



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

Curso Académico:

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR  
DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

---

## Agradecimientos

Agradezco todo el esfuerzo y comprensión recibida por parte de mi tutor David Moratal Pérez y cotutora Silvia Ruiz España, gracias a los cuales he podido aprender lo necesario y llevar a cabo este trabajo de la mejor forma posible.

También agradezco enormemente el apoyo recibido durante la realización de este trabajo y durante todos los años de la carrera a mi familia y amigos, gracias a los cuales he podido disfrutar estos últimos cuatro años como estudiante.

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

---

## Resumen

Dada la creciente preocupación en lo que al cáncer se refiere hoy en día, se hace necesaria la implementación de ayudas al diagnóstico precoz, que permitan detectar la presencia de tumores en fases tempranas en las que se puede actuar exitosamente.

El glioblastoma es el tipo de tumor cerebral primario con mayor malignidad, dada su alta capacidad de invasión del tejido cerebral y su alto ratio de proliferación. Por otro lado, la metástasis cerebral es un tipo de tumor secundario que proviene de la diseminación de otro foco tumoral, normalmente cáncer de pulmón, piel, colon, riñón o mama. Aunque la mayor parte de tumores cerebrales malignos se corresponde con metástasis cerebral, es necesario diferenciarlo del glioblastoma, puesto que cada uno de ellos requerirá abordajes terapéuticos distintos.

A priori, con la simple observación de imágenes de resonancia magnética, no siempre es posible conocer bien la tipología y extensión de dichos tipos tumorales, ni siquiera acompañada de otras pruebas complementarias de imagen. Por lo que en caso de que el radiólogo especialista detecte una zona anormal en la imagen y exista alguna duda en cuanto al diagnóstico se refiere, será necesario recurrir a técnicas invasivas como la biopsia para dar un diagnóstico más fiable y preciso. Con el análisis de texturas a partir de imágenes de resonancia magnética se pretende obtener mayor cantidad de información contenida en las imágenes que no es visible al ojo humano, de forma que los especialistas sean capaces de establecer un diagnóstico fiable sin la necesidad de recurrir a técnicas invasivas y de elevada peligrosidad para el paciente.

El objetivo del presente Trabajo Final de Grado será, por un lado, el desarrollo de una herramienta de segmentación manual de lesiones cerebrales en imágenes de resonancia magnética, a partir de la cual se realizará un análisis de texturas en 2D de las lesiones segmentadas. Y, por otro lado, la obtención de variables estadísticamente significativas a modo de biomarcadores que puedan ser utilizados para la diferenciación entre glioblastoma y metástasis cerebral.

Para la creación de la herramienta de segmentación se ha empleado el software MATLAB. Para el análisis de texturas se ha utilizado la toolbox Radiomics de Matlab. Las imágenes empleadas para la realización de este trabajo pertenecen a 50 pacientes del Hospital la Ribera de Alzira, 25 de los cuales presentan glioblastoma y los restantes 25 metástasis cerebral. Para cada uno de ellos se obtienen un total de 43 variables de textura, resultando 14 de ellas estadísticamente significativas para la diferenciación entre un tipo y otro de lesión, por lo que se podría decir que las técnicas basadas en el análisis de texturas resultan muy interesantes a la hora de hallar diferencias significativas entre glioblastoma y metástasis cerebral.

**Palabras clave:** glioblastoma; metástasis cerebral; análisis de texturas; segmentación; biomarcadores; imágenes; resonancia magnética; variables estadísticas; Matlab; Radiomics.

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR  
DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

---

## Abstract

Nowadays, due to the growing concern about cancer, it is necessary the improvement of diagnostic aids, to detect the presence of a tumour mass in early phases of the disease.

The glioma is the most aggressive type of brain tumour, due to its high capacity of growth and invasion of other tissues. Brain metastasis is a secondary type of brain tumour, it comes from another tumour located in a different tissue of the body, normally lung, breast, colon, kidney or skin cancer. In spite of the majority of malignant brain tumours are metastasis, it is necessary to differentiate this from glioma, because of each one requires different therapeutic approaches.

In some cases, the diagnosis by means of magnetic resonance imaging is not sufficient to know the type and extension of the tumour, even using other types of medical images. So, if the radiologist sees something unusual in the MR image, and the diagnostic it is not clear, it will be necessary to make an invasive test like a biopsy.

Texture analysis techniques applied to magnetic resonance images aim to obtain more information, that it is contained in the images. So, the specialist shall be capable of establish a correct diagnostic without the necessity of using more invasive techniques, which are so dangerous.

On the one hand, the objective of this final degree project, shall be the development of a brain injury segmentation tool for magnetic resonance images, then it will be performed a 2D texture analysis of the brain injuries segmented before. On the other hand, it shall be obtained significant statistical features, like biomarkers, which could be used for the differentiation between glioblastoma and brain metastasis tumours.

For the creation of the segmentation tool it shall be used the software Matlab. For the texture analysis it shall be used the Radiomics toolbox from Matlab. The images used in this project were taken from 50 patients from "Hospital la Ribera" in Alzira (Valencia), 25 of them are patients with glioblastoma, and the other 25 are diagnosed with brain metastases. For each one, 43 textural features are obtained, 14 of them are statistically significant for the differentiation between the two groups, so the techniques based on texture analysis are very interest to find significant differences between glioblastoma and brain metastases.

**Keywords:** glioma; brain metastasis; texture analysis; segmentation; biomarkers; images; magnetic resonance; statistical variables; Matlab; Radiomics.

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR  
DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

---



## Resum

Donada la creixent preocupació en el que al càncer es referix hui en dia, es fa necessària la implementació d'ajudes al diagnòstic precoç, que permeten detectar la presència de tumors en fases primerenques en què es pot actuar satisfactòriament.

El glioblastoma és el tipus de tumor cerebral primari amb major malignitat, donada la seua alta capacitat d'invasió del teixit cerebral i la seua alta ràtio de proliferació. D'altra banda, la metàstasi cerebral és un tipus de tumor secundari que prové de la disseminació d'un altre focus tumoral, normalment càncer de pulmó, pell, còlon, renyó o pit. Encara que la major part de tumors cerebrals malignes es correspon amb metàstasi cerebral, és necessari diferenciar-ho del glioblastoma, ja que cada un d'ells requerirà abordatges terapèutics distints.

A priori, amb la simple observació d'imatges de ressonància magnètica, no sempre és possible conèixer bé la tipologia i extensió dels dits tipus tumorals, ni tan sols acompanyada d'altres proves complementàries d'imatge. Pel que en el cas que el radiòleg especialista detecte una zona anormal en la imatge i existisca algun dubte quant al diagnòstic es referix, serà necessari recórrer a tècniques invasives com la biòpsia per a donar un diagnòstic més fiable i precís. Amb l'anàlisi de textures a partir d'imatges de ressonància magnètica es pretén obtindre major quantitat d'informació continguda en les imatges que no és visible a l'ull humà, de manera que els especialistes siguen capaços d'establir un diagnòstic fiable sense la necessitat de recórrer a tècniques invasives i d'elevada perillositat per al pacient.

L'objectiu del present Treball Final de Grau serà, d'una banda, el desenvolupament d'una ferramenta de segmentació manual de lesions cerebrals en imatges de ressonància magnètica, a partir de la qual es realitzarà una anàlisi de textures en 2D de les lesions segmentades. I, d'altra banda, l'obtenció de variables estadísticament significatives com a biomarcadors que puguen ser utilitzats per a la diferenciació entre glioblastoma i metàstasi cerebral.

Per a la creació de la ferramenta de segmentació s'ha empleat el programari MATLAB. Per a l'anàlisi de textures s'ha utilitzat la toolbox Radiomics de Matlab. Les imatges empleades per a la realització d'este treball pertanyen a 50 pacients de l'Hospital La Ribera d'Alzira, 25 dels quals presenten glioblastoma i els restants 25 metàstasi cerebral. Per a cadascun d'ells s'obtenen un total de 43 variables de textura, resultant 14 d'elles estadísticament significatives per a la diferenciació entre un tipus i un altre de lesió, per la qual cosa es podria dir que les tècniques basades en l'anàlisi de textures resulten molt interessants a l'hora de trobar diferències significatives entre glioblastoma i metàstasi cerebral.

**Paraules clau:** glioblastoma; metàstasi cerebral; anàlisi de textures; segmentació; biomarcadors; imatges; ressonància magnètica; variables estadístiques; Matlab; Radiomics.

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR  
DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

---

## DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFG

- Memoria
- Presupuesto

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR  
DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

---



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

# DOCUMENTO MEMORIA

DESARROLLO DE UN BIOMARCADOR BASADO EN EL ANÁLISIS DE  
VARIABLES ESTADÍSTICAS PARA LA DIFERENCIACIÓN DE  
GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL  
ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA  
MAGNÉTICA

AUTOR: NOELIA LÓPEZ PÉREZ

TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ

Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universitat Politècnica de València

COTUTOR: SILVIA RUIZ ESPAÑA

Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universitat Politècnica de València

CURSO 2017-2018

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

---

# ÍNDICE DE LA MEMORIA

1.	MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS.....	20
2.	INTRODUCCIÓN.....	21
2.1.	Glioblastoma O Astrocitoma De Grado IV (GBM).....	21
2.1.1.	Incidencia.....	22
2.1.2.	Causas y síntomas.....	22
2.1.3.	Diagnóstico.....	23
2.1.4.	Tratamiento.....	24
2.2.	Metástasis Cerebral (MTS).....	27
2.2.1.	Incidencia.....	28
2.2.2.	Causas y síntomas.....	28
2.2.3.	Diagnóstico.....	29
2.2.4.	Principales tumores primarios.....	29
2.2.5.	Tratamiento.....	30
2.2.6.	Formas de diferenciar GBM y MTS.....	32
2.3.	Imágenes de Resonancia Magnética.....	33
2.4.	Análisis de Texturas.....	34
2.4.1.	Proceso de Análisis de Texturas.....	34
2.4.2.	Clasificación de las texturas a extraer.....	36
2.4.3.	Aplicaciones Médicas del Análisis de Textura.....	40
3.	MATERIALES.....	41
3.1.	Volumen de Imágenes.....	41
3.2.	Software de Programación.....	41
4.	MÉTODOS.....	43
4.1.	Parte I: Diseño y desarrollo de una herramienta de Visualización y Segmentación de Imágenes.....	43
4.2.	Parte II: Análisis de Texturas.....	47
4.3.	Parte III: Tratamiento de Resultados.....	51
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	56
5.1.	BTS&TAT.....	56
5.2.	Análisis de Textura y Test Estadístico.....	56
6.	CONCLUSIONES.....	76
7.	LÍNEAS FUTURAS.....	77
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	78

## ÍNDICE FIGURAS

**Figura 1.** Vista histológica de un glioblastoma.

**Figura 2.** Vistas axial, coronal y sagital (de izquierda a derecha) en imagen de RM con secuencia FLAIR de un glioblastoma en el que se muestra el desplazamiento de estructuras y el edema causado por el tumor.

**Figura 3.** Metástasis por cáncer de pulmón, mama, riñón y melanoma respectivamente.

**Figura 4.** Diagrama de flujo de Análisis de Texturas.

**Figura 5.** Ejemplo de una matriz de co-ocurrencias (b) obtenidas a partir de una imagen 4x4 con niveles de gris (Ng) desde 1 a 3 (a).

**Figura 6.** Ejemplo de Matriz de Largo Recorrido (b) a partir de una imagen en escala de grises 4x4, con valores de gris (Ng) desde 1 a 3 (a).

**Figura 7.** Ejemplo de Matriz por tamaños de Zona (b) a partir de una imagen en escala de grises de tamaño 4x4 y valores de gris de 1 a 3 (a).

**Figura 8.** Ejemplo de NGTDM a partir de una imagen en escala de grises de tamaño 5x5 con valores de gris de 1 a 3. Se especifica la distancia (d) con valor de 1 y se calcula el P(i) para cada pixel contenido en el cuadro azul dejando fuera los pixeles de borde.

**Figura 9.** Vista de la herramienta BTS&TAT desarrollada tras activar el botón de carga de imágenes "Load Volume".

**Figura 10.** Vista de los cambios generados en el contraste de la imagen al pulsar el botón marcado (círculo rojo), junto con las opciones ligadas ofrecidas por el mismo y el cambio de corte en la herramienta BTS&TAT gracias al movimiento del slider.

**Figura 11.** Selección de la ROI en el corte 8 de forma manual tras la selección del botón "New ROI" de la herramienta BTS&TAT.

**Figura 12.** Vista de BTS&TAT tras seleccionar el botón "Delete ROI", con la que se eliminará el contorno dibujado y la máscara guardada previamente.

**Figura 13.** Vista de la herramienta tras pulsar el botón "Save Mask" que nos permite guardar el conjunto de máscaras almacenadas para cada paciente.

**Figura 14.** Selección de la carpeta "Pacientes" para la extracción de características.

**Figura 15.** Análisis de Texturas de los archivos contenidos en la carpeta "Pacientes".

**Figura 16.** Tabla de características basadas en textura extraídas tras el análisis de texturas de los 50 pacientes.

**Figura 17.** Ejemplo del resultado tras aplicar el test de normalidad para las 13 primeras variables de textura.



**Figura 18.** Ejemplo de la tabla de los p valores obtenidos al aplicar el t-Student Test o Wilcoxon Test según aplique, para cada una de las texturas obtenidas tras el análisis de texturas.

**Figura 19.** Capturas de las opciones disponibles en la interfaz “visualResults” de la herramienta BTS&TAT.

**Figura 20.** Ejemplo de la tabla donde se reúnen los p valores significativos bajo las correcciones de Bonferroni y Benjamini&Hochberg y los p valores significativos que resultan sin aplicar correcciones.

**Figura 21.** Tabla con los valores obtenidos para cada característica evaluada en el análisis de texturas para el total de 50 pacientes que conforman este estudio, junto con otros datos identificativos.

**Figura 22.** Ejemplo de diferencias de tamaños entre metástasis cerebral en vista axial a la izquierda y ejemplo de glioblastoma en vista coronal a la derecha. Cortes sacados de volúmenes de imágenes correspondientes a pacientes del Hospital la Ribera de Alzira.

**Figuran 23.** Tabla donde se recogen las áreas de los tumores causados por MTS de los pacientes pertenecientes a este estudio, junto con la media y desviación típica del conjunto de datos.

**Figura 24.** Tabla donde se recogen las áreas de los tumores causados por GBM de los pacientes pertenecientes a este estudio, junto con la media y desviación típica del conjunto de datos.

**Figura 25.** Resultados obtenidos tras el test estadístico para las 22 primeras características, en forma de valores de significación o p-valores.

**Figura 26.** Resultados obtenidos tras el test estadístico para las 21 características restantes, en forma de valores de significación o p-valores.

**Figura 27.** Variables significativas resultantes para las primeras 27 texturas, tras la aplicación de las técnicas de corrección de Bonferroni y B&H. Así como las que resultan significativas sin aplicar ninguna técnica de corrección sobre los resultados del test estadístico.

**Figura 28.** Variables significativas resultantes para las 16 texturas restantes tras la aplicación de las técnicas de corrección de Bonferroni y B&H. Así como las que resultan significativas sin aplicar ninguna técnica de corrección sobre los resultados del test estadístico.

**Figura 29.** Grafica comparativa del número de variables que resultan significativas tras la aplicación de las correcciones.

**Figura 30.** Diagrama de Caja y bigotes para la variable de textura Variance (Global Texture) para cada uno de los grupos de estudio (GBM y MTS).

**Figura 31.** Diagrama de Caja y bigotes para la variable de textura Variance (Gray Level Co-occurrence Matrix) para cada uno de los grupos de estudio (GBM y MTS).

**Figura 32.** Matriz de Correlaciones del conjunto de variables. Ligero nivel de correlación entre las variables de estudio (1 y 10) marcadas con el círculo negro.

**Figura 33.** Tabla resumen de las texturas y los p-valores correspondientes que han resultado significativos tras el test estadístico.

**Figura 34.** Diagrama de cajas y bigotes para la variable Kurtosis (GLCM) en el grupo de pacientes con GBM y en el de MTS.

**Figura 35.** Diagrama de cajas y bigotes para la variable Energy (GLCM) en el grupo de pacientes con GBM y en el de MTS.

**Figura 36.** Diagrama de cajas y bigotes para la variable Correlation (GLCM) en el grupo de pacientes con GBM y en el de MTS.

**Figura 37.** Diagrama de cajas y bigotes para la variable LRE\_GLRLM en el grupo de pacientes con GBM y en el de MTS.

**Figura 38.** Diagrama de cajas y bigotes para la variable Contrast (NGTDM) en el grupo de pacientes con GBM y en el de MTS.

**Figura 39.** Diagrama de cajas y bigotes para la variable Complexity (NGTDM) en el grupo de pacientes con GBM y en el de MTS.

**Figura 40.** Matriz de Correlaciones entre variables de textura.

## ÍNDICE TABLAS

**Tabla 1.** Tabla resumen de las formas de diagnóstico actuales para GBM Y MTS.

**Tabla 2.** Texturas extraídas tras el Análisis de Texturas de la herramienta BTS&TAT.

**Tabla 3.** Comparativa de los resultados tras el aplicar el test estadístico a cada una de las variables textura usando niveles de gris de 16 a 128.

**Tabla 4.** Tabla resumen del nivel de correlación entre la variable más significativa del estudio con el resto de variables significativas.

**Tabla 5.** Tabla resumen del nivel de correlación entre las variables poco relacionadas con respecto a la variable más significativa.

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR  
DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

---

# 1. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS

Hoy en día, el cáncer se encuentra entre las 10 primeras enfermedades que causa mayor morbilidad y mortalidad de la población en los países desarrollados a nivel mundial (Squibb et al., 2018; World Health Organisation, 2016) y que además supone uno de los mayores gastos en sanidad en cuanto a tratamientos se refiere (Squibb et al., 2018). En concreto el cáncer cerebral es un tipo de cáncer muy agresivo y cuya esperanza de vida es muy baja debido a la dificultad que entraña su tratamiento y también al hecho de que en la mayoría de casos no se presenta sintomatología asociada en fases tempranas, por lo que es difícil detectarlo (Anderson et al., 2015; Davis, 2016).

Esto, junto al hecho de que la probabilidad de sufrir este tipo de enfermedad es cada vez mayor dentro de la población (Squibb et al., 2018), hace que resulte un tema interesante y donde es necesario centrar gran parte de las investigaciones.

Dada la dificultad que existe hoy en día en la diferenciación entre glioblastoma y metástasis cerebral a partir de las imágenes médicas obtenidas como primera prueba de diagnóstico (Villanueva-Meyer et al., 2017), en muchas ocasiones se hace necesario recurrir al uso de técnicas invasivas como cirugía o biopsias cerebrales, para poder establecer un diagnóstico fiable y específico de la lesión. La necesidad de encontrar nuevas vías para el diagnóstico precoz de la enfermedad, hace posible el desarrollo de trabajos de investigación orientados a conseguir este propósito.

El principal objetivo del Trabajo Fin de Grado aquí presentado es el encontrar biomarcadores basados en imagen que nos permitan diferenciar entre glioblastomas y metástasis cerebrales, con el fin de poder clasificar estos dos conjuntos de lesiones cerebrales de forma satisfactoria sin necesidad de recurrir a técnicas invasivas sobre el paciente.

Esto se pretende llevar a cabo mediante la implementación de una herramienta de segmentación de imágenes de resonancia magnética (IRM) y su combinación con el análisis de texturas, con los que se extraerá un conjunto de variables para nuestro estudio.

Finalmente, con la aplicación de diversas técnicas tanto gráficas como estadísticas, podremos determinar la existencia o no de variables basadas en texturas que puedan ser utilizadas para discriminar entre el grupo de pacientes con glioblastoma del de metástasis cerebral.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. Glioblastoma O Astrocitoma De Grado IV (GBM)

Las células gliales son células que forman parte de sistema nervioso tanto central como periférico, y que sirven de soporte y participan activamente en muchas funciones vitales como el mantenimiento y nutrición de las células principales del sistema nervioso, las neuronas. Dentro de las células gliales del sistema nervioso central encontramos tres tipos: astrocitos, oligodendrocitos y células de la microglia (Jäkel & Dimou, 2017; Lu et al., 2006).

Cualquier tumor formado a partir de este tipo de células, se conoce como glioma y en el caso de derivarse de astrocitos, astrocitoma (Anderson et al., 2015). No obstante, la presencia de un tumor en el tejido glial o glioma no necesariamente implica que este sea maligno, y sea acuñado por tanto con el termino de carcinoma. Esto va a venir determinado en función de su nivel de anomalía (escala de I a IV) o grado de proliferación, grado bajo (crecimiento lento), grado medio (moderado) y grado alto (rápido) (Anderson et al., 2015).

El glioblastoma o astrocitoma de grado IV es la forma más maligna de este. Según la *American Brain Tumor Association (ABTA)* (Anderson et al., 2015), las características histológicas que distinguen a los glioblastomas del resto de grados de malignidad, son la presencia de necrosis (células muertas) y el aumento de vasos sanguíneos alrededor del tumor (figura 1).

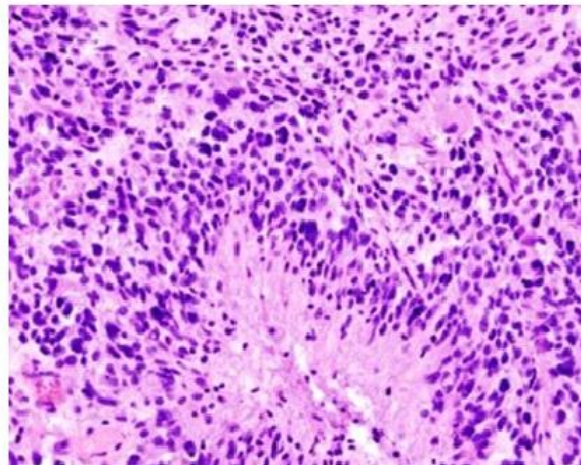


Figura 1. Vista histológica de un glioblastoma (Lustgarten Dr.Leonardo, 2014).

En la figura 2 se observa el desplazamiento de las estructuras del cerebro debido a la presencia del tumor. Además del edema originado por el mismo, que es destacable en la secuencia de adquisición (FLAIR) por el contorno hiperintenso que rodea a la zona necrosada (zona más hipointensa).

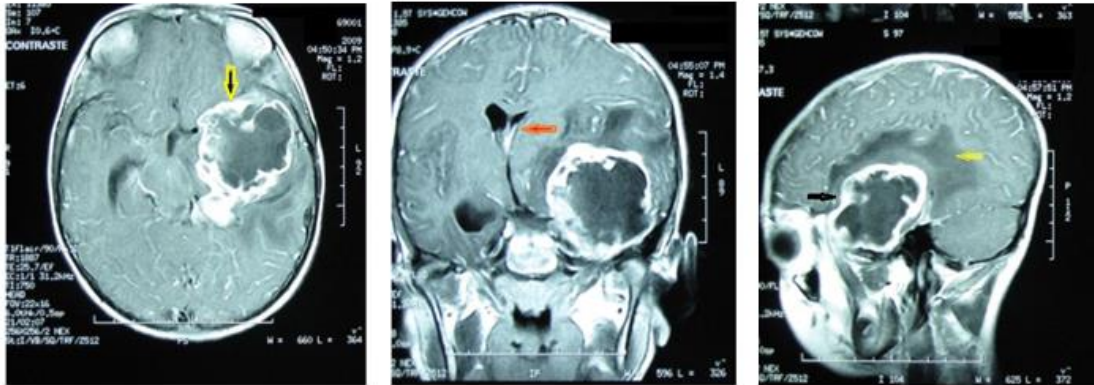


Figura 2. Vistas axial, coronal y sagital (de izquierda a derecha) en imagen de RM con secuencia FLAIR de un glioblastoma en el que se muestra el desplazamiento de estructuras (flecha naranja) y el edema causado por el tumor (flechas amarillas) (Lustgarten Dr.Leo)

### 2.1.1. Incidencia

Los tumores de grado IV siempre son tumores de crecimiento rápido y con un alto nivel de malignidad. Tanto es así, que el promedio de vida estimado para los pacientes afectados por este tipo de tumor desde su diagnóstico es de 12.6 meses, por lo que este tipo de tumor presenta un porcentaje de mortalidad de más del 90% a 5 años (Carlsson, Brothers, & Wahlestedt, 2014).

Hasta un 3-4% de muertes por cáncer son causadas por glioblastoma (Carlsson et al., 2014). Además, tal y como indica la ABTA (Anderson et al., 2015), aproximadamente el 50% de los gliomas son glioblastomas. El rango de edad en el que suelen presentarse es entre los 45 y 65 años, mayoritariamente en hombres.

Los glioblastomas de novo son aquellos que aparecen de forma abrupta a diferencia de los secundarios que son aquellos que se derivan de la proliferación de un glioma de menor grado. Siendo los primeros los más comunes a partir de los 55 años de edad (Anderson et al., 2015).

### 2.1.2. Causas y síntomas

Como en la mayoría de carcinomas, las causas por las que se produce un glioblastoma es hasta ahora desconocida. Algunas investigaciones han encontrado determinados patrones genéticos u oncogenes que hacen que las personas que los expresan muestren una mayor predisposición a padecer este tipo de enfermedades. No obstante, factores ambientales, ocupacionales o familiares también podrían influir en la aparición de este tipo de lesiones cerebrales (Anderson et al., 2015).

Además, existe un pequeño porcentaje de pacientes (alrededor de un 5%) que puede presentar glioblastoma a consecuencia de otro síndrome de carácter hereditario como la esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis, Li-Fraumeni etc (Anderson et al., 2015).

