



VISOR DE IMÁGENES DICOM ZERO FOOTPRINT Y LA INTRODUCCIÓN DE HERRAMIENTAS PARA EVALUAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN ONCOLOGÍA

Juan Carlos Campos Gómez

Tutor: Ignacio Bosch Roig

Cotutor: Ana Jiménez Pastor

Trabajo Fin de Grado presentado en la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación de la Universitat Politècnica de València, para la obtención del Título de Graduado en Ingeniería de Tecnologías y Servicios de Telecomunicación

Curso 2018-19

Valencia, 3 de julio de 2019



Resumen

La aplicación de los criterios de evaluación de respuesta tumoral en un estudio radiológico es una tarea que debería ser siempre realizada por el profesional encargado de la adquisición de las imágenes médicas, sin embargo, muchas veces no se lleva a cabo debido a la falta de herramientas que faciliten dicho trabajo. El objetivo de este proyecto es el de dotar a los profesionales encargados de evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes que presentan tumores sólidos, de una herramienta que les permita de una manera más sencilla, automatizada, y reduciendo el posible error humano, llevar a cabo este trabajo.

Además, se recoge de manera resumida toda la base teórica, médica y tecnológica que ha debido de ser investigada por el autor para la elaboración de dicha herramienta y, por último, se muestra tanto el algoritmo en lenguaje CoffeeScript resultante de dicho trabajo, como la plantilla Jade usada para el informe de resultados.

Resum

L'aplicació dels criteris d'evaluació de resposta tumoral en un estudi radiològic és una tasca que hauria de ser sempre realitzada pel professional encarregat de l'adquisició de les imatges mèdiques, no obstant això, moltes vegades no es du a terme la seua aplicació degut a la falta de ferramentes que faciliten dit treball. Per tant, l'objectiu d'aquest treball és el de dotar els professionals encarregats d'avaluar la resposta al tractament en pacients que presenten tumors sòlids, d'una ferramenta que els permeta d'una manera més senzilla, automatitzada, y reduint el possible error humà, dur a terme dita tasca.

A més, s'arreglega de manera resumida tota la base teòrica, metgessa, i tecnològica que ha degut de ser investigada per l'autor per a l'elaboració de la dita ferramenta, i a la fi, es mostra tant l'algoritme en llenguatge CoffeeScript resultant del dit treball, com la plantilla Jade usada per a l'inform de resultats.

Abstract

The application of the response evaluation criteria in solid tumors in a radiological study is a work that the professional in charge of acquiring those images should always do, nevertheless, this work is not always done because of the lack of tools that make easier and fastest this work. Therefore, the objective of this end-of-degree project is to provide those professionals in charge to evaluate the response in patients with solid tumors, with a tool that make this work easier, more automated, fastest, and reduce the human error.

Besides, in this document is summarized all the theoretical, medical and technological base applied through this project, that the author has investigated for the elaboration of this tool, and ultimately, the CoffeeScript algorithm resultant of this project and a Jade template used to present the results are shown.



Agradecimientos

En primer lugar, quería agradecer a Ana, Ángel y Nacho, por haberme dado la oportunidad de realizar este proyecto, y por toda la orientación recibida para la elaboración de este trabajo, así como todo el aprendizaje que ha habido detrás, y que muy satisfecho he adquirido.

También agradecer a todo el equipo de QUIBIM por toda la colaboración y compañerismo que he recibido, y en especial, a Edu, que fue un gran pilar para mí, y que me ayudó en innumerables ocasiones a resolver todas las dudas que por mí mismo hubiera tardado muchísimo más en resolver.

Agradecer también a Lydia, por haberme sabido soportar todos estos años de carrera, y animarme en los momentos y etapas más duras.

Y por último y no menos importante, a mis padres, por haber sabido confiar en mí, y a su vez aportarme la confianza que necesitaba para superar mis estudios, y enseñarme el valor de la educación.

Sin todos vosotros, esto no hubiera sido posible.



Índice

Capítulo 0. Marco colaborativo.....	6
Capítulo 1. Introducción.....	7
1.1 RECIST.....	7
1.1.1 La OMS y la aparición de RECIST.....	7
1.1.2 ¿Por qué actualizar RECIST?.....	8
1.1.3 Cómo medir los tumores al inicio del estudio.....	8
1.1.4 Evaluación de respuesta tumoral.....	10
1.1.5 Criterios de respuesta.....	10
1.1.6 Resumen de RECIST.....	12
1.2 La tecnología y la medicina.....	13
1.2.1 Modalidades de imagen [6].....	13
1.2.2 El estándar DICOM.....	15
1.2.3 El visor de imágenes médicas QUIBIM Precision®.....	16
Capítulo 2. Objetivos.....	19
Capítulo 3. Metodología.....	20
3.1 Seguimiento del proyecto.....	20
3.1.1 Primera fase.....	20
3.1.2 Segunda fase.....	20
3.1.3 Tercera fase.....	20
Capítulo 4. Desarrollo y resultados.....	21
4.1 Adaptación del visor de imágenes para albergar dos instantes temporales.....	21
4.1.1 Estado inicial del visor de imágenes Quibim Precision®.....	21
4.1.2 Adaptación de la barra lateral.....	23
4.1.3 Instanciación de dos vistas del visor en pantalla dividida.....	25
4.2 Herramienta de captura de imagen.....	27
4.3 Herramienta de sincronización de series.....	28
4.3.1 Funcionamiento de la herramienta.....	28
4.3.2 Adaptación de la herramienta a series de diferentes estudios.....	29
4.4 Localización de las lesiones.....	30
4.4.1 Órgano, lesión diana, y hallazgo.....	30
4.4.2 Nombramiento y numeración automática de lesiones.....	31
4.4.3 Autocompletado para lesiones.....	33
4.5 Herramienta de regla para medición de diámetros.....	33



4.6	Herramienta de contornos para evaluación automática de diámetro máximo	34
4.6.1	Estado inicial de la herramienta de contornos semiautomática	34
4.6.2	Primera idea, dibujar una regla sobre el diámetro máximo	35
4.6.3	El resultado final, integración de las líneas en el contorno y cálculo de la perpendicular	37
4.7	El algoritmo RECIST 1.1	38
4.7.1	Interfaz de usuario de herramientas de evaluación a la respuesta al tratamiento	38
4.7.2	Preparación de las ROI para ejecutar el algoritmo	39
4.7.3	Inicio del algoritmo, obtención de las ROIs	41
4.7.4	Obtención de las ROIs implicadas en el algoritmo	42
4.7.5	Verificación de límite de lesiones diana, y lesiones diana por órgano	43
4.7.6	Evaluación RECIST 1.1 y criterios	44
4.7.7	Informe de resultados y función de seguimiento de lesiones	48
4.8	Resultados de pruebas realizadas	49
4.8.1	Simulación de estudio RECIST de caso real	49
4.8.2	Simulación de aparición de nuevas lesiones y progresión de la enfermedad	50
4.8.3	Simulación de respuesta parcial	51
4.8.4	Simulación de respuesta completa	52
Capítulo 5.	Conclusiones y propuestas de trabajo futuro	54
5.1	Conclusiones	54
5.2	Propuestas de mejora	54
Bibliografía	55
Anexos	56
Anexo I:	Principales cambios entre RECIST 1.0 y RECIST 1.1	56
Anexo II:	Fases de un ensayo clínico en oncología [10]	57
Anexo III:	Informe RECIST en formato PDF generado dinámicamente	58



Índice de tablas

Tabla 1. Criterios establecidos por la OMS [2].....	7
Tabla 2. Respuesta de seguimiento en pacientes con lesiones diana [4].....	11
Tabla 3. Respuesta de seguimiento en pacientes con sólo lesiones no diana [4]	12
Tabla 4. Mejor respuesta general cuando se requiere confirmación de RC o RP [4].....	12
Tabla 5. Peticiones HTTP usadas en el visor de imágenes [9].....	17
Tabla 6. Fases de un ensayo farmacológico en oncología	57

Índice de figuras

Figura 1. Sistema linfático [5].....	9
Figura 2. RM y TC, mostrando una 'progresión' falsa debido al cambio en la técnica de imagen [4]	10
Figura 3. Espectro electromagnético	14
Figura 4. Imagen de radiografía de tórax	14
Figura 5. Máquina para la realización de TCs.....	15
Figura 6. RM de un cerebro humano [7].....	15
Figura 7. Fragmento de una cabecera DICOM real	16
Figura 8. Imagen de un abdomen visualizada en el visor de imágenes médicas QUIBIM Precision®.....	17
Figura 9. Visor de imágenes inicial Quibim Precision®.....	21
Figura 10. Detalle de la barra seleccionable de series DICOM del visor inicial Quibim Precision®	22
Figura 11. Vista general de los estudios, antes de acceder al visor.....	23
Figura 12. Estudios enlazados	23
Figura 13. Detalle de la barra lateral donde se muestran las series	24
Figura 14. Detalle final de la barra lateral.....	25
Figura 15. Vista separada en dos del cuerpo del visor	26
Figura 16. Dos instancias del visor en la misma aplicación.....	26
Figura 17. Detalle del visor de imágenes, con el icono de la función de instantáneas en la esquina superior izquierda.....	27
Figura 18. Instantánea tomada usando la herramienta de capturar instantáneas	27
Figura 19. Cabecera de un corte DICOM mostrando la posición del paciente en la máquina....	28
Figura 20. Series sincronizadas, mostrando un aparente desfase en los cortes	29
Figura 21. Series desincronizadas, pero en el mismo corte anatómico	29
Figura 22. Detalle de la edición de ROI con lista de órganos y casillas de verificación.....	30
Figura 23. ROI sin información de localización	31
Figura 24. ROI con información de localización	31



Figura 25. ROI con información de localización siendo hallazgo	32
Figura 26. Detalle de la edición de ROIs con etiqueta personalizada	33
Figura 27. Autocompletado de lesiones	33
Figura 28. Regla dibujada sobre una lesión	34
Figura 29. Funcionamiento de la herramienta de contorno (Antes a la izquierda, después derecha)	35
Figura 30. Detalle de los puntos del contorno.....	35
Figura 31. Regla dibujada de forma automática en el diámetro máximo	36
Figura 32. Detalle de la regla dibujada de forma automática entre los puntos más alejados	36
Figura 33. Contorno mostrando su eje largo y su eje corto.....	38
Figura 34. Vista global del visor con el icono de herramientas de evaluación añadido.....	39
Figura 35. Detalle de la lista de herramientas de evaluación al tratamiento	39
Figura 36. Lesión contorneada en instante inicial.....	40
Figura 37. La misma lesión en diferentes series	40
Figura 38. Inicialización de variables	41
Figura 39. La función 'getROIs' (1).....	42
Figura 40. La función 'getRois' (2).....	43
Figura 41. Función encargada de la verificación	44
Figura 42. Evaluación de los criterios RECIST 1.1 (1).....	44
Figura 43. Evaluación de los criterios RECIST 1.1 (2).....	45
Figura 44. Objeto que almacena los criterios RECIST, y el color asociado en su tabla	45
Figura 45. Evaluación de los criterios RECIST 1.1 (3).....	46
Figura 46. Evaluación de los criterios RECIST 1.1 (4).....	47
Figura 47. Evaluación de los criterios RECIST 1.1 (y 5).....	47
Figura 48. Resultado del algoritmo RECIST 1.1.	48
Figura 49. Detalle de la tabla resultante del algoritmo RECIST 1.1.	48
Figura 50. Detalle de la primera lesión en instante inicial (izquierda) y seguimiento (derecha)	49
Figura 51. Detalle de la segunda lesión en instante inicial (izquierda) y en seguimiento (derecha)	50
Figura 52. Tabla de resultados del caso real	50
Figura 53. Lesiones en instante inicial (izquierda) y seguimiento (derecha)	51
Figura 54. Resultados del caso expuesto.....	51
Figura 55. Lesiones en instante inicial (izquierda) y seguimiento (derecha)	51
Figura 56. Resultados caso Respuesta Parcial.....	52
Figura 57. Lesiones en instante inicial (izquierda) y seguimiento (derecha)	52
Figura 58. Resultados, mostrando una respuesta completa.....	53
Figura 59. Tabla con el resumen de cambios entre la primera versión de RECIST y su predecesora extraída del documento de RECIST 1.1 [4]	56



Figura 60. Fragmento de plantilla Jade 58



Capítulo 0. Marco colaborativo

Este proyecto ha sido realizado en colaboración con iTEAM-UPV (Ignacio Bosch), QUIBIM S.L. (Ana Jiménez) y START Madrid (Emiliano Calvo y Víctor Moreno), con los que se mantuvieron reuniones bimensuales sobre la situación y desarrollo del proyecto, para confeccionar la herramienta a las necesidades profesionales del usuario final desde un punto de vista clínico y oncológico.

iTEAM-UPV (Instituto de Telecomunicaciones y Aplicaciones Multimedia) es un centro de investigación integrado en la Ciudad Politécnica de la Innovación, donde desarrolla actividades de Investigación, Desarrollo e Innovación (I+D+i) dentro del área de las tecnologías de la Información y las Comunicaciones.

iTEAM cuenta con 8 grupos de investigación que aglutinan a más de 100 investigadores, abarcando las áreas de procesado de señales, antenas, microondas y propagación, fotónica, comunicaciones móviles, y aplicaciones multimedia.

QUIBIM SL es una empresa que nació como una spin-off del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe con sede en Valencia, dedicada a la extracción de información cuantitativa de los estudios radiológicos a través de biomarcadores de imagen, así como de proporcionar técnicas avanzadas de procesamiento de imagen para la detección de cambios producidos por enfermedades y fármacos en el cuerpo.

QUIBIM aplica técnicas de inteligencia artificial y modelos computacionales avanzados a imágenes médicas para medir los cambios en lesiones o en un tratamiento farmacológicos, ofreciendo información cuantitativa adicional al enfoque cualitativo del radiólogo.

START Madrid es uno de los grupos de ensayos clínicos en fase I para la investigación contra el cáncer más importantes de España, y está dedicada a la realización de ensayos clínicos en fase I de nuevos agentes anticancerosos. Su misión es la de acelerar el desarrollo de nuevos fármacos con el propósito de mejorar la calidad de vida y la supervivencia de pacientes con cáncer.

Actualmente, cuenta con dos Unidades de Oncología Fase I: START Madrid-CIOCC (en el Centro Integral Oncológico Clara Campal), la cual fue fundada en 2008, y START Madrid-FJD (en el hospital público Fundación Jiménez Díaz), que fue fundada en 2014.

La situación y desarrollo del proyecto ha sido compartida con START Madrid mediante reuniones trimestrales, para confeccionar la herramienta a las necesidades desde un punto de vista clínico y oncológico.

Capítulo 1. Introducción

Una de las partes más importantes de un estudio radiológico es analizar el modo en que un paciente de cáncer responde al tratamiento elegido. Estos análisis aportan información al especialista en oncología sobre si el tratamiento seguido está siendo efectivo y se alcanza una respuesta al fármaco o si cabe iniciar nuevas líneas de tratamiento.

Por tanto, es muy importante para el radiólogo contar con herramientas objetivas para medir los tumores en diferentes instantes de tiempo durante el tratamiento del paciente, para elaborar un informe que utilizará el oncólogo posteriormente para evaluar la efectividad del fármaco elegido.

Los primeros criterios de respuesta fueron propuestos después de que en 1976 los oncólogos Charles George Moertel y James A. Hanley, propusieran observar la variabilidad cuantitativa entre diferentes observadores con un experimento que consistía en colocar siete bolas de diferentes diámetros encima de un colchón blando y tapadas con una manta, entonces invitaron a unos cuantos oncólogos expertos a que, por simple palpación, se aventuraran a decir el tamaño de cada una, quedando en evidencia la variabilidad de las medidas.

Por este motivo, unos años más tarde, en 1979 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso los primeros criterios de respuesta basados en la medida bidimensional de los tumores utilizando imágenes médicas, siendo las más habituales la tomografía computarizada, los rayos-X en tórax, y la resonancia magnética, y en el año 2000 se publicarían los primeros criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos con el acrónimo inglés RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), que se actualizaron en 2008 a la versión 1.1 [1].

Entre los diferentes criterios de respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer propuestos actualmente, como RECIST, iRECIST, CHOI, RANO, entre muchos otros, en este trabajo se va a tratar en detalle el estándar conocido como RECIST en su versión 1.1.

1.1 RECIST

1.1.1 La OMS y la aparición de RECIST

En 1979 la OMS propuso los primeros criterios de respuesta que fueron finalmente publicados en 1981, estos criterios estaban basados en la comparación de la suma del producto de dos diámetros perpendiculares de cada lesión diana en dos instantes temporales diferentes usando la imagen médica para ello. A continuación, en la tabla 1 se muestran los criterios inicialmente establecidos por la OMS:

Tabla 1. Criterios establecidos por la OMS [2]

Mejor respuesta	Cambio en la suma de productos
Respuesta Completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones diana sin lesiones residuales; confirmado a las cuatro semanas.
Respuesta Parcial (RP)	50% o más de decremento en la suma de las lesiones diana, sin incremento singular de un 25% en una lesión; confirmado a las cuatro semanas.
Enfermedad Estable (EE)	Ni los criterios de PE ni los de RP se cumplen.
Progresión de la Enfermedad (PE)	25% o más de incremento del tamaño medible de una lesión diana, o la aparición de nuevas lesiones.



Estos criterios de respuesta se vieron muchas veces afectados por cambios por parte de compañías farmacéuticas para acomodarlos a nuevas tecnologías que iban surgiendo, o para abordar áreas que no estaban cubiertas en los criterios establecidos por la OMS. Esto llevó a confusión en la interpretación de los resultados clínicos, puesto que al aplicarse de diferentes formas las conclusiones eran distintas y no se podía determinar la eficacia del tratamiento de manera eficiente [3]. Todos estos problemas llevaron a que en la década de 1990 en adelante un grupo internacional de científicos dedicados a la investigación y tratamiento del cáncer se uniera para estandarizar y simplificar los criterios publicados por la OMS en 1981. El fruto de este trabajo llevó a la publicación de RECIST en el año 2000, y en los años subsecuentes fue altamente aceptado y adoptado por instituciones académicas, grupos de cooperación, y la industria de los ensayos clínicos. Además, diversas autoridades regulatorias han aceptado RECIST como una guía apropiada para la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Aunque RECIST cambió algunas cosas en el año 2000 con respecto a los criterios inicialmente propuestos por la OMS mantuvo la imagen médica como sistema de medición de lesiones, pero introdujo la medida unidimensional de la lesión pasándose a medir sólo el diámetro más largo de ésta. También introdujo el número máximo de lesiones diana a diez, el tamaño mínimo de una lesión para considerarse medible y por último que sólo deberían ser consideradas un máximo de cinco lesiones por órgano [4].

Esto último generó un poco de controversia al principio, al preguntarse los expertos si la reducción de diez lesiones diana a cinco, afectaría a los resultados finales, pero se pudo demostrar usando una extensa base de datos que los resultados no se veían alterados al reducir a la mitad el número de lesiones diana [4].

1.1.2 ¿Por qué actualizar RECIST?

Desde que RECIST fue publicado algunos investigadores se han dado cuenta de la validez de sustituir las medidas unidimensionales por bidimensionales e incluso tridimensionales.

Sin embargo, otro tipo de cuestiones han surgido desde que RECIST fue publicado, como por ejemplo si se alteraría el resultado del estudio si en lugar de utilizar un máximo de diez lesiones diana se utilizaran en su lugar sólo cinco, y la reducción consecuente de un máximo de cinco lesiones diana por órgano a dos por órgano; cómo aplicar RECIST en estudios aleatorizados en fase III donde la progresión en lugar de la respuesta es el objetivo principal, y más aún cuando no todos los pacientes tienen por qué presentar lesiones medibles; como aplicar RECIST a nuevas tecnologías de imagen; como evaluar las lesiones en los ganglios linfáticos; y la aplicabilidad de RECIST a ensayos clínicos en los que se evalúan drogas no citotóxicas¹ [4].

La revisión de RECIST a la versión 1.1 supone la incorporación de cambios que simplifiquen y optimicen la estandarización en la medición de tumores sólidos en ensayos clínicos.

1.1.3 Cómo medir los tumores al inicio del estudio

Para usar RECIST lo primero que debe de hacer el profesional encargado del estudio del paciente es realizar una primera medición de los tumores y los ganglios linfáticos en el instante inicial del estudio según los criterios que establece RECIST para la medición de las lesiones categorizándolas en lesiones medibles y no medibles.

1.1.3.1 Lesiones medibles

Los tumores deben ser medidos al menos en una dimensión, y siempre se medirá su máximo diámetro. Según RECIST, para que una lesión pueda considerarse medible, debe de cumplir lo siguiente:

¹ Citotóxico: que tiene efecto tóxico sobre las células.

- Mayor a 10 mm si la modalidad de adquisición de imágenes del estudio es una tomografía computarizada (TC). Además, el espesor de corte de la imagen por TC nunca debe ser mayor a 5 mm.
- Mayor a 10 mm si la lesión es medida con un calibre mediante examen médico. En el caso de que la lesión no pueda ser medida correctamente deberán ser tratadas como *no medibles*.
- Mayor a 20 mm si la modalidad de adquisición de imágenes son rayos-X de tórax.

En cuanto a los ganglios linfáticos sus medidas son algo diferentes, mientras que para las lesiones en cualquier otro órgano se mide su diámetro máximo, en las lesiones en el sistema linfático se mide la perpendicular máxima (eje corto) al diámetro máximo (eje largo) de la lesión.

En este caso RECIST sólo establece que, para poder ser considerada medible, el ganglio linfático en cuestión debe de presentar una lesión con una longitud en su eje corto mayor o igual a 15 mm cuando la modalidad de imagen es un TC. En este caso, sólo el eje corto debe ser medido y seguido tanto al inicio del estudio como en el seguimiento del paciente. En la Figura 1 se puede observar un esquema anatómico del sistema linfático.

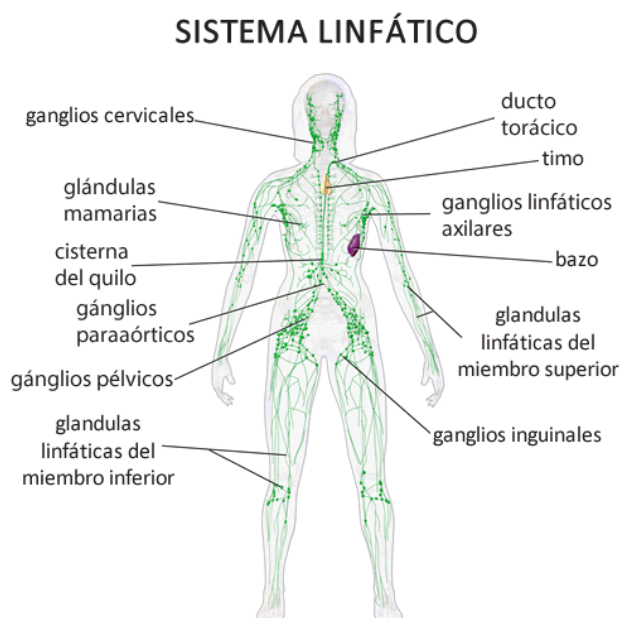


Figura 1. Sistema linfático [5]

1.1.3.2 Lesiones no medibles

Se considerarán lesiones no medibles todas aquellas lesiones que presenten un diámetro máximo menor a 10 mm en TC o menor a 20 mm en radiografía de tórax, o, en el caso de encontrarse en los ganglios linfáticos, presenten un eje corto menor a 15 mm.

