulte la determinación de los márgenes del tejido tumoral y el tejido sano.

5.1.2. Prueba estadística para el análisis de datos en el maniquí

En la Tabla 5.5 se muestran los resultados de la prueba de Kolmogorov-Smirnov para los rasgos del grupo de muy baja variabilidad en cada punto temporal, donde el valor lógico de

1 en la prueba nos dice que se rechaza la hipótesis nula, mientras que el valor 0 indica que no es posible rechazarla a un nivel de significancia del 5%. Se observa que todos los rasgos no provienen de una distribución normal, por lo que para realizar el análisis entre cada punto temporal del tratamiento se tiene que utilizar una prueba no paramétrica para su comparación.

Tabla 5.5. Resultados de la prueba de K-S para los rasgos extraídos en los cuatro puntos del tratamiento.

Tipo de Rasgo	Nombre de los Rasgos	K-S Inicio	K-S Medio	K-S Final
Forma	VoxelVolume, Maximum3DDiameter, MeshVolume, MajorAxisLength, Sphericity, LeastAxisLength, Elongation, SurfaceVolumeRatio, Maximum2DDiameterSlice, Flatness, SurfaceArea, MinorAxisLength, Maximum2DDiameterColumn, Maximum2DDiameterRow	1	1	1
Primer orden	Skewness, Uniformity, Median, MeanAbsoluteDeviation, Maximum, RootMeanSquared, 90Percentile, Minimum Entropy, Range, Kurtosis	1	1	1
glcm	JointAverage, SumAverage, JointEntropy, MaximumProbability, Idmn, JointEnergy, DifferenceEntropy InverseVariance, Idn, Idm, Correlation, SumEntropy, MCC, Imc2, Imc1, DifferenceAverage, Id	1	1	1
gldm	DependenceEntropy, DependenceNonUniformity, GrayLevelNonUniformity, SmallDependenceEmphasis, DependenceNonUniformityNormalized, LargeDependenceEmphasis, DependenceVariance	1	1	1

5.2. Segmentación del tejido control en los pacientes

Una vez completadas las segmentaciones del tejido control en los conjuntos de imágenes de CBCT para los nueve pacientes, se calculó el error de cada repetición respecto a la media general obtenida de los tres puntos temporales del tratamiento, recordando que se consideran como estables los rasgos que en sus 30 valores totales solo tengan máximo una repetición que exceda el error de +/- 5%.

Esto se puede ver ejemplificado en la Tabla 5.6, la cual muestra el resultado para el rasgo de forma *VoxelVolume* del tumor 1, el cual cumple con dicho criterio al solo tener una repetición que no entra en el margen de error, el cual se encuentra marcado en rojo. Un caso contrario se ejemplifica en la Tabla 5.7 para el rasgo de primer orden *Range* de igual forma para el tumor 1, el cual falla en el criterio propuesto al tener 12 de los 30 valores fuera de nuestro error permitido, de igual manera señalados en color rojo.

Tabla 5.6. Cálculo de la desviación respecto a la media general de los valores obtenidos en las 30 repeticiones para el rasgo de *VoxelVolume*.

Rasgo: <i>VoxelVolume</i>						
# de repeticion <i>es</i>	Tratamiento por SBRT			Desviación respecto a la media general (%)		
	CBCT inicial	CBCT medio	CBCT final	CBCT inicial	CBCT medio	CBCT final
1	2344.89	2406.69	2468.49	3.12	0.57	-1.98
2	2441.02	2468.49	2465.06	-0.85	-1.98	-1.84
3	2300.26	2468.49	2406.69	4.97	-1.98	0.57
4	2368.93	2403.26	2410.13	2.13	0.71	0.43
5	2324.3	2499.39	2399.83	3.98	-3.26	0.85
6	2386.09	2468.49	2434.16	1.42	-1.98	-0.56
7	2355.19	2492.52	2458.19	2.7	-2.97	-1.55
8	2379.23	2495.96	2403.26	1.71	-3.11	0.71
9	2406.69	2471.92	2468.49	0.57	-2.12	-1.98
10	2341.46	2458.19	2420.43	3.26	-1.55	0.01
Media general	2420.54					

Tabla 5.7. Cálculo de la desviación respecto a la media general de los valores obtenidos en las repeticiones para el rasgo de *Range*.

Rasgo: <i>Range</i>						
# de repeticion <i>es</i>	Tratamiento por SBRT			Desviación respecto a la media general (%)		
	CBCT inicial	CBCT medio	CBCT final	CBCT inicial	CBCT medio	CBCT final
1	557	545	604	0.10	2.25	-8.33
2	530	545	604	4.94	2.25	-8.33
3	560	545	537	-0.44	2.25	3.68
4	523	545	604	6.19	2.25	-8.33
5	574	545	604	-2.95	2.25	-8.33
6	518	545	537	7.09	2.25	3.68
7	513	545	537	7.99	2.25	3.68
8	522	545	604	6.37	2.25	-8.33
9	561	545	604	-0.62	2.25	-8.33

10	518	545	665	7.09	2.25	-19.28
Media general		557.53				

Para cada paciente se obtuvieron los rasgos que cumplieron el criterio anterior, encontrando que no todos los rasgos se repiten para todos los tejidos control, como se puede observar en las tablas del anexo A, por lo que se consideraron únicamente los rasgos que están presentes en todos los pacientes para el posterior análisis tumoral, los cuales se muestran en la Tabla 5.8.

Tabla 5.8. Rasgos que cumplen el criterio de estabilidad en el tejido control para todos los pacientes.

Rasgos de forma	Rasgos de primer orden	Rasgos de textura	
		glcm	gldm
MajorAxisLength	Entropy	JointEntropy	DependenceEntropy
LeastAxisLength		SumEntropy	
MinorAxisLength		DifferenceEntropy	
Sphericity		InverseVariance	
SurfaceVolumeRatio		Idmn	
		Idn	
		Idm	
		Id	

De los rasgos mostrados en la Tabla 5.8 se pueden encontrar tres grupos de rasgos que comparten características en común independientemente de la categoría en la que se encuentran, el primer grupo corresponde a rasgos de forma (Tabla 5.9) los cuales describen medidas relacionadas con el aspecto físico del volumen segmentado, el segundo grupo corresponde a los rasgos de entropía (Tabla 5.10) que se relacionan con la aleatoriedad de los píxeles y por último el tercer grupo que corresponde a los rasgos de homogeneidad (Tabla 5.11) que se relacionan con la homogeneidad de los valores de grises en los píxeles de la segmentación.

Tabla 5.9. Grupo de rasgos de forma.