En cuanto a la sintomatología, esta dependerá de la zona del cerebro afectada por la presencia del glioblastoma. El cerebro se divide en distintas regiones, de forma que cada una de ellas se encarga de la ejecución de actividades concretas, como el área del lenguaje, auditiva o de la memoria. No obstante, se pueden destacar dolores constantes de cabeza, alteraciones del lenguaje u otras funciones básicas, convulsiones, pérdidas de memoria, alteraciones del movimiento... Además de muchas otras que dependerán como ya se ha comentado de la zona afectada y de la extensión del glioblastoma (Anderson et al., 2015).

### 2.1.3. Diagnóstico

Tras la anamnesis por parte del médico, se suele recurrir al empleo de técnicas de captación de imágenes médicas como Resonancia Magnética (RM) o de Tomografía Axial Computarizada (TAC) (Carlsson et al., 2014). Con estas, se puede observar la presencia o no de zonas anómalas en el cerebro, así como la extensión, localización y forma.

Además, se suelen tomar distintas secuencias en un mismo examen como por ejemplo imágenes potenciadas en T1, T2 o secuencias FLAIR en el caso de resonancias magnéticas, ya que cada una, potencia de forma distinta los tejidos presentes en el cerebro y con algunas de ellas incluso se podrían distinguir signos indicativos de glioblastomas de bajo o alto grado, lo cual es interesante a la hora de establecer el diagnóstico.

También son interesantes las imágenes de RM por difusión, en estas se mide la dispersión de moléculas de agua a través de los tejidos, de forma que las zonas con un mayor cúmulo de células (zonas tumorales) dejarán menos espacio para el paso de moléculas de agua; o las técnicas de RM por perfusión, que permiten conocer el flujo sanguíneo, volumen y tiempo de tránsito medio a través de los tejidos, gracias al paso de un contraste (gadolinio). Un mayor volumen sanguíneo en una zona del cerebro es indicativo de presencia tumoral, puesto que las células tumorales sobreexpresan factores de crecimiento de vasos sanguíneos para acelerar su crecimiento (Carlsson et al., 2014).

O incluso el empleo de técnicas de captación de imágenes funcionales como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) como técnica complementaria a los estudios de RM, y pruebas de espectrometría por resonancia magnética (MRS). Esta muestra los elementos químicos y minerales presentes en el tejido. Por ejemplo, el estudio de Pascual et al. (1998) muestra cómo los astrocitomas de alto grado muestran



un mayor valor del cociente colina/inositol y un menor valor del cociente glutamina/glutamato, en comparación con los de menor grado.

Sin embargo, hasta ahora la única prueba capaz de dar un diagnóstico exhaustivo y preciso es a través de la observación histológica del tejido tumoral, extraído mediante una biopsia (Anderson et al., 2015). Por ello, cuando una masa anómala es detectada en el cerebro a partir de las imágenes médicas obtenidas, se debe recurrir siempre, a la biopsia para corroborar la tipología y el grado de malignidad del tumor.

Por otro lado, el descubrimiento de nuevos biomarcadores relacionados con la supervivencia y el comportamiento en glioblastomas, está haciendo que estos puedan ser considerados como prueba diagnóstica potencialmente no invasiva. Por ejemplo, los marcadores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), el IDH1 (isocitrato deshidrogenasa) o algunos IDH2 en glioblastoma están comenzándose a utilizar como prueba de diagnóstico y evaluación de fármacos moleculares específicos. Además, la metilación del gen promotor de O6-metilguanina metiltransferasa (MGMT) predice una mayor duración de la supervivencia y la respuesta frente a algunos agentes quimioterápicos para el tratamiento de este tipo de tumor (Anderson et al., 2015).

Otro biomarcador interesante para el diagnóstico de GBM son las microvesículas derivadas de este. Las microvesículas son partículas liberadas por las células, a través de la fisión de la membrana y que pueden transportar ARNm, miARN y proteínas de la célula original. Por ejemplo, el controlador de glioblastoma EGFRvIII, puede inducir a las células vecinas a adoptar el fenotipo de las células cancerígenas. Así con el uso de chips de microfluídica se podría detectar la presencia de estas microvesículas en el torrente sanguíneo con un simple análisis de sangre (Carlsson et al., 2014).

#### 2.1.4. Tratamiento

Existen diferentes vías terapéuticas dependiendo de diversos factores, como la complejidad del tumor, su extensión, si invade zonas sensibles como el tronco del encéfalo o los nervios ópticos, su grado de proliferación y malignidad, el estadio en el que se encuentra etc. A continuación, se explican brevemente las tres vías más comunes en el tratamiento de glioblastomas:

- **Cirugía:** Es la primera fase del tratamiento y siempre irá seguida de otra u otras técnicas de tratamiento como la quimioterapia o radioterapia, puesto que se ha observado como la infiltración tumoral a nivel microscópico se extiende más allá de los límites visibles en las imágenes de RM (Davis, 2016). La cirugía se emplea principalmente para aliviar parte de los síntomas derivados del glioblastoma como los dolores de cabeza o convulsiones y para obtener un diagnóstico más fiable acerca de la lesión (Anderson et al., 2015).

Esta se lleva a cabo con la ayuda de la tecnología, como seguimiento por IRM o pruebas funcionales para evitar daños a zonas vitales del cerebro durante la intervención. Además de una serie de instrumentos para la localización del tumor y del instrumental de cirugía. Se están investigando otras líneas de soporte a la cirugía como el uso de tinciones fluorescentes que ayuden a los cirujanos a diferenciar el tejido sano del afectado, aunque estas todavía se encuentran en fases de experimentación (Carlsson et al., 2014).

Sin embargo, la cirugía no siempre es posible puesto que existen zonas del cerebro de difícil acceso o que son muy sensibles como las zonas encargadas del habla o la memoria, que podrían verse afectadas tras la operación. Aun así, se ha demostrado que la supervivencia a un año es mayor en pacientes en los que más del 90% del tumor ha sido eliminado antes del tratamiento con quimioterapia o radioterapia, frente a los que se ha conseguido un menor nivel de resección (Carlsson et al., 2014).

- **Radioterapia:** esta es empleada normalmente tras la cirugía. Para el tratamiento de glioblastomas se suelen administrar 6 semanas de tratamiento 5 veces por semana (Carlsson et al., 2014). Aunque para cada paciente se realiza una planificación del tratamiento personalizada.

En radioterapia es muy importante determinar la localización y extensión de la zona a tratar que siempre es algo mayor al perfil del tumor, para tener en cuenta los posibles cambios de posición de una sesión a otra y los errores de segmentación. También es muy importante la correcta colocación del paciente durante las sesiones, el paciente debe ser colocado siempre de la misma forma para que la radiación sea administrada tal y como indica la planificación. Para facilitar esta tarea en el caso de tumores cerebrales, se suelen emplear mascarillas personales sobre las que se señalan los puntos de referencia para la colocación del paciente, junto con el uso de tecnologías de imágenes durante la administración del tratamiento (Radioterapia Guiada por Imagen, IGRT) (Anderson et al., 2015).

Existen distintas técnicas de radioterapia, aunque la convencional es la radioterapia conformacional 2D y 3D que permite modular los haces de radiación para ajustarlos a la forma y tamaño de la zona a tratar (Anderson et al., 2015).

En el caso de glioblastoma se suelen utilizar inhibidores de EGFRvIII con el fin de aumentar la sensibilidad del tumor al tratamiento de radioterapia, puesto que este factor les confiere resistencia a las células tumorales frente a la radiación (Carlsson et al., 2014).

- **Quimioterapia:** Esta se administra conjuntamente con la radiación con el fin de acabar con las células tumorales. Para el tratamiento de glioblastoma se suele administrar temozolomida (TMZ) durante un periodo de seis semanas, este es un fármaco quimioterápico citotóxico, alquilante del ADN cuya función se basa en la destrucción de células tumorales impidiendo su reproducción e induciendo su apoptosis (Anderson et al., 2015; Carlsson et al., 2014).

El tratamiento conjunto de TMZ con radioterapia ha demostrado generar un aumento en la tasa de supervivencia media hasta el 26.5% en 24 meses, en comparación con el 10.4% conseguido utilizando únicamente radioterapia (Carlsson et al., 2014)

Existen además otras terapias alternativas aún en fases de investigación como son las **“terapias biológicas o “terapias dirigidas”**, estas pretenden actuar sobre las vías de señalización tumorales, actuando sobre el microambiente tumoral y evitando así su crecimiento (Anderson et al., 2015). Este tipo de terapias se basa en el uso de anticuerpos monoclonales capaces de reconocer los receptores de la superficie celular y unirse a ellos para interrumpir las interacciones receptor-ligando y por tanto la activación del receptor (Carlsson et al., 2014).

Los glioblastomas presentan sobreexpresados algunos factores de crecimiento como el EGFR, VEGF O PDGFR que favorecen la creación de nuevos vasos y por tanto su supervivencia y proliferación descontrolada. Se han desarrollado fármacos a nivel experimental específicos, que inhiben estos receptores de factor de crecimiento (Anderson et al., 2015). Por ejemplo, el Avastin (bevacizumab) aprobado por la FDA (Food and Drug Administration), se trata de un anticuerpo que actúa contra el factor de crecimiento endotelial vascular o VEGF y que, aunque no se ha demostrado el aumento de supervivencia gracias al mismo, si ha sido útil para ralentizar el crecimiento del tumor (Carlsson et al., 2014).

Los recientes avances en **inmunoterapia** han hecho de esta una posible vía de tratamiento contra los tumores cerebrales malignos. Con esta se pretende estimular al propio sistema inmune del paciente para actuar contra las células tumorales, activando los linfocitos T y evitando los factores inmunosupresores expresados por las células tumorales. El tratamiento está basando en el uso de células dendríticas creadas por la ingeniería genética que estimulan el sistema inmune del paciente (Anderson et al., 2015). Un ejemplo de esto es el DCVax-L de *Northwest Biotherapeutics*, aunque todavía se encuentra en la tercera fase de prueba, los resultados de las fases I y II han sido prometedores para el tratamiento de glioblastoma, puesto que los pacientes tratados con este producto aumentaron su esperanza de vida hasta 3 años (Carlsson et al., 2014).

Otras líneas de investigación se centran en el **uso de genes como terapia**, haciendo a las células tumorales más susceptibles o sensibles a los tratamientos farmacológicos (Anderson et al., 2015).

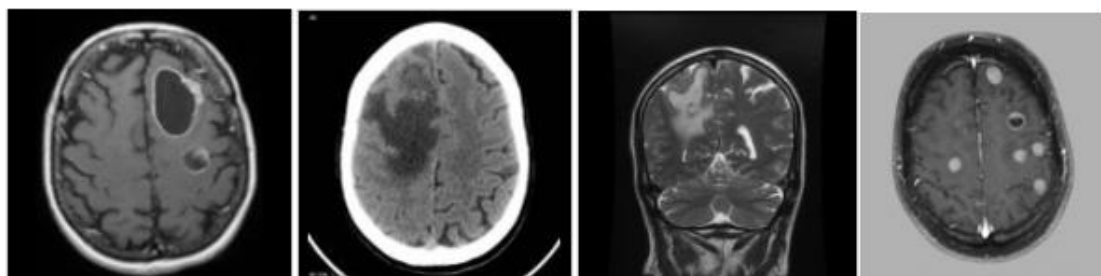
O el uso de virus capaces de destruir las células tumorales, también denominados **virus oncolíticos**. Estos virus se caracterizan por ser incapaces de replicarse, excepto en poblaciones específicas como los tumores. Estos son capaces de reconocer las células a eliminar mediante el uso de marcadores de superficie. Después estos virus pueden ser eliminados con fármacos antivirales (Carlsson et al., 2014).

## 2.2. Metástasis Cerebral (MTS)

Según la definición aportada por el diccionario del Instituto Nacional del Cáncer (“Definición de metástasis - Diccionario de cáncer - National Cancer Institute,” n.d.), la metástasis consiste en la diseminación del cáncer localizado en una parte del cuerpo donde tuvo su origen (tumor primario) a otra parte distinta del cuerpo. Cuando se produce metástasis, las células cancerosas del tumor primario se separan del mismo y viajan a través del torrente sanguíneo o linfático colonizando otras zonas del cuerpo.

En el caso de metástasis cerebral, ese nuevo lugar de colonización de las células malignas es el cerebro y este se puede presentar en forma de un solo foco tumoral o múltiples tumores. Hasta el 80% de las metástasis cerebrales vienen derivadas de cánceres de pulmón, mama, piel, colon o riñón (Association, 2017). En la figura 3, se muestran ejemplos de metástasis cerebral originada por algunos de estos tipos de cáncer.

Las células que forman parte del tejido canceroso localizado en el cerebro, son del mismo tipo que las células del tumor primario (Association, 2017). Es por ello, que en ocasiones la presencia de un pequeño tumor maligno en cualquier parte del cuerpo, que no presenta síntomas asociados en el paciente, puede ser descubierta por la presencia de metástasis cerebral (Association, 2017).



*Figura 3. Metástasis por cáncer de pulmón, mama, riñón y melanoma respectivamente (Association, 2017; Babu & Orton, n.d.)*

### 2.2.1. Incidencia

Según la ABTA (Association, 2017), la metástasis cerebral es el tipo de tumor cerebral más común en adultos, sobretodo en pacientes mayores a 65 años, en niños solo un 6% del total de tumores cerebrales se corresponde con metástasis cerebral. A diferencia del glioblastoma en el que la incidencia en hombres es superior, este tipo de tumor se presenta indistintamente en hombres y mujeres.

No se conoce exactamente la incidencia de metástasis cerebral en la población mundial, pero se estima que entre 200.000 y 300.000 personas al año son diagnosticadas por metástasis cerebral en Estados Unidos, gracias a los registros de algunos hospitales, estadísticos sociales y observaciones en autopsias (Association, 2017; Hardesty & Nakaji, 2016). Es decir, entre un 24-45% del total de pacientes que sufren cáncer en Estados Unidos presenta metástasis cerebral (Babu & Orton, n.d.).

Recientes estudios establecen que alrededor de un 20% de metástasis cerebrales se presentan como un solo foco tumoral dentro del cerebro, de forma que hasta un 80% de pacientes con metástasis cerebral, presenta múltiples focos metastásicos en el cerebro. Además, el 85% de tumores derivados de metástasis cerebral se localizan en el cerebro, mientras el restante 15% se presentan en el cerebelo (Association, 2017).

### 2.2.2. Causas y síntomas

Las células cancerosas localizadas en el lecho del tumor primario, se diseminan y pasan al torrente sanguíneo o linfático desde donde son capaces de migrar a cualquier zona del resto del cuerpo. Estas son capaces de evitar o inhibir al propio sistema inmune del paciente, llegando a proliferar en el cerebro, su crecimiento es independiente del tumor primario del que provienen (Association, 2017).

Algunos investigadores señalan que la diseminación de estas células se puede producir incluso en etapas tempranas de desarrollo del tumor primario, por lo que a veces el tumor primario es detectado al descubrir el foco metastásico (Association, 2017). Se conoce que algunos cánceres primarios como el de colon o el de mama tienden a diseminarse y proliferar en órganos concretos como el cerebro. Se piensa que esto podría ser debido a la presencia de moléculas de adhesión específicas en los órganos diana (Association, 2017).

Los síntomas experimentados son prácticamente los mismos que los que se dan en presencia de glioblastoma y por tanto depende de la localización o región del cerebro en el que se encuentre el tumor o tumores. Destacan el dolor de cabeza provocado por el edema o rotura de vasos o la presencia de convulsiones, además de problemas cognitivos y motores (Association, 2017). No obstante, la mayoría de pacientes no presentan síntomas asociados a la metástasis cerebral (60-75% de pacientes), por lo que

esta es descubierta accidentalmente a través de exámenes médicos no relacionados (Babu & Orton, n.d.).

### 2.2.3. Diagnóstico

La metodología empleada hoy en día para el diagnóstico de metástasis cerebral es muy similar, a la que se emplea en el diagnóstico de glioblastoma. Así, estos son diagnosticados mediante el uso conjunto de pruebas de imagen y examinación de muestras del tejido si es necesario (Association, 2017).

Una vez, realizada la prueba de imagen ya sea por RM o TAC y la presencia de una masa anormal en el cerebro ha sido confirmada, el primer paso será determinar la localización, tamaño o número de tumores presentes en el cerebro. El estándar hoy en día para la detección de tumores metastásicos en el cerebro es la RM con contraste (Babu & Orton, n.d.).

Además, se suele recurrir al uso de otros tipos de escáner como la espectrometría por resonancia magnética, gracias a esta se puede delimitar mejor la zona tumoral, puesto que en la zona intratumoral se registra un pico de colina que no está presente en el tejido peritumoral (Babu & Orton, n.d.).

También se recurre al uso de pruebas de carácter funcional como el PET, los cuales resultan muy útiles a la hora de establecer un primer diagnóstico. Tanto es así, que ha llegado a considerarse como la mejor herramienta para la detección de metástasis para tumores de tamaño superior a 1.5 cm de diámetro (Babu & Orton, n.d.).

Otra variante prometedora es la combinación o registro de imágenes de PET y TAC (Babu & Orton, n.d.), aunque en ocasiones el diagnóstico final debe ser verificado y contrastado con una prueba histológica del tumor a partir de una biopsia o la resección del tumor (Association, 2017).

### 2.2.4. Principales tumores primarios

No se conoce todavía con exactitud el por qué, pero la metástasis cerebral suele provenir de determinados tipos de cánceres primarios (Association, 2017), estos son:

- **Cáncer de pulmón:** es el tipo de cáncer originario de metástasis cerebral más común tanto en hombres como en mujeres y suele dar lugar a la formación de múltiples focos tumorales en el cerebro, de forma rápida.
- **Cáncer de mama:** es el segundo tipo más común capaz de originar metástasis cerebral en mujeres, también suele dar lugar a tumores múltiples, pero aparecen más tarde que los anteriores. Además, parece ser más común en mujeres que

padecen cáncer de mama triple negativo o HER2 positivo (Hardesty & Nakaji, 2016).

- **Cáncer de colon:** a través de estos se pueden formar tumores cerebrales individuales en forma de metástasis.
- **Cáncer de piel o melanoma:** son el segundo tipo de tumor originario más común en hombres, suelen dar lugar a varios focos metastásicos en el cerebro o las meninges y se caracterizan por producir tumores muy vascularizados y presencia de sangrado.
- **Cáncer de riñón:** al igual que el anterior, los tumores originados a partir de cáncer de riñón en el cerebro suelen dar lugar a sangrado.

### 2.2.5. Tratamiento

El primer objetivo del tratamiento será paliar los síntomas derivados de la metástasis cerebral. Para ello se suele recurrir al uso de fármacos u hormonas, como es el caso de los esteroides que son utilizados en el tratamiento de metástasis cerebral para reducir la hinchazón y por tanto los dolores de cabeza. O el uso de fármacos antiepilépticos para tratar las convulsiones (Association, 2017; Hardesty & Nakaji, 2016).

Seguidamente se busca aplicar tratamientos que mejoren la calidad de vida y esperanza de vida del paciente. Se recurrirá a distintos abordajes terapéuticos dependiendo de si se trata de un solo foco metastásico o un tumor múltiple (Association, 2017).

En el caso de que el tumor cerebral se presente de forma aislada o un número muy pequeño de estos cercanos entre sí, se suele eliminar mediante radiocirugía estereotáctica acompañada de radiación completa del cerebro o radiocirugía sola de la zona afectada. Seguidamente se aplicarán técnicas de radioterapia y quimioterapia (Association, 2017; Hardesty & Nakaji, 2016).

En algunos estudios realizados se muestra como la aplicación de radiación a todo el cerebro en caso de metástasis singular o de hasta 4 tumores no mejora la supervivencia y produce deficiencias cognitivas en el paciente. No obstante, se muestra como la tasa de recurrencia del tumor es mayor en pacientes en los que se emplea radiocirugía estereotáctica sola, que acompañada con radiación de todo el cerebro (Aoyama et al., 2006).

Por el contrario, si la metástasis cerebral se presenta en forma de múltiples tumores repartidos por toda la masa del cerebro, se debe recurrir al uso de radioterapia tradicional de todo el cerebro, puesto que existe la posibilidad de que haya pequeños tumores incapaces de verse en la imagen (Association, 2017).

Así, las distintas vías de abordaje terapéutico utilizadas en la actualidad para el tratamiento de metástasis cerebral, son:

- **Cirugía:** se recurre a esta en caso de sintomatología asociada a la presencia del tumor, y siempre que se trate de un solo tumor de tamaño superior a 3 cm y que no se localice en zonas elocuentes del cerebro como las áreas del lenguaje o motoras (Association, 2017).

La neurocirugía guiada por imagen con ayuda de un fluorescente ha demostrado ser interesante en varios estudios puesto que permite delimitar mejor la zona de resección y evita así dañar zonas vitales del cerebro durante la intervención (Hardesty & Nakaji, 2016). No obstante, en vista de la escasez de estudios relacionados con esta, la aplicación in vivo de microscopía confocal intraoperatoria resulta interesante para la inspección de los bordes dejados por la resección del tumor metastásico, que evitaría el posterior examen histológico (Hardesty & Nakaji, 2016).

- **Radioterapia:** se emplea tanto para tumores metastásicos múltiples como individuales con fines terapéuticos, profilácticos o paliativos y puede ser suministrada de distintas formas. Como radiación completa del cerebro, su administración se suele fraccionar en 5-15 dosis para disminuir los efectos secundarios que sufre el tejido sano, no obstante, la irradiación completa del cerebro hace que se pierdan capacidades cognitivas y del pensamiento en los pacientes tratados con esta metodología (Association, 2017; Hardesty & Nakaji, 2016).

Otra técnica empleada sería la radiocirugía estereotáctica o GammaKnife, esta tiene como objetivo evitar la administración de radiación al tejido sano, para ello se emplean haces de alta dosis inoculados en las cercanías del tumor (Association, 2017).

Tanto la *American Society for Radiology Oncology* como la *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines on Oncology* muestran su apoyo al uso de radiocirugía estereotáctica después de la resección quirúrgica de una metástasis única, en lugar de la aplicación de radiación completa del cerebro (Hardesty & Nakaji, 2016).

La braquiterapia con cesio-131 en pacientes con metástasis cerebrales, se haya en líneas de investigación con resultados interesantes para su tratamiento tras la resección del tejido tumoral (Association, 2017; Hardesty & Nakaji, 2016).

- **Quimioterapia:** debido a la baja permeabilidad que presenta el cerebro a los fármacos, gracias a la barrera hematoencefálica, esta técnica de tratamiento no se solía utilizar (Association, 2017). No obstante, algunas investigaciones han demostrado que el uso de determinados fármacos e inhibidores empleados en el tratamiento de los cánceres primarios pueden surgir efecto en el tratamiento de metástasis cerebral. Este es el caso de lapatinib y capecitabina para tumores



originados por cáncer de mama; inhibidores de EGFR o ALK en el caso de cáncer de pulmón; o inhibidores de Mek y BRAF para cáncer de piel (Association, 2017).

A parte de las líneas de tratamiento tradicionales, existen otras vías como la **Terapia Térmica Intersticial con Láser**, con esta se consigue al mismo tiempo de la obtención de una muestra de tejido (biopsia) la ablación del tejido circundante. Resulta útil en el caso de zonas delicadas o muy profundas y de difícil acceso (Hardesty & Nakaji, 2016). O se podría actuar evitando la expresión de determinados genes expresados por los distintos tipos tumorales, como el PLGF o c-MET en el caso de metástasis cerebral producida por cáncer de pulmón. O bloqueando la barrera hematoencefálica haciendo que sea difícil la llegada y proliferación de las células tumorales diseminadas que viajan a través del torrente sanguíneo hasta el cerebro (Hardesty & Nakaji, 2016).

#### 2.2.6. Formas de diferenciar GBM y MTS.

<b>FORMAS DE DIFERENCIAR GBM Y MTS</b>		
<b>TIPO DE LESIÓN</b>	<b>A NIVEL HISTOLÓGICO</b>	<b>SEGÚN LA TÉCNICA DE IMAGEN</b>
<b>Glioblastoma</b>	Se caracteriza por la presencia de necrosis y formación de nuevos vasos sanguíneos.	<p><b>DSC (Resonancia Magnética de perfusión con contraste)</b> En el estudio realizado por Lupo et al. (2007), se muestra como la altura del pico de señal registrado en la zona peritumoral es significativamente mayor en GBM, mientras que el porcentaje medio de señal de intensidad es significativamente menor en MTS, tanto en la zona peritumoral como central.</p>
<b>Metástasis Cerebral</b>	El tejido tumoral posee las mismas características y aspecto que el tumor primario del que se origina.	<p><b>Resonancia Magnética por difusión</b> El parámetro de difusión nADC-E (coeficiente de difusión aparente) es significativamente menor en el caso de glioblastoma que en metástasis cerebral (Durmo et al., 2018). Este factor se relaciona con la mayor difusión en el edema alrededor de la lesión en el caso de MTS, por lo que podría ser un parámetro a tener en cuenta a la hora de diferenciar estos dos tipos de lesiones.</p> <p>La presencia de <i>Definite-NePDHL</i> (lesión hiperintensa peritumoral sin realce) en imágenes de RM por difusión, se presenta solo en los casos de glioblastoma, por lo que también podría suponer una forma eficaz de diferenciar entre glioblastoma y metástasis, no obstante, esta solo se presenta en algunos casos de glioblastoma, no todos (Kolakshyapati et al., 2018).</p> <p><b>Imágenes de Resonancia Magnética potenciadas en T1</b> En el estudio llevado a cabo por Villanueva-Meyer et al. (2017) se muestra como los valores medios obtenidos de T1p resultaron ser mayores en el edema vasogénico alrededor de los tumores metastásicos frente a los obtenidos para el grupo de pacientes que padecían glioblastoma.</p>

Tabla 1. Tabla resumen de las formas de diagnóstico actuales para GBM Y MTS

## 2.3. Imágenes de Resonancia Magnética

Las imágenes por resonancia magnética suponen hoy en día la técnica de captación de imagen médica por excelencia utilizada como ayuda al diagnóstico tanto de glioblastomas como de metástasis cerebrales (Babu & Orton, n.d.), puesto que además de conseguir una excelente información anatómica (Bushong S. Carlyle & Clarke Geoffrey, 2015), puede también obtenerse información funcional a través de la mismas (Callicott et al., 1998). Además de ofrecer otros muchos avances en cuanto a diferenciación de tejidos e incluso lesiones, ya que con el mismo equipo de RM podemos obtener gran variedad de modalidades de imagen (es decir, distintos tipos de contraste), con las que poder extraer mayor información a partir de un mismo plano.