1.1.3.3 Método de evaluación

En cuanto al método de evaluación, siempre se debe usar la misma técnica de imagen a lo largo del estudio, no pudiendo cambiarse la técnica durante las diferentes adquisiciones de seguimiento.

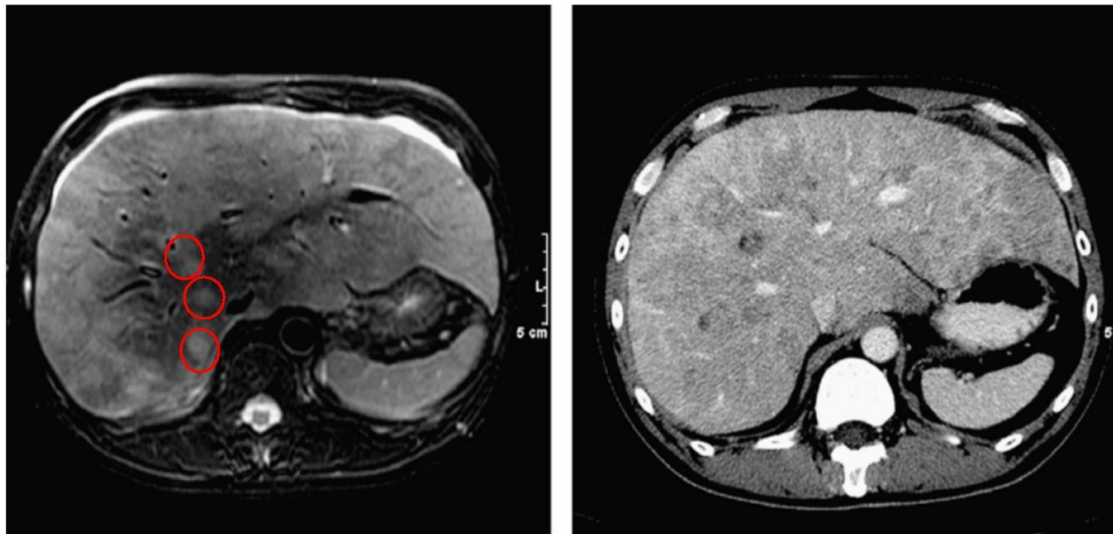


Figura 2. RM y TC, mostrando una 'progresión' falsa debido al cambio en la técnica de imagen [4]

En tórax es preferible emplear TC o resonancia magnética (RM) a radiografía convencional, sin embargo, es una técnica que debe ser considerada si las lesiones son identificables y medibles.

Actualmente la mejor forma de visualizar y medir las lesiones es bien el TC o la RM en función de las áreas anatómicas, órganos y tejidos en los que asienta el tumor primario. Con independencia de la modalidad de imagen, siempre es recomendable que el espesor de corte de las imágenes sea inferior a 5 mm. Si el espesor de corte es mayor a 5 mm, el tamaño mínimo medible pasa a ser dos veces dicho espesor.

1.1.4 Evaluación de respuesta tumoral

Hasta el momento, se ha realizado un resumen de las bases de RECIST en cuanto a la técnica de imagen, y cómo podemos diferenciar entre lesiones medibles o no medibles al inicio del estudio.

Una vez que se han clasificado las lesiones, deben establecerse cuáles serán las lesiones diana y cuáles serán lesiones no diana que serán seguidas a lo largo de las diferentes mediciones en distintos instantes de tiempo de la enfermedad (tras los ciclos de tratamiento de quimioterapia).

1.1.4.1 Clasificación al inicio del estudio de lesiones diana y no diana

RECIST en su versión 1.1 (la implementada en este proyecto, y última versión de RECIST) establece que en el estudio debe de haber un máximo de 5 lesiones diana en total, y un máximo de 2 lesiones diana por órgano. Además, cuando hay más de una lesión medible al inicio del estudio, las lesiones más grandes deben ser establecidas como lesiones diana, siempre teniendo en cuenta el máximo establecido, y el resto de las lesiones deben ser asignadas a lesiones no diana. La diferencia entre ambas se verá más adelante cuando se comenten los criterios de evaluación.

En cuanto a los ganglios linfáticos, dado que son estructuras anatómicas visibles aun cuando ningún tumor está implicado, sólo su eje menor (perpendicular al diámetro máximo) debe ser registrado para el seguimiento de la lesión. Cualquier otro ganglio linfático cuyo eje corto esté entre 10 mm y 15 mm, y sea considerado maligno, deberá ser asignado a lesión no diana.

1.1.5 Criterios de respuesta

A continuación, se muestran los diferentes criterios de respuesta establecidos por RECIST, para determinar la respuesta al tratamiento farmacológico.

1.1.5.1 *Evaluación de lesiones diana [4]*

- ***Respuesta completa (RC)***: Desaparición de todas las lesiones diana. Cualquier ganglio linfático patológico (ya sea diana o no) debe ver reducido su eje menor a <10 mm.
- ***Respuesta parcial (RP)***: Por lo menos un 30% de decremento en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de diámetros al inicio del estudio (cénit).
- ***Progresión de la enfermedad (PE)***: Al menos un 20% de incremento en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de diámetros mínima en todo el estudio (nadir), incluyendo a la suma de diámetros al inicio del estudio. La suma debe mostrar además un incremento absoluto de al menos 5mm. La aparición de nuevas lesiones también se considera progresión.
- ***Enfermedad estable (EE)***: Ni suficiente incremento para ser considerado progresión, ni suficiente decremento para ser considerado respuesta parcial.

1.1.5.2 *Evaluación de lesiones no diana [4]*

- ***Respuesta completa (RC)***: Desaparición de todas las lesiones no diana, y reducción en el eje corto de los ganglios linfáticos patológicos a una longitud menor que 10 mm.
- ***Ni-RC/Ni-PE***: Persistencia de uno o más lesiones no diana.
- ***Progresión de la enfermedad (PE)***: Progresión inequívoca de las lesiones no diana. La aparición de nuevas lesiones también es considerada progresión de la enfermedad.

En este caso cabe dar una explicación adicional sobre la progresión de la enfermedad. RECIST no establece un criterio sólido sobre qué se considera progresión en el caso de las lesiones no diana, más allá de la aparición de nuevas lesiones. El artículo en el que se define el criterio RECIST menciona que, por ejemplo, un aumento del 73% en volumen (lo que equivaldría a un 20% de aumento en el diámetro), se considera progresión [4]. Por lo tanto, en el presente proyecto, se ha tomado este umbral del 20% para establecer si se ha producido una progresión de la enfermedad.

1.1.5.3 *Evaluación de mejor respuesta y resultados*

Una vez que se han analizado las diferentes adquisiciones, tanto al inicio del estudio como en los diferentes instantes temporales sucesores y se han obtenido todos los datos necesarios, se evalúa la respuesta al tratamiento:

Tabla 2. Respuesta de seguimiento en pacientes con lesiones diana [4]

Lesiones diana	Lesiones no diana	Nuevas lesiones	Respuesta general
RC	RC	No	RC
RC	Ni-RC/Ni-PE	No	RP
RC	No evaluadas	No	RP
RP	Ni-PE o no todas evaluadas	No	RP
EE	Ni-PE o no todas evaluadas	No	EE
No todas evaluadas	Ni-PE	No	No evaluable
PE	Cualquiera	Si o No	PE
Cualquiera	PE	Si o No	PE
Cualquiera	Cualquiera	Si	PE



Tabla 3. Respuesta de seguimiento en pacientes con sólo lesiones no diana [4]

Lesiones no diana	Nuevas lesiones	Respuesta general
RC	No	RC
Ni-RC/Ni-PE	No	Ni-RC/Ni-PE
No todas evaluadas	No	No evaluable
PE	Si o No	PE
Cualquiera	Si	PE

Conforme el estudio sobre la enfermedad del paciente avanza, y obtenemos los primeros resultados, podemos obtener la mejor respuesta general si es necesaria confirmación de respuesta completa, o respuesta parcial:

Tabla 4. Mejor respuesta general cuando se requiere confirmación de RC o RP [4]

Respuesta general primer instante temporal	Respuesta general siguiente instante temporal	MEJOR respuesta general
RC	RC	RC
RC	RP	RP, EE o PE ^a
RC	EE	EE si se cumple el criterio establecido de duración de estabilidad, si no, PE
RC	PE	EE si se cumple el criterio establecido de duración de estabilidad, si no, PE
RC	No evaluado	EE si se cumple el criterio establecido de duración de estabilidad, si no, no evaluable
RP	RC	RP
RP	RP	RP
RP	EE	EE
RP	PE	EE si se cumple el criterio establecido de duración de estabilidad, si no, PE
RP	No evaluado	EE si se cumple el criterio establecido de duración de estabilidad, si no, no evaluable
No evaluado	No evaluado	No evaluable

1.1.6 Resumen de RECIST

Hasta aquí se han proporcionado las bases para entender qué es RECIST, sobre qué se aplica, para qué sirve, e introducir posteriormente la herramienta de evaluación de respuesta al tratamiento.



Cabe destacar que se han obviado algunos conceptos que no son necesarios para tener una idea general pero acertada, de los criterios de evaluación RECIST y su aplicación a nivel de software, pero que resultan completamente necesarios para el usuario de esta herramienta, el oncólogo o el radiólogo.

Aún con todo esto, se puede consultar la guía confeccionada por la EORTC² y publicada en la EJC³ en 2009, de la cual hasta ahora se ha extraído toda la información referente a RECIST 1.1.

En el anexo se puede encontrar un resumen de RECIST 1.1 y los cambios más significativos con respecto a su predecesor, y una explicación sobre las diferentes fases de un ensayo clínico.

1.2 La tecnología y la medicina

La medicina y la tecnología han permitido, gracias a su desarrollo conjunto, el avance hacia una medicina más objetiva, personalizada y con mínima elucubración en los procesos diagnósticos, de evaluación pronóstica y de valoración de la eficacia de los tratamientos. Mucho ha cambiado y mejorado desde que, en 1895 Wilhem Conrad Röntgen, un científico alemán descubriera un tipo de radiación electromagnética desconocida a la que denominó rayos X que era capaz de penetrar en cuerpos opacos y proyectarse sobre una placa.

Desde entonces, han ido surgiendo diferentes modalidades de adquisición de imagen como la resonancia magnética, que de forma no invasiva y con radiación no ionizante permiten al médico explorar el cuerpo en busca de alteraciones en órganos y tejidos que reflejen la presencia de alguna enfermedad.

Con el desarrollo del hardware y la electrónica analógica, vino la electrónica digital y el desarrollo del software que permitiría analizar estas imágenes y aplicar filtros para poder visualizar mejor las lesiones o los huesos mediante variación de contraste, superposición, u otras técnicas basadas en inteligencia artificial.

1.2.1 Modalidades de imagen [6]

Las principales modalidades de imagen consideradas por RECIST son la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), y la radiografía de tórax.

Tanto los rayos X, como el TC hacen uso de radiaciones ionizantes a una frecuencia muy elevada, sin embargo, la RM hace uso de imanes y señales de radiofrecuencia con mucha potencia para formar una imagen del cuerpo, sin utilizar ningún tipo de radiación ionizante.

Las radiaciones ionizantes son dañinas para el organismo, sin embargo, en una radiografía se utiliza una dosis muy pequeña. En la figura 3, se muestra una captura del espectro electromagnético:

² European Organisation for Research and Treatment of Cancer

³ European Journal of Cancer

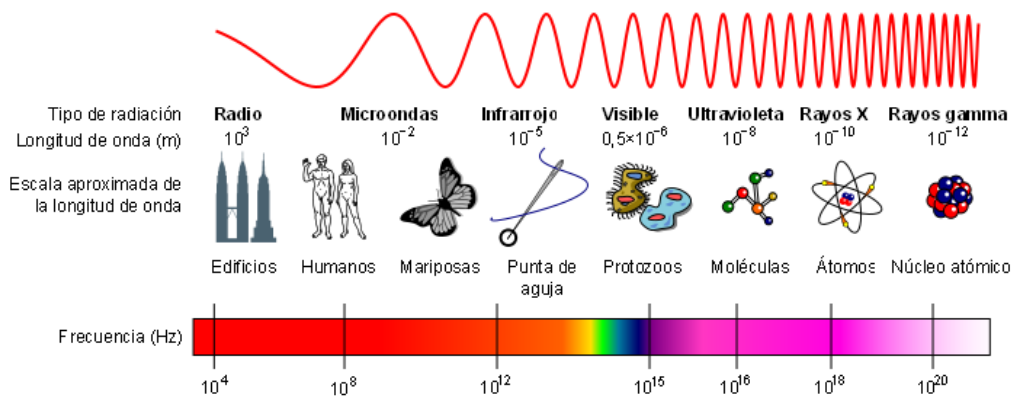


Figura 3. Espectro electromagnético

1.2.1.1 Rayos X

Los rayos X utilizan un tipo de radiación de tipo ionizante para formar imágenes del cuerpo y plasmarlo sobre una película con tonos grisáceos que van desde el blanco hasta el negro. La radiación atraviesa de forma más fácil los tejidos blandos como los órganos, la piel, y la grasa y se acumula en huesos, por lo que acaba formando una imagen en tono de grises como la mostrada en la figura 4:

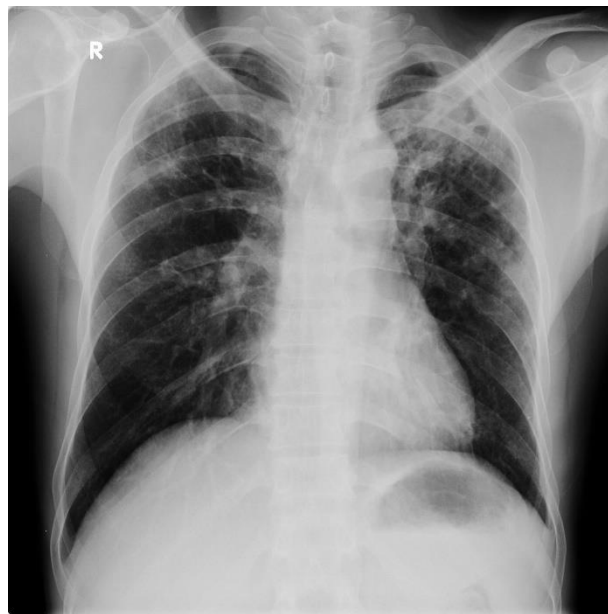


Figura 4. Imagen de radiografía de tórax

Una radiografía de tórax expone al organismo a la misma radiación que se vería expuesto el cuerpo de forma natural a lo largo de 10 días.

Por norma general, la radiografía suele utilizarse para visualizar fracturas óseas, pero también puede utilizarse para detectar algunos tipos de cánceres como los de pulmón.

1.2.1.2 Tomografía computarizada (TC)

La TC, al igual que la radiografía convencional, se basa en la atenuación de los rayos X al atravesar el cuerpo. La principal diferencia entre ambas es que, la TC ofrece una imagen tomográfica, es decir, tridimensional, y, por tanto, solventa el problema de la superposición de tejidos que se produce en la radiografía convencional. En ocasiones se le inyecta al paciente un contraste para poder visualizar mejor algunas partes del cuerpo. Los principales usos de un TC son visualización de huesos fracturados, una hemorragia interna, cánceres, o coágulos de sangre.



Figura 5. Máquina para la realización de TCs

1.2.1.3 *Resonancia magnética (RM)*

La resonancia magnética se basa en la combinación de un campo magnético estático, gradientes de campo magnético y una excitación de los protones por radiofrecuencia para codificar espacialmente la información y crear imágenes tridimensionales del cuerpo. Es una técnica muy versátil que, además de imágenes anatómicas, caracterizadas por una elevada resolución espacial, permite generar imágenes funcionales en las que pueden priorizarse otras características frente a la resolución espacial (ejemplo: en un estudio de perfusión prima valorar el tiempo de llegada del contraste al tejido y se requiere una alta resolución temporal).

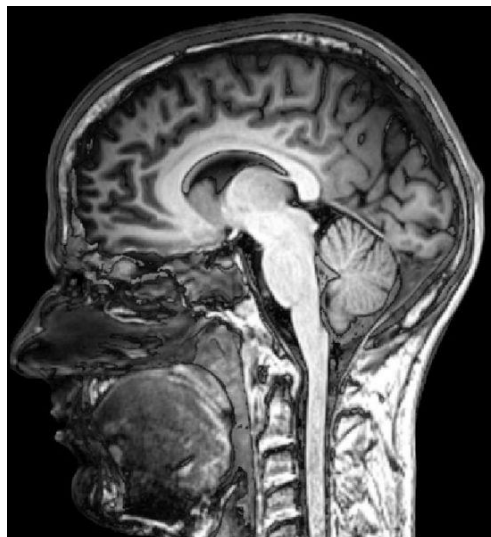


Figura 6. RM de un cerebro humano [7]

1.2.2 *El estándar DICOM*

DICOM (*Digital Imaging and COmmunication in Medicine*) es un estándar mundialmente reconocido para el intercambio de imágenes médicas. Establece tanto el formato de fichero como

el protocolo de comunicación TCP/IP. Permite la comunicación entre los diferentes equipos médicos y las estaciones de trabajo, así como su almacenamiento en la nube. [8]

Una imagen DICOM está compuesta por dos partes principales, la cabecera, donde se encuentran todos los metadatos relacionados con el paciente, estudio, tipo y forma de adquisición y con la propia imagen; y la imagen propiamente dicha, la cual es una cadena de valores codificados que representan cada uno de los píxeles de la imagen. Empleando la información oportuna de la cabecera, podemos reconstruir esta cadena de valores para la correcta visualización de la imagen.

```
▶ x00080050: {name: "AccessionNumber", value: "1"}
▶ x00080060: {name: "Modality", value: "CT"}
▶ x00080061: {name: "ModalitiesInStudy", value: Array(2)}
▶ x00080070: {name: "Manufacturer", value: "SIEMENS"}
▶ x00080080: {name: "InstitutionName", value: "QUIRON"}
▶ x00080081: {name: "InstitutionAddress", value: "Plaza Alfons Carles Comin#Barcelona#District#ES"}
▶ x00080090: {name: "ReferringPhysicianName"}
▶ x00081010: {name: "StationName", value: "CT55077"}
▶ x00081030: {name: "StudyDescription", value: "TC TORACO ABDOMEN-PELVIS"}
▶ x00081032: {name: "ProcedureCodeSequence", value: ""}
▶ x00081070: {name: "OperatorsName"}
▶ x00081090: {name: "ManufacturerModelName", value: "Sensation 64"}
▶ x00082112: {name: "SourceImageSequence", value: ""}
▶ x00090010: {name: "PrivateCreatorID", value: "SIEMENS CT VA1 DUMMY"}
▶ x00100010: {name: "PatientName", value: "200-2045"}
▶ x00100020: {name: "PatientID", value: "na"}
▶ x00100021: {name: "IssuerOfPatientID", value: "QBCN"}
▶ x00100030: {name: "PatientBirthDate", value: "10101"}
▶ x00100040: {name: "PatientSex", value: "M"}
▶ x00101010: {name: "PatientAge", value: "062Y"}
▶ x00101020: {name: "PatientSize", value: "0"}
▶ x00101030: {name: "PatientWeight", value: "0"}
▶ x00180015: {name: "BodyPartExamined", value: "ABDOMEN"}
▶ x00180050: {name: "SliceThickness", value: "2"}
```

Figura 7. Fragmento de una cabecera DICOM real

1.2.3 El visor de imágenes médicas QUIBIM Precision®

El visor de imágenes de QUIBIM es una plataforma web SPA (*Single Page Application*) basada en el MEAN Stack⁴ que hace uso de MongoDB para la base de datos, JavaScript en entorno AngularJS, Express y NodeJS.

⁴ MEAN viene de MongoDB, Express, Angular y NodeJS. En conjunto se le conoce como MEAN Stack, como una forma de desarrollar aplicaciones SPA (*Single Page Application*).

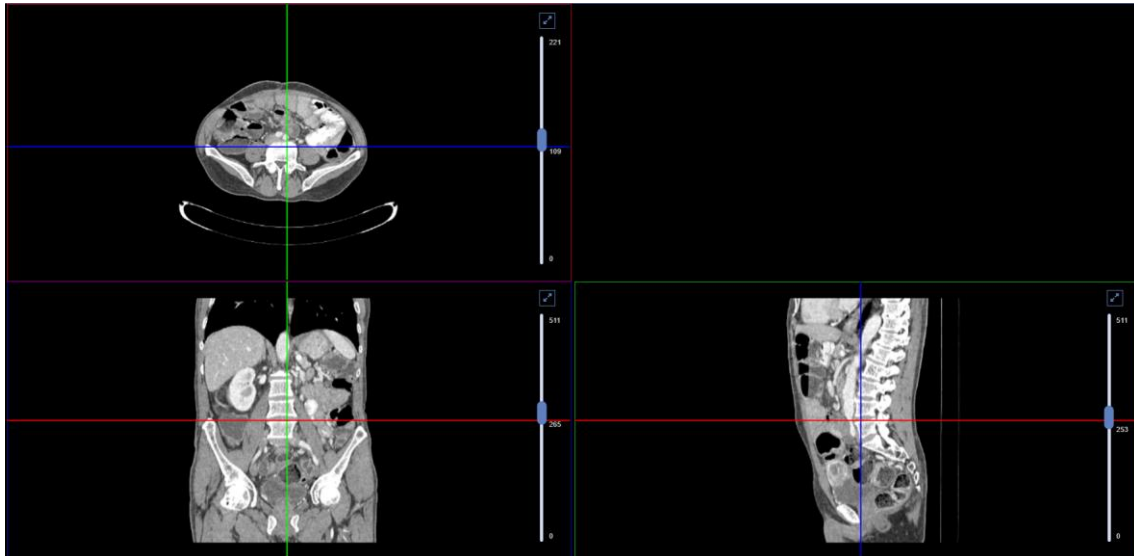


Figura 8. Imagen de un abdomen visualizada en el visor de imágenes médicas QUBIM Precision®

Una SPA es una aplicación que no necesita refrescos, de página única, y que interactúa con el usuario de forma dinámica. El propósito de este tipo de aplicaciones es la de brindar al usuario de una experiencia mucho más sólida, cómo si se tratase de una aplicación de escritorio, pero con toda la comodidad que brinda una aplicación online, sin usar recursos del propio ordenador del usuario, con acceso desde múltiples dispositivos, y almacenamiento en la nube.