	<i>Nombre de rasgo</i>	<i>Descripción</i>
Rasgos de forma	MajorAxisLength LeastAxisLength MinorAxisLength	Mediciones euclidianas de la distancia del centro a diferentes puntos de la segmentación.
	Sphericity	Medida de la redondez de la región del volumen segmentado respecto al mínimo círculo posible.
	SurfaceVolumeRatio	Indica que tan compacto es el tejido segmentado.

Tabla 5.10. Grupo de rasgos de entropía.

	<i>Nombre de rasgo</i>	<i>Descripción</i>
Rasgos de entropía	Entropy JointEntropy SumEntropy DifferenceEntropy DependenceEntropy	Rasgos que se relacionan con la variabilidad en los valores de intensidad, tanto en la totalidad de la segmentación, como en la vecindad de los píxeles.

Tabla 5.11. Grupo de rasgos de homogeneidad.

	<i>Nombre de rasgo</i>	<i>Descripción</i>
Rasgos de homogeneidad	ldmn ldm ldn ld InverseVariance	Rasgos que se relacionan con la homogeneidad de los niveles de grises en la segmentación.

Las categorías que menos rasgos cumplieron el criterio de estar dentro el 5% de error respecto a la media general fueron la de primer orden, con 1 de 18 rasgos totales y la de gldm, con 1 de 14 rasgos. Este resultado muestra el hecho de que la gran mayoría de estos

rasgos describen la distribución de los valores de vóxeles individualmente (51), sin tomar en cuenta las relaciones espaciales entre ellos, por lo que los resultados de estos rasgos se ven influenciados en gran medida por la segmentación realizada, ya que si el algoritmo semiautomático de segmentación toma algunos vóxeles de un tejido que no corresponda con el volumen de interés, como por ejemplo hueso o aire, los resultados de rasgos como la media, mediana, máximo, mínimo presentarán una mayor variación entre una segmentación a otra, de igual manera los rasgos que se derivan de estas mediciones principales como el rango, los percentiles, etc. Además, basándose en el mismo hecho, los rasgos que se basan en las relaciones espaciales entre las intensidades del tejido segmentado como son los grupos relacionados a la entropía y homogeneidad son los que presentan menor variabilidad a lo largo del tiempo.

5.3. Segmentación en el tejido tumoral

Se utilizó la metodología implementada en el maniquí para el tejido tumoral de los pacientes con cáncer de pulmón, realizando las segmentaciones para los tres CBCT (uno para cada una de las tres etapas del tratamiento: inicio, medio y final), repitiendo el algoritmo de segmentación 10 veces para cada conjunto de imágenes, de cada repetición se extrajeron los 70 rasgos cuantitativos, pero solamente se emplearon los que se obtuvieron del resultado del tejido control, los cuales son los listados en la Tabla 5.8.

Para los 15 rasgos seleccionados se calculó el coeficiente de variación para los 18 tejidos tumorales en los tres conjuntos de imágenes tomográficas, cuyos resultados se muestran en la Figura 5.3, donde se diferencian los grupos de forma, entropía y homogeneidad.

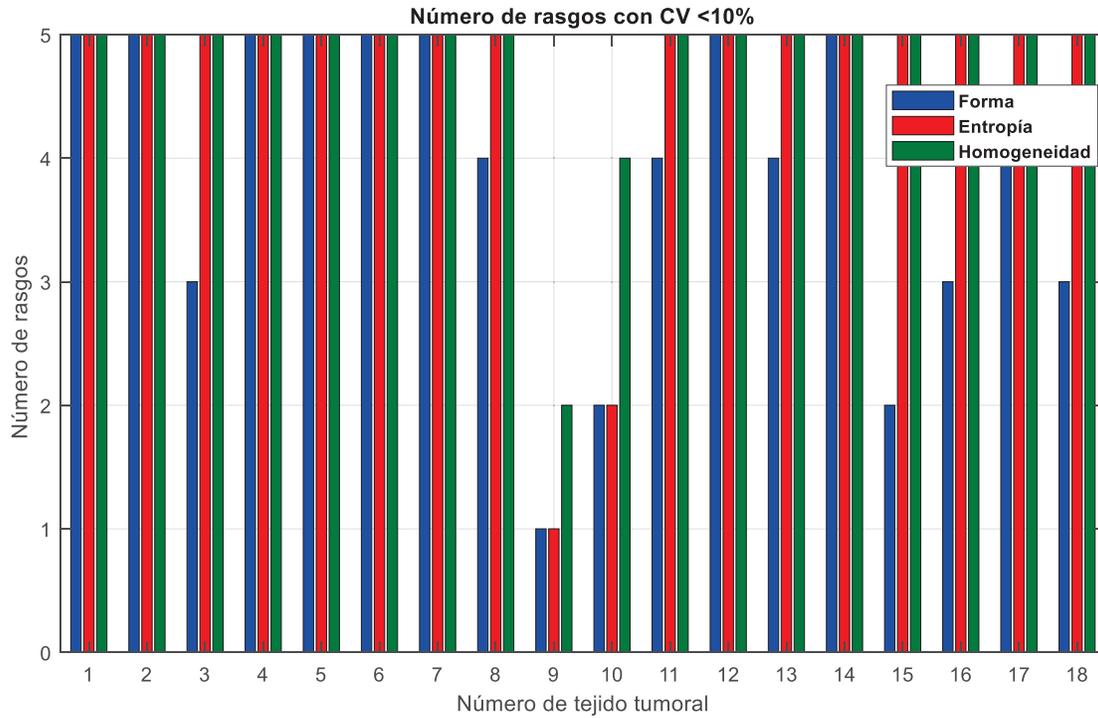


Figura 5.3. Número de rasgos que cumplen el criterio del CV para los 18 tejidos tumorales trabajados para los grupos de forma, entropía y homogeneidad.

De la Figura 5.3 se observa también que para el grupo de entropía y homogeneidad los 5 rasgos de cada grupo cumplen el criterio del coeficiente de variación para 16 de los 18 tejidos tumorales, únicamente para los tejidos tumorales 9 y 10 no se cumplen el total de estos rasgos.

determinado volumen de segmentación, los rasgos presentan una variabilidad mínima que los hace ser candidatos a utilizarse en un estudio longitudinal. En las Figuras 5.4 y 5.5 se observa que en el rango de volúmenes de 150 hasta 35000 vóxeles todos los rasgos de entropía y homogeneidad presentan muy baja variabilidad, mientras que para volúmenes menores a 150 vóxeles la variabilidad de estos rasgos aumenta.

Para el caso del grupo de forma (Figura 5.6.), de igual manera se graficó el número de rasgos aceptados en función del volumen de la segmentación inicial, sin embargo, no se encontró una dependencia de la variabilidad de los rasgos con el volumen, esto es debido a que estos rasgos dependen tanto de la dimensión del volumen a segmentar, como de los márgenes que presente dicho tejido, por lo que si no tiene bien definidos los márgenes respecto a otras estructuras pulmonares, la segmentación semiautomática presentará variaciones en los pixeles seleccionados entre diferentes repeticiones, aumentando el coeficiente de variación.