Esto se consigue “manipulando” los tiempos de relajación de los tejidos, denominados T1 y T2, y los tiempos de repetición TR y de eco TE, o incluso con ayuda de contrastes externos, lo cual dará lugar a distintas secuencias de imágenes como las secuencias potenciadas en T1 o T2, las secuencias FLAIR (se elimina la señal de los líquidos), de difusión del agua o de perfusión (pudiendo también utilizar la propia sangre como agente de contraste) entre otras (Callicott et al., 1998).

La resonancia magnética utiliza una forma de radiación por radiofrecuencia no ionizante, que ofrece una alta resolución, es una técnica no invasiva y segura, además de obtenerse imágenes con un contraste excepcional de los tejidos blandos (Callicott et al., 1998).

Los equipos de resonancia magnética se componen básicamente de tres elementos principales (Callicott et al., 1998):

- **Imán:** se trata de un solenoide cilíndrico capaz de crear un campo magnético intenso y uniforme. En la clínica se suelen emplear equipos de 1.5 a 3T dependiendo de la aplicación. Este se relaciona con la calidad y resolución del equipo.
- **Bobinas de gradiente de campo magnético:** permiten introducir variaciones controladas de campo magnético. Para la captación de las señales de resonancia magnética se precisa de tres gradientes de campo magnético, uno orientado en cada dirección ortogonal (x,y,z). El primero en actuar será el gradiente en z con el que se seleccionará el corte a excitar. Seguidamente el gradiente en y nos permite codificar la fase de cada voxel de tejido por filas y por último el gradiente en x que actúa en el momento de captación de la señal permite codificar la frecuencia de cada voxel por columnas. De forma que cada voxel esté determinado por su codificación de fase y frecuencia (Constantinides, 2014).
- **Bobinas de Radiofrecuencia:** que serán las encargadas de excitar los tejidos a una determinada frecuencia, denominada frecuencia de resonancia. La cuál está relacionada con la energía necesaria para hacer pasar a los protones de un estado de energía a otro.

El principio básico de funcionamiento consiste en la absorción de radiación electromagnética por parte del tejido, a una determinada frecuencia característica, por parte de un núcleo con momento magnético no nulo sometido a un campo magnético externo. Una vez cesa el pulso de radiofrecuencia el tejido o tejidos excitados vuelven a su estado original siguiendo un proceso de relajación. Será durante este donde se registre la señal, gracias a la transformación de la energía liberada por parte de los núcleos excitados, a corriente eléctrica alterna en las bobinas receptoras. Desde donde se enviará la señal correspondiente para la obtención final de la imagen de resonancia magnética (Callicott et al., 1998).

## 2.4. Análisis de Texturas

Existen como ya se ha comentado en el apartado anterior, varias secuencias posibles a obtener en Resonancia Magnética, en las que cada tejido adoptará un nivel o intensidad de gris dependiendo de su composición y de su entorno, además del contraste empleado.

Cada pixel que compone la imagen es así caracterizado por su nivel de gris y la disposición espacial de cada uno de ellos compone la textura de la imagen (Vallières, Freeman, Skamene, & El Naqa, 2015a). Así, esta puede verse como un conjunto de similitudes que caracterizan la imagen (Materka, 2004), lo que la convierte en una de las características más importantes para la clasificación de lesiones (Choras, 2007).

El análisis de texturas se refiere a la descripción cuantitativa de las distribuciones espaciales de diferentes niveles de grises, dentro de una región de interés que recoge en su interior la lesión a analizar, a partir de la extracción de diferentes características (Shapiro and Stockman, 2000; Vallières et al., 2015a).

Gracias a los avances en los últimos años de las distintas técnicas de imagen y la migración cada vez mayor hacia una medicina personalizada, se hace necesario el desarrollo de sistemas capaces de ayudar en el diagnóstico y de toma de decisiones que respalden la opinión de los especialistas (Vallières et al., 2015a). A partir del análisis de texturas de distintas enfermedades o lesiones se podrían implementar bases de datos y sistemas informáticos capaces de realizar esta tarea.

### 2.4.1. Proceso de Análisis de Texturas.

Para llevar a cabo el Análisis de Texturas al completo, se deben seguir una serie de pasos (Materka, 2004). Primero, debemos **obtener** nuestro banco de **imágenes** a partir de una de las técnicas de imagen médica existentes, por ejemplo, imágenes de resonancia magnética.

Seguidamente, debemos **segmentar** solo aquella parte de la imagen que componga nuestro objeto de estudio, normalmente este se corresponde con la zona de lesión cuyas

características se pretenden analizar y se define como la ROI (“Region of Interest”). Hoy en día la segmentación se suele realizar de forma manual por parte de especialistas en la materia, puesto que es un proceso difícil de automatizar y permite incluir en la ROI toda el área de interés por lo que se obtienen mejores resultados (Peng, 2016).

Existe un paso intermedio que es el **pre-procesado de la ROI**, con el que se pretende evitar que los efectos debidos a la adquisición de las imágenes o al equipo, intervengan en el resultado final. Algunas técnicas de pre-procesado de uso común, son las de interpolación, la normalización de la ROI, y la cuantización o reducción de niveles de grises (Materka, 2004; Peng, 2016).

Pasaríamos ahora a la **extracción de características**, existen programas que cuentan con herramientas capaces de obtener un gran número de características a partir de las imágenes segmentadas, como por ejemplo Radiomics una Toolbox del software MATLAB (Vallières et al., 2015a) o el software MaZda (Materka, 2004).

Muchas de las características obtenidas en el paso anterior podrían estar correlacionadas entre sí, su uso para la clasificación implica un mayor número de características que aportan la misma información y que suponen un gasto computacional, por lo que sería recomendable eliminar aquellas que estén muy correlacionadas entre sí.

Además, antes de pasar a la aplicación de clasificadores se debe hacer una **selección de características**, y elegir aquellas que aporten información discriminativa de nuestro objeto de estudio.

Por último, se lleva a cabo la **clasificación** de nuestro objeto de estudio (lesión o tejido), a partir de las texturas seleccionadas en el paso anterior. Esto supondría la base a los sistemas de ayuda al diagnóstico (Peng, 2016).



*Figura 4. Diagrama de flujo de Análisis de Texturas (Materka, 2004; Peng, 2016)*

#### 2.4.2. Clasificación de las texturas a extraer

Existen cuatro métodos principales para el análisis de texturas (Materka, 2004). Estos son:

Métodos Estructurales: intentan comprender la estructura jerárquica de la textura, es decir para interpretar la textura se deben definir las primitivas que definen la microestructura y las reglas bajo las cuales se organizan.

Métodos Estadísticos: tratan de representar la textura de la imagen a partir de las relaciones que se establecen entre los niveles de gris o intensidades de la misma. Los métodos estadísticos de segundo orden, es decir que se establecen por pares de píxeles, son más discriminantes que los basados en transformadas o los estructurales. Algunos de los métodos estadísticos más utilizados son:

**Basados en el Histograma**: son los llamados métodos estadísticos de primer orden y suelen emplearse conjuntamente con otros de mayor orden. El histograma de una imagen se construye teniendo en cuenta el número de píxeles que comparten un determinado valor de gris  $i$ ,  $P(i)$ , y el número de bins o niveles de gris seleccionados para la aplicación  $N_g$  (Vallières et al., 2015a). Así el histograma normalizado  $p(i)$  para un determinado valor de gris  $i$  sería:

$$p(i) = \frac{P(i)}{\sum_{i=1}^{N_g} P(i)}. \quad (1)$$

A partir de este se obtienen las características definidas como Globales, que están resumidas en la tabla 2 del presente trabajo.

**Basados en Matrices**: dependiendo del orden del estadístico distinguiremos entre:

- Co-occurrence matrix (GLCM): se trata de una medida de segundo orden puesto que tiene en cuenta pares de píxeles y uno de los métodos más útiles para la clasificación de tejidos y lesiones en imágenes de resonancia magnética. Cada una de las entradas de esta matriz  $P(i,j)$ , se corresponde con el número de pares de píxeles, que comparten una misma secuencia de valores de gris, dada una distancia  $d$ , y una orientación definidas (Mark S.Nixon & Alberto S.Aguado, 2002; Peng, 2016).

Las matrices de coocurrencia pueden ser calculadas según 4 orientaciones distintas (vertical, horizontal, 45° y 135°) para imágenes en 2D, no obstante, las características obtenidas a partir de esta deben ser rotacionalmente invariantes para evitar distintos resultados al rotar una misma imagen. Para ello se calculan

las cuatro matrices de coocurrencia para una misma imagen (una para cada orientación) y después para cada entrada  $P(i,j)$  se sustituye su valor por el de la media de las entradas correspondientes de las cuatro matrices de coocurrencia o haciendo una media de los valores obtenidos para cada característica extraída de cada matriz (Peng, 2016).

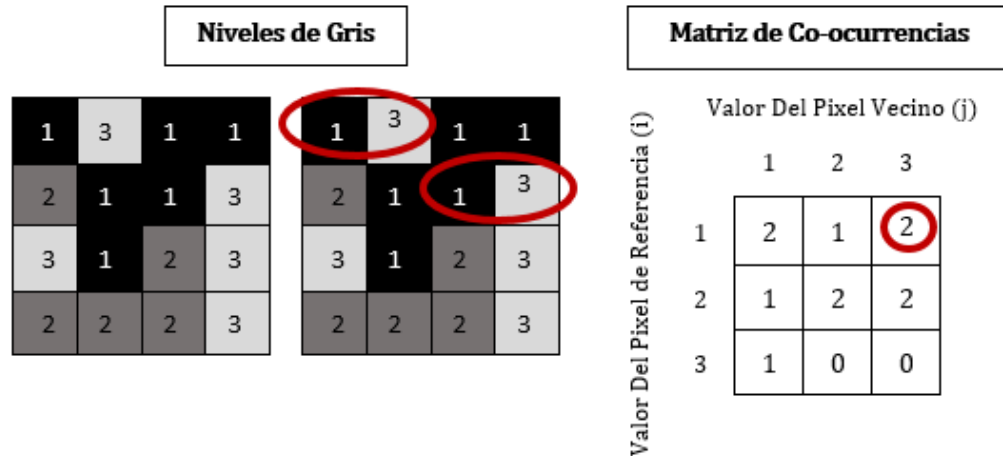


Figura 5. Ejemplo de una matriz de co-ocurrencias obtenidas a partir de una imagen 4x4 con tres niveles de gris.

- **Run-length matrix (GLRLM):** se trata de una medida de órdenes superiores. En este caso la Run-Length Matrix  $P(i,j)$  se construye contando para una dirección dada el número de veces consecutivas en las que aparece un determinado valor de gris  $i$ , siendo  $j$  el número de veces que se repite ese valor de gris (Vallières, Freeman, Skamene, & El Naqa, 2015b). Por lo que si  $N_g$  son los posibles valores de nivel de gris y  $L$  es el tamaño de repetición tendremos una matriz de dimensión de  $N_g \times L$ .

Nuevamente debemos tener en cuenta la dirección tomada, por lo que es necesario hacer rotacionalmente invariante nuestra matriz de la misma forma que en las matrices de coocurrencia (Vallières et al., 2015a, 2015b).

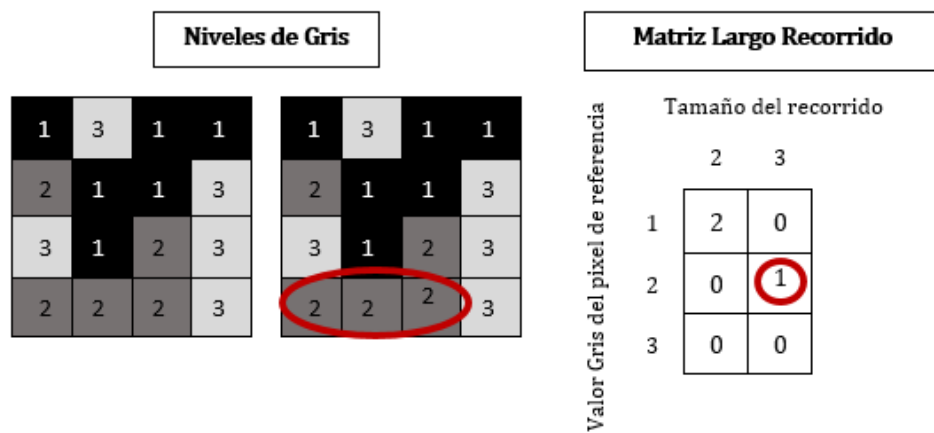


Figura 6. Ejemplo de Matriz de Largo Recorrido a partir de una imagen en escala de grises 4x4, con tres niveles de gris.

- **Size Zone Matrix (GLSZM):** este método sigue el principio definido por la Run-Length Matrix. En esta, cada una de las entradas  $P(i,j)$  se corresponde con el valor de gris  $i$  y el número de zonas de tamaño  $j$  según la distribución de grises en la imagen. Al contrario que en las anteriores esta no requiere ser calculada para varias orientaciones ya que tiene en cuenta regiones de valores de gris repetidos, no pares de píxeles (Thibault, 2006; Vallières et al., 2015b).

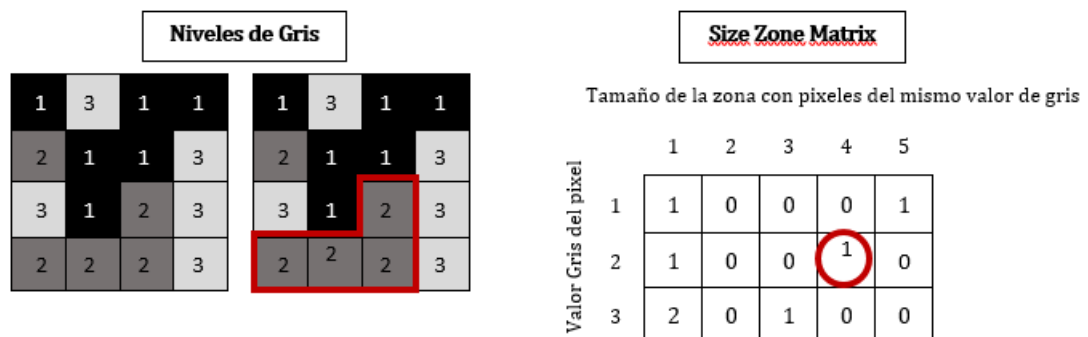


Figura 7. Ejemplo de Matriz por tamaños de Zona a partir de una imagen en escala de grises de tamaño 4x4, con tres niveles de gris.

- **Neighborhood Gray-Tone Difference Matrix (NGTDM):** al igual que la anterior técnica de extracción de características a partir de la textura de una imagen, se trata de un método de mayor orden puesto que relaciona regiones o en este caso vecindarios de píxeles.

Construiremos la matriz NGTDM a partir de los valores obtenidos para cada pixel en función de sus vecinos.  $P(i)$  se define como el sumatorio de las diferencias entre todos los píxeles del vecindario con valor de gris  $i$  y la media  $A_i$ , que resulta

al tener en cuenta todos los valores de gris del vecindario (Costaridou, 2005; Vallières et al., 2015b).

Si tomamos como centro del vecindario un pixel  $f(k,l)$  con localización  $(k,l)$  y valor de gris  $(i)$ , tenemos que:

$$P(i) = \begin{cases} \sum_{\text{all voxels} \in \{N_i\}} |i - \bar{A}_i| & \text{if } N_i > 0, \\ 0 & \text{if } N_i = 0. \end{cases} \quad (2)$$

Donde  $N_i$  se refiere a todos los pixeles del vecindario con nivel de gris  $i$ .

$$\bar{A}_i = \bar{A}(k,l) = \frac{1}{W-1} \left[ \sum_{m=-d}^d \sum_{n=-d}^d f(k+m, l+n) \right] \quad (3)$$

$$W = (2d + 1)^2. \quad (4)$$

Donde  $(m,n)$  es distinto de 0, y  $d$  se refiere al tamaño del vecindario escogido.

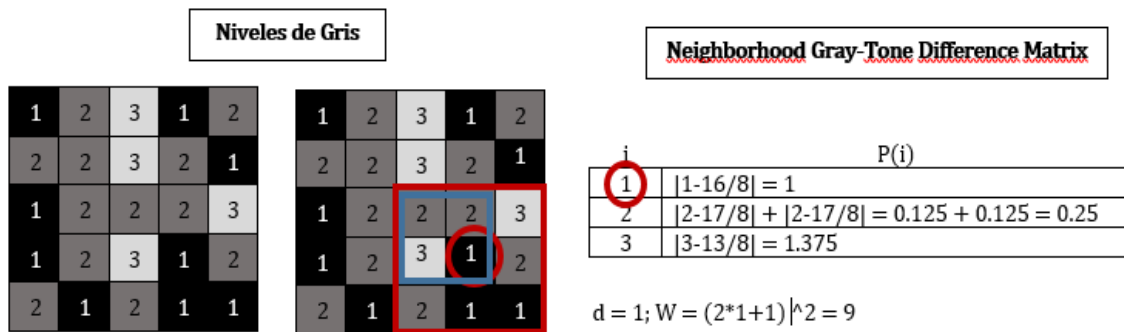


Figura 8. Ejemplo de NGTDM a partir de una imagen en escala de grises de tamaño 5x5 con tres niveles de gris. Se especifica la distancia  $(d)$  con valor de 1 y se calcula el  $P(i)$  para cada pixel contenido en el cuadro azul dejando fuera los pixeles de borde.

**Métodos Basados en Modelos:** en estos se utilizan modelos fractales y estocásticos con los que se busca interpretar la textura de la imagen. Los parámetros estimados a partir de estos modelos son utilizados para el análisis de texturas de la imagen. Conllevan un gasto computacional que supone el problema principal para su uso (Materka, 2004).



Métodos Transformados: se utilizan las transformadas de Fourier, Gabor y Wavelet, estos trasladan la imagen a un espacio (frecuencia o tamaño) cuyo sistema de coordenadas está relacionado con las características de las texturas de la imagen. La transformada de Fourier entraña problemas debido a la falta de localización espacial, a diferencia de las transformadas de Gabor o Wavelet. No obstante, la transformada de Wavelet resulta más interesante, ya que se pueden representar las texturas en la escala más adecuada en función de la resolución espacial, se puede ajustar para aplicaciones específicas y las características extraídas a partir de esta, son menos sensibles a los cambios introducidos por el protocolo de adquisición de la imagen (Materka, 2004; Peng, 2016).

### 2.4.3. Aplicaciones Médicas del Análisis de Textura

A partir del análisis de texturas de imágenes médicas, podemos conseguir extraer información más allá de lo que la percepción humana nos permite observar, esto resulta de gran interés en el ámbito clínico puesto que puede ser útil como ayuda al diagnóstico de una lesión o tumor.

Aunque se trata de una técnica relativamente innovadora en el ámbito de la medicina, existe un creciente interés en el uso de este tipo de técnicas con las que se pretende algún día poder recaudar información muy potente en cuanto al diagnóstico no invasivo se refiere.

Por ejemplo, se ha utilizado ya para la clasificación de imágenes radiográficas de mamografía con las que se pretende clasificar las zonas de microcalcificaciones dentro de toda la masa mamaria, a partir de características basadas en la textura de la imagen (Choras, 2007).

Algunas texturas son utilizadas como biomarcador para relacionar la supervivencia de una determinada población frente a un cáncer específico, como es el caso del estudio llevado a cabo por Ha et al. (2014) en el que se muestra como las texturas extraídas a partir del método estadístico Run-Length Matrix pueden usarse como predictores de la supervivencia en el caso de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

También existen estudios similares al que nos ocupa. Como el estudio realizado por Suh et al. (2018), en el que se muestra como el uso de clasificadores y herramientas de *machine-learning* son capaces de conseguir un poder discriminatorio superior a los propios especialistas y de las técnicas empleadas actualmente a la hora de diferenciar linfomas y glioblastomas en imágenes de resonancia magnética.

Incluso se están llegando a utilizar para comprobar la eficacia de ciertas terapias, como en el caso de Meng et al. (2018), donde se comprueba que algunas texturas podrían utilizarse como marcadores para determinar si el uso de la quimioterapia puede ser útil en el tratamiento de determinados pacientes con cáncer rectal avanzado.

## 3. MATERIALES

### 3.1. Volumen de Imágenes

Para el desarrollo de este trabajo se han empleado imágenes de resonancia magnética potenciadas en T1. Las imágenes han sido obtenidas gracias a la colaboración con el Hospital La Ribera de Alzira. En este estudio se han tenido en cuenta un total de 50 pacientes diagnosticados entre octubre del 2012 y enero del 2017: 25 de los cuales padecen glioblastoma (glioma grado IV) y los otros 25 presentan metástasis cerebral. En el grupo de pacientes con glioblastoma hay un total de 10 mujeres y 15 hombres, mientras que en el grupo de pacientes con metástasis cerebral 5 son mujeres y 20 son hombres.

Cabe destacar que las imágenes utilizadas en este estudio son previas al tratamiento de las lesiones, por lo que no existen cambios asociados al tamaño o la forma del tumor original. La edad media del grupo de estudio es de 63,72 años con una desviación típica de  $\pm 12,12$ .

Las imágenes fueron obtenidas con un equipo de resonancia magnética de 1.5T con bobinas de ocho canales (Philips Achieva; Philips healthcare, The Netherlands), con el siguiente protocolo de adquisición:

- Tiempo de repetición (TR)/Tiempo de ECO (TE) = 500/20 ms
- Resolución de 0.4297x0.4297x7.3mm, siendo el plano de adquisición el coronal
- Matriz de adquisición de 512x512
- Campo de visión (FOV) de 512 mm
- Formato DICOM

Para la obtención de las imágenes se utilizó una dosis de 1mmol/ml de Gadobutrol (Gadovist; Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) como agente de contraste.

### 3.2. Software de Programación

El software de programación empleado en este trabajo ha sido MATLAB, creado por Clever Moler presidente de MathWorks (The MathWorks, 2018). Se trata de una herramienta muy útil para análisis de datos y procesos de diseño que cuenta con un lenguaje propio para la ejecución de los mismos, además de una infinidad de funciones matemáticas y de visualización que facilitan su uso. También, incluye un entorno de diseño gráfico denominado GUIDE, el cual se ha utilizado para la implementación de las interfaces gráficas presentes en este trabajo. La versión de MATLAB utilizada ha sido la R2017b.

No obstante, también se ha hecho uso de otras funciones o Toolbox de uso libre propias de MATLAB, aportadas por los usuarios de este programa:

- *pencilROI*: utilizada para la segmentación de las zonas de interés (tumores) en las imágenes de resonancia magnética. Esta fue creada por Andrés Larroza y Silvia Ruiz (Larroza Andrés & Ruiz Silvia, 2016).
- *Radiomics*: empleado para la extracción de características basadas en las texturas de la imagen en 2D. Creado por Martin Vallières (Vallières et al., 2015a).
- *swtest*: función para la implementación del *Shapiro-Wilk test* creada por Ahmed BenSaïda (BenSaïda Ahmed, 2009), para la comprobación de normalidad de las distribuciones de los datos extraídos tras el análisis de texturas.
- *fdr\_bh*: función creada por David M. Groppe (Groppe David, 2010a) utilizada para la aplicación de la corrección de Benjamini&Hochberg sobre los p valores obtenidos tras el test estadístico.
- *bom\_holm*: función empleada para la aplicación de la corrección de Bonferroni sobre los p valores obtenidos tras el test estadístico (t-Student/Wilkoxon test). Su creador es David M. Groppe (Groppe David, 2010b).

## 4. MÉTODOS

En este apartado se abordarán de forma secuencial los diferentes pasos a seguir para llevar a cabo el objetivo principal de este estudio, conseguir extraer variables de interés a modo de biomarcadores capaces de discernir entre glioblastoma y metástasis cerebral, dada la dificultad que desentraña esto en muchos casos, con el simple uso de las imágenes de resonancia magnética.

### 4.1. Parte I: Diseño y desarrollo de una herramienta de Visualización y Segmentación de Imágenes

La herramienta creada BTS&TAT (Brain Tumour Segmentation and Texture Analysis Tool), permite a través de una interfaz amigable cargar los diferentes volúmenes de imágenes (uno para cada paciente) en formato DICOM, y visualizarlos en pantalla. Tal y como se muestra en la figura 9, la imagen se corresponde con el corte central del volumen en vista coronal del paciente, identificado por el campo ID visible en pantalla. En este caso conseguir una buena calidad en la reconstrucción de las imágenes en las vistas sagital y axial no fue posible, puesto que la separación entre cortes es muy grande (7.3 mm).