Por otra parte, NodeJS nos provee de una arquitectura orientada a eventos del lado servidor para crear aplicaciones web de una manera más fácil y sencilla. Gracias a él, podemos utilizar JavaScript para la parte servidor.

Express por su lado nos ofrece un *framework*⁵ fácil de usar para crear las rutas, y gestionar las peticiones HTTP entre otras muchas cosas. En el visor se usan principalmente las cuatro peticiones http que se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Peticiones HTTP usadas en el visor de imágenes [9]

GET	El método GET solicita una representación de un recurso específico. Las peticiones GET sólo recuperan datos.
POST	El método POST se utiliza para enviar una entidad a un recurso en específico, causando a menudo un cambio en el estado o efectos secundarios en el servidor.
PUT	El método PUT reemplaza todas las representaciones actuales del recurso de destino con la carga útil de la petición.
DELETE	El método DELETE borra un recurso específico

MongoDB es una base de datos no relacional (No SQL) basada en documentos. En lugar de guardar tablas, se guardan objetos y documentos JSON. MongoDB agiliza mucho las consultas a base de datos, haciéndolas más rápidas y sencillas. Esto es importante si se trabaja con una SPA, como es el caso. Para definir la base de datos se utiliza Mongoose.

⁵ Framework: esquema, marco de trabajo, o esqueleto para desarrollar una aplicación. Sería como un esquema o un patrón a seguir.



Por último, AngularJS es un framework desarrollado y mantenido por Google para JavaScript. Con AngularJS podemos interactuar con el DOM (Data Object Model) de forma mucho más sencilla de cómo lo haríamos con JavaScript puro y en tiempo real de manera asíncrona, sin refrescos.

Además, el visor utiliza KonvaJS para los dibujos y manejo de Canvas. KonvaJS es un framework para HTML5 pensado para dibujar y manejar contextos 2D. Konva permite interactuar con Canvas creando capas y grupos, y proporciona funciones de dibujo como puede ser crear círculos, líneas, polígonos, rectángulos, etc... Las herramientas de dibujo del visor de imágenes hacen uso de estas funciones.

Por otro lado, al tratarse de un visor de imágenes DICOM almacenadas en la nube, estas deben de estar correctamente anonimizadas, así pues, no podemos encontrar el nombre real del paciente, ni su fecha de nacimiento, ni ningún tipo de información sensible que nos de información de la persona que se ha realizado dichas pruebas.



Capítulo 2. Objetivos

El objetivo de este trabajo de fin de grado consiste en el desarrollo e implementación de un algoritmo que permita evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer usando el estándar RECIST en su versión 1.1 e integrarlo en una herramienta software en el visor QUIBIM Precision[®], que satisfaga la necesidad actual de aplicación de los criterios de una forma rápida, sencilla, y sobre todo reduciendo el posible error humano que puede cometerse al realizar el estudio de forma manual.

La herramienta debe ser capaz de realizar las siguientes tareas:

- Visualización de diferentes instantes temporales (en instante inicial y en seguimiento) en vista partida.
- Integración total de las diferentes vistas del visor por separado, pudiendo trabajar en ambas.
- Asignación de lesiones según su localización (órgano), y posibilidad de establecer lesiones diana o no diana al inicio del estudio.
- Posibilidad de asignación rápida de lesiones en el siguiente instante temporal, para mejorar la experiencia al usuario y evitar equivocaciones al nombrar las mismas lesiones.
- Avisar al usuario en caso de violar las normas de uso RECIST, como puede ser: intentar asignar más de cinco lesiones diana; intentar asignar más de dos lesiones diana por órgano.
- Sobre un contorno de una lesión, dibujar y calcular el eje largo, y el eje perpendicular más largo a este.
- Visualización de una tabla de resultados que contenga:
 - El criterio RECIST para las lesiones diana, las lesiones no diana y la respuesta general.
 - La suma de diámetros y el cambio en porcentaje entre un instante temporal y el siguiente.
 - Indicador de nuevas lesiones.
 - Tabla de seguimiento de lesiones.
- Guardar en base de datos el estudio RECIST y su suma de diámetros para posterior comparación en los criterios RECIST.



Capítulo 3. Metodología

3.1 Seguimiento del proyecto

El seguimiento del proyecto se ha realizado mediante reuniones semanales con Ana Jiménez Pastor, cotutora de este proyecto, e ingeniera de análisis de imagen e I+D en QUIBIM S.L., así como con Ángel Alberich-Bayarri, fundador y CEO de QUIBIM S.L.

3.1.1 Primera fase

La primera fase del proyecto albergaba la adaptación y familiarización por parte del autor a las tecnologías usadas por QUIBIM en su plataforma *Quibim Precision*[®]. Estas tareas incluyen familiarizarse con el entorno MEAN Stack, obtener soltura trabajando con Jade (HTML transpilado), u obtener conocimientos en AngularJS. Además, el proyecto también cuenta con una parte de backend desarrollada en Express y NodeJS, y se han usado bases de datos no relaciones MongoDB.

3.1.2 Segunda fase

En segundo lugar, el autor comenzó a usar la plataforma *Precision Care* de QUIBIM con el fin de empezar el desarrollo. Para ello, se planteaban unos objetivos semanales plasmados en un documento Word en el PC para llevar un control semanal de los cambios realizados y los objetivos. Es importante llevar este control pues es más fácil plantear unos objetivos pequeños para poco a poco ir sumando hacia el objetivo más grande, que era la finalización de la herramienta.

Todos estos cambios semanales se sincronizaban online utilizando una herramienta de control de versiones basada en Git, por lo que en todo momento se podía volver atrás en caso de error.

3.1.3 Tercera fase

Para finalizar, la herramienta ha sido puesta a prueba en estudios reales para comprobar su funcionamiento y detectar errores en su funcionamiento o en el algoritmo realizado. Se han comprobado todos los criterios RECIST uno a uno para realizar la validación.

Capítulo 4. Desarrollo y resultados

En este capítulo se detallarán los pasos realizados por el autor del proyecto para la realización de la herramienta de evaluación de respuesta al tratamiento, desde los primeros pasos creando la herramienta de medición de ganglios linfáticos hasta el informe con los resultados finales.

4.1 Adaptación del visor de imágenes para albergar dos instantes temporales

Una de las tareas más costosas y amplias llevadas a cabo en este proyecto, ha sido la de adaptar el visor de imágenes para poder trabajar simultáneamente con dos estudios diferentes, adquiridos en temporales distintos.

Inicialmente el visor de imágenes estaba preparado para trabajar con el estudio seleccionado (una exploración en una fecha concreta) y las series que contenía este estudio. Puede parecer tentador simplemente trabajar con un estudio, y añadir las series que hagan falta para el cálculo de RECIST, para no tener que cambiar la estructura entera del visor, pero por la naturaleza de los estudios, esto no es posible.

Un estudio está ligado al instante temporal en que se adquirieron sus series. Por poner un ejemplo, si un paciente debe realizarse un estudio de TC, todas las adquisiciones que se realicen mientras el paciente se encuentre en el escáner serán series del mismo estudio, por ejemplo, si se suministra un agente de contraste al paciente, podemos realizar distintas adquisiciones que corresponderán a instantes en los que el contraste se encuentre atravesando distintos lugares y, como resultado, obtendremos imágenes con distintos contrastes (p.ej.: en un estudio de hígado podemos obtener una serie correspondiente a la fase portal, que coincide cuando el contraste atraviesa la vena porta; o correspondiente a la fase arterial, que coincide cuando el contraste atraviesa las arterias hepáticas).

4.1.1 Estado inicial del visor de imágenes Quibim Precision®

En un primer momento el visor trabajaba con un solo estudio. En la Figura 9 se puede observar la apariencia que presentaba inicialmente el visor de imágenes.

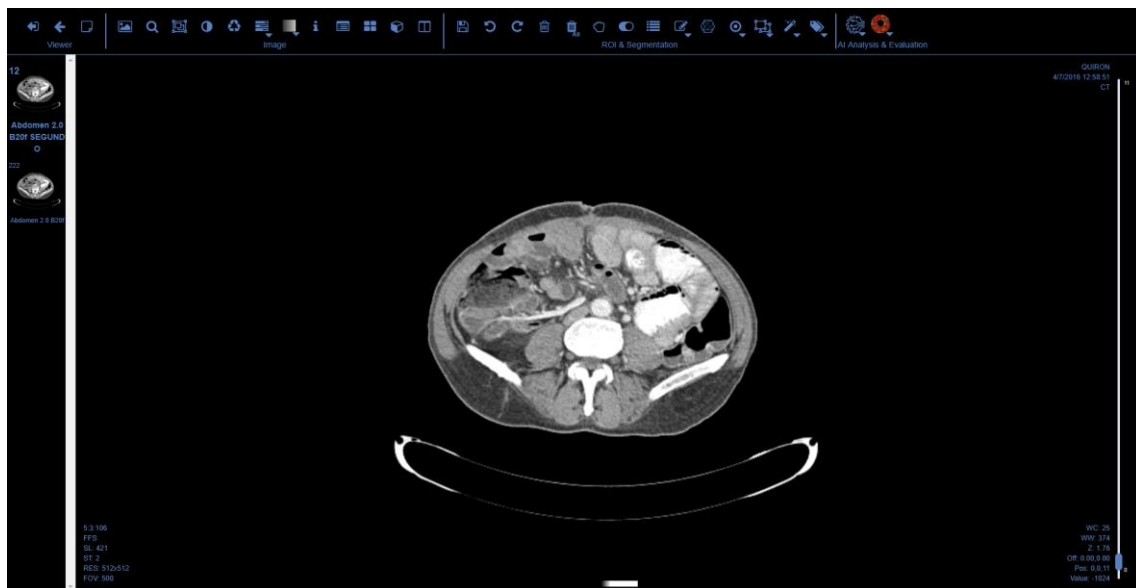


Figura 9. Visor de imágenes inicial Quibim Precision®

En el lateral de la ventana, podemos observar una sección (Figura 9) donde se muestran todas las series del estudio correspondiente y que podemos visualizar para trabajar con ellas en el visor.

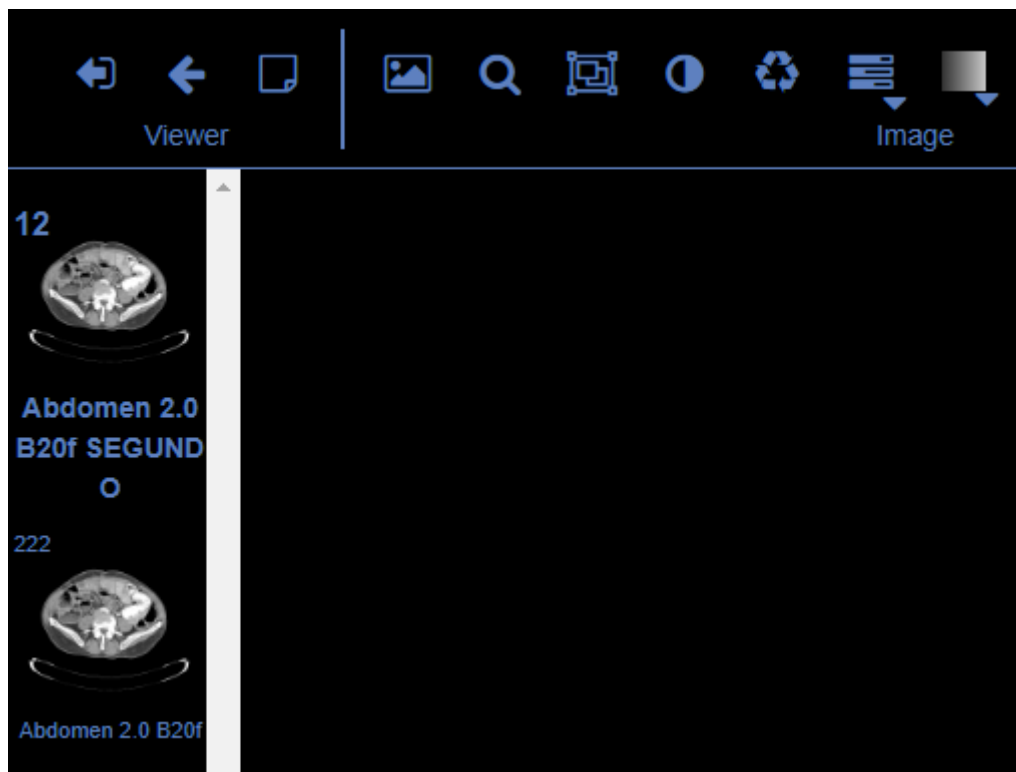
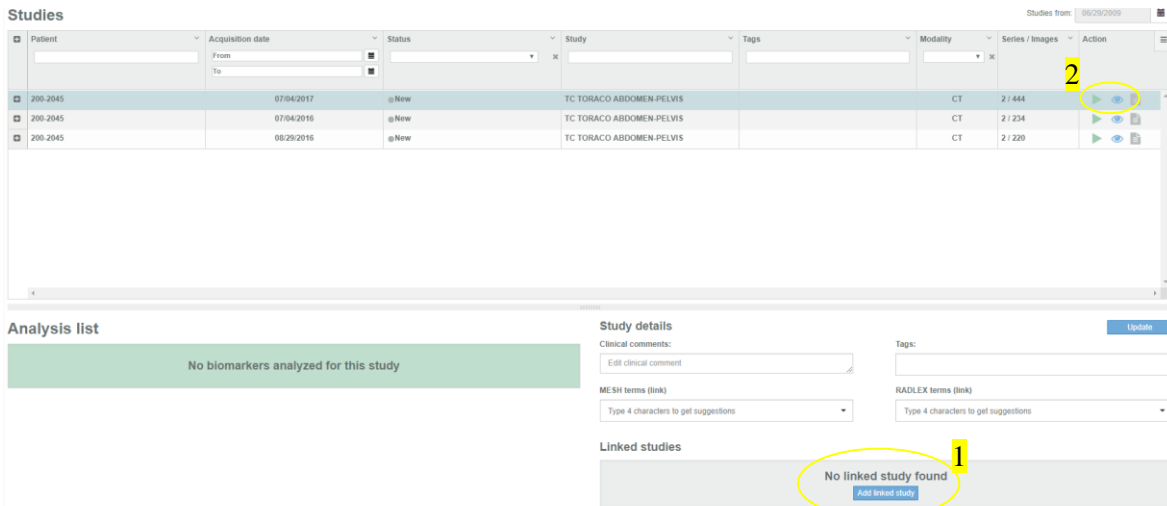


Figura 10. Detalle de la barra seleccionable de series DICOM del visor inicial Quibim Precision®

La primera cuestión por resolver consistía en cómo hacer para mostrar en esa misma barra las series pertenecientes a otros estudios, pues el visor estaba estructurado de tal forma que permitía trabajar únicamente con series del mismo estudio.

Sin embargo, no era suficiente con cargar todas las series de diferentes estudios del mismo paciente, pues puede haber estudios que pertenezcan a adquisiciones que el paciente se hubiera realizado en el pasado, o que no tengan nada que ver con el estudio radiológico a realizar. Por lo tanto, para solventar esto, se hizo uso de una propiedad que la misma plataforma Quibim Precision® ya permitía: enlazar los estudios mediante un campo en la base de datos que indique los identificadores de los estudios que están enlazados. Gracias a esta vinculación de estudios, se adaptó el código fuente para que, tras la llamada pertinente a base de datos, se recuperaran y mostraran en dicha barra las series del estudio seleccionado, y, además, todas las series de los estudios enlazados entre sí.

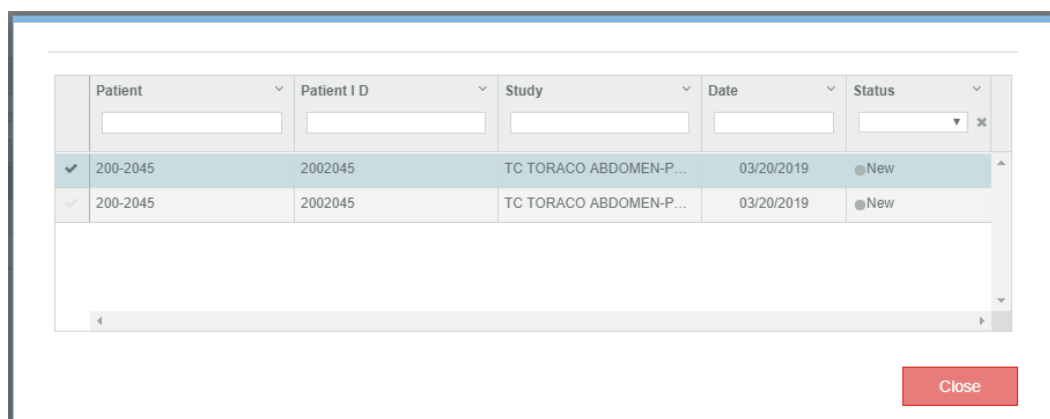


The screenshot shows a web interface for managing studies. At the top, there are filters for Patient, Acquisition date, Status, Study, Tags, Modality, and Series/Images. Below this is a table with columns for Patient ID, Acquisition date, Status, Study name, Modality, and Series count. Three rows are visible, all for patient 200-2045 and study 'TC TORACO ABDOMEN-PELVIS'. The 'Action' column contains icons for viewing and linking. A yellow circle labeled '2' highlights these icons. Below the table is an 'Analysis list' section with a message 'No biomarkers analyzed for this study'. To the right is a 'Study details' section with fields for clinical comments, MESH terms, and RADLEX terms. Below that is a 'Linked studies' section with a message 'No linked study found' and a blue button labeled 'Add linked study' circled in yellow with a '1' label.

Figura 11. Vista general de los estudios, antes de acceder al visor

En la Figura 11, podemos observar una vista general del panel que muestra todos los estudios del usuario, con los diferentes campos donde identificar el paciente, la fecha del estudio, el nombre, y más información variada.

Al pulsar en el botón marcado con la elipse amarilla número 1, nos da la posibilidad de enlazar los estudios del modo que se muestra en la Figura 12.



The screenshot shows a dialog box titled 'Estudios enlazados'. It contains a table with the following data:

Patient	Patient ID	Study	Date	Status
200-2045	2002045	TC TORACO ABDOMEN-P...	03/20/2019	New
200-2045	2002045	TC TORACO ABDOMEN-P...	03/20/2019	New

A red 'Close' button is located at the bottom right of the dialog box.

Figura 12. Estudios enlazados

Desde este momento, los estudios almacenan en un campo en la base de datos el identificador único de los estudios a los que está enlazado.

Por último, al pulsar en el símbolo del ojo que encierra la elipse número 2 de la figura 11, iniciamos el visor cargando en un primer lugar la primera serie del estudio que hemos seleccionado.

Sin embargo, no todo está hecho, todavía hay que adaptar la llamada a base de datos para recuperar los estudios enlazados, y adaptar la plantilla Jade para mostrar ambos estudios.

4.1.2 Adaptación de la barra lateral

Una vez tenemos accesible el identificador único que nos indica el estudio o los estudios enlazados, debemos adaptar la plantilla Jade para que nos muestre, además de las series del estudio seleccionado, las series de todos los estudios enlazados con el fin de ser accesibles durante el estudio RECIST.

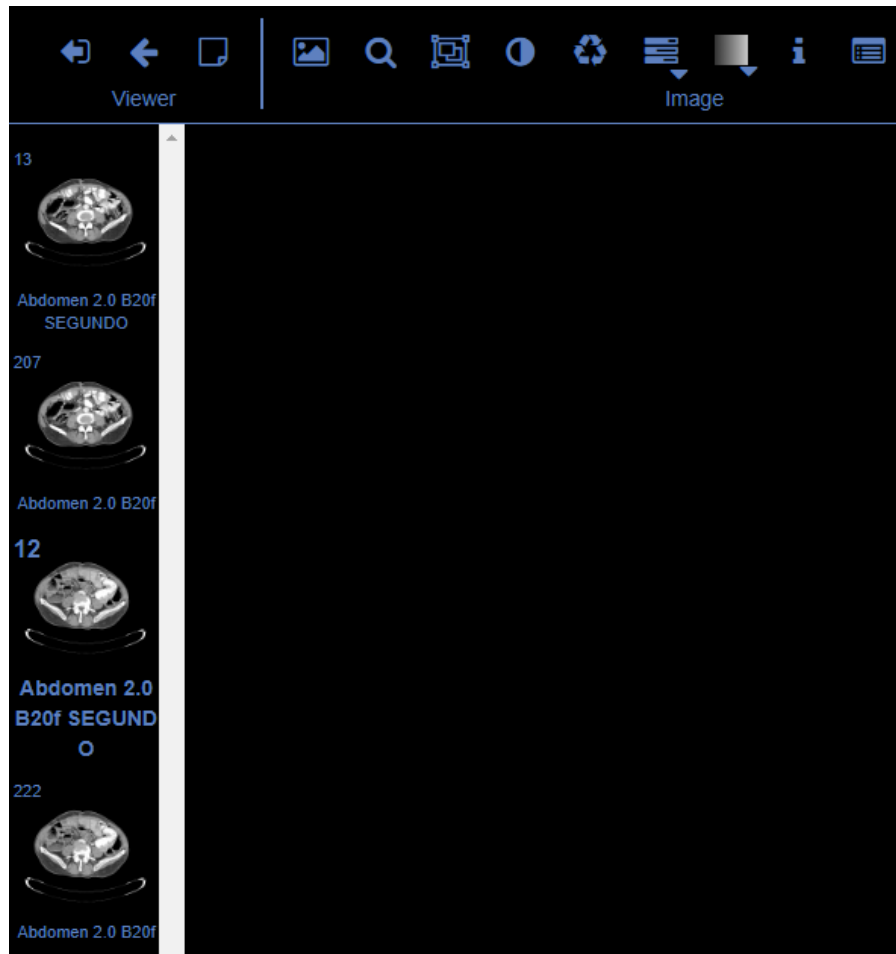


Figura 13. Detalle de la barra lateral donde se muestran las series

Como se puede observar en la Figura 13, una vez se enlazaron ambas series, se adaptó la llamada a la base de datos para recuperar también las enlazadas, y se adaptó la plantilla Jade, pudimos mostrar todas las series de los estudios cargados en la barra.

Sin embargo, tal cual se muestran las series en la Figura 13, carecemos de información sobre a qué estudio pertenece cada serie, ni de que modalidad se trata. Por lo tanto, se realizaron unas modificaciones en la plantilla Jade para ofrecer una visualización más intuitiva.