5.4. Análisis longitudinal para el grupo de rasgos de entropía

Para el análisis longitudinal se definió trabajar con el grupo de rasgos de entropía, debido a que los rasgos pertenecientes a dicho grupo han demostrado ser significativos en diferentes trabajos donde evalúan diversas características predictivas para diferentes tipos de tumores mediante un análisis cuantitativo, siendo los rasgos de *Entropía* y *Entropía conjunta* los más reportados (52–54). Estos rasgos están definidos matemáticamente por la IBSI (42), donde el rasgo de entropía se define como:

$$\text{Entropía} = - \sum_{i=1}^{N_g} p(i) \log_2(p(i)) \quad \text{Ec. 5.1}$$

La cual es la definición de la teoría de la información, donde N_g es el número de niveles de intensidades en la segmentación y $p(i)$ es el histograma de los distintos niveles de intensidades (i). Donde describe la aleatoriedad de los valores de intensidad en la imagen. De igual forma, el rasgo de Entropía conjunta se define por la siguiente ecuación:

$$\text{Entropía Conjunta} = - \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j) \log_2(p(i, j)) \quad \text{Ec. 5.2}$$

Donde $p(i, j)$ es la matriz de coocurrencia para un δ y θ arbitrarios. Este rasgo es una medida de la aleatoriedad/variabilidad en los valores de intensidad entre los vóxeles más cercanos.

5.4.1. Dependencia de la entropía con el volumen segmentado

Graficando los valores obtenidos correspondientes a los rasgos de entropía y entropía conjunta en función del volumen segmentado para el CBCT inicial, se encontró que los valores tienen un comportamiento logarítmico en función del volumen, como se muestra en las Figuras 5.7 y 5.8.

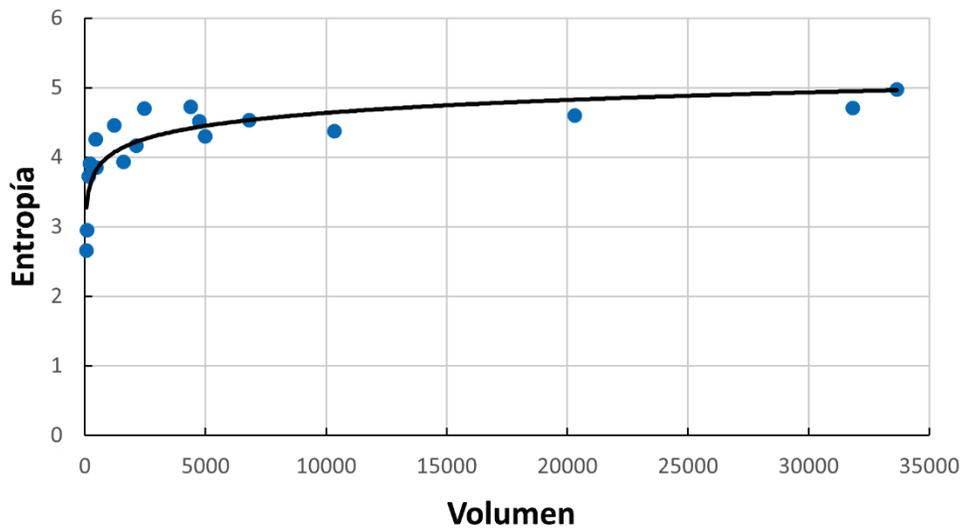


Figura 5.7. Valores del rasgo de la entropía en el primer CBCT para los 18 tejidos tumorales.

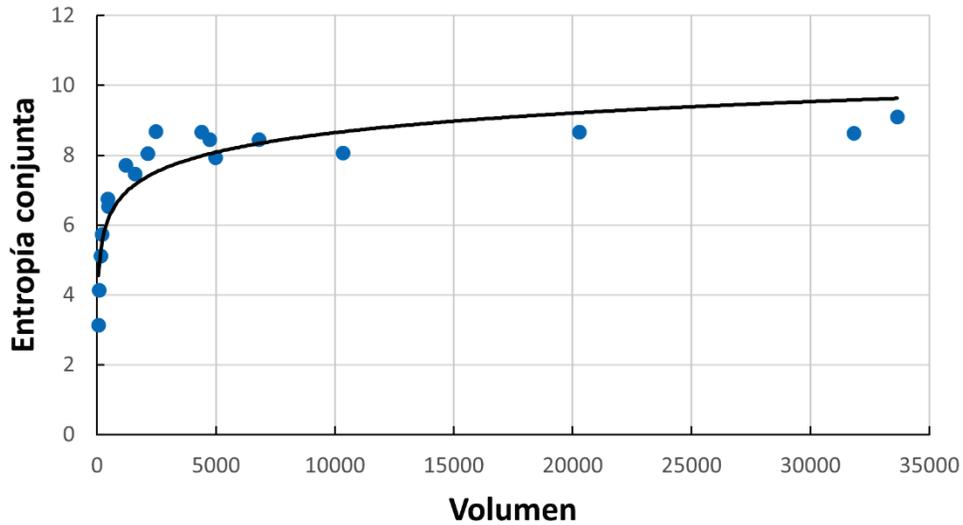


Figura 5.8. Valores del rasgo de la entropía conjunta en el primer CBCT para los 18 tejidos tumorales.

Donde se observa que los valores de entropía y entropía conjunta disminuyen conforme el volumen segmentado sea menor, mientras que, a medida que aumenta el volumen segmentado el aumento en los valores de dichos rasgos comienza a alcanzar un límite. Para observar mejor este efecto, se transformaron los valores de volumen a su logaritmo en base 10 y se calculó el coeficiente de correlación de Spearman tanto para el rasgo de entropía (Figura 5.9), como para el rasgo de entropía conjunta (Figura 5.10).