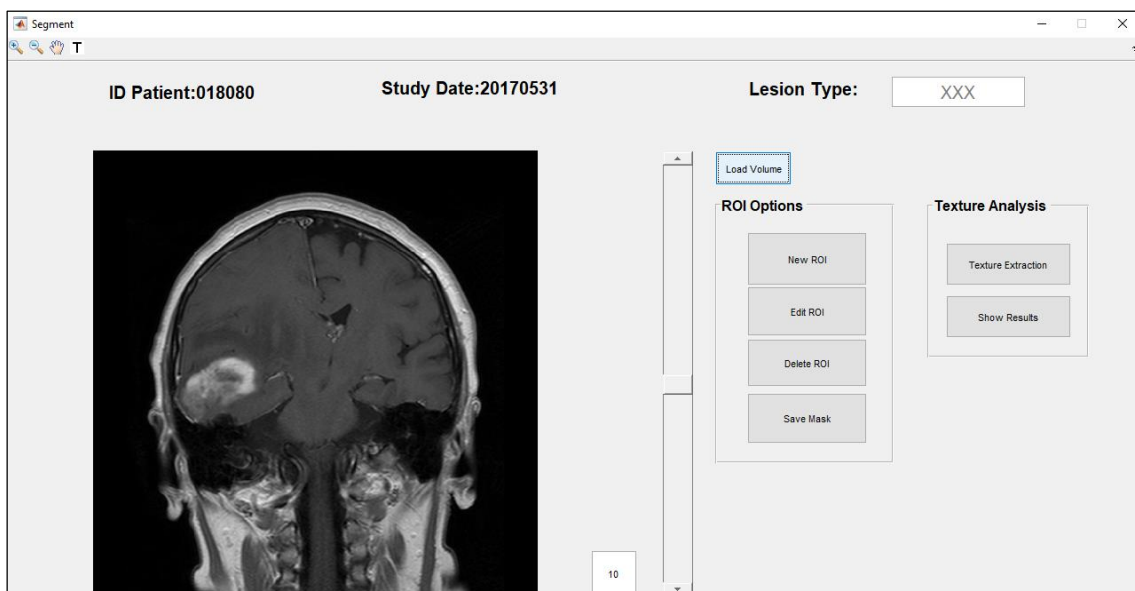


Figura 9. Vista de la herramienta BTS&TAT desarrollada tras activar el botón de carga de imágenes "Load Volume".

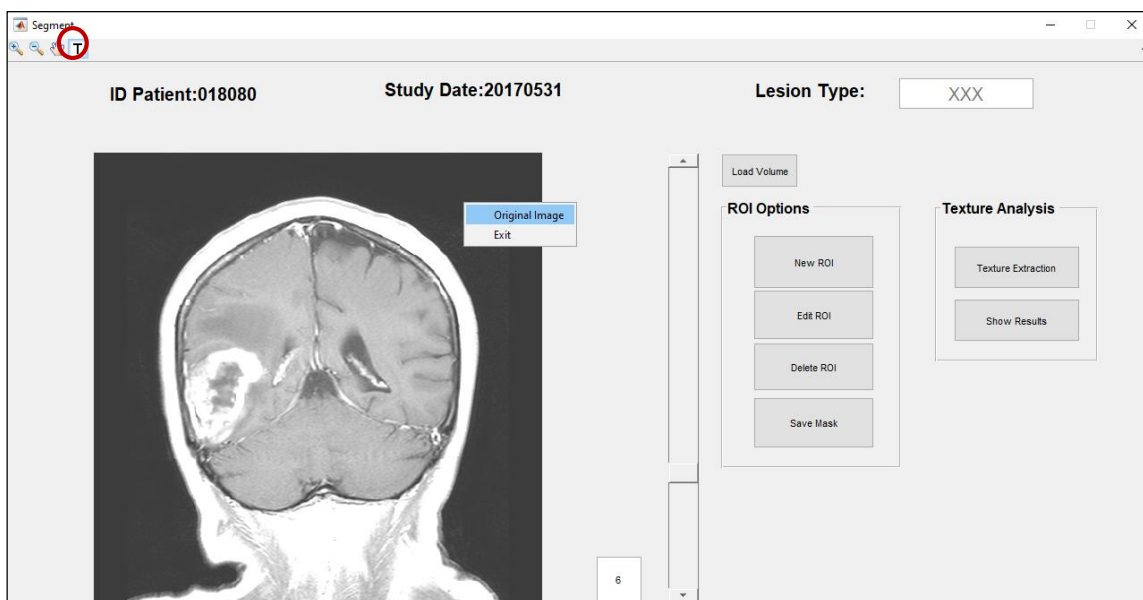
Además de la identificación del paciente “ID Patient”, cada vez que se proceda a la carga del volumen de imágenes correspondientes a un paciente, se mostrará en la interfaz el día en el que se realizó el estudio “StudyDate” con el fin de aportar más información identificativa acerca de cada paciente.

Con la ayuda del slider o barra deslizante visible a la derecha de la imagen que se muestra en la figura 10, podemos recorrer todo el volumen de imágenes obtenidas para cada paciente, visualizando corte a corte toda la secuencia de imágenes disponibles. De esta forma, la tarea de segmentación será más intuitiva y rápida.

En la figura 10 también se muestra el cambio de contraste aplicado en la imagen al pulsar el botón marcado mediante un círculo rojo, esto facilitará la visualización o discriminación del tejido sano del afectado por la lesión, lo que resultará muy útil a la hora de limitar las zonas de interés o ROIs durante la fase de segmentación.

La selección del contraste óptimo se realizará a gusto del usuario y para hacerlo bastará con arrastrar el ratón sobre la imagen manteniendo el botón izquierdo del ratón pulsado tras la selección el botón de contraste.

Además, pulsando el botón derecho del ratón sobre la imagen mostrada, se despliega un menú de opciones en el que si se elige la opción “Original Image” volveremos al contraste original en todo el volumen de imágenes y presionando la opción “Exit” marcaremos como nuevo contraste de las imágenes el seleccionado por el usuario.



*Figura 10. Vista de los cambios generados en el contraste de la imagen al pulsar el botón marcado (círculo rojo), junto con las opciones ligadas ofrecidas por el mismo y el cambio de corte en la herramienta BTS&TAT gracias al movimiento del slider.*

El siguiente paso será la segmentación de los volúmenes de imágenes para cada paciente. Dado que en este estudio se pretende realizar un análisis de texturas en 2D, bastará con dibujar a mano la ROI o zona de interés sobre el primer corte cargado (en este caso el software establece que este se corresponde con el corte central) o en aquel que resulte más representativo de la lesión, para cada paciente. Automáticamente se generará una imagen binaria (blanco y negro) o máscara, donde los píxeles correspondientes a la lesión (interior del contorno dibujado) adoptarán el valor de 1 (blanco) y los del fondo el valor de 0 (negro).

Para dibujar la zona de lesión o ROI, basta con seleccionar el botón “New ROI” contenido en la sección “ROI Options” de la herramienta BTS&TAT. Al pulsar este, se hace una llamada a la función *pencilROI* de MATLAB que permite delimitar con la ayuda del ratón los límites de la lesión tal y como se muestra en la figura 11.

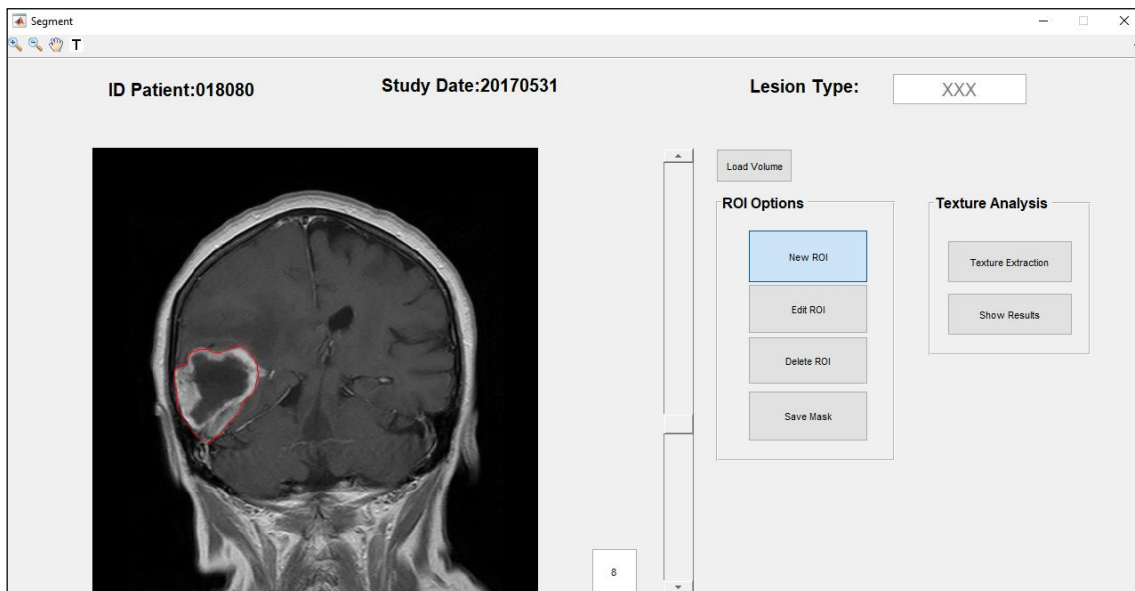
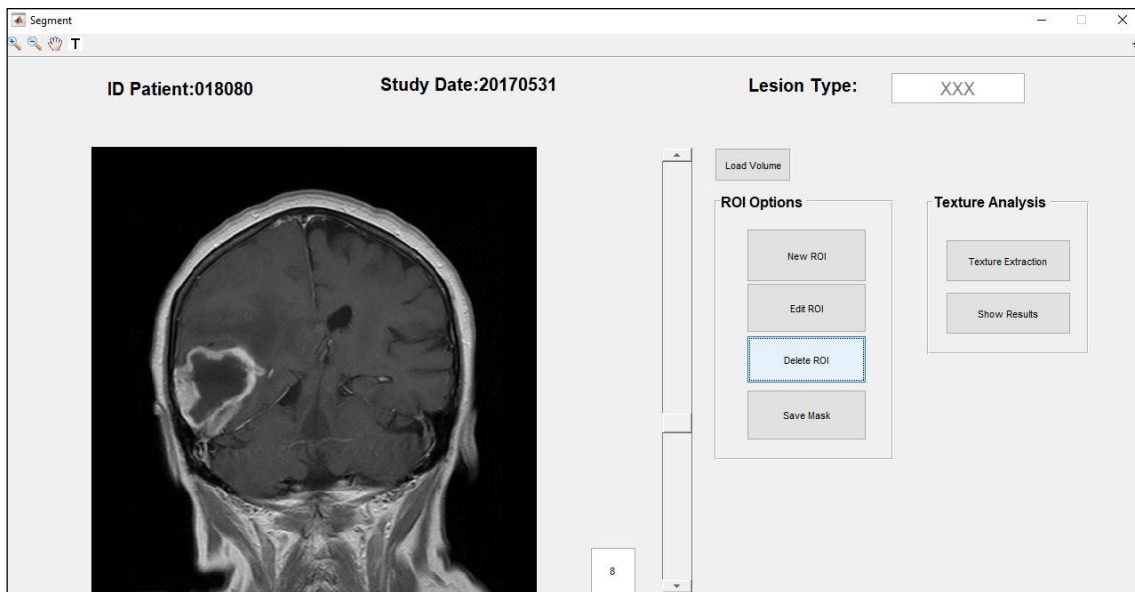


Figura 11. Selección de la ROI en el corte 8 de forma manual tras la selección del botón "New ROI" de la herramienta BTS&TAT.

La selección de la ROI se realiza manualmente ya que es muy complejo hacer una selección automática de la misma, de forma que esta se ajuste a cualquier lesión de forma generalizada. Además, la segmentación manual también es mejor que la selección automática basada en figuras (rectángulos o círculos) en el caso de tumores cerebrales, ya que, si seleccionamos una ROI con un círculo de área inferior o superior al área de la lesión, no se seleccionará toda la información disponible o se incluirá zona sana que no interesa, respectivamente. Y esto podría influir en los resultados extraídos tras el análisis de texturas (Peng, 2016).

El botón “edit ROI” permite modificar el contorno dibujado en cualquier corte una vez el botón “New ROI” ha sido deseleccionado, lo cual resulta muy útil a la hora de modificar o perfeccionar la segmentación previamente realizada.

Como se muestra en la figura 12, entre las “ROI Options” que presenta la herramienta aquí desarrollada, también se encuentra un botón denominado “Delete ROI”, destinado a borrar los contornos dibujados y la máscara correspondiente a un corte en concreto. Para ello basta con posicionarse en el corte con la marca dibujada a borrar con la ayuda del slider y después pulsar el botón, automáticamente desaparecerá la marca de lápiz dibujada sobre la imagen y se borrará la segmentación previamente realizada en el corte correspondiente del volumen de máscaras.



*Figura 12. Vista de BTS&TAT tras seleccionar el botón "Delete ROI", con la que se eliminará el contorno dibujado y la máscara guardada previamente.*

Para acabar con el proceso de segmentación, se debe introducir en el campo designado por “Lesion Type” el tipo de lesión que sufre el paciente. GBM en el caso de que se trate de glioblastoma o MTS en el caso de metástasis cerebral, tal y como se muestra marcado con un círculo rojo en la figura 13. Esto servirá para designar a cada paciente una etiqueta identificativa del tipo de lesión, que se utilizará tanto a la hora de guardar el conjunto de máscaras, como para el posterior paso de análisis de texturas.

En la figura 13 también se muestra la ventana que se abre en el caso de pulsar el botón “Save Mask”, esto permitirá guardar la segmentación realizada para cada paciente. A parte de las máscaras se guardarán también los datos relativos al volumen de imágenes, el corte inicial (InitialSlice), el tipo de lesión (LesType), el origen de la lesión (Origin), el ID del paciente (PatientID), la resolución de la imagen (Resolution) y la fecha en la que se realizó el estudio (StudyDate), siendo este conjunto de datos la entrada para la siguiente parte del presente estudio, el Análisis de Texturas.

## BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

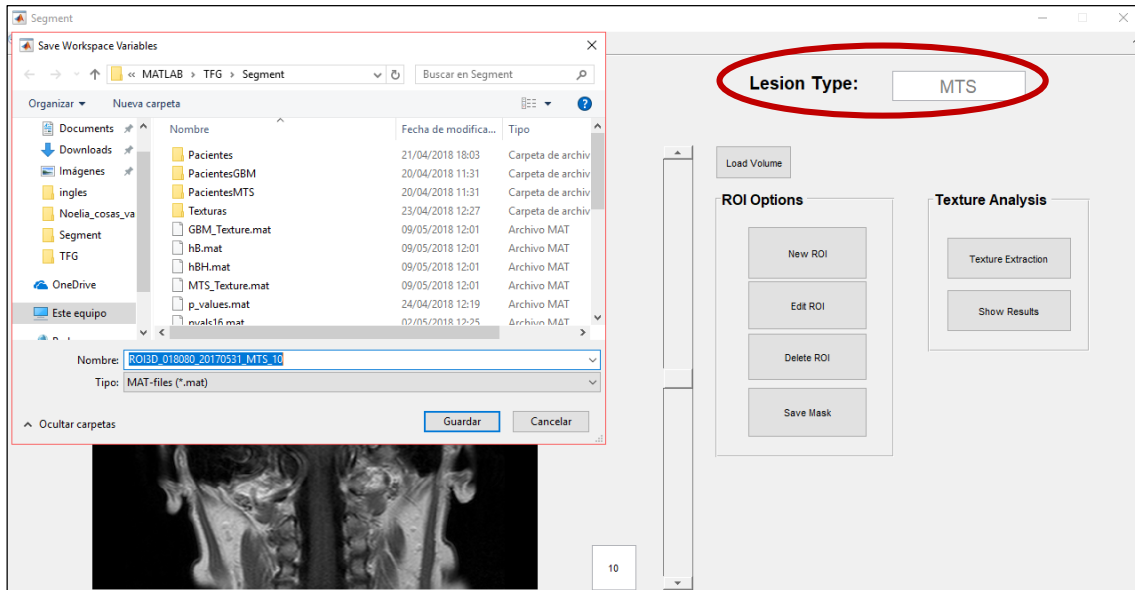


Figura 13. Vista de la herramienta tras pulsar el botón "Save Mask" que nos permite guardar el conjunto de máscaras almacenadas para cada paciente.

### 4.2. Parte II: Análisis de Texturas

Tras segmentar los volúmenes de imágenes de resonancia magnética para cada paciente y guardar el conjunto de datos obtenidos en el paso anterior en archivos ".mat" de MATLAB identificados, estos serán guardados conjuntamente en una carpeta con el nombre *Pacientes*.

Seguidamente se pasará al análisis de texturas de cada uno de los archivos. Al pulsar el botón de "Texture Extraction" presente en el conjunto de botones "Texture Analysis" de la herramienta BTS&TAT se abre una ventana para la selección de la carpeta en la que tenemos guardados todos los archivos ".mat" a analizar, en este caso la carpeta *Pacientes*, como se muestra en la figura 14.



## BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

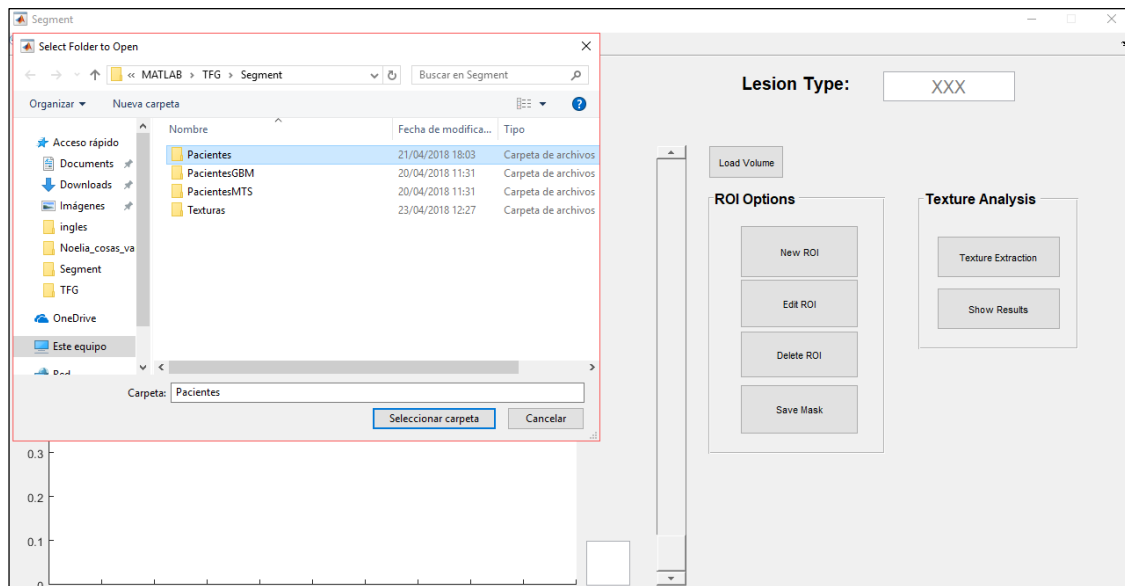


Figura 14. Selección de la carpeta "Pacientes" para la extracción de características.

Una vez seleccionada, comienza la extracción de texturas, que se muestra en la figura 15. Este botón hace una llamada directa a la toolbox de MATLAB denominada *Radiomics* (Vallières et al., 2015a). Esta herramienta lleva a cabo un análisis de características cuantitativo gracias a la extracción de una gran cantidad de información contenida en las imágenes médicas, en este caso de resonancia magnética. Ya se está empleando en muchos casos para diferenciación de distintos tipos tumorales que siguen a simple vista patrones similares difíciles de diferenciar, lo que la convierte en una herramienta con un enorme potencial para la caracterización de tumores.

El análisis de texturas de los archivos contenidos en la carpeta *Pacientes*, se realizará un total de 4 veces. Para cada una de ellas, se seleccionará un número de bits ( $n$ ) distinto desde 4 a 7, con el fin de comprobar la existencia o no, de diferencias en los resultados a la hora de modificar el número de niveles de gris ( $2^n$ ) con los que se representa la imagen de resonancia magnética. Puesto que existen estudios en los que se ha comprobado que un menor número de niveles de gris puede aumentar la relación señal ruido, provocando cambios en el poder discriminatorio de las herramientas de análisis de texturas (Peng, 2016).

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

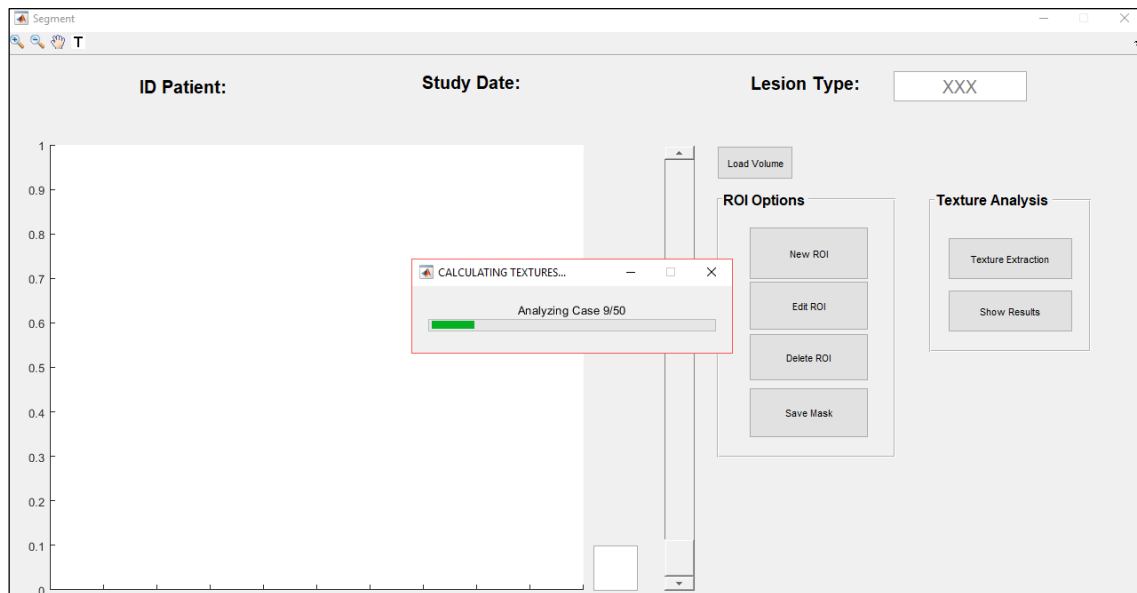


Figura 15. Análisis de Texturas de los archivos contenidos en la carpeta "Pacientes"

Gracias a esto obtendremos las texturas que se muestran en la tabla 2. En este estudio se utilizan para el análisis distintas técnicas de los métodos estadísticos, desde técnicas de primer orden o Texturas Globales, hasta estadísticos de órdenes superiores como la *Co-occurrence Matrix* (de segundo orden), o la *Run-Length Matrix*, la *Size Zone Matrix* o la *Neighbourhood Gray-Tone Difference Matrix* (de órdenes superiores).

Método	Textura
<i>Global Texture (GT)</i>	Variance Skewness Kurtosis
<i>Gray-Level Co-occurrence Matrix (GLCM)</i>	Energy Contrast Entropy Homogeneity Correlation Sum Average Variance Dissimilarity AutoCorrelation
<i>Gray-Level Run Length Matrix (GLRLM)</i>	Short Run Emphasis (SRE) Long Run Emphasis (LRE) Gray-Level Non-uniformity (GLN) Run-Length Non-uniformity (RLN) Run Percentage (RP) Low Gray- Level Run Emphasis (LGRE) High Gray- Level Run Emphasis (HGRE) Short Run Low Gray-Level Emphasis (SRLGE)

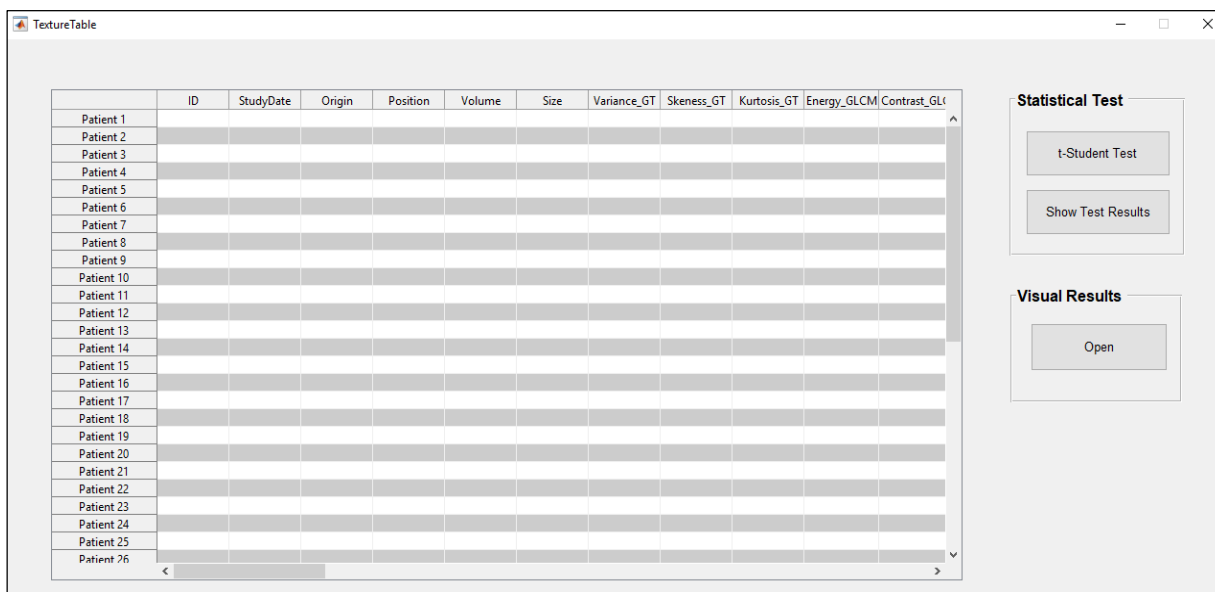
**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

	Short Run High Gray-Level Emphasis (SRHGE) Long Run Low Gray-Level Emphasis (LRLGE) Long Run High Gray-Level Emphasis (LRHGE) Gray-Level Variance (GLV) Run-Length Variance (RLV)
<i>Gray-Level Size Zone Matrix (GLSZM)</i>	Small Zone Emphasis (SZE) Large Zone Emphasis (LZE) Gray-Level Non-uniformity (GLN) Zone-Size Non-uniformity (ZSN) Zone Percentage (ZP) Low Gray- Level Zone Emphasis (LGZE) High Gray- Level Zone Emphasis (HGZE) Small ZoneLow Gray-Level Emphasis (SZLGE) Small Zone High Gray-Level Emphasis (SZHGE) Large Zone Low Gray-Level Emphasis (LZLGE) Large Zone High Gray-Level Emphasis (LZHGE) Gray-Level Variance (GLV) Zone-Size Variance (ZSV)
<i>Neighbourhood Gray-Tone Difference Matrix (NGTDM)</i>	Coarseness Contrast Busyness Complexity Strength

Tabla 2. Texturas extraídas tras el Análisis de Texturas de la herramienta BTS&TAT (Vallières et al., 2015a)

Al pulsar el botón “Show Results” del conjunto de botones “Texture Analysis”, se abre una ventana denominada “TextureTable” mostrada en la figura 16, en la que se muestran en una tabla todas las variables de textura a extraer (7-50), algunos datos identificativos del paciente y la lesión (columnas 1-6) y el conjunto de los 50 pacientes que forman parte de este estudio. Además de un conjunto de botones agrupados por el nombre de “Statistical Test” que se utilizarán en la tercera parte de este apartado y a partir de los cuales se obtendrán los resultados del presente trabajo.