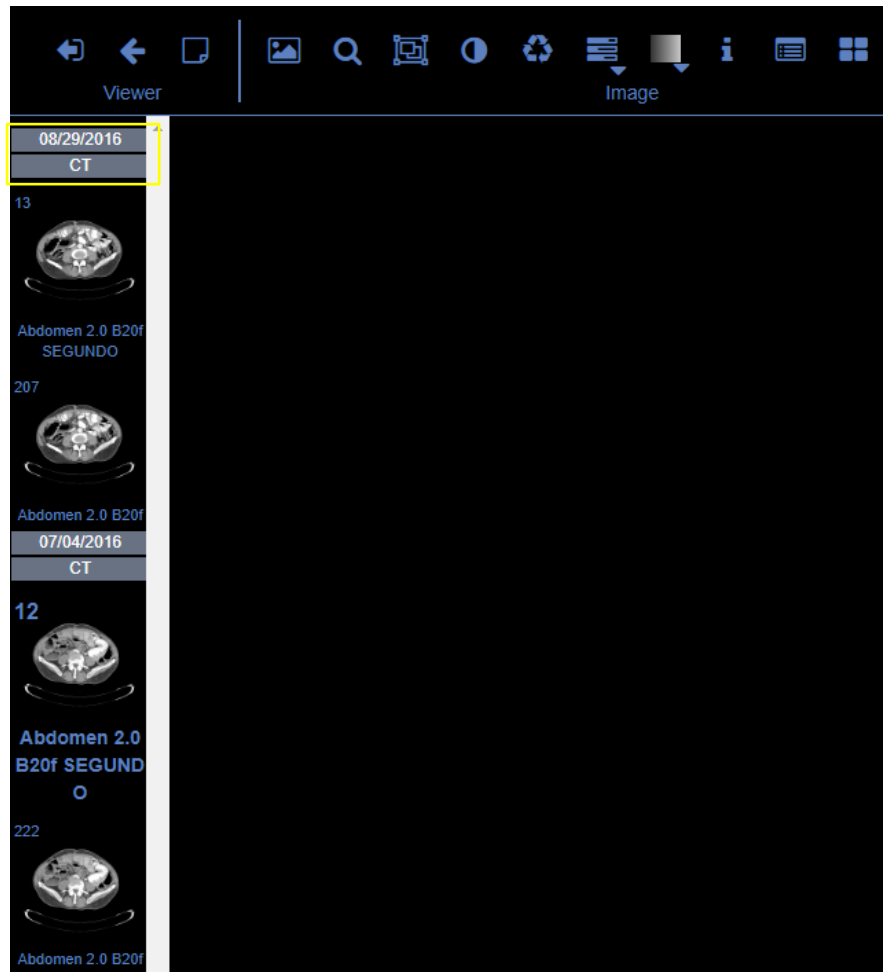


Figura 14. Detalle final de la barra lateral

Como se observa en la Figura 14, se ha añadido la información de la fecha del estudio y la modalidad de este en forma de separador horizontal. La modalidad es un dato meramente informativo, para que el usuario sepa en todo momento que no ha enlazado por error dos estudios con una modalidad diferente, porque finalmente el algoritmo RECIST detecta automáticamente la modalidad y adapta sus criterios a la modalidad del estudio.

Además, se adaptó el orden en el que los estudios aparecen en la barra, mostrándose primero los estudios más recientes y acabando por los más antiguos. De esta forma, el radiólogo tiene de manera más accesible los estudios nuevos pendientes de analizar.

4.1.3 *Instanciación de dos vistas del visor en pantalla dividida*

El siguiente paso por realizar consiste en añadir la posibilidad de visualizar dos series diferentes en el visor. Para ello, se adaptó la herramienta ya existente que permitía añadir otra vista de una serie del mismo estudio, sin poder hacer ningún tipo de interacción más allá de navegar a través de sus cortes.

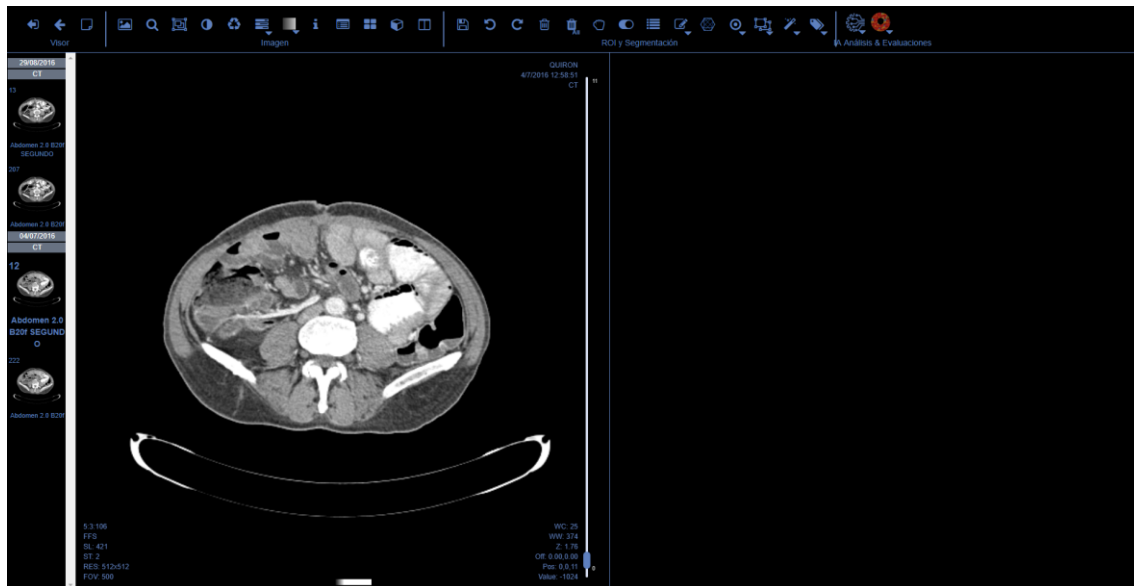


Figura 15. Vista separada en dos del cuerpo del visor

Esta adaptación consistió en hacer que todas las herramientas de la cabecera del visor funcionaran de forma autónoma para cada instancia. Todas las herramientas integradas en el visor (zoom, dibujo, cambio de contraste...) funcionan mediante eventos. Hay un evento encargado de localizar donde se ha pulsado con el ratón para entonces poner en marcha la herramienta seleccionada sobre el visor dado.

Por ejemplo, si seleccionamos la herramienta de ajuste de contraste, al hacer click sobre la imagen del visor y arrastrar hacia arriba y hacia abajo, podemos corregir el contraste de la imagen gracias a que hay un evento encargado de llamar a la función que se encarga de ajustar el contraste de la imagen de ese visor.

Sin embargo, esto no ocurría en el segundo visor, dado que a nivel de front-end no había eventos definidos para ajustar contraste, o en general usar cualquier herramienta.

La solución final consistió en definir una serie de eventos asociados a la plantilla Jade que hacía referencia al segundo visor instanciado, consiguiendo, de este modo, tener dos aplicaciones ejecutándose al mismo tiempo sin solaparse entre ellas.

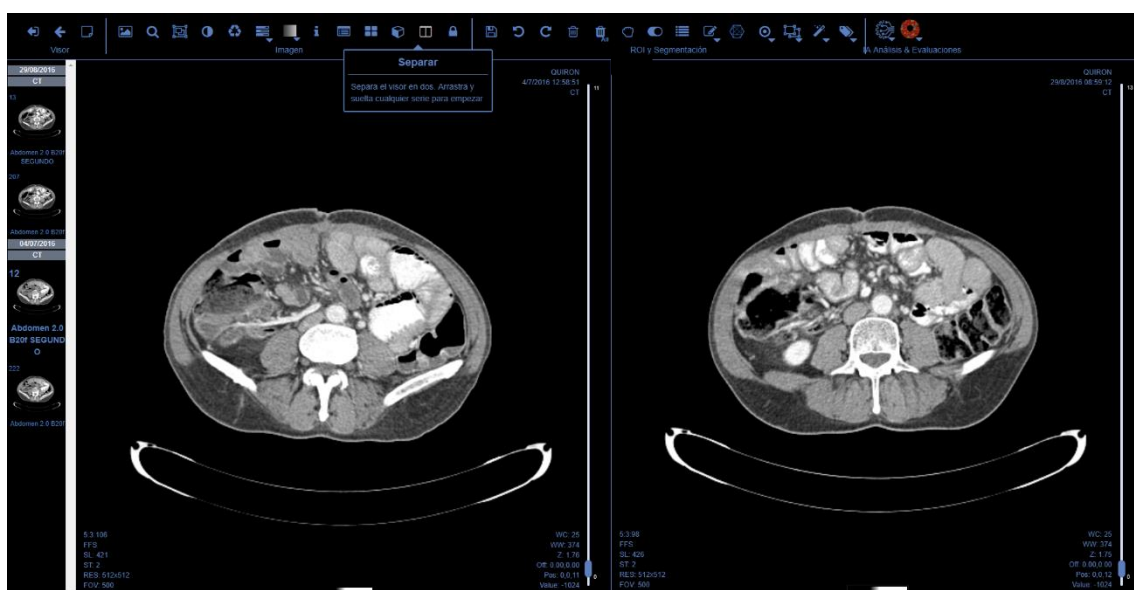


Figura 16. Dos instancias del visor en la misma aplicación

4.2 Herramienta de captura de imagen

Durante el desarrollo del proyecto se pensó en añadir al visor la capacidad de poder capturar instantáneas del trabajo realizado, para facilitar la labor del usuario y no tener que hacer uso de herramientas externas.

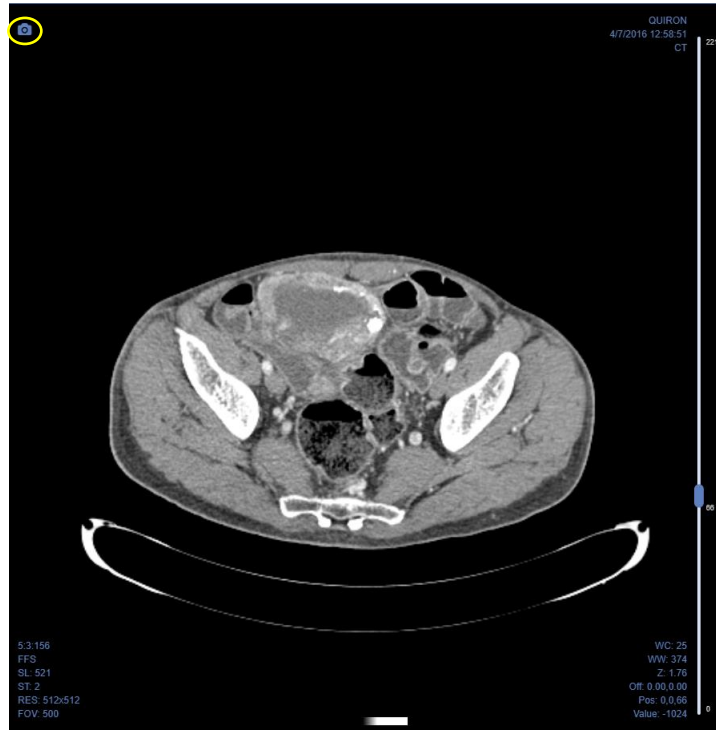


Figura 17. Detalle del visor de imágenes, con el icono de la función de instantáneas en la esquina superior izquierda

En la Figura 18, se muestra un ejemplo de una instantánea capturada por la herramienta.

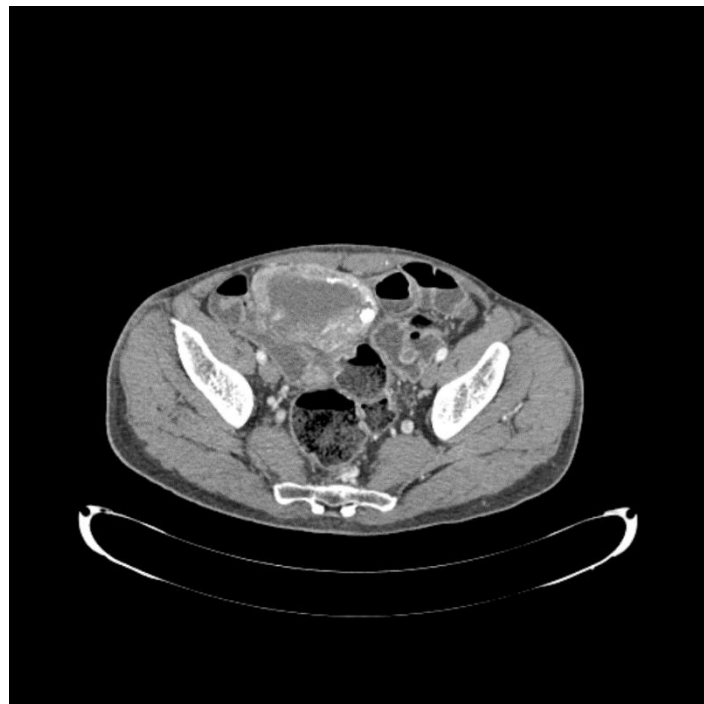


Figura 18. Instantánea tomada usando la herramienta de capturar instantáneas

Esta herramienta hace uso de una función de JavaScript para convertir un Canvas, en este caso el del corte en el que nos situemos, y todos los dibujos que hayan trazados sobre él a una plantilla que se almacena en una variable, y posteriormente se descarga al usuario en local.

4.3 Herramienta de sincronización de series

Ahora ya tenemos una barra lateral donde podemos cargar en el visor dos series de diferentes estudios y contamos con todas las herramientas necesarias para interactuar sobre ambas. Sin embargo, se nos plantea un dilema más.

Cuando el usuario visualiza dos series diferentes pertenecientes a un mismo caso RECIST, quiere poder navegar entre los cortes de ambas con el fin de poder ver la misma región anatómica en la serie que se adquirió previamente, y la actual. De esta forma, es más sencillo moverse por los cortes de la serie para identificar la lesión y realizar el seguimiento de esta.

QUIBIM ya tenía en parte solucionado este tema, pero la herramienta sufrió una serie de modificaciones que detallaremos a continuación.

4.3.1 Funcionamiento de la herramienta

Todas las adquisiciones realizadas con el estándar DICOM cuentan con un campo que indica la posición del paciente en la máquina denominado “ImagePositionPatient”.

Este parámetro nos indica la posición de la máquina en la que el corte ha sido adquirido, tanto en transversal, coronal, como sagital.

```

▼ x00200032:
  name: "ImagePositionPatient"
  ▶ value: (3) ["-249.51171875", "-397.51171875", "-211"]
  ▶ __proto__: Object
▼ x00200037:
  name: "ImageOrientationPatient"
  ▶ value: (6) ["1", "0", "0", "0", "1", "0"]
  ▶ __proto__: Object

```

Figura 19. Cabecera de un corte DICOM mostrando la posición del paciente en la máquina

Para series realizadas en un mismo instante, simplemente podemos sincronizar ambos cortes haciendo coincidir dicho parámetro. Esto es, si por ejemplo en el corte 160, tenemos un “ImagePositionPatient” de ‘-211’, simplemente deberemos hacer un barrido por la serie del otro visor para localizar el corte en el que dicho parámetro coincide.

Al cargar ambas series en el visor, esta queda sincronizadas automáticamente (Ver Figura 20).

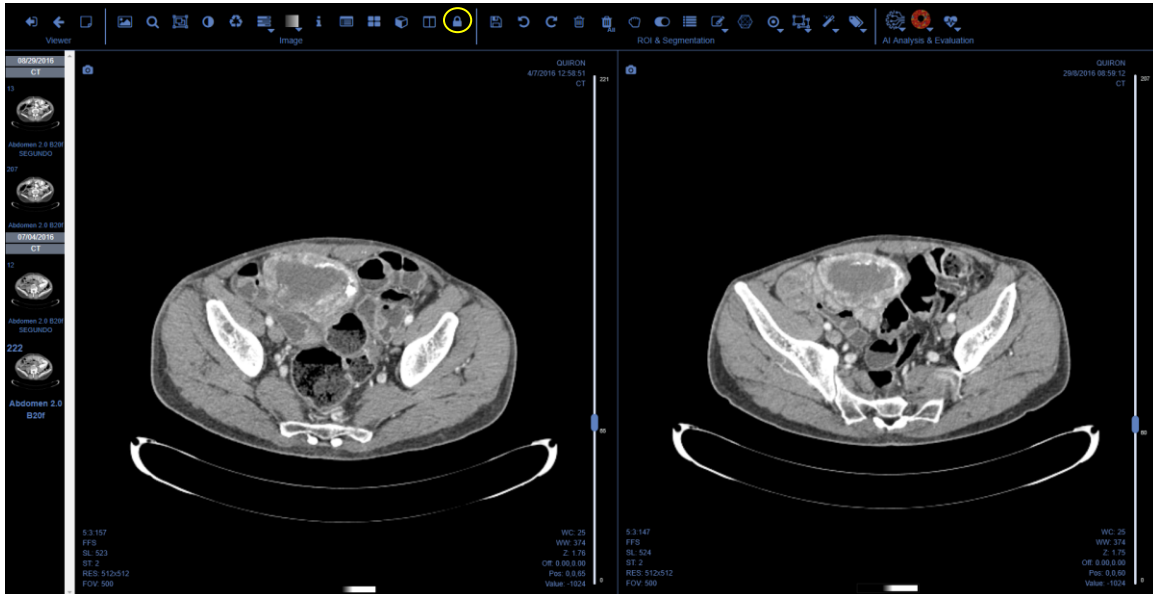


Figura 20. Series sincronizadas, mostrando un aparente desfase en los cortes

Sin embargo, esto funciona muy bien para cuando el paciente no se ha movido, y entonces el corte en ambas series coincide con el valor del parámetro, pero cuando el paciente vuelve para realizarse otra adquisición un tiempo después para evaluar la respuesta al tratamiento, es altamente improbable que se coloque exactamente igual que la última vez (Ver Figura 20).

4.3.2 Adaptación de la herramienta a series de diferentes estudios

Antes de adaptar la herramienta se pensó en añadir otra herramienta dedicada a sincronizar las series cuando la sincronización basada en la posición del paciente en la máquina fallara.

Sin embargo, por experiencia al usuario se decidió simplificar esta herramienta englobando a las dos en la misma, de tal manera que si el usuario detectaba que había un error en la sincronización entre ambas pudiera de forma manual corregir dicho error, desactivando la herramienta y corrigiendo el corte.

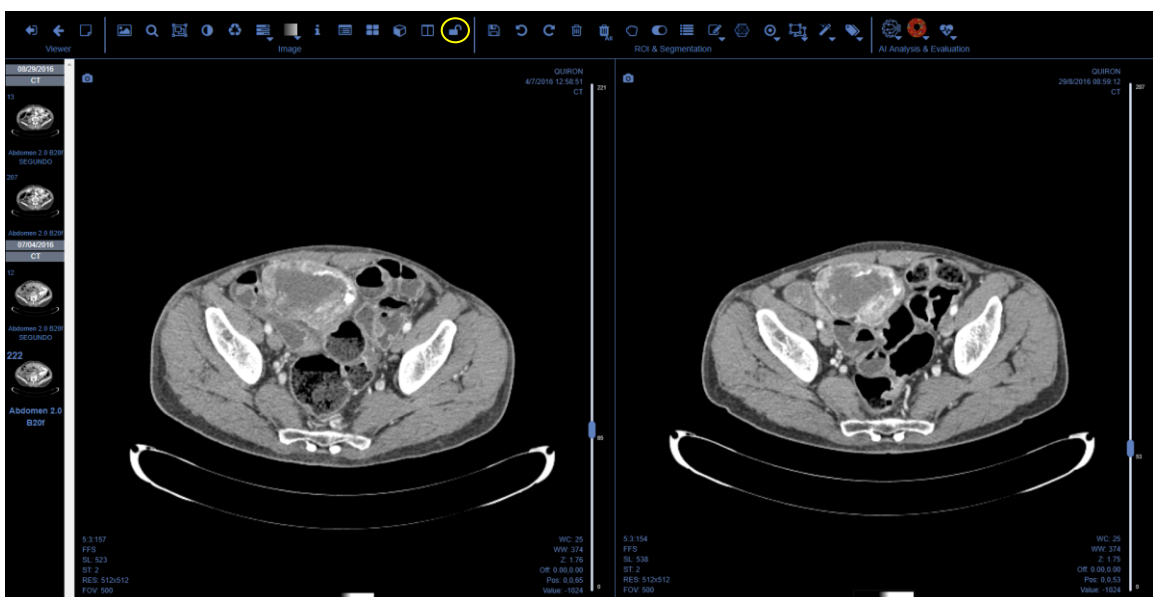


Figura 21. Series desincronizadas, pero en el mismo corte anatómico

Para corregir el desfase entre ambas series de forma manual, se hace uso de uno de los botones en la barra de herramientas (Figura 21). El candado cerrado indica que ambas series se van a mover simultáneamente. En el caso de que la sincronización automática, basada en el *ImagePositionPatient* haya fallado, primero debemos desactivar la sincronización pulsando en el candado (aparecerá abierto) y, en una de las series ir navegando por los cortes de la imagen hasta que veamos que los cortes de ambas series coinciden, momento en el cual, volvemos a pulsar en el candado (aparecerá cerrado) para volverlas a sincronizar, pero ahora teniendo en cuenta el desfase definido.

4.4 Localización de las lesiones

Es de especial relevancia establecer en qué órgano se encuentra la lesión, pues según los criterios RECIST como máximo puede haber dos lesiones diana en un mismo órgano, y el resto deben asignarse a no diana.

Así pues, debíamos añadir información a las ROI⁶ que fuesen a ser usadas para el algoritmo de RECIST, en este caso: la herramienta de contornos y la regla.

Además del órgano sobre el cual la ROI había sido dibujada, también había que añadir información sobre si la lesión se trataba de una lesión diana o no diana.

4.4.1 Órgano, lesión diana, y hallazgo

La lista de órganos contemplada es la siguiente:

- Pulmón
- Hígado
- Ganglio linfático
- Colon
- Próstata
- Pecho
- Páncreas
- Riñón
- Bazo

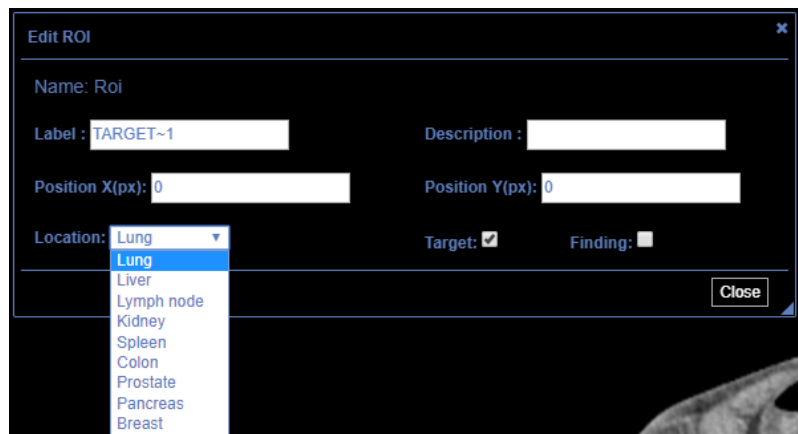


Figura 22. Detalle de la edición de ROI con lista de órganos y casillas de verificación

En la Figura 22 se puede visualizar el desplegable añadido a la edición de ROI, y dos casillas de verificación, una indica si la lesión es diana (o no, si se deja en blanco) y la última indica si se trata de un hallazgo.