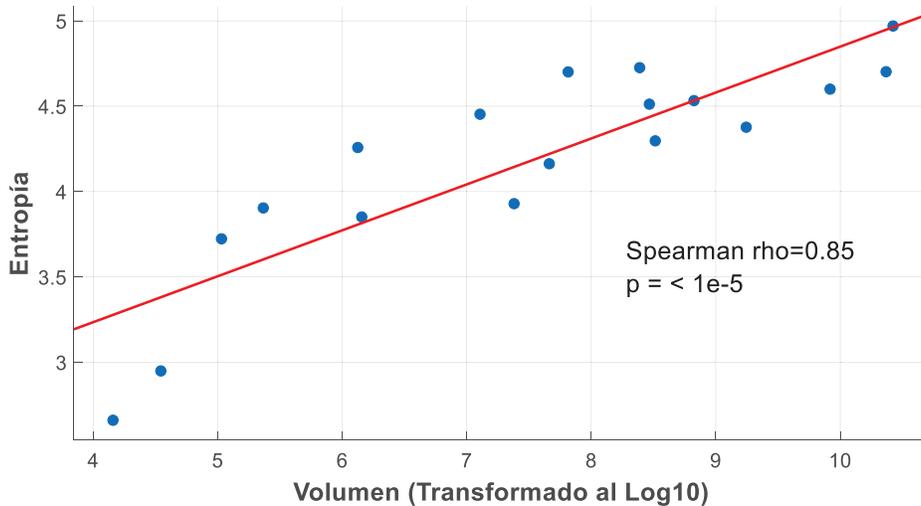


Figura 5.9. Valores de entropía en función del volumen en Log10, mostrando el valor obtenido de la prueba correlación de Spearman ($\rho=0.85$).

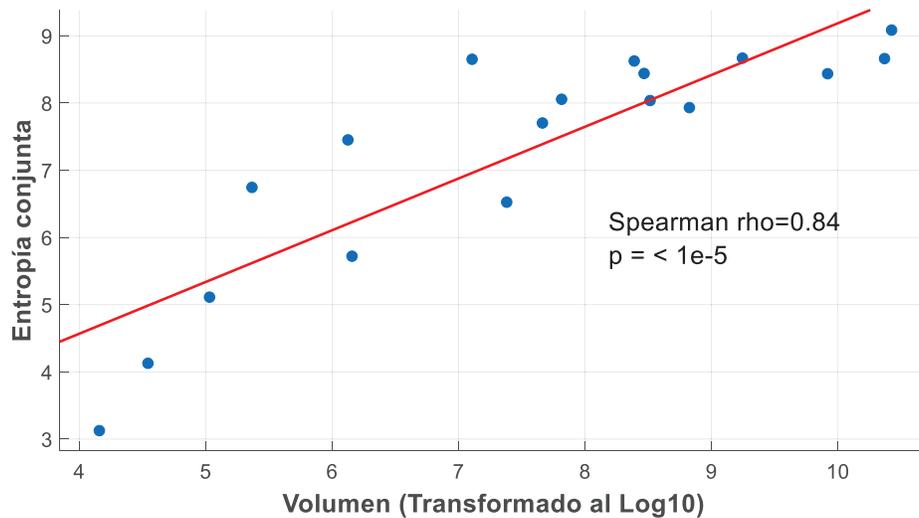


Figura 5.10. Valores de entropía conjunta en función del volumen en Log10, mostrando el valor obtenido de la prueba de correlación de Spearman ($\rho=0.84$).

Los valores de la ρ obtenidos de la prueba para ambos rasgos (0.85 y 0.84) muestran una correlación significativa entre los rasgos de entropía con el volumen segmentado. Estos resultados muestran que al tener un volumen pequeño, el histograma de niveles de intensidades será más compacto, debido a que no tendrá un espectro de diferentes intensidades muy grande, esto conlleva a que los valores de los rasgos de entropía sean menores, ya que un histograma más compacto contiene una cantidad de información menor, y a su vez cuando el algoritmo de PyRadiomics calcule la matriz de coocurrencia para obtener el valor del rasgo de la entropía conjunta, dicha matriz se verá con menor información debido a que habrá un menor número de similitudes entre los distintos valores de intensidades de los vóxeles, a diferencia de tener un volumen mayor, donde el histograma es más amplio, abarcando una mayor cantidad de niveles de intensidades y por tanto conteniendo una mayor cantidad de información y de similitudes entre los distintos vóxeles segmentados, aumentando el valor de los rasgos estudiados.

5.4.2. Pruebas estadísticas para la evaluación de la evolución tumoral

Para el estudio de normalidad, la prueba de Kolmogorov-Smirnov fue realizada para los 15 rasgos estudiados en cada paciente, donde se obtuvo que en todos los casos se rechazó la hipótesis nula, por lo que no sigue una distribución normal estándar y se optó por utilizar

una prueba no paramétrica para evaluar si existe un cambio en los valores de los rasgos a lo largo del tratamiento por SBRT.

Se utilizó la prueba de Friedman no paramétrica para datos pareados, ya que los diferentes grupos a comparar son los puntos temporales del tratamiento mediante las imágenes de CBCT para los mismos pacientes. Para cada tejido tumoral se realizó la prueba, obteniendo los resultados de la Tabla 5.12 para el rasgo de entropía y la Tabla 5.13 para el rasgo de entropía conjunta. Para el primer rasgo se obtuvo que 14 de los 18 tejidos tumorales presentan cambios a lo largo del tratamiento, mientras que 4 de estos fallaron en rechazar la hipótesis nula, por lo que no hay evidencia significativa de que existan cambios a lo largo del tratamiento por SBRT. Para el segundo rasgo se realizó el mismo procedimiento analizando 16 tejidos tumorales, ya que dos de estos no cumplieron el criterio de muy baja variabilidad y, por tanto, se descartaron para la prueba de Friedman, dando como resultado que 12 tejidos presentaron cambios a lo largo del tratamiento por SBRT.

Tabla 5.12. Resultados de la prueba de Friedman para el rasgo de entropía.

Prueba de Friedman			
# de tejido tumoral	Estadístico X^2_r	Valor p obtenido	Se rechaza la H_0 a un nivel de significancia de $p < 0.05$
1	18.2	0.00011	Si
2	16.8	0.00022	Si
3	13.4	0.00123	Si
4	11.4	0.00335	Si
5	12.6	0.00184	Si
6	8.6	0.01357	Si
7	16.8	0.00022	Si
8	15.8	0.00037	Si
9	15.8	0.00037	Si
10	11.4	0.00335	Si
11	1.8	0.40657	No
12	18.2	0.00011	Si
13	1.4	0.49659	No
14	4.2	0.12246	No
15	5.6	0.06081	No
16	15.8	0.00037	Si
17	15.8	0.00037	Si
18	7.4	0.02472	Si

Tabla 5.13. Resultado de la prueba de Friedman para el rasgo de entropía conjunta.

Prueba de Friedman			
# de tejido tumoral	Estadístico X^2_r	Valor p obtenido	Se rechaza la H_0 a un nivel de significancia de $p < 0.05$
1	13.4	0.00123	Si
2	9.8	0.00745	Si
3	15.2	0.0005	Si
4	5.4	0.06721	No
5	12.6	0.00184	Si
6	12.6	0.00184	Si
7	9.6	0.00823	Si
8	15.2	0.0005	Si
11	6.2	0.04505	No
12	15.2	0.0005	Si
13	3.8	0.14957	No
14	12.6	0.00184	Si
15	2.6	0.27253	No
16	15.8	0.00037	Si
17	15.8	0.00037	Si
18	9.6	0.00823	Si

Para los casos donde la prueba de Friedman fue significativa y, por tanto, existen diferencias entre los puntos del tratamiento comparados, se realizó una prueba de rangos con signo de Wilcoxon para comparar entre todos los tiempos y determinar en donde se presentan los cambios. Esta prueba no paramétrica compara dos grupos de muestras repetidas los cuales están correlacionados (dado que provienen del mismo paciente), la hipótesis nula es que las medias de los dos grupos son idénticas, mientras que la hipótesis alternativa es que existen diferencias entre estos.