Por otra parte, se pueden obtener resultados visuales a partir del análisis de texturas que se harán visibles seleccionando el botón “Open” de “Visual Results” de la interfaz “TextureTable” (figura 16).



The screenshot shows a software window titled "TextureTable" with a table of patient characteristics and two control panels on the right. The table has 12 columns: ID, StudyDate, Origin, Position, Volume, Size, Variance\_GT, Skeness\_GT, Kurtosis\_GT, Energy\_GLCM, and Contrast\_GLCM. The rows are labeled from Patient 1 to Patient 26. The right panel contains a "Statistical Test" section with buttons for "t-Student Test" and "Show Test Results", and a "Visual Results" section with an "Open" button.

	ID	StudyDate	Origin	Position	Volume	Size	Variance_GT	Skeness_GT	Kurtosis_GT	Energy_GLCM	Contrast_GLCM
Patient 1											
Patient 2											
Patient 3											
Patient 4											
Patient 5											
Patient 6											
Patient 7											
Patient 8											
Patient 9											
Patient 10											
Patient 11											
Patient 12											
Patient 13											
Patient 14											
Patient 15											
Patient 16											
Patient 17											
Patient 18											
Patient 19											
Patient 20											
Patient 21											
Patient 22											
Patient 23											
Patient 24											
Patient 25											
Patient 26											

Figura 16. Tabla de características basadas en textura extraídas tras el análisis de textura de los 50 pacientes.

### 4.3. Parte III: Tratamiento de Resultados

Por último, sobre el total de 43 características extraídas de la imagen, se realizará un test estadístico con el fin de determinar cuál o cuáles de todas ellas podrían ser acuñadas con el término de biomarcador, puesto que aporta información discriminadora entre los grupos de pacientes con metástasis cerebral (MTS) y glioblastoma (GBM).

El test estadístico a emplear en este estudio ha sido el *Test de t-Student*. Este compara la hipótesis nula donde se establece que no existen diferencias significativas entre las medias de dos muestras independientes, contra la hipótesis alternativa de que sí que las hay (Barnette & Mclean, 2005). Este tipo de test se emplea para estudiar la relación existente entre dos muestras pequeñas (<30), independientes y que siguen una distribución normal con varianza homogénea (Reinaldo, 2015).

La independencia de los objetos de estudio de este trabajo (pacientes con MTS y pacientes con GBM) está asegurada puesto que se trata de pacientes con lesiones diferentes y que no existe relación entre ellas. No obstante, antes de aplicar este tipo de prueba se debe asegurar la normalidad de los datos, en este caso de las variables de textura para cada grupo de pacientes.

Para ello se empleará el *Shapiro-Wilk Test* (Shapiro & Wilk, 1965), este test está diseñado para usarse en muestras pequeñas (<30) como es el caso de nuestro estudio puesto que tenemos 25 pacientes para cada lesión. En este, aceptar la hipótesis nula implicará aceptar que la variable sigue una distribución normal con un nivel de confianza del 95% en este caso, se obtendrá un valor de  $H = 0$ ; siendo la hipótesis alternativa la no normalidad de la variable, cuando se obtenga el valor  $H = 1$ .

Dados los resultados obtenidos tras la aplicación de este test (figura 17) para algunas de las variables de textura obtenidas en el paso anterior, se hace necesario el uso de distintos test para cada variable. Así en el caso de que la variable siga una distribución normal ( $H = 0$ ) se aplicará sobre esta el *t-Student Test*. Por el contrario, si los datos para una variable no siguen una distribución normal ( $H = 1$ ), se aplicará el denominado *Wilcoxon Test* el cual sigue la misma filosofía que el *t-Student Test* (Hollander, Pledger, & Lin, 1974) pero se emplea en los casos en los que no se pueda asumir la normalidad de los datos.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1

Figura 17. Ejemplo del resultado tras aplicar el test de normalidad para las 13 primeras variables de textura.

Tras obtener los niveles de significación ( $p$ -valores) para cada una de las texturas comparando las dos poblaciones o grupos de pacientes (MTS y GBM), se procede a la extracción de los  $p$ -valores que resultan significativos, es decir que están por debajo del 5% de nivel de significación o error tipo I. Cuanto menores sean los valores de  $p$ , menor será la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar y mayor será la evidencia para rechazar la hipótesis nula (Díaz, Org, Fernández, & Org, 2003).

Conforme aumenta el número de tests realizados en el estudio, el error tipo I asociado se propaga, aumentando la probabilidad de acuñar un valor como no significativo cuando en realidad sí lo es (Barnette & Mclean, 2005), tal y como se refleja en la ecuación:

$$\alpha_{PE} = 1 - (1 - \alpha_{PC})^C \quad (5)$$

Donde  $\alpha_{PC}$  es el error tipo I que se comete cuando se realiza un test estadístico y  $\alpha_{PE}$  es el error asociado tras realizar un número  $C$  de tests.

Con el fin de reducir la probabilidad asociada a cometer errores de tipo I o lo que es lo mismo, rechazar la hipótesis nula cuando esta es cierta (Hollander et al., 1974), se recurre al uso de correcciones que actúan disminuyendo el valor de significación y por tanto reduciendo el número de falsos positivos a cometer. En este estudio se presentan los  $p$  valores tras la aplicación de dos de las técnicas de corrección más utilizadas en los estudios clínicos: la corrección de Bonferroni y la de Benjamini&Hochberg (McDonald J.H., 2015).

- **Corrección de Bonferroni:** se trata de una corrección muy estricta y poco permisiva que se basa fundamentalmente en encontrar un nuevo  $\alpha PC'$  de forma que se reduzca el  $\alpha PD$  en el que se incurre al realizar un número  $C$  de tests. Ese nuevo  $\alpha PC'$  se obtiene al dividir el valor original del error tipo I asumido ( $\alpha PC$ ) por el número de tests realizados o  $C$ . En este trabajo se tiene un total de 43 tests a realizar (uno por cada variable de textura), y un error tipo I asumido de 0.05 por lo que  $\alpha PC' = 0.05/43 = 0.0012$ .
- **Corrección de Benjamini&Hochberg:** esta técnica de corrección es menos sensible o más permisiva que la técnica de Bonferroni. Su funcionamiento se basa en controlar el llamado *False Discovery Rate*. Para llevarlo a cabo, se ordenan los valores de p obtenidos tras el test estadístico de menor a mayor, asignándoles a cada uno de ellos un valor de rango desde 1 hasta el número total de p valores que haya, en este caso 43. Para cada valor de p se calcula un valor crítico Benjamini-Hochberg:

$$\sigma = \left(\frac{i}{m}\right) * Q \quad (6)$$

Donde i es el número de rango asignado a cada valor de p, m es el número total de tests, y Q es el *False Discovery Rate* que se elige.

El valor p más grande que cumple  $p < \sigma$ , es significativo, junto con todos los valores p más pequeños que él, incluso aquellos que no son menores que su valor crítico Benjamini-Hochberg. En este estudio se ha establecido como  $Q = 0.05$ , aunque en el caso en que el hecho de cometer un error tipo II o falso negativo (despreciar un posible valor significativo) suponga un coste asociado elevado se debe usar un *False Discovery Rate* mayor (entre 0.1 y 0.2).

La herramienta BTS&TAT nos permite, por un lado, obtener los resultados tras aplicar el Test de t-Student o el Wilcoxon Test según aplique, en forma de los p valores o niveles de significación, para cada textura cuando se compara la población de 25 pacientes con MTS y la de 25 pacientes con GBM (figura 18).

	p_Value GBMvsMTS
Variance_GT	
Skeness_GT	
Kurtosis_GT	
Energy_GLCM	
Contrast_GLCM	
Entropy_GLCM	
Homogeneity_GLCM	
Correlation_GLCM	
Sum_Average_GLCM	
Variance_GLCM	
Dissimilarity_GLCM	
AutoCorrelation_GLCM	
SRE_GLRLM	
LRE_GLRLM	
GLN_GLRLM	
RLN_GLRLM	
RP_GLRLM	
LGRE_GLRLM	
HGRE_GLRLM	
SRLGE_GLRLM	
SRHGE_GLRLM	
LRLGE_GLRLM	

Significant p-Values

Figura 18. Ejemplo de la tabla de los p valores obtenidos al aplicar el t-Student Test o Wilcoxon Test según aplique, para cada una de las texturas obtenidas tras el análisis de texturas

Y, por otro lado, permite seleccionar una opción más visual de los resultados en forma de Matriz de correlaciones entre variables y de modelos de caja y bigotes para cada textura y grupo de pacientes, tal y como se muestra en la figura 19.

## BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

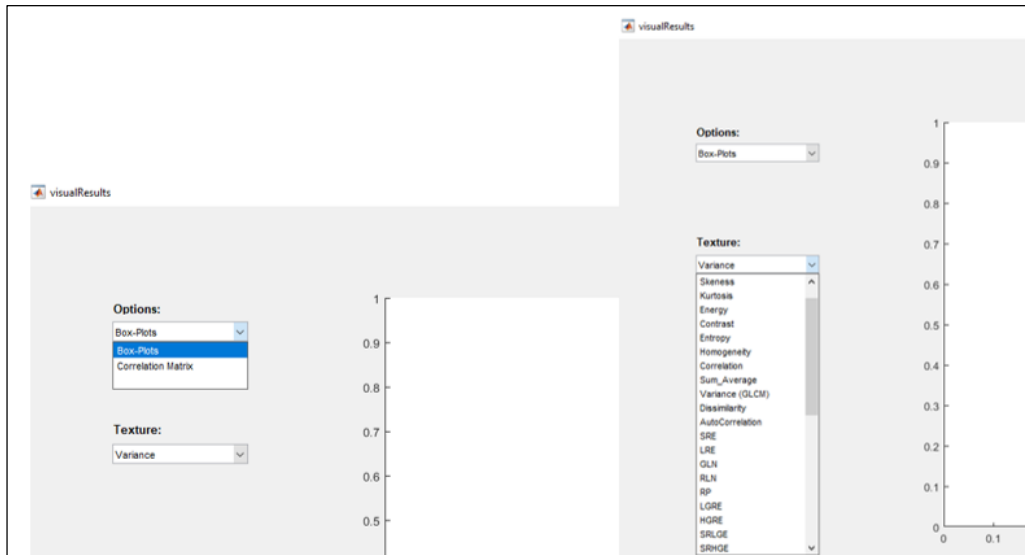


Figura 19. Capturas de las opciones disponibles en la interfaz “visualResults” de la herramienta BTS&TAT

Además, en la interfaz “ttest\_Results” de la herramienta BTS&TAT mostrada en la figura 18, se puede observar la presencia de un botón denominado “Significant p-Values”, al pulsarlo la salida obtenida es la que se muestra en la figura 20. Se trata de una tabla que recoge los p valores significativos tras aplicar el test estadístico separados en tres columnas. La primera columna hace referencia a los p valores significativos tras aplicar la corrección de Bonferroni (McDonald J.H., 2015) al conjunto de los p valores obtenidos para cada variable. La segunda a los p valores significativos tras aplicar la corrección de Benjamini&Hochberg (McDonald J.H., 2015) y en la tercera columna se mostrarán los p valores con un nivel de significación por debajo del 5%, es decir, sin aplicar ninguna corrección.

	Significant p-Values GBMvsMTS Bonferroni	Significant p-Values GBMvsMTS B&H	Significant p-Values GBMvsMTS w/o correction
Variance_GT			
Skewness_GT			
Kurtosis_GT			
Energy_GLCM			
Contrast_GLCM			
Entropy_GLCM			
Homogeneity_GLCM			
Correlation_GLCM			
Sum_Average_GLCM			
Variance_GLCM			
Dissimilarity_GLCM			
AutoCorrelation_GLCM			
SRE_GLRLM			
LRE_GLRLM			
GLN_GLRLM			
RLN_GLRLM			
RP_GLRLM			
LGRE_GLRLM			
HGRE_GLRLM			
SRLGE_GLRLM			
SRHGE_GLRLM			
LRLGE_GLRLM			
LRHGE_GLRLM			
GLV_GLRLM			
RLV_GLRLM			
SZE_GLSZM			
LZE_GLSZM			
GLN_GLCSZM			

Figura 20. Ejemplo de la tabla donde se reúnen los p valores significativos bajo las correcciones de Bonferroni y Benjamini&Hochberg y los p valores significativos que resultan sin aplicar correcciones.



## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. BTS&TAT

El primer resultado destacable de este trabajo ha sido el diseño y desarrollo de la herramienta de segmentación y análisis de texturas BTS&TAT. Se trata de una herramienta de trabajo muy útil para la segmentación manual de tumores en imágenes de resonancia magnética, que permite además el análisis basado en texturas de las zonas de interés seleccionadas o ROIs. Lo que la convierte en una herramienta interesante para la búsqueda de biomarcadores capaces de diferenciar en este caso, entre glioblastoma y tumores causados por metástasis cerebral, pero que podría ser utilizada para otros propósitos con finalidades semejantes.

### 5.2. Análisis de Textura y Test Estadístico

El resultado obtenido tras el análisis de texturas aplicado sobre los 50 pacientes que componen este estudio se muestra en la figura 21. En esta podemos encontrar los valores de textura obtenidos tras el análisis aplicado para cada una de las características que aquí se evalúan, en concreto 43, sobre los archivos “.mat” correspondientes a cada paciente, que se han ido guardando durante el proceso de segmentación manual.

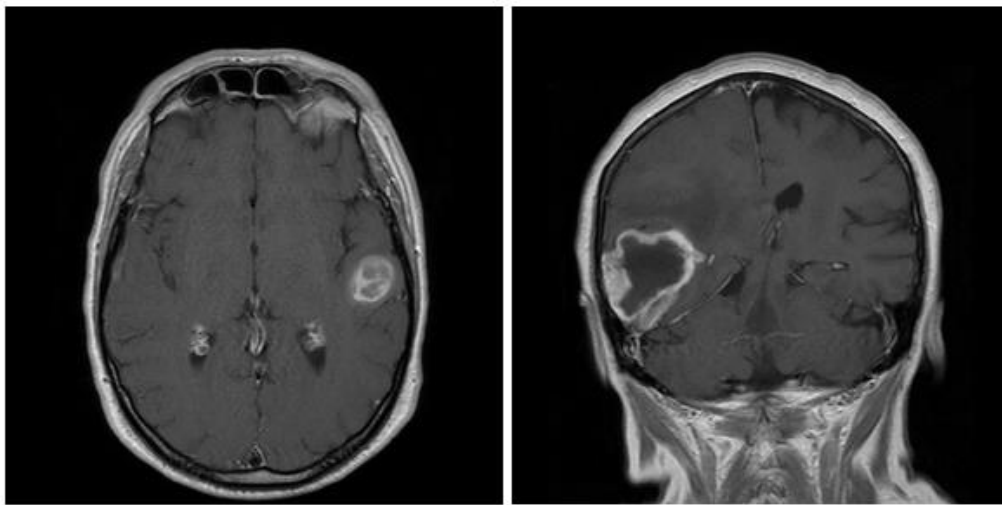
	ID	StudyDate	Origin	Position	Volume	Size	Variance_GT	Skeness_GT	Kurtosis_GT	Energy_GLCM	Contrast_GLU	
Patient 1	101420	20150131	GBM		10	7.7229e+03	40.7025	350.9488	-0.3408	-0.5537	0.0042	13.7
Patient 2	101183	20160416	LUNG		16	3.8647e+03	28.0978	398.2303	0.5464	0.0377	0.0035	19.8
Patient 3	10999	20130726	GBM		15	5.9897e+03	34.6425	497.0407	0.0649	-0.9536	0.0050	6.1
Patient 4	135256	20111229	LUNG		13	3.1768e+03	28.7249	343.7018	0.4237	0.0548	0.0043	14.4
Patient 5	140336	20170104	GBM		17	5.3616e+03	35.7365	518.9227	0.2385	-0.9372	0.0044	9.8
Patient 6	142585	20160202	LUNG		9	1.1125e+04	54.7682	305.4962	0.4149	-0.8842	0.0041	9.8
Patient 7	150628	20120608	LUNG		15	3.2630e+03	31.2522	418.2963	-0.2168	-0.3769	0.0044	19.2
Patient 8	150	20160601	GBM		11	3.7348e+03	29.7479	471.6628	-0.0893	-0.5383	0.0045	15.9
Patient 9	156390	20120118	GBM		15	5.9560e+03	35.8886	284.4871	0.1605	-0.1926	0.0028	27.0
Patient 10	156501	20160531	GBM		11	4.7214e+03	33.1306	288.2699	-0.1097	-0.0775	0.0032	22.5
Patient 11	162127	20140729	GBM		9	9.8525e+03	50.4567	487.4214	-0.1806	-0.7038	0.0045	10.9
Patient 12	167255	20120918	GBM		14	3.1040e+03	27.0587	427.2861	-0.5145	-0.3824	0.0040	18.7
Patient 13	168364	20140305	CRC		6	3.2213e+03	26.6830	391.2925	0.4557	-0.3142	0.0035	13.5
Patient 14	170507	20150624	LUNG		9	4.1647e+03	31.4730	440.6841	0.0524	-0.8997	0.0039	15.0
Patient 15	170766	20160618	GBM		8	1.0610e+04	44.8936	493.9461	0.9917	-0.0034	0.0051	6.5
Patient 16	177924	20131216	LUNG		22	5.8481e+03	39.8661	348.2867	-0.3832	-0.0974	0.0042	13.9
Patient 17	179798	20120906	LUNG		13	1.0789e+04	49.5912	261.9820	-0.5479	0.1618	0.0030	23.3
Patient 18	179891	20140131	GBM		6	8.8942e+03	44.1659	272.1532	-0.3913	0.0570	0.0033	21.9
Patient 19	198355	20160720	LUNG		13	5.5193e+03	33.6613	234.8920	-0.1621	0.2411	0.0027	26.8
Patient 20	203621	20160206	LUNG		11	3.9248e+03	34.4956	348.4374	0.4962	-0.1472	0.0037	13.3
Patient 21	204513	20120307	GBM		16	4.8602e+03	32.0312	591.2406	0.0114	-1.1171	0.0049	9.7
Patient 22	230043	20160108	GBM		16	3.2037e+03	31.8601	288.8212	-0.0070	0.0452	0.0036	22.2
Patient 23	234374	20150612	RENAL		12	3.8237e+03	30.8059	339.9503	-0.0295	-0.3842	0.0031	18.3
Patient 24	265599	20151114	GBM		16	7.9656e+03	40.0440	661.2720	-0.0060	-1.2075	0.0051	5.7
Patient 25	26649	20150522	GBM		11	6.1757e+03	39.3932	559.2835	0.3041	-1.0332	0.0044	8.0
Patient >6	293478	20120603	GBM		12	4.2901e+03	35.7571	497.5205	-0.2610	-0.7122	0.0043	11.7

Figura 21. Tabla con los valores obtenidos para cada característica evaluada en el análisis de texturas para el total de 50 pacientes que conforman este estudio, junto con otros datos identificativos.

Cabe destacar que las 6 primeras columnas de la tabla presentada en la figura 21 no se corresponden con características basadas en textura. Estos campos están ocupados por datos identificativos del paciente, como su ID, el día en el que se realizó

el estudio o el tipo de lesión que padece cada paciente. No obstante, existe un campo que es “Volume” que al tratarse de una herramienta que trabaja únicamente en 2D coincide con el área del tumor, que puede aportar información acerca de la lesión, pero que no debe ser tomada como un posible biomarcador para la diferenciación de glioblastoma y metástasis cerebral, ya que no es una característica definitoria del tipo de lesión.

Por normal general, el tamaño de los tumores por glioblastoma suele ser superior a los que se presentan a causa de la metástasis cerebral (figura 22). Pero esto no siempre es así, por lo que no se puede tomar el área del tumor como una característica útil a la hora de diferenciar entre un tipo de lesión y otra.



*Figura 22. Ejemplo de diferencias de tamaños entre metástasis cerebral en vista axial a la izquierda y ejemplo de glioblastoma en vista coronal a la derecha. Cortes sacados de volúmenes de imágenes correspondientes a pacientes del Hospital la Ribera de Alzira.*

Para evitar que el tamaño de la lesión pueda generar cambios significativos o influir en los resultados del presente estudio, se seleccionaron los pacientes de tal forma que las diferencias entre los “Volumes” o en este caso las áreas de los tumores de los pacientes con GBM y los que presentan MTS no sean significativos, es decir que tuviesen un tamaño similar. En las figuras 23-24 se muestran las áreas de las lesiones separadas por grupos.

La figura 23 hace referencia a las áreas de los tumores causados por metástasis cerebral en los 25 pacientes que forman parte de este grupo, además de este dato, se calcula la media y la desviación típica del área para este tipo de lesión.

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

Tipo de Lesión (GBM/MTS)	Área (mm <sup>2</sup> )	Media	Desv. Típica
<b>MTS</b>	435,1761	805,2733	356,3592
	441,2689		
	446,9925		
	477,272		
	485,0266		
	502,0126		
	523,7991		
	532,8461		
	537,6465		
	570,5109		
	597,0978		
	622,2076		
	737,7869		
	756,0654		
	765,6662		
	801,1154		
	833,4259		
	955,2826		
	1020,6421		
	1059,23		
	1264,1708		
	1347,0703		
	1417,5995		
	1477,9739		
	1523,9471		

Figura 23. Tabla donde se recogen las áreas de los tumores causados por MTS de los pacientes pertenecientes a este estudio, junto con la media y desviación típica del conjunto de datos.

En la figura 24 se muestran las áreas correspondientes a los tumores causados por glioblastoma de los 25 pacientes de estudio que componen este grupo, acompañado también de la media y desviación típica para este conjunto de datos.

Tipo de Lesión (GBM/MTS)	Area (mm <sup>2</sup> )	Media	Desv. Típica
GBM	410,9894	812,6955	349,5684
	425,206		
	438,8687		
	465,271		
	494,6274		
	511,6135		
	576,6037		
	585,8353		
	587,6816		
	646,7636		
	665,7806		
	678,5202		
	707,5073		
	734,4635		
	754,4037		
	815,8859		
	820,5017		
	845,9808		
	1057,9376		
	1091,1713		
1218,3823			
1349,6552			
1450,0946			
1453,418			
1530,2246			

Figura 24. Tabla donde se recogen las áreas de los tumores causados por GBM de los pacientes pertenecientes a este estudio, junto con la media y desviación típica del conjunto de datos.

Como se puede observar las medias de ambos grupos de pacientes (los que presentan GBM y los que padecen MTS) es muy similar, con una diferencia de tan solo  $7.4222 \text{ mm}^2$ , algo similar ocurre con la desviación típica. Por lo que queda claro que no existen apenas diferencias entre los tamaños de las lesiones.

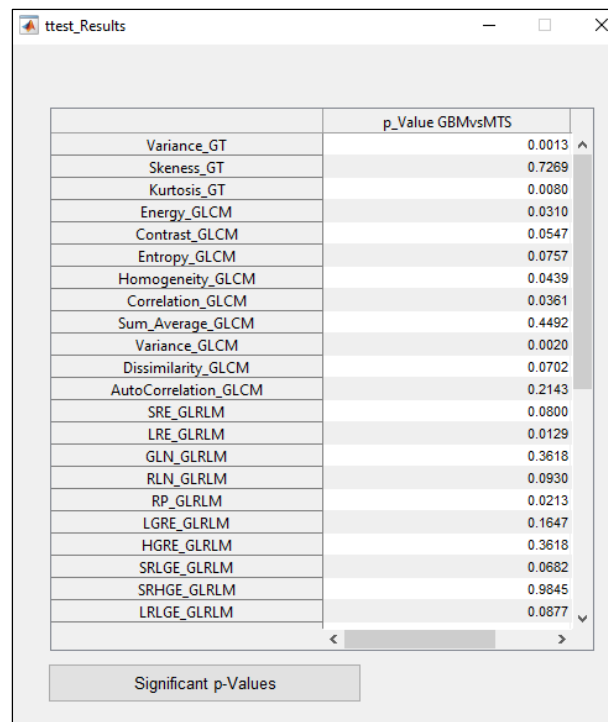
No obstante, para demostrar la no significancia de los tamaños o áreas de las lesiones en este estudio, se realizó de forma individual, es decir únicamente sobre esta característica, un test estadístico idéntico al que se usa para evaluar el poder de significación del resto de características basadas en textura. El resultado obtenido es de un valor de  $p = 0.9073$ , por lo que se acepta la hipótesis nula con un nivel de significación del 95%, es decir se puede afirmar ahora sí, que no existen diferencias significativas entre los tamaños de área de las lesiones causadas por glioblastoma y las correspondientes a metástasis cerebral.