⁶ Region Of Interest: literalmente, ‘región de interés’

Los hallazgos son lesiones, pudiendo ser incluso de carácter benigno, de los que simplemente se debe indicar su presencia y localización. No se tienen en cuenta para el cálculo de los criterios RECIST.

4.4.2 Nomenclatura y numeración automática de lesiones

Además de añadirse la posibilidad de indicar el órgano, si es lesión diana, o hallazgo, sobre el que está dibujada la ROI, se añadió la posibilidad de que las lesiones pudiesen nombrarse de forma automática con el fin de mejorar la experiencia del usuario, evitando que este, si no quiere nombrar de forma manual una lesión, simplemente pueda indicar el órgano y si es diana o no, consiguiendo un nombramiento automático por defecto.

El funcionamiento es el siguiente. Primero se hace uso de la herramienta de dibujo para crear la ROI, y a continuación pulsando dos veces sobre ella se abre el cuadro de edición mostrado en la Figura 23.

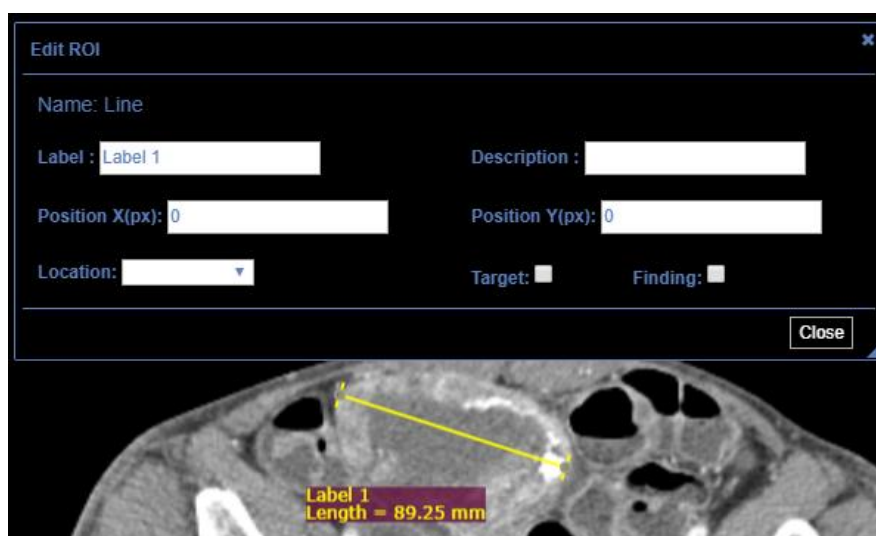


Figura 23. ROI sin información de localización

Como podemos observar en la Figura 23, al crear una ROI, obtenemos una etiqueta genérica que hace referencia a la etiqueta seleccionada en el visor. En este caso “Label 1”, que es representada con el color amarillo. Pero en el momento de añadir localización a la ROI, se cambia la etiqueta.

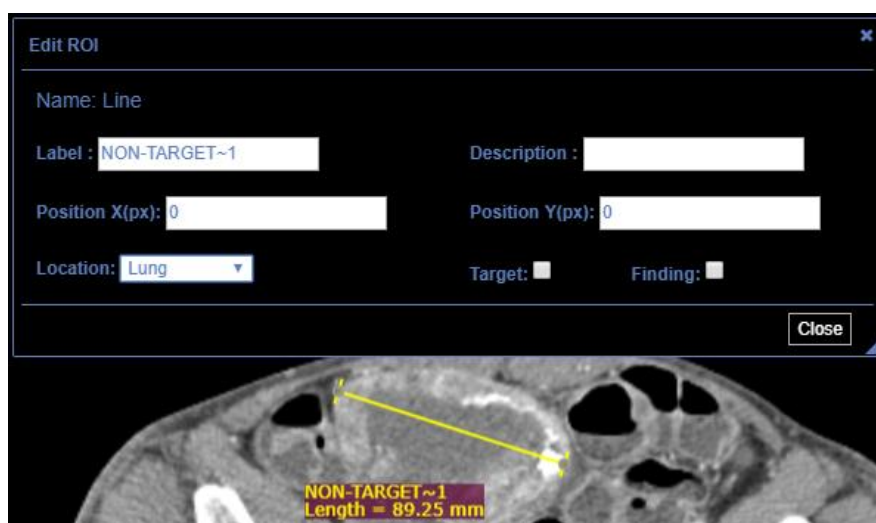


Figura 24. ROI con información de localización

Si nos fijamos en la Figura 24, una vez se selecciona la localización de la lesión, automáticamente se establece una etiqueta para la misma, de la forma “NON-TARGET~X”, siendo “X” el número de lesiones no diana que en el momento de asignarse existían entre todos los cortes de la serie.

El siguiente paso será concluir si la lesión que acabamos de dibujar debe ser lesión diana, no diana, o un hallazgo. No hace falta que el usuario decida en el momento, puede identificar visualmente y dibujar todas las ROI y una vez el trabajo esté hecho, entonces decidir cuál será lesión diana y cual no. En el momento que el usuario active la casilla de lesión diana, si considera que esta lo es, automáticamente la etiqueta de la lesión se cambiará de “NON-TARGET~X” a “TARGET~X”

Finalmente, se muestra a continuación un ejemplo de hallazgo.

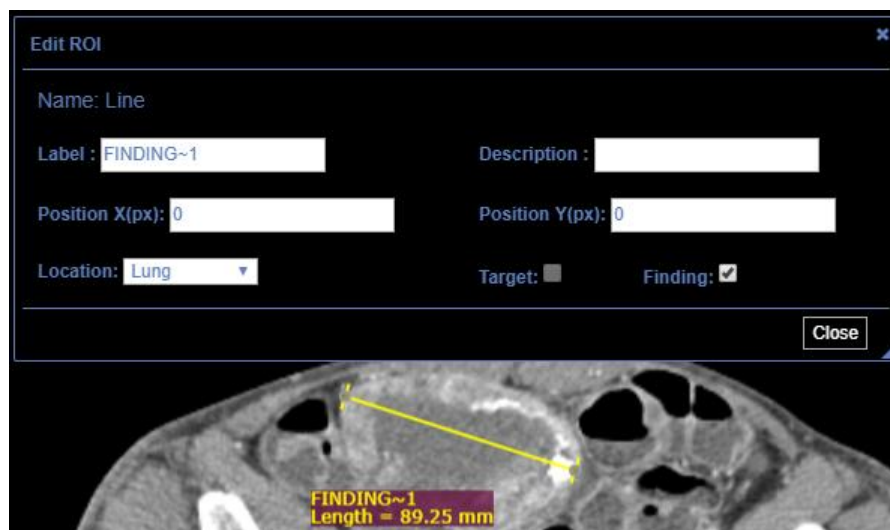


Figura 25. ROI con información de localización siendo hallazgo

Si nos fijamos en la Figura 25, una vez marcamos la ROI como hallazgo, obtenemos otro nombre generado automáticamente con el mismo formato, pero está vez indicando que se trata de un hallazgo.

Por último, cabe comentar que en caso de que el usuario decida etiquetar la lesión de forma manual, su etiquetado es respetado, y entonces, aunque el usuario marque la casilla de lesión diana o hallazgo, la etiqueta no se cambia.

En la Figura 26 podemos ver un ejemplo de una ROI con una etiqueta personalizada

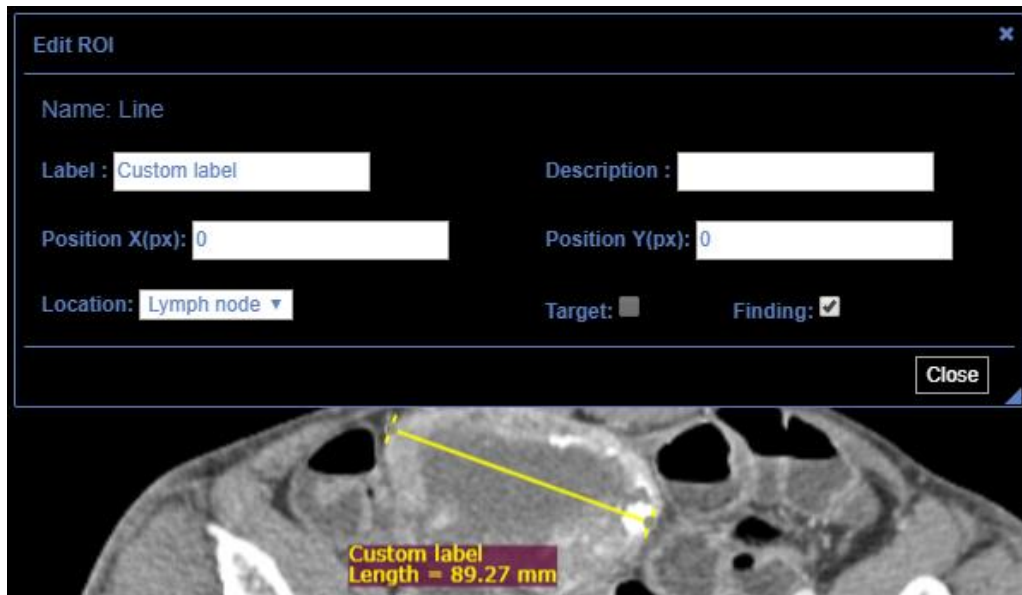


Figura 26. Detalle de la edición de ROIs con etiqueta personalizada

4.4.3 Autocompletado para lesiones

Para el estudio de seguimiento (segundo instante temporal), se añadió la posibilidad de establecer la etiqueta de la lesión eligiéndola de una lista de nombres, correspondientes a los que ya se definieron en el primer instante temporal. Esto es de especial utilidad ya que evita errores tipográficos en la escritura de los nombres de las lesiones.

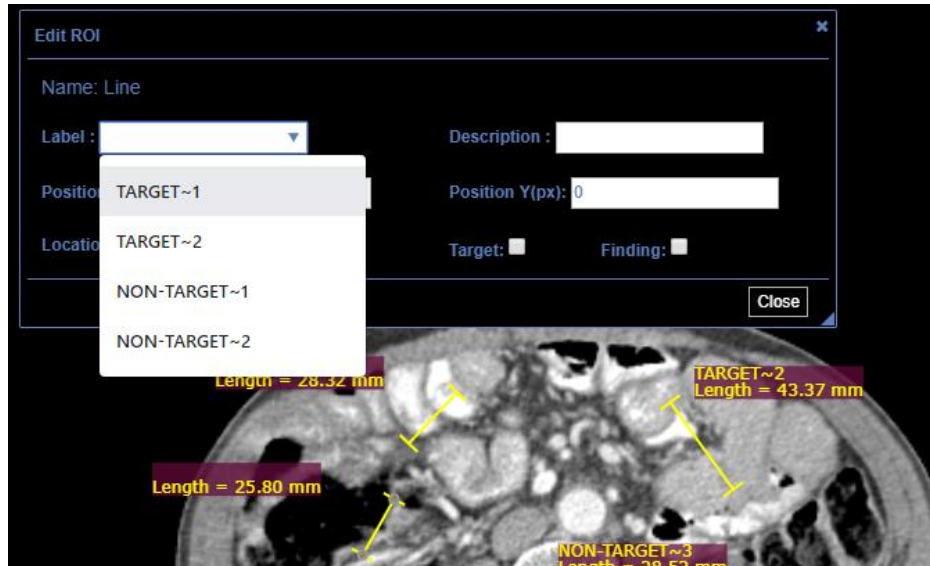


Figura 27. Autocompletado de lesiones

El usuario selecciona cualquiera de las etiquetas existentes en el visor correspondiente al instante inicial del estudio, autocompletándose el nombre de la lesión, su localización, y el tipo de lesión (diana, no diana o hallazgo).

4.5 Herramienta de regla para medición de diámetros

En un primer momento, se optó por utilizar la herramienta de reglas para el algoritmo RECIST, la cual hace uso de la librería KonvaJS para trazar una línea cuya longitud se cuantifica mediante

la distancia en píxeles entre los puntos inicial y final de la regla, convirtiéndola posteriormente a milímetros.

Este tipo de herramienta es bastante sencilla de usar y muy rápida, no obstante, el factor humano de tener que decidir cualitativamente cual es el eje largo, sin tener que dibujar varias reglas para confirmarlo, motivaba el desarrollo de una solución más automatizada.

Además, los ganglios linfáticos patológicos requieren de una segunda medida perpendicular al eje largo, por lo que finalmente tenemos dos mediciones que pueden no ser exactas, y si se van sumando distintos errores de medición puede dar lugar a resultados erróneos en el criterio de evaluación al tratamiento.

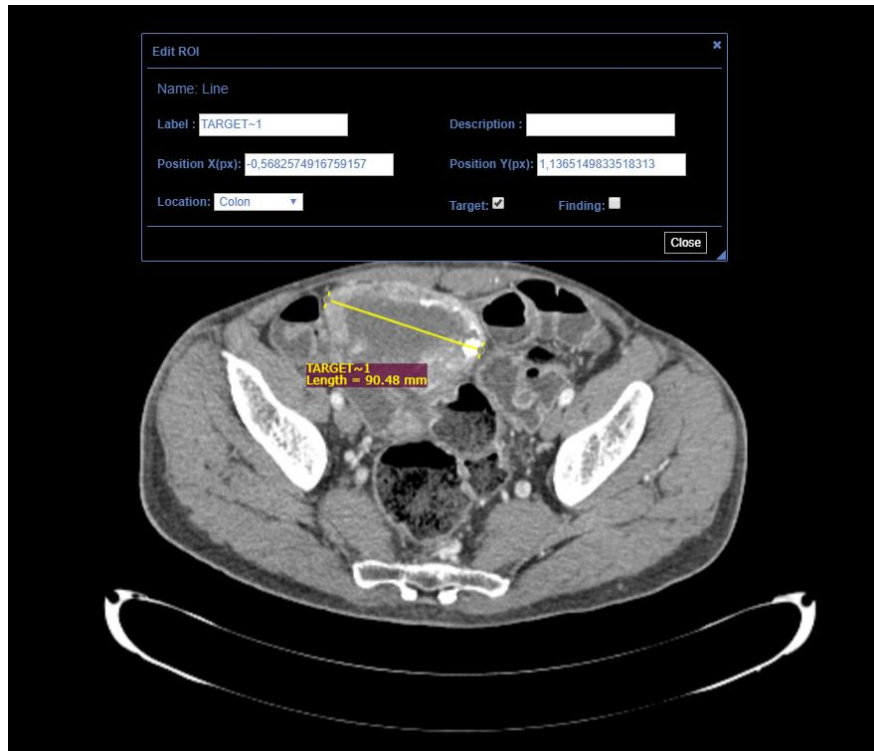


Figura 28. Regla dibujada sobre una lesión

4.6 Herramienta de contornos para evaluación automática de diámetro máximo

Una de las partes más críticas de evaluar una lesión es el dibujar el diámetro máximo, ¿Cómo podemos saber qué el diámetro medido es realmente el máximo? A raíz de esta cuestión, y de la necesidad de dibujar una perpendicular máxima al diámetro máximo para la evaluación de los ganglios linfáticos, surgió esta idea.

Dado que somos humanos, a simple vista no podemos discriminar de forma precisa si el diámetro dibujado es realmente el máximo, se propuso aprovechar la herramienta de segmentación semiautomática, basada en contornos adaptables según los gradientes de la imagen, ya implementada previamente en el visor de imágenes, para de forma automática dibujar una regla señalando el diámetro máximo del contorno.

4.6.1 Estado inicial de la herramienta de contornos semiautomática

En un primer momento la herramienta de contornos era capaz de dibujar de forma semiautomática un contorno con una serie de pulsaciones del ratón. El contorno dibujado nos ofrece cierta información cuantitativa en referente al área contorneada, mostrada en una etiqueta.

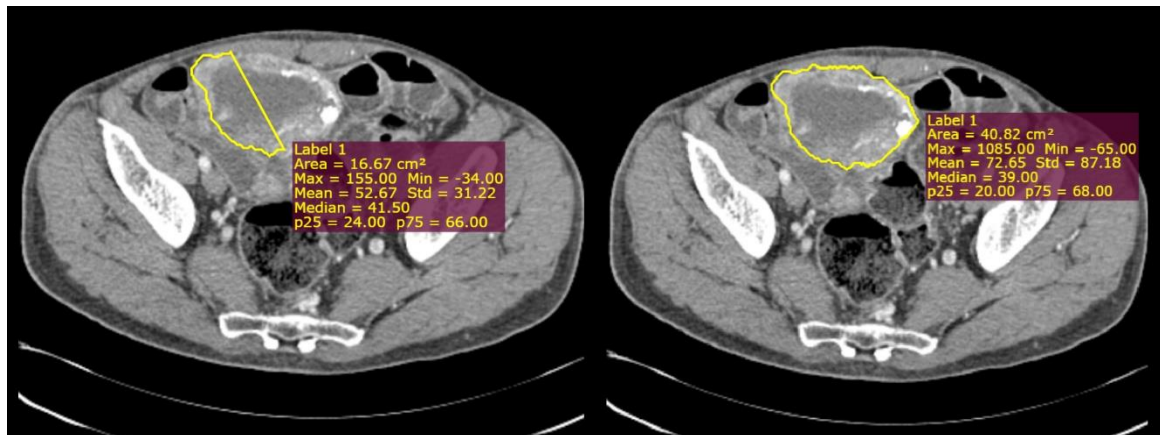


Figura 29. Funcionamiento de la herramienta de contorno (Antes a la izquierda, después derecha)

Si nos fijamos en la Figura 29, el funcionamiento de la herramienta de contorno consiste en el siguiente proceso: dada una pulsación inicial del ratón cerca al contorno de una lesión, busca los gradientes altos de contraste de manera interactiva con el arrastre del ratón para ir dibujando el contorno más adecuado.

Esta Figura basada en la librería KonvaJS de JavaScript genera una serie de puntos que se unen por líneas que dan como resultado un contorno.

4.6.2 Primera idea, dibujar una regla sobre el diámetro máximo

La figura está compuesta por una serie de puntos, por los cuales podemos medir la distancia en píxeles entre cada uno de ellos.

La primera solución que se planteó fue la siguiente, partiendo del contorno, se calcularon los dos puntos más alejados del mismo y se dibujó una regla entre estos.

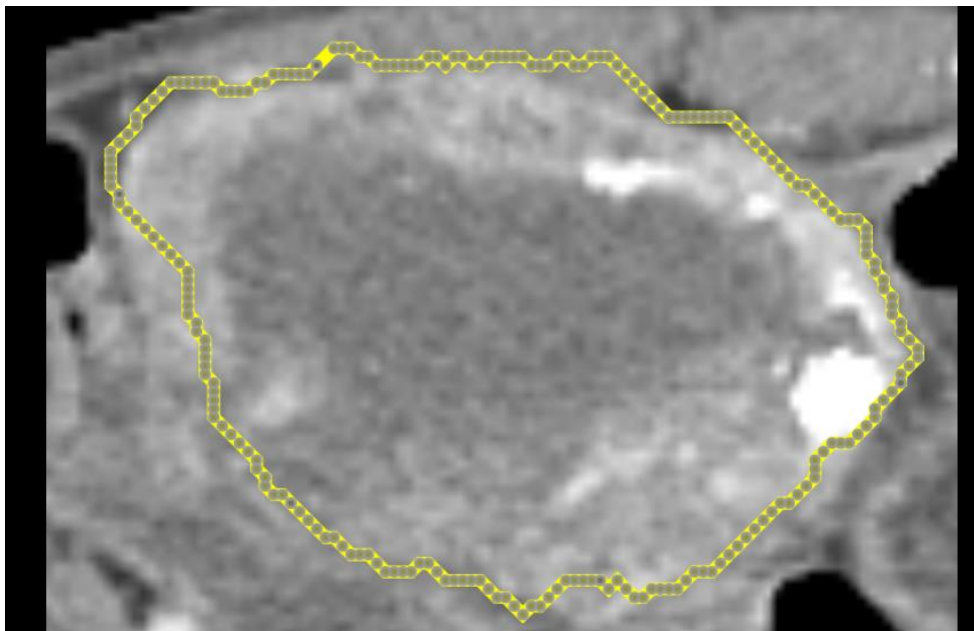


Figura 30. Detalle de los puntos del contorno

Así pues, resulta bastante intuitivo pensar que, si tenemos el contorno con unos puntos dibujados, y podemos medir la distancia en píxeles, entonces podemos medir el diámetro máximo aplicando un algoritmo que recorra cada uno de los puntos y calcule y almacene la posición y el tamaño entre los puntos más alejados para a continuación dibujar una regla sobre el contorno.

La regla es otra figura customizada basada en la línea que ofrece la librería KonvaJS, y que calcula la distancia en milímetros entre dos puntos.