Se compararon los grupos del CBCT inicial con el CBCT medio, el CBCT inicial con el CBCT final, y por último el CBCT medio con el CBCT final, los resultados se muestran en la Tabla 5.14 para la entropía y en la Tabla 5.15 para la entropía conjunta. De estos resultados mostrados para la prueba de Wilcoxon se puede observar que el grupo que presentó más diferencias fue el que compara el inicio contra el final del tratamiento por SBRT para ambos rasgos, con 16 de los 18 tejidos tumorales que presentaron diferencias para la entropía y 10 de los 12 tejidos para la entropía conjunta. Identificando también que el grupo que menos diferencias presentó fue el que compara el inicio contra la mitad del tratamiento, mostrando que los cambios se muestran principalmente hacia el final del tratamiento, que al inicio de este.

Tabla 5.14. Resultados de la prueba de Wilcoxon para los tejidos tumorales que presentaron cambios significativos en la prueba de Friedman para el rasgo de entropía.

Prueba de rangos con signo de Wilcoxon						
El valor crítico para una población $n=10$ ($p < 0.05$) es $W = 8$ para dos colas.						
# de tejido tumoral	<i>Inicio vs Medio</i>		<i>Inicio vs Final</i>		<i>Medio vs Final</i>	
	<i>Estadístico</i> <i>W</i>	<i>Rechaza</i> <i>H0</i>	<i>Estadístico</i> <i>W</i>	<i>Rechaza</i> <i>H0</i>	<i>Estadístico</i> <i>W</i>	<i>Rechaza</i> <i>H0</i>
1	0	Si	5	Si	0	Si
2	6	Si	0	Si	0	Si
3	1	Si	18	No	0	Si
4	10	No	16	No	0	Si
5	19	No	1	Si	0	Si
6	10	No	0	Si	6	Si
7	19	No	0	Si	0	Si
8	0	Si	0	Si	11	No
9	0	Si	1	Si	21	No
10	3	Si	0	Si	17	No
12	0	Si	0	Si	6.5	Si
16	0	Si	0	Si	26	No
17	12	No	0	Si	0	Si
18	24	No	3	Si	7	Si

Tabla 5.15. Resultados de la prueba de Wilcoxon para los tejidos tumorales que presentaron cambios significativos en la prueba de Friedman para el rasgo de entropía conjunta.

Prueba de rangos con signo de Wilcoxon						
El valor crítico para una población $n=10$ ($p < 0.05$) es $W = 8$ para dos colas.						
# de tejido tumoral	<i>Inicio vs Medio</i>		<i>Inicio vs Final</i>		<i>Medio vs Final</i>	
	<i>Estadístico</i> <i>W</i>	<i>Rechaza</i> <i>H0</i>	<i>Estadístico</i> <i>W</i>	<i>Rechaza</i> <i>H0</i>	<i>Estadístico</i> <i>W</i>	<i>Rechaza</i> <i>H0</i>
1	1	Si	8	Si	0	Si
2	16	No	3	Si	0	Si
3	0	Si	14	No	0	Si
5	22	No	1	Si	0	Si
6	10	No	0	Si	2	Si
7	5	Si	26	No	0	Si
8	0	Si	0	Si	21	No
12	0	Si	0	Si	20	No
14	0	Si	1	Si	17	No
16	0	Si	0	Si	27	No
17	12	No	0	Si	0	Si
18	27	No	3	Si	5	Si

6. Conclusiones

El cáncer de pulmón es uno de los padecimientos con mayor incidencia en la población mexicana, siendo el número uno en mortalidad debido a tumores malignos. Uno de los métodos más empleados para su tratamiento es la radioterapia estereotáctica corporal, la cual se caracteriza por su tratamiento con altas dosis absorbidas en un número reducido de fracciones. Debido a esto es necesario un correcto posicionamiento del paciente antes de cada sesión de SBRT, uno de los métodos más utilizados para la verificación de dicho posicionamiento es el uso de imágenes de CBCT. Estas imágenes no tienen una utilidad después de haber sido empleadas para verificar la posición del paciente. En este trabajo de tesis se buscó obtener información acerca de la posible relación de la evolución del tratamiento con la información cuantitativa de las imágenes de CBCT tomadas para los pacientes tratados mediante SBRT de pulmón.

La evaluación de la evolución de los rasgos cuantitativos del tejido tumoral extraídos a partir de las segmentaciones realizadas a las imágenes tomográficas de los diferentes tiempos en los tratamientos de SBRT mostraron que es posible identificar y cuantificar un cambio a lo largo del tratamiento, observando que estos cambios podrían más adelante ser estudiados en relación con la historia clínica de los pacientes.

La sistematización de la segmentación de los volúmenes de interés es una herramienta indispensable para extraer información útil mediante el estudio de rasgos cuantitativos.

Para realizar la evaluación de la evolución temporal mediante los rasgos extraídos de la segmentación del volumen tumoral, es necesario delimitar qué rasgos tienen la capacidad de describir dicha evolución de manera confiable y específica, una vez que la metodología presentada en este trabajo tiene potencial de acotar la cantidad de rasgos que pueden ser útiles para su posterior estudio a lo largo del tiempo.

Mediante el estudio del tejido sano control alejado del volumen blando de tratamiento (que se asume sin cambios como resultado del tratamiento a los tumores) se descartaron los rasgos que presentan una variabilidad significativa debida a factores ajenos a la irradiación misma.

Los rasgos que cumplieron con los criterios descritos fueron rasgos relacionados con la forma, con la entropía y con la homogeneidad, en general rasgos que toman en cuenta los

valores de los vóxeles en toda la segmentación. En contraparte, los rasgos que fueron descartados son los que dependen de los valores individuales de los vóxeles.

Para el estudio del tejido tumoral, el cálculo del coeficiente de variación tuvo como objetivo descartar los rasgos que, para una misma imagen, tuvieran una variabilidad significativa respecto a múltiples inicios del algoritmo de segmentación, asegurándonos que los rasgos empleados se mantuvieran dentro de un rango muy bajo de variabilidad independientemente de si se repite la segmentación en otro punto del tiempo.