Como se comentaba en el apartado de metodología del presente trabajo, la herramienta diseñada BTS&TAT permite mostrar los resultados extraídos tras la aplicación del test estadístico a los valores obtenidos para cada una de las variables de textura, en forma de tabla resumen y también gráficamente a través de los diagramas

## BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

de cajas y bigotes para cada variable y la matriz de correlaciones resultante al comparar todas las características de textura entre sí.

La tabla que contiene los p valores resultantes a la hora de realizar el test estadístico sobre los grupos de pacientes con GBM y los correspondientes al de MTS se muestra en las figuras 25-26. Como podemos observar se obtienen hasta un total de 43 valores de significación correspondientes a las 43 variables o características de textura evaluadas en este estudio.



	p_Value GBMsMTS
Variance_GT	0.0013
Skeness_GT	0.7269
Kurtosis_GT	0.0080
Energy_GLCM	0.0310
Contrast_GLCM	0.0547
Entropy_GLCM	0.0757
Homogeneity_GLCM	0.0439
Correlation_GLCM	0.0361
Sum_Average_GLCM	0.4492
Variance_GLCM	0.0020
Dissimilarity_GLCM	0.0702
AutoCorrelation_GLCM	0.2143
SRE_GLRLM	0.0800
LRE_GLRLM	0.0129
GLN_GLRLM	0.3618
RLN_GLRLM	0.0930
RP_GLRLM	0.0213
LGRE_GLRLM	0.1647
HGRE_GLRLM	0.3618
SRLGE_GLRLM	0.0682
SRHGE_GLRLM	0.9845
LRLGE_GLRLM	0.0877

Figura 25. Resultados obtenidos tras el test estadístico para las 22 primeras características, en forma de valores de significación o p-valores.

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

	p_Value GBMvsMTS
LRLGE_GLRLM	0.0877
LRHGE_GLRLM	0.0092
GLV_GLRLM	0.3929
RLV_GLRLM	0.3951
SZE_GLSZM	0.5801
LZE_GLSZM	0.0083
GLN_GLSZM	0.1031
ZSN_GLSZM	0.5912
ZP_GLSZM	0.0712
LGZE_GLSZM	0.1073
HGZE_GLSZM	0.3618
SZLGE_GLSZM	0.0653
SZHGE_GLSZM	0.3826
LZLGE_GLSZM	0.0500
LZHGE_GLSZM	0.0110
GLV_GLSZM	0.0572
ZSV_GLSZM	0.0361
Coarseness_NGTD	0.1203
Contrast_NGTD	0.0149
Busyness_NGTD	0.2143
Complexity_NGTD	0.0153
Strength_NGTD	0.1240

Significant p-Values

Figura 26. Resultados obtenidos tras el test estadístico para las 21 características restantes, en forma de valores de significación o p-valores.

El resultado de aplicar el análisis de texturas en 2D sobre los conjuntos de máscaras (uno por cada paciente involucrado en el estudio) con diferentes números de bits o niveles de gris en cada caso resultó negativo, es decir no se halló diferencia alguna al emplear un número distinto de niveles de gris en los resultados obtenidos tras el test estadístico, tal y como se muestra en la tabla 3.

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

<b>Textura</b>	<b>P valores</b>			
	<b>16 (n = 4)</b>	<b>32 (n = 5)</b>	<b>64 (n = 6)</b>	<b>128 (n = 7)</b>
Variance	0,0013	0,0013	0,0013	0,0013
Skewness	0,7269	0,7269	0,7269	0,7269
Kurtosis	0,008	0,008	0,008	0,008
Energy	0,0168	0,0168	0,0168	0,0168
Contrast	0,0712	0,0712	0,0712	0,0712
Entropy	0,0403	0,0403	0,0403	0,0403
Homogeneity	0,0564	0,0564	0,0564	0,0564
Correlation	0,0416	0,0416	0,0416	0,0416
Sum Average	0,2444	0,2444	0,2444	0,2444
Varaince	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Dissimilarity	0,08	0,08	0,08	0,08
AutoCorrelation	0,1624	0,1624	0,1624	0,1624
SER	0,1694	0,1694	0,1694	0,1694
LRE	0,0234	0,0234	0,0234	0,0234
GLN	0,0743	0,0743	0,0743	0,0743
RLN	0,187	0,187	0,187	0,187
RP	0,037	0,037	0,037	0,037
LGRE	0,1403	0,1403	0,1403	0,1403
HGRE	0,5094	0,5094	0,5094	0,5094
SRLGE	0,022	0,022	0,022	0,022
SRHGE	0,9536	0,9536	0,9536	0,9536
LRLGE	0,0952	0,0952	0,0952	0,0952
LRHGE	0,0117	0,0117	0,0117	0,0117
GLV	0,2827	0,2827	0,2827	0,2827
RLV	0,2286	0,2286	0,2286	0,2286
SZE	0,5585	0,5585	0,5585	0,5585
LZE	0,0189	0,0189	0,0189	0,0189
GLN	0,0055	0,0055	0,0055	0,0055
ZSN	0,613	0,613	0,613	0,613
ZP	0,1491	0,1491	0,1491	0,1491
LGZE	0,1403	0,1403	0,1403	0,1403
HGZE	0,7415	0,7415	0,7415	0,7415
SZLGE	0,0991	0,0991	0,0991	0,0991
SZHGE	0,6004	0,6004	0,6004	0,6004
LZLGE	0,0775	0,0775	0,0775	0,0775
LZHGE	0,0328	0,0328	0,0328	0,0328
GLV	0,2523	0,2523	0,2523	0,2523
ZSV	0,2444	0,2444	0,2444	0,2444
Coarseness	0,1849	0,1849	0,1849	0,1849
Contrast	0,027	0,027	0,027	0,027
Busyness	0,2143	0,2143	0,2143	0,2143
Complexity	0,0099	0,0099	0,0099	0,0099
Strength	0,1783	0,1783	0,1783	0,1783

Tabla 3. Tabla comparativa de los resultados tras el aplicar el test estadístico a cada una de las variables textura usando niveles de gris de 16 a 128.

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

A partir de los p valores presentados en las figuras 25-26 del presente trabajo no es posible extraer ninguna conclusión acerca de los resultados, por lo que se hace preciso saber cuáles de esos p valores resultan significativos. Esto se muestra en las figuras 27-28.

En la primera columna de la tabla mostrada (figuras 27-28) no se muestra ninguna casilla rellanada con un tick, por lo que no existe ningún p valor significativo tras la aplicación de la corrección de Bonferroni (figura 29). Se trata de una técnica de corrección muy conservadora, donde al aumentar el número de variables a evaluar y por tanto el número de pruebas estadísticas realizadas, el  $\alpha PC'$  que se dispone a cometer con esa técnica es muy bajo y muy poco permisivo, haciendo que sea muy difícil encontrar un p valor inferior a este. Este tipo de técnicas se suele emplear en casos en los que se comparen un número pequeño de variables y se esté buscando que pocas de ellas sean significativas, de lo contrario se estará generando una tasa de falsos negativos muy alta, que es lo que ocurre en este caso.

	Significant p-Values GBMvsMTS Bonferroni	Significant p-Values GBMvsMTS B&H	Significant p-Values GBMvsMTS w/o correction
Variance_GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Skeness_GT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Kurtosis_GT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Energy_GLCM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Contrast_GLCM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Entropy_GLCM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Homogeneity_GLCM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Correlation_GLCM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sum_Average_GLCM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Variance_GLCM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dissimilarity_GLCM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
AutoCorrelation_GLCM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SRE_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LRE_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GLN_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
RLN_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
RP_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LGRE_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HGRE_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SRLGE_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SRHGE_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LRLGE_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LRHGE_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GLV_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
RLV_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SZE_GLSZM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LZE_GLSZM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Figura 27. Variables significativas resultantes para las primeras 27 texturas, tras la aplicación de las técnicas de corrección de Bonferroni y B&H. Así como las que resultan significativas sin aplicar ninguna técnica de corrección sobre los resultados del test estadístico.



## BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

	Significant p-Values GBMvsMTS Bonferroni	Significant p-Values GBMvsMTS B&H	Significant p-Values GBMvsMTS w/o correction
RP_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LGRE_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HGRE_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SRLGE_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SRHGE_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LRLGE_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LRHGE_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GLV_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RLV_GLRLM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SZE_GLSZM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LZE_GLSZM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GLN_GLSZM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ZSN_GLSZM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ZP_GLSZM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LGZE_GLSZM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HGZE_GLSZM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SZLGE_GLSZM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SZHGE_GLSZM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LZLGE_GLSZM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LZHGE_GLSZM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GLV_GLSZM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ZSV_GLSZM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Coarseness_NGTD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Contrast_NGTD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Busyness_NGTD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Complexity_NGTD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Strength_NGTD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figura 28. Variables significativas resultantes para las 16 texturas restantes tras la aplicación de las técnicas de corrección de Bonferroni y B&H. Así como las que resultan significativas sin aplicar ninguna técnica de corrección sobre los resultados del test estadístico

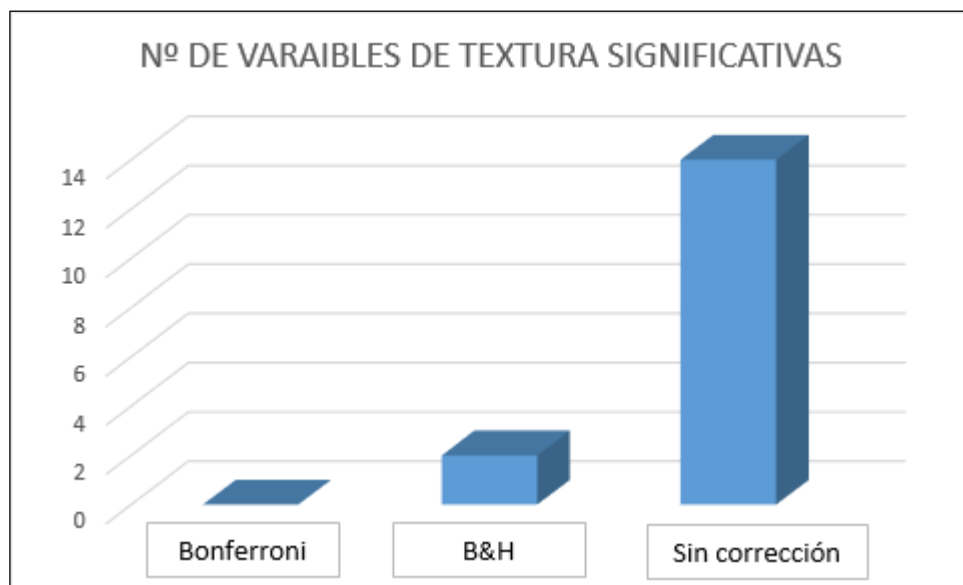


Figura 29. Grafica comparativa del número de variables que resultan significativas tras la aplicación de las correcciones.

Aplicando la técnica de corrección de Benjamini&Hochberg se obtienen 2 p valores significativos, tal y como se muestra en la segunda columna de la tabla presentada en las figuras 27-28 y en la figura 29. Al realizar esta corrección se ha establecido un valor *del False Discovery Rate* (Q) de 0.05 con lo que se obtiene un valor crítico de B&H de 0.02 que es un valor algo menor que el valor de significación estándar o error de tipo I del 5%.

## BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Si por el contrario aplicamos la corrección de B&H con un  $Q = 0.15$ , tal y como indicaba McDonald J.H. (2015), tenemos un número mayor de variables significativas, puesto que se establece un valor crítico de B&H de 0.08 (por encima del error tipo I). Estas y sus correspondientes valores de significación se resumen en la figura 33 del presente trabajo.

La técnica de corrección de B&H es menos restrictiva que la de Bonferroni. Las dos variables que aportan resultados significativos tras la aplicación de la técnica de corrección de B&H con  $Q = 0.05$  son: "Variance\_GT" y "Variance\_GLCM".

En las figuras 30-31 se muestran los diagramas de cajas y bigotes correspondientes al grupo de pacientes con glioblastoma (GBM) y a los que presentan metástasis cerebral (MTS), para cada una de las variables significativas obtenidas (variance\_GT y variance\_GLCM) respectivamente.

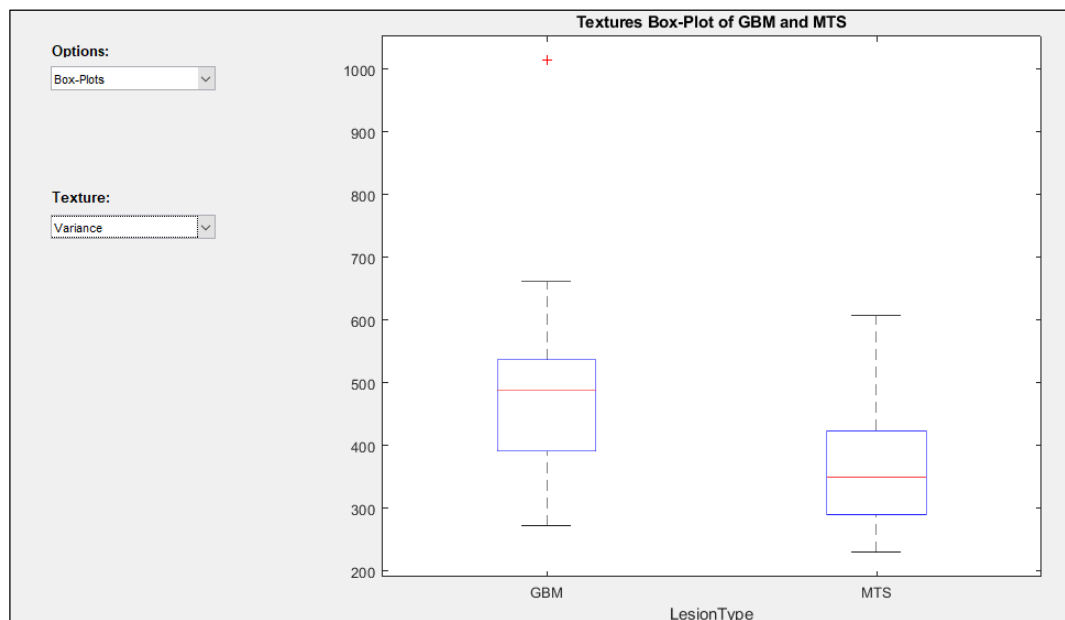


Figura 30. Diagrama de Caja y bigotes para la variable de textura Variance (Global Texture) para cada uno de los grupos de estudio (GBM y MTS).

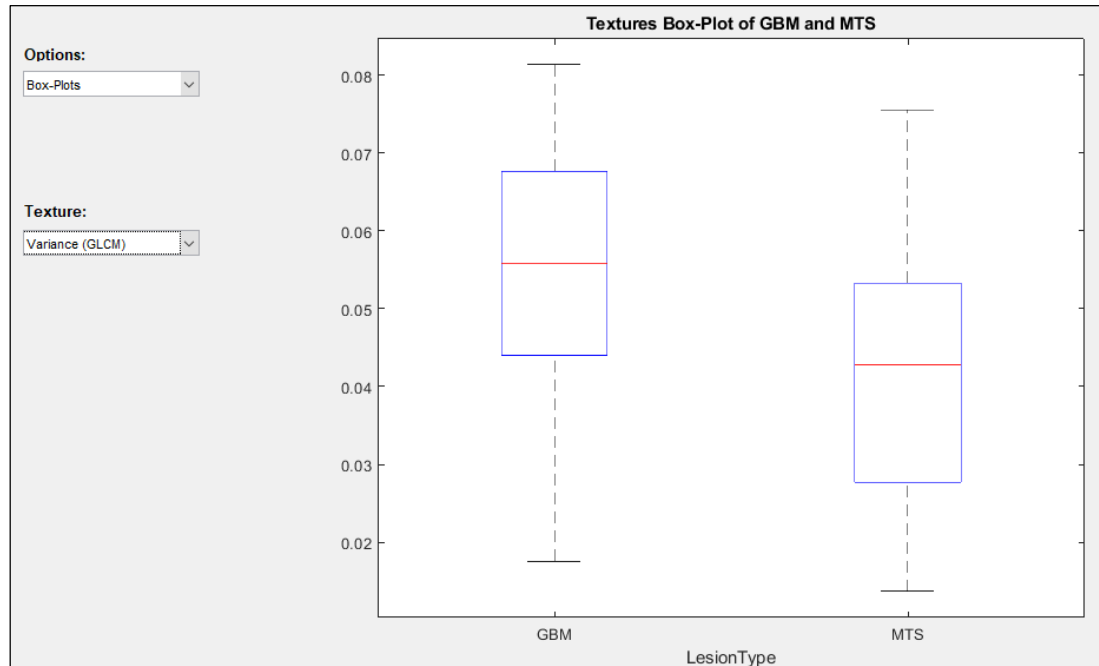


Figura 31. Diagrama de Caja y bigotes para la variable de textura Variance (Gray Level Co-occurrence Matrix) para cada uno de los grupos de estudio (GBM y MTS).

Tanto para la variable “variance\_GT” como para la “variance\_GLCM” las diferencias establecidas entre ambos grupos parecen no ser muy significativas en vista de los gráficos presentados en las figuras 30 y 31, no obstante, esto se debe a la gran variabilidad que existe entre las lesiones correspondientes al grupo de GBM y MTS entre sí. Sin embargo, podemos apreciar como la mediana correspondiente al grupo de GBM para ambas variables de textura se encuentra por encima de la obtenida en el grupo de MTS.

La varianza como concepto en clínica está relacionada con la homogeneidad de los datos, de forma que una mayor varianza se relaciona con el hecho de una mayor diferencia entre los datos que componen un grupo. En este caso, una mayor varianza en los datos implica mayores diferencias entre los niveles de gris que componen la región de interés o lesión, tal y como queda definido en las ecuaciones de las que provienen las dos variables de textura que están siendo analizadas (Vallières et al., 2015b).

- Variance (Global Texture):

$$\sigma^2 = \sum_{i=1}^{N_g} (i - \mu)^2 p(i) \quad (7)$$

Donde  $N_g$  es el número de bins establecido al obtener el histograma de la imagen,  $i$  es el valor de gris para un pixel determinado y  $p(i)$  es el histograma normalizado de la imagen.

- Variance (Grey Level Co-occurrence Matrix):

$$variance = \frac{1}{N_g \times N_g} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} [(i - \mu_i)^2 p(i, j) + (j - \mu_j)^2 p(i, j)] \quad (8)$$

Donde Ng es número de niveles de grises, i el número de veces que se repite un determinado valor de gris j y p(i,j) se corresponde con la entrada (i,j) de la GLCM normalizada.

Como se puede deducir a través de las ecuaciones 7 y 8, la varianza como textura de tipo global y la varianza obtenida a través de la Matriz de Coocurrencias, tendrían el mismo significado teórico y la misma función. La diferencia está en que las variables de tipo Global son obtenidas a través del histograma (estadístico de primer orden), mientras que las variables obtenidas a partir de la GLCM son variables de segundo orden, las cuales se calculan evaluando pares de pixeles. Es por ello que, si analizamos su nivel de correlación a través de la Matriz de Correlaciones presentada en la figura 32, podemos ver como entre la Variance\_GT (nº1) y la Variance\_GLCM (nº10) existe una ligera correlación (color amarillo).

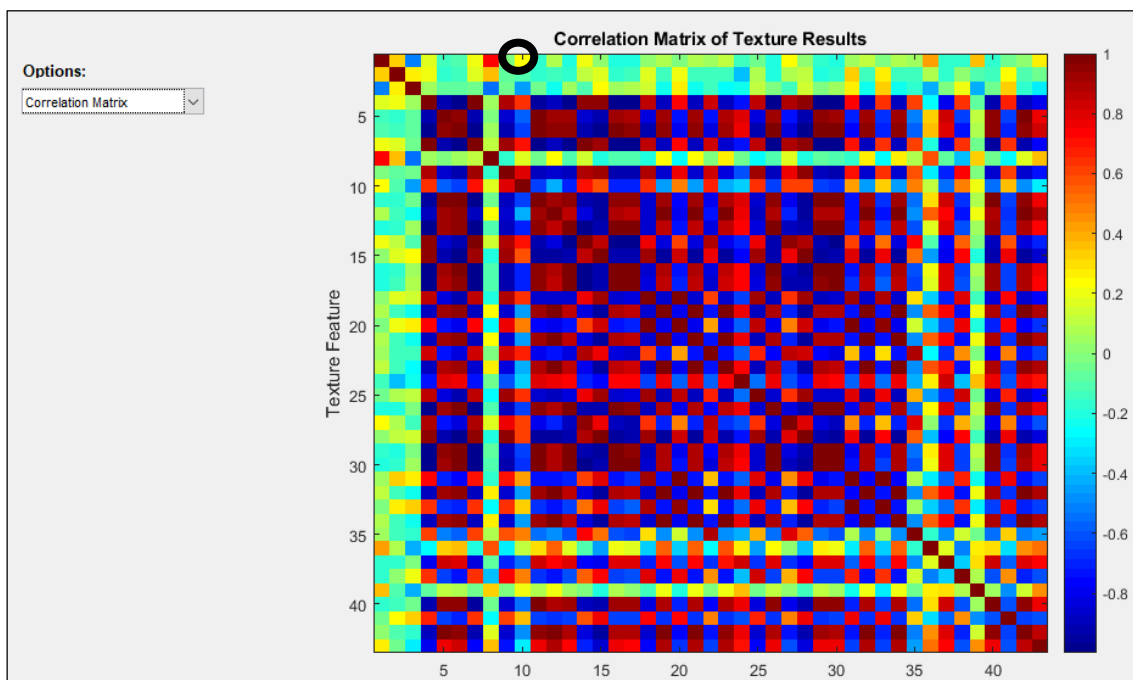


Figura 32. Matriz de Correlaciones del conjunto de variables. Ligero nivel de correlación entre las variables de estudio (1 y 10) marcadas con el círculo negro.

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

Se podría pensar que esta variabilidad encontrada o diferencia entre las varianzas de un grupo y otro, podría estar relacionada con el hecho de que tal y como se explicaba en la introducción del presente trabajo, los tumores generados a causa del glioblastoma se caracterizan a nivel histológico por la presencia de tejido necrótico. Este adopta unos tonos hipointensos en las imágenes de resonancia magnética potenciadas en T1, mientras que el tejido hemorrágico que lo rodea es más hiperintenso, generándose por tanto una mayor diferencia en cuanto a intensidades (Babu & Orton, n.d.). A diferencia del caso de los tumores causados por metástasis cerebral cuyo tejido es el mismo que el tejido que compone el tumor de origen y que presentan por lo general tonos más hiperintensos. Pero lo cierto es, que esto no siempre es así, y es por ello que en muchos casos se debe recurrir a una prueba histológica para poder establecer un correcto diagnóstico.

Si por el contrario no aplicamos ningún tipo de corrección a los datos obtenidos tras el test estadístico, tenemos que un mayor número de variables que resultan estadísticamente significativas, en concreto 14 (figura 29), puesto que se obtienen para ellas valores de significación inferiores al error de tipo I estándar asumido en 0.05.

En la figura 33, podemos observar los p valores obtenidos para las variables textura que han resultado significativos tanto en el caso de aplicar la técnica de corrección de B&H para distintos valores del *False Discovery Rate*, como cuando no se aplica ninguna técnica de corrección.

	Textura	Corrección B&H (<0,02)	Corrección B&H (<0,08)	Sin corrección (< 0,05)
GT	Variance	0,0013	0,0013	0,0013
	Kurtosis		0,008	0,008
GLCM	Energy		0,031	0,031
	Contrast		0,0547	
	Entropy		0,0757	
	Homogeneity		0,0439	0,0439
	Correlation		0,0361	0,0361
	Variance	0,002	0,002	0,002
	Dissimilarity		0,0702	
GLRLM	Short Run Emphasis (SRE)		0,08	
	Long Run Emphasis (LRE)		0,0129	0,0129
	Run Percentage (RP)		0,0213	0,0213
	Short Run Low Gray-Level Emphasis (SRLGE)		0,0682	
	Long Run High Gray-Level Emphasis (LRHGE)		0,0092	0,0092
GLSZM	Large Zone Emphasis (LZE)		0,0083	0,0083
	Zone Percentage (ZP)		0,0712	
	Small ZoneLow Gray-Level Emphasis (SZLGE)		0,0653	
	Large Zone Low Gray-Level Emphasis (LZLGE)		0,05	
	Large Zone High Gray-Level Emphasis (LZHGE)		0,011	0,011
	Gray-Level Variance (GLV)		0,0572	
	Zone-Size Variance (ZSV)		0,0361	0,0361
NGTDM	Contrast		0,0149	0,0149
	Complexity		0,0153	0,0153

Figura 33. Tabla resumen de las texturas y los p-valores correspondientes que han resultado significativos tras el test estadístico.