Los resultados fueron los que se muestran en las Figuras 31 y 32:

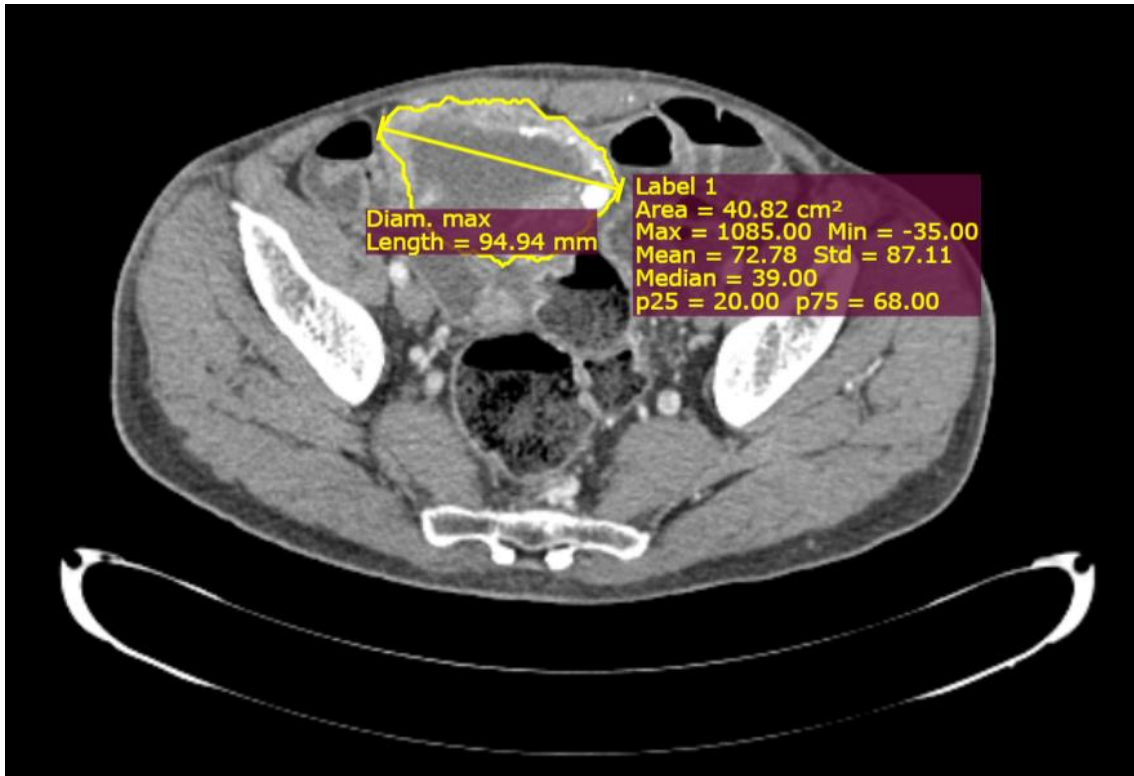


Figura 31. Regla dibujada de forma automática en el diámetro máximo

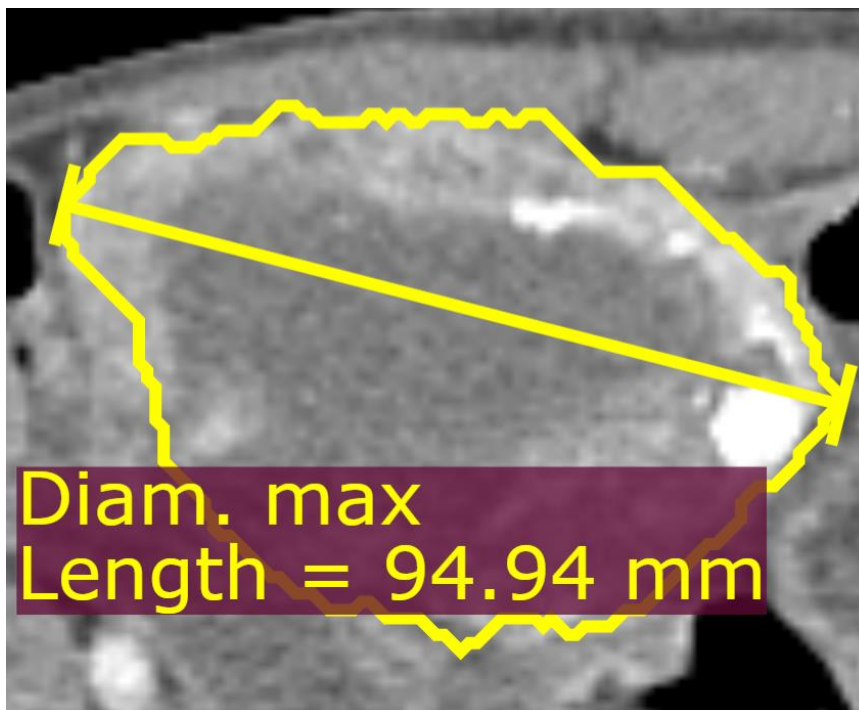


Figura 32. Detalle de la regla dibujada de forma automática entre los puntos más alejados

En las imágenes podemos observar que, aunque se ha dibujado el diámetro máximo de forma automática dado un contorno, obtenemos dos figuras separadas que pueden ser borradas o movidas, con su respectiva etiqueta cada una aportando información de la figura correspondiente.



4.6.3 El resultado final, integración de las líneas en el contorno y cálculo de la perpendicular

No obstante, el diámetro máximo no es suficiente, puesto que en el caso que lo que queramos medir sean ganglios linfáticos deberemos medir la perpendicular máxima al diámetro calculado, y además surge otro problema al hacerlo de esta manera.

Si nos fijamos en la Figura 31, tenemos 2 figuras (una regla y un contorno) que no están ligadas entre ellas, por lo que... ¿Qué pasa si queremos modificar, o borrar alguna? Las figuras no están ligadas entre ellas de ninguna manera, y en el caso de que ahora dibujemos otra perpendicular... ¿Debe el usuario manualmente indicar que regla es la que quiere considerar para el algoritmo? Esto resulta en una tarea tediosa si tenemos el objetivo puesto en la máxima automatización. Cuanto más automatizado sea el proceso, más cómodo será para el usuario, y menos error humano y variabilidad induciremos, así pues, surge la idea de dibujar en el propio grupo del contorno, una línea con el diámetro máximo y otra con la perpendicular máxima.

Además, al hacerse de esta manera el diámetro y la perpendicular se está calculando en tiempo real mientras dibujamos el contorno, por lo que podemos visualizar en todo momento que es lo que está pasando.

Para calcular y dibujar la línea con el diámetro máximo (a partir de ahora, eje mayor) se usó el mismo algoritmo descrito en el subapartado anterior, sin embargo, quedaba la duda de cómo calcular la perpendicular al eje mayor.

Para la perpendicular máxima (a partir de ahora, eje menor), se podía aplicar el mismo algoritmo descrito anteriormente, medir la distancia en píxeles entre los puntos y encontrar el máximo, pero con una condición: la pendiente de esta recta debería coincidir con la perpendicular de la anterior.

Para ello, hallamos la pendiente de la recta despejando a partir de la ecuación de la recta, y obtenemos la ecuación siguiente:

$$m = \frac{\Delta Y}{\Delta X} = \frac{Y_2 - Y_1}{X_2 - X_1} \quad (1)$$

Conocida su pendiente, entonces aplicamos la perpendicularidad:

$$perp. = \frac{-1}{m} \quad (2)$$

De esta forma, aplicamos el algoritmo por el cual medíamos la distancia entre todos los píxeles del contorno, y nos quedamos siempre con los dos puntos que cumplan las dos condiciones, por una parte, que su distancia sea mayor a la de los otros dos puntos acumulados, y por último que su pendiente coincida con la perpendicular. En ese caso, la división anterior dará infinito o menos infinito en el caso de que la recta sea totalmente horizontal, y cero en el caso de que la pendiente sea completamente vertical por lo que sigue funcionando correctamente, pero surge un problema.

Aunque podamos calcular la pendiente del eje mayor, es prácticamente imposible que una recta, y en concreto la recta perpendicular más larga, coincida al 100% con la pendiente deseada por la naturaleza de los puntos situados en cada píxel. Así pues, se estableció un margen de error de $\pm 10\%$.

Este margen de error comprueba que la pendiente está entre esos márgenes para darla por buena. Se han hecho pruebas para distintos márgenes de error, desde $\pm 5\%$ hasta $\pm 20\%$ y se ha comprobado que los mejores resultados oscilan entre $\pm 8\%$ y $\pm 12\%$. Menos de ese margen hace que otras rectas de menor longitud sean consideradas porque las más largas no cumplen la condición por culpa de no ser tan exacta su pendiente, y más da lugar a un error considerable en la perpendicularidad del eje menor.

Se muestran los resultados en la Figura 33.

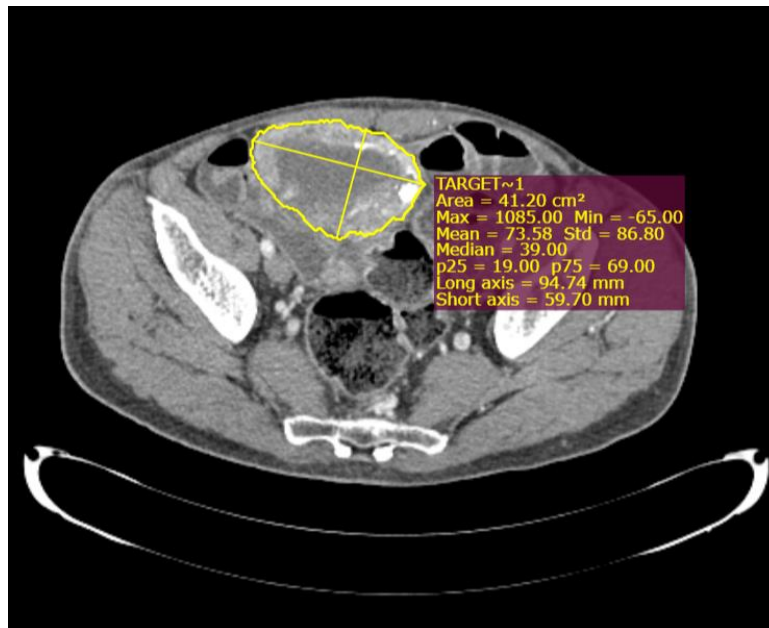


Figura 33. Contorno mostrando su eje largo y su eje corto

De la Figura 33 se pueden hacer varias observaciones. La primera es que efectivamente ahora disponemos de una sola figura que engloba tanto el contorno, como el eje mayor, y el eje menor con toda la información cuantitativa en la etiqueta de la lesión. Por este motivo, ahora manejamos una sola ROI, con las comodidades que ello conlleva.

Además, el usuario no debe preocuparse de si debe marcar una regla u otra para que el algoritmo RECIST la tenga en cuenta, solamente debe indicarle al contorno si lo que está midiendo es un ganglio linfático patológico, o una lesión en cualquier otro órgano, y el algoritmo se encarga de todo lo demás.

4.7 El algoritmo RECIST 1.1

Llegados a este punto, ya se han presentado todas las herramientas necesarias para pasar a comentar al algoritmo RECIST 1.1 desarrollado.

4.7.1 Interfaz de usuario de herramientas de evaluación a la respuesta al tratamiento

Se situó en la cabecera principal justo donde están las herramientas de análisis por inteligencia artificial, un icono para que el usuario tenga acceso a las distintas herramientas de evaluación de respuesta al tratamiento.

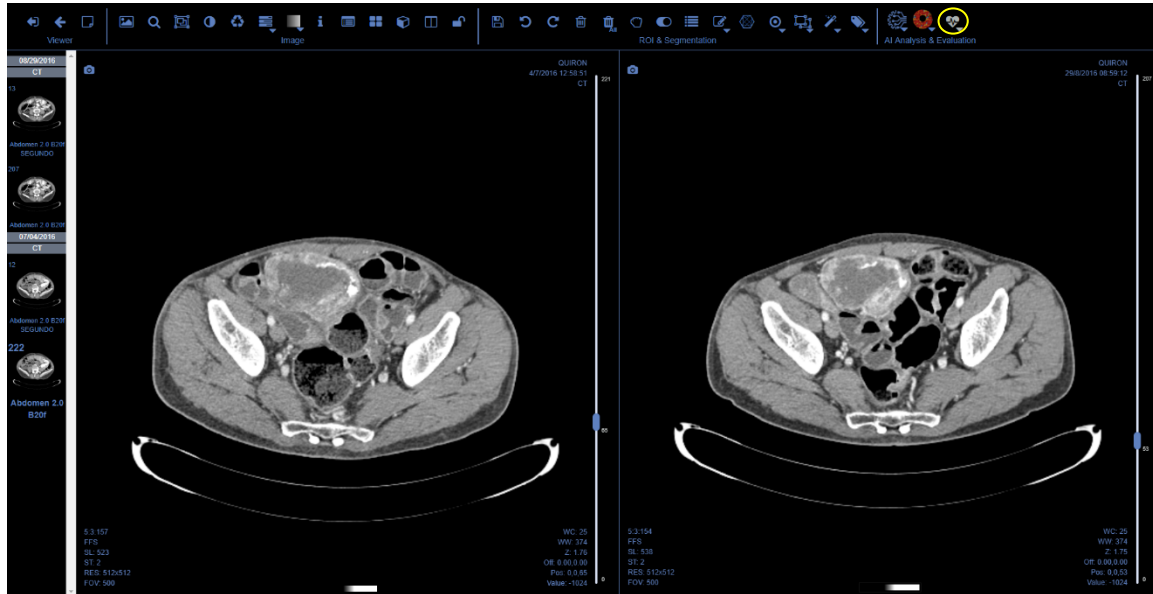


Figura 34. Vista global del visor con el icono de herramientas de evaluación añadido

Aunque sea una lista compuesta por un solo elemento, se ha hecho de esta manera con el fin de añadir los diferentes criterios de evaluación más usados actualmente a trabajo futuro, entre ellos: RANO, RECIST, iRECIST, CHOI...

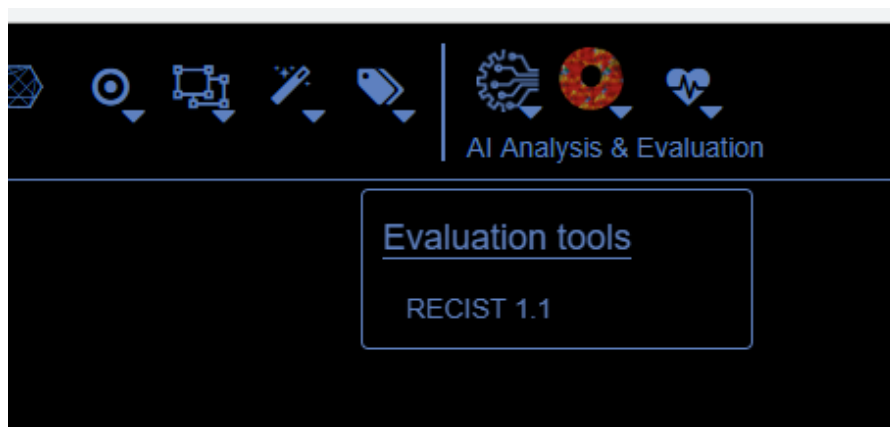


Figura 35. Detalle de la lista de herramientas de evaluación al tratamiento

4.7.2 Preparación de las ROI para ejecutar el algoritmo

Para poder ejecutar el algoritmo y tener los resultados de la evaluación de respuesta al tratamiento de RECIST 1.1, antes debemos preparar ambos visores.

El flujo real que se seguiría para evaluar la respuesta al tratamiento sería la siguiente: antes de empezar el tratamiento, el paciente se realiza un estudio de imagen que el radiólogo analizará dibujando las ROI pertinentes, y entonces guardar en base de datos el trabajo. Tras un periodo en el que el paciente ha estado recibiendo tratamiento, se realizará otro estudio de imagen sobre el cual el radiólogo realizará las mediciones correspondientes sobre las mismas lesiones (o nuevas si existieran). Finalmente, una vez realizadas todas las medidas, se le mostrará el resultado de dichos criterios.

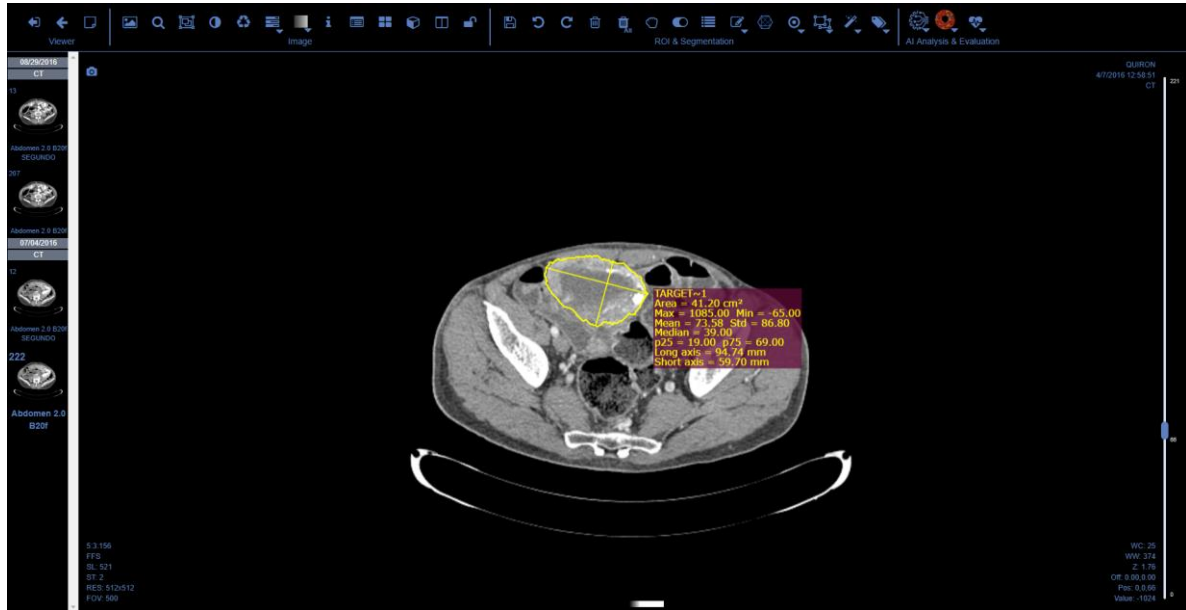


Figura 36. Lesión contorneada en instante inicial

En este punto, se habría cargado en el visor la serie correspondiente al inicio del estudio, que contiene una lesión contorneada, la cual es tratada como lesión diana. Ahora se debe de instanciar el segundo visor para localizar esa lesión en otro instante.

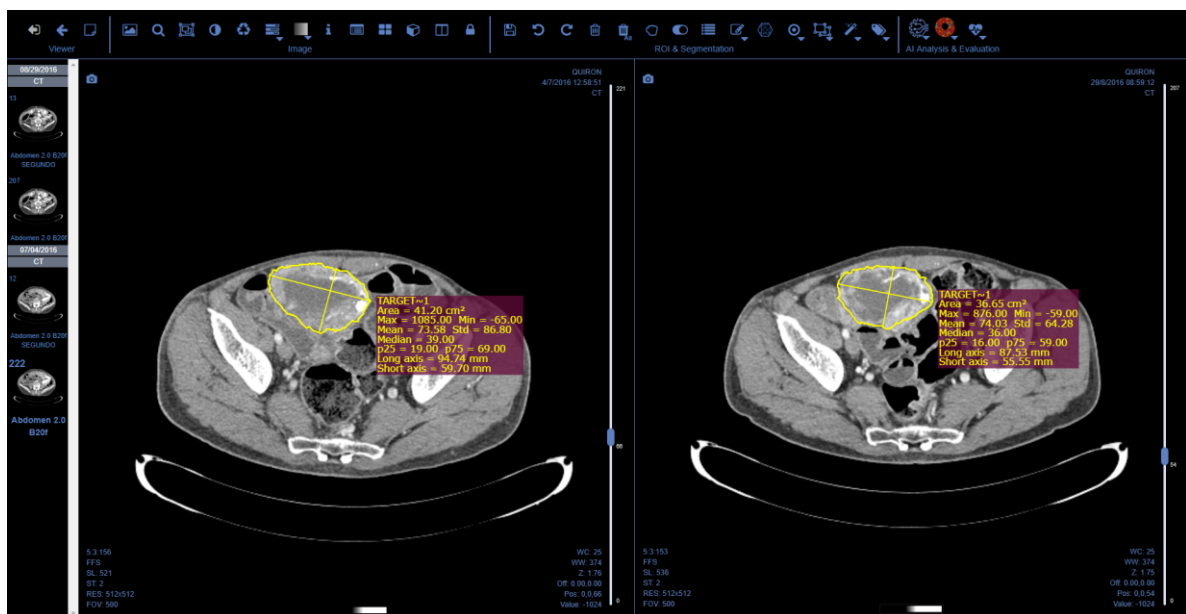


Figura 37. La misma lesión en diferentes series

En la Figura 37 podemos observar que se ha instanciado el segundo visor (a la derecha), cargando una serie correspondiente a la siguiente adquisición. Lo primero que se ha hecho ha sido sincronizarse debidamente, para posteriormente localizar la lesión y contornearla al igual que se ha hecho en la serie inicial.

Para este ejemplo la lesión se ha localizado en el colon, y se le ha asignado una etiqueta automática al seleccionarse como lesión diana. La lesión presenta un eje mayor en instante inicial de 94.74mm y 87.53mm en seguimiento, y un eje menor de 59.70mm en instante inicial y 55.55mm

en seguimiento. Cómo se trata de una lesión no localizada en los ganglios linfáticos, el algoritmo RECIST tendrá en cuenta el eje mayor para el cálculo.

4.7.3 Inicio del algoritmo, obtención de las ROIs

Una vez se pulsa en el botón el algoritmo comienza sus cálculos. Todo este proceso es invisible al usuario, y tarda apenas unos cuantos milisegundos.

```
init: () ->
  # TODO: Improve this for the case where the main serie is dragged to the first viewer
  if not $scope.dwvDouble then return $scope.$emit('alert', 'no_second_viewer', 'warning')
  mainDate = new Date($scope.serie.data.study_date)
  secondaryDate = new Date($scope.serie.dragged.study_date)

  # Variable initialization
  @items = []
  @target.baseline = []
  @target.timepoint = []
  @nonTarget.baseline = []
  @nonTarget.timepoint = []
  @data.length.s1 = 0
  @data.length.s2 = 0
  @data.nonTarget.s1 = 0
  @data.nonTarget.s2 = 0
  @data.lesionCounter.s1 = 0
  @data.lesionCounter.s2 = 0
  @tracked.target = []
  @tracked.nonTarget = []
  @newLesions = false

  dwvShapes = undefined
  dwvDoubleShapes = undefined
  if mainDate.getTime() < secondaryDate.getTime()
    dwvShapes = $scope.viewer.getDrawController().getDrawDisplayDetails()
    dwvDoubleShapes = $scope.dwvDouble.getDrawController().getDrawDisplayDetails()
  else
    dwvShapes = $scope.dwvDouble.getDrawController().getDrawDisplayDetails()
    dwvDoubleShapes = $scope.viewer.getDrawController().getDrawDisplayDetails()
  @getROIs(dwvShapes, dwvDoubleShapes)
```

Figura 38. Inicialización de variables

Si nos fijamos en la Figura 38, se trata del código CoffeeScript encargado de dejar todo a punto para el algoritmo. Primeramente, se inician todas las variables a 0 y los arrays vacíos.

En segundo lugar, una serie de condicionales que tienen en cuenta las fechas en las que se adquirieron ambas series cargadas, establecen que instancia del visor se trata del instante inicial del estudio (baseline⁷) o del seguimiento (timepoint⁸).

Esto es así, porque puede darse el caso que el usuario primero cargue en el visor la serie correspondiente al seguimiento, y luego arrastre el instante inicial al segundo visor. Sin embargo, lo más lógico es trabajar con el instante inicial en el visor de la izquierda y dejar el seguimiento en el de la derecha, pues corresponde a cómo sería una escala XY, comenzando con el punto 0 (instante inicial) a la izquierda, y el resto a la derecha.

⁷ En inglés, la serie que inicia un estudio RECIST se denomina ‘baseline’.

⁸ En inglés, la serie que se toma a posterior para realizar el seguimiento se denomina ‘timepoint’

Una vez hemos inicializado las variables que usaremos en el algoritmo, y asignado a las variables 'dvwShapes' y 'dvwDoubleShapes' la aplicación correspondiente al visor en el instante inicial y en seguimiento respectivamente, llamamos a la siguiente función.

4.7.4 Obtención de las ROIs implicadas en el algoritmo

La función que obtiene las ROIs, se encarga de realizar un barrido por ambas instancias del visor, filtrando por tipo (reglas o contornos), por localización (ganglios linfáticos o no), y clasificando las ROIs que pasan el filtrado y a su vez, almacenando el diámetro total de las ROIs que sean diana.