Una vez completada la delimitación de los rasgos que muestran un potencial de ser utilizados para el análisis longitudinal los cuales son los relacionados con la forma, entropía y homogeneidad, se realizaron pruebas estadísticas para determinar si existe una variación de dichos rasgos a lo largo del tiempo, encontrando que estadísticamente sí existe una evolución de estos rasgos conforme avanza el tratamiento, encontrando una principal diferencia entre el inicio y el final del tratamiento de radioterapia estereotáctica corporal.

Los rasgos que mostraron una mayor variación entre estos puntos temporales del tratamiento fueron los rasgos relacionados con la entropía, principalmente los de entropía y entropía conjunta, los cuales muestran información tanto del tamaño, como de los cambios en los histogramas de intensidades de los tumores. Los resultados obtenidos en los 18 tejidos tumorales sobre una correlación entre los rasgos de entropía con características propias del tumor estudiado nos muestran que existe un cambio a lo largo del tratamiento, lo cual podría especificarse a características fenotípicas propias del tumor utilizando una población de estudio mayor para poder clasificar dichas características.

Como trabajo a futuro se puede plantear el aumento de la población a estudiar, dado que en este estudio se trabajó con 18 tejidos tumorales. El empleo de una mayor población generaría conclusiones con mayor confianza estadística, además de poder clasificar diferentes grupos de pacientes con características fenotípicas similares y buscar una correlación entre dichos grupos con ciertas tendencias de los rasgos cuantitativos.

Otra propuesta a futuro sería mejorar el sistema de segmentación, ya que, al emplear un algoritmo semiautomático, si la diferencia de contrastes entre una región de interés y alrededores es muy baja, el algoritmo tiende a segmentar porciones de tejido que están fuera del de interés, por lo que se tiene que corregir manualmente corte a corte, aumentando la variabilidad de los rasgos y el tiempo entre cada segmentación. Una solución a este problema sería el empleo de programas más robustos, los cuales emplean algoritmos de inteligencia artificial para realizar la segmentación. Un ejemplo de esto sería la extensión

Nvidia AI-assisted annotation de 3D-Slicer, el cual utiliza algoritmos de inteligencia artificial para su algoritmo de DeepGrow, el cual requiere poder de cómputo mayor, obteniendo mejores resultados en la segmentación.

A lo largo del proyecto de investigación se han presentado diversos desafíos sobre cómo discernir entre los datos que pudieran ser útiles para la cuantificación de efectos de la radiación, de los que no nos aportaron información útil, principalmente debido a la poca literatura que existe sobre cómo manejar los datos extraídos de segmentaciones de imágenes diagnósticas. Sin embargo, mediante una metodología enfocada en afrontar cada uno de los desafíos encontrados, además del uso de la estadística para justificar los resultados de dicha metodología, se finalizó el trabajo con resultados satisfactorios.

7. Referencias bibliográficas

1. Rascón-Pacheco RA, González-León M, Arroyave-Loaiza MG, Borja-Aburto VH. Incidencia, mortalidad y costos de la atención por cáncer de pulmón en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Publica Mex.* 2019;61(3, may-jun):257.
2. Brock J, Bedford J, Partridge M, McDonald F, Ashley S, McNair HA, et al. Optimising stereotactic body radiotherapy for non-small cell lung cancer with volumetric intensity-modulated arc therapy-a planning study. *Clin Oncol.* 2012;24(1):68–75.
3. Scarfe WC, Farman AG. What is Cone-Beam CT and How Does it Work? Vol. 52, *Dental Clinics of North America.* 2008. p. 707–30.
4. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging—“how-to” guide and critical reflection. *Insights Imaging.* 2020;11(1).
5. Huynh E, Coroller TP, Narayan V, Agrawal V, Hou Y, Romano J, et al. CT-based radiomic analysis of stereotactic body radiation therapy patients with lung cancer. *Radiother Oncol.* 2016;120(2):258–66.
6. Arseniev AI, Novikov SN, Kanaev S V., Barchuk AA, Antipov FE, Nefedova A V., et al. Stereotactic body radiation therapy for earlystage non-small cell lung cancer. *Vopr Onkol.* 2018;64(5):638–44.
7. Gallegos D, Poitevin Chacón MA, Wright JL. Radiation Oncology in Mexico: Toward a Unified Model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(1):5–10.
8. Roa AMA, Andersen HK, Martinsen ACT. CT image quality over time: Comparison of image quality for six different CT scanners over a six-year period. *J Appl Clin Med Phys.* 2015;16(2):350–65.
9. Marshall CH. Principles of computed tomography. *Postgrad Med.* 1976;60(2):105–9.
10. Ter-Pogossian MM. Basic principles of computed axial tomography. *Semin Nucl Med.* 1977;7(2):109–27.
11. Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM, Boone JM, Goldschmidt EJ. The Essential Physics of Medical Imaging. Vol. 30, *Medical Physics.* 2003. 1936–1936 p.
12. Elnour H, Ahmed Hassan H, Mustafa A, Osman H, Alamri S, Yasen A. Assessment of Image Quality Parameters for Computed Tomography in Sudan. *Open J Radiol.* 2017;07(01):75–84.
13. Verdun FR, Racine D, Ott JG, Tapiovaara MJ, Toroi P, Bochud FO, et al. Image quality in CT: From physical measurements to model observers. *Phys Medica [Internet].* 2015;31(8):823–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.08.007>
14. Barnes JE. Characteristics and control of contrast in CT. *Radiographics.* 1992;12(4):825–37.
15. Gulliksrud K, Stokke C, Trægde Martinsen AC. How to measure CT image quality: Variations in CT-numbers, uniformity and low contrast resolution for a CT quality assurance phantom. *Phys Medica [Internet].* 2014;30(4):521–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2014.01.006>
16. radiotherapy - NHS - NHS [Internet]. [cited 2020 May 16]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/radiotherapy/>
17. Radiation Therapy for Cancer - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2020 May 16]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>
18. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. *Int J Med Sci.* 2012;9(3):193–9.
19. Galvin JM. The physics of radiation therapy equipment. Fifth Edit. Vol. 8, *Seminars in Oncology.* Wolters Kluwer; 1981. 18–37 p.