A continuación, se procede al análisis de los resultados a nivel gráfico de algunas de las variables que han resultado estadísticamente significativas con un 95% de nivel de significación. La curtosis (variable extraída a partir de la GT) es una medida de como de cerca o lejos se distribuyen los datos alrededor de la media. Por lo que los valores superiores para esta variable en el grupo de pacientes con metástasis cerebral (figura 34), indicarían una mayor homogeneidad de los datos extraídos en este estudio.

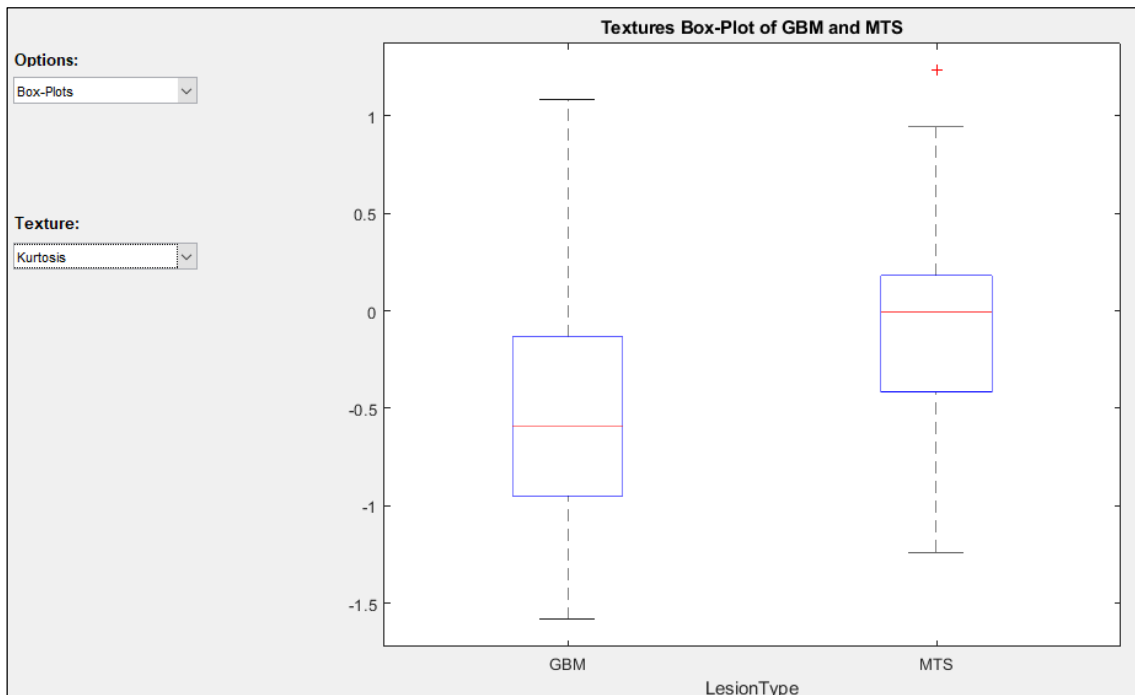


Figura 34. Diagrama de cajas y bigotes para la variable Kurtosis (GT) en el grupo de pacientes con GBM y en el de MTS

La energía es otra textura extraída a partir de la GLCM. Valores altos de esta son indicativos de entradas en la Matriz de Coocurrencias con pocos valores de intensidad altos, mientras que se obtienen valores bajos cuando las entradas son similares (Presutti, 2004). Esto último es lo que ocurre en ambos grupos de estudio según nos muestra su diagrama de cajas y bigotes (figura 35).

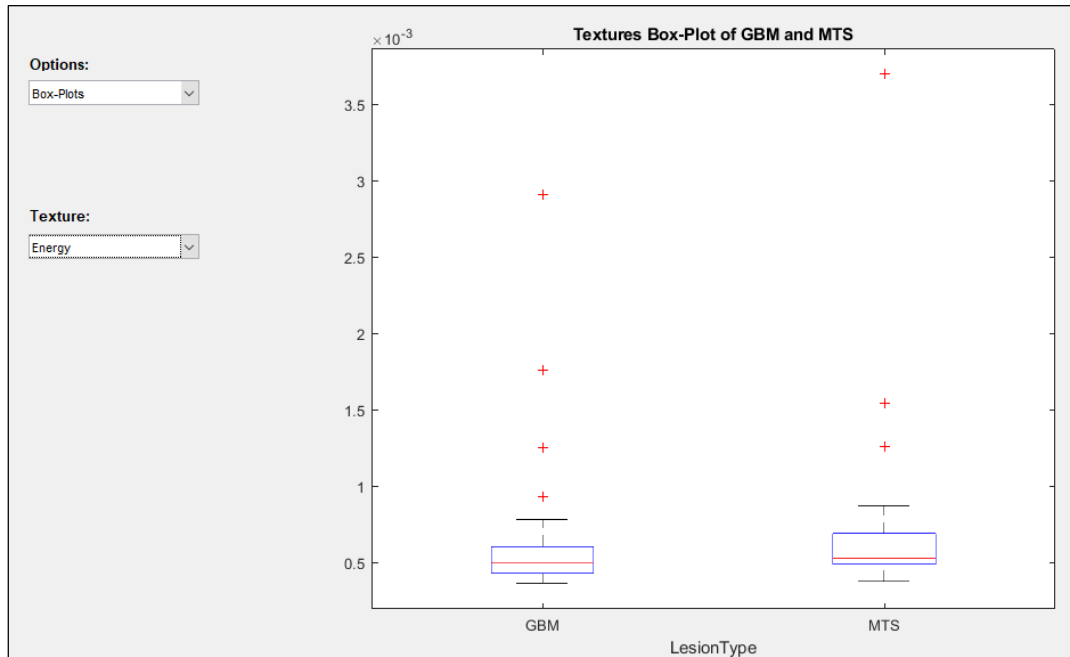


Figura 35. Diagrama de cajas y bigotes para la variable Energy (GLCM) en el grupo de pacientes con GBM y en el de MTS.

La variable *Correlation\_GLCM* mide la correlación existente entre las intensidades de los píxeles vecinos (Presutti, 2004). Por tanto, en vista de los resultados presentados en la figura 36, las imágenes correspondientes al grupo de GBM tendrían un mayor número de píxeles agrupados que comparten el mismo nivel de intensidad (figura 36).

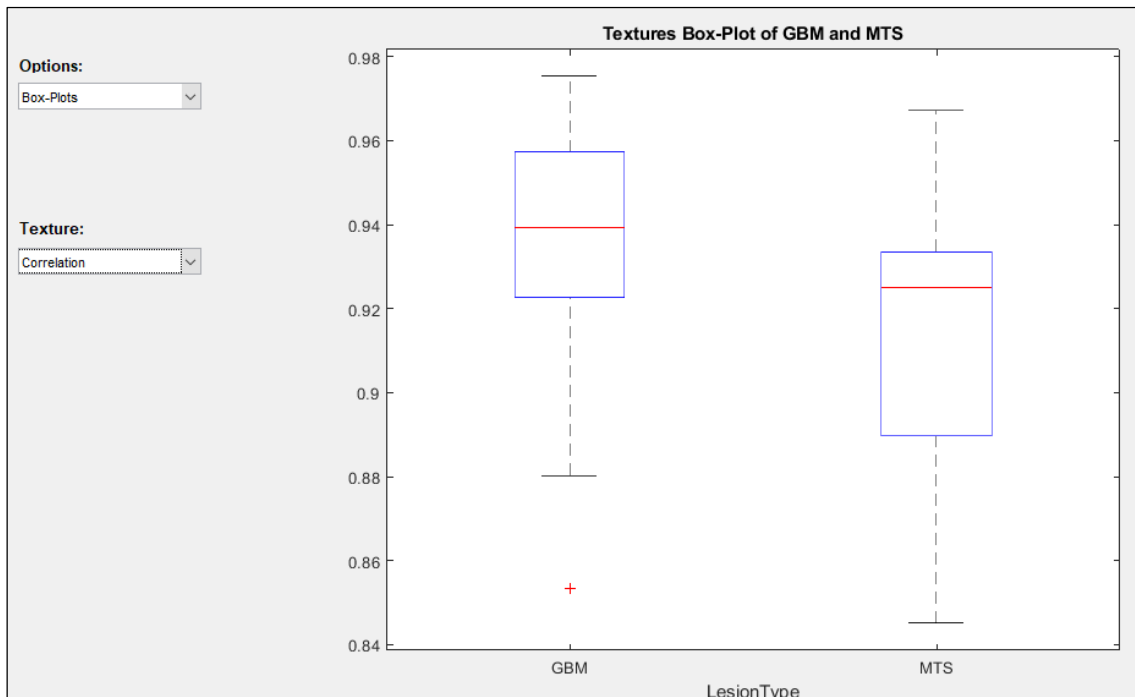


Figura 36. Diagrama de cajas y bigotes para la variable Correlation (GLCM) en el grupo de pacientes con GBM y en el de MTS.

Las variables *LRE\_GLRLM*, *RP\_GLRLM*, *LRHGE\_GLRLM*, *LZE\_GLSZM*, *LZHGE\_GLSZM* y *ZSV\_GLSZM* miden la distribución de homogeneidad de las intensidades existentes dentro de distintos tipos de regiones. En el caso de la variable *LRE\_GLRLM* tenemos un ligero mayor nivel de homogeneidad en recorridos largos en el grupo de GBM (figura 37).



## BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

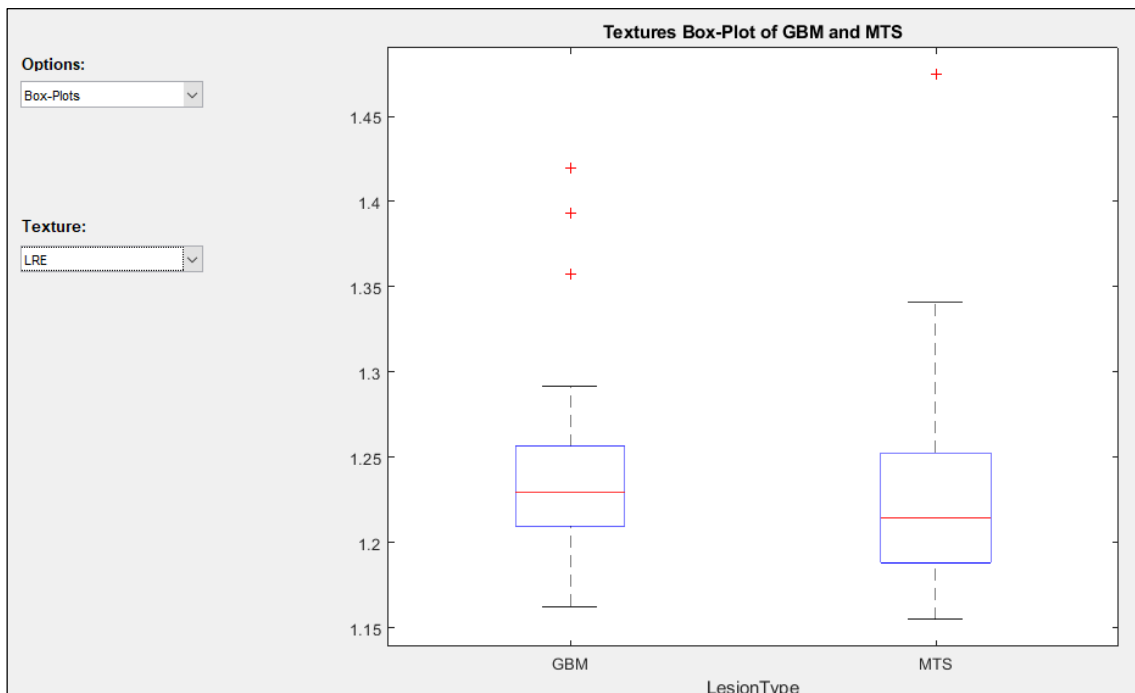


Figura 37. Diagrama de cajas y bigotes para la variable LRE\_GLRLM en el grupo de pacientes con GBM y en el de MTS.

En cuanto a las variables significativas obtenidas a partir de la NGTDM, un alto nivel de contraste implica que la diferencia entre las intensidades de las diferentes regiones es elevada (Costaridou, 2005). Esta variable obtiene un valor superior en el caso del grupo de pacientes con GBM (figura 38).

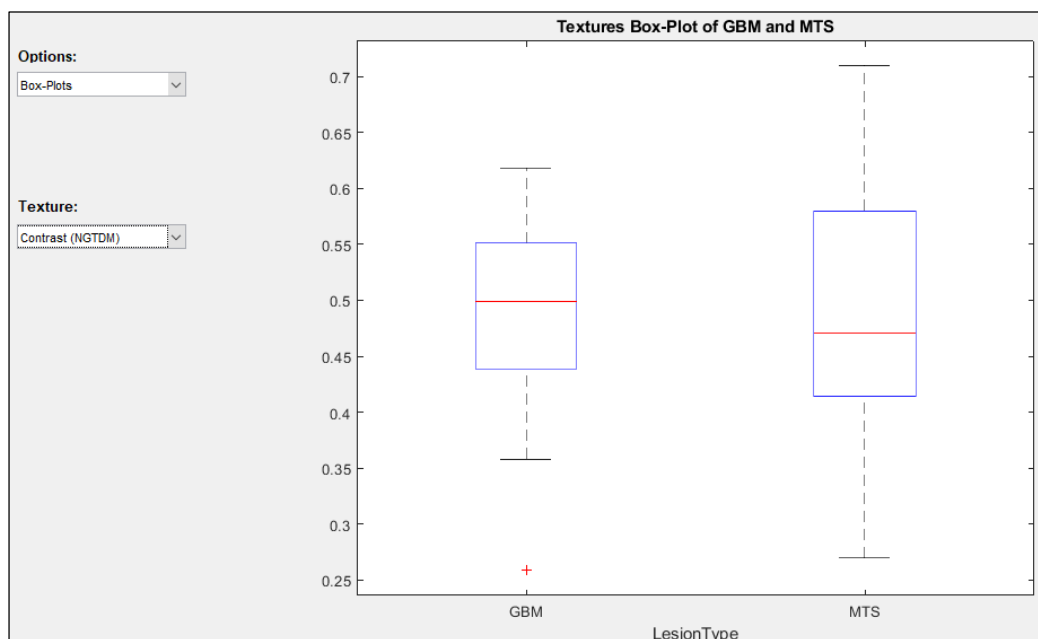


Figura 38. Diagrama de cajas y bigotes para la variable Contrast (NGTDM) en el grupo de pacientes con GBM y en el de MTS.

Por otro lado, la Complejidad está asociada a la cantidad de información que contiene la imagen (Costaridou, 2005). Así una imagen con mayor número de microestructuras o diferencias entre intensidades obtendrá un valor mayor de complejidad. Podemos observar en la figura 39, como la complejidad en el grupo GBM es ligeramente mayor.

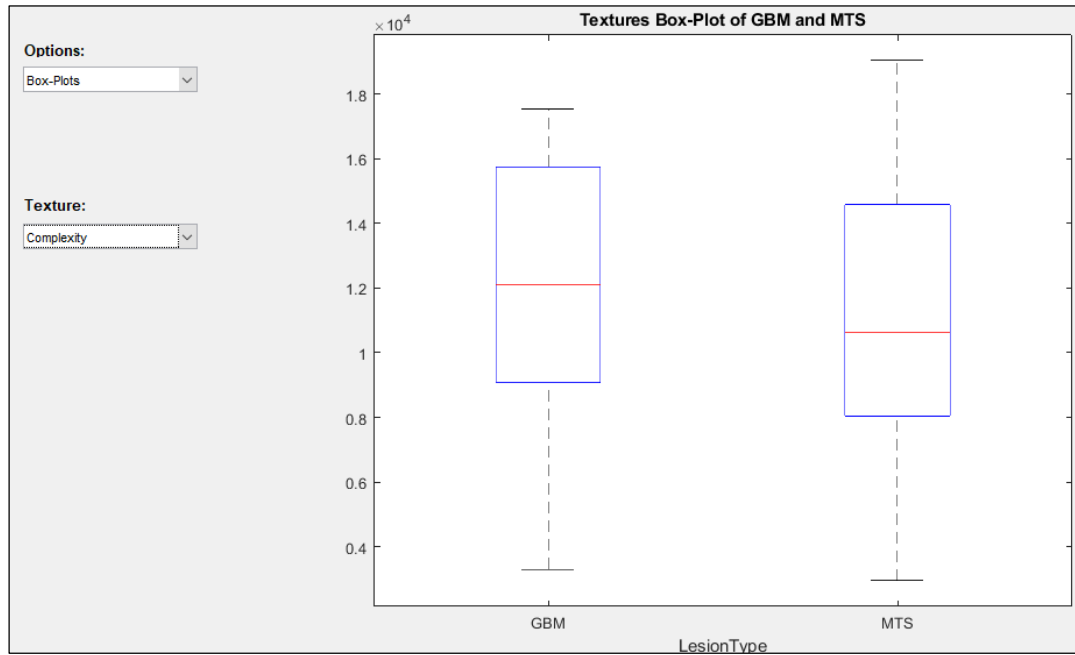


Figura 39. Diagrama de cajas y bigotes para la variable Complexity (NGTDM) en el grupo de pacientes con GBM y en el de MTS

Si se realiza el estudio de correlaciones entre la variable que ha resultado más significativa, es decir la *Variance\_GT* con el resto de variables de textura significativas en el caso de no aplicarse ninguna técnica de corrección (figura 33), basándonos en la matriz de correlaciones que se muestra en la figura 40, obtenemos los resultados mostrados en la tabla 4.

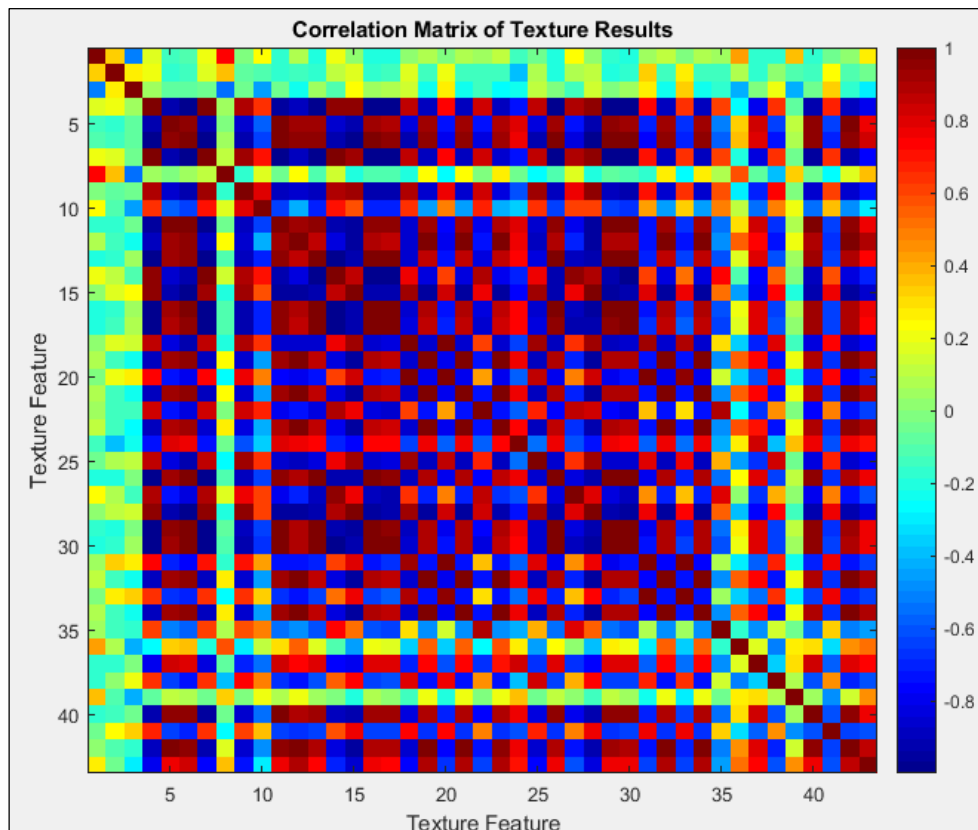


Figura 40. Matriz de Correlaciones entre variables de textura.

Textura más Significativa ( $p = 0.0013$ )	Resto de Texturas Significativas	Nivel de Correlación Existente
<i>Variance_GT (1)</i>	<i>Kurtosis (3)</i>	Muy poca correlación
	<i>Energy (4)</i>	Algo correlacionada
	<i>Homogeneity (7)</i>	Algo correlacionada
	<i>Correlation (8)</i>	Correlacionada
	<i>Variance_GLCM (10)</i>	Algo correlacionada
	<i>LRE (14)</i>	Algo correlacionada
	<i>RP (17)</i>	Poca Correlación
	<i>LRHGE (23)</i>	Algo correlacionada
	<i>LZE (27)</i>	Algo correlacionada
	<i>LZHGE (36)</i>	Correlacionada
	<i>ZSV (38)</i>	Poca Correlación
	<i>Contrast (40)</i>	Poca correlación
	<i>Complexity (42)</i>	Algo correlacionada

Tabla 4. Tabla resumen del nivel de correlación entre la variable más significativa del estudio con el resto de variables significativas.

Estudiando la correlación existente entre las 4 variables significativas que han resultado estar poco o muy poco correlacionadas con la *Variance\_GT*, vemos que las variables *Contrast* y *RP* están muy relacionadas entre sí, tal y como se muestra en la tabla 5.

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

Textura	Resto de Texturas	Nivel de Correlación Existente
<i>Kurtosis (3)</i>	<i>RP (17)</i>	Algo Correlacionada
	<i>ZSV (38)</i>	Algo Correlacionada
	<i>Contrast (40)</i>	Poca Correlación
<i>RP (17)</i>	<i>Kurtosis (3)</i>	Algo Correlacionada
	<i>ZSV (38)</i>	Muy poca correlación
	<i>Contrast (40)</i>	Muy Correlacionada
<i>ZSV (38)</i>	<i>Kurtosis (3)</i>	Algo Correlacionada
	<i>RP (17)</i>	Muy poca correlación
	<i>Contrast (40)</i>	Muy poca correlación
<i>Contrast (40)</i>	<i>Kurtosis (3)</i>	Poca Correlación
	<i>RP (17)</i>	Muy Correlacionada
	<i>ZSV (38)</i>	Muy poca correlación

Tabla 5. Tabla resumen del nivel de correlación entre las variables poco relacionadas con respecto a la variable más significativa.

Así, obtendríamos que solo 4 variables del total de 43 características basadas en textura estudiadas en el presente trabajo, podrían considerarse como biomarcadores útiles para la diferenciación entre glioblastoma y metástasis cerebral. Dado que poseen un mayor poder discriminatorio y no existen altas correlaciones entre ellas, estas son: *Variance\_GT*, *Kurtosis*, *ZSV* y *Contrast*.

## 6. CONCLUSIONES

Como ya se ha ido comentando varias veces a lo largo de este trabajo, a pesar de que las imágenes médicas supongan un gran avance y sean consideradas en muchos casos como la primera línea de diagnóstico, no siempre resultan lo suficientemente sensibles como para poder ser utilizadas como prueba definitiva a la hora de distinguir entre los tumores causados por glioblastoma de metástasis cerebrales.

A día de hoy, en muchas ocasiones se hace necesario recurrir a una biopsia del tumor con el fin de dar un diagnóstico seguro y fiable. Se trata de una prueba muy invasiva debido a las dificultades que desentraña la extracción de masa cerebral y los posibles perjuicios y peligrosidad que la acompañan. Es por ello, que cada vez más se investigan formas alternativas de obtener mayor cantidad de información acerca de una determinada patología, evitando el daño y detrimento causado al paciente.

A partir del análisis de texturas de imágenes de resonancia magnética se pretende obtener una mayor cantidad de información con la que ser capaces de discernir entre una patología y otra. Ello evitaría pruebas invasivas y peligrosas para el paciente aprovechando los recursos, puesto que no se necesitan un mayor número de pruebas, de forma relativamente rápida y sencilla.

La herramienta BTS&TAT diseñada en este trabajo pretende abarcar estos objetivos. Sus opciones de segmentación y de análisis de texturas, permiten la obtención de datos estadísticos y su posterior análisis para la detección de biomarcadores que puedan ser utilizados a la hora de distinguir entre glioblastoma y metástasis cerebral.

De un total de 43 texturas analizadas en este trabajo, 14 han resultado ser significativas sin la aplicación de correcciones y 2 aplicando la corrección de B&H. De todas ellas se ha estudiado el nivel de correlación existente entre las mismas, resultando muy pocas de ellas correlacionadas entre sí. No obstante, se pueden destacar 4 texturas muy interesantes que podrían servir como paso previo a la aplicación de clasificadores.

Además, se ha comprobado que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tamaños de los tumores para los dos grupos de pacientes (GBM y MTS) que forman parte de este estudio, por lo que los resultados obtenidos no se ven afectados por esta variable. Por otro lado, se ha estudiado la variabilidad de los resultados variando los niveles de gris, siendo esta nula. Cabría esperar que, al reducirse los niveles de gris, el resultado debería mejorar puesto que se reduce la SNR, sin embargo, en este estudio, la reducción de niveles de gris no supone ningún cambio en los resultados.

## 7. LÍNEAS FUTURAS

En el presente trabajo se han analizado estadísticamente un total de 43 texturas obtenidas a partir de técnicas estadísticas de primer, segundo y otros órdenes superiores. No obstante, se podría recurrir a otro tipo de métodos de extracción de características con el fin de obtener un conjunto de variables superior, pudiéndose así aumentar las posibilidades de encontrar biomarcodres útiles para la diferenciación entre gliobalstoma y metástasis cerebral.