Además, establece el umbral por el cual las lesiones pueden ser consideradas medibles o no, de 10mm para RM y TCs, y 20mm para radiografía de tórax.

```
getROIs: (dvwShapes, dwvDoubleShapes) ->
  threshold = 10
  # If the modality is chest x-ray then the minimum measurable lesion must be above 20mm
  if $scope.viewer.isModality('DX') or $scope.viewer.isModality('XR') then threshold = 20

  if dwvShapes?.length
    for s1 in dwvShapes
      if s1.type is "Ruler" then diameter = Number(s1.length.split(" ")[0])
      else if s1.location is "Lymph node" then diameter = Number(s1.short_axis.split(" ")[0])
      else diameter = Number(s1.long_axis.split(" ")[0])

      if (s1.type is "Ruler" or s1.type is "Roi") and s1.location.length > 1
        @data.lesionCounter.s1++
        if s1.location == "Lymph node" # and diameter >= 15
          if s1.target and diameter >= 15
            @target.baseline.push(s1)
            @data.length.s1 += diameter
          else if diameter >= 10 # and diameter < 15
            @data.nonTarget.s1 += diameter
            @nonTarget.baseline.push(s1)

        else if s1.location != "Lymph node" and diameter > threshold
          if s1.target
            @target.baseline.push(s1)
            @data.length.s1 += diameter
          else
            @data.nonTarget.s1 += diameter
            @nonTarget.baseline.push(s1)
```

Figura 39. La función 'getROIs' (1)

```
if dwvDoubleShapes?.length
  for s2 in dwvDoubleShapes
    # diameter = Number(s2.length.split(" ")[0])
    if s2.type is "Ruler" then diameter = Number(s2.length.split(" ")[0])
    else if s2.location is "Lymph node" then diameter = Number(s2.short_axis.split(" ")[0])
    else diameter = Number(s2.long_axis.split(" ")[0])

    if (s2.type is "Ruler" or s2.type is "Roi") and s2.location.length > 1
      @data.lesionCounter.s2++
      if s2.location == "Lymph node"
        if s2.target
          @target.timepoint.push(s2)
          @data.length.s2 += diameter
        else
          @data.nonTarget.s2 += diameter
          @nonTarget.timepoint.push(s2)

      else if s2.location != "Lymph node"
        if s2.target
          @target.timepoint.push(s2)
          @data.length.s2 += diameter
        else
          @data.nonTarget.s2 += diameter
          @nonTarget.timepoint.push(s2)

@verification()
```

Figura 40. La función 'getRois' (2)

Por último y cómo podemos observar en la Figura 40, llamamos a la función encargada de verificar antes de realizar los cálculos.

4.7.5 Verificación de límite de lesiones diana, y lesiones diana por órgano

Una vez ya se han obtenido las ROIs de ambos visores que estarán implicados en el algoritmo RECIST 1.1, se procede a verificar que las condiciones siguientes se cumplen:

1. No pueden haber más de 2 lesiones diana por órgano
2. No pueden haber más de 5 lesiones diana

Es importante destacar que estas verificaciones sólo se llevan a cabo para el visor que alberga el instante inicial del estudio, pues en seguimiento únicamente se señalan las lesiones que existían ya en instante inicial o, en su caso, nuevas lesiones.

En caso de que alguna de las condiciones no se cumpliera, se muestra un mensaje al usuario en pantalla indicándole el motivo por el cual no ha sido posible realizar su evaluación RECIST 1.1.


```
verification: ->
  target_baseline = []
  @target.baseline.forEach((e)->
  |   target_baseline.push(e)
  | )

  for i in @target.baseline
  |   counter = 0
  |   organ = i.location
  |   target_baseline.forEach((j)->
  |     |   if j.location is organ then counter++
  |     | )
  |   if counter > 2
  |     |   return $scope.$emit('alert', 'max_two_per_organ', 'danger')
  |   if @target.baseline.length > 5 or @target.timepoint.length > 5
  |     |   return $scope.$emit('alert', 'too_many_lesions', 'danger')
  |   else
  |     |   @evaluation()
```

Figura 41. Función encargada de la verificación

Si la verificación se lleva a cabo correctamente, se procede a la evaluación de los criterios y resultados.

4.7.6 Evaluación RECIST 1.1 y criterios

Ahora que ya se tienen las ROI implicadas en el algoritmo almacenadas junto con sus diámetros, y hemos pasado la verificación, debemos aplicar los criterios RECIST 1.1 que se comentaron en la introducción de este trabajo.

```
# The data at "evaluation" must be filtered and totally prepared for just evaluate the recist criteria
evaluation: () ->
  lymphNodes = false
  justLymphNodes = {target: true, nonTarget: true}

  # On these loops we check if the lesions (whether target or non-target)
  # are only "Lymph node" and if them all are non-pathological (short axis < 10mm)
  for i in ['target', 'nonTarget']
  |   @[i].timepoint.forEach((e)->
  |     |   if e.location != "Lymph node" then justLymphNodes[i] = false
  |     |   if e.location == "Lymph node" and Number(e.length.split(" ")[0]) > 10
  |     |     |   lymphNodes = true
  |     |   if e.location == "Lymph node" and Number(e.short_axis) > 10
  |     |     |   lymphNodes = true
  |     | )
  |   )

  # Get list of lesions for the follow up in RECIST box and set newLesions to true if there are new lesions
  @track()
```

Figura 42. Evaluación de los criterios RECIST 1.1 (1)

En la Figura 42 se puede observar cómo inicializamos dos variables, un bucle, y una llamada a una función.

En el bucle, se comprueba si las lesiones en los ganglios linfáticos (ya sean diana, o no diana) en el seguimiento miden más de 10 mm en su eje menor, o lo que es lo mismo, se comprueba que los ganglios linfáticos sean patológicos, en cuyo caso, ponemos la variable 'lymphNodes' a verdadero.

La variable 'justLymphNodes' es un indicador que por defecto está a verdadero, que indica que todas las lesiones restantes en seguimiento son ganglios linfáticos.

Por último, se llama a un método que no tiene que ver con el algoritmo, simplemente se encarga de elaborar una lista de seguimiento para las lesiones, para su posterior inserción en la tabla final, que se comentará más adelante.

Una vez se ha comprobado si los ganglios linfáticos tienen un eje menor superior a 10 mm, y si las lesiones analizadas resultantes en seguimiento son sólo en los ganglios linfáticos, se inicializan los criterios.

```
# Get list of lesions for the follow up in RECIST box and set newLesions to true if there are new lesions
@track()

# Criteria initialization
targetCriteria = $scope.criteria[3]
nonTargetCriteria = $scope.criteria[4]

ratio = (@data.length.s2 - @data.length.s1)*100 / @data.length.s1
nonTargetRatio = (@data.nonTarget.s2 - @data.nonTarget.s1)*100 / @data.nonTarget.s1
crecimiento = @data.length.s2 - @data.length.s1

# We obtain the minimum sum length of diameters from the whole study,
# because it's necessary for 'Progressive Disease' criteria
minSld = undefined
if @data.length.s2 < @data.length.s1 then minSld = @data.length.s2
else minSld = @data.length.s1
$scope.series.list.forEach((study) ->
  study.series.forEach((serie) ->
    if serie.sld < minSld then minSld = serie.sld
  )
)
PDratio = (@data.length.s2 - minSld)*100 / minSld
PDgrowth = @data.length.s2 - minSld
```

Figura 43. Evaluación de los criterios RECIST 1.1 (2)

En la Figura 43 se puede observar la inicialización de los criterios, y además la obtención de la mínima suma de diámetros a lo largo del estudio. También se calcula la ratio de cambio en porcentaje de la suma de diámetros en seguimiento con respecto a la mínima en el estudio (PDratio), así como su cambio absoluto en milímetros (PDgrowth).

En la Figura 44 se muestra el objeto encargado de almacenar los criterios.

```
###*
* Recist criteria list
* @memberOf viewer-ctrl
* @property $scope.criteria
* @type Object
###
$scope.criteria = [
  {id: 'CR', color: 'green'},
  {id: 'PR', color: 'green'},
  {id: 'PD', color: 'red'},
  {id: 'SD', color: 'yellow'},
  {id: 'Non-CR/Non-PD', color: 'yellow'}
]
```

Figura 44. Objeto que almacena los criterios RECIST, y el color asociado en su tabla

Como se puede observar, se inicializan los criterios de las lesiones diana a ‘SD’⁹, y las lesiones no diana a ‘Non-CR/Non-PD’¹⁰, por el hecho de que ambas son el criterio resultante cuando ninguno de los otros criterios se cumple.

Una vez inicializados los criterios, procedemos a evaluar las lesiones diana y no diana.

```
# Target lesions evaluation
try
  if @target.timepoint.length is 0 and lymphNodes is false or justLymphNodes.target and lymphNodes is false
    targetCriteria = $scope.criteria[0]
  else if ratio < -30
    targetCriteria = $scope.criteria[1]
  if (PDratio > 20 and PDgrowth > 5)
    targetCriteria = $scope.criteria[2]
catch e
  console.log 'error -> ', e

# non-target lesions evaluation
try
  if @nonTarget.timepoint.length is 0 or justLymphNodes.nonTarget and lymphNodes is false
    nonTargetCriteria = $scope.criteria[0]
  else if @nonTarget.timepoint.length > @nonTarget.baseline.length or nonTargetRatio > 20
    nonTargetCriteria = $scope.criteria[2]
catch e
  console.log 'error -> ', e
```

Figura 45. Evaluación de los criterios RECIST 1.1 (3)

Para las lesiones diana, se comprueba en primer lugar que el número de lesiones diana sea igual a cero y que no existan ganglios linfáticos con un eje menor superior a 10 mm, o que, en el caso de existir todavía lesiones, estas sean simplemente en los ganglios linfáticos, y que a su vez sean con eje menor inferior a 10 mm. En caso de cumplirse, el criterio resultante será ‘Respuesta Completa’.

Si este criterio no se cumple, se comprueba que haya una disminución de al menos un 30% en la suma de diámetros, que, de cumplirse, el resultado será ‘Respuesta Parcial’.

Por último, se comprueba que no haya un aumento del 20% y un aumento absoluto de 5 mm en las lesiones diana. Si se cumple, el criterio será ‘Progresión de la Enfermedad’.

Si ninguno de estos criterios se cumple, el criterio será el inicializado, ‘Enfermedad Estable’.

Para las lesiones no diana, se comprueba en primer lugar la desaparición de todas las lesiones, o que las lesiones restantes estén en su totalidad localizadas en los ganglios linfáticos y además presenten un eje menor inferior a 10 mm. En caso de ser así, el criterio resultante será ‘Respuesta Completa’.

Por último, se comprueba la aparición de nuevas lesiones o un incremento del 20% en la suma de diámetros de las lesiones no diana. En cuyo caso, el criterio resultante será ‘Progresión de la Enfermedad’.

Al igual que para las lesiones diana, si ninguno de los criterios se cumple, obtendremos el criterio inicializado, ‘Ni Respuesta Completa Ni Progresión de la Enfermedad’.

Por último, si nos fijamos en la Figura 46, y antes de mostrar los resultados, se evalúa la respuesta general. Se trata de una serie de condicionales basados en la Tabla 3.

⁹ ‘Stable Disease’ (SD), en español ‘Enfermedad Estable’ (EE).

¹⁰ ‘Non Complete Response/Non Progressive Disease’ (Non-CR/Non-PD), en español ‘Ni Respuesta Completa Ni Progresión de la Enfermedad’ (Ni-RC/Ni-PE).

```
# Overall response evaluation
overall = undefined
nl = undefined
try
  overall = $scope.criterias[3]
  if $scope.recist.newLesions is true
    overall = $scope.criterias[2]
    nl = QT.general.yes[$scope.local]
  else if $scope.recist.newLesions is false
    nl = QT.general.no[$scope.local]
    if targetCriteria.id is 'CR'
      if nonTargetCriteria.id is 'CR'
        overall = $scope.criterias[0]
      else if nonTargetCriteria.id is 'Non-CR/Non-PD'
        overall = $scope.criterias[1]
    else if targetCriteria.id is 'PR' and nonTargetCriteria.id != 'PD'
      overall = $scope.criterias[1]
    else if targetCriteria.id is 'SD' and nonTargetCriteria.id != 'PD'
      overall = $scope.criterias[3]
    else if targetCriteria.id is 'PD' or nonTargetCriteria.id is 'PD'
      overall = $scope.criterias[2]
catch e
  console.log 'error -> ', e
```

Figura 46. Evaluación de los criterios RECIST 1.1 (4)

Para concluir, incluimos todos los resultados en objeto JSON que usaremos en la plantilla Jade para mostrar los resultados. Además, la variable 'isOpen' nos indica cuando el algoritmo ha finalizado de hacer sus cálculos, para entonces abrir la ventana que nos muestra los resultados.

```
result = {
  name: 'RECIST',
  tp1: @data.length.s1.toFixed(2),
  tp2: @data.length.s2.toFixed(2),
  ratio: ratio.toFixed(2) + '%',
  minSld: minSld.toFixed(2),
  minSldRatio: PDratio.toFixed(2) + '%',
  targetCriteria: targetCriteria,
  nonTargetCriteria: nonTargetCriteria,
  nl: nl,
  overall: overall
}
@items.push(result)
# console.log 'items -> ', @items
# console.log '@target', @target
@isOpen = true
```

Figura 47. Evaluación de los criterios RECIST 1.1 (y 5)

4.7.7 Informe de resultados y función de seguimiento de lesiones

Finalmente, se muestra al usuario una tabla con el cálculo de RECIST 1.1.

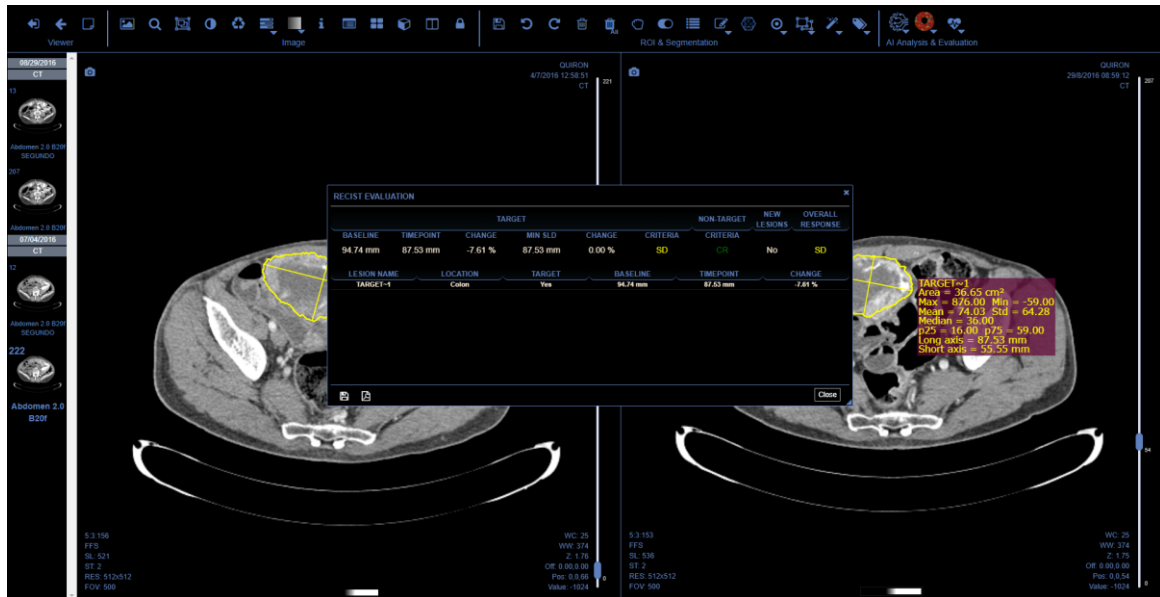


Figura 48. Resultado del algoritmo RECIST 1.1.

RECIST EVALUATION							
TARGET					NON-TARGET	NEW LESIONS	OVERALL RESPONSE
BASELINE	TIMEPOINT	CHANGE	MIN SLD	CHANGE	CRITERIA		
94.74 mm	87.53 mm	-7.61 %	87.53 mm	0.00 %	SD	CR	No
LESION NAME	LOCATION	TARGET	BASELINE	TIMEPOINT	CHANGE		
TARGET-1	Colon	Yes	94.74 mm	87.53 mm	-7.61 %		

Figura 49. Detalle de la tabla resultante del algoritmo RECIST 1.1.

Si nos fijamos en la Figura 49, en referente a la tabla de resultados, tenemos:

- 1) Toda la información relativa a las lesiones diana, que es: una suma de los diámetros de lesión de 94.74 mm en el instante inicial, de 87.53 mm en seguimiento, una disminución del 7.61% en la suma de diámetros, la suma de diámetros mínima en todo el estudio RECIST, que en este caso no es otra que la de seguimiento, y su respectivo cambio del 0% al ser sobre ella misma, y por último el criterio RECIST, que en este caso es 'SD' (Enfermedad Estable).
- 2) El criterio RECIST para las lesiones no diana. En este caso al no haber, se considera como 'CR' (Respuesta Completa).
- 3) Indicador de aparición de nuevas lesiones en el estudio, en este caso No, y la respuesta general, en este caso 'SD' (Enfermedad Estable).
- 4) Seguimiento individual de las lesiones en el estudio.

Además, se puede observar en la parte lateral izquierda y abajo, un botón para guardar el estudio y resultados, y otro para imprimir un informe PDF con los resultados obtenidos.

Además de dar al usuario la información necesaria en RECIST, se añadió la información individual de cada lesión (punto número 4 de la Figura 49). Esta información es útil para el radiólogo, pues puede ver de forma localizada que está pasando con cada lesión exactamente.

La función encargada del seguimiento individual de lesiones está al margen del algoritmo, y no interactúa con él para nada, simplemente recoge las lesiones, y rellena un objeto JSON con el nombre, la localización, si se trata de una lesión diana, las mediciones, y el cambio en porcentaje, por lo tanto, no se mostrará.

4.8 Resultados de pruebas realizadas

Para concluir este capítulo, se muestran diferentes evaluaciones realizadas en la aplicación.

En primer lugar, se mostrará cómo sería el estudio RECIST real del paciente, para a continuación realizar una serie de pruebas para mostrar los distintos resultados según si se localizan nuevas lesiones, si hay incremento, o una desaparición completa de estas.

En resumen, se busca mostrar la variabilidad de los resultados en función de los criterios RECIST 1.1.

4.8.1 Simulación de estudio RECIST de caso real

En este caso se realizará el estudio RECIST real del paciente. Varón, 62 años, presenta dos lesiones en abdomen en instante inicial. La técnica de imagen empleada es un TC, con un espesor de corte de 2 mm. Primera adquisición realizada en fecha 04 de julio de 2016, segunda adquisición realizada en fecha 29 de agosto de 2016.

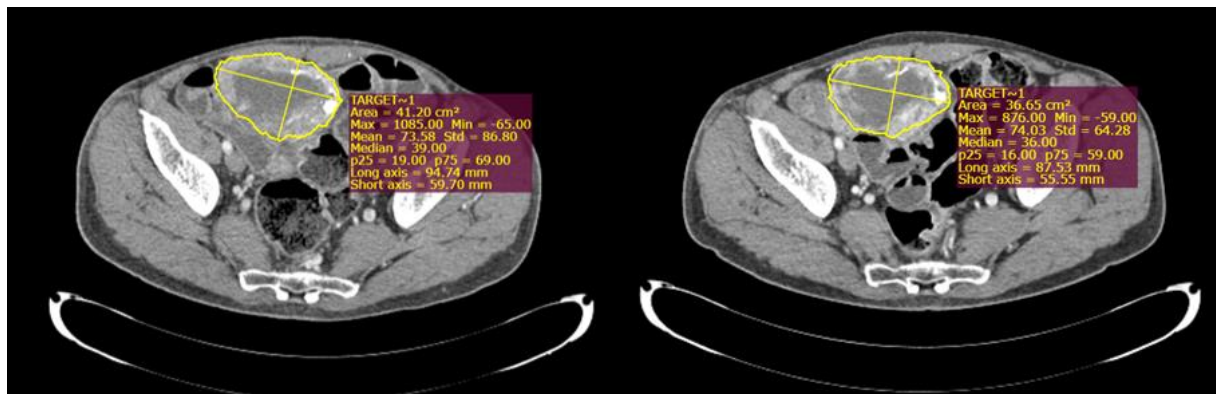


Figura 50. Detalle de la primera lesión en instante inicial (izquierda) y seguimiento (derecha)

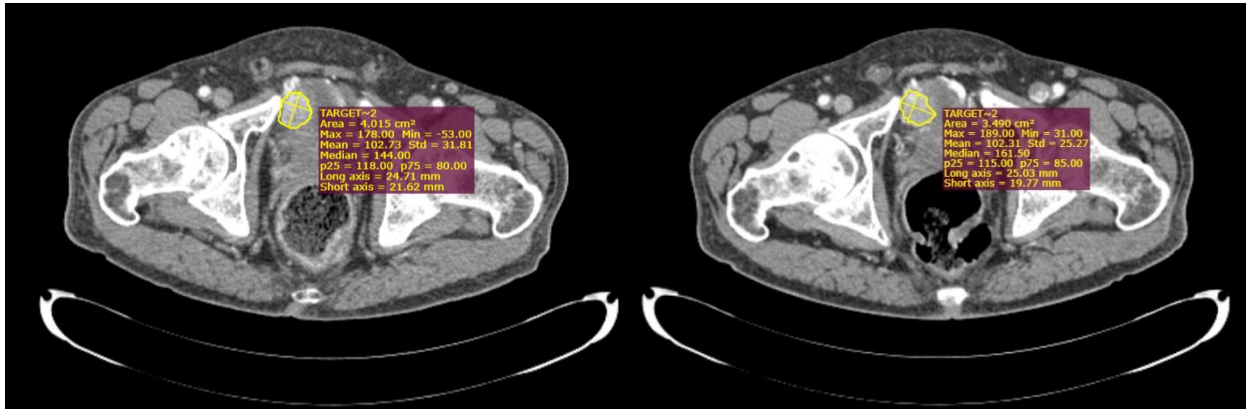


Figura 51. Detalle de la segunda lesión en instante inicial (izquierda) y en seguimiento (derecha)

La primera lesión se ha considerado localizada en colon, la segunda ganglios linfáticos. Se muestran los resultados a continuación.

RECIST EVALUATION								
		TARGET				NON-TARGET	NEW LESIONS	OVERALL RESPONSE
BASELINE	TIMEPOINT	CHANGE	MIN SLD	CHANGE	CRITERIA	CRITERIA		
116.36 mm	107.30 mm	-7.79 %	107.30 mm	0.00 %	SD	CR	No	SD
LESION NAME	LOCATION	TARGET	BASELINE	TIMEPOINT	CHANGE			
TARGET-1	Colon	Yes	94.74 mm	87.53 mm	-7.61 %			
TARGET-2	Lymph node	Yes	21.62 mm	19.77 mm	-8.56 %			

Figura 52. Tabla de resultados del caso real

El criterio resultante de las lesiones diana siendo 'Enfermedad Estable' (Stable Disease) es debido a que:

- 1) No hay desaparición de las lesiones diana ni el ganglio linfático tiene su eje menor por debajo de 10 mm.
- 2) No hay una reducción mayor al 30% en la suma de diámetros.
- 3) No hay aumento del 20%, ni un aumento absoluto de 5 mm en la suma de diámetros. No hay lesiones nuevas.