20. Mehta SR, Suhag V, Semwal M, Sharma N. Radiotherapy: Basic concepts and recent advances. *Med J Armed Forces India* [Internet]. 2010;66(2):158–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0377-1237\(10\)80132-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0377-1237(10)80132-7)
21. Karzmark CJ, Pering NC. Electron linear accelerators for radiation therapy: History, principles and contemporary developments. *Phys Med Biol*. 1973;18(3):321–54.
22. Boda-Heggemann J, Lohr F, Wenz F, Flentje M, Guckenberger M. kV cone-beam CT-based IGRT. *Strahlentherapie und Onkol*. 2011;187(5):284–91.
23. Oelfke U, Tücking T, Nill S, Seeber A, Hesse B, Huber P, et al. Linac-integrated kV-cone beam CT: Technical features and first applications. *Med Dosim*. 2006;31(1):62–70.
24. Srinivasan K, Mohammadi M, Shepherd J. Applications of linac-mounted kilovoltage Cone-beam Computed Tomography in modern radiation therapy: A review. Vol. 79, *Polish Journal of Radiology*. 2014. p. 181–93.
25. Abel S, Lee S, Ludmir EB, Verma V. Principles and Applications of Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2019;33(6):977–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.08.007>
26. Stereotactic body radiotherapy - Type - Mayo Clinic [Internet]. [cited 2020 May 17]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/sbrt/pyc-20446794>
27. Cersosimo RJ. Lung cancer: A review. *Am J Heal Pharm*. 2002;59(7):611–42.
28. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, Boutsikou E, Machairiotis N, Tsakiridis K, et al. Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Dis*. 2013;5(SUPPL.4):2–9.
29. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: Current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(3):288–300.
30. Martin A, Gaya A. Stereotactic body radiotherapy: A Review. *Clin Oncol* [Internet]. 2010;22(3):157–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2009.12.003>
31. Wang L, Feigenberg S, Lally B, Fan J, Jin L, Chen L, et al. SU-FF-J-90: Target Relocalization Accuracy and PTV Margin Verification Using Three-Dimensional Cone-Beam Computed Tomography (CBCT) in Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) of Lung Cancers. In: *Medical Physics*. 2009. p. 2496–7.
32. Stock M, Pasler M, Birkfellner W, Homolka P, Poetter R, Georg D. Image quality and stability of image-guided radiotherapy (IGRT) devices: A comparative study. *Radiother Oncol* [Internet]. 2009;93(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2009.07.012>
33. Ng F, Kozarski R, Ganeshan B, Goh V. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: Can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? *Eur J Radiol* [Internet]. 2013;82(2):342–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.10.023>
34. Ganeshan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT. Vol. 13, *Cancer Imaging*. 2013. p. 140–9.
35. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016;278(2):563–77.
36. Gatenby RA, Grove O, Gillies RJ. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology. *Radiology*. 2013;269(1):8–15.
37. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, Van Stiphout RGPM, Granton P, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):441–6.
38. Fave X, MacKin D, Yang J, Zhang J, Fried D, Balter P, et al. Can radiomics features be reproducibly measured from CBCT images for patients with non-small cell lung cancer? *Med Phys* [Internet]. 2015;42(12):6784–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4934826>
39. Aggarwal P, Vig R, Bhadoria S, C.G.Dethe A. Role of Segmentation in Medical Imaging: A

- Comparative Study. *Int J Comput Appl*. 2011;29(1):54–61.
40. Liu Z, Wang S, Dong D, Wei J, Fang C, Zhou X, et al. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: Opportunities and challenges. Vol. 9, *Theranostics*. 2019. p. 1303–22.
 41. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, et al. Radiomics: The process and the challenges. *Magn Reson Imaging [Internet]*. 2012;30(9):1234–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2012.06.010>
 42. Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, Löck S. Image biomarker standardisation initiative. 2016; Available from: <http://arxiv.org/abs/1612.07003><http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020191145>
 43. Chen B, Zhang R, Gan Y, Yang L, Li W. Development and clinical application of radiomics in lung cancer. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):1–8.
 44. Bianconi F, Palumbo I, Spanu A, Nuvoli S, Fravolini ML, Palumbo B. PET/CT radiomics in lung cancer: An overview. *Appl Sci*. 2020;10(5):1–11.
 45. Hassani C, Varghese BA, Nieva J, Duddalwar V. Radiomics in pulmonary lesion imaging. *Am J Roentgenol*. 2019;212(3):497–504.
 46. Oikonomou A, Khalvati F, Tyrrell PN, Haider MA, Tarique U, Jimenez-Juan L, et al. Radiomics analysis at PET/CT contributes to prognosis of recurrence and survival in lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Sci Rep [Internet]*. 2018;8(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-22357-y>
 47. Van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Res*. 2017;77(21):e104–7.
 48. Zhang J, Qiu Q, Duan J, Gong G, Jiang Q, Sun G, et al. Variability of radiomic features extracted from multi-b-value diffusion-weighted images in hepatocellular carcinoma. *Transl Cancer Res*. 2019;8(1):130–40.
 49. Kim H, Park CM, Lee M, Park SJ, Song YS, Lee JH, et al. Impact of reconstruction algorithms on CT radiomic features of pulmonary tumors: Analysis of intra- and inter-reader variability and inter-reconstruction algorithm variability. *PLoS One*. 2016;11(10):1–11.
 50. Saeedi E, Dezhkam A, Beigi J, Rastegar S, Yousefi Z, Mehdipour LA, et al. Radiomic Feature Robustness and Reproducibility in Quantitative Bone Radiography: A Study on Radiologic Parameter Changes. *J Clin Densitom [Internet]*. 2019;22(2):203–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2018.06.004>
 51. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp*. 2018;2(1).
 52. Xu F, Zhu W, Shen Y, Wang J, Xu R, Qutesh C, et al. Radiomic-Based Quantitative CT Analysis of Pure Ground-Glass Nodules to Predict the Invasiveness of Lung Adenocarcinoma. *Front Oncol*. 2020;10(August):1–12.
 53. Khalvati F, Zhang Y, Baig S, Lobo-Mueller EM, Karanicolas P, Gallinger S, et al. Prognostic Value of CT Radiomic Features in Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–9.
 54. Dercle L, Ammari S, Bateson M, Durand PB, Haspinger E, Massard C, et al. Limits of radiomic-based entropy as a surrogate of tumor heterogeneity: ROI-area, acquisition protocol and tissue site exert substantial influence. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–10.
 55. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9–29.
 56. Bernchou U, Hansen O, Schytte T, Bertelsen A, Hope A, Moseley D, et al. Prediction of lung density changes after radiotherapy by cone beam computed tomography response markers and pre-treatment factors for non-small cell lung cancer patients. *Radiother Oncol [Internet]*.

- 2015;117(1):17–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.021>
57. Moran A, Daly ME, Yip SSF, Yamamoto T. Radiomics-based Assessment of Radiation-induced Lung Injury After Stereotactic Body Radiotherapy. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2017;18(6):e425–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.05.014>
 58. Owens CA, Peterson CB, Tang C, Koay EJ, Yu W, Mackin DS, et al. Lung tumor segmentation methods: Impact on the uncertainty of radiomics features for non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2018;13(10):1–22.
 59. McGraw KO, Wong SP. Forming Inferences about Some Intraclass Correlation Coefficients. *Psychol Methods*. 1996;1(1):30–46.
 60. Parmar C, Velazquez ER, Leijenaar R, Jermoumi M, Carvalho S, Mak RH, et al. Robust radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation. *PLoS One*. 2014;9(7):1–8.
 61. Lee M, Woo B, Kuo MD, Jamshidi N, Kim JH. Quality of radiomic features in glioblastoma multiforme: Impact of semi-automated tumor segmentation software. *Korean J Radiol*. 2017;18(3):498–509.