El total de 14 texturas que han resultado significativas en este estudio podrían utilizarse en futuros trabajos de investigación como variables para la aplicación de clasificadores. Este punto resulta muy interesante puesto que, si estos consiguiesen un poder de predicción considerable, podrían ser utilizados como parte de los sistemas de ayuda al diagnóstico en la práctica clínica.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Anderson, F. a, Article, O., Bush, N. A. O., Chang, S. M., Berger, M. S., Duffau, H., ... Ross, A. (2015). Sensitivity and specificity of linear array intraoperative ultrasound in glioblastoma surgery: a comparative study with high field intraoperative MRI and conventional sector array ultrasound. *Neurosurgical Review*, 38(1), 1–8. <https://doi.org/10.3171/2015.6.JNS142651>
- Aoyama, H., Shirato, H., Tago, M., Nakagawa, K., Toyoda, T., Hatano, K., ... Kobashi, G. (2006). Stereotactic Radiosurgery Plus Whole-Brain Radiation Therapy vs Stereotactic Radiosurgery Alone for Treatment of Brain Metastases. *JAMA*, 295(21), 2483. <https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2483>
- Association, A. B. T. (2017). Metastatic Brain Tumors. *American Brain Tumor Association (ABTA)*, 1–24. Retrieved from [www.abta.org/secure/metastatic-brain-tumor.pdf](http://www.abta.org/secure/metastatic-brain-tumor.pdf)
- Babu, D. V., & Orton, D. T. (n.d.). Brain metastases-Radiopedia. Retrieved April 12, 2018, from <https://radiopaedia.org/articles/brain-metastases>
- Barnette, J. J., & Mclean, J. E. (2005). Type I Error Of Four Pairwise Mean Comparison Procedures Conducted As Protected And Unprotected Tests. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*, 4(2), 446–459. <https://doi.org/10.22237/jmasm/1130803740>
- BenSaïda Ahmed. (2009). Shapiro-Wilk and Shapiro-Francia normality tests. - File Exchange - MATLAB Central. Retrieved May 22, 2018, from <https://es.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/13964-shapiro-wilk-and-shapiro-francia-normality-tests?focused=3823443&tab=function>
- Bushong S.Carlyle, & Clarke Geoffrey. (2015). *Magnetic Resonance Imaging: Physical and Biological Principles - Stewart C Bushong, Geoffrey Clarke - Google Libros* (Four Editi). Retrieved from [https://books.google.es/books?id=OEkWBAQAQBAJ&pg=PA111&dq=magnetic+re+sonance+imaging+hardware&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwi6luzDgvnaAhVpL8AKHQQnAo4Q6AEIJzAA#v=onepage&q=magnetic resonance imaging hardware&f=false](https://books.google.es/books?id=OEkWBAQAQBAJ&pg=PA111&dq=magnetic+re+sonance+imaging+hardware&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwi6luzDgvnaAhVpL8AKHQQnAo4Q6AEIJzAA#v=onepage&q=magnetic%20resonance%20imaging%20hardware&f=false)
- Callicott, J., Ramsey, N. F., Tallent, K., Bertolino, A., Knable, M. B., Coppola, R., ... Weinberger, D. R. (1998). Functional Magnetic Resonance Imaging Brain Mapping in Psychiatry: Methodological Issues Illustrated in a Study of Working Memory in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 18(3), 186–196. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00096-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00096-1)
- Carlsson, S. K., Brothers, S. P., & Wahlestedt, C. (2014). Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. *EMBO Molecular Medicine*, 6(11), 1359–1370. <https://doi.org/10.15252/emmm.201302627>
- Choras, R. S. (2007). Image Feature Extraction Techniques and Their Applications for CBIR and Biometrics Systems. Retrieved from

<https://pdfs.semanticscholar.org/ef5c/d8abf6582886560b89e47793d277204fc734.pdf>

Constantinides, C. (2014). *Magnetic resonance imaging : the basics*. Retrieved from [https://books.google.es/books?id=JHTOBQAAQBAJ&pg=PA39&dq=fundamentals+of+resonance+magnetic&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjOz4iR\\_vjaAhXkAcAKHRkoD2IQ6AEINzAC#v=onepage&q=fundamentals+of+resonance+magnetic&f=false](https://books.google.es/books?id=JHTOBQAAQBAJ&pg=PA39&dq=fundamentals+of+resonance+magnetic&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjOz4iR_vjaAhXkAcAKHRkoD2IQ6AEINzAC#v=onepage&q=fundamentals+of+resonance+magnetic&f=false)

Costaridou, L. (2005). *Medical image analysis methods*. CRC Press/Taylor & Francis. Retrieved from [https://books.google.es/books?id=wUFb-RmQQ0IC&pg=PA124&lpg=PA124&dq=Neighborhood+Gray-Tone+Difference+Matrix&source=bl&ots=JwV\\_LKoNm5&sig=yV1P\\_Ma7LjBbKGjbl6pvWPIWPvg&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwj-h6iBjOnaAhWI3FMKHefNBn44FBD0AQhLMAU#v=onepage&q=Neighborhood+Gray](https://books.google.es/books?id=wUFb-RmQQ0IC&pg=PA124&lpg=PA124&dq=Neighborhood+Gray-Tone+Difference+Matrix&source=bl&ots=JwV_LKoNm5&sig=yV1P_Ma7LjBbKGjbl6pvWPIWPvg&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwj-h6iBjOnaAhWI3FMKHefNBn44FBD0AQhLMAU#v=onepage&q=Neighborhood+Gray)

Davis, M. E. (2016). HHS Public Access. *Clin J Oncol Nurs*, 20(5), 1–14. <https://doi.org/10.1188/16.CJON.S1.2-8.Glioblastoma>

Definición de metástasis - Diccionario de cáncer - National Cancer Institute. (n.d.). Retrieved May 22, 2018, from <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/metastasis>

Díaz, P., Org, S. S., Fernández, P., & Org, S. S. (2003). Investigación: Cálculo del poder estadístico de un estudio Cálculo del poder estadístico de un estudio, 7. Retrieved from [https://www.fisterra.com/mbe/investiga/poder\\_estadistico/poder\\_estadistico2.pdf](https://www.fisterra.com/mbe/investiga/poder_estadistico/poder_estadistico2.pdf)

Durmo, F., Lätt, J., Rydelius, A., Engelholm, S., Kinhult, S., Askaner, K., ... Sundgren, P. C. (2018). Brain Tumor Characterization Using Multibiometric Evaluation of MRI. *Tomography: A Journal for Imaging Research*, 4(1), 14–25. <https://doi.org/10.18383/j.tom.2017.00020>

Groppe David. (2010a). Benjamini & Hochberg procedure for a set of statistical tests.

Groppe David. (2010b). Bonferroni-Holm Correction for Multiple Comparisons - File Exchange - MATLAB Central. Retrieved May 22, 2018, from <https://es.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/28303-bonferroni-holm-correction-for-multiple-comparisons?focused=5246998&tab=function>

Ha, S., Choi, H., Cheon, G. J., Kang, K. W., Chung, J.-K., Kim, E. E., & Lee, D. S. (2014). Autoclustering of Non-small Cell Lung Carcinoma Subtypes on (18)F-FDG PET Using Texture Analysis: A Preliminary Result. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(4), 278–286. <https://doi.org/10.1007/s13139-014-0283-3>

Hardesty, D. A., & Nakaji, P. (2016). The Current and Future Treatment of Brain Metastases. *Frontiers in Surgery*, 3(May), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00030>

Hollander, M., Pledger, G., & Lin, P.-E. (1974). *Robustness of the Wilcoxon Test to a Certain Dependency Between Samples*. *The Annals of Statistics* (Vol. 2). Institute of



- Mathematical Statistics. <https://doi.org/10.2307/2958391>
- Jäkel, S., & Dimou, L. (2017). Glial Cells and Their Function in the Adult Brain: A Journey through the History of Their Ablation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *11*, 24. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00024>
- Kolakshyapati, M., Adhikari, R. B., Karlowee, V., Takayasu, T., Nosaka, R., Amatya, V. J., ... Yamasaki, F. (2018). Nonenhancing peritumoral hyperintense lesion on diffusion-weighted imaging in glioblastoma: a novel diagnostic and specific prognostic indicator. *Journal of Neurosurgery*, *128*(3), 667–678. <https://doi.org/10.3171/2016.10.JNS161694>
- Larroza Andrés, & Ruiz Silvia. (2016). pencilROI - File Exchange - MATLAB Central. Retrieved May 22, 2018, from <https://es.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/50567-pencilroi>
- Lu, Y.-B., Franze, K., Seifert, G., Steinhäuser, C., Kirchhoff, F., Wolburg, H., ... Reichenbach, A. (2006). Viscoelastic properties of individual glial cells and neurons in the CNS. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(47), 17759–17764. <https://doi.org/10.1073/pnas.0606150103>
- Lustgarten Dr.Leonardo. (2014). Glioblastoma Multiforme (Astrocitoma Grado Iv). Retrieved May 22, 2018, from <http://www.leonardolustgarten.com/glioblastoma-multiforme-astrocitoma-grado-iv/>
- Mark S.Nixon, & Alberto S.Aguado. (2002). *Feature Extraction and Image Processing* (First edit). Great Britain. Retrieved from <https://www.ppgia.pucpr.br/~facon/ComputerVisionBooks/2002FeatureExtractionAndImageProcessing.pdf>
- Materka, A. (2004). Texture analysis methodologies for magnetic resonance imaging. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *6*(2), 243–250. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033841>
- McDonald J.H. (2015). Multiple comparisons - Handbook of Biological Statistics. Retrieved May 22, 2018, from <http://www.biostathandbook.com/multiplecomparisons.html>
- Peng, D. (2016). World ' s largest Science , Technology & Medicine Open Access book publisher c. *Agricultural and Biological Sciences Grain Legumes*. <https://doi.org/10.5772/711>
- Presutti, M. (2004). LA MATRIZ DE CO-OCURRENCIA EN LA CLASIFICACIÓN MULTIESPECTRAL: TUTORIAL PARA LA ENSEÑANZA DE MEDIDAS TEXTURALES EN CURSOS DE GRADO UNIVERSITARIO. Tema do Trabalho: Recursos Didáticos para o Ensino de Sensoriamento Remoto. Retrieved from [http://www3.inpe.br/unidades/cep/atividadescep/jornada/programa/t-9\\_trab\\_27.pdf](http://www3.inpe.br/unidades/cep/atividadescep/jornada/programa/t-9_trab_27.pdf)
- Reinaldo, A. S. (2015). *Revista mexicana de cardiología*. *Revista mexicana de cardiología* (Vol. 26). La Asociación. Retrieved from [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0188-](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-)

21982015000100009

- Shapiro and Stockman. (2000). *Computer Vision (Chapter 7)*. Retrieved from <https://courses.cs.washington.edu/courses/cse576/book/ch7.pdf>
- Shapiro, S. S., & Wilk, M. B. (1965). *An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples)*. *Biometrika* (Vol. 52). Oxford University Press/Biometrika Trust. <https://doi.org/10.2307/2333709>
- Squibb, B., Consulting, O., Carga, L., Espa, E., Espa, S., Espa, E., ... Cl, H. (2018). El coste total del cáncer para el SNS se estima en 7.168 millones, 5–6.
- The MathWorks, I. (2018). Libros de texto de Cleve Moler - MATLAB & Simulink. Retrieved May 22, 2018, from <https://es.mathworks.com/moler.html>
- Thibault, G. (2006). Size Zone Matrix - SZM | Guillaume THIBAULT. Retrieved May 22, 2018, from <http://thibault.biz/Research/ThibaultMatrices/GLSZM/GLSZM.html>
- Vallières, M., Freeman, C. R., Skamene, S. R., & El Naqa, I. (2015a). A radiomics model from joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities. *Physics in Medicine and Biology*, *60*(14), 5471–5496. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/14/5471>
- Vallières, M., Freeman, C. R., Skamene, S. R., & El Naqa, I. (2015b). Definition of texture features, *V*, 1–9.
- Villanueva-Meyer, J. E., Barajas, R. F., Mabray, M. C., Chen, W., Shankaranarayanan, A., Koon, P., ... Cha, S. (2017). Differentiation of brain tumor-related edema based on 3D T1rho imaging. *European Journal of Radiology*, *91*, 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.03.022>
- World Health Organisation. (2016). Index @ Apps.Who.Int. Retrieved from [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)





UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

# DOCUMENTO

# PRESUPUESTO

DESARROLLO DE UN BIOMARCADOR BASADO EN EL ANÁLISIS DE  
VARIABLES ESTADÍSTICAS PARA LA DIFERENCIACIÓN DE  
GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL  
ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA  
MAGNÉTICA

AUTOR: NOELIA LÓPEZ PÉREZ

TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ

Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universitat Politècnica de València

COTUTOR: SILVIA RUIZ ESPAÑA

Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universitat Politècnica de València

CURSO 2017-2018

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

---

# ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1.	INTRODUCCIÓN.....	86
2.	CUADRO DE PRECIOS MANO DE OBRA.....	87
3.	CUADRO DE PRECIOS MATERIAL.....	87
4.	CUADRO DE PRESUPUESTOS PARCIALES.....	87
4.1.	<i>Planificación y seguimiento del proyecto.....</i>	87
4.2.	<i>Programación del Software BTS&amp;TAT.....</i>	87
4.3.	<i>Análisis y evaluación de los resultados.....</i>	88
4.4.	<i>Redacción y defensa del TFG.....</i>	88
5.	CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS.....	89
6.	CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS.....	90
7.	PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN POR CONTRATA.....	92

# 1. INTRODUCCIÓN

En este documento del proyecto se desarrollará de forma desglosada cada una de las inversiones económicas necesarias para el desarrollo y la ejecución de este TFG. En este estudio participan dos figuras básicas como mano de obra, por una parte, un ingeniero biomédico junior con un sueldo anual de 22.000 € (aproximadamente 1500 € mensuales). Y por la otra, un ingeniero como supervisor y tutor del presente trabajo con un salario aproximado de 45.000 € anuales.

Si restamos a los 365 días que tiene el año, los 104 días correspondientes a fines de semana, 22 días hábiles de vacaciones (2.5 días por mes trabajado) y 12 días festivos, tenemos un total de 227 días efectivos de trabajo anual. Con una jornada laboral de 8 horas diarias normal, tenemos un total de 1816 horas de trabajo anuales. Por lo que, si dividimos el salario tanto del ingeniero junior como del ingeniero supervisor, por el número de horas de trabajo anuales tenemos:

- $22.000\text{€}/1816\text{ h} = 12.114\text{ €/h}$  para el ingeniero junior
- $45.000\text{ €/}1816\text{ h} = 24.77\text{ €/h}$  para el ingeniero supervisor

En lo que se refiere a los materiales empleados para el desarrollo de este proyecto, no se ha tenido en cuenta su valor de compra, sino que se les ha aplicado un factor de amortización a cada uno, teniendo en cuenta la duración del proyecto (5 meses) y la vida útil estimada para cada producto.

Se debe tener en cuenta que los precios de los materiales se presentan sin cargos de IVA, por lo que este será aplicado sobre el presupuesto de ejecución por contrata, se aplicará un 21% de IVA tal y como establece la Agencia Tributaria. A la suma total correspondiente a los distintos costes que entrañan la ejecución de cada una de las partes que compone este trabajo, se le aplica un 13% en concepto de gastos generales y un 6% de beneficio industrial.

## 2. CUADRO DE PRECIOS MANO DE OBRA

Nº	Código	Denominación de la mano de obra	Precio	Horas	Total
1	MO. IBJ	Ingeniero Biomédico Junior	12.114 €/h	500 h	6057 €
2	MO. IS	Ingeniero Supervisor y Tutor del trabajo realizado por el Ingeniero Junior	24.77 €/h	25 h	619.25 €
<b>Total Mano de Obra:</b>					<b>6676.25 €</b>

## 3. CUADRO DE PRECIOS MATERIAL

Nº	Código	Denominación de los materiales	Precio	Cantidad	F.Amort.	Total
1	M. PC	Ordenador Portátil ASUS F550D con tarjeta gráfica AMD Radeon™ HD 8670M de 2GB, 1TB y 15.6''	588 €	1u	5/60	49 €
2	M.MO16	Microsoft Office 2016	123.14 €	1u	5/48	12.83 €
3	M.M17	MATLAB R2017b	2000 €	1u	5/48	208.33 €
4	M.IMP	Impresión TFG	0.04 €	75 u	--	3 €
5	M.ENC	Encuadernación TFG	4 €	1u	--	4 €
<b>Total Maquinaria:</b>						<b>277.16 €</b>

## 4. CUADRO DE PRESUPUESTOS PARCIALES

### 4.1. Planificación y seguimiento del proyecto

Nº	Ud	Denominación	Cantidad	Precio	Total
1.1	h	Reuniones para el establecimiento del proyecto y planificación de las actividades	2	36.88 €	73.77 €
1.2	h	Revisión bibliográfica del estado del arte en diagnóstico de GBM y MTS	120	12.11 €	1453.2 €
1.3	u	Reuniones para el seguimiento de las actividades del proyecto	8	36.88 €	295.04 €
<b>Total presupuesto parcial nº1:</b>					<b>1822.01 €</b>

### 4.2. Programación del Software BTS&TAT

Nº	Ud	Denominación	Cantidad	Precio	Total
2.1	u	Instalación programas y manejo	1	221.16 €	221.16 €
2.2	h	Diseño del programa	100	12.11 €	1211 €
2.3	h	Programación	240	12.11 €	2906.4 €
2.4	h	Búsqueda y pruebas	30	12.11 €	363.3 €
<b>Total presupuesto parcial nº2:</b>					<b>4701.86 €</b>



**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

*4.3. Análisis y evaluación de los resultados*

<b>Nº</b>	<b>Ud</b>	<b>Denominación</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio</b>	<b>Total</b>
3.1	h	Segmentación de las imágenes	12.5	24.77 €	309.63 €
3.2	h	Análisis de Texturas	0.25	12.11 €	3.03 €
3.3	h	Evaluación y presentación de los resultados	30	12.11 €	363.3 €
<b>Total presupuesto parcial nº3:</b>					<b>675.96 €</b>

*4.4. Redacción y defensa del TFG*

<b>Nº</b>	<b>Ud</b>	<b>Denominación</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio</b>	<b>Total</b>
4.1	h	Redacción del proyecto	100	12.11 €	1211 €
4.2	h	Revisión y corrección del TFG	8	24.77 €	198.16 €
4.3	u	Impresión y encuadernación	1/75	4/0.04€	7 €
4.4	h	Preparación de la defensa	30	12.11 €	363.3 €
<b>Total presupuesto parcial nº4:</b>					<b>1779.46 €</b>

## 5. CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS

Nº	Ud	Denominación	Importe	
			En cifras (€)	En letras (€)
<b>1. Planificación y Seguimiento del Proyecto</b>				
1.1	h	Reuniones para el establecimiento del proyecto y planificación de las actividades	36.88	Treinta y seis euros con ochenta y ocho céntimos
1.2	h	Revisión bibliográfica del estado del arte en diagnóstico de GBM y MTS	12.11	Doce euros con once céntimos
1.3	u	Reuniones para el seguimiento de las actividades del proyecto	36.88	Treinta y seis euros con ochenta y ocho céntimos
<b>2. Programación del software BTS&amp;TAT</b>				
2.1	u	Instalación de programas y manejo	221.16	Doscientos veintiún euros con dieciséis céntimos
2.2	h	Diseño del programa	12.11	Doce euros con once céntimos
2.3	h	Programación	12.11	Doce euros con once céntimos
2.4	h	Búsqueda y pruebas	12.11	Doce euros con once céntimos
<b>3. Análisis y evaluación de los resultados</b>				
3.1	h	Segmentación de las imágenes	24.77	Veinticuatro euros con setenta y siete euros
3.2	h	Análisis de Texturas	12.11	Doce euros con once céntimos
3.3	h	Evaluación y presentación de los resultados	12.11	Doce euros con once céntimos
<b>4. Redacción y defensa del TFG</b>				
4.1	h	Redacción del proyecto	12.11	Doce euros con once céntimos
4.2	h	Revisión y Corrección del TFG	24.77	Veinticuatro euros con setenta y siete euros
4.3	u	Impresión y encuadernación	7 €	Siete euros
4.4	h	Preparación de la defensa	12.11	Doce euros con once céntimos

## 6. CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS

Nº	Ud	Denominación	Total
<i>1. Planificación y Seguimiento del Proyecto</i>			
<b>1.1</b>	<b>h</b>	<b>Reuniones para el establecimiento del proyecto y planificación de las actividades</b>	
	MO.IBJ	1 h Ingeniero Biomédico Junior	12.11 €/h
	MO.IS	1 h Ingeniero Supervisor	24.77 €/h
		<b>Precio total por h</b>	<b>36.88 €</b>
<b>1.2</b>	<b>h</b>	<b>Revisión bibliográfica del estado del arte en diagnóstico de GBM y MTS</b>	
	MO.IBJ	120 h Ingeniero Biomédico Junior	12.11 €/h
		<b>Precio total por h</b>	<b>1453.2 €</b>
<b>1.3</b>	<b>u</b>	<b>Reuniones para el seguimiento de las actividades del proyecto</b>	
	MO.IBJ	8 h Ingeniero Biomédico Junior	12.11 €/h
	MO.IS	8 h Ingeniero Supervisor	24.77 €/h
		<b>Precio total por h</b>	<b>295.04 €</b>
<i>2. Programación del software BTS&amp;TAT</i>			
<b>2.1</b>	<b>u</b>	<b>Instalación de Programas y manejo</b>	
	MO. IBJ	2 h Ingeniero Biomédico Junior	12.11 €/h
	M. PC	1 u Ordenador Portátil ASUS F550D	49 €/u
	M.MO16	1 u Microsoft Office 2016	12.83 €/u
	M.M17	1 u MATLAB R2017b	208.33 €/u
		<b>Precio total por h</b>	<b>294.38 €</b>
<b>2.2</b>	<b>h</b>	<b>Diseño del programa</b>	
	MO. IBJ	100 h Ingeniero Biomédico Junior	12.11 €/h
		<b>Precio total por h</b>	<b>1211 €</b>
<b>2.3</b>	<b>h</b>	<b>Programación</b>	
	MO.IBJ	240 h Ingeniero Biomédico Junior	12.11 €/h
		<b>Precio total por h</b>	<b>2906.4 €</b>
<b>2.4</b>	<b>h</b>	<b>Búsqueda y pruebas</b>	
	MO.IBJ	27 h Ingeniero Biomédico Junior	12.11 €/h
	MO.IS	3 h Ingeniero Supervisor	24.77 €/h
		<b>Precio total por h</b>	<b>401.28 €</b>

**BIOMARCADOR PARA LA DIFERENCIACIÓN DE GLIOBLASTOMAS Y METÁSTASIS CEREBRALES A PARTIR DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS EN IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

Nº	Ud	Denominación	Total
----	----	--------------	-------

*3. Análisis y evaluación de los resultados*

<b>3.1</b>	<b>h</b>	<b>Segmentación de las imágenes</b>	
		MO.IS            12.5 h            Ingeniero Biomédico Junior            24.77 €/h	309.63 €
		<b>Precio total por h</b>	<b>309.63 €</b>
<b>3.2</b>	<b>h</b>	<b>Análisis de Texturas</b>	
		MO.IBJ            0.25 h            Ingeniero Biomédico Junior            12.11 €/h	3.03 €
		<b>Precio total por h</b>	<b>3.03 €</b>
<b>3.3</b>	<b>h</b>	<b>Evaluación y presentación de los resultados</b>	
		MO.IBJ            30 h            Ingeniero Biomédico Junior            12.11 €/h	363.3 €
		<b>Precio total por h</b>	<b>363.3 €</b>

*4.Redacción y defensa del TFG*

<b>4.1</b>	<b>h</b>	<b>Redacción del proyecto</b>	
		MO.IBJ            100 h            Ingeniero Biomédico Junior            12.11 €/h	1211 €
		<b>Precio total por h</b>	<b>1211€</b>
<b>4.2</b>	<b>h</b>	<b>Revisión y Corrección del TFG</b>	
		MO. IS            8 h            Ingeniero Supervisor            24.77 €/h	198.16 €
		<b>Precio total por h</b>	<b>198.16 €</b>
<b>4.3</b>	<b>u</b>	<b>Impresión y encuadernación</b>	
		M.ENC            1 u            Encuadernación del TFG            4 €/u	4 €
		M.IMP            75 u            Impresión del TFG            0.04 €/u	3 €
		<b>Precio total por h</b>	<b>7 €</b>
<b>4.4</b>	<b>h</b>	<b>Preparación de la defensa</b>	
		MO.IBJ            30 h            Ingeniero Biomédico Junior            12.11 €/h	363.3 €
		<b>Precio total por h</b>	<b>363.3 €</b>

## 7. PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN POR CONTRATA

<b>Capítulo</b>	<b>Importe (€)</b>
Capítulo 1. Planificación y seguimiento del proyecto	1785.12 €
Capítulo 2. Programación del software BTS&TAT	4813.06 €
Capítulo 3. Análisis y evaluación de los resultados	675.96 €
Capítulo 4. Redacción y defensa del TFG	1779.46 €
<b><i>Presupuesto de ejecución material</i></b>	<b>9053.6 €</b>
Gastos Generales (13%)	1176.97 €
Beneficio Industrial (6%)	543.22 €
<b><i>Suma</i></b>	<b>10773.79 €</b>
IVA (21%)	2262.50 €
<b><i>Presupuesto de ejecución por contrata</i></b>	<b>13036.29 €</b>

El presupuesto de ejecución por contrata asciende a la cantidad de **trece mil treinta y seis euros con veintinueve céntimos**.