4.8.2 Simulación de aparición de nuevas lesiones y progresión de la enfermedad

En el siguiente caso se expone el resultado de la aparición de nuevas lesiones. Este caso no es real, es una simulación y ni si quiera se marcarán lesiones reales sobre el abdomen del paciente, simplemente se pretende mostrar al lector que pasaría en el caso de la aparición de nuevas lesiones. Por ello, se simplificará y se dibujarán todas las ROI en el mismo corte y con reglas simples, sin utilización del contorno.

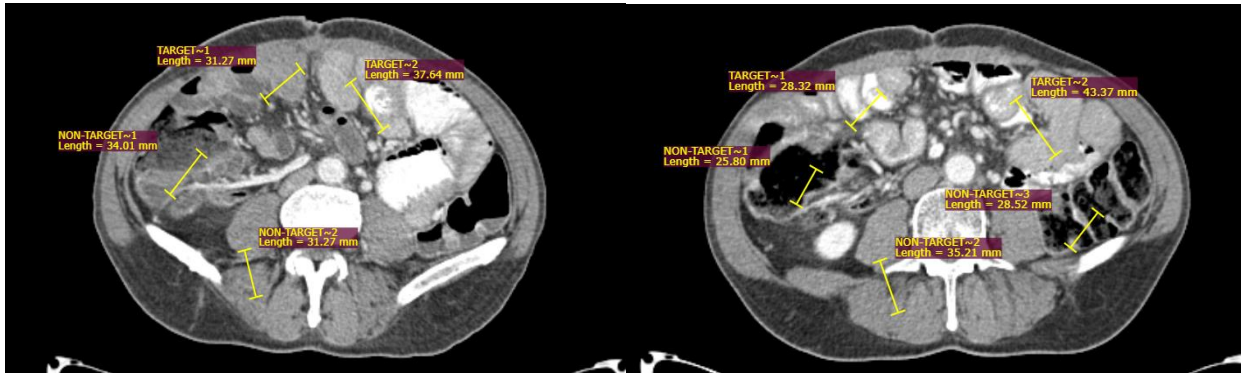


Figura 53. Lesiones en instante inicial (izquierda) y seguimiento (derecha)

RECIST EVALUATION								
		TARGET				NON-TARGET	NEW LESIONS	OVERALL RESPONSE
BASELINE	TIMEPOINT	CHANGE	MIN SLD	CHANGE	CRITERIA	CRITERIA		
68.91 mm	71.69 mm	4.03 %	68.91 mm	4.03 %	SD	PD	Yes	PD
LESION NAME	LOCATION	TARGET	BASELINE	TIMEPOINT	CHANGE			
TARGET~1	Lung	Yes	31.27 mm	28.32 mm	-9.43 %			
TARGET~2	Colon	Yes	37.64 mm	43.37 mm	15.22 %			
NON-TARGET~1	Lung	No	34.01 mm	25.80 mm	-24.14 %			
NON-TARGET~2	Lung	No	31.27 mm	35.21 mm	12.60 %			
NON-TARGET~3	Spleen	No	-	28.52 mm	New lesion			

Figura 54. Resultados del caso expuesto

En este caso el resultado es bastante claro, al haber una lesión nueva, simplemente se considera una 'Progresión de la Enfermedad' (PD).

4.8.3 Simulación de respuesta parcial

En este caso se simula una respuesta parcial.

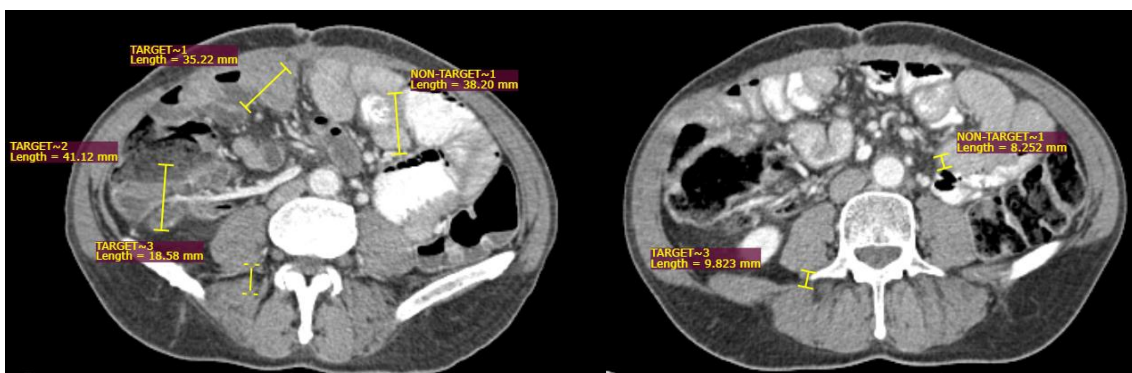


Figura 55. Lesiones en instante inicial (izquierda) y seguimiento (derecha)

RECIST EVALUATION								
BASELINE	TIMEPOINT	TARGET			CRITERIA	NON-TARGET	NEW LESIONS	OVERALL RESPONSE
		CHANGE	MIN SLD	CHANGE		CRITERIA		
94.92 mm	9.82 mm	-89.65 %	9.82 mm	0.00 %	CR	Non-CR/Non-PD	No	PR

LESION NAME	LOCATION	TARGET	BASELINE	TIMEPOINT	CHANGE
TARGET~2	Lung	Yes	41.12 mm	-	Disappeared
TARGET~1	Lung	Yes	35.22 mm	-	Disappeared
TARGET~3	Lymph node	Yes	18.58 mm	9.82 mm	-47.15 %
NON-TARGET~1	Lung	No	38.20 mm	8.25 mm	-78.40 %

Figura 56. Resultados caso Respuesta Parcial

Si analizamos los resultados de este caso, tenemos una desaparición total de las lesiones diana salvo un ganglio linfático, pero que ve reducido su eje menor a menos de 10 mm, por lo que el criterio de las lesiones diana será de ‘Respuesta Completa’ (CR).

Sin embargo, persiste una lesión no diana en pulmón, aun habiéndose reducido considerablemente, por lo que el criterio resultante general será de ‘Respuesta Parcial’ (PR).

4.8.4 Simulación de respuesta completa

En el siguiente caso se expondrán unos resultados simulados de una respuesta completa.

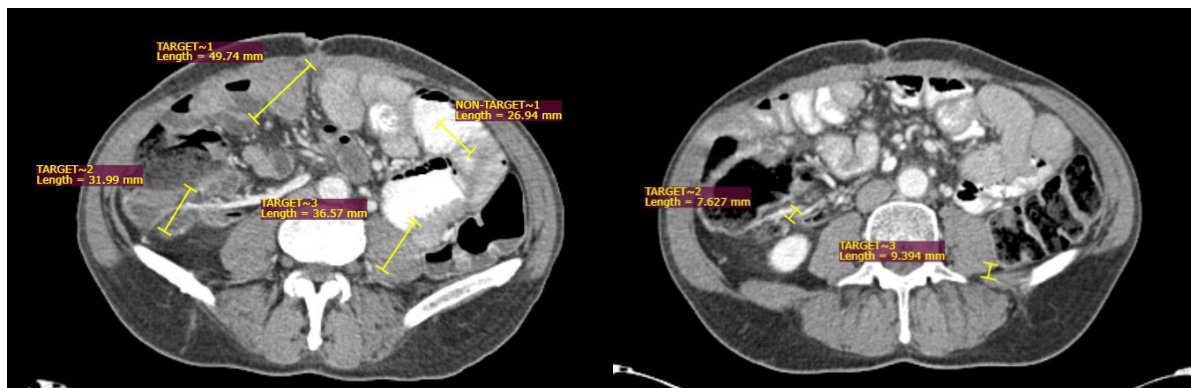


Figura 57. Lesiones en instante inicial (izquierda) y seguimiento (derecha)

RECIST EVALUATION								
TARGET						NON-TARGET	NEW LESIONS	OVERALL RESPONSE
BASELINE	TIMEPOINT	CHANGE	MIN SLD	CHANGE	CRITERIA	CRITERIA		
118.30 mm	17.02 mm	-85.61 %	17.02 mm	0.00 %	CR	CR	No	CR
LESION NAME	LOCATION	TARGET	BASELINE	TIMEPOINT	CHANGE			
TARGET-1	Lung	Yes	49.74 mm	-	Disappeared			
TARGET-2	Lymph node	Yes	31.99 mm	7.63 mm	-76.15 %			
TARGET-3	Lymph node	Yes	36.57 mm	9.39 mm	-74.32 %			
NON-TARGET-1	Lung	No	26.94 mm	-	Disappeared			

Figura 58. Resultados, mostrando una respuesta completa

En este caso como podemos observar en la figura anterior, tenemos dos lesiones en pulmón que desaparecen, y dos ganglios linfáticos con eje menor inferior a 10 mm, por lo que el criterio resultante será ‘Respuesta Completa’ (RC).

Capítulo 5. Conclusiones y propuestas de trabajo futuro

5.1 Conclusiones

La herramienta desarrollada es capaz de satisfacer las necesidades evaluativas en un estudio radiológico. Aunque RECIST 1.1 es un criterio de 2009, y actualmente hay otros criterios que usan volúmenes y otro tipo de datos para establecer la respuesta al tratamiento, el más estandarizado y que siempre debería ser aplicado en un estudio es RECIST 1.1.

Actualmente y pese a estar estandarizado globalmente, varios oncólogos de prestigiosos grupos de investigación han expresado que muchas veces deben pedir expresamente al radiólogo que realice el estudio RECIST pertinente, que muchas veces no se lleva a cabo debido a la falta de herramientas que permitan trabajar en un mismo visor DICOM, sin tener que hacer uso de herramientas externas como Excel, y con ello aumentando la posibilidad de producirse un error humano. Esta herramienta ha sido desarrollada con el fin de convertir esa labor en una tarea mucho más simple, automatizada, y sencilla.

Ahora, el radiólogo u oncólogo encargado del estudio no tiene que medir a mano cada una de las lesiones en diferentes instantes, realizar el cálculo porcentual de crecimiento de las lesiones, y aplicar los criterios. Un algoritmo es el encargado de aplicar todos los criterios y de guiar en cierta manera al usuario, avisándole si está violando el límite máximo que establece RECIST 1.1 para las lesiones diana, o límite de lesiones diana localizadas en un órgano en concreto.

Además, se proporciona al profesional una herramienta de evaluación para los ganglios linfáticos. Medir a mano una lesión puede llegar a tener un pequeño margen de error, medir dos diámetros en una lesión puede inducir a errores mayores. Al dibujarse el contorno de forma semiautomática con su respectivo eje mayor y eje menor, el usuario ya no debe preocuparse más de hacerlo de forma manual, y se asegura que un algoritmo está midiendo por él la distancia entre todos los puntos del contorno, asegurando que el diámetro máximo, y el eje menor de la lesión sean realmente los que deberían ser.

Por otra parte, y desde un punto de vista tecnológico, el algoritmo RECIST 1.1 ha sido desarrollado de la manera más modular posible, permitiendo en un futuro que sea más sencillo añadir otros criterios de evaluación de respuesta al tratamiento.

Por último, era un objetivo personal del autor de este trabajo el de aportar su granito de arena en la lucha contra el cáncer, proporcionando a los profesionales que investigan nuevas maneras de combatirlo, una herramienta para facilitar el trabajo de evaluación de respuesta al tratamiento en ensayos farmacológicos

5.2 Propuestas de mejora

Aunque el algoritmo funciona como debería y se han hecho innumerables pruebas para comprobar esto, hay varias funcionalidades que podrían ser mejoradas.

El visor en el momento de redacción de este trabajo soporta dos instancias de la aplicación, sin embargo, puede darse el caso en que el usuario quiera tener en visualización más instantes, porque el paciente se haya hecho por ejemplo una tercera adquisición, y quiera comparar visualmente la lesión en instante inicial, en el primer seguimiento, y en el segundo seguimiento.

Aunque cabe decir, que no habría problema en que el usuario trabajara sobre la adquisición inicial y una segunda adquisición en seguimiento (claro está, previamente habiendo trabajado con el primer seguimiento), pues en los criterios realmente el único parámetro que puede depender de series de cualquier adquisición es la mínima suma de diámetros, que queda almacenada en base de datos para ese estudio conforme se van realizando las evaluaciones RECIST.

Sin embargo, es absolutamente necesario que la adquisición inicial se encuentre siempre cargada en el visor, y recomendable que se sitúe a la izquierda.



Bibliografía

- [1] Dr. Cervera Deval, “*RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) Evaluación morfológica de la respuesta al tratamiento en oncología*” Recuperado de: <https://4doctors.science/cursos/oncologia/recist-response-evaluation-criteria-in-solid-tumors-evaluacion-morfologica-de-la-respuesta-al-tratamiento-en-oncologia/#1529931938-1-38> [Online]
- [2] Dr Vicente Carañana Ballerini, “*Criterios RECIST. ¿Los conocemos bien?*” Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM), <https://www.geicam.org/wp-content/uploads/2017/05/Taller-Criterios-RECIST-2013-def.pdf> [Online]
- [3] Tonkin K, Tritchler D, Tannock I. Criteria of tumor response used in clinical trials of chemotherapy. *J Clin Oncol* 1985; 3:870–5
- [4] E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts *et al.*, “*New response evaluation in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*” Artículo científico recuperado de: <http://www.ansoft.com/products/hf/hfss/index.cfm>, 2009 [Online].
- [5] Figura del sistema linfático, “*Enfermedades del sistema linfático*”, extraída de publicación online: <https://jadeyrelax.com/enfermedades-del-sistema-linfatico/> [Online]
- [6] *Información sobre las diferentes técnicas de imagen*, Medlineplus, Artículo recuperado de: <https://medlineplus.gov/spanish/xrays.html> [Online]
- [7] Imagen obtenida de: https://en.wikipedia.org/wiki/File:MRI_brain_sagittal_section.jpg [Online]
- [8] *DICOM*, información extraída y resumida de recurso online: <https://es.wikipedia.org/wiki/DICOM> [Online]
- [9] *Definición de métodos HTTP* extraídos directamente de: <https://developer.mozilla.org/es/docs/Web/HTTP/Methods> [Online]
- [10] Instituto Nacional del Cáncer, “*Fases de los estudios clínicos*”, Artículo médico recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/estudios-clinicos/que-son-estudios/fases>, 2012 [Online]



Anexos

Anexo I: Principales cambios entre RECIST 1.0 y RECIST 1.1

	RECIST 1.0	RECIST 1.1	Rationale	Reference in special issue (if applicable)
Minimum size measurable lesions	CT: 10 mm spiral 20 mm non-spiral Clinical: 20 mm Lymph node: not mentioned	CT 10 mm; delete reference to spiral scan Clinical: 10 mm (must be measurable with calipers) CT: ≥ 15 mm short axis for target ≥ 10-15 mm for non-target <10 mm is non-pathological	Most scans used have 5 mm or less slice thickness. Clearer to give instruction based on slice interval if it is greater than 5 mm. Caliper measurement will make this reliable. Since nodes are normal structure need to define pathological enlargement. Short axis is most sensitive.	Schwartz et al. ¹⁵
Special considerations on lesion measurability	-	Notes included on bone lesions, cystic lesions	Clarify frequently asked questions	
Overall tumour burden	10 lesions (5 per organ)	5 lesions (2 per organ)	Data warehouse analysis shows no loss of information if lesion number reduced from 10 to 5. A maximum of 2 lesions per organ yields sufficient representation per disease site.	Bogaerts et al. ¹⁰
Response criteria target disease	CR lymph node not mentioned PD 20% increase over smallest sum on study or new lesions	CR lymph nodes must be <10 mm short axis PD 20% increase over smallest sum on study (including baseline if that is smallest) and at least 5 mm increase or new lesions	In keeping with normal size of nodes Clarification that if baseline measurement is smaller than any on study measurement, it is reference against which PD is assessed. 5 mm absolute increase to guard against over calling PD when total sum is very small and 20% increase is within measurement error.	Schwartz et al. ¹⁵
Response criteria non-target disease	'unequivocal progression' considered as PD	More detailed description of 'unequivocal progression' to indicate that it should not normally trump target disease status. It must be representative of overall disease status change, not a single lesion increase.	Confusion with RECIST 1.0 where some were considering PD if 'increase' in any non-target lesion, even when target disease is stable or responding.	
New lesions	-	New section on New lesions	To provide guidance on when a lesion is considered new (and thus PD)	
Overall response	Table integrated target and non-target lesions	Two tables: one integrating target and non-target and the other of non-target only Special notes: How to assess and measure lymph nodes CR in face of residual tissue Discussion of 'equivocal' progression	To account for the fact that RECIST criteria are now being used in trials where PFS is the endpoint and not all patients have measurable (target) disease at baseline. Frequently asked questions on these topics	Dancey et al. ²¹
Confirmatory measure	For CR and PR: criteria must be met again 4 weeks after initial documentation	Retain this requirement ONLY for non-randomised trials with primary endpoint of response	Data warehouse shows that response rates rise when confirmation is eliminated, but the only circumstance where this is important is in trials where there is no concurrent comparative control and where this measure is the primary endpoint.	Bogaerts et al. ¹⁰
Progression-free survival	General comments only	More specific comments on use of PFS (or proportion progression-free) as phase II endpoint. Greater detail on PFS assessment in phase III trials.	Increasing use of PFS in phase III trials requires guidance on assessment of PD in patients with non-measurable disease.	Dancey et al. ²¹
Reporting of response results	9 categories suggested for reporting phase II results	Divided into phase II and phase III. 9 categories collapsed into 5. In phase III, guidance given about reporting response.	Simplifies reporting and clarifies how to report phase II and III data consistently.	
Response in phase III trials	More relaxed guidelines possible if protocol specified	This section removed and referenced in section above: no need to have different criteria for phase II and III.	Simplification of response assessment by reducing number of lesions and eliminating need for confirmation in randomised studies where response is not the primary endpoint makes separate 'rules' unnecessary.	
Imaging appendix	Appendix I	Appendix II: updated with detailed guidance on use of MRI, PET/CT. Other practical guidance included.	Evolving use of newer modalities addressed. Enhanced guidance in response to frequent questions and from radiology review experience.	
New appendices		Appendix I: comparison of RECIST 1.0 and 1.1 Appendix III: frequently asked questions		

Figura 59. Tabla con el resumen de cambios entre la primera versión de RECIST y su predecesora extraída del documento de RECIST 1.1 [4]



Anexo II: Fases de un ensayo clínico en oncología [10]

Los nuevos tratamientos farmacológicos en oncología se deben seguir una serie de pasos denominadas fases. En cada fase, el tratamiento se somete a una serie de pruebas, primero en unos pocos pacientes, y si el tratamiento obtiene resultados pasa a la siguiente fase, donde será sometido a más pruebas y en mayor número de pacientes.

En general, las fases más comunes son la I, la II y la III. También existe una fase 0, que son estudios muy pequeños en los que los investigadores deciden si una sustancia debe ser probado en estudios en fase I con un mayor número de pacientes.

Tabla 6. Fases de un ensayo farmacológico en oncología

	Objetivos	N.º de pacientes
<i>Fase I</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Encontrar una dosis segura. • Decidir cómo se debe administrar el tratamiento nuevo, ya sea por vía oral, intravenosa, etc... • Observar el efecto del nuevo tratamiento en el organismo. 	15~30.
<i>Fase II</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar si el tratamiento nuevo tiene algún efecto en un cáncer específico. • Observar el efecto del nuevo tratamiento en el organismo. 	Menor a 100.
<i>Fase III</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Comparar el nuevo tratamiento con el tratamiento regular actual. 	Desde 100 hasta miles.
<i>EL TRATAMIENTO HA SIDO APROBADO Y SE ENCUENTRA EN EL MERCADO</i>		
<i>Fase IV</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Comprobar la seguridad y efectividad del tratamiento a largo plazo. 	Mayor a 1000.

Anexo III: Informe RECIST en formato PDF generado dinámicamente

Además del informe de resultados mostrados en la Figura 49, se añadió la funcionalidad de imprimir los resultados en un documento PDF que se genera de forma dinámica utilizando una plantilla Jade.

Jade permite incluir código JavaScript. Se muestra un ejemplo en la Figura 60.

```
tr
  td.unpad(colspan="6")
    .divider-1
    span.height-xs.text-left.text-1(style="font-style: italic; padding: 5px 10px") #{texts.tracking[local]}
    table
      tr
        td.header #{texts.lesionName[local]}
        td.header #{texts.location[local]}
        td.header #{texts.target[local]}
        td.header Baseline (mm)
        td.header Timepoint (mm)
        td.header #{texts.change[local]}
        - for(var i=0; i < body.lesion.target.length; i++){
          tr
            td.cell #{body.lesion.target[i].label}
            td.cell #{body.lesion.target[i].location}
            td.cell #{body.lesion.target[i].target}
            td.cell #{body.lesion.target[i].baseline.split(" ")[0]}
            td.cell #{body.lesion.target[i].timepoint.split(" ")[0]}
            td.cell #{body.lesion.target[i].change.split(" ")[0]}
          - }
        - for(var i=0; i < body.lesion.nonTarget.length; i++){
          tr
            td.cell #{body.lesion.nonTarget[i].label}
            td.cell #{body.lesion.nonTarget[i].location}
            td.cell #{body.lesion.nonTarget[i].target}
            td.cell #{body.lesion.nonTarget[i].baseline.split(" ")[0]}
            td.cell #{body.lesion.nonTarget[i].timepoint.split(" ")[0]}
            td.cell #{body.lesion.nonTarget[i].change.split(" ")[0]}
          - }
        - }
```

Figura 60. Fragmento de plantilla Jade

En la siguiente página, se adjunta el informe PDF generado de forma dinámica para un caso RECIST.

RECIST v1.1 Evaluation

General information

Imaging center	QUIRON	Patient name	200-2045
Modality	CT	Patient ID	-
Study description	TC TORACO ABDOMEN-PELVIS	Patient sex	Male
Study date	JUL-04-2016	Birthdate	10101

Results

TIMEPOINTS	JUL-04-2016	AUG-29-2016	JUL-04-2017
Sum of lesion max. diameter (mm)	77.28	87.53	30.27
Change ratio (%)		-60.83	
Disease status	Partial Response (PR)		

Lesion tracking

Lesion name	Location	Target	Baseline (mm)	Timepoint (mm)	Change (%)
TARGET~1	Liver	Yes	55.60	30.27	-45.56
TARGET~2	Lymph node	Yes	21.68	-	Disappeared
NON-TARGET~1	Lung	No	87.23	92.16	5.65
NON-TARGET~2	Colon	No	68.20	-	Disappeared