8. Anexos

Tablas de los rasgos seleccionados por paciente en el tejido control

Resultados del tejido control para paciente 1			
Rasgos de forma	Rasgos de primer orden	Rasgos de textura	
		glcm	gldm
MajorAxisLength	Entropy	JointEntropy	DependenceEntropy
LeastAxisLength		SumEntropy	DependenceNonUniformityNormalized
MinorAxisLength		DifferenceEntropy	
Sphericity		InverseVariance	
SurfaceVolumeRatio		Idmn	
Maximum3DDiameter		Idn	
Maximum2DDiameterRow		Idm	
Flatness		Imc2	
		Id	

Resultados del tejido control para paciente 2			
Rasgos de forma	Rasgos de primer orden	Rasgos de textura	
		glcm	gldm
VoxelVolume	Entropy	JointEntropy	DependenceEntropy
MeshVolume	MeanAbsoluteDeviation	SumEntropy	DependenceNonUniformityNormalized
MajorAxisLength		DifferenceEntropy	LDHGrayLevelEmphasis
LeastAxisLength		InverseVariance	SDLGrayLevelEmphasis
MinorAxisLength		Idmn	LowGrayLevelEmphasis
Sphericity		Idn	
SurfaceVolumeRatio		Idm	
Maximum3DDiameter		Id	
Maximum2DDiameterRow		JointAverage	
Maximum2DDiameterColumn		SumAverage	
Elongation		Imc2	
Flatness		DifferenceAverage	
SurfaceArea			

Resultados del tejido control para paciente 3

<i>Rasgos de forma</i>	<i>Rasgos de primer orden</i>	<i>Rasgos de textura</i>	
		<i>glcm</i>	<i>gldm</i>
MajorAxisLength	Entropy	JointEntropy	DependenceEntropy
LeastAxisLength	MeanAbsoluteDeviation	SumEntropy	GrayLevelNonUniformity
MinorAxisLength	InterquartileRange	DifferenceEntropy	
Sphericity	Uniformity	InverseVariance	
SurfaceVolumeRatio	RobustMeanAbsoluteDeviation	Idmn	
Maximum2DDiameterRow		Idn	
		Idm	
		Id	

Resultados del tejido control para paciente 4

<i>Rasgos de forma</i>	<i>Rasgos de primer orden</i>	<i>Rasgos de textura</i>	
		<i>glcm</i>	<i>gldm</i>
MajorAxisLength	Entropy	JointEntropy	DependenceEntropy
LeastAxisLength		SumEntropy	DependenceNonUniformityNormalized
MinorAxisLength		DifferenceEntropy	LargeDependenceEmphasis
Sphericity		InverseVariance	
SurfaceVolumeRatio		Idmn	
		Idn	
		Idm	
		Id	
		DifferenceAverage	

Resultados del tejido control para paciente 5

<i>Rasgos de forma</i>	<i>Rasgos de primer orden</i>	<i>Rasgos de textura</i>	
		<i>glcm</i>	<i>gldm</i>
VoxelVolume	Entropy	JointEntropy	DependenceEntropy
MeshVolume		SumEntropy	LowGrayLevelEmphasis
MajorAxisLength		DifferenceEntropy	
LeastAxisLength		InverseVariance	
MinorAxisLength		Idmn	
Sphericity		Idn	
SurfaceVolumeRatio		Idm	
Maximum3DDiameter		Id	
Maximum2DDiameterRow		JointAverage	
Flatness		SumAverage	
Elongation		Imc2	
		MCC	

Resultados del tejido control para paciente 6

<i>Rasgos de forma</i>	<i>Rasgos de primer orden</i>	<i>Rasgos de textura</i>	
		<i>glcm</i>	<i>gldm</i>
VoxelVolume	Entropy	JointEntropy	DependenceEntropy
MeshVolume		SumEntropy	
MajorAxisLength		DifferenceEntropy	
LeastAxisLength		InverseVariance	
MinorAxisLength		Idmn	
Sphericity		Idn	
SurfaceVolumeRatio		Idm	
Maximum3DDiameter		Id	
Maximum2DDiameterRow		Imc1	
Maximum2DDiameterColumn		Imc2	
SurfaceArea			

Resultados del tejido control para paciente 7

<i>Rasgos de forma</i>	<i>Rasgos de primer orden</i>	<i>Rasgos de textura</i>	
		<i>glcm</i>	<i>gldm</i>
VoxelVolume	Entropy	JointEntropy	DependenceEntropy
MeshVolume	InterquartileRange	SumEntropy	DependenceNonUniformity-Normalized
MajorAxisLength	RobustMeanAbsolute-Deviation	DifferenceEntropy	LargeDependenceEmphasis
LeastAxisLength		InverseVariance	
MinorAxisLength		Idmn	
Sphericity		Idn	
SurfaceVolumeRatio		Idm	
Maximum3DDiameter		Id	
Maximum2DDiameterRow		Imc2	
Maximum2DDiameterColumn			
Flatness			
SurfaceArea			

Resultados del tejido control para paciente 8

<i>Rasgos de forma</i>	<i>Rasgos de primer orden</i>	<i>Rasgos de textura</i>	
		<i>glcm</i>	<i>gldm</i>
VoxelVolume	Entropy	JointEntropy	DependenceEntropy
MeshVolume		SumEntropy	DependenceNonUniformity-Normalized
MajorAxisLength		DifferenceEntropy	LargeDependenceEmphasis
LeastAxisLength		InverseVariance	
MinorAxisLength		Idmn	
Sphericity		Idn	
SurfaceVolumeRatio		Idm	
Maximum3DDiameter		Id	
Maximum2DDiameterRow			
Maximum2DDiameterColumn			
Flatness			
SurfaceArea			

Resultados del tejido control para paciente 9

<i>Rasgos de forma</i>	<i>Rasgos de primer orden</i>	<i>Rasgos de textura</i>	
		<i>glcm</i>	<i>gldm</i>
VoxelVolume	Entropy	JointEntropy	DependenceEntropy
MeshVolume		SumEntropy	
MajorAxisLength		DifferenceEntropy	
LeastAxisLength		InverseVariance	
MinorAxisLength		Idmn	
Sphericity		Idn	
SurfaceVolumeRatio		Idm	
Maximum3DDiameter		Id	
Maximum2DDiameterRow			
Maximum2DDiameterColumn			
Flatness			
SurfaceArea			
